

New Tools for Quantitative Diagnosis of Parkinson's Disease Based on Scale Invariance of Acceleration Signals

Gianfranco Bianchi^{1,2}, Lucia Ameghino², Marcela Tela², Cinthia Terroba², Malco Rossi², Marcelo Merello^{2,3}, Daniela S. Andres^{1,2,3*}

¹ Laboratory of Neuroengineering, Science and Technology School, National University of San Martín (UNSAM), San Martín, Argentina.

² Movement Disorders Section, Neuroscience Department,

Raul Carrea Institute for Neurological Research (FLENI), Buenos Aires, Argentina.

³ National Council for Scientific and Technological Research (CONICET), Argentina.

Abstract— Background: Movement disorders are neurologic syndromes that produce abnormal movements, being Parkinson's disease (PD) the most frequent. Current diagnosis of Parkinson's disease is clinical: it is based on expertise, which can result in diagnostic errors and treatment deficits. Quantitative diagnosis is reached searching objective parameters, a quantity that correlates with the phenomenon we want to quantify. Quantitative measures of movement are a novel approach to assist physicians in the diagnosis of Parkinson's disease. **Objective:** To find a quantitative feature in accelerometry signals that distinguishes parkinsonian patients from age-matched control subjects. **Method:** We designed and developed an ergonomic wristband with proper electronics attached, including inertial sensors and control logic to manage the data signals. Additionally, we developed a mobile app for logging and administration of data signals. We measured limb acceleration in two groups of people: a group of patients with Parkinson's disease ($n = 11$) and an age-matched control group ($n = 10$). Acceleration signals were measured during the evaluation of finger tapping (from the motor subscore of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS part III). To characterize the signals, we developed mathematical tools based on the analysis of temporal and frequency patterns. Power spectrum analysis of the signals exhibited a power law relationship between variables with different frequency ranges. **Results:** Interpreting the finger tapping task as an input to the motor system, variations in the scale invariance bandwidth can be related to the mechanic system's control response. Analyzing the power spectrum of the patient group signals, a statistical relevant reduction ($p < 0.005$) is found in the frequency range that follows a power law (Linear Invariance Range, LIR) compared to the control group. LIR quantity calculated correlates with the gold standard clinical diagnosis MDS-UPDRS-III. **Conclusion:** The LIR quantity allows proposing a reduction of the scale. The quantity LIR found is proposed as a possible signal related biomarker of Parkinson's disease.

Keywords— Accelerometers, Biomedical engineering, Mobile Application, Movement Disorders, Parkinson's Disease, Quantitative Diagnosis, Wearable Devices.

Resumen— Antecedentes: Los trastornos del movimiento son síndromes neurológicos que producen movimientos anormales, siendo la enfermedad de Parkinson (PD) la más frecuente. El diagnóstico actual de la enfermedad de Parkinson es clínico: se basa en la habilidad del especialista, lo que puede dar como resultado variaciones en el diagnóstico y déficits en el tratamiento. Para realizar diagnóstico cuantitativo se buscan parámetros objetivos, alguna cantidad que correlacione con el fenómeno que se quiere cuantificar. Las medidas cuantitativas de movimiento son un enfoque novedoso para ayudar a los médicos en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. **Objetivo:** Encontrar una característica cuantitativa en las señales de acelerometría que distinga a los pacientes parkinsonianos de sujetos control de la misma edad. **Método:** Diseñamos y desarrollamos una pulsera ergonómica con electrónica apropiada, incluyendo sensores inerciales y lógica de control para el manejo de datos. El sistema se acompaña de una aplicación móvil para el registro y la administración de las señales y datos. Medimos la aceleración de las extremidades en dos grupos de personas: un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson ($n = 11$) y un grupo control de la misma edad ($n = 10$). Las señales de aceleración se midieron durante la evaluación de finger tapping (incluida en la sección motora de la escala diagnóstica MDS-UPDRS parte III). Para caracterizar las señales desarrollamos herramientas de análisis matemático, calculando parámetros vinculados a patrones temporales y frecuenciales. Analizando el espectro de potencia en escala doble logarítmica se detecta una relación de potencias vinculando las variables con diferentes rangos frecuenciales. **Resultados:** Al interpretar la evaluación de finger tapping como una entrada al sistema motor, las variaciones en el rango de frecuencias mencionado pueden estar relacionadas con la respuesta del control del sistema mecánico. Analizando el espectro de potencias de las señales de pacientes, existe una reducción con significancia estadística ($p < 0.005$) del rango de frecuencias que sigue una ley de potencias (rango invariante lineal, LIR) cuando se los compara con el grupo control. El parámetro LIR calculado correlaciona con el método MDS-UPDRS-III actual. **Conclusión:** El parámetro LIR permite proponer una reducción de la dimensionalidad de la escala. Se propone el LIR encontrado como posible biomarcador de enfermedad de Parkinson.

