



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA

**DISEÑO DE UN BIOMARCADOR ELECTROFISIOLOGICO PARA
CARACTERIZAR UN MODELO ANIMAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
USANDO LA POTENCIA OSCILATORIA Y SCALE-FREE DE SEÑALES LFP**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL ELÉCTRICO

AQUILES NICOLAS MARTINEZ BERRIOS

PROFESOR GUIA:
RÓMULO FUENTES FLORES

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:
CLAUDIO HELD BARRANDEGUY
CHRIST DEVIA MANRÍQUEZ

SANTIAGO DE CHILE
2018

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR AL

TÍTULO DE: Ingeniero Civil Eléctrico

POR: Aquiles Nicolas Martinez Berrios

FECHA: 10/12/2018

PROFESOR GUÍA: Dr. Rómulo Fuentes Flores

DISEÑO DE UN BIOMARCADOR ELECTROFISIOLÓGICO PARA CARACTERIZAR UN MODELO ANIMAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON USANDO LA POTENCIA OSCILATORIA Y SCALE-FREE DE SEÑALES LFP

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo. La EP produce un desequilibrio del circuito sensoriomotor del sistema nervioso, provocando los síntomas motores clásicos de esta enfermedad, tales como rigidez, temblor y falta de movimiento. Las enfermedades motoras que presentan estos síntomas son catalogadas como Parkinsonismos, siendo la EP la más común. Debido a que el diagnóstico de la EP se realiza con criterios clínicos basados en los síntomas motores, es común confundirlo con otros Parkinsonismos. Se han estudiado varios biomarcadores de la EP para ayudar a mejorar el diagnóstico, pero hasta ahora ninguno ha mostrado resultados confiables. Un hecho importante que ocurre en la EP son los cambios en los patrones electrofisiológicos del circuito sensoriomotor del cerebro, donde se destaca el aumento de potencia oscilatoria en la banda α - β . Estos cambios son característicos de esta enfermedad y podrían servir para establecer un biomarcador.

En este estudio se estableció un biomarcador basado en características de la potencia espectral de señales electrofisiológicas para caracterizar un modelo de la EP. Para esto, se registraron señales de 3 áreas del circuito sensoriomotor del cerebro; corteza motora primaria (M1), núcleo estriado (STR) y núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL) de ratas lesionadas con 6-OHDA ($n=4$), usadas como modelo de la EP. Además, se registró una rata sana ($n=1$), usada como control. Se consideraron 4 condiciones para evaluar la progresión temporal; condición control (C), condición de lesión temprana (LTe), condición de lesión intermedia (LIn) y condición de lesión tardía (LTa). De la potencia espectral de las señales registradas se extrajeron 5 características espectrales provenientes de: la potencia oscilatoria en la banda α - β (Po), la potencia scale-free en la banda ancha (Psf), la pendiente scale-free entre [10-20]Hz (D2), la pendiente scale-free entre [20-30]Hz (D3) y la pendiente scale-free entre [30-40]Hz (D4). Se diseñó un clasificador Support Vector Machine (SVM) multiclase con el que, a través de un ranking, se seleccionaron las características más relevantes para cada condición, las que fueron usadas como entrada del clasificador. También, se determinó un índice de Parkinsonismo consistente en la distancia euclidiana de las características seleccionadas anteriormente hasta el origen del espacio de características. Finalmente, el biomarcador se estableció usando como componente discreto al clasificador SVM multiclase y como componente continuo el índice de Parkinsonismo, para determinar la condición a la que pertenece cada registro y el grado de severidad de la condición, respectivamente. El uso del biomarcador fue evaluado con un conjunto ejemplo y un conjunto de sujetos tratados.

Las características seleccionadas fueron D3 de M1 y Po de STR, obteniendo una precisión del 75% en ambas características. El clasificador y el índice de Parkinsonismo consiguieron identificar y separar en un 100% las condiciones C, LTe y LIn, pero la condición LTa fue confundida con las condiciones LTe y LIn, obteniendo un rendimiento general del 75%. Además, el biomarcador pudo evidenciar la respuesta terapéutica de los sujetos tratados.

La componente scale-free mostró ser relevante para describir los cambios electrofisiológicos de la EP, especialmente las características basadas en la pendiente scale-free. La confusión de la condición LTa con las condiciones LTe y LIn se puede deber a que se usó un modelo agudo de la EP, por lo que sería adecuado emplear este modelo sólo hasta el periodo de la condición LIn. Finalmente, el biomarcador electrofisiológico mostró ser sensible, confiable y robusto al separar la condición sana de las condiciones de Parkinsonismo y al evidenciar la respuesta a un tratamiento, siendo un excelente candidato para mejorar el diagnóstico de la EP.

Dedicatoria

Con mucho cariño a mis padres, a mi abuela y a mis queridos hermanos.

Agradecimientos

Quiero agradecer todo el apoyo y sacrificio que me entregaron mis padres y mi familia al permitirme obtener la mejor educación posible, pensando siempre en darme un mejor futuro, a pesar de las dificultades que se nos han presentado.

Igualmente, quiero agradecer los momentos de libertad y felicidad que mis amigos me han brindado en este periodo, y agradecer a mi polola todo el apoyo y paciencia que cordialmente ella me ha entregado.

También, quiero agradecer al Dr. Rómulo Fuentes por entregarme su apoyo y confianza para desarrollar mi investigación en el área de la neurociencia y la medicina. Al Dr. Claudio Held por su buena disposición y apoyo, principalmente para lograr unir la parte medica-científica con la ingeniería. Y a la Dra. Christ Devia por su cordial disposición para orientarme en los momentos complicados de mi investigación.

Además, quiero agradecer a los miembros del laboratorio de Neuromodulación y Control Motor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que siempre tuvieron una excelente disposición para compartir sus conocimientos y trabajar en equipo. Les deseo lo mejor y que tengan un futuro muy exitoso.

Finalmente, agradecer a Andrés Caba por la paciencia y orientación entregada en el transcurso de este trabajo, y a los miembros del área de idiomas de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Chile, que me orientaron en la redacción del trabajo de título.

Tabla de contenido

Índice de Figuras	vi
Índice de Tablas	viii
Abreviaciones	ix
1 Introducción	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Objetivos.....	4
1.2.1 Objetivo general	4
1.2.2 Objetivos específicos.....	4
2 Marco Teórico.....	5
2.1 Enfermedad de Parkinson (EP).....	5
2.2 Síntomas y tratamientos de la EP	6
2.2.1 Parkinsonismo y evolución temporal de los síntomas.....	6
2.2.2 Tratamientos farmacológicos.....	7
2.2.3 Tratamientos con electroestimulación	8
2.2.3.1 Estimulación cerebral profunda (DBS)	9
2.2.3.2 Estimulación medular epidural (SCS).....	10
2.3 Diagnóstico y biomarcadores de la EP.....	11
2.3.1 Precisión en el diagnóstico	11
2.3.2 Biomarcadores	12
2.4 Cambios electrofisiológicos en la EP	14
2.4.1 Señales electrofisiológicas del cerebro.....	14
2.4.2 Preprocesamiento	16
2.4.2.1 Filtrado.....	16
2.4.2.2 Remuestreo	18
2.4.2.3 Referenciación	19
2.4.2.4 Remoción de artefactos	19
2.4.3 Comportamiento en frecuencia.....	20
2.4.3.1 Transformada rápida de Fourier (FFT).....	20
2.4.3.2 Densidad espectral de potencia (PSD) y espectrograma	21
2.4.3.3 Multitaper	22
2.4.3.4 Análisis auto-espectral de remuestreo irregular (IRASA)	22

2.4.4 Oscilaciones patológicas	25
2.5 Clasificadores de estados biológicos	26
2.5.1 Modelos de aprendizaje supervisado	27
2.5.2.1 Máquina de soporte vectorial (SVM)	28
3 Metodología	30
3.1 Obtención de datos	30
3.1.1 Descripción del origen de los datos	30
3.1.2 Descripción del estudio	31
3.1.3 Preprocesamiento de las señales	33
3.2 Construcción de la base de datos	37
3.2.1 Análisis de las señales	37
3.2.2 Extracción de Características	38
3.3 Diseño del clasificador	40
3.3.1 Modelo SVM multiclase	40
3.3.2 Selección de características	41
3.3.3 Evaluación del clasificador	43
3.5 Definición del índice de Parkinsonismo	43
3.5.1 Índice con distancia desde el origen	43
3.5.2 Evaluación del índice de Parkinsonismo	44
3.6 Elaboración de biomarcador	45
3.6.1 Componente discreta y continua del biomarcador	45
3.6.2 Evaluación del biomarcador	45
4 Resultados	47
4.1 Comportamiento electrofisiológico en diferentes condiciones	47
4.2 Características espectrales más relevantes	49
4.3 Rendimiento del clasificador SVM multiclase	51
4.4 Rendimiento del índice de Parkinsonismo	52
4.5 Rendimiento del biomarcador	53
5 Discusión y conclusiones	54
5.1 Relevancia de la componente oscilatoria y scale-free	54
5.2 Capacidad de caracterización del biomarcador electrofisiológico	55
Bibliografía	57
Anexo A	64

Índice de Figuras

Figura 1. Muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra provocadas por la enfermedad de Parkinson.	15
Figura 2. Evolución temporal de los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson.	17
Figura 3. Patrones de respuesta motora a cambios de concentración de Levodopa (L-DOPA) durante la progresión de la enfermedad de Parkinson.	18
Figura 4. Electrodo y generador de pulsos usados en la estimulación cerebral profunda.	19
Figura 5. Implantación de electrodo y generador de pulsos usados en la estimulación de la medula espinal.	20
Figura 6. Métodos de registros de señales electrofisiológicas del cerebro.	25
Figura 7. Filtro Butterworth con diferente orden.	28
Figura 8. Representación del algoritmo de la FFT en base 2.	31
Figura 9. Respuesta espectral calculada con la transformada de Fourier y con multitaper.	32
Figura 10. Comportamiento de $1/f$ presente en la potencia espectral de las señales electrofisiológicas.	33
Figura 11. Algoritmo del método IRASA.	34
Figura 12. Correlación entre la pendiente scale-free y la razón excitatoria/inhibitoria de señales LFP.	35
Figura 13. Cambios electrofisiológicos en la banda beta en áreas del circuito sensoriomotor debido a la presencia de Parkinsonismo.	36
Figura 14. Métricas de evaluación de rendimiento del modelo de clasificación.	38
Figura 15. Hiperplano óptimo obtenido mediante SVM.	38
Figura 16. Hiperplano óptimo obtenido mediante SVM con kernel.	38
Figura 17. Protocolo de registro.	41
Figura 18. Curso temporal de las sesiones de registro de cada sujeto y su división según la condición de la lesión y al conjunto que pertenecen.	42
Figura 19. Preprocesamiento a cada canal.	44
Figura 20. Eliminación de canales ruidosos.	45
Figura 21. Referenciación por área.	45
Figura 22. Preprocesamiento a cada área.	46
Figura 23. Preprocesamiento de los registros.	47
Figura 24. Separación del comportamiento espectral en la componente oscilatoria y scale-free.	47
Figura 25. Periodos de alzas de potencia oscilatoria en la banda α - β y scale-free en la banda ancha detectados en el hemisferio de control y de lesión.	49
Figura 26. Árbol de decisión SVM usado por el ranking de características de cada área y por el biomarcador.	51
Figura 27. Distancia desde la muestra al origen.	54
Figura 28. Diagrama de funcionamiento del biomarcador.	55

Figura 29. Cambios en el tiempo y en frecuencia de señales LFP del área M1 en las cuatro condiciones.	57
Figura 30. Cambios en las variables espectrales de señales LFP del área M1 en las cuatro condiciones.	58
Figura 31. Visualización de las características que muestran ser buenos candidatos para integrar el clasificador de las condiciones.	59
Figura 32. Ranking de características de cada área, incluyendo el rendimiento de cada característica y de cada área para clasificar las condiciones.	60
Figura 33. Matriz de confusión del clasificador árbol de decisión SVM usando las características M1_D3 y STR_Po.	61
Figura 34. Rangos de pertenencia del índice de Parkinsonismo en cada condición usando las características M1_D3 y STR_Po.	62
Figura 35. Evaluación del comportamiento del biomarcador usando el conjunto de ejemplo y el conjunto tratado.	63

Índice de Tablas

Tabla 1. Información de las muestras disponibles en la base de datos.....	50
Tabla 2. Conjuntos usados en el k-fold cross-validation con k=6.	52
Tabla 3. Precisión de clasificación obtenida con el clasificador árbol de decisión SVM.	61
Tabla 4. Límites de los rangos de cada condición según el índice de Parkinsonismo.....	62

Abreviaciones

ANN: Redes neuronales artificiales.

C: Condición control.

CBD: Degeneración cortico basal.

CSF: Líquido cefalorraquídeo.

D2: Promedio de la pendiente scale-free entre [10-20]Hz en los momentos de alzas de potencia scale-free.

D3: Promedio de la pendiente scale-free entre [20-30]Hz en los momentos de alzas de potencia scale-free.

D4: Promedio de la pendiente scale-free entre [30-40]Hz en los momentos de alzas de potencia scale-free.

DBS: Estimulación cerebral profunda.

DFT: Transformada de Fourier discreta.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ECoG: Electrocorticograma.

EDS: Somnolencia diurna excesiva.

EEG: Electroencefalograma.

EP: Enfermedad de Parkinson.

fc: Frecuencia de corte.

FFT: Transformada rápida de Fourier.

fMRI: Imagen por resonancia magnética funcional.

FT: Transformada de Fourier.

GP: Globo pálido.

GPe: Globo pálido externo.

GPI: Globo pálido interno.

HFO: Oscilaciones de alta frecuencia ([100-500]Hz).

IRASA: Análisis auto-espectral de remuestreo irregular.

LFP: Potencial de campo local.

LIn: Condición de lesión intermedia.

LTa: Condición de lesión tardía.

LTe: Condición de lesión temprana.

LTI: lineal e invariante en el tiempo.

M1: Corteza motora primaria.

MAEP: Modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

MCI: Deterioro cognitivo leve.

ML: Machine learning.

MRI: Imagen por resonancia magnética.

MSA: Atrofia multisistémica.

NIH: Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. de América.

PCA: Análisis de componentes principales.

PMC: Área premotora

Po: Promedio de la potencia oscilatoria en la banda α - β en los momentos de alzas de potencia oscilatoria.

PSD: Densidad de potencia espectral.

Psf: Promedio de la potencia scale-free en la banda ancha en los momentos de alzas de potencia scale-free.

PSP: Parálisis supranuclear progresiva.

RBD: Trastorno del comportamiento del sueño REM.

REM: Movimiento ocular rápido.

SCS: Estimulación de la medula espinal.

SN: Sustancia negra o nigra.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

SNpc: Sustancia negra pars compacta.

SNpr: Sustancia negra pars reticulada.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

STR: Núcleo estriado.

SVM: Máquina de soporte vectorial.

TC: Tomografía computarizada o escáner.

TCS: Sonografía transcraneal.

TRAP: Conjunto de síntomas Parkinsonianos (Temblor en reposo, Rigidez, Acinesia e inestabilidad Postural).

UKPDSBB: Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.

VPL: Núcleo ventral posterolateral del tálamo.

1 Introducción

1.1 Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer, que afecta al 1% de las personas sobre 60 años y al 3% de las personas sobre 80 años [1]. Se ha estimado que para el año 2030 se verá un aumento del 50% de personas con la EP [2], debido a que la población está tendiendo a un aumento de la esperanza de vida y por lo tanto, un aumento del envejecimiento de la población. Se espera que imponga un aumento en la carga social y económica en el mundo, a medida que las poblaciones envejezcan [3], [4].

La EP se caracteriza por provocar un deterioro crónico de la sustancia negra (SN), causando la muerte de las neuronas dopaminérgicas (secretoras de dopamina), lo que disminuye la cantidad de dopamina presente en el núcleo estriado (STR) y en otras áreas del circuito sensoriomotor del cerebro [5]. Esta deficiencia de dopamina produce desórdenes de movimiento y síntomas no motores que se van acentuando a medida que progresa la muerte neuronal, convirtiéndose en una enfermedad incapacitante para quien la padece y que actualmente no tiene cura [6].

Las personas que padecen la EP presentan síntomas motores, principalmente bradicinesia (lentitud en los movimientos), rigidez y temblor en reposo, y en etapas avanzadas, inestabilidad postural [7], [8]. Además de los síntomas motores, en etapas tardías pueden aparecer síntomas más complejos, como demencia y psicosis, debido a que se comprometen otras áreas del cerebro que deterioran las capacidades cognitivas [9]. La falta de una cura y el deterioro de múltiples áreas del cerebro hacen que esta enfermedad sea tema de muchas investigación desde que Sir James Parkinson publicó “An Essay on the Shaking Palsy” en 1817 [8], [10], [11].

La EP no es la única enfermedad que presenta los síntomas motores de bradicinesia, rigidez y temblor en reposo, sino que hay otras enfermedades que se relacionan a estos síntomas motores, denominadas Parkinsonismos, donde la EP es la más común entre ellas [12]. Algunos Parkinsonismo son tan parecidos a la EP que cerca del 25% de los diagnósticos de esta enfermedad están incorrectos [11], [13], y hay cerca de un 10% de los pacientes diagnosticados con la EP que son reclasificados en su diagnóstico después de los exámenes post mortem [13]. Esta baja precisión en el diagnóstico se debe principalmente a que el diagnóstico de la EP se realiza mediante la evaluación de criterios clínicos basados en la presencia y evolución de los síntomas motores, y aunque varias entidades, como el Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDSBB), han actualizado y mejorado los criterios clínicos usados para diagnosticar, hoy en día sigue siendo un problema relevante.

El diagnóstico correcto de la EP es importante para realizar tratamientos efectivos y es deseable que sea lo más tempranamente posible. Una herramienta que podría ayudar en el diagnóstico de la EP son los biomarcadores. Los biomarcadores, según los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EEUU, son características medidas objetivamente y evaluadas como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos y respuestas terapéuticas. Estos tienen el potencial para ayudar en el diagnóstico, pronóstico y predicción de respuestas a tratamientos [4], [14].

A pesar de que existen varios tipos de biomarcadores de la EP (clínicos, bioquímicos, genéticos e imagenológicos) bajo investigación [15], ningún biomarcador no clínico ha sido validado todavía [4], debido a los resultados inconsistentes encontrados entre diferentes estudios [4], [16]. Es necesario diseñar biomarcadores de la EP que mejoren la certeza en el diagnóstico y, en lo posible, puedan indicar la presencia de la enfermedad en etapas previas al inicio de los síntomas motores. Aunque, posiblemente, no exista un solo tipo de biomarcador para caracterizar de forma clara esta enfermedad y su progresión.

Encontrar el punto de inicio de cuando se produce la muerte neuronal de la EP es un desafío que no ha sido resuelto, debido a que esta enfermedad comienza presentando síntomas no motores y cuando ocurren los primeros síntomas motores, se estima que hay una muerte neuronal por sobre el 60% en la SN [17], [18]. Entonces, varias investigaciones relacionadas a encontrar y validar biomarcadores de la EP no usan humanos, sino que emplean animales como modelos de la EP, donde se induce la muerte neuronal de la SN. De esta forma se tiene certeza del inicio de la muerte neuronal y se puede estudiar la progresión de la patología.

Algunos modelos animales de la EP son generados a través de una lesión en el cerebro para provocar la muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas de la SN [4], [17]. Esta lesión en los animales induce problemas motores relacionados a la EP, pero en vez de que los animales presenten la EP, ellos presentan Parkinsonismo, a pesar de que sean catalogados como modelo de la EP. Esto se debe a que los animales no pueden desarrollar naturalmente la EP y la inducción de la muerte neuronal en la SN no abarca toda la complejidad de la enfermedad.

El desequilibrio del circuito sensoriomotor y la progresiva muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas han sido fuertemente correlacionados con la presencia de oscilaciones anormales en la actividad neuronal del circuito sensoriomotor del cerebro [19]. Estas oscilaciones anormales son señales electrofisiológicas que oscilan a mayor potencia y mayor duración temporal en frecuencias entre [8-30]Hz. Este aumento de oscilaciones anormales se observa en sujetos con la EP [20], en modelos animales de la EP [21], y cuando se está en reposo o realizando contracciones musculares isométricas (contracción muscular que no genera movimiento) [20], [22], [23]. Por lo tanto, estas oscilaciones neuronales anormales podrían ser un potencial biomarcador de la EP.

Las dinámicas temporales de la actividad neuronal se capturan a través de registros electrofisiológicos, como electroencefalografía (EEG) y potencial de campo local (LFP), que captan señales eléctricas desde áreas cerebrales menos profundas hasta más profundas, respectivamente [24]. Tales señales exhiben un comportamiento mixto entre patrones rítmicos y arrítmicos [25]. Lo anterior nace a raíz de que los patrones rítmicos presentan un comportamiento oscilatorio con una escala temporal característica [26], mientras la actividad arrítmica que tiene una potencia espectral con forma de $1/f$, no está restringida a alguna escala específica y esta refleja un comportamiento scale-free [27].

Las oscilaciones de las señales cerebrales han sido ampliamente estudiadas y relacionadas a numerosos estados fisiológicos [28], cognitivos [29], conductuales [30] y patológicos [20], [31], [32], mientras que el comportamiento scale-free ha recibido muy poca atención, y mayoritariamente ha sido ignorado al ser considerado parte del ruido de las señales electrofisiológicas [21], [33]. Ignorar el comportamiento scale-free puede ser un problema, ya que recientes investigaciones han mostrado que las señales scale-free son dinámicas, cambiando con la edad [33], [34], tipo de tarea que se ejecuta [35] y estados cognitivos [36], y, recientemente, ha dado luces de ser relevante para caracterizar ciertas enfermedades [37], [38]. Por lo tanto, incluir en el análisis de señales electrofisiológicas el comportamiento scale-free, podría ayudar a describir de mejor manera la EP.

En esta investigación se propone diseñar un biomarcador electrofisiológico basado en características de la potencia espectral de señales LFP del circuito sensoriomotor de un modelo animal de la EP. Se escogerán las características más relevantes que permitan determinar la evolución temporal de la neurodegeneración de la SN, lo que permitirá identificar distintas etapas de la enfermedad y diferenciarlos de condiciones sanas. Para finalmente, establecer un biomarcador de la EP que sea sensible, específico y confiable, que a futuro permita mejorar el diagnóstico de la enfermedad.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Establecer un biomarcador de la enfermedad de Parkinson usando características pertenecientes a la potencia oscilatoria y scale-free de la actividad espectral de señales de potencial de campo local provenientes de áreas del circuito sensoriomotor de un modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Determinar la contribución de la potencia oscilatoria de las señales de potencial de campo local (LFP) de áreas del circuito sensoriomotor para caracterizar los cambios temporales de un modelo animal de la enfermedad de Parkinson (MAEP).
2. Determinar la contribución de la potencia scale-free de las señales LFP de áreas del circuito sensoriomotor para caracterizar los cambios temporales de un MAEP.
3. Diseñar un clasificador de una condición sana y de condiciones de Parkinsonismo de un MAEP en diferentes periodos de tiempo usando características pertenecientes a la potencia espectral de las señales LFP.
4. Diseñar un índice que separe en diferentes rangos de valor una condición sana y condiciones de Parkinsonismo de un MAPE usando características pertenecientes a la potencia espectral de las señales LFP.
5. Establecer un biomarcador del MAEP usando el clasificador, como componente discreta, y el índice, como componente continua, previamente diseñados.

2 Marco Teórico

2.1 Enfermedad de Parkinson (EP)

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, después de la enfermedad de Alzheimer, que afecta al 1% de las personas sobre 60 años y al 3% de las personas sobre 80 años [1]. Aunque no hay una cifra exacta de cuantas personas hoy en día padecen esta enfermedad en Chile, según el Centro Clínico Neurológico especialista en la enfermedad de Parkinson (CENPAR), se estima que existirían cercan de 100 mil con la EP [39]. Se ha estimado que para el año 2030 se verá un aumento del 50% de personas con la EP [2], debido a un aumento del envejecimiento de la población. Por lo que, se espera que imponga un aumento en la carga social y económica en el mundo, a medida que las poblaciones envejecen [3], [4].

La EP fue descrita primero por Sir James Parkinson en 1817, cuando describió la patología como trastorno hipocinético (disminución de movimiento), observando acinesia (alteración del inicio del movimiento) y bradicinesia (reducción de la velocidad y amplitud del movimiento) [10], [11]. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida neuronal de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra o nigra (SN), disminuyendo la cantidad de dopamina presente en al circuito sensoriomotor del cerebro [40] (Figura 1). La pérdida neuronal producto de la EP, además de afectar al circuito sensoriomotor, progresa a los circuitos ejecutivos, seguida por los circuitos visomotor y motivacional [41], [42]. Mostrando que esta enfermedad se va complejizando a medida que evoluciona en el tiempo.

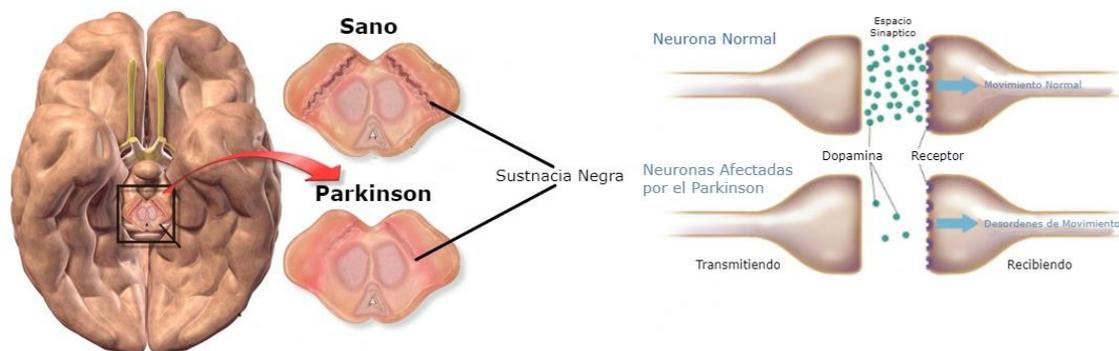


Figura 1. Muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra provocadas por la enfermedad de Parkinson [43]. Disminución de la coloración negra producto de la muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas de SN (Izquierda). La muerte neuronal producto de la enfermedad de Parkinson disminuye la cantidad de dopamina en el circuito sensoriomotor (Derecha), causa principal de los síntomas motores [9].

