

# Sistema Inteligente de Reconocimiento de Estados Cerebrales

Junior Altamiranda<sup>1</sup>, Jose Aguilar<sup>1,2</sup>, Luis Hernández<sup>3</sup>  
altamira@ula.ve, aguilar@ula.ve, hernanderator@gmail.com

<sup>1</sup> Departamento de Computación, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

<sup>2</sup> Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador

<sup>3</sup> Laboratorio de Fisiología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

**Resumen:** En este trabajo se propone una arquitectura para el reconocimiento de los estados cerebrales en un roedor. Nuestro Sistema utiliza la minería de datos para dicha tarea, y se basa en dos módulos que permiten estudiar los fluidos extraídos del cerebro. El primer módulo está basado en la Teoría de Resonancia Adaptativa de las Redes Neuronales, que permite clasificar los datos obtenidos mediante Electroforesis Capilar para identificar los neurotransmisores que se activan en el cerebro bajo diferentes condiciones fisiológicas. El segundo módulo reconoce los patrones de neurotransmisores en el cerebro, a partir de los cuales puede determinar una serie de trastornos producto de alteraciones, almacenamiento o liberación de éstos; este módulo está basado en un Sistema Clasificador Difuso. Como caso de estudio se analiza el Glutamato en roedores, el resultado de las pruebas indica que nuestro sistema es suficientemente útil y eficiente para ayudar a analizar las muestras extraídas del cerebro.

**Palabras Clave:** Reconocimiento de Patrones; Minería de Datos; Redes Neuronales Artificiales; Sistema Clasificador Difuso.

**Abstract:** This paper proposes an architecture for the recognition of a rodent brain states. Our system uses data mining for that task, and is based on two modules that allow to study the fluid from the brain. The first module is based on the theory of resonance Adaptive of the networks neural, which allows to classify the data obtained by capillary electrophoresis to identify the neurotransmitters that are activated in the brain under different physiological conditions. The second module recognizes patterns of neurotransmitters in the brain, from which you can determine a series of disorders product alteration, storage or release of these; This module is based on a fuzzy classifier system. As case study analyzes the glutamate in rodents, the result of tests indicates that our system is sufficiently useful and efficient to help analyze samples extracted from the brain.

**Keywords:** Pattern Recognition; Data Mining; Artificial Neural Networks; Fuzzy Classifier System.

## I. INTRODUCCIÓN

La importancia de disponer de técnicas y herramientas de análisis de información almacenada en grandes depósitos de datos representa una alternativa efectiva para lograr abordar problemas en el área de Medicina, específicamente, para analizar los desórdenes del comportamiento que caracterizan enfermedades neurodegenerativas determinadas principalmente por alteraciones en los neurotransmisores. Ahora bien, ese análisis de información también posibilita entender las bases biológicas de la conciencia y los procesos mentales por medio de los cuales percibimos, aprendemos y memorizamos [1][2]. Por ejemplo, el poder interpretar los gráficos generados por la electroforesis capilar, reconociendo patrones, identificando las sustancias químicas que intervienen en las interacciones químicas, entre otras cosas, a través de un método automatizado para la visualización y análisis de los electroferogramas, resulta ser altamente deseable [3][4][5][6].

Algunos trabajos en procesamiento de electroferogramas son los siguientes. En [3][4][5] se usa la transformada wavelet discreta como una herramienta de procesamiento de señales, para hacer análisis multiresolución de los electroferogramas (reducir la dimensión de los datos sin perder la información relevante, para mejorar la calidad de ellos), de tal manera de detectar eventos temporales y suprimir el ruido. En [6] se propone un método de corrección de la línea base (LB) de señales electroforéticas, que explota la representación wavelet a baja resolución de la señal original, para mejorar la calidad de los electroferogramas.

Dada la gran cantidad de datos presentes en el Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Los Andes, producto de los experimentos que se realizan para analizar la información proveniente de los fluidos químicos del cerebro de un roedor, surge la necesidad de diseñar e implantar un Sistema Inteligente de Reconocimiento de Estados Cerebrales, que permita analizar e interpretar los datos, y de esta manera

conocer una serie de trastornos producto de alteraciones, almacenamiento y liberación de neurotransmisores en el cerebro.

Nosotros proponemos una arquitectura para reconocer los estados cerebrales en un roedor, compuesto por dos módulos. El primer módulo analiza las sustancias químicas presentes en el cerebro del roedor, para identificar los neurotransmisores presentes en él. Este módulo está basado en las Redes Neuronales Artificiales; particularmente, en la Teoría de Resonancia Adaptativa (ART) propuesta en [2], que permite clasificar los datos obtenidos mediante la electroforesis capilar e identificar los neurotransmisores que se activan en el cerebro bajo diferentes condiciones psicológicas. El segundo módulo reconoce los patrones de los neurotransmisores que actúan en un momento dado en el cerebro, está basado en [1], el cual propone un Sistema Clasificador Difuso. De esta manera, con la información obtenida con la arquitectura se define el estado actual del cerebro (la actividad de un roedor).

## II. MARCO TEÓRICO

### A. Neurotransmisores

Los neurotransmisores son las sustancias químicas que se encargan de la transmisión de señales entre las neuronas por medio de un Potencial de Acción (PA), desde una neurona (pre-sináptica) hasta la siguiente (post-sináptica), a través de las sinapsis, produciendo una determinada respuesta fisiológica, la cual puede ser inhibidora o excitadora. Por ser un neurotransmisor debe producir siempre el mismo efecto en el receptor. Los neurotransmisores se encuentran en el terminal de las neuronas (axón), donde estimulan las fibras musculares para contraerlas en el proceso de transmisión de señales. La neurona tiene como función principal la propagación del potencial de acción (impulso o señal nerviosa) a través del axón, para inducir una respuesta en las otras neuronas o células efectoras. Las células efectoras incluyen los músculos esquelético y cardíaco, y las glándulas exocrinas y endocrinas reguladas por el sistema nervioso. La conducción de un impulso a través del axón es un fenómeno eléctrico causado por el intercambio de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a lo largo de la membrana [7].

La sinapsis se establece entre neuronas, o en la periferia entre una neurona y un efector (por ejemplo, un músculo). La conexión funcional entre dos neuronas puede establecerse entre el axón y el cuerpo celular, entre el axón y la dendrita (la zona receptiva de la neurona), entre un cuerpo celular y otro, o entre una dendrita y otra. La neurotransmisión puede aumentar o disminuir para generar una función, o para responder a los cambios fisiológicos. Muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos son debido a un aumento o disminución de la actividad de determinados neurotransmisores (NT), y muchas drogas pueden modificarla; algunas producen efectos adversos (por ejemplo, los alucinógenos), y otras pueden corregir algunas disfunciones patológicas (por ejemplo, antipsicóticos) [7]. Los neurotransmisores han sido clasificados en:

1. Inhibidores: Actúan sobre receptores asociados a canales iónicos, abren canales de cloro, producen una hiperpolarización de la membrana post-sináptica, y disminuyen la actividad neuronal. Entre los inhibidores tenemos: gama amino butírico (gaba), la taurina, la glicina y la alanina.

2. Excitadores: Actúan sobre receptores asociados a canales iónicos, abren los canales de sodio, producen despolarización de la membrana post-sináptica y aumentan la actividad neuronal. Entre los excitadores tenemos: el homocisteico, el aspartato y el glutamato.

Para que una sustancia química sea considerada como un neurotransmisor debe cumplir los siguientes criterios [7]:

- Debe encontrarse en el área pre-sináptica del terminal de un axón.
- Las enzimas necesarias para su síntesis también se encuentran presentes en el área pre-sináptica.
- En condiciones fisiológicas, la estimulación de la neurona ocasiona su liberación en cantidades suficientes como para ejercer un efecto fisiológico.
- Existen mecanismos en la sinapsis para terminar rápidamente con su acción por destrucción o recaptación.
- Su aplicación directa en la terminar post-sináptica ocasiona una respuesta idéntica a la producida por estimulación de la neurona.

