

TESIS DOCTORAL

**Desarrollo de modelos
computacionales de
elementos finitos combinados
con inteligencia artificial
para la mejora del rendimiento
de implantes cocleares**

Programa de doctorado en

Tecnologías de Telecomunicación e
Ingeniería Computacional

Marcos Javier Hernández Gil

Las Palmas de Gran Canaria, Mayo 2025



ULPGC
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria

SIANI

Instituto Universitario de **Sistemas Inteligentes**
y Aplicaciones Numéricas en Ingeniería



ULPGC
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria

SIANI

Instituto Universitario de Sistemas Inteligentes
y Aplicaciones Numéricas en Ingeniería

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en
Tecnologías de Telecomunicación e Ingeniería Computacional

Tesis Doctoral

DESARROLLO DE MODELOS COMPUTACIONALES DE
ELEMENTOS FINITOS COMBINADOS CON
INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA MEJORA DEL
RENDIMIENTO DE IMPLANTES COCLEARES

Hernández Gil, Marcos Javier

Director:

Dr. Escobar Sánchez,
José María

Director:

Dr. Ramos de-Miguel,
Ángel

Director:

Dr. Greiner Sánchez,
David Juan

Las Palmas de Gran Canaria, abril, 2025

Agradecimientos

A lo largo de este camino, he contado con el apoyo, la guía y la compañía de muchas personas, sin las cuales esta tesis no habría sido posible.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, su paciencia y su constante apoyo en cada paso de mi vida.

A mis directores, José María Escobar, Ángel Ramos y David Greiner, les agradezco su orientación, compartir su conocimiento y el tiempo que han dedicado a este proyecto. Su consejo ha sido fundamental para la realización de esta investigación.

A Gustavo Montero y Domingo Benítez, por su ayuda y valiosas aportaciones. Su disposición y sus ideas han enriquecido este trabajo de formas que jamás habría imaginado.

A Albert y Eduardo, por su apoyo y colaboración en distintos momentos de este proceso. Gracias por estar siempre dispuestos a ayudar y compartir su experiencia.

A mis amigos, la familia que uno elige, Benjamín, José, Isaac, Jocelyne, Nau y los ‘peques’ que están por llegar.

Quiero agradecer a Miguel Ángel González Ballester y a su equipo del grupo ICREA de la Universitat Pompeu Fabra (Barcelona, España) por permitirme realizar una estancia con ellos además de colaborar en la generación de una malla tridimensional de la cóclea, basada en la investigación de Mangado et al. [80], la cual ha sido de gran utilidad en el desarrollo de este trabajo.

A todos los que, de una u otra manera, han formado parte de este camino, les estaré siempre agradecido.

Desarrollo de modelos computacionales de elementos finitos combinados con inteligencia artificial para la mejora del rendimiento de implantes cocleares

Resumen. Esta tesis doctoral desarrolla modelos computacionales que integran métodos de elementos finitos (FEM) con técnicas de inteligencia artificial (IA) para mejorar el rendimiento de los implantes cocleares (CI). El estudio aborda retos críticos en el diseño y la optimización de los CIs con el objetivo de mejorar la precisión de la estimulación neural y reducir el consumo de energía, lo que aumenta la eficacia del CI y la satisfacción del usuario.

La tesis comienza con la construcción de modelos basados en FEM para simular la estimulación eléctrica del nervio auditivo. Estos modelos incorporan geometrías cocleares y propiedades eléctricas realistas para predecir la respuesta de las fibras del nervio auditivo (ANF) en diversas configuraciones de estimulación. Para garantizar su relevancia clínica, los modelos FEM se perfeccionan utilizando datos de la matriz de impedancia (IM) y mediciones del potencial de acción (ECAP) de pacientes reales.

Un aspecto innovador de este trabajo es la integración de técnicas de inteligencia artificial, en particular redes neuronales y algoritmos evolutivos, para optimizar la precisión y la eficacia del modelo. Las redes neuronales se utilizan para predecir parámetros clave, como los valores de impedancia, mientras que las estrategias de optimización multiobjetivo maximizan la focalización de la estimulación y minimizan el consumo de energía. Estas soluciones logran un equilibrio entre focalización neuronal precisa y eficiencia energética, como se demuestra mediante simulaciones de modos de estimulación monopolar y multipolar.

El estudio también presenta una metodología innovadora para ajustar las conductividades FEM y las configuraciones de los electrodos en función de los datos específicos de cada paciente. Este enfoque permite comprender mejor las interacciones entre el CI y el nervio auditivo, allanando el camino para diseñar implantes a medida. Los algoritmos avanzados optimizan aún más la distribución espacial de las corrientes de estimulación, mitigando problemas como la diafonía de electrodos y mejorando la capacidad auditiva.

Los resultados ponen de manifiesto la eficacia de combinar FEM con IA en el diseño de implantes cocleares. Entre las principales conclusiones, cabe destacar la mejora de las métricas de focalización, la reducción de la demanda de energía y la mayor precisión de

la simulación en comparación con los métodos tradicionales. Estas contribuciones sentarán las bases para la próxima generación de implantes cocleares, que integrarán modelos computacionales y sistemas inteligentes para atender las diversas necesidades de las personas con deficiencias auditivas.

La tesis concluye con recomendaciones para futuras investigaciones, como la exploración de geometrías cocleares más complejas, la ampliación de las aplicaciones de IA en escenarios clínicos y la posibilidad de adaptar en tiempo real los ajustes de CI en función de los comentarios de los pacientes. Estos avances prometen mejorar la inclusión y el rendimiento de los implantes cocleares y, en última instancia, la calidad de vida de los usuarios de todo el mundo.

Palabras clave: Implantes cocleares (CI); Método de los Elementos Finitos (FEM); Algoritmos Evolutivos (EA); Potencial de acción (ECAP); Respuesta neuronal (NRT); Matriz de impedancia (IM); Estimulación multipolar ; Inteligencia Artificial (AI); Optimización Multi-objetivo.

Development of finite element computational models combined with artificial intelligence for the improvement of performance of cochlear implants

Abstract. This dissertation focuses on the development of computational models that combine finite element methods (FEM) and artificial intelligence (AI) to improve the performance of cochlear implants (CI). The study addresses critical challenges in the design and optimization of CIs with the goal of improving the precision of neural stimulation and reducing energy consumption, thereby increasing their effectiveness and user satisfaction.

The thesis begins with the construction of FEM-based models to simulate electrical stimulation of the auditory nerve. These models incorporate realistic cochlear geometries and material properties to predict the response of auditory nerve fibers (ANFs) under different stimulation configurations. To ensure clinical relevance, the FEM models are refined using impedance matrix (IM) data and evoked compound action potential (ECAP) measurements from real patients.

An innovative aspect of this work is the integration of artificial intelligence techniques, specifically neural networks and evolutionary algorithms, to optimize model accuracy and efficiency. Neural networks are used to predict key parameters such as impedance values, while multi-objective optimization strategies maximize stimulation focus and minimize power consumption. These solutions achieve a balance between precise neural targeting and energy efficiency, as demonstrated by simulations of monopolar and multipolar stimulation modes.

The study also presents a novel methodology for adjusting FEM conductivities and electrode configurations based on patient-specific data. This approach provides a deeper understanding of the interactions between the CI and the auditory nerve, paving the way for customized implant designs. Advanced algorithms further optimize the spatial distribution of stimulation currents, mitigating problems such as electrode crosstalk and improving auditory perception.

The results highlight the effectiveness of combining FEM and AI in CI design. Key findings include improved focus metrics, reduced power consumption, and improved simulation accuracy compared to traditional methods. These contributions provide a foundation for the next generation of CIs that integrate computational models and intelligent systems to address the diverse needs of hearing impaired individuals.

The thesis concludes with recommendations for future research, including the exploration of more complex cochlear geometries, expanded AI applications in clinical scenarios, and the potential for real-time adaptation of CI settings based on patient feedback. These advances promise to increase the inclusiveness and performance of CIs, ultimately improving the quality of life for users worldwide.

keywords: Cochlear implants (CI); Finite Element Method (FEM); Evolutionary Algorithms (EA); Evoked Compound Action Potential (ECAP); Neuronal Response Telemetry (NRT); Impedance matrix (IM); Multipolar Stimulation; Artificial Intelligence (AI); Multi-objective Optimization.

Índice general

Resumen	vii
Abstract	ix
Índice general	xiii
Índice de figuras	xix
Índice de tablas	xxii
Acrónimos	xxiii
Símbolos más relevantes	xxv
1. Introducción	1
1.1. Estado del Arte	2
1.2. Objetivos de la tesis	4
1.3. Metodología	5
1.4. Contenido	7
2. Modelo de predicción de la respuesta del nervio	9
2.1. Introducción a la respuesta del nervio auditivo	9
2.2. Etapas del modelo computacional	11
2.3. Predicción de la activación neuronal con FEM	12
2.3.1. Geometrías	12
2.3.2. Propiedades eléctricas de los materiales	13
2.3.3. Modelo conductivo	14
2.3.4. Condiciones de contorno	15
2.3.5. Malla	17
2.4. Ajuste del modelo FEM	17
2.5. Modelización de la respuesta neuronal	18
2.5.1. LSA para calcular el potencial extracelular	18

2.5.2.	Determinación de los pesos	20
2.5.3.	Relación de δ_n con la densidad de corriente	23
2.5.4.	Esquema del modelo	25
2.5.5.	Algoritmo de evolución diferencial para ajustar los datos clínicos	27
2.5.6.	Registro del Potencial de Acción	28
2.6.	Resultados de la modelización	29
2.7.	Discusión de la predicción de un ANF	30
3.	Ajuste de las conductividades del modelo computacional	37
3.1.	Matriz de impedancia	37
3.1.1.	El estímulo en un implante coclear	38
3.1.2.	Características de la matriz de impedancia	38
3.1.3.	Medición clínica de la matriz de impedancia	41
3.2.	Definición de la función de coste	41
3.3.	Proceso de optimización con modelos subrogados	42
3.4.	Generación de geometrías	44
3.4.1.	Creación de guías de electrodos	44
3.5.	Generación de las neuronas del modelo computacional	49
4.	Predicción de la diagonal de matrices de impedancia	53
4.1.	Predicción de la diagonal de la IM basado en métodos de extrapolación	54
4.2.	Modelo de Elementos Finitos	55
4.2.1.	Descripción del dominio	55
4.2.2.	Condiciones de contorno	56
4.3.	Nuevo enfoque usando Redes Neuronales (ANN)	57
4.3.1.	Dataset para la ANN	57
4.3.2.	Estructura de la Red	57
4.3.3.	Algoritmos de Optimización	58
4.3.4.	Métricas de evaluación en la fase de test	59
4.4.	Resultados de la predicción de la diagonal de la IM	59
4.4.1.	Análisis de los datos de entrada a la ANN	59
4.4.2.	Validación de la ANN	61
4.4.3.	Análisis comparativo de los resultados con los métodos de extrapolación	64
4.4.4.	Aplicación	66
4.5.	Discusión de la predicción de la diagonal en matrices de impedancias	66
5.	Estimulación multipolar óptima	69
5.1.	Estimulación multipolar óptima	69

5.1.1.	Densidad de corriente umbral	70
5.2.	Funciones objetivo para la optimización de la focalización y el consumo de energía	71
5.2.1.	Función objetivo para la focalización	71
5.2.2.	Función objetivo para el consumo energético	74
5.2.3.	Diseño multiobjetivo óptimo	75
5.3.	Descripción de los experimentos	77
5.3.1.	Descripción de los casos de estudio	77
5.3.2.	Descripción del procedimiento de optimización	78
5.4.	Resultados	80
5.4.1.	Soluciones óptimas de focalización	80
5.4.2.	Soluciones de optimización multiobjetivo	87
5.5.	Discusión en la estimulación multipolar	90
5.5.1.	Discusión sobre la densidad de corriente umbral	92
5.5.2.	Comparación con un modelo basado en neuronas activas	92
5.5.3.	Interacción entre canales: <i>Crosstalk</i>	93
5.5.4.	Patrón de perfiles óptimos de corriente	94
6.	Conclusiones y futuras líneas de investigación	97
6.1.	Conclusiones	97
6.2.	Líneas futuras	98
	Publicaciones y Patentes	99
A.	Condición de contorno absorbente asintótica de primer orden	103
B.	Potencia total suministrada por los electrodos	105
	Referencias	109

Índice de figuras

2.1.	Las tres etapas principales del modelo computacional.	12
2.2.	Sección de la cóclea. (A) Esta figura muestra una sección histológica de la cóclea para microscopio óptico de un hueso temporal fresco, utilizando la técnica de la parafina. La sección se realizó paralela al eje modiolar. Vista completa de la sección histológica de la cóclea. (B) Vista ampliada de la región de interés de la cóclea. (C) Geometría generada a partir de la imagen histológica.	13
2.3.	Guía de electrodos y neuronas virtuales. (a) Sección recta de la cóclea que contiene la guía de electrodos de media banda y las neuronas virtuales. El electrodo activo se muestra en verde y las neuronas virtuales en rojo. (b) Malla de superficie con un refinamiento alrededor de las VNs.	17
2.4.	Densidad de corriente de membrana y potencial extracelular, utilizado como input de nuestro modelo. (a) La corriente de membrana generada en una ANF. (b) Potenciales extracelulares calculados a $r = 1$ mm y $z = 0$ mm correspondientes a velocidades de propagación de 2 m s^{-1} (trazo verde discontinuo) y 15 m s^{-1} (trazo rojo).	20
2.5.	Representación del potencial generado por (a) el electrodo central activo (b) la VN situada en la posición central.	20
2.6.	ECAP clínicos producidos para tres corrientes de estimulación. Esta figura muestra los ECAP resultantes, proporcionados por el software <i>Custom Sound™ Evoked Potentials</i> de Cochlear®, para las siguientes corrientes de estimulación: $I_1 = 0.41$ mA (trazo verde), $I_2 = 0.65$ mA (trazo naranja) y $I_3 = 1.02$ mA (trazo azul).	21
2.7.	ECAP generado por la VN 0 en el electrodo +2 (ϕ_0^2) para una velocidad de propagación de $v = 15 \text{ m s}^{-1}$	22
2.8.	Densidades de corriente en las primeras 11 VNs cuando el electrodo E_s suministra una corriente de -1 mA.	24
2.9.	Diagrama de flujo del algoritmo.	26

2.10. Ajuste simétrico. Comparación entre las amplitudes NRT reales y simuladas en los dos pacientes en los electrodos 6 (basal) y 18 (apical) (filas superiores a y b). Pesos correspondientes a la fila inferior, a y b : $\bar{w}_n^0(I_k)$ (fila inferior a y b). El electrodo <i>ancla</i> es el 0 en ambos casos. También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).	33
2.11. Amplitudes de la NRT clínica y simuladas para el paciente 2 eligiendo el ancla óptimo. El RMSE global y normalizado del ajuste se muestra en las figuras de la parte superior. En las figuras inferiores se muestran los pesos correspondientes a cada situación, $\bar{w}_n^4(I_k)$ (izquierda) y $\bar{w}_n^1(I_k)$ (derecha).	34
2.12. NRT clínica del paciente 1 y electrodo activo 6 para la intensidad $I_3 = 1.02$ mA y registrado en el electrodo +2 (red). NRT calculada ajustada a los datos del paciente (trazo azul).	34
2.13. Comparación entre las amplitudes de la NRT clínica y simuladas con un conjunto de datos de entrenamiento incompleto. Las amplitudes de la NRT resultantes utilizando sólo los valores de los electrodos ± 2 y ± 4 como datos de entrenamiento para la optimización. El electrodo <i>ancla</i> es el óptimo para ambos casos. También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).	35
2.14. Amplitudes de la NRT del paciente 1 para el electrodo 6 con δ_n tomados del paciente 2 (izquierda), y amplitudes de la NRT del paciente 2 para el electrodo 18 con δ_n tomadas del paciente 1 (derecha). También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).	36
3.1. Corriente de entrada en un implante coclear.	38
3.2. Circuito equivalente de un electrodo activo.	39
3.3. Perfiles típicos cualitativos de las ondas de potencial en los electrodos activos (verde) y no activos (azul). La línea roja de trazos y puntos representa una onda de corriente de amplitud I_0 similar a la de la figura 3.1. En esta gráfica, t_0 , representa un instante genérico de registro de potencial y corriente.	40
3.4. Distribución de conductividades aplicando el método de muestreo de hiper-cubo latino, “ <i>Latin-Hypercube Sampling</i> ” (LHS).	43
3.5. Diagrama de flujo del proceso de optimización.	44
3.6. Ilustración de los cambios de la morfología coclear al variar los tres primeros modos de variación del SSM, la forma promedio y ± 3 desviaciones estándar (SD) de la media. Reproducida de Mangado et al. [80].	44
3.7. Variaciones de las geometrías del modelo, para dos cócleas diferentes (C1: estándar y C2: estadísticamente mayor) y tres inserciones del implante diferentes (E1: <i>perimodiolar</i> , E2: <i>mid-modiolar</i> con barriga, E3: <i>lateral</i>).	45

3.8.	Guía de electrodos perimodiolar creada (a y c) usando 10 puntos; (b y d) usando el procedimiento descrito ($\alpha = 0.2$).	46
3.9.	Representación de $\alpha(t)$ para la creación de las guías; (a) Guía de electrodos E1 $\alpha(t) = 0.2$; (b) Guía de electrodos E2 $\alpha(t) = 0.8(1 - t^4)$; (c) Guía de electrodos E3 $\alpha(t) = 0.9 \exp(\frac{-9}{2}(2t - 1)^2)$	47
3.10.	Representación esquemática de una curva paramétrica en la que se han representado las longitudes de arco $\{l_1, \dots, l_i, \dots, l_n\}$ correspondientes a los parámetros $\{t_0, \dots, t_i, \dots, t_n\}$	49
3.11.	(a) Superficie interpoladora usando los puntos de las neuronas creadas manualmente en color rojo; (b) 151 neuronas del modelo usando la metodología explicada en esta sección.	51
4.1.	Vista general del dominio incluyendo la cóclea (izquierda) y detalle de la cóclea con la guía de electrodos y las VNs (derecha). El electrodo activo está coloreado en verde y los pasivos en rojo.	56
4.2.	Arquitectura de la red neuronal propuesta formada por una capa de entrada de 2 neuronas, 3 capas ocultas de 128 neuronas por capa con función de activación “ReLU” y una capa de salida de 1 neurona con función de activación “Lineal”.	58
4.3.	Evolucion de la función de pérdida (MAE) a lo largo de las épocas para los conjuntos de datos de entrenamiento y validación. El punto verde representa el valor mínimo de la función de pérdida para el conjunto de validación.	60
4.4.	Para cada una de las matrices \mathbf{Z}_{cl} , la figura (a) representa el diagrama de cajas y bigotes de Δ^{opt} y la (b) su RMSE. Los distintos colores corresponden al conjunto de datos al que pertenece cada matriz.	61
4.5.	En la figura de la izquierda se presenta un ejemplo de matriz clínica, \mathbf{Z}_{cl} , con valores no especificados en la diagonal. La figura de la derecha muestra la matriz FEM, \mathbf{Z}_m^{opt} , que minimiza la función de coste descrita en la sección 3.2. El valor de la función de coste es 1367.38Ω y el RMSE de la diferencia de ambas matrices es 63.62Ω	62
4.6.	Para cada una de las matrices $\mathbf{Z}_{m;i,i}^{opt;(k)}$ con $k = 1, \dots, M = 28$, la figura (a) representa el diagrama de cajas y bigotes de los residuos, $R^{(k)}$ y la (b) su RMSE. Los distintos colores corresponden al conjunto de datos al que pertenece cada matriz.	62
4.7.	Histograma del residuo entre el valor simulado mediante FEM y la predicción de los valores de la diagonal. La línea representa una distribución normal $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ con $\mu = -2.90$ y $\sigma = 40.18$ y una distribución normal con $\mu = 0$ y $\sigma = 40.18$	63

4.8.	Diagrama de cajas y bigotes del residuo $R^{(k)}$, utilizando el conjunto de datos de test.	64
4.9.	La recta de regresión de Passing y Bablok [93] se muestra en rojo, con líneas azules sólidas que indican los intervalos de confianza (IC) inferior y superior. Las líneas grises discontinuas representan el caso teórico ideal, $y = x$. Cada punto en el gráfico corresponde a los términos de la diagonal de las cuatro matrices de impedancia del conjunto de datos de test, diferenciados por color.	65
4.10.	Predicción de la diagonal de dos matrices de impedancia clínicas mediante la ANN.	66
4.11.	Los patrones de corriente obtenidos al resolver el problema inverso utilizando el método de van den Honert y Kelsall [122] y el método de la red.	67
5.1.	El gráfico de la izquierda muestra la norma de la densidad de corriente a lo largo de las neuronas seleccionadas para el caso de estimulación monopolar del electrodo 12 con 1 mA. Los puntos y la cruz rojos indican los valores de J_{mx}^n y J_{mx} , respectivamente. El gráfico de la derecha muestra los valores máximos de la densidad de corriente para todas las neuronas, destacando en rojo las neuronas seleccionadas.	73
5.2.	Diagrama de flujo del proceso de optimización multiobjetivo.	77
5.3.	Malla de la cóclea C1.	78
5.4.	Diagrama de cajas del hipervolumen final en las 21 ejecuciones independientes para cada estrategia de población inicial.	81
5.5.	Soluciones no dominadas de la ejecución mediana (de 21) ordenada según el hipervolumen. Comparación entre población inicial aleatoria y soluciones de DE+BFGS-Injected de esquina.	81
5.6.	Distribución de la densidad de corriente j_{mx}^n para OF, MP y PA, comparado con el perfil de la función objetivo (en rojo) en los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17 de la cóclea C1.	83
5.7.	Distribución de la densidad de corriente j_{mx}^n para OF, MP y PA, comparado con el perfil de la función objetivo (en rojo) en los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17 de la cóclea C2.	84
5.8.	Distribución de los coeficientes de corriente α de las soluciones OF (reescalado en el intervalo $[-1, 1]$) para electrodos 3 a 17 de la cóclea (a) C1 (b) C2. Se ha adoptado la numeración relativa de los electrodos, de modo que el máximo α se asocia a la posición relativa 0.	85