Al analizar los posibles factores de riesgo, se ha estimado que hay 30 potencialmente riesgosos, donde 11 pertenecen a factores ambientales que significativamente afectan el riesgo de padecer Parkinson [9]. Entre estos factores de riesgo se encuentran, en orden decreciente, la exposición a pesticidas, previas lesiones en la cabeza, vida rural, entre otros,

y entre los factores que disminuyen la probabilidad de padecer esta enfermedad, se encuentran fumar tabaco, consumo de café, uso de anti-inflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol, entre otros [44].

Por lo tanto, el Parkinson es una enfermedad crónica y de larga duración, que va empeorando la calidad de vida de quien la padece a medida que pasa el tiempo, pero debido a que se desconocen los factores que causan la enfermedad y la dificultad para detectarla en etapas previas a que aparezcan los síntomas motores, es que actualmente no posee una cura [45].

2.2 Síntomas y tratamientos de la EP

2.2.1 Parkinsonismo y evolución temporal de los síntomas

Estos síntomas inician focalizándose típicamente en alguna extremidad cuando las concentraciones de dopamina caen por debajo del 60-70% [46]. Las principales manifestaciones motoras de la EP, denominadas síntomas cardinales, pueden ser agrupadas bajo el acrónimo TRAP: Temblor en reposo, Rigidez, Acinesia o bradicinesia (movimientos lentos) e inestabilidad Postural. Además, postura flexionada y freezing o congelamiento de la marcha se incluyen entre las características motoras clásicas de Parkinsonismo, que son enfermedades motoras caracterizadas por presentar síntomas TRAP, con la EP como la enfermedad más común entre los Parkinsonismos [6].

Existen varias enfermedades que se agrupan bajo la categoría de Parkinsonismo y como estas patologías presentan algunos de los síntomas característicos de la EP, es frecuente que ocurran diagnósticos erróneos entre los Parkinsonismos. Dentro de los Parkinsonismos, el 70% corresponde a la EP, mientras que el 30% restante está vinculado a Parkinsonismos atípicos, y se caracterizan por progresar más rápido que la EP, presentando síntomas adicionales como caídas, demencia y alucinaciones en etapas iniciales. Además, los Parkinsonismos atípicos no responden a tratamientos relacionados al aumento de dopamina, a diferencia de la EP [47].

Los síntomas motores son una parte importante de la sintomatología de la EP, sin embargo, existen manifestaciones no motoras que forman parte integral de esta enfermedad y, con frecuencia, pueden anteceder a los síntomas motores. Existe una gran variedad de síntomas no motores de la EP que van apareciendo y complejizando a medida que pasa el tiempo. La constipación o estreñimiento, hiposmia (disminución de la capacidad olfatoria), trastorno del comportamiento del sueño REM (RBD), pueden aparecer en las etapas iniciales de la enfermedad, ocurriendo años antes de presentar los síntomas motores característicos [11] (Figura 2).

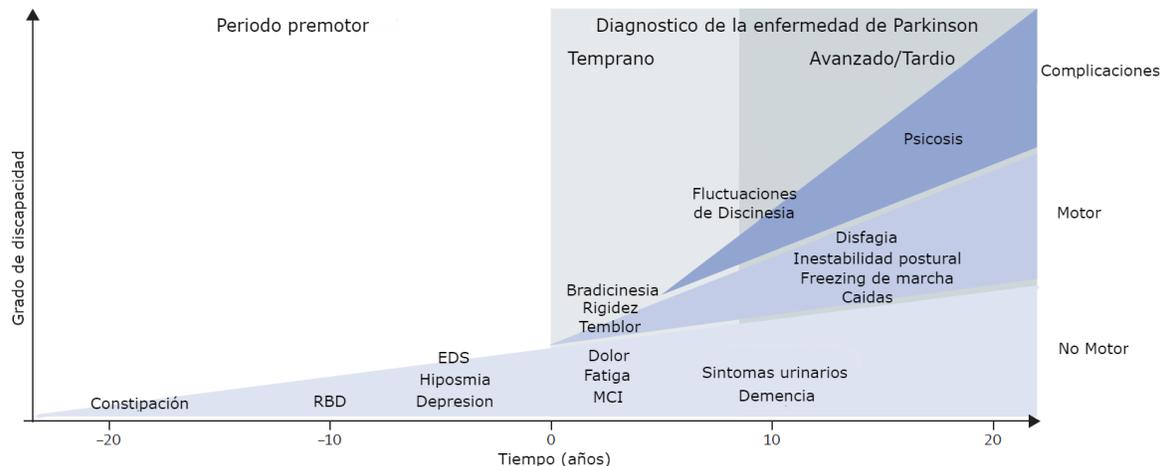


Figura 2. Evolución temporal de los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson [9]. El diagnóstico de la EP ocurre con el inicio de los síntomas motores (año 0) pero puede ser precedido por una etapa premotora de síntomas, que puede ocurrir hasta 20 años antes de los síntomas motores. Síntomas motores axiales, tal como inestabilidad postural, frecuentes caídas y freezing o congelamiento de la marcha, tienden a ocurrir en estados avanzados de la enfermedad [44]. EDS=Somnolencia diurna excesiva. MCI= Deterioro cognitivo leve. RBD=Trastorno del comportamiento del sueño REM.

A medida que evoluciona la enfermedad desde que se presentan los trastornos motores, aparecen síntomas no motores severos relacionados a la disfunción de otras áreas del cerebro, como las áreas relacionadas al circuito ejecutivo y motivacional. Estas disfunciones producen síntomas como la demencia, disfagia (dificultad de tragar) y psicosis (Figura 2). Además, algunos tratamientos pueden inducir otros síntomas, como las fluctuaciones de discinesia (trastorno de movimientos involuntarios), debido a que la muerte neuronal no se detiene y se va perdiendo el efecto de estos tratamientos a medida que pasan los años [44].

Actualmente, la EP se trata de forma sintomática, aliviando los síntomas a medida que van apareciendo y tratando de reducir la velocidad de progresión de la enfermedad. Los tratamientos se indican según la fase de la enfermedad y se tienen que evaluar caso a caso los parámetros de cada tratamiento, trabajando estrechamente médicos y terapeutas. Las causas subyacentes de la EP son complejas y posiblemente involucra varios procesos juntos, por lo que se aplican distintos tipos de tratamientos, que se describen a continuación [48].

2.2.2 Tratamientos farmacológicos

De los tratamientos farmacológicos, la Levodopa (L-DOPA) es por lejos el más recomendado y usado. Este es el fármaco más efectivo para tratar la EP y en algún momento de la enfermedad, a todos los pacientes se le indicará [49]. Mejora la rigidez, la bradicinesia, la marcha y en menor medida los temblores. En el caso de los síntomas axiales, como la inestabilidad postural, este tratamiento no tiene tan buena respuesta [12].

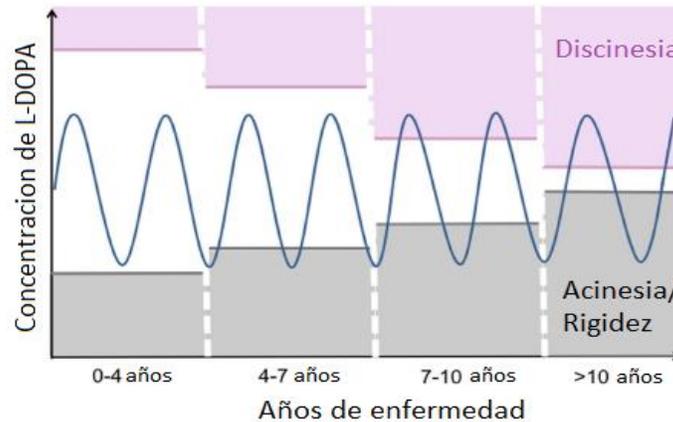


Figura 3. Patrones de respuesta motora a cambios de concentración de Levodopa (L-DOPA) administrada a los pacientes durante la progresión de la enfermedad de Parkinson [50]. Mientras la terapia con Levodopa logra un control sintomático estable durante los primeros años, causa fluctuaciones, que se van acentuando en etapas más avanzadas. Esto obliga a corregir la dosis de forma más frecuente a medida que pasan los años, debido a que se va estrechando el margen de efectividad del tratamiento [50].

El objetivo de la Levodopa es suplir la dopamina perdida por la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SN. Es necesario individualizar la dosis necesaria del fármaco, porque su respuesta no se correlaciona ni con la severidad de los síntomas ni con el tiempo de evolución de la enfermedad [49]. La respuesta al tratamiento es rápida, de tal forma que si con una dosis de 1g/día, los pacientes no mejoran, habrá que pensar que no se trata de la EP [49].

La efectividad de la Levodopa persiste durante el transcurso de la enfermedad y se ha visto que prolonga la esperanza de vida de los pacientes [51], [52], [53]. Pero, el principal inconveniente del uso prolongado de este tratamiento es el desarrollo de complicaciones motoras, como las fluctuaciones entre exceso de movimiento (discinesia) y falta de movimiento (acinesia), condición que actualmente no puede ser evitada [49], [50] (Figura 3).

2.2.3 Tratamientos con electroestimulación

Durante siglos, la estimulación eléctrica del sistema nervioso ha sido usado como tratamiento en muchos desórdenes incluyendo dolor de cabeza, depresión y epilepsia. En la era egipcia, los shocks eléctricos producidos por anguilas eléctricas se usaron para aliviar el dolor [54]. Otros procedimientos con electroestimulación han sido probado para disminuir síntomas neurológicos y desórdenes psiquiátricos [55]. Además, se ha visto que la estimulación de la médula espinal, que comúnmente se usa para aliviar el dolor, también permite aliviar algunos síntomas motores de la EP [56].

Este procedimiento perdió popularidad después de la llegada de terapias farmacológicas efectivas como la Levodopa en 1969. Sin embargo, la Levodopa, produce complicaciones de largo plazo, como fluctuaciones motoras y la discinesia inducida por levodopa. Esto

provocó que se retomarán las terapias con electroestimulación y se mejorarán los procedimientos para efectuarlos, volviéndolos más seguros y reversibles [57].

2.2.3.1 Estimulación cerebral profunda (DBS)

La estimulación eléctrica cerebral profunda o Deep Brain Stimulation (DBS) es una técnica en la que uno o varios electrodos se ubican en estructuras subcorticales (bajo la corteza) del cerebro, específicamente en alguna estructura interna del circuito sensoriomotor, como el globo pálido interno (GPi) o el núcleo subtalámico (STN). Estos electrodos son conectados a través de cables a un sistema de estimulación que usualmente se localiza cerca de la clavícula [58], [59] (Figura 4).

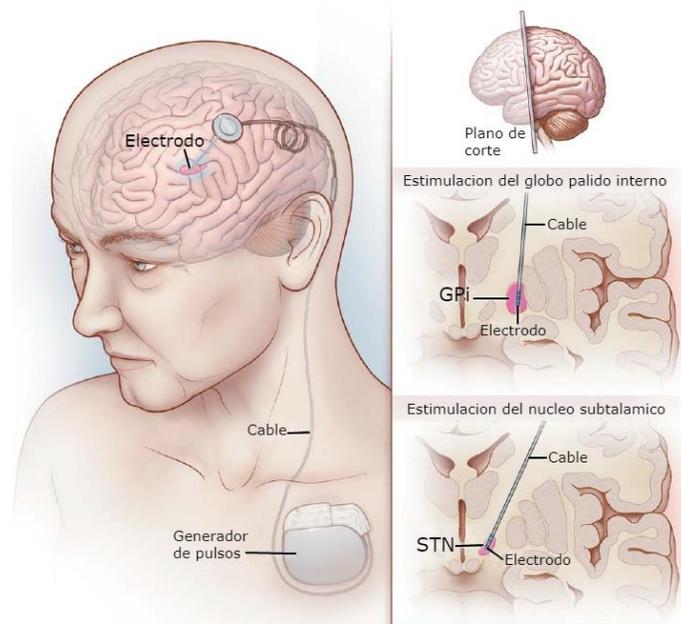


Figura 4. Estimulación cerebral profunda del globo pálido interno y del núcleo subtalámico [58]. El electrodo para DBS puede ser implantado en el STN o en GPi, dependiendo de los síntomas motores que se quieren tratar. El cable que sale del electrodo pasa a través de un agujero en el cráneo, previamente perforado. Se conecta a un generador de pulsos, que enviara los pulsos eléctricos a través del cable hacia el electrodo. El cable y el generador de pulsos se instalan bajo la piel. El cable pasa bajo el cuero cabelludo y el generador se ubica cerca de la clavícula [58].

Para poder ubicar correctamente el electrodo se usa imagenología con rayos X, tomografía computacional (TC) o resonancia magnética (MRI). Durante la cirugía se pueden realizar pruebas para asegurar que el electrodo está efectivamente estimulando una zona que permita reducir los síntomas motores. Cada enfermedad neurológica tiene ubicaciones específicas para ser tratadas. Por ejemplo, para la EP, los objetivos pueden ser STN o GPi, para el temblor esencial (otro tipo de problema motor) o para epilepsia el objetivo es el tálamo. Aunque es poco claro el mecanismo de acción del DBS, la explicación más probable es que produce cambios en los circuitos neuronales y lleva a un mejor balance entre rutas excitatorias e inhibitorias en el cerebro [58].

A pesar de que es ampliamente usado en varias enfermedades, donde se ha visto que logra mejorar ciertas condiciones, DBS presenta riesgos. Al ser un procedimiento quirúrgico invasivo, podrían ocurrir complicaciones, como hemorragia e infecciones [60]. Otras complicaciones pueden aparecer en el periodo postoperatorio, como dolores de cabeza, problemas neuropsiquiátricos (cambios de ánimo, apatía y alucinaciones), rotura de cables y electrodos, mal funcionamiento de la batería y desplazamiento del electrodo [58].

Otro punto importante a considerar sobre este tratamiento es el costo, que generalmente es alto, debido a la precisión necesaria para poder llegar a las pequeñas estructuras internas del cerebro, lo que hace necesario tener un equipo tecnológico de precisión y a profesionales bien capacitados en el tema. Además, se debe destacar que al ser un tratamiento de por vida, el paciente se tiene que someter a sesiones periódicas con el equipo médico y evaluar posibles cambios, debido a que se desconocen todos los efectos secundarios que podría tener el emplear una configuración de estimulación determinada [61].

2.2.3.2 Estimulación medular epidural (SCS)

Pacientes con la EP avanzada con frecuencia presentan síntomas axiales, como postura anormal, desequilibrio y desórdenes de marcha al caminar. Aunque DBS en pacientes con EP mejora los síntomas cardinales, como temblor en reposo, bradicinesia, y fluctuaciones motoras, su eficacia para controlar síntomas axiales típicamente decrece gradualmente a medida que la enfermedad avanza. Estos síntomas axiales son el factor principal que reduce la actividad diaria y la calidad de vida de las personas con EP. Por otro lado, sólo una pequeña fracción de los pacientes con Parkinson puede beneficiarse del DBS, debido a su alta complejidad y costo [60].

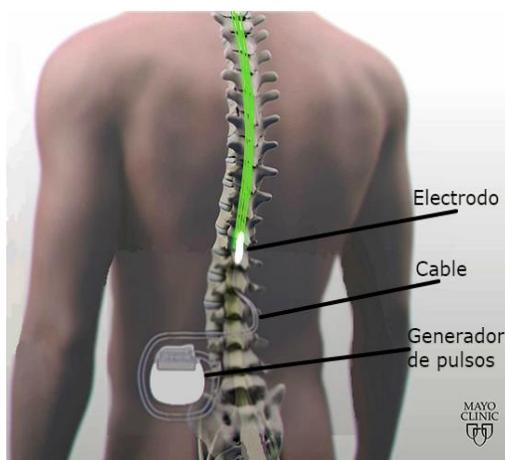


Figura 5. Implantación de electrodo y generador de pulsos usados en la estimulación de la medula espinal [62]. El electrodo para la estimulación de la medula espinal es implantado sobre las vías sensoriales de la medula espinal, en el espacio epidural de la columna vertebral. El cable del electrodo es adjuntado a un generador de pulsos, que enviara los patrones de la estimulación. El cable y el generador de pulsos se ubican bajo la piel de la espalda, en una zona cercana al electrodo [63].

En general, la estimulación de la médula espinal o spinal cord stimulation (SCS) consiste en introducir un electrodo en el espacio epidural de la médula espinal, cercano a las vías sensoriales, para propagar la estimulación a las áreas corticales y subcorticales pertenecientes al circuito sensoriomotor. El electrodo puede estar ubicado a nivel torácico o cervical, y el dispositivo generador de pulsos generalmente se ubica bajo la piel en la espalda baja [63], [64] (Figura 5).

La SCS comúnmente se usa para tratar el dolor crónico, como dolores en la espalda baja y en las extremidades inferiores. También, ha sido aplicado en pacientes con Parkinson para tratar dolores producto de los problemas axiales [64]. Estudios recientes han demostrado, que además de tratar el dolor, la SCS puede tratar los síntomas motores axiales, mejorando la postura y marcha de los pacientes [60], [63]. Este es un método significativamente menos invasivo que el DBS, que ha surgido como un enfoque alternativo al tratamiento de los síntomas motores de la EP. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a las mejoras motoras a través de SCS son aún desconocidos [21].

2.3 Diagnóstico y biomarcadores de la EP

2.3.1 Precisión en el diagnóstico

Las enfermedades con síntomas similares a los que se presentan en la EP son denominadas Parkinsonismo. Los Parkinsonismos atípicos son los Parkinsonismos que no involucran a la EP, por lo que no están relacionados con la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SN. Entre estos se incluyen la parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia multisistémica (MSA), degeneración cortico basal (CBD), entre otras. También, otras enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer (EA), parkinsonismo inducido por medicamentos, entre muchas otras, pueden presentar síntomas similares a la EP [65].

Lo que se conoce como EP idiopática o simplemente EP se asocia con una combinación de signos y síntomas característicos que, en casos establecidos, deberían permitir realizar un diagnóstico rápido y preciso. Pero como los Parkinsonismos atípicos presentan síntomas parecidos a la EP, se hace difícil poder diferenciar estas enfermedades al momento de diagnosticar. El diagnóstico correcto es esencial para el manejo de pacientes, así también como para realizar experimentos clínicos relacionados con el Parkinson [66].

A pesar de que algunos pacientes presentan los síntomas TRAP y son diagnosticados con la EP, en estudios post mortem se ha determinado que el diagnóstico clínico de la EP ha sido incorrecto, tanto como en un 20-25% de los casos [67], [68]. Esto indica que, aunque los síntomas y signos de Parkinsonismo puede ser correctamente identificados, el diagnóstico de PD puede ser incorrecto [69].

Para lograr diagnósticos más precisos, se han hecho estudios para generar mejores criterios. El centro de investigación de la Sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido usó muestras biológicas, obtenidas desde el Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDSBB), para establecer mejores criterios clínicos [68], [70]–[72]. Estos criterios mostraron mejorar el diagnóstico, llegando hasta un 92% de precisión [66].

Criterios más recientes usan un proceso de dos pasos para diagnosticar la EP. Primero, se tiene que diagnosticar con Parkinsonismo, presentando bradicinesia en combinación con temblor en reposo y/o rigidez. Una vez diagnosticado, se procede a definir si este Parkinsonismo es atribuible a EP, cuando los criterios muestren inequívocamente que el único posible diagnóstico es la EP. Para esto, se establecen distintos niveles de certeza en el diagnóstico, al evaluar si el paciente cumple los criterios de exclusión y si cumple algunos de los criterios de soporte [12], [73].

Hay que destacar también que, los criterios con mayor certeza no involucran el uso de Levodopa como criterio principal. Esto se debe a que, a pesar de que se ha usado frecuentemente para confirmar el diagnóstico de la EP, aproximadamente un 30% de los pacientes con MSA muestra una respuesta inicial a la Levodopa [74] y un tercio de los pacientes con PSP y CBD han mostrado una parcial respuesta al medicamento [75], [66].

Hoy en día el diagnóstico de la EP sigue siendo a base de criterios clínicos, y muchos de los criterios presentados todavía tienen que ser validados. Pero como muchas enfermedades neurológicas crónicas, la EP presenta marcadores biológicos que podrían ayudar en el diagnóstico. Así no sería necesario usar criterios clínicos, que pueden llegar a ser complejos y poco confiables [12], [66].

2.3.2 Biomarcadores

Como se mencionó antes, la EP se sigue diagnosticando principalmente a base de criterios clínicos, y puede ser todo un desafío obtener un diagnóstico certero. Además, la EP tiene un comienzo donde se síntomas que comúnmente no se relacionan con esta enfermedad, lo que hace que el diagnóstico precoz sea particularmente susceptible al error [76], y en una etapa avanzada de la EP se presentan una gran variedad de síntomas no motores, lo que dificulta la especificidad en el diagnóstico [4], [77].

El aumento de la certeza y validez en el diagnóstico de la EP pueden ser logrados mediante marcadores biológicos o biomarcadores que, según los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) se definen como características que son medidas objetivamente y evaluadas como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos y respuestas terapéuticas. Los biomarcadores tienen el potencial para ayudar en el diagnóstico, pronóstico y predicción de repuestas a tratamientos [4], [14]. En el caso de la EP, un buen biomarcador permitirá realizar diagnósticos en etapas tempranas, lo que es fundamental si

se quiere disminuir la progresión la enfermedad o si quieren probar tratamientos neuroprotectores [78]–[80], [76].

En el desarrollo y elección de un biomarcador se deberían considerar las siguientes interrogantes [76]:

- ¿El biomarcador está constituido por características con valores altamente predictivos, reproducibles y generalizables?
- ¿La obtención de sus características es segura, tolerable y fácil de extraer?
- ¿La obtención de sus características es accesible y abordable?

Esto permitirá evaluar si el biomarcador es confiable, sensible, específico y seguro. En el caso de la EP, al cumplir estos requisitos, se podrá seguir la evolución de la enfermedad en el transcurso del tiempo [4].

Varios estudios sobre biomarcadores se focalizan principalmente en dos, los biomarcadores bioquímicos y los biomarcadores imagenológicos. Los biomarcadores bioquímicos, como los obtenidos desde sangre, saliva, biopsia y líquido cefalorraquídeo (CSF) [81], se han mantenido como una sustancial promesa para ser excelentes marcadores. Sin embargo, los estudios hasta la fecha no han identificado un biomarcador bioquímico que sea lo suficientemente sensible o específico para ser útil como una prueba de diagnóstico. También hay poca evidencia de que estos biomarcadores sean útiles como medidas de progresión de la enfermedad o muestren las respuestas a tratamientos. Por lo tanto, es necesario identificar clínicamente la utilidad de los biomarcadores bioquímicos [14].

Por otro lado, se han planteado una serie de biomarcadores imagenológicos, como los obtenidos por resonancia magnética (MRI y fMRI) y escáner (PET, SPECT, TCS). Entre estos, la imagenología dopaminérgica, que muestran la cantidad de dopamina presente en ciertas áreas del cerebro, es la más desarrollada. Distintos modos de imagenología dopaminérgica han demostrado diagnosticar con precisión la neurodegeneración dopaminérgica. Su debilidad principal es que no puede distinguir la EP de otros Parkinsonismos neurodegenerativos. También, la imagenológica dopaminérgica es útil para mostrar el historial de la muerte neuronal. Sin embargo, su respuesta a tratamientos permanece incierta. Las tecnologías de imágenes basadas en resonancia magnética se han desarrollado rápidamente y pueden llegar a ser útil en el futuro [14].

Aunque hoy en día ningún biomarcador de la EP puede ser recomendando en la práctica clínica, algunos biomarcadores han mostrado resultados interesantes. Hay que tener presente que esperar que un solo tipo de biomarcador cumpla todos los criterios para un diagnóstico preciso y permita evaluar la progresión de la enfermedad, es poco realista. Los biomarcadores de la EP son diversos y en general pueden ser categorizados dentro de cuatro subgrupos, clínicos, bioquímicos, genéticos e imagenológicos. Cuando solo un grupo es considerado, la utilidad del biomarcador con frecuencia es limitada, pero al ser combinado y considerados colectivamente, los biomarcadores de la EP puede ser más precisos [4].

Una característica importante que no ha sido mencionada sobre la EP, y que no ha sido establecida formalmente como un biomarcador, es la presencia de patrones eléctricos exacerbados en el circuito sensoriomotor que oscilan a frecuencias entre los [8-30]Hz [19]. Estos comportamientos eléctricos patológicos se han detectado en estructuras cerebrales corticales [20], y en subcorticales [20], [82]. Por lo que, las características electrofisiológicas presentes en la EP, podrían ser un buen candidato para establecer un biomarcador más completo que los existentes hoy en día.

