



Instituto Tecnológico de Buenos Aires

16.30 - Proyecto Final de Carrera

**Actividad neuronal oscilatoria en el núcleo
subtalámico detectada mediante potenciales de
campo local durante discinesias en la enfermedad
de Parkinson**

Luna Belén Granda - Leg. 60559

Tutor: Dr Marcelo Merello
Cotutor: Dr Miguel Wilken

7 de Febrero de 2024

Índice

1. Resumen	6
2. Abreviaturas	7
3. Introducción	8
3.1. Objetivos	16
3.2. Lugar de realización y tutores	16
4. Materiales y Métodos	17
4.1. Pacientes y cirugía	17
4.2. Adquisición de las señales	18
4.3. Procesamiento digital de señales	21
4.4. Análisis	22
4.4.1. Espectro armónico de los LFP	22
4.4.2. Topografía de los hallazgos en el STN	24
4.4.3. Diferenciación de movimientos corporales discinéticos vs. no discinéticos	25
4.4.4. Latencia temporal entre la modificación de la actividad oscilatoria de LFP y el inicio del movimiento discinético	31
4.4.5. Lateralidad entre la actividad oscilatoria de LFP y el movimiento discinético	32

5. Resultados	34
5.1. Modificación de la actividad oscilatoria según el estado discinético	34
5.2. Topografía de los hallazgos en el STN	38
5.3. Validación del algoritmo de SVM para diferenciación de movimientos discinéticos vs. no discinéticos en las señales de aceleración y EMG	39
5.4. Observaciones de latencia temporal entre la modificación de la actividad oscilatoria de LFP y el inicio del movimiento discinético	42
5.5. Observaciones sobre la lateralidad de los hallazgos	44
6. Discusión	47
7. Conclusión	51
8. Agradecimientos	52
9. Bibliografía	53
10. Anexo	57
10.1. Procesamiento de señales: diseño de filtros	57

Índice de Figuras

1.	Evolución temporal de las discinesias difásicas según 3 concentraciones plasmáticas teóricas diferentes de Levodopa	11
2.	Implantación de electrodos para estimulación cerebral profunda	12
3.	Línea de tiempo: adquisición de las señales en cirugía	26
4.	Diagrama de Flujo: algoritmo <i>Machine Learning SVM</i> para clasificación de movimientos discinéticos	30
5.	Método de detección de eventos en la evolución temporal del espectro en frecuencias de la LFP	32
6.	Resultados obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para las bandas theta, gamma y beta	35
7.	Espectro armónico de las señales de LFP para frecuencias entre 0 y 100Hz .	36
8.	Resultados obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para las OAF	37
9.	Espectro armónico de las señales de LFP en las frecuencias entre 200 a 400 Hz	38
10.	Regresión lineal entre la distancia al sweetspot y la variación de potencia de banda para las bandas Beta, Theta y Gamma respectivamente	39
11.	Paciente #9: Evolución del espectro en frecuencias de la LFP en tiempo para las bandas Theta, Beta y Gamma, y señal de aceleración del Canal 1 .	43
12.	Paciente #10: Evolución del espectro en frecuencias de la LFP en tiempo para las bandas Theta y Beta, y señal de EMG del Canal 1	44

13.	Diagrama de Bode del filtro digital peine tipo <i>notch</i> aplicado a todas las señales para eliminación del ruido de línea	57
14.	Diagrama de Bode del filtro digital pasabandas para las frecuencias bajas, aplicado a todas las señales de LFP	57
15.	Diagrama de Bode del filtro digital pasabandas para las frecuencias altas, aplicado a todas las señales de LFP	58
16.	Diagrama de Bode del filtro digital pasabandas, aplicado a todas las señales de electromiografía	58

Índice de Tablas

1.	Adquisición de señales en cirugía: detalles por paciente	20
2.	Coordenadas del punto óptimo de colocación de electrodos	24
3.	Resultados estadísticos obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para bandas theta, beta y gamma	34
4.	Resultados estadísticos obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para las OAF	37
5.	Resultados estadísticos de la regresión lineal de cuadrados mínimos entre la distancia al sweetspot y la variación de potencia de banda	39
6.	Algoritmo de SVM para clasificación de discinesias: salidas y métricas de validación	41
7.	Resultados obtenidos en el cálculo de la latencia entre el inicio de las discinesias y el inicio de la actividad oscilatoria	42
8.	Análisis de lateralidad: resultados descriptivos por paciente	46

1. Resumen

La actividad oscilatoria aumentada en la banda beta en los ganglios basales registrada en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se ha identificado como un biomarcador del estado hipodopaminérgico. La actividad aumentada en las bandas theta y gamma durante las discinesias inducidas por Levodopa (L-3,4 dihidroxifenilalanina) en pacientes con EP en tratamiento han sido identificadas en diversos estudios como biomarcadores de las mismas. La terapia alternativa de los pacientes con EP refractarios a la medicación es la estimulación cerebral profunda, sin embargo el beneficio de esta terapia está estrechamente relacionado con una óptima colocación de los electrodos. El objetivo del presente estudio fue explorar la actividad neuronal oscilatoria durante discinesias en 10 pacientes con EP mediante el sensado de los potenciales de campo local de los ganglios de la base durante la cirugía de implantación. Se parte de la premisa de que durante la manifestación de discinesias se identificaría un incremento en potencia de las bandas theta y gamma en la zona dorsolateral del núcleo subtalámico (STN) en las señales de potenciales de campo local. Los valores de potencia en las bandas theta y gamma registrados arrojaron resultados significativamente más elevados durante las discinesias, y se correlacionaron en magnitud con aquellos electrodos de sensado situados en la región dorsolateral del STN significativamente. Estos resultados ilustran la fisiopatología de las discinesias en la EP y el poder predictivo de las bandas theta y gamma.

2. Abreviaturas

- ACC = Aceleración
- aDBS = Estimulación Cerebral Profunda adaptativa o a lazo cerrado
- DA = Agonista Dopaminérgico
- DBS = Estimulación Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation*)
- EMG = Electromiografía
- EP = Enfermedad de Parkinson
- GPi = Globo Pálido interno
- LFP = Potenciales de campo local (Local Field Potentials)
- LID = Levodopa Induced Dyskinesias
- RMN = Resonancia Magnética Nuclear
- SNpc = Sustancia Nigra pars compacta
- SNpr = Sustancia Nigra pars reticulata
- STN = Núcleo Subtalámico

3. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta a entre 1-2 % de la población mayor a 60 años, y a un 0.3 % de la población general, posicionándose como la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente luego del Alzheimer [1]. En Argentina, actualmente se estima que hay cerca de 100 mil personas que padecen de esta enfermedad, de acuerdo con la Asociación de Parkinson Argentina [2].

Desde un punto de vista clínico, la enfermedad de Parkinson conlleva 4 síntomas motores cardinales: bradicinesia (ralentización del movimiento), temblor en reposo, rigidez muscular y alteraciones en la postura, el equilibrio y la marcha. Además, la EP también se asocia con otros síntomas no motores: depresión, disfunción autonómica, pérdida del olfato, trastornos de sueño y deterioro cognitivo [1]. Si bien hoy en día aún no son conocidas con exactitud todas las causas de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, se ha demostrado que la fisiopatología de la bradicinesia es causada por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) de los ganglios basales, que conlleva a que el paciente manifieste una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, alterando las vías motoras directa e indirecta resultando en la inhibición de los movimientos [3].

Actualmente los tratamientos farmacológicos de reemplazo dopaminérgico más utilizados son la L-3,4-dihidroxifenilalanina, más conocida como Levodopa, y los agonistas dopaminérgicos. La Levodopa es un precursor de la dopamina que, a diferencia de la propia dopamina, puede cruzar la barrera hematoencefálica y convertirse en dopamina en el cerebro. Hoy en día la Levodopa es considerada el gold-standard en el tratamiento del Parkinson, ya que ha demostrado ser eficaz en la mitigación de muchos de los síntomas parkinsonianos, principalmente la bradicinesia [4]. Por otro lado, el agonista dopaminérgico (DA) con un perfil más similar a la Levodopa es la Apomorfina. La misma tiene gran afinidad por los receptores dopaminérgicos D1 y D2, y ha demostrado tener eficacia similar a la Levodopa y una latencia de efecto significativamente menor. Debido a su primer paso hepático, no puede ser administrada de manera oral y se la administra de manera subcutánea con inyecciones intermitentes o con bomba de infusión continua, de manera sublingual o rectal. Su vida media es de un máximo de 40 minutos [5].

La mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones relacionadas con la medicación generalmente luego de los 5 años de tratamiento [6]. Tales complicaciones consisten en fluctuaciones motoras intermitentes, en las que ocurre una pérdida repentina, a veces impredecible, de los beneficios de la medicación, caracterizada por movilidad reducida, temblor, rigidez, dificultades con la marcha, el equilibrio, el habla, y la deglución, que pueden

volverse progresivamente resistentes a la Levodopa y complicar el tratamiento terapéutico. Adicionalmente, los pacientes en tratamiento con Levodopa desarrollan discinesias. Las discinesias, a menudo denominadas discinesias inducida por Levodopa (LID - *Levodopa Induced Dyskinesias*) se reconocen clínicamente como corea o distonia que aparecen inicialmente en la lateralidad del cuerpo contraria a la lateralidad más afectada del cerebro. Debido a la actual falta de un tratamiento estandarizado y efectivo para las mismas sin tener que sacrificar la efectividad de la terapia antiparkinsoniana, la mayoría de los pacientes con el tiempo conviven con la alternancia de la discapacidad hipocinética de la EP y la discapacidad hipercinética de las discinesias [7].

Hoy en día se conoce que la Levodopa es necesaria pero insuficiente para generar discinesias por sí misma, ya que estas para desarrollarse requieren de una administración pulsátil de Levodopa o DA, una degeneración nigroestriatal presináptica y un sistema nigroestriatal postsináptico relativamente conservado. Además, estudios han demostrado que las discinesias se desarrollan con la misma frecuencia y gravedad independientemente de si el tratamiento con Levodopa se inició temprano o tarde en el curso de la enfermedad de Parkinson, lo que propone que las primeras dosis o inyecciones de Levodopa son sensibilizantes de discinesias, pero no inductoras de estas. La Levodopa es necesaria para el desarrollo de la discinesia, pero el reloj de esta complicación empieza a correr al inicio de la enfermedad y no al inicio de la administración de Levodopa [7].

Las discinesias se pueden clasificar en dos tipos: discinesias de beneficio y discinesias difásicas. Las discinesias de beneficio, también llamadas discinesias de pico de dosis, se caracterizan por presentarse durante la ventana terapéutica del ciclo de una dosis de Levodopa, es decir, durante el estado ON con beneficios clínicos óptimos donde el ciclo de una dosis de Levodopa alcanza su máxima concentración en plasma. Sin embargo, con el tiempo la ventana terapéutica de muchos pacientes se va acortando, lo que resulta en que el paciente manifieste la corea de las discinesias de beneficio, pero también presente muy poca mejora en los movimientos parkinsonianos: el paciente no presenta beneficio clínico cuando hay concentración de dosis máxima en el plasma, lo que permite que ocurran en paralelo tanto las discinesias como los síntomas motores típicos de la EP. Por otra parte, las discinesias difásicas son aquellas que se presentan al inicio y al final de un ciclo de dosis de Levodopa, también llamadas discinesias de transición, porque ocurren cuando la Levodopa comienza a ser efectiva (hacia el comienzo del ciclo de una dosis) y cuando comienza a desaparecer (hacia el final del ciclo de una dosis) por hipoestimulación o desbalance de activación pre o post sináptico [7].

En la Figura 1, puede observarse un diagrama de la evolución temporal de las discinesias según 3 concentraciones teóricas diferentes de Levodopa en plasma (A, B y C). Se ilustran los 4 estados farmacocinéticos teóricos de una dosis única de Levodopa a medida

que aumenta (eje y) en un horizonte de tiempo aproximado de 4 horas entre dosis de Levodopa (eje x). La ventana terapéutica (estado ON, con beneficios clínicos óptimos) se vuelve virtual con la progresión de la enfermedad, invadida por las ventanas sub y supraterapéuticas. La ventana subterapéutica se divide en OFF (no hay beneficio clínico y se presentan los síntomas parkinsonianos) y en estados transicionales (que pueden resultar en períodos de discinesia difásica en ambos extremos del ciclo de Levodopa -A y B- o en estados de discinesias más largas e incapacitantes -C). Por otro lado, la ventana supraterapéutica se caracteriza por una respuesta de onda cuadrada a la dosis máxima, manifestándose durante la misma las discinesias de beneficio (A). Las estrategias farmacoterapéuticas diferirán en cada escenario y van a depender de cada paciente. En líneas generales, la dosis de Levodopa debería reducirse en A pero aumentarse en C. El intervalo entre dosis y dosis de Levodopa se puede acortar en B. Además, una provocación de discinesias aguda con Apomorfina puede reducir o eliminar la discinesia difásica pero deja sin cambios o aún empeorando la discinesia de beneficio [8].

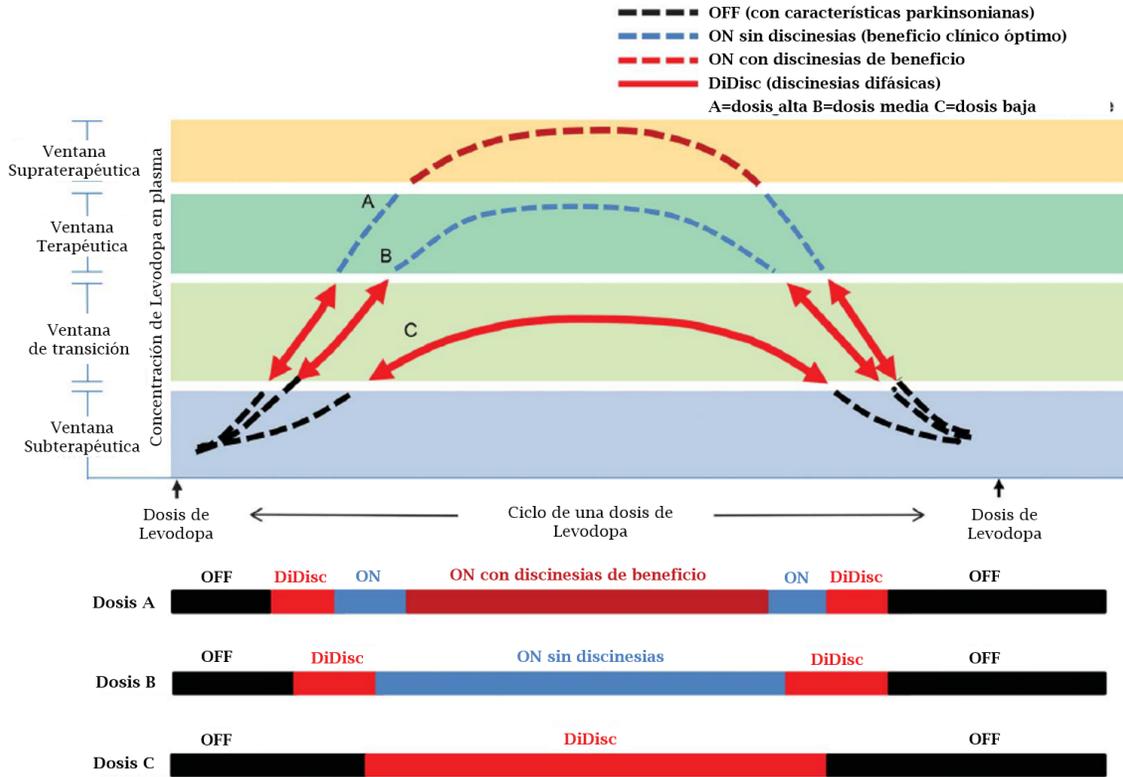


Figura 1: Evolución temporal de las discinesias difásicas según 3 concentraciones plasmáticas teóricas diferentes de Levodopa (A, B y C). Adaptado de: Verhagen Metman y Espay. [8]

La terapia alternativa para pacientes refractarios a la Levodopa es la estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS). Esta es una técnica quirúrgica en la que una guía de longitud variable compuesta por una matriz de electrodos se inserta estereotáxicamente en regiones objetivo específicas del cerebro (Figura 2). La guía está conectada a través de cables de extensión a un dispositivo llamado generador de pulsos, que envía estímulos eléctricos al tejido cerebral para modular o interrumpir los patrones de señalización neuronal dentro de la región objetivo. Dos sitios específicos en el cerebro son los más comunes para la estimulación cerebral profunda en la EP y LID: el núcleo subtalámico (STN) y el segmento interno del globo pálido (GPi), ambos núcleos con un rol de salida del complejo circuito de los ganglios basales [1, 9, 10].