5.9. Comparación entre los valores de $\tilde{\alpha}$ y los valores de corrientes obtenidos por phased-array para el electrodo 10 (reescalado a intervalo $[-1, 1]$) de la cóclea C1 y C2.	87
5.10. Distribución de la densidad de corriente j_{mx}^n para el patrón mediano, OF y PA, en comparación con el perfil de la función objetivo (en rojo) para el electrodo 10 de la cóclea C1.	87
5.11. Valores de focalización (F_c) del patrón mediano frente a OF y PA para los electrodos 3 a 17 de la cóclea (a) C1 (b) C2.	88
5.12. Soluciones no dominadas, maximizando la focalización F_c y minimizando el consumo de energía P , de los electrodos 3, 10 y 17 en la cóclea C1. . .	88
5.13. Zoom de la figura 5.12 incluyendo configuraciones MP (cruces) y PA (asteriscos).	89
5.14. Soluciones representativas no dominadas seleccionadas: S1, S2 y S3 para el electrodo 10 de la cóclea C1.	90
5.15. Distribución de la densidad de corriente j_{mx}^n para soluciones no dominadas: S1, S2 y S3, comparadas con el perfil de la función objetivo deseada (en rojo) en el electrodo 10 de la cóclea C1.	90
5.16. Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de S3 (que mejora simultáneamente F_c y P de MP), en comparación con MP. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.	91
5.17. Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de S3 (que mejora simultáneamente F_c y P de PA), en comparación con PA. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.	91
5.18. Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de soluciones no dominadas: S1, S2 y S3, en comparación con OF. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.	92
5.19. Amplitud de corriente I_0 para desencadenar un potencial de acción en función del índice de la neurona utilizando el modelo de Ashida y Nogueira [3] para los patrones MP, PA y OF en la cóclea C1 (a) para el electrodo activo 4 y (b) para el electrodo activo 11. Las líneas verticales indican los límites de las neuronas más cercanas al electrodo en cada figura.	94
5.20. (a) Interacción entre canales (<i>crosstalk</i>) entre los electrodos 6 y 10 de la cóclea C1. (b) Densidad de corriente en estimulación PA y OF para los electrodos 6 y 10 de la cóclea C1.	95
5.21. Comparación de la distribución de la densidad de corriente j_{mx}^n , incluyendo la estimación de Croghan et al. [21]. Electrodo 10 de la cóclea C1. . .	95

Índice de tablas

2.1. Parámetros obtenidos tras la optimización correspondiente a la primera prueba de la sección de resultados (Figura 2.10).	28
4.1. Análisis estadístico exploratorio del conjunto de datos \mathbf{Z}_m^{opt} utilizados para entrenar, validar y testear la ANN (unidades en Ω).	60
4.2. Parámetros de la recta de regresión de Passing y Bablok [93] para el método propuesto basado en redes neuronales en comparación con el método de van den Honert y Kelsall [122].	65
5.1. Dimensiones espaciales en mm (x, y, z), número de tetraédros cuadráticos (N_T) y grados de libertad (df) para cada malla de los modelos FEM.	78
5.2. Conductividades óptimas, σ , en S m^{-1} y R (ecuación (3.7)) de los dos modelos cocleares.	78
5.3. Tabla resumen de los parámetros de NSGA-II partiendo de la población inicial aleatoria.	79
5.4. Test de Friedman. Ranking promedio de los algoritmos basado en la distribución final de hipervolumen. Comparación de estrategias de población inicial.	80
5.5. p -valores ajustados. Procedimiento posthoc de Bergmann-Hommel. Comparación de estrategias de población inicial.	80
5.6. Valores óptimos de las funciones objetivo de focalización, F_c , y potencia, P , para cóclea C1 y C2. Para los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17.	82
5.7. Mediana de los coeficientes del patrón de corriente, $\tilde{\alpha}$, reescalado en el intervalo $[-1, 1]$	86
5.8. Optimización multiobjetivo: soluciones no dominadas S1, S2 y S3 para el electrodo 10 de la cóclea C1.	89
5.9. Comparación de la focalización F_c y el consumo de potencia P , incluyendo la estimación de Croghan et al. [21]. Electrodo 10 de la cóclea C1.	96
A.1. Variación máxima de los potenciales para cada uno de los casos de estudio en comparación con los valores de referencia de R20abs.	104

B.1. Potencias relativas con respecto a la estimulación PA, al incluir el efecto de la doble capa ($\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}} |_{tot}$) y sin incluirlo ($\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}$). Ejemplo para la cóclea C1 y el electrodo 10. 106

Acrónimos

ABC	condición de contorno absorbente asintótica de primer orden
ADAM	descenso de gradiente adaptativo con momentos
ANF	fibra nerviosa auditiva
ANN	red neuronal artificial
BP	bipolar
CI	implante coclear
DE	evolución diferencial
DL	doble capa
ECAP	potencial de acción
FEM	método de elementos finitos
HH	Hodgkin-Huxley
HL	capa oculta
IA	inteligencia artificial
IM	matriz de impedancia
L-BFGS	método de optimización quasi-Newton de memoria limitada Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno
LHS	muestreo de hipercubo latino
LSA	<i>line source approximation</i>

MAE	error absoluto medio
MP	monopolar
nRMSE	error cuadrático medio normalizado
NRT	<i>neuronal response telemetry</i>
NSGA-II	algoritmo genético de ordenamiento rápido no dominado
OF	focalización óptima
PA	<i>phased-array</i>
PNP	Poisson-Nernst-Planck
pTP	tripolar parcial
RMSE	error cuadrático medio
SGD	descenso de gradiente estocástico
SM	modelo subrogado
SSM	<i>statistical shape model</i>
TP	tripolar
VN	neurona virtual

Símbolos más relevantes

N_e	número de electrodos
N_n	número de neuronas virtuales, VNs
N_f	número de fibras nerviosas
σ	vector de conductividades, $(\sigma_e, \sigma_b, \sigma_p)$
σ_e	conductividad eléctrica de la esfera exterior
σ_p	conductividad eléctrica de la perilinfa
σ_b	conductividad eléctrica del hueso
$\bar{\sigma}$	vector de conductividades, $(\sigma_e, \sigma_b, \sigma_p)$, cuasi-óptimas que provienen de la minimización del modelo subrogado con evolución diferencial
σ^{opt}	vector de conductividades, $(\sigma_e, \sigma_b, \sigma_p)$, óptimas del modelo
$\mathbf{v}(t)$	vector de potencial en los electrodos dependiente del tiempo
$\mathbf{i}(t)$	vector de corriente de entrada en los electrodos dependiente del tiempo
$v_{dl}(t)$	caída de potencial, dependiente del tiempo, asociada a la doble capa en un electrodo activo
$v_{ph}(t)$	caída de potencial, dependiente del tiempo, asociada a los tejidos una vez transpasada la doble capa en un electrodo activo
$\mathbf{V}(\omega)$	vector de potencial eléctrico en el dominio de la frecuencia
$\mathbf{I}(\omega)$	vector de corriente en el dominio de la frecuencia
$\mathbf{Z}(\omega)$	matriz de impedancia en el dominio de la frecuencia
$\mathbf{D}(\omega)$	matriz diagonal de impedancia en el dominio de la frecuencia
\mathbf{Z}_c	matriz resistiva de impedancia
\mathbf{Z}_{cl}	matriz clínica de impedancia

\mathbf{Z}_m	matriz de impedancia obtenida mediante FEM
\mathbf{Z}_m^{opt}	matriz de impedancia obtenida con σ^{opt}
$\hat{Z}_{i,i}$	término de la diagonal de una matriz de impedancia predicho por la red neuronal
Z_{dl}	impedancia asociada a la doble capa
Z_{cpe}	impedancia asociada al pseudo-capacitor (impedancia de fase constante)
R_f	resistencia faradaica
R_T	resistencia tisular
F_c	función objetivo de focalización
P	función objetivo de potencia

Capítulo 1

Introducción

Los implantes cocleares (CI) han transformado la rehabilitación auditiva, ofreciendo soluciones efectivas para la pérdida auditiva neurosensorial [18]. Un CI multicanal es una prótesis neural que permite la generación de potenciales de acción mediante la estimulación eléctrica de las fibras del nervio auditivo, utilizando una guía de electrodos [101, 117, 123]. Para que el CI sea efectivo, el nervio auditivo debe estar total o sustancialmente intacto y funcional [113].

El sistema auditivo se compone de tres partes principales: el oído externo, el oído medio y el oído interno. Dentro del oído interno se encuentra la cóclea, una cavidad en forma de espiral en el hueso temporal que convierte las ondas acústicas en estímulos eléctricos. En la cóclea, las ondas de presión acústicas provocan el movimiento de la membrana basilar, lo que activa las células ciliadas del órgano de Corti, que actúan como mecanorreceptores y están conectadas al nervio auditivo, transmitiendo la información al córtex auditivo [44]. Además, la cóclea está organizada de forma tonotópica, es decir, cada región responde a diferentes frecuencias, permitiendo una discriminación de tonos precisa.

Los CI están diseñados para reemplazar la función de las células ciliadas dañadas al estimular directamente el nervio auditivo. Un CI consta de dos partes, una implantada y otra externa. La parte externa consta de un micrófono que capta los sonidos del entorno, un procesador que convierte estos sonidos en señales eléctricas, una batería. La parte implantada se compone de un receptor/estimulador y una guía de electrodos que se inserta en la escala timpánica de la cóclea [63, 123]. Cada uno de los electrodos, y dependiendo del estímulo sonoro, estimularán distintas regiones del nervio auditivo. Estas señales se transmiten a la guía de electrodos para activar las fibras del nervio auditivo.

La eficiencia de los CIs depende en gran medida de las guías de electrodos, que deben imitar la organización tonotópica de la cóclea. Cada electrodo estimula una región específica del nervio auditivo, generando la percepción de un tono particular [67]. Para una buena discriminación auditiva se requiere un mínimo de ocho electrodos en la guía. Sin embargo, un número excesivo puede generar interferencias entre canales, reduciendo

la precisión de la estimulación [32, 35, 58]. Este solapamiento, conocido como *crosstalk*, puede estimular áreas no deseadas del nervio, limitando así el número máximo de electrodos eficaces [32].

En la literatura destacan dos configuraciones de estimulación: monopolar y multipolar. En la estimulación monopolar, el estímulo se produce entre un electrodo intracoclear y un electrodo de referencia extacoclear, mientras que en la estimulación multipolar, el estímulo se genera entre varios electrodos intracocleares [85]. La estimulación multipolar mejora la focalización, es decir, la capacidad de activar exclusivamente la región de neuronas próxima al electrodo activo, lo que facilita una mayor discriminación de tonos en el paciente. Sin embargo, esta configuración incrementa el consumo energético del implante. Para mejorar el rendimiento de los CI, nos enfrentamos a un problema multiobjetivo que busca maximizar la focalización de la estimulación neural y minimizar el consumo energético de estos dispositivos.

1.1. Estado del Arte

En los implantes cocleares (CI), la estrategia de estimulación más común es conocida como estimulación monopolar (MP) [91]. En este modo de estimulación, un solo electrodo activo estimula las fibras nerviosas auditivas (ANF), mientras que un electrodo de referencia se coloca bajo el músculo temporal [105]. En otras configuraciones de estimulación, como la bipolar (BP), tripolar (TP), tripolar parcial (pTP) o, en general, la estimulación multipolar, actúan simultáneamente dos o más electrodos intracocleares [63, 68]. Estas estrategias buscan reducir la interacción entre canales generando picos de potencial más localizados que en la estimulación monopolar [68, 122].

Estudios recientes se han centrado en estudiar las técnicas multipolares debido a su capacidad para concentrar perfiles de corriente y estimular regiones estrechas de interés [39, 63, 113, 122, 130]. El perfil de corriente concentrado está diseñado para activar neuronas directamente adyacentes al electrodo, evitando así la estimulación de una región nerviosa por electrodos contiguos. Esta estimulación focalizada mejora la discriminación auditiva, aunque puede conllevar un mayor consumo de batería [91]. Ensayos clínicos han demostrado que las técnicas de estimulación multipolar mejoran eficientemente la selectividad espacial en la activación neuronal [39, 91].

En general, las estrategias de focalización buscan concentrar el estímulo eléctrico en la región circundante a los electrodos. No obstante, la solución ideal es dirigirlo específicamente hacia las neuronas objetivo. Esta cuestión se aborda en Saba et al. [113].

Para estudiar los efectos de la estimulación eléctrica sobre la audición y el desempeño de los implantes cocleares, la comunidad científica ha desarrollado variedad de modelos computacionales. Estos van desde modelos simplificados basados en circuitos [36, 83,

109], hasta los modelos basados en técnicas numéricas como el método de elementos finitos (FEM), que permiten un análisis más detallado de la anatomía y fisiología coclear [70, 97]. Entre los modelos FEM destacan los que utilizan las ecuaciones de Poisson-Nernst-Planck (PNP) para describir la electrodifusión iónica [19], así como los modelos conductivos que resuelven la ecuación de Laplace (véase ecuación (4.5)) para simular la distribución de corrientes y campos eléctricos dentro de la cóclea, tanto en régimen estacionario como transitorio.

En T. Hanekom y J. J. Hanekom [51] se discute cómo estos modelos pueden simular patrones específicos de activación neural, apoyando así la optimización y el mantenimiento del rendimiento de los implantes cocleares. Este tipo de modelado es fundamental para entender la interacción entre los electrodos y las fibras auditivas, mejorando la precisión en la predicción de la activación neural

En Jolly et al. [63] compararon cualitativamente la distribución de campos generados por monopolos, dipolos y cuadrupolos a diferentes distancias de las fuentes. Utilizando un modelo basado en *SPICE*, calcularon el potencial en distintos puntos de la escala timpánica y en el órgano de Corti del oído interno de un conejillo de indias. Los resultados mostraron que la configuración cuadrupolar focaliza el potencial y reduce la dispersión de corriente en comparación con el modo monopolar, aunque la amplitud es considerablemente menor en el modo cuadrupolar.

En Saba et al. [113] se propuso una estrategia de focalización neural multipolar que utiliza la matriz de transimpedancia y las corrientes en los electrodos para calcular el voltaje a través de las neuronas. A través de un análisis basado en FEM, demostraron que la focalización en las células del ganglio espiral mejora la selectividad espacial en comparación con la focalización en los electrodos. No obstante, esta técnica requiere niveles de corriente más elevados que una estrategia de focalización sobre electrodos.

En Xu et al. [130] se combinó una matriz de electrodos de película delgada (*TFEA*) con el modo tripolar parcial (pTP) para optimizar la resolución de estimulación (SR) en el nervio auditivo de los pacientes con CI. Utilizaron un modelo FEM del potencial eléctrico intracoclear (V_e) en las neuronas del ganglio espiral, donde la SR se cuantificó a través de un factor de estimulación, V_s , que evalúa la focalización neural. Realizaron dos tipos de experimentos: uno analítico, usando una geometría coclear simplificada, y otro basado en un modelo FEM detallado de electrodo-cóclea. En ambos modelos, V_e se calculó a lo largo de la superficie de los electrodos donde se ubicarían varias neuronas del ganglio espiral. Integrando el modelo FEM y un algoritmo genético, optimizaron V_s mediante ajustes en el diámetro de los electrodos, la separación entre ellos y el coeficiente de compensación de corriente en el modo pTP. Aunque los resultados coincidieron en parte con estudios previos [37, 129], los autores reconocen que la precisión de la simulación se ve limitada por simplificaciones, como el uso de una geometría coclear no enrollada.

Kalkman et al. [69] evaluó diversas estrategias de focalización de corriente, incluyendo la estimulación bipolar, tripolar parcial y la matriz de fases. Utilizando un modelo FEM que incorpora trayectorias realistas de fibras nerviosas y conductividades de tejido específicas del paciente, observaron que las estrategias de focalización requieren más energía para lograr niveles adecuados de voltaje en comparación con la estimulación monopolar [37, 68]. Ninguna de estas estrategias, sin embargo, emplea un procedimiento de optimización para configurar las corrientes de entrada de modo que maximicen la selectividad espacial de la excitación neural.

Adicionalmente, el modelado específico para el paciente ha surgido como una herramienta crítica. Según Liu [73], estos modelos permiten optimizar la secuencia de estimulación de los electrodos y mejorar la percepción del habla, ajustando las características del campo eléctrico para maximizar la efectividad del implante. Este tipo de modelado se basa en técnicas de imagen médica y algoritmos de aprendizaje profundo para personalizar las simulaciones.

Estos modelos han avanzado significativamente la comprensión del funcionamiento de la cóclea y los mecanismos de la audición eléctrica y su interacción con los implantes cocleares, estableciendo una base sólida tanto para investigaciones fundamentales como para aplicaciones clínicas.

1.2. Objetivos de la tesis

Los objetivos de esta tesis doctoral se centran en el desarrollo y optimización de modelos computacionales de elementos finitos (FEM) del oído interno, con el fin de mejorar la simulación y evaluación de la estimulación eléctrica mediante implantes cocleares, e integrar técnicas avanzadas de inteligencia artificial para optimizar su rendimiento. A continuación, se detallan los objetivos específicos que se plantean para alcanzar este propósito:

- **Desarrollar modelos computacionales de elementos finitos del oído interno para simular la estimulación eléctrica mediante implantes cocleares.** Crear un modelo inicial basado en FEM que permita predecir la respuesta eléctrica del nervio auditivo a diferentes patrones de estimulación, incluyendo la capacidad de simular potenciales de acción (Evoked Compound Action Potential, ECAP), como base para posteriores optimizaciones.
- **Integrar técnicas de inteligencia artificial, como algoritmos evolutivos y redes neuronales, en los modelos de elementos finitos para mejorar la precisión y eficiencia de las simulaciones.** Implementar redes neuronales artificiales (ANN) para mejorar la precisión de la predicción de impedancias en el modelo de implante,

y utilizar algoritmos evolutivos para optimizar los parámetros de estimulación de manera multiobjetivo.

- **Optimizar la focalización y el consumo energético de la estimulación mediante técnicas de optimización multiobjetivo.** Aplicar algoritmos evolutivos de optimización multiobjetivo para maximizar la focalización de la corriente en la zona objetivo del nervio auditivo y minimizar simultáneamente el consumo energético. Las soluciones obtenidas permitirán equilibrar la precisión en la focalización y la eficiencia energética de los implantes.
- **Evaluar la distribución de la corriente estimulante en el oído interno y el rendimiento de los implantes cocleares mediante simulación.** Analizar, a través de simulaciones detalladas, la distribución de la corriente y la activación de las neuronas en diferentes configuraciones de estimulación, incluyendo la comparación de soluciones tradicionales como la estimulación monopolar (MP) y *phased-array* (PA) con soluciones optimizadas.
- **Proporcionar recomendaciones para el diseño y optimización de los implantes cocleares, con el fin de mejorar su focalización y reducir su consumo energético.** A partir de los resultados obtenidos en la simulación y optimización, extraer principios de diseño que puedan aplicarse a futuros dispositivos, contribuyendo así a mejorar tanto la eficacia como la personalización de los implantes cocleares.

Estos objetivos abordan tanto el desarrollo técnico del modelo computacional como su aplicación clínica, estableciendo una base para el avance en la precisión, eficiencia y adaptabilidad de los implantes cocleares.

1.3. Metodología

La metodología de esta tesis sigue un enfoque sistemático para el desarrollo, implementación y optimización de modelos de simulación computacional que permitan evaluar y mejorar el rendimiento de los implantes cocleares. A continuación, se describen los pasos clave de la metodología empleada:

- **Recopilación de datos y revisión bibliográfica.** Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre implantes cocleares, anatomía y fisiología del oído interno, modelos de elementos finitos, y técnicas avanzadas de simulación y optimización, incluyendo inteligencia artificial. Esta revisión proporcionó una base sólida para el desarrollo del modelo y para la identificación de parámetros clave en el diseño de implantes.

- **Desarrollo de modelos de elementos finitos (FEM) del oído interno.** Se crearon modelos FEM del oído interno que representan de manera precisa su geometría y propiedades eléctricas, incluyendo simplificaciones iniciales para el ajuste de las medidas clínicas del paciente. Estos modelos permiten simular la interacción de los implantes cocleares con el tejido neural y explorar diferentes configuraciones de estimulación.
- **Integración de técnicas de inteligencia artificial.** Se integraron algoritmos evolutivos y redes neuronales en el modelo FEM para mejorar su fidelidad con respecto a datos clínicos. Las redes neuronales se emplearon específicamente para predecir con mayor precisión los términos de la diagonal en la matriz de impedancia, mientras que los algoritmos evolutivos facilitaron la optimización multiobjetivo de los parámetros de estimulación, maximizando la focalización de corriente y minimizando el consumo energético.
- **Simulación y evaluación de la estimulación eléctrica.** Utilizando los modelos desarrollados y las técnicas de inteligencia artificial, se llevaron a cabo simulaciones detalladas de la estimulación eléctrica en diversas configuraciones. Las simulaciones incluyeron la evaluación de la estimulación monopolar (MP), phased-array (PA) y configuraciones óptimas en focalización y en consumo (optimum focusing, OF).
- **Análisis de resultados y evaluación de rendimiento.** Los resultados de las simulaciones fueron analizados para evaluar la distribución de corriente y el rendimiento de los implantes, midiendo específicamente la focalización y el consumo de energía en las diferentes configuraciones de estimulación. Este análisis permitió cuantificar la efectividad del modelo en la predicción de patrones de activación neural y en la comparación de distintas estrategias de estimulación.
- **Diseño y propuestas de mejora para los implantes cocleares.** Basándose en los hallazgos de la simulación y el análisis, se extrajeron principios de diseño que permiten mejorar los implantes cocleares en términos de focalización y eficiencia energética. Estas recomendaciones tienen el potencial de orientar el diseño de futuros dispositivos y su programación, proporcionando una base para la optimización clínica de la estimulación en pacientes con implantes cocleares.

Esta metodología integra un enfoque computacional avanzado con técnicas de inteligencia artificial, ofreciendo un marco robusto para el análisis y optimización de los implantes cocleares, desde el modelado inicial hasta la propuesta de mejoras en el diseño y configuración de estos dispositivos.

1.4. Contenido

Este trabajo de tesis se organiza en varios capítulos que presentan de forma progresiva los modelos y metodologías desarrollados para optimizar el diseño y la estimulación en implantes cocleares.