2.4 Cambios electrofisiológicos en la EP

2.4.1 Señales electrofisiológicas del cerebro

El sistema nervioso está compuesto por millones de neuronas conectadas entre sí, donde continuamente se van estimulando e interactuando para producir alguna respuesta en las neuronas adyacentes. Esta comunicación y estimulación de las neuronas adyacentes se logra mediante señales químicas a través de neurotransmisores, como la dopamina, lo que provocará un cambio de potencial eléctrico entre el interior y exterior de las neuronas receptoras de estas señales químicas. La continua comunicación neuronal entre diferentes áreas del sistema nervioso producirá cambios en la actividad eléctrica a nivel poblacional, generando una dinámica de potenciales eléctricos a mayor escala [40].

Los cambios eléctricos de diferentes poblaciones neuronales pueden ser medidos en estructuras del sistema nervioso, como el cerebro, para estimar el grado de actividad y comunicación entre neuronas. Técnicas como electroencefalograma (EEG), electrocorticograma (ECoG) y potencial de campo local (LFP) permiten captar señales eléctricas de poblaciones neuronales cercanas al lugar donde se miden [25]. El EEG capta señales a través de electrodos ubicados en el cuero cabelludo, para medir los cambios de potencial eléctrico [83]. Por otro lado, el ECoG es similar al EEG, pero los electrodos se ubican en la superficie de la corteza cerebral, obteniendo una señal de los cambios eléctricos más limpia al no tener que pasar por el cráneo. Finalmente, el LFP mide las señales eléctricas a un nivel más profundo que el ECoG, captando los potenciales eléctricos de las neuronas presentes a niveles subcorticales [25], [84] (Figura 6).

Los LFP se captan usando electrodos de pequeño tamaño, capaces de ser introducidos en las capas internas del cerebro sin dañar severamente las estructuras presentes en el camino hacia la zona que se desea medir. Por definición, el LFP representa las fluctuaciones lentas generadas por poblaciones neuronales, que oscilan generalmente bajo los 200Hz o 300Hz. Estas fluctuaciones son causadas por los cambios de potenciales eléctricos cercanos al electrodo, debido a la sincronización espacio-temporal de la activación de las neuronas cercanas [25]. Por lo que, los LFP se usan para medir la respuesta poblacional a un estímulo o evaluar el comportamiento de procesos biológicos

normales y patológicos, que generalmente son asociados a una actividad oscilatoria particular [85], [86].

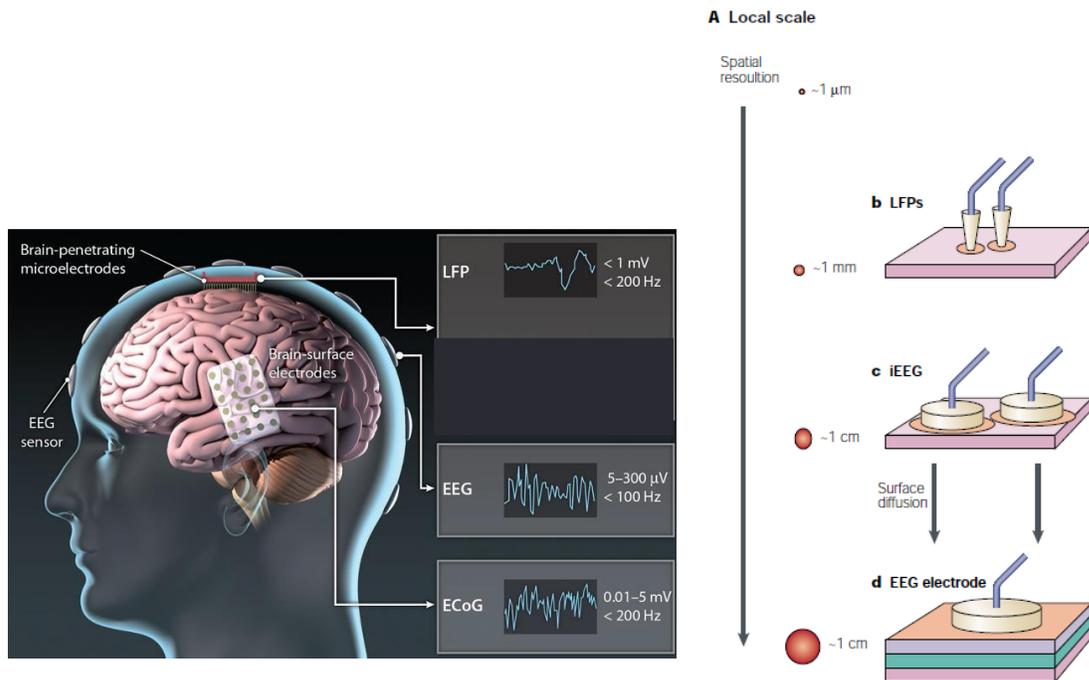


Figura 6. Métodos de registros de señales electrofisiológicas del cerebro [84]. Los principales métodos de captación de señales a distintos niveles de profundidad son EEG, ECoG, LFP y Spikes. Mediante diferentes tipos de electrodos se puede llegar a diferentes profundidades (Izquierda). Según el tipo de electrodo y método que se use, se captaran señales eléctricas de distintos tamaños de poblaciones neuronales (Derecha), siendo el que abarca más población el EEG y el que abarca la menor cantidad, single units o spikes [84].

En los ritmos oscilatorios producidos por la actividad neuronal es donde recae la importancia del análisis de las señales neuronales, como EEG y LFP. Desde la invención del EEG, ha habido numerosas investigaciones que han estudiado la relación entre los ritmos cerebrales y los diferentes estados de conciencia. Hoy en día se sabe que diferentes ritmos cerebrales se relacionan con diferentes estados, como concentración, estado de alerta, sueño profundo, relajación, entre otras [87].

Los ritmos oscilatorios se identifican por diferentes rangos de frecuencias, denominados bandas de frecuencia, a las que oscilan las señales neuronales. Se estima que los ritmos cerebrales oscilan aproximadamente entre [1-500]Hz [26], [88], y su actividad pueden ser dividida principalmente en las siguientes bandas de frecuencia:

- Banda delta (δ): Señales que oscilan entre los [1-5]Hz, que están más asociadas con el sueño profundo [88].
- Banda teta (θ): Señales que oscilan entre los [5-8]Hz, que ha sido reportada en personas somnolientas [88].
- Banda alfa (α): Señales que oscilan entre los [8-12]Hz, que ha sido vista en personas mínimamente despiertas pero relajadas [88].

- Banda beta (β): Señales que oscilan entre los [12-30]Hz, que están relacionadas con el estado de alerta y pensamiento activo [88]. Además, se ha reportado que decrece durante la preparación y ejecución de movimientos voluntarios, obteniendo un comportamiento similar cuando se observa o se imagina el movimiento [92].
- Banda gama (γ): Señales que oscilan entre los [30-100]Hz, que están relacionadas con la construcción de la representación de objetos, se ve incrementada durante tareas complejas y que demandan atención, por lo que es con frecuencia relacionado a procesos cognitivos [91].
- Banda de oscilaciones de alta frecuencia (HFO): Señales que oscilan entre los [100-500]Hz, que últimamente se ha relacionado a procesos cognitivos y a la epilepsia. El rol fisiológico de esta banda aún es poco conocido [92], [93].

Los intervalos de frecuencia de cada banda no están estrictamente definidos, de hecho, varias investigaciones modifican sus límites acorde al estudio que están realizando [26], [88]. Entonces, al definir los límites de las bandas se deben considerar los intervalos de frecuencia que han usado investigaciones previas y tener claro que frecuencias son más predominantes en las señales que se desean analizar. Por lo que, en este estudio se emplearan los límites de las bandas de frecuencia mencionados anteriormente, que están dentro de los más usados.

2.4.2 Preprocesamiento

En general, para realizar una interpretación clara de las señales neuronales en relación con los comportamientos que uno espera analizar, es conveniente realizar un preprocesamiento. Éste tiene por objetivo limpiar las señales extraídas desde registros, como EEG o LFP, y prepararlas para el análisis y las tareas que se deseen evaluar. Comúnmente, el procesamiento contempla cuatro pasos, filtrado, remuestreo, referenciación, y remoción de artefactos.

2.4.2.1 Filtrado

En el procesamiento de señales es común usar filtros para limitar la información que lleva una señal a un rango de frecuencias de interés. Se asume que las señales están compuestas por la suma de varias componentes o señales en distintas frecuencias. Entonces, al filtrar una señal se atenúan las componentes que oscilen a las frecuencias que se deseen rechazar.

Los filtros pueden ser implementados de forma física, con componentes electrónicos, o pueden ser implementados mediante un software. A grandes rasgos, un filtro puede ser del tipo,

- Pasa alto: Se fija una frecuencia de corte (f_c), la que definirá que todas las frecuencias de la señal que estén por debajo de esta frecuencia, serán atenuadas.
- Pasa bajo: Se fija una frecuencia de corte (f_c), la que definirá que todas las frecuencias de la señal que estén por arriba de esta frecuencia, serán atenuadas.

- Pasa banda: Se fijan dos frecuencias de corte (f_{c1} y f_{c2}), las que definirán un intervalo en el cual todas las componentes de la señal con frecuencias fuera de este intervalo serán atenuadas.
- Rechaza banda: Se fijan dos frecuencias de corte (f_{c1} y f_{c2}), las que definirán un intervalo en el cual todas las componentes de la señal con frecuencias dentro de este intervalo serán atenuadas.

La función de transferencia, que fija los parámetros de cada filtro, puede ser definida mediante una fracción de polinomios en el dominio de la frecuencia. Además, este polinomio tendrá un grado (n) que determina el nivel de precisión en el dominio de la frecuencia para seleccionar las frecuencias deseadas. Hay que tener en cuenta que entre más alto sea el grado u orden del polinomio, será más preciso el filtro en el dominio de la frecuencia, pero tendrá un comportamiento temporal cada vez más largo en el dominio del tiempo, lo que añadirá ruido a la señal filtrada [94].

$$\begin{aligned} \text{Funcion característica: } F(f^2) \\ \text{Funcion de Transferencia: } |H(f)| = \frac{1}{\sqrt{1+F(f^2)}} \end{aligned}$$

Uno de los filtros comúnmente usados en el procesamiento de señales neuronales es el filtro Butterworth, que su función característica en su forma pasa bajo se define como,

$$F(f^2) = \left(\frac{2 * \pi * f}{2 * \pi * f_c} \right)^{2*n}$$

Este filtro tiene la propiedad de mostrar una respuesta plana en la banda de paso (las frecuencias que uno desea mantener) y atenúa de gran forma la banda de rechazo (las frecuencias que uno desea eliminar). El diseño de un filtro Butterworth contempla definir la frecuencia de corte (f_c) y el orden del filtro (n) [94] (Figura 7).

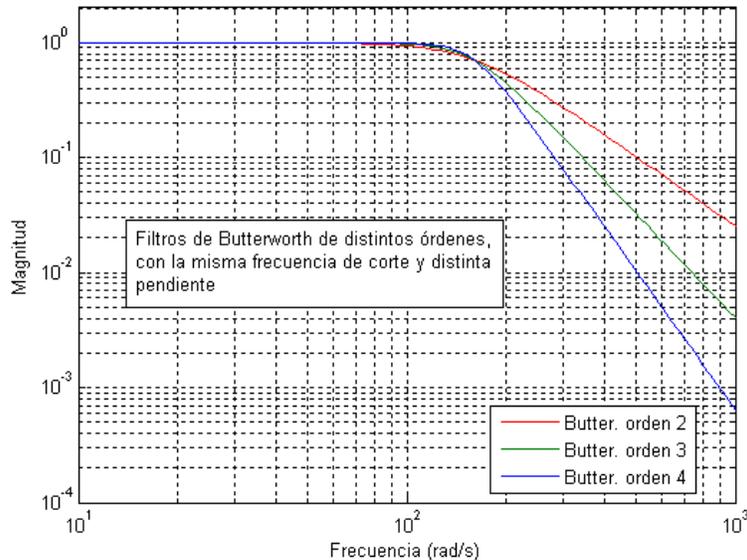


Figura 7. Filtro Butterworth con diferente orden [95]. Cuanto mayor sea el orden o grado de los filtros más exactos serán en rechazar o dejar pasar ciertas frecuencias. En este caso, el filtro Butterworth tipo pasa bajo presenta una respuesta plana en las frecuencias bajas y atenúa las frecuencias altas, siendo con mayor cuando el orden es más grande [94].

2.4.2.2 Remuestreo

En general, una señal electrofisiológica puede estar discretizada a una tasa de muestreo no deseada, debido a que el aparato de adquisición de señales puede tener una tasa de muestreo más alta o más baja que la necesaria. Para solucionar este problema, la señal discretizada se puede sobremuestrear (upsampling), lo que mejorará la definición en el tiempo de la señal, o submuestrear (downsampling), lo que disminuirá el tamaño necesario para almacenar esta señal y disminuirá el tiempo de procesamiento al analizar la señal resultante.

El sobremuestreo se refiere a aumentar la cantidad de muestras de una señal mediante la interpolación de datos entre los datos reales, según la tasa de muestreo deseada. Las interpolaciones más comunes son la interpolación lineal, cuadrática y cúbica, que en su forma más general son interpolaciones polinomiales. Estas interpolaciones se diferencian en la función que se usa para estimar los datos entre los datos reales.

El submuestreo se refiere a disminuir la cantidad de muestras de una señal para alcanzar la tasa de muestreo deseada. Antes de eliminar los datos de la señal es importante realizar un filtro antialiasing, que es un filtro pasa bajo con frecuencia de corte en la mitad de la frecuencia de muestreo. Esto elimina el ruido provocado por las componentes de la señal que tengan frecuencias sobre la mitad de la frecuencia de muestreo, según lo determinado por el teorema de Nyquist [96].

2.4.2.3 Referenciación

La referenciación de una señal electrofisiológica puede ser de forma electrónica o mediante software. La referenciación electrónica se refiere a usar un electrodo de referencia en los amplificadores de señal, en vez de usar la tierra. Esto mejora la razón señal-ruido, al amplificar la información propia de la señal y descartar la información general captada por el electrodo de referencia, que comúnmente se localiza lejos de la fuente de origen de la señal electrofisiológica, como en el lóbulo de la oreja para el caso de señales EEG [97], [98].

La referenciación por software se refiere al procesamiento de señales electrofisiológicas discretizadas o digitalizadas, donde el aumento de la razón señal-ruido se logra mediante un programa. Las formas más comunes de referenciar los registros electrofisiológicos mediante un software son [99], [100],

- Referenciación general, donde se resta a cada canal el promedio de las señales de todos los electrodos.
- Referenciación por área, donde se resta a cada canal de un área determinada el promedio de los canales de esa área.
- Referenciación con derivación, donde las señales que se analizarán serán la resta de pares de electrodos adyacentes.

2.4.2.4 Remoción de artefactos

Las señales electrofisiológicas de diferentes fuentes, como las señales neuronales, pueden ser interferidas por señales desde otras áreas del cuerpo, como señales provenientes del corazón o provenientes desde músculos en el caso de registrar señales neuronales. Las señales que intervienen en los registros de las señales que se desean captar, son denominadas artefactos. En general, los artefactos de las señales neuronales tienen mayor amplitud, por lo tanto, hacen disminuir la razón señal-ruido de los registros neuronales, como los EEG o LFP. Además de los artefactos provenientes del mismo sujeto registrado, hay comportamientos externos que también son catalogados como artefactos y pueden aumentar el ruido de la señal registrada, como la frecuencia de 50Hz de la alimentación de energía eléctrica, el movimiento de los electrodos, entre muchas otras [101].

Como los artefactos son no deseados es necesario realizar un procesamiento de la señal electrofisiología para poder removerlos. Para remover estos artefactos primero, es necesario identificar los artefactos de cada electrodo de un registro, después ver la forma de removerlos o manejarlos para que no sean considerados en el análisis de las señales registradas. Esta remoción se puede hacer identificando los intervalos de tiempo en donde ocurren estos artefactos y después, al analizar, no tomar en cuenta estos datos pertenecientes a los artefactos. Otra forma es eliminando el trozo de tiempo que pertenece a cada artefacto [102].

Como hay diferentes fuentes que originan los artefactos, existen varios tipos de artefactos con diferentes formas, pudiéndose localizar en un solo canal, en los canales de un área

determinada del cerebro o en todos los canales de un registro. En el caso de que los artefactos estén presentes en los canales de un área en común, la referenciación por área eliminará gran parte de la interferencia de estos artefactos. Pero hay que tener en cuenta que según la referenciación que se tome, los artefactos de diferentes canales pueden interferir en canales limpios.

2.4.3 Comportamiento en frecuencia

Gran parte de los análisis que se hacen de las señales electrofisiológicas es a través de su comportamiento en frecuencia. Por lo tanto, es necesario transformar la señal temporal al dominio de la frecuencia, para analizar su poder y fase, y evaluar cómo estas características cambian en el tiempo.

2.4.3.1 Transformada rápida de Fourier (FFT)

Existen varias técnicas para estimar el espectro en frecuencia de una señal temporal. La transformada de Fourier es por lejos la técnica más usada. Tiene la cualidad de poder transformar la señal en el tiempo en su espectro en frecuencia y transformar inversamente este espectro en una señal temporal. La transformada de Fourier nace a partir de las series de Fourier, que están diseñadas para analizar señales periódicas, en cambio con la transformada de Fourier es posible analizar señales no periódicas, asumiendo que son infinitamente periódicas [103].

$$\text{Serie de Fourier de } f(t): S(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{+\infty} (a_n * \cos(n * t) + b_n * \sin(n * t))$$

$$\text{Coeficientes de Fourier de } f(t): a_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(t) * \cos(n * t) dt$$

$$b_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(t) * \sin(n * t) dt$$

$$\text{Transformada de Fourier de } f(t): F(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) * e^{-j*2*\pi*f*t} dt$$

Las restricciones fundamentales al usar esta transformada es que la señal analizada tiene que tener bordes (inicio y final) de valor cero y es necesario que la señal sea lo más estacionaria posible, debido a que es necesario que el sistema que genera la señal tenga condiciones iniciales cero y sea lineal e invariante en el tiempo (LTI) [104].

Por definición, la transformada de Fourier se aplica a funciones continuas, por lo que la versión para señales discretas es la transformada de Fourier discreta (DFT). Esta es la forma más utilizada de la transformada de Fourier, ya que en general las señales electrofisiológicas son adquiridas y procesadas en forma discreta [105]. El problema que tiene la DFT es que puede tener un costo computacional bastante grande, debido a que toma N^2 operaciones, con N como la cantidad de muestras de la señal a transformar. Entonces, se establece la transformada de Fourier rápida (FFT) que toma $N*\log(N)$ operaciones ejecutara, mucho menos que la DFT.

$$\text{Transformada de Fourier Discreta de } x(k): X(n) = \frac{1}{N} * \sum_{k=0}^{N-1} x(k) * e^{-j*k*2*\pi*\frac{n}{N}}, \quad n = 0, \dots, N - 1$$

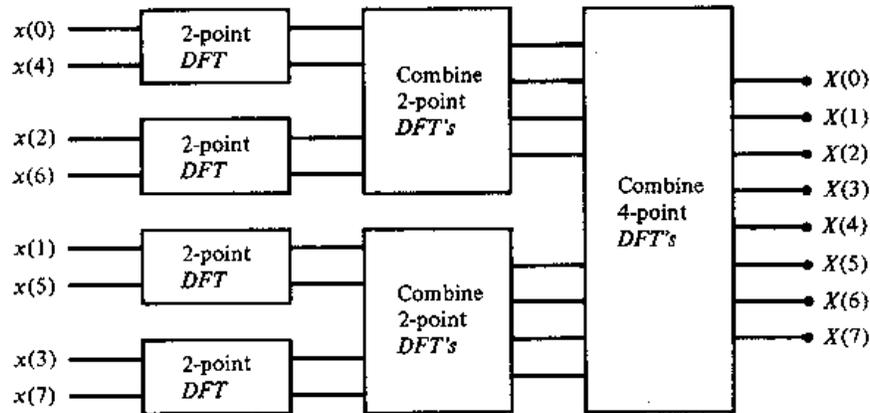


Figura 8. Representación del algoritmo de la FFT en base 2 [106]. La FFT permite disminuir la cantidad de operaciones de números complejos de la DFT mediante la descomposición de los cálculos de la señal que se quiere transformar. Para el caso de la FFT en base dos, las operaciones de la DFT se hace de a pares [106].

La FFT básicamente descompone las operaciones de la DFT en operaciones más pequeñas (menos muestras que transformar) y menos complejas. Para esto se pueden usar varios algoritmos, pero el más usado es usar la FFT en base 2, donde la cantidades del segmento total (N) de la señal es dividido en dos segmentos (N/2), así sucesivamente hasta llegar a calcular la DFT de segmentos de 2 muestras. Esto bajará la cantidad de operaciones complejas, repitiendo las operaciones de números complejos, disminuyendo el tiempo de ejecución considerablemente respecto a la DFT [107] (Figura 8).

2.4.3.2 Densidad espectral de potencia (PSD) y espectrograma

La transformada de Fourier muestra el espectro de una señal, pudiendo analizar la potencia (amplitud) y fase de las frecuencias que componen esta señal. Muchas veces no se requieren en conjunto la potencia y la fase de la transformada de Fourier para obtener una interpretación de lo que sucede a nivel espectral de la señal, sino que simplemente se usa la potencia de la señal distribuida sobre la frecuencia. Esta potencia de la señal en relación a la frecuencia se denomina densidad espectral de potencia (PSD), con la que se podrá observar las frecuencias predominantes y los niveles de energía de cada frecuencia. La PSD de una señal de largo N se puede calcular desde la magnitud de la transformada de Fourier (TF(f)).

$$PSD(f) = \frac{1}{N} |TF(f)|^2$$

Es recurrente hacer análisis respecto a las variaciones de la PSD en el tiempo, esto se realiza mediante el espectrograma. El espectrograma o carta de tiempo-frecuencia es un gráfico donde el eje horizontal es el tiempo y el eje vertical es la potencia espectral, y se

obtiene al calcular la PSD de segmentos o ventanas de la señal en el tiempo, tomando generalmente un traslape del 50% entre segmentos continuos. Con el espectrograma es posible revelar patrones de potencia que se mantienen en el tiempo o varían de una forma determinada, pudiendo identificar características espectrales a través del tiempo.

2.4.3.3 Multitaper

Como se mencionó antes, la transformada de Fourier es ampliamente usada para estimar la respuesta espectral, pero este espectro puede presentar algunos problemas debido a que es un estimado del espectro real de la señal. El espectro obtenido desde la transformada de Fourier presenta una alta varianza en cada frecuencia, es decir, el espectro es usualmente muy ruidoso, y presenta una pérdida de energía a través de las frecuencias, debido al sesgo que tiene hacia ciertas potencias, desviando el espectro estimado del espectro real [108], [109] (Figura 9).

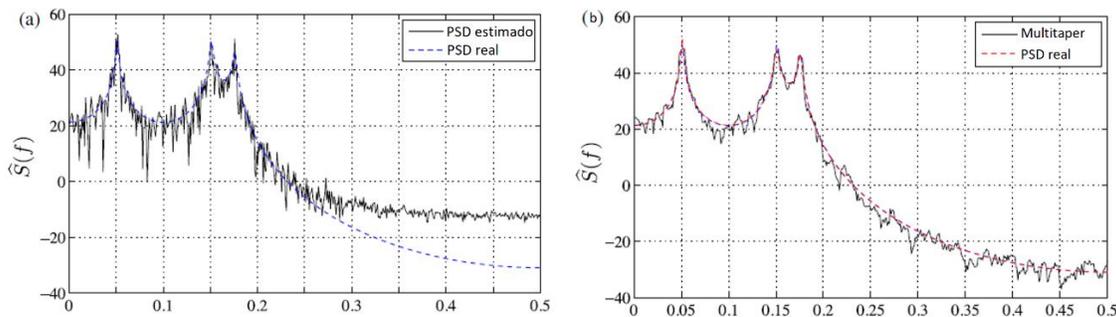


Figura 9. Respuesta espectral calculada con la transformada de Fourier y con multitaper [108]. La transformada de Fourier permite estimar la respuesta espectral de una señal (Izquierda), pero puede ser bastante ruidosa y se puede alejar del espectro real de la señal. En cambio, multitaper busca solucionar estos problemas (Derecha), al estimar la respuesta espectral desde el promedio de la respuesta espectral de la señal multiplicado con tapers, como los Slepian tapers [108].

Una manera de poder mitigar este problema es mediante el uso del algoritmo multitaper. Multitaper estima el espectro en frecuencia mediante el promedio de la transformada de Fourier de la señal que se quiere analizar multiplicada por funciones tapers. Los tapers son funciones ortonormales entre sí, que tienen valores cercanos a cero en los extremos, donde uno de los conjuntos de funciones más usados son los Slepian tapers. Las consideraciones que hay que tener al usar esta técnica es que el máximo de tapers a usar es fijado por el tiempo (N) y el ancho de banda (W) de la señal, es decir, por $2NW-1$. Además, bajo esta restricción de la cantidad de tapers máximo a usar, hay que tener en cuenta que, si bien los tapers ayudan a disminuir la varianza del espectro estimado, entre más tapers se usen más información no propia de la señal se estará incluyendo en el espectro, lo que alejara el espectro estimado del espectro real [108], [109].

2.4.3.4 Análisis auto-espectral de remuestreo irregular (IRASA)

En los PSD de las señales electrofisiológicas, como las señales neuronales EEG o LFP, es común encontrar un comportamiento base de la potencia espectral que es inversamente proporcional a la frecuencia (f), obteniendo una forma de $1/f$ [110] (Figura 10). Esto puede

implicar que las perturbaciones de bajas frecuencias pueden causar una cascada de disipación de energía hacia las altas frecuencias y que las oscilaciones lentas se relacionan a eventos locales [111]–[113].