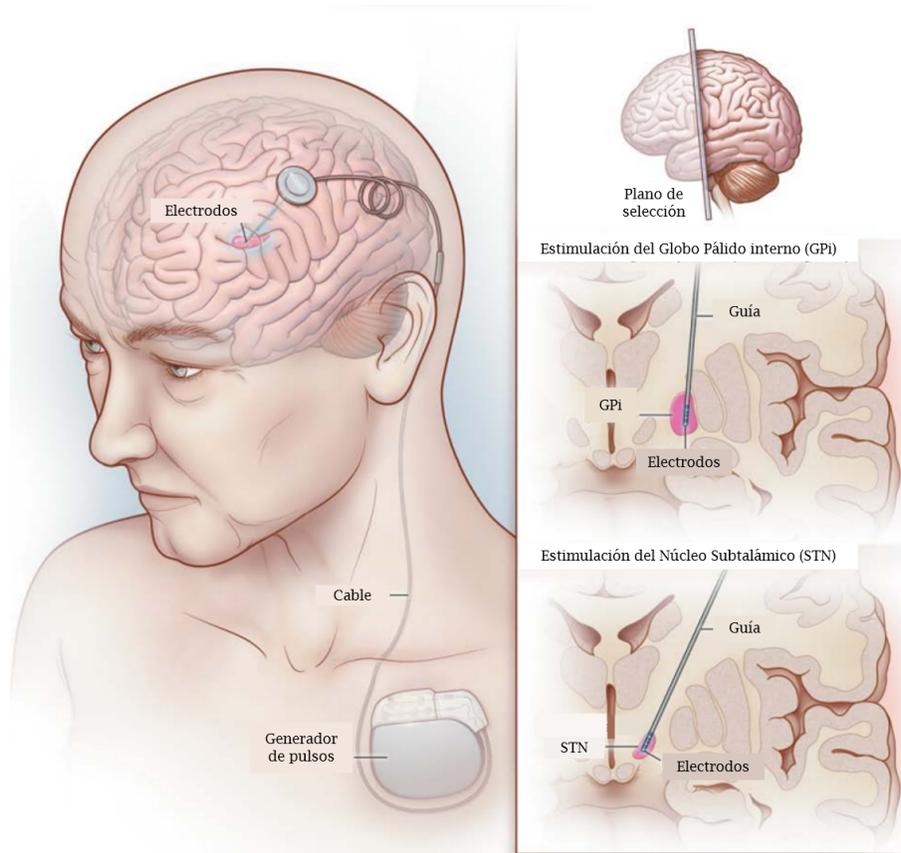


Figura 2: Implantación de electrodos para estimulación cerebral profunda. El electrodo se implanta en el núcleo subtalámico o en el segmento interno del globo pálido. La guía pasa a través de un agujero de trepanación en el cráneo. Unido a la guía hay un cable de conexión, que pasa por debajo de la piel del cuero cabelludo y el cuello hasta la pared torácica anterior, donde se conecta a un generador de pulsos. Adaptado de: Okun [1]

La terapia de estimulación cerebral profunda actúa sobre las células y fibras más cercanas al electrodo implantado, que tiende a dar como resultado la inhibición de los cuerpos de las células neuronales y la excitación de los axones vecinos. La terapia influye en múltiples circuitos talamocorticales y cortico-ganglio basal-corticales, vías descendentes y otras estructuras cerebrales. Se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda cambia tanto la tasa de activación como el patrón oscilatorio de las neuronas individuales en los ganglios basales. Además, la DBS también actúa en las sinapsis neural y provoca que los astrocitos vecinos al electrodo liberen una ola de calcio y promuevan la liberación local

de neurotransmisores (por ejemplo adenosina y glutamato). Todos estos efectos ocurren acumulativamente a través de una gran red neuronal, que se extiende más allá de los cuerpos celulares neuronales locales y los axones ubicados alrededor del campo eléctrico. Por lo tanto, la estimulación cerebral profunda tiene influencias eléctricas y químicas en redes neuronales en el tejido cerebral. Sin embargo, al día de hoy no está claro exactamente cómo estas influencias provocan cambios en los síntomas de la EP; por lo que los beneficios de esta terapia se han establecido, en mayor o menor medida, empíricamente. En lo que concierne a la eficacia terapéutica en LID, se ha demostrado que la terapia de DBS en el STN y en el GPi tienen un profundo efecto de mejora en la LID debido a al menos tres mecanismos: la reducción de los medicamentos entre un 50 y un 60 %, la estimulación de fibras palidotalámicas en la zona incerta, y cambios plásticos de los circuitos de los ganglios basales que modulan la capacidad de respuesta a la Levodopa [1, 9, 10].

El factor más importante para lograr obtener un beneficio máximo de la terapia anti-parkinsoniana de la estimulación cerebral profunda es una precisa colocación de la guía de electrodos [11, 12]. Actualmente, la focalización se basa en encontrar los objetivos tanto anatómicos como fisiológicos más apropiados. Existen diferentes técnicas para la focalización quirúrgica que se detallarán a continuación.

En cuanto a las técnicas de focalización anatómicas, las más utilizadas son la estereotaxia, la guía por imágenes y los atlas de los ganglios basales. La estereotaxia se utiliza para establecer un sistema de coordenadas tridimensional mediante el cual las regiones anatómicas pueden referenciarse para poder localizarse con precisión. Con los sistemas basados en marcos, un marco de cabeza estereotáxico se fija rígidamente al cráneo del paciente. Una vez colocado el marco estereotáxico, se somete al paciente a una tomografía computarizada y a una resonancia magnética para localizar el marco y establecer el sistema de coordenadas. Actualmente, los softwares disponibles permiten registrar una resonancia magnética de orientación volumétrica previamente obtenida con la tomografía computarizada. Este registro permite establecer el sistema de coordenadas mediante el cual se puede planificar la trayectoria a realizar por las guías de electrodos con respecto al marco del paciente. Por su parte, un atlas anatómico se superpone a la resonancia magnética del paciente y se deforma lineal o no linealmente para poder producir el mejor ajuste. Con el atlas como referencia, se planifica una trayectoria de las guías de electrodos que permitan maximizar el volumen de tejido activado en la zona objetivo. El progreso en la calidad de las neuroimágenes en cirugía estereotáxica ha posibilitado mejorar considerablemente la detección de las estructuras subcorticales a estimular. Sin embargo, cabe destacar que si bien permiten distinguir morfológicamente los distintos núcleos con gran definición, ello no permite determinar el grupo de células que se estimulan, ya que no logra diferenciar entre subnúcleos ni grupos neuronales. Es aquí donde radica la importancia del monitoreo funcional que se detallará a continuación, fundamental para determinar la óptima localización del electrodo [10].

El registro de los potenciales de campo local (*Local Field Potentials* - LFP) es una técnica que permite registrar mediante electrodos del dispositivo de DBS una señal generada por la sumatoria de las corrientes eléctricas entre neuronas que contribuyen a un potencial extracelular resultante en un volumen local determinado, que se extiende típicamente hasta unos 0.5 a 3mm de distancia de la superficie expuesta del electrodo. Esta señal de LFP se considera que es una expresión de la aferencia sincronizada en el campo evaluado. La señal registrada en los LFP no es modificada considerablemente por los potenciales de acción, sino que refleja las corrientes transmembrana sinápticas sostenidas presentes en dicho campo, por lo que refleja una actividad neuronal relativamente global en las cercanías del electrodo. En comparación con las señales neuronales corticales como la electroencefalografía, la electrocorticografía y la magnetoencefalografía, las señales LFP de los electrodos profundos brindan información directa sobre la función de los ganglios basales [13].

La investigación de los LFP ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos de la EP y sus síntomas. Trabajos anteriores han demostrado que patrones específicos de actividad neuronales representan signos de síntomas o tareas específicas que se relacionan con el estado motor, cognitivo o emocional actual del paciente y la enfermedad subyacente. Estudios han hallado en señales de LFP patrones oscilatorios incrementados en potencia en el rango beta (13-30 Hz) en el STN de pacientes con EP libres de medicación. Asimismo, se ha observado una supresión de la potencia en dicha banda en pacientes bajo efecto de Levodopa y DBS, así como con una mejoría motora, particularmente de la rigidez y la bradicinesia, por lo que ha llevado a los autores a concluir que la actividad beta incrementada es un marcador del estado hipodopaminérgico. Esta sincronización anormal de la oscilación en banda beta se utiliza hoy en día como biomarcador fisiológico durante la cirugía de implantación de DBS [13].

La identificación de biomarcadores patológicos tras la implantación inicial de la guía de electrodos puede utilizarse para identificar los contactos que probablemente produzcan el mayor beneficio cuando se los estimule. Aunque el uso de los LFP amplía la duración del procedimiento de implantación del dispositivo de DBS, los LFP proporcionan con frecuencia información fisiológica importante que da lugar a ajustes en la colocación de la guía hasta en un 40% de las veces. Además, el registro de los LFP permite recaudar información que puede ser útil para luego analizarse y comprender la fisiopatología de la enfermedad y sus síntomas en estudios clínicos [13, 10].

Por otro lado, es importante destacar que el estudio de los LFP inspiró el concepto novedoso actualmente en surgimiento de la DBS adaptativa (aDBS), que utiliza señales neurofisiológicas como retroalimentación para modular automáticamente la estimulación de los electrodos profundos. La tecnología de la DBS a lazo cerrado surge de la idea de que si se sensan los potenciales de campo local y se procesa dicha señal en tiempo real, se podrían

detectar determinados biomarcadores presentes en la señal que se han asociado a determinados síntomas de la enfermedad, a partir de los cuales se podría ajustar los parámetros de estimulación en tiempo real. Esta tecnología de detección es una actualización importante y reciente para los sistemas de DBS. Los LFP de los núcleos cerebrales profundos se pueden registrar en un entorno natural y comprender la neurofisiología subyacente de la enfermedad mediante la identificación de biomarcadores fisiológicos de disfunción neuronal. Si los LFP se corresponden de manera confiable con síntomas clínicos particulares, entonces se pueden desarrollar tecnologías de circuito cerrado para ajustar los parámetros de estimulación en tiempo real [14].

En lo que respecta a las discinesias, hoy día existe evidencia convergente de pacientes humanos y modelos animales que sugiere que los síntomas discinéticos también pueden ser causados por cambios anormales en la oscilación neuronal dentro del bucle cortico-ganglio basal-cortical. Las oscilaciones neuronales son patrones rítmicos o repetitivos de actividad neuronal en el sistema nervioso central. El cerebro puede generar actividad oscilatoria impulsada por neuronas individuales o por interacciones entre neuronas. Para las neuronas individuales, las oscilaciones pueden aparecer como patrones rítmicos de potenciales de acción. A nivel de grupos celulares, la actividad sincronizada de un gran número de neuronas produce oscilaciones que generalmente surge de las interacciones de retroalimentación entre las neuronas, que pueden medirse mediante LFP. En varios estudios se ha demostrado que durante la actividad discinética se incrementa la actividad neuronal en las bandas theta (4 a 8Hz) y gamma (60 a 100Hz) tanto en el GPi como en el STN, lo que podría indicar que son un biomarcador patológico [3, 7, 13, 15, 16, 17, 18].

Dada la estrecha relación entre el sitio de colocación de los electrodos y el beneficio terapéutico, Dembek et al. [11] han sugerido el punto óptimo (o *sweetspot*) de colocación. Se propusieron predecir si la ubicación de los contactos de estimulación cerebral profunda en el STN pueden predecir la mejoría motora (mediante la evaluación del UPDRS-III) para diferentes síntomas motores en pacientes con EP, mediante mapas de estimulación probabilística basados en ubicaciones de contacto y estadísticas basadas en vóxeles. Obtuvieron resultados significativos que demostraron que el punto óptimo para la rigidez, la bradiscinesia y la mejoría motora en general se localiza en la zona dorsolateral del STN. Además, diversos estudios han demostrado que las neuronas con frecuencias de activación predominantes dentro del rango beta son más frecuentes en la porción dorsolateral del STN, que corresponde a la somatotopía sensorimotora del núcleo formando parte del bucle motor corteza-ganglios basales. Esto demuestra la estrecha relación entre la actividad beta del STN, la función motora y la conectividad del STN sensorimotor en la enfermedad de Parkinson [12].

Por todo lo expuesto, el principal objetivo de este estudio es estudiar la actividad neu-

ronal oscilatoria durante discinesias en el dominio espacial (espacio anatómico), frecuencial (espectro armónico) y temporal, mapeando los valores registrados en 10 pacientes con EP. La hipótesis principal es que durante la manifestación de discinesias se encontrará un aumento de la actividad en las bandas theta y gamma en la zona dorsolateral del STN. Esto ilustraría si las discinesias se relacionan con el punto óptimo de mejoría motora general de la EP, además de proveer información sobre la fisiopatología de las discinesias en la EP, la arquitectura funcional del núcleo y el poder predictivo de las bandas theta y gamma en LID. De ello se desprende el presente proyecto.

3.1. Objetivos

1. Hallar biomarcadores en el espectro de frecuencias de la señal de LFP que permitan diferenciar los estados hipodopaminérgico (OFF) e hiperdopaminérgico con la presencia de discinesias (ON con discinesias).
2. Relacionar la magnitud de la medición de dichos biomarcadores con las regiones específicas del STN donde fue tomada la medición para un análisis topográfico de la actividad oscilatoria en el STN.
3. Relacionar las señales de LFP con las señales de electromiografía superficial y aceleración tomadas en cirugía, a fines de realizar un análisis de latencia temporal para determinar si los cambios en las oscilaciones neuronales en LFP son causa o epifenómeno de las discinesias.
4. Relacionar las señales de LFP en tiempo con las señales de electromiografía superficial y aceleración tomadas en cirugía, a fines de encontrar hallazgos en la especificidad de la lateralidad de la manifestación de las discinesias.