En el [capítulo 2](#), se introduce un modelo conductivo inicial de elementos finitos (FEM) para estudiar el potencial de acción del nervio (ECAP) en pacientes con implantes cocleares. Este modelo utiliza geometrías simplificadas para ajustar preliminarmente los datos clínicos, proporcionando una base a partir de la cual se pueden hacer mejoras en el ajuste y la precisión del modelo.

El [capítulo 3](#) mejora el modelo propuesto en el capítulo anterior y propone un método de optimización del modelo FEM empleando ajustes de conductividades. Esta etapa es clave para mejorar la precisión del modelo mediante la incorporación de más parámetros. Se describe la generación de diferentes geometrías cocleares mediante *Statistical Shape Models* (SSM). Además, se describe en detalle el proceso de construcción y variación de la guía de electrodos, asegurando una parametrización y posicionamiento óptimos en la estructura coclear.

Posteriormente, en los [capítulos 4 y 5](#), se desarrolla un modelo avanzado a partir de los modelos desarrollados en los capítulos anteriores. En el [capítulo 4](#), se describe el diseño de una red neuronal que optimiza la predicción de los términos en la diagonal de la matriz de impedancia, una mejora significativa respecto a los métodos convencionales de interpolación. La red neuronal se entrena y valida usando datos del modelo FEM para hacer estimaciones precisas, facilitando así una simulación más eficiente y detallada de la actividad eléctrica en el implante.

El [capítulo 5](#) usa el modelo y las mejoras de los capítulos previos al estudio de la estimulación multipolar, un tema de particular interés para las aplicaciones clínicas de implantes cocleares. En este capítulo, se detalla un proceso de optimización multiobjetivo, enfocado en maximizar la focalización de la estimulación en el nervio auditivo y minimizar el consumo energético del implante. Se presentan principios de diseño derivados de esta optimización y soluciones no dominadas en el conjunto de Pareto, las cuales ilustran cómo diferentes configuraciones de corriente pueden alcanzar un equilibrio óptimo entre eficiencia energética y focalización de la estimulación.

Por último, en el [capítulo 6](#), se sintetizan las principales conclusiones de este trabajo, destacando las contribuciones del modelo y de los métodos de optimización desarrollados. Además, se identifican y sugieren futuras líneas de investigación que podrían ampliar el impacto de este estudio en el diseño de implantes cocleares, incluyendo la implementación de nuevas geometrías, técnicas de focalización y adaptaciones en respuesta a la variabilidad clínica entre pacientes.

Capítulo 2

Modelo de predicción de la respuesta del nervio

El contenido de este capítulo está fundamentado en nuestra publicación [104], donde se desarrolla un modelo conductivo basado en elementos finitos aplicado a la cóclea, así como una metodología para estimar la respuesta del nervio auditivo.

La alta complejidad y la variabilidad inherente de los sistemas biológicos hacen inviable la creación de un modelo puramente determinista que ofrezca predicciones completamente precisas. Por ello, se plantea un enfoque fenomenológico, que ajusta parcialmente el modelo a partir de datos clínicos disponibles. Este enfoque hace uso de la matriz de impedancia (IM) y las mediciones del potencial de acción (ECAP), permitiendo una representación más realista y adaptable a las condiciones individuales.

2.1. Introducción a la respuesta del nervio auditivo

En las dos últimas décadas, la evaluación de la funcionalidad del implante coclear (CI) mediante el potencial de acción (ECAP) ha ganado un amplio reconocimiento en la práctica clínica (véase, por ejemplo, de Vos et al. [26]). El ECAP refleja la activación sincrona de una población de fibras del nervio auditivo (ANF) estimuladas eléctricamente. Una de sus principales aplicaciones clínicas es la determinación de los umbrales y niveles máximos de sonoridad confortable; Westen et al. [126]. En He et al. [53] se presenta una revisión reciente de las metodologías de registro, las características de respuesta y las posibles aplicaciones del ECAP, que destaca su relevancia en la práctica clínica de los implantes cocleares.

Un aspecto fundamental en el modelado neuronal es identificar la extensión del nervio auditivo que se activa tras la estimulación neuronal provocada por un CI. Es crucial predecir la activación de las ANF fuera de la región objetivo de cada electrodo del CI [24, 77, 127], fenómeno conocido como *crosstalk*, así como diseñar electrodos que mejoren la

focalización de la estimulación [65, 69, 103, 130]. Además, estos modelos son útiles para predecir las regiones de la cóclea afectadas por la degeneración neuronal [121, 131]. En este sentido, se busca comprender la relación entre la corriente aplicada por cada electrodo y el conjunto de neuronas del nervio auditivo que se activan.

La complejidad de los sistemas biológicos hace imposible construir un modelo determinista que proporcione una respuesta precisa a un estímulo externo.

Como se señala en Bruce et al. [11], “la mayoría de los modelos de respuesta neuronal a la estimulación eléctrica, como las ecuaciones de Hodgkin-Huxley, son deterministas, a pesar de las importantes pruebas fisiológicas de la existencia de actividad estocástica. Por ejemplo, el rango de probabilidades de descarga medido en respuesta a pulsos eléctricos únicos no puede explicarse en absoluto mediante modelos deterministas”. Por lo que sabemos, los modelos cocleares computacionales actuales tienen un enfoque “mecanicista”, es decir, intentan reproducir con precisión todos los procesos físicos y biológicos implicados en la estimulación coclear [8, 9, 15, 16, 75, 76, 80, 77, 106]. Este enfoque sería adecuado si se conocieran con precisión todas las variables implicadas, como las conductividades de los tejidos, la geometría coclear específica de cada paciente, las posiciones exactas de las neuronas en el nervio auditivo y sus sinapsis, la localización precisa de los electrodos, el estado de salud del nervio auditivo, o la posible fibrosis en los electrodos. Asimismo, sería necesario un conocimiento detallado de los mecanismos de excitación neuronal por estimulación extracelular. Sin embargo, dado que no disponemos de información precisa sobre muchas de estas variables y mecanismos, nuestro trabajo adopta un enfoque “fenomenológico”, adaptando el modelo para reproducir los datos clínicos. Cabe destacar que actualmente no es posible reproducir el ECAP clínico con un modelo determinista debido, entre otras cosas, a su gran variabilidad.

Entre los datos clave para ajustar los parámetros eléctricos de un modelo computacional de la cóclea se incluyen la matriz de impedancia y los registros del ECAP. La matriz de impedancia (IM) permite afinar el comportamiento eléctrico del modelo, mientras que el ECAP se utiliza para ajustar el modelo de manera que reproduzca la respuesta neural específica de cada paciente.

Numerosos estudios han abordado la modelización de los implantes cocleares. Por ejemplo, en Ceresa et al. [15], T. K. Malherbe et al. [75, 76] y Mangado et al. [80, 77], se desarrolla un modelo conductivo de elementos finitos (FEM) volumétrico para predecir los campos eléctricos dentro de la cóclea estimulada por un CI y analizar la respuesta neural de las ANF. En Nogueira et al. [88] se investiga el efecto de la posición de los electrodos y las conductividades de los diferentes tejidos en la distribución del potencial eléctrico. Asimismo en T. Hanekom y J. J. Hanekom [51] se ofrece una extensa revisión sobre la modelización tridimensional de los CIs y sus aplicaciones. Sin embargo, hasta donde sabemos, ninguno de estos estudios adopta un enfoque como el presentado aquí, que

consiste en ajustar el modelo para que se adapte a los datos clínicos. El objetivo de nuestro modelo computacional es reproducir el ECAP clínico generado por las ANF cuando son estimuladas por un CI.

2.2. Etapas del modelo computacional

El modelo propuesto se ajusta a los datos clínicos específicos de cada paciente utilizando un algoritmo de evolución diferencial, lo que genera una representación personalizada de la respuesta neuronal producida por la estimulación eléctrica de un paciente. Este prototipo consiste en un conjunto de fuentes lineales, las neuronas virtuales (VNs), que propagan las corrientes de membrana dadas por modelos de tipo Hodgkin-Huxley (HH) [3, 34, 57]. El potencial extracelular generado por cada VN se calcula mediante FEM, donde cada VN contribuye con un peso determinado al potencial total registrado. Estos pesos se calculan con una función de distribución beta acumulativa, caracterizada por dos parámetros que se ajustan para replicar el potencial de acción (ECAP) de la medida clínica del paciente.

Para garantizar una estimación precisa del área del nervio auditivo estimulado por el electrodo activo es necesario que el número de VNs sea suficientemente grande. Dado que la densidad de neuronas reales en el nervio auditivo (ANF) supera significativamente la de las VNs de nuestro modelo computacional, cada VN representa un grupo de neuronas reales. El peso asignado a cada VN se puede interpretar como el número de neuronas reales, representadas por VN, que producen un potencial de acción bajo la influencia de la corriente suministrada por el electrodo activo (E_s), la cual es registrada por un electrodo de registro (E_r). De este modo, el modelo establece una relación directa entre la corriente de estimulación en E_s y el potencial registrado en E_r , permitiendo la simulación precisa del ECAP. El procedimiento implica dos tipos de cálculos FEM y un ajuste de parámetros mediante evolución diferencial (DE):

- **Modo electrodo:** Cálculo por elementos finitos, en régimen estacionario, de las densidades de corriente a lo largo de las VN: Se construye un modelo FEM volumétrico para calcular el potencial electrostático y las corrientes producidas por el electrodo activo E_s . Este potencial determina las densidades de corriente en las VN.
- **Modo Neurona:** Cálculo por elementos finitos, en régimen transitorio, del potencial eléctrico en E_r : El modelo de elementos finitos es similar al anterior, pero en este caso las fuentes son las VNs que actúan como fuentes lineales que propagan las corrientes de membrana dadas por modelos tipo HH.

Las principales etapas del modelo computacional se muestran en [figura 2.1](#).

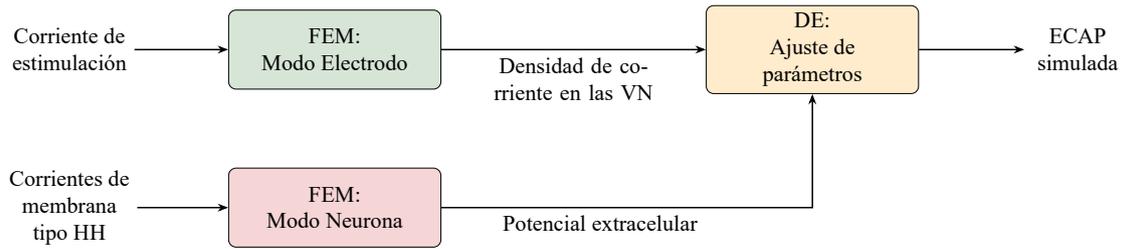


Figura 2.1: Las tres etapas principales del modelo computacional.

2.3. Predicción de la activación neuronal con FEM

En esta sección se describe el modelo de elementos finitos que desarrollaremos para predecir la activación neuronal. El modelo se ha implementando en *COMSOL Multiphysics*[®] versión 5.5.

Este estudio se centra en una pequeña región local que rodea al electrodo activo. Por ello, no es imprescindible construir una representación completa de la cóclea en forma de espiral. No obstante, como cada tejido tiene una conductividad diferente, es importante que el modelo represente correctamente las distintas estructuras que conforman la cóclea.

2.3.1. Geometrías

El modelo computacional de la cóclea ha sido generado a partir de los datos histológicos del hueso temporal que se muestran en la [figura 2.2](#). La técnica histológica utilizada se describe en detalle en Ramos-de-Miguel et al. [102].

Las geometrías que conforman el modelo son, la cóclea, la guía de electrodos, el electrodo de referencia y las neuronas. Todo ello queda incluido en una esfera que delimita el dominio. A continuación, describiremos en detalle cada una de las geometrías mencionadas (ver [figura 2.3](#)).

El diseño de la guía de electrodos está basado en el implante *Cochlear Nucleus*[™] *Profile CI512* de Cochlear[®] (Cochlear[®] Ltd. Sydney, Australia). El radio de la guía de electrodos es 0.3 mm, las dimensiones de los electrodos son 0.7×0.3 mm y la distancia entre electrodos es de 0.7 mm. Los electrodos están incrustados en un soporte de silicona, que es un buen aislante eléctrico, por lo que la corriente dentro del soporte es despreciable y puede extraerse del dominio. En este caso, la superficie de la silicona constituye la frontera interna del dominio y se considera una frontera aislante. Así, la frontera del dominio Ω está formada por una frontera exterior, la esfera, $\partial\Omega_{ext}$, y la frontera interior, $\partial\Omega_{int}$, es decir, $\partial\Omega = \partial\Omega_{ext} \cup \partial\Omega_{int}$.

El electrodo de referencia (tierra) E_g se coloca cerca del límite de la esfera exterior y su radio es $r = 0.5$ mm. El número de VNs de nuestro modelo es $N_n = 43$, separadas 0.21 mm entre ellas. Cada neurona mide $l = 2.7$ mm de longitud.

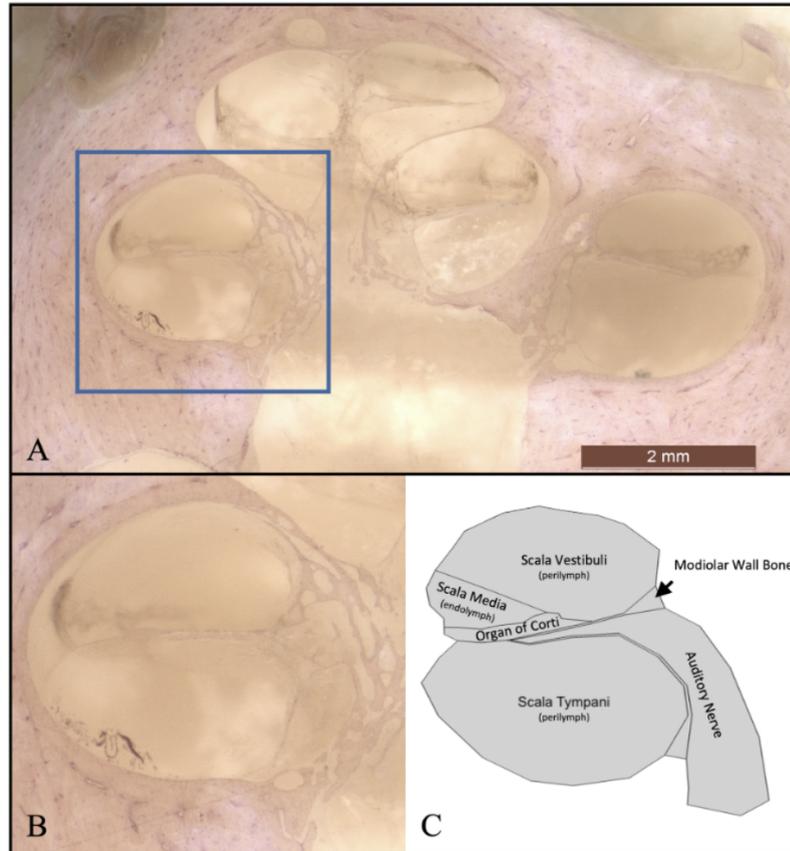


Figura 2.2: Sección de la cóclea. (A) Esta figura muestra una sección histológica de la cóclea para microscopio óptico de un hueso temporal fresco, utilizando la técnica de la parafina. La sección se realizó paralela al eje modiolar. Vista completa de la sección histológica de la cóclea. (B) Vista ampliada de la región de interés de la cóclea. (C) Geometría generada a partir de la imagen histológica.

Como se mencionó al inicio de esta sección, el modelo coclear está delimitado por una esfera de radio $R = 20$ mm, cuya conductividad, σ_e , simula el comportamiento eléctrico promedio de los distintos tejidos que componen la cabeza, como el tejido óseo, muscular, conjuntivo, nervioso y epitelial. Este es uno de los parámetros de ajuste del modelo para optimizar los valores de las impedancias FEM a los datos clínicos, garantizando así un comportamiento eléctrico razonable de nuestro modelo simplificado.

La [figura 2.3a](#) muestra la sección recta de la cóclea, las VNs y la guía de electrodos utilizada en este trabajo. La malla de esta geometría se muestra en la [figura 2.3b](#). La esfera que delimita el dominio no está representada en esta figura.

2.3.2. Propiedades eléctricas de los materiales

Las conductividades de los diferentes tejidos considerados en este modelo son: (1) la endolinfa $\sigma_{\text{endo}} = 1.67 \text{ S m}^{-1}$; (2) la perilinfia $\sigma_p = 1.42 \text{ S m}^{-1}$; (3) el nevio auditivo $\sigma_{\text{an}} = 0.3 \text{ S m}^{-1}$; (4) el órgano de corti $\sigma_{\text{organ of corti}} = 0.012 \text{ S m}^{-1}$; (5) hueso de la pared modiolar $\sigma_b = 0.2 \text{ S m}^{-1}$. Una revisión de las resistividades dadas por algunos autores se

muestra en Saba [112, Apéndice E].

2.3.3. Modelo conductivo

Aunque se trata de un problema dinámico, las frecuencias implicadas son muy bajas. El rango de estimulación del IC está entorno a 1 kHz y la velocidad de propagación de las ANF es de alrededor de 15 m s^{-1} [5, 87]. Por lo tanto, el problema puede resolverse utilizando un modelo estacionario [66]. Así, el potencial ϕ está determinado por la ecuación de Poisson:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = -S, \quad \text{en } \Omega \quad (2.1)$$

donde σ es la conductividad y S es la fuente de corriente volumétrica (ver por ejemplo, Haus y Melcher [52]). Este enfoque, ampliamente utilizado en la literatura, se conoce como modelo conductivo volumétrico. En nuestro caso, Ω es el dominio formado por la cóclea y la esfera circundante, y está constituido por diferentes estructuras caracterizadas por sus conductividades σ_i , que suponemos constantes. La densidad de corriente en cada estructura viene dada por $\mathbf{J} = \sigma_i \mathbf{E}$, con $\mathbf{E} = -\nabla \phi$. En el modelo FEM, la fuente varía según si es el electrodo o la neurona la que se activa:

- **Modo Electrodo**

El electrodo activo E_s es una superficie que entrega una corriente neta I_0 . Como E_s forma parte de la frontera interior, se modela como una condición de contorno de tipo Neumann y, en este caso, el término fuente es nulo ($S = 0$). Los otros electrodos se consideran como potenciales flotantes.

Aunque en un registro ECAP la corriente de entrada toma varios valores, no es necesario resolver un problema FEM para cada una de ellas. La linealidad del problema permite realizar una única simulación FEM para una corriente I_0 dada. De este modo, si $I_k = c_k I_0$ representa la corriente de entrada en el electrodo E_s , donde c_k es la constante de proporcionalidad entre ambas corrientes, la solución de la [ecuación \(2.1\)](#) para I_k se expresa como $\phi(I_k) = c_k \phi(I_0)$, siendo $\phi(I_0)$ la solución de la [ecuación \(2.1\)](#) para I_0 . Las corrientes consideradas aquí corresponden a las amplitudes del pulso de estímulo del implante, por lo que el problema es estrictamente estacionario.

- **Modo Neurona**

En este caso, podemos considerar cada VN como una fuente de corriente lineal con una dependencia espacio-temporal dada por $\lambda(t, s) = \lambda(t - v^{-1}s)$, donde s es la longitud de arco de la VN y v es la velocidad de propagación en la ANF. La densidad de corriente lineal $\lambda(t)$ se infiere a partir del modelo de Hodgkin-Huxley (HH) para

una ANF en Ashida y Nogueira [3]. La determinación de $\lambda(t - v^{-1}s)$ se detalla en la [subsección 2.5.1](#). La fuente de corriente de línea viene dada por

$$S(x, y, z, t) = \int_C \lambda(t, s) \delta(x - X(s)) \delta(y - Y(s)) \delta(z - Z(s)) ds \quad (2.2)$$

donde C es la curva paramétrica $(X(s), Y(s), Z(s))$ que describe la VN y s la longitud del arco. Cada VN se representa por una fuente $S_n(x, y, z, t)$ con una corriente lineal $\lambda_n(t, s)$.

2.3.4. Condiciones de contorno

A continuación, se detallan las diferentes condiciones de contorno utilizadas en los dos estudios descritos en la [subsección 2.3.3](#), con el objetivo de capturar de manera realista la distribución de potencial y corriente en el medio coclear.

Electrodos activos y pasivos

Los N_e electrodos de la guía, E_j , ($j = 1, \dots, N_e$) están caracterizados por la condición¹:

$$\oint_{S_j} \mathbf{J} \cdot \mathbf{n} da = I_j \quad (2.3)$$

donde $\mathbf{J} = -\sigma \nabla \phi$ es la densidad de corriente, σ la conductividad del medio circundante al electrodo, I_j la corriente entregada por el electrodo j -ésimo, S_j la superficie de este electrodo y \mathbf{n} el vector unitario normal a dicha superficie. Esta restricción no representa una verdadera condición de contorno, dado que no puede ser impuesta directamente en la ecuación diferencial. Sin embargo, esta puede ser fácilmente transformada en una verdadera condición de contorno.

Sea ϕ_j la solución particular de la [ecuación \(2.1\)](#) cuando el electrodo E_j está a potencial 1 V y en el resto de electrodos está a potencial 0 V. La solución general de la [ecuación \(2.1\)](#) se obtiene como combinación lineal de las soluciones ϕ_j

$$\phi = \sum_{j=1}^{N_e} \alpha_j \phi_j \quad (2.4)$$

Imponiendo la restricción de la [ecuación \(2.3\)](#) se puede reescribir la ecuación anterior como un sistema de ecuaciones que, de forma matricial, es

¹Dado que en nuestro modelo se ha considerado una guía de electrodos hueca, otra forma de caracterizar a los electrodos activos es mediante la condición de contorno de tipo Neumann, $\mathbf{J} \cdot \mathbf{n} = -\sigma \frac{\partial \phi}{\partial n} = \frac{I_0}{A}$, donde I_0 es la corriente suministrada por el electrodo activo y A su área

$$\mathbf{A}\boldsymbol{\alpha} = -\sigma^{-1}\mathbf{I} \quad (2.5)$$

donde $\mathbf{A} = (a_{ij})$, siendo $a_{ij} = \oint_{S_j} \nabla \phi_i \cdot \mathbf{n} da$, $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_i)$ e $\mathbf{I} = (I_j)$. El valor de I_j para los electrodos activos es distinto de cero y para los pasivos (potencial flotante) $I_j = 0$.

