

Universidad Nacional de San Martín Escuela de ciencia y tecnología

Ingeniería Biomédica

Proyecto Final Integrador



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN



ESCUELA
CIENCIA Y
TECNOLOGÍA

**“Nuevas tecnologías para diagnóstico
cuantitativo en trastornos de movimiento:
Desarrollo de una pulsera sensible y tecnología
móvil para la detección de eventos de
movimiento patológico”**

Alumno: Gianfranco Bianchi

Legajo: CYT-5174

Directora: Dra. Daniela S. Andres

Coordinadora: Dra. Agustina M. Portu

Buenos Aires, Argentina. Mayo de 2019

*A mis padres y a mi hermana,
por su amor y soporte infinito.*

Agradecimientos

A mi familia por bancarme, por hacerme quien soy y enseñarme quien quiero ser.

A mis amigos, sin los cuales me hubiera perdido en el camino.

A Herno y a Facu por las tardes de estudio fundamentales, y a todos los que me ayudaron de alguna manera a concretar este proyecto.

A mis directores, que me permitieron crecer académicamente y como persona.

Al grupo de profesionales del FLENI, quienes amablemente abrieron las puertas de sus consultorios para que pueda trabajar ahí.

Al grupo de Simone en FHNW, que me brindó una experiencia increíble que no voy a olvidar.

A los grupos de ATAR y HD Lorena, que enseñan con el ejemplo a no rendirse cuando se hace difícil el camino.

Resumen

En la actualidad el diagnóstico de enfermedad de Parkinson se basa en evaluación clínica, utilizando la escala *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), pese a los avances tecnológicos de las últimas décadas en el tema. En este proyecto final integrador presento el diseño y desarrollo de nuevas tecnologías para diagnóstico cuantitativo de enfermedad de Parkinson. Para lograrlo llevé a cabo la construcción de un sistema bimodular de adquisición y procesamiento de señales de aceleración. El primer módulo es una pulsera encargada de adquirir los datos de movimiento y transmitirlos de forma inalámbrica. El segundo módulo es una aplicación móvil desarrollada especialmente con el fin de establecer la comunicación inalámbrica entre los módulos, recibir la información de la pulsera, permitir el ingreso de información sobre la evaluación y generar los archivos para finalmente almacenarlos en la memoria interna del dispositivo. Para realizar diagnóstico cuantitativo se buscan parámetros objetivos, alguna cantidad que correlacione con el fenómeno que se quiere cuantificar. En este trabajo desarrollé herramientas de análisis matemático, calculando parámetros vinculados a patrones temporales y frecuenciales. La validación de las herramientas de análisis fue hecha en un ensayo clínico para el que utilicé señales de dos fuentes: señales de pacientes ambulatorios del instituto FLENI, adquiridas con el sistema bimodular desarrollado, y señales intraquirúrgicas registradas con un método de registro comercial en el estudio de Shah et al. 2017, analizadas en una experiencia que hice en sus laboratorios en FHNW. Analizando el espectro de potencias de las señales de pacientes ambulatorios graficado en escala doble logarítmica, encontré una reducción con significancia estadística ($p < 0.005$) del rango de frecuencias que sigue una ley de potencias (rango invariante lineal, LIR) cuando se los compara con el grupo control. Aplicando la transformada de Hilbert Huang a los datos intraquirúrgicos encontré parámetros comparables a los hallados por Shah et al. Conclusiones: El parámetro LIR calculado correlaciona con el método MDS-UPDRS-III actual, por lo que permite proponer una reducción de la dimensionalidad de la escala. Se propone el LIR encontrado como posible biomarcador de enfermedad de Parkinson. Los datos obtenidos son de calidad comparables con los obtenidos con sistemas comerciales.

Contenido

Agradecimientos	3
Resumen	4
1. Introducción	7
1.1. Trastornos el movimiento: Enfermedad de Parkinson	7
1.1.1. Presentación clínica y fisiopatología	7
1.1.2. Diagnóstico y tratamiento	10
1.1.3. Escalas de evaluación clínica	10
1.1.4. Estimulación cerebral profunda	14
1.2. Tecnología: diagnóstico cuantitativo	14
1.3. Objetivos	16
1.3.1. Objetivos generales	16
1.3.2. Objetivos específicos	16
2. Sistema de adquisición y procesamiento	17
2.1. Módulo 1: pulsera y electrónica (Modulo de adquisición)	17
2.1.1. Pulsera	18
2.1.2. Sensores	18
2.1.3. Transmisión de datos	19
2.1.4. Alimentación	20
2.1.5. Lógica de control	20
2.2. Módulo 2: Aplicación móvil (módulo de procesamiento)	25
2.2.1. Actividades, interfaz y versiones	26
2.2.2. Rutinas	30
2.2.3. Versiones desarrolladas	33
2.3. Normativa aplicable	36
Ley 16463/64 Medicamentos	36
Ley 26906/13	36
Ley 24240/93	36
Ley 19587	36
Ley 24557	36
Disposición ANMAT 1285/04	37
Disposición ANMAT 727/13	37
Disposición ANMAT 2319/02	37
Disposición ANMAT 2318/02	37
Disposición ANMAT 3266/13	37
Guía de buenas prácticas de diseño INTI	37
ISO 14971/09 Análisis de riesgo	38
ISO 13485/00 Sistema de gestión de calidad	38
IEC 60601-1 – IRAM 4220	38
IEC 60529	38
Resolución 40/00	38
ISO 10993-1	38
IEC 60601-1-2	38
IEC 60601-1-6	38
IEC 60601-1-8	38
IEC 60601-1-11	39
ISO/IEC 25010	39
ISO 31000	39
IEC 62353	39

IEC 62304	39
3. Ensayo clínico	40
4. Análisis de señales	43
4.1. Diagnóstico cuantitativo: señales ambulatorias	43
4.1.1. Acondicionamiento de las muestras	43
4.1.2. Métodos de análisis	46
4.2. Diagnóstico cuantitativo: señales intraquirúrgicas	49
4.2.1. Acondicionamiento de las muestras	49
4.2.2. Métodos de análisis	50
5. Resultados	52
5.1. Señales ambulatorias	52
5.2. Señales intraquirúrgicas	55
6. Discusión	58
7. Conclusiones	60
8. Referencias.....	61
9. Anexo 1: Becas y premios obtenidos.....	66
9.1. Beca intering.....	66
9.2. Mové tu corazón 2017.....	66
9.3. FHNW 2018.....	66
10. Anexo 2: Presentaciones en eventos científico – tecnológicos.....	67
10.1. FENS 2018.....	67
10.2. INNOVAR 2018	67

I. Introducción

I.1. Trastornos del movimiento: Enfermedad de Parkinson

I.1.1. Presentación clínica y fisiopatología

Los trastornos del movimiento son definidos como síndromes neurológicos en los cuales el individuo afectado sufre un exceso o disminución de sus movimientos [1, p. 1]. Los movimientos anormales que implican exceso de movimientos se clasifican en hipercinesias, disquinesias o movimientos involuntarios anormales, mientras que el grupo de los movimientos disminuidos incluye hipocinesias, bradicinesias y aquinesias. Todas estas patologías tienen un efecto considerablemente perjudicial en la calidad de vida de las personas que las sufren y resultan muy debilitantes. Desde un punto de vista neurofisiológico, se postula la ocurrencia de una falla en el sistema de control motor. [1].

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento con componentes hipo- e hiperquinéticos [2]. Es una enfermedad neurodegenerativa, en la que las células dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* (ver figura 1) del mesencéfalo mueren progresivamente (ver figura 2), provocando un desbalance de los neurotransmisores de los ganglios basales. Esto a su vez produce la mencionada alteración en el control del movimiento voluntario. La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, luego del mal de Alzheimer, afectando al 1% de la población mundial mayor de 65 años y con una incidencia de aproximadamente 100 - 200 cada 100.000 personas en el mundo por año, la que va en aumento debido al envejecimiento poblacional [3], [4]. A pesar de que suele ser caracterizada por sus síntomas motores, la enfermedad de Parkinson es una enfermedad compleja, con una gran variedad de síntomas del espectro motor y no motor (autonómico, neuropsiquiátrico y sensorial). Algunos de los síntomas mejor conocidos de la enfermedad de Parkinson son: rigidez, temblor de reposo, bradicinesias, inestabilidad postural, déficit de olfato, alteraciones del gusto, trastorno del sueño REM, problemas en la micción, constipación, dificultad del habla y problemas en la escritura, entre otros. Estos síntomas se encuentran reflejados en la escala de evaluación unificada para enfermedad de Parkinson, UPDRS por sus siglas en inglés: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (ver más adelante) [5], [6].

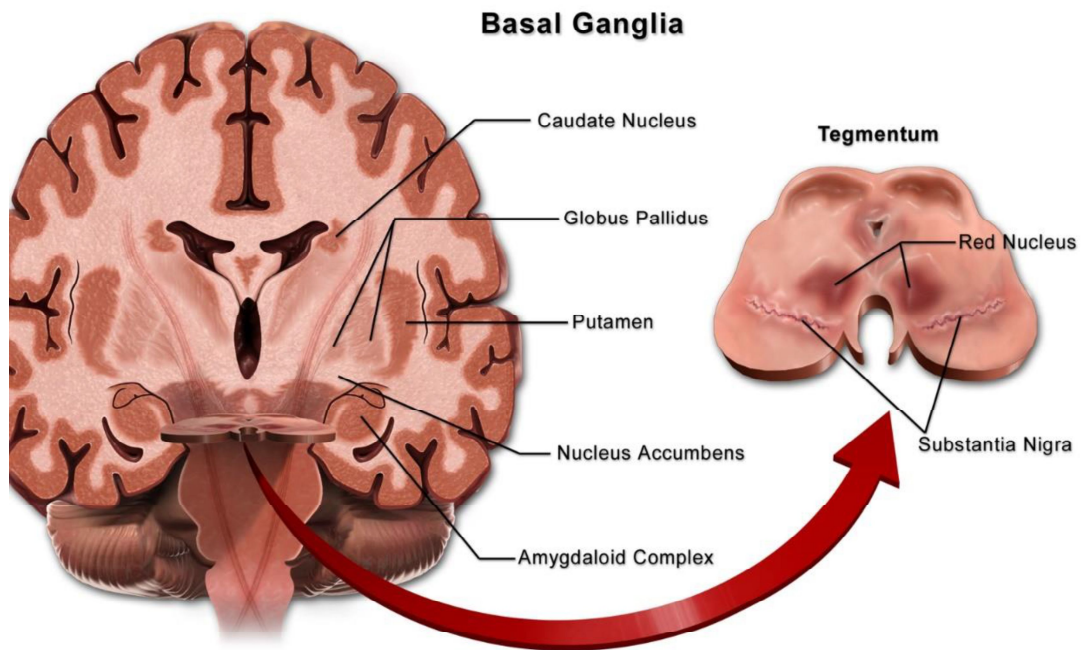


Fig. 1: Representación de un corte frontal del encéfalo a nivel de los cuerpos mamilares. Se identifican los principales grupos nucleares del tálamo y se encuentran presentes porciones de los ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido interno, globo pálido externo, putamen, núcleo accumbens, cuerpo amigdalino, sustancia nigra, núcleos rojos) [7].

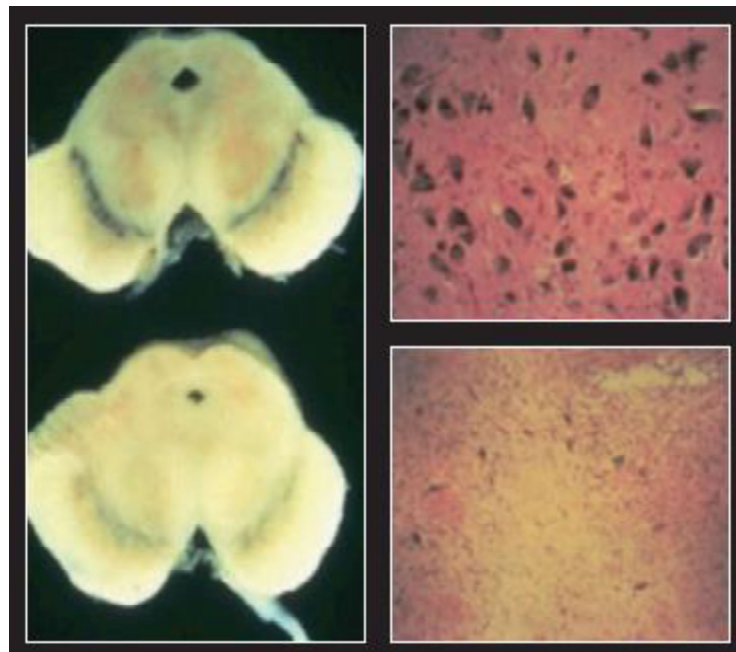


Fig. 2: Imágenes histológicas de dos mesencéfalos adaptada de [8]. El panel izquierdo muestra una la reducción de pigmento en la sustancia nigra compacta (SNc) comparando una persona con PD (abajo) y una persona sana (arriba). Los paneles del medio muestran una marcada reducción de neuronas dopaminérgicas en la SNc de una persona con PD (abajo) y una persona sana (arriba).

En etapas tempranas, los pacientes pueden presentar marcha leve / suave o anomalías posturales. Esto incluye un balanceo de brazos asimétricamente reducido o ausente (que puede ser el único síntoma de presentación durante varios años) [9], una postura ligeramente encorvada y dificultades para girar estando de pie o recostado. A medida que la enfermedad avanza, la marcha se vuelve más lenta y emerge la marcha típica de Parkinson, con movimientos cortos y escalonados. El tamaño del paso se vuelve asimétrico. La base de la postura de pie puede aumentar ligeramente [10]. Caminar a menudo agrava o incluso revela el típico temblor de las manos característico de la enfermedad de Parkinson. La marcha simple y sin molestias generalmente se realiza de forma bastante segura (tal vez debido a una desaceleración compensatoria), a menos que disquinesias graves lleven al paciente más allá de los límites de la estabilidad. Los pacientes poco móviles con enfermedad avanzada a veces pueden responder rápidamente a eventos ambientales y moverse inesperadamente bien, dejando en evidencia la falla en el control del sistema de control motor. Del mismo modo, incluso en las etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson los pacientes pueden experimentar breves y repentinos momentos en los que los pies se adhieren subjetivamente al piso (fenómeno de congelamiento, en inglés *freezing*).

A pesar de este énfasis en la sintomatología motora, varios estudios han demostrado que los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson, como depresión, psicosis, caídas y trastornos del sueño, tienen mayor importancia cuando se evalúan mediante medidas de calidad de vida, tasas de institucionalización o economía de la salud. El rango y la gravedad de los síntomas no motores representan un aspecto clave tanto en la calidad de salud del paciente como sus cuidadores, pudiendo llegar a ser el mayor desafío para los profesionales que estudian cómo tratar esta enfermedad. [11]. Los síntomas no dopaminérgicos y no motores a veces se presentan antes del diagnóstico clínico y emergen casi inevitablemente con la progresión de la enfermedad. A medida que aumenta la edad y la esperanza de vida promedio de la población, las características no motoras de la enfermedad de Parkinson se vuelven cada vez más importantes. Los síntomas no motores dominan el cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson avanzada y contribuyen a una discapacidad grave, a una calidad de vida deficiente y a una esperanza de vida más corta. A diferencia de los síntomas dopaminérgicos de la enfermedad, para los cuales se dispone de tratamiento, los síntomas no motores a menudo son poco reconocidos y reciben un tratamiento inadecuado [12], [13].

1.1.2. Diagnóstico y tratamiento

En la actualidad el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es fundamentalmente clínico [11]. Diversos grupos alrededor del mundo se encuentran en la búsqueda de un biomarcador de enfermedad de Parkinson: una molécula o signo fisiológico que permita el diagnóstico temprano y seguimiento de la progresión de la enfermedad [14]. Recientemente se ha demostrado que la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, formación de cuerpos de Lewy, neuroinflamación y otros mecanismos están ligados al desarrollo de enfermedad de Parkinson [15]. Diseñar métodos que permitan cuantificar esos fenómenos implicaría un avance hacia uno o varios biomarcadores. Por nombrar algunos candidatos, los avances actuales en patología y técnicas de análisis de imágenes cerebrales han revelado que los cambios neurodegenerativos, incluida la existencia de inclusiones proteicas citoplásmicas anormales (cuerpos de Lewy), se observan comúnmente en las áreas del cerebro responsables del olfato, como el bulbo olfativo, hipocampo, amígdala y corteza orbitofrontal [16]. Las imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) pueden detectar el trastorno de la red de conectividad dentro de los ganglios basales en pacientes con enfermedad de Parkinson al detectar el cambio del contenido de hemoglobina oxigenada y desoxigenada en las regiones del cerebro, ya que varía con la actividad neuronal [17]. Sin embargo hasta el momento no se encuentra un biomarcador para enfermedad de Parkinson [15].

Actualmente el diagnóstico se basa en el reconocimiento del fenotipo motor de la enfermedad, el cual incluye temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. Como criterio adicional, se considera necesaria una buena respuesta inicial al tratamiento con levodopa (L-DOPA). La evaluación clínica de los síntomas de enfermedad de Parkinson se lleva a cabo siguiendo escalas que permiten su cuantificación subjetiva por parte del médico examinador. Las principales escalas de uso en la actualidad son: 1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), y 2. Movement Disorder Society UPDRS (MDS-UPDRS). Esta última corresponde a una modificación de la primera, con ciertas ventajas, como un énfasis superior en elementos no motores y trastornos leves (a expensas de ser más extensa: 65 ítems en lugar de 55) [5].

1.1.3. Escalas de evaluación clínica

Las escalas de evaluación clínica son herramientas para la cuantificación de síntomas y signos que permiten el diagnóstico, documentación y seguimiento de la evolución temporal de síndromes clínicos. Estas escalas son ampliamente utilizadas para la caracterización de trastornos del movimiento y constituyen la base de la gran mayoría de los estudios clínicos actuales (*outcome measures*). Por esta razón, su correcta aplicación resulta crítica no sólo en la práctica neurológica, sino para el avance de la especialidad.

Las principales características que debe cumplir una escala son [11]:

- reproducibilidad (*reproducibility*): propiedad por la cual una medida arroja resultados iguales en aplicaciones repetidas (*trials*). En el caso ideal, la variación entre mediciones debe reflejar la variabilidad real del sistema estudiado. Toda variación superior a la variabilidad real consiste en un error de medición. En el caso de medidas con componente dependiente del evaluador, la reproducibilidad se divide en intraevaluador (referida a mediciones sucesivas por el mismo evaluador) e interevaluador (referida a mediciones tomadas por evaluadores independientes).
- consistencia interna (*internal consistency*): propiedad por la cual los diferentes ítems de una escala miden el mismo fenómeno y no fenómenos diferentes.
- dimensionalidad adecuada (*dimensionality*): la dimensionalidad es la cantidad de ítems de una escala. Para ser adecuada, cada ítem debe medir diferentes propiedades del fenómeno de interés, en lugar de superponerse, midiendo la misma propiedad (dimensiones redundantes).
- validez (*validity*): propiedad por la cual una escala mide el fenómeno que se encuentra diseñada para medir.

La validación de nuevos métodos de evaluación clínica debe realizarse por medio de la comparación sistemática con aquellos métodos aceptados como *gold standard* en la especialidad. En el caso de enfermedad de Parkinson se utiliza la escala UPDRS, la que cuenta con cuatro partes incluyendo la parte III o motora [18]. Cada ítem de la escala se califica con un sistema de 5 puntos, donde 0 representa ausencia de síntomas y 4 califica síntomas severos. La parte III cuenta con 14 ítems, algunos de los cuales se evalúan por separado para diferentes áreas del cuerpo (por ejemplo, temblor, rigidez, movimientos de las manos y dedos), pudiendo alcanzarse un máximo de 96 puntos. La mayor crítica que puede hacerse a esta escala es su alta dimensionalidad, por lo que diferentes estudios se han enfocado en reducir la cantidad de ítems evaluados [19]. Sin embargo, la escala UPDRS ha pasado un número de análisis a lo largo de los años, mostrando alta consistencia interna y reproducibilidad interevaluador [18], [20]. Esto la posiciona como el *gold standard* internacional, siendo la escala más utilizada en los estudios clínicos actuales. A principios de la década pasada la MDS patrocinó una crítica de esta escala [21, pp. 153-64], mostrando fortalezas y debilidades [22]. Se resolvió generar una escala modificada que agregaba algunas evaluaciones pertinentes al cuadro clínico de la enfermedad, llamada MDS-UPDRS [5] (ver figura 3).

Para el caso de ataxia de Friedreich no existe un *gold standard* para evaluar el avance de la enfermedad. Por lo tanto, la evaluación de escalas existentes se vuelve esencial para garantizar ensayos eficientes y con conclusiones precisas [23]. La escala *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS)

muestra tener buena correlación con el avance de la enfermedad [24]–[26]. Esta escala cuenta con 4 partes. La primera parte evalúa el estado funcional del paciente atravesando de la enfermedad. La segunda parte evalúa actividades de la vida diaria puntuando 9 ítems con un sistema de 5 puntos, donde 0 representa la ausencia de síntomas y 4 síntomas severos. La tercera parte evalúa el estado neurológico del paciente, está dividida en cinco secciones evaluando el control bulbar, coordinación de miembros superiores, coordinación de miembros inferiores, sistema nervioso periférico y estabilidad postural. La cuarta parte evalúa tareas más complejas, repetir una frase rápidamente y manipular objetos pequeños.

En el caso de enfermedad de Huntington el *gold standard* para evaluar el avance de la enfermedad es la *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS) [27]. Esta escala está dividida en secciones: evaluación motora, evaluación cognitiva, evaluación del comportamiento, evaluación de la funcionalidad, evaluación de la independencia y capacidad funcional [28]. La sección de evaluación motora está dividida en 15 ítems: *ocular pursuit, saccade initiation, saccade velocity, dysarthria, tongue protusion, maximal dystonia, maximal chorea, retropulsion pull test, finger taps, pronate/supinate of hands, luria, rigidity of arms, bradykinesia of body, gait, tandem walking*. Cada ítem de la escala se califica con un sistema de 5 puntos, donde 0 representa ausencia de síntomas y 4 califica síntomas severos.



MDS UPDRS Score Sheet - (repeated scoring)



Patient Name:					Requested by:					History ID:				
Repeated scoring: Date and / or Time 1: 2: 3: 4: 5:					Evaluator's Stamp / Signature:									
Repeated scoring: Total Scores														

Repeated scoring order		1	2	3	4	5	Repeated scoring order		1	2	3	4	5
1.A	Source of information ☐ Patient ☐ Caregiver ☐ Patient + Caregiver						3.3b	Rigidity- RUE					
							3.3c	Rigidity- LUE					
							3.3d	Rigidity- RLE					
							3.3e	Rigidity- LLE					
Part I - Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)							3.4a	Finger tapping- Right hand					
1.1	Cognitive impairment						3.4b	Finger tapping- Left hand					
1.2	Hallucinations and psychosis						3.5a	Hand movements- Right hand					
1.3	Depressed mood						3.5b	Hand movements- Left hand					
1.4	Anxious mood						3.6a	Pronation- supination movements- Right hand					
1.5	Apathy						3.6b	Pronation- supination movements- Left hand					
1.6	Features of DDS						3.7a	Toe tapping- Right foot					
1.6a	Who is filling out questionnaire ☐ Patient ☐ Caregiver ☐ Patient + Caregiver						3.7b	Toe tapping- Left foot					
1.7	Sleep problems						3.8a	Leg agility- Right leg					
1.8	Daytime sleepiness						3.8b	Leg agility- Left leg					
1.9	Pain and other sensations						3.9	Arising from chair					
1.10	Urinary problems						3.10	Gait					
1.11	Constipation problems						3.11	Freezing of gait					
1.12	Light headedness on standing						3.12	Postural stability					
1.13	Fatigue						3.13	Posture					
Part I - Sub scores							3.14	Global spontaneity of movement					
Part II - Motor Aspects of Experiences of Daily Living (M-EDL)							3.15a	Postural tremor- Right hand					
2.1	Speech						3.15b	Postural tremor- Left hand					
2.2	Saliva and drooling						3.16a	Kinetic tremor- Right hand					
2.3	Chewing and swallowing						3.16b	Kinetic tremor- Left hand					
2.4	Eating tasks						3.17a	Rest tremor amplitude- RUE					
2.5	Dressing						3.17b	Rest tremor amplitude- LUE					
2.6	Hygiene						3.17c	Rest tremor amplitude- RLE					
2.7	Handwriting						3.17d	Rest tremor amplitude- LLE					
2.8	Doing hobbies and other activities						3.17e	Rest tremor amplitude- Lip/jaw					
2.9	Turning in bed						3.18	Constancy of rest					
2.10	Tremor						Part III - Sub scores						
2.11	Getting out of bed						Were dyskinesias present? (No/Yes)						
2.12	Walking and balance						Movements interfered with ratings? (No/Yes)						
2.13	Freezing						Hoehn and Yahr Stage						
Part II - Sub scores							Part IV - Motor Complications						
3a	Is the patient on medication? (No/Yes)						4.1	Time spent with dyskinesias					
3b	Patient's clinical state (On/Off)						4.2	Functional impact of dyskinesias					
3c	Is the patient on Levodopa? (No/Yes)						4.3	Time spent in the OFF state					
3.C1	If yes, minutes since last dose:						4.4	Functional impact of fluctuations					
Part III - Motor Examination							4.5	Complexity of motor fluctuations					
3.1	Speech						4.6	Painful OFF-state dystonia					
3.2	Facial expression						Part IV - Sub scores						
3.3a	Rigidity- Neck												

Fig. 3: Hoja de protocolo MDS-UPDRS utilizada en FLENI por neurólogos especialistas en enfermedad de Parkinson para evaluar clínicamente la respuesta a la administración de levodopa.

1.1.4. Estimulación cerebral profunda

El tratamiento de enfermedad de Parkinson puede ser farmacológico, en el que no se profundiza en este trabajo, o quirúrgico. A su vez, el tratamiento quirúrgico puede consistir en ablaciones o estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) se ha vuelto cada vez más importante para el tratamiento de trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, el temblor, la distonía y enfermedades neuropsiquiátricas, por ejemplo obesidad mórbida y depresión mayor [29], [30]. La DBS se ha convertido en uno de los métodos de intervención más importantes en la neurocirugía funcional en la actualidad, habiéndose realizado más de 40,000 procedimientos de implantes de DBS en todo el mundo [31]. Otros métodos de intervención utilizados con fines terapéuticos similares son las lesiones por radiofrecuencia [32], [33], el tratamiento farmacológico dirigido y el injerto de células neurales [34]. En ciertas ocasiones se sugiere la lesión por radiofrecuencia como una opción al DBS por razones económicas [35], [36]. Si bien los resultados son similares, la evidente ventaja de la estimulación es su carácter reversible ante la posible aparición de complicaciones o efectos adversos. En cuanto a la terapia farmacológica dirigida y el injerto de células neurales, éstos son procedimientos que se supone que tienen importantes aplicaciones potenciales para el futuro, pero que aún no se han establecido clínicamente. Por lo tanto, se espera que la implantación de DBS siga siendo el principal modo de tratamiento quirúrgico para la enfermedad de Parkinson y los trastornos relacionados con el movimiento durante al menos la próxima década.