### B. Electroforesis Capilar

La palabra electroforesis es de origen griego. Está compuesta de la palabra  $\eta\lambda\epsilon\kappa\tau\rho\nu$  (se pronuncia electrón) que significa ámbar y el verbo  $\phi\omega\rho\epsilon\omicron$  (se pronuncia foréo) que significa llevar de un lado a otro [8]. La electroforesis capilar es una técnica de separación de pequeñas y grandes moléculas que utiliza un campo eléctrico para transportar sustancias químicas de un extremo al otro en el interior de un tubo de diámetro fino – entre  $2\ \mu\text{m}$  y  $150\ \mu\text{m}$  – llamado capilar [2].

En la electroforesis capilar el conductor es una solución electrolítica, rodeada de un aislante que es la pared del capilar. Al aplicar un voltaje entre los dos extremos de un capilar lleno con solución electrolítica, se produce un flujo llamado “flujo electrosmótico” que arrastra todas las partículas que se encuentran en la solución., pero al mismo tiempo dichas partículas están sometidas a la acción de un campo eléctrico que las hace separarse según su carga (ver Figura 1).

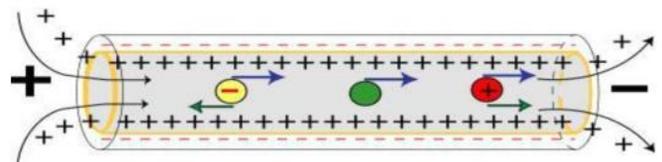


Figura 1: Movimiento de las Moléculas Dentro del Capilar [8]

La espectrofotometría es una de las técnicas experimentales más utilizadas para la detección específica de moléculas de distinta naturaleza (biomoléculas, contaminantes, etc.), y estados de agregación (sólido, líquido, gas). El fundamento físico-químico de la espectrofotometría está relacionado con la capacidad de las moléculas de absorber energía luminosa y almacenarla en forma de energía interna. Como consecuencia, el espectro de absorción, es decir, la luz absorbida en función de la longitud de onda, constituye una verdadera señal de identidad de la molécula (dos moléculas distintas presentarán espectros de absorción distintos) [4].

### C. Estados Cerebrales

En los humanos surgen una serie de trastornos clínicos debido a alteraciones, almacenamiento, liberación o degradación de los neurotransmisores. En la mayoría de los casos es causada por trastorno de algún neurotransmisor en alguna parte del cerebro. Algunos de esos trastornos son [7]:

- **Ansiedad:** Son un grupo de síndromes caracterizados por síntomas de preocupación excesiva, miedo intenso, hipervigilancia y síntomas somáticos en ausencia de una situación peligrosa. Puede ir acompañado de síntomas físicos, como fatiga, temblor, tensión muscular, dolor de cabeza y náuseas. Es tipo de trastorno refleja una disminución del neurotransmisor gaba.
- **Depresión:** Es un trastorno de estado de ánimo que provoca perturbaciones emocionales; si la persona está deprimida o sufre una enfermedad depresiva, experimenta un cambio constante del estado de ánimo que le deja una sensación de tristeza, desvalorización y desamparo. Este tipo de trastorno está caracterizado por un desequilibrio de la serotonina y la noradrenalina.
- **Alzheimer:** Es un trastorno que provoca pérdida de funciones y muerte de neuronas en las regiones del cerebro que son responsables del aprendizaje y la formación de la memoria, lo que conlleva a la pérdida de la memoria y la demencia. Los síntomas son causados por una deficiencia del neurotransmisor acetilcolina.
- **Parkinson:** Es un trastorno degenerativo progresivo del sistema nervioso central, caracterizado por el disfuncional control motor causado por la pérdida de las neuronas que producen dopamina y noradrenalina.
- **Epilepsia:** Es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por las convulsiones recurrentes espontáneas.
- **Esquizofrenia:** Es un trastorno psiquiátrico grave que hace perder contacto con la realidad. Se caracteriza por una profunda discontinuidad del pensamiento y la percepción que afecta atributos básicos del ser humano, incluidos el lenguaje y el sentido del yo. Este trastorno aumenta la dopamina
- **Lesión cerebral:** Es un trastorno asociado con convulsiones prolongadas. La lesión estimula la liberación excesiva de glutamato que origina aumento de calcio y sodio, y la muerte neuronal.
- **Migraña:** Es un complejo número de síntomas que comprende ataques de dolores de cabeza, náuseas, vómitos, e hipersensibilidad a la luz y el sonido. Se caracteriza por un desequilibrio en la concentración de serotonina.

Por otro lado, otros conceptos importantes para establecer el estado cerebral son los siguientes:

- **Función neuronal:** refleja la acción que cumplen las células nerviosas ante el efecto de un neurotransmisor. En un circuito nervioso pueden existir neuronas que producen y liberan determinado neurotransmisor, dejar de liberarlo, o simplemente no son afectadas.
- **Función circuito neuronal:** representa el efecto de un neurotransmisor al funcionamiento de determinado circuito nervioso en diferentes roedores, indicando si el

circuito nervioso funciona igual en todos o difiere en algunos.

Con esos conceptos, es posible determinar el estado cerebral del cerebro basado en el patrón de neurotransmisores presente en él en un momento dado.

### D. Red Neuronal ART

Esta red utiliza el dilema de la estabilidad y la plasticidad del aprendizaje. Estos dilemas plantean los siguientes interrogantes [9][10]:

- ¿Cómo una red puede aprender nuevos patrones? (plasticidad del aprendizaje).
- ¿Cómo una red puede retener los patrones previamente aprendidos? (estabilidad del aprendizaje).

En respuesta a estos dilemas, Grossberg y Carpenter desarrollaron la denominada Teoría de Resonancia Adaptativa (Adaptive Resonance Theory: ART) [10][11]. Esta teoría se aplica a sistemas competitivos (redes con aprendizaje competitivo) en los cuales cuando se presenta cierta información de entrada sólo una de las neuronas de salida de la red (o una por cierto grupo de neuronas) se activa, alcanzando su valor de respuesta máximo después de competir con las otras. Esta neurona recibe el nombre de vencedora (winner-take-all unit).

Lo que se pretende es categorizar (agrupar) los datos que se introducen en la red. Las informaciones similares son clasificadas formando parte de la misma categoría, y por lo tanto, deben activar la misma neurona de salida (la neurona vencedora). Las clases o categorías deben ser creadas por la propia red (aprendizaje no supervisado), a través de las correlaciones entre los datos de entrada.

La teoría de la resonancia adaptativa se basa en la idea de hacer resonar la información de entrada con los representantes o prototipos de las categorías que reconoce la red. Si entra en resonancia con alguno es suficientemente similar, la red considera que pertenece a dicha categoría, y únicamente realiza una pequeña adaptación del prototipo almacenado representante de la categoría para que incorpore algunas características del dato presentado. Cuando no resuena con ninguno (no se parece a ninguno de los existentes, recordado por la red hasta ese momento), la red se encarga de crear una nueva categoría con el dato de entrada como prototipo de la misma. Estas redes suelen denominarse ART y ART2 [11]. Ambas difieren en la naturaleza de la información que se presenta de entrada. La red ART trabaja con vectores de entrada binarios, mientras que ART2 es capaz de procesar informaciones continuas o analógicas. En nuestro caso utilizaremos la red ART2.

### E. Sistemas Clasificadores Difusos

Los Sistemas Clasificadores (SC) fueron propuestos por Holland como un modelo de aprendizaje por refuerzo, basado en Algoritmos Genéticos (algoritmos de búsqueda que emplean técnicas tomadas de la evolución natural), que permiten una representación flexible del conocimiento. Básicamente son sistemas basados en reglas (classifiers) diseñadas para interactuar con su entorno, y aprender de él mediante la asignación de pesos a cada regla y la creación de nuevas reglas a partir de las anteriores; es decir, aprenden

reglas sintácticamente simples que, en su conjunto, resuelven un problema determinado.