Electrodo de referencia

- **Modo Electrodo**

En este caso las corrientes fluyen desde el electrodo activo, E_s , hasta el de referencia, E_g , y se modela con una condición de contorno de tipo Dirichlet.

$$\phi = 0 \quad \text{en} \quad \partial E_{ground} \quad (2.6)$$

- **Modo Neurona**

En esta configuración, las neuronas actúan como fuentes de potencial, y las pequeñas corrientes que emanan de ellas se difunden en el medio. Aquí, el electrodo de referencia se trata como un electrodo pasivo (potencial flotante).

Frontera exterior del dominio

- **Modo Electrodo**

La esfera circundante se modela como una superficie aislante,

$$\frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{n}} = 0 \quad \text{en} \quad \partial \Omega_{ext} \quad (2.7)$$

- **Modo Neurona**

En este caso, la esfera exterior se modela mediante una condición de contorno absorbente asintótica de primer orden (ABC), que simula un dominio no limitado con potencial cero en el infinito [17, 43],

$$\frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{n}} + \frac{\phi}{R} = 0, \quad \text{on} \quad \partial \Omega_{ext} \quad (2.8)$$

Esta es una condición de contorno de tipo Robin homogénea, donde $R = 20$ mm es el radio de la esfera. El error asociado a esta aproximación es del orden de $\mathcal{O}(R^{-3})$, lo cual es suficiente en este tipo de simulaciones. En el [apéndice A](#) se analiza el efecto de esta condición de contorno en la solución del problema de Poisson.

2.3.5. Malla

La malla del modelo FEM está construida por elementos tetraédricos cuadráticos. El número de tetraédros del dominio completo es de $N_T = 866309$ (figura 2.3b). Las calidades de la malla, medidas mediante *mean ratio*, son: 0.735 para la calidad media y 0.043 para la calidad mínima. El número de grados de libertad es de 1171692.

Es importante destacar que el tamaño de los elementos en las VNs debe ser lo suficientemente pequeño como para reproducir con precisión el potencial que fluctúa bruscamente en el tiempo y el espacio. La malla alrededor de las VNs se ha refinado tres veces, dando lugar a una malla con bordes de 0.018 mm en las VNs.

COMSOL 5.5.0.359

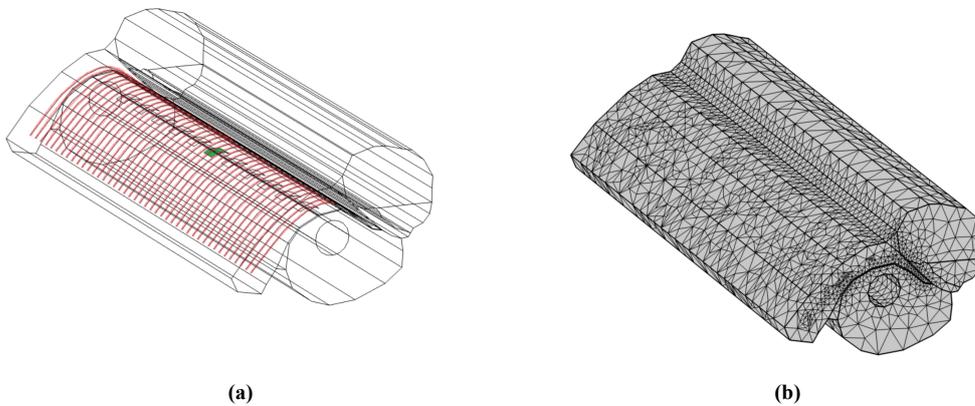


Figura 2.3: Guía de electrodos y neuronas virtuales. (a) Sección recta de la cóclea que contiene la guía de electrodos de media banda y las neuronas virtuales. El electrodo activo se muestra en verde y las neuronas virtuales en rojo. (b) Malla de superficie con un refinamiento alrededor de las VNs.

2.4. Ajuste del modelo FEM

En esta sección, se realiza una breve introducción al concepto de matriz de impedancia para facilitar la comprensión del proceso de ajuste del modelo. Un análisis más detallado se abordará en el capítulo 3, donde se propone una mejora significativa al procedimiento descrito en esta sección.

La matriz de impedancia (IM) se obtiene midiendo el perfil de potencial registrado a lo largo de todos los contactos cuando se estimula uno solo de ellos. El elemento $Z_{i,j}$ de la matriz representa la relación entre el voltaje v medido en el electrodo i con respecto al electrodo de referencia y la corriente I_0 suministrada por el electrodo activo j .

Las impedancias simuladas dependen directamente de la conductividad del medio, por tanto, un cambio en σ_e provoca variaciones en los valores calculados de $Z_{i,j}$. El objetivo es encontrar el valor óptimo de σ_e que permita minimizar las diferencias entre las medidas simuladas y las reales.

El modelo computacional desarrollado representa una sección de la cóclea, centrándose en su porción basal. Para el ajuste se seleccionaron seis valores de la IM clínica $\{Z_{j,j}, \dots, Z_{j+5,j}\}$, donde el electrodo activo de la guía es el más basal ($j = 1$).

Los valores de las impedancias obtenidas a partir de medidas clínicas son $Z_{cl} = \{2922.99, 870.15, 785.55, 700.95, 647.99, 616.35\} \Omega$. Los valores simulados, tomando el electrodo central del modelo como el electrodo activo (con $\sigma_e = 0.3 \text{ S m}^{-1}$), son $Z_m = \{1913.7, 851.41, 736.15, 696.59, 675.74, 662.37\} \Omega$. Si bien el ajuste se ha realizado con el electrodo más basal, un resultado similar podría haberse obtenido utilizando cualquier otro electrodo activo.

2.5. Modelización de la respuesta neuronal

Como se ha mencionado anteriormente, la complejidad y variabilidad inherentes a los sistemas biológicos puede aproximarse mediante el uso de una metodología fenomenológica que combine simulaciones computacionales con datos clínicos.

La modelización de la respuesta del nervio se basa en la simulación de la actividad de un conjunto de VNs con modelos HH; la computación del campo eléctrico con FEM; y el ajuste de la contribución de cada neurona con una función de probabilidad que está relacionanda con la densidad de corriente.

2.5.1. LSA para calcular el potencial extracelular

El método de *Line Source Approximation* (LSA) es un enfoque sencillo y preciso para calcular el potencial extracelular en cualquier punto del espacio utilizando los valores de las corrientes de membrana [59, 60, 92, 94, 95]. Normalmente, el LSA se utiliza para calcular una expresión analítica del potencial eléctrico producido por segmentos de línea en un medio homogéneo. En este trabajo, el LSA se aplica a las VNs en un medio no homogéneo.

En una fibra nerviosa mielinizada la mayor concentración de corriente tiene lugar en los nodos de Ranvier (véase, por ejemplo, J. J. Pods [96, Capítulo 6]). Así, la modelización de una única fibra nerviosa podría realizarse colocando fuentes puntuales de corriente en las posiciones de los nodos de Ranvier. Sin embargo, cada VN de nuestro modelo representa un gran número de fibras nerviosas mielinizadas (alrededor de 100) cuyos nodos de Ranvier pueden considerarse distribuidos aleatoriamente a lo largo de la VN. Por esta razón, una aproximación más cercana a la realidad es tomar la VN como una fuente lineal de corriente modelizada mediante LSA.

La densidad de corriente normal a la superficie en los nodos de Ranvier para una ANF, $J_r(t)$, es la densidad de corriente de membrana obtenida a partir del modelo ti-

po HH (Wang-Buzsaki) implementado en Ashida y Nogueira [3] (ver figura 2.4a). Esta densidad de corriente de membrana nos permite calcular una densidad de corriente lineal equivalente $\lambda(t)$ de una VN. Consideremos una ANF con la siguiente morfología: la longitud total es $l = 2.7$ mm compuesta por $N_r = 135$ nodos de Ranvier de diámetro $d = 2 \mu\text{m}$ y longitud $h = 1 \mu\text{m}$ (en Bachmaier et al. [5] se discute acerca de la morfología de la ANF). La longitud del internodo es de $200 \mu\text{m}$. La fuente extracelular está situada a 1 mm del nodo de Ranvier 20 con un pulso de estimulación negativo de 2 mA durante $100 \mu\text{s}$. La densidad de corriente de la membrana, $J_r(t)$, es calcula en el nodo 22. Entonces, la carga total que atraviesa la membrana en los nodos de Ranvier por unidad de tiempo es $J_r(t) N_r \pi d h$, y la densidad de corriente lineal equivalente es $\lambda(t) = J_r(t) N_r \pi d h l^{-1} = 4.65 \times 10^{-8} J_r(t) \text{ A m}^{-1}$.

La propagación a lo largo de la neurona se introduce explícitamente mediante la expresión $\lambda(t - v^{-1}s)$, donde v es la velocidad de propagación y s es la longitud de arco de la trayectoria de la neurona. Un enfoque similar se utiliza en Ghanaei et al. [40], pero considerando fuentes discretas, situadas en los nodos de Ranvier, en lugar de una línea de corriente.

Para mostrar la influencia de la velocidad de propagación en la forma del potencial extracelular, consideremos el siguiente ejemplo académico consistente en una línea extendida desde $(0, 0, -1)$ mm hasta $(0, 0, 1)$ mm. En este caso, la longitud del arco es $s = 1 + \zeta$. El cálculo explícito del potencial en cualquier punto del espacio debido a la densidad de corriente lineal $\lambda(t - v^{-1}s) = 6.27 \times 10^{-8} J_r(t - v^{-1}s) \text{ A m}^{-1}$ es:

$$\phi(r, z, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_{-1}^1 \frac{\lambda(t - v^{-1}(\zeta + 1))}{\sqrt{(\zeta - z)^2 + r^2}} d\zeta, \quad (2.9)$$

donde $J_r(t)$ es la densidad de corriente de membrana (véase figura 2.4a), r y z son las coordenadas en cilíndricas del punto campo, ζ determina el punto fuente a lo largo de la línea, y $\sigma = 1 \text{ S m}^{-1}$ es la conductividad del medio. Los potenciales resultantes en coordenadas cilíndricas $r = 1$ mm y $z = 0$ mm, para velocidades $v = 2 \text{ mm s}^{-1}$, y $v = 15 \text{ mm s}^{-1}$, se muestran en la figura 2.4b. Cabe destacar que un aumento de la velocidad de propagación implica una mayor amplitud del ECAP. Además, el aumento de la velocidad hace que la duración del ECAP disminuya, siendo más parecida a la del estímulo.

En nuestro modelo FEM hemos implementado $N_n = 43$ VNs (ver figura 2.3a). La densidad de corriente lineal de la n -ésima VN, descrita por la curva C_n , es:

$$\lambda_n(t - v^{-1}s) = w_n (N_r \pi d h l^{-1}) J_r(t - v^{-1}s), \quad (2.10)$$

donde w_n es el peso asignado a esta VN. Hemos tomado una velocidad de propagación $v = 15 \text{ m s}^{-1}$ en la ANF [5, 87]. Este valor de la velocidad también está en consonancia con los resultados obtenidos en Rattay et al. [107]. En general, no es posible obtener una expresión

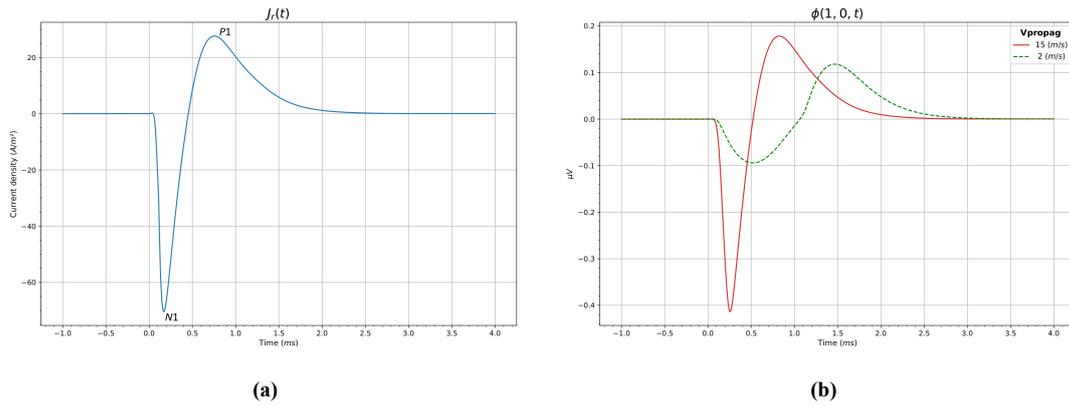


Figura 2.4: Densidad de corriente de membrana y potencial extracelular, utilizado como input de nuestro modelo. **(a)** La corriente de membrana generada en una ANF. **(b)** Potenciales extracelulares calculados a $r = 1 \text{ mm}$ y $z = 0 \text{ mm}$ correspondientes a velocidades de propagación de 2 m s^{-1} (trazo verde discontinuo) y 15 m s^{-1} (trazo rojo).

analítica para la longitud de arco s de la curva C_n . Para superar esta dificultad, hemos construido una parametrización $s(x)$ interpolando el resultado numérico de la verdadera longitud para un conjunto de coordenadas x .

En la **figura 2.5b** se muestra el potencial que se genera para el instante $t = 0.4 \text{ ms}$ cuando todas las VNs están apagadas excepto la neurona central.

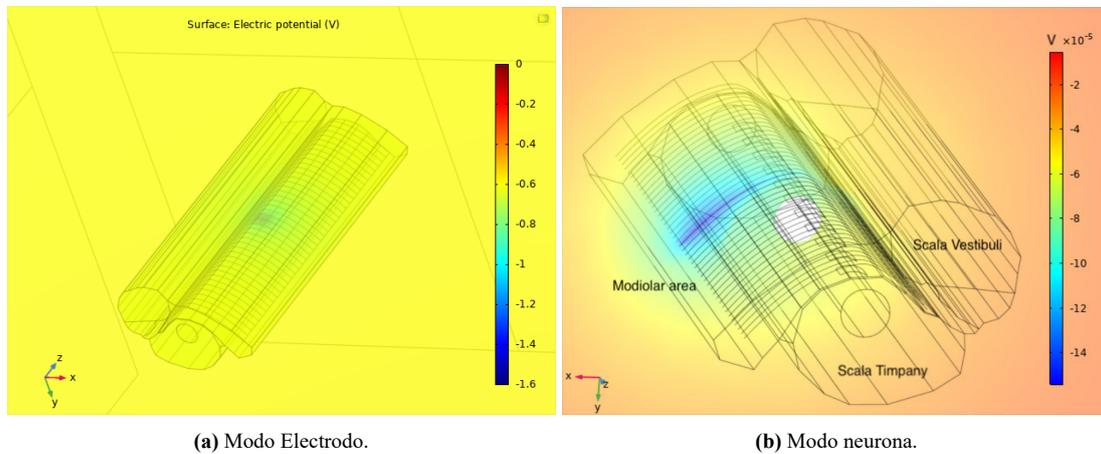


Figura 2.5: Representación del potencial generado por **(a)** el electrodo central activo **(b)** la VN situada en la posición central.

2.5.2. Determinación de los pesos

Nuestro modelo debe reproducir los datos clínicos con la mayor exactitud posible. Una medida de la actividad neuronal que puede registrarse frecuentemente en la práctica clínica con un CI es el potencial de acción registrado en el electrodo E_r , es decir, el ECAP. El objetivo de las ECAP es doble. En primer lugar, queremos saber si existe una respuesta neural de la región del nervio auditivo próxima al electrodo activo. El segundo objetivo

es detectar el umbral de intensidad de corriente que produce un potencial de acción. Por esta última razón, los ECAP se realizan para varias intensidades de corriente, I_k . Se debe determinar el peso w_n que hay que asignar a cada VN para que la amplitud del potencial proporcionado por el modelo coincida con la amplitud del potencial de acción registrado por la medida del ECAP. Las amplitudes son la diferencia entre los picos $N1$ negativo y $P1$ positivo, tanto para los potenciales de acción reales como para los simulados.

En primer lugar, cabe señalar una observación sobre la numeración de los electrodos. Como nuestro modelo computacional sólo representa una porción del CI, siempre tomaremos el electrodo activo E_s como el central y será considerado como electrodo 0. El resto de electrodos se enumeran con números positivos o negativos, dependiendo de la posición relativa respecto al central. La numeración local adoptada para el CI real es similar a la numeración del modelo (considerando E_s como electrodo 0). La numeración de las VNs sigue un criterio análogo: la VN sobre el electrodo activo se toma como 0 y el resto de VNs se enumeran con números positivos o negativos. La [figura 2.6](#) muestra tres ECAP clínicos correspondientes a tres corrientes de estimulación suministradas por un electrodo basal. En este caso, el electrodo de registro está situado a dos electrodos de distancia del electrodo de estimulación (electrodo +2 en nuestra numeración local).

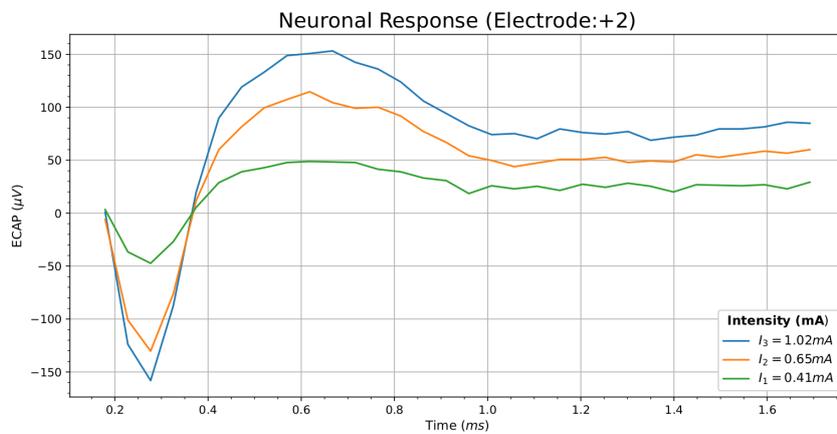


Figura 2.6: ECAP clínicos producidos para tres corrientes de estimulación. Esta figura muestra los ECAP resultantes, proporcionados por el software *Custom Sound™ Evoked Potentials* de Cochlear®, para las siguientes corrientes de estimulación: $I_1 = 0.41$ mA (trazo verde), $I_2 = 0.65$ mA (trazo naranja) y $I_3 = 1.02$ mA (trazo azul).

Denominamos $\phi_{ECAP}^e(I_k)$ a la amplitud del potencial de acción registrado por el ECAP en el electrodo e -ésimo cuando el electrodo activo E_s suministra una corriente I_k . ϕ_n^e es la amplitud del potencial simulado producido por la n -ésima VN y medido en el electrodo e -ésimo, cuando la n -ésima VN se excita y las demás VNs están en reposo. Suponemos en esta situación que todas las VNs activas se alimentan con la misma densidad de corriente lineal. Como ejemplo, en la [figura 2.7](#) se muestra el potencial calculado en el electrodo +2 (a dos electrodos de E_s) cuando todos los VNs, excepto el central, están

apagados. Comparando las [figuras 2.6 y 2.7](#) se observa que las formas de ambas ECAPs son similares. Además, el lapso de tiempo entre $N1$ y $P1$ también es similar, siendo de alrededor de 0.4 ms para las ECAPs reales y de 0.5 ms para las ECAP computadas.

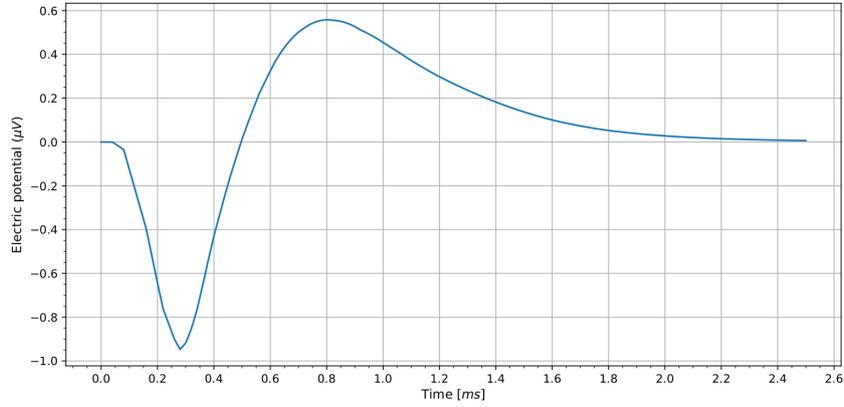


Figura 2.7: ECAP generado por la VN 0 en el electrodo +2 (ϕ_0^2) para una velocidad de propagación de $v = 15 \text{ m s}^{-1}$.

El peso $w_n^e(I_k)$ por el que el potencial ϕ_n^e debe multiplicarse para ser igual a $\phi_{ECAP}^e(I_k)$ viene dado por:

$$\phi_{ECAP}^e(I_k) = w_n^e(I_k) \phi_n^e. \quad (2.11)$$

Esta ecuación refleja que sólo necesitamos una única VN para reproducir la amplitud del ECAP medida en un electrodo e determinado. Sin embargo, un modelo computacional con una única VN no es capaz de especificar qué región del nervio auditivo se ve afectada tras la estimulación del electrodo activo. Para poder discriminar qué parte del ANF se activa, necesitamos un número considerable de VN. Si tenemos N VNs y una medida ECAP única, hay $N - 1$ grados de libertad adicionales (pesos) que deben determinarse. Esta es la situación habitual, en la que la medida ECAP se realiza en el electrodo +2 (a dos electrodos de distancia del estimulante). Si multiplicamos la [ecuación \(2.11\)](#) por un parámetro arbitrario δ_n y sumamos para todas las VNs obtenemos:

$$\sum_{n=-N'}^{N'} \delta_n \phi_{ECAP}^e(I_k) = \sum_{n=-N'}^{N'} \delta_n w_n^e(I_k) \phi_n^e, \quad (2.12)$$

donde $N' = \frac{N-1}{2}$, siendo N el número (impar) de VNs. Reescribiendo $\Delta = \sum_{n=-N'}^{N'} \delta_n$ deducimos de la ecuación anterior:

$$\phi_{ECAP}^e(I_k) = \sum_{n=-N'}^{N'} \frac{\delta_n}{\Delta} w_n^e(I_k) \phi_n^e = \sum_{n=-N'}^{N'} \bar{w}_n^e(I_k) \phi_n^e, \quad (2.13)$$

donde $\bar{w}_n^e = \frac{\delta_n}{\Delta} w_n^e$ son los nuevos pesos. La [ecuación \(2.13\)](#) muestra que el potencial

registrado en el electrodo e es la suma de las contribuciones ponderadas de los potenciales producidos para cada VN. Los parámetros arbitrarios δ_n representan grados de libertad adicionales, que, como veremos más adelante, se relacionarán con la densidad de corriente.

