

Tecnología para rehabilitación basada en imaginería motora y realimentación sensorial

Tabernig, Carolina

Autores: Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta provincial 11, Km 10, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.

Contacto: ctabernig@bioingenieria.edu.ar

Resumen

Dentro de las estrategias rehabilitadoras para personas con secuelas de accidentes cerebro- vasculares (ACV) se encuentra la realidad virtual y la estimulación eléctrica funcional (FES) que logra o asiste el movimiento a través de la aplicación de estímulos eléctricos a nervios mixtos o a nervios sensitivos para evocar el reflejo de retirada (RR). Las interfaces cerebro-computadora (BCI) registran el electroencefalograma (EEG) y activan actuadores que brindan realimentación sensorial al usuario; y que podrían facilitar procesos neuro-plásticos. Durante la imaginación o intención motora (IM) se produce la desincronización de los ritmos sensoriomotores (ERD) del EEG.

En este proyecto se caracterizó el comportamiento de la ERD en personas con y sin secuelas de ACV, comprobó que a pesar de la lesión cerebral se puede identificar ERD. Se desarrollaron actuadores basados en realidad virtual e interfaces para los estimuladores FES y BCIs basadas en ERD que los comandaban. Mediante un estudio preclínico se comprobó la eficacia terapéutica del uso de un sistema integrado basado en BCI+FES para la recuperación motora del miembro superior de pacientes post-ACV. Por último, dado que la activación del RR involucra al sistema nociceptivo, se estudió si su evocación por FES afectaba a la ERD posterior al mismo, comprobó que es factible su uso en sistemas BCI.

Palabras clave: interfaces cerebro-computadora, imaginería motora, realidad virtual, estimulación eléctrica, accidente cerebro-vascular.

Introducción

Los accidentes cerebro-vasculares (ACV) causan la pérdida repentina de la función neurológica por la interrupción del suministro de sangre al cerebro, provocando secuelas de hemiplejías (parálisis de uno de los hemisferios corporales) o hemiparesias (debilidad en los miembros de todo un lado corporal). Es la principal causa de discapacidad física en los países desarrollados así como en los países en desarrollo, y es una de las principales causas de muerte (OMS, 2017). La ocurrencia de un ACV isquémico es más alta que la del ACV hemorrágico; presentando ambos una gama amplia de secuelas (Murphy y Corbett, 2009); motivos que han llevado a los investigadores clínicos a la búsqueda de nuevos métodos para paliar o restaurar la función motora perdida o disminuida.

En este sentido, durante los últimos años se ha reportado evidencia acerca de la capacidad de adaptación y aprendizaje del sistema nervioso (SN), observada luego de una lesión medular o cerebral, denominada plasticidad neuronal o neuroplasticidad (Wolpaw y Tennissen, 2001; Murphy y Corbett, 2009). La neuroplasticidad es el mecanismo por el cual el cerebro sano codifica la experiencia y aprende nuevos comportamientos. Es también el mecanismo por el cual el cerebro dañado reaprende el comportamiento perdido en respuesta a un proceso de rehabilitación (Kleim, 2008). Ante un ACV la neuroplasticidad le permite al SN reorganizar sus conexiones, y por ende sus funciones, en respuesta a un entrenamiento determinado con el fin de restablecer, en alguna medida, la función motora. Los mecanismos mediante los cuales se produce son complejos y aún no se comprenden por completo (van Dokkum, Ward y Laffont, 2015). Sin embargo existe evidencia de que la realización de terapias de rehabilitación puede influenciar estos mecanismos de plasticidad neuronal y de esta forma mejorar la recuperación de la función motora a través del re-aprendizaje motor (Fridman, 2008).

Esta capacidad de adaptación y aprendizaje del SN ha promovido el desarrollo de tecnologías para rehabilitación que facilitan la reorganización funcional luego de una lesión medular o cerebral (Jiping He, Chaolin Ma y Herman, 2008). En este sentido, distintas terapias de rehabilitación generan estímulos sensoriales y motores a través de la repetición de movimientos y su incorporación a las actividades de la vida diaria; favoreciendo la plasticidad del SN dependiente de la actividad (Malouin y Richards, 2010; O'Dell, Lin y Harrison, 2009). Estas estrategias de rehabilitación pueden ser encaradas desde el SN Periférico (SNP) o desde el SN central (SNC).

Dentro de las estrategias que se encaran desde el SNP se encuentra la estimulación eléctrica funcional (FES, del inglés *Functional Electrical Stimulation*) que logra o asiste el movimiento del miembro afectado a través de la aplicación de estímulos eléctricos a nervios mixtos eferentes para la activación directa de las unidades motoras o a sensitivos aferentes para evocar el reflejo de retirada (RR). La FES es una técnica de neuro-rehabilitación que se aplica para la restitución de la funcionalidad perdida de miembros paralizados. Plantea el comando voluntario por parte del paciente de un estimulador eléctrico de características especiales para la activación del sistema neuromuscular afectado. El estímulo eléctrico excita las unidades motoras responsables de las contracciones musculares funcionales deseadas. En pacientes con secuelas de ACV se la usa en miembro superior para restaurar la prensión o liberación de objetos y en miembro inferior para lograr la dorsiflexión del pie caído mediante la estimulación eléctrica del nervio ciático poplíteo externo durante la fase de balanceo de la marcha (Cheryl y Popovic, 2008; Doucet, Lam y Griffin, 2012).

Para miembro inferior, la terapia FES basada en el RR se sustenta en la ejercitación intensiva de la marcha sincronizada con la activación del RR que asiste la iniciación y ejecución de la fase de balanceo (Spaich et al., 2006). La marcha de individuos hemiparéticos que emplearon esta técnica de rehabilitación mostró más mejoría, y también perduró a largo plazo, que la de aquellos que no la utilizaron sugiriendo que posiblemente hayan ocurrido cambios plásticos en el SNC como consecuencia de la terapia empleada (Spaich et al., 2014).

Para encarar la rehabilitación desde la activación del SNC pueden utilizarse las interfaces cerebro-computadora (BCI, del inglés *Brain Computer Interface*) (Daly y Wolpaw, 2008; Millán *et al.*, 2010) que pueden sustituir la pérdida de señales eferentes permitiendo a las personas interactuar con su entorno a través de la electroencefalografía (EEG) (Birbaumer, 2006). De manera más amplia, una BCI integra un *Sistema BCI* que puede definirse como: “Un sistema que registra la actividad del SNC y la convierte en una salida artificial que reemplaza, restaura, aumenta, suplementa o mejora la salida natural del SNC y por lo tanto cambia las interacciones presentes entre el SNC y su entorno externo o interno” (Wolpaw y Wolpaw, 2012).

Según Gentiletti, Tabernig y Acevedo (2009), y tal como se muestra en la Figura 1, los componentes principales de un *Sistema BCI* son:

- Usuario: es la persona que controla el dispositivo conectado a la BCI y quien modifica intencionalmente su estado cerebral con el objetivo de generar la señal de comando.
- Electrodo: su función es la de sensar la actividad eléctrica cerebral del usuario.
- Adquisición y acondicionamiento: en este bloque adquiere, amplifica y filtra la señal de EEG sensada.
- Extracción de Características: transforma la señal acondicionada en valores de características, intentando captar en sus variaciones al mecanismo neurológico subyacente.
- Clasificación: asigna las señales eléctricas registradas (o sus características extraídas) correspondientes a un determinado estado cerebral del usuario, con una determinada salida (usualmente discreta) que será aplicada a la interfaz de control y que constituye la señal de comando.
- Interfaz de Control: traduce las señales lógicas de control en señales semánticas de control que son apropiadas para el tipo particular de dispositivo a controlar.
- Controlador: traduce las señales semánticas de control provenientes del clasificador/traductor en las señales físicas de control requeridas por el dispositivo.
- Dispositivo: es el actuador, software o hardware, que es comandado por la BCI. Este actuador puede producir, asistir o simular un movimiento y/o brindar solo información sensorial, cerrando el lazo a través de la activación de distintas aferencias sensoriales.
- Medio Ambiente Operativo: ambiente físico que rodea al usuario y que involucra elementos tales como paredes, pisos, objetos, luz, temperatura ambiente, ruido, etc.

La realimentación brindada por una BCI puede clasificarse como intrínseca o extrínseca. Se entiende por realimentación intrínseca a la información sensorial asociada con el movimiento y percibida por una persona al realizar el mismo. Esta información puede ser percibida por medio de los diferentes procesos sensoriales como la visión, propiocepción, tacto, presión y audición. La realimentación extrínseca se refiere a la información que la persona recibe de una fuente externa (por ej.: terapeuta, animación computarizada) la cual le permite conocer cuál ha sido su desempeño en la realización del movimiento que intentó realizar (van Vliet y Wulf, 2006; Levin *et al.*, 2012 ; Sigrist *et al.*, 2013).

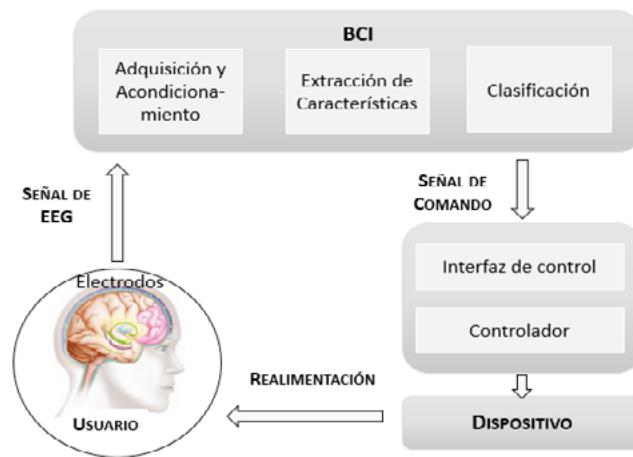


Figura 1: Diagrama en bloques de un Sistema BCI.

Los electrodos que registran el EEG proveniente de la actividad cerebral del usuario, el bloque de adquisición de adquisición y acondicionamiento, el de extracción de características y el clasificador que genera la señal de comando, la cual es transferida a los bloques que realizan la interfaz y el control con el dispositivo actuador. Éste finalmente brinda realimentación al usuario activando distintas aferencias sensoriales.

Daly y Wolpaw (2008) propusieron dos tipos de estrategias de rehabilitación basadas en BCI para promover la neuroplasticidad desde el SNC, tal como se muestra en la Figura 2. En la primera de ellas (Figura 2 (a)), se traducen las características extraídas del EEG en la acción de un dispositivo (por ejemplo, el movimiento del cursor) y se usa esa acción como realimentación para entrenar a los pacientes en producir una actividad cerebral determinada, generalmente asociada a la modulación de los ritmos sensoriomotores del EEG (SMR, del inglés *Sensory Motor Rhythms*) (Niedermeyer, Chang y Schomer, 2011). La hipótesis es que la plasticidad que induce esta actividad restablecerá la función del SNC y, por lo tanto, mejorará el control motor (o tenderá a ello). La realimentación brindada al usuario es del tipo extrínseca.

La segunda estrategia mostrada en la Figura 2 (b), utiliza características específicas de la actividad cerebral para activar un dispositivo que ayuda al movimiento, que puede compensar el deterioro del control neuromuscular del paciente durante las tareas motoras. La hipótesis es que, al mejorar la función motora, esta ayuda producirá una entrada sensorial que induce la plasticidad del SNC resultando en el restablecimiento de un control motor. La realimentación brindada al usuario es intrínseca ya que es brindada por las aferencias sensoriales presentes durante la ejecución de las tareas motoras.

La primera estrategia apunta a normalizar la actividad cerebral a través de información sensorial brindada por el dispositivo con la expectativa de que esto vaya acompañado de una mejor función motora, mientras que la segunda estrategia utiliza la actividad cerebral para ayudar a la práctica de un mejor control neuromuscular con la expectativa de que la entrada sensorial (propioceptiva y visual) producida por la propia función motora inducirá plasticidad y mejorará el control neuromuscular. En ambos casos la información sensorial llega al SNC y cierra el lazo con el usuario. Se busca de esta manera contribuir a la restauración del movimiento voluntario ©.

Para implementar estas estrategias rehabilitadoras basadas en BCIs no invasivas puede emplearse el paradigma conocido como Imaginación o Intención Motora que aborda la detección de los cambios que ocurren en los SMR cuando se imaginan/intentan o realizan movimientos (Jeannerod, 1995). En particular, la desincronización y la sincronización relacionadas a eventos (ERD y ERS, del inglés *Event Related Desynchronization* o *Event Related Synchronization*, respectivamente), son dos tipos de cambios en la actividad cerebral registrada sobre las áreas sensorimotoras y motoras suplementarias en respuesta a

la imaginación/intención o realización de movimientos o la visualización del accionar de una persona con el deseo de imitarlo, entre otros (Jeannerod y Decety, 1995) (Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999). La imaginación motora produce ERD, la cual se evidencia por el decremento de la amplitud de los SMR μ o β del EEG. (Neuper y Pfurtscheller, 2010)

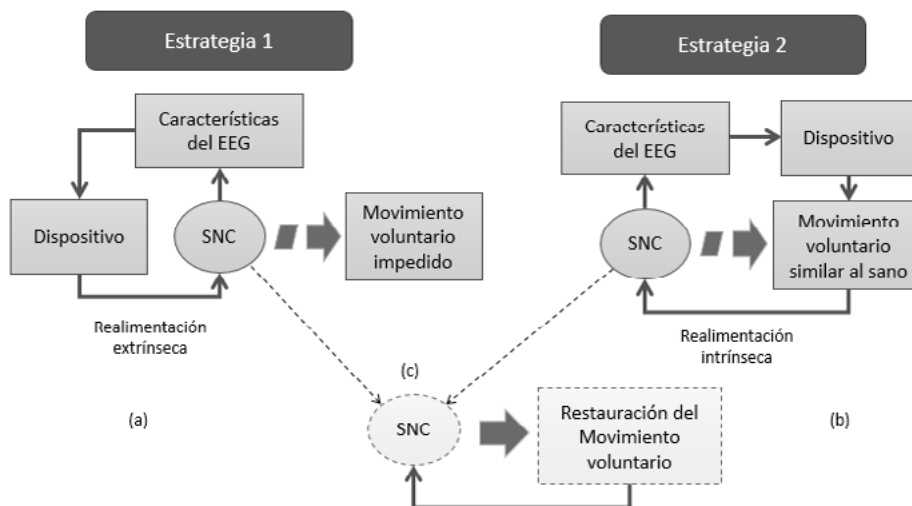


Figura 2: Estrategias basadas en BCI para promover la neuroplasticidad del SNC.

el dispositivo brinda información al usuario para que controle su actividad cerebral de manera de cumplir con un objetivo (b) el dispositivo realiza o asiste la realización del movimiento y es el propio movimiento el que provee de información sensorial al usuario. (c) En ambos casos la información sensorial llega al SNC y cierra el lazo con el usuario, intentando contribuir a la restauración del movimiento voluntario. Modificado de Daly y Wolpaw (2008).