Palabras clave— Acelerómetros, Ingeniería Biomédica, Aplicaciones móviles, Desórdenes de Movimiento, Enfermedad de Parkinson, Diagnóstico cuantitativo, Análisis de señales, Dispositivos vestibles.

I. INTRODUCCIÓN

Los sensores inerciales son sensores capaces de medir aceleración, basados en la fuerza experimentada por una masa de prueba dentro de un marco de referencia utilizado por el dispositivo. Los sistemas actuales utilizan tecnología micro electromecánica (*MEMS* por sus siglas en inglés) reduciendo el tamaño, los costos de producción y su eficiencia energética, facilitando su uso en una variedad de industrias [1]. Un ejemplo es la tecnología *wearable*.

Aprovechando la portabilidad de estos sensores, junto con la potencia y la portabilidad de los dispositivos móviles actuales, se podría lograr una evaluación cuantitativa y no invasiva del movimiento en pacientes con patologías que tienen manifestaciones motoras. La implementación de este tipo de tecnología puede proporcionar información sobre el estado clínico del sujeto, lo cual puede ser extremadamente útil tanto para el especialista como para el paciente y sus cuidadores [2]–[4].

El uso de sensores portables para medir movimiento está atrayendo progresivamente mayor atención a grupos trabajando en trastornos de movimiento alrededor de todo el mundo [22]. La evolución de esta tecnología en las últimas décadas fue considerable, mostrando un gran potencial para el diagnóstico cuantitativo y el monitoreo ambulatorio de pacientes con patologías con manifestaciones de movimiento [10]. Sin embargo, aún hay pocas aplicaciones clínicas reales [9]. Esta carencia de éxito en el desarrollo de equipamientos puede deberse a las dificultades de introducir nuevos métodos a la práctica médica establecida. Se propone en este trabajo un enfoque alternativo, considerando la metodología clínica actual al incluirla en el sistema desarrollado en forma de escalas. El MDS-UPDRS-III es el sistema actual considerado *gold standard* que utilizado por neurólogos permite puntuar clínicamente el diagnóstico y su seguimiento. La aplicación de esta escala consiste en evaluar un conjunto de tareas, definidas y validadas para cuantificar las alteraciones motoras típicas por parte de la enfermedad. Los especialistas puntúan cada tarea, indicando deterioro progresivo del movimiento. Aunque la escala está aceptada por la comunidad médica y su uso clínico es extendido, esta metodología para medir el movimiento patológico aún es considerada subjetiva. El entrenamiento necesario para realizar la evaluación es significativo, restringiendo el acceso al recurso médico para muchas personas, ya que el diagnóstico sólo puede ser realizado en centros especializados. Una correlación cuantitativa a esta escala obtenida objetivamente con sensores es un gran paso hacia: 1) una reducción en variabilidad de mediciones entre especialistas y en evaluaciones sucesivas; 2) mejora la comunicación de resultados, particularmente importante para reportar resultados clínicos en investigación y protocolos, y 3) mejora el acceso a medicina especializada, brindando una herramienta simple de usar para el diagnóstico por profesionales de menor especialización.

Una aplicación móvil de seguimiento (*tracking app*) puede ser una forma efectiva de mejorar la motivación de generar reportes de manera independiente por parte del paciente [5]. Un teléfono móvil puede usarse también para caracterizar temblor [6], [7]. De otra manera, el grupo de Hemm-Ode et al. utilizó acelerómetros para evaluar

cuantitativamente cambios en el temblor de un paciente siendo sometido a una intervención de estimulación cerebral profunda [8]. En particular para el caso de PD, la cuantificación y el monitoreo doméstico de eventos de movimiento patológico (variaciones motoras, temblor, disquinesias o caídas) pueden ser de interés para evaluar la condición clínica del paciente diariamente [9]–[11]. De todas maneras, aún no se encuentra un método aceptado y validado para caracterizar el estado clínico de pacientes con PD [9].

Proponemos un sistema basado en sensores inerciales vinculado a una aplicación móvil como método objetivo para detectar eventos de movimiento patológico en personas con PD generando una cantidad con la posibilidad de usarse como biomarcador.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El sistema desarrollado debía discriminar movimientos patológicos de normales. Para lograrlo se propuso un diseño en dos módulos. En primer lugar, una pulsera (ver Fig. 1), módulo encargado de adquirir los datos de movimiento (aceleración lineal), empaquetar dichos datos y transmitirlos de forma inalámbrica, y en segundo lugar un módulo encargado de establecer la comunicación inalámbrica, recopilar y decodificar la información transmitida, a fines de guardarla en la memoria interna de un dispositivo móvil para su procesamiento.

