

Clasificación de registros de microelectrodo para localización de zonas de estimulación en pacientes de Parkinson

JV Frances-Villora¹, A Rosado Muñoz¹, M Bataller Mompeán¹, L Schiaffino², A Gutiérrez Martín³, V Teruel Martí⁴, I Martínez Torres³, P Rubio³, J Martínez Ricós⁴, A Cervera Ferri⁴, S Martínez Bellver⁴, J Guerrero Martínez¹

¹Grupo de Procesado y Diseño Digitales, Universidad de Valencia, Valencia, España

²Engineering Faculty, LIRINS, National University of Entre Ríos, Oro Verde, Argentina

³Servicio de Neurocirugía y Neurología, Hospital La Fe, Valencia, España

⁴Laboratorio de Circuitos Neuronales, Universidad de Valencia, Valencia, España

Resumen

En el tratamiento de enfermos de Parkinson mediante estimulación cerebral profunda se debe implantar un electrodo de estimulación en el núcleo subtalámico (STN). Para determinar la localización óptima, se realizan registros de microelectrodos (MER) a partir de diferentes trayectorias exploratorias. Algunos estudios indican que la actividad β (13-35Hz) determina en muchos casos una óptima localización del electrodo de estimulación. El presente trabajo analiza características frecuenciales basadas en la banda β y utilizando 7 clasificadores diferentes. Los resultados obtenidos muestran una ratio de error de clasificación entre el 35,6% y el 25,7% para el mejor caso, confirmando la importancia de la banda β en la localización del STN.

Keywords— Deep Brain Stimulation, Parkinson, spike signal processing.

1. Introducción

La estimulación cerebral profunda (DBS, *Deep Brain Stimulation*) se aplica a pacientes con enfermedades neurológicas relacionadas con trastornos de movimiento, como es el caso del Parkinson. Para el tratamiento mediante DBS, es necesario situar el electrodo de estimulación en el núcleo subtalámico (STN), una estructura localizada junto a la sustancia negra (SN) y al tálamo (TH) [1].

Durante la cirugía de implante del estimulador DBS se obtiene un registro (MER, *microelectrode register*) en distintos puntos de la trayectoria de inserción del electrodo multicanal. La señal MER obtenida está compuesta por la actividad de las neuronas más cercanas al electrodo (espigas), y una actividad basal relacionada con diversas fuentes, tales como neuronas lejanas, artefactos y ruido del sistema de medida. Dicha señal presenta características propias en función de las zonas que se atraviesan a lo largo de la trayectoria, por lo que un análisis de la misma permite localizar zonas funcionales y ajustar la posición final de estimulación en el STN. Estas características varían en función de que el paciente esté sometido a anestesia general o no [2] [3].

La morfología de las señales MER es utilizada intraoperatoriamente por expertos neurofisiólogos como método para la identificación del STN. La utilización de técnicas automáticas para la determinación de la entrada y la salida del STN pueden servir como herramienta de apoyo a la decisión para optimizar la selección del emplazamiento final del electrodo, e incluso minimizar el número de trayectorias realizadas durante la exploración intraoperatoria.

Para la detección automática de la entrada del electrodo en zona STN, algunos trabajos aplican una extracción de características temporales como entrada al algoritmo de clasificación [4]. Sin embargo, se ha encontrado que la mejora postoperatoria producida por la estimulación está relacionada con la actividad β (13-35Hz), y que, en caso de haber una gran actividad β , el centro de la región dorsolateral determina una más óptima localización del electrodo activo de estimulación que el centro del STN [5]. Sin embargo, Chaovalitwongse [6] determinó que las características temporales, aplicadas a la clasificación supervisada, permiten obtener una mejor localización de STN que las características frecuenciales.

El objetivo del presente trabajo es estudiar las prestaciones de la detección de STN basada esencialmente en las características frecuenciales relacionadas con la banda β . Así, se pretende comprobar si dichas características son superiores a las características temporales que usualmente se utilizan en la literatura para dicha detección.

2. Métodos

Este apartado describe el procedimiento experimental utilizado para obtener los datos, los algoritmos de clasificación utilizados y las características extraídas de la señal, que sirven como entrada al clasificador.