Las personas con secuelas de ACV suelen presentar dificultades en el control motor, por lo cual la orden motora se convierte en un intento motor. Además, en las terapias de neuro-rehabilitación es más conveniente trabajar con el intento motor que con la imaginación motora ya que se estimula a que el paciente trabaje y refuerce la función motora residual, no impidiendo que la ejercite; por lo tanto en este proyecto se trabajó con el intento motor en personas con secuelas de ACV o en el intento motor simulado (imaginación motora) en personas sanas sin secuelas de ACV.

En este sentido, son escasos los reportes del comportamiento de la ERD en personas con secuelas de ACV ante consignas de IM y pocos los estudios clínicos que implementaron las estrategias presentadas en la Figura 2 (b), es decir con realimentación intrínseca. En este último aspecto, se han reportado efectos significativos del empleo de una BCI basada en IM para comandar una ortesis o asistencia robótica (Ramos-Murguialday et al., 2013; Ang et al., 2014; Frolov et al., 2017). Antelis et al. (2017) demostraron la factibilidad de emplear la ERD de los SMR de la corteza motora ipsilateral sana para la decodificación continua de la IM de personas con ACV y Bundy et al. (2017) reportaron el potencial uso terapéutico de una BCI también basada en la modulación de los SRM del hemisferio sano para el control de un exoesqueleto en miembro superior. Solo unos pocos autores describieron, y en reporte de casos de pacientes aislados, la aplicación exitosa de BCI y FES para controlar el movimiento de prensión de la mano paralizada (Buch et al., 2012; Cho et al., 2017; Lupu et al., 2018) o la dorsiflexión del pie (Do et al., 2011); o reportaron resultados preliminares en congresos (Leeb et al., 2016) o se encuentran en la etapa de incorporación de pacientes^{1,2}, o fueron realizados en pacientes agudos (Li et al., 2013) y/o en combinación con otras terapias (Taehoon, Seongsik y Byounghee, 2016); pero un estudio clínico que evalúe su eficacia como terapia única para la recuperación motora del miembro superior de pacientes crónicos

1. <http://www.recoverix.at>

2. <http://www.moregrasp.eu/>

con secuelas de ACV no se había reportado.

Tampoco se encontraron estudios que utilicen el RR como alternativa para producir o asistir el movimiento afectado luego de una lesión del SNC y que fuera disparado por una BCI basada en ERD. Para la evocación del RR en miembro inferior es necesario estimular eléctricamente la planta del pie con amplitudes que pueden causar dolor o molestia (Andersen et al., 1999b). Sin embargo, no hay reportes acerca del efecto que esta estimulación tiene en el próximo intento de desincronización ni si esa capacidad de desincronización cambia luego de recibir estimulación eléctrica de intensidad suficiente para producir un movimiento reflejo de retirada; por lo cual fue necesario analizar dicha relación como aporte a un estudio de factibilidad de uso del RR para cerrar el lazo de un sistema BCI.

Por lo cual el objetivo propuesto para el Proyecto fue el de “Desarrollar y evaluar herramientas terapéuticas para neuro-rehabilitación que integren los comandos neuronales activados durante la preparación o intención de movimiento con información sensorial relacionada al mismo”, el cual se cumplió en su totalidad. El proyecto se desarrolló en cuatro etapas: una exploratoria inicial acerca del comportamiento de la ERD, una de desarrollo de las BCI, un estudio preclínico en pacientes y un estudio experimental sobre el efecto del RR sobre la ERD posterior a su evocación, en vista de utilizarlo como realimentación intrínseca en sistema BCI por IM.

Etapas. Caracterización de la ERD

Como se mencionó anteriormente, ante la intención de mover su miembro afectado, las personas con secuelas de ACV pueden lograrlo con valores funcionales mínimos como en las pasesias (por lo cual está bajo rehabilitación para aumentarlos) o imaginarlo, si la capacidad residual es casi nula como sucede en las plejías. Por otro lado, una de las etapas de diseño de sistemas BCI consiste usualmente en realizar evaluaciones preliminares con personas sin ACV (sanas), por lo cual debe imitarse la situación de plejía o paresia motora. Fue entonces necesario conocer cómo es el comportamiento de la ERD durante el IM en personas con y sin secuelas de ACV, para que la misma pueda ser empleada en un posterior diseño de sistemas BCI que a través de la ERD detecten el IM del usuario con discapacidad motora.

1.1. Materiales y métodos

Se diseñó un estudio experimental en el cual se realizaron y procesaron registros de EEG durante el movimiento e IMs, reales y simulados, en voluntarios sin experiencia previa en el uso de BCIs, con y sin secuelas de ACV, en miembro inferior y en superior. Se diagramaron las siguientes 3 tipos de situaciones experimentales:

- i. *Movimiento de dorsiflexión del pie izquierdo de voluntarios diestros sin secuelas neurológicas, con los objetivos de caracterizar frecuentemente y espacialmente la ERD, identificar el valor esperable del coeficiente de determinación r^2 y el comportamiento inter-sujetos.*
- ii. *IM real de voluntarios con secuelas de paresia muscular post-ACV, a los efectos de caracterizar su comportamiento en vista de emplear la ERD de los SMR en sistemas BCI para recuperación motora. La consigna brindada fue la realización o intento de movimiento:*
 - *Miembro inferior: dorsiflexión de ambos pies (por separado)*
 - *Miembro superior: extensión de la muñeca y dedos (por separado)*
- iii. *IM simulado de la dorsiflexión de un pie de voluntarios sin secuelas neurológicas, a los fines de valorar si es posible imitar la situación de paresia post ACV para luego poder realizar estudios de factibilidad de uso de sistemas BCI. La consigna brindada fue la realización de una muy leve contracción muscular sin movimiento articular visible.*

1.1.1. Protocolo de registro

Cada sujeto se ubicó en posición cómoda frente a una pantalla y se le indicó que se relajara, observara la pantalla y evitara pestañear. Fueron instruidos verbalmente y a través de una demostración visual respecto de la tarea a desarrollar. Luego, cada uno de los sujetos recibió la indicación de realizar el IM, real o simulado (según correspondiera), del movimiento correspondiente (dorsiflexión del pie o extensión de su muñeca y dedos) durante el tiempo correspondiente a la presentación de la consigna en la pantalla.

Se utilizó el protocolo sugerido por Schalk y Mellinger (2010) cuya secuencia temporal puede observarse en la Figura 3. El registro consistió en una sesión de 20 minutos aproximadamente, dividida en 3 corridas con pausas de descanso de 1 a 2 minutos. Cada corrida incluyó la realización de 3 tareas diferentes de 2,5 segundos de duración que consistían en el reposo y en el IM del movimiento del miembro derecho y del izquierdo en respuesta a una consigna visual en el centro de la pantalla. Las tareas se repitieron 10 veces cada una de forma aleatoria durante cada corrida, separadas por un intervalo inter-tareas (ITI) variable entre 3 y 4 segundos. Durante el ITI se presentó una pantalla blanca y se indicó a los sujetos no realizar ninguna tarea e intentar relajarse.

Se obtuvieron así 30 registros de cada una de las 2 tareas de IM y 30 de cada reposo; es decir, 120 registros para cada voluntario para cada una de las situaciones experimentales.

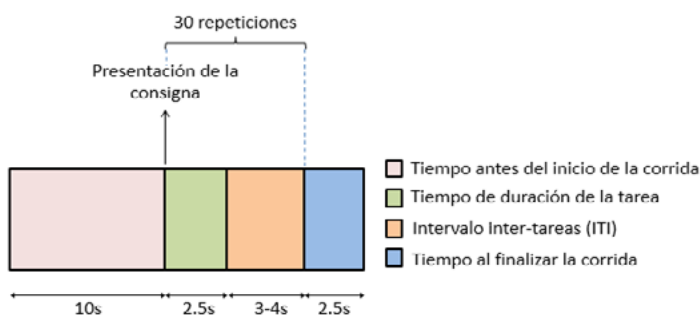


Figura 3: Protocolo para el registro del EEG: secuencia temporal de una corrida. Durante el tiempo que duraba la consigna, el voluntario debía realizar la tarea indicada: el IM, real o simulado, o descansar.

Para la situación experimental (i) se registraron señales de 5 sujetos en 5 sesiones de registro de EEG durante la realización del movimiento de dorsiflexión del pie izquierdo en voluntarios sanos diestros; de 2 voluntarios en 2 sesiones para la situación (ii-a) y 10 para la (ii-b) en voluntarios con secuelas de ACV isquémico subcortical y de 14 voluntarios para las sesiones para la situación (iii) de IM simulado en voluntarios sin secuelas.

1.1.2. Sistema de registro

Las señales se obtuvieron mediante el registro de 8 canales de EEG en configuración monopolar por medio de un sistema constituido por el amplificador g.MOBilab+®3 (Guger Technologies, Austria) con una frecuencia de muestro de 256 Hz, 16 bits de resolución, filtros entre 0.5 y 100 Hz y 500 µV de sensibilidad; y el software de la plataforma BCI20004, en la cual fue configurado un filtro notch de 50Hz para suprimir las interferencias de línea y luego un pasabanda entre 0,5 y 40Hz (Schalk y Mellinger, 2010). Los datos se transmitieron de manera inalámbrica por conexión Bluetooth.

3. <http://www.gtec.at/>
 4. <https://www.bci2000.org>

Se utilizaron electrodos pasivos Ag/AgCl (g.LADYbird®) posicionados en base a la versión extendida del sistema 10-20, empleando la gorra g.GAMMAcap (Guger Technologies, Austria) según puede observarse en la Figura 4. Teniendo en cuenta las zonas corticales de interés para el estudio, se seleccionaron las posiciones C3, C4, T7, T8, Pz, F3, F4 y Cz. Los electrodos de tierra y referencia se colocaron en el mastoide derecho e izquierdo respectivamente.

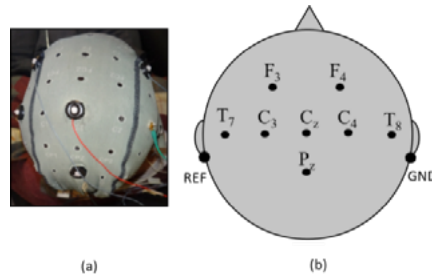


Figura 4: Posicionamiento de los electrodos.

(a) Fotografía de los electrodos colocados en la gorra g.GAMMAcap.

(b) Posiciones de los electrodos para registro de EEG. Modificado de Carrere y Tabernig (2015).

1.1.3. Procesamiento de la señal

Las señales registradas se procesaron mediante la herramienta "BCI2000 Offline Analysis" disponible en la Plataforma BCI2000 (Schalk y Mellinger, 2010). La misma se configuró para realizar filtrado espacial de media común (CAR, por sus siglas en inglés *Common Average Reference*), dado que estos filtros tienden a reducir el impacto de artefactos comunes a todos los canales (Krusienski, McFarly y Principe, 2012) y también para realizar un análisis frecuencial de la señal de EEG contrastando la realización de cada una de las tareas de IM y el reposo. Se obtuvieron los espectros del coeficiente de determinación r^2 para cada sesión y para cada situación de registro. El coeficiente r^2 (Anwar *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2015; Borghini *et al.*, 2016) se utiliza para valorar el grado de relación de dos variables cuantitativas. Se estima como el cuadrado del coeficiente de correlación de Pearson entre el espectro de la señal de EEG en el estado de reposo y el espectro de la señal asociada a la actividad de IM, para la banda frecuencial de interés (Chum *et al.*, 2012). El coeficiente toma valores entre 0 y 1. Si los mismos se encuentran cercanos a 1 indican muy buena discriminación de ambas condiciones, mientras que valores cercanos a 0 indican que las mismas son escasamente distinguibles (Schalk y Mellinger, 2010).

Se procesaron luego todos los espectros del coeficiente obtenidos para cada sesión y para cada situación de registro de manera de obtener los diagramas de caja y las medianas del coeficiente para cada frecuencia dentro de las bandas frecuenciales correspondientes a los SMR, es decir entre 8 y 30 Hz para los canales C3, Cz y C4, por corresponder a la corteza sensoriomotora. Por inspección visual, se determinó la frecuencia de máxima desincronización, f_{max_ERD} , como aquella en la que se encuentra la mayor diferencia positiva de r^2 entre la posición cortical de interés según cada situación experimental (Cz para los pies, C3 para la mano derecha y C4 para la izquierda) y la posición de los electrodos de donde se espera encontrar ERS (C3 y C4 para los pies y Cz para las manos). (Schalk y Mellinger, 2010)

Se obtuvieron también los espectros de amplitudes de la señal de EEG y los mapas topográficos del coeficiente, para algunas sesiones de manera de completar la caracterización espacial de la ERD. En los mapas topográficos se encuentran identificados los canales de registro y se representa en código de colores el valor del coeficiente r^2 para cada canal, brindando así información integrada de la distribución espacial de la capacidad discriminativa de la ERD del sujeto.

1.2. Resultados

A continuación se muestran algunos de los resultados del proyecto correspondientes a esta etapa:

1. ERD durante el movimiento de voluntarios sin secuelas:

Para ejemplificar el comportamiento de la ERD en un individuo sin secuelas, en la Figura 5 se muestran los espectros de amplitudes durante las tareas de reposo y de dorsiflexión del pie izquierdo y del coeficiente r^2 para los electrodos C3, Cz y C4. En líneas de puntos se destaca el rango de frecuencias en el cual se observa una disminución de las amplitudes espectrales del EEG en Cz durante el movimiento en relación a las del reposo (evidenciando ERD) a la vez que en C3 y C4 se manifiesta un aumento de las mismas (evidenciando ERS), tal como se describió en la introducción de este capítulo. Esto mismo se observa en el espectro del coeficiente r^2 que en los 11Hz presenta un valor máximo en Cz y mínimo en C3 y C4. Esta frecuencia (marcada con una flecha roja en la Figura 5), en la cual se encuentra la mayor diferencia positiva de r^2 entre la posición de cortical de los pies (Cz) con respecto a la posición cortical de las manos (C3 y C4), es llamada en este documento como f_{max_ERD} . En este caso ejemplo, si bien la f_{max_ERD} pertenece al ritmo μ , también puede observarse ERD entre los 23 y 27Hz (ritmo β alto).