3.2. Lugar de realización y tutores

Este proyecto se llevó a cabo en FLENI (Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia), dentro del Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea. Todos los equipos utilizados para el presente proyecto son propiedad de FLENI. El tutor del mismo es el Dr. Marcelo Merello y el cotutor es el Dr. Miguel Wilken, ambos médicos neurólogos de la institución. También se contó con la colaboración de la Ingeniera Ivonne Cruz y del equipo de FLENI.

4. Materiales y Métodos

4.1. Pacientes y cirugía

Participaron de este estudio 10 pacientes de manera prospectiva con enfermedad de Parkinson, con indicación quirúrgica para implantación de electrodos de estimulación profunda en GPi o STN, según criterios CAPSIT-PD (*Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease* - Programa básico de evaluación de terapias quirúrgicas intervencionistas en la enfermedad de Parkinson). Todos presentaron previamente firma de consentimiento informado, aprobado por el comité de ética de FLENI y siguiendo las normas establecidas en la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial.

Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron:

1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios del *UK Parkinson's disease Brain Bank*
2. Duración de la enfermedad mayor a 5 años
3. Fluctuaciones motoras severas y discinesias inhabilitantes producidas por el tratamiento con Levodopa bajo condiciones de tratamiento médico óptimo
4. Edad menor a 70 años

Por su parte, los criterios de exclusión del estudio fueron:

1. Demencia
2. Trastornos psiquiátricos mayores activos
3. Contraindicaciones mayores para cirugía (coagulopatías, hipertensión arterial no controlada, patología oncológica avanzada, etc).

Todos los pacientes fueron implantados bilateralmente, el sitio de implantación en 9 de los pacientes fue el STN y en 1 el GPi. Estos sitios se definieron en base a las condiciones clínicas de cada paciente y decidido en forma conjunta por el equipo médico-neuroquirúrgico de FLENI. 5 de 10 pacientes fueron implantados con electrodos no direccionales *Libra XP*

de *St. Jude Medical* (electrodo de 4 contactos) y los 5 pacientes restantes con el modelo direccional *Infinity* de *Abbott* (electrodo de 8 contactos), ambos modelos con contactos de 1.5mm y 0.5 mm de separación entre ellos. Todos los pacientes presentaron discinesias de beneficio durante la cirugía. En el presente proyecto todos los pacientes se identifican con un número para proteger su información filiatoria.

El día previo a la cirugía y antes de la fijación del marco estereotáxico, los pacientes fueron sometidos a una resonancia magnética nuclear (RMN) (General Electric, HDX 3.0T) en secuencias SPGR-T1 con contraste (volumétrica 3D, axial), Cube-FLAIR (sagital) y T2 (2 mm de espesor sin espacio entre cortes, axial). Los pacientes fueron operados luego de 12hs de suspensión de toda medicación antiparkinsoniana en estado OFF. Después de la colocación del marco en el día de la cirugía, los pacientes se sometieron nuevamente a una RMN (General Electric, HDXT 1.5T) con un sistema de fiduciales y otra secuencia SPGR-T1 con contraste. A continuación, las imágenes pre y post fijación de marco se procesaron y con técnicas de fusión se realizó el corregistro que permitieron los procedimientos de planificación de blancos quirúrgicos teóricos y trayectorias para el registro (Leksell SurgiPlan, Elekta), todo realizado por parte del equipo médico-neuroquirúrgico de FLENI.

Las cirugías se llevaron a cabo bajo anestesia local. Se realizó el registro electrofisiológico con la utilización de tres macro-microelectrodos combinados (FHC Inc.) para el microrregistro. En las áreas funcionales que se consideraron posibles blancos quirúrgicos, se realizó la macroestimulación mediante los mismos electrodos utilizados durante el registro (utilizando el contacto correspondiente al macroelectrodo) para confirmación de efecto terapéutico y márgenes de seguridad de acuerdo al protocolo.

Una vez definido el blanco funcional, se retiraron los electrodos de registro y se posicionó el electrodo crónico de DBS para su implante posterior, y previo al anclaje definitivo se realizó una macroestimulación a través del mismo para evaluar la respuesta de estimulación a corto plazo, ventana terapéutica y posibles efectos adversos. Todos los procedimientos de registro y macroestimulación con electrodos de registro y DBS se realizaron con el paciente despierto, vigil y colaborativo. Ya finalizados los implantes de los electrodos de DBS, se realizaron las tunelizaciones subcutáneas para el implante de cables de extensión y del generador de impulsos programable.

4.2. Adquisición de las señales

Una vez implantados los electrodos en el sitio terapéutico y durante la misma cirugía de implantación, se realizó un registro continuo basal (OFF) de los LFP bilateralmente

durante aproximadamente 200 segundos. Luego, se administró Apomorfina subcutánea en dosis previamente establecidas para cada paciente de acuerdo a un test de Apomorfina realizado el día previo a la cirugía, y se continúan registrando los LFP a la espera de que se manifiesten clínicamente las discinesias. El neurólogo, observando en todo momento al paciente, determina y toma nota del tiempo y sitio anatómico en el cual las discinesias son clínicamente observables y evidentes. Para la mayoría de los pacientes, se deja de adquirir la señal antes del fin de las discinesias, aproximadamente 200 segundos después de su observación clínica, para no exponer al paciente a riesgos intraquirúrgicos y complicaciones intraoperatorias debido al tiempo que podrían demorar estas en detenerse.

Todas las cirugías se realizaron en condiciones ambientales estacionarias. Se instruyó al paciente previamente al acto quirúrgico sobre todos los pasos de la cirugía de manera que durante los períodos de registro de los LFP el paciente permaneciera en reposo, en silencio, solicitándole que no hable y no se movilece de manera voluntaria. Por último, el equipo quirúrgico no brindó indicaciones durante los registros de los LFP. No se estimularon los ganglios basales en ningún momento durante el registro de los LFP.

La adquisición de las señales de LFP se realizó mediante un montaje bipolar entre el Canal 1 y el Canal 2 indicados en la Tabla 1 a continuación. Como la implantación se realizó de manera bilateral en todos los pacientes, la adquisición de las señales de LFP del lado izquierdo y derecho se realizó de manera simultánea. Todos los pacientes presentaron discinesias de beneficio. No se registraron discinesias difásicas para ningún paciente de este estudio (determinado mediante criterios clínicos por el equipo médico de FLENI).

Además de la medición de los LFP y de las observaciones del médico, también se realizó un registro de los movimientos del paciente y de la actividad muscular mediante la adquisición de señales de acelerometría y electromiografía (EMG) superficial. A 9 de los pacientes se les colocaron dos acelerómetros, uno en la mano izquierda y otro en la mano derecha. Además, a ocho de los diez pacientes se les colocaron dos canales de electromiografía en dos músculos distintos. La elección de los músculos para el sensado de electromiografía ha sido determinado por el médico acorde a la topografía de las manifestaciones clínicas de las discinesias previo a la cirugía, durante un test de Apomorfina realizado el día anterior.

Para cada paciente, se tomaron todas las señales (LFP, acelerómetro y electromiografía) con la misma duración, a fines de poder hacer un análisis en el tiempo consistente, con una duración media de las señales de $t = 836,472s$ ($n = 9$). En la Tabla 1 se encuentran los detalles de adquisición para cada paciente. Todas las señales (LFP, acelerómetro y electromiografía) fueron adquiridas con una frecuencia de muestro de $25kHz$ para su digitalización y no se modificó dicha frecuencia de muestro durante el análisis. Las señales fueron amplificadas de manera tal que las de electromiografía y de LFP se obtienen en el

rango en unidades de milivoltios (mV). Las señales de aceleración se obtienen en unidades de gravedad (g), con $g = 9,8 \frac{m}{s^2}$. El equipamiento utilizado para el registro es de la compañía BIOPAC Systems Inc. y en líneas generales consta de los siguientes componentes:

1. Sistema de adquisición de datos y análisis de 16 canales
2. Amplificadores diferenciales de alta impedancia, apto para biopotenciales provenientes de macro o microelectrodos
3. Macro y microelectrodos
4. Módulo estimulador, con salidas programables de pulsos o formas de onda estándar o arbitrarias
5. Adaptador para estimulación aislado, con salida de tensión o corriente constante controlada
6. Amplificador de electromiografía
7. Acelerómetros

Paciente	Sitio de implantación	Dispositivo DBS	Tipo de discinesias	LFP Canal 1 (IZQ.)	LFP Canal 2 (DER.)	ACC. Canal 1	ACC. Canal 2	EMG Canal 1	EMG Canal 2	Duración [s]
1	STN	St. Jude Libra XP	Beneficio	2-3	2-3	NA	NA	NA	NA	190,874 (segmentada)
2	STN	St. Jude Libra XP	Beneficio	2-3	2-3	M.S. IZQ.	M.S. DER.	NA	NA	1153,857
3	STN	St. Jude Libra XP	Beneficio	2-3	2-3	M.S. IZQ.	M.S. DER.	ND	ND	911,703
4	STN	St. Jude Libra XP	Beneficio	2-3	2-3	M.S. IZQ.	M.S. DER.	ND	ND	774,047
5	STN	St. Jude Libra XP	Beneficio	2-3	2-3	M.S. IZQ.	M.S. DER.	M.S. IZQ.	M.S. DER.	1010,426
6	STN	Abbott Infinity	Beneficio	2C-3C	2B-3B	M.S. IZQ.	M.S. DER.	ND	ND	766,608
7	STN	Abbott Infinity	Beneficio	1-2A	1-2A	M.S. IZQ.	M.S. DER.	ND	ND	701,851
8	STN	Abbott Infinity	Beneficio	2C-3C	2B-3B	M.S. IZQ.	M.S. DER.	M.S. DER.	M.S. DER.	897,936
9	STN	Abbott Infinity	Beneficio	2C-3C	2B-3B	M.S. IZQ.	M.S. DER.	M.S. DER.	M.S. DER.	557,739
10	GPI	Abbott Infinity	Beneficio	2C-3C	2B-3B	M.S. DER.	M.S. DER.	M.I. DER.	M.I. IZQ.	754,083

Tabla 1: Adquisición de señales en detalle por paciente. IZQ. = Izquierda, DER. = Derecha, ACC. = Aceleración, M.S. = Miembro Superior, M.I. = Miembro Inferior, NA = No Aplicable, ND = No Disponible

4.3. Procesamiento digital de señales

Todas las señales adquiridas fueron procesadas y analizadas mediante scripts desarrollados en Python (versión 3.11.2, *Python Software Foundation*) [19]. Las librerías utilizadas para el procesamiento digital y visualización de señales fueron *Numpy* v1.24.3 [20], *Scipy* v1.10.1 [21], *MNE (MEG + EEG Analysis and Visualization)* v1.4.0 [22] y *Matplotlib* v3.7.1 [23].

Se aplicó a todas las señales un filtro peine de tipo *notch* para eliminar el ruido de línea en 50 Hz y sus armónicos con factor de calidad $Q = 30$. En particular a las señales de LFP se les aplicó un filtro pasabandas con ventana de tipo *Butterworth* de orden 2, entre 2 y 600 Hz, para eliminar el offset de continua y focalizar el espectro en las bandas de interés. La configuración de los filtros se eligió considerando tanto el tamaño de las señales como las bandas de interés, sopesando el costo computacional y tener una señal lo suficientemente limpia en el espectro de interés para el posterior procesamiento. Se eligió una ventana de tipo *Butterworth* ya que es un filtro básico de bajo costo computacional al usar un orden 2 cuando se lo aplica, y que además produce la respuesta más plana posible hasta la frecuencia de corte, elegidas en base a la bibliografía [7, 13, 15].

El procesamiento de las señales de LFP para su análisis espectral se realizó de dos maneras distintas para las frecuencias bajas y altas. Para las frecuencias de 0 a 100 Hz se calculó el espectro con el método de Welch para la estimación de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density* - PSD) mediante el promedio de periodogramas modificados solapados [24]. Se utilizó una ventana de tipo Hann de 2 segundos con una superposición del 25 % de ventana, donde el segmento de la señal se puede considerar un proceso estacionario en sentido amplio. En segundo lugar, para las frecuencias mayores a 200 Hz, para obtener el espectro de frecuencias se utilizó el método *Multitaper* adaptativo, que ha demostrado proporcionar estimaciones de espectros estadísticamente más precisas y menos variables para oscilaciones de banda ancha [15, 25].

Por otro lado, a las señales de EMG se les aplicó un filtro de tipo pasabandas de 3 a 450 Hz [26], de orden 2 y ventana *Butterworth*. Una vez realizado el filtrado, se realizó una rectificación de onda completa de la señal tomando el módulo de cada valor de la misma. Para el análisis espectral, se calculó el espectro armónico mediante el uso del método de periodogramas, aplicando la Transformada Rápida de Fourier (FFT) a ventanas de 1 segundo de longitud sin superposición.

Por último, en lo que concierne al procesamiento de las señales de aceleración, se calcula para (x, y, z) el *jerk* J : la primera derivada de la aceleración a respecto del tiempo t . El

jerk ha demostrado ser un biomarcador de movimientos parkinsonianos tanto en miembros superiores como inferiores en diversos estudios [27, 28, 29].

$$J(t) = \frac{da(t)}{dt} \quad (1)$$

Para la señal discreta, el *jerk* se define como:

$$J(n) = A_n - A_{n-1} \quad (2)$$

siendo A la señal de aceleración en tiempo discreto y n su longitud.

4.4. Análisis

4.4.1. Espectro armónico de los LFP

Para el presente proyecto, los límites de las bandas características del espectro de frecuencias de la señal de LFP se definieron de la siguiente manera:

1. Banda Theta: de 4 a 8 Hz
2. Banda Alfa: de 8 a 13 Hz
3. Banda Beta: de 13 a 30 Hz
4. Banda Gamma *low*: de 30 a 70 Hz
5. Banda Gamma *high*: de 70 a 100 Hz
6. Oscilaciones de alta frecuencia lentas: de 200 a 300 Hz
7. Oscilaciones de alta frecuencia rápidas: de 300 a 400 Hz

Con el fin de medir la potencia de cada banda frecuencial tanto en estado OFF como en estado ON con discinesias, se realizó una segmentación a cada señal de LFP de la siguiente manera:

1. Estado OFF: son los primeros 200 segundos de señal donde se toma la actividad neuronal basal del paciente, ya que aún no ha sido administrada la Apomorfinina.
2. Estado ON con discinesias: se toman los 200 segundos de señal posteriores a que el neurólogo identifica clínicamente las discinesias.

Una vez segmentadas todas las señales de LFP, se les calcula su espectro de frecuencias mediante el método de Welch anteriormente mencionado. Luego, se calcula la potencia de cada banda (*BP - Band Power*). La potencia de una banda de la PSD es el área bajo la curva de la misma, considerando los límites de cada banda:

$$BP_i = \int_{f=a}^{f=b} S_x(f) \cdot df \quad (3)$$

siendo (a, b) los límites de cada banda característica, i cada banda y S_x la densidad espectral de potencia de la señal.

Para evaluar la variación de potencia de cada banda entre los estados OFF y ON con discinesias se mide:

$$\text{Variacion de Potencia}_i = \frac{BP_{i\ ON} - BP_{i\ OFF}}{BP_{i\ OFF}} \quad (4)$$

siendo i cada banda.

