

Aplicación de las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) al diagnóstico clínico de la Enfermedad de Párkinson y el Temblor Esencial

Roberto González*, Antonio Barrientos, Marcelo Toapanta, Jaime del Cerro

Centro de Automática y Robótica (CAR): Universidad Politécnica de Madrid. Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales C/ José Gutiérrez Abascal 2, 28006, Madrid, España

Resumen

Los enfermos de Párkinson (EP) y de temblor esencial (TE) suponen un porcentaje importante de la casuística clínica en los trastornos del movimiento, que impiden a los sujetos afectados el llevar una vida normal, produciendo discapacidad física y una no menos importante exclusión social en muchos de los casos. Las vías de tratamiento son dispares, de ahí que sea crítico acertar con precisión en el diagnóstico en las etapas iniciales de la enfermedad. Hasta la actualidad, los profesionales y expertos en medicina, utilizan unas escalas cualitativas para diferenciar la patología y su grado de afectación. Dichas escalas también se utilizan para efectuar un seguimiento clínico y registrar la historia del paciente. En este trabajo se propone la utilización de clasificadores binarios centrados en las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) para obtener un diagnóstico diferencial entre las dos patologías de temblor mencionadas.

Palabras Clave:

Ayuda al diagnóstico, clasificadores binarios, clasificación Párkinson-Esencial, medida objetiva del temblor, análisis de patrones, extracción de características, diagnóstico médico.

1. Introducción

El incremento de la esperanza de vida experimentada en los países desarrollados y en desarrollo en los próximos años, se traduce en un envejecimiento poblacional gradual. Se estima que en el periodo 2013- 2050 la franja de la población mayor de 60 años se incremente a 2020 millones, aumentando en un promedio del 21% a nivel mundial (United Nations, 2013).

El envejecimiento de la población, trae consigo una serie de cambios, especialmente en la salud, con un incremento de las enfermedades crónicas y neurodegenerativas que afectan a la tercera edad, como son el Alzheimer, la Enfermedad de Párkinson (EP), el temblor de acción o el Temblor Esencial (TE), y en general las distintas patologías que cursan con trastornos del movimiento. Estas enfermedades aumentarán su prevalencia en el futuro y junto a otras propias de este colectivo de personas, incrementarán la demanda de los sistemas de salud a nivel mundial.

No siempre el temblor es un movimiento anormal, las neuronas encargadas del movimiento corporal oscilan a una frecuencia de 10 ciclos por segundo, manifestándose como un

temblor mínimo casi imperceptible que todas las personas presentan, llamado *Temblor Fisiológico* (TF). Cuando existen alteraciones en el sistema nervioso y el patrón de activación muscular continuo es reemplazado por descargas bruscas, rítmicas y breves, el temblor se vuelve anormal, es decir, se convierte en un *Temblor Patológico* (TP). El TE y el temblor asociado a la EP son los principales tipos de temblor considerados dentro del temblor patológico, dada su frecuencia en la población.

La *prevalencia e incidencia* del TE y la EP son difíciles de precisar, varían en los diferentes estudios realizados debido a la heterogeneidad y variabilidad en la metodología utilizada. También con las muestras, o los factores genéticos y ambientales de las poblaciones estudiadas. A nivel mundial, la prevalencia del TE en todas las edades se estima del 0.4%, y para personas ≥ 65 años el 4.6% (Louis *et al.*, 2010). En cuanto a la EP la prevalencia varía entre 167-5703 por cada 100.000 habitantes y una incidencia que varía de 1.5-22 pacientes por 100.000 habitantes-año (García-Ramos *et al.*, 2013); para el 2030 se espera que la EP afectará entre 8.7 y 9.3 millones de personas (European Parkinson's Disease Association).

En España, la prevalencia del TE en la población de la tercera edad es cerca del 5% y la incidencia de 616 pacientes por 100.000 habitantes-año. La EP se estima una prevalencia del 1.5% y una incidencia de 186.8 por 100.000 habitantes-año (Labiano-Fontcuberta *et al.*, 2012).

El TE y la EP son considerados dos trastornos de movimiento diferentes, el primero asociado a un temblor cinético/postural y el

* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos:

roberto.gonzalez@upm.es (Roberto González)

antonio.barrientos@upm.es (Antonio Barrientos)

marcelo.toapanta.defaz@alumnos.upm.es (Marcelo Toapanta)

j.cerro@upm.es (Jaime del Cerro)

segundo a un temblor de reposo. En ambos casos, el espectro clínico del temblor varía ampliamente desde un fenómeno normal hasta una forma incapacitante severa proveniente de enfermedades graves. Sin embargo, la potencial relación que puede existir entre ambas enfermedades, en muchos casos puede llevar a confusiones y aumentar la probabilidad de error en el diagnóstico, hasta un 40%, lo que conduce a la prescripción de terapias erróneas (Jain *et al.*, 2006). Es por ello que se justifica la necesidad de implementar métodos objetivos y precisos para analizar y cuantificar el temblor, y en base a su medida, clasificarlo. El objetivo se centra en brindar a los expertos de la medicina una herramienta práctica y eficaz que permita automatizar la clasificación entre pacientes con TE y la EP, utilizando las *Máquinas de Soporte Vectorial* (SVM).

2. Diagnóstico clínico del temblor.

Una respuesta rápida y certera, incide de manera fundamental en el éxito de la terapia, por lo que se hace imprescindible un diagnóstico rápido y preciso.

El diagnóstico clínico actual del temblor se fundamenta principalmente en una evaluación cualitativa apoyada en escalas de calificación de gravedad de cómo el temblor actúa en la ejecución de actividades cotidianas, y que requiere de la subjetividad y la experiencia del especialista-experto. Es por ello que la medida objetiva y reproducible de manera cuantitativa puede llegar a ser una herramienta muy útil. El problema es altamente complejo puesto que existe un solapamiento de las características clínicas entre los pacientes de TE y la EP.

Se ha demostrado que un subgrupo de pacientes con EP desarrollan un temblor postural similar al TE antes de que aparezcan los síntomas parkinsonianos (Koller *et al.* 1989) y de la misma manera pacientes con TE desarrollan un temblor de reposo propio de pacientes con EP (Louis *et al.* 2011). Incluso estudios de imagen revelan cuerpos de Lewy en algunos pacientes con TE cuando éstos eran más comunes en pacientes con EP (Isaías *et al.*, 2008). Del mismo modo, se ha constatado que los pacientes con TE presentan problemas cognitivos, muy común en la EP (Benito-León, 2008) e incluso el mismo hecho de que una enfermedad sea considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de la otra (Chaudhuri *et al.*, 2005), provoca que el diagnóstico clínico no sea fiable y altamente complicado.

Actualmente se utilizan también los exámenes de neuroimagen para conseguir una medida objetiva de la disfunción en el cerebro en los pacientes con TE y EP. Dichas técnicas, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT), imagen por resonancia magnética (MRI), el escáner cerebral (DATSCAN), la resonancia magnética de alto campo (3T), suponen una alternativa pero son únicamente informaciones complementarias y no concluyentes para el diagnóstico. El resultado de varios estudios de imagen funcional del sistema dopaminérgico con respecto a la relación entre TE y la EP son cuanto menos controvertidos. Aunque un gran número de estudios indican una clara diferencia entre ambas enfermedades y pueden ser considerados de forma fiable para el diagnóstico, otras sugieren que existe algún grado de relación entre ellas (Isaías *et al.*, 2008).

La *evaluación biomecánica* del temblor juega un papel muy importante proporcionando datos cuantitativos mediante el uso de dispositivos electromecánicos para *medir* el temblor. Los métodos más comunes utilizados actualmente son la acelerometría (acelerómetros y giroscopios), la electromiografía (EMG), los

sistemas de rastreo magnético, los marcadores ópticos activos, las tabletas digitalizadoras ("espirografía") y los *dispositivos hápticos* (PHAMToN). Siendo este último el elegido y utilizado por el sistema *DIMETER* (González *et al.*, 2014), del cual se obtuvo la base de datos muestral del temblor utilizada en el presente trabajo.

El registro de las pruebas clínicas por métodos objetivos cuantificables y los algoritmos de reconocimiento de características basados en técnicas de Inteligencia Artificial (IA), pueden proporcionar una excelente ayuda en la automatización de las tareas que faciliten la ayuda y confirmación en el diagnóstico de enfermedades que cursan con temblor. Estas técnicas de IA que utilizan la información intrínseca de los registros para analizar las principales características del temblor, son las llamadas *Máquinas de Aprendizaje Automático* (MAA). Dadas dos o más clases de datos, estas máquinas son capaces de reconocer la pertenencia a una u otra clase de nuevos datos comparando la similitud de sus características con los datos sobre las que adquiere el conocimiento. Las SVMs forman parte de este conjunto de MMA, que serán sobre las que se plantee el presente estudio.