1.2. Tecnología: diagnóstico cuantitativo

La ingeniería biomédica es un campo de estudio multidisciplinario que intenta mejorar el desempeño del profesional de la medicina mediante la aplicación de conocimientos y técnicas de la ingeniería al campo de la salud. Una de sus funciones es diseñar herramientas y tecnologías que permitan cuantificar, es decir asignar cantidades objetivas a fenómenos que ocurren en el entorno clínico y que de otra manera serían imposibles o difíciles de evaluar con precisión. El diagnóstico cuantitativo es aquel que, utilizando tecnología apropiada, logra generar una cantidad objetiva al realizar evaluaciones clínicas o en el ámbito domiciliario, haciendo más eficiente el diagnóstico o aumentando la eficacia de los tratamientos al facilitar el seguimiento de los pacientes.

En el área de trastornos del movimiento se han desarrollado métodos cuantitativos para incrementar la sensibilidad en las evaluaciones y observar mejor cómo estos trastornos influyen en el control del movimiento y equilibrio. Actualmente existen dispositivos para medir estabilidad postural objetivamente, los que son el *gold standard* en laboratorios de biomecánica [37], [38]. Los sistemas de captura incluyen el uso de múltiples cámaras montadas alrededor de un recinto con ese fin, vinculadas a plataformas de fuerza donde se hace caminar al paciente, y una computadora que procesa la información y devuelve parámetros útiles para el diagnóstico.

Aunque el uso de esta tecnología está globalmente aceptado y mejora la precisión al evaluar movimiento [39], los altos costos, espacio y tiempo necesarios para utilizarlos son barreras para su uso en la clínica de rutina para evaluar equilibrio y riesgo de caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson [40], [41]. Una alternativa a estos métodos más tradicionales es el uso de sensores inerciales en la vestimenta del paciente [42]–[47] para evaluar cuantitativamente movimiento del tronco y giros del mismo durante evaluaciones de marcha o equilibrio [48]–[55] o durante la vida diaria doméstica [56]–[58]. El avance de estas tecnologías permite capturar fenómenos que antes resultaban inaccesibles en enfermedad de Parkinson, por ejemplo actividades de la vida diaria que no pueden replicarse en la clínica [59]. De todas maneras, la cantidad de información no se condice con el avance en la comprensión de la complejidad de la enfermedad para satisfacer las necesidades diagnósticas y terapéuticas. Los desafíos aún pendientes incluyen plataformas tecnológicas que resultan no ser compatibles, la necesidad de una implementación a gran escala y a largo plazo de la tecnología de sensores (en particular entre pacientes ancianos vulnerables), y la brecha entre el gran volumen de información adquirido con las tecnologías de medición sensibles y su aplicación clínica limitada [60]. Sin embargo, las nuevas tecnologías podrían brindar la oportunidad de medir y monitorear la variabilidad individual de los fenómenos motores y no motores, minimizar el sesgo del evaluador y aumentar la sensibilidad a los cambios fisiológicos subclínicos y potencialmente relevantes [61]–[64].

I.3. Objetivos

I.3.1. Objetivos generales

El objetivo de este trabajo es desarrollar un sistema para la detección de eventos de movimientos patológicos y encontrar algún parámetro o biomarcador que permita discriminar entre personas sanas y personas con enfermedad de Parkinson.

Para desglosar este objetivo general en ítems específicos se debe tener en cuenta la elección de la tecnología a utilizar y el uso específico que le dará el paciente. Al tratarse de una herramienta de diagnóstico hay que considerar también cómo evaluar su eficacia y validar los resultados.

I.3.2. Objetivos específicos

1. Diseñar y construir una pulsera que cuente con el hardware adecuado capaz de medir y transmitir información sobre el movimiento.
2. Desarrollar una aplicación para dispositivos móviles (teléfono celular / *tablet*), que cuente con las siguientes características:
 - a. Comunicación inalámbrica con la pulsera.
 - b. Recopilación y decodificación de la información recibida.
3. Diseñar un ensayo clínico para validar los resultados obtenidos.
4. Análisis de señales para la detección de movimientos patológicos:
 - a. Desarrollar una herramienta análisis de señales que logre distinguir movimiento normal de patológico basándose en señales acelerométricas.
5. Obtener un parámetro que pueda ser considerado candidato como biomarcador de enfermedad de Parkinson.

2. Sistema de adquisición y procesamiento

El sistema a desarrollar debe discriminar movimientos patológicos de normales. Para lograrlo se propuso un diseño en dos módulos. En primer lugar una pulsera, módulo encargado de adquirir los datos de movimiento (aceleración lineal), empaquetar dichos datos y transmitirlos de forma inalámbrica, y en segundo lugar un módulo encargado de establecer la comunicación inalámbrica, recopilar y decodificar la información transmitida, a fines de guardarla en la memoria interna de un dispositivo.

Como se mencionó previamente, ambos módulos deben comunicarse entre sí de forma inalámbrica. De tal manera se evitan cableados molestos que afectarían negativamente el desempeño y vida útil del producto. En particular el sistema debe cumplir ciertas condiciones inherentes al problema clínico, entre las cuales cabe resaltar:

- Debe ser portátil, liviano, discreto y cómodo.
- Requerirá una cierta capacidad de cómputo para el procesamiento de los datos.
- Deberá tener una autonomía de batería acorde al uso pretendido.

2.1. Módulo I: pulsera y electrónica (Modulo de adquisición)

Este módulo se diseñó buscando soluciones comerciales, las cuales con poca o nula intervención técnica permitieran producir un prototipo funcional de forma rápida y económica. Para el futuro se tiene contemplado la miniaturización de este módulo, aumentando su eficiencia.

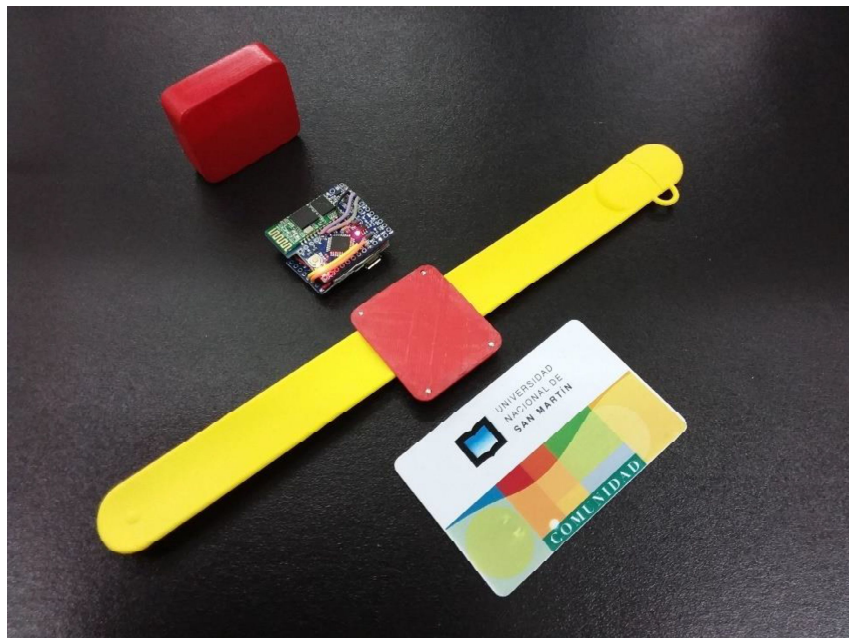


Fig. 4: Módulo adquisición completo al lado de una credencial UNSAM a modo de referencia de tamaño.

2.1.1. Pulsera

El objetivo principal al diseñar la pulsera fue obtener un diseño ergonómico y sencillo de colocar, que no requiera el uso de ambas manos, lo que es fundamental para aumentar la autonomía del usuario, ya que se trata de pacientes con motricidad fina reducida. A la vez se tuvo en cuenta que el producto final sea atractivo visualmente, sin comprometer la comodidad, con la finalidad de aumentar la usabilidad. Por ello se descartaron pulsera de tipo adhesivas y abrojos. Se encontró que, por su geometría, las bandas de tipo golpe (*slapband* en inglés) son ideales por su fácil colocación, sumado a que podían recubrirse de distintos materiales, algunos hipoalergénicos, y lograr distintas combinaciones de texturas y colores.



Fig. 5: Ilustración de una slapband. Debido a las propiedades geométricas - mecánicas que poseen este tipo de pulsera se enrollan sobre sí mismas al golpearlas

2.1.2. Sensores

Se utilizó un diseño basado en acelerometría. Un acelerómetro es aquel dispositivo capaz de medir la aceleración a la que está sometido, la cual está frecuentemente asociada a la fuerza que experimenta una masa de prueba dentro de un marco de referencia del dispositivo. La tecnología actual de tipo MEMS permite que se reduzcan los tamaños, costos de fabricación y consumo energético de este tipo de dispositivos, permitiendo su implementación en una gran diversidad de industrias. Por ejemplo, su uso en tecnología del tipo “wearables” o Prenda Tecnológica.

Para este proyecto se eligió una solución comercial MPU-6050 de la empresa InvenSense Inc. El cual consta entre sus características de acelerómetros triaxiales con sensibilidad programable de $\pm 2g$, $\pm 4g$, $\pm 8g$, and $\pm 16g$ y 16 bits de resolución además de comunicación i2c con cualquiera de sus registros a 400kHz [65].

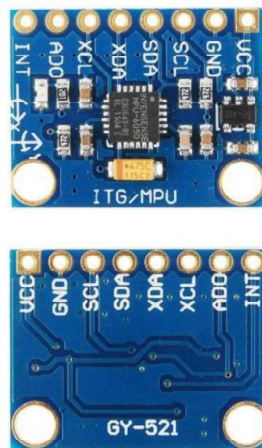


Fig. 6: Solución de acelerometría MPU6050 fabricada por la empresa InvenSense Inc.

2.1.3. Transmisión de datos

Para la comunicación inalámbrica se implementó el protocolo *Bluetooth*, utilizando la solución comercial HC-05 trabajando como “esclavo”. Este conjunto de chips permite establecer una comunicación inalámbrica privada entre dispositivos con velocidades hasta 250000Bd. Esta solución posee la versatilidad de funcionar sin necesidad de control externo, permitiendo a través de su puerto serie su programación de parámetros, como identificación, contraseña, velocidad de transferencia entre otros [66].

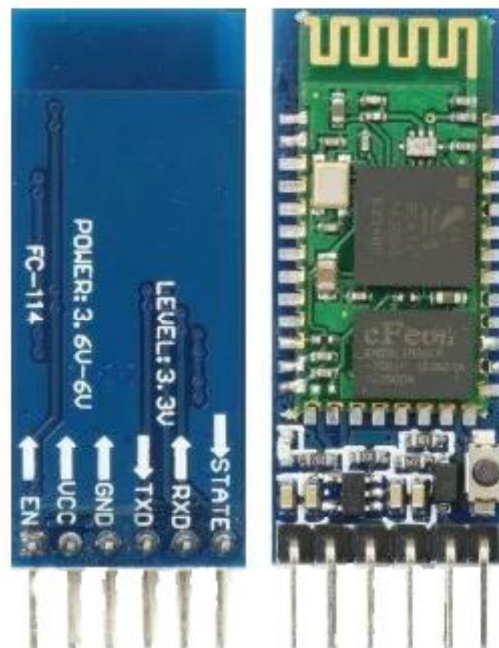


Fig. 7 Solución de comunicación bluetooth HC05. A través de sus pines de comunicación serial permite la configuración de los parámetros de comunicación y transmisión bluetooth.

2.1.4. Alimentación

Todo el sistema está alimentado por una batería tipo Li-ion de 190mAh de la empresa Probattery®. La misma provee al módulo de hasta 6 horas de autonomía con una sola carga. Se utilizó además una plaqueta implementando el chip de carga para baterías tipo Li-Ion TP4056 de la empresa NanJing Top Power ASIC Corp. Esta incluye regulación de corriente por temperatura, protección por sobre tensión y por corto circuito y su corriente de carga es fácilmente programable [67].

En la tabla I se muestra el análisis de potencia consumida por el sistema.

Ítem	Corriente	Tensión	Consumo
Placa lógica	10 mA (máximo)	3.3 v	33 mW
Placa acelerómetros	5 mA	3.3 v	16.5 mW
Placa Bluetooth	40 mA (máximo)	3.3 v	132 mW
Total	55 mA (máximo)	3.3 v	181.5 mW

Tabla I: Consumos máximos registrados de cada parte del módulo de adquisición.

2.1.5. Lógica de control

La lógica de control es la encargada de dirigir y coordinar el funcionamiento de todos los elementos del módulo, como núcleo del cual se eligió una placa de desarrollo Arduino Promini.

Las funciones principales son:

- Fijar los parámetros de adquisición.
- Obtener la información de los acelerómetros.
- Empaquetar la información.
- Enviar los paquetes al módulo *bluetooth*.
- Recibir datos del módulo *bluetooth* y actuar en consecuencia.

En la figura 8 se puede ver un diagrama en bloques que muestra el flujo de información entre el microcontrolador y los distintos componentes del sistema.

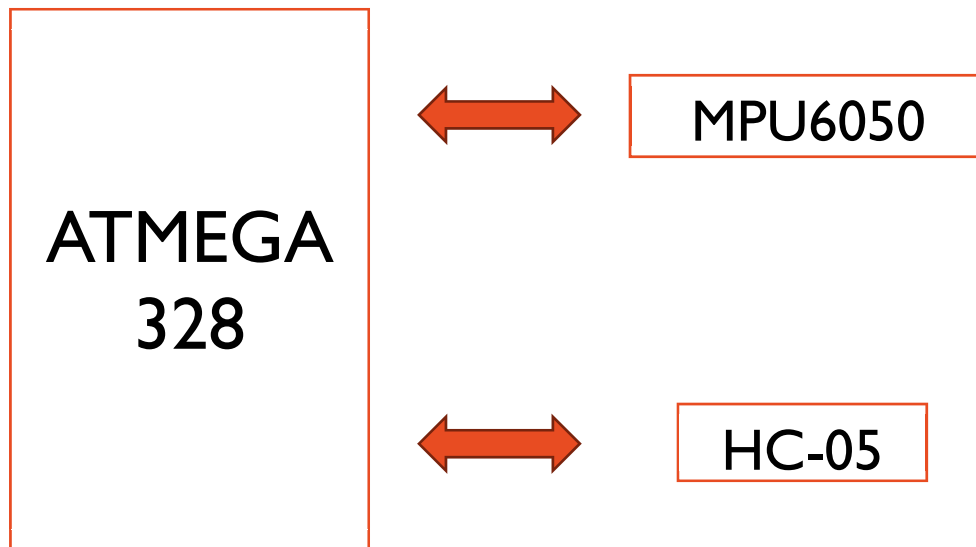


Fig. 8 Diagrama del flujo de información en el sistema de adquisición. La lógica de control se comunica con el chip MPU6050, leyendo los registros donde se encuentra la información de acelerometría y modificando los registros de configuración de éste.

2.1.5.1. Hardware

La placa de desarrollo Arduino pro mini posee un balance óptimo entre tamaño y prestaciones. Utiliza un microcontrolador Atmega 328 de la empresa ATMEL cuyas características principales se describen en la Tabla 2 [68]. Esta placa tiene un led incluido en su pcb que puede usarse como indicador para que el usuario pueda reconocer visualmente si la vinculación entre módulos fue efectuada.

Microcontrolador	ATmega328
Tensión de funcionamiento	3.3 v – 5 v
GPIO	14
Entradas analógicas	6
ADC	10 bits
GPIO I_{max} (corriente máx)	40 mA
Memoria Flash	32 KB
RAM	2 KB
EEPROM	1 KB

Tabla 2: Características principales del microcontrolador ATMEGA328.

2.1.5.2. Firmware

El firmware se diseñó para lograr una adquisición de datos de aceleración regular y periódica, aceptando una incertidumbre despreciable para nuestra aplicación. En la figura 9 se puede apreciar un diagrama en bloques del bucle principal.

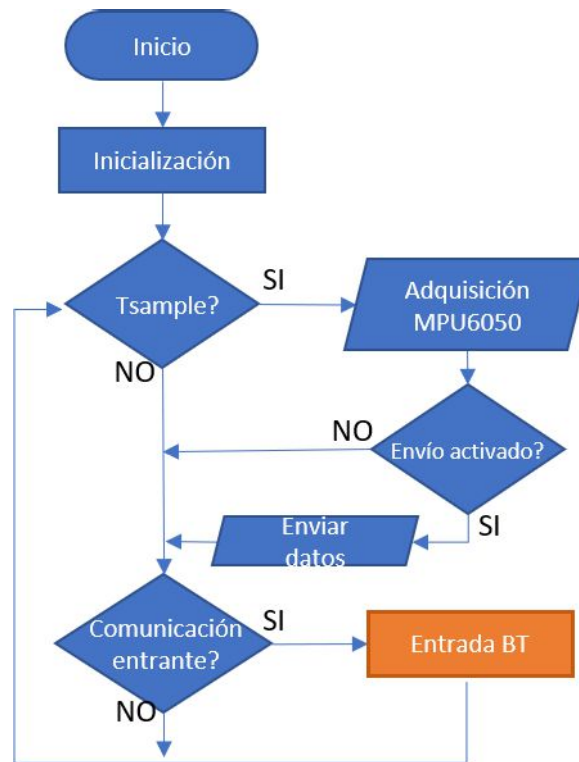


Fig. 9: Diagrama de bloques de la rutina principal. Toma los valores de aceleración periódicamente y de ser necesario los empaqueta y envía a la placa bluetooth HC05. Además, en caso que ingrese un dato desde la placa bluetooth, se llama a la rutina correspondiente (Entrada BT). Tsample: tiempo de muestreo; Entrada BT: llamada a la rutina que decodifica el dato de entrada y actúa en consecuencia.

El firmware que corre en el dispositivo empieza inicializando variables y parámetros, configurando puertos a utilizar y activando protocolos de comunicación. El bucle principal tiene dos tareas principales. Primero, luego de transcurrido un período de muestreo (T_{sample} = inversa de la frecuencia de muestreo, en este caso = 10 msec), se adquiere un conjunto de datos de acelerometría desde los registros del acelerómetro (0x3B, 0x3C, 0x3D, 0x3E, 0x3F, 0x40). Llegado al caso de estar habilitada la actualización de información, a pedido del **módulo de procesamiento**, estos datos son enviados a la placa bluetooth para su comunicación generando un *flujo de datos* entre los módulos.

El chip MPU6050 actualiza sus registros de acelerometría 1000 veces por segundo de manera autónoma. La adquisición de esta información se hace leyendo de manera consecutiva los 6 registros asociados a la aceleración en (x,y,z). El tiempo de adquisición puede ser despreciado ya que el protocolo I2C opera a 400 kHz. Una vez adquiridos, los datos son empaquetados utilizando caracteres especiales elegidos arbitrariamente para indicar inicio (#) y final (~) de cada paquete, y para separar cada dato entre sí (:). De esta manera se logra un control absoluto sobre la transmisión de cada paquete y cada dato. Los paquetes quedan formados de la siguiente manera **#AcelX:AcelY:AcelZ~**.

El módulo de procesamiento puede iniciar una adquisición a pedido del usuario. En tal caso, los datos empaquetados son enviados a la placa HC05 utilizando comunicación serie asincrónica a una velocidad de 115200 Hz. Esta placa se encargará de enviarlos inalámbricamente al módulo de procesamiento.

Por último, se revisa el buffer de entrada. En caso de tener información nueva en él, se inicia la rutina de *ENTRADA BT* para identificar el dato de entrada y accionar en consecuencia. En la figura 8 se puede ver un diagrama en bloques de dicha rutina. Los datos de entrada sirven para encender o apagar el led indicador, activar o desactivar el flujo de información o modificar el fondo de escala del MPU6050. Modificar el fondo de escala del sensor permite hacer mediciones con resolución adaptable. En caso de no estar el flujo de datos activo, se debe enviar el nuevo estado al módulo de procesamiento. Esto se hace para verificar que el módulo de adquisición cumplió con lo pedido.

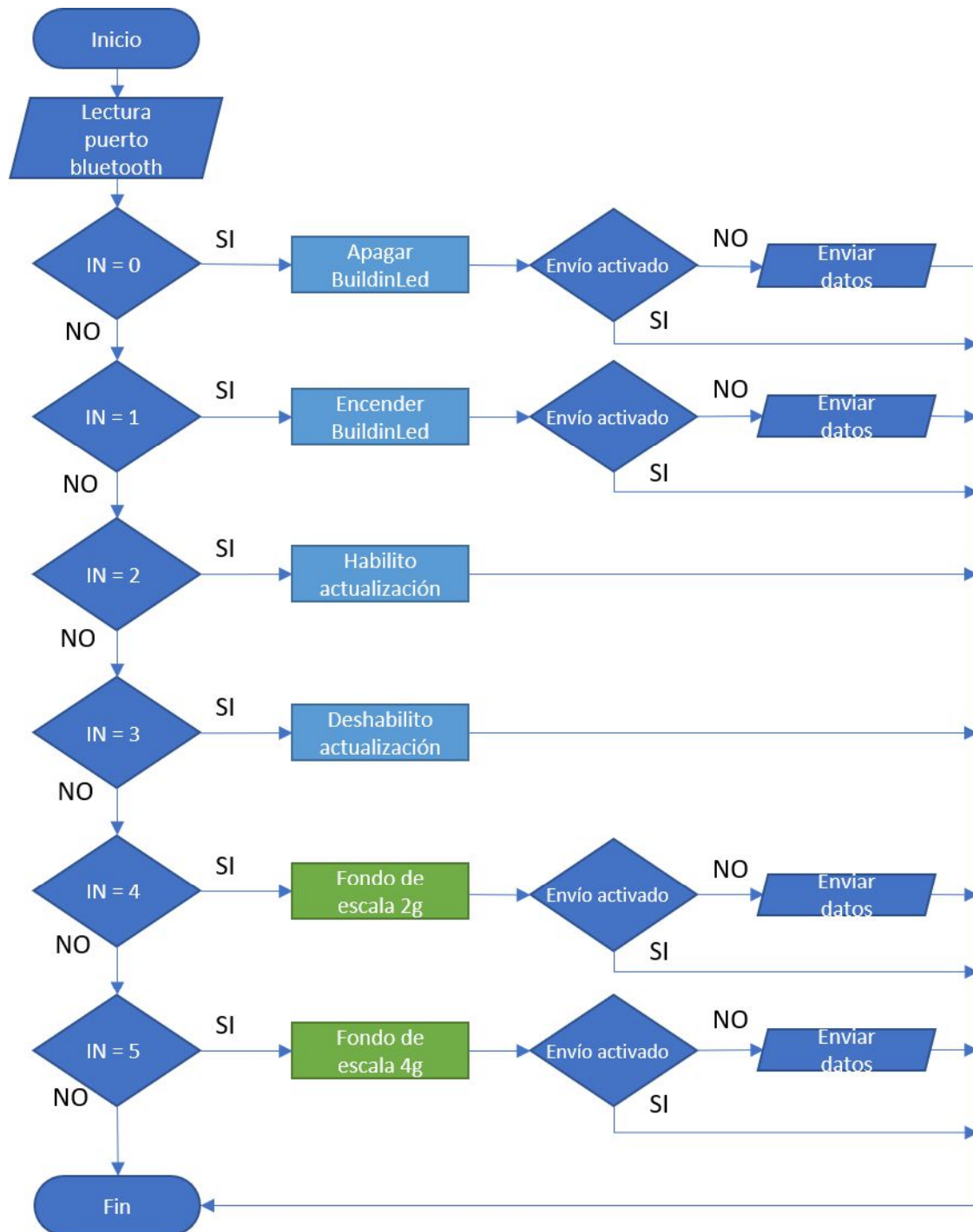


Fig. 10: Diagrama de bloques de la rutina Entrada BT. La misma realiza las tareas consecuentes a la decodificación de los datos que ingresen vía bluetooth.

2.2. Módulo 2: Aplicación móvil (módulo de procesamiento)

El impacto de tecnología móvil supera el 60% de la población mundial [69]. Se eligió Android como sistema operativo por ser versátil, estar globalmente masificado, y ofrecer soporte a desarrolladores. El módulo de procesamiento desarrollado abarca diferentes versiones de aplicaciones móviles generadas. Éstas permiten, a través de una interfaz intuitiva, ingresar datos del sujeto a evaluar, establecer un enlace de comunicación con el módulo de adquisición, controlar el tiempo de adquisición, procesar los paquetes recibidos, decodificarlos, y generar una base de datos.

Se realizaron cinco versiones distintas de la aplicación. Tres de ellas con el objetivo de ser usadas por un profesional de la salud en la consulta clínica, una cuarta para ser usada por el paciente o su cuidador y una quinta para usarse en procedimiento quirúrgicos. *Acquisition PD*, *Acquisition Ataxia*, *Acquisition HD* son tres aplicaciones para uso clínico que difieren en la escala a evaluar, estando orientadas a diferentes trastornos del movimiento. Estas tres aplicaciones poseen versiones reducidas de MDS-UPDRS-III para enfermedad de Parkinson, FARS para ataxia de Friedreich y UHDRS para corea de Huntington, respectivamente. *Acquisition Home* está prevista para uso doméstico. Al ejecutarse muestra una interfaz sin opciones de configuración y sus parámetros de adquisición vienen predefinidos. *Acquisition Cx* está orientada a grabaciones más largas, tiene banderas especiales, y parámetros de adquisición, ya que está adaptada a las necesidades de uso intraquirúrgico.

El desarrollo de las aplicaciones móviles (App), la escritura del código y su depuración, se realizó en el entorno propiedad de Google *Android Studio Integrated Development Enviroment* (IDE). Esta herramienta de desarrollo provee un entorno de trabajo unificado para múltiples lenguajes de programación y plataformas, permitiendo el uso de repositorios de librerías online. Para ensayar las aplicaciones escritas, el IDE posee una herramienta que permite la simulación de un dispositivo móvil (*tablet* o celular) con la virtualización de su hardware. En caso de contar con múltiples dispositivos físicos conectados, el IDE provee un gestor para elegir donde instalar la versión a prueba y realizar depuraciones en ellos.

2.2.1. Actividades, interfaz y versiones

Una *actividad* es un componente de las aplicaciones móviles que contiene una o más ventanas con la que los usuarios pueden interactuar para realizar una acción, como marcar un número telefónico, tomar una foto, enviar un correo electrónico o ver un mapa. A cada actividad se le asigna una ventana en la que se puede dibujar su *interfaz* de usuario. La ventana generalmente abarca toda la pantalla, pero en ocasiones puede ser más pequeña que ésta y quedar "flotando" encima de otras ventanas [70]. Una App generalmente consiste en múltiples actividades vinculadas de forma flexible entre sí. Suele asignarse como principal a una de ellas, ya que actúa de nexo entre varias otras. Cada actividad puede iniciar otra actividad para poder realizar diferentes acciones, e incluso hacer llamados a actividades fuera de la aplicación [70].

