



Desarrollo de un Aplicativo para la Visualización del Volumen de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda Empleando un Modelo No Lineal de Reducción de Dimensionalidad

Germán González Bedoya
Germán Andrés Ramírez Árias

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ingenierías
Pereira, Colombia
2019

Desarrollo de un Aplicativo para la Visualización del Volumen de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda Empleando un Modelo No Lineal de Reducción de Dimensionalidad

Germán González Bedoya
Germán Andrés Ramírez Árias

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ingeniería de Sistemas y Computación

Director:
Ph.D. Mauricio Alexander Álvarez

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ingenierías
Pereira, Colombia
2019

Dedicatoria

A mi madre Amanda, mi hermana Diana Milena y mi sobrino José Miguel, quienes con su apoyo y acompañamiento han hecho de mi lo que soy hoy.

A mi esposa Bibiana Andrea y mis hijos Dulce María y Mateo, que con su amor y paciencia culminan conmigo hoy este camino con éxito

Germán González Bedoya

A mi familia, mi hija Antonela que llego llena de luz, felicidad y vida a mi existencia, mi padre Miguel que durante este proyecto nos tuvo que abandonar y hoy Dios cuida de él, mi madre Blanca que siempre me a cuidando y dado amor en todo momento de mi vida, a mi hermano Edwar que es una inspiración para continuar adelante y a mi esposa Angélica por su decidida compañía, amor y paciencia siempre .

Germán Andrés Ramírez Árias

Agradecimientos

Primero que todo a Dios padre de todo.

Segundo, a los ingenieros Mauricio Alexander Álvarez, Andrés Marino Álvarez Meza y Jorge Iván Ríos, por sus consejos y acompañamiento durante el proceso.

Y finalmente a nuestros docentes y compañeros con quienes compartimos experiencias y conocimientos en esta etapa de la vida.

Resumen

El Parkinson es una enfermedad con síntomas de desorden de movimiento, que puede ser tratada con la Estimulación Cerebral Profunda cuando los métodos convencionales con medicinas no son efectivos. Esta terapia implica la colocación de un electrodo en el ganglio basal, el tálamo, u otra estructura subcortical, el cual genera pulsos eléctricos de alta frecuencia en una región específica; el Volumen de Tejido Activo es la propagación espacial de la activación neuronal directa en respuesta a esta estimulación eléctrica, y es de suma importancia para los neurocirujanos contar con una herramienta que permita conocerlo; pero dado que la representación de estos volúmenes se realiza con estructuras de datos de alta dimensionalidad. es necesario trabajar con métodos de reducción de dimensionalidad para representar las estructuras en un espacio de características bidimensional. Para esto, este proyecto presenta, en primera instancia, un estudio para determinar el error de reconstrucción, obtenido con la medida de similitud Positive Matching Index, cuando se realiza el proceso de reducción sobre volúmenes simulados bajo condiciones isotrópicas y anisotrópicas, con las técnicas: Análisis de Componentes Principales y Análisis de Componentes Principales con Kernel. Y en segunda instancia, se desarrolló una solución informática que permite visualizar los volúmenes mientras se desplaza en un espacio de dos dimensiones. Finalmente se obtuvo, como resultados de investigación, los errores de reconstrucción en diferentes dimensiones, que permitieron determinar la eficiencia de estas técnicas; y una herramienta computacional que permite visualizar los volúmenes de tejido activo mientras se desplaza en un espacio bidimensional.

Palabras clave: Parkinson, Estimulación Cerebral Profunda, Volumen de Tejido Activo, Reducción de dimensionalidad, Análisis de Componentes Principales, Análisis de Componentes Principales con Kernel.

Abstract

Parkinson's is a disease with symptoms of movement disorder, which can be treated with Deep Brain Stimulation when conventional methods with medicines are not effective. This therapy involves the placement of an electrode in the basal ganglia, thalamus, or other subcortical structure, which generates high frequency electrical pulses in a specific region; Active Tissue Volume is the spatial propagation of direct neuronal activation in response to this electrical stimulation, and it is very important for neurosurgeons to have a tool that allows them to know it; but since the representation of these volumes is done with high dimensionality data structures, it is necessary to work with dimensionality reduction methods to represent the structures in a space of two-dimensional characteristics. For it, this project presents, in the first instance, a study to determine the error of reconstruction, obtained with the measure of similarity Positive Matching Index, when the reduction process is carried out on simulated volumes under isotropic and anisotropic conditions, with the following techni-

ques: Principal Components Analysis and Principal Components Analysis with Kernel. And in the second instance, a computer solution was developed that allows visualizing the volumes while moving in a two-dimensional space. Finally, the reconstruction errors in different dimensions were obtained as research results, which allowed to determine the efficiency of these techniques; and a computational tool that allows to visualize the volumes of active tissue while moving in a two-dimensional space.

Keywords: Parkinson's disease, Deep Brain Stimulation, Volume of Tissue Active, Dimensional Reduction, Principal Components Analysis, Kernel Principal Components Analysis

Contenido

Agradecimientos	IV
Resumen	V
1 Introducción	XI
2 Justificación	XIII
3 Planteamiento del Problema	XV
4 Marco Conceptual de Referencia	XVI
4.1 Análisis de Componentes Principales - PCA	XVI
4.2 Análisis de Componentes Principales con Kernel - KPCA	XVII
4.3 Locally Linear Embedding - LLE	XXI
4.4 Isometric Feature Mapping - Isomap	XXII
4.5 Gaussian Process Latent Variable Models - GPLVM	XXII
4.6 Probabilistic PCA - PPCA	XXIII
4.7 Positive Matching Index - PMI	XXIV
4.8 Pre-Image Problem	XXV
5 Hipótesis de Solución	XXVII
6 Objetivos	XXVIII
6.1 Objetivo general	XXVIII
6.2 Objetivos específicos	XXVIII
7 Reconstrucción de VTAs Utilizando PCA	1
7.1 Metodología	1
7.2 Experimentos	2
7.3 Discusión y Conclusiones	8
8 Reconstrucción de VTAs Utilizando KPCA	9
8.1 Metodología	9
8.2 Experimentos	10
8.3 Discusión y Conclusiones	16

9	Implementación del Aplicativo	17
9.1	Materiales y Métodos	17
9.1.1	Metodología de desarrollo	17
9.1.2	Entorno de desarrollo	17
9.1.3	Algoritmo	17
9.2	Entorno Gráfico	19
10	Conclusiones y Trabajo Futuro	23
10.1	Conclusiones	23
10.2	Trabajo Futuro	24
	Bibliografía	25

Lista de Figuras

7-1. PCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión	2
7-2. PCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10	4
7-3. PCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión	5
7-4. PCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10	7
7-5. PCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión	7
8-1. KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión . . .	10
8-2. KPCA - VTAS Isotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión	11
8-3. KPCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10	13
8-4. KPCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión	13
8-5. KPCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10	15
8-6. KPCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión	15
9-1. Diagrama de Flujo Aplicativo	18
9-2. Interfaz Principal	19
9-3. Área de Selección de Método y Datos de Entrenamiento	19
9-4. Zona de Selección de Coordenadas	20
9-5. Área de Graficación del VTA	20
9-6. VTA Anisotrópico Reconstruido con PCA	21
9-7. VTA Isotrópico Reconstruido con PCA	21
9-8. VTA Anisotrópico Reconstruido con KPCA	22
9-9. VTA Isotrópico Reconstruido con KPCA	22

Lista de Tablas

4-1. PMI - Características básicas para obtener la asociación entre objetos basado en datos de presencia-ausencia	XXIV
7-1. PCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión	3
7-2. PCA - VTAS Anisotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación	3
7-3. PCA - VTAS Isotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación	5
8-1. KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión	10
8-2. KPCA - VTAS Isotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión	11
8-3. KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación	12
8-4. KPCA - VTAS Isotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación	14

1 Introducción

Existen diferentes terapias para tratar enfermedades con síntomas de desorden de movimiento tales como la Enfermedad del Parkinson, Temblor Esencial y Disonía, entre estas se encuentra la Estimulación Cerebral Profunda (DBS por sus siglas en inglés) la cual es un tratamiento exitoso en estos casos cuando los métodos convencionales con medicinas no logran controlar los síntomas de estas enfermedades [1, 2]. El primer paso en la terapia con DBS implica la colocación de un electrodo en el ganglio basal, el tálamo, u otra estructura subcortical. Este electrodo genera pulsos eléctricos de alta frecuencia en una región específica, lo que resulta en una mejora de los síntomas para el paciente. La DBS ha ganado mucha popularidad aunque los mecanismos usados en el tratamiento aún no están del todo claros y la mayor parte del conocimiento adquirido en los últimos años ha venido de simulaciones por computador [3, 4].

El Volumen de Tejido Activo (VTA) es la propagación espacial de la activación neuronal directa en respuesta a la estimulación eléctrica y la manera más común de evaluar el impacto de la DBS computacionalmente es mediante la estimación de este [5].

El paso a seguir luego de la implantación del electrodo, es la configuración de los parámetros de neuroestimulación, los cuales están dados por una onda cuadrada en función de la amplitud, el ancho de pulso, la frecuencia y la configuración de cada uno de los cuatro contactos (Ánodo, Cátodo o no estimulado). Si estos parámetros no son cuidadosamente ajustados, el tratamiento puede verse seriamente afectado y puede traer consecuencias secundarias debido a que las variaciones en los parámetros de estimulación eléctrica afectan la propagación de la activación [6].

En un proyecto anterior [7], se desarrolló un Emulador de Procesos Gaussianos, que combina un modelo multicompartimental de axones acoplado al campo eléctrico estimulante con un Clasificador de Procesos Gaussianos, que permite reducir el tiempo de estimación del VTA a un promedio de 4 minutos. Además, se generaron dos conjuntos de estructuras de datos de VTAs, uno bajo condiciones isotrópicas ideales y otro con condiciones de conductividad del tejido cerebral anisotrópicas reales. Este proyecto toma como referencia estos conjuntos de datos como base de trabajo.

Dado que las estructuras que permiten caracterizar los VTA son de dimensionalidad alta, se

hace necesario trabajar con métodos de reducción de dimensionalidad a la hora de representar dichas estructuras en un espacio de características bidimensional.

Este proyecto fue desarrollado usando dos técnicas de reducción de dimensionalidad, una lineal y otra no lineal, Análisis de Componentes Principales PCA y Análisis de Componentes Principales con Kernel KPCA respectivamente.

La reconstrucción de las estructuras a partir de cada una de las técnicas se realiza de manera diferente. Con PCA directamente dada su naturaleza lineal, pero para el caso de KPCA puesto que es no lineal, resolver el problema de la pre-imagen es fundamental a la hora de dicho proceso, cabe resaltar que sabemos que el mapeo desde el espacio de entrada hacia el espacio de características es de principal importancia en los métodos de kernel [8, 9]. El problema de la pre-imagen es por tanto la proyección con ruido en el mapeo inverso, desde el espacio de características hacia el espacio de entrada [8], o, dicho de otra manera, es retroceder al espacio de entrada a partir de los elementos de un espacio de Hilbert, efecto producido al proyectar en el subespacio [9]. La pre-imagen exacta normalmente no puede ser estimada y sólo es posible conformarse con una solución aproximada [8]. Por ser un problema de optimización no lineal, se puede quedar atrapado en un mínimo local y es por esto que la pre-imagen es sensible a la estimación inicial.

Ahora, entendido el proceso de obtención, reducción y reconstrucción de las estructuras de datos de los VTAs, se hace necesario establecer el promedio de error por dimensión de cada una de estas técnicas aplicadas a dichas estructuras de datos, para así establecer su efectividad a la hora de reconstruir un posible VTA.

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas realizadas, se continúa el proyecto con el desarrollo del aplicativo, cuyo objetivo fundamental es facilitar a los neurocirujanos el proceso de selección del VTA mediante la creación de una herramienta computacional que permita visualizar los volúmenes mientras se desplaza en un espacio de dos dimensiones.

El resto del trabajo se organiza como sigue: Capítulo 2 Justificación, Capítulo 3 Planteamiento del Problema, Capítulo 4 Estado del Arte, Capítulo 5 Hipótesis de Solución, Capítulo 6 Objetivos, Capítulo 7 Reconstrucción de VTAs Utilizando PCA, Capítulo 8 Reconstrucción de VTAs Utilizando KPCA, Capítulo 9 Implementación del Aplicativo, Capítulo 10 Conclusiones y Trabajo Futuro y por último Bibliografía.

2 Justificación

El Parkinson es una enfermedad degenerativa y progresiva debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo. Se manifiesta con: temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los movimientos, alteraciones en la postura y en la marcha.