3. Origen de los datos.

La base de datos de pruebas se obtuvo a partir de un sistema basado en un dispositivo háptico en conjunción con un protocolo de pruebas desarrollado y consensuado junto con profesionales especialistas y expertos (neurólogos y neurofisiólogos) en el área de ciencias de la salud. El dispositivo permitió la realización de dichas pruebas a lo largo de varios años, posibilitando el estudio de un total de 23 pacientes con EP, 7 pacientes con TE y 20 pacientes con TF, en el Hospital Ramón y Cajal, centro de referencia a nivel estatal de la Enfermedad de Parkinson, y en el Hospital La Princesa de Madrid. El sistema utilizado se denomina *DIMETER* (González *et al.*, 2014) y fue desarrollado en la ETSII de Madrid (UPM), como resultado de un convenio de colaboración con el Centro de Referencia Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEAPAT). Capaz de utilizar entornos virtuales para el paciente (representación visual y aplicación de fuerzas en la extremidad del paciente) y registrar la información de las pruebas para su posterior tratamiento y análisis. El sistema registra posición en los 3 ejes (direcciones X, Y, Z) y es capaz de aplicar fuerzas en el extremo (dedo/mano del paciente) también en las tres direcciones del espacio. El sistema *DIMETER* mostrado de la figura 1, consta de una aplicación software completamente desarrollada desde cero, un computador y un dispositivo háptico denominado PHAMToN.



Figura 1. Pruebas realizadas en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

El PHAMToN, es un dispositivo electromecánico de interfaz háptica que permite la interacción del ser humano con entornos virtuales. Está dotado de sensores de posición en sus articulaciones, y de actuadores que generan las fuerzas de retorno hacia el sistema kinestésico (sensaciones de movimiento originados por el músculo, tendones y articulaciones) para simular la sensación de tocar, manipular, sentir, crear o coger, es decir la interacción con objetos virtuales, sólidos o deformables como por ejemplo, una esfera, una línea, un punto, una herramienta, etc. El dispositivo háptico no solo envía la información al computador, sino que también puede recibir consignas desde la aplicación y generar fuerzas para proponer al paciente estímulos de fuerza en su extremidad. El usuario mueve el dispositivo y si es conveniente, éste reacciona con una fuerza.

La información del temblor de cada paciente se obtiene a través de un conjunto de pruebas. El paciente sentado frente a la pantalla del computador coloca su dedo en un dedal acoplado en el extremo del brazo articulado del PHAMToN y se le muestra en la pantalla un patrón con un objetivo a seguir. En la figura 2 se muestran dos ejemplos de dichos patrones que el paciente tiene que ejecutar durante las pruebas. Los datos tanto de posición como de fuerza se almacenan en el computador para su posterior tratamiento.

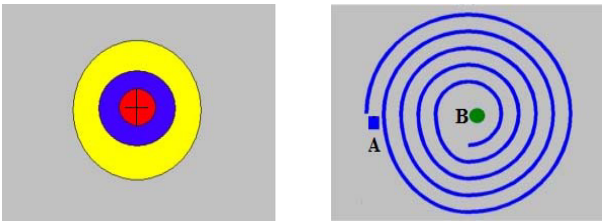


Figura 2. Izq. Diana, patrón para pruebas estáticas. Der. Espiral de Arquímedes, patrón para pruebas cinéticas.

Las pruebas realizadas son las diseñadas en González et al. (2014) donde se utilizan objetos virtuales en 2D y 3D, divididas en *pruebas estáticas*, *cinéticas* y *dinámicas*. En las pruebas estáticas (PT1 y PT2), el paciente mantiene una postura inmóvil mientras ejecuta la prueba. En las pruebas cinéticas (PT3 hasta PT14), al paciente se le indica que mueva su mano ejecutando el patrón que se le presenta en la pantalla. Las pruebas dinámicas (PT15 hasta PT19), utilizan fuerzas que se oponen al movimiento durante la ejecución del patrón. El sentido de dividir las pruebas está dirigido a encontrar mejores características discriminantes para lograr clasificar los temblores.

Cabe indicar que los resultados de las pruebas dependen de muchos factores. Entre éstos la edad del paciente, de si se encuentra bajo medicación, de su estado físico, del estado de ánimo y predisposición, si tiene otras enfermedades, del progreso de la enfermedad, etc.

El reto planteado en este trabajo consiste en obtener un clasificador para la ayuda al diagnóstico con un ratio de éxito claramente superior al estado de la técnica y suficientemente robusto para que este diagnóstico no dependa de las condiciones de los sujetos (estado de ánimo, medicación o edad), como ocurre con las técnicas de diagnóstico que se utilizan actualmente.

La elección de las técnicas de análisis y clasificación presentadas en este trabajo ha sido el resultado de un largo proceso de experimentación de varios años utilizando diferentes metodologías y confrontando resultados. En primer lugar se aplicaron clasificadores basados en redes del tipo MLP

(perceptrón multicapa) cuyos resultados fueron recogidos en (González et al., 2014) con buenos resultados para el estado de la técnica en ese momento, pero que sin duda han quedado relegados por el estudio que aquí se presenta, sobre todo en la clasificación de temblor de Párkinson y esencial. También se ha experimentado con técnicas clásicas estadísticas de análisis de la varianza, pasando por el empleo de modelos ocultos de Markov y redes LVQ, pero del mismo modo con resultados de inferior calidad a los presentados en este trabajo.

Como anteriormente se ha expuesto, un requerimiento diferencial del clasificador es que debe ser válido tanto para los pacientes medicados como para los que no lo están (fundamentalmente afecta a la amplitud del movimiento), y también debe ser independientemente de su edad. El hecho de que el paciente tenga más edad implica que su predisposición y ánimo puedan quedar más limitados a la hora de realizar las pruebas. Esto afecta principalmente al tiempo de la prueba y al número efectivo de éstas que el paciente puede realizar. Es necesario destacar que, según el protocolo de experimentación establecido, aquellos patrones de una sesión que no se completan deben repetirse en otra sesión. Adicionalmente, si no se obtiene un número mínimo de patrones en una sesión, la prueba directamente es descartada para el estudio. Por lo tanto el cansancio puede también introducir un factor de sesgo, al afectar a las características del movimiento del temblor.

En la sección de conclusiones se comparan los resultados obtenidos con los obtenidos por otros autores.

4. Métodos y técnicas para el análisis del temblor.

El temblor humano es un movimiento cuasi sinusoidal (Miralles, 2011), por lo que es susceptible de un análisis matemático cuantitativo.

El análisis de las series temporales, generalmente se efectúa en el dominio frecuencial (análisis espectral) utilizando la Transformada Rápida de Fourier (FFT) donde las señales del temblor son aproximadas a una serie de funciones en senos y cosenos. Otras alternativas son la Weighted Frequency Fourier Linear Combiner (WFLC) y el Band Limited Multiple Fourier Linear Combiner (BMFLC), que son algoritmos adaptables que estiman la frecuencia dominante única y frecuencias dominantes múltiples, respectivamente. Otra de las técnicas posibles, el Filtro de Kalman (FK), estima los estados no visibles en sistemas dinámicos utilizando un procedimiento recursivo.

Para el tratamiento de los datos y la obtención de características a partir de las series temporales de las pruebas, se han utilizado varias técnicas que serán expuestas en los distintos ensayos de las fases de entrenamiento y clasificación de las SVM.

El PSD, biespectro y triespectro tal y como están descritos en (González et al., 2014) son los que se han utilizado para obtener los conjuntos de características descritos en el método 3. Están basados en estadísticos de segundo orden que proporcionan una medida en términos de energía del temblor. Estas componentes aportan información muy relevante y complementaria a los valores absolutos de posición que es la magnitud nativa que nos proporciona el dispositivo háptico.

Las estadísticas de orden superior (HOS), también descritas en (González et al., 2014), resultan especialmente útiles en aplicaciones donde las señales o procesos a tratar son no lineales y no Gaussianos, permitiendo eliminar el ruido blanco o coloreado aditivo Gaussiano. Son conocidos como momentos y sus correspondientes transformadas de Fourier, lo que se

denominan poliespectros. Los resultados obtenidos durante la utilización de MLP's confirmaron que la casuística del temblor no era posible describirla completamente por modelos lineales, y además se adivinaban fuertes acoplamientos entre los diferentes rasgos diferenciadores de las patologías. Todo ello ha llevado a pensar que incluir este tipo de características aportaría una información relevante para la clasificación, además de tener la seguridad de aportar cierta inmunidad ante los posibles sesgos introducidos por los ruidos achacables al sistema de adquisición. Tanto el PSD como el HOS ya han sido utilizados para la clasificación del temblor en otros estudios (Jakubowski *et al.*, 2002).