2.1. Registros

Los registros MER fueron obtenidos por la Unidad de Neurocirugía del Hospital La Fe de Valencia durante el proceso de implante de los electrodos, y la utilización anónima de estos datos se incluye en la autorización global que hace el paciente para el acto quirúrgico.

Corresponden a 15 pacientes de Parkinson. Para la adquisición se utilizó un sistema MicroGuide de Alfa Omega y microelectrodos de 3 contactos (anterolateral, central y posteromedial), con una frecuencia de muestreo de 12 kHz. Para cada paciente se analizaron dos trayectorias de inserción del electrodo, una por cada hemisferio cerebral. Para cada trayectoria se realizó un barrido desde 7 mm anteriores hasta 4 mm posteriores a la posición objetivo, realizándose una adquisición cada 0,3 mm aproximadamente. Los registros fueron marcados por un experto; dichas marcas indican, para cada uno de los 3 contactos del electrodo (canales), la zona de registro para cada profundidad (TH, STN, SN), y cuál de ellos está mejor situado en la posición final (STN).

Para verificar el posicionamiento correcto, se realizaron al paciente maniobras de movimiento para comprobar el reclutamiento (DRV, *driving*), correspondiente a la respuesta neuronal a la movilización articular, y que produce un incremento de actividad y un aumento de la frecuencia de disparo. Además, se adquirió una imagen TAC-RX, que superpuesta a la imagen MRI (*Resonance Magnetic Imaging*) obtenida previamente al acto quirúrgico permite obtener una representación del electrodo sobre las estructuras anatómicas. La figura 1 muestra un ejemplo de esta superposición de imágenes.

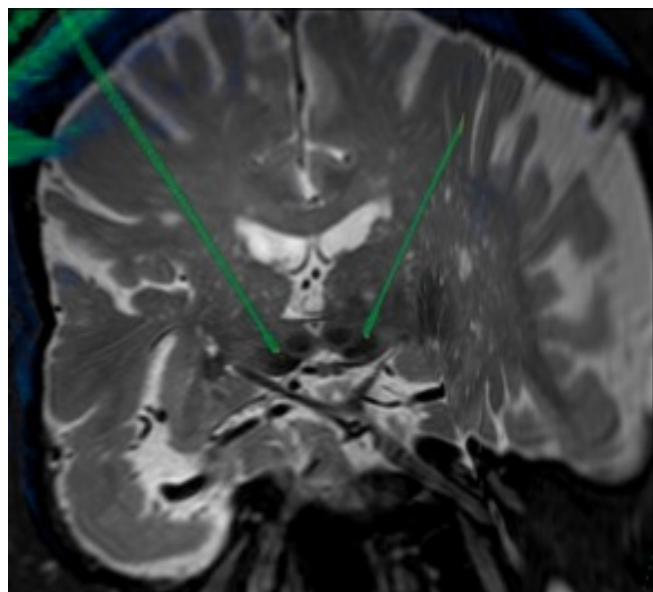


Figura 1. Ejemplo de superposición de la imagen TAC-RX y la de RMI, en la que se pueden apreciar los electrodos (en verde) sobre las estructuras anatómicas para validar la posición óptima de inserción

2.2. Procesado

Los registros fueron procesados en segmentos de 4 segundos, con solapamiento del 50%. Se analizó la validez de cada segmento y se desearon aquellos con bajo o nulo nivel de señal, o presencia de artefactos [7]. Para los segmentos válidos (TH: 4182, STN: 6618, SN: 2846) se calcularon 6 parámetros, los tres primeros propuestos para este estudio y los restantes planteados en otros estudios [6]:

- Basal: valor de amplitud basal, moda de la envolvente de la transformada de Hilbert [7] de la señal.
- EN_beta: energía normalizada en banda β (13-35Hz), respecto de la energía en banda de interés (1-45Hz).
- FD_beta: frecuencia dominante en banda beta (13-35Hz).
- NRMS: valor de amplitud para cada canal y segmento (RMS normalizado respecto valor basal).
- MED_beta: energía media en banda β (13-35Hz), respecto de energía en banda de interés ampliada (2-200Hz).
- MAX_beta: energía máxima en banda β (f_beta: 13-35Hz), respecto de energía en banda de interés ampliada (2-200Hz).