Las escalas utilizadas para evaluar el estado y la gravedad de la enfermedad son: la Escala de los Estados de Hoehn y Yahr y la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).

Aunque todavía no existe un medicamento que detenga la evolución de la enfermedad de Parkinson, el tratamiento actual consiste en mejorar los síntomas mediante:

1. La reposición de la dopamina por medio del uso de su precursor (levodopa, L-Dopa).
2. La administración de sustancias que aumentan la actividad dopaminérgica al estimular a sus receptores (ropinirol, pramipexol, bromocriptina)
3. La inhibición de las enzimas que destruyen la dopamina como la catecol o metiltransferasa (COMT) con la entacapona, y a la monoamino oxidasa tipo B (MAOB) con la selegilina y la rasagilina

Existe además el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson que consiste en procedimientos ablativos y la Estimulación Cerebral Profunda [10].

La DBS es un tratamiento ideal para pacientes que presentan síntomas motores fluctuantes o efectos adversos a los medicamentos [11].

En 2006 [12] informó un aumento significativo de la calidad de vida de los pacientes tratados con DBS mejorando en un 71 % su funcionamiento motor frente a los tratados con terapia médica quienes mejoraron en un 27 % su función motora.

El primer paso en la terapia con DBS implica la colocación de un electrodo en el ganglio basal, el tálamo, u otra estructura subcordical. Este electrodo genera pulsos eléctricos de alta frecuencia en una región específica, lo que resulta en una mejora de los síntomas para

el paciente.

Recientemente se han llevado a cabo investigaciones que enlazan análisis científicos y modelos eléctricos de la DBS en humanos, donde se muestra que, tanto los beneficios terapéuticos de la DBS como los efectos secundarios que pueden generar los pacientes, están estrechamente ligados a la respuesta eléctrica de las neuronas pertenecientes a las estructuras cerebrales circundantes al electrodo implantado [13, 14]. Dichas respuestas eléctricas neuronales, llamadas Volumen de Tejido Activo VTA, afectan el sistema nervioso en su funcionamiento, y es por esto que es de vital importancia determinar qué zona del cerebro es activada eléctricamente debido a la DBS.

Existen metodologías que permiten cuantificar el campo eléctrico en regiones específicas del cerebro relacionando los parámetros de estimulación a la actividad neuronal [15, 1], lo que permite estimar los VTAs. El problema radica en las pocas de herramientas informáticas que faciliten a los neurocirujanos visualizar el VTA. Dicho problema se debe a que cada uno de estos para ser caracterizado requiere de un número variables que no hacen posible el desarrollo de un aplicativo que permita la captura de todos estos datos para la generación y visualización de los VTA. Por tanto, se hace necesario el desarrollo de un aplicativo informático que permita realizar la reducción de dimensionalidad de los VTAs utilizando un modelo lineal y otro no lineal de manera que los parámetros utilizados para caracterizarlos disminuya a dos, y que con estos sea posible realizar el proceso inverso para su reconstrucción y posterior visualización. Todo esto con el fin de que el neurocirujano pueda conocer el VTA generado por el electrodo estimulador implantado en pacientes con Parkinson, y así crear estrategias que permitan reducir la cantidad de efectos adversos generados por este en las estructuras anatómicas circundantes a la región de estimulación.

3 Planteamiento del Problema

Existen metodologías que permiten cuantificar el campo eléctrico en regiones específicas del cerebro relacionando los parámetros de estimulación a la actividad neuronal [15, 1], lo que permite estimar los VTAs. El problema radica en la necesidad que tienen los neurocirujanos de visualizar los diferentes posibles VTA para así, al elegir uno, poder calcular los parámetros de configuración del electrodo y obtener la estimulación en la zona objetivo.

Será posible desarrollar una herramienta informática que permita, a partir de dos dimensiones, realizar el proceso de reconstrucción y posterior visualización del VTA, para así facilitar a los neurocirujanos la selección de la región de estimulación en la DBS.

En este proyecto, nosotros proponemos la construcción de un aplicativo cuyo objetivo fundamental es facilitar a los neurocirujanos el proceso de selección del VTA mientras se desplaza en un espacio de dos dimensiones.

4 Marco Conceptual de Referencia

4.1. Análisis de Componentes Principales - PCA

El Análisis de Componentes Principales permite reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos. Esto se logra al transformar el conjunto de datos original en un nuevo conjunto de variables, las componentes principales (PC), que no están correlacionadas, y que se ordenan de modo que las primeras conservan la mayor parte de la variabilidad presente en todas las variables originales [16].

El objetivo de PCA es proyectar un conjunto de datos $\{x_n\}$, donde $n = 1, \dots, N$ y X_n es una variable Euclidiana de dimensión D sobre un espacio de dimensión $M < D$ donde se maximiza la varianza de los datos proyectados [17].

Considere la proyección sobre U definida por los vectores unitarios u_1, \dots, u_M tal que $u_i^t u_i = 1$ (Unitarios por conveniencia dado que solo interesa su dirección más no su magnitud, y los que en adelante llamaremos vectores propios). Cada punto x_n es proyectado en un valor escalar $U^t x_n$. La media de los datos proyectados es entonces $U^t \bar{X}$ donde \bar{X} está dada por:

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n \quad (4-1)$$

S , que es la matriz de covarianza, definida por:

$$S = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n - \bar{X})(x_n - \bar{X})^t \quad (4-2)$$

Y la varianza de los datos proyectados dada por:

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \{U^t x_n - U^t \bar{X}\}^2 = U^t S U \quad (4-3)$$

Luego, se maximiza la varianza proyectada $U^t S U$ con respecto a U evitando que $\|u_i\| \rightarrow \infty$ y bajo la restricción de normalización que dice que $u_i^t u_i = 1$. Para garantizar el cumplimiento

de la restricción se introducen multiplicadores de Lagrange denotados por λ , y se realiza la maximización de:

$$U^t S U + \lambda(1 - U^t U) \quad (4-4)$$

Dando como resultado:

$$\lambda = U^t S U \quad (4-5)$$

La varianza será máxima cuando establecemos que u_1 es igual al vector propio que tiene el valor propio más grande λ_1 . Este vector propio se conoce como el primer componente principal.

Finalmente, para proyectar los datos sobre los vectores propios utilizamos:

$$Y = U^t X \quad (4-6)$$

Para resumir, PCA implica evaluar \bar{X} y la matriz de covarianza S del conjunto de datos, para entonces encontrar los M vectores propios de S correspondientes a los M valores propios más grandes.

Algoritmo:

1. Centralizar la matriz X (4-1).
2. Obtener la matriz de covarianza (4-2).
3. Calcular la matriz de valores y vectores propios (4-5).
4. Ordenar de forma descendente la matriz de valores y vectores propios con respecto a los valores propios.
5. Proyectar los datos sobre los vectores propios (4-6).

4.2. Análisis de Componentes Principales con Kernel - KPCA

Considere un conjunto de datos X_n de observaciones, donde $n = 1, 2, \dots, N$, en un espacio D Dimensional. Se asume que el conjunto de datos está centralizado, de manera que $\sum_{n=1}^N \{X_n\} = 0$. El primer paso es expresar PCA de forma convencional, de tal forma que

los vectores de datos X_n , aparecen solo en forma de productos escalares $X_n^T X_m$. Si recordamos la matriz de covarianza:

$$Su_i = \lambda_i u_i \quad (4-7)$$

Donde u_i son los vectores propios, $i = 1, \dots, D$. Aquí la DxD matriz de covarianza de muestra S esta definida por:

$$S = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n x_n^T \quad (4-8)$$

y los vectores propios están normalizados de modo que $u_i^T u_i = 1$.

Ahora considere una transformación no lineal de $\phi(x)$ en un espacio futuro M-dimensional, dado que cada punto de datos X_n se proyecta de este modo sobre un punto $\phi(X_n)$. Ahora podemos realizar PCA Estándar en el espacio futuro, que implícitamente define un modelo no lineal de componentes principales en el espacio de datos original. Por ahora, asumimos que el conjunto de datos proyectado también tiene media cero $\sum_n \phi(X_n) = 0$. La covarianza de la muestra de la matriz MxM en el espacio de características viene dada por:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \phi(x_n) \phi(x_n)^T \quad (4-9)$$

Esta expresada en vectores propios, esta definida por:

$$Cv_i = \lambda_i v_i \quad (4-10)$$

$i = 1, \dots, M$ Nuestro objetivo es solucionar este problema de valores propios sin tener que trabajar explícitamente en el espacio futuro. Desde la definición de C , la ecuación de vectores propios nos indica que satisface V_i

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \phi(x_n) \{ \phi(x_n)^T v_i \} = \lambda_i v_i \quad (4-11)$$

Así podemos ver que (teniendo como restricción que $\lambda_i > 0$) el vector v_i , esta dado por una combinación lineal de $\phi(x_n)$ y se puede reescribir como:

$$v_i = \sum_{n=1}^N a_{in} \phi(x_n) \quad (4-12)$$

Sustituyendo la expresión anterior en la ecuación de vectores propios, tenemos:

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \phi(x_n) \phi(x_n)^T \sum_{m=1}^N a_{im} \phi(x_m) = \lambda_i \sum_{n=1}^N a_{in} \phi(x_n) \quad (4-13)$$

El paso clave ahora es expresar esto en términos de la función del kernel $k(x_n, x_m) = \phi(x_n)^T \phi(x_m)$, lo cual hacemos multiplicando ambos lados por $\phi(x_l)^T$ para dar:

$$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N k(x_l, x_n) \sum_{m=1}^m a_{im} k(x_n, x_m) = \lambda_i \sum_{n=1}^N a_{in} k(x_l, x_n) \quad (4-14)$$

Esto puede ser escrito en notación de matrices como:

$$K^2 a_i = \lambda_i N K a_i \quad (4-15)$$

Donde a_i es un vector columna N -dimensional con elementos a_{ni} para $n = 1, \dots, N$. Nosotros podemos encontrar solución para a_i solucionando el siguiente problema de valores propios

$$K a_i = \lambda_i N a_i \quad (4-16)$$

En el que hemos eliminado un factor de K de ambos lados de 4-15. Note que la solución de 4-15 y 4-16 difieren solo por los vectores propios de K que tienen valores propios cero, que no afectan la proyección de los componentes principales.

La condición de normalización para los coeficientes a_i se obtiene al exigir que los vectores propios en el espacio futuro se normalicen. Usando 4-12 y 4-16, nosotros tenemos:

$$1 = v_i^T v_i = \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^N a_{in} a_{im} \phi(x_n)^T \phi(x_m) = a_i^T K a_i = \lambda_i N a_i^T a_i \quad (4-17)$$

Tenemos solucionado el problema de vectores propios, el resultado de la proyección de componentes principales también se puede convertir en términos de la función del kernel para que, usando 4-12 la proyección de un punto x en un vector propio i esta dada por:

$$y_i(x) = \phi(x)^T v_i = \sum_{n=1}^N a_{in} \phi(x)^T \phi(x_n) = \sum_{n=1}^N a_{in} K(x, x_n) \quad (4-18)$$

Y así se expresa nuevamente en términos de la función del kernel.

En el espacio D -dimensional original x , hay vectores propios D ortogonales y por lo tanto

podemos encontrar las más importante D componentes principales lineales. La dimensionalidad M del espacio futuro, sin embargo, puede ser mucho más grande que D (incluso infinita), y por lo tanto, podemos encontrar un conjunto de componentes principales no lineales que pueden exceder de D . Note, sin embargo, que el número de valores propios distintos de cero no puede exceder el número N de puntos de datos, porque (incluso si $M > N$) la matriz de covarianza en el espacio futuro tiene rango como máximo igual a N . Esto se refleja en el hecho de que kernel PCA implica la expansión de los vectores propios de la matriz K de x .