A. Pulsera.

El objetivo principal al diseñar la pulsera fue obtener un diseño ergonómico y sencillo de colocar, que no requiera el uso de ambas manos, lo que es fundamental para aumentar la autonomía del usuario, ya que este posee motricidad reducida. A la vez se tuvo en cuenta que el producto final sea atractivo visualmente, sin comprometer la comodidad, con la finalidad de aumentar la usabilidad. Por ello se descartaron pulsera de tipo adhesivas y abrojos. Se encontró que, por su geometría, las bandas de tipo golpe (*slapband* en inglés) son ideales por su fácil colocación, sumado a que podían recubrirse de distintos materiales, algunos hipoalergénicos, y lograr distintas combinaciones de texturas y colores. Como mencionamos previamente, este módulo se diseñó buscando soluciones comerciales, las cuales con poca o nula intervención técnica permitieran producir un prototipo funcional de forma rápida y económica. Para este proyecto se eligió como sensor una solución comercial MPU-6050 de la empresa InvenSense Inc., el cual consta entre sus características de acelerómetros triaxiales con sensibilidad programable de $\pm 2g$, $\pm 4g$, $\pm 8g$, and $\pm 16g$ y 16 bits de resolución además de comunicación i2c con cualquiera de sus registros a 400kHz [12]. Para la administración de los datos y control de los parámetros de adquisición, como ser la frecuencia de muestreo, se empleó una placa Arduino Pro Mini. Para la comunicación inalámbrica se implementó el protocolo Bluetooth, utilizando la solución comercial HC-05 trabajando como “esclavo”. Este conjunto de chips permite establecer una comunicación inalámbrica privada entre dispositivos con velocidades hasta 250000Bd [13]. Todo el sistema está alimentado por una batería tipo Li-ion de 190mAh de la empresa Probattery®. La misma provee al módulo de hasta 6 horas de autonomía con una sola carga.

Se utilizó además una plaqueta implementando el chip de carga para baterías tipo Li-Ion TP4056 de la empresa NanJing Top Power ASIC Corp. Esta incluye regulación de corriente por temperatura, protección por sobre tensión y por corto circuito y su corriente de carga es fácilmente programable [14].

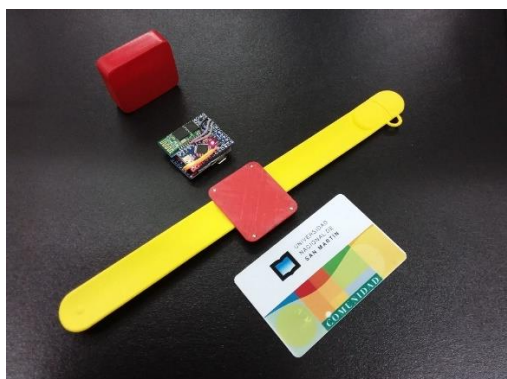


Fig. 1: Módulo adquisición completo al lado de una credencial UNSAM a modo de referencia de tamaño.

B. Aplicación móvil.

La penetración de tecnología móvil supera el 60% de la población mundial [15]. Se eligió Android como sistema operativo por ser versátil, estar globalmente masificado, y ofrecer soporte a desarrolladores.

El desarrollo de las aplicaciones móviles (App), la escritura del código y su depuración se realizaron en el entorno propiedad de Google *Android Studio Integrated Development Environment* (IDE). Para ensayar las aplicaciones escritas, el IDE posee una herramienta que permite la simulación de un dispositivo móvil (*tablet* o celular) con la virtualización de su hardware. En caso de contar con múltiples dispositivos físicos conectados, el IDE provee un gestor para elegir donde instalar la versión a prueba y realizar depuraciones.

Al usuario se le presenta una interfaz (ver Fig. 2) que dispone de varias secciones. En una primera sección está la prueba de conexión. Esta permite verificar que los dispositivos estén vinculados y tienen comunicación en los dos sentidos. Pulsando el botón *on / off* se envía una señal para que la pulsera encienda o apague respectivamente el led indicador, a su vez la pulsera envía otra señal detallando el nuevo estado. En la segunda sección se selecciona el *tiempo de adquisición* durante el cual se tomarán los datos correspondientes a la evaluación elegida. De acuerdo al **análisis** realizado y para utilizar las herramientas diseñadas, 10 segundos de medición son suficientes, pero debido a agentes externos puede prolongarse la evaluación. Este parámetro puede modificarse mientras el flujo de información se encuentra activo; no es necesario reiniciar la adquisición para que impacte el cambio. En la tercera sección se ingresa un nombre o código de identificación del sujeto a examinar. Con esta cadena de caracteres la aplicación genera una nueva carpeta en el dispositivo donde se alojarán los distintos archivos de la base de datos para ese sujeto.