La potencia oscilatoria se visualizan sobre el comportamiento base de $1/f$. Los cambios oscilatorios son comúnmente analizados y han sido relacionados a diferentes comportamientos [26], [114]. Generalmente este comportamiento $1/f$ se descarta y elimina de la PSD, para destacar solamente los picos de oscilaciones que se presentan sobre este comportamiento base [115]. La forma que se puede descartar este comportamiento es mediante un ajuste $1/f$ de la PSD y después restar o dividir este ajuste de la PSD original, pero el gran problema que tiene este método es que los picos de oscilaciones hacen que el ajuste de $1/f$ no sea preciso, más cuando los picos de oscilaciones de baja frecuencia son grandes.

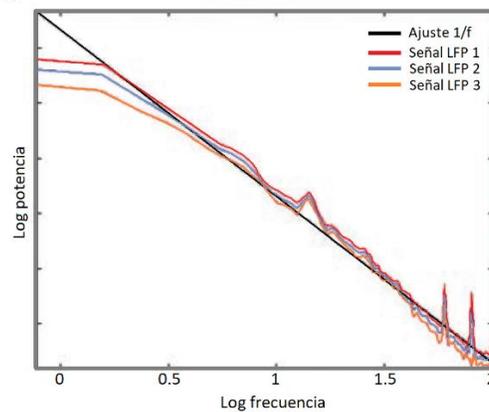


Figura 10. Comportamiento de $1/f$ presente en la potencia espectral de las señales electrofisiológicas [26]. Diferentes señales electrofisiológicas como las captadas a través de EEG o LFP, presentan un comportamiento base con forma de $1/f$, decayendo la potencia a medida que aumenta la frecuencia [26].

Un método que permite separar de gran manera los picos de oscilaciones del comportamiento base de $1/f$, es el análisis auto-espectral de remuestro irregular (IRASA). Que permite descomponer la señal electrofisiológica en una componente oscilatoria y una componente scale-free, que es el comportamiento $1/f$ (Figura 11). Este método se basa en el supuesto que una señal electrofisiológica está compuesta por la suma de su componente oscilatoria y su componente scale-free, y para encontrar cada una de estas componentes solo es necesario extraer la componente scale-free y restarla a la señal original. La componente scale-free se puede extraer mediante el remuestro de la señal original por factores no enteros y, debido a la propiedad de las señales scale-free, la componente espectral scale-free se mantendrá con la misma forma, independiente de la escala que quede después de remuestrear, en cambio la componente espectral oscilatoria variará de posición trasladándose a través de las frecuencias. Entonces, al obtener la mediana de los espectros de la señal electrofisiológica remuestreada, se podrá obtener la componente scale-free, debido a que esta sería el factor común de todas estas señales remuestreadas. Hay que destacar que se usan factores de remuestro no enteros, debido a que no se

quiere que los picos de oscilaciones al ser remuestreados queden en la posición de sus armónicos y, además, se usa la mediana para establecer la componente scale-free debido a que esta métrica actúa mejor cuando se quiere estimar el comportamiento promedio de funciones que presentan altas variaciones de amplitud, como lo es la función $1/f$ [35].

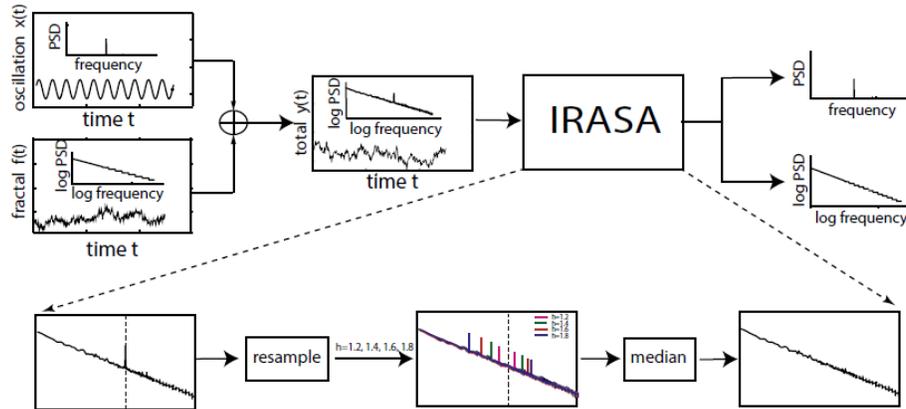


Figura 11. Algoritmo del método IRASA [35]. El método IRASA permite descomponer una señal electrofisiológica en su componente oscilatoria y scale-free o fractal, mediante el remuestreo de la señal a factores no enteros y aprovechando la cualidad de la señales scale-free, que su forma no varía a diferentes tasa de muestreo [35].

Usando tanto el enfoque de ajuste de $1/f$ o el método IRASA, es esencial encontrar la forma que describe el comportamiento scale-free, determinado por una amplitud, llamada potencia scale-free, y un exponente, llamado pendiente scale-free. En este caso, otro beneficio de usar el método IRASA es que no es necesario fijar un valor para el exponente del $1/f$, si no que esta componente puede ser multiexponente, siendo variable a través de las frecuencias.

Con este enfoque se abre la posibilidad de realizar un análisis adicional usando la componente scale-free en relación con distintos comportamientos biológicos, que antes no se habían descrito. Un estudio establece que existe una relación entre la pendiente scale-free y el balance excitatorio e inhibitorio del lugar donde se realiza un registro, aumentado la pendiente scale-free a medida que aumentaba la presencia de inhibición en relación con la excitación [116] (Figura 12).

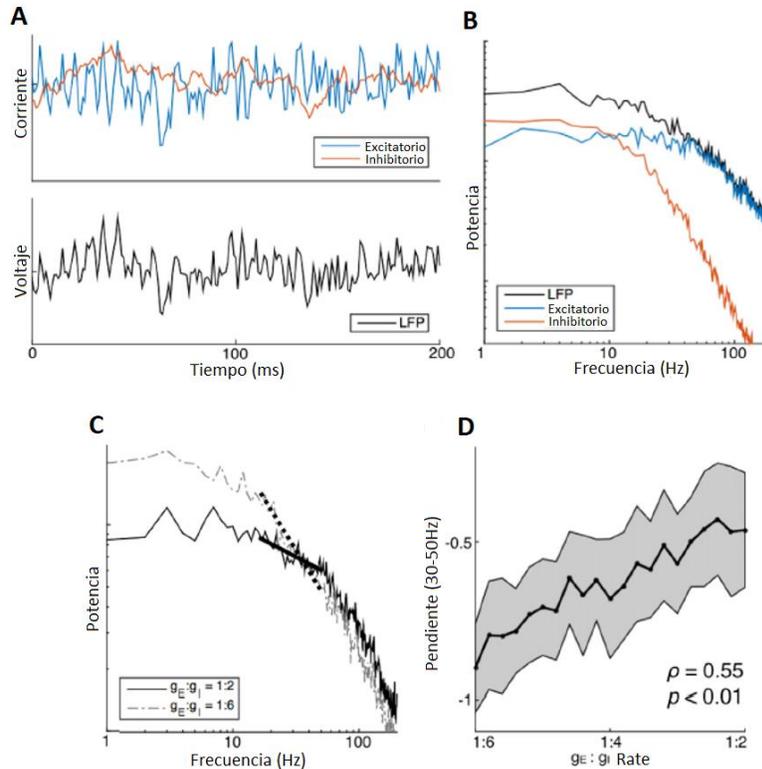


Figura 12. Correlación entre la pendiente scale-free y la razón excitatoria/inhibitoria de señales LFP [116]. En modelos computacionales para generar señales LFP desde fuentes excitatorias e inhibitorias (A,B) se ha visto que a medida que aumenta la contribución de la actividad inhibitoria, la pendiente scale-free se ve aumentada (C,D) [116].

2.4.4 Oscilaciones patológicas

Como se mencionó en la sección de biomarcadores, la EP presenta cambios característicos en las señales electrofisiológicas del circuito sensoriomotor. Muchos estudios han encontrado que pacientes con la EP tienen una excesiva actividad en la banda β en los registros LFP [117]. Este exceso de actividad o potencia en la banda β puede ser asociado con la bradicinesia y rigidez, proveyendo un biomarcador del estado patológico [38].

Tratamientos contra la EP, como la Levodopa [118], [119] y DBS [120] interrumpe la excesiva actividad en la banda β correlacionándose con la mejoría de los síntomas motores. Además, este aumento de potencia en la banda β se ve exacerbado cuando los sujetos están en estado de reposo. Mientras que es claro que la actividad en esta banda se relaciona con mejorías motoras, es poco clara la relación que existe de esta banda con estados no tratados de la EP [121]–[123] (Figura 13).

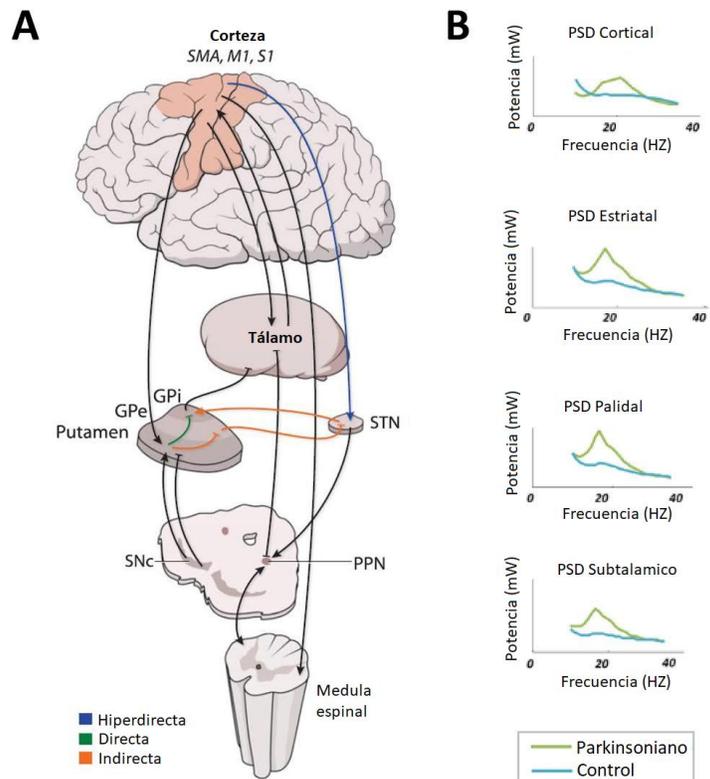


Figura 13. Cambios electrofisiológicos en la banda beta en áreas del circuito sensoriomotor debido a la presencia de Parkinsonismo [124]. La enfermedad de Parkinson produce aumento de la potencia oscilatoria en la banda beta (β), en contraste a estados sanos o control en áreas corticales, y subcorticales (Estriatal, Palidal, Subtalámico), entre otras áreas pertenecientes al circuito sensoriomotor [124].

Además de la excesiva potencia en la banda β , se ha visto que ocurre un corrimiento de la actividad presente en la banda β hacia la banda α , presentando un comportamiento patológico a nivel de las frecuencias cercanas a la banda α - β [20]. También, se ha reportado que ocurre un aumento de sincronización en la banda α - β entre áreas del circuito sensoriomotor, medido a través de la coherencia espectral entre dos señales de distintas áreas [30], [31]. Por lo que, estas bandas son importantes para describir los cambios electrofisiológicos ocurridos en la EP.

2.5 Clasificadores de estados biológicos

Hacer análisis confiable y eficiente de datos biológicos o médicos es un gran desafío debido al incremento de la cantidad de datos, variedad y velocidad que se maneja hoy en día. Nuevas metodologías, enfoques y métodos basados en herramientas computacionales y matemáticas, como Machine Learning (ML), están siendo ampliamente usadas para manejar grandes volúmenes de información, tanto a nivel medico como científico [126]. ML está basado en algoritmos que pueden aprender desde distintos tipos de datos a comportarse de determinada manera o realizar predicciones futuras [127]. Mediante algoritmos de ML se ha logrado automatizar la clasificación de etapas del sueño [128], [129], detección de eventos epilépticos [130], reconocimiento y clasificación de cáncer de mamas

[131] y apoyo al diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas [132], [133], entre muchas otras aplicaciones.

El establecimiento de modelos de clasificación o predicción de procesos biológicos normales o patológicos se hace mediante el uso de características de datos que son representativos de cada proceso a evaluar. En general, las características deben someterse a una reducción de dimensionalidad para seleccionar las mejores características o a una transformación a un espacio de menor dimensionalidad a través de un kernel. Esto permitirá evitar complicaciones en el proceso de aprendizaje de los modelos de clasificación, resultando en menos errores y menor carga computacional [126], [128].

2.5.1 Modelos de aprendizaje supervisado

Dentro del campo de ML hay dos principales enfoques: el aprendizaje supervisado y el no supervisado, aunque a veces se incluye un tercero denominado aprendizaje semi-supervisado que es una combinación de los dos anteriores. La principal diferencia entre el aprendizaje supervisado y el no supervisado, es que el primero se hace usando conocimiento a priori o ground truth de las clases que uno esperaría obtener para un determinado conjunto de datos o muestras. Por lo tanto, la meta del aprendizaje supervisado es aprender una función que, dado un conjunto de muestras (entradas) y clases (salidas), aproxime de mejor forma la relación entre entradas y salidas observables en los datos. Por otro lado, el aprendizaje no supervisado no posee la información de las clases a las que pertenece cada muestra, por lo que su meta es inferir la estructura natural presente dentro del conjunto de datos, según su distribución en el espacio de características. Algunos de los modelos o clasificadores de aprendizaje supervisado más populares son regresión logística, naive bayes, máquina de vectores de soporte (SVM), redes neuronales artificiales (ANN), y random forest [134].

En el proceso de clasificación, el mapeo de los datos de entrada a las clases de salida se realiza mediante el entrenamiento de un clasificador para crear un modelo que identifique la pertenencia de cada dato a su respectiva clase. En general, para entrenar el clasificador y definir sus parámetros internos, se separan dos conjuntos de los datos disponibles, el conjunto de entrenamiento y el conjunto de validación. El conjunto de entrenamiento se usa para entrenar y fijar los parámetros internos mediante el algoritmo de aprendizaje usado por el modelo supervisado escogido, por otro lado, el conjunto de validación, permite que el entrenamiento no sobreajuste los parámetros del clasificador a los datos del conjunto de entrenamiento. Este sobreajuste no es deseado, debido a que el modelo pierde generalidad para clasificar datos nuevos y puede tener un desempeño bajo frente a información nueva [134], [135].

Además del conjunto de entrenamiento y validación, se escoge un conjunto de prueba. El conjunto de prueba permite evaluar si el clasificador resuelve bien el problema, evaluando el desempeño del clasificador frente a información nueva. Es común que el conjunto de datos disponibles sea dividido en 70% en conjunto de entrenamiento, 10% en conjunto de

validación y 20% en conjunto de prueba, aunque dependerá del tipo de problema y cantidad de datos disponibles, pudiendo hasta no tener conjunto de validación para aumentar el conjunto de entrenamiento y evaluar el sobreajuste del clasificador solo con el conjunto de prueba [136].

Matriz de confusión

		Clasificación	
		No	Si
Clases reales	No	TN	FP
	Si	FN	TP

TP Verdader Positivo
 TN Verdader Negativo
 FP Falso Positivo
 FN Falso Negativo

Precision= $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$

Figura 14. Métricas de evaluación de rendimiento del modelo de clasificación [137]. Mediante el conjunto de prueba se podrá establecer el desempeño del modelo de clasificación establecido, a través de métricas como la matriz de confusión o la precisión [137].

Con el conjunto de prueba se puede establecer el desempeño del clasificador, mediante métricas como la precisión, calculada como la cantidad de datos bien clasificados dividido por la cantidad datos del conjunto de prueba, la matriz de confusión, que es una matriz donde cada columna representa el número de clasificaciones de cada etiqueta mientras que cada fila representa el número de etiquetas reales o esperadas de los datos [137] (Figura 14).

2.5.2.1 Maquina de soporte vectorial (SVM)

SVM es un modelo lineal para problemas de clasificación binario (dos clases). El objetivo de SVM es crear una recta o hiperplano que separe los datos en las clases correspondientes, es decir, mediante los datos de entrada se obtendrá como salida un hiperplano que separe lo mejor posible los datos en dos diferentes clases [134] (Figura 15).

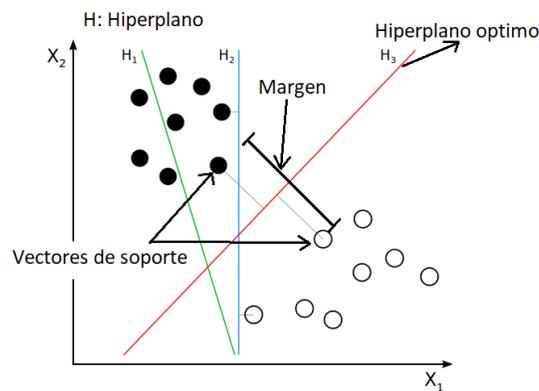


Figura 15. Hiperplano optimo obtenido mediante SVM [138]. Para separar los puntos de los datos en dos clases, hay muchos hiperplanos posibles para escoger. El objetivo de SVM es encontrar el hiperplano que maximice el margen, es decir, que maximice la distancia entre los vectores de soporte de ambas clases [134].

El algoritmo de SVM se basa en encontrar los puntos más cercanos a la recta que separan ambas clases, puntos denominados vectores de soporte. Después, se calcula la distancia entre las líneas de cada clase, denominada margen. El objetivo es encontrar los vectores de soporte que definan las líneas de cada clase que maximice el margen que separa a los datos de distintas clases. Finalmente, se establece la recta o hiperplano, en el caso de un espacio multidimensional, optimo que pase por la mitad del margen divisorio de las clases [135].

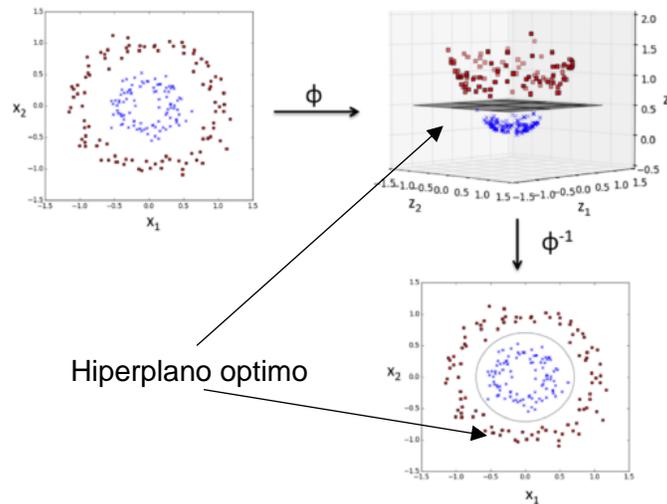


Figura 16. Hiperplano optimo obtenido mediante SVM con kernel [139]. Principalmente SVM clasificada los datos mediante un hiperplano lineal, pero en el caso que la distribución de los datos se más compleja y tenga una distribución radial, por ejemplo, es conveniente usar un kernel (ϕ) para proyectar los datos a un espacio donde su distribución se pueda separar linealmente mediante SVM [134].

Establecer el hiperplano optimo en el espacio de características dado por los datos funciona bastante bien para datos que se pueden separar de forma lineal, pero los datos con distribución compleja resultaría bastante poco eficiente usar SVM como tal. Entonces, para poder clasificar datos con distribución compleja, mediante el clasificador SVM, es necesario establece un paso previo. Los conjuntos de datos a clasificar tiene que ser transformados o proyectados mediante una función kernel (ϕ), a un espacio de características donde los datos tengan una distribución cercana a la lineal. Esto permite realizar la clasificación en un espacio donde SVM tendrá un mejor rendimiento [134] (Figura 16).

3 Metodología

En este capítulo se presentarán las diferentes metodologías relacionadas a la adquisición y procesamiento de señales electrofisiológicas de un modelo animal de la Enfermedad de Parkinson (MAEP), extracción de características, diseño de un modelo para clasificar diferentes condiciones del MAEP, determinación de un índice para cuantificar la severidad de la condición clasificada y elaboración de un biomarcador para caracterizar la evolución temporal del parkinsonismo del MAEP.

3.1 Obtención de datos

3.1.1 Descripción del origen de los datos

Las señales electrofisiológicas con las que se trabajará a lo largo de este estudio fueron adquiridas desde ratas de raza Sprague Dawley en reposo. Estas señales fueron registradas por el equipo del Laboratorio de Neuromodulación y Control Motor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Se registraron señales electrofisiológicas desde ratas sanas (n=1) que serán usadas como control y ratas lesionadas (n=4) que serán usadas como MAEP.

Las ratas que fueron usadas como MAEP, fueron lesionadas unilateralmente (lesión sobre un hemisferio), inyectando la toxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) para destruir las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de forma aguda, ocurriendo una muerte neuronal intensa, pero de corta duración, siendo efectiva hasta 8-10 semanas siguientes a la lesión. Esta lesión en el cerebro de las ratas provoca Parkinsonismo, presentado síntomas motores similares a los visto en la EP a las pocas semanas desde que se lesionó. Por otro lado, las ratas sanas fueron lesionadas con Sham, empleando una sustancia inocua. Este proceso es necesario para someter a ambos grupos de ratas al mismo procedimiento quirúrgico y descartar la variabilidad producto de esta intervención.

Para obtener las señales desde cada rata o sujeto, se implantaron arreglos de 32 electrodos por hemisferio, en áreas pertenecientes al circuito sensoriomotor; corteza motora primaria (M1), núcleo estriado (STR) y núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL). Los electrodos utilizados fueron arreglos de 32 cables de tungsteno de 50 micrómetros de diámetro adjuntados en un socket Omnetics Corp. USA, los que fueron ubicados en ambos hemisferios.

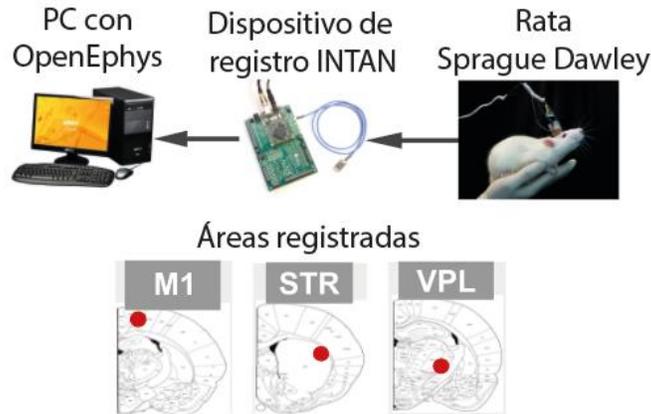


Figura 17. Protocolo de registro. Procedimiento de registro de señales de potencial de campo local (LFP) en ratas Sprague Dawley mediante el dispositivo de registro INTAN. El sistema de registro se controla a través del software OpenEphys, instalado en un computador con Windows 7. Se registra en las áreas corteza motora primaria (M1), núcleo estriado (STR) y núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL).

Las señales fueron registradas a través del sistema de registro INTAN RHD 2000 Evaluation System, al que a través de cables de interfaz periférica serial (SPI) se conectaron dos preamplificadores RHD2132 de 32 canales cada uno, adjuntados al socket Omnetics de los electrodos. El sistema de adquisición de señales fue controlado mediante un computador con Windows 7, donde se usó el software OpenEphys para adquirir las señales desde la tarjeta INTAN (Figura 17). Desde OpenEphys se obtuvieron señales en bruto de cada registro, almacenadas en archivos “1XX_CHY.continuous” donde XX es un identificador que puede ser 00 o 01, e Y es el número del canal que va de 1 a 64, correspondientes a 32 canales del hemisferio control y 32 canales del hemisferio lesionado.

3.1.2 Descripción del estudio

Con los registros disponibles de los 5 sujetos (S01, S02, S03, S04, S05), se usaron los primero 5 min. de las señales registradas en cada canal. Debido a que los sujetos usados como MAEP fueron lesionados en un hemisferio, se usó ese hemisferio para caracterizar el MAEP, y en el caso de los sujetos usados como control, se usó el hemisferio que visualmente tuviese mejor relación señal-ruido. Por lo tanto, el análisis posterior se hará en las señales pertenecientes a las áreas M1, STR y VPL de un hemisferio.

Con el fin de caracterizar la progresión temporal de la lesión en los sujetos (S01, S02, S03, S05) usados como MAEP, se determinaron 3 periodos contiguos desde que se realizó la lesión. Se designó como periodo temprano hasta los 25 días desde que ocurrió la lesión, como periodo intermedio desde los 25 días hasta los 35 días desde que se lesionó y como periodo tardío desde los 35 días en adelante. Desde estos periodos se determinaron 3 condiciones del MAEP, para los registros (S01, S02, S03) cercanos a los 20 días desde que se lesionó, los cuales pertenecen al periodo temprano, fueron denominados como condición de lesión temprana (LTe), para los registros (S01, S02, S03) cercanos a los 30 días desde que se lesionó, los cuales pertenecen al periodo intermedio, fueron denominados

como condición de lesión intermedia (LIn), y para los registros (S01, S02, S05) cercanos a los 50 días desde que se lesionó, los cuales pertenecen al pedido tardío, fueron denominados como condición de lesión tardía (LTa). Adicionalmente, los registros pertenecientes a los sujetos (S04) usados como control fueron denominados como condición control (C) (Figura 18).