Los SC poseen como característica primordial, la adaptabilidad necesaria para poder aprender un comportamiento, lo cual es lograda a través de los algoritmos genéticos, modificando la población inicial de reglas, garantizando que las nuevas reglas sean mejores que las anteriores. Las características principales de un SC se resumen en los siguientes aspectos [3]:

- Las reglas tienen la forma de una sentencia lógica (condición/acción), identificando una condición con una acción a realizar en caso de que la condición se cumpla.
- Un SC permite la activación paralela de reglas durante un ciclo dado.

Un SC posee una arquitectura básica de 3 subsistemas, tal como se muestra en la Figura 2.

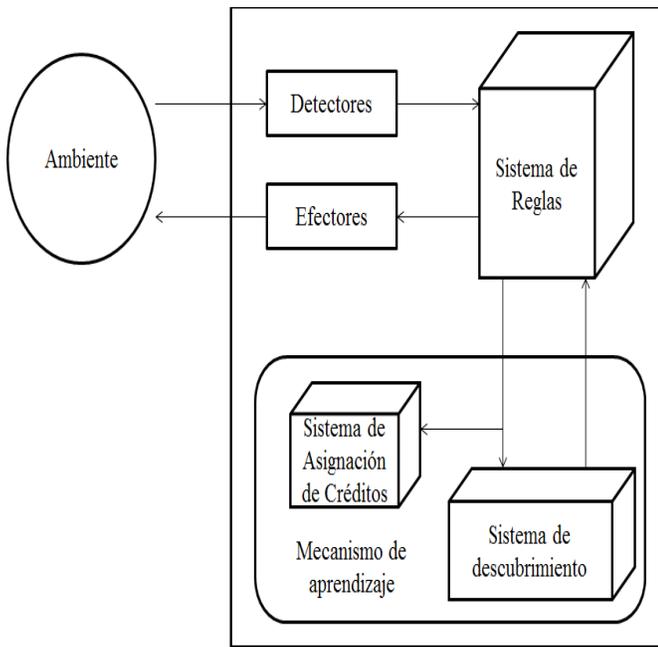


Figura 2: Arquitectura de un SC [3]

Un SCD es un sistema cuyas reglas están basados en la teoría de LD, el cual integra los mismos elementos de un SC, pero trabajando en un marco difuso.

Así, en un SCD las reglas o clasificadores son reglas difusas, es decir, los elementos <condición> y <acción> tienen características difusas. De esta manera, la activación de una regla se logra cuando se verifica el cumplimiento de las instancias en su <condición> para los valores de las variables difusas que provienen del ambiente.

Debido a la connotación difusa de las reglas del SCD, es necesario establecer que elemento del proceso de inferencia difusa define el valor de una regla. El peso de cada regla sería el elemento tomado en cuenta cuando se establezca el valor del crédito en cada ciclo de reglas y mensajes, ya que dicho peso es el que indica el grado de activación de la condición de la regla.

Los Algoritmos Genéticos son utilizados para adaptar todos los elementos involucrados en el proceso de inferencia difusa, como se muestra en la Figura 3.

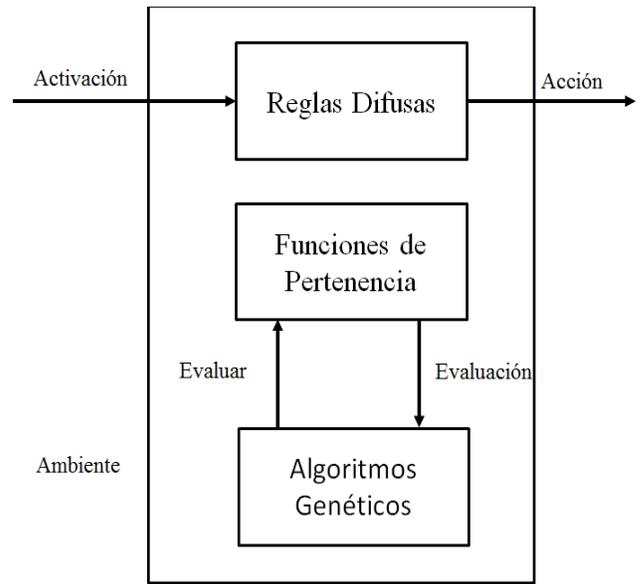


Figura 3: Elementos del SCD [3]

### III. PROBLEMA

En el Departamento de Fisiología, en la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, se realizan experimentos para determinar cambios bioquímicos en el cerebro de roedores y seres humanos, con el fin de entender las interacciones que suceden en el cerebro cuando se realiza una actividad dada. Cuando esto ocurre hace que se active una parte del cerebro y que actúen en él sustancias específicas para realizarlas. Esto permite entender el funcionamiento del cerebro humano, ya que muchas de las sustancias e interacciones ocurren igual para los roedores y los humanos

Al realizar dichos experimentos se extrae las sustancias químicas del cerebro del roedor a través de un capilar, luego este líquido es procesado para obtener los electroferogramas (ver Figura 4), con los datos obtenidos se genera una gráfica que representa el conjunto de interacciones que ocurren según las sustancias que actúan. Todos los datos son almacenados en una base de datos para ser analizada de forma manual y poder descubrir las sustancias e interacciones que genera el proceso, y así generar conocimiento. Por lo tanto, todo esto hace que la mayoría de la información no pueda ser analizada dada la gran cantidad de datos, y parte del conocimiento se pierde.

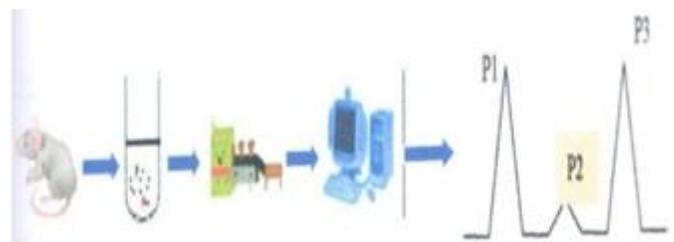
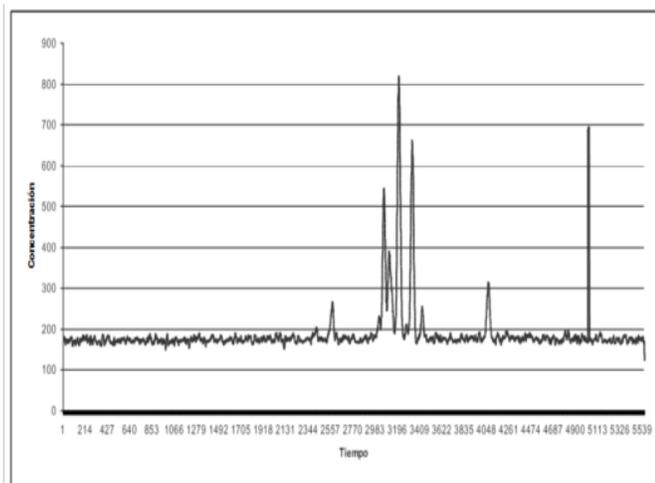


Figura 4: Proceso para Obtener los Electroferogramas (Elaboración Propia)

Así en este trabajo se propone un sistema basado en Redes Neuronales y Lógica Difusa que permita analizar e interpretar datos, y de esta manera conocer una serie de trastornos producto de alteraciones, almacenamiento, liberación o degradación de las sustancias químicas.

Al analizar los electroferogramas se obtiene la interacción de los neurotransmisores. En particular, los electroferogramas están caracterizados por un conjunto de picos que deben ser estudiados, ya que cada uno de ellos representa una sustancia química que actúa en un momento determinado en el cerebro del roedor mientras realiza una actividad (ver Figura 5).



**Figura 5:** Electroferograma (Gráfica Correspondiente a una Muestra Extraída de un Roedor)

A partir del electroferograma, se puede determinar lo siguiente [3][4]:

- Cada pico representa un neurotransmisor con efecto excitador/inhibidor.
- Un neurotransmisor está presente solo una vez.
- Cada pico del electroferograma está caracterizado por 3 variables: altura, área, ancho. Siendo la altura la más utilizada y representativa.