En la cuarta sección se presenta un menú desplegable, se presentan distintas evaluaciones de las escalas en su idioma original. En la versión de *Acquisition PD* las opciones que aparecen son: *rest tremor, postural tremor, kinetic tremor of hands, finger tapping, hands movements, pronation-supination, toe tapping, leg agility, gait movement*. En la

quinta sección se especifica la **ubicación** de la pulsera, ya que ésta debe colocarse en la extremidad más afectada, lo que puede variar entre sujetos. En la sexta sección se pueden observar tres botones que sirven para el control de la grabación. El botón **Nueva medición** genera el archivo donde se guardan los datos de acelerometría. El mismo se genera utilizando los parámetros elegidos, identificación del sujeto, evaluación, ubicación de pulsera, fecha y hora. Los botones **play** y **stop** inician y detienen la grabación respectivamente. En la séptima sección se muestran cuatro botones con banderas de colores. Dichos botones sirven para intercalar señalizaciones en la adquisición, con el objeto de señalar eventos que suceden durante la misma. Por ejemplo, un evento que puede modificar la señal adquirida es una intervención externa o un error de parte del sujeto, los que son inesperados y por lo tanto se eligió la posibilidad de marcarlos con banderas genéricas. En la última sección se muestra una ventana gráfica. Dicha ventana muestra en tiempo real los datos de aceleración adquiridos para uno de los ejes espaciales. La ventana permite hacer *zoom in / out* para más o menos detalle, lo que puede realizarse durante la grabación sin interrumpir la misma.

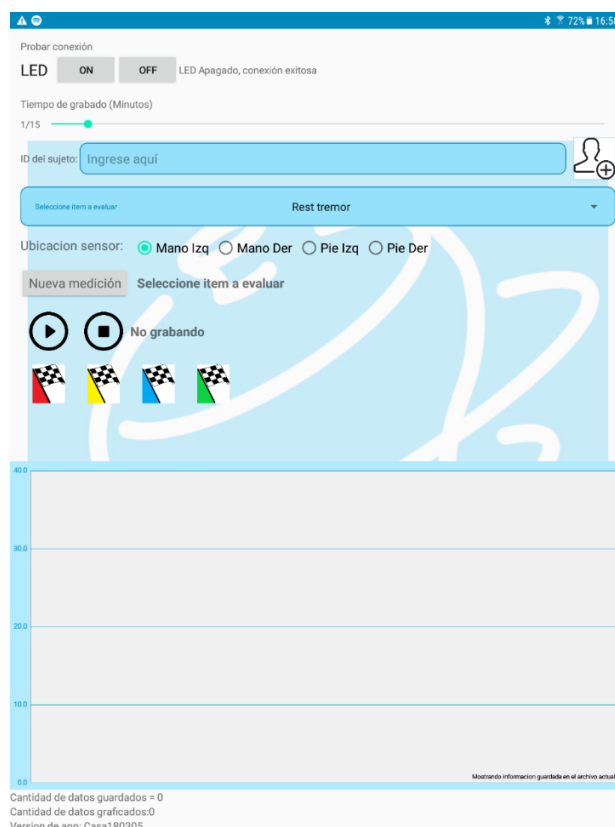


Fig. 2: Interfaz de la actividad principal de la App Acquisition PD. En la región superior se puede ver el sector de prueba de conexión. En la sección media se ingresan los parámetros de adquisición: un cursor deslizable para seleccionar el tiempo máximo de grabado, un campo donde se ingresa el nombre del sujeto y un menú deslizable donde se elige la evaluación a grabar. Luego se encuentran los botones de control de grabación, para crear el archivo de nueva medición, y los botones de grabar y no grabar. Los botones de banderas permiten señalar eventos especiales en caso de necesidad.

C. Ensayo clínico.

El sistema desarrollado fue utilizado durante la rutina de consulta de los pacientes, buscando minimizar las posibles perturbaciones a la ejecución usual de la misma. La pulsera se ubicó en la muñeca del paciente para todas las

evaluaciones, midiendo la aceleración del brazo tanto en las evaluaciones para miembros superiores como inferiores. El protocolo clínico tuvo un diseño doble ciego; el investigador pudo observar la señal de aceleración durante el estudio, mientras que el médico especialista no. El propósito de este diseño fue no afectar la evaluación clínica del paciente al mirar la señal medida. Se consideraron dos grupos e independientes entre sí. Un grupo de sujetos control de edades similares a los pacientes ($n=10$; 7 hombres y 3 mujeres; edad = 58.45 ± 6.45 .) y un grupo de pacientes parkinsonianos ($n=11$; 7 hombres y 4 mujeres; edad = 62.13 ± 3.56). Cabe destacar que el grupo de pacientes incluyó casos representando los dos subgrupos principales de enfermedad de Parkinson; 4 pacientes rígidos y 8 pacientes con temblor. Ambos grupos fueron evaluados de la misma manera, aplicando una versión reducida de la escala MDF-UPDRS-III, porque esta incluye también las evaluaciones de rigidez que fueron excluidas de este análisis. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el ensayo fue aprobado por el comité de ética local (FLENI) siguiendo las normas de la declaración de Helsinki