La App aquí descrita, en todas sus versiones, está dividida en dos actividades. Cada una tiene su propia interfaz gráfica, diseñada para ser amigable con el usuario. Entre las distintas versiones la interfaz de las actividades no tiene casi variación, disminuyendo la necesidad de capacitaciones a los usuarios.

La primera actividad (ver figura 11) es la encargada de administrar permisos y mostrar en una lista los dispositivos *bluetooth* emparejados disponibles para ejecutar una vinculación. Debido a que la App modifica archivos dentro del dispositivo y utiliza hardware de comunicaciones, el usuario tiene que otorgarle explícitamente permiso para hacerlo. Un punto central del diseño de la arquitectura de seguridad de Android consiste en que ninguna aplicación, de manera predeterminada, tiene permiso para realizar operaciones que pudieran tener consecuencias negativas para otras aplicaciones, el sistema operativo o el usuario. Esto incluye leer datos privados de los usuarios o escribir en ellos (por ejemplo, los contactos o los mensajes de correo electrónico), leer archivos de otra aplicación o escribir en ellos, acceder a una red, mantener el dispositivo activo, etc. [71]. Luego en una lista se detallan los dispositivos previamente emparejados con la *tablet*. Una vez seleccionado el dispositivo se hace el pedido de vinculación. De ser exitoso, se ejecuta la siguiente actividad. Caso contrario se informa el error de conexión y se espera una nueva selección.



Fig. 11: Interfaz de la actividad selección en la App Adquisición Ataxia. Se muestra una lista de los dispositivos previamente emparejados.

La segunda actividad es la principal (ver figura 12). Al usuario se le presenta una interfaz que dispone de varias secciones. En una primera sección está la prueba de conexión. Esta permite verificar que los dispositivos estén vinculados y tienen comunicación en los dos sentidos. Pulsando el botón *on / off* se envía una señal para que la pulsera encienda o apague respectivamente el led indicador, a su vez la pulsera envía otra señal detallando el nuevo estado. En la segunda sección se selecciona el *tiempo de adquisición* durante el cual se tomarán los datos correspondientes a la evaluación elegida. De acuerdo al análisis realizado y para utilizar las herramientas diseñadas, 10 segundos de medición son suficientes, pero debido a agentes externos puede prolongarse la evaluación. Este parámetro puede modificarse mientras el flujo de información se encuentra activo; no es necesario reiniciar la adquisición para que impacte el cambio. En la tercera sección se ingresa un nombre o código de identificación del sujeto a examinar. Con esta cadena de caracteres la aplicación genera una nueva carpeta en el dispositivo donde se alojarán los distintos archivos de la base de datos para ese sujeto.

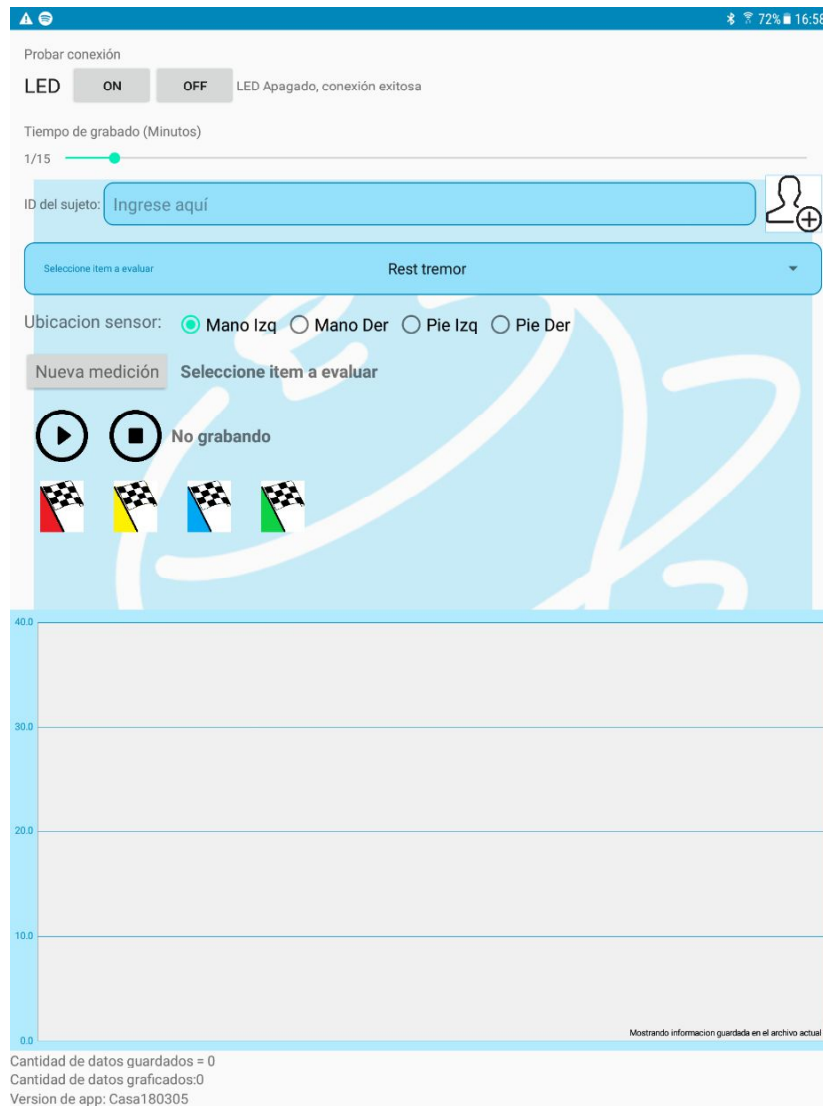


Fig. 12: Interfaz de la actividad principal de la App Acquisition PD. En la región superior se puede ver el sector de prueba de conexión. En la sección media se ingresan los parámetros de adquisición: un slider para seleccionar el tiempo máximo de grabado, un campo donde se ingresa el nombre del sujeto y un menú deslizable donde se elige la evaluación a grabar. Luego se encuentran los botones de control de grabación, para crear el archivo de nueva medición, y los botones de grabar y no grabar. Los botones de banderas permiten señalar eventos especiales en caso de necesidad.

En la cuarta sección se presenta un menú desplegable, se presentan distintas evaluaciones de las escalas. En la versión de *Acquisition PD* las opciones que aparecen son: *rest tremor, postural tremor, kinetic tremor of hands, finger tapping, hands movements, pronation-supination, toe tapping, leg agility, gait movement* (ver figura 13). Para la versión de ataxia de Friedreich y para la versión de corea de Huntington se utilizaron algunas de las evaluaciones de las escalas mencionadas más arriba (FARS y UHDRS). A saber, para la versión de ataxia se usaron: *Finger to finger, Nose to finger, Dysmetria, Hand movements, Finger tapping, Heel along, shin slide, Heel to shin tapping, Sitting Posture, Stance feet apart, Stance feet*

Elegir evaluación
Finger tapping (MDS-UPDRS 3.4)
Hand movements (MDS-UPDRS 3.5)
Pronation-supination movement of hands (MDS-UPDRS 3.6)
Toe tapping MDS-UPDRS 3.7
Leg agility (MDS-UPDRS 3.8)
Arising from chair (MDS-UPDRS 3.9)
Gait (MDS-UPDRS 3.10)
Postural tremor (MDS-UPDRS 3.15)
Kinetic tremor of hands (MDS-UPDRS 3.16)
Rest tremor (MDS-UPDRS 3.17)

Fig. 13: Menú desplegable de la App *Acquisition PD*. Muestra distintas evaluaciones de la escala MDS-UPDRS-III

together, Tandem stance, Stance dominant foot, Tandem walk, Gait. Para la versión de corea de Huntington: *Maximal dystonia, Maximal chorea, Finger tapping, Hands pronation supination, Luria, Gait, Tandem walking*. En la quinta sección se especifica la **ubicación** de la pulsera, ya que ésta debe colocarse en la extremidad más afectada, lo que puede variar entre sujetos. En la sexta sección se pueden observar tres botones que sirven para el control de la grabación. El botón **Nueva medición** genera el archivo donde se guardan los datos de acelerometría. El mismo se genera utilizando los parámetros elegidos, identificación del sujeto, evaluación, ubicación de pulsera, fecha y hora. Los botones **play** y **stop** inician y detienen la grabación respectivamente. En la séptima sección se muestran cuatro botones con banderas de colores. Dichos botones sirven para intercalar señalizaciones en la adquisición, con el objeto de señalar eventos que suceden durante la misma. Por ejemplo, un evento que puede modificar la señal adquirida es una intervención externa o un error de parte del sujeto, los que son inesperados y por lo tanto se eligió la posibilidad de marcarlos con banderas genéricas. En la última sección se muestra una ventana gráfica. Dicha ventana muestra en tiempo real los datos de aceleración adquiridos para uno de los ejes espaciales. La ventana permite hacer zoom *in / out* para más o menos detalle, lo que puede realizarse durante la grabación sin interrumpir la misma.

2.2.2. Rutinas

2.2.2.1. Generación de archivos

Al presionar el botón de **Nueva medición** se ponen en marcha varias rutinas. Utilizando los datos ingresados por el usuario, el sistema genera un archivo nuevo. Este archivo se almacena en una carpeta con el nombre del sujeto y posee como nombre el tipo de evaluación que se realizara, la hora y fecha de creación y la ubicación del sensor. En su interior se genera un encabezado para luego en el proceso de análisis conocer a qué datos corresponde cada columna. A su vez se envía al módulo de adquisición la orden de cambiar la sensibilidad del sensor. Éste contesta si lo hizo correctamente y la respuesta es mostrada en pantalla. Por último, se inicializa (o reinicia) la ventana gráfica, dejándola lista para la nueva adquisición.

2.2.2.2. Grabar y no grabar

Si bien son rutinas cortas, las dos siguientes merecen ser mencionadas. La adquisición sólo se inicia al presionar en **grabar**. Esto sucede porque es enviada la orden al módulo de adquisición y éste empieza el flujo de datos. Además, se inhabilitan los botones de cambio de carpeta y generación de



Fig. 14: Botones de grabar y no grabar.

archivos y se activa la rutina de decodificación. Al presionar **no grabar** se envía la orden al módulo de adquisición la orden de detener el flujo de datos, se muestran en la ventana gráfica todos los datos adquiridos y en consecuencia se desactiva la rutina de decodificación.

2.2.2.3. Protocolo de comunicación

Es fundamental mencionar la importancia del protocolo de comunicación (ver figura 15), ya que se debía desarrollar uno tal que permita la recepción de todos los datos transmitidos por la pulsera, ordenados y sin pérdidas. Esto no fue una tarea trivial, ya que la comunicación serie funciona de manera asincrónica. La *tablet* lee el puerto de entrada del servicio mucho más rápido que la transmisión de nueva información, por lo que se diseñó una rutina en la que se escanea el puerto de entrada y, en caso de haber datos, estos se acumulan en una memoria temporal y el puerto se vacía. Posteriormente se verifica que los datos acumulados inicien y finalicen en etiquetas válidas, y de ser así se envían al decodificador. De lo contrario, si los datos acumulados se consideran incompletos, se espera a una nueva transmisión para completarlos.

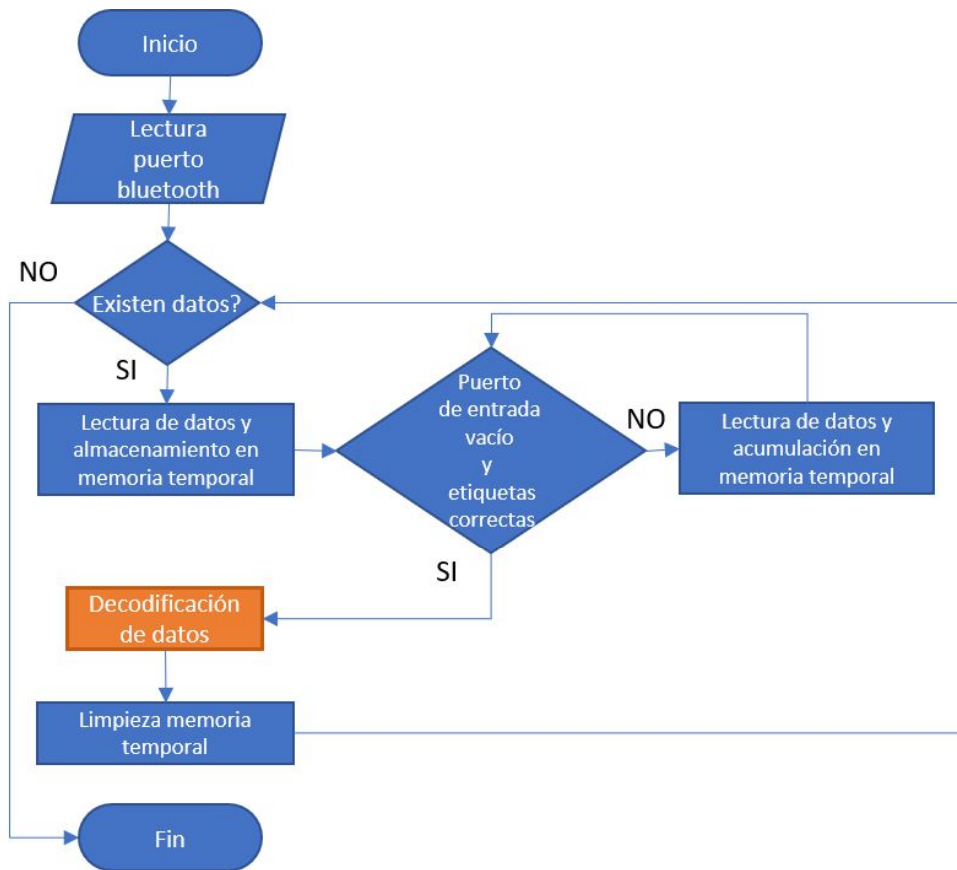


Fig. 15: Diagrama de bloques de la rutina recepción de datos. De existir datos entrantes, se verifica que resulten completos de acuerdo al protocolo de etiquetas y se envían al decodificador. En caso de no estar completos, la rutina espera nueva información para poder completarlos.

2.2.2.4. Decodificación de datos

Todos los paquetes recibidos de la comunicación entrante deben estar completos y en orden cronológico gracias al protocolo de comunicación, por lo que la primera tarea de esta rutina es crear una lista con los paquetes para poder decodificarlos individualmente. Cada paquete contiene la señal de control, el fondo de escala activo y los datos de aceleración para un momento definido en los tres ejes espaciales. Se analiza el contenido de esta lista iterativamente. Cada paquete se decodifica utilizando la etiqueta de separación de datos. Así, por cada paquete, se recupera la señal de control del led indicador, el fondo de escala activo y los tres valores de aceleración para cada eje espacial. Con los valores de la señal de control se notifica al usuario del estado del sistema. De manera análoga se notifica al usuario del valor del fondo de escala activo. Los valores de aceleración son agregados al archivo creado previamente y enviados a la rutina grafica para su representación visual.

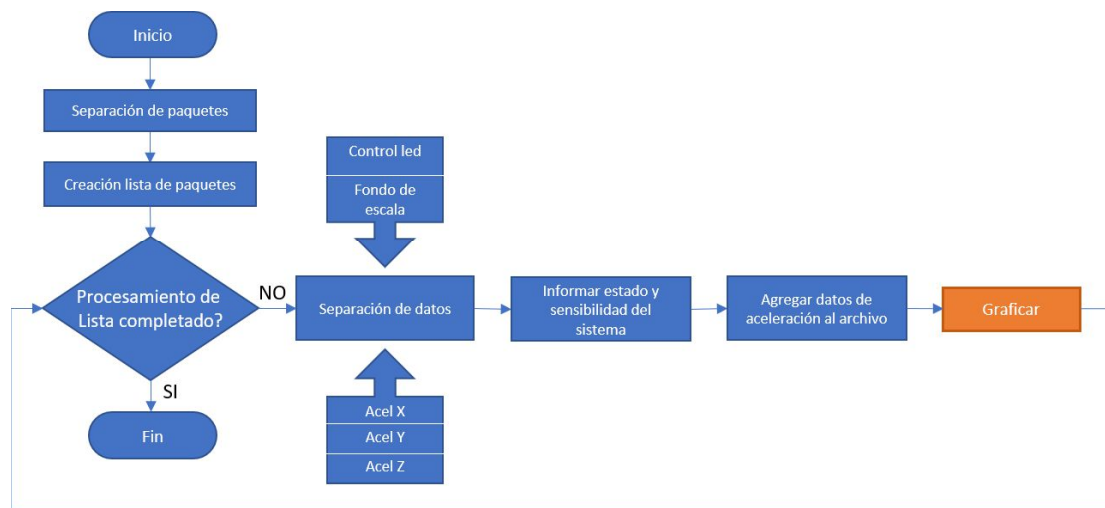


Fig. 16: Diagrama de bloques de la rutina decodificación de datos. Al ingresar un dato de entrada, primero se lo separa en paquetes y se forma una lista. Dicha lista se analiza en forma iterativa. De cada paquete se extrae información del estado actual del sistema de adquisición y los datos de aceleración. Los datos de estado se informan, los de aceleración se guardan en un archivo interno y luego se muestran gráficamente.

2.2.2.5. Gráfico en tiempo real

Esta rutina toma los datos decodificados y crea dos vectores con ellos. En uno acumula la totalidad de los datos, para al finalizar la adquisición mostrarlos en pantalla. El otro vector tiene un largo definido. Al alcanzar el máximo de su capacidad, se actualiza con información nueva desplazando la información vieja. Al mostrar este vector en pantalla se logra un efecto de desplazamiento muy suave.

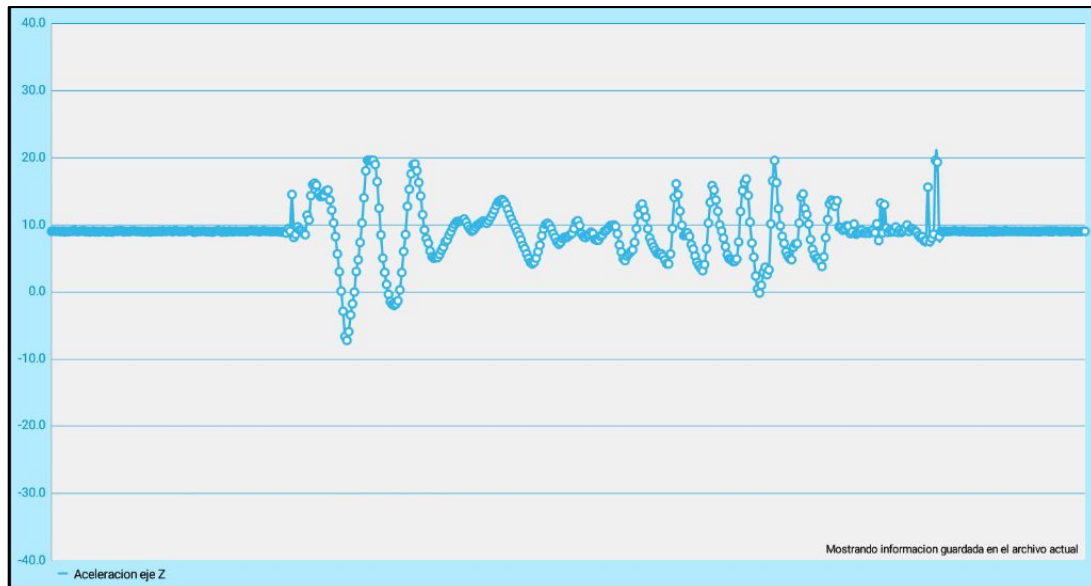


Fig. 17: Ventana gráfica: aquí se muestran los datos adquiridos y decodificados por el sistema en tiempo real, progresivamente a medida que llegan al dispositivo en forma de ventana deslizante. Al finalizar la adquisición muestra la totalidad de los datos adquiridos. Además, la ventana permite hacer zoom en todo momento.

2.2.3. Versiones desarrolladas

Acquisition Home es una versión que responde a la necesidad del profesional de tener noción del estado del paciente en su casa, para por ejemplo hacer un mejor seguimiento del tratamiento. En esta versión la única actividad mostrada al usuario es la principal; los permisos y la comunicación se establecen en segundo plano al iniciarse la *App*. Una vez establecida correctamente la comunicación con la pulsera predefinida se muestra la actividad principal, la cual se encuentra dividida en dos sectores sin permitir modificar ningún parámetro de la adquisición. El primer sector cuenta con cuatro botones. Este diseño responde a la necesidad de adaptar la aplicación para el uso de personas con motricidad fina reducida. Para esto se dividió la sección en cuatro cuadrantes principales, considerando que la interfaz sea fácil de utilizar aún en dispositivos con pantallas pequeñas. La idea de mostrar imágenes explicativas en lugar de texto también responde a la misma necesidad de facilitar el uso a cuidadores con poca instrucción o personas con diferente grado de discapacidad. Cada uno de estos cuatro botones tiene como función iniciar y detener la adquisición de la evaluación predefinida para él. Si no se detiene, la adquisición dura diez segundos y finaliza. Al finalizar ese proceso se muestran los datos en la ventana gráfica y el botón cambia a verde para señalar al usuario que debe seguir a la siguiente evaluación.

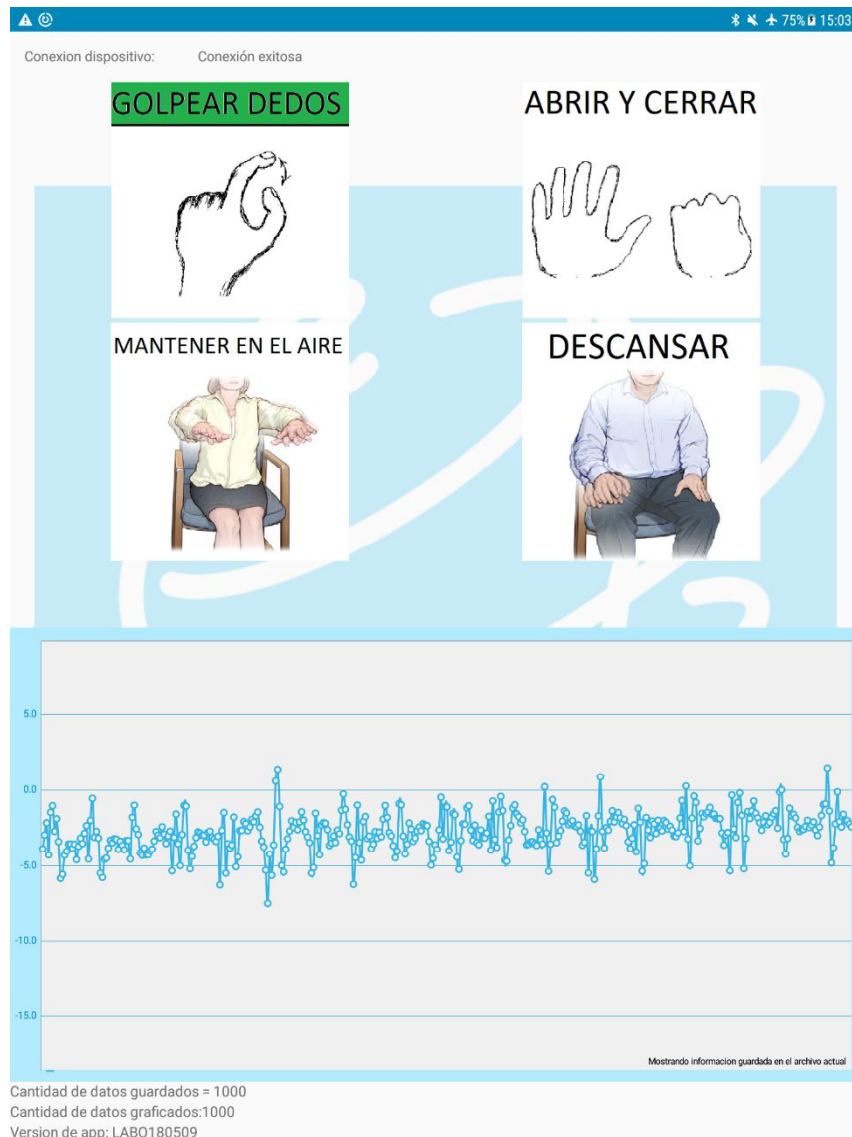


Fig. 18: Interfaz de la actividad principal de la App HOME PD. En la región superior se observa el estado de conexión y cuatro botones con instrucciones. En la parte inferior se muestra una ventana gráfica para ver la adquisición de uno de los ejes en tiempo real.

Acquisition CX es una versión optimizada para evaluaciones prolongadas. Cuenta con una interfaz similar a *Acquisition PD*, pero las evaluaciones a elegir no pertenecen a una escala estandarizada. En su lugar permite seleccionar el hemisferio donde se está haciendo la estimulación. Además, tiene banderas personalizadas útiles para señalar los eventos propios de la cirugía. Por ejemplo: para marcar el inicio y pausa en la estimulación, un cambio en los parámetros de estimulación o una intervención externa en el movimiento del paciente.



Fig. 19: Interfaz de la actividad principal de la App Acquisition CX. En la región superior se puede ver el sector de prueba de conexión. En la sección media se ingresan los parámetros de adquisición: un slider para seleccionar el tiempo máximo de grabado, un campo donde se ingresa el nombre del sujeto y un menú deslizable donde se elige el hemisferio bajo estimulación. Luego se encuentran los botones de control de grabación, para crear el archivo de nueva medición y los botones de grabar y no grabar. Los botones de banderas permiten señalar eventos, como el inicio de la estimulación, algún cambio en los parámetros de la misma o una intervención externa.

2.3. Normativa aplicable

Si bien el desarrollo actual del sistema es una prueba de concepto, se plantea normativa aplicable a un producto médico de tales características.

Ley 16463/64 Medicamentos

La ley de Medicamentos establece la regulación de importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Ley 26906/13

La ley de régimen de trazabilidad para productos médicos y verificación de aptitud técnica de los productos médicos activos de salud en uso establece: la clasificación, identificación, habilitación de productos médicos y excepción por garantía; los requisitos del certificado de habilitación de producto médico, la vigencia y renovación de estos. También establece necesario el registro y vigilancia del producto médico, las aptitudes del responsable para todo servicio de tecnología médica, las funciones de la autoridad de aplicación y las responsabilidades de los fabricantes.

Ley 24240/93

La ley de Defensa del consumidor establece la garantía de la seguridad de consumidores o usuarios cuando las cosas o servicios puedan suponer riesgo para la salud o integridad física de los mismos. También declara obligatorio asegurar servicio técnico adecuado y suministro de repuestos durante la vida útil del mismo.

Ley 19587

La ley de Seguridad e Higiene dicta las condiciones de seguridad e higiene que se deben cumplir en todo ambiente laboral. El objetivo de esta ley es proteger y preservar a los trabajadores. Así disminuir los incidentes, accidentes y enfermedades en el trabajo, aislando los riesgos y sus factores más determinantes. Se comprenderán las normas siendo la empresa con fines de lucro o no.

Ley 24557

La ley de riesgos del trabajo establece objetivos y ámbito de aplicación para la prevención de riesgos en el trabajo. Plantea contingencias y situaciones cubiertas, prestaciones dinerarias y en especie. Determina existencia y revisión de incapacidades. Establece régimen financiero, gestión de las prestaciones, derechos, deberes y prohibiciones, fondos de garantía y de reserva. Entes de Regulación y Supervisión. Responsabilidad Civil del Empleador. Órgano Tripartito de Participación. Normas Generales y Complementarias. Disposiciones Finales.