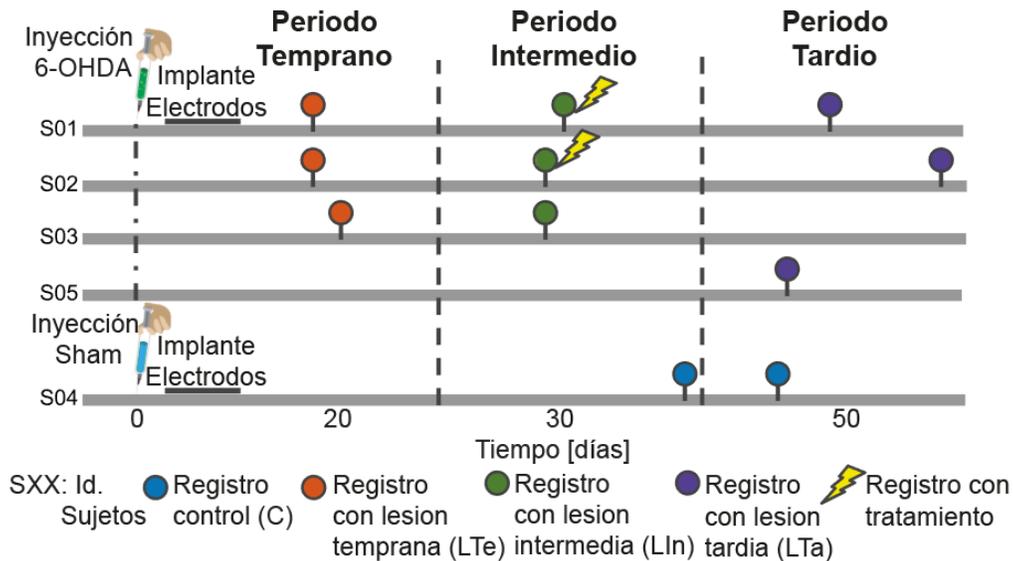


Figura 18. Curso temporal de las sesiones de registro de cada sujeto y su división según la condición de la lesión y al conjunto que pertenecen. Evolución temporal de cada rata o sujeto (S01, S02, S03, S04, S05), desde que se realiza la lesión para crear el modelo animal de la enfermedad de Parkinson. Los registros cercanos a los 20 días se catalogan como condición de lesión temprana (LTe), los registros cercanos a los 30 días se catalogan como condición de lesión intermedia (LIn) y los registros cercanos a los 50 días fueron denominados como condición de lesión tardía (LTa). Además, a los registros de sujetos sanos fueron denominados como condición control (C). Adicionalmente, se incluyen los registros de los sujetos S01 y S02 en las etapas de pre, durante y post estimulación cuando se probó un tratamiento con electroestimulación para la EP.

Además, para evaluar la respuesta del biomarcador a algún tratamiento se usaron registros de los sujetos S01 y S02 donde se empleó un protocolo de estimulación que mostró disminuir los síntomas motores del MAEP. Desde estos registros se obtuvieron las etapas de pre, durante y post estimulación, con duración de 5 min cada una. Con la respuesta del biomarcador en estas etapas del tratamiento, se podrá cuantificar el cambio logrado por la respuesta terapéutica de un tratamiento contra la EP.

En la figura 25 se puede ver el tiempo que fueron adquiridos los registros de cada sujeto, desde que se realizó la lesión con 6-OHDA. Para el caso del sujeto control, se observa el tiempo desde que se lesionó con Sham (solución inocua sin el ácido 6-OHDA), solo con el fin de tener una progresión exacta de ambos tipos de lesiones. El sujeto control seguirá estando en una condición sana en cualquier periodo, debido a que la lesión Sham no produce daño cerebral. Además, se incluye el tiempo en el que los sujetos S01 y S02 son tratados con electroestimulación para aliviar los síntomas motores.

3.1.3 Preprocesamiento de las señales

Las señales de todos los registros serán preprocesadas, para disminuir el tamaño de los datos, limpiar las señales y obtener una señal representativa de cada área. Esto permitirá después, realizar un análisis más certero de los procesos ocurridos debido a la evolución temporal de la lesión, mejorando la eficiencia de procesamiento y aumentando lo más posible la relación señal-ruido.

A través del sistema de registro INTAN, las señales electrofisiológicas de cada canal fueron preamplificadas y amplificadas a un factor de $1/0.195$, filtradas de forma analógica entre 0.1-15.000Hz y muestreadas a 30k muestras por segundo (SPS). Después que fueron captadas y almacenadas por el software OpenEphys, las señales digitalizadas en bruto fueron filtradas pasa bajo a frecuencia de corte de 150Hz, para obtener señales LFP. Como la tasa de muestreo es excesivamente alta para la frecuencia máxima a la que se filtraron las señales, se realizó un downsampling (submuestreo) a un factor de $1/30$, para disminuir la tasa de muestreo de 30kSPS a 1kSPS, lo que disminuirá el tamaño de los datos de cada canal, aumentando la velocidad de procesamiento futuro. Adicionalmente, las señales submuestreadas se filtraron pasa alto a frecuencia de corte de 1Hz, para disminuir la presencia de artefactos y ruidos de muy baja frecuencia. Ambos filtros fueron diseñados usando un filtro Butterworth de grado 15. Ya con las señales LFP de cada canal, se eliminaron los datos fuera del tiempo de interés, acotando la duración a los primeros 5 min de cada señal (Figura 19).

Se extrajo la amplitud máxima de cada canal, sin incluir los artefactos, cuyo valor sirve para recuperar la amplitud de las señales que serán normalizadas en el siguiente paso. Esto se hace para recuperar los rangos de amplitud original y la unidad de medida de voltaje que se pierde al momento de normalizar, permitiendo cuantificar las diferencias de amplitud provocadas por la progresión de la lesión en el MAEP y aumentar las diferencias con el control.

Para nivelar las amplitudes de los canales pertenecientes a una misma área, los canales fueron normalizados mediante Z-Score, donde el promedio y la desviación estándar son obtenidas desde la señal sin contar los artefactos. Ver algoritmo 1 en Anexo A. Estos artefactos son detectados mediante un umbral estadístico, que permite definir un rango entre los 0.5 segundos antes y 2.2 segundos después de los datos que sobrepasen el umbral, para identificar el rango de señal con artefactos, la cual no será tomada en cuenta.

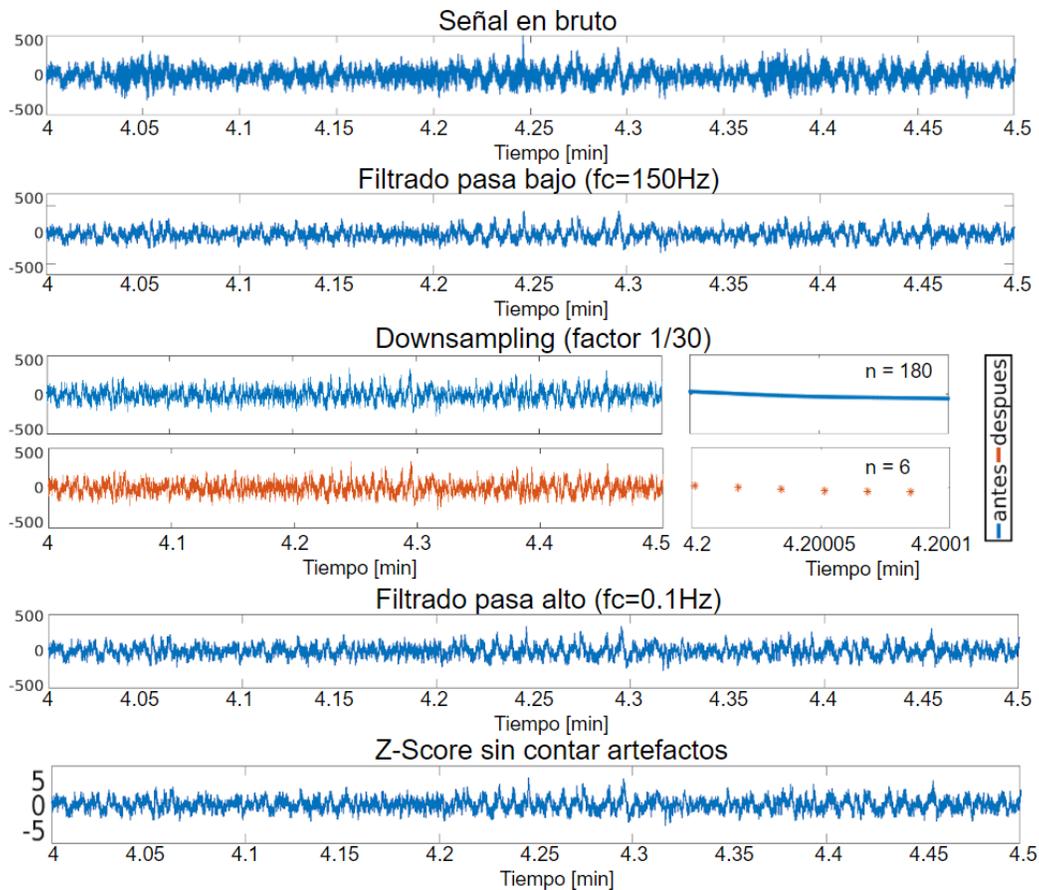


Figura 19. Preprocesamiento a cada canal. A cada señal de 5 minutos pertenecientes a los canales registrados se le realiza un preprocesamiento que incluye, filtrar en pasa bajo a frecuencia de corte de 150Hz, hacer un downsampling o submuestreo para disminuir la cantidad de muestras a un factor de 1/30, filtrar en pasa alto a frecuencia de 0.1 Hz y, por último, realizar una normalización con Z-Score sin contar los artefactos de la señal.

Los canales resultantes se proceden a inspeccionar visualmente para eliminar los canales que tienen una cantidad de artefactos y ruido considerable a pesar de haber sido preprocesadas. Para esto se evaluaron las señales en el tiempo y su espectro en frecuencia, observando si existe la presencia de artefactos y ruido, tanto de forma individual por cada canal, como en relación con los otros canales que pertenecen a la misma área de un mismo hemisferio. Para observar el comportamiento espectral de los canales y evaluar los posibles artefactos, se determinará el espectrograma mediante el cálculo de la PSD con Multitaper, usando 3 tapers, ventanas de tiempo de 4s y en un rango de frecuencias entre 0.1-100Hz. Se empleará Multitaper debido a que entrega un espectro en frecuencia más limpio que solo usar la FFT y es bastante rápido de ejecutar (Figura 20).

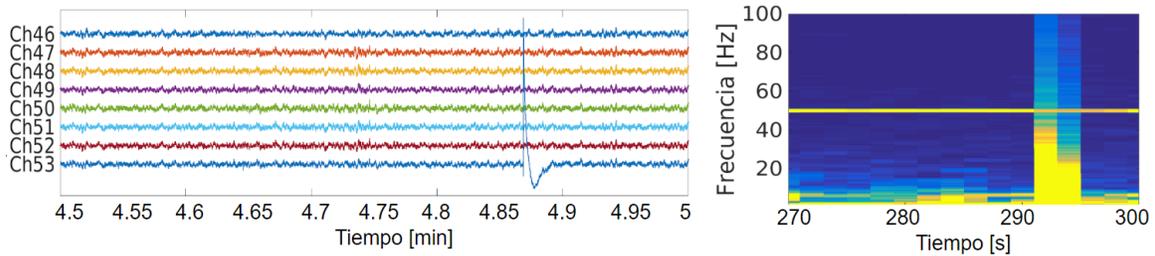


Figura 20. Eliminación de canales ruidosos. Cada canal es revisado para descartar los que contienen artefactos o presentan un comportamiento en el tiempo y/o frecuencia diferente a los canales que pertenecen a la misma área en el mismo hemisferio.

Con los registros ya preprocesados y libre de canales con ruido y artefactos, se determinó una señal representativa de cada área. Para esto, se utilizó la referenciación por área, la cual consiste en tomar los canales de un área, a los que se les calcula el promedio y este promedio será restado a cada canal del área perteneciente. Después, se promedian los canales referenciados, invirtiendo el signo de los canales que tengan un promedio negativo, para que no se anulen los canales de la misma área que tengan la misma forma de onda, pero invertida. Finalmente, esto nos da una señal que representa al área evaluada, para después repetir este procedimiento en los canales de cada área (Figura 21).

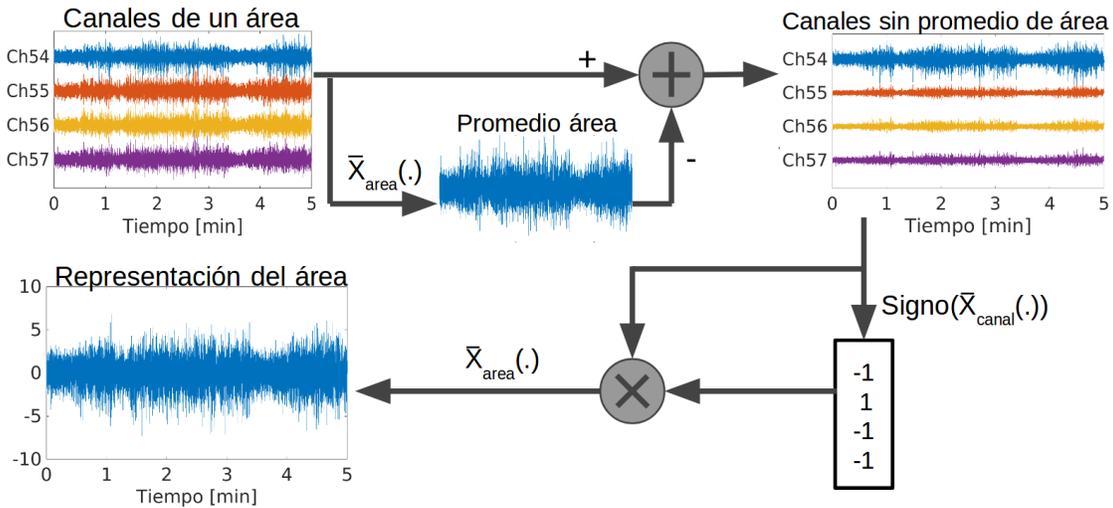


Figura 21. Referenciación por área. Los canales pertenecientes a una misma área de un mismo hemisferio son referenciados bajo el promedio de estos canales. Después, para obtener la señal representativa del área, se promedian los canales pertenecientes a esta área, donde previamente se les hizo un cambio de signo según el promedio de cada canal, para que al promediar estos canales no se anulen entre sí.

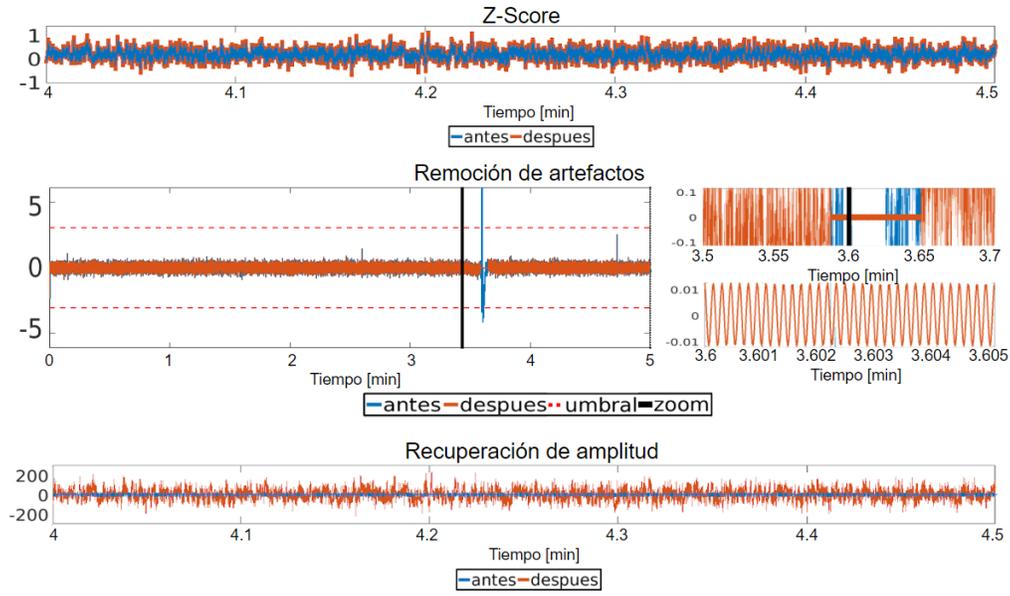


Figura 22. Preprocesamiento a cada área. A las señales representativas de cada área se les realizaron un preprocesamiento que incluye, normalización con Z-Score, remoción de artefactos mediante un umbral estadístico y recuperación de amplitud para volver a las unidades de voltaje iniciales.

Con lo anterior, se obtienen las señales de las 3 áreas, las que fueron normalizadas mediante un Z-Score para hacer más evidente los artefactos persistentes respecto de la señal. Después, se detectaron y eliminaron estos artefactos mediante un umbral estadístico, donde toda señal que sobrepase este umbral, será identificada como artefacto. Los artefactos son reemplazados por una sinusoidal a 110 Hz y con muy baja amplitud. Se utilizaron oscilaciones de 110 Hz debido a que más adelante se usan señales solo hasta 100 Hz, por lo que, al usar un filtro hasta esta frecuencia, la amplitud de los segmentos de artefactos cambiados por señales a 110Hz disminuye aún más y se podrá mantener la correspondencia temporal de los datos, lo que se perdería si eliminamos los trozos de señales con artefactos (Figura 22). Ver algoritmo 2 en Anexo A. Estos segmentos de artefactos que fueron cambiados por señales a 110Hz no son usadas para realizar ningún tipo de análisis o determinar alguna métrica, es solo para identificar los trozos de tiempo de señal que no fueron usados.

Por último, las señales recuperaron el rango de amplitud de voltajes iniciales, permitiendo recuperar a la vez la unidad de medida inicial, que en este caso es de microVolt. Esto se logra multiplicando la señal de cada área por el promedio de la amplitud máxima de cada canal perteneciente al área evaluada, donde dicha amplitud máxima fue guardada antes de realizar el primer Z-Score de cada canal, para finalmente, dividirla por su amplitud máxima actual. Ver algoritmo 3 en Anexo A. Esta recuperación de amplitud permite cuantificar los cambios de amplitud de voltaje de cada área, midiendo los cambios electrofisiológicos producidos por la evolución de la lesión en el tiempo.

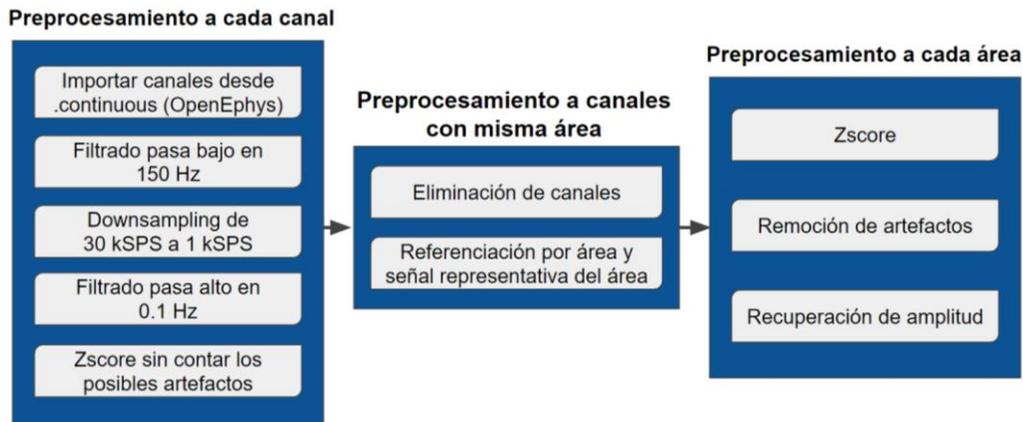


Figura 23. Preprocesamiento de los registros. Esquema de preprocesamiento de las señales LFP correspondientes a 5 minutos de cada registro.

3.2 Construcción de la base de datos

3.2.1 Análisis de las señales

Obtenidas las señales representativas de cada área, posteriormente se realiza el procesamiento de las señales para analizar la respuesta espectral, mediante la PSD, y posteriormente la respuesta espectral en el tiempo, mediante el espectrograma.

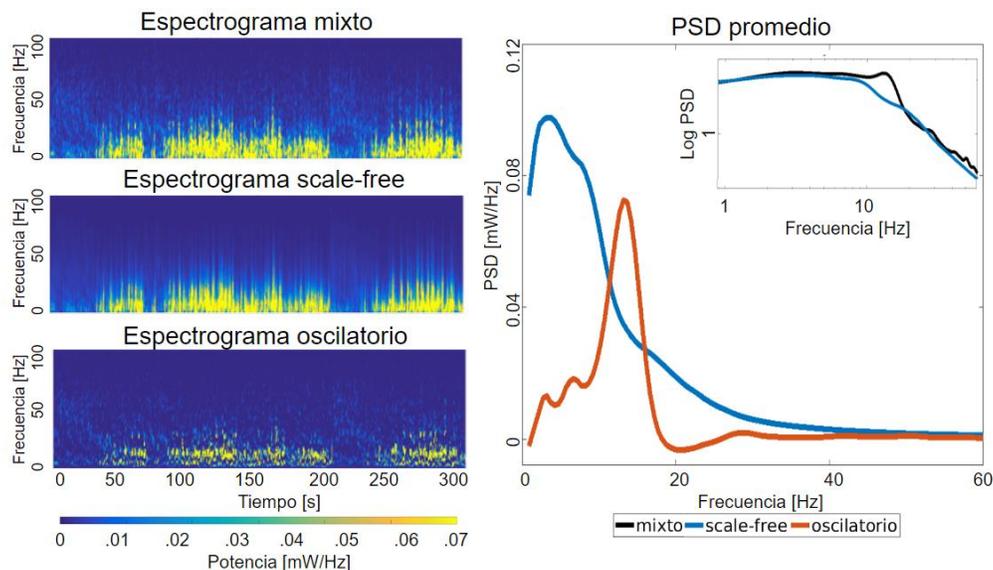


Figura 24. Separación del comportamiento espectral en la componente oscilatoria y scale-free. El comportamiento espectral de cada señal puede ser dividido en la componente oscilatoria y scale-free, mediante el algoritmo IRASA. Al obtener la PSD de la señal evaluada, PSD mixta, se determinará la componente scale-free de la PSD mixta, para luego obtener la componente oscilatoria de la PSD mixta mediante la resta de esta PSD con la PSD scale-free (Derecha). Con la PSD mixta y de cada componente, obtenidas en intervalos de tiempo específicos, se pueden visualizar los cambios espectrales en el tiempo mediante el espectrograma de cada componente (Izquierda).

Mediante el algoritmo IRASA se obtiene el espectrograma de las señales de cada área, el cual es denominado espectrograma mixto, y su descomposición en la componente oscilatoria y scale-free (Figura 24). Desde los espectrogramas oscilatorios y scale-free de cada área se determinarán variables espectrales que permitan describir los cambios propios de cada condición. Se determinaron 5 variables espectrales; la magnitud de la potencia oscilatoria en la banda α - β (entre [8-30]Hz) la magnitud de la potencia scale-free en la banda ancha (entre [0.1-100]Hz), la pendiente scale-free entre los 10-20Hz, la pendiente scale-free entre los 20-30Hz y la pendiente scale-free entre los 30-40Hz. Con estas variables espectrales se podrá analizar el comportamiento electrofisiológico en un periodo de 5 min fijado en cada registro.

Con las variables espectrales se obtiene información de la magnitud y de los cambios temporales de las potencias espectrales entre las distintas condiciones. Además, se puede analizar las pendientes scale-free que, en los rangos de frecuencia analizados, preliminarmente se observó que hay información relevante para describir la condición C y las condiciones de Parkinsonismo (LT_e, LIn, LT_a). Posteriormente desde esta información se extraerán métricas para describir el comportamiento de lo sucedido en cada condición, obteniendo un valor o característica representativa de cada variable.

3.2.2 Extracción de Características

Los cambios que diferencian la condición C de las condiciones de Parkinsonismo necesitan ser representados mediante valores que permitan caracterizar cada una de estas condiciones en el periodo analizado de cada registros. Para esto, es necesario extraer características que más adelante serán la base para elaborar el biomarcador mediante un clasificador y un índice, a partir de las variables espectrales calculadas anteriormente.

Se ha visto que la potencia espectral oscilatoria y scale-free durante los 5 min. de cada registro presentan momentos en que ocurren alzas de potencia, y los registros de los sujetos con Parkinsonismo presentan momentos de alzas de potencia con mayor duración y mayor amplitud, a medida que progresa la lesión en el tiempo. Entonces, una mejor caracterización de las condiciones de Parkinsonismo respecto a la condición C se realizaría en los momentos de alzas de potencia en vez de caracterizar la actividad de todo el periodo de tiempo registrado.

Para encontrar los momentos de alzas de potencia, primero se tienen que identificar los cambios abruptos en la segunda derivada de la potencia evaluada mediante la función `findchangepts()` de Matlab, limitando a 30 puntos los momentos en que ocurra un cambio, debido a que no se espera que ocurran muchos momentos de alzas en periodos de 5 minutos. Con los puntos encontrados, se determinan intervalos de tiempo entre estos puntos, donde se calcula el promedio de potencia en cada intervalo. Después, usando un umbral estadístico, definido como la suma del percentil 30 de la potencia y una valor de potencia basal, se tiene que determinar si el promedio de la potencia en cada intervalo es suficientemente grande para poder representar un alza de potencia, permitiendo descartar

los valores de potencia estables y de baja amplitud. Esto permite enfatizar el análisis en los valores de potencia altos que permanezcan en el tiempo, comportamiento mayoritariamente presente en condiciones de Parkinsonismo. Por último, todos los intervalos que lograron superar este umbral estadístico, serán identificados como momentos de alzas de potencia (Figura 25). Ver algoritmo 4 en Anexo A.