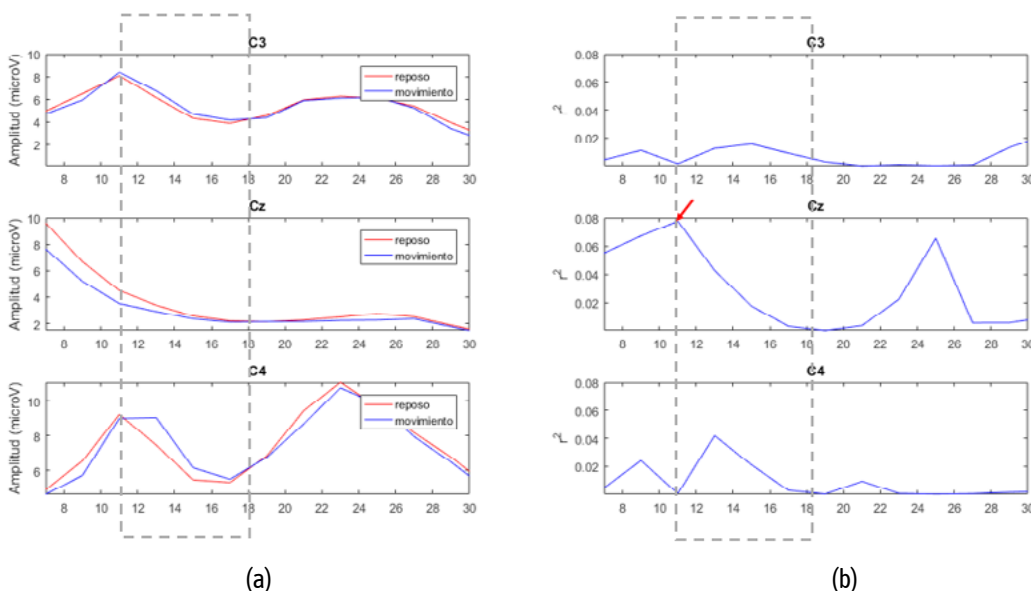


Figura 5: Movimiento de dorsiflexión del pie izquierdo. Espectro de amplitudes de la señal de EEG y (b) espectros de r^2 correspondientes a un caso ejemplo registrado en un voluntario sin secuelas para los electrodos C3, Cz y C4. En líneas de puntos se destacan las frecuencias en las cuales hubo ERD en Cz y ERS en C3 y C4 y una $f_{max_ERD}=11\text{Hz}$ (marcada con la flecha roja)

En la Figura 6 se muestra el mapa topográfico correspondiente a la $f_{max_ERD}=11\text{Hz}$ identificada en el ejemplo anterior. Se destacan las posiciones de los 8 electrodos de registro y coloreada en rojo la zona cortical de mayor r^2 (correspondiente a Cz) y en azul las de menor valor (correspondientes a C3 y C4) circundantes a Cz.

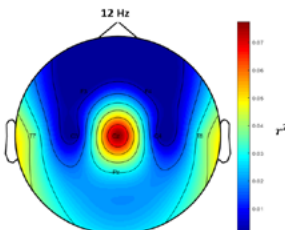
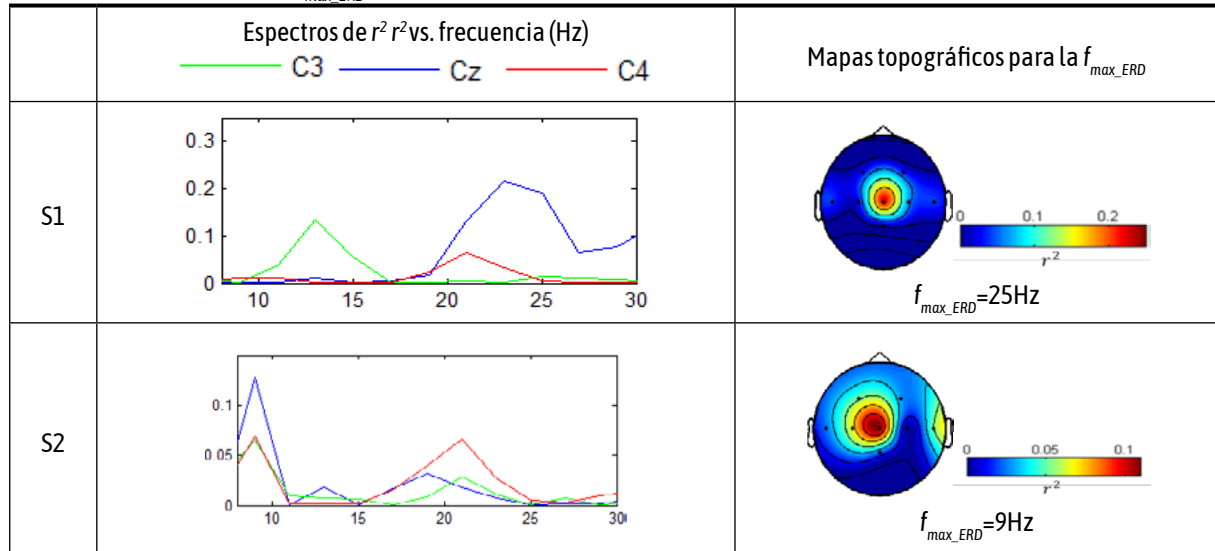


Figura 6: Mapa topográfico correspondiente al movimiento de dorsiflexión del pie izquierdo para $f_{max_ERD}=11\text{ Hz}$

En la Tabla 1, a manera de ejemplo, se muestran los espectros de r^2 y los mapas topográficos correspondientes a las f_{max_ERD} para 2 voluntarios sin secuelas (S1, S2).

Tabla 1: ERD en distintos ritmos sensoriomotores en voluntarios sanos. Ejemplos de espectros de r^2 y mapas topográficos correspondientes a la f_{max_ERD} para 2 voluntarios sin secuelas (S1 y S2) durante el movimiento del pie izquierdo.



Finalmente, para caracterizar el comportamiento de la ERD de todas las sesiones de movimiento registradas en voluntarios sanos ($n=5$), en la Figura 7 se muestran los diagramas de cajas (a) y las medianas (b) del espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los SMR μ y β durante la dorsiflexión del pie izquierdo para los electrodos ubicados en la corteza sensoriomotora (C3, Cz y C4). La distribución frecuencial de los diagramas de cajas para Cz (Figura 7 (a)) muestra que hay individuos que pueden alcanzar un valor de 0,3 del coeficiente r^2 , mientras que los valores más altos de las medianas del grupo rondan valores aproximados a 0,1 (Figura 7 (b)). Según se puede observar en la distribución de las medianas de esa misma Figura 7 (b), si bien se encuentran los valores más altos del coeficiente r^2 en Cz tanto en el ritmo μ como en el β , la mayor diferencia de éstos con respecto a los valores de los otros dos canales (C3 y C4) se encuentra principalmente en el ritmo β alto (22-30Hz); siendo la f_{max_ERD} para este grupo igual a 22Hz.

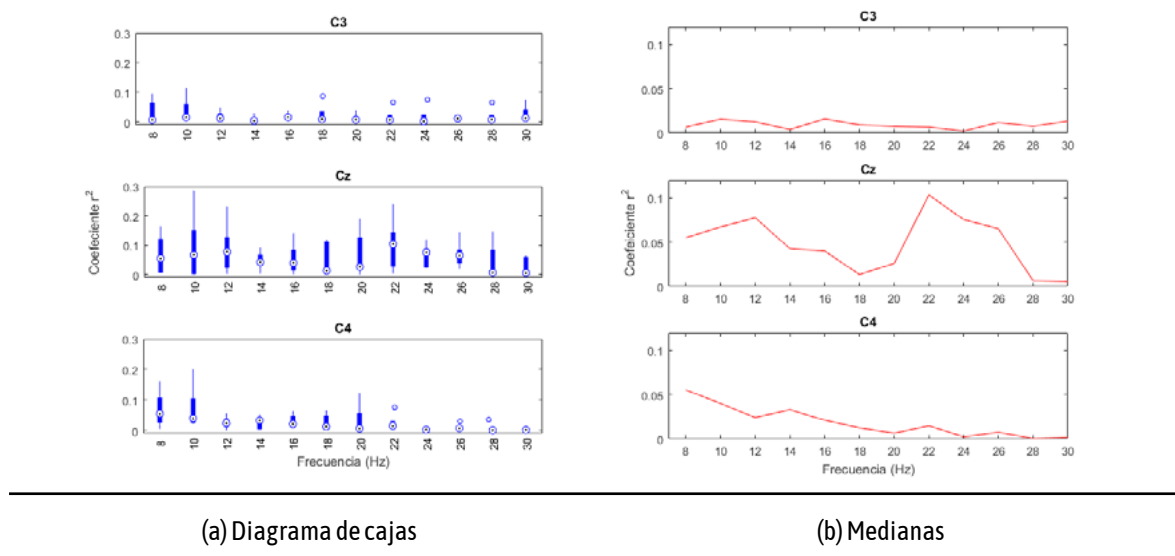


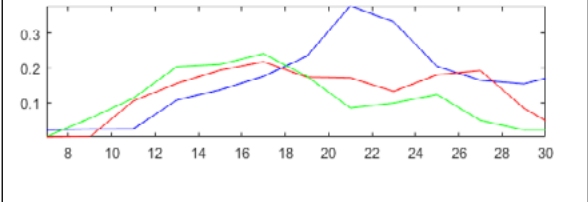
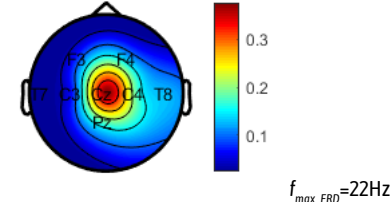
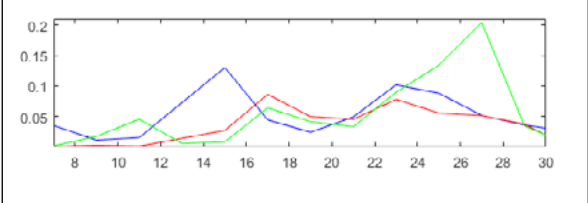
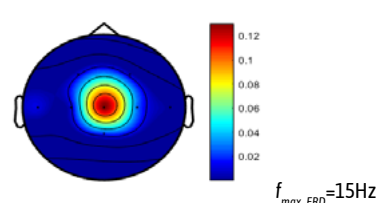
Figura 7: Espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los ritmos sensoriomotores μ y β durante el movimiento del pie izquierdo de voluntarios sin secuelas neurológicas para los electrodos C3, Cz y C4. En (a): en círculo con punto central, la mediana; en barra llena, el primer y tercer cuartil; en círculo vacío los atípicos y en línea los valores máximos y mínimos; en (b): las medianas del coeficiente r^2 ; n=5.

(ii) ERD durante el IM real de voluntarios con secuelas:

Miembro inferior:

En la Tabla 2 se muestran los espectros de r^2 y los mapas topográficos correspondientes a las f_{max_ERD} para 2 voluntarios con secuelas de hemiplejía derecha -lesión hemisferio izquierdo- (S1) e izquierda -lesión hemisferio derecho- (S2) respectivamente post ACV isquémico subcortical. Cabe mencionar que no se realizaron los diagramas de cajas por ser el tamaño de la muestra muy pequeño, n=2. En los 2 casos analizados se observa que la f_{max_ERD} pertenece al ritmo β y que está bien localizada en la hendidura inter-hemisférica sobre la cual está ubicado el electrodo Cz. Ambos voluntarios mostraron capacidad para discriminar los estados de reposo e intento motor ante la consigna de IM de sus pies. Los valores de r^2 obtenidos fueron mayores ante el intento motor del miembro afectado.

Tabla 2: Intento de movimiento de dorsiflexión de los pies afectados de dos voluntarios con secuelas de hemiplejías derecha (S1) e izquierda (S2). Espectros de r^2 y mapas topográficos correspondientes a la f_{max_ERD}

	Espectros r^2 vs. frecuencia (Hz) — C3 — Cz — C4	Mapas topográficos para la f_{max_ERD}
S1 - Pie afectado		
S2 - Pie afectado		

Miembro superior:

En la Figura 8 se muestran los diagramas de cajas del espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los SMR μ y β durante el movimiento de la mano afectada de 7 voluntarios con hemiplejía izquierda como consecuencia de un ACV isquémico, para los electrodos ubicados en la corteza sensoriomotora (C3, Cz y C4). Dado que el IM es en la mano izquierda, la ERD debería manifestarse en C4. La f_{max_ERD} para estos casos de IM de mano izquierda se define como la frecuencia a la cual se encuentra la mayor diferencia positiva entre C4 y Cz y entre C4 y C3. En este grupo se manifiesta en los 18 Hz (ritmo β) con una mediana en r^2 cercana a los 0,04. Los valores atípicos ponen de manifiesto la dispersión en la población y que algunos voluntarios fueron capaces de desincronizar con valores de r^2 muy altos, cercanos a los

0,25 como se observa a los 22 Hz en el electrodo C4. Los valores máximos de la mediana del coeficiente r^2 alcanzados en el hemisferio lesionado contralateral (C4) a la mano afectada fueron de casi 0,05; y los del hemisferio sano ipsilateral (C3) fueron inferiores a 0,02.

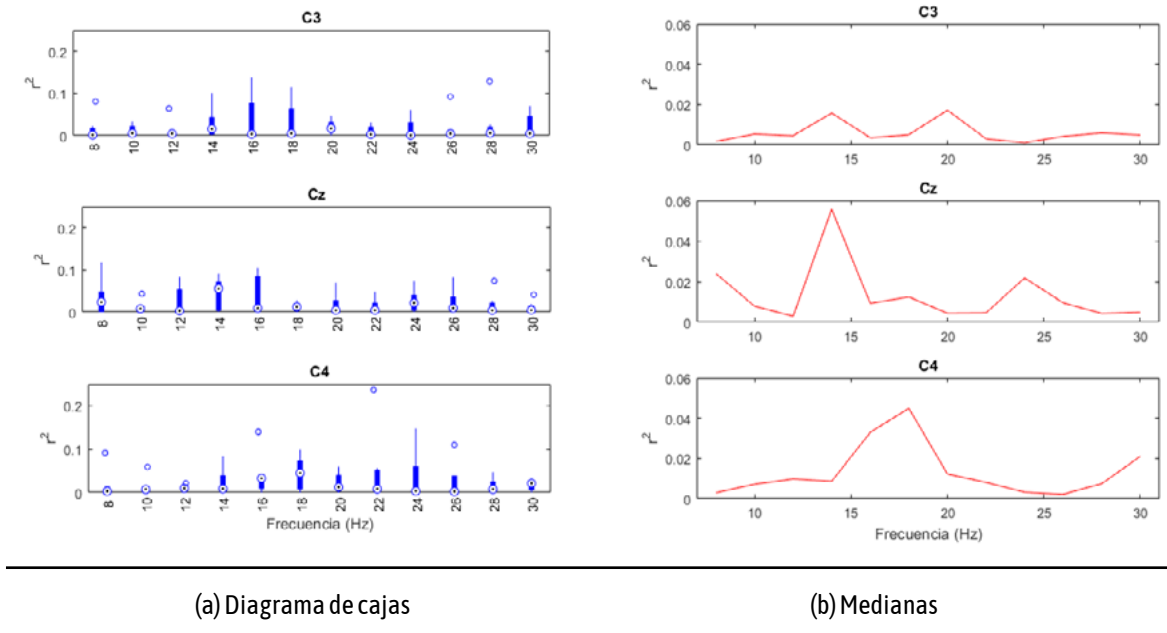


Figura 8: Espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los ritmos sensoriomotores μ y β durante el IM de la mano afectada de voluntarios con secuela de hemiplejía izquierda para los electrodos C3, Cz y C4. En (a): en círculo con punto central, la mediana; en barra llena, el primer y tercer cuartil; en círculo vacío los atípicos y en línea los valores máximos y mínimos; en (b): las medianas del coeficiente r^2 ; $n=7$.

