

# Posibles indicadores numéricos para diagnóstico y estudio de la progresión de Parkinsonismos.

## **María José González**

Estudiante de grado de la asignatura SEMINARIO DE INGENIERIA BIOMEDICA 2011, asignatura de grado, de posgrado y de actualización de la Facultad de Ingeniería. **nib** – Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería. [www.nib.fmed.edu.uy](http://www.nib.fmed.edu.uy)  
[majosmail@gmail.com](mailto:majosmail@gmail.com)

## **Darío Geisinger**

MedicaA Ltda., que presentó la conferencia “Equipamiento para la evaluación de equilibrio” el 15 de marzo de 2011.

## **Franco Simini, Daniel Geido, Jorge Lobo y Eduardo Santos**

Docentes del **nib**, Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República, URUGUAY. [www.nib.fmed.edu.uy](http://www.nib.fmed.edu.uy)  
[simini@fing.edu.uy](mailto:simini@fing.edu.uy), [ldgeido@fing.edu.uy](mailto:ldgeido@fing.edu.uy), [jlobo@fing.edu.uy](mailto:jlobo@fing.edu.uy), [esantos@fing.edu.uy](mailto:esantos@fing.edu.uy)

**Resumen.** La enfermedad de Parkinson es una de las afecciones más comunes en la gente mayor en todo el mundo. Actualmente no existen indicadores objetivos que indiquen la presencia de la enfermedad ni su avance sino que esto queda a cargo del médico. A su vez existen otras enfermedades con similares síntomas llamados Parkinsonismos secundarios, los cuales se confunden con el Parkinsonismo primario (o simplemente Parkinson). En el presente trabajo se analizan tres posibles indicadores, dos de diagnóstico y uno de evaluación de la progresión de la enfermedad. Se observa que se puede contar con indicadores objetivos y económicos que evalúen la enfermedad.

## **1. Introducción**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del Sistema Nervioso Central que afecta a una gran cantidad de personas. Fue descrita por primera vez por el médico inglés James Parkinson en 1817. Se destacan como principales síntomas el temblor, la rigidez, la bradicinesia (lentitud de movimiento) y la inestabilidad postural. La enfermedad se produce por una disminución de la producción de dopamina, una hormona y neurotransmisor generada en la zona del cerebro llamada sustancia negra. Esta pérdida produce patrones anormales de activación nerviosa que causan deterioro de los movimientos. La causa de este cambio no es aún conocida. Es una enfermedad que comienza

mayormente a partir de los 50 o 60 años y, si bien no es fatal, compromete la calidad de vida del enfermo.

El diagnóstico es realizado por un médico. Dado que no existe ningún marcador biológico de la enfermedad, éste lo debe hacer basándose en los síntomas y su experiencia.

Por otro lado existe otro grupo de enfermedades, llamados Parkinsonismos secundarios (el Parkinson es el Parkinsonismo primario), las cuales comparten algunas de las cuatro principales características del Parkinson (temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural). Dado que todas poseen características comunes, muchas veces se confunden y dificultan aún más el diagnóstico del Parkinson. Esto es especialmente grave dado que no todas las enfermedades se tratan de la misma forma ni poseen las mismas consecuencias. Se estima que entre un 15% y un 25% de las personas diagnosticadas con Parkinson poseen un diagnóstico erróneo [1].

Tanto para diagnóstico como para la evaluación del avance de las enfermedades, se cuenta con la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) la cual estudia varios aspectos de la persona (habilidades motoras, comportamiento, actividades de la vida diaria, etc).

En el presente trabajo se analizan algunos posibles indicadores mecánicos de Parkinsonismo y su evolución. Los primeros son importantes para ayudar en el trabajo del médico, eventualmente distinguiendo entre distintos tipos de temblores. Los segundos son, tal vez, aún más importantes para ayudar a evaluar la progresión del tratamiento de una forma objetiva.

## 2. Consideraciones Generales

Debido a las características similares entre el Parkinson y otros Parkinsonismos, no parece posible tener un indicador mecánico o electrofisiológico que distinga a la enfermedad de Parkinson.