Así, en general el proceso de análisis de electroferogramas es caracterizado por los siguientes aspectos:

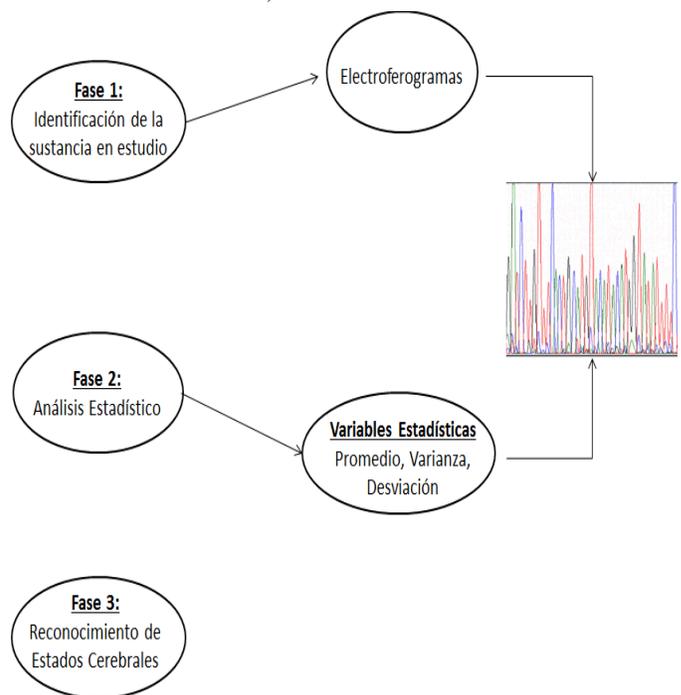
- Los electroferogramas recogen un conjunto de datos del cerebro del roedor. Estos contienen información importante que se encuentra oculta, por lo que es necesario identificarla, extraerla e interpretarla
- Se han de definir medidas cualitativas (área, altura, punto inicio, punto fin, ancho de los picos) para cada uno de los neurotransmisores identificados.
- Para cada uno de los neurotransmisores objeto de estudio se deben hacer gráficas de las variables (área, altura) y cálculos estadísticos (media, varianza, desviación estándar), para observar el comportamiento de éste en diferentes muestras.
- Los resultados deberán ser presentados de una manera entendible para el ser humano.

A partir de las consideraciones anteriores, se logra entender y analizar los neurotransmisores presentes en un momento dado en el cerebro usando electroferogramas. Ahora, todos esos aspectos de análisis de cada electroferograma lo realizan un experto neurofisiólogo, lo que hace que este proceso de procesamiento de electroferogramas sea muy lento, subjetivo, y además, con una gran pérdida de información oculta.

En ese sentido, se requiere de un sistema que permita identificar de forma automática los neurotransmisores presentes en los electroferogramas, determinar los cambios y tendencias de éstos en diferentes muestras, y especificar si un neurotransmisor es liberado o no por las células nerviosas, para de esta manera establecer el estado actual del cerebro.

El sistema propuesta está dividido en 3 fases, como se muestra en la Figura 6:

- Fase 1: Identificación de los neurotransmisores usando una Red Neuronal ART
- Fase 2: Análisis estadístico de los neurotransmisores presentes
- Fase 3: Reconocimiento de los estados cerebrales, por medio del diagnóstico de los trastornos en los neurotransmisores, usando un clasificador difuso.



**Figura 6:** Fases del Proceso de Reconocimiento de Estados Cerebrales (Elaboración Propia)

El sistema propuesto permite generar datos estadísticos sobre los neurotransmisores presentes en el cerebro, y analiza dichos datos con el fin de generar información útil sobre las actividades celulares que ocurren en el cerebro, así como las sustancias que actúan. A continuación pasamos a explicar el comportamiento del sistema propuesto.

#### IV. IDENTIFICACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES

El sistema requiere inicialmente de una fase de preprocesamiento de los electroferogramas. Así, luego de tener los electroferogramas, es necesario filtrar los datos y

separarlos en sectores, para así obtener los picos los cuales representan las sustancias químicas presentes en la muestra. Este proceso se encuentra detallado en [3]. Los métodos que se utilizan son:

- Filtro Savitzky – Golay: es un filtro utilizado en sistemas de datos que contiene ruido en la señal, para sustituir los datos originales por datos que permitan suavizar la señal original, sin producir distorsión de fase; preservando la anchura de los picos de las señales a las que se le aplican.
- Extracción de los picos de la muestra: permite dividir la gráfica en sectores y seleccionar cada sector que representa un pico en ésta.

A. Clasificador Utilizando la Teoría de Resonancia Adaptativa

La representación de picos obtenida en el paso anterior, es analizada con el objetivo de clasificar los picos según las diferentes sustancias químicas candidatas (neurotransmisores). En este trabajo, ese proceso se automatiza usando la red neuronal artificial ART2. Así, el proceso de identificación de los picos de la muestra es realizado por una red ART2.

La red neuronal ART2 utiliza como entrada los valores de punto inicio y punto fin con valores enteros. La clasificación es no supervisada, por lo tanto, esta red es capaz de crear clases estables ante la presentación de secuencias de entradas arbitrarias, y fija las fronteras entre estas sin una fase de entrenamiento previo.

Su funcionamiento consiste en que cada vez que la red neuronal ART2 recibe una nueva entrada (punto inicio, punto fin) reacciona activando una y solo una de las neuronas de salida (neurotransmisor) según un parámetro de vigilancia ( $\rho$ ). Cada una de estas neuronas representa a uno de los diferentes neurotransmisores (clases) que se ha creado en entradas anteriores. En caso de que la entrada no se parezca lo suficiente a alguna de las clases ya aprendidas, se crea una nueva clase que representa a la entrada y se le asigna una neurona de salida nueva. Por lo tanto, la red neuronal ART2 en el sistema puede identificar la entrada de la red (punto inicio, punto fin) como miembro de un neurotransmisor (clases) ya definido, o como uno nuevo.

Al finalizar la clasificación, cada uno de los picos de la muestra va a estar representado por su nombre, su entrada a la red, y la clase a la que pertenece (neurotransmisor) (ver Figura 7).

P1	PTO INICIO	PTO FIN	CLASE
P2	PTO INICIO	PTO FIN	CLASE
.....			
Pn	PTO INICIO	PTO FIN	CLASE

Figura 7: Representación de los Elementos Resultantes Luego de la Clasificación de los Picos (Elaboración Propia)

V. ANALISIS ESTADISTICO - DESCRIPTIVO

En esta fase se extraen las características de cada uno de los picos que representan los neurotransmisores; consiste en obtener algunas medidas estadísticas a partir de los datos, que permitan analizar los cambios y variaciones de los neurotransmisores en diferentes muestras.

Particularmente, las propiedades extraídas de los picos del electroferograma son: el área, la altura, el punto de inicio, el punto de fin y el ancho (ver Figura 8).