El ACP se utiliza para reducir la dimensión del vector de características. Permite obtener la correlación existente en un número determinado de muestras en función de la relación de sus variables (atributos o características), cambiando la base de referencia de los vectores, y por tanto las coordenadas de los datos originales a unas nuevas coordenadas, generando una nueva matriz de la misma dimensión, en la que las nuevas variables se denominan componentes principales, ordenadas por su importancia o relevancia. Los coeficientes de las componentes principales se calculan de forma que el primer componente principal contiene la varianza máxima (máxima información). El segundo componente principal tiene la segunda mayor varianza, etc... Sucesivamente, las componentes principales van mostrando una varianza menor y lo más importante, que no están correlacionados linealmente entre sí. La reducción de la dimensión del espacio muestral resulta muy relevante para eliminar la información redundante y facilitar así de manera significativa la complejidad de los clasificadores y aumentar el ratio de acierto.

El coeficiente de Curtosis (k) permite determinar la concentración de los datos que se encuentran más cerca de la media de la distribución independientemente del valor que tome su varianza. El k está basado en el cuarto momento con respecto de la media. La distancia de Mahalanobis es una forma de determinar la *similitud* o disimilitud entre dos variables aleatorias multidimensionales para la detección de valores atípicos. Su aportación al caso del estudio se centra en ofrecer medidas de distancia en un espacio invariante ante los cambios de escala (no depende de las unidades de medida), en el que se corrigen las correlaciones entre las variables; es decir, su valor disminuye a medida que aumenta la correlación entre las variables. Ambos parámetros permiten evaluar de una manera sistemática aquellos vectores muestrales que pueden resultar atípicos (posibles errores en el diagnóstico clínico previo), a la hora de decidir los vectores de entrenamiento de los clasificadores.

5. Caracterización y ayuda al diagnóstico del temblor.

Actualmente, los métodos de diagnóstico del temblor hacen uso de valoraciones subjetivas basados en escalas UPDRS, FTM, etc (Bermejo-Pareja, 2008) sobre los resultados de la realización de una serie de tareas por parte del paciente. Esta falta de objetividad presenta un gran problema para la fiabilidad del diagnóstico. Por lo tanto, la principal aportación del trabajo presentado, es la clasificación del temblor mediante el empleo de técnicas automáticas cuantitativas deterministas con una tasa de acierto aceptable, para considerarlo una ayuda eficaz al diagnóstico de las patologías descritas. A continuación, se mencionarán algunos de los trabajos realizados por otros autores en el objetivo marcado.

En Soleimanian *et al.*, (2013) se propone el uso de MLPs y funciones de base radial para la clasificación entre sujetos sanos y EP. Utilizan un total de 16 características de entrada sobre un repositorio de 23 individuos enfermos y 7 sanos. Las muestras del repositorio han sido obtenidas mediante un registro de voz. Los ratios obtenidos de error están en la horquilla entre el 6% y el 13%. En el mismo sentido, con MLPs también, en Caglar *et al.*, (2010), y teniendo el mismo objetivo (diferenciación entre sanos y EP), sobre un total de 23 características en el espacio de entrada, los resultados obtenidos con vectores de simulación o prueba exclusivamente, utilizando un MLP, están en torno al 90% de éxito. En este caso también utilizan un registro de voz con el mismo número de elementos que el caso anterior. En el estudio inicial mostrado en González *et al.*, (2014) los autores del presente trabajo obtuvieron una tasa de éxito en el mismo objetivo utilizando MLPs del 96%. Hay que mencionar que la diferenciación entre sano y EP es un problema mucho más abordable que el de la diferenciación entre TE y EP. Creemos que disponer de los registros del dispositivo háptico y haber definido el banco de patrones propuesto (estáticos, cinéticos y dinámicos) nos ha permitido obtener una mejora sustancial en los resultados.

En otro sentido, como alternativa, en Magesh (2011) se plantea una comparativa entre diferentes técnicas como son las redes neuronales LVQ y métodos basados en estructuras en árbol (LMT) mediante funciones de regresión y análisis de clusters utilizando la entropía como medida de la distancia entre clases, arrojaron unos resultados, en el mejor de los casos, en torno al 84% de acierto. La fuente de los datos es un registro de voces también, pero no se especifica el número y sus características. Hay que resaltar del mismo modo, que en esta ocasión también se trata de EP, no de TE.

Tal y como se comenta después en las conclusiones, existen otros trabajos también que han empleado las SVM's para diferenciar entre el TE y la EP, como en Patrick *et al.* (2012) donde se obtiene un 9.5% de error como mejor resultado para la clasificación entre sanos y EP y un 14.3% para la diferenciación entre TE y EP. Los registros se consiguieron mediante IMUs para la medida de aceleración y velocidad del brazo, sobre una muestra de 14 individuos enfermos y 7 sujetos sanos. De igual modo, en Lingmai *et al.*, (2011) utilizando SVMs también, obtuvieron mejores ratios de acierto, presentando un 94% para kernel lineal, un 95% para polinomial y un 98% para kernel gaussiano. En este caso los registros se obtuvieron mediante la medida de aceleración de las manos de una muestra total de 25 sujetos. En la sección de conclusiones expondremos los resultados obtenidos con SVMs aplicando la herramienta de ACP y la eliminación de atípicos con Curtosis y Mahalanobis, llegando a un ratio de acierto del 100% en la clasificación entre TE y EP.

El uso de un dispositivo háptico permite realizar registros absolutamente objetivos, y a partir de éstos, un tratamiento y análisis posterior que no porta sesgos de apreciación, por lo que los errores en el diagnóstico están exentos de estos factores. A modo de referencia, se hace constar que según Hughes *et al.* (2001) y Hughes *et al.* (1992) estudios realizados sobre sujetos una vez fallecidos, obtienen tasas de error en el diagnóstico según las técnicas actuales entre un mínimo del 10% y un máximo del 26% respectivamente. Por lo que todo lo que sea mejorar la tasa de error por debajo de esa horquilla supondrá una mejora sobre las técnicas que se aplican en la clínica real.

Para iniciar con la extracción de las características a partir de las series temporales se contó inicialmente con una base de datos de 93 muestras válidas, a partir de 7 pacientes con temblor

esencial, 23 pacientes con temblor parkinsoniano y 20 pacientes con temblor fisiológico.

En González *et al.* (2014) se fijan las características para determinar el temblor a partir de las series temporales de cada prueba. Utilizando la densidad espectral de potencia PSD, con el método de Welch, se obtuvieron 9 características y con los espectros de orden superior: biespectro y triespectro se obtuvieron 10 y 7 características, respectivamente.

Los pacientes seleccionados para este estudio han sido elegidos únicamente bajo criterios médicos y su número solamente limitado por la disponibilidad de las unidades médicas involucradas. Resulta conveniente también destacar no obstante, que no sólo hay que tener en cuenta el número absoluto de sujetos, sino que algunos de ellos participaron en más de una sesión en condiciones distintas (medicación-electroestimulación), por lo que el número de vectores muestrales es muy superior al total de pacientes. También se quiere hacer constar que las muestras disponibles cuentan con numerosos ensayos de diferentes patrones, y puesto que se plantea en todo caso, la diferenciación entre patrones estáticos, cinéticos y dinámicos, también en cada clase se dispone de un número más que suficiente de muestras. Por hacer una comparativa con otros estudios realizados, el número de pacientes utilizado en este análisis es claramente superior a otros publicados. Por ejemplo, como ya se mencionó en Soleimanian *et al.* (2013) contaron con una muestra de 23 enfermos de Parkinson y 7 sanos, trabajando únicamente en la clasificación diferencial entre enfermos-sanos. En Patrick *et al.* (2012) el estudio mostrado se apoya en una muestra de 14 enfermos y 7 individuos sanos, para la caracterización entre EP y ET. En Lingmai *et al.* (2011) se afronta también el problema de la clasificación entre enfermos de Parkinson y temblor esencial, con una muestra total de 25 sujetos. Teniendo en cuenta lo comentado, el total de muestras con las que hemos realizado el estudio no difiere significativamente de las referenciadas, por lo que creemos que los resultados obtenidos pueden considerarse al menos, en igualdad de condiciones al de otros estudios.

No obstante, los resultados obtenidos deberán ser validados en el futuro con la aplicación del método de diagnóstico de forma masiva a un grupo mucho mayor de pacientes.