Respecto a los posibles indicadores, es altamente deseable que los procedimientos para obtenerlos cumplan las siguientes características:

- i) que sean no invasivos
- ii) de fácil reproducción
- iii) económicos
- iv) que no condicione la medida

En el presente trabajo se analizan tres propuestas de indicadores basados en:

(3.1) Análisis de escritura [3]

(3.2) Análisis de postura con cambios en la información visual [5]

(3.3) Fuerza de contacto al hacer finger-tapping [4]

Los dos primeros en la línea del diagnóstico y el tercero en la evaluación de los síntomas.

Cabe mencionar que hay mucho trabajo de investigación hecho en la línea de indicadores objetivos y, dada la importancia de la enfermedad, es importante seguir profundizando en estos.

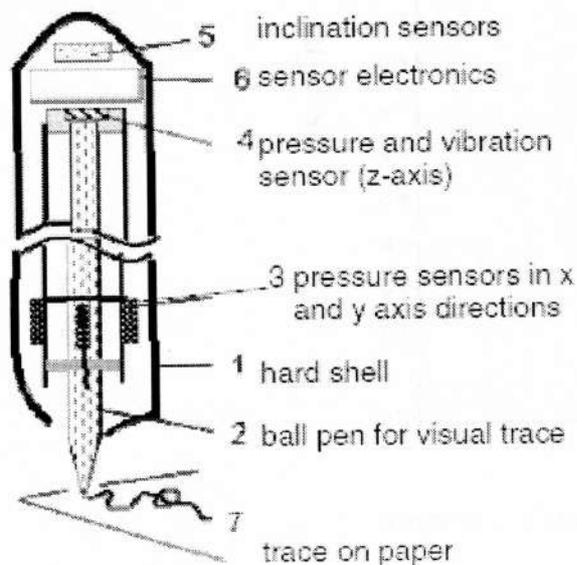
## 3. Estudio de indicadores y procedimientos

### 3.1. Análisis de Escritura

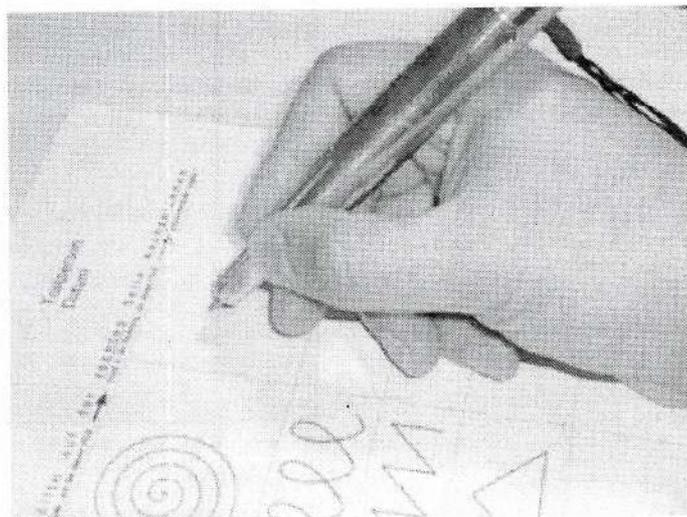
Se basa este análisis en el paper de Atilla Ünlü *et ál.* "Handwriting Analysis for Diagnosis and Prognosis of Parkinson's Disease" [3]. En dicho trabajo se analizan los temblores a partir de la escritura como se describe a continuación.

Se diseñó un bolígrafo electrónico (figura 1) con sensores y una bolilla real (para poder ver el trazo).

Se trabajó con 28 personas con la enfermedad de Parkinson y 28 personas de control. Se les pidió que realizaran varios trazos (en particular circulares y ) (figura 2) y se midieron las presiones en los ejes x, y, z ( $x, y, z$ ) y las inclinaciones relativa al plano x-y ( $\alpha, \beta$ ). Para poder procesarlas, se pasaron las señales por un filtro pasa-bajos de frecuencia de corte 500Hz.



**Figura 1.** Arquitectura del bolígrafo electrónico



**Figura 2.** La prueba de escritura

A partir de las señales obtenidas, se definen seis índices ( $u_1 - u_6$ ) vinculados a características del Parkinson. La evaluación de los parámetros se realiza mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y el área bajo las mismas (AUC).