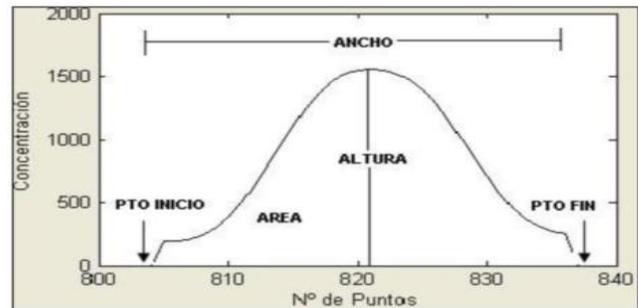
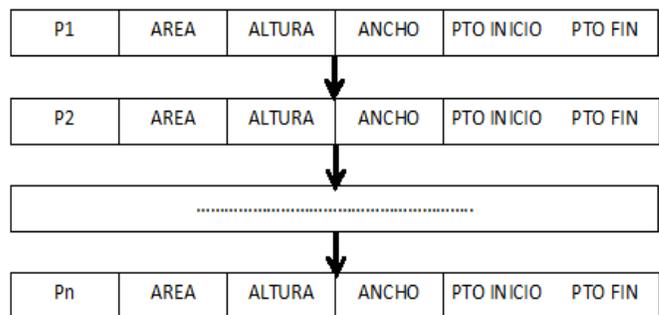


Figura 8: Características de cada Pico Presente en un Electroferograma (Elaboración Propia)

Para obtener las características de los picos se siguieron los siguientes pasos:

- Punto Inicio: Es el lugar donde comienza un pico.
- Punto Fin: Es el lugar donde termina un pico.
- Ancho: es la diferencia entre el punto final y el punto de inicio del pico, este valor nos permite conocer la amplitud de la curva que representa la sustancia química.
- Altura: es el valor máximo en el conjunto de datos que representan la gráfica del pico; este valor es importante, ya que representa la máxima concentración de la sustancia química en ese punto.
- Área: es el valor de la región limitada por la curva de la gráfica y el eje x de coordenadas, permite conocer el volumen del pico.

Estas medidas son almacenadas para cada pico en un repositorio de datos (ver Figura 9). Así, el sistema tiene una base de datos con toda esta información, de todas las muestras que ha analizado.



P1 ... Pn representan los picos que se encuentran en la muestra

Figura 9: Representación del Repositorio de Datos (Elaboración Propia)

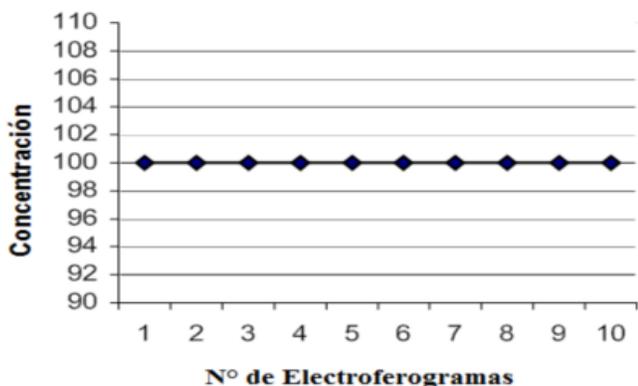
La extracción de las sustancias químicas del cerebro se realizan en varios roedores, o se toman varias muestras de un mismo roedor, por lo que, se obtienen numerosos electroferogramas donde se almacenan las variaciones en los valores de altura y área de los picos que se encuentran en éstos (ver Figura 10), estos procesos de recolección o generación de información producen volúmenes tales que superan las capacidades humanas para analizarlas. Esta limitación se debe a varios factores, entre los cuales tenemos la disponibilidad en tiempo, la incapacidad de relacionar grandes volúmenes de datos, entre otros.

	P1		P2		P3		....		Pn	
	Área	Altura								
Muestra 1										
Muestra 2										
Muestra 3										
...										
Muestra n										

**Figura 10:** Estructura para Almacenar los Datos Obtenidos de los Picos de la Gráfica (Elaboración Propia)

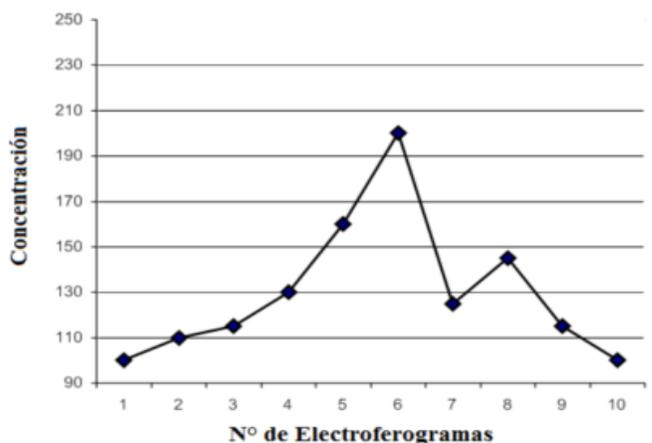
Las variables estadísticas más importantes en este trabajo son:

- **Altura de los picos:** Una vez identificado el pico que representa el neurotransmisor, se estudia los cambios de altura de éste en distintos electroferogramas, para detectar el tipo de efecto que se produce: excitador, inhibidor o nada. Para cada pico con los datos almacenados en el repositorio de datos de diferentes muestras se pueden construir dos tipos de gráficas:
  - Sin variación en los valores de la altura: el valor de altura de un neurotransmisor permanece igual para diferentes muestras (ver Figura 11); esto representa que no ocurre nada en el cerebro de roedor.



**Figura 11:** Gráfica donde No Existe Variación en el Valor de la Altura de un Neurotransmisor para Diferentes Muestras (Elaboración Propia)

- Variación en los valores de la altura: permite conocer los cambios que ocurren en el cerebro, ya que los valores de altura de un neurotransmisor cambian para diferentes muestras (ver Figura 12), lo que representa un efecto excitador o inhibitorio de este.



**Figura 12:** Variación de los Valores de la Altura de un Neurotransmisor para Diferentes Muestras (Elaboración Propia)

- **Promedio de Altura:** El promedio es una medida de tendencia central, y se calcula según (1), para observar la variación en el tiempo de todos los valores de altura que puede alcanzar un neurotransmisor. Permite comparar los cambios de éste en diferentes experimentos (muestras en estado normal, o muestras manipuladas cuando el roedor ha sido tratado con alguna sustancia), y de esta manera determinar si ha sido liberado o no.

$$\overline{Altura} = \frac{\sum_{i=1}^n altura_i}{n} \quad (1)$$

Dónde: altura representa el valor de la altura del neurotransmisor en cada muestra; y n es el número de muestras.

- **Desviación estándar:** Mide la variabilidad existente en el promedio de la altura del neurotransmisor en estudio, se calcula según (2). La desviación estándar indica cuánto tienden a alejarse los valores de altura que puede alcanzar una sustancia, respecto al promedio. Esto indica los cambios a nivel del circuito nervioso. Una desviación estándar alta indica valores de altura lejos del promedio, por lo tanto, el efecto del neurotransmisor produce cambios acentuados en el circuito neuronal. Una desviación pequeña indica que los valores de altura están agrupados cerca del promedio, y el circuito nervioso funciona igual en todos los roedores objetos de estudio.

$$Des_{altura} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (altura_i - \overline{Altura})^2}{n}} \quad (2)$$

## VI. RECONOCIMIENTO DE ESTADOS CEREBRALES

Para el reconocimiento de los estados cerebrales se utiliza un SCD. La estructura del SCD está basada en la arquitectura propuesta en [3], y permite analizar los datos y generar el estado cerebral en los roedores a partir de los neurotransmisores. En específico, los componentes principales de nuestro SCD se describen a continuación.

A. Estructuras de las Reglas Genéricas

- Si  $\langle altura_{TipoSustancia} \rangle$  entonces  $\langle efecto \rangle$
- Si  $\langle altura_{TipoSustancia} \rangle$  y  $\langle promedioAltura_{TipoSustancia} \rangle$  entonces  $\langle funciónNeuronal \rangle$
- Si  $\langle promedioAltura_{TipoSustancia} \rangle$  y  $\langle desviaciónEstandar_{TipoSustancia} \rangle$  entonces  $\langle funciónCircuitoNeuronal \rangle$
- Si  $\langle altura_{TipoSustancia} \rangle$  y  $\langle promedioAltura_{TipoSustancia} \rangle$  y  $\langle desviaciónEstandar_{TipoSustancia} \rangle$  entonces  $\langle efecto \rangle$  y  $\langle funciónNeuronal \rangle$  y  $\langle funciónCircuitoNeuronal \rangle$  y  $\langle enfermedadAsociada \rangle$

B. Definición de las Variables Difusas y los Conjuntos Difusos

Representa las variables difusas usadas en las reglas genéricas para el análisis de los neurotransmisores, los cuales son: Gaba; Serotonina, Acetilcolina, Histamina, Dopamina, Glutamato, Aspartato y Glicina. En la Tabla I se muestran las variables difusas con sus respectivos conjuntos difusos [3].

