

Adaptive Neuro-Fuzzy as a Closed-Loop Model for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

Gabriel M. Bellino¹, Luciano Schiaffino^{1,2}

¹Laboratorio de Ingeniería en Rehabilitación e Investigaciones Neuromusculares y Sensoriales (LIRINS), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Oro Verde, Argentina.

²Centro de Investigaciones, Facultad de Ciencias de la Vida y la Salud, Universidad Autónoma de Entre Ríos, Paraná, Argentina.

Abstract— Deep brain stimulation (DBS) is a widely used therapy to treat motor disorders such as Parkinson's disease (PD). To achieve a symptom suppression, an implantable pulse generator constantly delivers current pulses, at fixed parameters, in a deep brain structure such as subthalamic nuclei (STN). In recent years, advances have been published to incorporate a feedback loop in DBS devices to operate in a closed-loop manner in order to reduce on-stimulation time and side effects, optimize battery consumption and improve the patient welfare. In this work, the authors propose a control model for a DBS device based on an adaptive neuro-fuzzy model (ANFIS) whose feedback variables are the beta band power calculated from local field potentials and the magnitude of the acceleration obtained from inertial registers acquired from a smart watch. The proposed model achieved an important decrease in the total electrical energy delivered (TEED) by the stimulator of $111,81 \pm 47,36 \mu\text{W}$ and a theoretical charge density of (Q) of $6,78 \pm 1,40 \mu\text{C}/\text{cm}^2$. When comparing the ANFIS model regarding to the non-adaptive fuzzy inference models, the proposed model achieved the lowest TEED and Q , being 68% lower than conventional DBS and 20% lower than non-adaptive models. In addition, the ANFIS model used 95% less rules in its fuzzy rule base in regards to the non-adaptive models, optimizing resources and processing. Thus, the ANFIS model was the most adequate to control a closed-loop DBS in patients with PD under the experimental conditions of the study.

Keywords— Closed-loop deep brain stimulation, Parkinson's disease, Adaptive neuro-fuzzy control strategy.

Resumen— La estimulación cerebral profunda (DBS) es una terapia ampliamente utilizada en la actualidad para tratar trastornos motores de la Enfermedad de Parkinson (EP). Esta técnica actúa mediante un estimulador implantado que genera pulsos de corriente a parámetros fijos (en amplitud, ancho de pulso y frecuencia) los cuales se aplican a los núcleos subtalámicos (STN) del cerebro mediante micro electrodos de estimulación también implantados. Los parámetros de estimulación se programan un tiempo después de la cirugía de DBS para obtener la mejor respuesta clínica del paciente y quedan fijos hasta una futura re evaluación. En los últimos años, se han publicado avances para que la terapia DBS pueda trabajar en lazo cerrado con el fin de disminuir el tiempo de estimulación, los efectos secundarios, optimizar el consumo de batería y contribuir al bienestar del paciente al variar en forma instantánea los parámetros de estimulación de acuerdo a su estado neuro fisiológico. En el presente trabajo, los autores proponen un modelo de control para un dispositivo de DBS basado en un modelo difuso neuro adaptativo (ANFIS) cuyas variables de realimentación son la potencia en la banda frecuencial beta, calculada a partir del registro de potenciales de acción local, y la magnitud de la aceleración obtenida de registros inerciales adquiridos de un reloj inteligente. El modelo ANFIS propuesto presentó una energía total entregada (TEED) por el estimulador de $111,81 \pm 47,36 \mu\text{W}$ y una densidad de carga teórica (Q) de $6,78 \pm 1,40 \mu\text{C}/\text{cm}^2$. Al comparar el modelo ANFIS respecto a los modelos de inferencia difusa no adaptativos, el modelo propuesto logró el menor TEED y Q , siendo un 68% menor que en DBS convencional y un 20% menor que los modelos no adaptativos. Además, el modelo ANFIS utilizó un 95% menos de reglas en su base de conocimiento respecto a los modelos no adaptativos, optimizando los recursos y procesamiento. De esta manera, el modelo ANFIS resultó el más adecuado para controlar un DBS a lazo cerrado en pacientes con EP bajo las condiciones experimentales del estudio.