Disposición ANMAT 1285/04

La disposición ANMAT 1285 del año 2004 es necesaria para la comercialización de productos médicos en Argentina. Esta aprueba el "Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos"(Res 40/00).

Disposición ANMAT 727/13

La disposición ANMAT 727 del año 2013 establece los requisitos de inscripción de Productos Médicos en el Registro de Productores y Productos de Tecnología Médica.

Disposición ANMAT 2319/02

La disposición ANMAT 2319 del año 2002 es el reglamento técnico relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos.

Disposición ANMAT 2318/02

ANMAT establece en la disposición 2318 año 2002 los procedimientos para el registro de productos médicos, clasificación, conformidad de información.

Según las reglas de clasificación de esta disposición, el presente producto médico es de Clase I, ya que es un producto médico no invasivo y no está destinado a:

- La conducción o almacenamiento de sangre, fluidos o tejidos corporales, líquidos o gases destinados a una perfusión, administración o introducción en el cuerpo.
- Modificar la composición biológica o química de la sangre, de otros fluidos corporales o de otros líquidos destinados a introducirse en el cuerpo.
- Entrar en contacto con la piel lesionada.

Además, es un producto médico activo que no está destinado a administrar o intercambiar energía con el cuerpo humano, ni a administrar medicamentos, líquidos corporales u otras sustancias al organismo, o a extraerlos del mismo.

Disposición ANMAT 3266/13

Las Buenas Prácticas de Fabricación de equipos médicos son un concepto interrelacionado con gestión de calidad. La disposición 3266 año 2013 establece requisitos respecto a los procedimientos para reglamentar un servicio de gestión de calidad de manera eficaz. Además, establece requisitos para la responsabilidad gerencial, el personal, la gestión de riesgo y el control de compras.

Guía de buenas prácticas de diseño INTI

Establece conceptos y herramientas para la gestión del diseño y desarrollo de productos en general.

ISO 14971/09 Análisis de riesgo

Esta norma lista los estándares para la aplicación de gestión de riesgo en productos médicos y establece los requisitos la gestión de riesgos para determinar la seguridad de un producto médico a cumplir por el fabricante durante toda la vida útil del mismo.

ISO 13485/00 Sistema de gestión de calidad

Describe los requisitos de sistemas de gestión de calidad aplicable a el diseño y manufactura de productos médicos. Última versión de 2016.

IEC 60601-I – IRAM 4220

La norma IEC60601-I – IRAM 4220-I, es la norma de referencia para la realización de ensayos de tipo seguridad eléctrica de productos médicos.

IEC 60529

La norma IEC 60529 establece cómo clasificar los grados de protección proporcionados por el contenedor que resguarda materiales eléctricos de su equipo.

Resolución 40/00

Reglamento técnico MERCOSUR de registro de productos médicos. Aplica a los fabricantes e importadores de productos médicos que forman parte del Mercosur, y en ella se detalla que equipos y bajo que condición deben ser registrados. El organismo que se encargará de revisar el cumplimiento de dicha normativa es ANMAT (Argentina).

ISO 10993-1

Evaluación biológica de productos médicos parte I: evaluación y pruebas considerando gestión de riesgo. Especifica los principios para evaluar productos médicos basándose en riesgo biológico. Dicta las categorías de los productos médicos basándose en la naturaleza de ellos y la duración de contacto con el cuerpo.

IEC 60601-I-2

Requisitos generales de seguridad básica y funcionamiento esencial. Norma colateral: Compatibilidad electromagnética.

IEC 60601-I-6

Requisitos generales de seguridad básica y funcionamiento esencial. Norma colateral: Aptitud de uso. Proporciona los lineamientos generales para que la *usabilidad* pueda lograrse y ponerla a prueba.

IEC 60601-I-8

Requisitos generales de seguridad básica y funcionamiento esencial. Norma colateral: Requisitos generales, pruebas y guías para sistemas de alarma en productos médicos.

IEC 60601-1-11

Requisitos generales de seguridad básica y funcionamiento esencial. Norma colateral: Requisitos para productos médicos y sistemas médicos eléctricos utilizados en el entorno de atención médica domiciliaria.

ISO/IEC 25010

Sistema e ingeniería de software. Requisitos de calidad y evaluación.

ISO 31000

Gestión de riesgo. Principios y directrices en el nivel estratégico y operativo. Última versión 2009.

IEC 62353

Ensayos recurrentes y post reparación de equipamiento médico activo. Última versión 2014.

IEC 62304

Gestión del software en equipamiento médico activo. Última versión en 2015.

3. Ensayo clínico

Como se estableció en la introducción de este informe, el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es fundamentalmente clínico y la validez de su resultado depende de la habilidad y experiencia del médico especialista que lo realiza. Para lograr una buena interpretación del estado de la persona el profesional utiliza escalas estandarizadas que permiten cuantificar subjetivamente distintos aspectos del cuadro de la persona. En este proyecto se utilizaron señales de acelerometría provenientes de dos fuentes: señales de pacientes ambulatorios del Instituto FLENI y señales intraquirúrgicas registradas en el estudio de [72].

Las señales ambulatorias fueron registradas con el sistema de adquisición con el sistema descrito en la sección [Sistema de adquisición y procesamiento](#) durante la evaluación de test de levodopa en el instituto para investigaciones neurológicas Raúl Carrea (FLENI). Los test de levodopa se utilizan para evaluar los cambios sintomáticos luego de una dosis de esta medicación. La escala MDS-UPDRS fue validada para este uso en el estudio [73]. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el ensayo fue aprobado por el comité de ética local (FLENI) siguiendo las normas de la declaración de Helsinki. Todos los pacientes fueron seleccionados secuencialmente del test de levodopa realizado en FLENI y evaluados sin el efecto de ningún tratamiento farmacológico (estado OFF). Este estudio es realizado para control del tratamiento de su enfermedad y no fue indicado nunca con fines de investigación. Todas las intervenciones realizadas al paciente fueron indicadas con criterio clínico, no con fines de investigación.

El test de levodopa es útil tanto para caracterizar los signos motores de los pacientes con enfermedad de Parkinson, como para la evaluación de la respuesta a esta medicación en pacientes con parkinsonismos de causa incierta. Para realizar el test los pacientes concurren en ayunas, realizada una preparación de dos días previos con un antiemético oral y luego de una noche sin medicación. Retirar esta medicación tiene como objetivo poner en evidencia los síntomas motores como parkinsonismos y temblor. Utilizando una escala de disquinesias y la escala MDS-UPDRS-III, se evalúa el estado del paciente en el momento previo a la aplicación (registro basal estado OFF). A continuación, se administra una dosis oral de levodopa y luego se evalúa al paciente nuevamente a intervalos regulares de 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, etc. a criterio del especialista. El test se considera positivo si el puntaje de la escala disminuye más de un 30% respecto al puntaje basal de MDS-UPDRS-III.

El sistema desarrollado fue utilizado durante la rutina de consulta de los pacientes, buscando minimizar las posibles perturbaciones a la ejecución usual de la misma. La pulsera se ubicó en la muñeca del paciente para todas las evaluaciones, midiendo la aceleración del brazo tanto en las evaluaciones de la escala para miembros superiores como inferiores. El protocolo clínico tuvo un diseño doble ciego; el investigador pudo observar la señal de aceleración durante el estudio, mientras que el médico especialista no. El propósito de este diseño fue no afectar la evaluación clínica del paciente al mirar la señal medida. Se consideraron dos grupos e independientes entre sí (ver tabla 3). Un grupo de sujetos control de edades similares a los pacientes ($n=10$; 7 hombres y 3 mujeres; edad = 58.45 ± 6.45), y un grupo de pacientes parkinsonianos ($n=11$; 7 hombres y 4 mujeres; edad = 62.13 ± 3.56). Cabe destacar que el grupo de pacientes incluyó casos representando los dos subgrupos principales de enfermedad de Parkinson; 4 pacientes rígidos y 8 pacientes con temblor. Ambos grupos fueron evaluados de la misma manera, aplicando una versión reducida de la escala MDF-UPDRS-III (ver figura 3), porque esta incluye también las evaluaciones de rigidez que fueron excluidas de este análisis.

	Grupo	
	Control	Enfermedad de Parkinson
Cantidad	10	11 (temblor $n = 7$; rigidez $n = 4$)
Género	F = 3; M = 7	F = 4 (temblor $n = 1$; rigidez $n = 3$); M = 7 (temblor $n = 6$; rigidez $n = 1$)
Edad	58.45 ± 6.45	62.13 ± 3.56
MDS-UPDRS-III	No aplica	34 ± 9.16
LIR	18.73 ± 5.46	12.51 ± 8.39

Tabla 3: Datos poblacionales de los pacientes participantes en el ensayo clínico de señales ambulatorias.

Las señales intraquirúrgicas fueron obtenidas y procesadas como parte de un proyecto de colaboración entre UNSAM y la Universidad de Artes y Ciencias Aplicadas del Noroeste Suiza (FHNW), en su Escuela de Ciencias de la Vida (HLS). En el laboratorio del Instituto de Tecnologías Médicas y Analíticas al que fui invitado a trabajar buscaban cuantificar las señales de temblor en pacientes con Parkinson adquiridas durante la implantación de dispositivos de estimulación cerebral profunda [74], [75] y evaluar cambios en estas señales para mejorar la eficiencia de la cirugía y tratamiento. Este segundo grupo de señales fueron adquiridas con un sistema comercial en el estudio realizado por Shah et al. [72] como se describe a continuación.

Para la adquisición de las señales se utilizó una plaqueta con sensores de aceleración en los 3 ejes disponible en el mercado (STEVAL-MKI022VI, I ST Micro, Ginebra, Suiza), con una tasa de muestreo de 400 Hz y un rango de 8 g. Para facilitar su uso en el quirófano, se colocó en un estuche, no conductor de plástico impreso (FullCure 830 Vero White, Stratasys, Eden Prairie, EE. UU.) que se puede acoplar a la muñeca del paciente con una cinta de abrojo. La plaqueta de evaluación fue conectada y alimentada con una notebook a través de conexión USB. Para la grabación de los datos se utilizó una aplicación para computadora (LemurDBS) desarrollada en el laboratorio en lenguaje Java (Oracle Corporation, California, USA). El software puede adaptarse para operaciones individuales al proporcionar ciertos detalles de la operación, como el número de trayectorias o el número de posiciones en las que se realizarían las pruebas de estimulación. La información a obtener intraoperatoriamente, por ejemplo, la posición y amplitud de la estimulación de prueba, cualquier efecto secundario observado y las amplitudes de umbral que surgieran, se pueden introducir manualmente. Durante el registro, los datos de aceleración y los parámetros extraídos (para más detalles, consulte la sección de análisis de datos) se visualizan *online* para verificar el correcto funcionamiento del sistema e identificar cualquier fluctuación del temblor de la línea base de preestimulación. Todos los datos se fueron almacenados para su análisis fuera de línea.

La evaluación cuantitativa de cambios en el temblor fue realizada durante las implantaciones de DBS de 15 pacientes en dos centros médicos, 9 en el Centro 1 (University Hospital in Clermont Ferrand, France) y 6 en el Centro 2 (Inselspital in Bern, Switzerland). Todos los pacientes eran buenos candidatos para DBS de acuerdo con las directrices internacionales [76] y dieron consentimiento informado por escrito antes de la cirugía. Además, los procedimientos experimentales fueron aprobados por Comité de Ética de las respectivas instituciones. (Centro 1: 2011-A00774-37 / AU905; Centro 2: 2365: estudio multicéntrico junto con el Hospital Universitario de Basilea).

4. Análisis de señales

El análisis de las señales de acelerometría obtenidas se enfocó en discriminar movimiento normal de patológico.

4.1. Diagnóstico cuantitativo: señales ambulatorias

Las señales analizadas en esta sección comprenden dos conjuntos de datos de aceleración lineal para las evaluaciones descritas en la sección *Ensayo clínico* de este informe. Todos los conjuntos de datos fueron adquiridos con el sistema descrito en la sección *Desarrollo del sistema de adquisición y procesamiento*. El objetivo de este análisis era encontrar un parámetro objetivo que permitiera discriminar entre las poblaciones del ensayo, por lo que se utilizaron diversas herramientas de análisis que serán explicadas a continuación.

De manera arbitraria se seleccionaron para el análisis las señales de la evaluación *finger tapping* de pacientes en estado off de medicación y controles. El análisis del resto de las evaluaciones quedó porstergado para un trabajo futuro debido a los buenos resultados obtenidos con la evaluación elegida. Todo el procesamiento de las señales se realizó de manera *offline*, en MATLAB (Mathwork Inc. Massachusetts, USA). Se analizaron las señales con gráficos de recurrencia en el dominio temporal y espectros de potencias en el dominio frecuencial.

4.1.1. Acondicionamiento de las muestras

El acondicionamiento de las muestras se realiza para preparar las señales para su análisis. La duración del proceso de adquisición no es el mismo para todos los pacientes y no en todas las evaluaciones existen perturbaciones externas. Por esto las señales deben ser adecuadas para procesarlas en la siguiente etapa (ver figura 20).



Fig. 20: Diagrama en bloques de la rutina acondicionamiento de señales. Al importar un archivo previamente generado por el sistema de adquisición y procesamiento se discriminan los datos y se guardan en una matriz. Los datos de aceleración incluyen la señalización de eventos, por lo que se extraen. Utilizando esta información se procede a la selección y recorte de las señales, para luego remover la gravedad utilizando un filtro pasa altos. Como último paso se combina la información de las señales en una aceleración promedio.

El primer paso fue importar los datos de los archivos generados por la app *Acquisition PD* descrita en el capítulo anterior. Así se obtuvieron las tres señales de aceleración en función del tiempo (ver figura 21), el nombre del sujeto en estudio y el nombre de la evaluación. Luego se extrajeron las señalizaciones de eventos contenidas en las señales. Con dicha información se procedió a recortar la señal, seleccionando manualmente en una ventana gráfica el segmento de señal a conservar teniendo en cuenta las señalizaciones de comienzo de evaluación (el algoritmo detecta si el largo de la muestra seleccionado es el requerido, en este caso 5 segundos). Ocasionalmente el sujeto de estudio no inicia el ejercicio a evaluar adecuadamente. Debido a esto se implementaron las banderas señalando donde empieza la evaluación clínica. La siguiente etapa del algoritmo muestra en el gráfico de la señal promediada las banderas (señalizaciones de eventos), y permite elegir el rango de la señal a recortar para su posterior procesamiento. Dicho rango es elegido por una persona capacitada en análisis de señales. Debido a que la acción de la gravedad tiene una influencia constante en los tres ejes, se procedió a diseñar y aplicar un filtro pasa altos (ver figura 22) para remover esa componente continua. El siguiente paso fue encontrar una magnitud que represente la información adquirida de los tres ejes espaciales. Se eligió utilizar la media aritmética con la intención de que la señal resultante tuviera la información de la aceleración lineal de los tres ejes, como se muestra en el ejemplo de la figura 23. Si bien algunos estudios indican que las señales de aceleración tomadas en pacientes con enfermedad de Parkinson muestran una componente frecuencial dominante en sus espectros de potencia entre 3 Hz y 12 Hz [77], no se aplicó un filtro pasa bajos a las señales ya que algunos de los métodos utilizados pueden extraer información en escalas temporales muy distintas de la frecuencia fundamental del sistema [78].

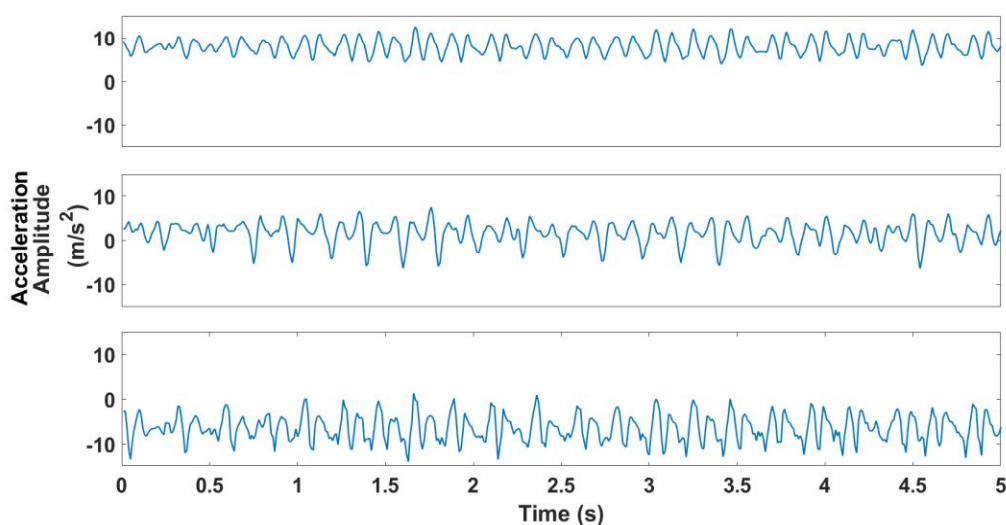


Fig. 21: Señales acelerométricas para un sujeto perteneciente al grupo control realizando la evaluación *finger tapping*. En la ventana superior aceleración del eje *x*, en la ventana media aceleración del eje *y*, en la ventana inferior aceleración del eje *z*.

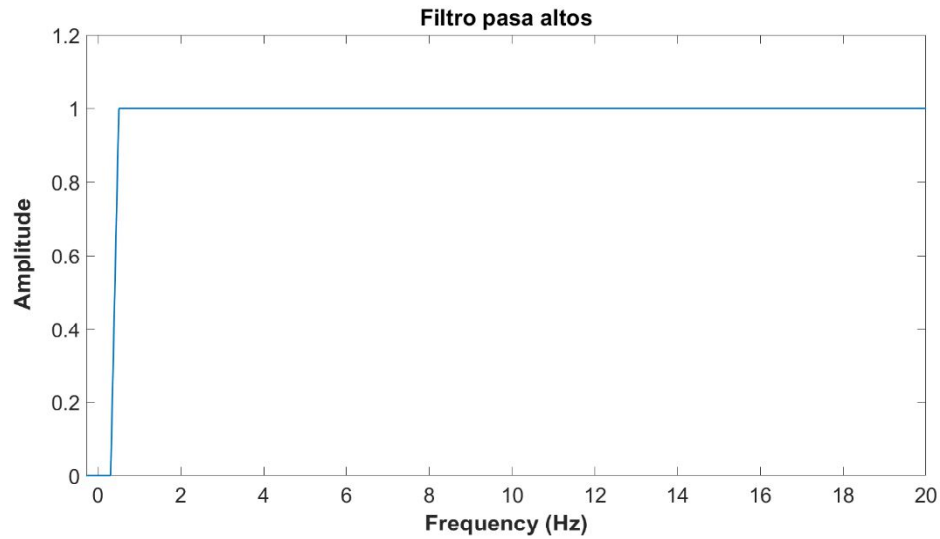


Fig. 22: Representación en espacio de frecuencias del filtro diseñado para remover la señal de la gravedad.

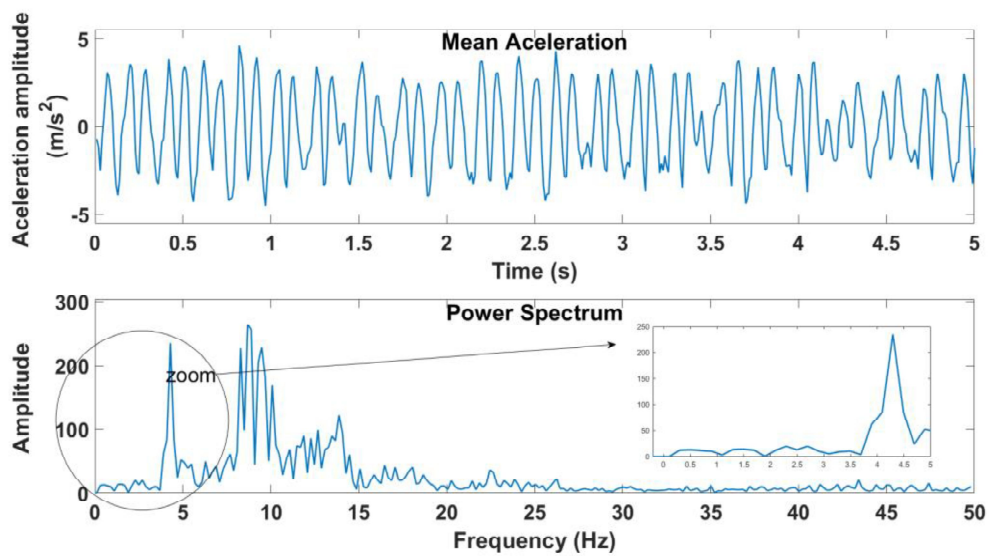


Fig. 23: En la ventana superior se muestra la señal promediada luego de remover la influencia de la gravedad. En la ventana inferior se muestra el valor absoluto de la transformada de Fourier de la señal mostrada en la ventana superior. En el inset se puede observar un zoom de las primeras componentes frecuenciales y cómo la componente de continua no aparece luego de aplicar el filtro diseñado.

4.1.2. Métodos de análisis

4.1.2.1. Gráfico de recurrencia

Para analizar las características temporales de las señales, incluyendo la presencia o ausencia de tendencias no estacionarias (*trending*) y patrones temporales complejos, se utilizaron gráficos de recurrencia. Los procesos naturales pueden tener un comportamiento recurrente distintivo (como ser los ciclos de temporada) o pueden tener ciclos irregulares (como las oscilaciones del Niño o la Niña). Según el teorema de recurrencia de Poincaré [79], la recurrencia de los estados es una propiedad fundamental de los sistemas determinísticos y es típico en sistemas no lineales. Un diagrama de recurrencia es una herramienta que muestra gráficamente este comportamiento cíclico que puede tener el sistema en estudio. Para cada instante, muestra los momentos en los que la trayectoria del diagrama de fases pasa casi por el mismo lugar. Es decir, un gráfico que muestra $\vec{x}(i) \approx \vec{x}(j)$, donde i es el eje de abscisas y j el de ordenadas.[80], [81]. Una recurrencia queda definida entonces como el instante en que la trayectoria regresa a un lugar en el que ya estuvo, y el gráfico de recurrencia representa la colección de pares de instantes en los que la trayectoria pasa por el mismo lugar. Para crear este gráfico entonces se toma por ej. $\vec{x}(i)$ como la ubicación de la trayectoria en el momento i y se cuenta como recurrencia cualquier momento que la trayectoria se acerca lo suficiente. Dicho de otra manera, se compara la distancia entre ese lugar de referencia y la trayectoria para todos los instantes de la señal (ver figura 24).

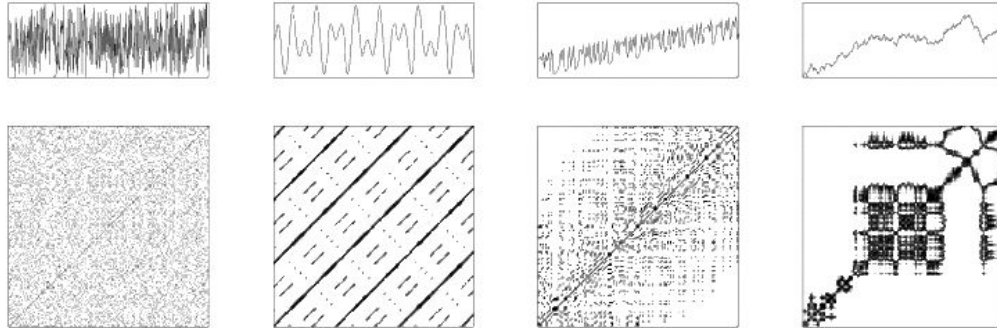


Fig. 24: Tomada de <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35311862>. Ejemplos típicos de gráficos de recurrencia. La fila de arriba corresponde a las señales de muestra en función del tiempo, la fila de abajo corresponde a los gráficos de recurrencia de las mismas. De izquierda a derecha se muestran: ruido blanco (información no correlacionada), señal armónica con dos frecuencias, información caótica con tendencia lineal, y datos de un proceso autorregresivo.

4.1.2.2. Espectro de potencias

Se analizaron los componentes frecuenciales de las señales de acelerometría calculando espectros de potencias. El espectro de potencias (PS) fue calculado como el módulo de la transformada de Fourier de la señal promediada utilizando el algoritmo de *Fast Fourier Transform* (FFT). Luego a cada espectro se le aplicó un filtro pasabajo tipo *moving average*, el cual calcula el promedio de la señal en ventanas de ancho fijo. En particular se eligió el diez por ciento de la señal como ancho para ella (ya que todas las señales se acondicionaban al mismo largo, el filtro se aplicó siempre a la misma frecuencia). Esto permite ver fácilmente los cambios en la pendiente del PS generando una nueva función espectro de potencias suavizado (PSS). A continuación, se graficó el PSS en escala doble logarítmica para su análisis de ley de potencia.

Las leyes de potencia son importantes porque revelan regularidades en ciertas propiedades de los sistemas complejos. Generalmente los sistemas complejos tienen propiedades donde los cambios entre fenómenos a distintas escalas son independientes de la escala particular que se está observando. Este tipo de comportamiento se observa en sistemas con múltiples lazos de control anidados, como los sistemas fisiológicos [82], [83]. Una ley de potencia puede convertirse en una relación lineal si se grafican las variables en ejes logarítmicos. Por lo tanto, al graficar dos cantidades de esa manera, se puede apreciar si tienen una relación de ley de potencias extrayendo el exponente como pendiente de la región lineal con un método de linealización [82], [84]–[86]. Este método de análisis se basa en el post-procesamiento del espectro de potencias de la señal. Al graficarlo en escala doble logarítmica se puede apreciar la relación de las variables entre escalas, es decir la ley de potencias del sistema.

El método **rango invariable lineal** para análisis de acelerometría desarrollado en este proyecto (LIR) consiste en buscar la regresión lineal más larga de la función PSS maximizando el coeficiente de regresión cuadrática (R^2). Para esto es necesario calcular la regresión lineal entre dos puntos encontrados manualmente, buscando de manera iterativa el rango lineal más largo posible maximizando el R^2 . (ver diagrama en bloques del algoritmo en la figura 25). La calidad de la regresión lineal puede analizarse en base al R^2 [87]. El R^2 predice que tan bueno es el ajuste, con un valor ideal de 1, razón por la que se maximizó este coeficiente a la hora de seleccionar posible candidato. Resultados con un valor de ajuste $R^2 < 0.7$ fueron descartados.

Utilizando herramientas de análisis estadístico en OriginPro 8.0 (OriginLab corp. Massachusetts, USA) se compararon las pendientes y LIR obtenidas para los distintos grupos clínicos. La significancia estadística fue evaluada con el test no paramétrico Kolmogorov-Smirnov.