Hasta ahora hemos asumido que el conjunto de datos proyectados por $\phi(x_n)$ tiene media cero, que en general no es el caso. No podemos simplemente calcular y luego restar de la media, ya que deseamos evitar trabajar directamente en el espacio de funciones, y nuevamente, formulamos el algoritmo puramente en términos de la función kernel. Los puntos de datos proyectados después de la centralización, denotados $\tilde{\phi}(x_n)$, están dados por:

$$\tilde{\phi}(x_n) = \phi(x_n) - \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N \phi(x_l) \quad (4-19)$$

Y los elementos correspondientes a la matrix de Gram estan dados por:

$$\begin{aligned} \tilde{K}_{nm} &= \tilde{\phi}(x_n)^T \phi(x_m) \\ &= \phi(x_n)^T \phi(x_m) - \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N \phi(x_n)^T \phi(x_l) \\ &\quad - \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N \phi(x_l)^T \phi(x_m) + \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{l=1}^N \phi(x_j)^T \phi(x_l) \\ &= k(x_n, x_m) - \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N k(x_l, x_m) \\ &\quad - \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N k(x_n, x_l) + \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{l=1}^N k(x_j, x_l) \end{aligned} \quad (4-20)$$

Esto puede ser expresado en notación de matrices como:

$$\tilde{K} = K - 1_N K - K 1_N + 1_N K 1_N \quad (4-21)$$

Donde 1_N denota la matriz $N \times N$ en el que cada elemento toma el valor $1/N$. Entonces nosotros podemos evaluar \tilde{K} usando únicamente la función kernel y entonces usamos \tilde{K} para determinar los valores propios y vectores propios [17].

Algoritmo:

1. Construir la matriz K del kernel a partir del conjunto de datos de entrenamiento x_i .
2. Calcular la matriz de Gram \tilde{K} (4-2).
3. Calcular los vectores a_i sustituyendo K con \tilde{K}
4. Calcular KPCA

4.3. Locally Linear Embedding - LLE

Locally Linear Embedding [18], es un algoritmo de aprendizaje no supervisado que preserva la geometría local del espacio de datos de alta dimensión al realizar un mapeo de los datos a un subespacio de baja dimensión.

Considere conjunto de datos $\{x_n\}$, donde $n = 1, \dots, N$ y X_n es una variable Euclidiana de dimensión D . Se asume que los datos viven en una variedad no lineal, adecuadamente muestreada, donde cada dato y sus respectivos k -vecinos más cercanos se encuentran ubicados sobre una región lineal de la variedad. De esta manera, los puntos del espacio de alta dimensión pueden ser aproximados como combinaciones lineales ponderadas de sus vecinos más cercanos y posteriormente mapeados a un espacio de dimensión M donde $M < D$ y donde se conserva la geometría local de los datos.

Algoritmo:

1. Calcular los k vecinos más cercanos de x_i empleando distancia Euclídea
2. Determinar los pesos de reconstrucción W que minimicen:

$$\varepsilon(W) = \sum_{i=1}^N \left\| x_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} x_j \right\|^2 \text{ sujeto a } \begin{cases} w_{ij} = 0 & \text{Si } x_j \text{ no es vecino de } x_i \\ w_{ij} = 1 \end{cases} \quad (4-22)$$

3. Calcular los vectores de salida y_i mejor reconstruidos por los pesos w_{ij} tal que minimicen:

$$\phi(Y) = \sum_{i=1}^N \left\| y_i - \sum_{j=1}^N w_{ij} y_j \right\|^2 \text{ sujeto a } \begin{cases} \sum_{i=1}^N y_i = 0 \\ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i y_i^t = I_{M \times M} \end{cases} \quad (4-23)$$

Donde $Y_{N \times M}$ es la matriz de datos mapeados al espacio de baja dimensión

4.4. Isometric Feature Mapping - Isomap

Isometric Feature Mapping es una técnica no lineal de reducción de dimensionalidad basada en Escalado Multidimensional MDS clásico, que busca capturar la geometría intrínseca de los datos, tomando la distancia geodésica entre pares de datos. El objetivo es estimar la distancia geodésica entre puntos lejanos, dadas solo las distancias del espacio de entrada, teniendo en cuenta que para los puntos vecinos, la distancia del espacio de entrada proporciona una buena aproximación a la distancia geodésica, y para puntos lejanos, la distancia geodésica se puede aproximar sumando una secuencia de “saltos cortos” entre los puntos vecinos [19].

Algoritmo:

1. Construir un gráfico de vecindad. Se define el gráfico G sobre todos los puntos de datos conectando i y j si la distancia $d_x(i, j)$ es más cercana que ϵ (ϵ -Isomap), o si i es uno de los K vecinos de j . Se establecen longitudes de borde iguales a $d_x(i, j)$
2. Calcular los caminos más cortos. Se inicializa $d_G(i, j) = d_x(i, j)$ si i, j son enlazadas por un borde, en cualquier otro caso $d_G(i, j) = \infty$. Luego, para cada valor de $K = 1, 2, \dots, N$ se reemplazan todas las entradas de la matriz de distancias $d_G(i, j)$ por $\min\{d_G(i, j), d_G(i, k) + d_G(k, j)\}$. Obteniendo las distancias más cortas entre todos los pares de puntos en G
3. Construir la matriz D-Dimensional embebida. Sea λ_p el p -ésimo valor propio (en orden decreciente) de la matriz $\tau(D_G)$ (Donde τ está definido por $\tau(D) = -HSH/2$, siendo S la matriz de distancias cuadradas $\{S_{ij} = D_{ij}^2\}$, y H es la matriz centrada $\{H_{ij} = \delta_{ij} - 1/N\}$), y v_p^i es la i -ésima componente del p -ésimo vector propio. Luego, se establece la p -ésima componente del vector de coordenadas d -dimensionales y_i igual a $\sqrt{\lambda_p} v_p^i$

4.5. Gaussian Process Latent Variable Models - GPLVM

GPLVM es un método flexible de modelamiento bayesiano no paramétrico, que ha sido sumamente estudiado y aplicado en la Reconstrucción de imágenes y el Reconocimiento de expresiones faciales, entre otros.

GPLVM fue propuesto inicialmente como un método de reducción de datos de alta dimensionalidad. El objetivo principal es obtener una matriz de datos $X^{N \times Q}$ que represente al conjunto de datos $Y \in R^{N \times D}$, donde N y D son el número y dimensionalidad de las muestras de entrenamiento, respectivamente [20].

Algoritmo [21]: Algoritmo para modelar con GPLVM, Requiere Un tamaño d para el conjunto activo y El numero de iteraciones T

1. Inicializar X mediante PCA
2. Para T iteraciones realice:
 - a) Seleccionar un nuevo conjunto activo usando el algoritmo IVM (Informative Vector Machine) [22]
 - b) Optimice $p(Y_I) = (1/(2\pi)^{D/2}|K_{I,I}|^{1/2})exp((-1/2)Y_I^T K_{I,I}^{-1}Y_I)$ con respecto a los parámetros de K usando Escala Conjugada de Gradientes
 - c) Seleccionar un nuevo conjunto activo
 - d) Para cada punto que no esta en el conjunto activo j , realice:
 - 1) Optimice $p(y_j|x_j, \alpha, \beta, \gamma) = N(y_j|f_j, \sigma_j^2 I)$ con respecto a x_j usando Escala Conjugada de Gradientes
 - e) Fin del para
3. Fin del para

4.6. Probabilistic PCA - PPCA

PPCA es un modelo de variable latente en el que se encuentra la solución de máxima verosimilitud para los parámetros mediante la resolución del problema de valores propios en la matriz de covarianza de los datos.

Algoritmo:

1. Se asume que se tiene un conjunto D-Dimensional centrado de datos $Y = [y_1, \dots, y_N]^T$.
2. Se denota la variable latente q-dimensional asociada con cada punto de datos por x_n . La relación entre la variable latente y el punto de datos el lineal con ruido agregado: $y_n = Wx_n + \eta_n$, donde la matriz $W \in R^{D \times q}$ que especifica la relación lineal entre el espacio latente, el espacio de datos y el valor del ruido, $\eta_n \in R^{D \times 1}$, se toma como una muestra independiente de una distribución gaussiana esférica con media cero y covarianza $\beta^{-1}I$,

$$p(\eta_n) = N(\eta_n|0, \beta^{-1}I)$$
3. La probabilidad para los puntos de datos puede ser escrita como:

$$p(y_n|x_n, W, \beta) = N(y_n|Wx_n, \beta^{-1}I) \quad (4-24)$$

Se obtiene la probabilidad marginal integrando sobre las variables latentes,

$$p(y_n|W, \beta) = \int p(y_n|x_n, W, \beta)p(x_n)dx_n \quad (4-25)$$

4. Se especifica una distribución previa sobre x_n . Para PPCA es apropiada una distribución Gaussiana con media cero y covarianza uno.

$$p(x_n) = N(x_n|0, I)$$

5. La probabilidad marginal para cada punto de datos es obtenida automáticamente como:

$$p(y_n|W, \beta) = N(y_n|0, WW^T + \beta^{-1}I)$$

6. Aprovechando la independencia de los puntos de datos, la probabilidad del conjunto completo de datos es conseguido por:

$$p(Y|W, \beta) = \prod_{n=1}^N p(y_n|W, \beta) \quad (4-26)$$

Esta solución se logra cuando la matriz W abarca el subespacio principal de los datos [23].

4.7. Positive Matching Index - PMI

PMI es una medida de similitud entre listas de atributos que cumple los requisitos teóricos de Tulloss para los coeficientes de similitud, es fácil de calcular y tiene un significado intrínseco expresable en un lenguaje natural. El PMI está limitado entre 0 y 1 y representa la proporción media de coincidencias positivas en relación con el tamaño de las listas de atributos, variando esta cardinalidad continuamente de la lista más pequeña a la más grande. PMI se comporta correctamente cuando los índices alternativos fallan o solo se aproximan a las propiedades deseables para un índice de similitud [24].

Las características básicas para obtener la asociación entre objetos basado en datos de presencia-ausencia se presentan en la siguiente tabla de contingencia:

Tabla 4-1: PMI - Características básicas para obtener la asociación entre objetos basado en datos de presencia-ausencia

		Item 2	
		Presencia	Ausencia
Item 1	Presencia	a	b
	Ausencia	c	d

El parámetro a representa el número de entradas comunes entre listas (número de coincidencias positivas). Los parámetros b y c cuentan las características registradas para uno de los dos elementos en comparación. Finalmente, el parámetro d representa la cantidad de

descriptores que no aparecen en ninguna de las listas. PMI descarta el parámetro d puesto que su interés se basa en la concordancia de atributos positivos.

PMI también busca recuperar la relación entre el parámetro a y los tamaños de las listas consideradas. Cuando las dos listas tienen el mismo tamaño, se propone que PMI debe ser respaldado por la siguiente ecuación:

$$PMI_{b=c} = \frac{a}{a+b} = \frac{a}{a+c} \quad (4-27)$$

Sin embargo, cuando las listas tienen un tamaño desigual ($b \neq c$), se pueden considerar al menos dos proporciones posibles. El primero se relaciona con el tamaño de la lista más pequeña, mientras que la segunda proporción se encuentra entre a y el tamaño de la lista más grande. PMI propone calcular el promedio de las proporciones de coincidencias positivas contra todos los valores contenidos entre las cardinalidades de las listas más pequeñas y más grandes. Luego, se reúne el valor medio de $f(x) = \frac{a}{x}$, siendo x un número real del intervalo cerrado $[(a + \min(b, c)), (a + \max(b, c))]$. Dicha función es una función racional continua en el intervalo especificado, y el valor medio se puede obtener a través de la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} PMI_{b \neq c} &= \frac{1}{(a + \max(b, c)) - (a + \min(b, c))} \int_{a+\min(b,c)}^{a+\max(b,c)} \frac{a}{x} dx \\ &= \frac{a}{|b-c|} \ln x \Big|_{a+\min(b,c)}^{a+\max(b,c)} \\ &= \frac{a}{|b-c|} \ln \left(\frac{a + \max(b, c)}{a + \min(b, c)} \right) \end{aligned} \quad (4-28)$$

4.8. Pre-Image Problem

KPCA es una técnica de reducción de dimensionalidad que usa Kernel, este es una generalización no lineal, del algoritmo lineal PCA; para KPCA los datos pasan del espacio de entrada al espacio de características, la asignación inversa del espacio de características al espacio de entrada (el problema de la pre-imagen) también es importante, estas proyecciones que están en el espacio no lineal de características deben ser asignadas de nuevo al espacio de entrada. Sin embargo, la pre-imagen exacta por lo general no existe y por lo tanto solo se puede tener una solución aproximada.

Pero incluso esto no es trivial, ya que la dimensionalidad del espacio de características puede ser infinita. Se debe manejar como un problema de optimización no lineal para determinadas elecciones de kernel, o puede resolverse mediante el método de iteración de punto fijo. Sin embargo, como en cualquier problema de optimización no lineal, uno puede quedar atrapado en

un mínimo local y, por lo tanto, la imagen previa obtenida es sensible a la conjetura inicial [8].