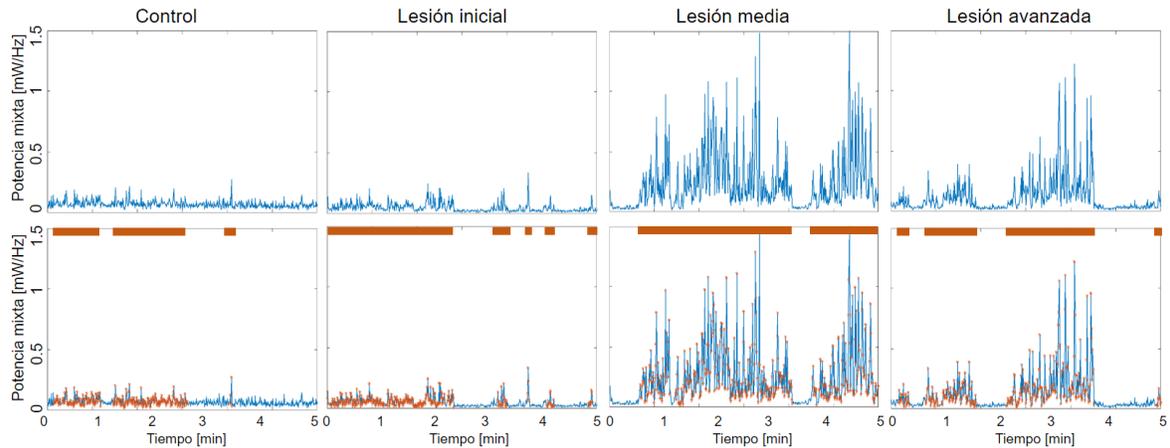


Figura 25. Periodos de alzas de potencia oscilatoria en la banda α - β y scale-free en la banda ancha detectados en el hemisferio de control y de lesión. Mediante el algoritmo de detección de alzas de potencia, se determinarán los momentos en que la potencia oscilatoria en la banda α - β (Primera y segunda fila) y scale-free en la banda ancha (Tercera y cuarta fila) ocurren alzas de potencia. Estos momentos se determinan cuando la potencia sube de forma abrupta hasta que retorna a un valor basal y se mantiene un tiempo en este valor, permitiendo diferenciar mejor entre la potencia del hemisferio de control (Izquierda) del hemisferio de lesión (Derecha).

La detección de alzas de potencia se realizó tanto para la potencia oscilatoria como para la potencia scale-free. La única diferencia entre la potencia oscilatoria y scale-free al momento de detectar las alzas de potencia, es que la potencia basal del umbral será de 30 en el caso de la potencia oscilatoria y 70 en el caso de la potencia scale-free, debido a que la potencia scale-free presenta valores de potencia mayores a los encontrados en la potencia oscilatoria.

Después de haber obtenido los momentos de alzas de potencia en la evolución temporal de la potencia oscilatoria en la banda α - β y de la potencia scale-free en la banda ancha, se procederá a determinar las características que compondrán la base de datos. Los registros de las condiciones C, LTe, LIn y LTa, y las etapas de pre, durante y post tratamiento de los sujetos tratados serán representados por las siguientes características, obtenidas desde las variables espectrales:

1. **Po**: El promedio de la potencia oscilatoria de los momentos de alzas de potencia oscilatorio.
2. **Psf**: El promedio de la potencia scale-free de los momentos de alzas de potencia scale-free.
3. **D2**: El promedio de la pendiente scale-free entre los 10-20Hz de los momentos de alzas de potencia scale-free.

4. **D3:** El promedio de la pendiente scale-free entre los 20-30Hz de los momentos de alzas de potencia scale-free.
5. **D4:** El promedio de la pendiente scale-free entre los 30-40Hz de los momentos de alzas de potencia scale-free.

Tabla 1. Información de las muestras disponibles en la base de datos. Muestras con los sujetos y condiciones que componen la base de datos de los registros disponibles.

Muestra	Sujeto	Características	Fecha	Condición
1	S04	15	21/ 09/ 2018	C
2	S04	15	28/ 09/ 2018	C
3	S01	15	05/ 06/ 2017	LTe
4	S02	15	29/ 05/ 2017	LTe
5	S03	15	08/ 06/ 2017	LTe
6	S01	15	17/ 06/ 2017	LIn
7	S02	15	09/ 06/ 2017	LIn
8	S03	15	16/ 06/ 2017	LIn
9	S01	15	04/ 07/ 2017	LTa
10	S02	15	04/ 07/ 2017	LTa
11	S05	15	28/ 09/ 2018	LTa

Se opto por usar el promedio de las variables espectrales para determinar las características, debido a que es una métrica que usualmente se usa en investigaciones relacionadas a los cambios espectrales de señales electrofisiológicas. Aunque a futuro, puede ser mejorada obteniendo otra métrica que mejor represente el periodo analizado y diferenciar mejor el control y la evolución temporal de la lesión en el MAEP.

Estas características fueron extraídas desde las variables espectrales pertenecientes a las señales LFP de cada área registrada (M1,STR, VPL). Por lo que, cada muestra en la base de datos está compuesta por 15 características para analizar; M1_Po, M1_Psf, M1_D2, M1_D3, M1_D4, STR_Po, STR_Psf, STR_D2, STR_D3, STR_D4, VPL_Po, VPL_Psf, VPL_D2, VPL_D3, VPL_D4. Desde este grupo de característica posteriormente se determinará las que más información entreguen al biomarcador para poder caracterizar cada condición.

3.3 Diseño del clasificador

3.3.1 Modelo SVM multiclase

Se diseñó un clasificador para poder determinar cada condición desde las características espectrales (Po, Psf, D2, D3, D4) de cada área que mayor precisión entreguen al clasificador. Este clasificador se basó en un SVM multiclase, extendiendo la clasificación binaria del SVM a una multiclase a través de un árbol de decisión usando varios modelos

SVM. El árbol fue diseñado para separar primero las condiciones que estén más cercanas en el espacio de características hasta llegar a las condiciones más difíciles de separar.

El árbol de decisión SVM se diseñó para separar primero el grupo de condiciones C y LTe del grupo de condiciones LIn y LTa, a través del modelo SVM 1, después se separa la condición C de la condición LTe, a través del modelo SVM 2, y finalmente se separa la condición LIn de la condición LTa, a través del modelo SVM 3 (Figura 26). Los modelos SVM del árbol de decisión usan un kernel lineal, debido a la disposición de las características, y las características, usadas como entrada de los modelos SVM, estarán estandarizadas, es decir, serán centradas y divididas por la desviación estándar.

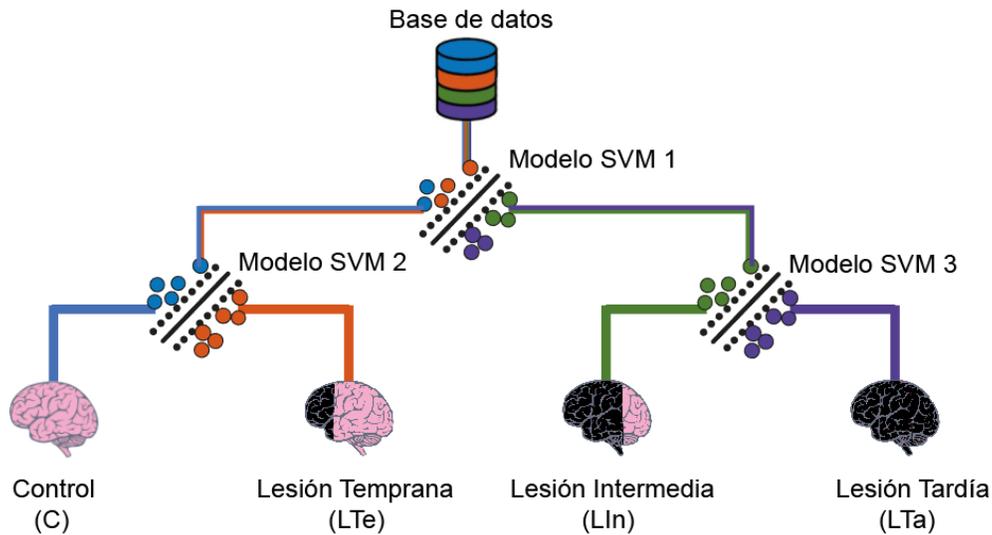


Figura 26. Árbol de decisión SVM usado por el ranking de características de cada área y por el biomarcador. Diagrama de clasificación tipo árbol de decisión para poder clasificar las condiciones control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LIn) y lesión tardía (LTa). El árbol de decisión usa el modelo support vector machine (SVM) 1 para separar entre el grupo de condiciones C y LTe del grupo de condiciones LIn y LTa, el modelo SVM 2 para separar la condición C de la condición LTe y el modelo SVM 3 para separar la condición LIn de la condición LTa.

Este árbol de decisión SVM permite encontrar las mejores características a través de un ranking de precisión de clasificación, para determinar la entrada del clasificador del biomarcador. Además, este modelo de clasificador es el que será del biomarcador y posteriormente se evaluará su rendimiento.

3.3.2 Selección de características

Para obtener una mejor clasificación de las condiciones se seleccionaron las características que individualmente puedan clasificar con mayor precisión las diferentes condiciones. Para esto, se hará un ranking de la precisión de clasificación de las características de cada área.

Para determinar el ranking de características de cada área, se usó el árbol de decisión SVM usando como entrada solo una característica. Después, se obtuvo la precisión de clasificación de cada condición y de forma general, calculando el promedio de las condiciones. Este procedimiento se hizo para cada una de las 15 características disponibles y se ordenaron las características de cada área desde la que obtuvo mayor preciso a la que obtuvo menos preciso.

La precisión en este caso se define como la razón de verdaderos positivos y la cantidad de muestras totales evaluadas, es decir, la precisión de cada condición será la cantidad de muestras de una condición que estén bien clasificadas dividida por la cantidad de muestras de esa condición. La precisión de cada característica fue medida a través de 6-fold cross-validation, que usa 6 diferentes conjuntos de entrenamiento y de prueba donde se varían los sujetos de cada conjunto, para después promediar la precisión obtenida de los 6 intentos con conjuntos diferentes. Los 6 pares de conjuntos de entrenamiento y prueba del 6-fold cross-validation fueron los que aparecen en la tabla 2. Esto permite evaluar la precisión de clasificación de forma más robusta que usar un conjunto de entrenamiento y prueba fijo, ya que se trata de disminuir el sesgo que crea el fijar a priori un conjunto.

Tabla 2. Conjuntos usados en el k-fold cross-validation con k=6. Detalle de los 6 conjuntos que se usaron para calcular la precisión de clasificación con 6-fold cross-validation, Se muestra el número de la muestra, el sujeto (S) y la condición (Cond) de cada conjunto de entrenamiento y de prueba de cada intento. En cada intento se intercambia al menos un sujeto de cada conjunto.

Intentos usados en 6-fold cross-validation						
	1	2	3	4	5	6
	Muestra (S-Cond)	Muestra (S-Co)				
Conj. Ent.	1(S04-C)	1(S04-C)	1(S04-C)	2(S04-C)	2(S04-C)	2(S04-C)
	3(S01-LTe)	3(S01-LTe)	4(S02-LTe)	3(S01-LTe)	3(S01-LTe)	4(S02-LTe)
	4(S02-LTe)	5(S03-LTe)	5(S03-LTe)	4(S02-LTe)	5(S03-LTe)	5(S03-LTe)
	6(S01-LIn)	6(S01-LIn)	7(S02-LIn)	6(S01-LIn)	6(S01-LIn)	7(S02-LIn)
	7(S02-LIn)	8(S03-LIn)	8(S03-LIn)	7(S02-LIn)	8(S03-LIn)	8(S03-LIn)
	9(S01-LTa)	9(S01-LTa)	10(S02-LTa)	9(S01-LTa)	9(S01-LTa)	10(S02-LTa)
	10(S02-LTa)	11(S05-LTa)	11(S05-LTa)	10(S02-LTa)	11(S05-LTa)	11(S05-LTa)
Conj. Prueba	2(S04-C)	2(S04-C)	2(S04-C)	1(S04-C)	1(S04-C)	1(S04-C)
	5(S03-LTe)	4(S02-LTe)	3(S01-LTe)	5(S03-LTe)	4(S02-LTe)	3(S01-LTe)
	8(S03-LIn)	7(S02-LIn)	6(S01-LIn)	8(S03-LIn)	7(S02-LIn)	6(S01-LIn)
	11(S05-LTa)	10(S02-LTa)	9(S01-LTa)	11(S05-LTa)	10(S02-LTa)	9(S01-LTa)

Además, se obtuvo la contribución de cada característica y de cada área según el rendimiento promedio que tuvieron en el ranking. Para esto, se calculó el promedio de la precisión de las características de cada área que tenían en común una característica, haciendo esto para cada característica. Igualmente, se realizó este procedimiento para calcular el promedio de precisión de cada área. Con esto se puede cuantificar el aporte que realiza cada características y cada área por separado, y darle mayor enfoque en trabajos futuros a las características y áreas con mayor precisión.

3.3.3 Evaluación del clasificador

Con las características seleccionadas, se puede determinar el clasificador final que va a usar como entrada el conjunto de características que mejor rendimiento tuvo. Este clasificador árbol de decisión SVM que usa las características seleccionadas es el que usa el biomarcador para identificar las distintas condiciones.

El desempeño del árbol de decisión SVM se evaluó mediante la matriz de confusión para determinar en qué condiciones se clasifican las muestras del conjunto de entrenamiento y el conjunto de prueba, para luego calcular la precisión de clasificación del clasificador. La precisión de la matriz de confusión fue calculada usando 6-fold cross-validation, usando los conjuntos definidos en la tabla 3. Con esta matriz de confusión se puede determinar la precisión de clasificación en cada condición y el desempeño general del clasificador, pudiendo determinar la capacidad para diferenciar la condición control de las condiciones de Parkinsonismo, y observar hasta que condición de Parkinsonismo el clasificador tiene un buen comportamiento.

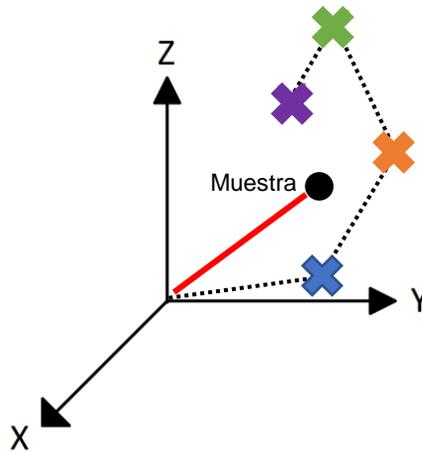
3.5 Definición del índice de Parkinsonismo

El clasificador tiene por objetivo identificar la condición a la que pertenece cada muestra que se quiera evaluar, pero como el clasificador tiene una salida discreta, no se puede determinar qué tan avanzada está el Parkinsonismo dentro cada esta condición. Por lo tanto, usando solo el árbol de decisión SVM no se puede saber en detalle que tan severo es el grado de Parkinsonismo en los registros clasificados bajo una misma condición.

Entonces, es necesario encontrar una métrica que permita saber en detalle el grado de Parkinsonismo de cada sujeto. Esto se puede lograr mediante un índice de Parkinsonismo, el cual se basa en medir una distancias dentro del espacio de características, usando las características seleccionadas por el ranking de características. Este índice se puede calcular mediante la distancia euclidiana de cada muestra en relación al origen del espacio de características.

3.5.1 Índice con distancia desde el origen

Este índice de Parkinsonismo se calcula midiendo la distancia de cada muestra desde el origen del espacio de características, origen que es el valor cero de todas las características (Figura 37). Aquí el supuesto es que entre más avanzada sea la condición, más lejano del origen estará la muestra.



■ C ■ L-I ■ L-M ■ L-A ■ Distancia del índice ✖ Centro de conjunto de entrenamiento

Figura 27. Distancia desde la muestra al origen. Distancia usada por el Índice de Parkinsonismo, la cual mide la trayectoria del punto donde se ubica una muestra hacia el origen en el espacio de características. Esta medida no establece relación con los centros de las características del conjunto de entrenamiento.

Antes de ser medida la distancia desde el origen mediante la norma de las características, cada una de estas características será normalizada por el valor máximo de los centros de características de cada condición de las muestras pertenecientes al conjunto de entrenamiento (Figura 27). Ver el algoritmo 5 del Anexo A.

3.5.2 Evaluación del índice de Parkinsonismo

El índice de Parkinsonismo, calculado usando la distancia desde el origen, se evaluó según la capacidad de separar cada muestra de diferentes condiciones y agrupa las muestras de las mismas condiciones. Para esto se midieron los valores del Índice de Parkinsonismo del conjunto de prueba al usar 6-fold cross-validation, usando los conjuntos de la tabla 3. Con los valores obtenidos se determinaron boxplots de cada condición, con los que se podrán definir rangos del índice de Parkinsonismo a los cuales pertenece cada condición, en un plano 2D donde abscisa es la condición real y la ordenada es el valor del índice de Parkinsonismo.

Para hacer más claro las diferencias entre los rangos de los índices de Parkinsonismo de cada condición, se determinó el porcentaje de cada rango, tomando como 0% el valor 0 de índice de Parkinsonismo y como 100% el valor máximo de índice de Parkinsonismo calculado. Esto permite obtener un valor cuantificable de la separación lograda entre rangos, sin importar los valores obtenidos del índice de Parkinsonismo, donde sus rangos de valores dependen de que características fueron seleccionadas.

3.6 Elaboración de biomarcador

3.6.1 Componente discreta y continua del biomarcador

El biomarcador electrofisiológico planteado se define como la integración del clasificador árbol de decisión SVM y el índice de Parkinsonismo. Esto permite evaluar la condición de cada muestra con una herramienta de alta precisión como lo es un clasificador, que entrega un valor discreto, y evaluar de forma más detallada la condición clasificada mediante un índice, que es un valor continuo (Figura 28).

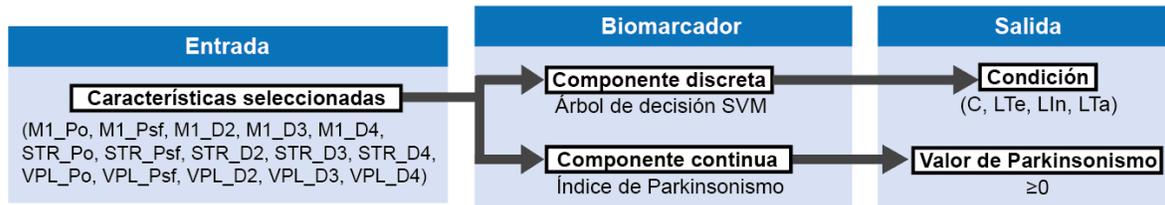


Figura 28. Diagrama de funcionamiento del biomarcador. El biomarcador estará compuesto por una componente discreta, definida por el árbol de decisión SVM, y una componente continua, definida por el índice de Parkinsonismo. Estas componentes son alimentadas por la entrada de las características seleccionadas a través del ranking de características de cada área, que tengas mayor rendimiento individual. Con esto, se obtienen como salida la condición clasificada por el árbol de decisión SVM y el valor de Parkinsonismo obtenido por el índice de Parkinsonismo, que determinara que tan severa es la condición clasificada.

El resultado del biomarcador de cada muestra será definido primero, por la condición entregada por el clasificador, la componente discreta del biomarcador, y segundo, por el valor del índice de Parkinsonismo, la componente continua del biomarcador. Estas dos componentes se pueden graficar en un plano 2D donde la abscisa es la condición clasificada por el árbol de decisión SVM y la ordenada es el valor del índice de Parkinsonismo. Este grafico permite visualizar mejor la respuesta del biomarcador al evaluar una muestra.

3.6.2 Evaluación del biomarcador

Como la evaluación del rendimiento de cada componente del biomarcador se hizo usando 6-fold cross-validation, no se puede observar como el biomarcador puede ser empleado de forma rutinaria para evaluar una muestra nueva. Entonces para evaluar el uso del biomarcador se usó un conjunto de ejemplo, que es determinado por el siguiente conjunto de entrenamiento; 1(S04-C), 3(S01-LTe), 4(S02-LTe), 6(S01-LIn), 7(S02-LIn), 9(S01-LTa), 10(S02-LTa); y por el siguiente conjunto de prueba; 2(S04-C), 5(S03-LTe), 8(S03-LIn), 11(S05-LTa). Con esta evaluación se espera obtener un comportamiento similar a lo visto en la evaluación del clasificador y del índice, pero en un plano 2D con estas dos métricas.

Además, se usaron las etapas de pre, durante y post tratamiento del conjunto tratado para observar el comportamiento del biomarcador frente a un tratamiento usado en la

enfermedad de Parkinson, y determinar si se observa la respuesta terapéutica cuando se emplea el tratamiento y si trata de volver a al estado previo a emplear el tratamiento. Debido a que los registros de los sujetos que fueron tratados, S01 y S02, pertenecen al periodo Intermedio, se espera que la etapa de pre tratamiento sea clasificada como LIn, y que la etapa durante el tratamiento el biomarcador se comporte como una condición más cercana al C, y que en la etapa de post tratamiento el biomarcador vuelva a su comportamiento hallado en la etapa de pre tratamiento.

Estas dos evaluaciones permitirán cuantificar el grado de diferenciación entre la condición C y las condiciones de Parkinsonismo, identificar la evolución temporal de las condiciones de Parkinsonismo, y poder observar la respuesta terapéutica de un tratamiento contra la EP, cubriendo por completo la definición de biomarcador.

4 Resultados

4.1 Comportamiento electrofisiológico en diferentes condiciones

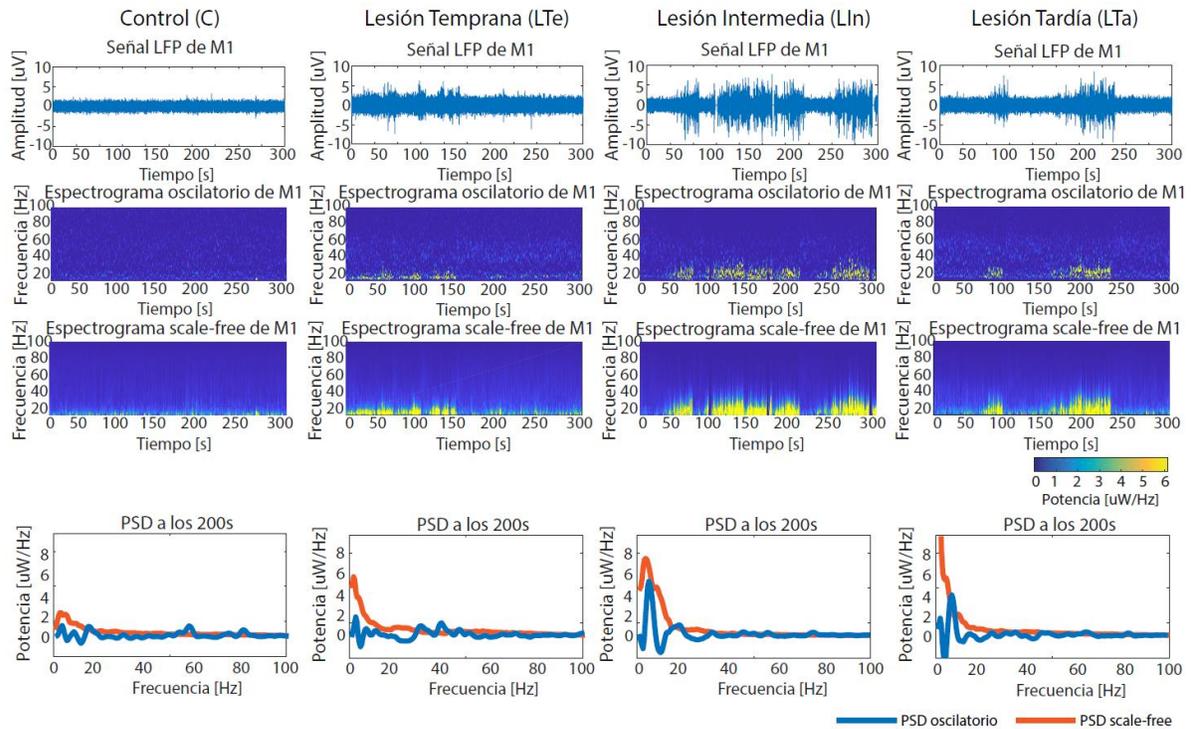


Figura 29. Cambios en el tiempo y en frecuencia de señales LFP del área M1 en las cuatro condiciones. Ejemplo de señal LFP extraída desde el área motora primaria (M1) en las condiciones de control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LIn) y lesión tardía (LTa). En los espectrogramas oscilatorios y scale-free se ve un aumento de amplitud de ondas a frecuencias bajas, que corresponden con el aumento de amplitud en las señales LFP. En las densidad de potencia espectral (PSD) oscilatorias se puede ver que a los 200s ocurre un aumento de potencia cerca de los 8Hz y los 20Hz a medida que progresa la lesión y presentando una disminución en la condición LTa. En las PSD scale-free se puede ver que a los 200s ocurre un aumento de potencia a medida que progresa la lesión, ocurriendo la menor amplitud de potencia en la condición C y la mayor amplitud en la condición LTa.