Tabla I: Variables Difusas y Conjuntos Difusos

Tipo de Variables	Variables Difusas	Conjuntos Difusos
Variables de Entrada	alturaGaba	baja, igual, alta
	alturaSerotonina	baja, igual, alta
	alturaAcetilcolina	baja, igual, alta
	alturaDopamina	baja, igual, alta
	alturaHistamina	baja, igual, alta
	alturaGlutamato	baja, igual, alta
	alturaAspartato	baja, igual, alta
	alturaGlicina	baja, igual, alta
	promedioAlturaGaba	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaSerotonina	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaAcetilcolina	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaHistamina	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaHistamina	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaGlutamato	bajo, intermedio, alto
	promedioAlturaAspartato	bajo, intermedio, alto
	promedioalturaGlicina	bajo, intermedio, alto
	desviaciónEstandarGaba	baja, alta
	desviaciónEstandarSerotonina	baja, alta
desviaciónEstandarAcetilcolina	baja, alta	
desviaciónEstandarDopamina	baja, alta	
desviaciónEstandarHistamina	baja, alta	
desviaciónEstandarGlutamato	baja, alta	
desviaciónEstandarAspartato	baja, alta	
desviaciónEstandarGlicina	baja, alta	
Variables de Salida	Efecto	Inhibidor, sin efecto, excitador
	funciónNeuronal	Liberar, no liberar, no afecta
	funciónCircuitoNeuronal	Produce cambios, no produce cambios
	Ansiedad	baja, igual, alta
	Depresión	baja, igual, alta
	Alzheimer	baja, igual, alta
	Parquinson	baja, igual, alta
	Epilepsia	baja, igual, alta
	Esquizofrenia	baja, igual, alta
	LesiónCerebral	baja, igual, alta
Migraña	baja, igual, alta	

En la Tabla I, vemos que la variable difusa *enfermedadAsociada* es descrita por los tipos de trastornos cerebrales (Depresión, Migraña, entre otros).

C. Definición de las Funciones de Pertenencia

A continuación se definen las funciones de pertenencia de cada conjunto difuso asociado a cada variable difusa

- Las variables difusas alturaGaba, alturaSerotonina, alturaAcetilcolina, alturaHistamina, alturaDopamina, alturaGlutamato, alturaAspartato, alturaGlicina, están caracterizadas por la función de pertenencia mostrada en la Figura 13. El dominio es [0 mv, 4000 mv], indicando la mínima y máxima altura que puede alcanzar cada pico que representa una sustancia en particular.

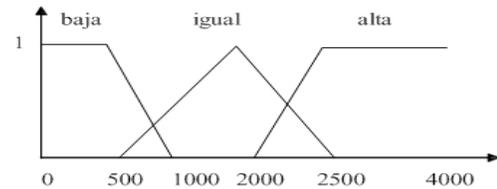


Figura 13: Función de Pertenencia de las Variables Difusas Altura para los Neurotransmisores (Elaboración Propia)

- Las variables difusas promedioAlturaGaba, promedioAlturaSerotonina, promedioAlturaAcetilcolina, promedioAlturaHistamina, promedioAlturaDopamina, promedioAlturaGlutamato, promedioAlturaAspartato, promedioAlturaGlicina, están caracterizadas por la función de pertenencia mostrada en la Figura 14. El dominio es [0 mv, 4000 mv].

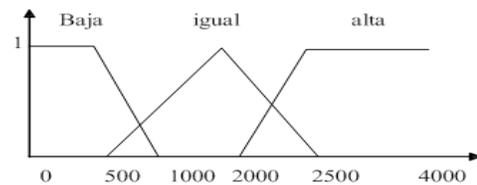


Figura 14: Función de Pertenencia de las Variables Difusas Promedio de Altura para los Neurotransmisores (Elaboración Propia)

- Las variables difusas desviaciónEstandarGaba, desviaciónEstandarSerotonina, desviaciónEstandarAcetilcolina, desviaciónEstandarHistamina, desviaciónEstandarDopamina, desviaciónEstandarGlutamato, desviaciónEstandarAspartato, desviaciónEstandarGlicina, están caracterizadas por la función de pertenencia mostrada en la Figura 15. El dominio es [0 mv, 1000 mv].

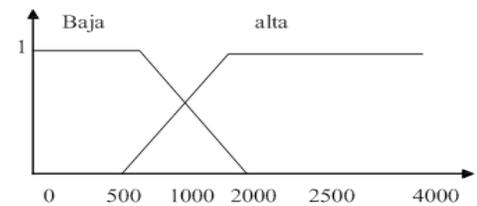
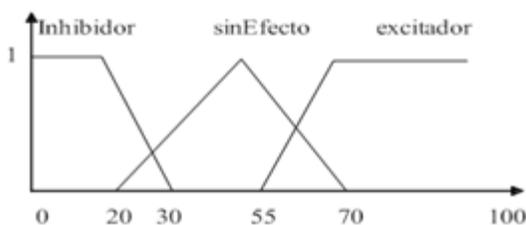


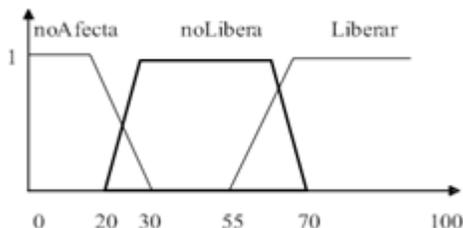
Figura 15: Función de Pertenencia a la Variación Estandar para los Neurotransmisores (Elaboración Propia)

- La variable efecto está caracterizada por la función de pertenencia mostrada en la Figura 16. El dominio es [0%, 100%].



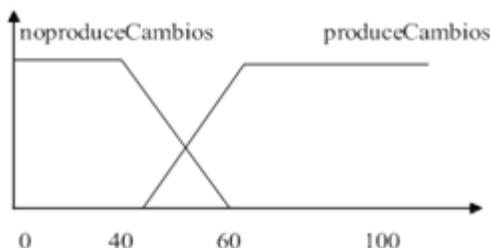
**Figura 16:** Función de Pertenencia de las Variables Difusa Efecto (Elaboración Propia)

- La variable difusa funciónNeuronal está caracterizada por la función de pertenencia mostrada en la Figura 17. El dominio es [0%, 100%].



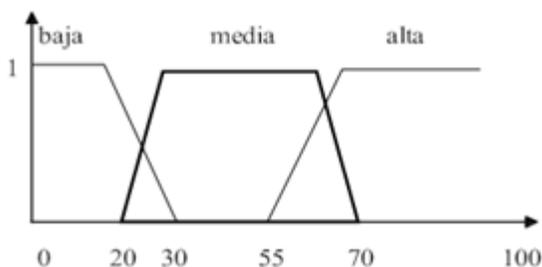
**Figura 17:** Función de Pertenencia de las Variables Difusa Función Neuronal (Elaboración Propia)

- La variable difusa funciónCircuitoNeuronal está caracterizada por la función de pertenencia mostrada en la Figura 18. El dominio es [0%, 100%].



**Figura 18:** Función de Pertenencia de las Variables Difusa Circuito Neuronal (Elaboración Propia)

- Las variables difusas Ansiedad, Depresión, Alzheimer, Parkinson, Epilepsia, Esquizofrenia, LesiónCerebral, Migraña, están caracterizadas por la función de pertenencia mostrada en la Figura 19. El dominio es [0%, 100%].