A continuación se da una solución para encontrar la pre-imagen en KPCA:

Como $P\varphi(x)$ esta en el espacio futuro, nosotros queremos encontrar la pre-imagen de \tilde{X} , la pre-imagen exacta no existe, por lo tanto únicamente podemos encontrar \tilde{X} donde $\varphi(\tilde{X}) \simeq P\varphi(x)$, este problema se puede abordar como una minimización de distancias cuadradas entre $\varphi(\tilde{X})$ y $P\varphi(x)$:

$$\| \varphi(\tilde{X}) - P\varphi(x) \|^2 = \| \varphi(\tilde{X}) \|^2 - 2P\varphi(x)' \varphi(\tilde{X}) + \Omega \quad (4-29)$$

Donde Ω tiene los términos independientes de \tilde{X} . Este es un problema de optimización y puede ser que quede atrapado en un mínimo local de \tilde{X} .

Para algunos Kernel en particular como el Gaussiano de la forma $k(x, y) = \exp(\|x - y\|^2 / c)$, esta optimización no lineal puede solucionarse por el método interactivo de punto fijo. al establecer la derivada de (4-29) en cero, se obtiene la siguiente formula de interacción:

$$\tilde{X}_{t+1} = \frac{\sum_{i=1}^N \tilde{\gamma}_i \exp(-\| \tilde{X}_t - X_i \|^2 / c) X_i}{\sum_{i=1}^N \tilde{\gamma}_i \exp(-\| \tilde{X}_t - X_i \|^2 / c)} \quad (4-30)$$

Donde $\gamma_i = \sum_{k=1}^K \beta_k \alpha_{ki}$ y $\tilde{\gamma}_i = \gamma_i + \frac{1}{N}(1 - \sum_{j=1}^N \gamma_j)$.

5 Hipótesis de Solución

Utilizando como base las técnicas de reducción de dimensionalidad, el desarrollo un aplicativo para la visualización de Volúmenes de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda, permitirá a los neurocirujanos el proceso de selección del VTA mientras se desplaza en un espacio de dos dimensiones.

6 Objetivos

6.1. Objetivo general

Desarrollar un aplicativo para la visualización del volumen de tejido activo en estimulación cerebral profunda empleando un modelo no lineal de reducción de dimensionalidad.

6.2. Objetivos específicos

- Implementar procedimientos de reducción de dimensionalidad del volumen de tejido activo, empleado técnicas de análisis de componentes lineales y no lineales.
- Resolver el problema de la pre-imagen en métodos de reducción de dimensionalidad para la visualización de un volumen de tejido activo, a partir de su representación de baja dimensionalidad.
- Desarrollar un aplicativo que le permita al usuario visualizar el volumen de tejido activo, a partir de la manipulación del espacio de baja dimensionalidad

7 Reconstrucción de VTAs Utilizando PCA

7.1. Metodología

El proyecto fue desarrollado utilizando dos bases de datos de modelos de VTAs obtenidos mediante una metodología de simulación basada en tensores de difusión en resonancia magnética (MRI) y modelos de elementos finitos para la detección del volumen de tejido activo en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (DBS) [15]: Una generada simulando condiciones ideales de conductividad en el cerebro (Isotrópica), la cual cuenta con 1000 VTAs de 8112 características cada uno; y otra (anisotrópica) obtenida teniendo en cuenta que la conductividad del cerebro varía en cada zona, también de 1000 VTAs pero con 174048 características. Donde dichas características representan la propagación espacial de la activación en respuesta al estímulo en varias direcciones alrededor del electrodo[25].

En este capítulo se experimenta utilizando dos técnicas de validación: Leave-One-Out Cross-Validation y K-Fold Cross-Validation [26].

Primero, utilizando Leave-One-Out Cross-Validation sobre cada una de las bases de datos, se lleva a cabo el siguiente proceso:

- Reducción de dimensionalidad sobre VTAs usando PCA de las dimensiones 2 a 100.
- Reconstrucción de VTAs también con PCA en cada una de las dimensiones.
- Cálculo del error de reconstrucción de cada VTA utilizando PMI.
- Cálculo del error promedio de reconstrucción de cada VTA obtenido en cada dimensión.

Segundo, utilizando K-Fold Cross-Validation sobre la base de datos Anisotrópica, Se extraen los VTAs con mas de 100 puntos activos, se seleccionan subconjuntos de 50 muestras como datos de prueba ($k=50$) y se valida el siguiente proceso en 10 oportunidades:

- Reducción de dimensionalidad sobre VTAs usando PCA de las dimensiones 2 a 100.
- Reconstrucción de VTAs también con PCA en cada una de las dimensiones.

- Cálculo del error de reconstrucción de cada VTA utilizando PMI.
- Cálculo del error promedio obtenido en la reconstrucción de cada una de los VTAs.
- Cálculo del error promedio de reconstrucción de cada VTA obtenido en cada dimensión por validación.

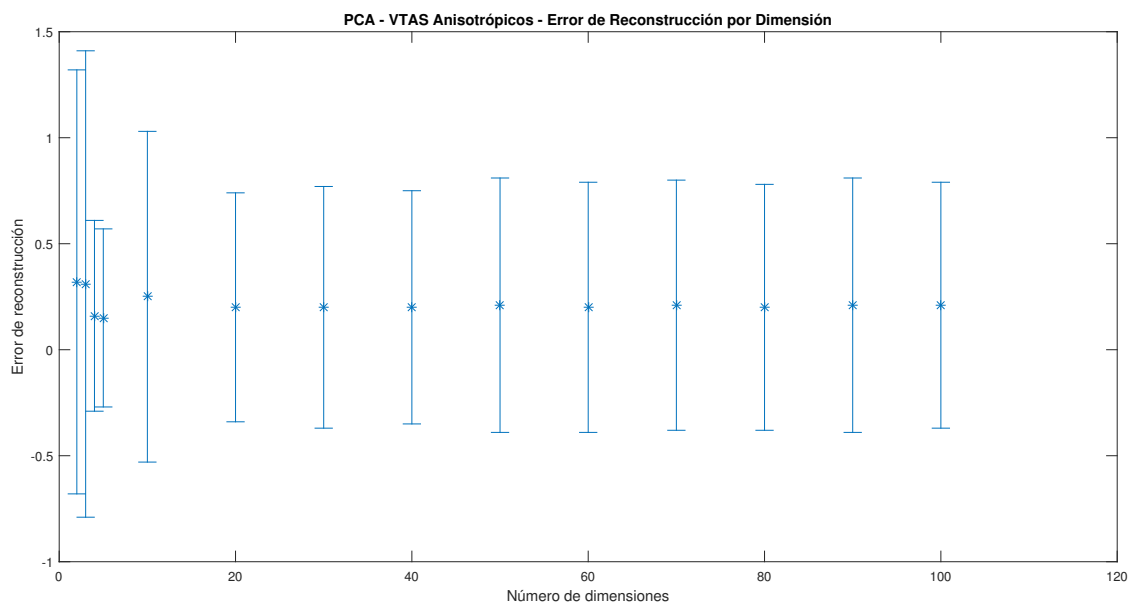
Y tercero, utilizando K-Fold Cross-Validation sobre toda la base de datos Isotrópica, se repite el proceso anterior con subconjuntos de 200 muestras como datos de prueba ($k=200$).

7.2. Experimentos

En primera instancia, se realiza el proceso utilizando PCA sobre ambas base de datos usando dos tipos de validación, Leave-One-Out Cross-Validation y K-Fold Cross-Validation.

Se inicia con la validación Leave-One-Out Cross-Validation sobre la base de datos anisotrópica donde el comportamiento es expresado en la Figura 7-1 y la Tabla 7-1.

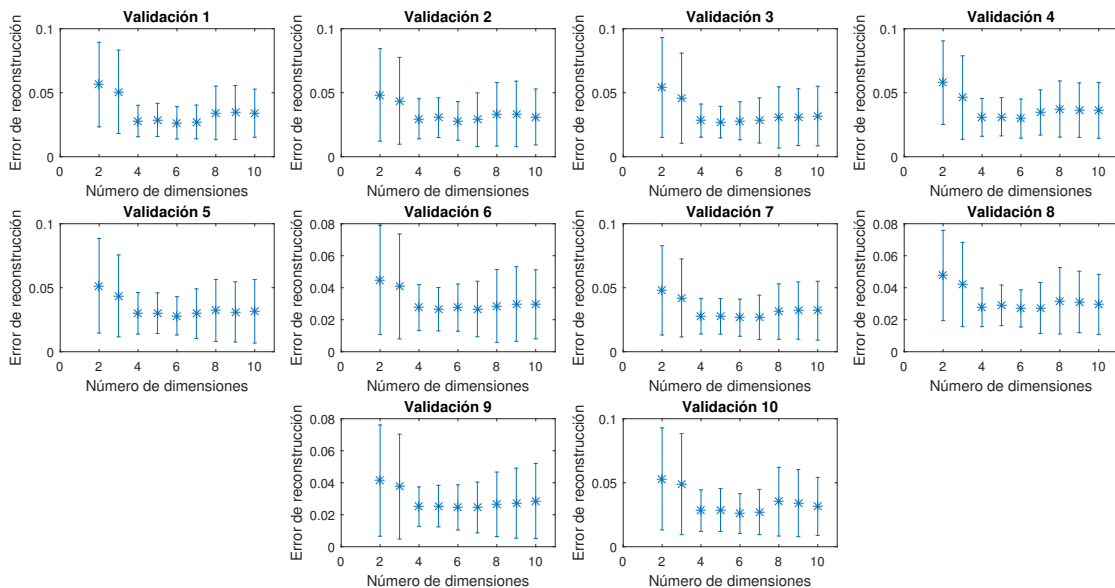
Figura 7-1: PCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión



DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 8	0,03	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
ERROR	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 9	0,04	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
ERROR	0,05	0,05	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 10	0,04	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Gráficamente se puede observar el comportamiento en cada dimensión, iniciando por las primeras 10 como lo muestra la Figura 7-2 y con un panorama mas amplio como lo hace la Figura 7-3.

Figura 7-2: PCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10



DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR	0,14	0,07	0,06	0,07	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 4	0,22	0,10	0,08	0,11	0,14	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
ERROR	0,19	0,09	0,08	0,09	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 5	0,36	0,17	0,13	0,17	0,22	0,21	0,20	0,21	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
ERROR	0,17	0,09	0,07	0,09	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 6	0,33	0,16	0,12	0,17	0,22	0,20	0,20	0,20	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
ERROR	0,16	0,08	0,07	0,08	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 7	0,29	0,13	0,11	0,14	0,19	0,18	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
ERROR	0,17	0,09	0,07	0,08	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 8	0,31	0,15	0,11	0,14	0,19	0,17	0,17	0,19	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
ERROR	0,15	0,08	0,07	0,08	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 9	0,25	0,12	0,11	0,13	0,19	0,19	0,17	0,16	0,17	0,17	0,16	0,16	0,17	0,16
ERROR	0,16	0,08	0,07	0,08	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 10	0,33	0,15	0,14	0,17	0,22	0,20	0,19	0,20	0,19	0,20	0,19	0,20	0,20	0,19

Gráficamente se puede observar el comportamiento en cada dimensión, iniciando por las primeras 10 como lo muestra la Figura 7-4 y con un panorama mas amplio como lo hace la Figura 7-5.