Para medir el comportamiento del espectro armónico en las oscilaciones de alta frecuencia (OAF), se eligió una métrica a la cual se la denominó Ratio de las OAF ($Ratio_{OAF}$), que refleja la transición de la señal de LFP de las oscilaciones de alta frecuencia lentas a rápidas:

$$Ratio_{OAF} = \frac{\int_{f=300Hz}^{f=400Hz} S_x(f) \cdot df}{\int_{f=200Hz}^{f=300Hz} S_x(f) \cdot df} \quad (5)$$

Como se trata de señales discretas, se utilizó el método de Simpson para estimar las integrales. Este método consiste en descomponer el área bajo la curva en polinomios de

orden 2 para obtener la integral, que ha demostrado proveer mejores estimaciones que usar polinomios de primer orden (regla del trapecio) o rectángulos [30].

En cuanto al análisis estadístico, para evaluar la normalidad en la distribución de datos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para evaluar la homogeneidad en varianza se utilizó la prueba de Levene. Luego se llevaron a cabo los análisis estadísticos usando una prueba t pareada (dos grupos). En los casos en los que no se pudo rechazar la hipótesis nula en la prueba de Shapiro-Wilk, el análisis estadístico se realizó mediante una Prueba U de Mann-Whitney (método no paramétrico de la prueba t). Todos los valores de p son de dos colas y el umbral de significación se establece en $p < 0,05$.

4.4.2. Topografía de los hallazgos en el STN

Para este análisis el objetivo es determinar si existe una relación entre la magnitud de la variación de potencia de banda entre los distintos estados (calculada mediante la metodología del apartado anterior) con la localización de los electrodos en el STN, mediante la utilización del *sweetspot* de mejoría motora general en EP hallado por Dembek et al. como referencia [11]. Para tal fin, se estudió si existe un gradiente que relacione dicha magnitud con la distancia de la localización de los electrodos de sensado al *sweetspot*.

Para cada paciente se extrajeron las coordenadas en el espacio MNI (mm) del sitio de colocación de cada uno de los electrodos del dispositivo DBS con los cuales se realizó el sensado de los LFP mediante el proceso de reconocimiento de electrodos posoperatorio (realizado por parte del equipo de FLENI). Debido a que la medición de LFP es bipolar, se toma como referencia de sensado el punto medio entre las coordenadas del Canal 1 y el Canal 2 de adquisición. Luego, se calcula la distancia al *sweetspot* (Tabla 2) en (x, y, z) como la distancia euclidiana entre este y dicho punto medio.

Hemisferio STN	x [mm]	y [mm]	z [mm]
Derecho	12,5	-12,72	-5,38
Izquierdo	-12,68	-13,53	-5,38

Tabla 2: Coordenadas del punto óptimo de colocación de electrodos (*sweetspot*) de mejoría motora general, tomado de Dembek [11].

Se realiza una regresión lineal de cuadrados mínimos entre la distancia calculada y la variación de potencia de las bandas frecuenciales beta, theta y gamma entre los estados OFF y ON con discinesias. Todos los valores de p son de dos colas y el umbral de significación se

establece en $p < 0,05$. Para este análisis no se considera al Paciente #10 cuya implantación DBS fue en el GPi y el *sweetspot* de referencia utilizado refiere únicamente al STN ($n = 18$). Por último, con fines de visualización se utiliza la caja de herramientas de MatLab Lead-DBS v2.0 [31] para poder observar la distribución de los puntos de adquisición en el STN (homogénea) y la clusterización en el espacio del STN de aquellos puntos en los que se halla detectado una variación de potencia de banda.

4.4.3. Diferenciación de movimientos corporales discinéticos vs. no discinéticos

Debido a que uno de los objetivos de este proyecto es determinar si la actividad neurofisiológica de comunicación oscilatoria entre neuronas son causales de discinesias o un epifenómeno de las mismas, es decir, si la modificación en la actividad oscilatoria de determinadas bandas frecuenciales en la transición del estado OFF al ON sucede antes o después del comienzo de los movimientos discinéticos, es necesario determinar con el mayor nivel de resolución temporal posible el comienzo de las discinesias. Si bien el neurólogo en cirugía toma nota de cuando estas son clínicamente observables, el reclutamiento de las unidades motoras de los músculos es incremental y comienza antes de la evidencia clínica. Es por esto que se utilizarán las señales de EMG y de acelerómetro para clasificar a la actividad miográfica y del movimiento entre aquellos momentos en los que el paciente presenta discinesias y aquellos momentos en los que no.

Es necesario destacar que lo que se busca clasificar es la actividad miográfica en la ventana de tiempo entre la inyección de Apomorfina y la observación clínica de las discinesias por el neurólogo: se sabe que antes de la inyección de la Apomorfina los pacientes no presentan discinesias ya que están en estado OFF (aquí el paciente puede estar en reposo o presentando movimientos parkinsonianos no voluntarios) y que después de la observación clínica los pacientes sí las presentan ya que han sido clínicamente identificadas (estado ON con discinesias). Es el tiempo entre medio de estos dos hitos donde comienza el reclutamiento de las unidades motoras y por ende movimientos discinéticos incrementales, y el que se quiere determinar con el mayor nivel de resolución temporal posible a modo de poder correlacionarlo con la señal de LFP en tiempo. Puede observarse una línea de tiempo ilustrativa con todos los hitos del proceso en la Figura 3.

Para este fin, se implementa un algoritmo de *Machine Learning* para clasificación binaria (Movimientos Discinéticos/No Movimientos Discinéticos) mediante el uso de máquinas de vectores soporte (*Support Vector Machine* - SVM) con aprendizaje supervisado. SVM es un modelo en el que se representa la muestra como puntos en el espacio, en el que se

separarán las clases en dos espacios los más lejanos posibles mediante un hiperplano de separación o conjunto de hiperplanos en un espacio de dimensionalidad alta, definido como el vector entre los puntos de las dos clases más cercanos, al que se lo llama vector soporte. El algoritmo de SVM ha sido aplicado para la clasificación de señales de EMG en diversos estudios con éxito [32, 33].

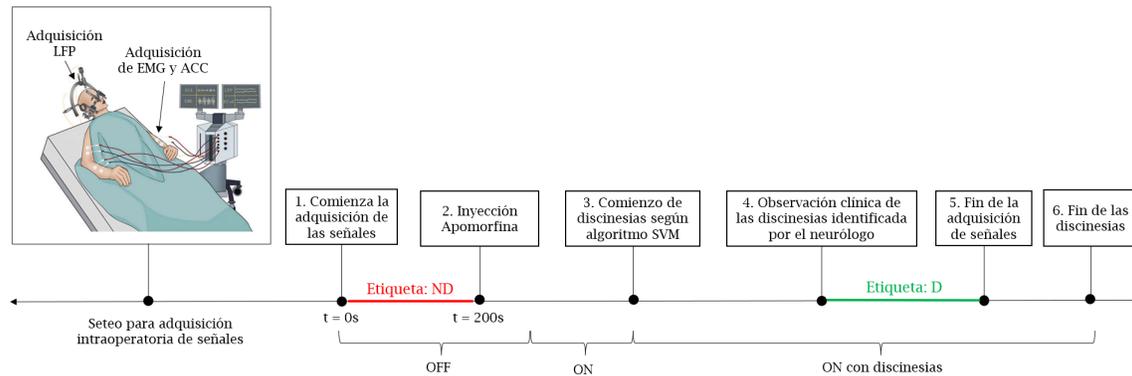


Figura 3: Evolución temporal: adquisición de las señales en cirugía. Línea del tiempo de los momentos esenciales en la adquisición de las señales en cirugía con los momentos en los que se detecta el inicio de las discinesias con el algoritmo de SVM y por la observación clínica del neurólogo. Las distancias de tiempo entre cada hito son ilustrativas. La longitud de la ventana ON y ON con discinesias varía en cada paciente. Rojo: segmento de señal cuyas ventanas fueron etiquetadas como ND. Verde: segmento de señal cuyas ventanas fueron etiquetadas como D.

Para las entradas del entrenamiento del algoritmo, se divide a todas las señales de EMG y acelerómetro en ventanas iguales de 1 segundo no superpuestas. Se normaliza a todas las ventanas mediante la fórmula presente en la ecuación (6). Todas aquellas ventanas que suceden en tiempo antes del momento de la inyección de Apomorfina se etiquetan como *No Movimientos Discinéticos* (ND), y todas las que suceden después de la observación clínica de las discinesias anotada por el neurólogo se etiquetan como *Movimientos Discinéticos* (D) (ver Figura 3 para referencia). Para los pacientes donde la anotación del momento de observación clínica de las discinesias no está disponible, se utilizan los últimos 200 segundos de señal. Se elige la ventana temporal de 200 segundos a partir de lo observado en aquellos pacientes en los que sí se conoce con exactitud el segundo donde ocurre este suceso.

$$X_{normalizado} = \frac{x_i - x_{min}}{x_{max} - x_{min}} \quad (6)$$

Se cuenta con 200s de cada señal con etiqueta ND y con 200s de cada señal con etiqueta D. Al dividirse todas las señales en segmentos iguales de 1 segundo, se cuenta con 200 segmentos clasificados como ND y con 200 segmentos clasificados como D de cada una de las señales, todos de igual duración, por lo cual es un problema balanceado. En total, para las señales de EMG se cuenta con 400 segmentos clasificados como ND y 400 segmentos clasificados como D para entrenar al algoritmo (200 por cada canal), por cada paciente. En las señales de aceleración, se cuenta con 600 segmentos clasificados como ND y 600 clasificados como D (200 para cada canal de acelerometría para x, y, z) para el entrenamiento del algoritmo. Se entrenaron 2 algoritmos SVM por separado para cada paciente: uno para las señales de EMG (ambos canales) y otro para las señales de acelerometría (ambos canales). Se decidió entrenar dos algoritmos por separado debido a la distinta naturaleza de cada tipo de señal.

En cuanto a los *features* para el entrenamiento del algoritmo, es decir, la extracción de características para transformar la señal en una estructura de datos relevante para el reconocimiento de patrones, se extraen los que se detallarán a continuación. Estos fueron elegidos entre una lista más grande por haber resultado ser los más útiles (léase proveer los mejores resultados) luego de haber realizado todas las combinaciones posibles.

Para las señales de EMG se utilizan los siguientes *features* en tiempo:

1. EMG integrado (*IEMG*): se utiliza generalmente como un índice de preactivación para la actividad muscular. Es el área bajo la curva de la señal EMG rectificada.

$$IEMG = \sum_{i=1}^N |x_i| \quad (7)$$

2. Valor medio absoluto (*Mean Absolute Value - MAV*): se utiliza para detectar y medir los niveles de contracción muscular. Se expresa como la media móvil de la señal EMG rectificada de onda completa.

$$MAV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_i| \quad (8)$$

3. Integral cuadrada simple (*Simple Square Integral - SSI*): expresa la energía de la señal de EMG.

$$SSI = \sum_{i=1}^N |x_i|^2 \quad (9)$$

4. Varianza (*VAR*):

$$VAR = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - MAV)^2 \quad (10)$$

5. La raíz cuadrática media (*Root Mean Square - RMS*): se modula como el proceso aleatorio gaussiano modulado en amplitud donde el *RMS* está relacionado con la fuerza constante y las contracciones no fatigantes de los músculos.

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_i|^2} \quad (11)$$

donde N es la longitud del segmento, i es el incremento del segmento y x_i es el valor de la amplitud de la señal en las ecuaciones (7), (8), (9), (10) y (11).

Continuando con las señales de EMG, se utilizan en frecuencia todos los mismos *features* detallados anteriormente - (7), (8), (9), (10) y (11) - y además:

1. Valor máximo de la PSD
2. Frecuencia en el valor máximo de la PSD

Para las señales de aceleración y *jerk* se utilizan en tiempo y en frecuencia los mismos *features* que para las señales de EMG en (x, y, z) .

Luego, se desordenan las ventanas etiquetadas y se divide un 80 % de las mismas en grupo de entrenamiento y un 20 % en grupo de prueba. Con el grupo de entrenamiento, se realiza una validación cruzada para encontrar los valores más satisfactorios de los parámetros del algoritmo (C, gamma, tolerancia) y la elección del tipo de kernel. Se divide al grupo de entrenamiento en 5 partes iguales para dicha validación cruzada, y se miden las métricas

de validación (detalladas a continuación) en cada vuelta. Se obtuvieron todos valores de *precision* y *accuracy* > 0,9 en todas las rondas con valores de $C = 0,9$, $\gamma = \frac{1}{\text{cantidad de features}}$, *tolerancia* = 0,001 y kernel de tipo RBF.

Una vez entrenado el algoritmo, se toma al grupo de testeo y se miden las siguientes métricas de validación del método:

1. *Accuracy*: mide las señales bien clasificadas sobre todas las clasificadas.

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (12)$$

2. *Precision*: mide las señales clasificadas como verdaderos positivos sobre todas las señales que dieron positivo.

$$\text{Precision} = \frac{TP}{TP + FP} \quad (13)$$

3. *Recall*: mide las señales clasificadas como verdaderos positivo sobre todas las señales que son positivos.

$$\text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (14)$$

4. *F1-score*

$$\text{F1 - score} = \frac{2 \cdot \text{Precision} \cdot \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}} \quad (15)$$

5. Tasa de Falsos Positivos

$$\text{TasaFP} = \frac{FP}{FP + TN} \quad (16)$$

con TP=Verdaderos Positivos, TN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos y FN=Falsos Negativos.

Se utiliza el algoritmo entrenado para clasificar todos los segmentos de señal de 1 segundo no etiquetados que pertenecen a la ventana de tiempo entre la inyección de Apomorfina y la observación clínica de las discinesias. Se considera como comienzo de las discinesias aquel segundo en el que se tienen clasificados como D todos segmentos contiguos hasta

el final de la señal. Se considera como sitio de inicio de las discinesias a la señal (EMG1, EMG2, ACC1 o ACC2) en la que el tiempo del comienzo de las discinesias sea el menor. Se obtiene de esta manera:

1. Tiempo de inicio de discinesias según el algoritmo de SVM: es el segundo que se utilizará para analizar la latencia temporal entre el inicio de las discinesias y la modificación de la actividad oscilatoria en la señal de LFP.
2. Señal de inicio de discinesias según el algoritmo de SVM: es la señal considerada como sitio de inicio de discinesias por tener el menor tiempo de inicio de discinesias, y se utilizará para analizar la lateralidad en la actividad oscilatoria en la señal de LFP y la manifestación de los movimientos discinéticos

Por último, puede observarse un diagrama de flujo con todos los pasos de este proceso en la Figura 4.