Palabras claves— Estimulación cerebral profunda a lazo cerrado, enfermedad de Parkinson, lógica difusa neuro adaptativa.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo crónico y progresivo que se manifiesta con 4 síntomas motores principales: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural. La terapia de estimulación cerebral profunda (DBS) consiste en la liberación de una corriente eléctrica en una zona profunda del cerebro a efectos de tratar una disfunción neurológica, siendo un tratamiento eficaz para tratar los síntomas cardinales de la EP [1]. Esta corriente eléctrica está formada por pulsos de amplitud, frecuencia y ancho de pulso controlables, provista por un generador de pulsos

implantable (IPG) y transmitida a través de un electrodo de estimulación implantado en el núcleo subtalámico (STN, *Subthalamic Nucleus*) o en el globo pálido en su segmento interno (GPi, *internal Globus Pallidus*) [1], [2].

Los dispositivos estándares DBS funcionan estimulando eléctricamente el STN a parámetros constantes fijados en la etapa postquirúrgica, por médicos entrenados. En este contexto, programar adecuadamente un dispositivo DBS puede requerir hasta 6 meses de trabajo del neurólogo y neurofisiólogo para encontrar los parámetros adecuados. Además, una programación inadecuada del mismo puede conducir a daños en el tejido nervioso o bien, inducir efectos

secundarios psicológicos y cognitivos si se supera la densidad de carga recomendada de $30\mu\text{C}/\text{cm}^2$ [3]. El ciclo de vida de la batería depende de los parámetros de estimulación y de los chequeos de impedancia que realiza el equipo [4].

Si bien la terapia DBS provee de una solución muy aceptable a los síntomas de la EP, actúa estimulando de manera constante sin basarse en el estado clínico y/o cerebral del paciente a tiempo real, conocido como DBS a lazo abierto (DBS-la). La terapia DBS puede mejorarse significativamente mediante el ajuste automático de la estimulación en respuesta a señales biológicas como estados neuronales y signos de alteraciones motoras, llamadas biomarcadores [5]. Esta forma de operar se la conoce como DBS a lazo cerrado, o DBS adaptativa.

En 2016, Little et al. [6] presentaron resultados de una experiencia realizada en 4 pacientes con EP, donde el sistema implementado aumentaba paulatinamente la amplitud del pulso de estimulación acorde a la amplitud de la potencia en la banda frecuencial beta obtenida del registro continuo de potenciales de acción local (LFP). El modelo de DBS a lazo cerrado propuesto mostró mejoras en el tiempo de estimulación, disminuyendo un 65% respecto a DBS-la y otorgando los mismos beneficios clínicos de la terapia.

En 2017, Rosa et al. [7] llevaron a cabo una experiencia donde utilizaron un sistema DBS a lazo cerrado a través de un dispositivo portable en 10 pacientes con EP que ya recibían la terapia DBS convencional. Los autores reportaron un descenso en la energía entregada por el estimulador del 73,6% para el caso de DBS a lazo cerrado.

Los autores del presente trabajo reportaron en [8] tres modelos de control para un estimulador cerebral profundo comandado por 4 variables de realimentación utilizando lógica difusa como motor de inferencia. En el mismo se utilizó como entrada la potencia en la banda frecuencial beta, la magnitud de la aceleración y sus derivadas; y como salida, un porcentaje de la amplitud de estimulación. Los modelos propuestos mostraron una mejora en la energía entregada por el estimulador respecto a un estimulador a lazo abierto, logrando una disminución del 66%.