Los tres indicadores con mejores resultados fueron:

- Número Relativo de Extremos

Se define  $e$  como el número relativo de extremos de las señales filtradas a una frecuencia  $f_g$ . Este número depende del valor de  $f_g$ , aumentando cuando la frecuencia disminuye. Se definen los siguientes parámetros:

$x_e = e_x(f_1)/e_x(f_{30})$ , donde  $e_x(f_1)$  es la cantidad de extremos de la señal  $x$  a la frecuencia  $f_1=1\text{Hz}$ .  $e_x(f_{30})$  corresponde a la frecuencia  $f_{30}=30\text{Hz}$ . El parámetro representa el incremento de los extremos a la frecuencia  $f_1$  a la frecuencia  $f_{30}$ .

Se definen de forma análoga los parámetros correspondientes para las señales  $y$  ( $y_e$ ),  $\alpha$  ( $\alpha_e$ ),  $\beta$  ( $\beta_e$ ).

Se define:  $u_1 = (x_e + y_e) / (\alpha_e + \beta_e)$ , como un primer indicador, y se calcula  $AUC=0.896$ .

También se define  $u_2 = e_\alpha(f_1) * e_\beta(f_1) / x_e(f_1)$  y se calcula  $AUC=0.933$ .

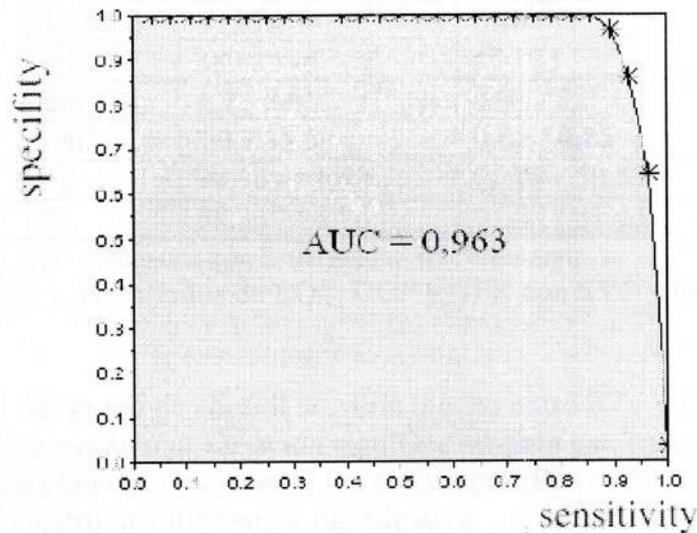
- Entropía aproximada:

Este indicador se basa en el concepto de “*entropía aproximada*” introducido en [6] el cual no será definido en el presente trabajo. El mismo se tiene en cuenta que las señales regulares asociadas a movimientos automáticos se parecen a sí mismas mientras que las señales irregulares no. De esta forma, las segundas tienen mayor entropía que las primeras.

Luego se define  $u_4$  y se obtiene un  $AUC = 0.905$ .

Estos resultados no fueron satisfactorios para los autores quienes decidieron juntar los indicadores en uno nuevo ( $u_7$ ) con el producto de los tres con mayor AUC:  $u_7 = u_2 u_4 u_1$  y una simplificación del mismo ( $u_8$ ) al ver que parte del indicador no cambiaba en el experimento. De esta manera, se obtuvo un resultado mejor con la siguiente curva ROC (figura 3) y  $AUC=0.963$ .

Es importante mencionar que los pacientes de Parkinson del ensayo recibían medicación por lo que el temblor no era tan marcado como podría serlo.



**Figura 3.** Curva ROC del parámetro  $u_8$ .

### 3.2. Análisis de postura con cambios en la información visual

Este análisis se basa en el trabajo de H. Suarez *et ál.* "Postural Responses in Parkinson's Disease Patients with changes in visual information cues .The Balance Functional Reserve as a measurement parameter" [5]. En dicho trabajo se estudia la estabilidad postural y cómo se ve afectada por cambios en la información visual.

Se trabajó con 24 pacientes de la enfermedad de Parkinson de las etapas 1 y 2 de la clasificación de Boher y con 19 personas de control. Se realizaron medidas del centro de gravedad sin estimulación visual (SVF, *Static Vision Field*, Estimulación Visual Estática) y con estimulación optocinética (OK, *Optokinetic stimulation*). Para esto, se utilizó la plataforma y a testada y en funcionamiento de MedicaA.