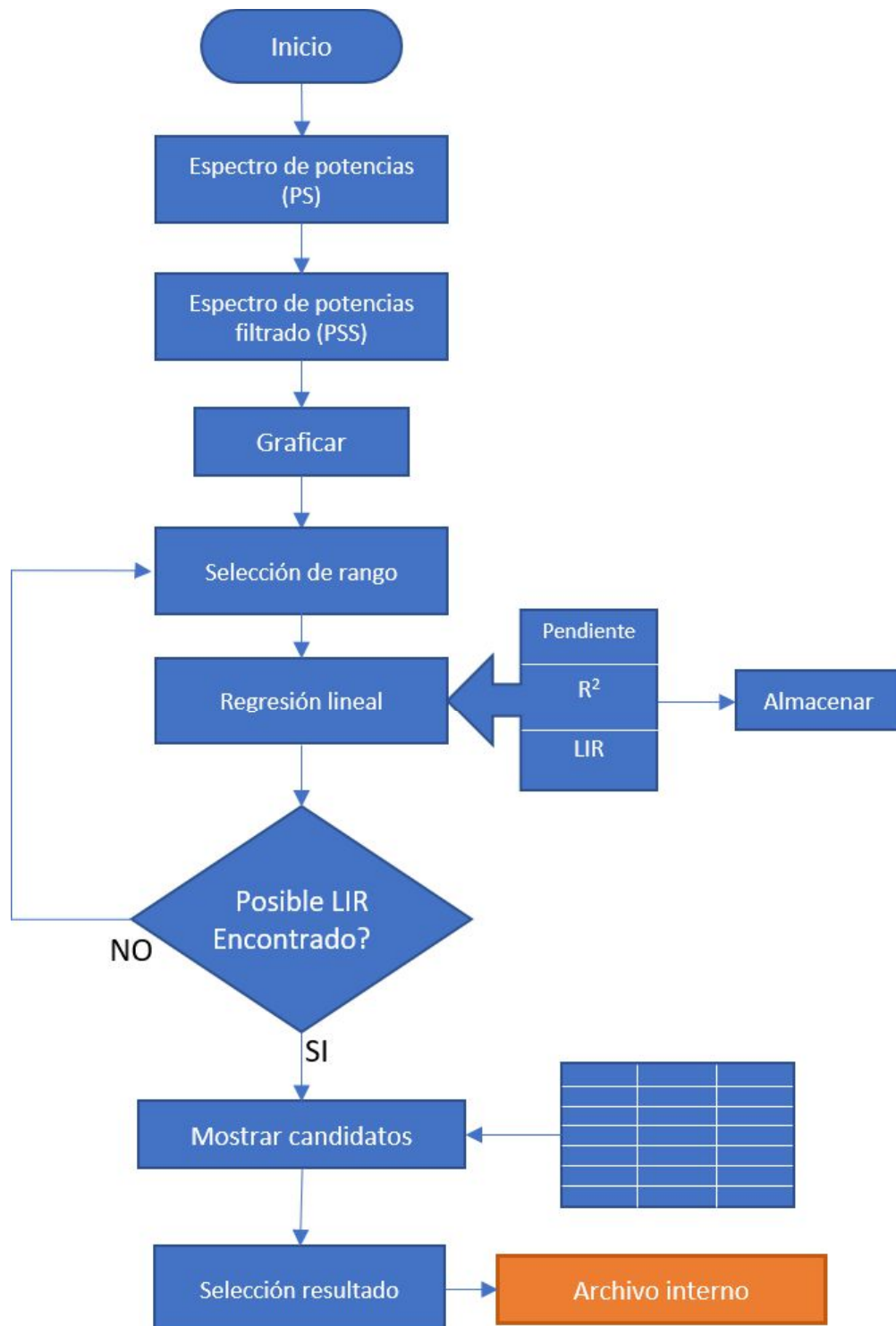


Fig. 25: Diagrama en bloques de la rutina para la obtención de LIR. Partiendo de la señal acondicionada, se calcula el espectro de potencias y su suavizado utilizando un filtro pasa bajo de tipo moving average. Se calcula la regresión lineal en un rango frecuencial elegido por el operador y se muestran los parámetros extraídos de ella: la pendiente, el coeficiente de regresión lineal (R^2) y el rango de frecuencias (LIR) correspondiente. Estos datos son almacenados en una matriz. Se repite el proceso hasta encontrar suficientes LIR para poder evaluar cual es la mejor entre todos los candidatos. Finalmente, se elige la mayor LIR considerando maximizar el R^2 .

4.2. Diagnóstico cuantitativo: señales intraquirúrgicas

A pesar de que la estimulación cerebral profunda es un procedimiento quirúrgico aceptado para reducir los síntomas motores en trastornos del movimiento, [74], los métodos para evaluar los resultados de este procedimiento (su eficacia) siguen dependiendo de la experiencia y habilidad del experto que la realiza, lo cual puede resultar en un déficit en el tratamiento. Cuantificar el movimiento es una solución novedosa para medir objetivamente el temblor durante la cirugía de DBS.

En esta sección se muestran nuevas herramientas usadas para calcular *parámetros* objetivos, cuantificando el temblor en series de datos de aceleración adquiridos durante la cirugía de implantación DBS en pacientes con temblor. Los datos fueron previamente adquiridos en el estudio realizado por Shah et al. [72].

Como se mencionó anteriormente, en este trabajo sólo fueron analizadas las señales con temblor de los pacientes bajo cirugía de implantación de DBS. Por cada paciente se disponía de series de datos para distintas posiciones anatómicas y energía de estimulación. El análisis de las señales se hizo en MATLAB (Mathwork Inc. Massachusetts, USA). De dicho análisis surgieron una serie de parámetros que se compararon con los mejores encontrados obtenidos por Shah et al.

4.2.1. Acondicionamiento de las muestras

Para este análisis se utilizó la misma técnica de acondicionamiento que en el estudio de Shah et al. [72]; de esta forma se pueden comparar los resultados obtenidos por los autores del mismo. Se eligió hacerlo de este modo pues se planteó comparar los parámetros hallados en ese estudio con los parámetros de salida de los procesamientos realizados con el método LIR. El primer paso fue calcular la amplitud para cada serie de datos combinando los datos de aceleración en los tres ejes espaciales al calcular el valor medio cuadrático como se muestra aquí:

$$A = \sqrt{AcelX^2 + AcelY^2 + AcelZ^2} \quad (1)$$

Los segmentos de señal que corresponden a las evaluaciones de rigidez fueron ignorados cuando fue necesario usando el mismo criterio que en [72].

Utilizando el mismo criterio que para el grupo de análisis de *señales clínicas* no se aplicó un filtro pasabajos. Se utilizó un filtro detrending para remover únicamente la influencia de la fuerza de gravedad. Para poder estimar los cambios en el temblor durante la cirugía de DBS al cambiar los niveles de estimulación (posición y energía) se procedió a analizar los datos de las señales trabajando con *ventanas* temporales. Se utilizaron *ventanas* rectangulares de 2 a 4 segundos sin superposición para crear porciones de la señal con igual cantidad de muestras. Nótese que la última *ventana* se descarta por no ser consistente en ese último aspecto (ver figura 26).

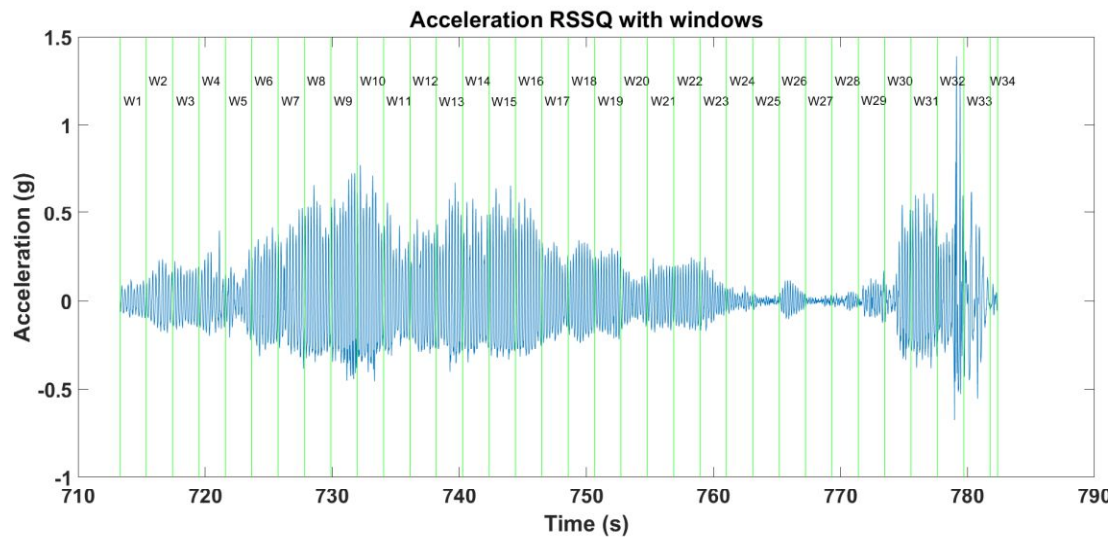


Fig. 26: Magnitud de aceleración de una serie de datos ejemplo dividida en porciones iguales con ventanas rectangulares. Se muestra en azul la señal de aceleración (información en los tres ejes) luego de aplicar el filtro para remover la influencia de la gravedad en función del tiempo. Se muestra en verde el ancho de las ventanas utilizadas

4.2.2. Métodos de análisis

Para el procesamiento de las señales se utilizaron métodos no lineales. Los primeros tres se basan en el postprocesamiento del espectro de potencias de la señal. El último se basa en la transformada de Huang- Hilbert.

El espectro de potencias (PS) fue calculado con el algoritmo de *Fast Fourier Transform* (FFT) para cada porción obtenida con las ventanas de la señal. Luego a cada espectro se le aplicó un filtro pasabajo tipo *moving average*, lo cual permite ver los cambios en la pendiente del PS y genera una nueva función espectro de potencias suavizado (PSS) (ver figura 27).

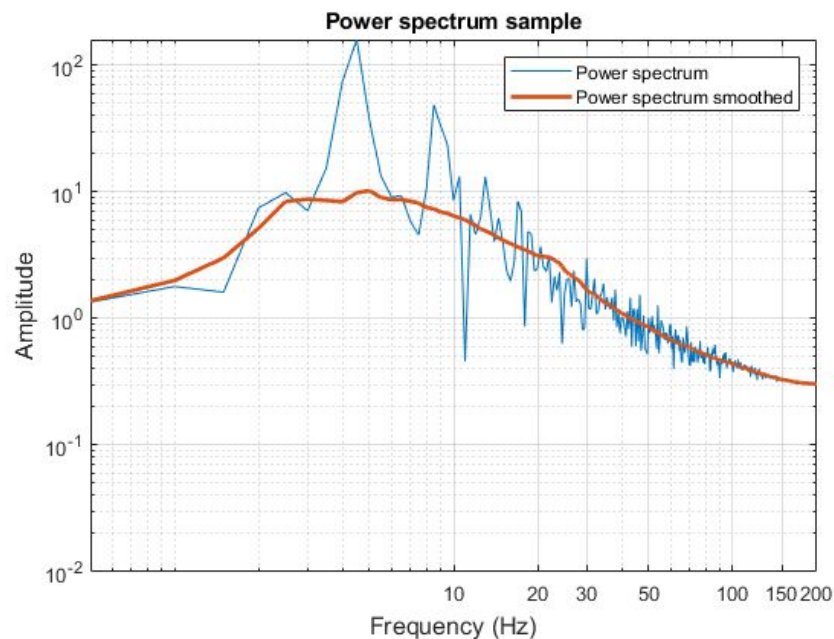


Fig. 27: Espectro de potencias en escala doble logarítmica. Calculado aplicando FFT a una porción que mostraba temblor de la señal mostrada en la figura 26.

4.2.2.1. Rango invariable lineal (LIR)

Como se explicó para el grupo de análisis previo, este método consiste en buscar el rango frecuencial de la regresión lineal más larga (LIR) de la función PSS maximizando el R^2 . Una vez halladas las regresiones se recuperan los rangos en frecuencia de las mismas para cada porción de la señal. Lamentablemente en este grupo de estudio los resultados no fueron favorables y hubo que implementar otros métodos.

4.2.2.2. Función pendiente

Este método consistía en considerar a la pendiente de diferentes regresiones lineales calculadas para los PSS como una función de la frecuencia. Es decir, una vez obtenido el PSS, se calculaban múltiples regresiones lineales para los valores de amplitud comprendidos entre puntos de frecuencia elegidos arbitrariamente (ver figura 28). Estos puntos eran los mismos para los análisis en todas las porciones de todos los sets de datos. Se definió entonces una función pendiente vs. frecuencia para cada porción de la señal. A estas nuevas funciones se les calculó la media, desviación estándar y varianza para ser usados como parámetros de salida del análisis.

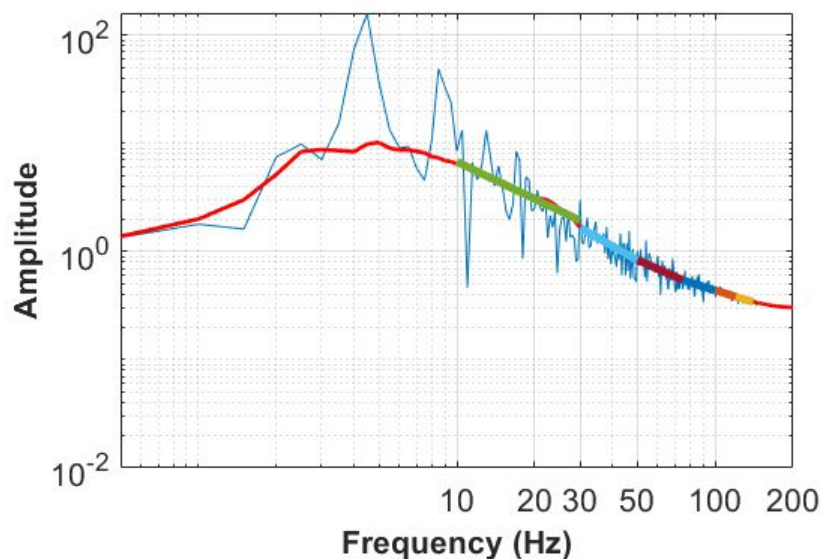


Fig. 28: Espectro de potencias y espectro de potencias suavizado calculados de una porción de la señal con temblor. Se muestran encima las regresiones lineales calculados entre pares de frecuencias fijos {[10 30], [30 50], [50 75], [75 100], [100 120], [120 140], [140 160]}.

4.2.2.3. Función ángulo

En forma análoga al método de *Función pendiente*, se calcularon regresiones lineales entre puntos fijos para cada porción de la señal estudiada. Luego, se calculó el ángulo comprendido entre regresiones lineales consecutivas para todas ellas. Se definió entonces una función ángulo vs. frecuencia para cada porción de la señal que cuantifica el cambio en las pendientes del PSS. A estas nuevas funciones se les calculó la media, desviación estándar y varianza para ser usados como parámetros de salida del análisis.

4.2.2.4. Momentos

Tratando a la PSS como una distribución de puntos, se calcularon la simetría y la curtosis a cada porción de la señal, usando dichos parámetros como cantidades.

4.2.2.5. Transformada Hilbert Huang

Este método consiste en dos pasos consecutivos: 1) La descomposición empírica en modos (EMD) y 2) el análisis espectral de Hilbert (HSA) como puede verse en [88]. La EMD permite representar cualquier señal en el tiempo como un conjunto de señales que representan modos de oscilaciones simples (IMF). Esto se hace a través de un proceso llamado *tamizado* (*sifting*) el cual es descrito en detalle en [89]. Luego se aplicó la transformada de Hilbert a cada IMF obtenido por EMD, de este surgen tres parámetros por cada IMF, la amplitud media, la frecuencia instantánea y la energía instantánea.

5. Resultados

5.1. Señales ambulatorias

En la figura 29 se observan resultados representativos del análisis frecuencial de las señales ambulatorias. El espectro de potencias se muestra en azul, el que se obtuvo aplicando la transformada rápida de Fourier (FFT) a la señal de aceleración promediada y filtrada (sección de 5 segundos, tomada a 100Hz). El LIR se calculó buscando manualmente el rango lineal más largo posible, maximizando al mismo tiempo el R^2 .

Se puede observar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.005$) en el LIR para el grupo de pacientes, lo cual puede vincularse al comportamiento de la respuesta del sistema mecánico. Es decir, al grado de control voluntario del sujeto sobre el movimiento efectuado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las pendientes. En la figura 30 se muestran las distribuciones de LIR para los grupos control y pacientes con enfermedad de Parkinson. En la figura 31 se puede observar la relación entre los parámetros LIR calculados y el UPDRS resultante de la evaluación clínica. En rojo se muestra un ajuste lineal de los puntos; se observa una correlación. Los gráficos de recurrencia son herramientas de análisis que reflejan variabilidad en el dominio temporal de sistemas dinámicos, dejando en evidencia comportamientos no estacionarios y oscilatorios cuando existen. En este caso se observan oscilaciones de baja frecuencia en la señal parkinsoniana (figura 32). Esto permite distinguir muy rápidamente movimiento patológico. Cabe destacar que este resultado se logra con tan sólo medio segundo de adquisición (50 muestras), sin embargo este método no es sensible, ya que estas modificaciones características no se observan en todos los pacientes.

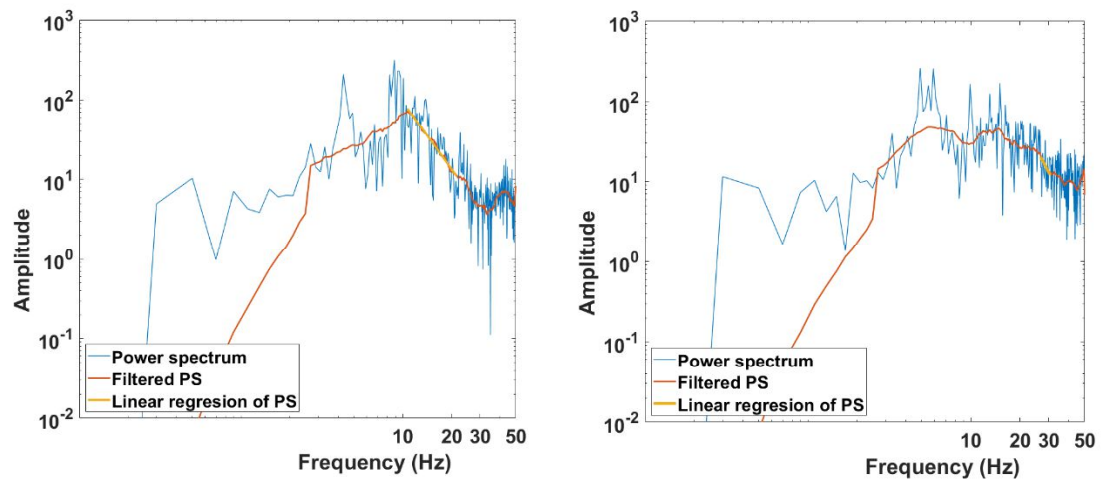


Fig. 29: Espectro de potencias, LIR. En la ventana izquierda: PS calculado para una persona del grupo control. En la ventana derecha: PS calculado para una persona del grupo pacientes (azul). PS en azul, PSS en rojo, regresión lineal en amarillo.

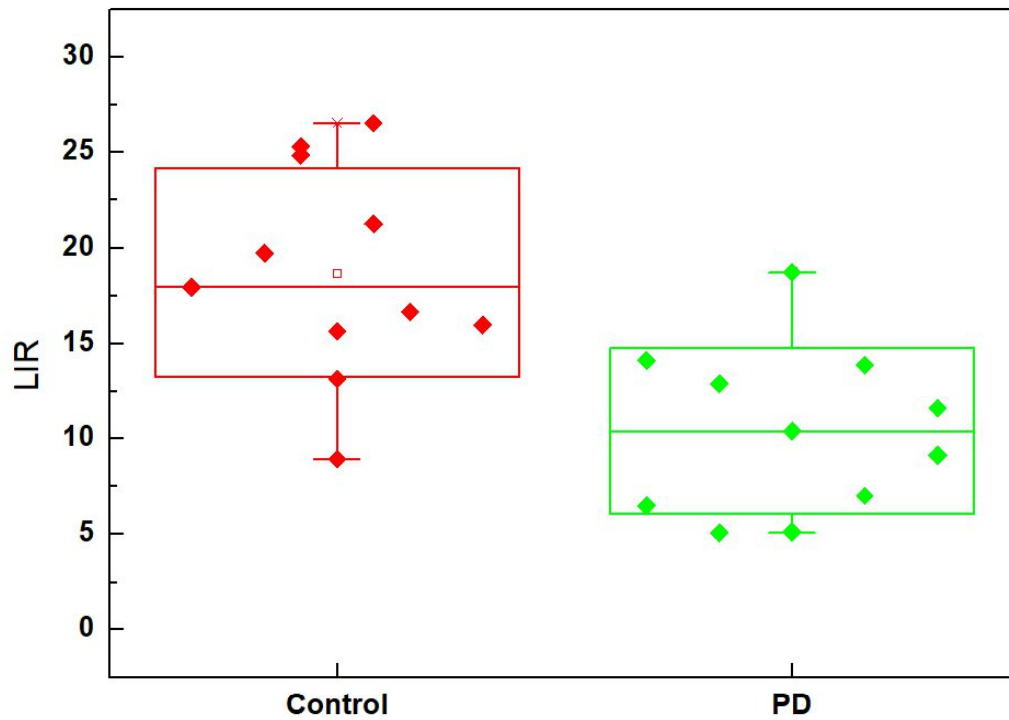


Fig. 30: Este gráfico de cajas muestra las diferencias de los LIR calculados para los grupos control y personas con enfermedad de Parkinson (Significancia estadística evaluada con la prueba no-paramétrica Kolmogórov-Smirnov ($p < 0,01$)). Las cajas muestran la desviación estándar y las barras el rango min – máx.

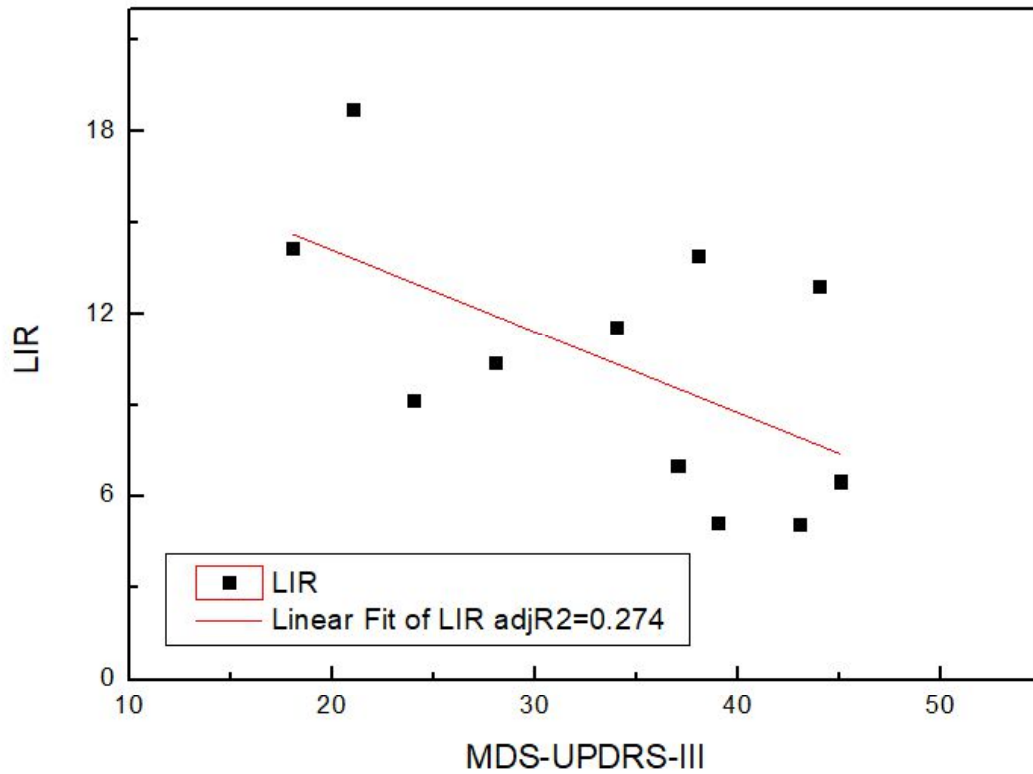


Fig. 31: Relación entre los parámetros LIR calculados y el UPDRS resultante de la evaluación clínica. En rojo se muestra un ajuste lineal de los puntos

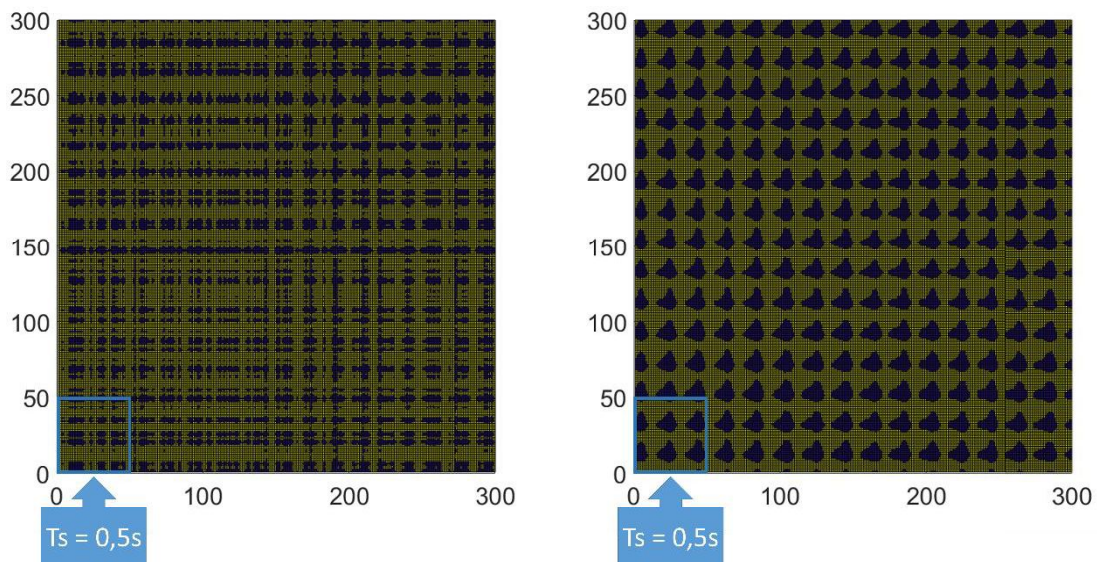


Fig. 32: Gráficos de recurrencia. En la ventana izquierda: gráfico de recurrencia calculado para una señal representativa del grupo control. En la ventana derecha, gráfico de recurrencia para un caso particular que muestra patrones oscilatorios de baja frecuencia.