Figura 7-4: PCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10

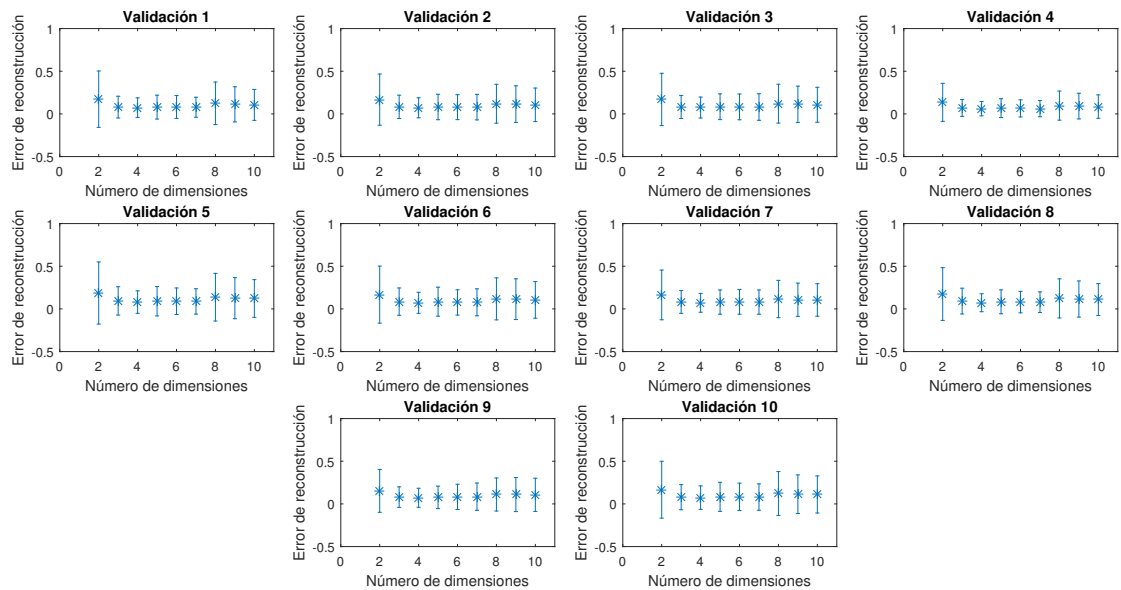
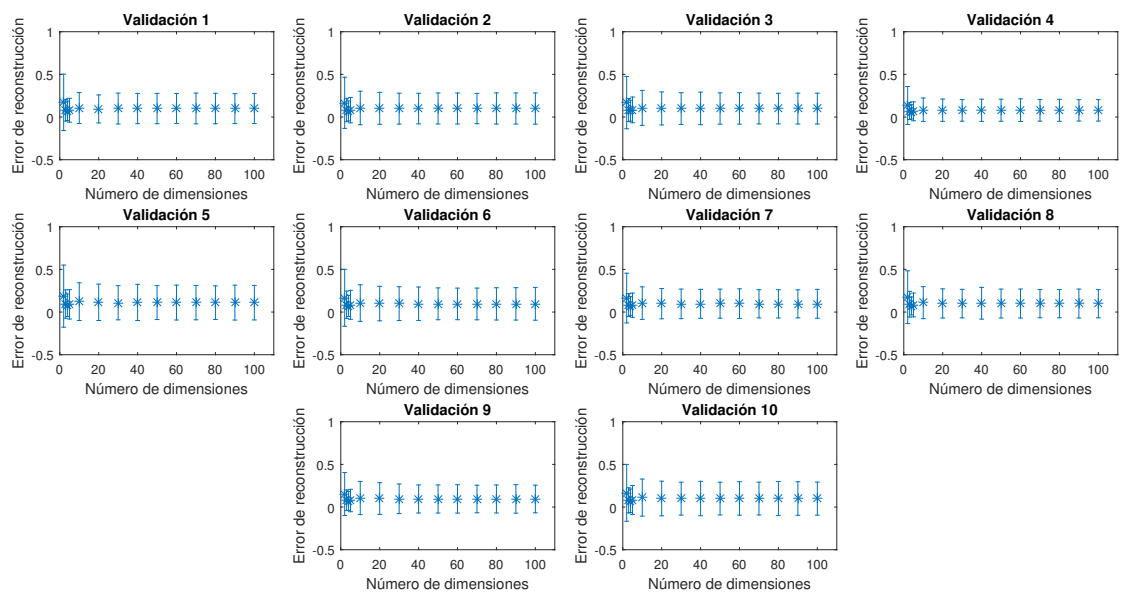


Figura 7-5: PCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión



7.3. Discusión y Conclusiones

- La Figura 7-1, y la Tabla 7-1, muestran que el proceso de reducción de dimensionalidad y posterior reconstrucción con PCA no es efectivo sobre los datos anisotrópicos, puesto que para el número de dimensiones necesarias para la representación (dos o tres dimensiones) el error sobrepasa en gran medida el 10%. Además, es evidente el sobre-entrenamiento al usar 999 VTAs para el entrenamiento del sistema, ya que es posible observar que la desviación estándar llega a sobrepasar el error promedio. Y sumado a esto, existen VTAs que el sistema no alcanza a reconstruir debido a la poca cantidad de puntos activos aumentando el error.
- Las Figuras 7-2, 7-3 y La Tabla 7-2 evidencian una reducción significativa del error de reconstrucción obteniendo valores de menos del 6%, trabajando con la base de datos anisotrópica y al entrenar el sistema con 458 VTAs (VTAs con al menos 100 puntos activos).
- La Tabla 7-3 y las Figuras 7-4 y 7-5 muestran que el proceso no es efectivo cuando se trabaja con bases de datos isotrópicas dado que el error de reconstrucción supera el 10% en la mayoría de los casos y además, se evidencia un sobre-entrenamiento cuando observamos que la desviación estándar esa por encima del error promedio.

8 Reconstrucción de VTAs Utilizando KPCA

8.1. Metodología

En este capítulo se experimenta con el método de reducción de dimensionalidad KPCA, reconstruyendo los datos resolviendo el problema de las pre-imágenes y validado utilizando dos técnicas de validación: Leave-One-Out Cross-Validation y K-Fold Cross-Validation, sobre las bases de datos Anisotrópica e Isotrópica descritas en el capítulo anterior.

Primero, utilizando Leave-One-Out Cross-Validation sobre cada una de las bases de datos, se lleva a cabo el siguiente proceso:

- Reducción de dimensionalidad sobre VTAs usando KPCA de las dimensiones 2 a 100.
- Reconstrucción de VTAs usando el método de Pre-Imágenes por punto fijo en cada una de las dimensiones.
- Cálculo del error de reconstrucción de cada VTA utilizando PMI.
- Cálculo del error promedio de reconstrucción de cada VTA obtenido en cada dimensión.

Segundo, utilizando K-Fold Cross-Validation sobre la base de datos Anisotrópica, Se extraen los VTAs con mas de 100 puntos activos, se seleccionan subconjuntos de 50 muestras como datos de prueba ($k=50$) y se valida el siguiente proceso en 10 oportunidades:

- Reducción de dimensionalidad sobre VTAs usando KPCA de las dimensiones 2 a 100.
- Reconstrucción de VTAs usando Pre-Imágenes para KPCA en cada una de las dimensiones.
- Cálculo del error de reconstrucción de cada VTA utilizando PMI.
- Cálculo del error promedio obtenido en la reconstrucción de cada uno de los VTAs.

- Cálculo del error promedio de reconstrucción de cada VTA obtenido en cada dimensión por validación.

Y tercero, utilizando K-Fold Cross-Validation sobre toda la base de datos Isotrópica, se repite el proceso anterior con subconjuntos de 200 muestras como datos de prueba ($k=200$).

8.2. Experimentos

Se inicia con la validación Leave-One-Out Cross-Validation sobre la base de datos anisotrópica y el comportamiento es expresado en la Figura 8-1 y la Tabla 8-1.

Figura 8-1: KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión

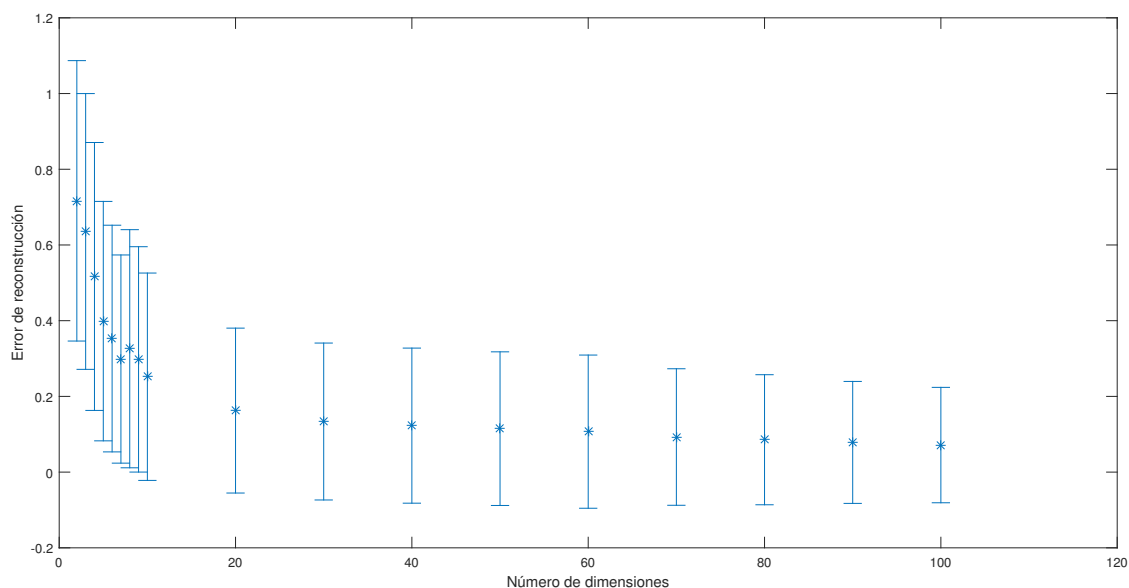
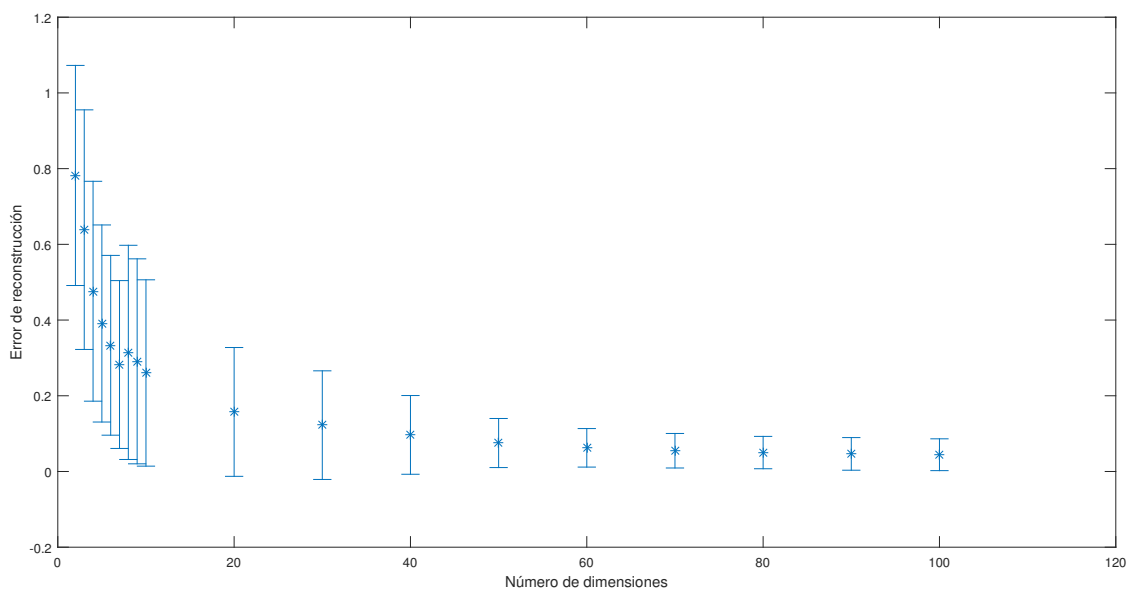


Tabla 8-1: KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión

DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR PROMEDIO	0,72	0,64	0,52	0,40	0,25	0,16	0,13	0,12	0,11	0,11	0,09	0,09	0,08	0,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,37	0,36	0,35	0,32	0,27	0,22	0,21	0,20	0,20	0,20	0,18	0,17	0,16	0,15

Se repite el proceso usando la base de datos isotrópica y los resultados se reflejan en la Figura 8-2 y la Tabla 8-2.

Figura 8-2: KPCA - VTAS Isotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión**Tabla 8-2:** KPCA - VTAS Isotrópicos - Error de Reconstrucción por Dimensión

DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR PROMEDIO	0,78	0,64	0,48	0,39	0,26	0,16	0,12	0,10	0,08	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,29	0,32	0,29	0,26	0,25	0,17	0,14	0,10	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04

Luego de realizar la validación Leave-One-Out Cross-Validation se realiza el proceso con ambas bases de datos utilizando K-Fold Cross-Validation.

Primero, tomando la base de datos anisotrópica, se utilizan subconjuntos de 50 muestras como datos de prueba ($k=50$) y adicional a esto, se descartan los VTAs con menos de 100 puntos activos, dando como resultado una base de datos de 458 registros.

Lo anterior, es validado 10 veces, donde se entrena el sistema con un conjunto de 408 muestras, se reconstruyen los 50 VTAs restantes y se obtiene el error.

Posteriormente se promedia el error por dimensión en cada validación. Los resultados se expresan en la Tabla **8-3**.