6. Máquinas de soporte vectorial (SVM).

Las SVMs fueron desarrolladas por Vapnik *et al.* (1999) y sus colaboradores en el marco de la *Teoría de Aprendizaje Estadístico* (SLT). Son entrenadas por algoritmos de optimización convexa (existe una única solución) y construidas a partir de una estructura que depende de un subconjunto de *Vectores Soporte* (VS), que ayudan a la interpretación del modelo.

6.1. Clasificación de patrones con SVMs.

Las SVMs son especialmente indicadas para la clasificación de dos clases (clasificadores binarios). Durante la tarea de clasificación existen dos fases: la *fase de aprendizaje automático* y la *fase de reconocimiento*. En la primera se selecciona el conjunto de datos de entrenamiento, se extraen los atributos y características del espacio de entrada y se entrena el clasificador. El resultado del entrenamiento es un conjunto de parámetros llamados pesos w , que definen al clasificador y a la función discriminante que representa la frontera entre clases o regiones. En la *fase de reconocimiento*, el modelo del clasificador

entrenado, asigna a los nuevos datos de entrada una de las clases según la similitud de sus características.

6.2. Hiperplano de separación óptimo y margen máximo.

Las SVMs poseen una gran capacidad para aprender a partir de un conjunto de N muestras experimentales, llamado *conjunto de entrenamiento*:

$$\{(\bar{x}_1, y_1), (\bar{x}_2, y_2), \dots, (\bar{x}_N, y_N)\}$$

Donde, cada muestra (\bar{x}_i, y_i) para $i=1 \dots N$ está formada por un vector de n características $\bar{x}_i \in \mathfrak{R}^n$ y una etiqueta $y_i \in \mathfrak{R}$ que indica la clase $\{\pm 1\}$ a la que pertenece cada muestra. El objetivo es encontrar la función subyacente o *Regla de Clasificación* $f: \mathfrak{R}^n \rightarrow \{\pm 1\}$ que separe los datos en dos clases y que clasifique correctamente nuevas muestras pertenecientes al *conjunto de prueba*, es decir $f(\bar{x}) = y$. Se asume que las muestras se generan de forma independiente de acuerdo a una distribución de probabilidad desconocida $P(\bar{x}, y)$.

El aprendizaje de las SVMs se basa en la construcción de un Hiperplano de Separación Óptimo (HSO) cuya posición se calcula entre una familia de hiperplanos de la forma:

$$\{\bar{w} \cdot \bar{x} + b = 0\}, \bar{w} \in \mathfrak{R}^n, \bar{x} \in \mathfrak{R}^n, b \in \mathfrak{R}$$

Cuya función de decisión corresponde a:

$$f(\bar{x}) = \text{sign}((\bar{w} \cdot \bar{x} + b))$$

El HSO está definido por el margen máximo de separación entre las dos clases. En base a la notación de la figura 3, existen dos hiperplanos que definen las muestras fronterizas de cada clase: $\bar{w} \cdot \bar{x} + b = +1$ y $\bar{w} \cdot \bar{x} + b = -1$, que son paralelos al HSO $\bar{w} \cdot \bar{x} + b = 0$. El margen máximo está dado por la distancia entre los hiperplanos paralelos y el HSO, cuyo resultado es igual a $2/\|\bar{w}\|$. Para maximizar el margen es necesario maximizar $2/\|\bar{w}\|$, lo que equivale a minimizar $\|\bar{w}\|^2 / 2$ que simplifica matemáticamente la solución.

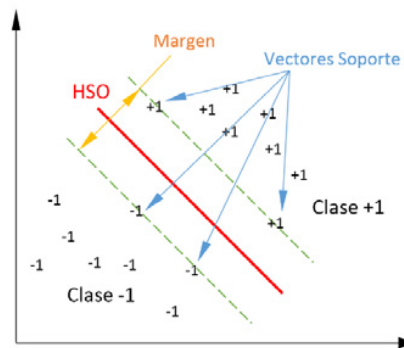


Figura 3. Hiperplano de Separación Óptimo implementado por las SVMs.

En la figura 3, se muestra un HSO para el caso de un conjunto de datos linealmente separables. La introducción de una variable de holgura ξ_i permite modelar los errores en la clasificación a la vez que los penaliza sin alterar la estructura del hiperplano de separación. Para tener bajo control la dimensión del margen y el número de muestras mal clasificadas se introduce un parámetro C como variable de regularización que debe ser ajustado por el usuario. Estas nuevas variables dan origen a las *SVMs de margen flexible*.

Maximizar el margen minimizando $\|\tilde{w}\|^2/2$ no conduce al hiperplano buscado, es necesario imponer restricciones para que el hiperplano resultante clasifique a todas las muestras correctamente, es decir, que todas las muestras sobre el hiperplano $\tilde{w} \cdot \tilde{x} + b = +1$ sean clasificadas como una clase ("+1") y que todas las muestras bajo el hiperplano $\tilde{w} \cdot \tilde{x} + b = -1$ pertenezcan a la otra clase ("-1"). Matemáticamente estas restricciones junto a la variable de holgura se expresa como:

$$\begin{cases} \tilde{w} \cdot \tilde{x}_i + b \geq +1 - \xi_i & \text{si } y_i = +1 \\ \tilde{w} \cdot \tilde{x}_i + b \leq -1 + \xi_i & \text{si } y_i = -1 \end{cases}$$

para $\xi_i > 0, i = 1, \dots, N$

En forma compacta sería:

$$y_i(\tilde{w} \cdot \tilde{x}_i + b) \geq +1 - \xi_i$$

6.3. SVM no lineales de margen flexible.

La mayoría de los sucesos reales no pueden ser separados linealmente, incluso con la introducción de las variables de holgura, por lo que no resulta fácil definir el HSO. En la figura 4 se muestra un ejemplo donde los datos de entrada no se pueden separar por un hiperplano en \mathfrak{R}^n , pero sí en un espacio de mayor dimensión Statnikov et al. (2011).

Las SVMs no lineales mapean los datos de entrada a un espacio de dimensión mayor (espacio de características) $\mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^h$ mediante la selección y uso de una función llamada kernel $K(\tilde{x}_i, \tilde{x}_k) = \phi(\tilde{x}_i) \cdot \phi(\tilde{x}_k)$.

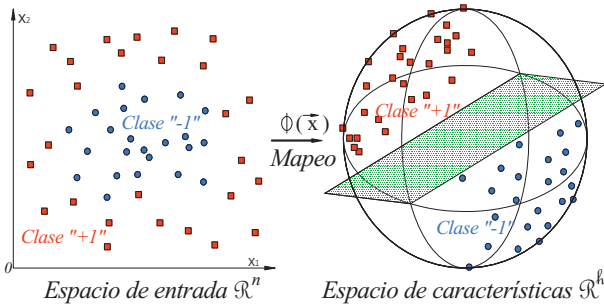


Figura 4. Mapeo de datos a un espacio de mayor dimensión.

La función kernel es la esencia para lograr la separación lineal en este espacio sin necesidad de realizar cálculos en \mathfrak{R}^h , es decir:

$$K(\tilde{x}_i, \tilde{x}_j) : \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$$

6.4. Funciones Kernel para SVMs.

Para que una función sea considerada como kernel debe cumplir las condiciones de Mercer (1909) que impone que K debe corresponder a una función simétrica positiva en el espacio de entrada.

Entre las funciones kernel utilizadas frecuentemente en el reconocimiento de patrones por las SVMs se tiene:

Kernel lineal:

$$K(\tilde{x}_i, \tilde{x}_j) = \tilde{x}_i \cdot \tilde{x}_j$$

Kernel polinomial:

$$K(\tilde{x}_i, \tilde{x}_j) = (p + \tilde{x}_i \cdot \tilde{x}_j)^d \quad p \in \mathfrak{R}, d \in \mathfrak{N}$$

Kernel Gaussiano RBF:

$$K(\tilde{x}_i, \tilde{x}_j) = \exp\left(-\frac{\|\tilde{x}_i - \tilde{x}_j\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad \sigma > 0$$

6.5. Arquitectura de las SVMs.

En la figura 5 se muestra la estructura de un clasificador SVM no lineal.