**Figura 19:** Función de Pertenencia de las Variables Difusas: Ansiedad, Depresión, Alzheimer, Parkinson, Epilepsia, Esquizofrenia, Lesión Cerebral, Migraña (Elaboración Propia)

## VII. CASO DE ESTUDIO

### A. Definición del Caso de Estudio

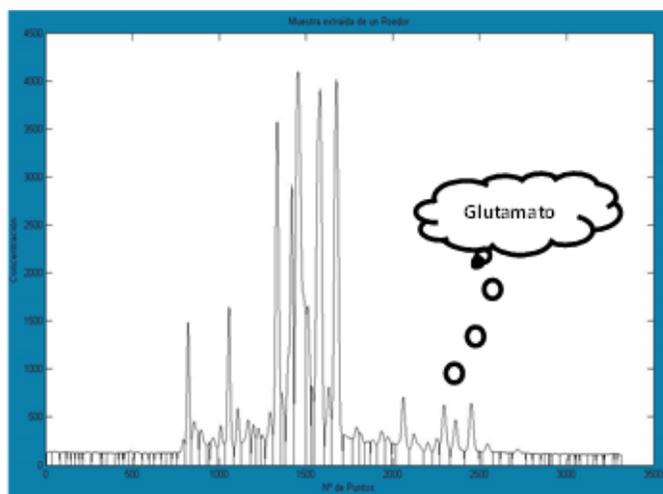
Para ejemplificar el funcionamiento de nuestro sistema, se evalúa las variaciones de los niveles extracelulares del

neurotransmisor glutamato en el núcleo del cerebro, y sus implicaciones en las emociones, principalmente en el miedo y en los trastornos de ansiedad.

### B. Experimento

El objetivo del experimento es determinar la variación del nivel extracelular del neurotransmisor glutamato en el cerebro de un roedor, bajo los efectos de las siguientes sustancias: jugo, Cloruro de Litio (LiCl), Cloruro de Sodio (NaCl) o ninguna sustancia.

Las pruebas fueron hechas con 3 grupos diferentes, tomando 15 electroferogramas por roedor perteneciente a cada grupo experimental, el tiempo entre cada electroferograma fue de 2 segundos. Cada electroferograma representa una muestra bajo ciertas condiciones (con efecto o sin efecto de sustancias), estos datos son almacenados, y se obtuvieron los electroferogramas respectivos (ver Figura 20). En cada electroferograma se identificó el pico que representa el neurotransmisor en estudio, en este caso el glutamato.



**Figura 20:** Muestra 1 del Grupo A\_01 Extraída del Roedor (Elaboración Propia)

- Grupo 1 (sin los efectos de las sustancias): este grupo está conformado por 6 roedores, que representan las muestras básicas, éstas son muestras donde los roedores no fueron tratados con ninguna sustancia.
- Grupo 2 (bajo los efectos de jugo y Cloruro de Litio (LiCl)): este grupo está conformado por 6 roedores, que fueron tratados bajo los efectos de la sustancia LiCl. Se tomaron las 3 primeras muestras sin darles nada, luego se les dio Jugo a cada roedor para las muestras entre 4 y 6, y por último de la muestra 7 en adelante se les dio LiCl.
- Grupo 3 (bajo los efectos de Cloruro de Sodio (NaCl)): este grupo está conformado por 6 roedores, que fueron tratados bajo los efectos de las sustancias jugo y NaCl. Se tomaron las 3 primeras muestras sin darles nada, luego se les dio Jugo a cada roedor entre las muestras 4 y 6, y por último, de la muestra 7 en adelante se les dio NaCl.

Usando el primero módulo del sistema, a partir de los electroferogramas obtenidos, se clasificaron los picos del 1 al n, donde cada número representa una sustancia química diferente. Luego se obtuvieron las características del pico que

representa el glutamato en diferentes muestras. Estos son los datos que se utilizaron para analizar el cerebro de un roedor (ver Tabla II).

**Tabla II:** Características del Pico que Representa el Glutamato para Diferentes Muestras

Número de Pico	Altura	Área	Punto Inicio	Punto Fin	Ancho	Clase
34	459,77	11904,41	2268	2329	61	34
34	733,37	18454,32	2263	2328	65	34
30	400,03	10045,55	2264	2325	61	34
36	825,08	19003,8	2271	2327	56	34
33	408,05	10577,72	226	2325	60	34

A continuación, el sistema utiliza los valores almacenados en la Tabla II para obtener los valores promedio de altura y desviación estándar (ver Tabla III). Utilizando el segundo módulo.

**Tabla III:** Grupo I

Electroferograma	Altura Promedio Glutamato	Desviación Estándar Glutamato
1	218,2	64,32
2	222,2	65,15
3	350	188,42
4	269,4	167,62
5	204	142,75
6	171,25	41,44
7	170,67	23,71
8	195	61,49
9	337	83,44
10	295,67	174,59
11	181,67	27,93
12	209,67	24,17
13	333,67	139,47
14	240,5	186,78
15	188,25	65,05

En la Tabla III se observa la variación de los valores en las muestras. Estos valores se estudian para llegar a conclusiones con respecto a cómo funciona el cerebro de un roedor, en este caso, según como varía el glutamato. Los resultados de la Tabla III representan la entrada al tercer módulo, para reconocer el estado cerebral que tiene un roedor. Para el reconocimiento de los estados cerebrales, cada pico se define por un conjunto de variables difusas, por ejemplo en la Tabla IV se definen las variables de entrada/salida que utiliza el sistema para el análisis del neurotransmisor glutamato.

**Tabla IV:** Variables de Entrada/Salida

Tipo de Variable	Variable Difusa
Entrada	alturaGlutamato
	promedioAlturaGlutamato
	desviaciónEstandarGlutamato
Salida	Efecto
	FunciónNeuronal
	FunciónCircuitoNeuronal
	Miedo
	Ansiedad

Los conjuntos difusos para las variables de la Tabla IV fueron definidos en la Sección IV en este trabajo. De igual forma, el sistema tiene definidas las funciones de pertenencia para cada conjunto difuso asociada a cada variable difusa. Los rangos del universo están determinados de igual forma en la Sección IV.

De acuerdo a la estructura de reglas genéricas que describe el sistema para el análisis de glutamato, se establecieron las siguientes reglas específicas:

- Si alturaGlutamato es alta entonces efecto es excitador
- Si alturaGlutamato es baja y promedioGlutamato es alto entonces funciónNeuronal es liberar
- Si promedioAlturaGlutamato es alto y desviaciónEstandarGlutamato es alta entonces funciónCircuitoNeuronal es produceCambios
- Si alturaGlutamato es alta y promedioGlutamato es alto y desviaciónEstandarGlutamato es baja entonces efecto es excitador y funciónNeuronal es liberar y funciónCircuitoNeuronal es No Produce Cambios y enfermedadAsociada es Ansiedad.

Para el glutamato, nuestro sistema tiene inicialmente instanciada 14 reglas. La definición de las reglas específicas en nuestro sistema para cada neurotransmisor es similar para el resto de ellos. Nuestro prototipo fue construido haciendo uso de la herramienta para el desarrollo de SCD presentada en [12]. Esta herramienta tiene un mecanismo de adaptación (AM), que permite la modificación de las reglas durante el tiempo de ejecución con el fin de adaptarlas. Cuando el sistema llama a AM para cada regla, introduce una nueva relación entre los conjuntos difusos (entre la condición y la acción), para generar nuevas instancias de reglas. La AM establece nuevos rangos para los conjuntos difusos definidos, y genera funciones de pertenencia diferentes a las que fueron presentadas originalmente. La evolución de las funciones de pertenencia permite corregir errores de diseño y/o actualizar la información del sistema a los cambios que están sucediendo en el ambiente.

Por ejemplo, la evolución de las funciones de pertenencia de la variable difusa alturaGlutamato, donde las funciones de pertenencia inicialmente eran de tipo trapezoidal en el rango (500, 650, 850, 1000), fueron sustituidas por (432, 650, 850, 1000). Igualmente se observa la evolución de la función de pertenencia para promedioAlturaGlutamato, inicialmente era de tipo trapezoidal, y al evolucionar la función de pertenencia cambio al tipo triangular en el rango (0, 110, 220).