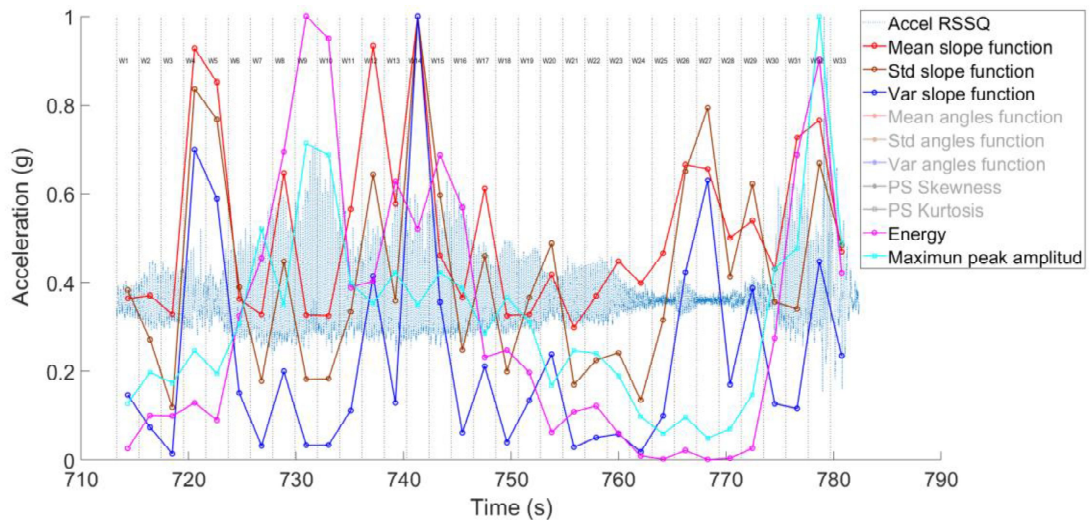
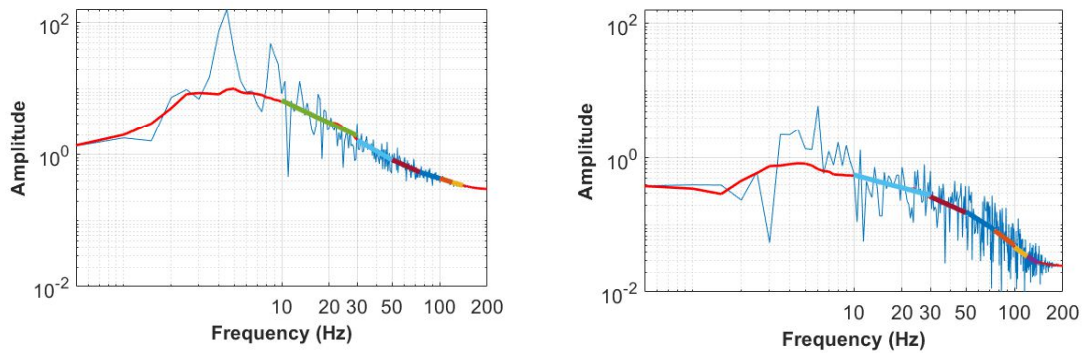
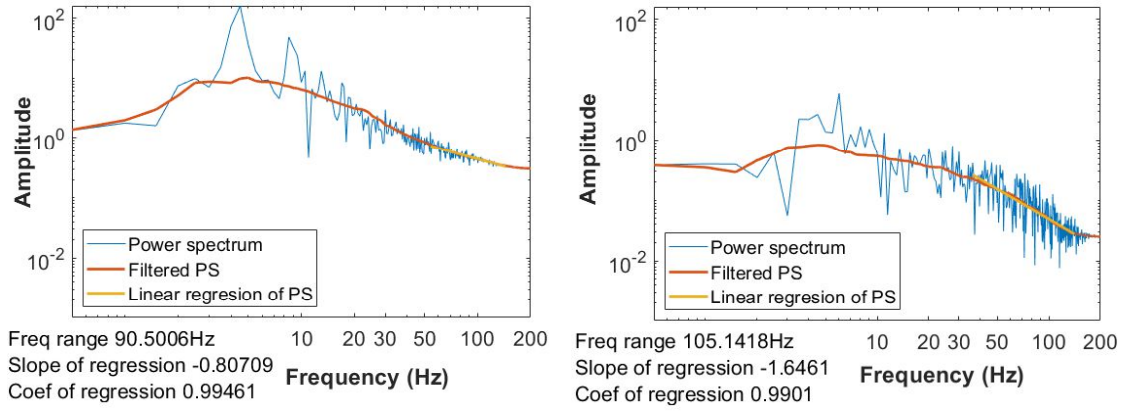
5.2. Señales intraquirúrgicas

Se aplicaron distintos métodos de análisis a las porciones de señales intraquirúrgicas con el objetivo de obtener parámetros con eficiencia comparable a los calculados por Shah en el estudio [72].

En la figura 32 se muestran las regresiones lineales calculadas para dos espectros de potencia representativos en porciones de señal con y sin temblor respectivamente. Lamentablemente la comparación de los LIR obtenidos estas porciones de señal no mostraba diferencias. Para evaluar la variación de la pendiente se calcularon diferentes regresiones lineales en los espectros de potencias para distintos rangos de frecuencias. Como resultado se obtuvo una función pendiente vs. frecuencia. De la misma se calcularon la media, desviación estándar y variancia para ser usados como parámetros cuantitativos. Estos valores no mostraban diferencias para porciones de la señal con distinto grado de temblor. Utilizando las regresiones lineales antes calculadas para el método de función pendiente, se definió una función ángulo que consistía en el ángulo entre las regresiones lineales. Se calcularon la media, desviación estándar y variancia de la función ángulo para ser usados como parámetros cuantitativos. La media de esta función podría usarse como parámetro cuantitativo, pero su sensibilidad no es comparable con los parámetros de energía o la amplitud del pico máximo calculados por Shah et al. Con la intención de extraer información acerca de la forma del espectro de potencias se calculó la simetría y curtosis del mismo. Los resultados para estos métodos no fueron positivos en su mayoría. En algunas señales la curtosis podía indicar cambios en el temblor, pero la variabilidad entre señales era demasiado alta.

En las figuras 35 y 36 se muestran los resultados normalizados de aplicar los métodos LIR, función pendiente y función ángulo para una señal representativa. Además, se muestran la energía y la amplitud del pico más alto (mejores parámetros conseguidos por Shah) en cada porción para comparación. La media de la función ángulo muestra cierta correlación con la disminución de temblor, pero poca sensibilidad. Para esta señal la simetría y la curtosis mostraban cierta correlación con la disminución del temblor.

Con la transformada de Hilbert-Huang se obtuvieron la amplitud, la frecuencia instantánea y la energía instantánea de cada IMF. La amplitud de la transformada Hilbert para los modos 2 y 3 muestra buena correlación con la atenuación del temblor (ver figura 37).



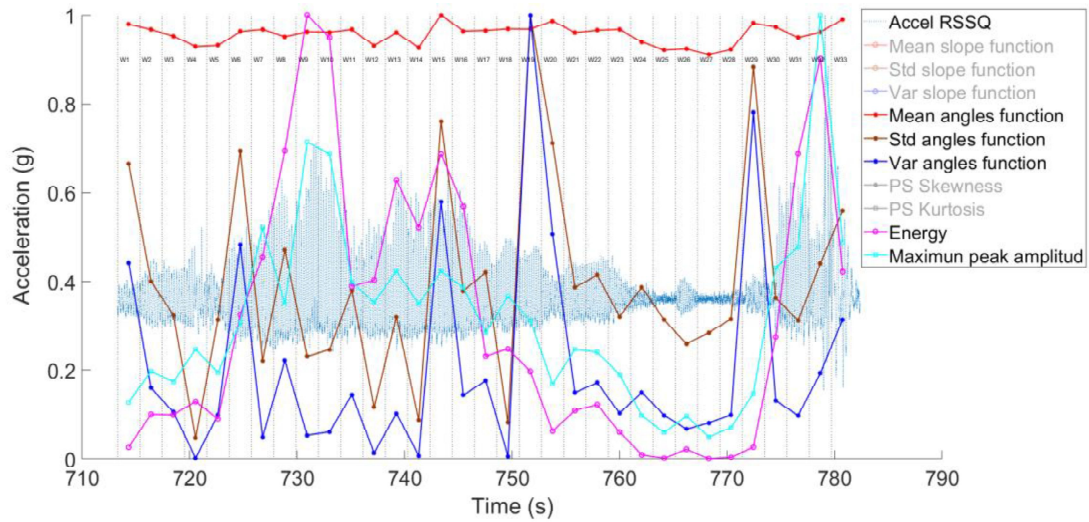


Fig. 36: Cuantificación de los cambios del temblor en una señal intraquirúrgica representativa. En rojo, marrón y azul se muestran la media, desvío estándar y varianza. Los parámetros se encuentran normalizados a 1.

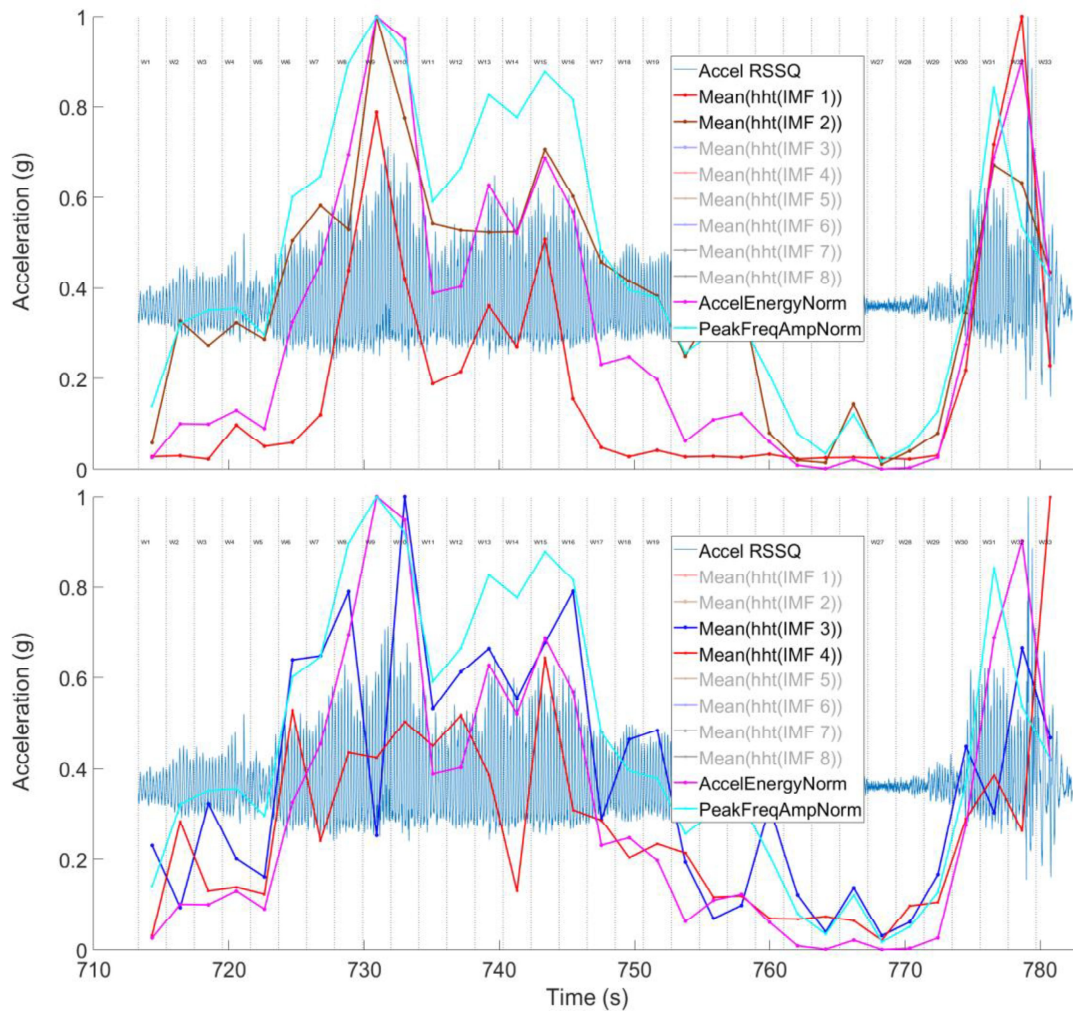


Fig. 37: Cuantificación de los cambios del temblor en una señal intraquirúrgica representativa. En la ventana superior se muestran en rojo y marrón la media de las transformadas Hilbert Huang de los modos 1 y 2 respectivamente. En la ventana inferior se muestran en azul y rojo la media de las transformadas Hilbert Huang de los modos 3 y 4 respectivamente. Se muestran también la energía y la amplitud del pico más alto para cada porción de la señal. Todos los parámetros se encuentran normalizados a 1.

6. Discusión

El uso de sensores portables para medir movimiento está atrayendo progresivamente mayor atención a grupos trabajando en trastornos de movimiento alrededor de todo el mundo [90]. La evolución de esta tecnología en las últimas décadas fue considerable, mostrando un gran potencial para el diagnóstico cuantitativo y el monitoreo ambulatorio de pacientes con patologías con manifestaciones de movimiento [59]. Sin embargo, aún hay pocas aplicaciones clínicas reales [91].

Esta carencia de éxito en el desarrollo de equipamientos puede deberse a las dificultades de introducir nuevos métodos a la práctica médica establecida. Propongo en este trabajo un enfoque alternativo, considerando la metodología clínica actual al incluirla en el sistema desarrollado en forma de escalas. Para lograr esto, medí la aceleración durante la evaluación de la MDS-UPDRS-III tanto en el grupo de control como en el grupo de pacientes con Parkinson. El MDS-UPDRS-III es el sistema actual utilizado por neurólogos que permite puntuar clínicamente el diagnóstico y su seguimiento. La aplicación de esta escala consiste en evaluar un conjunto de tareas, definidas y validadas para cuantificar las alteraciones motoras típicas por parte de la enfermedad. Los especialistas puntúan cada tarea, indicando deterioro progresivo del movimiento. Aunque la escala está aceptada por la comunidad médica y su uso clínico es extendido, esta metodología para medir el movimiento patológico aun es considerada subjetiva. El entrenamiento necesario para realizar la evaluación es significativo, restringiendo el acceso al recurso médico para muchas personas, ya que el diagnóstico sólo puede ser realizado en centros especializados. Una correlación cuantitativa a esta escala obtenida objetivamente con sensores es un gran paso hacia: 1) una reducción en variabilidad de mediciones entre especialistas y en evaluaciones sucesivas; 2) mejora la comunicación de resultados, particularmente importante para reportar resultados clínicos en investigación y protocolos, y 3) mejora el acceso a medicina especializada, brindando una herramienta simple de usar para el diagnóstico por profesionales de menor especialización.

Como explican Maetzer et al. en su estudio [92], hay grandes probabilidades de que las nuevas tecnologías sean implementadas cuando el beneficio de hacerlo es alto. Por lo tanto, está justificado buscar alguna cantidad objetiva que correlacione con el UPDRS. Luego de calcular los espectros de potencia para las señales acelerométricas, observé que existen leyes de potencia vinculando las componentes frecuenciales y la amplitud del espectro. Esto tiene soporte teórico, pues el control del movimiento es un sistema complejo [11], [85]. De este hecho surge la pregunta de si existirían diferencias entre dichas relaciones para diferentes grupos de análisis. Construí un sistema de adquisición para tomar las señales y luego diseñé el ensayo clínico acorde. Analizando estas señales pude distinguir correctamente entre casos control y pacientes con

enfermedad de Parkinson. Esto implica un gran avance, pues con un sistema de bajo coste se logró adquirir señales de calidad similar a las que se adquieren con dispositivos comerciales y encontrar un parámetro objetivo con bajos requisitos computacionales que correlacionan con el diagnóstico clínico. Definí así el parámetro **LIR** luego de analizar distintos parámetros candidatos obtenidos aplicando análisis frecuenciales y temporales. En el dominio temporal, los gráficos de recurrencia permitieron distinguir rápidamente ciertos casos, pero son difíciles de cuantificar y poco sensibles. De todas maneras, muestran ser una herramienta poderosa a la hora de detectar temblor en pacientes parkinsonianos. En el dominio frecuencial, el LIR correlaciona con el MDS-UPDRS-III y permite distinguir sujetos sanos de parkinsonianos. Haber obtenido esta correlación a partir de una única evaluación (*finger tapping*) permite pensar en una posible reducción de dimensionalidad de la parte III del MDS-UPDRS. La disminución del LIR en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser interpretada como la zona donde el sistema motriz realiza su mayor grado de control, por esto se ve reducido en personas cuyo control del movimiento está reducido.

El pequeño tamaño de la muestra de los grupos de sujetos control y con enfermedad de Parkinson son limitaciones del estudio, el cual torna los resultados en preliminares desde una perspectiva clínica. Para comprobarlos se requiere un número mayor de pacientes a ser incluidos a futuros estudios, junto a un grupo de control de edad similar. Además, el estudio del estado *on* de los pacientes no fue realizado en este proyecto, aunque las señales fueron grabadas en una base de datos para un trabajo futuro. Analizar las señales de un mismo paciente observando los cambios sintomáticos debido al tratamiento farmacológico es un ensayo clínico atractivo. También queda como trabajo futuro diseñar un ensayo clínico para validar los resultados calculados con datos adquiridos a través de la *App Acquisition Home* y extender el ensayo clínico para incluir ataxia de Friedreich y corea de Huntington.

En el estudio realizado por Shah et al. 2017, los autores encontraron una herramienta de soporte para ayudar a los neurólogos en la evaluación de temblor durante las cirugías de DBS. El método de registro de las señales intraquirúrgicas fue comparable al sistema de adquisición desarrollado en este proyecto, resultando en señales con calidad similar. En ese grupo de pacientes se implementó el análisis del espectro de potencias sin buenos resultados. Los espectros de potencia calculados para cada ventana mostraban que existían leyes de potencia vinculando las variables. Basándome en esa observación surgió la pregunta de si al igual que con las señales de pacientes ambulatorios habría diferencias entre las LIR calculadas para porciones de señal con temblor y porciones sin temblor, lo cual no se comprobó. La hipótesis original incluía que existía una reducción en los LIR debido en el caso de temblor, debido a que el control motor fallaba en este rango. Hay que tener en cuenta que las señales intraquirúrgicas fueron adquiridas con el paciente en reposo, sin control activo de la posición. Esto podría explicar porque el LIR no correlaciona con los cambios en el temblor. Analizando la forma del espectro se definieron dos funciones que permitían cuantificar estas diferencias, pero con poca sensibilidad y mucha variabilidad haciendo su uso inviable. Tratando al espectro como una distribución de probabilidad se calculó la simetría y curtosis. La curtosis permitía observar cambios para ciertos casos, pero generalmente tenía demasiada variabilidad. En cambio, al aplicar la transformada de Hilbert Huang hubo una muy buena correlación con los parámetros encontrados por Shah et al. La amplitud de la transformada de algunos modos oscilatorios (IMF) muestra correlación con el cambio de las señales con temblor, lo que podría usarse como posible parámetro para cuantificar el temblor. Como trabajo futuro se debe realizar una comparación estadística de los parámetros hallados en este estudio y en el de Shah. Otro ensayo posible sería comprobar si este análisis puede llevarse a cabo *online*, ya que esta es condición necesaria para la cuantificación de señales intraoperatorias.

7. Conclusiones

El sistema desarrollado resultó ser eficaz. El módulo de adquisición muestra tener calidad comparable a sistemas comerciales y junto al módulo de procesamiento resultan ser herramientas útiles para generar posibles biomarcadores para el diagnóstico cuantitativo en enfermedad de Parkinson. La aplicación desarrollada permite una comunicación eficiente, estable y consigue una adquisición sin pérdida de datos.

Se diseñó un ensayo clínico que permitió validar las herramientas de análisis desarrolladas comparando con el método diagnóstico *gold standard* MDS-UPDRS. Las componentes frecuenciales y la amplitud del espectro de potencias del sistema están relacionadas por leyes de potencia. Existe una reducción en el rango frecuencial de la región lineal e invariable del espectro de potencias (LIR) cuando se comparan pacientes parkinsonianos con el grupo control. Probablemente este rango corresponda a la zona donde el sistema motriz realiza su mayor grado de control, por esto se ve reducido en personas cuyo control del movimiento está reducido ($p < 0.005$).

El hecho de que haya una correlación entre la cantidad encontrada clínicamente con el MDS-UPDRS-III y el LIR calculado con las señales acelerométricas implica que este parámetro serviría para hacer diagnóstico cuantitativo en enfermedad de Parkinson, proponiéndolo como posible biomarcador.

8. Referencias

- [1] S. Fahn, J. Jankovic, y M. Hallett, *Principles and practice of movement disorders*, 2nd ed. Edinburgh ; New York: Elsevier/Saunders, 2011.
- [2] D. S. Andres y O. Darbin, «Complex Dynamics in the Basal Ganglia: Health and Disease Beyond the Motor System», *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 30, n.º 2, pp. 101-114, 2018.
- [3] K. Wirdefeldt, H.-O. Adami, P. Cole, D. Trichopoulos, y J. Mandel, «Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence», *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 26 Suppl 1, pp. S1-S8, jun. 2011.
- [4] World Health Organization, Ed., *Neurological disorders: public health challenges*. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [5] C. G. Goetz, B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. van Hilten, y N. LaPelle and U. R. T. F., «Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results.», 2008. [En línea]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.22340>. [Accedido: 25-dic-2018].
- [6] A. Parent y M. B. Carpenter, *Carpenter's human neuroanatomy*, 9. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- [7] Bruce Blaus, «Basal Ganglia», may-2019. [En línea]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Blausen_0076_BasalGanglia.png. [Accedido: 07-may-2019].
- [8] C. W. Olanow, M. B. Stern, y K. Sethi, «The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)», *Neurology*, vol. 72, n.º Issue 21, Supplement 4, pp. S1-S136, may 2009.
- [9] A. Bronstein, T. Brandt, y M. Woollacott, *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*, 2Ed, Edición: 2. London : New York, NY: CRC Press, 2004.
- [10] A. Charlett, C. Weller, A. G. Purkiss, S. M. Dobbs, y R. J. Dobbs, «Breadth of base whilst walking: effect of ageing and parkinsonism», *Age Ageing*, vol. 27, n.º 1, pp. 49-54, ene. 1998.
- [11] J. Jankovic y E. Tolosa, *Parkinson's Disease & Movement Disorders*, Sixth edition. Wolters Kluwer, 2015.

- [12] K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, A. H. V. Schapira, y National Institute for Clinical Excellence, «Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management», *Lancet Neurol.*, vol. 5, n.º 3, pp. 235-245, mar. 2006.
- [13] A. Park y M. Stacy, «Non-motor symptoms in Parkinson's disease», *J. Neurol.*, vol. 256 Suppl 3, pp. 293-298, ago. 2009.
- [14] Y. Wu, W. Le, y J. Jankovic, «Preclinical Biomarkers of Parkinson Disease», *Arch. Neurol.*, vol. 68, n.º 1, pp. 22-30, ene. 2011.
- [15] R. He, X. Yan, J. Guo, Q. Xu, B. Tang, y Q. Sun, «Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease», *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, p. 305, oct. 2018.
- [16] Y. Saito, A. Shioya, T. Sano, H. Sumikura, M. Murata, y S. Murayama, «Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 31, n.º 1, pp. 135-138, ene. 2016.
- [17] N. Pyatigorskaya, C. Gallea, D. Garcia-Lorenzo, M. Vidailhet, y S. Lehericy, «A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease», *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 7, n.º 4, pp. 206-220, jul. 2014.
- [18] P. Martínez-Martín, A. Gil-Nagel, L. M. Gracia, J. B. Gómez, J. Martínez-Sarriés, y F. Bermejo, «Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure», *Mov. Disord.*, vol. 9, n.º 1, pp. 76-83, 1994.
- [19] G. T. Stebbins y C. G. Goetz, «Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 13, n.º 4, pp. 633-636, jul. 1998.
- [20] M. Richards, K. Marder, L. Cote, y R. Mayeux, «Interrater reliability of the unified Parkinson's disease rating scale motor examination», *Mov. Disord.*, vol. 9, n.º 1, pp. 89-91, 1994.
- [21] S. Fahn, R. Elton, y Members of the UPDRS Development Committee, *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2. Florham Park, 1987.
- [22] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease., «The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. - PubMed - NCBI», *Movement Disorder Society*, 2003.
- [23] M. C. Fahey, L. Corben, V. Collins, A. J. Churchyard, y M. B. Delatycki, «How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, n.º 4, pp. 411-413, abr. 2007.
- [24] D. R. Lynch et al., «Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures», *Neurology*, vol. 66, n.º 11, pp. 1711-1716, jun. 2006.
- [25] M. Patel et al., «Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years», *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, vol. 3, n.º 9, pp. 684-694, 2016.
- [26] S. H. Subramony et al., «Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale», *Neurology*, vol. 64, n.º 7, pp. 1261-1262, abr. 2005.
- [27] L. J. Beglinger et al., «Earliest functional declines in Huntington disease», *Psychiatry Res.*, vol. 178, n.º 2, pp. 414-418, jul. 2010.
- [28] Huntington Study Group, «Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency», *Mov. Disord.*, vol. 11, n.º 2, pp. 136-142, mar. 1996.
- [29] B. H. Bewernick et al., «Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression», *Biol. Psychiatry*, vol. 67, n.º 2, pp. 110-116, 2010.
- [30] D. A. Dupré, N. Tomycz, M. Y. OH, y D. Whiting, «Deep brain stimulation for obesity: past, present, and future targets», vol. 38, n.º 6, 2015.
- [31] A. L. Benabid, S. Chabardes, J. Mitrofanis, y P. Pollak, «Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease - The Lancet Neurology», 2009.
- [32] M. Hariz, «From functional neurosurgery to "interventional" neurology: survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson's disease from 1966 to 2001.», 2003.