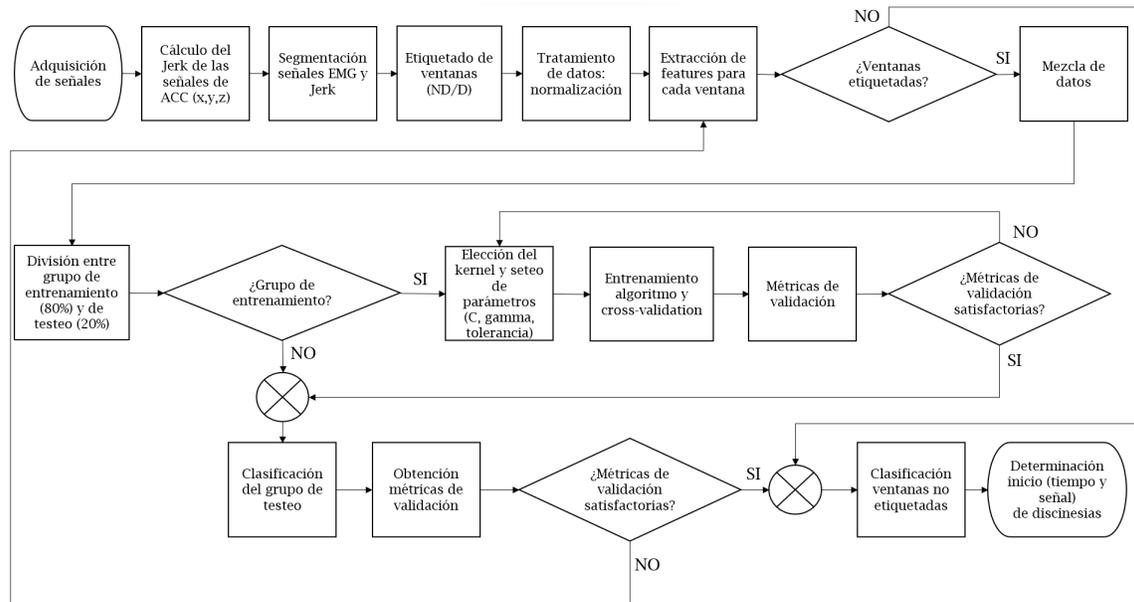


Figura 4: Diagrama de Flujo: algoritmo *Machine Learning SVM* para clasificación de movimientos discinéticos

4.4.4. Latencia temporal entre la modificación de la actividad oscilatoria de LFP y el inicio del movimiento discinético

Se realiza un estudio de la latencia temporal con el fin de determinar si la actividad neurofisiológica de comunicación oscilatoria entre neuronas son causales de discinesias o un epifenómeno de las mismas, es decir, si la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP en determinadas bandas frecuenciales sucede antes o después de los movimientos, y si sucede antes, cuánto tiempo antes, dentro de las resoluciones temporales permitidas según los ventaneos de las señales antes explicados. Esto ilustraría el poder predictivo de discinesias de dicha actividad oscilatoria.

Para este fin, se filtra cada señal de LFP por cada una de las bandas (theta, beta y gamma) a analizar mediante la aplicación de un filtro pasabandas. Una vez filtrada la banda, se realizan una serie de cálculos muy similares al calculo un espectrograma: se calcula el espectro armónico aplicando la FFT en ventanas de Hann de 0,5 segundos sin superposición, y luego para cada ventana se calcula el promedio de la potencia, obteniéndose el mismo en función del tiempo con una resolución temporal de 0,5 segundos. Por último, se aplica la transformada de Hilbert para estimar su envolvente. Esta es una operación lineal que toma una señal $u(t)$ y la transforma en $H(u(t))$, en el mismo dominio del tiempo. La Transformada de Hilbert se ha aplicado con éxito para el análisis de latencia en señales neurofisiológicas en otras investigaciones [34].

Luego se identificaron los eventos para cada banda con el siguiente método. Los eventos se definen como porciones de datos de series de tiempo de una banda frecuencial determinada que exceden un umbral de percentil de potencia dado dentro de cada uno de los pacientes. Para evaluar la reproducibilidad de estos hallazgos a través de diferentes umbrales, se comienza utilizando el percentil 75 y se prueban todos los percentiles con saltos de a 1 hasta el percentil 97. Se elige el percentil 82 ya que es aquel que presentó la mejor rendimiento intrapacientes. La utilización de un umbral basado en percentiles permite que el umbral se adapte a cada traza para garantizar que el procedimiento de detección se ajuste a la relación señal/ruido correspondiente de cada registro y a las propiedades específicas de cada serie temporal. De esta manera, los eventos para una determinada banda frecuencial se definen como los períodos de tiempo durante los cuales la potencia medida superó el umbral y tienen una duración mínima de 4 muestras (es decir, 2 segundos). Puede observarse una representación gráfica del procedimiento de detección de eventos en la Figura 5.

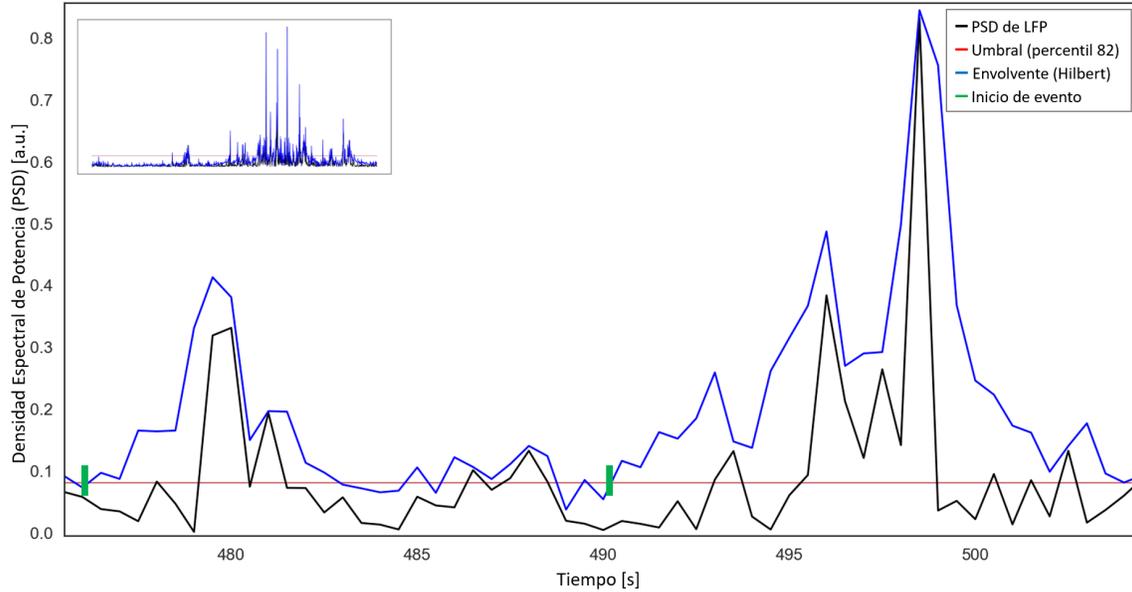


Figura 5: Representación gráfica del método de detección de eventos en la señal de PSD en tiempo de la LFP. Se toma la PSD en tiempo para cada banda de la señal de LFP, se calcula su envolvente mediante la transformada de Hilbert y se aplica un umbral por el método de percentil.

Una vez detectados los eventos de cada banda frecuencial para cada señal de LFP, se determinó como el momento de inicio de la actividad oscilatoria al tiempo en el que comienza el primer evento detectado. En caso de detectarse eventos en más de una banda característica (theta, beta, gamma), se considerará como inicio de la actividad oscilatoria a aquella cuyo primer evento suceda antes. La latencia [s] se define como:

$$\text{Latencia} = \text{Inicio de las discinesias según SVM} - \text{Inicio de la actividad oscilatoria} \quad (17)$$

4.4.5. Lateralidad entre la actividad oscilatoria de LFP y el movimiento discinético

Este análisis tiene el objetivo de ilustrar si la lateralidad de inicio de la actividad oscilatoria de la señal de LFP tiene una relación con la lateralidad de inicio del movimiento.

Para tal fin, se contrapuso la información clínica de colocación de sensores (Tabla 1), la señal de inicio de discinesias (según algoritmo de SVM), la señal de LFP con el primer evento detectado y los valores de variación de potencia de las señales de LFP obtenidos previamente.

5. Resultados

5.1. Modificación de la actividad oscilatoria según el estado discinético

Se observó en la banda beta una disminución significativa de la potencia ($p < 0,001$) entre el estado OFF y ON con discinesias. Para la banda Theta, se observó un aumento significativo en la potencia ($p < 0,05$) entre el estado OFF y ON con discinesias. Por último, para la banda gamma-*high* se observó un aumento significativo en la potencia ($p < 0,05$) entre el estado OFF y ON con discinesias. Pueden observarse los resultados obtenidos en al Tabla 3 y la Figura 6.

Banda	n	p
Theta (4-8Hz)	20	0,0362
Beta (13-30Hz)	20	0,0004
Gamma (70-100Hz)	20	0,0144

Tabla 3: Resultados estadísticos obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para bandas theta, beta y gamma.

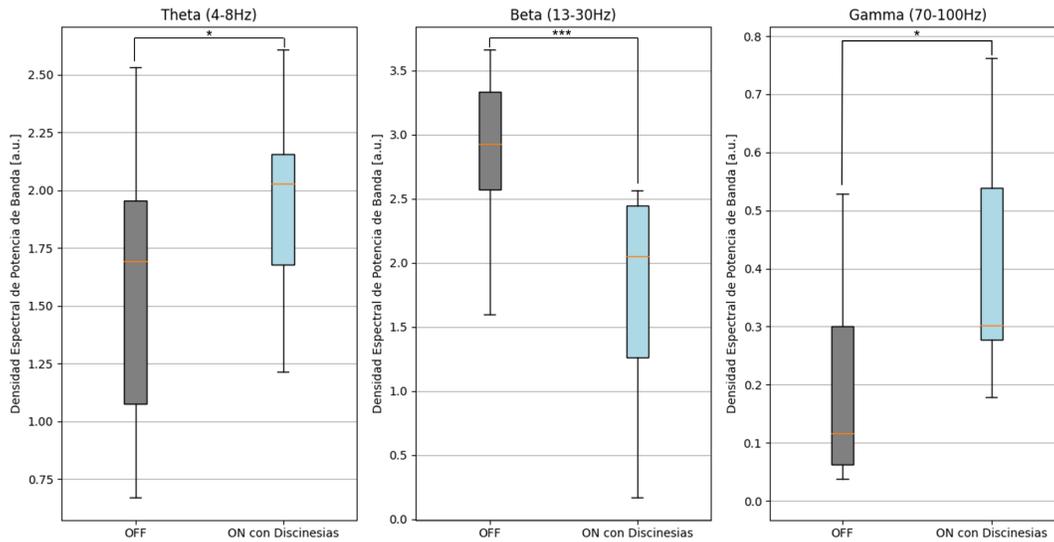


Figura 6: Diagrama boxplot de los resultados obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias, para las bandas Theta, Beta y Gamma. Los valores de potencia por banda aumentan para gamma y theta, y disminuyen para la banda beta en la transición al estado ON con discinesias. * indica $p < 0,05$, ** indica $p < 0,01$ y *** indica $p < 0,001$.

En el estado motor OFF se encontró un pico en la banda de beta (13-30Hz) en todos los pacientes para ambas lateralidades ($n = 20$), y para todos los pacientes ese pico en la banda Beta es el máximo en el estado OFF para al menos una de las lateralidades ($n = 14$). Por otro lado, el estado motor ON con manifestación de discinesias se caracterizó por picos distintivos en las bandas theta (4-8Hz) para 8 de los pacientes en ambas lateralidades ($n = 18$) y gamma-high (70-100Hz) para 7 de los pacientes, en al menos una de las lateralidades. Si bien todos los pacientes desarrollaron discinesias, para 2 de ellos no se registró un pico en la banda theta en ninguna de las lateralidades y para 3 de ellos no se registró ningún pico en la banda gamma. No obstante, todos los pacientes registraron un pico en la banda theta o gamma en el estado ON con discinesias en al menos una lateralidad.

Por otro lado, para las bandas Alfa (8 - 13Hz) y Gamma-low (30 - 80Hz) no se observó evidencia significativa ($p = 0,998$ y $p = 0,999$ respectivamente) de incremento o disminución en la potencia de la banda ($n = 20$).

A continuación (Figura 7), puede observarse un promedio de todas la PSD las señales de LFP de todos los pacientes en los estados OFF y ON con discinesias. Se puede realizar una inspección visual de la disminución de la banda beta y del aumento de las bandas tetha y gamma en la transición al estado ON. También, puede observarse como en promedio en el estado OFF el pico de la banda beta es el predominante, mientras que en el estado ON con discinesias el pico predominante es el de la banda theta.

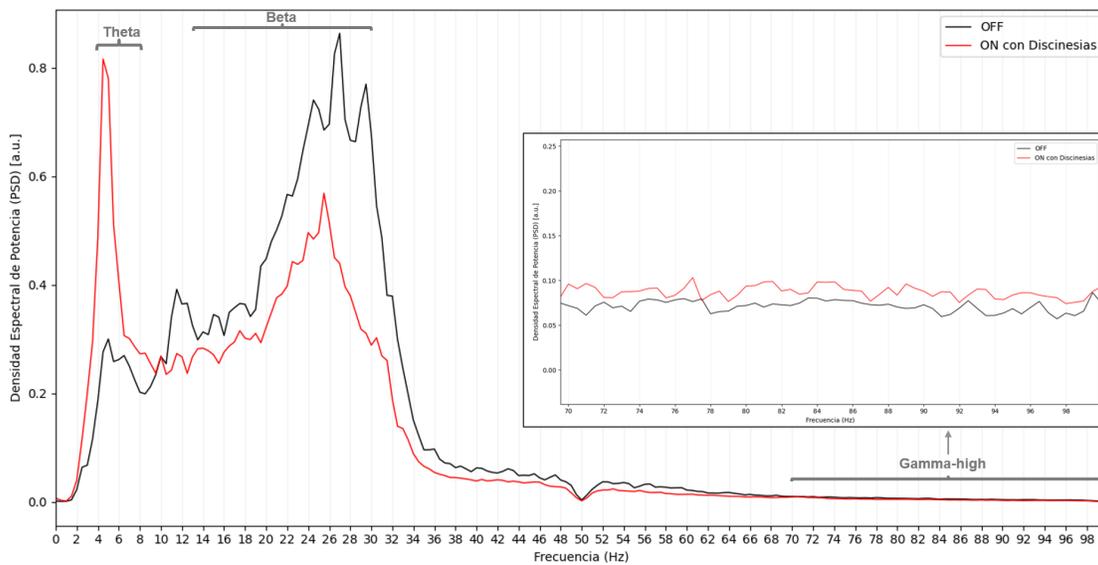


Figura 7: Espectro armónico de las señales de LFP. Negro: estado OFF. Rojo: estado ON con manifestación de discinesias. El espectro de potencia en el estado OFF muestra un pico en la banda Beta, mientras que en el estado ON con discinesias ese pico se ve disminuído y aparece un pico de mayor magnitud en la banda Theta. La banda Gamma también se ve aumentada en el estado ON.

En lo que concierne a las oscilaciones de alta frecuencia (200 - 400Hz), el análisis del espectro de LFP reveló en la transición del estado OFF al ON con discinesias evidencia significativa ($p < 0,01$) de un cambio desde las oscilaciones de alta frecuencia rápidas (300 - 400Hz) a las lentas (200 - 300Hz). La potencia de las OAF por sí sola no proporciona una distinción clara entre los dos estados, a diferencia de la medición del cambio relativo entre ambas bandas. Pueden observarse los datos en la Tabla 4 y la Figura 8.