**C. Resultados**

El sistema muestra las reglas activadas en el proceso de inferencia, y genera las respectivas soluciones (que es la salida de nuestro sistema). Los resultados para el Grupo I, en el caso de glutamato: alturaGlutamato = 600, promedioAlturaGlutamato = 504,75 y desviaciónEstandarGlutamato = 273,58. El sistema genera una solución asociada a la variable “efecto” (76,77%), lo que indica un efecto excitante dado por un aumento de la altura en el pico que representa el glutamato por la acción que produce el LiCl.

La variable “funciónNeuronal” (59,92%), en este caso indica que la función cerebral es afectada por la LiCl y causa que algunas neuronas liberen un poco de glutamato. Por otro lado,

la “funcionCircuitoNeuronal” (24,69%) en este caso indica que para los 6 roedores que componen el experimento, ocurren pocos cambios en la zona del cerebro en estudio, y la operación de esta zona cerebral funciona igual para todos los roedores del Grupo I.

De esta manera, el sistema puede determinar que el roedor está bebiendo, pero, además, las consecuencias de la bebida (por ejemplo, de LiCl). De acuerdo con las variaciones en los niveles de la glutamato debido al LiCl, el cerebro puede tener perturbaciones, y el sistema difuso es capaz de asociar posibles trastornos en él, como el miedo, la ansiedad, la depresión.

Particularmente, de acuerdo con los grupos experimentales en el estudio, podemos observar que LiCl aumenta el glutamato y afecta el cerebro, como se muestra en la Figura 21, donde el promedio de altura del glutamato desde la muestra 6 aumenta (comienza en el grupo 2). Además, entre los grupos 1 y 3 se observa una diferencia en la altura del glutamato, que identifica que un roedor está bebiendo (en este caso, NaCl, grupo 3) con respecto a cuándo el roedor no está bebiendo (grupo 1). Por lo tanto, comparando las escalas del promedio de las alturas del neurotransmisor para los 3 grupos, nuestro sistema ha detectado varias cosas:

- Cuando un roedor está bebiendo algo (grupo 2 y 3) o no (grupo 1). Así, se puede determinar la actividad del roedor.
- Los trastornos, como el miedo, la ansiedad, la depresión, se puede asociar a los valores de los neurotransmisores, y de esta manera, se determina el estado cerebral de la persona.

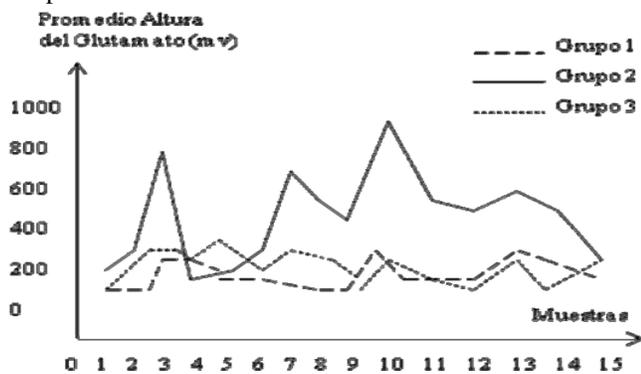


Figura 21: Promedio de Altura del Glutamato para los Diferentes Grupos Experimentales (Elaboración Propia)

### VIII. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos, el sistema puede determinar el estado actual del cerebro de un roedor bajo la siguiente premisa: “el estado actual del cerebro puede ser determinado por el comportamiento de los neurotransmisores activos en un momento dado en el cerebro”.

Basado en lo anterior, se ha desarrollado un sistema para extraer el conocimiento que se encuentra oculto en los neurotransmisores del cerebro. Básicamente, el sistema transforma los neurotransmisores presentes en un momento dado en el cerebro, en patrones que describen el estado cerebral.

Así, el sistema permite analizar las bases biológicas (según los neurotransmisores presentes) que determinan en un momento dado el estado cerebral. Próximos estudios extenderán estos resultados, para analizar su uso para el estudio de la conciencia, de los procesos mentales por medio de los cuales percibe, aprende y memoriza el cerebro humano, debido a que estos procesos ocurren de manera semejante en los roedores y los humanos. También, se extenderá para incluir la utilizando de ontologías Biomédicas en el sistema propuesto, de tal manera de explotar el conocimiento almacenado en ellas durante el proceso de análisis del estado cerebral.

En particular, el caso de estudio consistió en analizar el neurotransmisor glutamato. Se analizó el glutamato específicamente, por la facilidad para localizarlo y/o detectarlo en un electroferograma. Se implementó un prototipo para determinar la variación del glutamato en la amígdala del cerebro, inducida por la acción de varias sustancias (jugo, LiCl, NaCl). Los resultados pueden ser considerados muy prometedores; el sistema descubre patrones de las sustancias químicas y obtiene resultados consistentes.

Los resultados obtenidos indican que el sistema propuesto es útil para ayudar a analizar las muestras extraídas del cerebro, porque provee un conjunto de datos estadísticos y gráficas que muestran el comportamiento de los neurotransmisores en el cerebro en diferentes muestras. Por otro lado, el sistema contiene reglas médicas, que les permiten a los biólogos descubrir alteraciones cerebrales producto de cambios en los neurotransmisores. A partir de todo lo anterior, un experto puede hacer un análisis más exacto de lo que acontece en el cerebro.

### AGRADECIMIENTO

Al Proyecto CDCHTA I-1407-14-02-B de la Universidad de Los Andes por su apoyo financiero. Dr. Aguilar ha sido parcialmente financiado por el Proyecto Prometeo del Ministerio de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación de la República de Ecuador.

### REFERENCIAS

- [1] J. Aguilar y L. Hernández, *Design and Implementation of a Patterns Recognition System for Analysis of Biological Liquids*, IEEE Latin America Transactions, vol. 7, no. 1, pp. 12 - 26, 2009.
- [2] J. Altamiranda, J. Aguilar y L. Hernández, *Sistema de Reconocimiento de Patrones de Sustancias Químicas Cerebrales Basado en Minería de Datos*, Computación y Sistemas, vol. 19, no. 1, pp. 89-107, 2015.
- [3] G. Ceballos, J. L. Paredes y L. Hernández, *Data Processing and Pattern Recognition in High-Throughput Capillary Electrophoresis*, 17th European Signal Processing Conference (EUSIPCO), Glasgow, Scotland, August 2009.
- [4] G. Ceballos, J. L. Paredes y L. Hernández, *A Novel Approach for Pattern Recognition in Capillary Electrophoresis Data*, en las memorias del IV Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomedica (CLAIB), Isla de Margarita, Venezuela, Septiembre 2007.
- [5] J. Cuadros, J. L. Paredes y G. Ceballos, *Herramientas de Software para el Análisis de Datos*, Mecánica Computacional, vol. XXVII, pp. 3299-3315, 2008.
- [6] J. L. Paredes y E. Sosa, *Corrección de Línea Base en Datos Electroforéticos Usando Optimización Local del Algoritmo Legnt en el Dominio Wavelet*, Interciencia, vol. 34, no. 8, 2009.
- [7] K. Barrett, S. Barman, S. Boitano y H. Brooks, *Ganong Fisiología Médica*, McGraw Hill, 20013.

- [8] V. León, *Manual de Usuario del Onice*, Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Mérida, Venezuela, 2004.
- [9] G. Carpenter y S. Grossberg, *The ART of Adaptive Resonance Theory by a Self-Organizing Neural Network*, IEEE Computer, vol. 21, no. 3, pp. 77-88, 1988.
- [10] G. Carpenter y S. Grossberg, *Pattern Recognition by Self-Organizing Neural Network*, MIT Press, 1991.
- [11] G. Carpenter y S. Grossberg, *ART2 - Self - Organization of Stable Category Recognition Codes for Analog Input Patterns*, Applied Optics, vol. 26, pp. 4919-4930, 1987.
- [12] G. González, J. Aguilar, *Reconocimiento de Patrones Usando Sistemas Clasificadores Difusos*, en las memorias del Congreso de Computación Aplicada, pp. 57-59, San Cristobal, Venezuela, Octubre 2006.