Tabla 8-3: KPCA - VTAS Anisotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación

DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR	0,63	0,38	0,29	0,26	0,15	0,09	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 1	0,29	0,18	0,12	0,13	0,10	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
ERROR	0,60	0,37	0,31	0,29	0,14	0,10	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 2	0,32	0,16	0,13	0,15	0,10	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,64	0,42	0,34	0,28	0,13	0,10	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 3	0,28	0,23	0,16	0,13	0,10	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,55	0,43	0,29	0,22	0,16	0,08	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 4	0,29	0,24	0,13	0,11	0,09	0,06	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ERROR	0,64	0,44	0,32	0,28	0,18	0,11	0,09	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 5	0,27	0,25	0,14	0,13	0,1	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
ERROR	0,53	0,42	0,32	0,26	0,15	0,10	0,09	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 6	0,28	0,22	0,13	0,14	0,09	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,66	0,44	0,32	0,28	0,13	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 7	0,31	0,22	0,12	0,11	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
ERROR	0,64	0,44	0,32	0,29	0,16	0,1	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 8	0,26	0,24	0,16	0,17	0,09	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ERROR	0,73	0,51	0,34	0,28	0,17	0,11	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 9	0,29	0,25	0,16	0,16	0,12	0,06	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ERROR	0,63	0,42	0,30	0,25	0,15	0,09	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 10	0,26	0,23	0,13	0,1	0,09	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Gráficamente se puede observar el comportamiento en cada dimensión, iniciando por las primeras 10 como lo muestra la Figura 8-3 y con un panorama mas amplio como lo hace la Figura 8-4.

Figura 8-3: KPCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10

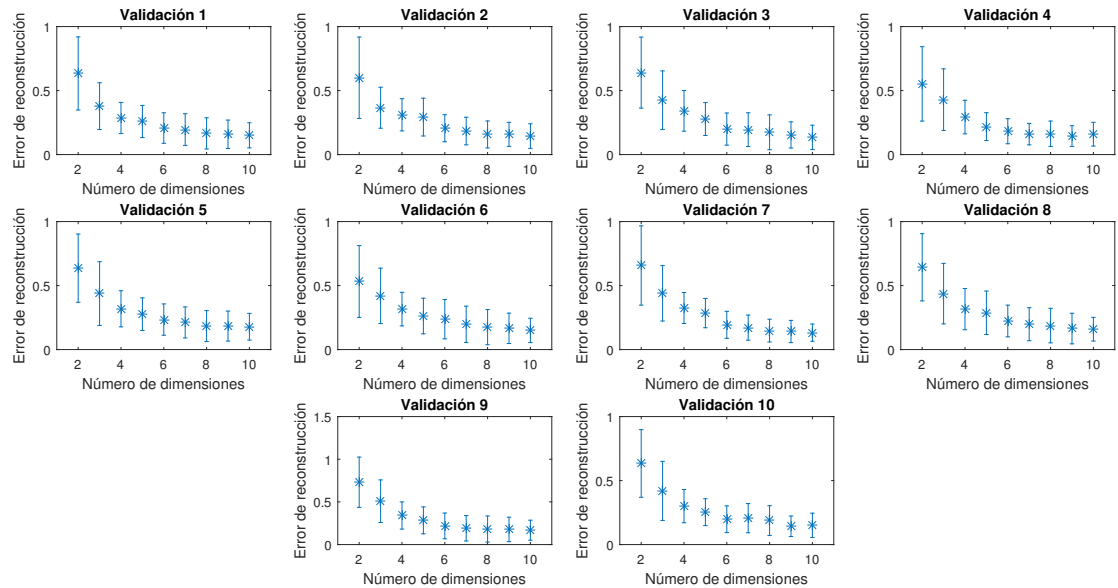
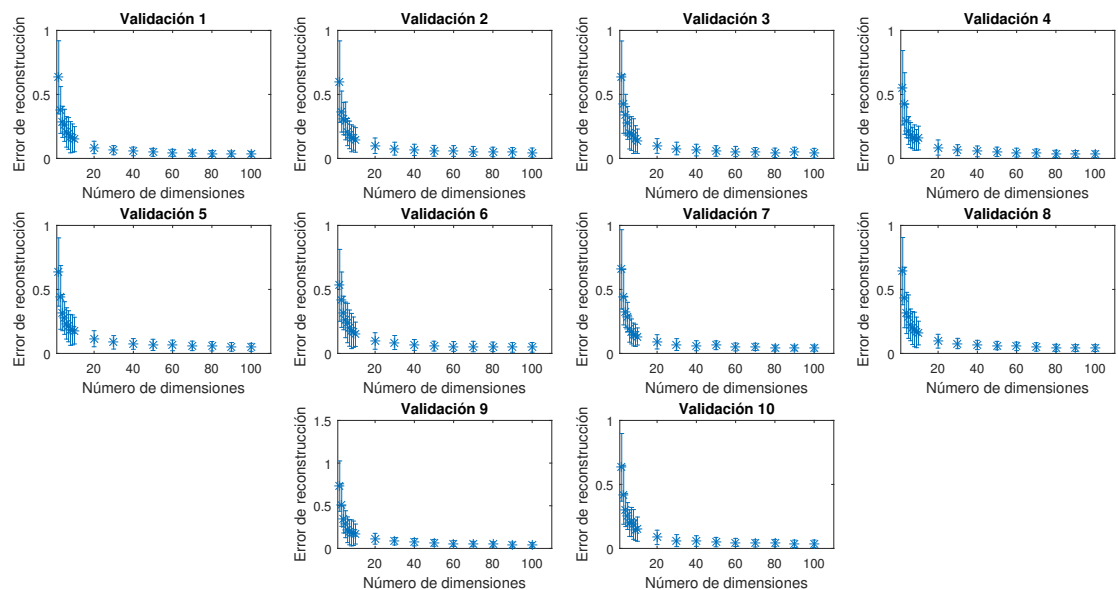


Figura 8-4: KPCA - VTAS Anisotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión



Pasando a la base de datos isotrópica, se utilizan subconjuntos de 200 muestras como datos

de prueba (k=200).

Este proceso se valida 10 veces, donde se entrena el sistema con un conjunto de 800 muestras, se reconstruyen los 200 VTAs restantes y se obtiene el error.

Posteriormente se promedia el error por dimensión en cada validación. Los resultados se expresan en la Tabla 8-4.

Tabla 8-4: KPCA - VTAS Isotrópicos - Error Promedio de Reconstrucción por Dimensión y Validación

DIMENSIÓN	2	3	4	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ERROR	0,78	0,62	0,47	0,39	0,28	0,17	0,13	0,1	0,08	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 1	0,3	0,31	0,27	0,26	0,26	0,19	0,15	0,09	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05
ERROR	0,81	0,66	0,49	0,41	0,26	0,15	0,12	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 2	0,27	0,31	0,29	0,27	0,23	0,12	0,1	0,07	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,75	0,65	0,48	0,38	0,27	0,16	0,12	0,1	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 3	0,3	0,31	0,28	0,25	0,25	0,14	0,12	0,11	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,82	0,67	0,51	0,44	0,3	0,17	0,14	0,11	0,08	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 4	0,28	0,32	0,3	0,29	0,28	0,18	0,17	0,14	0,07	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,73	0,62	0,46	0,38	0,25	0,15	0,13	0,1	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 5	0,32	0,31	0,29	0,26	0,25	0,18	0,16	0,12	0,08	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05
ERROR	0,82	0,66	0,48	0,4	0,27	0,16	0,12	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 6	0,28	0,33	0,3	0,26	0,24	0,16	0,12	0,08	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
ERROR	0,77	0,63	0,49	0,39	0,27	0,15	0,13	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 7	0,29	0,32	0,29	0,27	0,25	0,15	0,13	0,09	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
ERROR	0,8	0,67	0,49	0,43	0,29	0,17	0,13	0,11	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 8	0,29	0,32	0,31	0,28	0,28	0,2	0,16	0,12	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05
ERROR	0,75	0,62	0,47	0,39	0,25	0,14	0,11	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 9	0,3	0,31	0,28	0,25	0,24	0,15	0,12	0,1	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
ERROR	0,77	0,62	0,47	0,38	0,26	0,15	0,12	0,09	0,08	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04
PROMEDIO	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
VALIDACIÓN 10	0,3	0,31	0,28	0,25	0,24	0,17	0,14	0,07	0,06	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04

Gráficamente se puede observar el comportamiento en cada dimensión, iniciando por las primeras 10 como lo muestra la Figura 8-5 y con un panorama mas amplio como lo hace la Figura 8-6.

Figura 8-5: KPCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación - Dimensiones 2 - 10

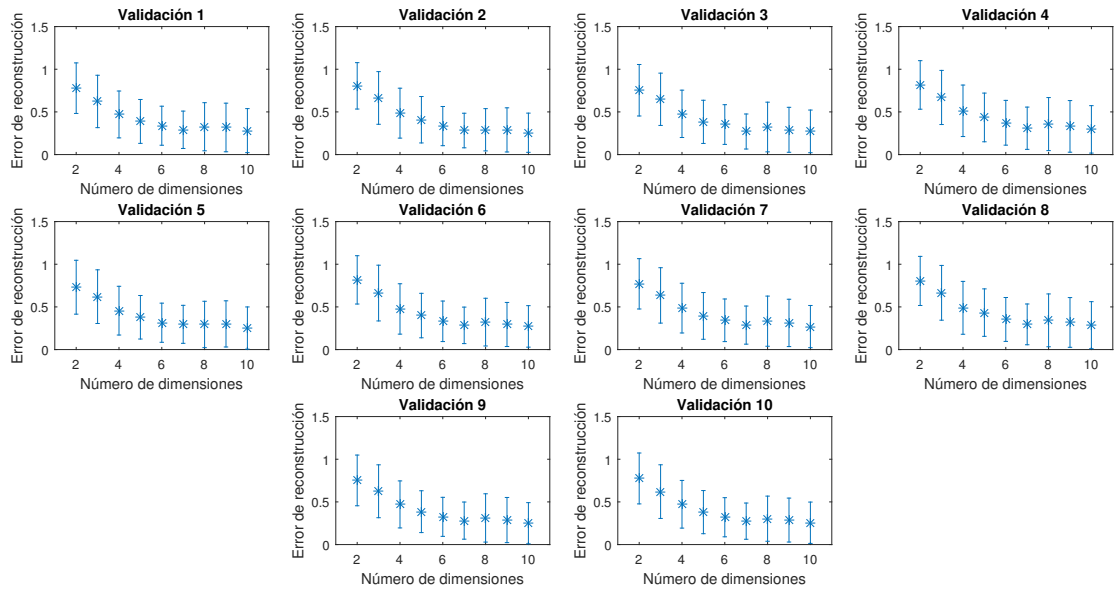
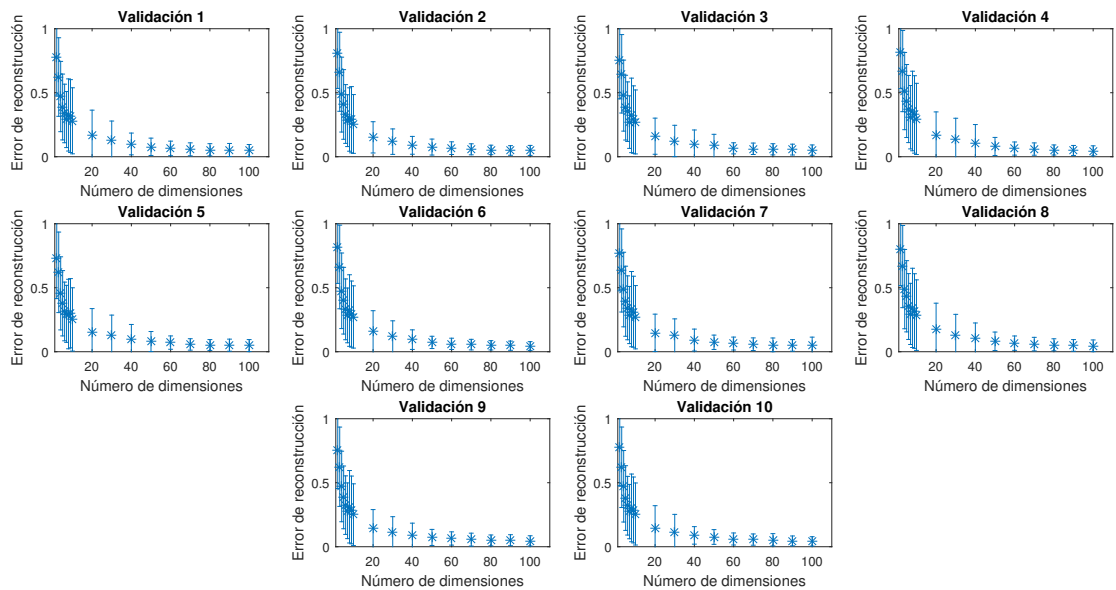


Figura 8-6: KPCA - VTAS Isotrópicos - Comparación del Error Promedio de Reconstrucción en Cada Validación por Dimensión



8.3. Discusión y Conclusiones

- Las Figuras 8-1 y 8-2, y las Tablas 8-1 y 8-2, muestran que el proceso de reducción de dimensionalidad con KPCA y posterior reconstrucción usando Pre-Imágenes para KPCA no es efectivo para ninguna de las bases de datos, puesto que para el número de dimensiones necesarias para la representación (dos o tres dimensiones) el error sobrepasa el 10%. Además, es evidente el sobre-entrenamiento al usar 999 VTAs para el entrenamiento del sistema, ya que es posible observar que la desviación estándar llega a sobrepasar el error promedio. Y sumado a esto, existen VTA que el sistema no alcanza a reconstruir debido a la poca cantidad de puntos activos.
- Las Tablas 8-3 y 8-4 evidencian una reducción significativa del sobre-entrenamiento al entrenar el sistema con 408 VTAs (VTAs con al menos 100 puntos activos) y una ligera reducción del error de reconstrucción. Aún así es posible concluir que KPCA no es un método efectivo en la reducción y posterior reconstrucción de VTAs, tanto isotrópicos como anisotrópicos

9 Implementación del Aplicativo

En este capítulo se hace referencia al proceso desarrollo del aplicativo informático, las herramientas utilizadas y las pruebas realizadas.