Obtener un modelo de control de menor complejidad algorítmica facilitará a futuro la implementación del mismo en un sistema embebido para comandar un DBS que funcione a lazo cerrado. En el presente trabajo se estudia y modeliza un sistema difuso neuro adaptativo como estrategia de síntesis de un modelo de control para un DBS a lazo cerrado, bajo la hipótesis de que esta metodología permitirá obtener un modelo de menor complejidad que los propuestos en [8], manteniendo o mejorando la reducción de la energía total entregada por el estimulador reportada en el estado del arte.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

En base al estado del arte de DBS a lazo cerrado y a modo de comparar posteriormente el desempeño, se plantea la utilización de los biomarcadores previamente utilizados en [8], combinando un biomarcador interno y uno externo. De esta manera se caracterizan tres de los cuatro síntomas cardinales de la enfermedad: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo. Uno de ellos es la potencia en la banda frecuencial beta obtenida de un registro de LFP (BP) [5], que representa la actividad eléctrica oscilatoria de una población neuronal, y el otro es el biomarcador externo, que representa la magnitud de la aceleración (MA) obtenido mediante

sensores inerciales [9]. Se ha demostrado que los LFP ofrecen una buena resolución témporo-espacial y una estabilidad a largo plazo proporcionada por la interfaz electrodo-tejido [5], [10], y además, pueden ser registrados desde los electrodos de estimulación. Por otro lado, los registros inerciales no son invasivos y actualmente pueden ser obtenidos por dispositivos portables, como relojes inteligentes y celulares, facilitando la transmisión de los datos.

A. Base de datos.

La base de datos está compuesta por: registros de LFP basales; y registros inerciales adquiridos mediante un reloj Samsung® Gear Fit 2 (Seúl, Corea del Sur) con registros de temblor simulado y descanso. En [8] se detalla la estructura y características de las señales que conforman la base de datos. A partir de dicha base se generaron diez subconjuntos diferentes (*trials*), utilizados como entradas a los modelos en estudio, cada uno con una duración de 1 minuto y compuesto por:

- MA y su derivada: conformada por fragmentos de magnitud de aceleración de distintas intensidades, intercaladas por periodos de descanso.
- BP y su derivada: conformada por fragmentos de BP parkinsoniana y BP sana.

B. Diseño del modelo de control.

Los sistemas de inferencia difusa (FIS, *fuzzy inference system*) aplican una serie de operaciones para transformar el espacio de entrada en un espacio de salida, dicha transformación provee una base para una posible toma de decisiones o discriminar patrones. Dos tipos de inferencia difusa resultan los más reportados en la bibliografía: *Mamdani* o *Sugeno*. La principal diferencia entre ellos es la forma en que presentan las salidas del sistema, siendo: un conjunto difuso para el tipo *Mamdani*; y una función lineal o una constante para el tipo *Sugeno* [11].

A mediados de 1991, se incorporaron los conceptos de aprendizaje mediante redes neuronales en los FIS, resultando en un modelado neuro-difuso, una técnica fundamental en *Soft Computing* conocida como sistema de inferencia difusa neuro adaptativa (ANFIS, *adaptive network based fuzzy inference system*) [12]. Estos sistemas, aprenden de la información en un conjunto de datos de entrada y de salida al sistema a modelar. Los datos de entrada son procesados con el fin de establecer o ajustar los parámetros de las funciones de membresía que mejor se adapten para obtener los datos de salida. Es decir, que se construye un FIS tal que los parámetros de sus funciones de membresía son ajustados utilizando algoritmos de estimación de parámetros [11]. Este tipo de sistema, será implementado en el presente trabajo para comandar un DBS a lazo cerrado.

En la Fig 1., se puede observar un esquema del razonamiento mecánico para el modelo *Sugeno* con defuzzificación por promedios ponderados, y su equivalente en arquitectura ANFIS, donde los nodos de la misma capa tienen funciones similares.

En el FIS tipo *Sugeno* las primeras etapas del proceso de inferencia difusa, fuzzificación de variables y aplicación de operadores difusos, son las mismas que en el modelo tipo *Mamdani*. La diferencia principal del modelo *Sugeno* es que no presenta funciones de membresía de salida, sino que son funciones lineales o bien constante. Esto permite aplicar

técnicas neuro-difusas para optimizarlo. La forma típica de una regla en este modelo se describe según la Ec. 1.