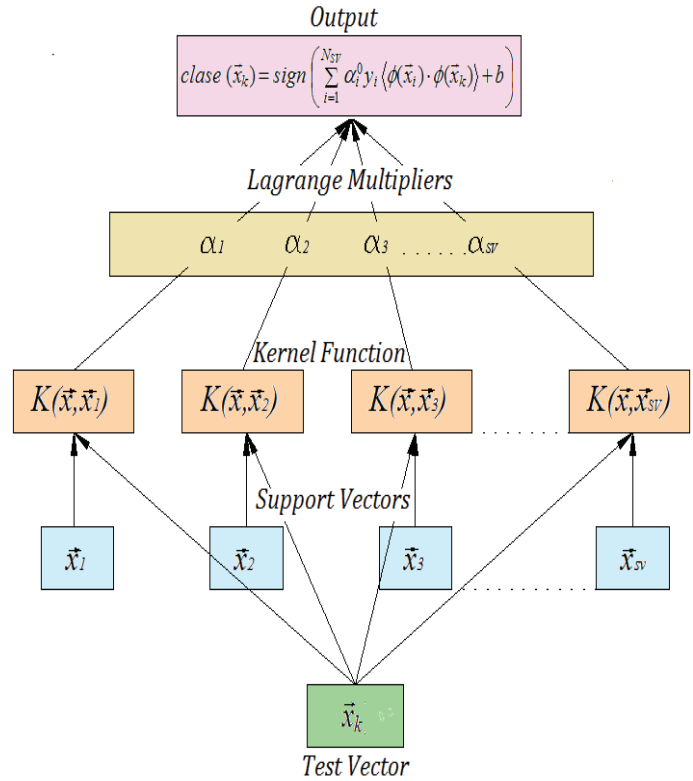


Figura 5. SVMs no lineales (Ovidiu et al., 2007).

La capa de entrada está representada por los vectores soporte \tilde{x}_i para $i = 1, \dots, N_{SV}$ y por los vectores del conjunto de prueba \tilde{x}_k que son transformados y mapeados a un espacio de características por el producto escalar de la función kernel con cada uno de los vectores soporte. Los multiplicadores de Lagrange se obtienen mediante técnicas de optimización de programación cuadrática, maximizando la función objetivo. El algoritmo de optimización mínimo secuencial (SMO) propuesta por Platt (1998) proporciona un entrenamiento rápido y garantiza la convergencia del problema de optimización.

7. Análisis de los experimentos.

El procedimiento de estudio utilizado en el presente trabajo se basa en 4 metodologías, en las que se llevaron a cabo diferentes pre-procesamientos de los datos:

- Método 1.** Modelado del temblor mediante curvas de ajuste.
- Método 2.** Elección de amplitud y frecuencia del temblor como características únicas.

Método 3. Representación mediante técnicas basadas en estadísticos de segundo orden (PSD) y espectros de orden superior (HOS).

Método 4. Empleo del Análisis de Componente Principales (ACP) para reducir la dimensión del espacio muestral.

El software que se ha utilizado para construir los modelos y entrenar las SVMs es la librería LIBSVM (Chang et al., 2011).

8. Métodos de trabajo desarrollados.

8.1. Método 1. Modelado del temblor mediante curvas de ajuste.

Se evalúa la desviación provocada por el temblor en la extremidad del paciente respecto de la trayectoria fijada por el patrón. La única característica de entrada al clasificador será la Raíz del Error Cuadrático Medio (RMSE).

Procedimiento:

En la tabla 1 se muestra las condiciones del ensayo:

Tabla 1: Datos utilizados en el estudio

Muestras de la base de datos		
Temblor Fisiológico (PhT)	Temblor Patológico (PT)	
	Temblor Esencial (ET)	Enfermedad de Párkinson (PD)
36	10	47

En la figura 6 se muestran algunas de las curvas de ajuste. Los puntos de color negro indican la posición de la mano del paciente capturado por el sistema DIMETER durante el tiempo de ejecución de la prueba.

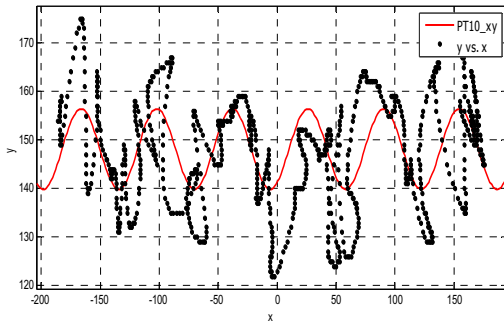


Figura 6. Ajuste para un enfermo de temblor esencial.

Se muestran los resultados en la tabla 2.

Tabla 2: Modelo del clasificador SVM para el método 1.

Tamaño muestral	Nº attrib.	Patrones			Clasificación	Kernel	Nvs	Test error %
		Est.	Cin.	Din.				
93	16	+	+	+	PhT-PT	Gaussian RBF	27	3.57
57	16	+	+	+	ET-PD	Polynomial grado 3	17	11.76

8.2. Método 2. Análisis de la amplitud y frecuencia del temblor.

Se analizan la *amplitud* y la *frecuencia* con la que se produce el movimiento oscilatorio. En la figura 7 se muestra el rango de frecuencias del temblor para las patologías objeto del estudio (Deuschl et al., 1998).

El solapamiento del rango de frecuencias entre el TF y TE cuando adquieren una postura o un movimiento de acción hace que la frecuencia deje de ser un buen diferenciador.

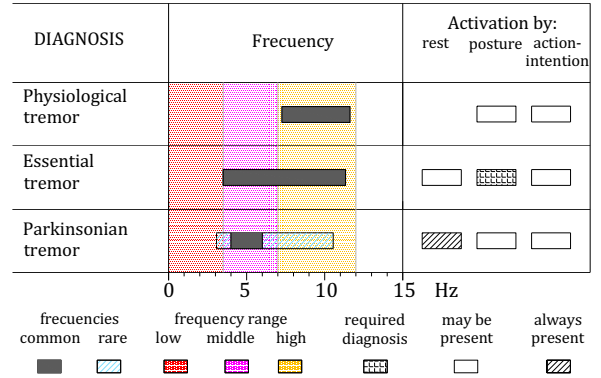


Figura 7. Rango de frecuencias del temblor.

En los temblores patológicos el rango de amplitud del movimiento es más amplio en comparación con el temblor fisiológico.

Procedimiento:

Las muestras que se consideraron para el estudio se indican en el resumen de la tabla 3.

Tabla 3: Datos utilizados en el estudio

Muestras de la base de datos		
Temblor Fisiológico (TF)	Temblor Patológico (PT)	
	Temblor Esencial (TE)	Enfermedad de Párkinson (EP)
36	10	30

El resultado obtenido se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Modelo del clasificador SVM para el método 2.

Tamaño muestral	Nº attrib.	Patrones			Clasificación	Kernel	Nvs	Test error %
		Est.	Cin.	Din.				
76	78	2	7	4	PhT-PT	Polynomial grado 2	24	0.00
40	78	2	7	4	ET-PD	Gaussian RBF	13	8.33
472	6	2	7	4	ET-PD	Gaussian RBF	123	9.15

En las figuras 8 y 9 se muestra el error obtenido para cada kernel en la clasificación TF vs TP y TP vs TE.

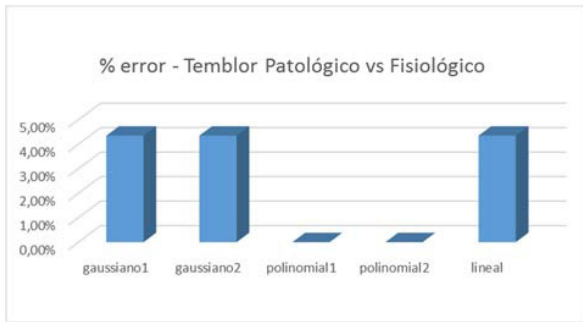


Figura 8. Clasificación Temblor Fisiológico vs Temblor patológico.

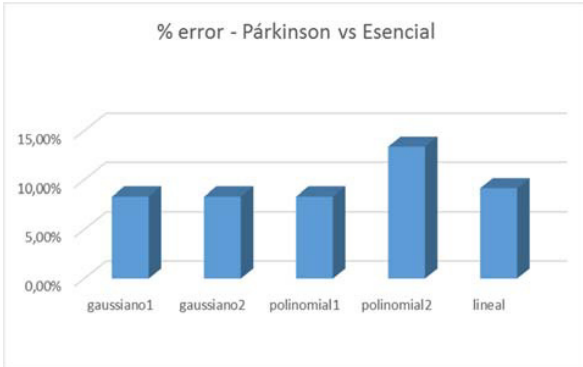


Figura 9. Clasificación Temblor de Párkinson vs Temblor Esencial.

8.3. Método 3. Análisis mediante técnicas estadísticas de segundo orden (PSD) y espectros de orden superior (HOS).

Se ha utilizado el planteamiento realizado en González *et al.*, (2014) con MLP, en lo que concierne al pre-procesamiento de los datos, utilizando estadísticos de segundo orden PSD (espectrogramas de frecuencia) y de orden superior HOS (*bispectros, triespectros,...*)

Dependiendo de la forma de la distribución, los datos más alejados de la media podrían representar valores atípicos, para identificarlos empleó el coeficiente de *Curtosis*.