Se midieron los siguientes parámetros:

- COP - Centro de Gravedad (*Center of Pressure*): Este es el parámetro que permite medir la plataforma a través de sus proyecciones en los ejes  $x$  e  $y$  respectivamente:  $COP_x$  y  $COP_y$ . Se estima su área mediante una elipse de confianza (CE, *Confidence Ellipse*) al 95%.
- LOS - Límite de Estabilidad (*Limit of Stability*): La persona se inclina hacia adelante y atrás y luego hacia los costados sin caerse. Esto genera un patrón en forma de cruz del centro de gravedad (COP) a la que se le puede asociar una elipse y calcular su área de la siguiente forma:

$$a = \frac{\max(cop_x) - \min(cop_x)}{2}$$

$$b = \frac{\max(cop_y) - \min(cop_y)}{2}$$

$$A_{LOS} = \pi * a * b$$

- OKMax: Para el área del COP con estimulación optocinética (OKMax) se consideró el máximo valor de COP.
- BFR (*Balance Functional Reserve*): Muestra la capacidad de balancear más allá de lo normal manteniendo el equilibrio:

$$BFR(\%) = \left(1 - \frac{A_{CFE}}{A_{LOS}}\right) \cdot 100$$

En la siguiente tabla (tabla 1) se muestran los valores medios, mínimos y máximos de los parámetros calculados:

	Unidad	V. Medio	Mínimo	Máximo
LOS - PC/PEP*	cm <sup>2</sup>	289 / 146	57 / 31	748 / 281
COP SVF - PC/PEP	cm <sup>2</sup>	4.2 / 8.45	0.91 / 1.2	11.5 / 43.6
COP OKMax - PC/PEP	cm <sup>2</sup>	3.3 / 15.5	0.68 / 0.85	11.4 / 80.1
BFR SVF - PC/PEP	%	98.34 / 91.50	95.88 / 50.53	99.88 / 99.47
BFR OKMax - PC/PEP	%	98.33 / 86.76	91.77 / 31.43	99.74 / 99.45

\*PC = Persona de Control, PEP = Persona con Enfermedad de Parkinson.

**Tabla 1.** Resultados de LOS, COP y BFR con SVF y OK.

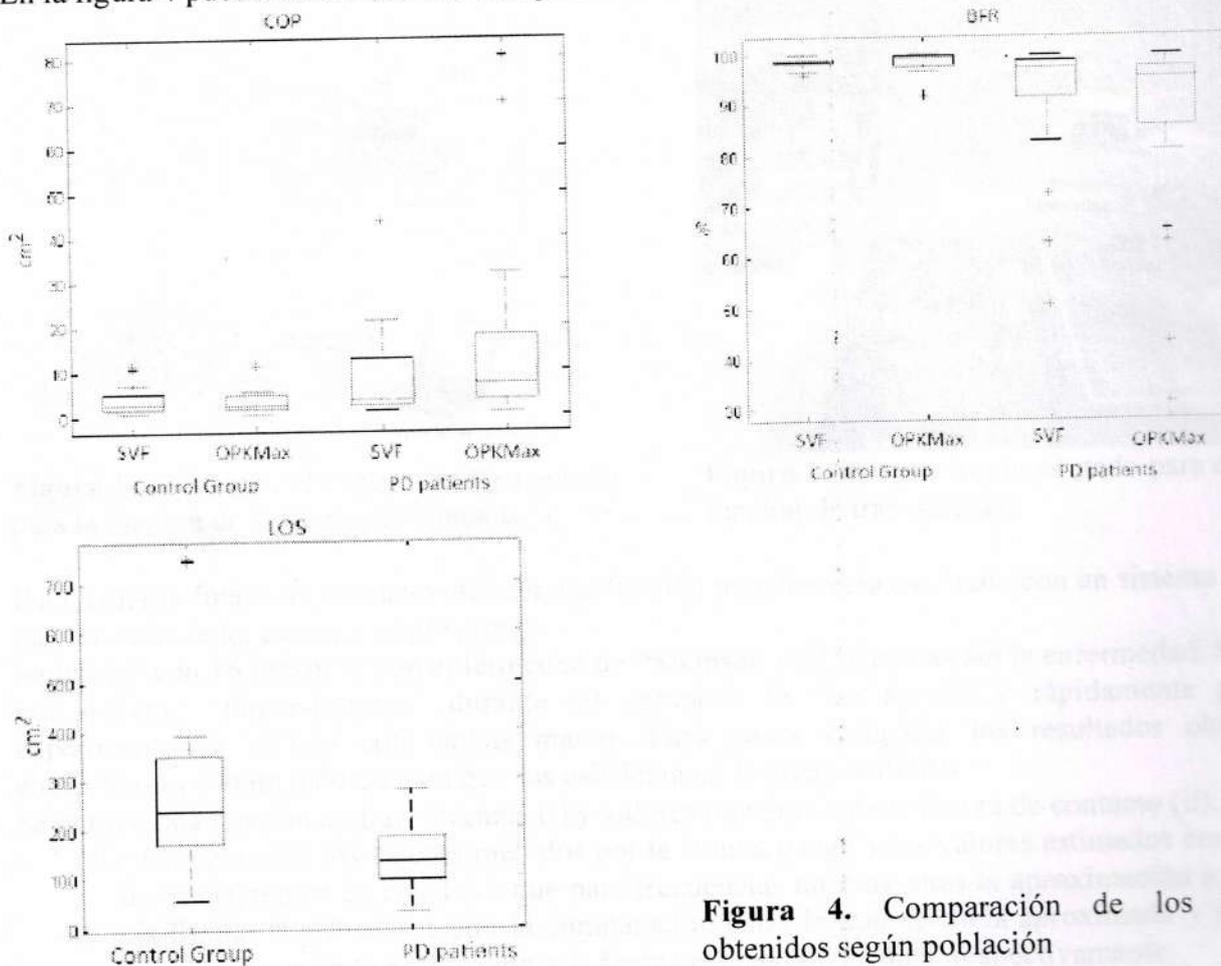
Puede observarse que:

El valor del COP y BFR del grupo de control no varía mucho entre SVF y OK.

Estos mismos valores sí muestran una variación significativa para pacientes de Parkinson.

COP con SVF no muestra gran diferencia entre los dos grupos. Por otro lado, LOS, BFR con SVF y con OK y COP con OK mostró una diferencia significativa.

En la figura 4 puede observarse una comparación entre el LOS, COP y BFR de las dos poblaciones.



**Figura 4.** Comparación de los resultados obtenidos según población

Por último, con un análisis de curva ROC, se obtuvieron los siguientes valores de AUC (tabla2):

	AUC
LOS	0.19167
COP SVF	0.61623
COP OKMax	0.80072
BFR SVF	0.75329
BFR OKMax	0.89035

**Tabla 2.** AUC según parámetro

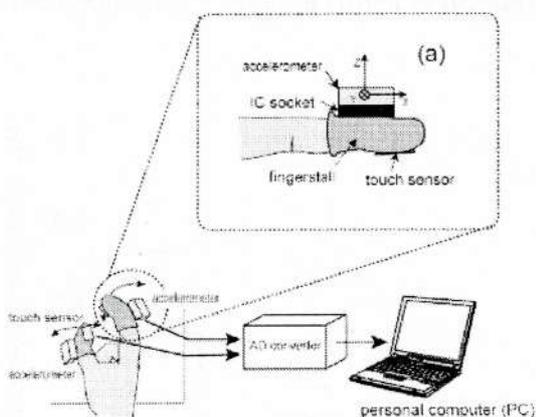
Se puede observar que el parámetro que permite distinguir mejor entre los dos grupos es el COP con OKMax.