Supongamos que para un número seleccionado de pacientes disponemos de un número de muestras de ECAPs $N_d > 1$ para cada corriente I_k . Pretendemos entrenar nuestro modelo con estas muestras para que sea válido en las situaciones habituales, en las que sólo disponemos de una única ECAP. Nuestro objetivo es doble. Utilizando la expresión de la [ecuación \(2.13\)](#), queremos interpolar la amplitud del ECAP para un electrodo *ancla* determinado. Además, queremos que la diferencia entre las amplitudes de ECAP proporcionadas por los datos clínicos y las calculadas por el modelo sea lo más pequeña posible en el resto de electrodos. La consecución de este último objetivo radica en la correcta elección de los coeficientes δ_n .

En concreto, si a es el electrodo *ancla*, los pesos $w_n^a(I_k)$ se calculan a partir de los valores $\phi_{ECAP}^a(I_k)$ utilizando la [ecuación \(2.11\)](#). Introduciendo estos pesos en el segundo término de la [ecuación \(2.13\)](#) tenemos:

$$\phi_{ECAP,comp}^e(I_k) = \sum_{n=-N'}^{N'} \bar{w}_n^a(I_k) \phi_n^e, \quad (2.14)$$

donde $\bar{w}_n^a = \frac{\delta_n}{\Delta} w_n^a$. Esta es la amplitud esperada del potencial en el electrodo e -ésimo, pero calculada a partir de la ECAP registrada en el electrodo *ancla* a . Obviamente, si $e = a$ tenemos $\phi_{ECAP,comp}^e(I_k) = \phi_{ECAP}^e(I_k)$, pero esto no es cierto para el resto de electrodos. El objetivo es encontrar los parámetros δ_n que minimicen la diferencia entre $\phi_{ECAP,comp}^e(I_k)$ y $\phi_{ECAP}^e(I_k)$ utilizando los datos restantes $N_d - 1$. En la siguiente sección explicaremos cómo calcular estos parámetros.

2.5.3. Relación de δ_n con la densidad de corriente

La utilidad de un modelo computacional está ligada a su capacidad para predecir qué ocurre cuando se producen cambios eléctricos o estructurales en el CI, como el tipo de estimulación de los electrodos (bipolar, tripolar, etc.), el diseño geométrico de los electrodos [103], la distancia entre la guía de electrodos y el nervio auditivo (implante perimodiolar vs lateral), etc. La única forma de que el modelo sea sensible a estos cambios es vincular los pesos a alguna variable física que varíe cuando cambie el diseño. Por las razones que se exponen a continuación, consideramos que esta variable es la norma de la densidad de corriente.

La corriente de entrada establece una distribución de potencial y densidad de corriente a lo largo de las VNs. En [figura 2.8](#) se muestran las densidades de corriente en las once primeras VNs (de 0 a 10) cuando el electrodo activo produce una corriente de -1 mA.

La mayoría de los modelos de simulación neuronal atribuyen la activación de la neurona a la diferencia de potenciales a lo largo del axón [15, 64]. Sin embargo, los modelos de electrodifusión basados en las ecuaciones de Poisson-Nernst-Planck atribuyen el desencadenante del potencial de acción a las corrientes iónicas normales a la superficie de las fibras [95, 96]. En Rotem y Moses [110] se presenta un estudio experimental de cómo afecta la orientación del campo eléctrico a las neuronas del sistema nervioso central. En las fibras mielinizadas el flujo iónico tiene lugar en los nodos de Ranvier. Es extremadamente difícil saber con precisión cuál es el vector normal a los nodos de Ranvier en el nervio auditivo debido a la intrincada morfología y disposición de las ANF. Como nuestras VNs representan un conjunto de ANF reales, asumimos vincular la probabilidad de excitación de una fibra nerviosa a la norma de la densidad de corriente, $J = |\mathbf{J}|$, generada por E_s . Sin embargo, J , varía a lo largo de la VN, pero necesitamos asignar un peso único a cada VN.

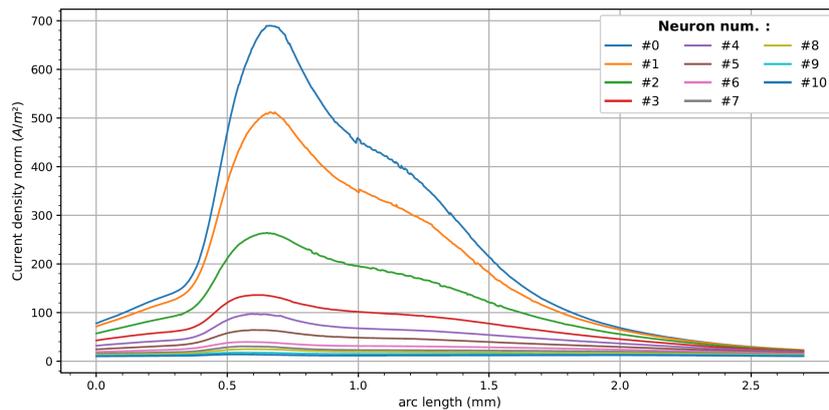


Figura 2.8: Densidades de corriente en las primeras 11 VNs cuando el electrodo E_s suministra una corriente de -1 mA.

Parece razonable pensar que cuanto mayor sea la densidad de corriente que alcanza la VN, mayor debe ser δ_n . Esto nos motiva a definir los parámetros δ_n como la probabilidad P_n de que una ANF, representada por una VN, sea excitada. Esta probabilidad P_n debe aumentar cuando aumenta la densidad de corriente en la VN. Esta idea viene inspirada del trabajo de Bruce et al. [11], donde los autores utilizan una distribución integrada-gaussiana para calcular la probabilidad de descarga de una ANF en función de la intensidad del estímulo. Para calcular P_n , en primer lugar definimos la probabilidad por unidad de longitud, p_n , de que una sección de la ANF sea excitada con una densidad de corriente menor o igual a J :

$$p_n = \frac{1}{L} F(J; \alpha, \beta, J_{\text{mín}}, J_{\text{máx}}), \quad (2.15)$$

donde L es la longitud de la VN y

$$F(J; \alpha, \beta, J_{\min}, J_{\max}) = \int_{J_{\min}}^J f(X; \alpha, \beta, J_{\min}, J_{\max}) dX \quad (2.16)$$

es la función de distribución acumulativa de una probabilidad de distribución beta definida en el intervalo $[J_{\min}, J_{\max}]$ [30] que viene dada por:

$$f(X; \alpha, \beta, J_{\min}, J_{\max}) = \frac{1}{J_{\max} - J_{\min}} \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \left(\frac{X - J_{\min}}{J_{\max} - J_{\min}} \right)^{\alpha-1} \left(\frac{J_{\max} - X}{J_{\max} - J_{\min}} \right)^{\beta-1}, \quad (2.17)$$

donde Γ es la función gamma, J_{\min} es el umbral de densidad de corriente por debajo del cual no hay respuesta al estímulo de entrada, y J_{\max} una densidad de corriente máxima que se ajustará al problema particular. Así, la probabilidad de excitación de la ANF completa, y nuestra definición de δ_n , es:

$$\delta_n = P_n = \int_{C_n} p_n ds = \frac{1}{L} \int_{C_n} F(J; \alpha, \beta, J_{\min}, J_{\max}) ds, \quad (2.18)$$

siendo C_n la curva descrita por la n -ésima VN y s la longitud de arco a lo largo de esta curva. La elección de la distribución beta se debe a que constituye una familia de distribuciones de probabilidad continuas soportadas en un intervalo finito. En la práctica, tomamos $J_{\min} = 0$ y α, β y J_{\max} se calculan para ajustar los datos clínicos mediante un algoritmo de evolución diferencial. La flexibilidad de la distribución beta la hace muy adecuada para este fin.

Una vez establecida la conexión entre δ_n y J , podríamos interpretar los pesos \bar{w}_n^a como el número de neuronas reales de cada VN que se han activado.

2.5.4. Esquema del modelo

Sea $X_{ECAP} = \{e_1, e_2, \dots, e_{N_d}\}$ el conjunto de electrodos donde tenemos una medida ECAP. El diagrama de flujo del programa utilizado para ajustar el modelo se muestra en la [figura 2.9](#).

1. FEM (modo electrodo) se utiliza para calcular el potencial eléctrico originado por el electrodo estimulador E_s cuando suministra las intensidades $I_k, k = 1, \dots, N_{lev}$. Con estos resultados se calcula la densidad de corriente en cada VN, $J_{k,n}, n = 1, \dots, N$.
2. El potencial eléctrico $\phi_n(x, y, z)$ producido por cada VN actuando sola se evalúa con FEM (modo neurona). Después, se calculan las amplitudes ϕ_n^e de los potenciales en cada electrodo donde tenemos datos ECAP $e = 1, \dots, N_d$.

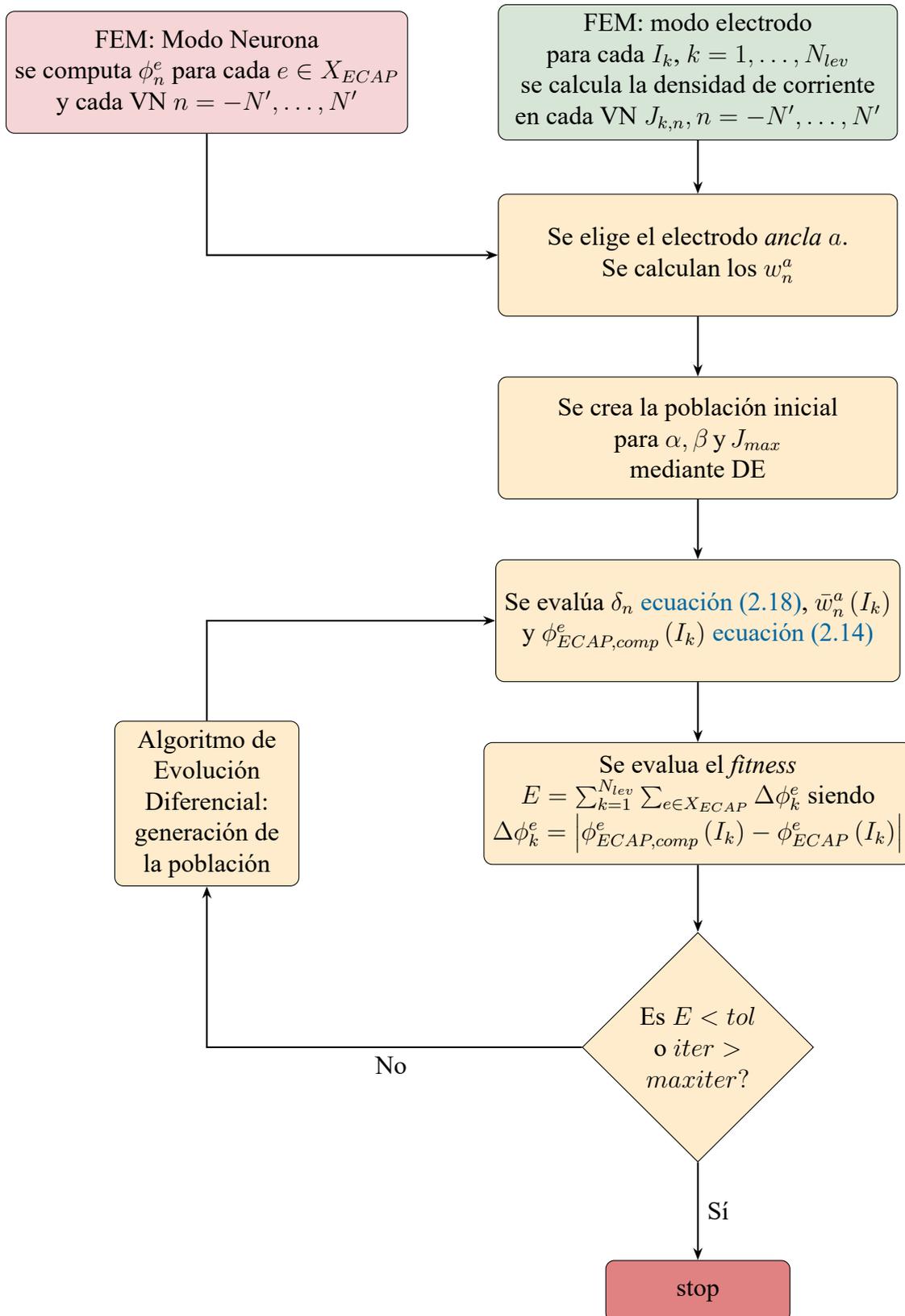


Figura 2.9: Diagrama de flujo del algoritmo.

- Se elige un electrodo *ancla* particular a para interpolar la amplitud. Además, se obtienen los pesos w_n^a .

4. El algoritmo de evolución diferencial selecciona nuevos valores de α , β y $J_{\text{máx}}$.
5. Los parámetros δ_n se evalúan utilizando la [ecuación \(2.18\)](#). A continuación, se calculan las ponderaciones $\bar{w}_n^a(I_k)$ y el ECAP computado $\phi_{ECAP,comp}^e(I_k)$ ([ecuación \(2.14\)](#)).
6. Finalmente, se computa la función de *fitness* $E = \sum_{k=1}^{N_{lev}} \sum_{e \in X_{ECAP}} |\phi_{ECAP,comp}^e(I_k) - \phi_{ECAP}^e(I_k)|^p$. Esta función evalúa el error entre los ECAP calculados y los clínicos. Hemos seleccionado una potencia $p = 4$ en nuestras aplicaciones.

Los [puntos 4 a 6](#), pertenecientes al algoritmo DE, se repiten iterativamente hasta que se cumple el criterio de parada (ya sea porque el error es menor a la tolerancia exigida $E < tol$ o que se alcance el número máximo de iteraciones $iter > maxiter$).

Como resultado de este algoritmo obtenemos los parámetros α , β y $J_{\text{máx}}$ que minimizan la diferencia entre $\phi_{ECAP,com}^e(I_k)$ y $\phi_{ECAP}^e(I_k)$.

2.5.5. Algoritmo de evolución diferencial para ajustar los datos clínicos

La evolución diferencial (DE) es una técnica de búsqueda estocástica basada en poblaciones, que se utiliza con éxito y ampliamente como optimizador global inspirado en el principio darwiniano de la selección natural y la reproducción genética [99, 116]. Actualmente está considerado como uno de los algoritmos estocásticos de optimización de parámetros reales más potentes [25]. Su aplicación en ingeniería y ciencias aplicadas ha contribuido a optimizar y resolver problemas en muchos campos; particularmente, en relación con el tipo de problema que se requiere resolver en este trabajo, se ha aplicado en estimación de parámetros (por ejemplo, en González et al. [42], Y. Tang et al. [118] y Zhang et al. [131]).

Nuestro problema de optimización consiste en un cromosoma de tres variables: α , β y $J_{\text{máx}}$, cuyos límites de restricción inicial mínimo y máximo para las variables buscadas son $(0, 0, 0)$ y $(2000, 2000, 1500)$, respectivamente, aunque la DE podría alcanzar valores fuera de esos límites si mejoran la función de *fitness*. Tras probar distintas configuraciones de la DE, hemos observado que el problema converge rápidamente y el resultado apenas depende de la configuración seleccionada.

Los pesos alcanzados utilizados en la [sección 2.6](#) se obtuvieron con un tamaño de población de 10 individuos, con probabilidad de cruce de 1, y criterio de parada fijado en un máximo de 300 generaciones (*maxiter*), o alternativamente, alcanzando un valor de la función de *fitness* (según lo expuesto en el [punto 6](#) de la sección anterior) de $tol = 10^{-30}$. Se ha establecido una estrategia *DE/rand/1/bin* utilizada habitualmente (como en las referencias mencionadas de problemas de estimación de parámetros: [118, 131]), en

particular utilizando *per-vector-dither* (de peso F). A modo de ejemplo, en la [tabla 2.1](#) se muestran los parámetros obtenidos tras la optimización para el primer ensayo presentado en la [figura 2.10](#) de [Resultados de la modelización](#).

Tabla 2.1: Parámetros obtenidos tras la optimización correspondiente a la primera prueba de la sección de resultados ([Figura 2.10](#)).

Paciente	Electrodo activo	α	β	$J_{\text{máx}}$ [A m^{-2}]	error ($E^{1/p}$) [μV]
1	6	4.17	88.35	672.44	25.72
1	18	0.53	3.74	672.44	14.29
2	6	1.13	16.27	672.44	134.27
2	18	0.76	5.43	672.44	140.04

2.5.6. Registro del Potencial de Acción

Los datos clínicos aportados desde el Hospital Insular de Gran Canaria corresponden a dos pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: adultos (> 18 años) implantados con una guía de electrodos perimodiolar de media banda *CI512* de Cochlear® [2], con una inserción completa de la guía de electrodos, con cinco o más electrodos activos adyacentes para la NRT y más de 6 meses implantados. El comité ético del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil aprobó el estudio previamente al proceso de recogida de datos. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado.

Las medidas del ECAP se han registrado mediante el software *Custom Sound™ Evoked Potentials* (Cochlear® Ltd. Sydney, Australia). La técnica *Neural Response Telemetry* (NRT) registra, en un electrodo vecino, el potencial de acción resultante del estímulo aplicado en un electrodo determinado. Se utilizó la técnica de filtrado *Forward Masking* [114] para reducir el artefacto eléctrico producido por la estimulación.

La medición estándar de la NRT suele utilizar el electrodo +2 para registrar el potencial de acción. Sin embargo, el ajuste de nuestro modelo computacional necesita un conjunto de mediciones de NRT más amplio. En este trabajo, hemos ampliado el número de electrodos de registro hasta 8 (los 4 consecutivos de cada lado).

El *Cochlear Nucleus™ Profile CI512* está numerado de más basal a más apical. En la siguiente sección se presentan los resultados obtenidos seleccionando como electrodo activo el 6 (basal) y el 18 (apical).

2.6. Resultados de la modelización

Tenemos varias opciones para elegir el electrodo que interpola la NRT (electrodo *ancla*). Podríamos seleccionar cualquiera de los electrodos de registro, o bien interpolar el valor de la NRT en el electrodo activo (electrodo 0), ya que no disponemos de medida de NRT en este electrodo. Esta última elección tiene la particularidad de producir resultados simétricos respecto al electrodo activo, es decir $\bar{w}_n^0 = \bar{w}_{-n}^0$. Por ello, es especialmente adecuado cuando los datos clínicos presentan este tipo de simetría.

La primera prueba consiste en ajustar los valores NRT de los dos pacientes utilizando todos los datos disponibles. El electrodo *ancla* predeterminado en este caso ha sido $a = 0$.

En la [figura 2.10a](#) (fila superior) se muestra $\phi_{ECAP}^e(I_k)$ y los valores ajustados de $\phi_{ECAP,comp}^e(I_k)$ para las tres corrientes de entrada $I_1 = 0.41$ mA, $I_2 = 0.65$ mA e $I_3 = 1.02$ mA para el paciente 1. La parte inferior de la [figura 2.10a](#) muestra los pesos correspondientes $\bar{w}_n^0(I_k)$, $n = \{-21, \dots, 0, \dots, 21\}$. De forma similar, la [figura 2.10b](#) muestra el resultado para el paciente 2. En general, los resultados confirman una buena concordancia entre los datos reales y los simulados. La mayor diferencia se produce en el electrodo 6 del paciente 2. Esta diferencia se debe a la gran asimetría de los datos reales.

La selección del ancla influye en el ajuste de la NRT, que se evalúa mediante el error cuadrático medio (RMSE). El efecto de elegir el *ancla óptima*, que se define como el que da lugar al RMSE mínimo, se analiza aquí utilizando los datos reales de la [figura 2.10](#). En la [figura 2.11](#) se muestra, para el paciente 2, el ajuste de las NRT utilizando los electrodos 6 (ancla óptimo +4) y 18 (ancla óptimo +2) como activos. El ancla óptimo para el paciente 1 es el electrodo 0, que es el mismo que en la [figura 2.10a](#). Por lo tanto, los resultados para el paciente 1 eligiendo el anclaje óptimo no se muestran en la [figura 2.11](#).

Se puede observar que la amplitud de la NRT simulada ajustada a los datos clínicos ha mejorado en comparación con la [figura 2.10b](#).

Obsérvese que un ancla central impone un ajuste simétrico para datos asimétricos. Es lógico que los anclas óptimos (+4 y +1) no sean los centrales, ya que los datos clínicos son asimétricos (ver [figura 2.11](#)).

La mejora de los ajustes se evalúa mediante el error cuadrático medio normalizado: $nRMSE = RMSE / (\max(\text{Amplitud NRT}) - \min(\text{Amplitud NRT}))$. Para el paciente 2 y electrodo activo 6, el nRMSE del ajuste pasa de 0.10 (RMSE=46.46 μ V), cuando elegimos el ancla central ([figura 2.10b](#)), a 0.03 (RMSE=12.01 μ V), cuando utilizamos el electrodo +4 como ancla óptima ([figura 2.11](#)), es decir, una mejora del 70%. Para el paciente 2 y electrodo activo 18, el nRMSE del ajuste pasa de 0.05 (RMSE=45.09 μ V), cuando elegimos el ancla central ([figura 2.10b](#), derecha), a 0.04 (RMSE=34.64 μ V), cuando utilizamos el electrodo +1 como ancla óptima ([figura 2.11](#)), es decir, una mejora del 20%.

En la [figura 2.12](#) se muestran las NRT clínicas y computadas del paciente 1, tras es-

timular el electrodo 6 y registrar en el electrodo 8 (+2 en numeración local). Obsérvese que los valores de los picos $N1$ y $P1$ de las medidas clínicas y computados son similares, al igual que el lapso de tiempo transcurrido entre ellos.