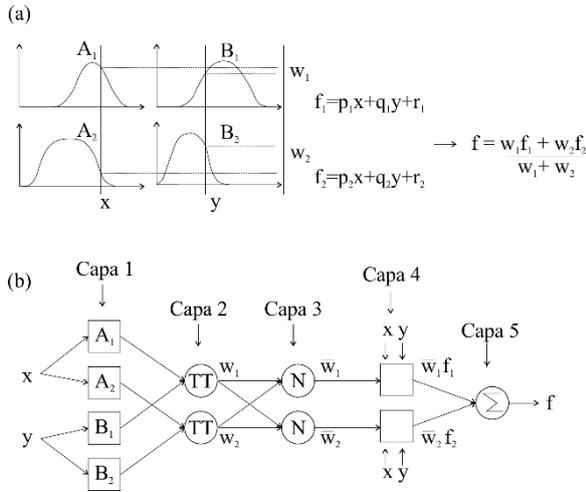


Fig. 1: (a) Modelo de inferencia difusa tipo Sugeno. (b) Modelo de inferencia neuro-difuso. Modificado de [12].

SI x es A_1 and y es B_1 ENTONCES
 $f_1 = p_1x + q_1y + r_1$

SI x es A_2 and y es B_2 ENTONCES
 $f_2 = p_2x + q_2y + r_2$

En el caso del ANFIS (Fig. 1.b), para la capa 1, los nodos i son cuadrados adaptativos con una función dada por la Ec. 2 [12].

$$\begin{aligned} O_i^1 &= u_{A_i}(x); \quad i = 1, 2 \quad o \\ O_i^1 &= u_{B_{i-2}}(y); \quad i = 3, 4, \end{aligned} \quad (2)$$

Donde, x (o y) es la entrada al nodo i y A_i (o B_{i-2}) es la etiqueta lingüística relacionada, es decir, O_i^1 es la función de membresía de A_i (o B_{i-2}), y muestra el grado de pertenencia de x (o y) al mismo. En base al estado del arte [11] se adoptó una campana de Gauss con máximo en 1 y mínimo en 0 como función de membresía. Los parámetros de esta capa se los conoce como parámetros de la premisa.

Para la capa 2 se presentan nodos circulares, cuya salida es la multiplicación de las señales de entrada, según la Ec. 3.

$$O_i^2 = w_i = u_{A_i}(x) * u_{B_i}(y); \quad i = 1, 2 \quad (3)$$

Cada salida representa la fuerza de disparo de la regla, es decir el grado de satisfacción del antecedente de una regla difusa.

Para la capa 3 se presentan nodos fijos. El i -ésimo nodo calcula la razón de la i -ésima fuerza de disparo y la suma de todas las fuerzas de disparo, según la Ec. 4.

$$O_i^3 = \bar{w}_i = \frac{w_i}{w_1 + w_2}; \quad i = 1, 2 \quad (4)$$

La salida representa una fuerza de disparo normalizada.

En la capa 4 los nodos son cuadrados con una función de nodo dada por la Ec. 5:

$$O_i^4 = \bar{w}_i f = \bar{w}_i (p_2x + q_2x + r_2) \quad (5)$$

donde \bar{w}_i es la fuerza de disparo normalizada obtenida en la capa 3, y $\{p_i, q_i, r_i\}$ el conjunto de parámetros del nodo, llamados parámetros del consecuente.

Finalmente, en la capa 5 se presenta un nodo fijo llamado sumatoria, que computa la salida general como la suma de todas las señales entrantes, según la Ec. 6.

$$O_i^5 = \sum_i \bar{w}_i f_i = \frac{\sum_i w_i f_i}{\sum_i w_i} \quad (6)$$

Los parámetros de la premisa y del consecuente, son aquellos que deben obtenerse durante el proceso de entrenamiento [11], [12]. Existen métodos de estimación de parámetros como:

- Retro propagación, aplicando el método de descenso más pronunciado.
- Híbridos, donde cuenta con dos etapas, una hacia adelante, donde las salidas avanzan hasta la capa 4 y los parámetros del consecuente se identifican por el método de mínimos cuadrados, y una etapa hacia atrás, donde el error de las señales se propaga hacia atrás y los parámetros de las premisas son actualizados por un gradiente de descenso.

Como resultado, el error de entrenamiento decrece en el proceso de aprendizaje. Por lo tanto, mientras más coincidencias morfológicas existan entre las funciones de membresía iniciales y las óptimas, más rápido convergerá el modelo de entrenamiento para la obtención de parámetros.