D. Análisis de datos.

En la interfaz de la aplicación móvil se puede apreciar una muestra de los datos crudos en tiempo real, es decir simultáneamente a la adquisición (ver Fig. 3). El procesamiento de los datos se realiza de manera offline con MATLAB (Mathwork Inc. Massachusetts, USA). Debido a que la acción de la gravedad tiene una influencia constante en los tres ejes, se procedió a diseñar y aplicar un filtro pasa altos para remover esa componente continua. El siguiente paso fue encontrar una magnitud que represente la información adquirida de los tres ejes espaciales. Se eligió utilizar la media aritmética con la intención de que la señal resultante tuviera la información de la aceleración lineal de los tres ejes.

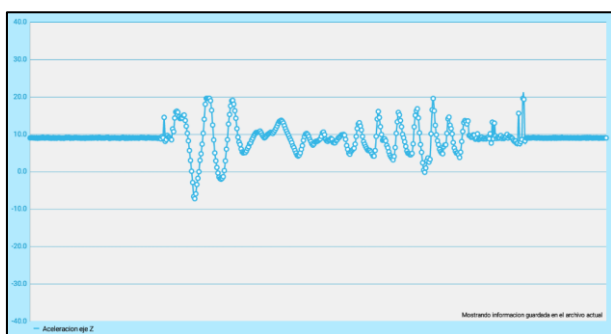


Fig. 3: Ventana gráfica: aquí se muestran los datos adquiridos y decodificados por el sistema en tiempo real, progresivamente a medida que llegan al dispositivo en forma de ventana deslizable. Al finalizar la adquisición muestra la totalidad de los datos adquiridos.

Se analizaron los componentes frecuenciales de las señales de acelerometría calculando espectros de potencias. El espectro de potencias (PS) fue calculado como el módulo de la transformada de Fourier de la señal promediada utilizando el algoritmo de *Fast Fourier Transform* (FFT). Luego a cada espectro se le aplicó un filtro pasabajo tipo *moving average*, el cual calcula el promedio de la señal en ventanas de ancho fijo. En particular se eligió el diez por ciento de la señal como ancho para ella (ya que todas las señales se acondicionaban al mismo largo, el filtro se aplicó siempre a la misma frecuencia). Esto permite ver fácilmente los cambios en la pendiente del PS generando una nueva

función espectro de potencias suavizado (PSS). A continuación, se graficó el PSS en escala doble logarítmica para su análisis de ley de potencia.

Las leyes de potencia son importantes porque revelan regularidades en ciertas propiedades de los sistemas complejos. Generalmente los sistemas complejos tienen propiedades donde los cambios entre fenómenos a distintas escalas son independientes de la escala particular que se está observando. Este tipo de comportamiento se observa en sistemas con múltiples lazos de control anidados, como los sistemas fisiológicos [16], [17]. Una ley de potencia puede convertirse en una relación lineal si se grafican las variables en ejes logarítmicos. Por lo tanto, al graficar dos cantidades de esa manera, se puede apreciar si tienen una relación de ley de potencias extrayendo el exponente como pendiente de la región lineal con un método de linealización [16], [18]–[20]. Este método de análisis se basa en el post-procesamiento del espectro de potencias de la señal. Al graficarlo en escala doble logarítmica se puede apreciar la relación de las variables entre escalas, es decir la ley de potencias del sistema.

El método **rango invariable lineal** para análisis de acelerometría desarrollado en este proyecto (lineal invariant range: LIR) consiste en buscar la regresión lineal más larga de la función PSS maximizando el coeficiente de regresión cuadrática (R^2). Para esto es necesario calcular la regresión lineal entre dos puntos encontrados manualmente, buscando de manera iterativa el rango lineal más largo posible maximizando el R^2 . La calidad de la regresión lineal puede analizarse en base al R^2 [21]. El R^2 predice que tan bueno es el ajuste, con un valor ideal de 1, razón por la que se maximizó este coeficiente a la hora de seleccionar posible candidato. Resultados con un valor de ajuste $R^2 < 0.7$ fueron descartados.

Utilizando herramientas de análisis estadístico en OriginPro 8.0 (OriginLab corp. Massachusetts, USA) se compararon las pendientes y LIR obtenidas para los distintos grupos clínicos. La significancia estadística fue evaluada con el test no paramétrico Kolmogorov-Smirnov. Esta prueba sirve para analizar la bondad de ajuste de dos distribuciones empíricas entre sí, es decir en la práctica se utiliza para investigar cuánto se parecen dos muestras, o si han sido tomadas de la misma población.