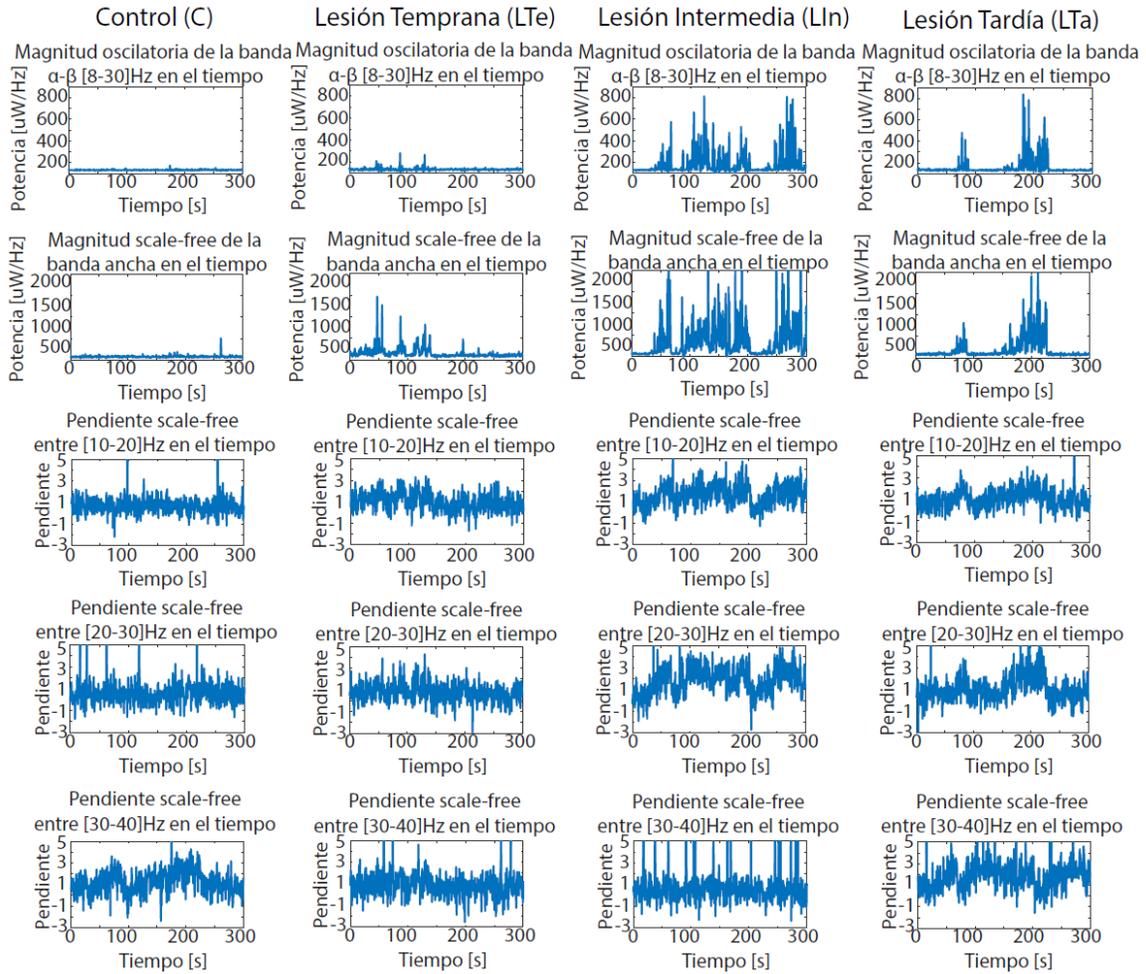


Figura 30. Cambios en las variables espectrales de señales LFP del área M1 en las cuatro condiciones. Ejemplo de la progresión temporal de las variables espectrales; magnitud oscilatoria en la banda α - β [8-30]Hz, magnitud scale-free en la banda ancha, la pendiente scale-free entre [10-20]Hz, la pendiente scale-free entre [20-30]H y la pendiente scale-free entre [30-40]Hz. Se presentan las variables espectrales en las condiciones de control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LI) y lesión tardía (LTa).

4.2 Características espectrales más relevantes

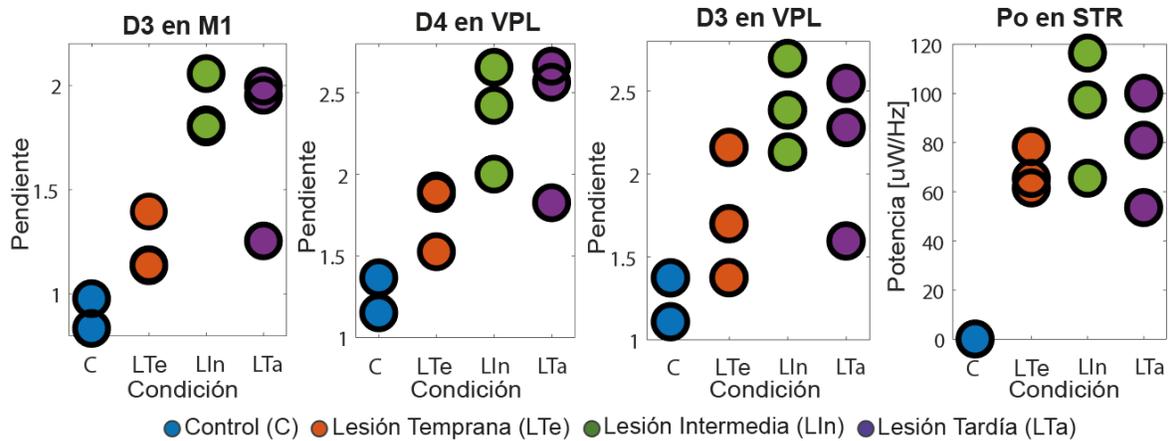


Figura 31. Visualización de las características que muestran ser buenos candidatos para integrar el clasificador de las condiciones. Se muestran cuatro características donde se pueden determinar de forma clara rangos de valores para las condiciones control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LIn) y lesión tardía (LTa). Las características obtenidas de la pendiente scale-free entre [20-30] (D3) en el área motora primaria (M1), de la pendiente scale-free entre [30-40] (D4) en el área del tálamo (VPL), de la pendiente scale-free entre [20-30] (D3) en el área VPL, forman rangos bastante definidos para poder separar las condiciones C, LTe y LIn. La característica obtenida de la magnitud de la potencia oscilatoria (Po) en el área del estriado (STR) forma rangos definidos para separar la condición C de las condiciones Parkinsonianas (LTe, LIn y LTa).

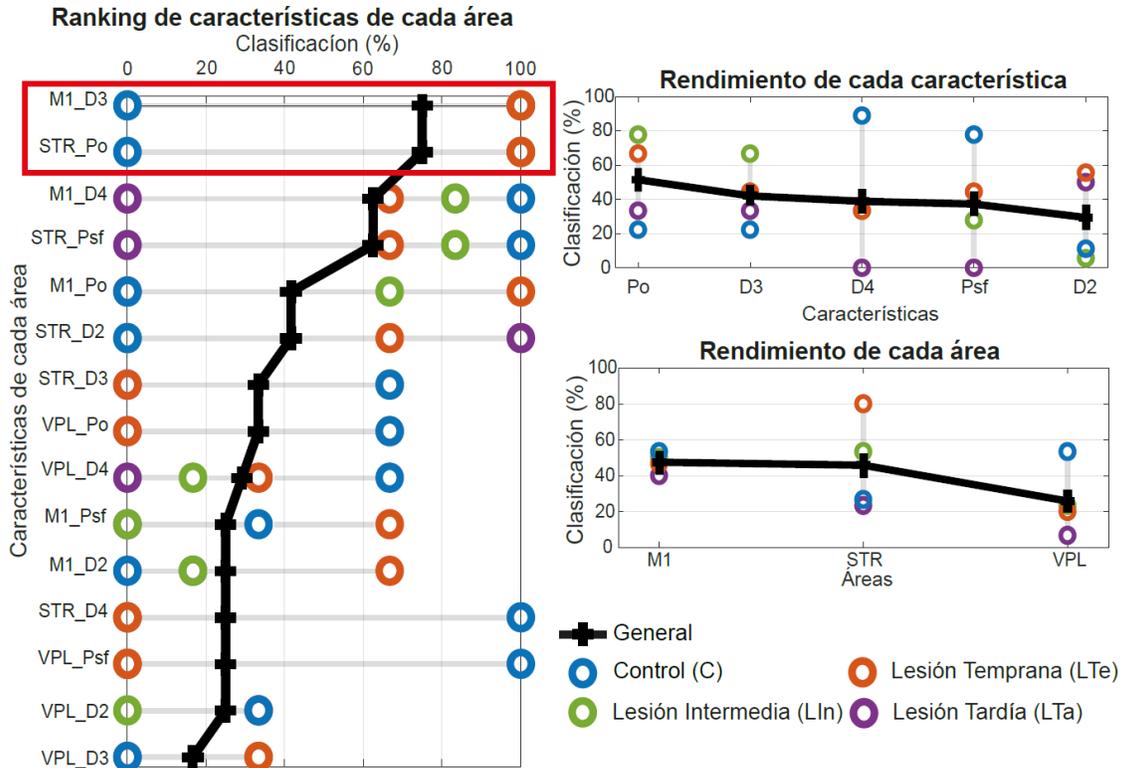


Figura 32. Ranking de características de cada área, incluyendo el rendimiento de cada característica y de cada área para clasificar las condiciones. Capacidad de clasificación de cada característica perteneciente a cada área, para clasificar las condiciones de control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LIn) y lesión tardía (LTa). Se evaluó la capacidad para clasificar de forma individual y general las condiciones. Todos los porcentajes de clasificación se obtuvieron usando el clasificador árbol de decisión support vector machine (SVM) con 6-fold cross-validation. Además, se obtiene el rendimiento de cada característica y el rendimiento de cada área, para evaluar qué características y que áreas son las que contribuyen más para clasificar las condiciones, siendo un mayor aporte al clasificador.

4.3 Rendimiento del clasificador SVM multiclase

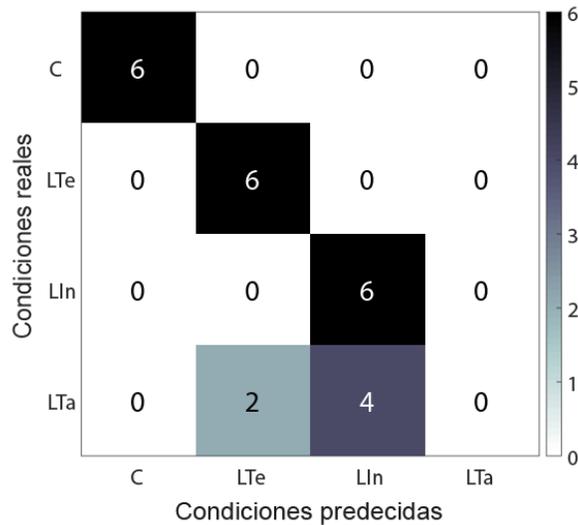


Figura 33. Matriz de confusión del clasificador árbol de decisión SVM usando las características M1_D3 y STR_Po. Evaluación del rendimiento del clasificador árbol de decisión support vector machine (SVM) mediante la matriz de confusión usando 6-fold cross-validation con los conjuntos de la tabla 2. El clasificador árbol de decisión SVM fue diseñado para usar como entrada las características obtenidas de la pendiente scale-free entre [20-30] (D3) en el área motora primaria (M1) y de la magnitud de la potencia oscilatoria (Po) en el área del estriado (STR). La matriz de confusión permite identificar las condiciones que son correctamente clasificadas por el árbol de decisión SVM, y pudiendo ver cuáles son confundidas entre sí. Además, se incluye una tabla con el porcentaje de precisión de clasificación de las condiciones de forma individual y general.

Tabla 3. Precisión de clasificación obtenida con el clasificador árbol de decisión SVM. Porcentaje de precisión de clasificación logrado por el clasificador árbol de decisión SVM. Se determinó la precisión de cada condición y de forma general.

Condición	Precisión
Control (C)	100%
Lesión Temprana (LTe)	100%
Lesión Intermedia (LIn)	100%
Lesión Tardía (LTa)	0%
General	75%

4.4 Rendimiento del índice de Parkinsonismo

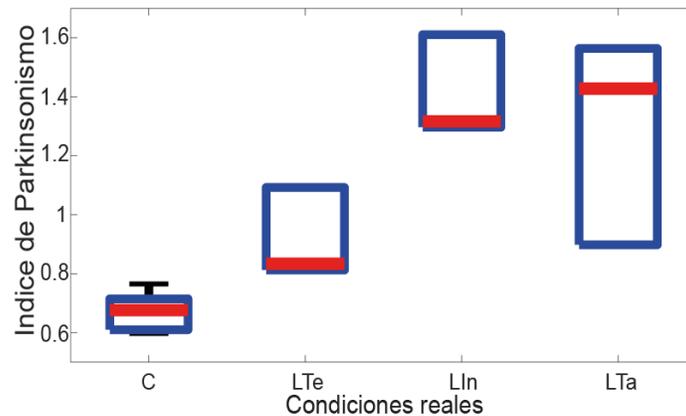


Figura 34. Rangos de pertenencia del índice de Parkinsonismo en cada condición usando las características M1_D3 y STR_Po. Rango de los valores del índice de Parkinsonismo para los registros de cada condición calculados usando 6-fold cross-validation con los conjuntos de la tabla 2. El índice de Parkinsonismo fue diseñado para usar como entrada las características obtenidas de la pendiente scale-free entre [20-30] (D3) en el área motora primaria (M1) y de la magnitud de la potencia oscilatoria (Po) en el área del estriado (STR). Se pueden obtener los rangos a los que pertenecen cada condición y la separabilidad que hay entre ellos, a través del rango del índice de Parkinsonismo y el rango porcentual. El rango de porcentajes se obtiene al fijar como 0% el valor 0 de índice de Parkinsonismo y como 100% el valor máximo de índice de Parkinsonismo obtenido en los datos disponibles.

Tabla 4. Límites de los rangos de cada condición según el índice de Parkinsonismo. Se identifican los rangos a los que pertenece cada condición (C, LTe, LIn, LTa), según los valores del índice de Parkinsonismo calculados usando 6-fold cross-validation con los conjuntos de la tabla 2.

Condición	Límites (Porcentaje) (Índice de Parkinsonismo)
Control (C)	[39,1 – 50,1]%
	[0,59 – 0,77]
Lesión Temprana (LTe)	[53,4 – 66,7]%
	[0,82 – 1,02]
Lesión Intermedia (LIn)	[84,3 – 98,4]%
	[1,29 – 1,50]
Lesión Tardía (LTa)	[60,0 - 100]%
	[0,92 – 1,53]

4.5 Rendimiento del biomarcador

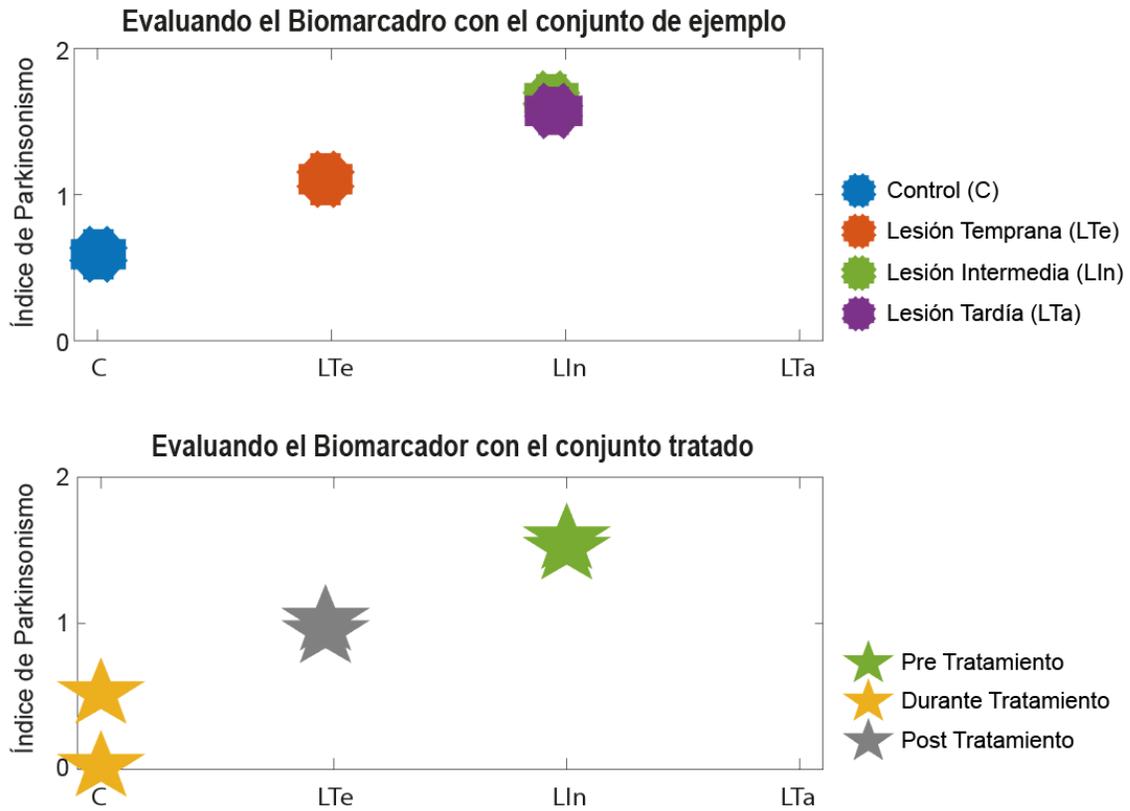


Figura 35. Evaluación del comportamiento del biomarcador usando el conjunto de ejemplo y el conjunto tratado. El biomarcador compuesto por el clasificador árbol de decisión support vector machine (SVM) y el índice de Parkinsonismo es evaluado con un conjunto el ejemplo y el conjunto tratado. El conjunto ejemplo permite evaluar la capacidad para clasificar y separar las condiciones control (C), lesión temprana (LTe), lesión intermedia (LIn) y lesión tardía (LTa). Permitiendo observar el potencial de identificar una condición sana (C) de una condición Parkinsoniana (LTe, LIn y LTa), y el potencial de seguir la progresión de la lesión de la condición Parkinsoniana. El conjunto tratado permite observar si el biomarcador puede reflejar una respuesta terapéutica en las etapas de pre, durante y post tratamiento.

5 Discusión y conclusiones

En este trabajo se tuvo por objetivo rastrear la evolución temporal de la enfermedad de Parkinson (EP) mediante un biomarcador electrofisiológico. Este biomarcador se diseñó para caracterizar un modelo animal de la enfermedad de Parkinson (MAEP), usando ratas lesionadas unilateralmente con 6-OHDA. La progresión de la lesión del MAEP fue caracterizada contemplando tres condiciones correspondientes a tres etapas temporales de la lesión; condición de lesión temprana (LTe), condición de lesión intermedia (LIn) y condición de lesión tardía (LTa). Además, se caracterizó una condición control (C), usando ratas sanas.

Las condiciones C, LTe, LIn y LTa fueron modeladas usando 5 características provenientes de variables espectrales de la potencia oscilatoria y la potencia scale-free; la potencia oscilatoria en la banda α - β (Po), la potencia scale-free en la banda ancha (Psf), la pendiente scale-free entre [10-20]Hz (D2), pendiente scale-free entre [20-30]Hz (D3) y pendiente scale-free entre [30-40]Hz (D4), extraídas desde señales de potencial de campo local (LFP) provenientes de 3 áreas del circuito sensoriomotor del cerebro; corteza motora primaria (M1), núcleo estriado (STR) y núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL).

5.1 Relevancia de la componente oscilatoria y scale-free

A nivel de variables espectrales, se puede ver que hay un claro aumento de amplitud en la magnitud de la potencia oscilatoria en la banda α - β mientras progresa la lesión, pero este aumento disminuye en la condición LTa, mostrando además una disminución en el largo temporal de las alzas de potencia. También, se ve un aumento sostenido de potencia scale-free a medida que progresa la lesión, pero al igual que la magnitud de la potencia oscilatoria, ocurre una disminución en el largo temporal de las alzas de potencia. Comparando ambas potencias espectrales, se observa que la potencia scale-free permite diferenciar mejor las condiciones de Parkinsonismo, logrando además una mayor diferencia entre la condición C y la condición LTe.

Las pendientes scale-free observadas en las variables espectrales mostraron ser relevantes al momento de diferenciar las condiciones. Se observó un aumento en los valores de las pendientes a medida que progresaba la lesión. La pendiente scale-free más relevante para diferenciar las condiciones fue la pendiente entre [20-30]Hz, que demostró caracterizar mejor cada condición.

Las características D3 del área M1 y Po del área STR mostraron visualmente diferenciar las condiciones. Además, con estas características se obtuvo la mayor precisión de clasificación individual (75%) en el ranking de características. Por lo tanto, fueron las que se seleccionaron como entrada del biomarcador, logrando diseñar un clasificador con un 75% de rendimiento general, fallando en clasificar la condición LTa.

Comúnmente se usa la potencia oscilatoria en la banda α - β como marcador de cambios electrofisiológicos en distintas investigaciones relacionadas con la EP, y efectivamente la potencia oscilatoria en esta banda permite diferenciar claramente entre la condición C y las condiciones de Parkinsonismo. Pero esta característica resultó no ser suficiente para caracterizar la evolución temporal de la lesión del MAEP. Entonces, toma relevancia analizar la componente scale-free al marcar los cambios electrofisiológicos en la EP.

Sería importante determinar qué mecanismos son los que provoca el aumento de potencia scale-free en la banda ancha cuando se está en condiciones de Parkinsonismo, donde algunos relacionan esta potencia con el aumento de actividad espontánea y otros lo relacionan con el aumento de conductividad en el medio. También, es fundamental ver porque se producen los cambios en la pendiente scale-free, que algunos lo relacionan con un aumento en la componente inhibitoria de las señales LFP registradas. Sería interesante ver si la pendiente scale-free, en este caso, se relaciona con el aumento de inhibición en el circuito sensoriomotor y si existe algún tipo de casualidad entre la potencia oscilatoria y la potencia scale-free, debido al aumento de magnitud correlacionada entre ambas potencias.

La capacidad de la componente scale-free para caracterizar los cambios electrofisiológicos de las LFP motiva a que sea considerada en el análisis del comportamiento de señales electrofisiológicas en la EP, y se debería determinar la contribución que pueda tener al momento de describir otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. El algoritmo IRASA es un buen método para lograr añadir la componente scale-free al análisis, debido a que permite separar el comportamiento $1/f$ de la potencia espectral, pero en ocasiones este comportamiento no es bien determinado y al restar la potencia scale-free de la potencia mixta se puede obtener una potencia oscilatoria negativa en ciertos rangos de frecuencia. Por lo tanto, sería bueno mejorar este algoritmo, aumentando la cantidad de remuestreo realizados o aumentar el tamaño de la ventana en el tiempo que se analizará (que ha mostrado disminuir la presencia de potencia oscilatoria negativa), o encontrar otro algoritmo que no presente este problema.

5.2 Capacidad de caracterización del biomarcador electrofisiológico

Tanto el clasificador SVM multiclase como el índice de Parkinsonismo mostraron detectar y separar las condiciones C, LTe y LIn con un 100% de precisión, pero no fueron efectivos con la condición LTa. La condición LTa fue confundida con las condiciones LTa y LIn. Esto se puede deber principalmente a que el MAEP usado en este estudio, es un modelo lesionado con 6-OHDA que provoca una muerte neuronal aguda. Por lo tanto, el efecto a los 50 días después que se lesiono, correspondiente al periodo de LTa, se empiezan a perder las características electrofisiológicas y posiblemente podría empezar a aparecer un mecanismo de compensación de las funciones motoras inhibidas.

El biomarcador logra describir las muestras pertenecientes a las condiciones C, LTe y LIn, pero las muestras pertenecientes a la condición LTa son clasificadas como LIn. Además, el biomarcador mostró caracterizar el efecto terapéutico del tratamiento con electroestimulación. A través del biomarcador se observó que la etapa de pre estimulación corresponde efectivamente a la condición LIn, la etapa durante estimulación corresponde a la condición C y la etapa post estimulación corresponde a la condición LTe. Esto demuestra que con el biomarcador se pueden observar las mejorías motoras logradas en un tratamiento contra la EP. Por lo tanto, el biomarcador logró caracterizar el MAEP lesionado con 6-OHDA hasta los 30 días desde que se lesionó, y permite evidenciar la respuesta terapéutica de un tratamiento contra la EP. Logrando obtener un biomarcador electrofisiológico sensible, confiable y robusto.

Sería importante evaluar este biomarcador en otro MAEP pero con una lesión crónica, para evaluar la progresión de una lesión más suave y más a largo plazo que la obtenida al lesionar con 6-OHDA. Esto permitirá validar el biomarcador, para posteriormente analizar las señales electrofisiológicas de personas con la EP y determinar si se puede cuantificar la progresión de la enfermedad y la respuesta a diferentes tratamientos.