(iii) ERD durante el IM simulado de voluntarios sin secuelas:

En la Figura 9 se muestran los diagramas de cajas del espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los ritmos sensoriomotores μ y β durante 14 sesiones de simulación del IM del pie izquierdo de 14 sesiones de voluntarios sin secuelas neurológicas para los electrodos ubicados en la corteza sensoriomotora (C3, Cz y C4). La distribución frecuencial de los diagramas de cajas (Figura 9 (a)) para Cz muestra que hay individuos que pueden alcanzar un valor de 0,4 del coeficiente r^2 , mientras que los valores más altos de las medianas del grupo rondan valores aproximados a 0,15 (Figura 9 (b)). Según se puede observar en la distribución de las medianas de esa misma (Figura 9 (b)), los valores más altos del coeficiente r^2 en Cz se encuentran en el ritmo β , siendo la f_{max_ERD} para este grupo igual a 28 Hz.

1.3. Conclusiones parciales

Los resultados obtenidos en esta etapa fueron discutidos y publicados en eventos y revistas internacionales de la especialidad P(Carrere y Tabernig, 2015), (Tabernig et al., 2016), (Rostagno et al., 2018), (Tabernig, 2018), (Tabernig et al., 2019^a). ermitieron conocer en profundidad la problemática de la ERD, aportaron al estado del arte de la caracterización de la ERD ante el IM del miembro inferior de personas con ACV y validaron la posibilidad de simularla por parte de voluntarios sanos. Esto permitió continuar con las siguientes etapas en el desarrollo del proyecto respecto del desarrollo de BCIs basadas en ERD.

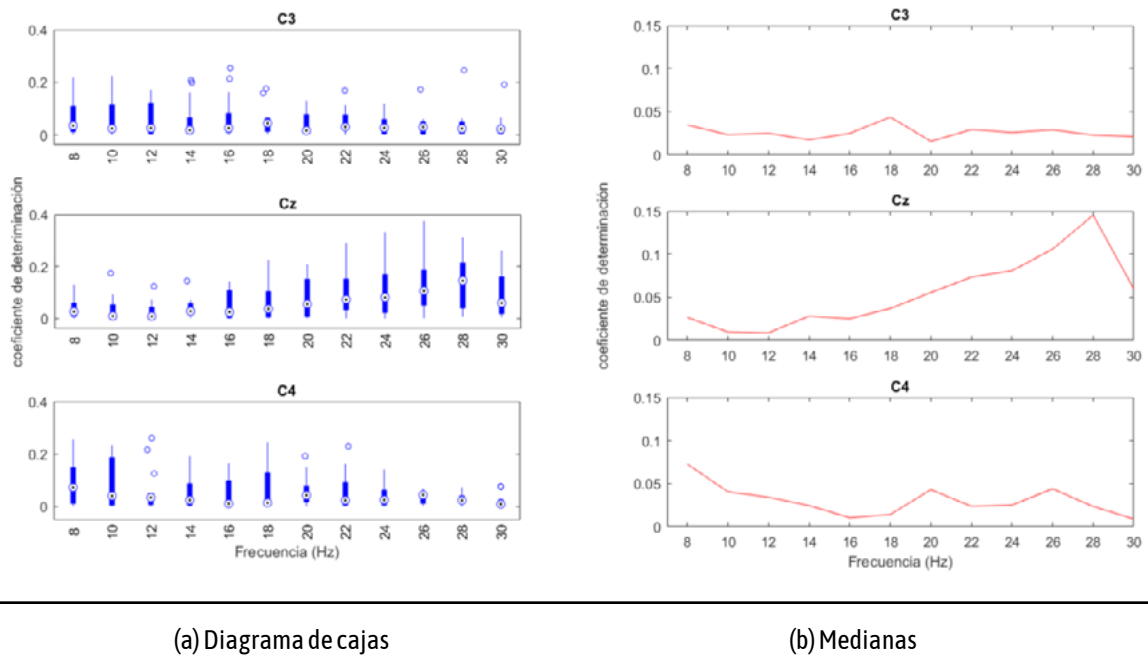


Figura 9: Diagramas de cajas del espectro del coeficiente r^2 para las frecuencias de los ritmos μ y β durante el IM simulado de la dorsiflexión del pie izquierdo en voluntarios sin secuelas neurológicas para C3, Cz y C4. En (a): en círculo con punto central, la mediana; en barra llena, el primer y tercer cuartil; en círculo vacío los atípicos y en línea los valores máximos y mínimos; en (b): las medianas del coeficiente r^2 ; $n=14$.

Etapa 2. BCI_{ERD} con realimentación virtual

2.1. Diseño y desarrollo

Como premisa de diseño de la BCI_{ERD}+RV se estableció que registre la actividad de EEG durante la realización de una tarea de IM de los pies iniciada por una consigna auditiva, y brinde una realimentación visual del movimiento. La tarea de IM tendrá una duración máxima de 2 seg. La estructura de la BCI_{ERD}+RV se definió en 3 módulos: un *Módulo de Sensado y Acondicionamiento*; otro *Módulo de Generador de la señal de comyo*; y por último un *Módulo de Realimentación Visual*.

2.1.1. Módulo de Sensado y Acondicionamiento

El desarrollo de este módulo se basó en el amplificador y convertor A/D g.MOBIlab+ y en la plataforma BCI2000.

El bloque *Amplificador y Convertor A/D* consiste en el amplificador y convertor A/D g.MOBIlab+ de la empresa g.tec (Guger Technology). El bloque adquiere 8 canales, los cuales son digitalizados con una resolución de 16 bits y frecuencia de muestreo 256 Hz. Se utilizaron electrodos pasivos Ag/AgCl posicionados en base a la versión extendida del sistema 10/20, empleando la gorra diseñada ad hoc para la experiencia.

En el bloque *Filtrado* se configuraron dos filtros: uno pasabajos para filtrar las frecuencias de la señal de EEG que se encuentran fuera del rango de interés; y otro para eliminar la frecuencia de línea. Además multiplica la señal digital por un factor de ganancia, de esta forma la misma se convirtió a unidades de microvoltios.

Por otro lado en el bloque *Segmentación*, se segmentó la señal adquirida en cada canal, con el objetivo de disminuir el tiempo computacional de procesamiento del *Módulo Generador de la señal de*

Comando. Cada segmento contiene 8 muestras de la señal adquiridas a 256Hz. De esta manera, a la entrada del siguiente modulo, cada 31,25 mseg ingresan 5 segmentos (correspondientes a cada canal de registro) de 8 muestras cada uno.

2.1.2. Módulo Generador de la señal de Comando

Con el fin de identificar las características vinculadas a la ERD relacionada a la imaginación del movimiento del pie, se desarrollaron los siguientes bloques:

- *Filtrado Espacial*: consiste en un filtro espacial Laplaciano para mejorar la relación señal ruido de la señal y realzar la señal proveniente de la posición cortical en la cual se encuentran representados los pies, Cz
- *Extractor de Características*: realiza la estimación de la densidad espectral de potencia en la plataforma BCI2000, en el rango de 0 a 30 Hz, de manera discreta en paquetes de 3Hz.
- *Clasificador*: este bloque procesa y clasifica los datos. Para esto se desarrolló una aplicación en MATLAB 7.10 (R2010a) que establece un canal de comunicación unidireccional con el BCI2000 a través del protocolo de transmisión de datos UDP, y transmite la señal de comando hacia la interfaz visual. El programa recibe el vector de características y calcula el promedio de los elementos del mismo. Luego, compara dicho promedio con un umbral; si el promedio es mayor al umbral; entonces representa el estado de “descanso” y no activa el *Módulo de Realimentación Visual*. En el caso opuesto, interpreta que el usuario ha logrado la ERD relacionada a la imaginación del movimiento de un pie y activa la realimentación a través de la interfaz visual.

2.1.3. Módulo de Realimentación Visual

Para el desarrollo de este módulo se seleccionó el software V-REP PRO EDU 3.0 como plataforma de simulación. La misma consiste en un avatar en posición sentado y una silla. La interfaz simula la imagen que se reflejaría en un espejo de la posición en la que se encontraría el usuario.

2.2. Evaluación

El protocolo experimental para evaluación de la BCI desarrollada implicó dos etapas: *Calibración y Realimentación (dos sesiones)*. En la primera se identificó la frecuencia de máxima de desincronización del voluntario y el mejor pie con el cual lograba la ERD. Los sujetos que exhibían ERD fueron incluidos en la etapa de uso de la BCI con realimentación visual. En la Figura 10 se presenta un esquema del montaje de todo el experimento.

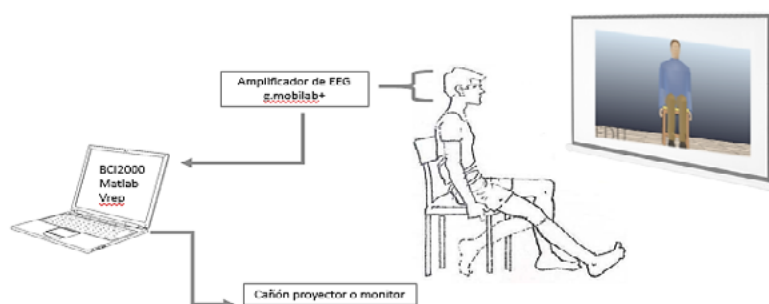


Figura 10: Esquema del montaje completo de la BCI_{ERD}+RV.

Catorce voluntarios sanos sin experiencia en el uso de BCI, de 31,1±8,4 años (7 hombres) participaron en este estudio. Diez de los voluntarios fueron incluidos en la etapa de *Realimentación*. Antes de ingresar al estudio, todos firmaron un consentimiento informado por escrito para el estudio. El protocolo fue

aprobado por el comité de ética del Ministerio de Salud de Entre Ríos (N ° 1883888).

Para el registro del EEG se utilizaron los mismos materiales y el mismo protocolo descrito para la etapa 1 del Proyecto.

La evaluación BCI se llevó a cabo utilizando las salidas de los bloques Selector de características y Clasificador. Estas mediciones se realizaron para cada sujeto y sesión. La primera evaluación se realizó para evaluar la capacidad del voluntario para modular sus SMR, a través del cálculo del área bajo (AUC) de la curva operador receptor (ROC). La segunda evaluación se realizó para evaluar el rendimiento de la BCI a través de la tasa de verdaderos positivos (TPR), la tasa de falsos positivos (FPR) y la exactitud. Se realizó un test pareado de Wilcoxon para establecer la significación estadística de los cambios en las medias de TPR y FPR. Se utilizó el software SPSS® v.15.

2.3. Resultados

Todos los voluntarios incorporados a la etapa de Realimentación evidenciaron localización de la ERD en la posición cortical que corresponde a la representación anatómica de la pierna en la corteza cerebral motora.

El AUC calculada para todos los voluntarios en cada sesión se presenta en Figura 11 (a). En la sesión 1, la media de AUC fue de 0.64 ± 0.16 . En contraste, en la sesión 2 que se observó que todos los voluntarios mostraron una AUC mayor que 0,5 y un incremento en la media de la AUC ($0,66 \pm 0,12$), lo que podría indicar una mejoría de los voluntarios en su capacidad para modular los SMR. Los valores de precisión se muestran en Figura 11 (b). Se observa en la sesión 1 que la media de esta métrica fue de $58 \pm 11\%$, mientras que en la sesión 2 fue $64 \pm 11\%$, mayor que 63,3% (nivel de azar para estas clases).

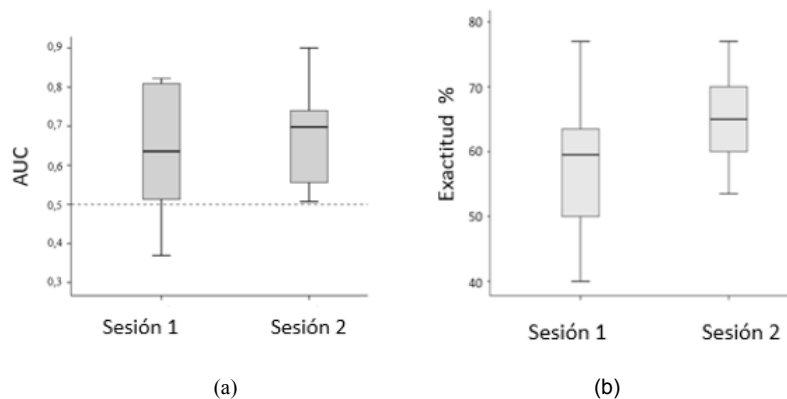


Figura 11. Desempeño en las dos sesiones de la etapa de Realimentación: (a) Área bajo la curva ROC. (b) Exactitud

Con respecto a la segunda evaluación, en la sesión 1 los voluntarios alcanzaron una media de $52 \pm 15\%$ para TPR y $35 \pm 17\%$ para FPR. Mientras que, en la sesión 2, la TPR media fue de $58 \pm 10\%$ y la FPR fue de $29 \pm 18\%$. Estas métricas se representaron en el espacio ROC (Figura 12) para las sesiones 1 y 2 y para cada sujeto. No se obtuvieron diferencias significativas entre las sesiones del análisis estadístico de AUC y las métricas de rendimiento de todos los sujetos, aunque se observaron diferencias para cada sujeto.

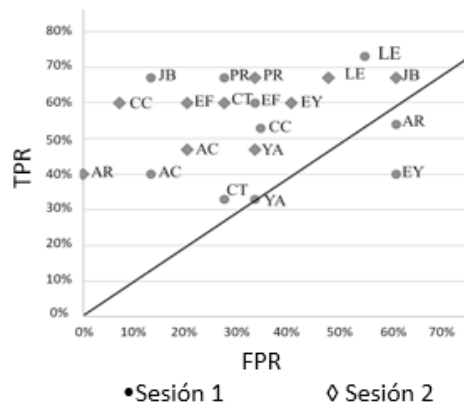


Figura 12. Espacio ROC para las dos sesiones de la etapa de Realimentación para todos los voluntarios

2.4. Conclusiones parciales

Los resultados obtenidos fueron analizados y discutidos en las distintas publicaciones del proyecto (Carrere, 2016), (Tabernig et al., 2017^a), (Claucich et al., 2018). Se destaca que la primera evaluación sugiere que hubo una mejora en la capacidad de los voluntarios para modular sus SMR. De hecho, la mejora en esta habilidad mostró un impacto positivo en el control de la retroalimentación visual realista. Además, los resultados del desempeño de la BCI sugieren que la BCI diseñada y la metodología para la actualización de la clasificación de umbral propuesta, promedio de 5 tareas de IM, fueron adecuadas ya que permite la adaptación de la BCI a la dinámica del usuario durante las sesiones.