### 3.3. Fuerza de contacto al hacer "finger-tapping"

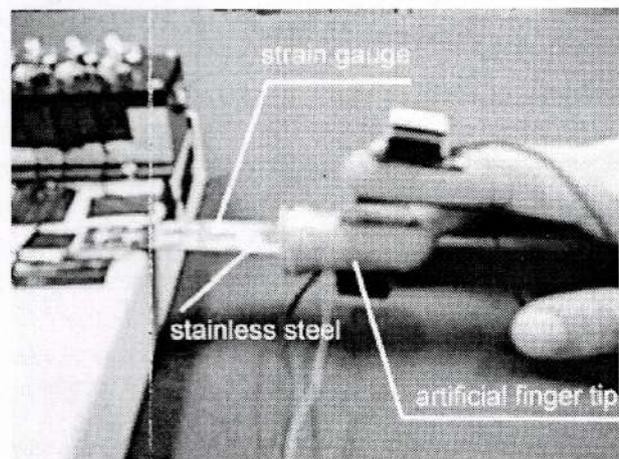
Se denomina "finger-tapping" a la acción de juntar el pulgar y el índice repetidamente. Dadas las dificultades motoras, este movimiento no es igual en personas con la enfermedad de Parkinson que sin la enfermedad. En el trabajo de Ryuhei Okuno et ál., "Measurement system of finger-tapping contact force for quantitative diagnosis of Parkinson's disease" [4]. Comparan los resultados obtenidos con la escala UPDRS de finger-tap.

Algunos parámetros de interés pueden ser la frecuencia del movimiento de los dedos, la amplitud o la fuerza de contacto. En el trabajo, los autores se concentran en el tercero.

Proponen medir la fuerza a partir de la aceleración utilizando acelerómetros en los dedos y sensores de contacto (figura 5).



**Figura 5.** Esquema del sistema implementado para la medida de la fuerza de contacto



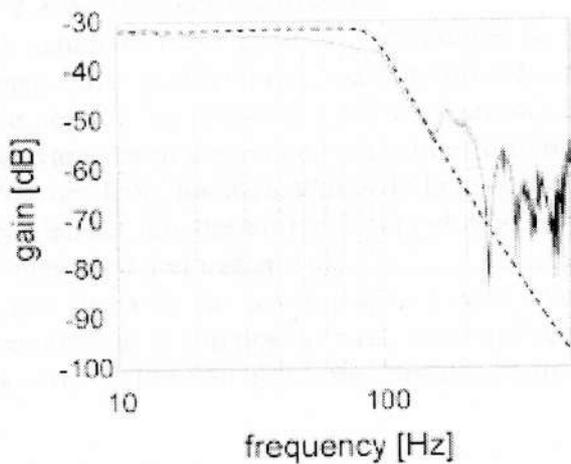
**Figura 6.** Sistema implementado para calibrar la función de transferencia

Para hallar la fuerza de contacto utilizan una función transferencia calibrada con un sistema similar, para un solo dedo, con una *strain gauge*.

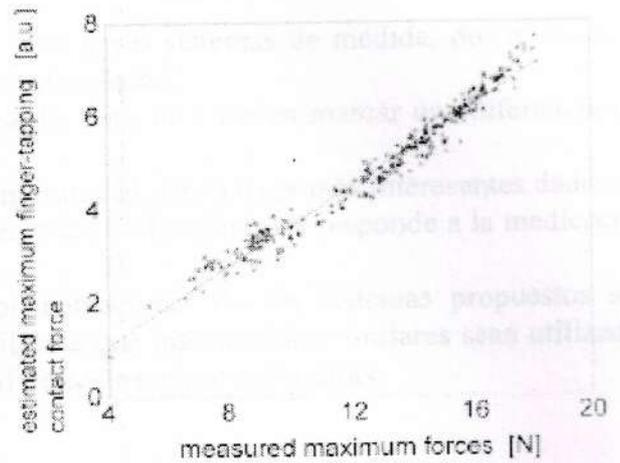
Se trabajó con 16 personas con enfermedad de Parkinson y 27 personas sin la enfermedad. Se les pidió que hicieran "finger-tapping" durante 60 segundos lo más amplia y rápidamente posible. El experimento se realizó con ambas manos. Para poder comparar los resultados obtenidos, se entrevistaron con un médico para que los calificara en la escala UPDRS.

Se obtuvo una función de transferencia (i) y valores numéricos de la fuerza de contacto (ii).