Banda	n	p
Ratio OAF	20	0,0133

Tabla 4: Resultados estadísticos obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias para las OAF

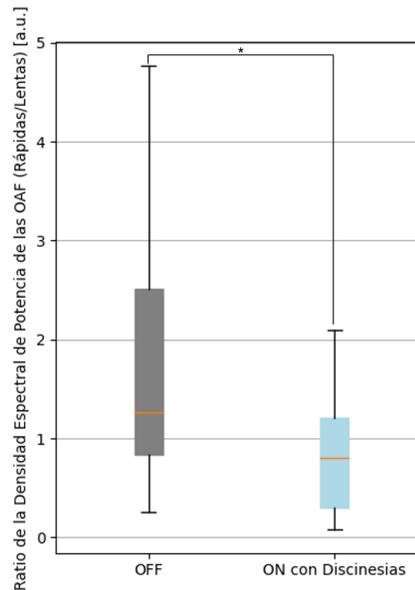


Figura 8: Diagrama boxplot de los resultados obtenidos en el análisis de la modificación de la actividad oscilatoria de la señal de LFP entre los estados OFF y ON con discinesias, para el Ratio de las OAF. La actividad oscilatoria transiciona de las OAF rápidas a las lentas entre los estados OFF y ON con discinesias. * indica $p < 0,05$, ** indica $p < 0,01$ y *** indica $p < 0,001$.

A continuación (Figura 9), puede observarse un promedio de la PSD de las señales de LFP para todos los pacientes en las frecuencias de 200 a 400Hz, en los estados OFF y ON con discinesias. Se puede percibir visualmente que en el estado OFF las oscilaciones de alta frecuencia son rápidas (entre los 300 y 400Hz), mientras que en el estado ON ocurre un cambio a las oscilaciones de alta frecuencia lentas (200 a 300Hz).

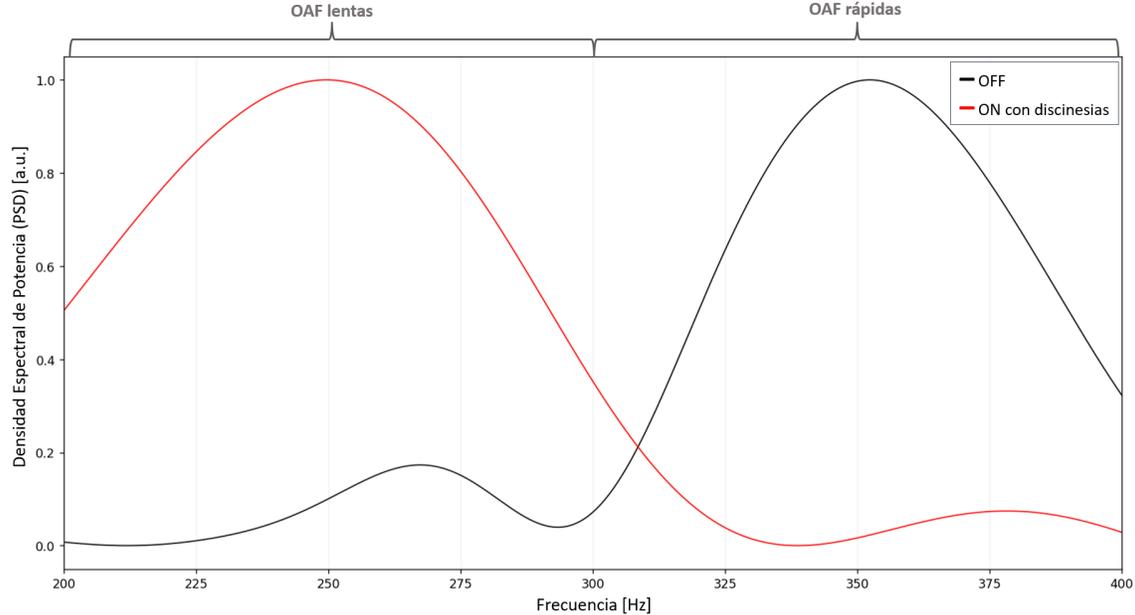


Figura 9: Espectro armónico de las señales de LFP en las frecuencias de 200 a 400 Hz. Negro: estado OFF. Rojo: estado ON con manifestación de discinesias. Se puede observar que la potencia total de las OAF se mantiene constante en los estados OFF y ON con discinesias, sin embargo hay una transición de las OAF rápidas a las lentas.

5.2. Topografía de los hallazgos en el STN

En la Figura 10 pueden observarse los gradientes obtenidos en la regresión lineal realizada entre la distancia del punto medio de los canales de sensado al sweetspot y la variación de potencia para las bandas beta, theta y gamma respectivamente en la transición del estado OFF al ON con discinesias. Los resultados estadísticos de la regresión lineal pueden observarse en la Tabla 5. Para las tres bandas se pudo encontrar un gradiente con resultados significativos. Para las bandas theta y gamma el gradiente hallado es negativo, mientras que para la banda beta es positivo. Aquellos electrodos más cerca del sweetspot (menor distancia al mismo), es decir, aquellos más cerca de la zona dorsolateral del STN, han demostrado una mayor disminución de la potencia beta y un mayor aumento de las bandas theta y gamma.

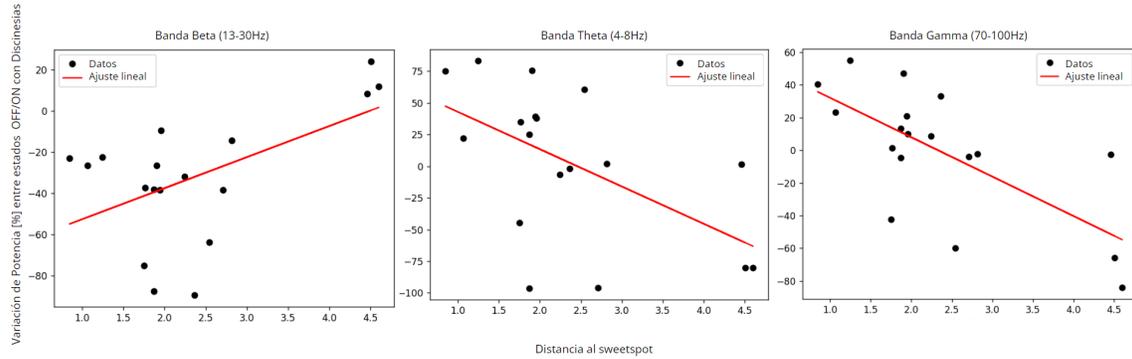


Figura 10: Diagrama de dispersión: Regresión lineal entre la distancia al sweetspot y la variación de potencia de banda para las bandas Beta, Theta y Gamma. En negro se muestran los datos originales y en rojo se muestra la línea de correlación.

Banda	n	Pendiente	Ordenada al Origen	r	R^2	p	SE
Beta	18	15,071	-67,630	0,532	0,283	0,023	6,001
Theta	18	-29,428	72,247	-0,553	0,306	0,017	11,089
Gamma	18	-24,130	56,258	-0,689	0,476	0,002	6,329

Tabla 5: Resultados estadísticos de la regresión lineal de cuadrados mínimos entre la distancia al sweetspot y la variación de potencia de banda

5.3. Validación del algoritmo de SVM para diferenciación de movimientos discinéticos vs. no discinéticos en las señales de aceleración y EMG

Para la clasificación de de discinesias (D), las métricas de validación resultaron (en promedio entre los 9 pacientes): $Accuracy = 0,902$, $Precision = 0,917$, $Recall = 0,928$, $F1 - score = 0,921$, $TasaFP = 0,152$.

Se lograron clasificar satisfactoriamente 34 señales (18 de aceleración y 16 de EMG) para 9 de los pacientes (hay 1 paciente del cual no se cuenta con ninguna de las dos señales como puede observarse en la Tabla 1 porque ya se contaba con la señal segmentada, y hay otro paciente para el cual únicamente se cuenta con las señales de aceleración). Se logró detectar satisfactoriamente para cada paciente el tiempo y señal (sitio anatómico) donde comienzan las discinesias según el algoritmo de SVM. Pueden observarse las salidas del

algoritmo y las métricas de validación para cada uno de los paciente en la Tabla 6.

Paciente	Det. EMG1 [s]	Det. EMG2 [s]	Det. ACC1 [s]	Det. ACC2 [s]	Métricas D
1	NA	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	655	653	Accuracy = 0,948 Precision = 0,909 Recall = 10 F1 Score = 0,952 Tasa FP = 0,106
3	620	620	620	620	Accuracy = 0,95 Precision = 1 Recall = 0,941 F1 Score = 0,955 Tasa FP = 0
4	554	391	611	405	Accuracy = 0,705 Precision = 0,688 Recall = 0,837 F1 Score = 0,756 Tasa FP = 0,451
5	685	1004	686	689	Accuracy = 0,848 Precision = 0,888 Recall = 0,833 F1 Score = 0,86 Tasa FP = 0,131
6	247	247	247	247	Accuracy = 0,988 Precision = 1 Recall = 0,981 F1 Score = 0,990 Tasa FP = 0
7	380	380	380	380	Accuracy = 0,853 Precision = 0,884 Recall = 0,901 F1 Score = 0,893 Tasa FP = 0,25
8	554	554	560	554	Accuracy = 0,958 Precision = 1 Recall = 0,936 F1 Score = 0,967 Tasa FP = 0
9	248	249	246	250	Accuracy = 0,888 Precision = 0,888 Recall = 0,979 F1 Score = 0,932 Tasa FP = 0,428
10	378	397	398	401	Accuracy = 0,976 Precision = 1 Recall = 0,967 F1 Score = 0,983 Tasa FP = 0

Tabla 6: Algoritmo de SVM para clasificación de discinesias: salidas y métricas de validación. NA = No Aplicable.

5.4. Observaciones de latencia temporal entre la modificación de la actividad oscilatoria de LFP y el inicio del movimiento discinético

Para los 9 pacientes en los que se evaluó la latencia temporal entre la aparición de ciertas bandas frecuenciales y el inicio de las discinesias (según el algoritmo de SVM), se encontró que en 7 de ellos el primer evento detectado es en la banda theta, mientras que en 2 dos de ellos el primer evento detectado es en la banda de las oscilaciones de alta frecuencia lentas. Para 8 de los pacientes, el primer evento detectado sucede antes del inicio de las discinesias, y para 1 paciente sucede después. Para aquellos pacientes que presentaron un aumento en la banda *gamma-high* los eventos de esta banda ocurrieron luego del comienzo de las discinesias para todos los pacientes. En la siguiente Tabla 7 pueden observarse el detalle de los resultados obtenidos para cada paciente. La media de la latencia considerando solo la banda theta es de $39,571s$ ($n = 7$).

Paciente	Inicio discinesias s/Neurólogo [s]	Inicio discinesias s/SVM [s]	Primer evento detectado[s]	Banda del primer evento detectado	Latencia[s]
1	NA	NA	NA	NA	NA
2	893	653	707	OAF	-54
3	ND	620	587	OAF	33
4	ND	391	368	Theta	23
5	780	685	654,5	Theta	30,5
6	330	247	239	Theta	8
7	440	380	275	Theta	105
8	558	554	479	Theta	75
9	324	246	224,5	Theta	21,5
10	450	378	364	Theta	14

Tabla 7: Resultados obtenidos en el cálculo de la latencia entre el inicio de las discinesias y el inicio de la actividad oscilatoria

A continuación se mostrarán dos casos particulares (Paciente #9 y Paciente #10) con el fin de ejemplificar los hallazgos antes mencionados. El paciente #9 (Figura 11) tuvo el primer evento en la banda Theta a los 224,5s y la detección del inicio de las discinesias por el algoritmo de SVM fue a los 246s en el Canal 1 de la señal de aceleración, con una latencia de 21,5 segundos. Por otro lado, para el paciente #10 (Figura 12) el primer evento sucedió a los 364 segundos en la banda Theta mientras que las discinesias se detectaron a los 378 segundos en el Canal 2 de la señal de EMG, indicando una latencia de 14 segundos. Puede observarse que ambos pacientes durante el estado OFF (primeros 200s) tienen la banda beta aumentada en potencia, y disminuye luego de la inyección de Apomorfina. En cuanto

a la banda gamma, el Paciente #9 mostró eventos que comenzaron luego de los eventos en la banda theta, mientras que el Paciente #10 no mostró modificación oscilatoria en la banda gamma.

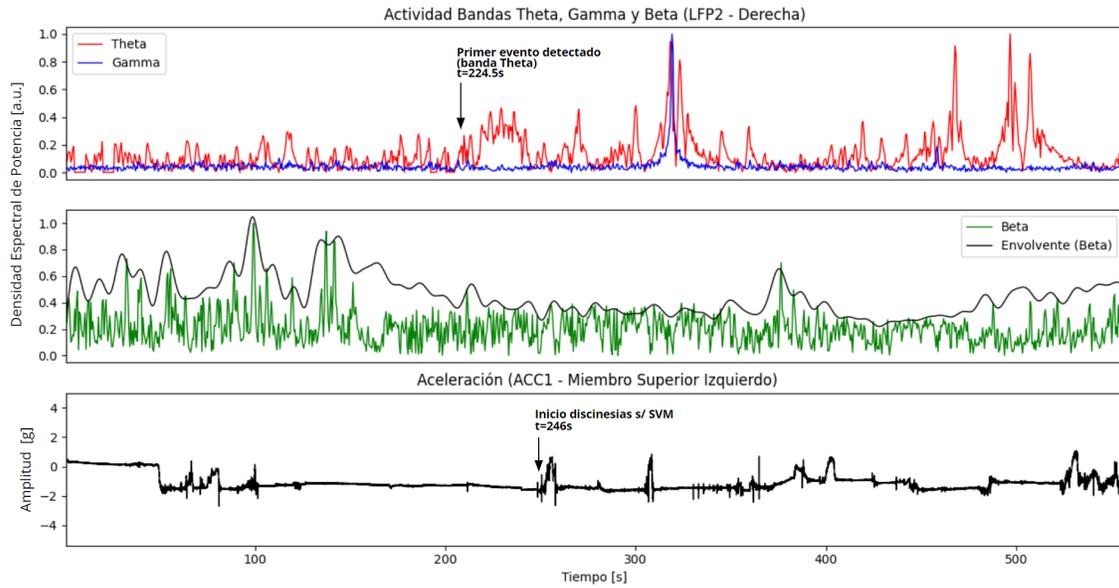


Figura 11: Paciente #9: Evolución del espectro en frecuencias de la LFP en tiempo para las bandas Theta, Beta y Gamma, y señal de aceleración del Canal 1. Detección de eventos en la PSD mediante el método de umbral por percentil, en el que el primero que se detecta es en la banda theta a los 224,5s. Detección del movimiento mediante el algoritmo de SVM, mediante el cual se obtiene que las discinesias comenzaron a los 246s en el Canal 1 de la señal de aceleración.