La tercera prueba consiste en descartar algunos datos reales en el procedimiento de ajuste del modelo. La [figura 2.13](#) muestra los resultados de $\phi_{ECAP}^e(I_k)$ y $\phi_{ECAP,comp}^e(I_k)$ tras eliminar los datos de los electrodos ± 1 y ± 3 . El electrodo *ancla* sigue siendo el electrodo 0. Se puede observar que, a pesar de la falta de datos, la concordancia entre los datos reales y los simulados es satisfactoria.

La última prueba trata de reproducir la situación habitual en la que sólo conocemos la NRT del electrodo +2 de un determinado paciente. La falta de datos no permite calcular los parámetros δ_n para este paciente. Una posibilidad para calcular los pesos \bar{w}_n^{+2} es tomar δ_n de otro paciente y utilizar la NRT del paciente en estudio para calcular w_n^{+2} . Así, los pesos finales son $\bar{w}_n^{+2} = \frac{\delta_n}{\Delta} w_n^{+2}$.

La [figura 2.14](#) reproduce esta situación. En concreto, en la [figura 2.14](#) (izquierda) se muestra las amplitudes de la NRT para el paciente 1 y el electrodo 6 en el que se han tomado los δ_n calculados con los datos del paciente 2. La [figura 2.14](#) (derecha) reproduce el mismo experimento, pero ahora los δ_n del electrodo 18 y el paciente 1 se han transferido al paciente 2. Incluso en este caso, la concordancia entre los datos reales y el resultado calculado es muy buena.

Los errores cuadráticos medios (RMSE) entre los datos clínicos y los simulados se muestran en las leyendas de las [figuras 2.10](#), [2.11](#), [2.13](#) y [2.14](#) respectivamente.

2.7. Discusion de la predicción de un ANF

Hemos desarrollado un modelo computacional para simular la respuesta neuronal al estímulo eléctrico de los CI. Los parámetros de ajuste de nuestro modelo (los pesos) dependen de la distribución de la densidad de corriente. Esta dependencia confiere a nuestro modelo la capacidad de predecir variaciones en respuesta a cambios en el diseño o la configuración del CI.

Una de las características más relevantes de nuestro modelo es su capacidad para reproducir los valores de NRT de cada paciente y electrodo. Estos datos pueden variar ampliamente.

Por ejemplo, los valores registrados en el electrodo 20 (+2 en la numeración local) cuando estimulamos el electrodo 18 con una corriente $I_3 = 1.02$ mA son $202.18 \mu\text{V}$ para el paciente 1 y $806.35 \mu\text{V}$ para el paciente 2, como puede verse en las esquinas superiores derechas de las [figuras 2.10a](#) y [2.10b](#). Es decir, la variación de la amplitud de la NRT es $604.17 \mu\text{V}$.

Nuestro modelo reproduce los NRT de cada paciente con un RMSE inferior a $46.46 \mu\text{V}$

(ver los datos en el pie de la [figura 2.10](#)). Por lo que sabemos, ningún otro modelo coclear publicado en la literatura tiene esta capacidad de adaptación a los datos clínicos.

El ejemplo de la [figura 2.14](#) muestra la capacidad de predecir los valores de NRT simulando la situación habitual en la que sólo se conoce la NRT en el electrodo +2. Las mediciones de NRT de los otros electrodos sólo se han utilizado para contrastar el modelo, pero no para ajustarlo. En este ejemplo, los parámetros δ_n del paciente 1 se utilizan en el paciente 2, y viceversa. La mayor discrepancia entre las amplitudes de la NRT clínica y la simulada es de $205.27 \mu\text{V}$, un 23.7%. Se produce en el paciente 2 y en el electrodo +1 con una corriente de estimulación $I_3 = 1.02 \text{ mA}$ ([figura 2.14](#) derecha).

Para contrastar la capacidad predictiva sería necesario recoger datos de más pacientes. En el futuro nos propondremos completar una base de datos más amplia.

El modelo podría ayudar a clasificar a los pacientes según el tipo de patología. Por ejemplo, podría ser útil para determinar regiones muertas del nervio auditivo. Nuestro modelo también puede utilizarse para determinar la capacidad de focalización de un electrodo [103]. Una mayor capacidad de focalización está ligada a una menor dispersión de la corriente y, por tanto, a una mayor concentración de los pesos alrededor del electrodo estimulador.

Nuestro modelo de cóclea recta tiene ciertas limitaciones. Por ejemplo, produce transimpedancias simétricas cuando se estimula el electrodo central. La simetría del modelo implica que $Z_{i,0} = Z_{-i,0}$. Esto significa que el potencial registrado en el electrodo i es igual al potencial registrado en el electrodo $-i$, cuando se estimula el electrodo 0 (central). La construcción de un modelo geométrico 3D más realista podría mejorar la concordancia entre los datos clínicos y su modelización. Además, se puede construir un modelo adaptado al paciente a partir de tomografías computerizadas (CT) [78].

La conductividad σ_e se ha ajustado utilizando las transimpedancias del paciente 1, pero el modelo podría ajustarse utilizando los valores específicos de cada paciente.

Nuestro modelo considera que todas las VNs se activan al mismo tiempo. La realidad biológica es más compleja y no existe una sincronización perfecta en la activación de las neuronas. Esta falta de sincronización puede tener algún efecto en el ECAP registrado y podría tenerse en cuenta en futuros trabajos.

En este trabajo hemos considerado que la velocidad de propagación del potencial de acción es uniforme en toda la neurona. Sin embargo, esta velocidad es diferente dependiendo de la sección de la neurona considerada, debido al cambio en los diámetros entre axón y dendrita [107]. Esta cuestión podría estudiarse en futuros trabajos.

La corriente de membrana de entrada utilizada en este trabajo fue proporcionada por Ashida y Nogueira [3]. Sin embargo, podría tomarse otro modelo de tipo HH para proporcionar la corriente de entrada, aunque las ponderaciones obtenidas tras ajustar el ECAP computado a los datos clínicos serían diferentes, dado que la amplitud de la corriente de

membrana podría variar según el tipo de modelo HH seleccionado.

Aunque nuestro modelo se ha diseñado para simular el comportamiento del CI, también podría utilizarse para simular otros tipos de prótesis de estimulación neural, como las de retina o las vestibulares.

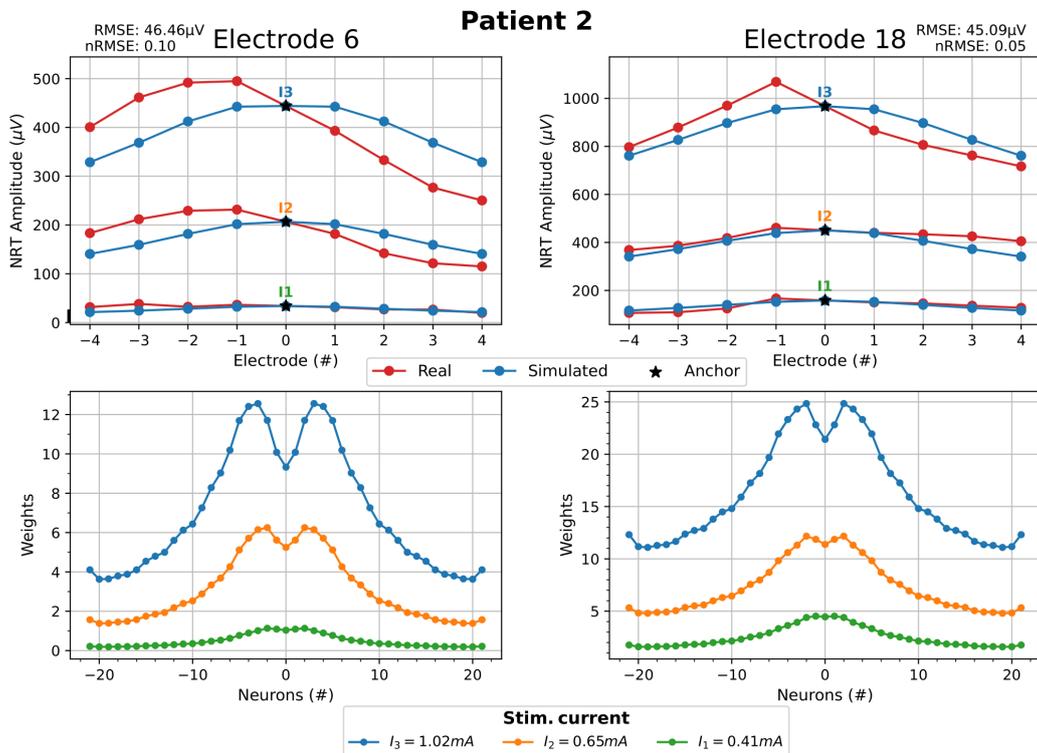
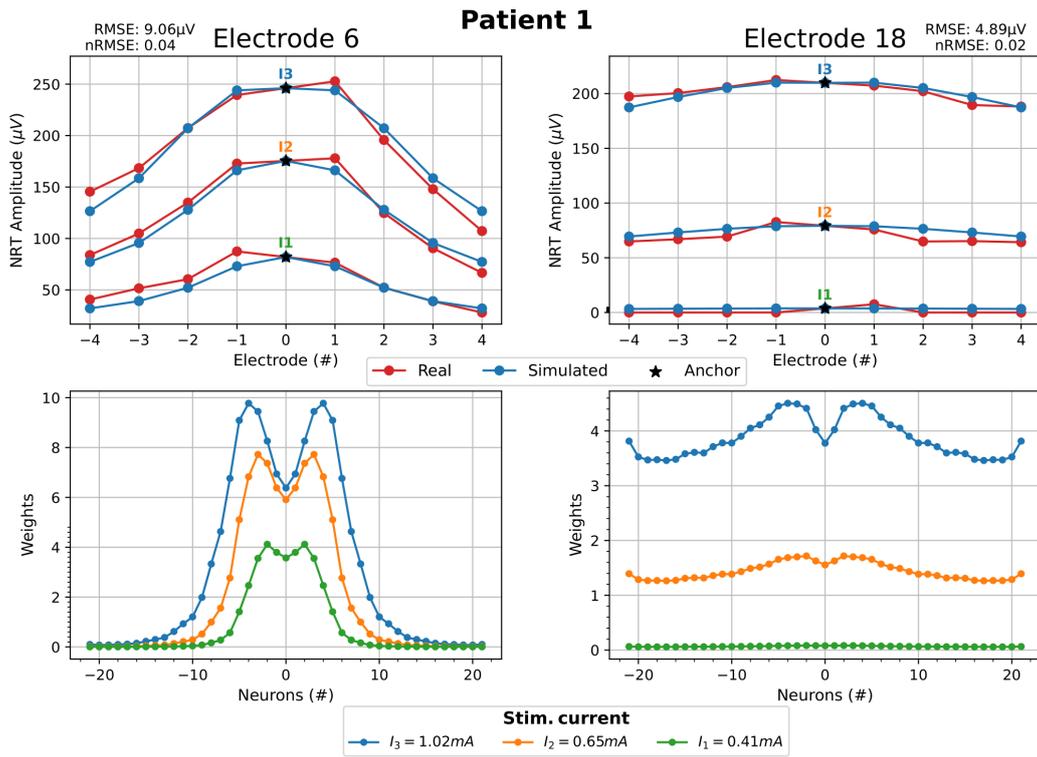


Figura 2.10: Ajuste simétrico. Comparación entre las amplitudes NRT reales y simuladas en los dos pacientes en los electrodos 6 (basal) y 18 (apical) (filas superiores **a** y **b**). Pesos correspondientes a la fila inferior, **a** y **b**: $\bar{w}_n^0(I_k)$ (fila inferior **a** y **b**). El electrodo *ancla* es el 0 en ambos casos. También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).

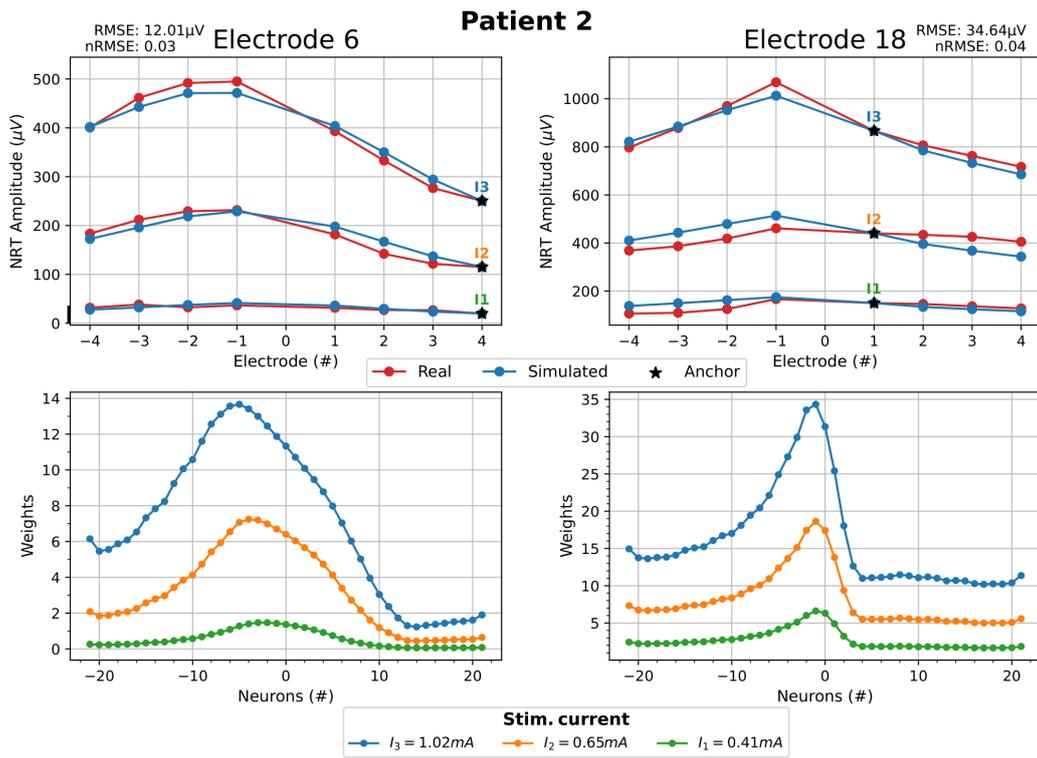


Figura 2.11: Amplitudes de la NRT clínica y simuladas para el paciente 2 eligiendo el ancla óptimo. El RMSE global y normalizado del ajuste se muestra en las figuras de la parte superior. En las figuras inferiores se muestran los pesos correspondientes a cada situación, $\bar{w}_n^A(I_k)$ (izquierda) y $\bar{w}_n^1(I_k)$ (derecha).

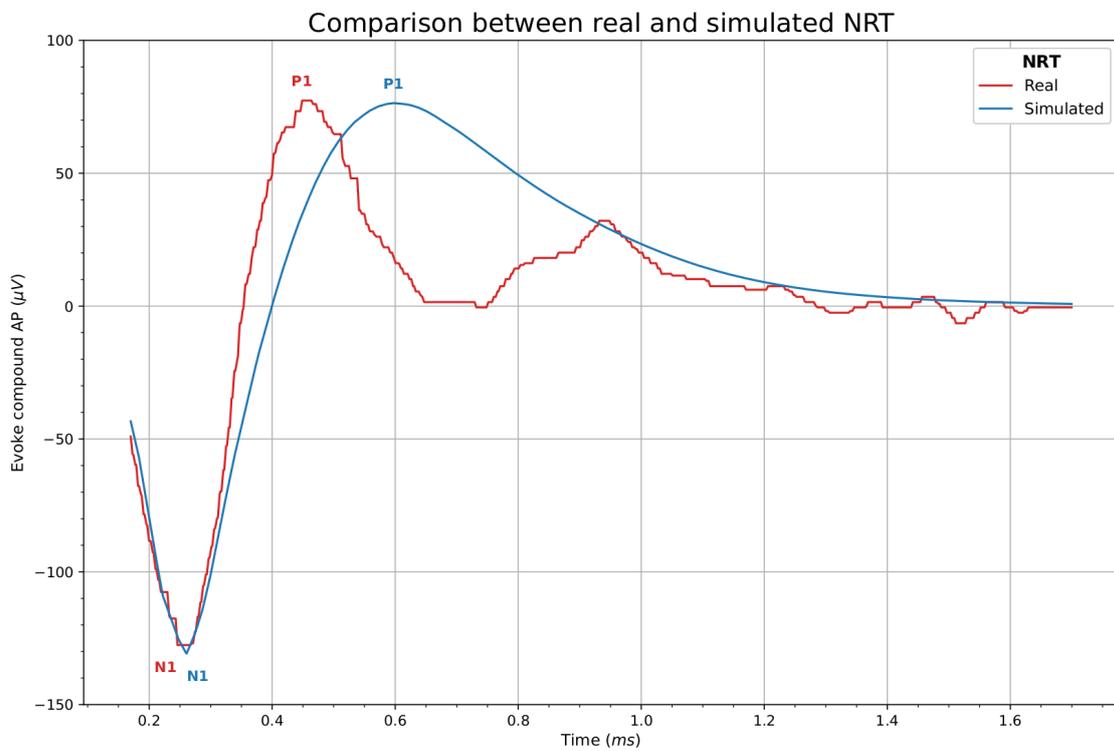
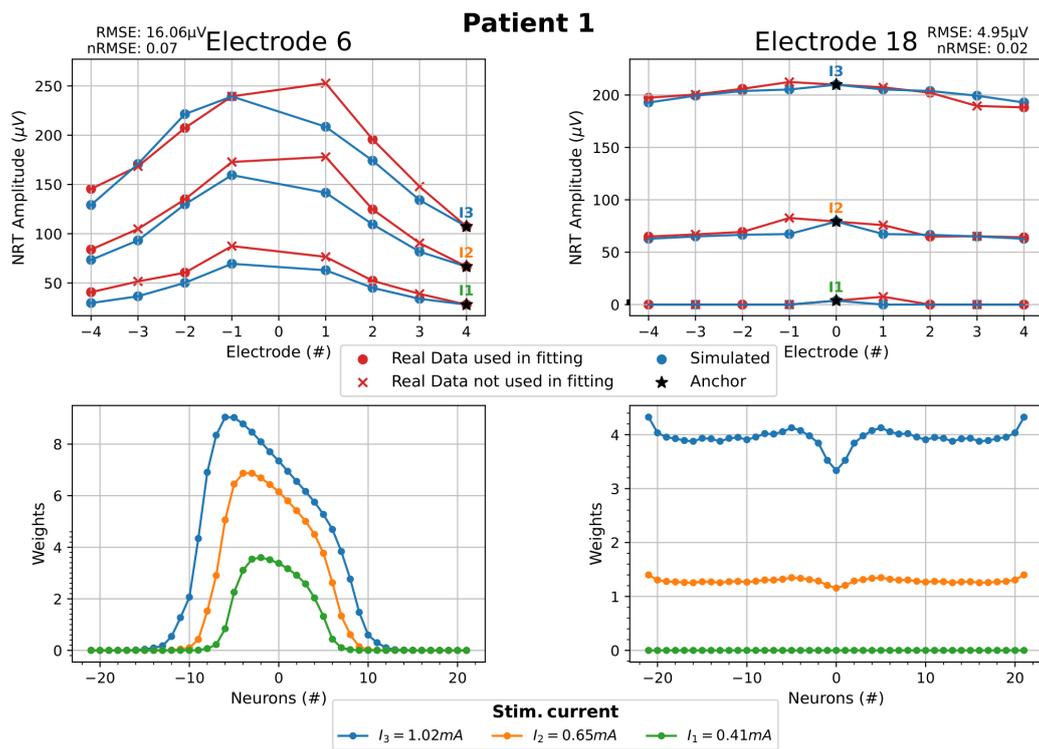
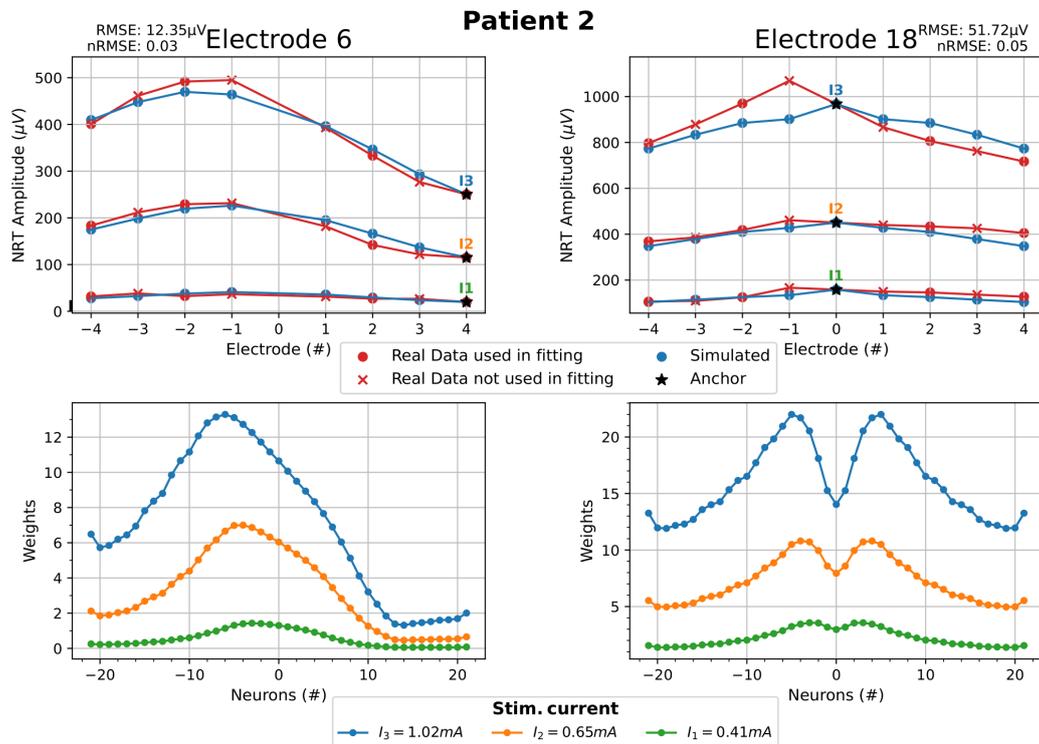


Figura 2.12: NRT clínica del paciente 1 y electrodo activo 6 para la intensidad $I_3 = 1.02\text{ mA}$ y registrado en el electrodo +2 (red). NRT calculada ajustada a los datos del paciente (trazo azul).