- [33] L. Laitinen, GG. Johansson, y P. Sipponen, «Impedance and phase angle as a locating method in human stereotaxic surgery.», *PubMed - NCBI*, 1966.
- [34] E. Lane, A. Rosser, y U. Dunnett, «Potential cellular and regenerative approaches for the treatment of Parkinson's disease.», 2008.
- [35] P. Blomstedt, G. Hariz, y M. Hariz, «Pallidotomy versus pallidal stimulation.», *PubMed - NCBI*, 2006.
- [36] D. Gutman, P. Holtzheimer, T. Behrens, H. Johansen-Berg, y H. Mayberg, «A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression.», - *PubMed - NCBI*, 2009.
- [37] Y. Ehara, H. Fujimoto, S. Miyazaki, M. Mochimaru, S. Tanaka, y S. Yamamoto, «Comparison of the performance of 3D camera systems II.», *Gait Posture*, n.º 5, pp. 251-155, 1997.
- [38] P. McKeon y J. Hertel, «Systematic Review of Postural Control and Lateral Ankle Instability, Part II: Is Balance Training Clinically Effective», n.º 43, pp. 305-315, 2008.
- [39] J. McGinley, R. Baker, R. Wolfe, y M. Morris, «The reliability of three-dimensional kinematic gait measurements: a systematic review», *Gait Posture*, n.º 299, pp. 360-369, 2009.
- [40] I. Boers, W. Gerschlager, P. Stalenhoef, y B. Bloem, «Falls in the elderly. II. Strategies for prevention.», n.º 113, pp. 398-407, 2001.
- [41] S. R. Simon, «Quantification of human motion: gait analysis—benefits and limitations to its application to clinical problems», *J. Biomech.*, vol. 37, n.º 12, pp. 1869-1880, dic. 2004.
- [42] R. Dai, R. B. Stein, B. J. Andrews, K. B. James, y M. Wiener, «Application of tilt sensors in functional electrical stimulation», *IEEE Trans. Rehabil. Eng. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 4, n.º 2, pp. 63-72, jun. 1996.
- [43] H. J. Luinge, P. H. Veltink, y C. T. Baten, «Estimating orientation with gyroscopes and accelerometers», *Technol. Health Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.*, vol. 7, n.º 6, pp. 455-459, 1999.
- [44] K. Tong y M. H. Granat, «A practical gait analysis system using gyroscopes», *Med. Eng. Phys.*, vol. 21, n.º 2, pp. 87-94, mar. 1999.
- [45] A. van den Bogert, L. Read, y B. M. Nigg, «A method for inverse dynamic analysis using accelerometry», *J. Biomech.*, vol. 29, n.º 7, pp. 949-954, jul. 1996.
- [46] P. H. Veltink, «Sensory feedback in artificial control of human mobility», *Technol. Health Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.*, vol. 7, n.º 6, pp. 383-391, 1999.
- [47] P. H. Veltink, H. B. Bussmann, W. de Vries, W. L. Martens, y R. C. Van Lummel, «Detection of static and dynamic activities using uniaxial accelerometers», *IEEE Trans. Rehabil. Eng. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 4, n.º 4, pp. 375-385, dic. 1996.
- [48] N. M. Kosse, S. Caljouw, D. Vervoort, N. Vuillerme, y C. J. C. Lamothe, «Validity and Reliability of Gait and Postural Control Analysis Using the Tri-axial Accelerometer of the iPod Touch», *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 43, n.º 8, pp. 1935-1946, ago. 2015.
- [49] S. Mellone, C. Tacconi, y L. Chiari, «Validity of a Smartphone-based instrumented Timed Up and Go», *Gait Posture*, vol. 36, n.º 1, pp. 163-165, may 2012.
- [50] M. O'Sullivan, C. Blake, C. Cunningham, G. Boyle, y C. Finucane, «Correlation of accelerometry with clinical balance tests in older fallers and non-fallers», *Age Ageing*, vol. 38, n.º 3, pp. 308-313, may 2009.
- [51] S. J. Ozinga y J. L. Alberts, «Quantification of postural stability in older adults using mobile technology», *Exp. Brain Res.*, vol. 232, n.º 12, pp. 3861-3872, dic. 2014.
- [52] S. J. Ozinga, A. G. Machado, M. M. Koop, A. B. Rosenfeldt, y J. L. Alberts, «Objective assessment of postural stability in Parkinson's disease using mobile technology», *Mov. Disord.*, vol. 30, n.º 9, pp. 1214-1221, 2015.
- [53] A. Schnitzler, K.-W. Leffers, y H.-J. Häck, «High compliance with rotigotine transdermal patch in the treatment of idiopathic Parkinson's disease», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 16, n.º 8, pp. 513-516, sep. 2010.
- [54] R. Sun y J. J. Sosnoff, «Novel sensing technology in fall risk assessment in older adults: a systematic review», *BMC Geriatr.*, vol. 18, n.º 1, p. 14, ene. 2018.

- [55] S. L. Whitney et al., «A comparison of accelerometry and center of pressure measures during computerized dynamic posturography: a measure of balance», *Gait Posture*, vol. 33, n.º 4, pp. 594-599, abr. 2011.
- [56] B. R. Bloem y M. Munneke, «Revolutionising management of chronic disease: the ParkinsonNet approach», *BMJ*, vol. 348, p. g1838, mar. 2014.
- [57] E. R. Dorsey et al., «Moving Parkinson care to the home: Moving Parkinson Care To The Home», *Mov. Disord.*, vol. 31, n.º 9, pp. 1258-1262, sep. 2016.
- [58] M. van der Eijk, M. J. Faber, S. Al Shamma, M. Munneke, y B. R. Bloem, «Moving towards patient-centered healthcare for patients with Parkinson's disease», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 17, n.º 5, pp. 360-364, jun. 2011.
- [59] S. Del Din, A. Godfrey, C. Mazzà, S. Lord, y L. Rochester, «Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field: Wearable Technology for Parkinson's Disease», *Mov. Disord.*, vol. 31, n.º 9, pp. 1293-1313, sep. 2016.
- [60] A. J. Espay et al., «Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities: Technology in PD», *Mov. Disord.*, vol. 31, n.º 9, pp. 1272-1282, sep. 2016.
- [61] S. Arora et al., «Detecting and monitoring the symptoms of Parkinson's disease using smartphones: A pilot study», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 21, n.º 6, pp. 650-653, jun. 2015.
- [62] F. B. Horak y M. Mancini, «Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 28, n.º 11, pp. 1544-1551, sep. 2013.
- [63] B. Lieber, B. E. S. Taylor, G. Appelboom, G. McKhann, y E. S. Connolly, «Motion Sensors to Assess and Monitor Medical and Surgical Management of Parkinson Disease», *World Neurosurg.*, vol. 84, n.º 2, pp. 561-566, ago. 2015.
- [64] W. Maetzler, J. Domingos, K. Srujijes, J. J. Ferreira, y B. R. Bloem, «Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 28, n.º 12, pp. 1628-1637, oct. 2013.
- [65] «MPU-6050 | TDK», may-2019. [En línea]. Disponible en: <https://www.invensense.com/products/motion-tracking/6-axis/mpu-6050/>. [Accedido: 06-may-2019].
- [66] Guangzhou Huicheng Information Technology Co., Ltd., «Módulo de Bluetooth», may-2019. [En línea]. Disponible en: <https://www.olimex.com/Products/Components/RF/BLUETOOTH-SERIAL-HC-06/resources/hc06.pdf>. [Accedido: 06-may-2019].
- [67] Nanjing Top Power ASIC Corp, «TP4056 Datasheet». .
- [68] Atmel Microchip, «ATmega328P». .
- [69] L. Tian, J. Shi, y Z. Yang, «Why Does Half the World's Population Have a Mobile Phone? An Examination of Consumers' Attitudes toward Mobile Phones», *Cyberpsychol. Behav.*, vol. 12, n.º 5, pp. 513-516, oct. 2009.
- [70] Google inc., «Actividades», *Android Developers*, abril-2019. [En línea]. Disponible en: <https://developer.android.com/guide/components/activities>. [Accedido: 27-abr-2019].
- [71] Google inc., «Permisos del sistema», *Android Developers*, abril-2019. [En línea]. Disponible en: <https://developer.android.com/guide/topics/security/permissions>. [Accedido: 27-abr-2019].
- [72] A. Shah et al., «Intraoperative acceleration measurements to quantify improvement in tremor during deep brain stimulation surgery», *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 55, n.º 5, pp. 845-858, may 2017.
- [73] M. Merello, E. R. Gerschovich, D. Ballesteros, y D. Cerquetti, «Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during l-dopa acute challenge», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 17, n.º 9, pp. 705-707, nov. 2011.
- [74] S. Hemm y K. Wårdell, «Stereotactic implantation of deep brain stimulation electrodes: a review of technical systems, methods and emerging tools», *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 48, n.º 7, pp. 611-624, jul. 2010.

- [75] A. Shah, J. Coste, J.-J. Lemaire, E. Schkommodau, y S. Hemm-Ode, «A method to quantitatively evaluate changes in tremor during deep brain stimulation surgery», en *2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, San Diego, CA, USA, 2013, pp. 1202-1205.
- [76] A. E. Lang y H. Widner, «Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation», *Mov. Disord.*, vol. 17, n.º S3, pp. S94-S101, mar. 2002.
- [77] P. H. G. Mansur et al., «A Review on Techniques for Tremor Recording and Quantification», *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 35, n.º 5, pp. 343-362, 2007.
- [78] R. Kažys, O. Tumšys, y D. Pagodinas, «Ultrasonic detection of defects in strongly attenuating structures using the Hilbert–Huang transform», *NDT E Int.*, vol. 41, n.º 6, pp. 457-466, sep. 2008.
- [79] L. Barreira, «Poincaré recurrence: old and new», en *XIVth International Congress on Mathematical Physics*, Lisbon, Portugal, 2006, pp. 415-422.
- [80] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, y J. Kurths, «Recurrence plots for the analysis of complex systems», *Phys. Rep.*, vol. 438, n.º 5, pp. 237-329, ene. 2007.
- [81] C. L. Webber y J. P. Zbilut, «Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies», *J. Appl. Physiol.*, vol. 76, n.º 2, pp. 965-973, feb. 1994.
- [82] Y. Ashkenazy, S. Havlin, P. Ivanov, C.-K. Peng, V. Schulte-Frohlinde, y H. Stanley, «Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series», *Phys. Stat. Mech. Its Appl.*, vol. 323, pp. 19-41, abr. 2003.
- [83] T. Petrosky y I. Prigogine, «Quantum chaos, complex spectral representations and time-symmetry breaking», *Chaos Solitons Fractals*, vol. 4, n.º 3, pp. 311-359, mar. 1994.
- [84] «Concepts: Power Law — New England Complex Systems Institute», 2011. [En línea]. Disponible en: <https://necsi.edu/power-law>. [Accedido: 30-abr-2019].
- [85] A. M. Lopes y J. A. T. Machado, «Power Law Behaviour in Complex Systems», *entropy*, 2018.
- [86] C. J. Stam, «Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, n.º 10, pp. 2266-2301, oct. 2005.
- [87] G. A. F. Seber y A. J. Lee, *Linear Regression Analysis*, Second Edition. Wiley-Interscience, 2003.
- [88] N. E. Huang y S. S. Shen, Eds., *Hilbert-Huang transform and its applications*, 2nd edition. [Hackensack] New Jersey: World Scientific, 2014.
- [89] N. E. Huang et al., «The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis», *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 454, n.º 1971, pp. 903-995, mar. 1998.
- [90] Á. Sánchez-Ferro y W. Maetzler, «Advances in sensor and wearable technologies for Parkinson's disease», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 31, n.º 9, p. 1257, 2016.
- [91] Á. Sánchez-Ferro et al., «New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review», *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 31, n.º 9, pp. 1283-1292, 2016.
- [92] W. Maetzler, J. Klucken, y M. Horne, «A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease», *Mov. Disord.*, vol. 31, n.º 9, pp. 1263-1271, 2016.

9. Anexo I: Becas y premios obtenidos

9.1. Beca intering

En el año 2016 cursé una materia optativa llamada “modelos matemáticos fisiológicos y de la medicina”. Por ese entonces no tenía en claro cuál iba a ser mi proyecto final, no había pensado el tema ni donde podría llevarlo a cabo. Mi profesora, y ahora directora, me planteó trabajar con ella como becario. La consigna era desafiante; consistía en diseñar y desarrollar herramientas para cuantificación de diagnóstico aplicado a patologías del movimiento. Acepté y ahí comenzó mi camino en la investigación aplicada.

9.2. Mové tu corazón 2017

En el año 2017 ganamos el primer premio presentando este proyecto en la convocatoria *Mové tu corazón 2017*. Un concurso que busca visibilizar las enfermedades neurodegenerativas con movimientos involuntarios anormales, como Huntington, Ataxias y Parkinson; así como transmitir la importancia de la investigación científica y la necesidad de inclusión.

9.3. FHNW 2018

En marco de un proyecto colaborativo entre UNSAM y FHNW viajé para trabajar como estudiante de grado a tiempo completo en los laboratorios del Instituto de Tecnologías Médicas y Analíticas en Basilea, Suiza. Fue una experiencia increíble en la que pude mejorar mi conocimiento de idiomas y aprender a trabajar con personas de diferentes culturas haciendo análisis y procesamiento de señales.

10. Anexo 2: Presentaciones en eventos científico – tecnológicos

10.1. FENS 2018

En julio del año pasado presenté los resultados del análisis de señales ambulatorias adquiridas en FLENI con el dispositivo desarrollado en el I Ivo foro de neurociencia. Este fue organizado por la Federación de Sociedades Europeas de Neurociencias (FENS) en Berlín, Alemania.

10.2. INNOVAR 2018

INNOVAR es el concurso a la innovación más importante del país. Su objetivo es impulsar la cultura innovadora en los diferentes ámbitos productivos de nuestro país. El año pasado participé de la edición INNOVAR 2018 con este proyecto, pero no obtuve distinciones.



Quantified diagnosis

NEW COMPUTATIONAL TOOLS APPLIED IN
INTRAOPERATIVE DEEP BRAIN STIMULATION
ACCELERATION DATA FOR QUANTIFICATION OF
TREMOR

Bianchi Gianfranco, Ms. Biomedical Engineering
Gianfranco.bianchi@students.fhnw.ch

Introduction

Movement disorders are neurologic syndromes that produce abnormal movements and a spectrum of non-motor symptoms. One of the most frequent movement disorders is Parkinson's disease (PD). Deep brain stimulation (DBS) is a well-known neurosurgical procedure for ameliorating motor symptoms of movement disorders, such as in PD as seen in the study made of S. Hemm et al [1]. However, methods for the evaluation of the clinical outcome of DBS surgery remain dependent on physician's expertise, which can result in treatment deficits. Quantitative movement measures are a novel approach to objectively measure improvements in tremor during DBS surgery.

In this report, I present preliminary results of new computational tools applied to intraoperative acceleration datasets of patients with tremor. The data were previously acquired in the study from Shah et al. [2]. All calculated features were compared to the best features presented by Shah et al. [2]. Results suggest that the time-scale range, one characteristic feature of complex systems [3], could be used as improvement marker of intraoperative tremor. However, Hilbert Huang Transform seems to be a very powerful tool to analyze and extract features of nonlinear and non-stationary processes [4], and shows positive results for the present data.

Materials and methods

Acceleration datasets

All signals analyzed in this study are the same as those in the work by Shah et al. [2]. Here, only tremor signals from patients undergoing DBS surgery were analyzed. From each patient, three data sets were arbitrary selected for analysis. Computational signal analysis was made in MATLAB (Mathwork Inc., Massachusetts, USA), including a comparison between new features and the best found by Shah et al. [2].

Preprocessing

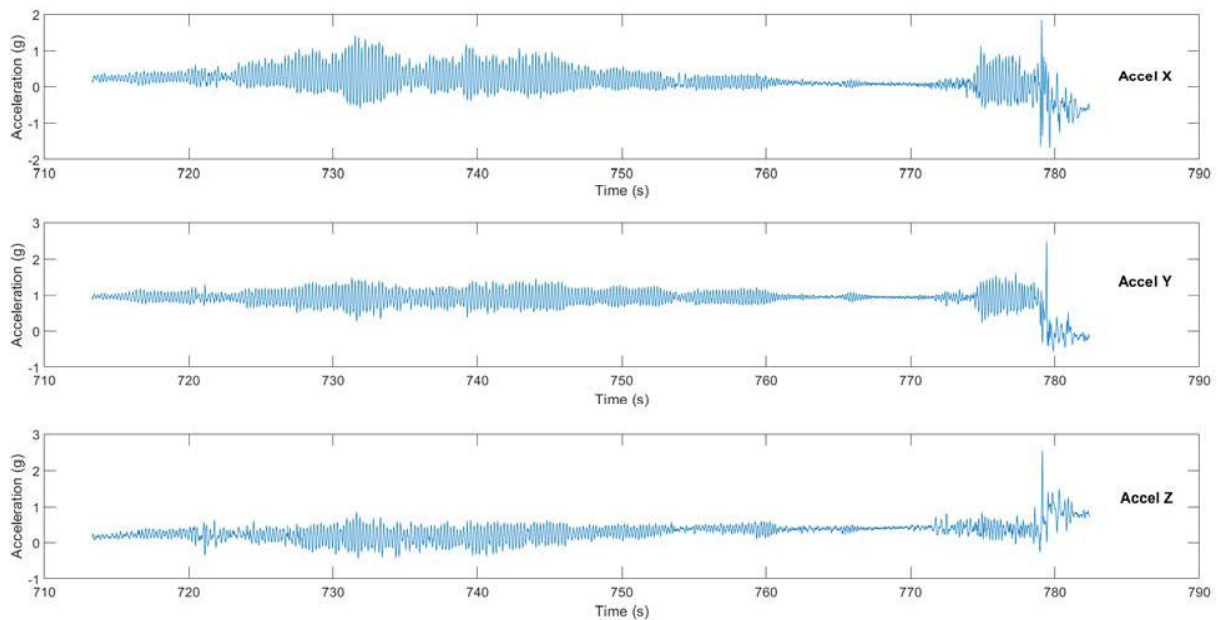


Figure 1: Sample dataset of an acceleration signal from a parkinsonian patient undergoing DBS stimulation. This figure shows wrist acceleration signals in the three spatial axes in a tremulous patient undergoing DBS stimulation.

The first step was finding the signal magnitude in every dataset by combining acceleration data of the three spatial axes calculating the root of sum of squares (RSSQ). Sample showed in figures 1 and 2. If needed, large movements like those corresponding to rigidity evaluations were ignored using the same criteria of Shah et al. [2]. As the signal does not have only tremor related information, a detrending method was applied for removing the gravity force influence. Even though previous studies indicate that PD has a dominant frequency between 3 and 12 Hz [5], no low-pass filter were applied to the signals because the methods used can extract information in time-scales within one oscillation cycle [6].

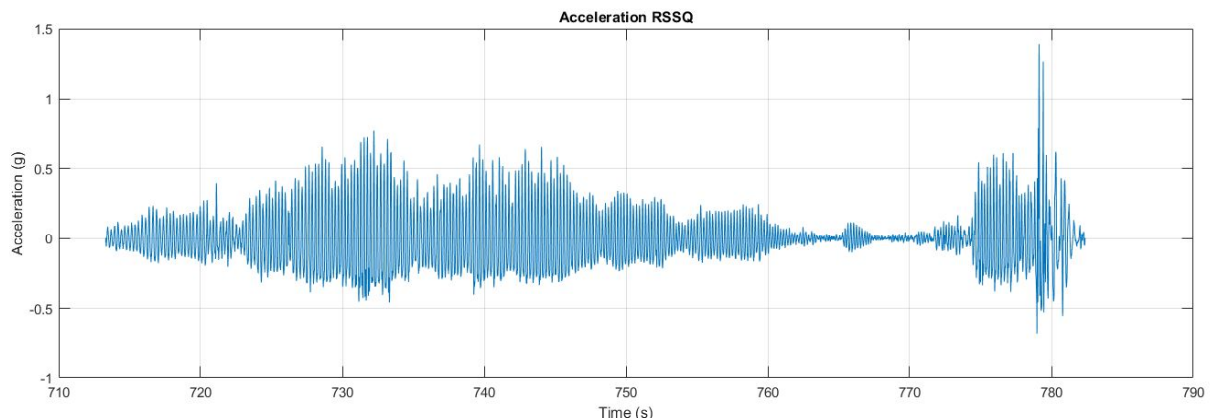


Figure 2: Sample dataset acceleration magnitude. This figure shows the combination of the three axes acceleration data using the root square of sum of squares.

In order to estimate the changes in tremor during the intraoperative stimulation tests, acceleration data were analyzed in a windowed manner. Rectangular windows of 2-4 sec. with no overlap were used to create equal length portions of the signal. The last window was the only one discarded for not having enough values.

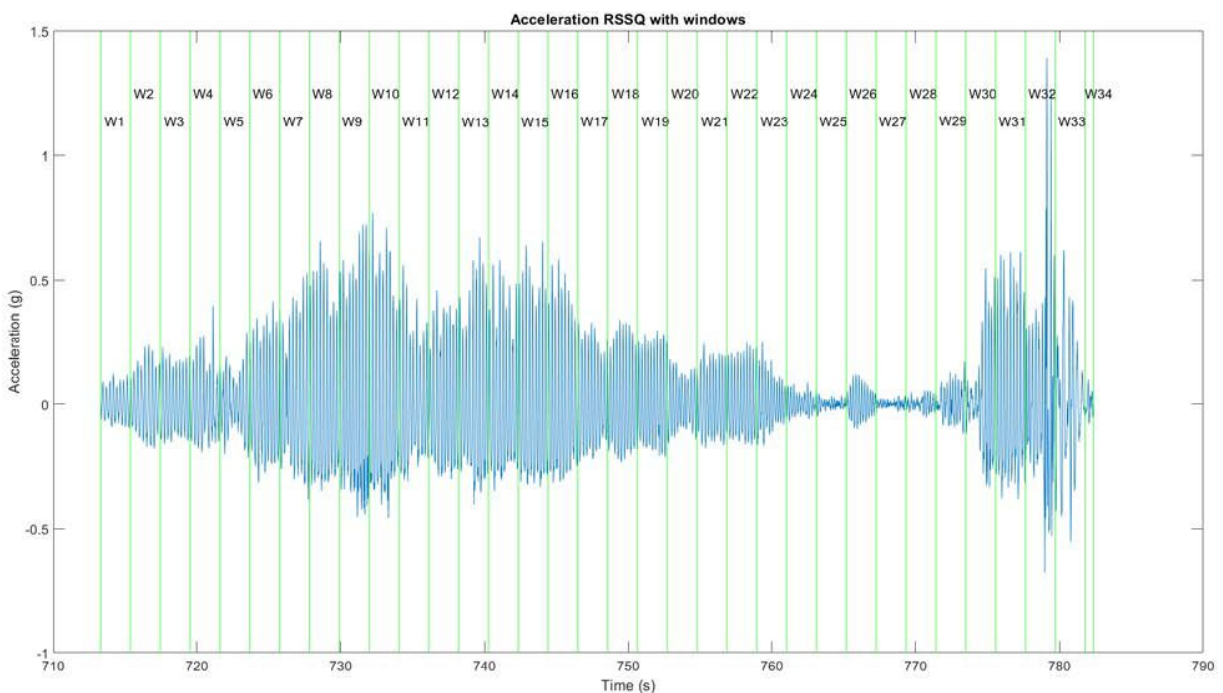


Figure 3: Sample dataset acceleration magnitude with rectangular windows plotted in green. This figure shows how the signal is divided in portions using rectangular windows for individual analysis.

Power spectrum methods

The power spectrum (PS) was calculated calculating the Fast Fourier Transform (FFT) for every signal portion. Then a moving average low pass filter was applied to the FFT, showing the trending of the PS and generating a smoothed power spectrum (PSS).

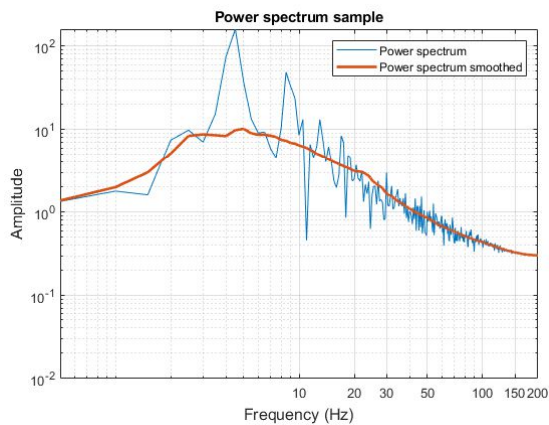


Figure 4: Power spectrum of a portion of the sample signal with tremor, calculated using the Fast Fourier Transform. Trending of the power spectrum was calculated applying a moving average low pass filter to it.

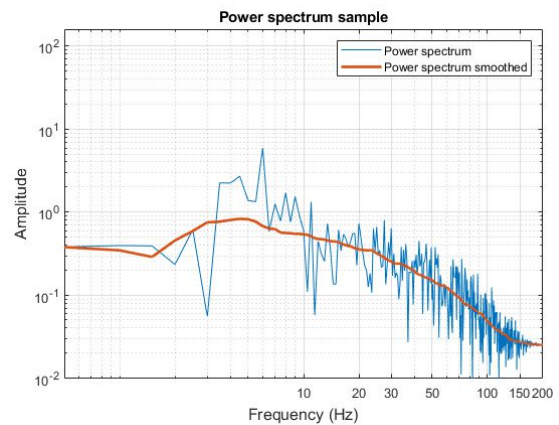


Figure 5: Power spectrum of a portion of the sample signal without tremor, calculated using the Fast Fourier Transform. Trending of the power spectrum was calculated applying a moving average low pass filter to it.

Linear invariance regression

This method consists of searching the longest possible linear regression in the smoothed power spectrum plotted in dual logarithmic axes.

After plotting the PS and the PSS in both amplitude and frequency logarithmic scales, the linear regression of the PSS between two points was calculated. These two points were manually selected in an iterative process, searching for the longest linear range while maximizing the regression-squared coefficient (R^2).

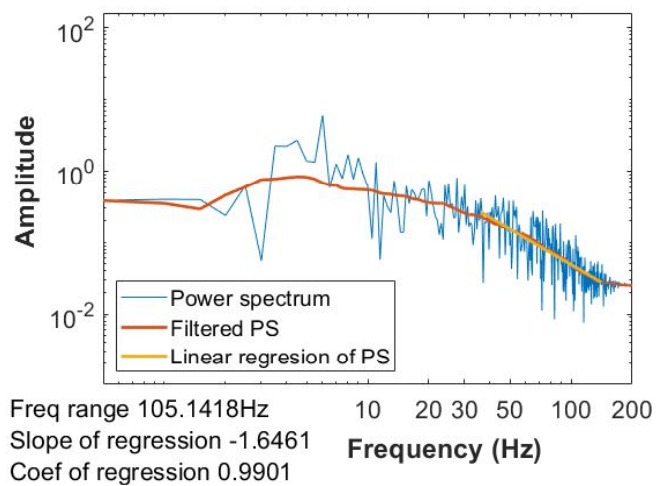


Figure 6: Power spectrum of a no tremor portion of the sample signal. Plotted in yellow the longest possible linear regression of the smoothed power spectrum. Parameters of the linear regression included in the figure.

Slope function

This method consists of considering the variation in the slope of the PSS linear regressions as a function of frequency. To do this, PSS linear regressions were calculated in an iterative process between several pairs of frequencies selected arbitrarily. For each portion of the signal, a slope vs. frequency function was defined. From these functions, the mean, standard deviation and variance were calculated and used as quantitative feature.

Angle function

In an analogous way to the slope function method, the angle between consecutive PSS linear regressions was calculated. Then an angle vs. frequency function was defined for each signal portion. From these functions, the mean, standard deviation and variance were calculated and used as a quantitative feature.

Distribution moments

Treating the PSS as a distribution, the skewness and kurtosis were calculated for every portion of the signals.

Hilbert Huang Transform

The Hilbert Huang Transform (HHT) consists of two consecutive steps: the empirical mode decomposition (EMD) and the Hilbert spectral analysis (HSA) as seen in N. E. Huang and S. S. Shen [4]. The EMD allows to represent any time-series as a collection of different simple intrinsic modes of oscillation (IMF), through what is call a *sifting process* described with detail in the analysis by N. E. Huang et al. [7]. After calculating the EMD, the Hilbert spectral analysis was applied to all IMF to obtain three features for each IMF: the mean amplitude, the instantaneous frequency and instantaneous energy.