C. Modelos de inferencia difusa.

Por un lado, se cuenta con los FIS modelados según lo propuesto en el trabajo de Bellino y col. [8]. En el mismo, se diseñaron tres modelos de inferencia difusa en MATLAB®, mediante el *toolbox* de MATLAB® *fuzzy logic designer*, dos de ellos utilizando la estructura tipo *Mamdani* y uno de ellos utilizando la estructura tipo *Sugeno*:

- Modelo tipo *Mamdani* con método de defuzzificación del centroide: en adelante *Mamdani-C*.
- Modelo tipo *Mamdani* con método de defuzzificación de la bisectriz: en adelante *Mamdani-B*.
- Modelo tipo *Sugeno* con método de defuzzificación de promedios ponderados: en adelante *Sugeno*.

Las variables de entrada de los FIS fueron BP, MA y sus derivadas. Las derivadas fueron incorporadas, ya que son indicadores de cambios de las entradas, lo cual enriquece al sistema de control brindando información que permite ajustar paulatinamente la estimulación. La variable de salida del sistema, representó un porcentaje de la estimulación del DBS ya implantado en pacientes con EP. Esto se debe a que se ha demostrado que la variación en el voltaje de estimulación es el factor más importante para el alivio de los síntomas de la enfermedad [4]. Los FIS cuentan con una base de conocimiento conformada por 88 reglas de control, relacionadas con el operador *and*.

Por otro lado, el modelo ANFIS del presente trabajo fue generado mediante el *toolbox neuro-fuzzy designer* de MATLAB® con las mismas entradas que los FIS reportado en [8]. Se utilizaron datos aleatorios de la base de datos para generar un conjunto de entrenamiento y validación (70% y 30% respectivamente), y se diseñó la respuesta óptima ante

esas condiciones. Para realizar el entrenamiento del mismo, luego de realizar pruebas exploratorias, se optó por trabajar con método de estimación de parámetros híbridos y mediante el agrupamiento sustractivo para generar el motor de inferencia. El propósito de la agrupación es identificar grupos de datos dentro del conjunto de entrenamiento para producir una representación concisa del comportamiento de un sistema con un mínimo de reglas, identificando grupos y estructuras en los datos sin conocerlos [11], [13].

D. Análisis de los modelos difusos.

La salida de cada modelo fue analizada para cada *trial* mediante el análisis de la energía total entregada por el IPG (TEED). La TEED de un sistema DBS en un periodo arbitrario de tiempo, se determina mediante los parámetros de estimulación y la impedancia del STN según la Ec. 7. Un sistema de DBS optimizado debería generar un beneficio clínico máximo a la menor TEED, resultando en una mayor vida útil de la batería y disminuyendo las complicaciones relacionadas a la estimulación [14].

$$TEED_{1s} = \frac{V^2 f pw}{imp} 1s \tag{7}$$

Donde V es la amplitud en V del pulso de estimulación, f es la frecuencia de estimulación en Hz, pw es el ancho de pulso en μs e imp la impedancia del STN en un paciente con EP, establecido en 500Ω [15]. Se tomó el valor eficaz de la amplitud de salida durante el periodo a evaluar, según lo propuesto por [16].

Otro indicador de desempeño de los modelos es la densidad de carga teórica recibida en el STN (Q) calculada mediante la Ec. 8 [15].

$$Q = \frac{V pw}{imp A} \tag{8}$$

Donde A es el área de la superficie geométrica del electrodo, establecida en $0.06cm^2$ para un electrodo típico (*Medtronic® Model 3389*) [15]. El valor Q no debe superar el límite de $30\mu C/cm^2$ en ningún caso.

Se establecieron los siguientes parámetros de estimulación teniendo en cuenta los promedios reportados en la bibliografía:

- Amplitud de estimulación máxima: 4 V.
- Frecuencia de estimulación: 130 Hz.
- Ancho de pulso: 100 μs .