2.3. Análisis espectral

Se ha utilizado el método *multitaper* (MTM) propuesto por Thomson para la estimación de la densidad espectral de potencia (PSD) de la serie temporal [8]. Se tomó un valor de 4 para el producto tiempo-ancho de banda, con lo que se obtiene una resolución de 2Hz.

2.4. Clasificación

Se ha utilizado el entorno Matlab y la librería PRTools [9] para realizar el entrenamiento y test de diferentes algoritmos de clasificación. Para ello, se han seleccionado tanto clasificadores paramétricos como no paramétricos:

- LDC: Clasificador Bayesiano lineal, asume densidades normales con iguales matrices de covarianza.
- QDC: Clasificador Bayesiano cuadrático, los límites de la fusión de decisión están formados por hipersuperficies cuadráticas en el espacio N-dimensional.
- KNNC: Clasificador *k-nearest neighbor*, basado en la estimación de la función de densidad de probabilidad o directamente de la probabilidad, sin hacer ninguna suposición acerca de las variables predictoras.
- PARZENC: Clasificador basado en densidad de Parzen. Consiste básicamente en variaciones de la aproximación del histograma de una función de densidad de probabilidad desconocida.
- SVMC: Clasificador basado en máquinas de soporte vectorial. Proyecta las características en un espacio multidimensional para encontrar un hiperplano que maximice el margen entre dos clases diferentes.

En relación al clasificador SVMC, además del kernel lineal se han utilizado otras funciones kernel, que proyectan la información a un espacio de características de mayor dimensión aumentando la capacidad de la máquina de aprendizaje lineal. Las diferentes funciones kernel utilizadas son:

- SVM_POL: Funciones kernel polinómicas, siendo n el grado del polinomio.

- SVM_EXP: Funciones kernel exponenciales, siendo p el parámetro de proximidad.
- SVM_DST: Funciones kernel basada en la distancia, siendo p el parámetro de proximidad.

Se han utilizado siete clasificadores diferentes, incluidas tres diferentes versiones del SVM. Cada vector de características contiene una marca de experto designando la zona. Las posibles zonas son:

- 0 : pre-STN (Talamo)
- 1 : STN (Núcleo Subtalámico)
- 2 : post-STN (Sustancia Negra)

Para el entrenamiento y validación de los diferentes clasificadores se ha utilizado una validación cruzada n-fold, con n=10. De esta forma, los datos de la muestra se dividen en 10 subconjuntos, uno de ellos, el 10% de vectores del dataset, se utiliza para test y los 9 conjuntos restantes, el 90% de vectores del dataset, se utiliza para entrenamiento. El proceso de validación se repite 10 veces, utilizando sucesivamente y por turno cada uno de los 10 conjuntos para validación. Finalmente se promedian los resultados de cada uno de los conjuntos de test para obtener el ratios totales de error de clasificación.

3. Resultados

Este estudio se ha realizado sobre la base de datos DBS obtenida por la Unidad de Neurocirugía del hospital La Fe de Valencia. Tras el preprocesado, se realizó la extracción de seis características, sección 2.2, de las cuales cuatro se centran en la caracterización de la actividad de la señal en banda β .

Los ratios de error en clasificación (*classification error rate*, definido como la proporción de falsos resultados, tanto falsos positivos como falsos negativos, entre el total de casos examinados) varían para cada clasificador. En la tabla 1 se representan los ratios de error para la clasificación mediante máquinas de soporte vectorial utilizando *kernel* polinómico de diferente orden. En este caso el mejor resultado se da para un *kernel* polinómico de grado n=6, siendo el ratio de error 32,8%.

La tabla 2 presenta ratios de error para clasificación SVM utilizando un *kernel* de función exponencial con diferentes valores para el parámetro de proximidad, p. El mejor ratio de error de clasificación se da para p=4, obteniéndose un valor de 25,9%, mejor que el obtenido para *kernels* polinómicos.

SVM_POL	Grado del polinomio						
	1	2	3	4	5	6	7
Error Ratio (%)	35,4	35,1	33,6	33,6	33,6	32,8	33,6

Tabla 1. Ratios de error obtenidas para una máquina de soporte vectorial con función *kernel* polinómica y diferentes grados del polinomio.