Results

Power spectrum methods

Power spectra of different acceleration signals show different shapes. Based on this observation, the hypothesis arose whether there could be differences in the length of the longest linear invariance regression, differences in the slope of linear regressions, or differences in the angle between consecutive linear regressions. The methods linear *invariance range*, *slope function* and *angle function* were designed to test this hypothesis.

To test **linear invariance range** (LIR), the longest linear regression was manually sought out using an iterative process that involves calculating the linear regression between two points farther from each other in every iteration, while maximizing the R². From the longest linear regressions found for each portion, the length and slope were manually compared. This method showed no conclusive results. The longest linear regressions moved from left of the scale (lower frequencies) to right (higher frequencies) when the portion of the signal under analysis have less visible tremor, but the lengths changed with them (Sample in figures 7 and 8).

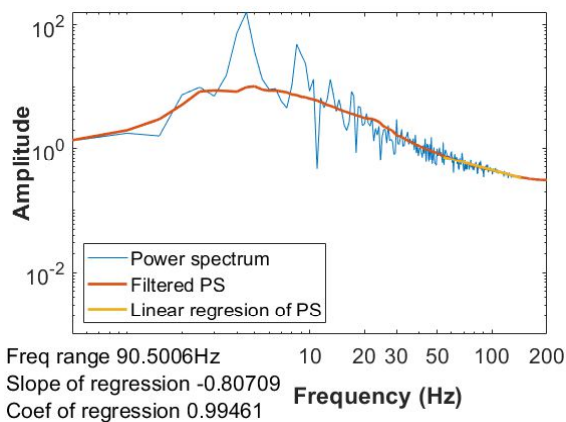


Figure 7: Power spectrum and smoothed power spectrum calculated from a tremor portion of the sample signal. Plotted in yellow the longest possible linear regression of the PSS. Parameters of this linear regression included.

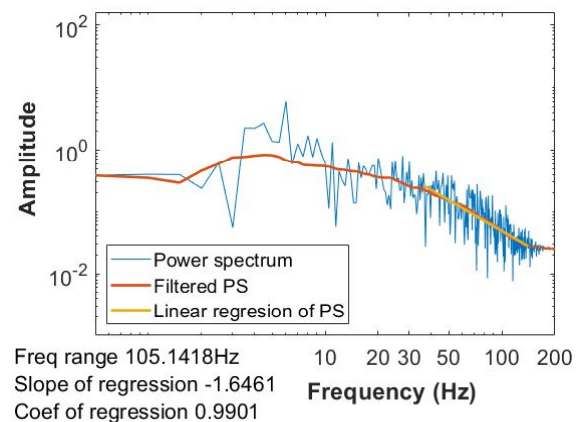


Figure 8: Power spectrum and smoothed power spectrum calculated from a no tremor portion of the sample signal. Plotted in yellow the longest possible linear regression of the PSS. Parameters of this linear regression included.

To test the variation in the slope of the linear regressions, several linear regressions were calculated between pairs of fixed frequencies $\{[10\ 30], [30\ 50], [50\ 75], [75\ 100], [100\ 120], [120\ 140], [140\ 160]\}$. As a result a **slope function** dependent on frequency was obtained, from which the mean, standard deviation and variance were calculated and used as quantitative feature. This method showed no good results.

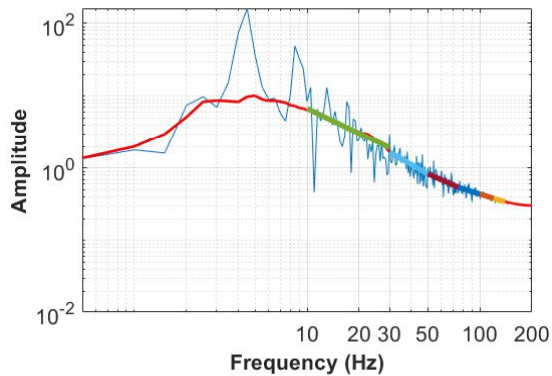


Figure 9: Power spectrum and smoothed power spectrum calculated from a tremor portion of the sample signal. Plotted on top the linear regressions calculated between pairs of fixed frequencies $\{[10\ 30], [30\ 50], [50\ 75], [75\ 100], [100\ 120], [120\ 140], [140\ 160]\}$.

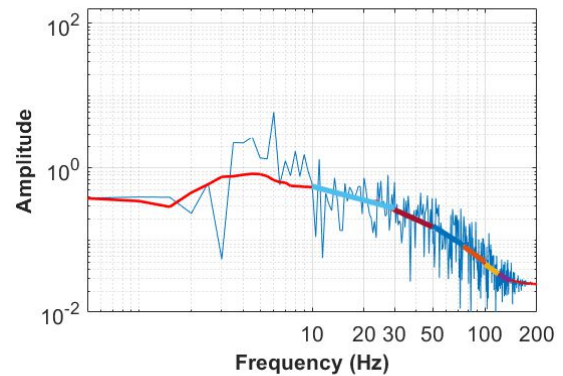


Figure 10: Power spectrum and smoothed power spectrum calculated from a no tremor portion of the sample signal. Plotted on top the linear regressions calculated between pairs of fixed frequencies $\{[10\ 30], [30\ 50], [50\ 75], [75\ 100], [100\ 120], [120\ 140], [140\ 160]\}$.

In an analogous way to the slope function, an **angle function** was defined as the angle between consecutive linear regressions calculated for the same group of frequencies. From this angle function the mean, standard deviation and variance were calculated and used as quantitative feature. The mean of the angle function could be used as a tremor decrease indicator, because its amplitude decreases with tremor. However, this feature is not sensible enough to be useful when it is compared with previous parameters calculated in [2], like signal energy or the amplitude of the maximum frequency peak.

Power spectrum skewness and kurtosis were calculated for every window with the intention of extracting information about the shape of the power spectrum, looking for variations between windows with and without tremor. The results were not positive in this case either. In some datasets kurtosis was a good tremor decrease indicator, but others had too much variability to be useful. A statistical comparison using more dataset would be necessary to decide its performance as a quantitative feature.

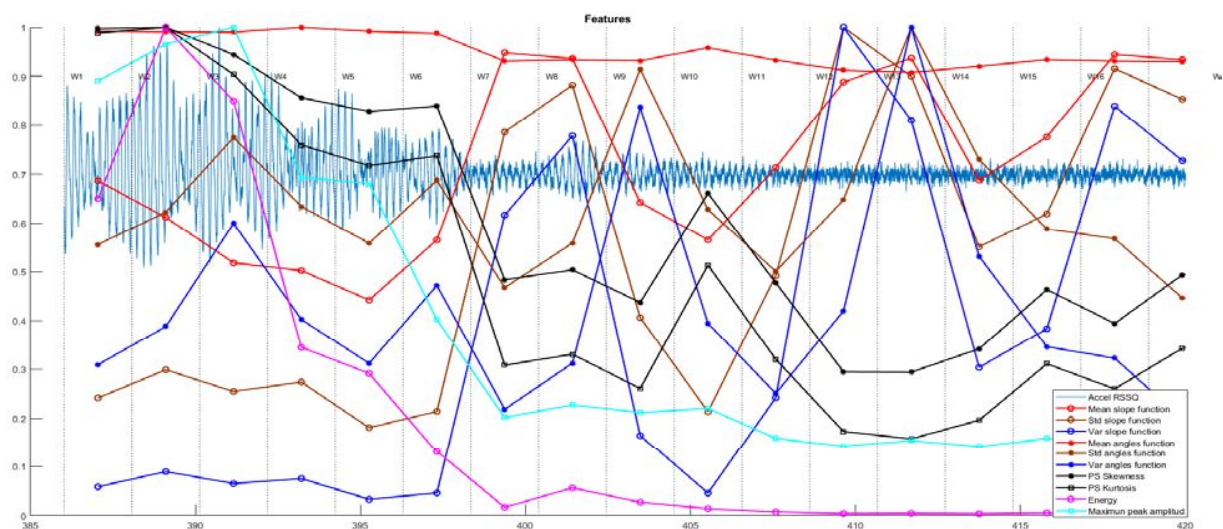


Figure 11: Tremor quantification. This figure shows a sample acceleration signal and normalized features calculated with linear invariance range, slope function and angle function methods. Energy of each portion signal and maximum peak amplitude of the power spectrum calculated of each portion signal are showed too, for performance comparison. Mean angle function feature shows correlation with the tremor decrement but with not enough sensibility. Skewness and kurtosis power spectrum features of this sample dataset shows good correlation with the tremor decrement.

Hilbert Huang Transform

Firstly, the empirical mode decomposition (EMD) method was applied to every portion of the signals using the *emd* algorithm of MATLAB®. With this method IMF groups were generated for each portion of the signals. Although it is not sensible enough for our application, one quantitative parameter obtained was the quantity of IMF for each window, which decreases in signals with tremor. Secondly, using the *hht* and *hilbert* algorithms of MATLAB®, a Hilbert transform was applied to every IMF. As a result, the amplitude, instantaneous frequency and instantaneous energy of each IMF were obtained and tested as quantitative features.

The amplitude of the IMF transform shows positive results as a decrease tremor indicator (figure 12 and 13). The next step would be to make a statistical comparison between hht features, energy of the signal and maximum frequency peak amplitude to verify the quantitative performance of this new parameter. Another step would be to test if this method can be applied online, a necessary condition for intraoperative acceleration data quantification.

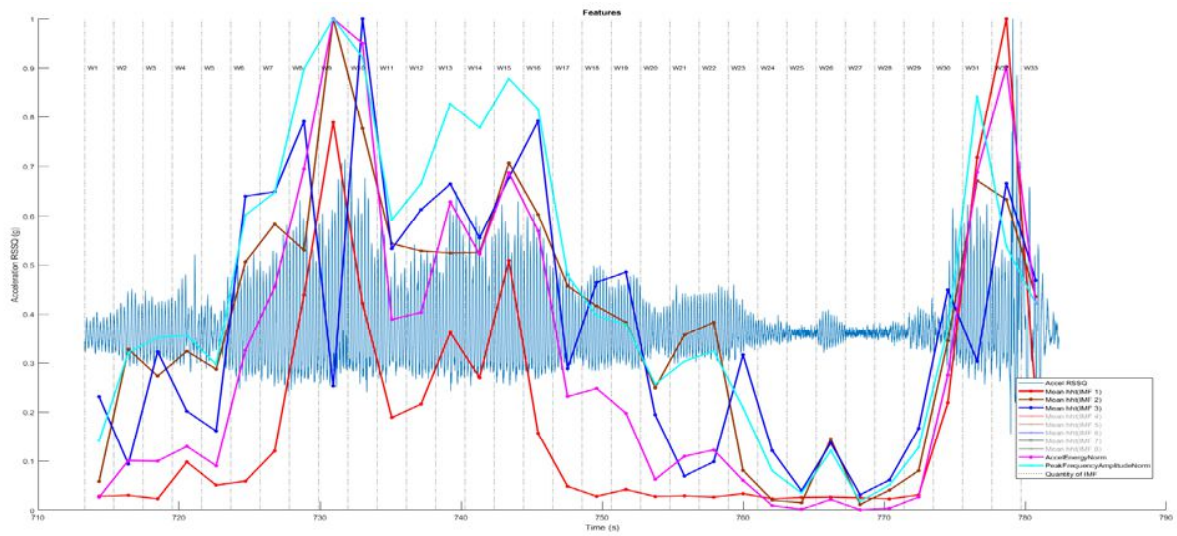


Figure 12: Tremor quantification. This figure shows a sample acceleration signal and normalized features calculated with Hilbert Huang Transform method. Energy of each portion signal and maximum peak amplitude of the power spectrum calculated of each portion signal are showed too, for performance comparison.

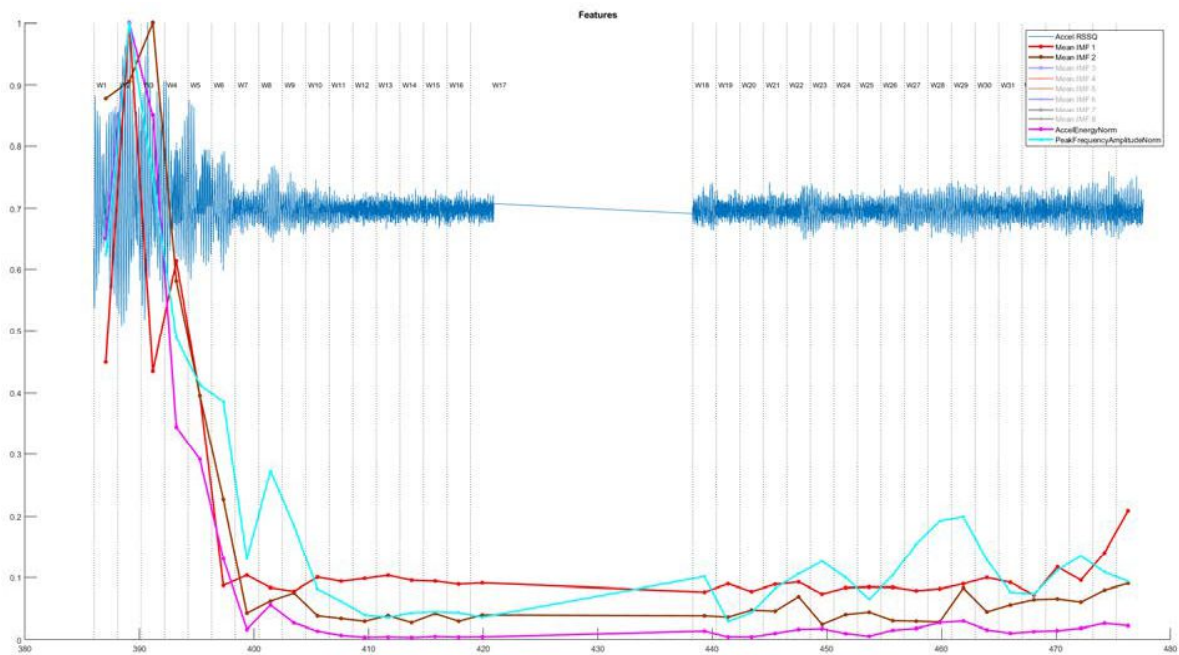


Figure 13: Tremor quantification. This figure shows a sample acceleration signal and normalized features calculated with Hilbert Huang Transform method. Energy of each portion signal and maximum peak amplitude of the power spectrum calculated of each portion signal are showed too, for performance comparison.

References

- [1] S. Hemm and K. Wårdell, "Stereotactic implantation of deep brain stimulation electrodes: a review of technical systems, methods and emerging tools," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 48, no. 7, pp. 611–624, Jul. 2010.
- [2] A. Shah *et al.*, "Intraoperative acceleration measurements to quantify improvement in tremor during deep brain stimulation surgery," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 55, no. 5, pp. 845–858, May 2017.
- [3] G. Nicolis and C. Nicolis, "Foundations of Complex Systems," *Eur. Rev.*, vol. 17, no. 02, p. 237, May 2009.
- [4] N. E. Huang and S. S. Shen, Eds., *Hilbert-Huang transform and its applications*, 2nd edition. [Hackensack] New Jersey: World Scientific, 2014.
- [5] P. H. G. Mansur *et al.*, "A Review on Techniques for Tremor Recording and Quantification," *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 35, no. 5, pp. 343–362, 2007.
- [6] R. Kažys, O. Tumšys, and D. Pagodinas, "Ultrasonic detection of defects in strongly attenuating structures using the Hilbert–Huang transform," *NDT E Int.*, vol. 41, no. 6, pp. 457–466, Sep. 2008.
- [7] N. E. Huang *et al.*, "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis," *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 454, no. 1971, pp. 903–995, Mar. 1998.

Quantitative diagnosis of Parkinson's disease based on scale invariance of acceleration signals

Gianfranco Bianchi^{1,2}, Lucia Ameghino², Marcela Tela², Cinthia Terroba², Malco Rossi², Marcelo Merello^{2,3}, Daniela S. Andres^{1,2,3*}

¹ Laboratory of Neuroengineering, Science and Technology School, National University of San Martín (UNSAM), San Martín, Argentina; ² Movement Disorders Section, Neuroscience Department, Raul Carrea Institute for Neurological Research (FLENI), Buenos Aires, Argentina; ³ National Council for Scientific and Technological Research (CONICET), Argentina; *Corresponding author: dandres@unsam.edu.ar

Background

Current clinical diagnosis of Parkinson's disease is based on expertise, which can result in diagnostic errors and treatment deficits. Quantitative measures of movement are a novel approach to assist physicians in the diagnosis of Parkinson's disease.

Aim

To use a quantitative feature in accelerometry signals that distinguishes parkinsonian patients from age-matched control subjects.

Methods

- Wristband with inertial sensors.
- Mobile application.
- UPDRS part III, two groups of people.
- Parkinsonian patients group (n=12).
- Age-matched control group (n=10).
- Signal analysis: histograms, power spectrum, recurrence plots.

Bi-modular acquisition system

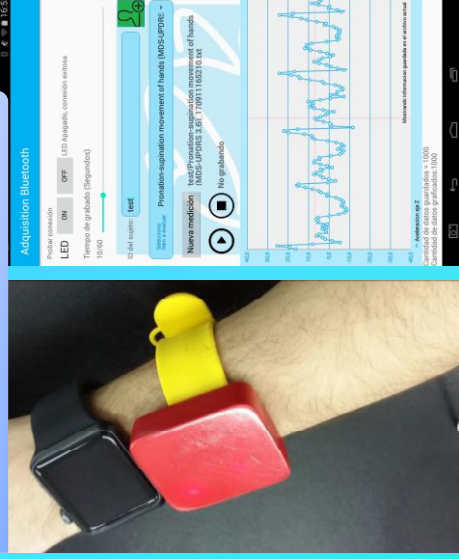


Fig. 1: Wristband module with built-in accelerometer, sensors, bluetooth communication and lithium rechargeable battery.

Fig. 2: Android mobile application module. The app communicates with the wristband using a custom made protocol. It develops a database, storing limo-acceleration and merical data of the subject. It also plots the data in real time.

Power spectrum (PS). Finger tapping evaluation (MDS-UPDRS).

Power spectrum is shown in blue. It was obtained applying fast Fourier transform (FFT) to the acceleration signal to seconds recording, sampled at 100Hz). The linear regression of the raw power spectrum was calculated seeking manually the longest linear range, maximizing simultaneously the regression coefficient (R2). This linear frequency range corresponds to the scale invariance range, where the motor system performs smooth movement control. The smoothed power spectrum (in red) was calculated applying a windowed low pass filter to the raw power spectrum.

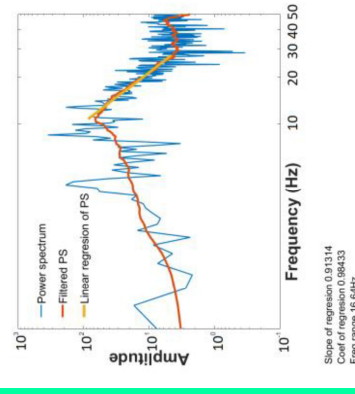


Fig. 3: Sample power spectrum of a control group person (blue), linear regression of original power spectrum (yellow), low pass filtered power spectrum (in red).

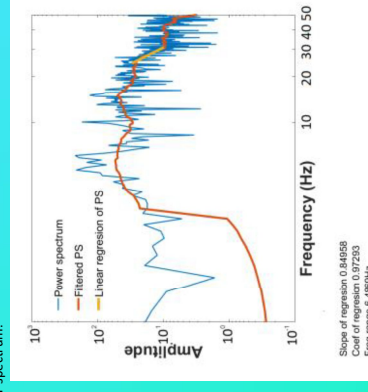


Fig. 4: Sample power spectrum of a parkinsonian patient (blue), linear regression of original power spectrum (yellow), low pass filtered power spectrum (in red).

Recurrence plot. Postural tremor evaluation (MDS-UPDRS)

The recurrence plot is a non-linear tool of analysis that reflects time variability of dynamical systems, evidencing non-stationarity and oscillatory behavior when present. In our case, we observe both stationarity and oscillations of a low frequency in the parkinsonian case, allowing to easily distinguish pathologic movement.

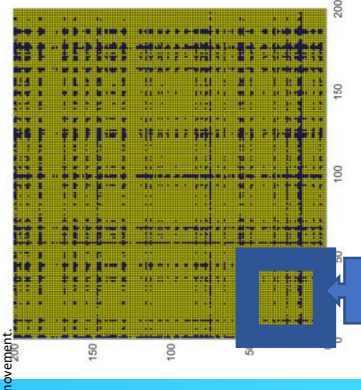


Fig. 5: Sample recurrence plot of control person during postural evaluation.

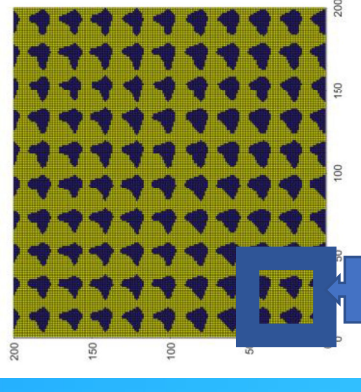


Fig. 6: Sample recurrence plot of parkinsonian patient during postural evaluation.

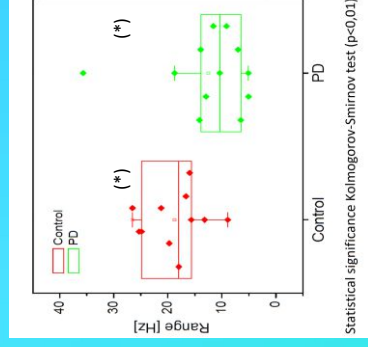
Conclusions

There is a bandwidth reduction of the scale invariance behavior in the power spectrum in parkinsonian patients vs. control subjects, which could be used as a quantitative feature to diagnose Parkinson's disease.

Recurrence plots provide a visual tool for the analysis of non-linear systems, but they are difficult to quantify. Nevertheless, they are a powerful means to detect easily parkinsonian tremor, what can be done with a sample window of only 0.5 seconds.

Statistical analysis

Comparison of bandwidth ranges obtained from the power spectrum plot of parkinsonian patients and age-matched control group.



Statistical significance Kolmogorov-Smirnov test ($p < 0.01$)

Fig. 7: Bandwidth differences between both groups. (*) Statistical significance evaluated with non-parametric Kolmogorov-Smirnov test

Cuáles son los síntomas?



Los síntomas motores avanzados, típicos de la enfermedad, pueden tardar años en manifestarse. Los síntomas iniciales son leves y deterioran la calidad de vida, pero en esta primera etapa alcanzan el diagnóstico es complejo. Los síntomas iniciales incluyen:

constipación, trastornos del sueño, pérdida de olfato, depresión, dificultades en el habla o la escritura, trastornos de la presión arterial y el ritmo cardíaco, dolores en las extremidades, calambres.

Quién puede padecer enfermedad de Parkinson?

Adultos mayores tienen un riesgo aumentado. Un 2% de la población mayor de 60 años en todo el mundo padece esta enfermedad.

U-MOVE

diagnóstico cuantitativo de enfermedad de Parkinson

Qué es la enfermedad de Parkinson y quién puede padecerla?

Avances tecnológicos para su diagnóstico y seguimiento



Laboratorio de Neuroingeniería
ECyT - UNSAM



UNSAM
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

Hecho en

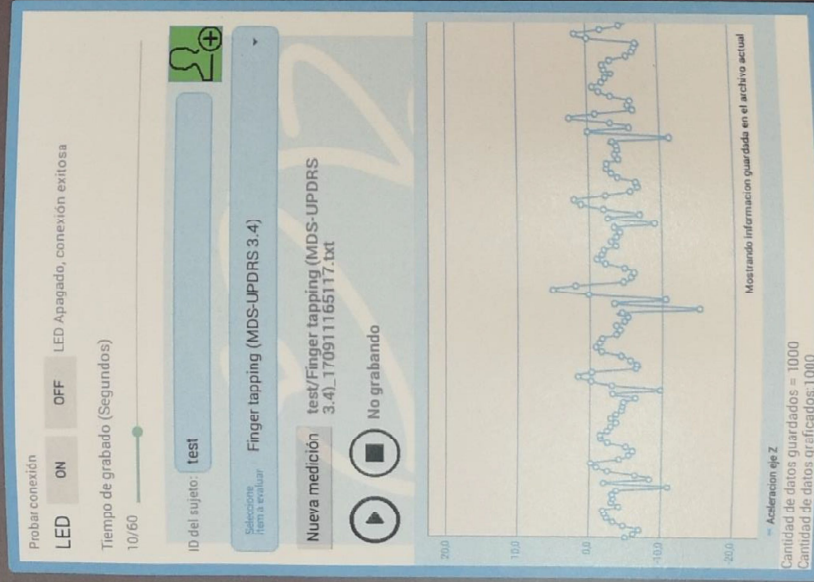


- cuantificación de la escala UPDRS de evaluación motora

- base de datos personal

- visualización *real-time*

- diseño ergonómico para mayor autonomía del paciente



Funciona en plataformas **ANDROID** para dispositivos móviles

U-MOVE



Diseño exclusivo flap-band para pacientes con movilidad reducida

U-MOVE es un sistema de diagnóstico cuantitativo de enfermedad de Parkinson.

Cuantificando la escala de evaluación motora UPDRS parte III, **U-MOVE** consigue obtener una correlación con el diagnóstico dado por el especialista en su consultorio. Con un diseño ergonómico para pacientes con trastornos del movimiento, el sistema permite la evaluación de pacientes en medio ambulatorio y la comunicación a distancia con el especialista, guardando la evolución en una base de datos personal.

En la actualidad se estima que hay 10 millones de personas en el mundo que padecen enfermedad de Parkinson, y se prevé que la prevalencia de esta enfermedad se duplicará para el año 2020 debido al envejecimiento de la población. El diagnóstico de enfermedad de Parkinson es clínico: se basa en la observación realizada por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento. Hasta llegar al especialista, el paciente pasa por múltiples consultas que dificultan el diagnóstico temprano de la enfermedad. Esto lleva a una pérdida productiva y de la calidad de vida del individuo. En Estados Unidos el costo médico anual de la enfermedad de Parkinson es de U\$ 25.000 millones. Los costos indirectos por pérdida de la productividad se estiman en Europa en U\$6.300 millones. Por lo tanto, el diagnóstico certero y tratamiento temprano de la enfermedad pueden ser fuente de una importante reducción en las pérdidas de productividad, calidad de vida y necesidad de asistencia por pérdida de la independencia del individuo en las fases tempranas de la enfermedad.

El sistema U-MOVE permite a los médicos clínicos que atienden a adultos y personas de la tercera edad diagnosticar trastornos del movimiento, para tomar decisiones de derivación más eficientes.

Por otro lado, una vez diagnosticado el paciente, el médico especialista realiza un seguimiento permanente, debido a la necesidad de monitorear el avance de la enfermedad y ajustar la medicación. Actualmente dicho seguimiento se lleva a cabo por medio de diarios de seguimiento, en los cuales se le pide al paciente que anote con detalle horas de medicación, síntomas y efectos adversos. El sistema U-MOVE permite cuantificar y comunicar de manera eficiente y precisa los síntomas y otros detalles del paciente al médico, disminuyendo la necesidad de visitas al especialista y reduciendo los costos de atención.