Dado que los resultados de TEED con los mismos *trials* son muestras relacionadas, y que no siguen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov con valor $p < 0,05$), se utilizó el test de Friedman y luego, como post-hoc para muestras pareadas el test de Nemenyi. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el *Statistics Toolbox* de MATLAB®.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primera instancia, se analizó el comportamiento de las superficies de control de los FIS respecto al ANFIS. Para calcular la superficie de control se tomó como entradas al sistema MA y BP, ya que son las más representativas del sistema a modelar. Se puede observar en la Fig. 2 que la curva tiende a tomar valores más elevados de estimulación a

medida que los valores de MA y BP aumentan. La respuesta del modelo ANFIS a los diferentes *trials* fueron morfológicamente similares a las de los modelos FIS. Se obtuvo una baja variabilidad en la salida, es decir, sin saltos bruscos en la amplitud de estimulación, logrando de esta manera una respuesta que no genere parestesia en los pacientes.

Es importante señalar, que el ANFIS generado con el conjunto de entrenamiento presentó MFs basadas en campanas de Gauss para las entradas, y solo 4 reglas en su base de conocimiento a diferencia de las 88 que conforman los modelos FIS. De esta manera, se logró una superficie de control de morfología similar a los FIS e incluso con transiciones más suaves y cambios graduales en los valores de estimulación como se observa en la Fig. 2.

La estructura del ANFIS resultante, se presenta en la Fig. 3. En la misma, se puede observar que cada entrada se transforma en una variable difusa según 4 MFs y mediante el análisis de las 4 reglas, se obtiene un valor de salida correspondiente a un porcentaje en la amplitud de estimulación.

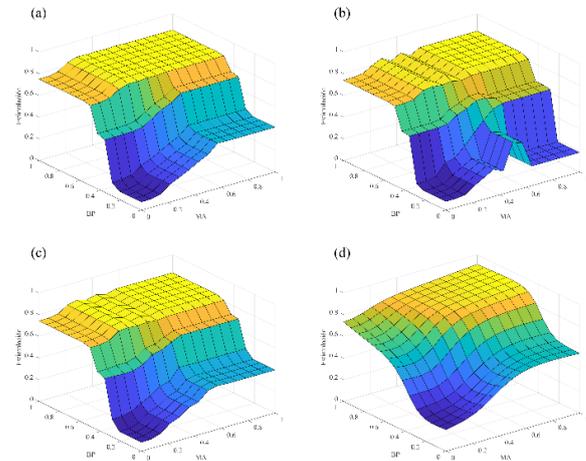


Fig. 2: Superficies de control de los modelos en estudio: (a) Mamdani-C; (b) Mamdani-B; (c) Sugeno; (d) ANFIS.

De esta manera, el sistema comandaría un DBS a lazo cerrado.

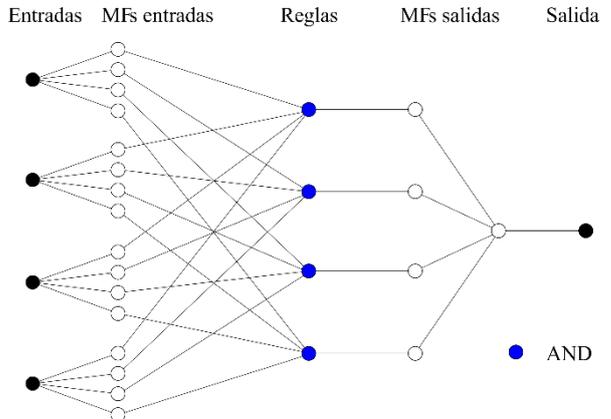


Fig. 3: Estructura de nodos para el modelo ANFIS resultante.

En la tabla I, se presentan los valores promedios de los 10 *trials* propuestos obtenidos para TEED, Q y Q máximo como resultado de la salida de los modelos FIS y ANFIS a lazo cerrado y calculado para DBS-la con parámetros constantes.