Bibliografía

- [1] S. K. Van Den Eeden, "Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 157, no. >11, pp. 1015–1022, 2003.
- [2] E. Dorsey, R. Constantinescu, J. Thompson, K. Biglan, R. Holloway, and K. Kiebertz, "Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030," *Neurology*, vol. 68, pp. 384–386, 2007.
- [3] L. M. L. de Lau *et al.*, "Epidemiology of Parkinson's disease.," *Lancet. Neurol.*, vol. 5, no. 6, pp. 525–35, 2006.
- [4] M. Delenclos, D. R. Jones, P. J. McLean, and R. J. Uitti, "Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies," *Park. Relat. Disord.*, vol. 22, pp. S106–S110, 2016.
- [5] B. S. Connolly and A. E. Lang, "Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 311, no. 16, pp. 1670–1683, 2014.
- [6] J. Jankovic, "Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, 2008.
- [7] R. Jones, "Biomarkers: Casting the net wide," *Nature*, vol. 466, no. 7310 Suppl. pp. 11–12, 2010.
- [8] J. H. Kang *et al.*, "CSF biomarkers associated with disease heterogeneity in early Parkinson's disease: the Parkinson's Progression Markers Initiative study," *Acta Neuropathol.*, vol. 131, no. 6, pp. 935–949, 2016.
- [9] L. V Kalia *et al.*, "Parkinson's disease.," *Lancet (London, England)*, vol. 386, no. 9996, pp. 896–912, 2015.
- [10] W. H. Jost and H. Reichmann, "'An essay on the shaking palsy' 200 years old," *J. Neural Transm.*, vol. 124, no. 8, pp. 899–900, 2017.
- [11] J. A. Obeso *et al.*, "Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy," *Movement Disorders*, vol. 32, no. 9. pp. 1264–1310, 2017.
- [12] R. B. Postuma *et al.*, "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 12, pp. 1591–1601, 2015.
- [13] E. Tolosa, G. Wenning, and W. Poewe, "The diagnosis of Parkinson's disease," *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 1, pp. 75–86, 2006.
- [14] A. Siderowf, "Biomarkers for Parkinson's disease," in *Parkinson's disease: diagnosis, motor symptoms and non- motor features*, Future Medicine, 2013.
- [15] M. Delenclos, D. R. Jones, P. J. McLean, and R. J. Uitti, "Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies," *Park. Relat. Disord.*, vol. 22, pp. S106–S110, 2016.
- [16] S. Sharma *et al.*, "Biomarkers in Parkinson's disease (recent update)," *Neurochem. Int.*, vol. 63, no. 3, pp. 201–229, 2013.
- [17] J. M. Fearnley and A. J. Lees, "Ageing and Parkinson'S Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity," *Brain*, vol. 114, no. 5, pp. 2283–2301, 1991.
- [18] S. Y. Branch, C. Chen, R. Sharma, J. D. Lechleiter, S. Li, and M. J. Beckstead, "Dopaminergic Neurons Exhibit an Age-Dependent Decline in Electrophysiological Parameters in the MitoPark Mouse Model of Parkinson's Disease," *J. Neurosci.*, vol. 36, no. 14, pp. 4026–4037, 2016.
- [19] J. S. Brittain and P. Brown, "Oscillations and the basal ganglia: Motor control and beyond," *NeuroImage*, vol. 85. Elsevier Inc., pp. 637–647, 2014.
- [20] A. Singh, "Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease," *Eur. J. Neurosci.*, no. January, pp. 1–10, 2018.
- [21] M. B. Santana *et al.*, "Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate

- model of Parkinson disease.” *Neuron*, vol. 84, no. 4, pp. 716–722, 2014.
- [22] B. Pollok, V. Krause, W. Martsch, C. Wach, A. Schnitzler, and M. Südmeyer, “Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson’s disease,” *J. Physiol.*, vol. 590, no. 13, pp. 3203–3212, 2012.
- [23] E. J. Quinn *et al.*, “Beta oscillations in freely moving Parkinson’s subjects are attenuated during deep brain stimulation,” *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 13, pp. 1750–1758, 2015.
- [24] P. L. Nunez and R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain the Neurophysics of EEG*, 2nd ed. Oxford University Press, USA, 2005.
- [25] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou, and C. Koch, “The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 13, no. 6, pp. 407–420, 2012.
- [26] G. Buzsáki and A. Draguhn, “Neuronal Oscillations in Cortical Networks,” *Science*, vol. 304, no. 2004, pp. 1926–1930, 2004.
- [27] B. J. He, “Scale-free brain activity: Past, present, and future,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 18, no. 9, pp. 480–487, 2014.
- [28] H. Berger, “Über das Elektrenkephalogramm des Menschen,” *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 60, no. 51, pp. 1947–1949, 1934.
- [29] B. Voytek *et al.*, “Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance,” *Nat. Neurosci.*, vol. 18, no. 9, pp. 1318–1324, 2015.
- [30] E. Başar, “Brain oscillations in neuropsychiatric disease,” *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 15, no. 3, pp. 291–300, 2013.
- [31] M. Weinberger and J. O. Dostrovsky, “A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: The crucial role of dopamine,” *Neuroreport*, vol. 22, no. 4, pp. 151–156, 2011.
- [32] A. Oswal, P. Brown, and V. Litvak, “Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson’s disease,” vol. 26, no. 6, pp. 662–670, 2013.
- [33] N. Ivica, U. Richter, J. Sjöbom, I. Brys, M. Tamtè, and P. Petersson, “Changes in neuronal activity of cortico-basal ganglia–thalamic networks induced by acute dopaminergic manipulations in rats,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 47, no. 3, pp. 236–250, 2018.
- [34] L. Waschke, M. Wöstmann, and J. Obleser, “States and traits of neural irregularity in the age-varying human brain,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–12, 2017.
- [35] H. Wen and Z. Liu, “Separating Fractal and Oscillatory Components in the Power Spectrum of Neurophysiological Signal,” *Brain Topogr.*, vol. 29, no. 1, pp. 13–26, 2016.
- [36] H. Wen and Z. Liu, “Broadband Electrophysiological Dynamics Contribute to Global Resting-State fMRI Signal,” *J. Neurosci.*, vol. 36, no. 22, pp. 6030–6040, 2016.
- [37] K. Gadhomi, J. Gotman, and J. M. Lina, “Scale invariance properties of intracerebral EEG improve seizure prediction in mesial temporal lobe epilepsy,” *PLoS One*, vol. 10, no. 4, pp. 1–23, 2015.
- [38] S. Martin, I. Iturrate, R. Chavarriaga, and R. Leeb, “Differential contributions of subthalamic beta rhythms and neural noise to Parkinson motor symptoms,” *bioRxiv*, no. 312819, 2018.
- [39] CENPAR, “¿Qué tan frecuente es la enfermedad?,” 2018. [Online]. Available: <http://www.cenpar.org/preguntas-frecuentes/>.
- [40] Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, and Hudspeth, *Principles of Neural Science*, 5th ed., vol. 1. New York: McGraw-hill, 2013.
- [41] J. L. Jiang, S. T. Tsai, T. C. Hsieh, C. W. Lee, S. H. Lin, and S. Y. Chen, “The impact of motor and depressive symptoms on quality of life in patients with Parkinson’s disease,” *Tzu Chi Med. J.*, vol. 25, no. 3, pp. 175–178, 2013.

- [42] S. Przedborski, M. Vila, and V. Jackson-lewis, "Neurodegeneration : What is it and where are we ?," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 1, pp. 3–10, 2003.
- [43] Bruce Blaus, "Medical gallery of Blausen Medical 2014," vol. 1, no. 2, 2014.
- [44] L. V Kalia, A. E. Lang, and G. Shulman, "Parkinson ' s disease," *Lancet*, vol. 6736, no. 14, pp. 1–17, 2015.
- [45] J. A. Driver, G. Logroscino, J. M. Gaziano, and T. Kurth, "Incidence and remaining lifetime risk of PD in advanced age," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 432–438, 2009.
- [46] M. C. Rodriguez-Oroz *et al.*, "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms," *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 12, pp. 1128–1139, 2009.
- [47] "Parkinson's Disease vs. Parkinsonism," *National Parkinson Foundation*, vol. 16, no. 2. pp. 183–194, 2007.
- [48] B. C. Tel and G. Y. Çakmakli, "Parkinson ' s disease," *Acad. Press*, pp. 241–269, 2017.
- [49] C. B. Levine, K. R. Fahrbach, A. D. Siderowf, R. P. Estok, V. M. Ludensky, and S. D. Ross, "Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature," *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2003.
- [50] M. Angela Cenci, "Presynaptic mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia: The findings, the debate, the therapeutic implications," *Front. Neurol.*, vol. 5, pp. 1–15, 2014.
- [51] W. R. W. Martin and M. Wieler, "Treatment of Parkinson's Disease," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 30, no. 1, pp. 27–33, 2003.
- [52] P. A. Lewitt, "Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics," *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 1, pp. 64–72, 2015.
- [53] Minsal, *Efermedad de Parkinson*. 2010.
- [54] J. Martellucci, E. H. J. Weil, and K. Matzel, *Electrical Stimulation for Pelvic Floor Disorders*. .
- [55] M. Aguilar Domingo, "Subtipos electrofisiológicos de personas diagnosticadas de TDA y TDHA: características e implicaciones psicofisiológicas y educativas," pp. 1–17, 2013.
- [56] R. Fuentes, P. Petersson, and M. A. L. Nicolelis, "Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: Mechanistic approach," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 32, no. 7, pp. 1100–1108, 2010.
- [57] K. Udupa and R. Chen, "The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development," *Prog. Neurobiol.*, vol. 133, pp. 27–49, 2015.
- [58] M. S. Okun, "Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 16, pp. 1529–1538, 2012.
- [59] A. L. Benabid, S. Chabardes, J. Mitrofanis, and P. Pollak, "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease," *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 1, pp. 67–81, 2009.
- [60] R. Fuentes, P. Petersson, W. B. Siesser, M. G. Caron, and M. A. Nicolelis, "Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease," *Science*, vol. 323, no. 5921, pp. 1578–1582, 2009.
- [61] R. M. Pluta, G. D. Perazza, and R. M. Golub, "Deep Brain Stimulation," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 305, no. 7, p. 1, 2011.
- [62] J. O'Hara, "Mayo Clinic Radio: Spinal cord stimulation research yields results," 2018. [Online]. Available: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-radio-spinal-cord-stimulation-research-yields-results/>. [Accessed: 20-Nov-2018].
- [63] E. M. de Andrade *et al.*, "Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review," *Neurosurg. Rev.*, vol. 39, no. 1, pp. 27–35, 2016.

- [64] T. Agari and I. Date, "Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Abnormal Posture and Gait Disorder in Patients With Parkinson's Disease," *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 52, no. 7, pp. 470–474, 2012.
- [65] S. W. Hung and A. E. Lang, "Differential Diagnosis of Parkinson's Disease," in *Parkinson's Disease*, CRC Press, 2012, pp. 680–693.
- [66] D. Tarsy and L. Gordon, "Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease," in *Parkinson's Disease*, CRC Press, 2012, pp. 732–741.
- [67] A. H. Rajput, B. Rozdilsky, and A. Rajput, "Accuracy of Clinical Diagnosis in Parkinsonism — A Prospective Study," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 18, no. 3, pp. 275–278, 1991.
- [68] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, A. J. Lees, and S. E. Daniel, "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.," *Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 55, no. 55, pp. 181–184, 1991.
- [69] C. E. Clarke, "Parkinson ' s disease," *BMJ*, vol. 335, pp. 441–445, 2007.
- [70] W. R. G. GIBB and A. J. LEES, "Occasional review The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson ' s disease," pp. 745–752, 1988.
- [71] A. J. Hughes, S. E. Daniel, and A. J. Lees, "Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson ' s disease Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson ' s disease," *Neurology*, vol. 57, pp. 1497–1499, 2001.
- [72] A. J. Hughes, S. E. Daniel, Y. Ben-shlomo, and A. J. Lees, "The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service," *Brain*, vol. 125, pp. 861–870, 2002.
- [73] P. F. Worth, "How to treat parkinson's disease in 2013," *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*, vol. 13, no. 1, pp. 93–96, 2013.
- [74] G. K. Wenning, Y. Ben Shlomo, M. Magalhaes, S. E. Daniel, and N. P. Quinn, "Clinical features and natural history of multiple system atrophy An analysis of 100 cases," *Brain*, vol. 117, pp. 835–845, 1994.
- [75] R. Constantinescu, I. Richard, and R. Kurlan, "Levodopa Responsiveness in Disorders with Parkinsonism: A Review of the Literature," *Mov. Disord.*, vol. 22, no. 15, pp. 2141–2148, 2007.
- [76] C. Henchcliffe and U. Kang, "Clinical Batteries and Biomarkers in the Diagnosis of Parkinson's Disease," in *Parkinson's Disease*, CRC Press, 2012, pp. 742–753.
- [77] L. M. Shulman, R. L. Taback, J. Bean, and W. J. Weiner, "Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 16, no. 3, pp. 507–510, 2001.
- [78] U. J. Kang, "Biomarkers in neuropsychiatric diseases," *Neurobiol. Dis.*, vol. 35, no. 2, pp. 115–116, 2009.
- [79] A. W. Michell, S. J. G. Lewis, T. Foltynie, and R. A. Barker, "Biomarkers and Parkinson's disease," *Brain*, vol. 127, no. 8, pp. 1693–1705, 2004.
- [80] M. Gerlach *et al.*, "Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics," *J. Neural Transm.*, vol. 119, no. 1, pp. 39–52, 2012.
- [81] R. Constantinescu, L. Rosengren, B. Johnels, H. Zetterberg, and B. Holmberg, "Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders," *Park. Relat. Disord.*, vol. 16, no. 2, pp. 142–145, 2010.
- [82] T. Wichmann and M. R. DeLong, "The Basal Ganglia," in *Principles of Neural Science*, 5th ed., New York: McGraw-hill, 2013, pp. 982–998.
- [83] M. X. Cohen, "Where Does EEG Come From and What Does It Mean?," *Trends Neurosci.*, vol. 40, no. 4, pp. 208–218, 2017.
- [84] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, "The brainweb: Phase

- synchronization and large-scale integration,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 4, pp. 229–239, 2001.
- [85] Y. Kajikawa and C. E. Schroeder, “How local is the local field potential?,” *Neuron*, vol. 72, no. 5, pp. 847–858, 2011.
- [86] O. Herreras, “Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings,” *Front. Neural Circuits*, vol. 10, no. December, pp. 1–16, 2016.
- [87] C. S. Herrmann, D. Strüber, R. F. Helfrich, and A. K. Engel, “EEG oscillations: From correlation to causality,” *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 103, pp. 12–21, 2016.
- [88] A. Dietrich and R. Kanso, “A Review of EEG , ERP , and Neuroimaging Studies of Creativity and Insight,” *Psychol. Bull.*, vol. 136, no. 5, pp. 822–848, 2010.
- [89] C. S. Nam, Y. Jeon, Y. J. Kim, I. Lee, and K. Park, “Movement imagery-related lateralization of event-related (de)synchronization (ERD/ERS): Motor-imagery duration effects,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, no. 3, pp. 567–577, 2011.
- [90] C. Neuper, R. Scherer, S. Wriessnegger, and G. Pfurtscheller, “Motor imagery and action observation: Modulation of sensorimotor brain rhythms during mental control of a brain-computer interface,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 2, pp. 239–247, 2009.
- [91] Tallon-Baudry and Bertrand, “Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 151–162, 1999.
- [92] G. Buzsáki and F. L. da Silvab, “High frequency oscillations in the intact brain,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 98, no. 3, pp. 241–249, 2012.
- [93] M. T. Kucewicz *et al.*, “High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory,” *Brain*, vol. 137, no. 8, pp. 2231–2244, 2014.
- [94] A. V Oppenheim, R. W. Schafer, and J. R. Buck, *Discrete Time Signal Processing*. Prentice-Hall, 1999.
- [95] Murphy, “Filtros de Butterworth de varios órdenes,” *Wikipedia*. Wikipedia, 2007.
- [96] H. Nyquist, “Certain Topics in Telegraph Transmission Theory,” *Trans. Am. Inst. Electr. Eng.*, vol. 47, no. 2, pp. 617–644, 1928.
- [97] J. Xu, S. Mitra, C. Van Hoof, R. F. Yazicioglu, and K. A. A. Makinwa, “Active Electrodes for Wearable EEG Acquisition: Review and Electronics Design Methodology,” *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 10, no. January, pp. 187–198, 2017.
- [98] C. Im and J. M. Seo, “A review of electrodes for the electrical brain signal recording,” *Biomed. Eng. Lett.*, vol. 6, no. 3, pp. 104–112, 2016.
- [99] Mohammed J. Alhaddad, “Common Average Reference (CAR) Improves P300 Speller,” *Int. J. Eng. Technol.*, vol. 2, no. 3, pp. 451–489, 2012.
- [100] L. Xinyu, W. Hong, L. Shan, C. Yan, and S. Li, “Adaptive common average reference for in vivo multichannel local field potentials,” *Biomed. Eng. Lett.*, vol. 7, no. 1, pp. 7–15, 2017.
- [101] Md Kafiul Islam, “Artifact Characterization, Detection and Removal from Neural Signals,” National University of Singapore, 2015.
- [102] M. K. Islam, “In-vivo Neural Signal Processing: Artifact Characterization, Detection and Removal,” National University of Singapore, 2013.
- [103] D. A. Candela, “Series y Transformadas de Fourier,” vol. 1, 1998, pp. 1–10.
- [104] U. de Navarra, “Series y Transformada de Fourier,” pp. 1–21, 1999.
- [105] P. Bourke, “DFT (Discrete Fourier Transform) and FFT (Fast Fourier Transform),” 1993. [Online]. Available: <http://paulbourke.net/miscellaneous/dft/>. [Accessed: 17-Jun-2018].
- [106] CMLAB, “Fast Fourier Transform (FFT),” *Communications and Multimedia Laboratory*, 1998. [Online]. Available: <http://www.cmlab.csie.ntu.edu.tw/cml/dsp/training/coding/transform/fft.html>.

- [Accessed: 12-Jun-2018].
- [107] J. P. A. Álvarez-Tostado, “La DFT y FFT para el Analisis Frecuencial,” in *Caracterización de fibras ópticas en el dominio del tiempo y de la frecuencia mediante el OTDR y MATLAB*, vol. 1, no. c, 2003, pp. 10–11.
 - [108] B. Babadi and E. N. Brown, “A review of multitaper spectral analysis,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 5, pp. 1555–1564, 2014.
 - [109] W. Van Drongelen, “Multitaper Power Spectrum Estimation,” 2014.
 - [110] W. J. Freeman, L. J. Rogers, M. D. Holmes, and D. L. Silbergeld, “Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 95, no. 2, pp. 111–121, 2000.
 - [111] M. Steriade, “Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems.,” *J. Neurophysiol.*, vol. 86, no. 1, pp. 1–39, 2001.
 - [112] J. Csicsvari, B. Jamieson, K. D. Wise, and G. Buzsáki, “Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat,” *Neuron*, vol. 37, no. 2, pp. 311–322, 2003.
 - [113] A. Sirota, J. Csicsvari, D. Buhl, and G. Buzsaki, “Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, no. 4, pp. 2065–2069, 2003.
 - [114] G. Buzsáki, C. Geisler, D. A. Henze, and X. J. Wang, “Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons,” *Trends Neurosci.*, vol. 27, no. 4, pp. 186–193, 2004.
 - [115] P. Halje, M. Tamte, U. Richter, M. Mohammed, M. A. Cenci, and P. Petersson, “Levodopa-Induced Dyskinesia Is Strongly Associated with Resonant Cortical Oscillations,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 47, pp. 16541–16551, 2012.
 - [116] R. Gao, E. J. Peterson, and B. Voytek, “Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials,” *Neuroimage*, vol. 158, no. March, pp. 70–78, 2017.
 - [117] C. Hammond, H. Bergman, and P. Brown, “Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments,” *Trends Neurosci.*, vol. 30, no. 7, pp. 357–364, 2007.
 - [118] M. Weinberger *et al.*, “Beta Oscillatory Activity in the Subthalamic Nucleus and Its Relation to Dopaminergic Response in Parkinson’s Disease,” *J. Neurophysiol.*, vol. 96, no. 6, pp. 3248–3256, 2006.
 - [119] N. J. Ray *et al.*, “Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson’s disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation,” *Exp. Neurol.*, vol. 213, no. 1, pp. 108–113, 2008.
 - [120] A. Eusebio *et al.*, “Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, no. 5, pp. 569–573, 2011.
 - [121] P. Brown, A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, P. Tonali, and V. Di Lazzaro, “Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson’s Disease,” *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 3, pp. 1033–1038, 2001.
 - [122] W.-J. Neumann *et al.*, “Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 11, pp. 1748–1751, 2016.
 - [123] A. Pogosyan *et al.*, “Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization,” *Neuroscience*, vol. 171, no. 1, pp. 245–257, 2010.
 - [124] I. E. Harmsen, N. C. Rowland, R. A. Wennberg, and A. M. Lozano, “Characterizing the effects of deep brain stimulation with magnetoencephalography: A review,” *Brain Stimul.*, vol. 11, no. 3, pp. 481–491, 2018.

- [125] N. C. Swann, C. De Hemptinne, A. R. Aron, J. L. Ostrem, R. T. Knight, and P. A. Starr, "Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography," *Ann. Neurol.*, vol. 78, no. 5, pp. 742–750, 2015.
- [126] E. Szymańska, "Modern data science for analytical chemical data – A comprehensive review," *Anal. Chim. Acta*, vol. 1028, pp. 1–10, 2018.
- [127] D. Faggella, "What is Machine Learning?," 2018. [Online]. Available: <https://www.techemergence.com/what-is-machine-learning/>. [Accessed: 09-Nov-2018].
- [128] T. Lajnef *et al.*, "Learning machines and sleeping brains: Automatic sleep stage classification using decision-tree multi-class support vector machines," *J. Neurosci. Methods*, vol. 250, pp. 94–105, 2015.
- [129] G. Orellana *et al.*, "A balanced sleep/wakefulness classification method based on actigraphic data in adolescents," *2014 36th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC 2014*, pp. 4188–4191, 2014.
- [130] U. R. Acharya, S. L. Oh, Y. Hagiwara, J. H. Tan, and H. Adeli, "Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals," *Comput. Biol. Med.*, vol. 100, no. September, pp. 270–278, 2018.
- [131] D. E. Gbenga, N. Christopher, and D. C. Yetunde, "Performance Comparison of Machine Learning Techniques for Breast Cancer Detection," *Nov. J. Eng. Appl. Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–8, 2017.
- [132] C. Salvatore *et al.*, "Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy," *J. Neurosci. Methods*, vol. 222, pp. 230–237, 2014.
- [133] A. Rizk-Jackson *et al.*, "Evaluating imaging biomarkers for neurodegeneration in pre-symptomatic Huntington's disease using machine learning techniques," *Neuroimage*, vol. 56, no. 2, pp. 788–796, 2011.
- [134] S. Shalev-Shwartz and S. Ben-david, *Understanding Machine Learning : From Theory to Algorithms*, 1st ed. Cambridge university press, 2014.
- [135] C. M. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, 2012.
- [136] A. Bronshtein, "Train/Test Split and Cross Validation in Python," 2017. [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/train-test-split-and-cross-validation-in-python-80b61beca4b6>. [Accessed: 19-Nov-2018].
- [137] S. Narkhede, "Understanding Confusion Matrix," 2018. [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/understanding-confusion-matrix-a9ad42dcfd62>. [Accessed: 19-Nov-2018].
- [138] Z. Weinberg, "Svm separating hyperplanes," *Wikipedia*. Wikipedia, p. 1, 2012.
- [139] H. Kandan, "Understanding the kernel trick," 2017. [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/understanding-the-kernel-trick-e0bc6112ef78>. [Accessed: 19-Nov-2018].

Anexo A

Algoritmo 1 Z-Score sin artefactos

1: procedimiento:

2:
$$umbral = 15 * \frac{median(|señal|)}{0.675}$$

3:
$$t_{artefectos} = t + \delta \text{ tq } señal(t) > umbral \wedge señal(t) < -umbral$$

4:
$$\bar{X} = promedio(señals(t_{sin\ artefactos})) \text{ , tq } t_{sin\ artefactos} = t \notin t_{artefectos}$$

5:
$$\sigma = desviación\ estándar(datos(t_{sin\ artefactos}))$$

6:
$$señal = \frac{señal - \bar{X}}{\sigma}$$

Algoritmo 2 Remoción de artefactos

1: procedimiento:

2:
$$umbral = 15 * \frac{median(|señal|)}{0.675}$$

3:
$$t_{artefectos} = t + \delta \text{ tq } señal(t) > umbral \wedge señal(t) < -umbral$$

$$\wedge \delta \in [-0.5, 2.2] \text{ segundos}$$

4:
$$señal(t_{artefectos}) = 10^{-2} * sin(2 * pi * t_{artefectos} * 110)$$

Algoritmo 3 Recuperación de amplitud

1: procedimiento:

2:
$$AmpMaxCanalesSinZscore^k = promedio(max(|CanalesSinZscore^k|))$$

$$\text{ tq } CanalesSinZscore^k \in \text{ area } K \text{ (area evaluada)}$$

4:
$$SeñalArea_{recuperada}^k = \frac{SeñalArea^k * AmpMaxCanalesSinZscore^k}{max(|SeñalArea^k|)}$$

Algoritmo 4 Detección de alzas de potencia

```
1: procedimiento:
2:   et_potencia = evolución temporal de potencia en una banda
   potencia_basal = potencia mínima usada por el umbral estadístico
3:   ptos_cambio = findchangepts(diff(diff(et_potencia)), 'MaxNumChanges',30, 'Statistic','std')
4:   ptos_intervalos{1} = 1 : ptos_cambio(1)
5:   promedio_intervalos(1) = mean(et_potencia(ptos_intervalos{1}))
6:   for k = 1 : largo(ptos_cambio) - 1
7:     ptos_intervalos{k+1} = ptos_cambio(k) : ptos_cambio(k+1)
8:     promedio_intervalos(k+1) = mean(et_potencia(ptos_intervalos{k+1}))
9:   ptos_intervalos{largo(ptos_cambio)+1} =
       ptos_cambio(largo(ptos_cambio)):largo(et_potencia)
10:  promedio_intervalos(largo(ptos_cambio)+1) =
       mean(et_potencia(ptos_intervalos{ largo(ptos_cambio)+1}))
11:  umbral_estadistico = percentil(et_potencia, 30) + potencia_basal
12:  intervalos_alzas = find(promedio_intervalos > umbral_estadistico)
13:  ptos_alzas = unique(ptos_intervalo(intervalos_alzas))
```

Algoritmo 5 Índice con distancia desde el origen

```
1: Características (x) =
2:   [DLS_Po  DLS_Pf  DLS_D2  DLS_D3  S1_Po  S1_Pf  S1_D2  S1_D3]
3: Centro del conjunto de entrenamiento (CM) =
4:   [promedio (Muestras control)
     promedio (Muestras lesión-inicial)
     promedio (Muestras lesión-media)
     promedio (Muestras lesión-avanzada)]
5: Índice de Parkinsonismo =
```

$$\text{norm} \left(\frac{x}{\max_caracteristicas(CM)} \right)$$