Los resultados de la función *kernel* basada en la distancia se muestran en la tabla 3, para diferentes valores del

parámetro de proximidad p. El mejor valor de ratio de error es de 26,9%, para p=3,5. En este caso, el resultado es similar al ofrecido por la clasificación SVM mediante *kernel* exponencial.

SVM_EXP	p (para función <i>kernel</i> exponencial)						
	0,1	1	2	3	4	5	6
Error Ratio (%)	28.2	31.3	34.6	26.4	25.9	35.3	35.3

Tabla 2. Ratios de error obtenidas para una máquina de soporte vectorial con función *kernel* exponencial y diferentes valores del parámetro de proximidad, p.

SVM_DST	p (para función <i>kernel</i> distance)						
	3,0	3,2	3,4	3,5	3,6	3,8	4,0
Error Ratio (%)	35,4	27,7	28,2	26,9	28,5	27,8	31,8

Tabla 3. Ratios de error obtenidas para una máquina de soporte vectorial con función *kernel* distance y diferentes valores del parámetro de proximidad, p.

Estos resultados pueden compararse con otros clasificadores, tanto paramétricos como no paramétricos, en la tabla 4. En ella puede observarse, como era de esperar, que el clasificador Bayesiano cuadrático arroja mejores ratios de error que el lineal, un 6,6% más. Los mejores resultados de las máquinas de soporte vectorial también se presentan en la tabla para facilitar la comparación. El clasificador basado en la densidad de Parzen, ofrece uno de los peores ratios de error, similar al LQC.

El mejor resultado lo detenta el clasificador KNNC, con un 25,7%, utilizando k=3, aunque dicho resultado es muy similar al ofrecido por el clasificador SVM con función *kernel* exponencial.

	Error ratio (%)
LDC	35,6
QDC	29,0
KNNC	25,7
PARZENC	35,4
SVMC_POL (n=6)	32,8
SVMC_EXP (p=4)	25,9
SVMC_DST (p=3,5)	26,9

Tabla 4. Ratios de error obtenidas para diferentes clasificadores analizados.

4. Discusión

Se ha obtenido un resultado prácticamente idéntico mediante los clasificadores KNNC, con una ratio de error de clasificación del 25,7%, y SVM_EXP (máquina de soporte vectorial con función *kernel* exponencial), con un 25,9%. Sólo existe una pequeña diferencia del 0,2% de ratio de error entre ambos.

Un mejor resultado del 25,7% de ratio de error de clasificación (ratio de acierto del 74,3%) puede, en principio, parecer bajo, sin embargo mejora los resultados

obtenidos por Chaovalitwongse et al. [6], que obtenían una ratio de acierto del 50,2% utilizando tanto árboles de clasificación como KNN, con vectores de características basadas en frecuencia. Dicho análisis se realizó utilizando una extracción de características esencialmente de la información frecuencial. En dicho caso se utilizaron ventanas de la señal temporal para obtener las componentes frecuenciales de la transformada discreta de Fourier (DFT) y, dado que la relación de cambios en los componentes de frecuencia y sus frecuencias vecinas es un indicador útil de las actividades cerebrales, la transformación en frecuencia de ventanas sucesivas fue manejada como series temporales. Para medir la similitud de series consecutivas utilizaron una clasificación KNN de los datos MER aplicando una medida diferente de la distancia Euclídea, que es la medida más utilizada, utilizando el DTW (Dynamic Time Warping) para encontrar el mejor alineamiento posible entre las dos series, obteniendo así una clasificación KNN basada en DTW.

Como puede verse, la reducción de la ratio de error al utilizar características extraídas exclusivamente de la actividad de la banda β es indicativa de la importancia de la información frecuencial de dicha banda, superior a la de la utilización de la información frecuencial del espectro completo [6], en la localización de STN. Este hecho confirma las conclusiones de Zaidel et al. [5] sobre la importancia, también en detección de STN, de la actividad en banda β en gran parte de los pacientes de Parkinson, lo cual consolida esta banda como fuente importante de características frecuenciales a tener en cuenta en el proceso de clasificación.