(a)



(b)

Figura 2.13: Comparación entre las amplitudes de la NRT clínica y simuladas con un conjunto de datos de entrenamiento incompleto. Las amplitudes de la NRT resultantes utilizando sólo los valores de los electrodos ± 2 y ± 4 como datos de entrenamiento para la optimización. El electrodo *ancla* es el óptimo para ambos casos. También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).

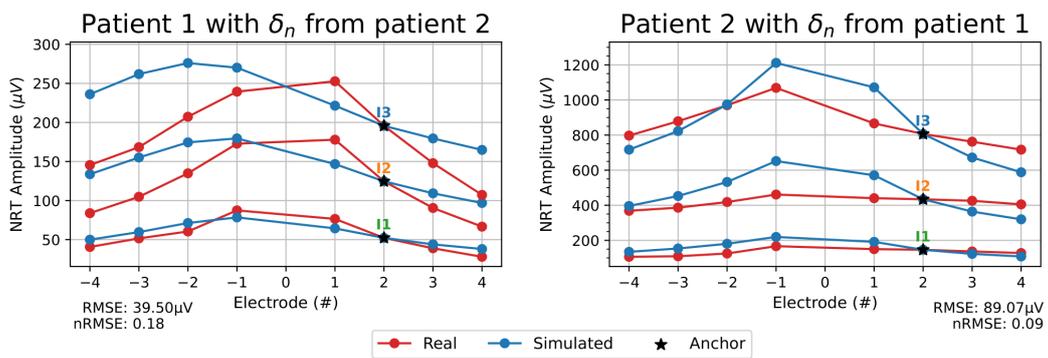


Figura 2.14: Amplitudes de la NRT del paciente 1 para el electrodo 6 con δ_n tomados del paciente 2 (izquierda), y amplitudes de la NRT del paciente 2 para el electrodo 18 con δ_n tomadas del paciente 1 (derecha). También se representa el RMSE y el RMSE normalizado (nRMSE).

Capítulo 3

Ajuste de las conductividades del modelo computacional

En este capítulo se describe el proceso de ajuste y adaptación de nuestro modelo de elementos finitos a las características específicas de un paciente.

Para modelar con precisión las corrientes producidas por el CI, deberíamos tener un conocimiento preciso de la geometría y las propiedades eléctricas de todos los tejidos que componen la cóclea y el resto de la cabeza. Este conocimiento es extremadamente complicado debido a la complejidad de estas estructuras y a la variabilidad que existe entre pacientes. Para obviar este problema hemos optado por construir un modelo conductivo simplificado en el que la cóclea está incluida en una esfera que contiene un medio cuya conductividad, σ_e , debe ajustarse para que la matriz de impedancia del modelo, \mathbf{Z}_m , y la del paciente considerado, \mathbf{Z}_{cl} , sean lo más parecidas posibles. Además de σ_e , en el modelo existen dos conductividades adicionales, la de la capa que recubre la superficie externa de la cóclea, σ_b , y la de la perilinfa, σ_p , que se deben ajustar para minimizar la diferencia entre ambas matrices.

3.1. Matriz de impedancia

Los distintos fabricantes de implantes cocleares se refieren a la matriz de impedancia IM, o matriz de potencial normalizada, con nombres diferentes, como *matriz de transimpedancia* (TIM) de Cochlear[®] Ltd. Sydney, Australia [1, 61, 86]; *electrical field imaging* (EFI) de Advanced Bionics[®] California, Estados Unidos [1, 61, 123]; y *Impedance Field Telemetry* (IFT) de Med-El[®] Innsbruck, Austria [1, 61]. A pesar de las diferencias terminológicas, todos estos métodos miden la distribución de potencial generado por el implante en los electrodos. Esto se realiza aplicando un estímulo eléctrico (como en la [figura 3.1](#)) al electrodo i y registrando la respuesta de voltaje en otro electrodo j . La impedancia es la relación entre el potencial de registro y la corriente de estimulación.

Tradicionalmente, la IM se ha utilizado para detectar problemas relacionados con la inserción de los electrodos durante la implantación y para ayudar al audiólogo a configurar el implante. Aebischer et al. [1] empleó la IM para estimar la profundidad de inserción de los electrodos del implante coclear.

3.1.1. El estímulo en un implante coclear

La estimulación eléctrica segura se consigue mediante pulsos de corriente bifásicos de corta duración y de carga equilibrada, que se administran con electrodos de platino y funcionan a determinadas densidades de carga [115]. Estas directrices garantizan que la entrega de carga al entorno biológico se consigue a través de reacciones electroquímicas reversibles localizadas en la interfaz electrodo-tejido, minimizando así el potencial de liberación de productos electroquímicos nocivos en el entorno tisular [115]. La anchura de fase y el intervalo entre fases dependen del fabricante del implante; ver figura 3.1. Por ejemplo, Cochlear® utiliza, típicamente, pulsos eléctricos simétricos y bifásicos (primero anódicos) de 25 μ s, 7 μ s de gap y un período de 1112 μ s [1, 115].

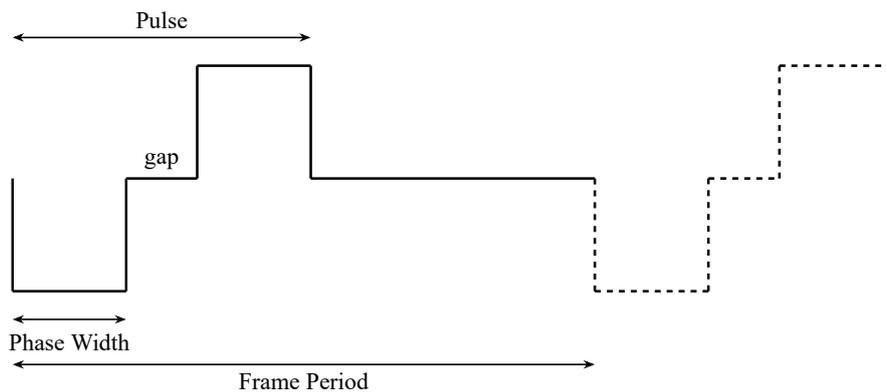


Figura 3.1: Corriente de entrada en un implante coclear.

3.1.2. Características de la matriz de impedancia

Sea $\mathbf{i}(t) = (i_1(t), i_2(t), \dots, i_{N_e}(t))$ el vector de pulsos de corriente de entrada de cada electrodo, donde N_e es el número de electrodos. Trabajando en el dominio de la frecuencia, podemos expresar el potencial en los electrodos como $\mathbf{V}(\omega) = \mathbf{Z}(\omega)\mathbf{I}(\omega)$, donde $\mathbf{Z}(\omega) = (Z_{\omega,ij})$ es la matriz de impedancia e $\mathbf{I}(\omega) = \mathcal{F}(\mathbf{i}(t))$ es la transformada de Fourier del vector de corrientes suministradas por los electrodos. Los términos de la matriz de impedancia $Z_{\omega,ij}$ representan la relación entre el potencial en el electrodo i y la corriente de estimulación en el electrodo j en el dominio de la frecuencia.

En el rango operativo de los CIs (2 kHz a 20 kHz), los fluidos cocleares y los tejidos biológicos se comportan predominantemente como materiales resistivos. Esto hace que los

términos de fuera de la diagonal de Z_ω sean reales y no dependientes de la frecuencia. Sin embargo, los términos de la diagonal, $Z_{\omega,ii}$, dependen de la frecuencia debido a la presencia de iones en la perilinfa que forman una doble capa iónica (DL) en la interfaz entre esta y los electrodos activos. Esta DL tiene un espesor de unos pocos nanómetros, lo cual es significativamente menor en varios órdenes de magnitud que las dimensiones de la cóclea (mm). Para modelar la impedancia en estos electrodos activos se han propuesto diversos circuitos equivalentes (ver, por ejemplo, Aebischer et al. [1], Cantrell et al. [13], Franks et al. [36], E. T. McAdams y Jossinet [83], Mesnildrey et al. [86] y Richardot y E. McAdams [109]). En esencia, todos estos modelos son variaciones de un circuito compuesto por la suma de dos impedancias: Z_{dl} , que representa la interfaz electrolito-electrodo, y R_T , que modela la resistencia tisular a lo largo de la trayectoria de la corriente; ver figura 3.2.

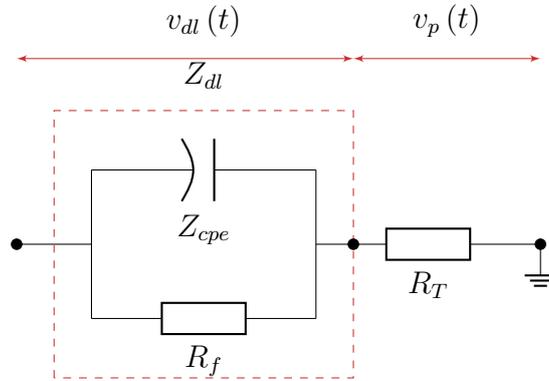


Figura 3.2: Circuito equivalente de un electrodo activo.

La impedancia Z_{dl} se modela como una combinación en paralelo de una resistencia faradaica (R_f) derivada de la ecuación de Butler-Volmer y un elemento de fase constante (Z_{cpe}) que se comporta como una pseudocapacitancia [86], y se expresa según,

$$Z_{cpe} = K (j\omega)^{-\alpha} \quad (3.1)$$

donde α y K son constantes empíricas que se infieren a partir de las mediciones clínicas del paciente [13, 83, 86, 109]. Los valores de Z_{dl} y R_T varían para cada electrodo activo y para cada paciente; [86].

Los argumentos anteriores sugieren que se descomponga la matriz de impedancia $\mathbf{Z}(\omega)$ en dos matrices: una matriz diagonal, $\mathbf{D}(\omega)$, que contiene los términos correspondientes a Z_{dl} , y una matriz, \mathbf{Z}_c , asociada con la resistencia tisular que aparece una vez traspasada la doble capa y que, por tanto, es puramente resistiva [122, 123].

$$\mathbf{Z}(\omega) = \mathbf{D}(\omega) + \mathbf{Z}_c \quad (3.2)$$

El potencial en los electrodos producido por el vector de corriente $\mathbf{I}(\omega)$ viene dado por,

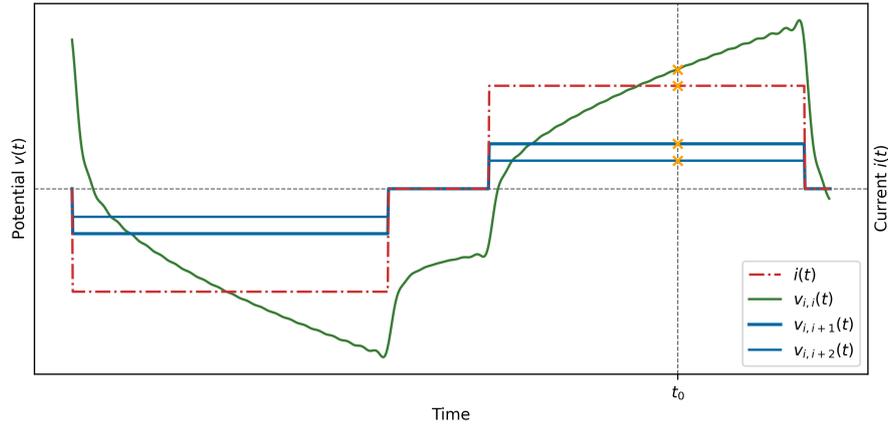


Figura 3.3: Perfiles típicos cualitativos de las ondas de potencial en los electrodos activos (verde) y no activos (azul). La línea roja de trazos y puntos representa una onda de corriente de amplitud I_0 similar a la de la [figura 3.1](#). En esta gráfica, t_0 , representa un instante genérico de registro de potencial y corriente.

$$\mathbf{V}(\omega) = \mathbf{D}(\omega)\mathbf{I}(\omega) + \mathbf{Z}_c\mathbf{I}(\omega) \quad (3.3)$$

Dado que estamos trabajando en el dominio de la frecuencia, para calcular los potenciales y corrientes en el dominio del tiempo, debemos realizar la transformada de Fourier inversa. Así, si $\mathbf{i}(t)$ es el vector de corriente de entrada en los electrodos, el vector de potencial correspondiente, $\mathbf{v}(t)$, está dado por,

$$\begin{aligned} \mathbf{v}(t) &= \mathcal{F}^{-1}(\mathbf{Z}(\omega)\mathbf{I}(\omega)) = \\ & \mathcal{F}^{-1}(\mathbf{D}(\omega)\mathbf{I}(\omega)) + \mathbf{Z}_c\mathcal{F}^{-1}(\mathbf{I}(\omega)) = \\ & \mathcal{F}^{-1}(\mathbf{D}(\omega)\mathbf{I}(\omega)) + \mathbf{Z}_c\mathbf{i}(t) = \\ & \mathbf{v}_{dl}(t) + \mathbf{v}_{ph}(t) \end{aligned} \quad (3.4)$$

donde $\mathbf{v}_{dl}(t) = \mathcal{F}^{-1}(\mathbf{D}(\omega)\mathbf{I}(\omega))$ es la caída de potencial en el dominio del tiempo asociada a la DL en la interfaz de electrolito-electrodo. Esta es responsable de la distorsión que sufre el potencial respecto a la entrada $\mathbf{i}(t)$; ver [figura 3.3](#). El término $\mathbf{v}_{ph}(t) = \mathbf{Z}_c\mathbf{i}(t)$ es el potencial en la perilinfa en las posiciones de los electrodos (una vez traspasada la DL). Estos son los potenciales que en la estimulación *phased-array* (PA), propuesta por van den Honert y Kelsall [122], se configuran para que todos sean nulos, excepto el que corresponde al electrodo objetivo. El potencial $\mathbf{v}_{ph}(t)$ y la intensidad $\mathbf{i}(t)$ están en fase (ver [figura 3.3](#)), ya que la matriz \mathbf{Z}_c es puramente resistiva [1, 23, 86].

3.1.3. Medición clínica de la matriz de impedancia

En las pruebas clínicas, para determinar la matriz de impedancia se registra el potencial en los electrodos en un instante específico de tiempo, t_0 . Es usual dividir este potencial por la amplitud de corriente de estimulación, I_0 , con lo que el resultado tiene unidades de impedancia. Esta impedancia o potencial normalizado que se mide en los electrodos activos depende del instante de registro, ya que la onda de potencial está distorsionada respecto a la onda de corriente por la existencia de la doble capa (ver [figura 3.3](#)).

Dado que en la estimulación monopolar solo se excita un electrodo, la corriente de entrada es de la forma, $\mathbf{i}(t) = (0, \dots, i_j(t), \dots, 0)$. En consecuencia, el potencial registrado en los electrodos es $\mathbf{v}(t) = (v_i(t), \dots, v_j(t), \dots, v_E(t))$. Concretamente, para ($i \neq j$) el potencial en el electrodo i -ésimo es,

$$v_i(t) = Z_{ij}i_j(t) \quad (3.5)$$

Se observa que la onda de potencial $v_i(t)$ es proporcional a la de corriente $i_j(t)$, siendo Z_{ij} ($i \neq j$) la constante de proporcionalidad. Esta constante es independiente del instante t_0 en que se tome la medida y, por tanto, representa la impedancia mutua entre el electrodo i y el j . Por todo ello, los elementos de la matriz \mathbf{Z}_c que no están en la diagonal se pueden deducir de las medidas clínicas de potencial. En cambio, para $i = j$, el potencial $v_i(t)$ está dado por,

$$v_i(t) = v_{dl,i}(t) + Z_{ii}i_i(t) \quad (3.6)$$

donde $v_{dl,i}(t) = \mathcal{F}^{-1}(D_i(\omega)I_i(\omega))$. Dado que el valor de $v_{dl,i}(t)$ depende del instante en que se tome la medida, ocurre lo mismo con $v_i(t)$. Como consecuencia, los valores de la diagonal de la matriz clínica \mathbf{Z}_{cl} están sujetos a la arbitrariedad de la elección del instante de medición t_0 ; ver [figura 3.3](#). Los valores de la diagonal de \mathbf{Z}_c deben ser inferidos a partir de los elementos externos a la diagonal de \mathbf{Z}_{cl} . En concreto, van den Honert y Kelsall [122] y Aebischer et al. [1] calculan los elementos Z_{ii} a partir de los elementos Z_{ij} ($i \neq j$) mediante extrapolación lineal y spline, respectivamente.

En definitiva, la matriz de impedancia \mathbf{Z}_c se construye de forma que $\mathbf{Z}_c = \mathbf{Z}_{cl}$ ($i \neq j$) y su diagonal se aproxima en función de sus vecinos. Esta construcción permite una representación precisa del comportamiento eléctrico del implante, que es fundamental para la programación de la estimulación multipolar.

3.2. Definición de la función de coste

Recordemos que nuestro objetivo consiste en determinar las conductividades que hacen que la matriz del modelo, \mathbf{Z}_m , se parezca lo más posible a la matriz clínica, \mathbf{Z}_{cl} .

La métrica utilizada como indicador de similitud de las matrices es la norma de Frobenius de la diferencia entre \mathbf{Z}_{cl} y \mathbf{Z}_m . Si definimos $\Delta = \mathbf{Z}_{cl} - \mathbf{Z}_m$ como la diferencia entre ambas matrices, la norma de Frobenius de $\Delta = (\delta_{ij})$ está dada por,

$$R = \|\Delta\|_F = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_e} \sum_{j=1}^{N_e} |\delta_{ij}|^2} \quad (3.7)$$

donde N_e es el número de electrodos, i representa el electrodo activo y j corresponde al electrodo de registro. Como las mediciones clínicas no nos permiten determinar los términos de la diagonal de \mathbf{Z}_{cl} , se toma $\delta_{ii} = 0$.

3.3. Proceso de optimización con modelos subrogados

En este caso no se dispone de una función analítica explícita que relacione la matriz de impedancia con sus conductividades. Los algoritmos evolutivos de optimización están orientados a la resolución de este tipo de problemas [108]. En concreto, se ha utilizado un algoritmo de optimización de Evolución Diferencial (DE). Sin embargo, este método no es eficiente en términos de coste computacional, ya que requiere múltiples evaluaciones del modelo FEM, lo cual resulta costoso. Para acelerar el proceso de optimización se construye un modelo subrogado (SM) basado en Kriging, que es una técnica de interpolación estadística utilizada para hacer predicciones sobre soluciones no muestreadas a partir de datos conocidos, y que es frecuentemente utilizada como método subrogado acoplado a los algoritmos evolutivos en problemas de dimensionalidad no elevada (ver, por ejemplo: Greiner y Cacereño [45]). A continuación se detalla el procedimiento de optimización, cuyo esquema se muestra en la [figura 3.5](#).

1. En nuestro problema disponemos de tres conductividades de ajuste, $\sigma = (\sigma_e, \sigma_b, \sigma_p)$, cuyos rangos de variación son: medio entre la esfera y la cóclea $\sigma_e \in [0.20, 1.42] \text{ S m}^{-1}$, hueso cortical de la cóclea $\sigma_b \in [0.01, 0.10] \text{ S m}^{-1}$, y perilinfa $\sigma_p \in [1.00, 2.00] \text{ S m}^{-1}$ [81]. Inicialmente, la distribución de conductividades se obtiene a partir del método de muestreo del hipercubo latino, (*Latin-Hypercube Sampling*, LHS) [62, 84, 124] con factorial completo, $\{\sigma^i\}_{i=1}^N$, donde N es el número de muestras. En nuestro caso, se ha utilizado una muestra de 800 puntos, incluyendo los puntos de las esquinas ([figura 3.4](#)).
2. El conjunto $\{\sigma^i\}_{i=1}^N$ se introduce en nuestro modelo FEM para obtener el conjunto de las matrices de impedancia $\{\mathbf{Z}_m^i\}_{i=1}^N$.
3. Estas matrices FEM se comparan con la matriz de impedancia del paciente, \mathbf{Z}_{cl} , y se evalúa la función objetivo definida en la [ecuación \(3.7\)](#). De este modo, se obtiene

LHS method
 $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_e, \sigma_b, \sigma_p)$

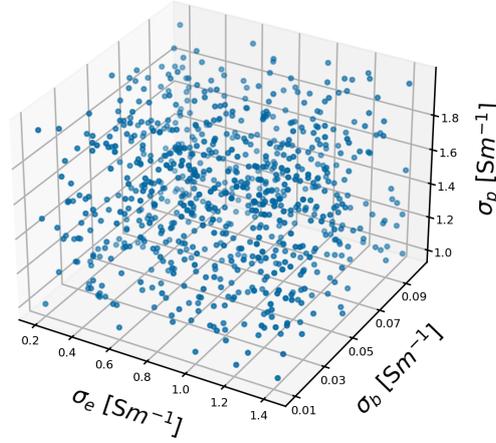


Figura 3.4: Distribución de conductividades aplicando el método de muestreo de hipercubo latino, “*Latin-Hypercube Sampling*” (LHS).

un conjunto $\{R^i\}_{i=1}^N$ que se utiliza para entrenar el modelo *Kriging*.

4. Se prueban varias estrategias de *Kriging* teniendo en cuenta cuatro tipos de funciones de correlación: exponencial, exponencial al cuadrado, matern 5/2 y matern 3/2; y tres modelos para la componente determinista: constante, lineal y cuadrático, tal como se detalla en Bouhlel et al. [7]. Después de dividir todos los datos de muestreo en un conjunto de entrenamiento y otro de test, se elige la estrategia con la mejor precisión del conjunto de test.
5. Con esta estrategia de *Kriging* se procede a una optimización evolutiva asistida por subrogados [111] utilizando evolución diferencial [100], dando como resultado las conductividades óptimas, $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$. No obstante, al tratarse de un método subrogado, el mínimo obtenido no necesariamente minimiza la función de coste R , siendo necesario realizar una búsqueda local entorno a $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$. Para realizar esta búsqueda se construye un reducido conjunto de conductividades $\{\bar{\boldsymbol{\sigma}}^j\}_{j=1}^M$ (con $M = 27$) centrado en $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$.
6. Este nuevo conjunto se introduce en el modelo FEM y se calcula el conjunto de matrices $\{\bar{\mathbf{Z}}_m^j\}_{j=1}^M$.
7. Comparando estas matrices con la matriz clínica de impedancia, \mathbf{Z}_{cl} , se evalúa la función de coste R obteniéndose $\{R^j\}_{j=1}^M$.
8. La conductividad óptima, $\boldsymbol{\sigma}_{opt}$, es la que minimiza $\{R^i\}_{i=1}^N \cup \{R^j\}_{j=1}^M$ y la matriz \mathbf{Z}_m^{opt} es la matriz \mathbf{Z}_m calculada con las conductividades $\boldsymbol{\sigma}_{opt}$.