III. RESULTADOS

En la Fig. 4 se observan resultados representativos del análisis frecuencial de las señales ambulatorias. El espectro de potencias se muestra en azul, se obtuvo aplicando la transformada rápida de Fourier (FFT) a la señal de aceleración promediada y filtrada (sección de 5 segundos, tomada a 100Hz). El LIR se calculó buscando manualmente el rango lineal más largo posible maximizando el R^2 .

Se puede observar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.005$) en el LIR para el grupo de pacientes, lo cual puede vincularse al comportamiento de la respuesta del sistema mecánico. Es decir, al grado de control voluntario del sujeto sobre el movimiento efectuado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las pendientes de dichas regiones lineales. En la Fig. 5 se muestran las distribuciones de LIR para los grupos control y pacientes con enfermedad de Parkinson. En la Fig. 6 se puede observar la relación entre los parámetros LIR calculados y el UPDRS resultante de la evaluación clínica. En rojo se muestra un ajuste lineal de los puntos; se observa

una correlación descendente, es decir un LIR acortado correlaciona con una enfermedad más avanzada (mayor UPDRS).

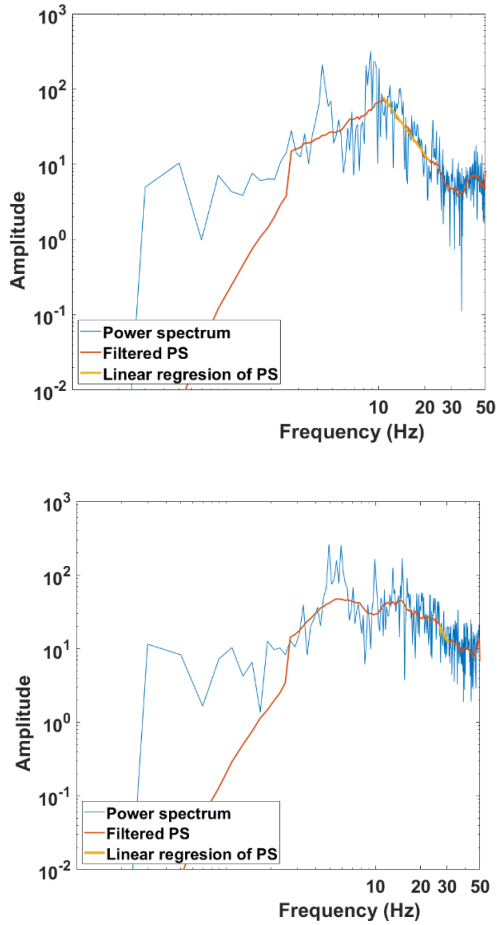


Fig. 4: Se muestra el análisis para una persona del grupo control y para una persona del grupo pacientes en la ventana superior e inferior respectivamente. PS en azul, PSS en rojo, regresión lineal en amarillo.

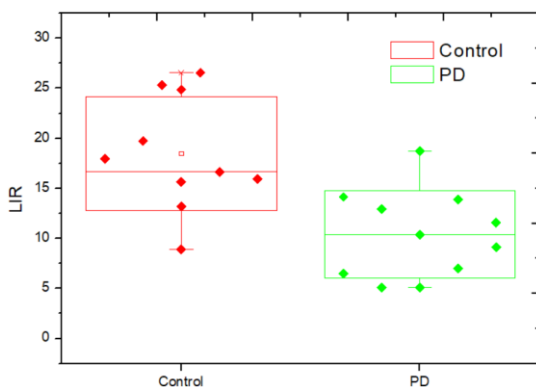


Fig. 5: Este gráfico de cajas muestra las diferencias de los LIR calculados para los grupos control y personas con enfermedad de Parkinson (PD) (Significancia estadística evaluada con la prueba no-paramétrica Kolmogórov-Smirnov ($p < 0,005$)). Las cajas muestran la desviación estándar y las barras el rango min – máx.

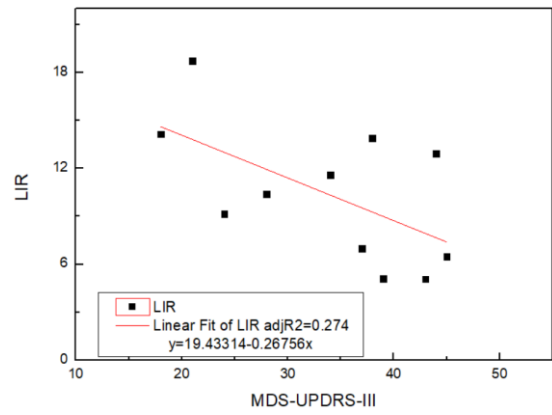


Fig. 6: Relación entre los parámetros LIR calculados y el UPDRS resultante de la evaluación clínica. En rojo se muestra un ajuste lineal de los puntos