9.1. Materiales y Métodos

9.1.1. Metodología de desarrollo

El aplicativo fue implementado bajo la Metodología de Programación Extrema o XP. Metodología ligera que se centra en la satisfacción del cliente, la potenciación del trabajo en equipo y la minimización de riesgos en el costo, tiempo, calidad y alcance del proyecto [27].

9.1.2. Entorno de desarrollo

El aplicativo fue codificado sobre el entorno de desarrollo de MatLab usando la versión R2015a, el cual integra funciones y librerías que facilitan el proceso, permite resolver problemas complejos y ejecuta sus programas con gran rapidez.

9.1.3. Algoritmo

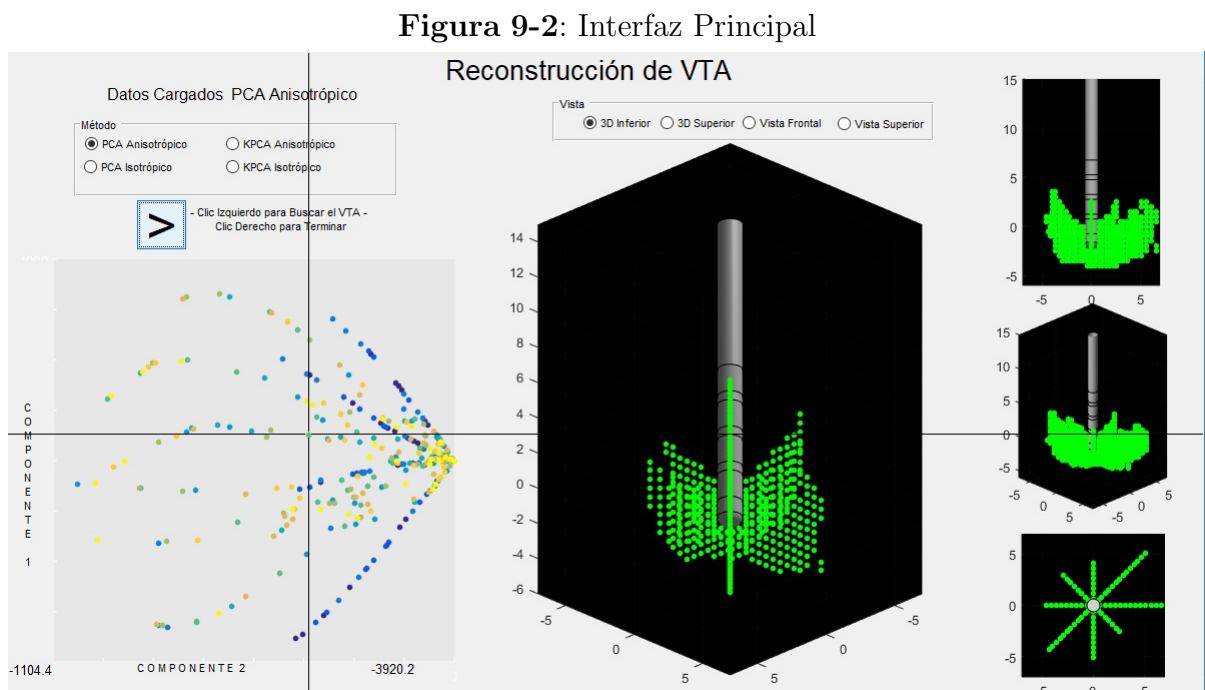
El algoritmo utilizado es representado en el siguiente diagrama de flujo:

Figura 9-1: Diagrama de Flujo Aplicativo

9.2. Entorno Gráfico

A continuación, se presenta el entorno gráfico del aplicativo:

1. En la Figura 9-2 se presenta la interfaz principal del aplicativo.

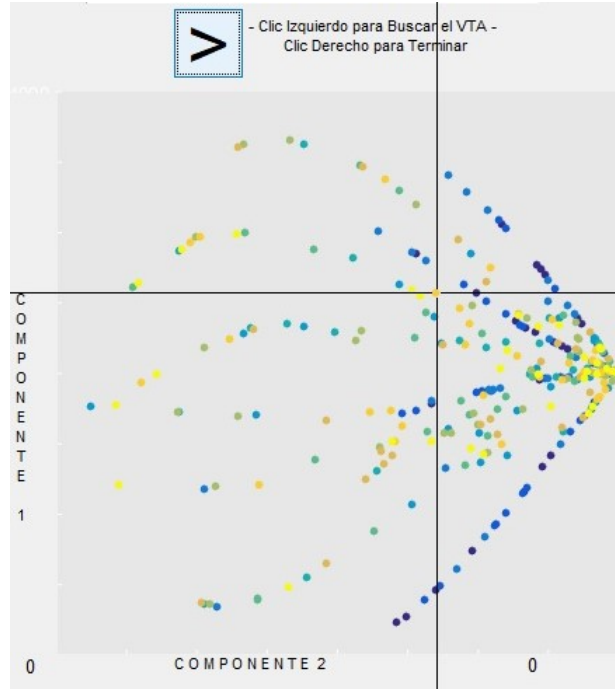


2. En la Figura 9-3 se muestra el Área de Selección de Método y Datos de Entrenamiento.

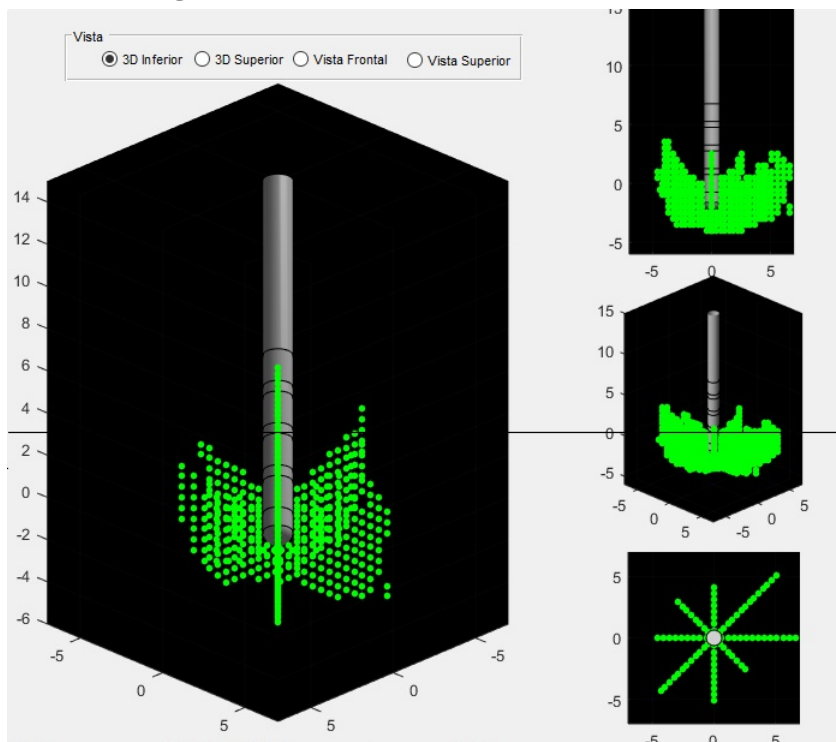
Figura 9-3: Área de Selección de Método y Datos de Entrenamiento



3. En la Figura 9-4 se presenta la Zona de Selección de Coordenadas

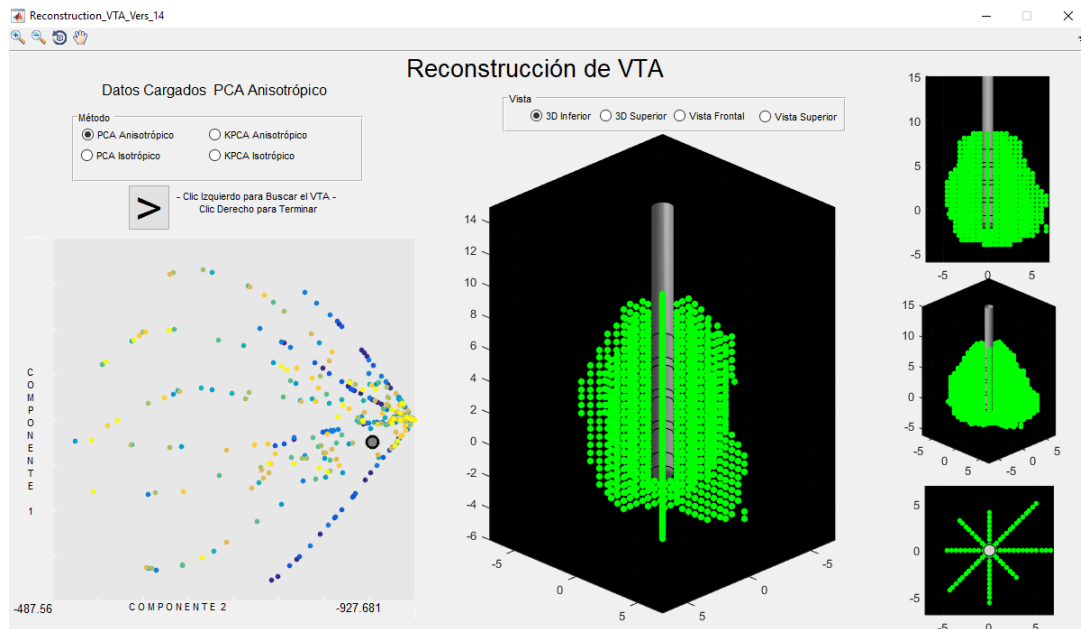
Figura 9-4: Zona de Selección de Coordenadas

4. En la Figura 9-5 se presenta el Área de Grficación del VTA.

Figura 9-5: Área de Grficación del VTA

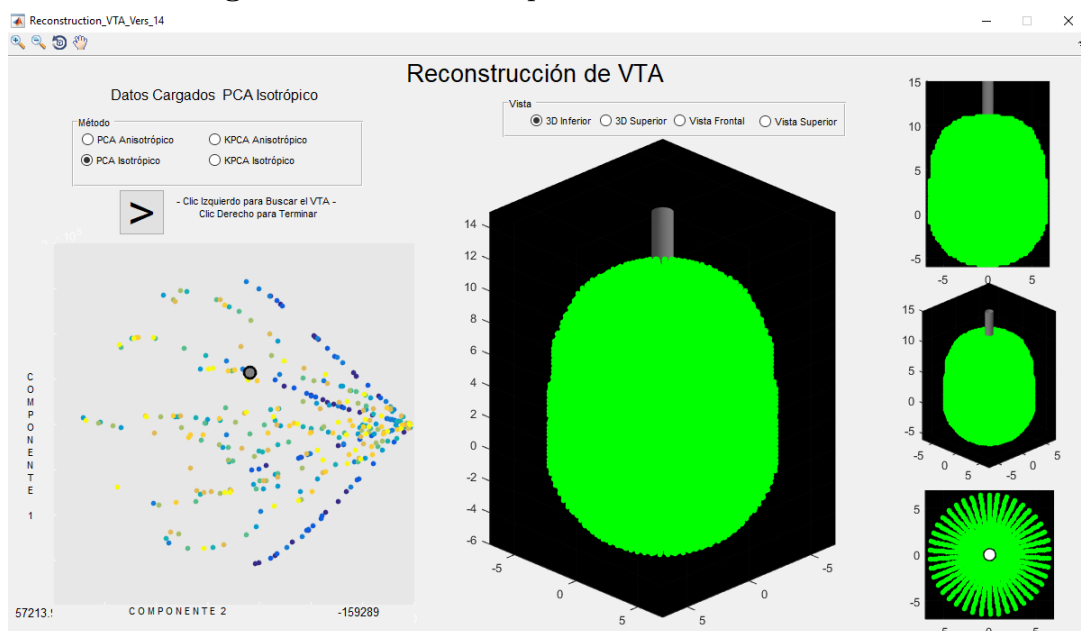
5. En la Figura 9-6 se muestra un VTA anisotrópico reconstruido mediante el método PCA con sus diferentes vistas