Etapa 3. Terapia de neuro-rehabilitación basada en BCI+FES

Como se mencionó anteriormente, FES es una de las técnicas terapéuticas de neuro-rehabilitación que logra la realización de movimientos funcionales comandados por el usuario a la vez que genera realimentación cutánea, propioceptiva y visual. En la etapa anterior, se demostró que las personas con secuelas de ACV logran desincronizar sus SMR ante el IM y que es factible detectar ERD asociada al IM de la extremidad afectada. Por otro lado, si bien algunos autores demostraron que el entrenamiento en generar la ERD de los SMR ipsilesionales en pacientes con ACV podría resultar beneficioso en su rehabilitación (Birbaumer y Cohen, 2007; Doucet, Lam y Griffin, 2012), no se habían encontrado publicaciones en revistas científicas acerca de estudios clínicos que mostraran los efectos en la recuperación motora del miembro superior de pacientes crónicos luego de una terapia única basada en BCI+FES. En función de esto, en conjunto con la Fundación Rosarina de Neurorehabilitación se diseñó un estudio preclínico cuyo objetivo fue evaluar preliminarmente los efectos de una terapia de neuro-rehabilitación basada en BCI_{ERD} y en FES para pacientes con secuelas crónicas de ACV isquémico.

3.1. Materiales y métodos

3.1.1. Pacientes

Se evaluaron 49 pacientes con ACV isquémico unilateral desde septiembre 2014 a abril de 2016, de los cuales 8 se incorporaron al estudio, 2 femeninos y 6 masculinos, con 61,25±19 años de edad promedio y con más de un año de evolución desde el ictus.

Los 8 pacientes incorporados cumplían con los siguientes criterios de inclusión: parálisis o marcada debilidad de la flexo-extensión de los dedos de la mano y con importante debilidad de todo el miembro superior -medida con la escala Fugl-Meyer modificada (mFM, por el inglés *modified Fugl-Meyer*) con

puntaje igual o menor a 25.

Para asegurar el estadio crónico del ACV, el puntaje mFM debía variar en 2 o menos puntos entre el día 30 y el día 1, anteriores al inicio del tratamiento. Asimismo debían presentar: preservación de las funciones cognitivas necesarias para comprender las consignas de la terapia y el consentimiento informado; indemnidad de la vía visual y mínimo o nulo compromiso de la sensibilidad del miembro afectado.

Se excluyeron pacientes que presentaban alguna condición psiquiátrica o neurológica además del ACV; síndrome cerebeloso; compromiso de jerarquía del SNP del miembro afectado; dolor severo; con altas dosis de medicación que pudieran causar inhibición de la neuroplasticidad y/o con espasticidad grado 3 o superior en el miembro superior, según la escala de Ashworth Modificada (mAsh, por el inglés *modified Ashworth*) (Blackburn, van Vliet y Mockett, 2002).

El estudio fue llevado a cabo bajo las condiciones de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes incluidos expresaron por escrito su consentimiento informado para participar del mismo, el cual fue aprobado por el Comité de ética de la Fundación Rosarina de Neuro-rehabilitación, Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina y registrado en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (RENIS N°IS001710).

3.1.2. Materiales

Se desarrolló y utilizó un Sistema $BCI_{ERD}+FES$ basado en el EMOTIV Epoc® (Emotiv Systems Inc., San Francisco, USA) y una interfaz para el estimulador FES de un canal (Flexicar, Buenos Aires, Argentina). El Sistema $BCI_{ERD}+FES$ detecta la actividad cerebral a través de la ERD (Lang, 2012) procesando las señales dentro banda frecuencial acotada por los filtros⁵ y asiste el movimiento por FES al activar el estimulador. Tal como puede observarse en la Figura 13, está constituido por 3 bloques. El primero es la BCI, conformada por los electrodos, amplificadores y software de EMOTIV Epoc®. En dicho bloque, se registra el EEG a una frecuencia de muestreo de 128 Hz y 14 bits de resolución, se lo filtra con un pasabanda entre 0,2 Hz y 43 Hz, y luego con un filtro notch digital. Esta señal de EEG acondicionada, es procesada usando el módulo Cognitiv™ Suite provisto por EMOTIV Epoc® (Emotiv, 2014). El segundo bloque, que interconecta los otros dos, está conformado por un sub-módulo microcontrolado y otro de adaptación; y el tercero es el estimulador FES que genera pulsos de estimulación eléctrica cuyo la BCI le envía la señal de comando. (Jure et al., 2016)

El estimulador FES brinda pulsos bifásicos rectangulares de 0,2 mseg. de duración, 25 pps. de frecuencia y con una intensidad de corriente elegida para cada paciente. El nivel de intensidad de corriente fue configurado de manera tal de obtener la máxima extensión de la articulación de la muñeca. Se utilizaron electrodos de estimulación eléctrica autoadhesivos de goma conductora colocados sobre el punto motor de los extensores de muñeca y dedos y el indiferente, de manera distal.

El funcionamiento del sistema EMOTIV Epoc® se basa en la detección de la ERD, a partir de las señales de EEG registradas (Lang, 2012). Este Sistema $BCI_{ERD}+FES$, en una prueba preliminar, presentó una exactitud promedio de 92.7% y una tasa de verdaderos positivos (TPR, del inglés *True Positive Rate*) de 85.4% cuyo su funcionamiento fue evaluado en un paciente post ACV durante 2 sesiones de uso, en las cuales la BCI fue deshabilitada durante los periodos de reposo para evitar las falsas activaciones del estimulador FES.

5. Comunicación personal por email: support@emotiv.zendesk.com

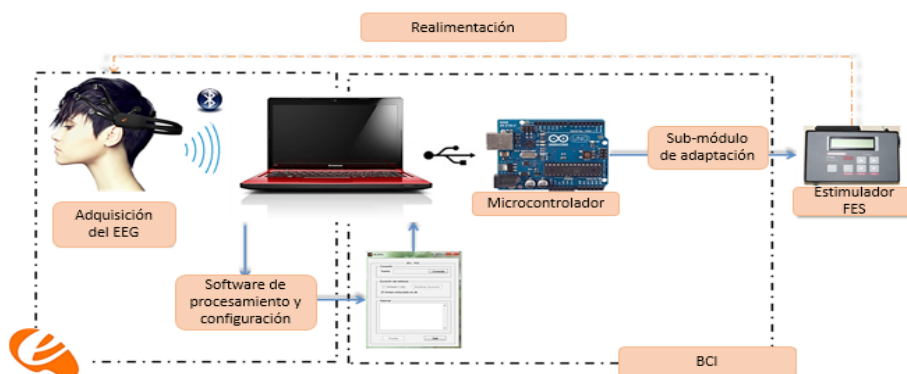


Figura 3: Diagrama en bloques del Sistema $BCI_{-ERD}+FES$.

Modificado de Jure *et al.* (2016) strokes are a growing cause of mortality and many people remain with motor sequelae and troubles in the daily activities. To treat this sequelae, alternative rehabilitation techniques are needed. In this article a Brain Computer Interface (BCI).

3.1.3. Intervención BCI-FES

La intervención consistió en 4 sesiones semanales de 60 minutos de duración (incluyendo el tiempo de configuración), durante 5 semanas consecutivas (20 sesiones en total). En un contexto de neuro-rehabilitación, es muy importante respetar la necesidad y el estado diario de los pacientes. Por esta razón, el trabajo en la sesión es dinámico, y por ello la cantidad y duración de las tareas de IM y de periodos de reposo variaron en cada sesión y dependieron de la capacidad del paciente, pero oscilaron entre 20 y 30 ensayos de IM. Las consignas de IM y descanso se ejecutaron consecutivamente. Durante las sesiones, el terapeuta le dio al paciente la misma instrucción de IM (consigna funcional) que en la primera etapa “intente extender su mano parética para agarrar el vaso enfrente suyo”. El IM de la mano afectada produce una ERD en áreas corticales cercanas y activa el estimulador FES.

El umbral para iniciar el estimulador FES se determinó para cada paciente durante un período de entrenamiento previo de acuerdo con las instrucciones en el Manual de usuario de EMOTIV Epoc (Emotiv, 2014). El proceso de entrenamiento involucró el registro de señales EEG y consistió en dos pasos con la ejecución de tareas de 8 segundos de duración repetidas 5 veces cada una, con el fin de construir un patrón personalizado para el IM de la mano más afectada. El primer paso fue el entrenamiento de un estado neutral o de reposo. Durante el mismo, los pacientes se relajaron y se quedaron quietos. El segundo paso fue el entrenamiento de un estado cognitivo mientras los pacientes realizaban la tarea de IM de su mano afectada. Para probar el entrenamiento del paciente en controlar la BCI, el terapeuta utilizó un cubo virtual suministrado por EMOTIV. Para evitar falsos positivos, la BCI se deshabilitó durante los períodos de descanso.

3.1.4. Evaluación

Como se mencionó anteriormente, los pacientes fueron evaluados 30 días y un día antes de comenzar la intervención para confirmar que se encontraban en la etapa crónica del ictus, y también el día después de finalizada la terapia. En estas dos últimas instancias, se utilizaron los siguientes instrumentos de evaluación:

EVALUACIÓN PRIMARIA

Se utilizó la escala mFM. Un puntaje mayor indica mejoría en la función evaluada.

EVALUACIÓN SECUNDARIA

Se utilizó la escala de mAsh para evaluar los cambios de espasticidad de 4 grupos musculares del miembro afectado: flexores de dedos, de muñeca y de codo y abductores de hombro (5 puntos por cada articulación, puntaje máximo: 20). Un puntaje menor indica mejoría.

La cantidad de uso (AU, por el inglés *Amount of Use*) y la calidad del movimiento (QM, por el inglés *Quality of Movement*) se evaluaron usando el registro de actividad motriz modificado (mMAL, por el inglés *modified Motor Activity Log*) (Taub et al., 2011; Uswatte et al., 2005). El puntaje final es el promedio del puntaje (entre 0 y 5) obtenido en cada una de las preguntas respondidas por el paciente (puntaje máximo: 5). Una puntuación más alta indica mejoría.

Los cambios en la calidad de vida se evaluaron utilizando la sub-escala analógica visual (VAS, por el inglés *Visual Analog Scale*) de la escala EQoL-5D (del inglés *Euro Quality of Life*) (Jiping He, Chaolin Ma y Herman, 2008; Morone et al., 2015). Los puntajes están entre 0 y 10. Una puntuación más alta implica una percepción de mejoría en la calidad de vida del paciente.

Finalmente, se evaluó el rango de movimiento (RoM, del inglés *Range of Movement*) activo de la abducción del hombro y la flexión y extensión del codo, la muñeca y los dedos.

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Debido a que los datos no estaban normalmente distribuidos o eran ordinales, se realizó la prueba estadística de rangos con signo de Wilcoxon. Se utilizó el programa para procesamiento estadístico SPSS® v.15, con $p < 0,05$.

3.2. Resultados

La Figura 14 muestra una imagen del terapeuta al lado de un paciente durante la intervención utilizando el Sistema $BCI_{ERD} + FES$.

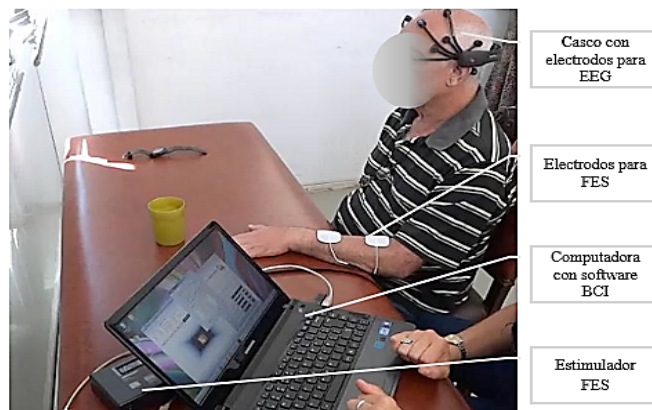


Figura 14: Fotografía de un paciente usando el Sistema $BCI_{ERD} + FES$.

Los diferentes elementos del sistema son visibles en la imagen: el casco con los electrodos para la adquisición del EEG; la computadora donde se ejecuta el software para el BCI y la interfaz; el dispositivo FES y los electrodos de estimulación eléctrica colocados en los extensores de la muñeca. Modificado de Tabernig et al. (2018)

Los datos de un día y 30 días antes de la intervención fueron idénticos para todos los pacientes ($15,62 \pm 8,55$). La diferencia en la puntuación de mFM para cada paciente fue nula, lo que indica que la función motora de la extremidad superior de cada paciente permaneció estable durante ese mes, lo que evidencia la etapa crónica de la apoplejía. Se detectó una mejoría significativa después del tratamiento en el mFM y en la mayoría de los indicadores de evaluación secundarios.

3.3. Conclusiones parciales

Los resultados obtenidos permitieron evaluar los efectos de una terapia de neuro-rehabilitación basada en el Sistema $BCI_{ERD}+FES$ para el miembro superior de pacientes crónicos y severos post-ACV. Las consignas funcionales brindadas a los pacientes, les inducían a la activación de sus redes neurales corticales, lo cual pudo observarse en la primera etapa del estudio

La realimentación sensorial intrínseca lograda por FES y comandada por la BCI_{ERD} logró importantes mejoras funcionales en todos los pacientes. En este sentido, próximos trabajos podrían estudiar la correlación de estos cambios con los mostrados en resonancias funcionales, por ejemplo.

Estos resultados fueron analizados y discutidos con más profundidad en las distintas publicaciones del proyecto (Jure et al., 2016), (Tabernig et al., 2017), (Tabernig et al., 2018).

Etapa 4. ERD y RR: su relación y factibilidad de uso en BCI

En la última etapa de proyecto se estudió la relación entre la ERD y el RR. El RR es un reflejo polisináptico que integra señales sensoriales aferentes, señales descendentes moduladoras y comandos motores para evocar la respuesta motora adecuada que resulta en la retirada del miembro y así evitar un posible daño en los tejidos, causado por un estímulo nocivo (Arguissain et al., 2015). Logra de esta manera la movilidad de todo el miembro afectado pero presenta alta variabilidad y puede ser inhibido y/o modulado por el sujeto (Andersen, 2007).