IV. DISCUSIÓN

Como explican Maetzer et al. en su estudio [23], hay grandes probabilidades de que las nuevas tecnologías sean implementadas cuando el beneficio de hacerlo es alto. Por lo tanto, está justificado buscar alguna cantidad objetiva que correlacione con el UPDRS. Luego de calcular los espectros de potencia para las señales acelerométricas, se observó que existen leyes de potencia vinculando las componentes frecuenciales y la amplitud del espectro. Esto tiene soporte teórico, pues el control del movimiento es un sistema complejo [19], [24]. De este hecho surge la pregunta de si existirían diferencias entre dichas relaciones para diferentes grupos de análisis. Para lograr una prueba de concepto, se desarrolló un sistema de adquisición para tomar las señales y luego se diseñó el ensayo clínico acorde. Los 10 segundos de medición parecen adecuados y suficientes, dado que permiten obtener resultados positivos. Sin embargo, un adecuado estudio de la robustez del método para longitudes de señal variables queda para trabajo a futuro. Analizando estas señales se pudo distinguir correctamente entre casos control y pacientes con enfermedad de Parkinson. Esto implica un gran avance, pues con un sistema de bajo coste se logró adquirir señales de calidad similar a las que se adquieren con dispositivos comerciales y encontrar un parámetro objetivo con bajos requisitos computacionales que correlacionan con el diagnóstico clínico. Un análisis detallado del proceso de comparación y selección escapa a los fines del presente trabajo, por lo que nos centraremos en la medida que permitió obtener los mejores resultados positivos. Se define así el parámetro **LIR** luego de analizar distintos parámetros candidatos obtenidos aplicando análisis frecuenciales y temporales. En el dominio frecuenciale, el LIR correlaciona con el MDS-UPDRS-III y permite distinguir sujetos sanos de parkinsonianos. Haber obtenido esta correlación a partir de una única evaluación (*finger tapping*) permite pensar en una posible reducción de dimensionalidad de la parte III del MDS-UPDRS. La disminución del LIR en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser interpretada como la zona donde el sistema motriz realiza su mayor grado de control, por esto se ve reducido en personas cuyo control del movimiento está reducido.

Dado que el UPDRS III se utiliza tanto para casos de enfermedad de Parkinson del subtipo rígido o de temblor, en el presente trabajo no distinguimos entre ambos subtipos.

Considerando además el tamaño pequeño de la muestra de los grupos de sujetos control y con enfermedad de Parkinson son limitaciones del estudio, el cual torna los resultados en preliminares desde una perspectiva clínica. Para comprobarlos se requiere un número mayor de pacientes a ser incluidos a futuros estudios, junto a un grupo de control de edad similar. Además, el estudio del estado *on* de los pacientes no fue realizado en este proyecto, aunque las señales fueron grabadas en una base de datos para un trabajo futuro. Analizar las señales de un mismo paciente observando los cambios sintomáticos debido al tratamiento farmacológico es un ensayo clínico atractivo. También queda como trabajo futuro diseñar un ensayo clínico para validar los resultados calculados con datos adquiridos a través de otras aplicaciones móviles para el uso doméstico (*App Acquisition Home*) y extender el ensayo clínico para incluir otros trastornos del movimiento, por ejemplo, ataxia de Friedreich y corea de Huntington.

V. CONCLUSIONES

El sistema desarrollado resultó ser eficaz. El módulo de adquisición muestra tener calidad comparable a sistemas comerciales y junto al módulo de procesamiento resultan ser herramientas útiles para generar posibles biomarcadores para el diagnóstico cuantitativo en enfermedad de Parkinson. La aplicación desarrollada permite una comunicación eficiente, estable y consigue una adquisición sin pérdida de datos.

Se diseñó un ensayo clínico que permitió validar las herramientas de análisis desarrolladas comparando con el método diagnóstico *gold standard* MDS-UPDRS. Las componentes frecuenciales y la amplitud del espectro de potencias del sistema están relacionadas por leyes de potencia. Existe una reducción en el rango frecuencial de la región lineal e invariable del espectro de potencias (LIR) cuando se comparan pacientes parkinsonianos con el grupo control. Probablemente este rango corresponda a la zona donde el sistema motriz realiza su mayor grado de control, por esto se ve reducido en personas cuyo control del movimiento está reducido ($p < 0.005$).

El hecho de que haya una correlación entre la cantidad encontrada clínicamente con el MDS-UPDRS-III y el LIR calculado con las señales acelerométricas implica que este parámetro serviría para hacer diagnóstico cuantitativo en enfermedad de Parkinson, proponiéndolo como posible biomarcador.