No obstante, dado que la ratio de error obtenida debería reducirse, es aconsejable ampliar el abanico de características al dominio temporal, dominio en el que también se han obtenido resultados interesantes en otros trabajos [6] [8] [9].

5. Conclusiones

La utilización de características frecuenciales procedentes de la actividad de la señal en banda β proporcionan mejores resultados de localización del núcleo subtalámico (STN) que las características frecuenciales obtenidas del espectro completo de la señal obtenidas en otros trabajos de la bibliografía. Dicha mejora se refleja en la reducción de los ratios de error de clasificación, utilizando señales MER obtenidas durante cirugía para la aplicación de DBS. Esto subraya la importancia de la información de la banda β en la recomendación de la localización de la posición óptima del macroelectrodo activo para la estimulación DBS. Así, las características estudiadas se proponen como información frecuencial importante a tener en cuenta como entrada al algoritmo de clasificación en el proceso de detección.

Como trabajo futuro se prevé estudiar la sinergia de las características propuestas con otras del dominio temporal con el objeto de mejorar los resultados de la clasificación y, así, la localización del STN y la efectividad del

tratamiento de estimulación DBS en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado dentro del proyecto “Sistema Integral de Soporte Analítico en la cirugía y seguimiento postoperatorio del Parkinson mediante Estimulación Cerebral Profunda” del programa VLC-BIOMED 2015 Subprograma B, “02-Parkinson-2015-B”. VLC/CAMPUS, Valencia International Campus of Excellence, financiado por el programa Campus de Excelencia Internacional del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

Referencias

- [1] J. Guerrero-Martínez, A. Rosado-Muñoz, M. Bataller-Mompean, J. Francés-Villora, V. Teruel, A. Cervera-Ferri, J. Martínez-Ricós, A. Gutiérrez, i I. Martínez-Torres, «Characterization of Microelectrode Records in Deep Brain Stimulation Applied to Parkinson's Disease Patients», en *VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 & 31 October 2014*, A. Braidot i A. Hadad, Ed. Springer International Publishing, 2015, p. 647-650.
- [2] P. Gemmar, O. Gronz, T. Henrichs, i F. Hertel, «Advanced Methods for Target Navigation using Microelectrode Recordings in Stereotactic Neurosurgery for Deep Brain Stimulation», en *21st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, 2008. CBMS '08*, 2008, p. 99-104.
- [3] W.-Y. Chuang, K.-Y. Young, P. C. P. Chao, S.-T. Tsai, i S.-Y. Chen, «Locating Optimal Electrodes Placement via Microelectrode Recording in General Anesthetic Patients During Deep Brain Stimulation», en *2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (iCBEB)*, 2012, p. 1048-1051.
- [4] S. Wong, G. H. Baltuch, J. L. Jaggi, i S. F. Danish, «Functional localization and visualization of the subthalamic nucleus from microelectrode recordings acquired during DBS surgery with unsupervised machine learning», *J. Neural Eng.*, vol. 6, núm. 2, p. 26006, abr. 2009.
- [5] A. Zaidel, A. Spivak, B. Grieb, H. Bergman, i Z. Israel, «Subthalamic span of β oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease», *Brain*, vol. 133, núm. 7, p. 2007-2021, gen. 2010.
- [6] W. Chaovalitwongse, Y. Jeong, M.-K. Jeong, S. Danish, i S. Wong, «Pattern Recognition Approaches for Identifying Subcortical Targets during Deep Brain Stimulation Surgery», *IEEE Intell. Syst.*, vol. 26, núm. 5, p. 54-63, 2011.
- [7] K. Dolan, H. C. F. Martens, P. R. Schuurman, i L. J. Bour, «Automatic noise-level detection for extra-cellular microelectrode recordings», *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 47, núm. 7, p. 791-800, jul. 2009.
- [8] B. Babadi i E. N. Brown, «A Review of Multitaper Spectral Analysis», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, núm. 5, p. 1555-1564, maig 2014.
- [9] R. P. W. Duin, P. Juszczak, P. Paclik, E. Pekalska, D. De Ridder, D. M. J. Tax, i S. Verzaikov, «A matlab toolbox for pattern recognition», *PRTools Version*, vol. 3, 2000.