El RR del miembro inferior puede evocarse por medio de la estimulación eléctrica en la planta del pie del sujeto a niveles que pueden resultar molestos o dolorosos por estar involucrado el sistema nociceptivo. Este movimiento reflejo puede ser controlado cambiando el sitio donde se estimula, la intensidad y la frecuencia de estimulación (Andersen, Sonnenborg y Arendt-Nielsen, 1999^a; Spaich, Arendt-Nielsen y Andersen, 2004; Spaich et al., 2009). Si se estimula mientras la persona realiza una actividad dinámica como caminar, el momento en que se estimula también modula el RR (Spaich et al., 2004). En personas con hemiparesia, la evocación del RR estimulando eléctricamente la planta del pie resulta en la dorsiflexión del tobillo y la flexión de la rodilla y la cadera (Spaich et al., 2006). De esta manera se requiere de un único sitio de estimulación para activar sinérgicamente las tres articulaciones principales del miembro inferior (Spaich et al., 2006). Puesto que estos movimientos son algunos de los que los pacientes con hemiparesia tienen dificultad para ejecutar, la evocación controlada del RR se ha propuesto con resultados exitosos como una herramienta para facilitar su rehabilitación (Spaich et al., 2014). La integración de esta técnica de activación motora a un sistema BCI es por lo tanto de interés en el área de rehabilitación.

Dado que la ERD se produce ante la intención voluntaria del sujeto de mover o intentar mover un miembro y que el RR está relacionado con la activación refleja del sistema nociceptivo, es necesario explorar si dicha activación condiciona el siguiente intento motor y por ende la siguiente ERD. En este trabajo se investigó, en sujetos sanos, la relación entre la ERD de los SMR después de la evocación de un RR disparado por un IM simulado. Para ello se diseñó un experimento donde la condición de control fue la producida por el uso del Sistema BCI con realimentación extrínseca, es decir cuando la información que la persona recibe, proviene de una fuente externa (por ejemplo de una animación computarizada por RV), tal como se explicó en el Capítulo 1.

De esta manera se aporta a un análisis de factibilidad de implementación de un sistema BCI que utiliza la ERD para detectar el IM ($BCI_{ERD}-IM$) con realimentación cutánea, visual y propioceptiva lograda por la evocación del RR en miembro inferior (*Sistema $BCI_{ERD}-IM+RR$*). Con el uso terapéutico del Sistema $BCI_{ERD}-IM+RR$ se generarían estímulos sensoriomotores tanto desde la corteza cerebral como desde la periferia del sistema nervioso que facilitarían la recuperación motora de pacientes con secuelas neurológicas.

4.2. Materiales y métodos

Dado que el estudio tenía como objetivo establecer la relación entre la ERD después de la evocación de un RR y si dicha relación cambia cuando la realimentación es extrínseca, se lo diagramó en dos etapas: una de exploración y calibración de la BCI_{ERD}-IM y del RR, y otra con realimentación utilizando el Sistema BCI_{ERD}-IM con dos tipos de actuadores: uno que proveyó realimentación extrínseca, basado en un software de realidad virtual para simular el movimiento de dorsiflexión intentado (Sistema BCI_{ERD}-IM+RV) y otro que proveyó realimentación intrínseca, y que consistió en un sistema de estimulación eléctrica para evocar el RR (Sistema BCI_{ERD}-IM+RR).

4.1.1. Voluntarios

Doce voluntarios sin secuelas neurológicas ni cognitivas (edad promedio 32±9 años; min 23; máx. 50; 6 de sexo femenino) fueron convocados para participar del estudio. Ocho de ellos fueron incorporados finalmente debido a que 2 fueron excluidos al no lograr la dorsiflexión del pie ante la evocación del RR y otros 2 por presencia de ruido en la señal registrada.

El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de la Provincia de Entre Ríos, Argentina y registrado en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (RENIS IS001667). Todos firmaron el consentimiento informado.

4.1.2. Etapa de exploración y calibración

En esta etapa se realizó la calibración de la BCI_{ERD}-IM y la identificación de la intensidad de estimulación para la evocación del RR. Asimismo se exploró la capacidad de los voluntarios en lograr la ERD y la factibilidad de evocar un RR con movimiento articular del tobillo.

4.1.2.1. Calibración de la BCI

Consistió en determinar la f_{max_ERD} para la configuración posterior de la BCI_{ERD}-IM. Para ello se registró el EEG con los mismos materiales y protocolo de registro descriptos en la primera etapa del proyecto y se analizaron los mapas corticales de ERD de cada pie. En esta instancia también se eligió el miembro inferior a trabajar, estableciéndolo como aquel que presentaba mejor localización espacial cortical para la f_{max_ERD} en este caso en Cz.

4.1.2.2. Identificación de la intensidad de estimulación

Se definió como intensidad para evocación del RR a aquella intensidad de estimulación eléctrica tolerable que produce movimiento reflejo visible, en particular la dorsiflexión del pie.

MATERIALES

Se utilizó un sistema de estimulación eléctrica constituido por el generador de pulsos BioPulsos y el amplificador lineal aislado STMISOLA⁶ (BIOPAC® Systems Inc., USA). BioPulsos es un generador de pulsos de estimulación eléctrica de parámetros programables desde panel o desde PC mediante una conexión USB y un software dedicado. STMISOLA amplifica en corriente y voltaje y aísla galvánicamente los pulsos generados por el BioPulsos. (Vértiz, Filomena y Tabernig, 2018)

Se emplearon electrodos auto-adhesivos de goma conductora y gel. El activo de 1,5x2cm (Ambu® Neuroline 700, Dinamarca) y el pasivo de 5x9cm (Pals®, Axelgaard Man. Ltd., Dinamarca).

PROTOCOLO

Para evocar el RR del miembro inferior a través de la excitación por estimulación eléctrica de las terminales nerviosas sensitivas, se ubicó al voluntario en posición recostada con la rodilla en un ángulo aproximado de 135°. Se colocó el electrodo activo sobre la piel de la zona medial de la planta del pie

6. <https://www.biopac.com/>

elegido en la etapa anterior y el pasivo sobre el dorso del mismo pie. Esta zona es la que produce una mejor dorsiflexión del pie y mínima molestia ante el estímulo eléctrico (Spaich, Arendt-Nielsen y Andersen, 2004).

Se estimuló con un tren de pulsos de 1 mseg. de ancho y 200 pps de frecuencia. Estos parámetros son los que producen un RR con mayor amplitud del EMG en TA (Spaich, Arendt-Nielsen y Andersen, 2004; Andersen, 2007).

Se seleccionó la intensidad del estimulador eléctrico a un nivel mínimo y en pasos sucesivos se la fue incrementando y disminuyendo, en pasos de 1 mA., hasta tanto se obtenía una buena dorsiflexión del tobillo o el voluntario manifestaba molestia. Una vez obtenido el movimiento articular deseado, la intensidad quedaba fija para ese voluntario durante toda la sesión. Si no era posible observar el movimiento con la intensidad de estimulación eléctrica tolerada por el voluntario, éste no era incluido en la segunda etapa del estudio.

4.1.3. Etapa con realimentación

4.1.3.1 Materiales

BCI_{ERD}

Se utilizó una BCI_{ERD} de estructura similar a la descrita en la etapa 2 del proyecto, con sus 3 principales bloques: Adquisición y Acondicionamiento, Extracción de Características y Clasificación (Carrere y Tabernig, 2017).

Los materiales utilizados para el primer bloque, el cual realiza el sensado, amplificación, digitalización y filtrado del EEG, fueron los mismos que los usados en la etapa de calibración.

El bloque de Clasificación está implementado en Matlab 9.01, R2016a (The Mathworks, Natick, MA, USA). La estrategia de clasificación es similar a la reportada por (Vuckovic, Wallace y Allan, 2015). Identifica la ERD, a través de una disminución, respecto de un umbral, de la $A_{f_{max_ERD}} promedio$ de los 1,5 segundos posteriores a la consigna. Los primeros 500 mseg. no son tenidos en cuenta para la detección debido a que pueden presentar potenciales evocados por la consigna (Pfurtscheller y Neuper, 2010). El clasificador trabaja con un umbral adaptativo que es establecido como el menor de los últimos dos valores de $A_{f_{max_ERD}} promedio$. El umbral inicial es establecido como primer valor de la $A_{f_{max_ERD}} promedio$. De esta manera, la estrategia de actualización del umbral de detección busca que el voluntario se esfuerce en desincronizar durante el IM produciendo señales de EEG con cada vez menor energía.

La salida de la BCI empleada es binaria, brindando un único comando de activación por cada tarea de IM detectada. Este tipo de salida es requerida cuando la BCI debe comandar el disparo de un actuador como un único tren de pulsos de un estimulador eléctrico (Vuckovic et al., 2015).

ACTUADORES

La señal de comando generada por la BCI_{ERD}-IM es enviada a través de puertos virtuales a dos tipos de actuadores de manera de constituir los dos *Sistemas BCI_{ERD}-IM+actuadores* (Figura 15):

Sistema BCI_{ERD}-IM+RV: aquí el actuador fue un software de realidad virtual desarrollado en la plataforma V-REP PRO EDU 3.0⁷ (Coppelia Robotics GmbH, Zürich, Suiza) que simula el movimiento de dorsiflexión ante el IM del voluntario (Carrere y Tabernig, 2017).

Sistema BCI_{ERD}-IM+RR: aquí el actuador consistió en el sistema de estimulación eléctrica constituido por el generador de pulsos BioPulsos (Vértiz, Filomena y Tabernig, 2018) y el amplificador lineal aislado STMISOLA⁸ (BIOPAC® Systems Inc., USA) que genera los estímulos eléctricos que evocan el RR, produciendo el movimiento de dorsiflexión buscado.

7. <http://www.coppeliarobotics.com/>

8. <https://www.biopac.com/>

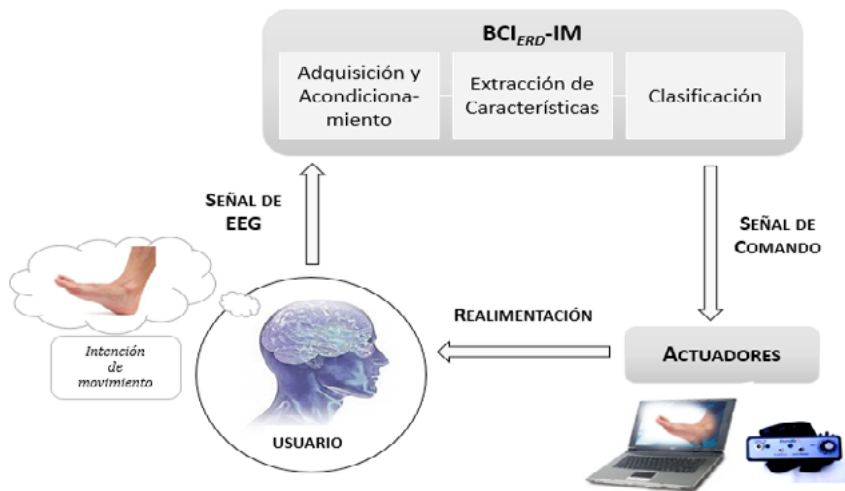


Figura 15: Estructura del Sistema BCI_{ERD-IM} +actuadores.

La intención del movimiento del usuario es detectada por la BCI_{ERD-IM} la cual genera la señal de comando que activa los actuadores: el software de realidad virtual o el estimulador eléctrico para evocar el RR. Esta activación realimenta al usuario con información sensorial.

4.1.3.2. Protocolo

Se registraron datos del uso del Sistema BCI_{ERD-IM} +actuadores durante 2 sesiones en un mismo día; cada sesión con un actuator distinto. El tipo de actuator con el cual el voluntario iniciaba la sesión fue determinado aleatoriamente. Cada sesión consistió en la realización de 3 series de 11 tareas de IM del pie seleccionado, en respuesta a una consigna auditiva. El primer IM fue utilizado para establecer el umbral inicial de la serie, tal como se explicó en la sección anterior. La duración de la tarea de IM fue de 3 seg., seguida por un período de descanso de 15 seg. establecido para evitar la habituación del RR (intervalo inter-tareas "ITI"). Durante el tiempo que transcurría la IM y los últimos 2 segundos del descanso, se le indicaba al voluntario que evite pestañear y moverse. La salida del clasificador se generaba a los 2 segundos de dada la consigna, tal como puede observarse en el esquema de la Figura 16. Si no había detección de ERD, y por consiguiente no activación de los actuadores, a los 3 segundos se indicaba relajación. Durante el ITI, la comunicación entre la BCI y los actuadores se encontraba inhibida.

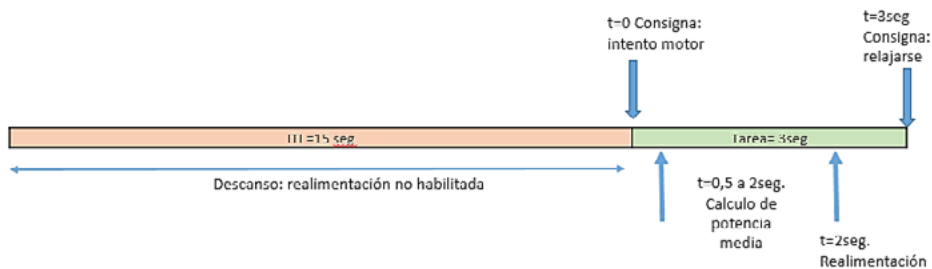


Figura 16: Esquema del protocolo de experimentación y funcionamiento de la BCI durante la etapa de realimentación.

En la Figura 17 se puede observar un esquema ejemplificativo y simplificado del montaje completo del experimento de uso del Sistema $BCI_{ERD-IM}+RR$.

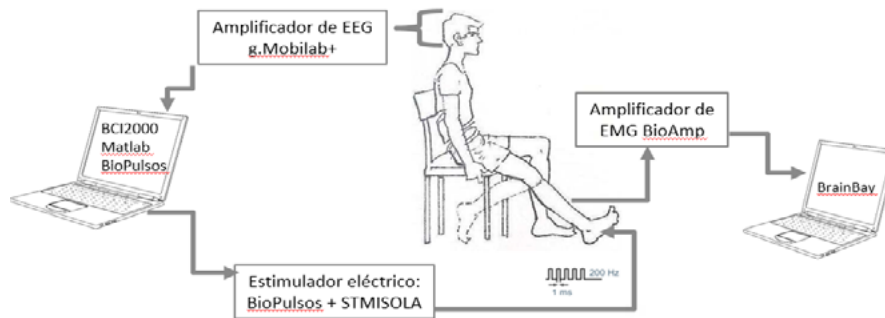


Figura 17: Esquema del montaje completo del experimento durante el uso del Sistema $BCI_{-ERD-}IM+RR$. Se observa también el registro de electromiografía para comprobación de la activación del RR

4.1.3.3. Cuantificación del RR

La evocación del RR fue verificada a través del registro de electromiografía (EMG) de superficie del músculo tibial anterior (TA). Para ello se utilizó un sistema constituido por el amplificador BioAmp⁹ y la plataforma software BrainBay¹⁰. Las señales fueron filtradas entre 0,5 y 500 Hz y muestreadas a 2 kHz. Se ubicaron 2 electrodos de Ag/ClAg de 1 cm de diámetro separados 2 cm entre sí sobre el vientre del TA y el de tierra sobre el maléolo, según las recomendaciones del Proyecto SENIAM¹¹.