Procedimiento:

Las muestras iniciales que forman el conjunto de datos se indica en la tabla 5.

Tabla 5: Datos utilizados en el estudio

Muestras de la base de datos		
Temblor Fisiológico (TF)	Temblor Patológico (PT)	
	Temblor Esencial (TE)	Enfermedad de Párkinson (EP)
36	10	47

Se generaron los vectores de 26 características, de las cuales 9 fueron obtenidas con el espectro de potencia PSD, 10 mediante el bispectro y 7 con el triespectro.

Se han seleccionado las dos primeras componentes del ACP para representar su distribución tal y como se muestra en la figura 10. Mediante el coeficiente de *Curtosis* se analizó el grado de concentración que presentan los valores alrededor de la zona central de la distribución. Cuando el coeficiente *k* es mayor que cero se tiene una distribución puntiaguda. El coeficiente *k* es

mucho mayor en las muestras de EP, tal y como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Coeficiente de *Curtosis* para las dos primeras componentes.

	1ª Comp.	2ª Comp.
Muestras TE	6.44	2.10
Muestras EP	37.41	12.96

La figura 10 representa la distribución de las muestras de EP y TE con respecto a sus centroides.

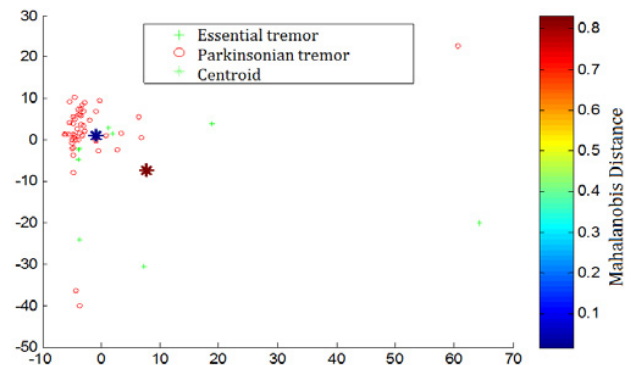


Figura 10. Representación de las muestras con valores atípicos.

En la figura 11 se muestra la nueva distribución después de eliminar los atípicos.

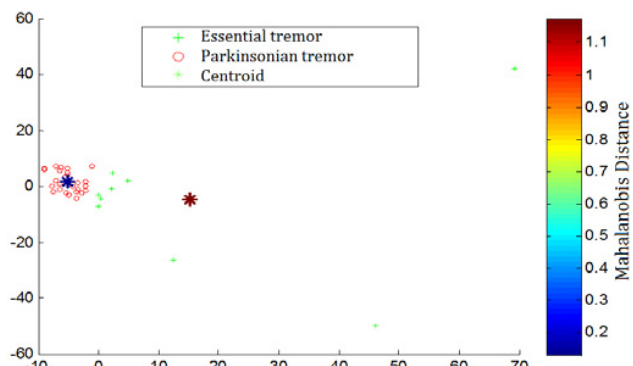


Figura 11. Representación de las muestras sin valores atípicos.

En la tabla 8 se muestran los valores de las condiciones del ensayo.

Tabla 8: Datos utilizados en el estudio

Temblor Fisiológico (TF)	Temblor Patológico (TP)	Temblor Esencial (TE)	Enfermedad de Párkinson (EP)
34	36	9	27

En la tabla 9 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 9: Modelo del clasificador SVM para el método 3.

Tamaño muestral	Nº atrib.	Patrones			Clasificación	Kernel	NVS	Test error %
		Est.	Cin.	Din.				
90	975	2	7	4	PhT-PT	Gaussian RBF	35	0.00
36	975	2	7	4	ET-PD	Gaussian RBF	18	0.00
36	525	-	7	-	ET-PD	Polynomial degree 2	15	0.00
36	300	-	-	4	ET-PD	Polynomial degree 2	16	0.00
123	75	-	-	4	ET-PD	Gaussian RBF	38	8.11

En la figura 12 se muestran los resultados para el caso TF y TP, en función de los diferentes tipos de kernel.

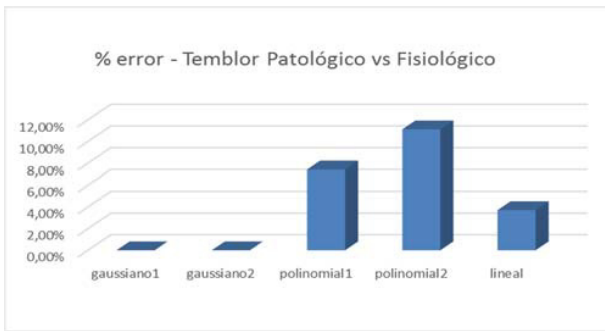


Figura 12. Clasificación Temblor Fisiológico vs Temblor Patológico.

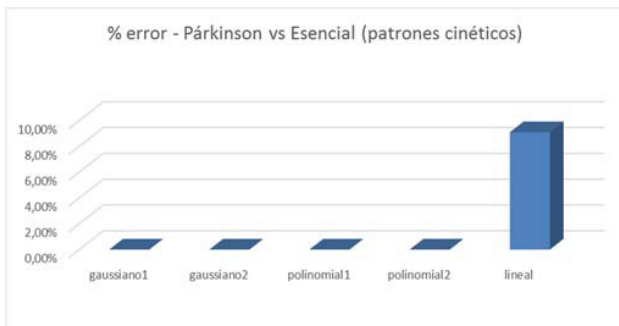


Figura 13. Temblor Esencial vs Temblor de Párkinson. Patrones cinéticos.

En la figura 13 se muestra el mejor resultado obtenido, en este caso, con los patrones cinéticos.

8.4. Método 4. Análisis y clasificación mediante reducción del espacio dimensional de entrada mediante el análisis de componentes principales.

Las primeras componentes principales contienen la mayor información.

Procedimiento:

Mediante la distancia de Mahalanobis y el coeficiente de Curtosis, se seleccionaron las muestras más representativas de

cada tipo de temblor. Los espacios muestrales utilizados son los que se exponen en la tabla 10.

Tabla 10: Datos utilizados en el estudio.

Temblor Fisiológico (TF)	Temblor Patológico (TP)	Temblor Esencial (TE)	Enfermedad de Párkinson (EP)
34	36	9	27

En la tabla 11 se indica un ejemplo donde se utilizaron las 6 primeras componentes del ACP. El componente principal 1 contiene la máxima información con un 38.5%, la segunda un 16.6% y así sucesivamente hasta el componente 6 que contiene un 5.1% de la información.

Tabla 11: Peso de la varianza asociada a las primeras características del ACP

Componente Principal	1	2	3	4	5	6	...	25	26
Varianza acumulada, %	38.5	55.1	68.6	78.2	85.8	90.9	...	99.9	100
Diferencia de la varianza, %		16.6	13.5	9.6	7.6	5.1	...	0.01	0.00

Las hipótesis de partida, los parámetros utilizados así como el resultado del error cometido se representan en la tabla 12.

Tabla 12: Modelo del clasificador SVM para el método 4.

Sample size	Nº C.Pr.	Nº Test			Testing	Kernel	NVS	Test error %
		Est.	Cin.	Din.				
90	15	2	7	4	PhT-PT	Gaussian RBF	28	0.00
36	3	2	7	4	ET-PD	Gaussian RBF	5	0.00
57	3	2	-	-	ET-PD	Gaussian RBF	15	0.00
253	3	-	7	-	ET-PD	Gaussian RBF	27	0.00
122	5	-	-	4	ET-PD	Polynomial degree 2	33	8.11

En la figura 14 se muestra el error obtenido en la clasificación TP vs TF para los diferentes tipos de kernel planteados.

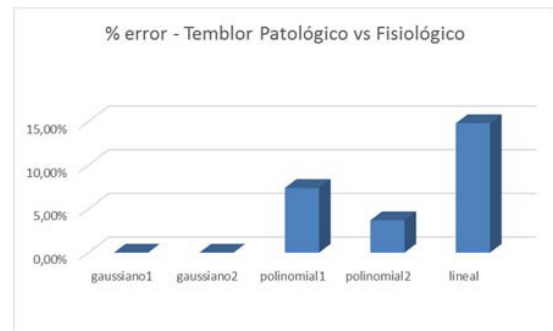


Figura 14. Clasificación Temblor Patológico vs Temblor Fisiológico.

Las figuras 15 y 16 muestran los mejores resultados para la clasificación TP vs TE.