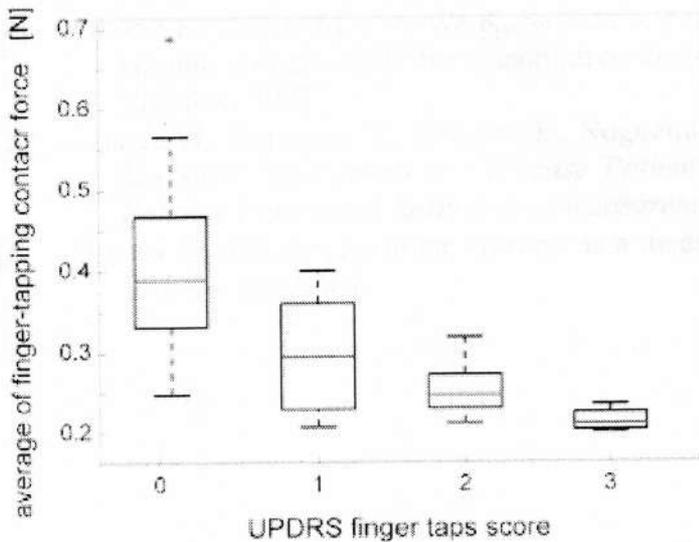
- Comparando los valores medidos por la *strain gauge* y los valores estimados con la función de transferencia se concluyó que para frecuencias no muy altas la aproximación es buena. En las figuras 7 y 8 se muestra la comparación entre la transferencia aproximada y medida y la correlación entre la aceleración y la fuerza estimada y medida, respectivamente.
- Respecto al valor numérico de la fuerza, los resultados se presentan en la figura 8. Puede observarse que la fuerza disminuye conforme se avanza en la escala UPDRS.



**Figura 7.** Ganancia de la transferencia utilizada (línea puntada) y medida (línea continua)



**Figura 8.** Correlación medida y estimada entre la aceleración y la fuerza de contacto



**Figura 9.** Comparación entre la fuerza de contacto y el puntaje UPDRS

## 4. Conclusiones

### 4.1. Conclusiones Generales.

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades que más afecta a las personas mayores. Aún no se conocen las causas, ni tiene cura ni indicador de diagnóstico exacto. Es por esto que existe una gran investigación en el área.

En este trabajo se estudiaron algunos indicadores para diagnóstico y evaluación de síntomas los cuales son solo ejemplos del trabajo que se está desarrollando. Es importante destacar que la investigación es variada y numerosa, en todas las líneas, lo cual lo hace especialmente bueno dado las mismas no son independientes.

La investigación parece mostrar que un indicador que logre diagnosticar el Parkinson (Parkinsonismo primario) no se puede obtener a través de procedimientos mecánicos o electrofisiológicos, tal vez, con más investigación, con alguna variable biológica o química.

#### 4.2. Conclusiones Particulares

Se estudiaron tres posibles indicadores de Parkinsonismo y sus sistemas de medida, dos a modo de diagnóstico y el tercero como estudio del avance de la enfermedad.

Respecto a los primeros, son una herramienta interesante, pero no parecen marcar una diferencia tan relevante dado que siguen sin ser definitivos.

Por otro lado, los indicadores de la progresión de la enfermedad parecen ser más interesantes dado que pueden ser una herramienta para el médico para poder evaluar si el paciente responde a la medicación y mejorar así el tratamiento.

Cabe destacar de los trabajos 1 y 3 que las implementaciones de los sistemas propuestos son económicas y simples, lo cual, eventualmente, posibilitaría que instrumentos similares sean utilizados por los médicos en el propio consultorio sin necesidad de costos extras o demoras.

#### 5. Referencias

- [1] Simini F 2007 *Ingeniería biomédica, perspectivas desde el Uruguay* (Montevideo: Publicaciones de la Universidad de la República Oriental del Uruguay)
- [2] NINDS 2006 *Enfermedad de Parkinson: esperanza en la investigación* 06-139s
- [3] Ünülü A, Brause R y Krakow K 2006 Handwriting Analysis for Diagnosis and Prognosis of Parkinson's Disease *Lect Not in Comp Sci* 4345 441-50
- [4] Okuno R, Yokoe M, Fukawa K, Sakoda S y Akazawa K 2007 Measurement system of finger-tapping contact force for quantitative diagnosis of Parkinson's disease *Eng. in Med. and Bio. Soc.* 2007
- [5] Suarez H, Geisinger E, Ferreira E, Nogueira S, Arocena S, Suarez A y Buzo R *Postural Responses in Parkinson's Disease Patients with changes in visual information cues. The Balance Functional Reserve as a measurement parameter.*
- [6] Pincus S 2006 Approximate entropy as a measure of system complexity *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 88, 2297-301.