La ventana de reflejo, definida como el periodo de tiempo en el cual se espera que aparezca un RR, se estableció entre los 60 y 180 mseg. posteriores al inicio del tren de estimulación eléctrica (Spaich, Arendt-Nielsen y Andersen, 2005). Se calculó la amplitud media de la señal rectificada del EMG del TA por medio de su valor cuadrático medio o RMS (del inglés *Root Mean Square*). Se estableció como línea de base al EMG del TA 120 mseg. previos al estímulo eléctrico. Se sustrajo el RMS de la línea de base a fin de cuantificar la respuesta refleja y finalmente se lo normalizó con respecto al RMS de la línea de base (RMS_{norm}). Para detectar la presencia del RR, se calculó el índice z (Rhudy y France, 2008). *Un z mayor a 12 indica la presencia de RR (France, Rhudy y McGlone, 2009).*

El procesamiento de la señal de EMG fue realizado utilizando Matlab 9.01, R2016a (The Mathworks, Natick, MA, USA).

4.1.3.4. Procesamiento estadístico

De acuerdo a Pfurtscheller y Lopes da Silva (1999), se estimó la ERD como el porcentaje de disminución de las amplitudes de la f_{max_ERD} ($ERD_{-}f_{max_ERD}$) respecto del reposo.

Se utilizaron modelos lineales mixtos para: analizar la relación entre:

- el RMS_{norm} y la $A_{f_{max_ERD-}IM}$ y
- el RMS_{norm} y la $ERD_{-}f_{max_ERD}$

después de la evocación de un RR disparado por un IM. Se estableció como variable dependiente a la $A_{f_{max_ERD-}IM}$ y la $ERD_{-}f_{max_ERD}$ posteriores y como factores fijos los RMS_{norm} ;

- conocer si el tipo de sesión (con realimentación extrínseca por RV o intrínseca por RR) afecta las $A_{f_{max_ERD-}IM}$ y/o a la $ERD_{-}f_{max_ERD}$ posteriores a la activación de la BCI.

Se establecieron como variables dependientes a las $A_{f_{max_ERD-}IM}$ y a las $ERD_{-}f_{max_ERD}$ posterior-

9. <https://github.com/prototipado/bioamp>

10. <http://www.shifz.org/brainbay/>

11. <http://www.seniam.org>

res; y como factores fijos al tipo de sesión (extrínseca con RV o intrínseca con RR) y a la salida de la BCI (activación o no de los actuadores). Se analizó también la interacción entre el tipo de sesión y el comando de activación de la BCI para cada variable dependiente.

Para la matriz de covarianza, se utilizó una estructura de simetría compuesta, un $p < 0,05$ como significancia estadística y el programa para el procesamiento estadístico SPSS® v.23.

Encuestas

Por último, al finalizar la sesión se les preguntó a los voluntarios acerca de la percepción de molestia ante el estímulo eléctrico. Se utilizó una escala del 1 al 10 para cuantificar el nivel de molestia donde 1 era una sensación mínima de molestia y el 10 dolor insoportable. El nivel 5 fue establecido como el umbral de sensación de dolor (Andersen, Sonnenborg y Arendt-Nielsen, 1999^a).

4.2. Resultados

En la Figura 18 se puede observar una fotografía tomada durante la experiencia de una sesión de realimentación mediante el uso del Sistema $BCI_{ERD}-IM+RR$, a la cual finalmente fueron incluidos 10 de los 12 voluntarios. Se analizaron luego los registros de EEG obtenidos de dicha segunda etapa y se descartaron registros de 2 voluntarios más por problemas de ruido en la señal.

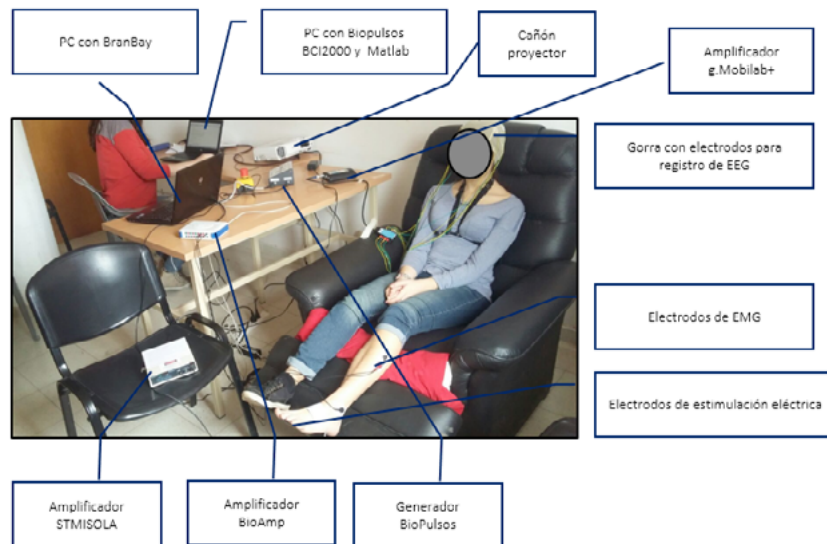


Figura 18: Imagen fotográfica de una sesión de la etapa de realimentación con el Sistema $BCI_{ERD}-IM+actuadores$. Se observa también la instrumentación para el registro de electromiografía para comprobación de la activación del RR

La intensidad de estimulación eléctrica promedio empleada para la evocación del RR fue de $13,6 \pm 6,4$ mA. El nivel promedio de molestia debido a la estimulación eléctrica y manifestado en las encuestas fue de $3,33 \pm 1,37$ (considerando los 12 voluntarios registrados). Ningún voluntario manifestó una molestia de nivel superior a 5 mientras que el 75% de ellos ($n=9$) manifestó un nivel de molestia inferior a 5.

El análisis estadístico no mostró un efecto significativo del RMS_{norm} del RR evocado en la $A_{f_{max_ERD}-IM}$ posterior. Tampoco se lo encontró para la variable $ERD_{f_{max_ERD}}$ posterior.

Se encontró un efecto principal del tipo de sesión en la $A_{f_{max_ERD}-IM}$ posterior, pero no se lo encontró para la variable $ERD_{f_{max_ERD}}$ posterior. La interacción entre el tipo de sesión y la activación de la BCI para la variable $A_{f_{max_ERD}-IM}$ posterior no resultó estadísticamente significativa ni para la variable $ERD_{f_{max_ERD}}$ posterior.

4.3. Conclusiones parciales

Del análisis de los resultados obtenidos en este experimento se concluye que es factible utilizar el RR evocado por estimulación eléctrica como realimentación al usuario en un sistema BCI_{-ERD}. La información cutánea, propioceptiva y visual realimentada gracias al estímulo y al movimiento obtenido por evocación del RR no condiciona la siguiente ERD. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre la ERD posterior a la realimentación intrínseca por RR y la extrínseca por RV, lo que refuerza el resultado anterior. El RR provoca la flexión de las articulaciones del miembro inferior, afectadas por las lesiones en el SNC, y que de realizarse de manera repetitiva y sinérgicamente con la activación del SNC gracias a la utilización de una BCI, se espera que facilite el reaprendizaje motor. Estos resultados fueron analizados y discutidos con más profundidad en las distintas publicaciones del proyecto (Tabernig, 2018) (Tabernig et al., 2019b).

Conclusiones finales, reflexiones y perspectivas futuras

En este proyecto se abordó el desarrollo de BCIs para recuperación motora y como estrategia para ello se estudió el paradigma de imaginación motora, entendiéndolo como el intento motor que una persona con plejías o paresias realiza ante una consigna de movimiento.

Se ha explorado la factibilidad y efectos de uso de sistemas basados en BCI para neuro-rehabilitación en los cuales el usuario intenta movimientos y observa una animación computarizada que lo realiza o recibe estimulación eléctrica para facilitar su realización y generar realimentación sensorial relacionada al mismo.

Se ha caracterizado la ERD asociada al IM en personas con y sin secuelas de hemiplejías post ACV; desarrollado y evaluado una BCI con un actuador por realidad virtual; analizado los efectos de una terapia de neuro-rehabilitación basada un Sistema BCI_{-ERD}+FES para personas con secuelas de ACV e investigado si el RR evocado por estimulación eléctrica afecta la ERD del siguiente IM a los efectos de aportar al estudio de factibilidad de uso de un Sistema BCI_{-ERD}-IM+RR.

Todo el abordaje se realizó bajo el marco de aplicación de una terapia de rehabilitación ambulatoria donde un terapeuta brinda consignas al paciente. Por ello se trabajó con BCIs síncronas, es decir, guiadas por consignas. En futuros pasos podrían explorarse consignas más complejas y en protocolos asíncronos.

En varias de las etapas se trabajó con pacientes, es decir con personas con secuelas de ACV. No está de más destacar la complejidad que dicha interacción acarreo al proyecto ya que hubo que gestionar acuerdos legales y coordinar con instituciones de salud, con los pacientes y con colegas por la disponibilidad del equipamiento para los registros. Pero ha sido muy rico e importante para la comprensión del problema real en el ambiente clínico y con personas con discapacidades reales. En este aspecto, se dieron los primeros pasos para la transferencia de tecnología y de protocolos de uso de las BCIs hacia el sector destinatario final de los mismos: los pacientes y los profesionales que los atienden. Resta profundizar en la traslación de los resultados de la investigación a la clínica terapéutica diaria, desafío que fue plasmado en otro proyecto.

Es de destacar que no se trabajó con bancos de señales sino que se realizaron registros en todas las etapas del proyecto; para los cuales también se gestionaron los permisos éticos correspondientes. La cantidad de equipamiento y software complejos empleados de manera simultánea, en especial en los experimentos de la etapa 4, ha sido importante. Esto también merece una reflexión porque implicó el estudio y puesta a punto de cada uno de ellos, la sincronización entre todos y la necesidad de contar al menos con 2 operadores durante las sesiones. Estas situaciones demandaron un tiempo y dedicación importantes que también fueron capitalizados en el proyecto.

La realización de un estudio clínico multidisciplinario para evaluar la eficacia de sistemas que favorecen la plasticidad neuronal desde el SNC (como las BCIs) y desde el SNP (como el FES) fue sumamente

novedoso. Este punto es muy importante para los pacientes destinatarios finales ya que les brinda una alternativa terapéutica válida para el estadio crónico de la enfermedad. Resta realizar una segunda etapa de este estudio, que incluya mejor tecnología para la BCI, un estudio con grupo control para evaluar el efecto de esta forma terapéutica y una muestra de voluntarios de tamaño apropiada para poder demostrar este efecto.

La propuesta de usar el RR como estrategia para realimentar al usuario con información cutánea, propioceptiva y visual fue original. Para rehabilitación, el RR solo había sido utilizado para soporte de la marcha en personas con ACV. Ahora también se lo podría usar para recuperación de la dorsiflexión en combinación con una BCI; ya que se observó en sujetos sanos que la evocación del RR no inhibe el IM siguiente y que la ERD correspondiente no cambia si el tipo de realimentación es solo visual. Un próximo paso a dar, sería el de contrastar estas hipótesis en pacientes post-ACV y diagramar un estudio clínico similar al de la etapa 3.

Futuros pasos también podrían darse en dirección a mejorar u optimizar distintos bloques de la BCI, hacerla portátil y con mejor desempeño; de los actuadores de realidad virtual para brindar ambientes más agradables y/o reales; de los estimuladores eléctricos para proveerlos de comando y programación inalámbricos para estudios de BCI durante la marcha; ensayar otras aplicaciones terapéuticas; otros paradigmas; etc.

En fin, este proyecto abrió un gran abanico de posibilidades que se espera puedan continuarse en pro del aporte a una mejora en la calidad de vida de las personas con discapacidades.

Referencias

- ANDERSEN, O.K., Sonnenborg, F.A. y Arendt-Nielsen, L. (1999a) Withdrawal Reflexes Elicited By Electrical Stimulation of the, en: *Muscle y Nerve*, (November), pp. 1520–1530.
- ANDERSEN, O.K., Sonnenborg, F.A. y Arendt-Nielsen, L. (1999b) Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole, en: *Muscle y Nerve*, 22(11), pp. 1520–1530.
- ANG, K.K., Chua, K.S.G., Phua, K.S., Wang, C., Chin, Z.Y., Kuah, C.W.K., Low, W. y Guan, C. (2014) A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke, en: *Clinical EEG y Neuroscience*, 46(4), pp. 310–320.
- ANTELIS, J.M., Montesano, L., Ramos-Murguialday, A., Birbaumer, N. y Minguez, J. (2017) Online Estimation of Upper Limb Movement Intention from EEG Measurements on the Uninjured Motor Cortex in Chronic Stroke Patients, 64(1), pp. 99–111.
- ANWAR, M.N., Navid, M.S., Khan, M. y Kitajo, K. (2015) A possible correlation between performance IQ, visuomotor adaptation ability y mu suppression, en: *Brain research*, 1063, pp. 84–93.
- ARGUISSAIN, F.G., Biurrun Manresa, J.A., Mørch, C.D. y Andersen, O.K. (2015) On the use of information theory for the analysis of synchronous nociceptive withdrawal reflexes y somatosensory evoked potentials elicited by graded electrical stimulation, en: *Journal of Neuroscience Methods*, 240, pp. 1–12.
- BIRBAUMER, N. (2006) Breaking the silence: Brain-computer interfaces (BCI) for communication y motor control, en: *Psychophysiology*, 43(6), pp. 517–532.
- BIRBAUMER, N. y Cohen, L.G. (2007) Brain-computer interfaces: Communication y restoration of movement in paralysis, en: *Journal of Physiology*, 579(3), pp. 621–636.
- BLACKBURN, M., van Vliet, P. y Mockett, S.P. (2002) Reliability of Measurements Obtained With the Modified Ashworth Scale in the Lower Extremities of People With Stroke, en: *Physical Therapy*, 82(1), pp. 25–34.