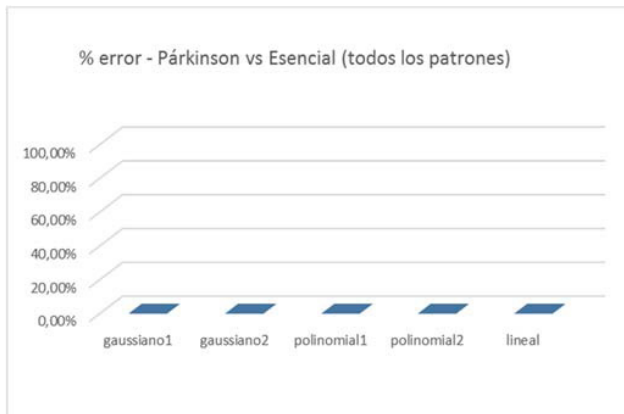


Figura 15. Temblor de Párkinson vs Temblor Esencial. Todos los patrones.

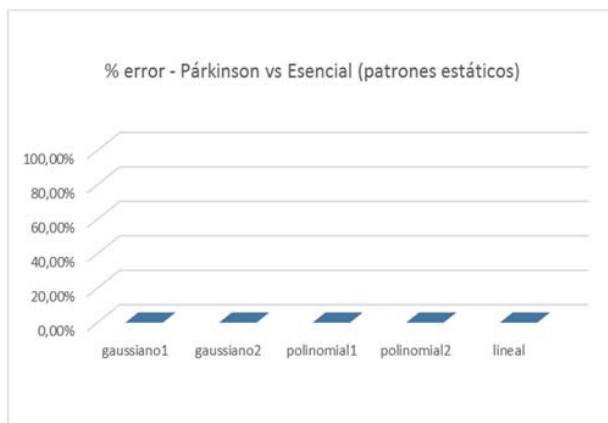


Figura 16. Temblor de Párkinson vs Temblor Esencial. Patrones estáticos.

9. Resultados.

9.1. Resultados del estudio bajo el método 1: clasificación mediante curvas de ajuste.

En la clasificación del TF y TP, el modelo óptimo se construyó con un kernel Gaussiano RBF y con 27 VS, un número menor en comparación a los utilizados en el entrenamiento lo que se considera como una buena generalización. El error en la clasificación entre sanos y enfermos fue del 3.57%, valor bastante aceptable. En la clasificación entre TE y EP el mínimo error en la clasificación fue del 11.76% con un kernel polinomial de grado 2, utilizando solamente 17 VS, se tiene un resultado aceptable pero susceptible de ser mejorado.

La clasificación entre TE y EP resulta complicada utilizando el RMSE como única característica, lo que conlleva el utilizar más atributos que aporten más conocimiento sobre los casos y mejorar así los resultados.

9.2. Resultados del estudio bajo el método 2: clasificación mediante el uso de la amplitud y la frecuencia del temblor.

La clasificación entre TF y TP se pudo llevar a cabo utilizando la amplitud y la frecuencia como características únicas de los vectores muestrales. Con un kernel polinomial de grado 2 y 24 VS se obtuvo el 0% de error en la clasificación.

Para la clasificación entre TE y EP se utilizó la frecuencia y amplitud de 13 pruebas para caracterizar cada vector, de forma que las características fueron mucho mayores que el número de vectores de entrada a la SVM. El modelo así obtenido se logró con un kernel Gaussiano RBF y 13 VS. El error en la clasificación fue del 8.33%, dato que se puede considerar también aceptable.

Para comprobar el rendimiento de la SVM con un mayor número de vectores de entrada se optó por una tercera configuración, en donde se tomaron cada una de las muestras de cada prueba como vector de entrada con lo que se disminuyó la dimensión del espacio de entrada a sólo 6 características (amplitud y frecuencia en los ejes X, Y, Z). El mejor modelo se consiguió con un kernel Gaussiano RBF y con 123 VS, un número bastante bajo en comparación a los 313 que se utilizaron para el entrenamiento. El error se incrementó al 9.15%, lo que representa que el modelo es bastante robusto. Sin embargo, usar más características posiblemente mejore los resultados.

9.3. Resultados del estudio bajo el método 3: clasificación mediante estadísticos de segundo orden (PSD) y poliespectros (HOS).

El error en la clasificación de TF y TP fue del 0% pero los VS se incrementaron a 35. Siendo un número notablemente superior en comparación a los resultados de las hipótesis anteriores, lo que puede dar una idea del sesgo como consecuencia de un ligero sobreajuste.

Se obtuvo el 0% de error en la clasificación entre TE y EP, pero con número de VS también elevado, 18 en comparación a los 25 vectores utilizados en el entrenamiento.

En 3 ensayos se entrenó la SVM con las pruebas estáticas, cinéticas y dinámicas de forma separada, siendo las pruebas estáticas las que obtuvieron un mayor error (18.18%), mientras que las cinéticas y dinámicas lograron reducirse al 0%.

El mejor modelo logró un error del 7.46% en la clasificación con un kernel Gaussiano RBF y con 134 VS, teniendo en cuenta que el número de vectores para el entrenamiento y prueba es alto, se puede deducir que el modelo es bastante bueno.

En los últimos 3 ensayos se siguió la misma metodología que la anterior. Se consideró a cada muestra de cada prueba como un vector de entrada, pero analizando por separado a las pruebas estáticas, cinéticas y dinámicas. Todos los modelos emplearon un kernel Gaussiano RBF. Los errores en la clasificación con las pruebas estáticas y dinámicas fueron de 13.64% y 8.11% respectivamente, valores un poco altos en comparación a su tamaño muestral. Por otro lado, las pruebas cinéticas lograron el error más bajo en la clasificación con el 2.63%, un valor error muy aceptable teniendo en cuenta que el tamaño del conjunto muestral fue de 252 vectores, lo que lo postula como un modelo de clasificador SVM excelente. Un inconveniente con este método fue que el número de VS se incrementó considerablemente.

9.4. Resultados del estudio bajo el método 4: clasificación mediante reducción de la dimensión del espacio de entrada (ACP).

En la clasificación del TF y TP los resultados obtenidos han sido satisfactorios. Para conseguir el 0% de error en la clasificación, el clasificador necesitó 28 VS, un número bastante bajo que indica buena generalización.

El resultado del segundo ensayo (clasificación de TE y EP), es similar al obtenido en la hipótesis anterior. El ACP ha conseguido que el número de VS se reduzcan a 5 y se alcance un error en la clasificación del 0%.

Con 123 muestras en el ensayo 3 el modelo implementado con un kernel Gaussiano RBF alcanza un error en la clasificación del 3.25% en el caso de TE vs EP, es decir se produjo un fallo de clasificación en sólo 4 de las muestras, por lo que se puede concluir que este modelo es excelente.

En los ensayos 4, 5 y 6 se utilizaron las pruebas estáticas, cinéticas y dinámicas de manera separada para clasificar TE y EP. En los dos primeros ensayos, los modelos del clasificador emplearon un kernel Gaussiano RBF y el error en la clasificación fue del 0%. Mientras que las pruebas dinámicas proporcionaron un error del 8.11%.

10. Conclusiones.

El ajuste mediante curvas ha resultado ser un método sencillo para evaluar el temblor de los pacientes. Esta metodología ha logrado diferenciar al TF y TP con una sola característica (el RMSE), pero sin embargo los resultados obtenidos en la clasificación entre TE y EP no han sido del todo satisfactorios.

Con dos características: frecuencia y amplitud, no se han obtenido los mejores resultados para clasificar entre TE y EP. Si bien, si se consiguieron errores dentro de lo aceptable. Se considera conveniente buscar otros procedimientos y proporcionar así un resultado más preciso en la clasificación.

La caracterización del temblor mediante estadísticas de segundo orden y orden superior, plantea un espacio muestral mucho más amplio permitiendo una mayor representación de la variedad. Sin embargo, las 26 características consideradas elevan la dimensión de los vectores de entrada de la SVM, provocando una mayor complejidad en el pre-procesamiento de los datos y un coste computacional más elevado durante las fases de entrenamiento. Se ha comprobado (mediante ACP) que no son necesarias tantas características ya que muchas de ellas contienen información redundante y por lo tanto no aportan conocimiento diferencial adicional al clasificador. Las pruebas estáticas, cinéticas y dinámicas en conjunto, caracterizan de manera eficaz al TE y EP. De igual forma, se consigue el objetivo si se consideran sólo los patrones cinéticos o sólo los dinámicos.

Una vez reducida la dimensión, el entrenamiento de la SVM proporcionó resultados muy buenos, consiguiendo una correcta clasificación del TF y TP. En este caso el número de vectores fue mucho mayor que las nuevas características del ACP, incluso con 3 nuevas variables fue suficiente para caracterizar el TE y la EP. Con una combinación de las pruebas estáticas, cinéticas y dinámicas se obtuvo un error en la clasificación bastante bajo. Los patrones estáticos y cinéticos por separado han sido más eficientes.