REFERENCIAS

- [1] D. Ortloff, T. Schmidt, K. Hahn, T. Bieniek, G. Janczyk, and R. Brück, *MEMS Product Engineering Handling the Diversity of an Emerging Technology. Best Practices for Cooperative Development*, Springer Vienna, 2014.
- [2] D. Haubenberger *et al.*, "Transducer-based evaluation of tremor: Transducers for Assessing Tremor," *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 9, pp. 1327–1336, Sep. 2016.
- [3] H. Miwa, S. Sasahara, and T. Matsui, "Roll-over Detection and Sleep Quality Measurement using a Wearable Sensor," in *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Lyon, France, 2007, pp. 1507–1510.
- [4] K. D. Nguyen, I.-M. Chen, Z. Luo, S. H. Yeo, and H. B.-L. Duh, "A Wearable Sensing System for Tracking and Monitoring of Functional Arm Movement," *IEEEASME Trans. Mechatron.*, vol. 16, no. 2, pp. 213–220, Apr. 2011.
- [5] E. R. Dorsey *et al.*, "Moving Parkinson care to the home: Moving Parkinson Care To The Home," *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 9, pp. 1258–1262, Sep. 2016.
- [6] D. A. Heldman *et al.*, "Telehealth Management of Parkinson's Disease Using Wearable Sensors: An Exploratory Study," *Digit. Biomark.*, Jun. 2017.
- [7] E. Cubo *et al.*, "Prospective study on cost-effectiveness of home-based motor assessment in Parkinson's disease," *J. Telemed. Telecare*, vol. 23, no. 2, pp. 328–338, Feb. 2017.
- [8] S. Hemm *et al.*, "Patient-Specific Electric Field Simulations and Acceleration Measurements for Objective Analysis of Intraoperative Stimulation Tests in the Thalamus," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 10, Nov. 2016.
- [9] Á. Sánchez-Ferro *et al.*, "New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 31, no. 9, pp. 1283–1292, 2016.
- [10] S. Del Din, A. Godfrey, C. Mazzà, S. Lord, and L. Rochester, "Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field: Wearable Technology for Parkinson's Disease," *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 9, pp. 1293–1313, Sep. 2016.
- [11] J. M. T. van Uem *et al.*, "A Viewpoint on Wearable Technology-Enabled Measurement of Wellbeing and Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease," *J. Park. Dis.*, vol. 6, no. 2, pp. 279–287, May 2016.
- [12] "MPU-6050 | TDK," May-2019. [Online]. Available: <https://www.invensense.com/products/motion-tracking/6-axis/mpu-6050/>. [Accessed: 06-May-2019].
- [13] Guangzhou Huicheng Information Technology Co., Ltd., "Módulo de Bluetooth," May-2019. [Online]. Available: <https://www.olimex.com/Products/Components/RF/BLUETOOTH-SERIAL-HC-06/resources/hc06.pdf>. [Accessed: 06-May-2019].
- [14] NanJing Top Power ASIC Corp., "TP4056 Datasheet."
- [15] L. Tian, J. Shi, and Z. Yang, "Why Does Half the World's Population Have a Mobile Phone? An Examination of Consumers' Attitudes toward Mobile Phones," *Cyberpsychol. Behav.*, vol. 12, no. 5, pp. 513–516, Oct. 2009.
- [16] Y. Ashkenazy, S. Havlin, P. Ivanov, C.-K. Peng, V. Schulte-Frohlinde, and H. Stanley, "Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series," *Phys. Stat. Mech. Its Appl.*, vol. 323, pp. 19–41, Apr. 2003.
- [17] T. Petrosky and I. Prigogine, "Quantum chaos, complex spectral representations and time-symmetry breaking," *Chaos Solitons Fractals*, vol. 4, no. 3, pp. 311–359, Mar. 1994.
- [18] "Concepts: Power Law — New England Complex Systems Institute," 2011. [Online]. Available: <https://ncsi.edu/power-law/>. [Accessed: 30-Apr-2019].
- [19] A. M. Lopes and J. A. T. Machado, "Power Law Behaviour in Complex Systems," *entropy*, 2018.
- [20] C. J. Stam, "Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, no. 10, pp. 2266–2301, Oct. 2005.
- [21] G. A. F. Seber and A. J. Lee, *Linear Regression Analysis*, Second Edition. Wiley-Interscience, 2003.
- [22] Á. Sánchez-Ferro and W. Maetzler, "Advances in sensor and wearable technologies for Parkinson's disease," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 31, no. 9, p. 1257, 2016.
- [23] W. Maetzler, J. Klucken, and M. Horne, "A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 31, no. 9, pp. 1263–1271, 2016.
- [24] J. Jankovic and E. Tolosa, *Parkinson's Disease & Movement Disorders*, Sixth edition. Wolters Kluwer, 2015.