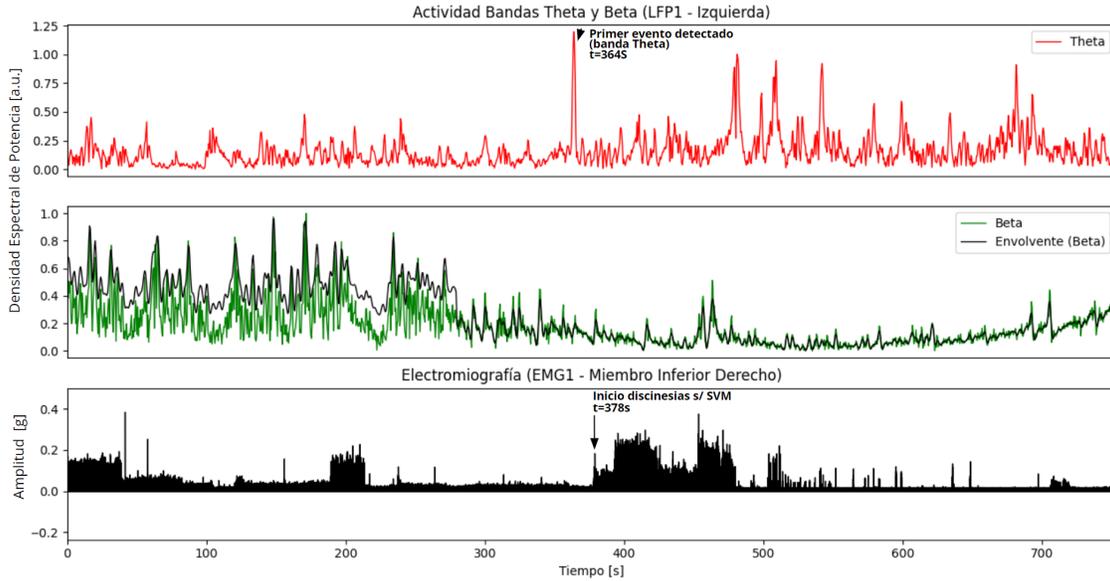


Figura 12: Paciente #10: Evolución del espectro en frecuencias de la LFP en tiempo para las bandas Theta y Beta, y señal de EMG del Canal 1. Detección de eventos en la PSD mediante el método de umbral por percentil, en el que el primero que se detecta es en la banda theta a los 364s. Detección del movimiento mediante el algoritmo de SVM, mediante el cual se obtiene que las discinesias comenzaron a los 378s en el Canal 1 de la señal de EMG.

5.5. Observaciones sobre la lateralidad de los hallazgos

Para 3 pacientes (Pacientes #2, #5 y #10) que presentaron discinesias asimétricas según las anotaciones en cirugía, se estudió la asociación de la lateralidad entre la manifestación de discinesias en miembros específico, y el aumento de potencia en las ondas theta y gamma-high. En uno de ellos (#10) se detectó durante la cirugía que las discinesias comenzaron en el miembro inferior derecho mientras que el aumento en la potencia de la banda Theta (28,61 %) se dio en el lado izquierdo del GPi. Para otro de los pacientes (#5), se detectó que las discinesias comenzaron en el miembro superior izquierdo, y el aumento en la potencia de las bandas Theta (25,06 %) y Gamma-high (13,25 %) sucedió en el lado derecho del STN. Sin embargo, para el Paciente #2 se señaló en cirugía como sitio de inicio el miembro superior derecho, mientras a nivel de la LFP no se detectaron aumentos de potencia en las bandas theta o gamma-high en la transición del estado OFF al ON con discinesias, y los

cambios en la banda Beta fueron bilaterales, con una disminución de potencia del -38,39% y -38,05% para LFP1 (izquierda) y LFP2 (derecha) respectivamente. Además, para los pacientes #5 y #10, el primer evento detectado es en la banda Theta, mientras que para el paciente #2 es en las OAF.

Para estos 3 pacientes, estos resultados también se validaron con el algoritmo de detección de SVM, ya que se obtuvieron como sitios anatómicos de inicio de las discinesias los mismos sitios identificados por el neurólogo en cirugía. Además, con el algoritmo de SVM también fue posible identificar el sitio de inicio de discinesias para otros 2 pacientes más (Pacientes #8 y #9) de los que no se contaba con las anotaciones en cirugía del neurólogo. En el caso del Paciente #9 la señales de inicio de discinesias detectadas con el algoritmo de SVM son el acelerómetro 2 y ambos canales de EMG, todos colocados en el miembro superior derecho, y en la señal de LFP este paciente registró aumentos de potencia en las bandas theta (38,06%) y gamma (9,95%) del lado izquierdo del STN. Por su parte, para el paciente #9 la señal de inicio de discinesias detectada fue el acelerómetro 1 colocado en el miembro superior izquierdo, y en la actividad de LFP se registraron aumentos en las bandas theta y gamma de ambos lados del STN, pero con valores más grandes en el lado derecho. Para ambos pacientes el primer evento detectado fue en la banda theta.

En lo que respecta a la banda beta, 8 de los pacientes registraron una disminución de potencia bilateral en el STN, y en 4 de ellos se manifestaron discinesias contralaterales al lado cuya disminución de la banda beta es mayor. Sólo uno de los pacientes registró una disminución unilateral de la banda beta y esta fue contralateral a la manifestación del movimiento.

En la siguiente Tabla 8 puede observarse una recopilación de los datos de variaciones de potencia, de la señal de inicio detectada según el algoritmo de SVM y de la señal de inicio detectada según el neurólogo en cirugía, junto con las observaciones descriptivas.

Paciente	Variación Theta LFP1 (IZQ.)	Variación Theta LFP2 (DER.)	Variación Beta LFP1 (IZQ.)	Variación Beta LFP2 (DER.)	Variación Gamma LFP1 (IZQ.)	Variación Gamma LFP2 (DER.)	Señal de inicio s/SVM	Señal de inicio s/Neurólogo	Observaciones
1	-80,14 %	-80,25 %	11,92 %	23,98 %	-84,05 %	-65,72 %	NA	NA	NA
2	-95,92 %	-96,37 %	-38,39 %	-38,05 %	-3,8 %	-4,52 %	ACC2 (M.S. DER.)	ACC2 (M.S. DER.)	Beta: bilateral
3	22,24 %	-6,72 %	-26,35 %	-31,95 %	23,35 %	8,6 %	SIN LADO DIFERENCIADO	ND	Beta: bilateral Theta: ipsilateral Gamma: bilateral
4	-1,96 %	35,05 %	-89,36 %	-37,32 %	33,12 %	1,41 %	EMG2	ND	Beta: bilateral Theta: ipsilateral Gamma: bilateral
5	-44,64 %	25,06 %	-75,15 %	-87,58 %	-42,17 %	13,25 %	EMG1 (M.S. IZQ.)	EMG1 (M.S. IZQ.)	Beta: bilateral Theta: contralateral Gamma: contralateral
6	75,03 %	60,52 %	-22,88 %	-63,76 %	40,45 %	-59,85 %	SIN LADO DIFERENCIADO	ND	Beta: bilateral Theta: bilateral Gamma: ipsilateral
7	2,09 %	39,02 %	-14,41 %	-38,22 %	-2,35 %	21,09 %	SIN LADO DIFERENCIADO	ND	Beta: bilateral Theta: bilateral Gamma: ipsilateral
8	38,06 %	1,68 %	-9,53 %	8,42 %	9,95 %	-2,54 %	ACC2, EMG1 Y EMG1 (M.S. DER.)	ND	Beta: contralateral Theta: contralateral Gamma: contralateral
9	75,35 %	83,16 %	-26,5 %	-22,44 %	47,07 %	55,06 %	ACC1 (M.S. IZQ.)	ND	Beta: bilateral Theta: bilateral, mayor aumento contralateral Gamma: bilateral, mayor aumento contralateral
10	28,61 %	-6,61 %	-61,2 %	-38,44 %	-25 %	-43,94 %	EMG1 (M.I. DER.)	EMG1 (M.I. DER.)	Beta: bilateral, mayor disminución contralateral Theta: contralateral

Tabla 8: Análisis de lateralidad: resultados descriptivos por paciente. IZQ.: Izquierda. DER.: Derecha. Observación bilateral refiere a que hubo modificaciones de potencia banda de ambos lados del cerebro en los LFP. Observación contralateral refiere a que hubo manifestación de discinesias del lado contrario a la variación en la potencia de banda de los LFP. Observación ipsilateral refiere a que hubo manifestación de discinesias del mismo lado a la variación en la potencia de banda de los LFP.

6. Discusión

Se pudo confirmar que la actividad oscilatoria beta se encuentra aumentada en pacientes de EP en estado OFF y que esta se suprime después de la terapia con DAs, lo que relaciona a la actividad beta aumentada con el estado hipodopaminérgico, hallazgos en línea con la bibliografía hoy en día aceptada [35]. Además, se logró validar mediante resultados significativos que las discinesias inducidas por fármacos DAs se asocian con un incremento en las bandas theta (4-8Hz) y gamma-*high* (70-100Hz). Estos hallazgos amplían aún más los estudios previos que definen una clara correlación entre los diferentes estados motores y la actividad oscilatoria predominante en el STN en la EP y en LID.

Para 7 de los pacientes de este estudio, la banda theta comenzó segundos antes de que se pudiera identificar el inicio de las discinesias, a diferencia de la banda gamma que comienza luego de las mismas. Esto sugeriría que entre las bandas theta y gamma, las theta son un mejor predictor de las discinesias y un biomarcador de oscilaciones anormales en el STN que son causa de discinesias. Además, este estudio sugiere que la banda theta se asocia más con el estado hiperdopaminérgico con discinesias que con el estado hiperdopaminérgico sin discinesias, aunque por limitaciones relacionadas a la cirugía esto no se pudo probar estadísticamente en el presente estudio, ya que visto desde una evolución temporal cuando en los LFP comienzan las oscilaciones theta, la banda beta ya se encuentra suprimida desde algunos segundos antes y el paciente ya se encuentra en estado ON, verificado con las señales de movimiento. Segundos luego del comienzo de las oscilaciones theta, comienzan las discinesias, lo que también pudo verificarse con las señales de movimiento.

Como la adquisición de señales de LFP, EMG y aceleración fue continua durante todo el procedimiento a modo de poder sensar todos los estados del ciclo (OFF, ON, ON con-discinesias), se decidió no realizar una evaluación del estado motor UPDRS-III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson) ya que hubiera alterado el sensado de dichas señales debido a las indicaciones que dicha evaluación clínica conlleva. Al no evaluarse esta puntuación, no fue posible correlacionar la supresión de la banda beta con la mejoría motora de la bradiscinesia y la rigidez en el estado ON, por lo que en el presente estudio las oscilaciones beta se consideran solamente como un biomarcador del estado hipodopaminérgico. Las LID tampoco se evaluaron mediante la puntuación UPDRS-III, sino que sólo se contaba con la anotación del neurólogo en cirugía del comienzo de las mismas, por lo que no se pudo hacer un análisis que correlacione la gravedad de las discinesias con la magnitud del aumento en las bandas theta o gamma. De todas maneras, la determinación de la especificidad de las oscilaciones theta y gamma para las discinesias depende de la precisión de la detección de la misma. La puntuación clínica es realizada por neurólogos, pero el sistema es relativo e insensible, por

lo que dificulta evaluar continuamente a las discinesias durante el registro cerebral. El hecho de haber utilizado señales de movimiento (aceleración y electromiografía) tomadas de manera simultánea a los LFP permitió realizar un análisis de causalidad en el tiempo con una resolución temporal de 0,5s, y gracias al algoritmo SVM pudo obtenerse una ventana de tiempo de duración de las mismas que permitió realizar el análisis temporal y encontrar una relación causal de las discinesias y las oscilaciones theta.

Por otro lado, se exploró un nuevo biomarcador que hasta ahora no había sido considerado en las LID: las oscilaciones de alta frecuencia. Se encontraron resultados significativos de que estas transicionan de una oscilación rápida (300-400Hz) a una lenta (200-300Hz) entre los estados OFF y ON con discinesias, manteniendo durante ambos ciclos la misma potencia de banda total. No obstante, no se pudo determinar si este hallazgo se corresponde con el estado hiperdopaminérgico con discinesias o simplemente con el estado hiperdopaminérgico, ya que podría ser simplemente un biomarcador del movimiento en lugar de un biomarcador de discinesias. Solamente en un paciente se encontró una relación causal temporal con las OAF, lo cual no es suficiente para llegar a una conclusión al respecto.

En el caso de la banda gamma-*high*, si bien se encontraron resultados significativos de que estas aumentan en el estado ON con discinesias, no se pudo hallar ninguna relación causal con las discinesias en particular. Esto podría sugerir que la banda gamma está asociada a lo procinético (de los movimientos en general) o al estado hiperdopaminérgico, y no particularmente a un estado anormal oscilatorio causal de discinesias. Además, al realizar una inspección visual de los espectros de frecuencia, la morfología de la banda gamma no contiene picos definidos y los aumentos no son tan pronunciados como en la banda theta. Por otro lado, el paciente implantado en el GPi, la actividad gamma fue baja en potencia durante el estado basal y se mantuvo así durante todo el ciclo de sensado. Se requerirían más investigación en pacientes implantados en el GPi para poder sacar conclusiones al respecto.

En la banda alfa no se encontraron resultados significativos de actividad oscilatoria en LID, sin embargo al hacer una inspección visual de los espectros de las señales para cada paciente, en algunos puede encontrarse un pico en el espectro en el estado ON con discinesias. Se puede interpretar que la banda alfa al encontrarse entre la bandas theta y beta que actúan de manera opuesta podría contener ruido debido a las limitaciones arbitrarias consensuadas por la comunidad científica en los límites de cada banda.

Con respecto a los diferentes tipos de discinesias, en este estudio sólo se contó con pacientes que manifestaron discinesias de beneficio o de pico, por lo que no se pudo estudiar el comportamiento oscilatorio de los ganglios basales en las discinesias difásicas. De todas maneras, otros estudios encontraron el mismo comportamiento en la banda theta en pa-

cientes con difásicas, lo que sugiere que ambas son fenómenos neurofisiológicos altamente relacionados, aunque esta similitud no descarta que algunos mecanismos fisiopatológicos distintos puedan subyacer a cualquiera de los dos tipos y explicar algunas de las diferencias clínicas [16].

Un desafío en este campo es relacionar los cambios en la fisiología del cuerpo estriado con el fenómeno oscilatorio que se observa durante las LID, ya que el origen celular de las discinesias sigue siendo controvertido. Se ha propuesto en pacientes con EP que los cambios degenerativos del cuerpo estriado en el estado parkinsoniano inactivo tienen el efecto de reducir el “filtro” de la actividad cortical de los ganglios basales, de modo que los ritmos beta se transmitirían excesivamente a través del bucle talamocortical, lo que resulta en una sincronización beta aumentada anormal [18]. Un mecanismo similar podría subyacer a las discinesias, debido a la propagación de ritmos theta y gamma anormalmente exagerados a través de la sinapsis corticoestriatales fortalecidas.

En lo que respecta a la topografía de la actividad oscilatoria en el STN durante LID, se pudo demostrar con resultados significativos que los movimientos discinéticos se relacionan con la actividad theta y gamma, y que la actividad theta y gamma se relacionan mediante un gradiente negativo con la cercanía de los electrodos de sensado al *sweetspot* considerado para los síntomas motores de la EP en la región dorsolateral del STN. A mayor cercanía al *sweetspot*, mayor es el aumento de potencia en las bandas theta y gamma. Esto plantea que para pacientes con discinesias podría utilizarse como referencia del punto óptimo de colocación y estimulación el mismo *sweetspot* planteado para la EP. Esto simplificaría el trabajo de los médicos tanto en el planeamiento de la colocación de electrodos como en la configuración del direccionamiento de la estimulación al proporcionar un punto de partida para una mayor optimización de la terapia.

En cuanto a las observaciones en la lateralidad de la expresión de los movimientos, las oscilaciones beta sucedieron para casi todos los pacientes de manera bilateral, mientras que las theta y las gamma ocurrieron contralaterales al movimiento o bilaterales con el lado contralateral con mayor potencia. Esto podría sugerir una nueva segregación entre la funcionalidad del biomarcador beta y los biomarcadores theta y gamma, ya que las beta podrían estar relacionada con el estado hipodopaminérgico generalizado en el STN y las theta y las gamma particularmente con la actividad discinética y procinética inducida con discinesias.