De los modelos evaluados, si bien presentan valores similares de TEED, el que presenta el menor valor es el

ANFIS. En promedio, respecto a DBS-la, se obtuvo un descenso del 68% en TEED. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos por Little et al. en 2016, de $223.00 \pm 31.00 \mu\text{W}$ [6]. Sin embargo, no se logró obtener valores tan bajos como los reportados por Rosa et al. en 2017, los cuales fueron de $44.6 \pm 47.90 \mu\text{W}$ [7]. Las diferencias observadas de los valores TEED puede atribuirse a los parámetros de estimulación utilizados, ya que la TEED es función de ellos.

Un sistema optimizado de DBS a lazo cerrado, debería otorgar los máximos beneficios de la terapia a la menor TEED, resultando en una mayor vida útil para la batería y disminuyendo complicaciones relacionadas a la estimulación.

Esto resulta alentador en la futura implementación del sistema, ya que considerando que aproximadamente un 10% de la energía se utilizaría en el módulo de sensado y procesamiento de señales [16], el ahorro de energía sería de un 58%.

TABLA I
VALORES TEED, Q Y Q MÁXIMO CALCULADO PARA CADA MODELO PROPUESTO Y EL MODELO A LAZO ABIERTO.

Modelo evaluado	TEED [μW]	Q [$\mu\text{C}/\text{cm}^2$]	Q máximo [$\mu\text{C}/\text{cm}^2$]
<i>Mamdani-C</i>	$138,90 \pm 57,22$	$7,56 \pm 1,57$	11,11
<i>Mamdani-B</i>	$136,80 \pm 59,07$	$7,49 \pm 1,62$	11,20
<i>Sugeno</i>	$142,41 \pm 59,99$	$7,65 \pm 1,63$	11,46
<i>ANFIS</i>	$111,81 \pm 47,36$	$6,78 \pm 1,40$	10,84
<i>DBS-la</i>	416,00	15,00	15,00

Respecto a los valores obtenidos de Q y Q máximo, no se superó el límite de densidad de carga peligrosa de $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ en ninguno de los *trials*. Además, en todos los casos fue menor que la Q presente en la terapia DBS-la, descendiendo en promedio un 50% para DBS a lazo cerrado, donde el modelo ANFIS resultó el de menor Q máximo.

El análisis de la Q no es un parámetro que suele reportarse según lo estudiado en el estado del arte de DBS a lazo cerrado. No obstante, es importante incluirlo en los estudios ya que una estimulación inadecuada puede conducir a daños a los tejidos neuronales. Esto es principalmente importante luego de las primeras semanas posteriores a la cirugía de implantación, ya que el edema causado genera variaciones en la impedancia del tejido y consecuentemente en la densidad de carga aplicada al mismo [4].

Se aplicó el test de Friedman para dos conjuntos de datos, TEED y Q. En ambos casos se encontró una significancia global, con un valor $p = 0,0002$. Por lo tanto, se aplicó el test post-hoc de Nemenyi y se presentan los resultados en la tabla II. En la misma, se muestran los valores p obtenidos de la comparación de a pares entre los modelos en estudio.

TABLA II
RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TEST POST-HOC DE NEMEYI AL COMPRAR LOS MODELOS DE A PARES PARA TEED.

Modelo 1	Modelo 2	p
<i>Mamdani-C</i>	ANFIS	0,00986
<i>Mamdani-B</i>	ANFIS	0,07245
<i>Sugeno</i>	ANFIS	0,00001

Se puede observar una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,01$) entre el ANFIS y los modelos *Mamdani-C* y *Sugeno*, la misma se atribuye a que el modelo ANFIS presenta una menor energía entregada por el

estimulador durante las rutinas. Respecto al modelo *Mamdani-B*, el modelo ANFIS no presentó diferencia significativa y se debe a que ambos presentan una TEED menor. No obstante, según lo expuesto en [8], el modelo *Mamdani-B* no resultó adecuado para comandar un DBS a lazo cerrado debido a la variabilidad en su respuesta.

IV. CONCLUSIONES

Dados los análisis realizados en secciones anteriores y los resultados obtenidos, se concluye que es posible utilizar la lógica neuro-difusa adaptativa como modelo de control para comandar un DBS a lazo cerrado.