Figura 9-6: VTA Anisotrópico Reconstruido con PCA



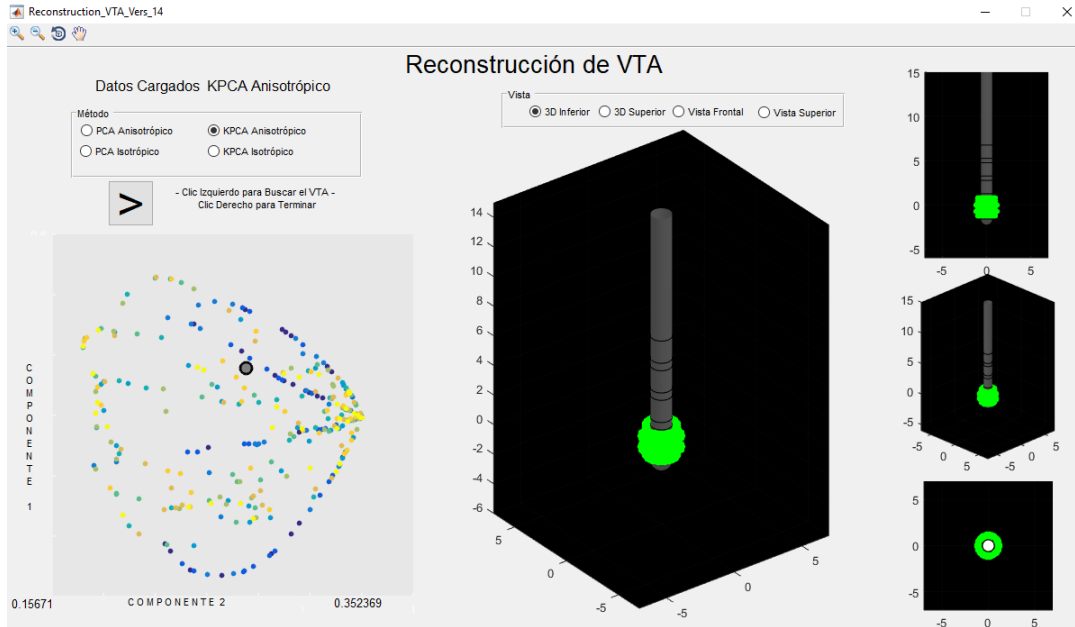
6. En la Figura 9-7 se muestra un VTA isotrópico reconstruido mediante el método PCA con sus diferentes vistas

Figura 9-7: VTA Isotrópico Reconstruido con PCA



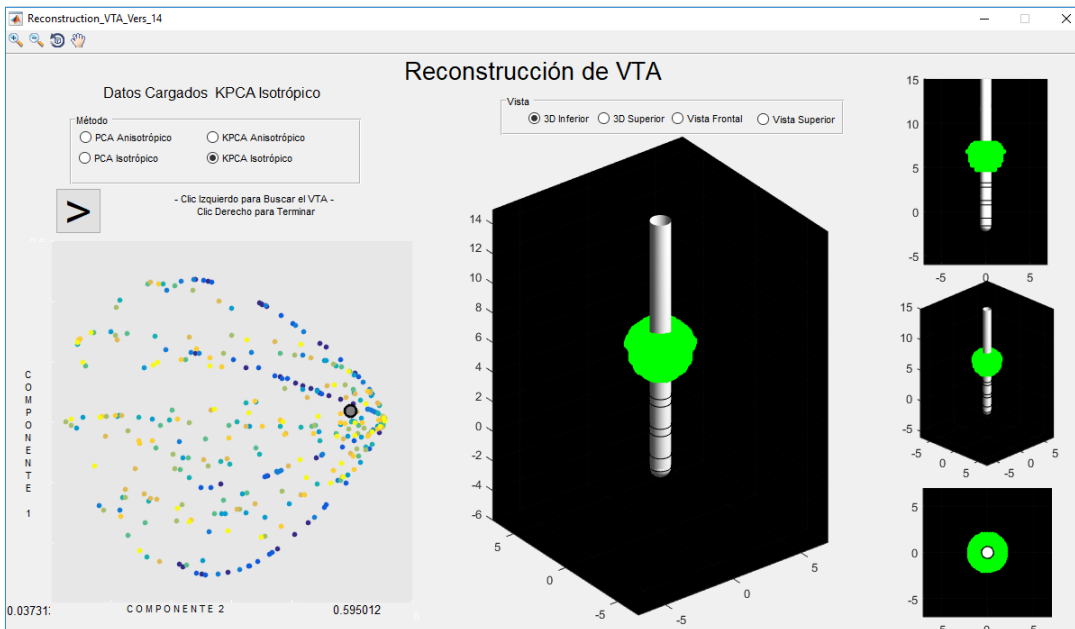
7. En la Figura 9-8 se muestra un VTA anisotrópico reconstruido mediante el método KPCA con sus diferentes vistas

Figura 9-8: VTA Anisotrópico Reconstruido con KPCA



8. En la Figura 9-9 se muestra un VTA isotrópico reconstruido mediante el método KPCA con sus diferentes vistas

Figura 9-9: VTA Isotrópico Reconstruido con KPCA



10 Conclusiones y Trabajo Futuro

10.1. Conclusiones

- Los métodos de reducción de dimensionalidad son herramientas sumamente útiles puesto que permiten hacer una descripción y análisis de los datos a un menor costo computacional al mapear el conjunto de datos original en otro de menor dimensión.
- Utilizando como base la técnicas de reducción de dimensionalidad PCA, el desarrollo de un aplicativo para la visualización de Volúmenes de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda es efectivo solo cuando son muestras anisotrópicas y los VTA tienen al menos 100 puntos activos puesto que el error de reconstrucción se encuentra por debajo del 6%.
- En cualquier otro caso diferente al anterior se puede concluir que el método de reducción de dimensionalidad PCA no es una técnica adecuada para el desarrollo de un aplicativo que permita la visualización de Volúmenes de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda.
- El desarrollo de un aplicativo para la visualización de Volúmenes de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda, no permite a los neurocirujanos una selección adecuada del VTA en un espacio dos dimensiones utilizando la técnicas de reducción de dimensionalidad KPCA, dado que se evidencia que el error sobrepasa el 10% al trabajar tanto con muestras isotrópicas como con muestras anisotrópicas.
- Al estudiar, implementar y resolver el problema de la pre-imagen en métodos de reducción de dimensionalidad no lineales como KPCA para la visualización de un volumen de tejido activo, a partir de su representación de baja dimensionalidad; se encontró que no es posible obtener una buena reconstrucción a partir de 2 dimensiones para los VTA.
- De los métodos PCA y KPCA estudiados para la visualización de VTA, con muestras isotrópicas y anisotrópicas; se encontró que el único método efectivo en un aplicativo para la visualización de tejido activo es PCA con muestras anisotrópicas cuando tienen al menos 100 puntos activos.

10.2. Trabajo Futuro

Se recomienda el desarrollo del presente trabajo utilizando técnicas de reducción de dimensionalidad diferentes como las presentadas en el Marco Conceptual, y realizar la comparación de los resultados para determinar el método más adecuado para el desarrollo de un aplicativo para la visualización de Volúmenes de Tejido Activo en Estimulación Cerebral Profunda que permita a los neurocirujanos el proceso de selección del VTA mientras se desplaza en un espacio de dos dimensiones.

Bibliografía

- [1] Henao Ó.A. Daza-Santacoloma G. Orozco Á.A Gómez V., Álvarez M.A. Estimation of the neuromodulation parameters from the planned volume of tissue activate in deep brain stimulation. *Revista Facultad de Ingeniería de la Universidad de Antioquia*, 79:9–18, 2016.
- [2] Álvarez M. A. Henao Ó. A. Daza-Santacoloma G. Orozco Á. A. De La Pava I., Gómez V. A gaussian process emulator for estimating the volume of tissue activated during deep brain stimulation. In *Paredes R., Cardoso J., Pardo X. (eds) Pattern Recognition and Image Analysis. IbPRIA 2015. Lecture Notes in Computer Science*, volume 9117, pages 61–111. Springer, Cham, 2015.
- [3] P. J. Hahn C. C. McIntyre. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, 38:329–337, 2010.
- [4] D. L. Sherman N. V. Thakor C. C. McIntyre, W. M. Grill. Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurosurg*, 91:1457–1469, 2004.
- [5] C. C. McIntyre C. R. Butson. Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 116:2490–2500, 2005.
- [6] F. Kopper G. Deuschl J. Volkmann, J. Herzog. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement Disorders*, 17:S181–S187, 2002.
- [7] Gómez V. Estimation of the neuromodulation parameters from the planned volume of tissue activated in deep brain stimulation. Master’s thesis, Universidad Tecnológica de Pereira, 2015.
- [8] I. W. H. Tsang J. T. Y. Kwok. The pre-image problem in kernel methods. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15:1517–1525, 2004.
- [9] C. Richard P. Honeine. Preimage problem in kernel-based machine learning. *IEEE Signal Processing Magazine*, 20:77–88, 2011.
- [10] Carrillo Ruiz J. D. Chávez León E., Ontiveros Uribe M. P. La enfermedad de parkinson: Neurología para psiquiatras. *Salud Mental*, 36:315–324, 2013. ISSN=0185-3325.

-
- [11] Haq I. Okun M. S. Rodriguez R. L., Fernandez H. H. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist*, 13:253–260, 2007.
- [12] Neurostimulation Section German Parkinson Study Group. A randomized trial of deep brain stimulation for parkinson disease. *New England Journal of Medicine*, pages 896–908, 2006.
- [13] Walter B. Vitek J. McIntyre CC. Butson C., Maks C. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage*, 34:661–670, 2007.
- [14] Vayssiere N. Cif L. Fertit H. Coubes P Hemm S., Mennessier G. Deep brain stimulation in movement disorders: Stereotactic coregistration of two-dimensional electrical field modeling and magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*, 103:949–955, 2005.
- [15] Vargas H. D. Desarrollo de una metodología de simulación basada en tensores de difusión en resonancia magnética (mri) y modelos de elementos finitos para la detección del volumen de tejido activo (vta) en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (dbs). Master’s thesis, Universidad Tecnológica de Pereira, 2013.
- [16] Jolliffe I. T. *Principal Component Analysis, Second Edition*. Springer, 2 edition, 2002.
- [17] Bishop C.M. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, 2006.
- [18] Acosta C. D. Castellanos-Domínguez G. Valencia-Aguirre J., Daza-Santacoloma G. Comparación de métodos de reducción de dimensión basados en análisis por localidades. *Revista Tecno Lógicas*, 2010.
- [19] Langford J. C. Tenenbaum J. B., Silva V. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science*, 290:2319–2322, 2000.
- [20] Songcan Chen Ping Li. A review on gaussian process latent variable models. *CAAI Transactions on Intelligence Technology*, 1(4):366 – 376, 2016.
- [21] Neil D. Lawrence. Gaussian process latent variable models for visualisation of high dimensional data. In *NIPS*, 2003.
- [22] Neil D. Lawrence, Matthias W. Seeger, and Ralf Herbrich. Fast sparse gaussian process methods: The informative vector machine. In *NIPS*, 2002.
- [23] Lawrence Neil. Probabilistic non-linear principal component analysis with gaussian process latent variable models. *Journal of Machine Learning Research*, 6:1783 – 1816, 2005.
- [24] Deutsch R Dos Santos D. A. The positive matching index: A new similarity measure with optimal characteristics. *Pattern Recognition Letters*, 31:1570 – 1576, 2010.

-
- [25] De La Pava Panche I. A gaussian process emulator for estimating the volume of tissue activated during deep brain stimulation. Master's thesis, Universidad Tecnológica de Pereira, 2015.
- [26] Hastie T. Tibshirani R. James G., Witten D. *An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R (Springer Texts in Statistics)*. Springer, 2017.
- [27] Pérez Reyes N. N. Meléndez Valladarez S. M., Gaitan M. E. Metodología agil programación extrema xp. Master's thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua UNAN-Managua, 2016.