- BORGHINI, G., Aricò, P., Grazian, I., Salinari, S., Sun, Y., F., T., Bezerianos, A., Thakor, N. y Babiloni, F. (2016) Quantitative Assessment of the Training Improvement in a Motor-Cognitive Task by Using EEG, ECG y EOG Signals, en: *Brain topography*, 29(1), pp. 149–161.
- BUCH, E.R., Modir Shanechi, A., Fourkas, A.D., Weber, C., Birbaumer, N. y Cohen, L.G. (2012) Parietofrontal integrity determines neural modulation associated with grasping imagery after stroke, en: *Brain*, 135(2), pp. 596–614.
- BUNDY, D.T., Mot, L.S., Mot, K.B., Mot, L.L., Schalk, G., Ms, R.C., Moran, D.W., Huskey, T. y Eric, C. (2017) Contralesional Brain-Computer Interface Control of a Powered Exoskeleton for Motor Recovery, en: *Stroke*, 48(7), pp. 1908–1915.
- CARRERE, L.C. (2016) Sistema de rehabilitación con realimentación visual basado en BCI por imaginaria motora. Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Entre Ríos.
- CARRERE, L.C. y Tabernig, C.B. (2015) Detection of foot motor imagery using the coefficient of determination for neurorehabilitation based on BCI technology, en: *IFMBE Proceedings - CLAIB 2014*, 49, pp. 944–947.
- CARRERE, L.C. y Tabernig, C.B. (2017) Motor imagery BCI system with visual feedback: design y preliminary evaluation, en: *IFMBE Proceedings. VII Latin American Congress on Biomedical Engineering*, 60, pp. 709–712.
- CHERYL, L. y Popovic, M. (2008) Functional electrical stimulation, en: *IEEE Control Systems Magazine*
- CHO, W., Heilinger, A., Xu, R., Zehetner, M., Schobesberger, S., Murovec, N., Ortner, R. y Guger, C. (2017) Hemiparetic Stroke Rehabilitation Using Avatar y Electrical Stimulation Based on Non-invasive Brain Computer Interface, en: *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 05(04)
- CHUM, P., Park, S., Ko, K. y Sim, K. (2012) 'Optimal EEG Feature Extraction based on R-square Coefficients for Motor Imagery BCI System', *12th International Conference on Control, Automation y Systems.*, pp. 754–758.
- CLAUCICH, C., Carrere, L.C. y Tabernig, C.B. (2019) Virtual Reality Interface Built Using Unity3D for Rehabilitation with BCI Systems Based on Motor Imagery, en: *2018 IEEE Biennial Congress of Argentina, ARGENCON 2018*, IEEE, pp. 1–5.
- DALY, J.J. y Wolpaw, J.R. (2008) Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation, en: *The Lancet Neurology*, 7(11), pp. 1032–1043.
- DO, A.H., Wang, P.T., King, C.E., Abiri, A. y Nenadic, Z. (2011) Brain-computer interface controlled functional electrical stimulation system for ankle movement, en: *Journal of NeuroEngineering y Rehabilitation*, 8(1), pp. 1–14.
- DOUCET, B.M., Lam, A. y Griffin, L. (2018) Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function., en: *Nature Communications*, 85, pp. 201–215.
- EMOTIV, E. (2014) User Manual -Headset y software setup for your Emotiv EPOC neuroheadset. Emotiv.
- FRANCE, C.R., Rhudy, J.L. y McGlone, S. (2009) Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: Further evaluation of standardized NFR scoring criteria, en: *Pain*, 145(1–2), pp. 211–218.
- FRIDMAN, E. (2008) "Plasticidad cerebral y aprendizaje en la neurorehabilitación, en: *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría*, 8(2), pp. 40–53.
- FROLOV, A.A., Mokienko, O., Lyukmanov, R., Biryukova, E., Kotov, S., Turbina, L., Nadareyshvily, G. y Bushkova, Y. (2017) Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hy exoskeleton: A randomized controlled multicenter trial, en: *Frontiers in Neuroscience*, 11(JUL)
- GENTILETTI, G.G., Tabernig, C.B. y Acevedo, R.C. (2009) Interfaz Cerebro - Computadora : Estado del arte y desarrollo en Argentina, en: *Revista Argentina de Bioingeniería*, 13(1), pp. 22–29.

- JEANNEROD, M. (1995) Mental imagery in the motor context, en: *Neuropsychologia*, 33(11), pp. 1419–1432.
- JEANNEROD, M. y Decety, J. (1995) Mental motor imagery: a window into the representational stages of action, en: *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), pp. 727–732.
- JIPING He, Chaolin Ma y Herman, R. (2008) Engineering Neural Interfaces for Rehabilitation of Lower Limb Function in Spinal Cord Injured, en: *Proceedings of the IEEE*, 96(7), pp. 1152–1166. Available at: 10.1109/JPROC.2008.922593 (Accessed: 1 June 2018).
- JURE, F.A., Carrere, L.C., Gentiletti, G.G. y Tabernig, C.B. (2016) BCI-FES system for neuro-rehabilitation of stroke patients, en: *Journal of Physics: Conference Series*, 705(1), pp. 1–4.
- KLEIM, J.A. (2008) Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage, en: *Journal of speech, language, y hearing research*, 51, pp. 225–39.
- KRUSIENSKI, D.J., McFarly, D.J. y Principe, J.C. (2012) ‘BCI Signal Processing: Feature Extraction’, in *Brain-computer interfaces: principles y practice*. Oxford University Press.
- LANG, M. (2012) Investigating the Emotiv EPOC for cognitive control in limited training time by.
- LEEB, R., Biasucci, A., Schmidlin, T., Corbet, T., Vuadens, P. y Millán, J. del R. (2016) ‘BCI controlled neuromuscular electrical stimulation enables sustained motor recovery in chronic stroke victims’, *Proceedings of the 6th International Brain-Computer Interface Meeting, organized by the BCI Society.*, Vol.74, p. 108.
- LEVIN, M.F., Snir, O., Liebermann, D.G., Weingarden, H. y Weiss, P.L. (2012) Virtual Reality Versus Conventional Treatment of Reaching Ability in Chronic Stroke: Clinical Feasibility Study, en: *Neurology y Therapy*, 1(1), pp. 1–15.
- LI, M., Liu, Y., Wu, Y., Liu, S., Jia, J. y Zhang, L. (2013) Neurophysiological substrates of stroke patients with motor imagery-based brain-computer interface training, en: *International Journal of Neuroscience*, 124(6), pp. 403–415.
- LUPU, R.G., Irimia, D.C., Ungureanu, F., Poboroniuc, M.S. y Moldoveanu, A. (2018) BCI y FES Based Therapy for Stroke Rehabilitation Using VR Facilities, en: *Wireless Communications y Mobile Computing*, , pp. 1–8.
- MALOUIN, F. y Richards, C.L. (2010) Mental Practice for Relearning Locomotor Skills, en: *Physical Therapy*, 90(2), pp. 240–251.
- MILLÁN, J.D.R., Rupp, R., Müller-Putz, G.R., Murray-Smith, R., Giugliemma, C., Tangermann, M., Vidaurre, C., Cincotti, F., Kübler, A., Leeb, R., Neuper, C., Müller, K.R. y Mattia, D. (2010) Combining brain-computer interfaces y assistive technologies: State-of-the-art y challenges, en: *Frontiers in Neuroscience*, 4(SEP), pp. 1–15.
- MORONE, G., Pisotta, I., Pichiorri, F., Kleih, S., Paolucci, S., Molinari, M., Cincotti, F., Kübler, A. y Mattia, D. (2015) Proof of principle of a brain-computer interface approach to support poststroke arm rehabilitation in hospitalized patients: Design, acceptability, y usability, en: *Archives of Physical Medicine y Rehabilitation*, 96(3), pp. S71–S78.
- MURPHY, T.H. y Corbett, D. (2009) Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour, en: *Nature Reviews Neuroscience*, 10 Available at: 10.1038/nrn2735 (Accessed: 1 June 2018).
- NEUPER, C. y Pfurtscheller, G. (2010) ‘Electroencephalographic characteristics during motor imagery’, in Aymeric, G. y Collet, C. (eds.) *The neurophysiological foundations of mental y motor imagery*. University Press Scholarship Online Oxford, pp. 45–66.
- NIEDERMEYER, E., Chang, B.S. y Schomer, D.L. (2011) ‘Normal EEG y Sleep : Adults y Elderly’, in Wilkins Lippincott y Williams (ed.) *Niedermeyer’s Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, y Related Fields.*, 6^{ta} Ed. , pp. 1–78.
- O’DELL, M.W., Lin, C.-C.D. y Harrison, V. (2009) Stroke Rehabilitation: Strategies to Enhance Motor Recovery, en: *Annual Review of Medicine*, 60(1), pp. 55–68.

- OMS (2017) *Las 10 principales causas de defunción.*, World Health Organization web site
- PFURTSCHELLER, G. y Lopes da Silva, F.H. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization y desynchronization: Basic principles, en: *Clinical Neurophysiology*, 110(11), pp. 1842-1857.
- RAMOS-MURGUIALDAY, A., Broetz, D., Rea, M., Yilmaz, Ö., Brasil, F.L., Liberati, G., Marco, R., Garcia-cossio, E., Vyziotis, A., Cho, W., Cohen, L.G. y Birbaumer, N. (2013) Brain-Machine-Interface in Chronic Stroke Rehabilitation: A Controlled Study, en: *Annals of Neurology*, 74(1), pp. 100-108.
- RHUDY, J.L. y France, C.R. (2008) Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants : A comparison of different scoring criteria, en: *Pain*, 128(3), pp. 244-253.
- ROSTAGNO, P.I., Weiss, M., Carrere, L.C., Escher, L.G. y Tabernig, C.C. (2018) Desynchronization related to the motor attempt of patients with hemiplegia : case studies , with y without visual feedback, en: *Revista Argentina de Bioingeniería*, 22(October), pp. 13-18.
- SCHALK, G. y Mellinger, J. (2010) *A Practical Guide to Brain-computer Interfacing with BCI2000*. New York: Springer.
- SPAICH, E.G., Arendt-Nielsen, L. y Andersen, O.K. (2004) Modulation of Lower Limb Withdrawal Reflexes During Gait: A Topographical Study, en: *Journal of Neurophysiology*, 91(1), pp. 258-266.
- SPAICH, E.G., Emborg, J., Collet, T., Arendt-Nielsen, L. y Andersen, O.K. (2009) Withdrawal reflex responses evoked by repetitive painful stimulation delivered on the sole of the foot during late stance: Site, phase, y frequency modulation, en: *Experimental Brain Research*, 194(3), pp. 359-368.
- SPAICH, E.G., Hinge, H.H., Arendt-Nielsen, L. y Andersen, O.K. (2006) Modulation of the withdrawal reflex during hemiplegic gait: Effect of stimulation site y gait phase, en: *Clinical Neurophysiology*, 117(11), pp. 2482-2495.
- SPAICH, E.G., Svaneborg, N., Jørgensen, H.R.M. y Andersen, O.K. (2014) Rehabilitation of the hemiparetic gait by nociceptive withdrawal reflex-based functional electrical therapy: A randomized, single-blind study, en: *Journal of NeuroEngineering y Rehabilitation*, 11(1), pp. 1-10.
- TABERNIG, C., Carrere, L.C., Gentiletti, G. y Spaich, E.G. (2019a) Post-stroke injured cerebral cortex: frequency analysis of the desynchronization of its sensorimotor rhythms during motor intent, en: *IFMBE Proceedings Series de Springer Verlag*
- TABERNIG, C.B. (2018) *Tecnología para la rehabilitación motora basada en la planeación y ejecución de movimientos*. Universidad Nacional de Entre Rios.
- TABERNIG, C.B., Carrere, L.C., Biurrun Manresa, J.A., Gentiletti, G. y Spaich, E.G. (2019b) 'Is it possible to use the FES-evoked nociceptive withdrawal reflex as feedback in a BCI system?', *IFESS 2019*.
- TABERNIG, C.B., Carrere, L.C., Escher, L.G., Gentiletti, G.G., Spaich, E.G., Gentiletti, G.G. y Spaich, E.G. (2017^a) Evaluación de desempeño de un sistema basado en interfaz cerebro computadora por imaginaria motora y realidad virtual: cambios entre y durante las sesiones de uso, en: *Cognitive Area Network*, 4(1), pp. 93-98.
- TABERNIG, C.B., Carrere, L.C., Lopez, C.A. y Ballario, C. (2016) EEG Event-Related Desynchronization of patients with stroke during motor imagery of movement, en: *Journal of Physics: Conference Series*, 705
- TABERNIG, C.B., López, C., Carrere, L.C. y Ballario, C.H. (2017b) Terapia de rehabilitación de pacientes post ictus basada en interfaces cerebro-computadoras y estimulación eléctrica funcional: un estudio clínico preliminar, en: *Cognitive Area Networks*, 4(1), pp. 99-103.
- TABERNIG, C.B., Lopez, C.A., Carrere, L.C., Spaich, E.G. y Ballario, C.H. (2018) Neurorehabilitation therapy of patients with severe stroke based on functional electrical stimulation commanded by a brain computer interface, en: *Journal of Rehabilitation y Assistive Technologies Engineering*, 5, pp. 1-12.
- TAEHOON, K., Seongsik, K. y Byounghee, L. (2016) Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial, en: *Occupational Therapy International*, 23(1), pp. 39-47.

- TAUB, E., McCulloch, K., Uswatte, G. y Morris, D.M. (2011) Motor Activity Log (MAL) Manual, en: *Therapy Research Group*, , pp. 1-18.
- USWATTE, G., Taub, E., Morris, D., Vignolo, M. y McCulloch, K. (2005) Reliability y validity of the upper-extremity motor activity log-14 for measuring real-world arm use, en: *Stroke*, 36(11), pp. 2493-2496.
- VAN VLIET, P. y Wulf, G. (2006) Extrinsic feedback for motor learning after stroke: What is the evidence?, en: *Disability y Rehabilitation*, 28(13-14), pp. 831-840.
- VUCKOVIC, A., Wallace, L. y Allan, D. (2015) Hybrid brain-computer interface y functional electrical stimulation for sensorimotor training in participants with tetraplegia: a proof-of-concept study, en: *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39(1), pp. 3-14.
- WOLPAW, J.R. y Tennissen, A.M. (2001) Activity-dependent spinal cord plasticity in health y disease, en: *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, pp. 807-843.
- WOLPAW, J.R. y Wolpaw, E.W. (2012) *Brain-computer interfaces : principles y practice*. Oxford University Press.
- YANG, L., Leung, H., Plank, M., Snider, J. y Poizner, H. (2015) EEG activity during movement planning encodes upcoming peak speed y acceleration y improves the accuracy in predicting hy kinematics, en: *IEEE Journal of Biomedical y Health Informatics*, 19(1), pp. 22-28.

PID 6163

Denominación del Proyecto

Tecnología para rehabilitación basada en imaginería motora y realimentación sensorial

Directora

TABERNIG, Carolina Beatriz

Unidad de Ejecución

Facultad de Ingeniería

Dependencia

Universidad Nacional de Entre Ríos

Contacto

ctabernig@bioingenieria.edu.ar

Integrantes del proyecto

Acevedo, Rubén C.; Atum, Yanina V.; Biurrun Manresa, José A.; Carrere, Lucía C.; Cherniz, Analía S.; Escher, Leandro G.; Filomena, Eduardo; Gentiletti, Gerardo G.

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

01/02/2016 y 31/07/2019

Aprobación del Informe Final por Resolución CS N° 263/19 (03/10/2019)