Se logró mejorar los resultados obtenidos en trabajos previos [8], ya que el sistema ANFIS propuesto, opera bajo un conjunto de 4 reglas a diferencia de las 88 reglas establecidas para los modelos FIS, lo cual impacta en los recursos utilizados. Esto favorece una futura implementación electrónica del sistema, ya que podemos obtener una respuesta adecuada con menor cantidad de reglas, menor complejidad de cálculo y, por lo tanto, un menor requerimiento de memoria.

El modelo ANFIS diseñado presenta las bases para un futuro desarrollo del sistema, el cual podría ser evaluado para su implementación en pacientes con EP que reciban terapia DBS. De esta manera, se podrían obtener mayor cantidad de datos de las entradas y salidas, así como la respuesta clínica del paciente, con el fin de continuar la optimización del modelo aplicando las técnicas estudiadas.

REFERENCIAS

- [1] W. Chaovalitwongse, Y. Jeong, M. K. Jeong, S. Danish, y S. Wong, «Pattern Recognition Approaches for Identifying Subcortical Targets during Deep Brain Stimulation Surgery», *IEEE Intelligent Systems*, vol. 26, n.º 5, pp. 54-63, sep. 2011.
- [2] S. Chiken y A. Nambu, «Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption?», *The Neuroscientist*, p. 10, 2015.
- [3] M. K. Hosain, A. Kouzani, y S. Tye, «Closed loop deep brain stimulation: an evolving technology», *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, vol. 37, n.º 4, pp. 619-634, dic. 2014.
- [4] A. Wagle Shukla, P. Zeilman, H. Fernandez, J. A. Bajwa, y R. Mehanna, «DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease», *Parkinson's Disease*, vol. 2017, pp. 1-11, 2017.
- [5] M. Parastarfeizabadi y A. Z. Kouzani, «Advances in closed-loop deep brain stimulation devices», *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 14, n.º 1, dic. 2017.
- [6] S. Little et al., «Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease», *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 87, n.º 7, pp. 717-721, jul. 2016.
- [7] M. Rosa et al., «Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients: DBS Controls Levodopa-Induced Side Effects», *Movement Disorders*, vol. 32, n.º 4, pp. 628-629, abr. 2017.
- [8] G. M. Bellino, L. Schiaffino, C. R. Ramirez, y A. M. Massafra, «Fuzzy Logic as a Control Strategy to Command a Deep Brain Stimulator in Patients with Parkinson Disease», presentado en VIII Latin American Conference on Biomedical Engineering and XLII National Conference on Biomedical Engineering, Cancun, Mexico, 2019, vol. CLAIB 2019, IFMBE Proceedings 75, pp. 1-9.
- [9] J. A. Herron, M. C. Thompson, T. Brown, H. J. Chizeck, J. G. Ojemann, y A. L. Ko, «Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient», *Journal of Neurosurgery*, vol. 127, n.º 3, pp. 580-587, sep. 2017.
- [10] A. Mohammed, R. Bayford, y A. Demosthenous, «Toward adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review», *Neurodegenerative Disease Management*, vol. 8, n.º 2, pp. 115-136, abr. 2018.
- [11] MATLAB®, «Fuzzy Logic Toolbox User's Guide». 2018.

- [12] J.-S. Jang, C.-T. Sun, y E. Mizutani, «Neuro-Fuzzy and Soft Computing-A Computational Approach to Learning and Machine Intelligence», *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 42, pp. 1482-1484, 1997.
- [13] F. Agin, R. Khosravian, M. Karimifard, y A. Jahanshahi, «Application of adaptive neuro-fuzzy inference system and data mining approach to predict lost circulation using DOE technique (case study: Maroon oilfield)», *Petroleum*, p. S2405656118300531, jul. 2018.
- [14] A. M. Koss, R. L. Alterman, M. Tagliati, y J. L. Shils, «Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems», *Annals of Neurology*, vol. 58, n.º 1, pp. 168-168, jul. 2005.
- [15] T. Itakura, *Deep brain stimulation for neurological disorders: theoretical background and clinical application*. New York: Springer, 2015.
- [16] N. C. Swann *et al.*, «Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing», *Journal of Neural Engineering*, vol. 15, n.º 4, p. 046006, ago. 2018.