Por último, el hallazgo de un ritmo cerebral asociado de forma fiable con la discinesia tiene potencial de trasladarse como señal de control en la estimulación cerebral profunda de circuito cerrado. La mayoría de los sistemas DBS que se utilizan en Argentina hoy en día son los de circuito abierto, que no responden a la fluctuación de los síntomas motores del

paciente en tiempo real. La discinesia inducida por la estimulación puede ser un importante efecto limitante en la terapia, por lo que es importante diseñar un sistema que detecte los ritmos theta y gamma en tiempo real, y ajuste los parámetros de estimulación para mantener la potencia espectral de la banda por debajo de un umbral específico, adaptado a cada paciente, mitigando el efecto adverso de las discinesias. Actualmente, la banda más explorada para utilizar como señal de control en aDBS es la beta, que se relaciona con la mitigación de los síntomas parkinsonianos pero no particularmente con las discinesias, por lo que es importante poder desarrollar un sistema de control que considere a ambas.

7. Conclusión

En este proyecto se estudió principalmente la asociación de las oscilaciones theta y gamma de los potenciales de campo local sensados mediante electrodos implantados en los ganglios de la base con las discinesias en la EP. Se encontró que el aumento de la potencia del espectro de los LFP en dichas bandas se correlaciona de manera consistente y significativa con las discinesias en la EP. Este hallazgo indica la relevancia de las bandas theta y gamma para la fisiopatología de las LID y proporciona un marcador neurofisiológico para dicho estado motor. Se identificó además que la actividad oscilatoria theta y gamma de mayor magnitud se encuentra en la parte dorsolateral motora del STN, lo que proporciona una referencia anatómica y funcional en la implantación de electrodos y la estimulación durante la terapia. Los hallazgos iluminan la dinámica de la red subyacente a la discinesia y sugieren una potencial estrategia a explorar para la estimulación cerebral profunda adaptativa de circuito cerrado para tratamiento de discinesia.

8. Agradecimientos

Le agradezco a Marcelo y Miguel por haber confiado en mí para realizar este estudio. Fue un honor trabajar en colaboración con una institución tan prestigiosa como es el FLENI, y una increíble e inolvidable oportunidad de aprendizaje y crecimiento en mi carrera profesional.

Le agradezco al ITBA por también haber confiado en mí con el privilegio de becarme hace 6 años durante casi toda mi carrera. Estudiar en esta facultad fue una aventura hermosa de la cual no hubiera podido tener la experiencia si no fuera por esa oportunidad.

Le agradezco con todo mi corazón a mi mamá por haberme enseñado a confiar en mi misma, que el mundo está al alcance de mis manos y que todos los sueños se pueden cumplir: lo único que hay que hacer es intentar. Hoy soy quien soy gracias a que vos sos la mamá que sos. Te amo.

9. Bibliografía

- [1] Michael S. Okun. «Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease». En: *New England Journal of Medicine* 367.16 (2012). DOI: 10.1056/NEJMct1208070. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>.
- [2] *Programa Nacional para las personas con Parkinson*. Cámara de Diputados y Senado de la Nación, 2023.
- [3] Kai Yang et al. «Circuit Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia (LID)». En: *Frontiers in Neuroscience* 15 (2021). DOI: 10.3389/fnins.2021.614412. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.614412>.
- [4] Stanley Fahn. «The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease». En: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23.3 (2008). DOI: 10.1002/mds.22028.
- [5] P. Jenner y R. Katzenschlager. «Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease». En: *Parkinsonism related disorders* 33.1 (2016). DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.12.003.
- [6] J. E. Ahlskog y M. D. Muentner. «Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature». En: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* (2001). DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.1090>.
- [7] Alberto J. Espay et al. «Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts». En: *Annals of Neurology* 84.6 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.25364>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25364>.
- [8] Verhagen Metman L. y Espay AJ. «The underrecognized diphasic dyskinesia of Parkinson disease». En: *Neurology* (2017). DOI: 10.1212/WNL.0000000000004238.
- [9] Joachim K. Krauss et al. «Technology of deep brain stimulation: current status and future directions». En: *Annals of Neurology* 17.2 (2021). DOI: 10.1038/s41582-020-00426-z. URL: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>.
- [10] Jessica Frey et al. «Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches». En: *Frontiers in Neurology* 13 (2022). DOI: 10.3389/fneur.2022.825178. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.825178>.
- [11] Dembek T. et al. «Probabilistic sweet spots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson disease». En: *Annals of neurology* (2019). DOI: 10.1002/ana.25567.

- [12] Horn A. et al. «Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus». En: *Human brain mapping* (2017). DOI: 10.1002/hbm.23594.
- [13] Zixiao Yin et al. «Local field potentials in Parkinson's disease: A frequency-based review». En: *Neurobiology of Disease* 155 (2021). ISSN: 0969-9961. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105372>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996121001212>.
- [14] S. Little et al. «Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease». En: *Annals of neurology* (2013). DOI: 10.1002/ana.23951.
- [15] Tolga Esat Özkurt et al. «High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: A neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease». En: *Experimental Neurology* 229.2 (2011). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.02.015>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448861100063X>.
- [16] Manuel Alegre et al. «Subthalamic activity during diphasic dyskinesias in Parkinson's disease». En: *Movement Disorders* 27.9 (2012). DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.25090>. URL: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.25090>.
- [17] F. Alonso-Frech et al. «Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease». En: *Brain* 129.7 (mayo de 2006). DOI: 10.1093/brain/awl103. URL: <https://doi.org/10.1093/brain/awl103>.
- [18] Nicole C. Swann et al. «Gamma Oscillations in the Hyperkinetic State Detected with Chronic Human Brain Recordings in Parkinson's Disease». En: *Journal of Neuroscience* 36.24 (2016). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1128-16.2016. URL: <https://www.jneurosci.org/content/36/24/6445>.
- [19] Guido Van Rossum y Fred L Drake Jr. *Python reference manual*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, 1995.
- [20] Charles R. Harris et al. «Array programming with NumPy». En: *Nature* 585.7825 (sep. de 2020), págs. 357-362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>.
- [21] Pauli Virtanen et al. «SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python». En: *Nature Methods* 17 (2020), págs. 261-272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [22] Alexandre Gramfort et al. «MEG and EEG Data Analysis with MNE-Python». En: *Frontiers in Neuroscience* 7.267 (2013), págs. 1-13. DOI: 10.3389/fnins.2013.00267.
- [23] J. D. Hunter. «Matplotlib: A 2D graphics environment». En: *Computing in Science & Engineering* 9.3 (2007), págs. 90-95. DOI: 10.1109/MCSE.2007.55.

- [24] P. Welch. «The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms». En: *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15.2 (1967), págs. 70-73. DOI: 10.1109/TAU.1967.1161901.
- [25] D.J. Thomson. «Spectrum estimation and harmonic analysis». En: *Proceedings of the IEEE* 70.9 (1982). DOI: 10.1109/PROC.1982.12433.
- [26] Robert B. Northrop. «Measurement of Electrical Potentials and Magnetic Fields from the Body Surface». En: 2001. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:138639877>.
- [27] Andreas Kuhner et al. «Motion Biomarkers Showing Maximum Contrast Between Healthy Subjects and Parkinson’s Disease Patients Treated With Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. A Pilot Study». En: *Frontiers in Neuroscience* 13 (2020). DOI: 10.3389/fnins.2019.01450. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.01450>.
- [28] Hans-Leo Teulings et al. «Parkinsonism Reduces Coordination of Fingers, Wrist, and Arm in Fine Motor Control». En: *Experimental Neurology* 146.1 (1997). DOI: <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6507>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488697965079>.
- [29] Hogan Neville y Sternad Dagmar. «Sensitivity of Smoothness Measures to Movement Duration, Amplitude, and Arrests». En: *Journal of Motor Behavior* 41.6 (2009). DOI: 10.3200/35-09-004-RC. URL: <https://doi.org/10.3200/35-09-004-RC>.
- [30] Matheus Grasselli. *Numerical mathematics*. Sudbury, Mass.: Jones y Bartlett Publishers, 2008.
- [31] Andreas Horn y Andrea A. Kühn. «Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations». En: *NeuroImage* 107 (2015), págs. 127-135. ISSN: 1053-8119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.002>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914009938>.
- [32] Mohammadreza Asghari Oskoei y Huosheng Hu. «Support Vector Machine-Based Classification Scheme for Myoelectric Control Applied to Upper Limb». En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55.8 (2008). DOI: 10.1109/TBME.2008.919734.
- [33] Christopher Spiewak. «A Comprehensive Study on EMG Feature Extraction and Classifiers». En: *Open Access Journal of Biomedical Engineering and Biosciences* 1.1 (2018). DOI: 10.32474/OAJBEB.2018.01.000104. URL: <https://washingtonstate.on.worldcat.org/oclc/7912360034>.

- [34] Alberto Recio-Spinoso, Yun-Hui Fan y Mario A. Ruggero. «Basilar-Membrane Responses to Broadband Noise Modeled Using Linear Filters With Rational Transfer Functions». En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58.5 (2011). DOI: 10.1109/TBME.2010.2052254.
- [35] N. J. Ray et al. «Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation». En: *Experimental neurology* 23 (2008), págs. 108-113. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.05.008.

10. Anexo

10.1. Procesamiento de señales: diseño de filtros

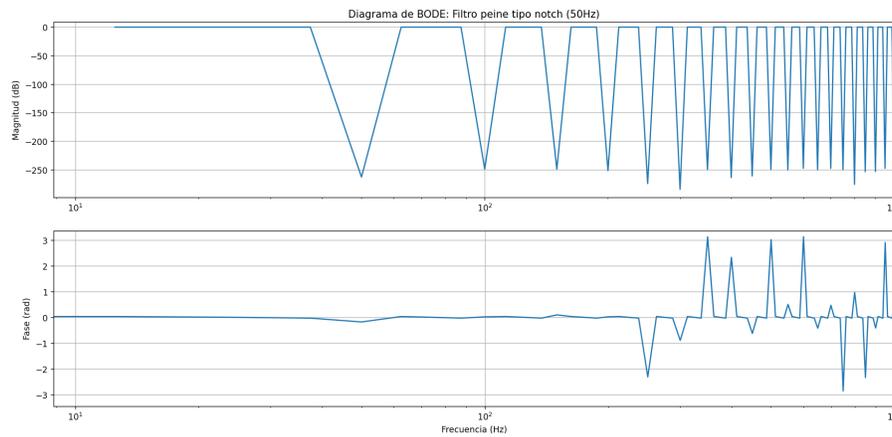


Figura 13: Diagrama de Bode del filtro digital peine tipo *notch* con frecuencia fundamental $f_0 = 50Hz$ y factor de calidad $Q = 30,0$, aplicado a todas las señales para la eliminación del ruido de línea y sus armónicos

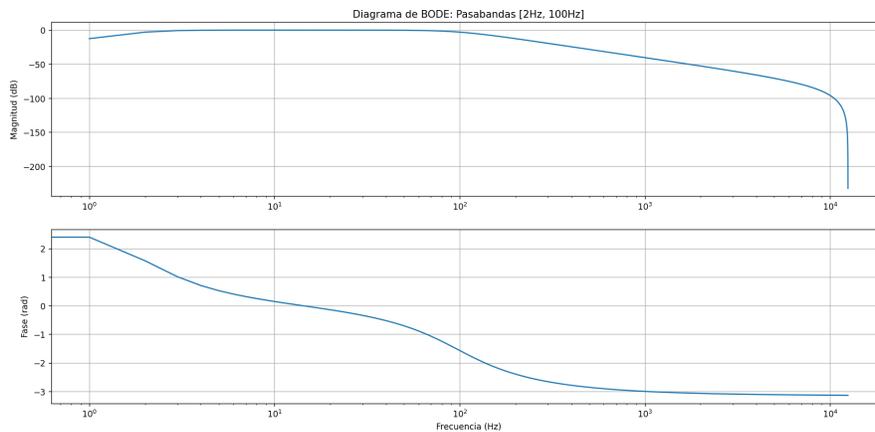


Figura 14: Diagrama de Bode del filtro digital Butterworth tipo pasabandas, aplicado a todas las señales de LFP, con frecuencias de corte $f_1 = 2Hz$ y $f_2 = 100$ y de orden 2, para el análisis de las frecuencias bajas ($< 100Hz$)

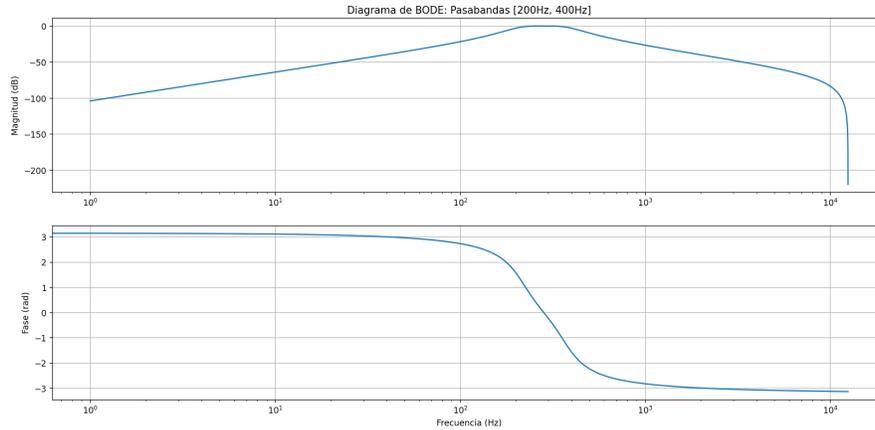


Figura 15: Diagrama de Bode del filtro digital Butterworth tipo pasabandas, aplicado a todas las señales de LFP, con frecuencias de corte $f_1 = 200Hz$ y $f_2 = 400$ y de orden 2, para el análisis de las frecuencias altas ($> 200Hz$)

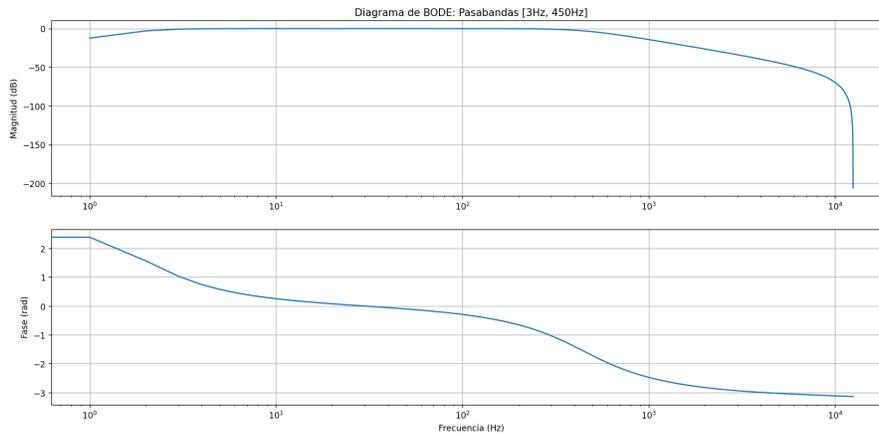


Figura 16: Diagrama de Bode del filtro digital Butterworth tipo pasabandas, aplicado a todas las señales de electromiografía, con frecuencias de corte $f_1 = 3Hz$ y $f_2 = 450$ y de orden 2, con el fin de filtrar la señal para optimizar el proceso de extracción de características de la misma