La exclusión de valores atípicos utilizando la distancia de Mahalanobis y el coeficiente de Curtosis resultó ser decisivo para reducir la tasa de error en la clasificación.

En conclusión, con este último método se ha logrado cubrir los objetivos de clasificar con tasas de acierto del 100% en la diferenciación entre el TE y TP en varios clasificadores y en distintas combinaciones de tipos de patrones.

A modo de comparación con otros trabajos donde se utilizaron SVMs para el diagnóstico diferencial del TP y el TE, cabe destacar el trabajo de Patrick *et al.* (2012) donde se presenta un 9.5% de error como mejor resultado para la clasificación entre

sanos y enfermos, y un 14.3% para la diferenciación entre TP y TE. En dicho trabajo también se menciona que dichos ratios de acierto-errores están dentro de los márgenes en los que se mueven los errores de diagnóstico clínico de la EP. Como ya se ha mencionado, estudios realizados post mortem analizando las historias clínicas de pacientes, donde los fallos en el diagnóstico oscilan en una horquilla que va desde un 10% (Hughes *et al.*, 2001) hasta un 26% (Hughes *et al.*, 1992).

En Lingmai *et al.* (2011) obtuvieron mejores ratios de acierto que los anteriores, presentando un 94% de éxito para kernel lineal, un 95% para polinomial y un 98% para kernel gaussiano.

Finalmente, como conclusión final, las SVMs respecto a otras técnicas de clasificación estudiadas, presentan claras ventajas que justifican los buenos resultados obtenidos. En González *et al.* (2014) donde se muestran los resultados con MLP's no se obtienen ratios por debajo del 30% de error en la clasificación de la enfermedad de Párkinson frente a TE. En Soleimanian *et al.* (2013) utilizando MLPs también, se muestran ratios de error en una horquilla del 6% al 13% para la diferenciación entre TF y TP, y en González *et al.* (2014) del 4% en las mismas condiciones. En ningún caso se llega al 0% como con las SVMs.

English Summary

Application of Support Vector Machines (SVM) for clinical diagnosis of Parkinson's Disease and Essential Tremor.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (ET) patients represent a significant percentage of the clinical cases in movement disorders pathologies, which prevents to the affected people leading a normal life. A physical disability results and important social exclusion in many cases are produced. The treatment methods are very different, so it is critical hitting with the diagnosis in the early stages of these diseases. Until today, professionals and experts in medicine, use qualitative scales to differentiate pathology cases and its level of affectation. These scales are used to follow up clinically and register the patient's history. This work proposes the use of binary classifiers focused on the Vector Support Machines (SVM) to obtain a differential diagnosis between the essential tremor and Parkinson's disease.

Keywords:

Computer Assisted diagnosis, binary classifiers, Parkinson-Essential classification, objective tremor measure, pattern analysis, feature extraction, medical diagnosis.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las pruebas que se realizaron durante largos periodos de tiempo en el Hospital Ramón y Cajal y en el Hospital de la Princesa, ambos de Madrid. Especial mención a los responsables e integrantes de los servicios de neurofisiología y neurocirugía del Hospital Ramón y Cajal con los que compartimos muchas horas de trabajo y dedicación. También hacer mención al Centro de Referencia Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEAPAT), organismo

que financió el sistema DIMETER, herramienta fundamental cuyo desarrollo y utilización nos ha permitido poder llegar a las conclusiones que aquí exponemos tras un largo periodo de análisis, procesamiento y explotación de las pruebas realizadas. También agradecer a todos las personas que directa o indirectamente colaboraron en el proyecto DIMETER.

Referencias

- Benito-León, J. Essential Tremor: From a Mono-symptomatic Disorder to a More Complex Entity. *Neuroepidemiology*. Vol. 31, n.o 3, pp. 191-192, 2008.
- Bermejo-Pareja, F. Más de cien escalas en neurología., Grupo Aula Médica. 2008.
- Caglar, M., Cetisli, B., Toprak, I. Automatic recognition of Parkinson's disease from sustained phonation tests using ANN and adaptive neuro-fuzzy classifier. *Journal of Engineering Science and Design*. Vol 1, n° 2, pag. 59-64. 2010.
- Chang, C.C., Lin, C.J. LIBSVM: A Library for Support Vector Machines. *ACM Trans. Intell. Syst. Tech-nol.*, vol. 2, n° 3, pp. 1-27, 2011.
- Chaudhuri, K. R., Buxton-Thomas, M.V., Dhawan, Peng, R., Meilak, C., Brooks, D.J. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, n.o 1, pp. 115-117, ene. 2005.
- Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov. Disord.* Vol. 13, n° 3, pp. 2–23, 1998.
- European Parkinson's Disease Association. The number of people with Parkinson's in the most populous nations, 2005 through 2030. [En línea]. Disponible en: <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/life-with-parkinsons/part-3/>.
- García-Ramos, R., López Valdés, E., Ballesteros, L., Jesús, S., Mir, P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Neurología*. 2013.
- González, R., Barrientos, A., del Cerro, J., Coca, B. DIMETER: A Haptic Master Device for Tremor Diagnosis in Neurodegenerative Diseases. *Sensors*, vol. 14, n° 3, pp. 4536-4559, mar. 2014.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Lees, A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. Vol. 57, n° 8, pag. 1497-1499. Oct. 2001.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Vol. 55, n° 3, pag. 181-184. Mar. 1992.
- Isaias, I.U., Canesi, M.R., Bentini, Gerundini, P., Cilia, R., Pezzoli, G., Antonini, A. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun*, Vol. 29, n.o 4, pp. 349-353, abr. 2008.
- Jain, S., Lo, S.E., Louis, E.D. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder. *Arch. Neurol*, Vol. 63, n.o 8, pp. 1100–1104, 2006.
- Jakubowski, J.K., Kwiatos, Chwaleba, A., Osowski, S. Higher order statistics and neural network for tremor recognition. *Biomedical Engineering. IEEE Transactions*. Vol. 49, pag. 152–159. 2002.
- Koller, W.C., Vetere-Overfield, B., Barter, R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. Vol. 12, n° 4, pp. 293-297, ago. 1989.
- Labiano-Fontcuberta, A., Benito-León, J. Temblor esencial y enfermedad de Parkinson: ¿existe una asociación? *Rev. Neurol*. Vol. 55, n.o 8, pp. 479–489. 2012.
- Lingmei, A., Jue, W., Ruoxia, Y. Classification of parkinsonian and essential tremor using empirical mode decomposition and support vector machine. *Digital Signal Processing*. Pag. 543-550. Jan. 2011.
- Louis, E.D., Asabere, N., Agnew, A., Moskowitz, C.B., Lawton, A., Cortes, E., Faust, P.L., Vonsattel, J.P. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. Vol. 82, n° 3, pp. 261-265, mar. 2011.
- Louis, E. D., Ferreira, J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disord.*, vol. 25, n.o 5, pp. 534-541, abr. 2010.
- Magesh, K. Classification of Parkinson's disease using MultiPass LVQ, logistic model tree, K-Star for audio data set. Master Thesis Computer Engineering. 2011.
- Mercer, J. Functions of Positive and Negative Type, and their Connection with the Theory of Integral Equations. *Phil Trans R Soc Lond*. Vol. 209, pp. 415-416, ene. 1909.
- Miralles, F. Exploraciones neurofisiológicas en el temblor. *Servei de neurologia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca*. Capítol 5, pag. 101. 2011.
- Ovidiu, I. Applications of Support Vector Machines in Chemistry. In: *Reviews in Computational Chemistry*. Volume 23. Eds.: K. B. Lipkowitz and T. R. Cundari. Wiley-VCH, Weinheim, 2007, chapter 6, pag. 334-335.
- Patrick, M., Arturas, S., Julius G. "Support vector machine classification of Parkinson's disease, essential tremor and healthy control subjects based on upper extremity motion". International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology. IEEE 2012.
- Platt, J. Sequential minimal optimization: A fast algorithm for training support vector machines. *Microsoft Res.*, pp. 1-21, abr. 1998.
- Soleimanian, F., Mohammadi, P. A case study of Parkinson's disease diagnosis using artificial neural networks. *International of Computer Applications*. Vol. 73, n°19. July 2013.
- Statnikov, A., Aliferis, C., Hardin, D., Guyon, I. A Gentle Introduction to Support Vector Machines in Biomedicine. Volume 1: Theory and Methods. USA, chapter 3, pp. 59-63, 2011.
- United Nations. Department of Economic and Social Affairs, World Population Prospects. The 2012 Revision. 2013.
- Vapnik, V.N. An overview of statistical learning theory. *Neural Netw. IEEE Trans*. Vol. 10, n° 5, pp. 988–999, 1999.