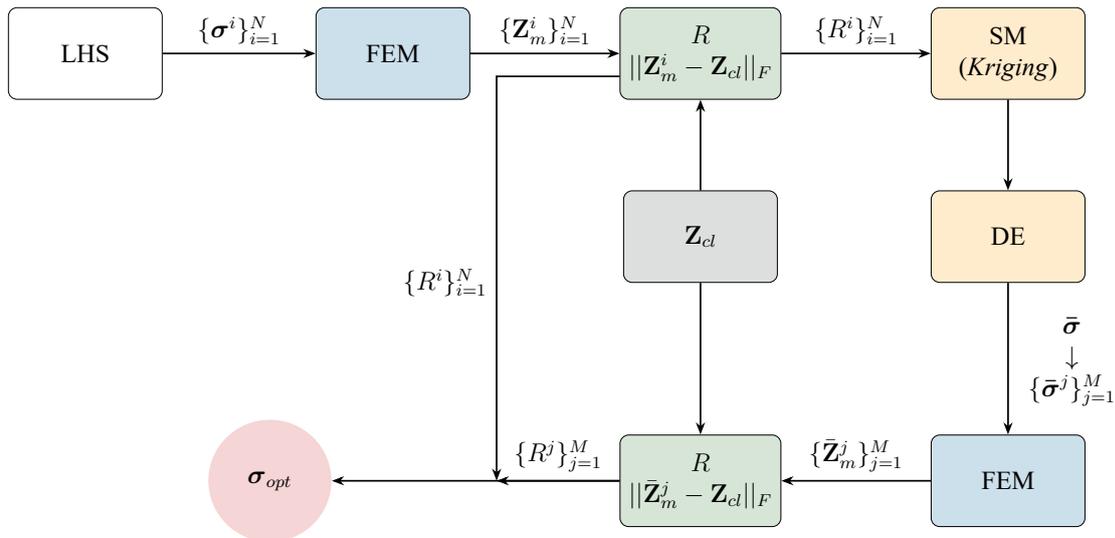


Figura 3.5: Diagrama de flujo del proceso de optimización.

3.4. Generación de geometrías

Es interesante generar variabilidad no solo en el muestreo de conductividades, sino también en diferentes combinaciones de cócleas y geometrías de las guías de electrodos. Para ello se han generado dos cócleas estadísticamente distintas mediante el modelo desarrollado por Mangado et al. [79, 78] basado en *Statistical Shape Models (SSM)*, tal y como se muestra en la figura 3.6. Además, para cada cóclea generada, una cóclea promedio (C1) y otra estadísticamente grande (C2), hemos construido 3 tipos de inserciones (E1: guía de electrodos *perimodiolar*, E2: *mid-modiolar* y E3: *lateral*), siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

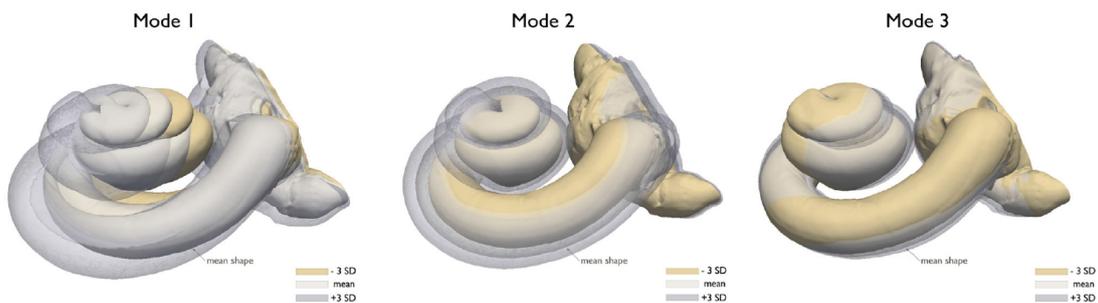


Figura 3.6: Ilustración de los cambios de la morfología coclear al variar los tres primeros modos de variación del SSM, la forma promedio y ± 3 desviaciones estándar (SD) de la media. Reproducida de Mangado et al. [80].

3.4.1. Creación de guías de electrodos

La guía de electrodos se modela mediante una superficie cilíndrica de sección circular cuya línea media es una curva alabeada. La interfaz gráfica de *COMSOL*[®] permite crear,

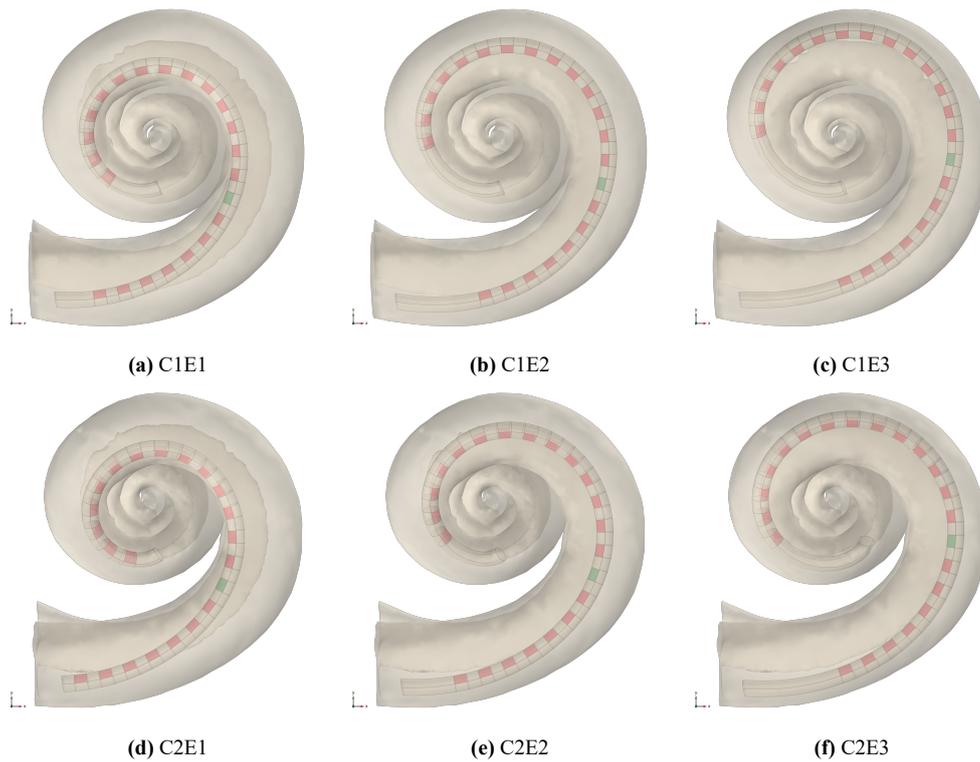


Figura 3.7: Variaciones de las geometrías del modelo, para dos cócleas diferentes (C1: estándar y C2: estadísticamente mayor) y tres inserciones del implante diferentes (E1: *perimodiolar*, E2: *mid-modiolar* con barriga, E3: *lateral*).

por extrusión, esta superficie a partir de un conjunto de puntos de interpolación. Definir un número suficiente de puntos de interpolación para cada una de las trayectorias de las guías de electrodos que se desea construir es sumamente laborioso y puede requerir varias horas de trabajo. Además, dependiendo de la ubicación de los puntos de interpolación, la línea media puede presentar oscilaciones no realistas (ver [figuras 3.8a](#) y [3.8c](#)). Por ello, proponemos un enfoque automatizado para la creación de guías de electrodos. El proceso consiste en construir dos curvas paramétricas, C_p y C_l , que se ajustan a partir de un número reducido de puntos, P_p y P_l , colocados en el interior de la rampa timpánica en posiciones perimodiolar y lateral, respectivamente. Mediante una combinación convexa de ambas curvas generamos cualquier curva intermedia C_s . Por último, haciendo uso de C_s generamos un conjunto de puntos de interpolación suficientemente amplio que serán introducidos en *COMSOL*[®] para crear la línea media que define la guía de electrodos.

La principal ventaja que presenta este procedimiento es que se requiere pocos puntos (P_p o P_l) a mano (entre 10 y 15 en nuestro caso) para definir las dos trayectorias de referencia, logrando una guía de alta calidad (ver [figuras 3.8b](#) y [3.8d](#)).

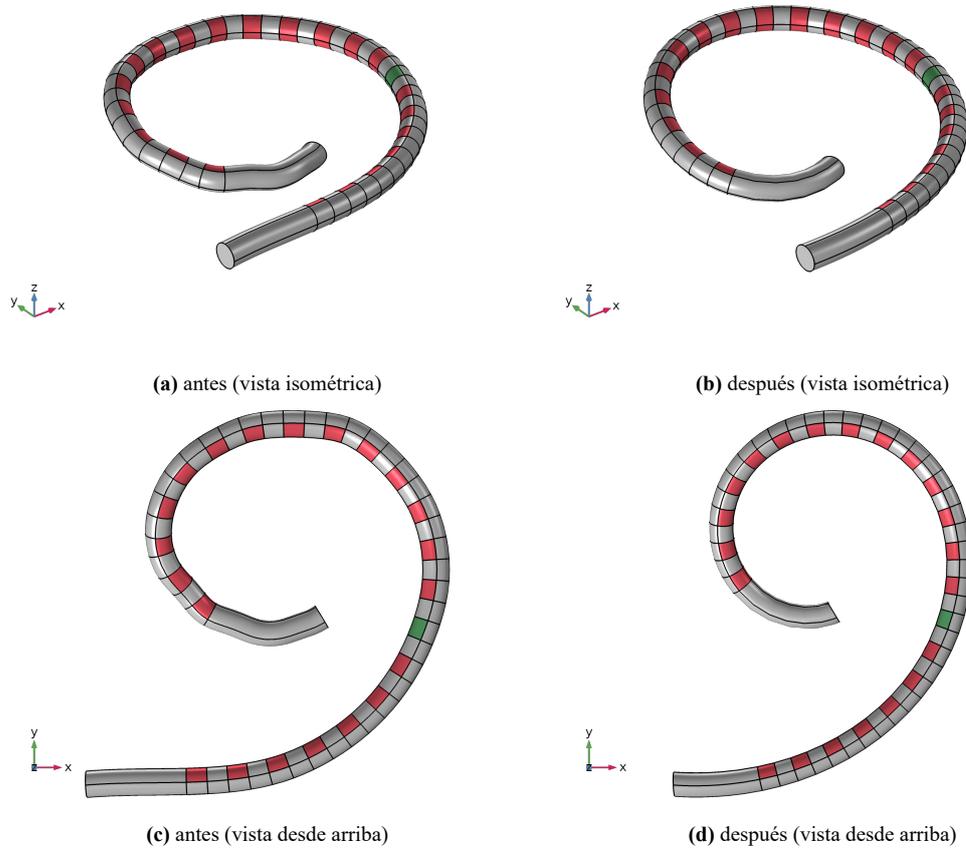


Figura 3.8: Guía de electrodos perimodiolar creada (a y c) usando 10 puntos; (b y d) usando el procedimiento descrito ($\alpha = 0.2$).

Definición de la curva de la guía de electrodos

Para definir la línea media de la trayectoria de la guía de electrodos, se adopta un sistema de referencia en el que el eje z coincide con el eje en torno al cual se enrolla la cóclea. En este sistema, la trayectoria de la guía de electrodos se representa mediante la curva paramétrica $C(\theta) = (X(\theta), Y(\theta), Z(\theta))$,

$$\begin{aligned}
 X(\theta) &= x_0 + \rho(\theta) \cos(\theta + \theta_x) + \rho(\theta) \text{sen}(\theta + \theta_x) \\
 Y(\theta) &= y_0 + \rho(\theta) \cos(\theta + \theta_y) + \rho(\theta) \text{sen}(\theta + \theta_y) \\
 Z(\theta) &= z_0 + z_1\theta + z_2\theta^2 + z_3\theta^3 + z_4\theta^4 + z_5\text{sen}(\theta) + z_6 \cos(\theta) + z_7\theta\text{sen}(\theta) + z_8\theta \cos(\theta)
 \end{aligned}
 \tag{3.8}$$

siendo $\rho(\theta) = r_0 + r_1\theta + r_2\theta^2 + r_3\theta^3 + r_4\theta^4$, con $\theta \in [\theta_0, \theta_f]$. Los coeficientes de estas funciones se determinan minimizando la distancia a los puntos de ajuste mediante mínimos cuadrados no lineales. Esta curva se adapta adecuadamente al comportamiento en forma de espiral de la cóclea como se puede observar en la [figura 3.8](#). Se realiza un post-proceso para garantizar que la guía no atraviese la superficie de la cóclea.

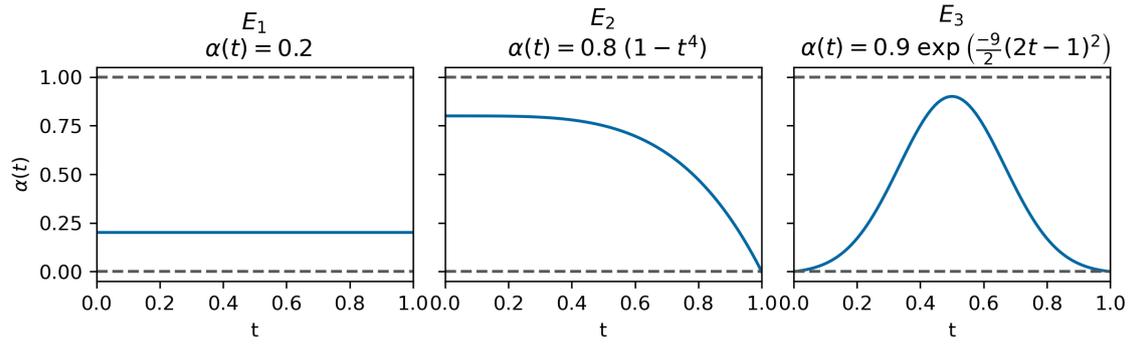


Figura 3.9: Representación de $\alpha(t)$ para la creación de las guías; **(a)** Guía de electrodos E1 $\alpha(t) = 0.2$; **(b)** Guía de electrodos E2 $\alpha(t) = 0.8(1 - t^4)$; **(c)** Guía de electrodos E3 $\alpha(t) = 0.9 \exp(\frac{-9}{2}(2t - 1)^2)$.

Generación de la guía de electrodos

Se pretende construir cualquier curva intermedia entre los márgenes perimodiolar y lateral. Para ello, se repite el procedimiento anterior hasta obtener ambas trayectorias: una lo más perimodiolar posible y otra lo más lateral posible, asegurándose de que ninguna de las dos interseque la superficie de la cóclea. Partiendo del conjunto de puntos \mathbf{P}_p contruimos la curva perimodiolar $C_p(\theta)$ con $\theta \in [\theta_{0p}, \theta_{fp}]$ y, de la misma forma, con el conjunto de puntos \mathbf{P}_l contruimos la curva lateral $C_l(\theta)$ con $\theta \in [\theta_{0l}, \theta_{fl}]$. Como los rangos de variación de θ son diferentes para cada curva, es necesario hacer una reparametrización de estas con un único parámetro $t \in [0, 1]$. Para ello definimos los cambios de variables:

$$\begin{aligned}\theta_p(t) &= (\theta_{fp} - \theta_{0p})t + \theta_{0p} \\ \theta_l(t) &= (\theta_{fl} - \theta_{0l})t + \theta_{0l}\end{aligned}\tag{3.9}$$

La curva intermedia se construye mediante una combinación convexa de $C_p(\theta_p(t))$ y $C_l(\theta_l(t))$,

$$\mathbf{C}_s(t) = (1 - \alpha) \mathbf{C}_p(\theta_p(t)) + \alpha \mathbf{C}_l(\theta_l(t))\tag{3.10}$$

El parámetro $\alpha \in [0, 1]$ determina la posición de la curva en el interior de la cóclea. Para $\alpha = 0$ se obtiene la curva perimodiolar y para $\alpha = 1$ la lateral. Además, definiendo α como una función de t , construimos curvas que en algunas zonas son perimodiolares y en otras laterales. Así, para explorar diferentes configuraciones de la curva, se definen distintas funciones para $\alpha(t)$, adaptadas a las necesidades específicas del modelo. Por ejemplo, para la guía E1 (ver [figuras 3.7a](#) y [3.7d](#)), se ha establecido un valor constante de $\alpha(t) = 0.2$, lo que genera una curva cercana a la perimodiolar. En el caso de la guía E2 ([figuras 3.7b](#) y [3.7e](#)), $\alpha(t)$ varía según la función $\alpha(t) = 0.8(1 - t^4)$, lo que permite una forma más lateral a medida que t aumenta. Finalmente, para la guía E3 (ver [figuras 3.7c](#) y [3.7f](#)), α sigue una función gaussiana $0.9 \exp(\frac{-9}{2}(2t - 1)^2)$ (ver [figura 3.9](#)). Esta configuración genera una forma de “barriga” en la guía que simula una inserción imperfecta en la cóclea.

Equiespaciado de los puntos en la curva real

Sobre la guía definida por la curva anterior es necesario situar los electrodos, que tienen una longitud determinada. Los puntos generados sobre la curva $C_s(t)$ toman valores equiespaciados del parámetro t ($\Delta t = \frac{1}{N}$). Sin embargo, aplicar esta discretización en la curva real supone un problema, ya que no se conservan las distancias debido a la curvatura de la guía. Para resolverlo, se definen intervalos en t de tal forma que los tramos resultantes tengan la misma longitud sobre la curva (ver [figura 3.10](#)).

La longitud l_i de un determinado tramo de la curva entre t_{i-1} y t_i obedece a la expresión,

$$l_i = \int_{t_{i-1}}^{t_i} \|C'_s(t)\| dt \quad (3.11)$$

Por tanto, obtener el valor de t_i correspondiente a una longitud dada l_i equivale a resolver la ecuación,

$$\int_{t_{i-1}}^{t_i} \|C'_s(t)\| dt - l_i = 0 \quad (3.12)$$

Para ello, utilizaremos el método de Newton-Raphson que, para cada iteración k , se puede escribir de la forma,

$$t_i^{k+1} = t_i^k - \frac{\int_{t_{i-1}}^{t_i^k} \|C'_s(t)\| dt - l_i}{\|C'_s(t_i^k)\|} \quad (3.13)$$

donde t_i^k es el valor de t para el punto i en la iteración k . El término $\int_{t_{i-1}}^{t_i^k} \|C'_s(t)\| dt - l_i$ mide el error cometido entre la longitud aproximada desde el punto t_{i-1} hasta t_i y la longitud l_i del tramo de la guía. La integral y las derivadas de 3.13 se aproximan numéricamente usando Gauss-Legendre y un esquema centrado de segundo orden, respectivamente.

Variación de la guía para diferentes cócleas

Utilizando el modelo SSM, es posible generar distintas geometrías de cócleas a partir del campo de deformación aplicado a una cóclea estadísticamente promedio. En el procedimiento anterior, se describió el proceso para crear variaciones en la línea media de la guía de electrodos para esta cóclea promedio, denotada como $C1$.

Cuando disponemos de una nueva cóclea, podríamos pensar en repetir el procedimiento completo para esta nueva geometría: aplicar cortes para definir puntos en posiciones perimodiolares y laterales, ajustar ambas curvas mediante las funciones definidas en la [ecuación \(3.8\)](#) y luego generar una nueva guía mediante la interpolación descrita en la

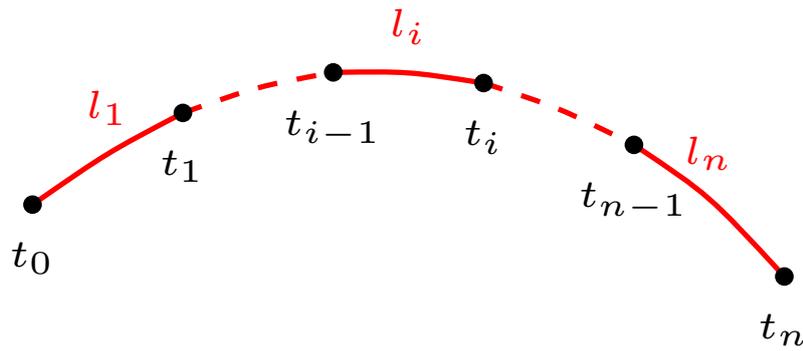


Figura 3.10: Representación esquemática de una curva paramétrica en la que se han representado las longitudes de arco $\{l_1, \dots, l_i, \dots, l_n\}$ correspondientes a los parámetros $\{t_0, \dots, t_i, \dots, t_n\}$.

ecuación (3.10). No obstante, es posible aprovechar el campo de deformación que se aplica a la malla de la cóclea para deformar directamente los puntos de las curvas perimodiolar y lateral preexistentes. De esta forma, podemos aplicar el procedimiento descrito en la subsección 3.4.1 con estas curvas deformadas, de manera relativamente sencilla.

Es importante señalar que este método no es infalible, especialmente cuando se trabaja con cócleas morfológicamente distintas, como aquellas que presentan una forma más achatada en alguna dimensión. En estos casos, las funciones de ajuste pueden no proporcionar el resultado esperado, ya que tienden a redondear la guía de electrodos, lo que puede causar intersecciones no deseadas con la cóclea.

3.5. Generación de las neuronas del modelo computacional

Las VNs de nuestros modelos son curvas que imitan las trayectorias de las neuronas reales en el espacio. El interés reside en obtener las densidades de corriente que alcanzan a las fibras nerviosas auditivas (ANF) y por eso son consideradas como elementos pasivos. La interfaz gráfica de *COMSOL*[®] permite definir cada una de estas trayectorias neuronales a partir de un conjunto de puntos de interpolación.

Al igual que se comentó en el apartado anterior, la creación manual de puntos de interpolación es un proceso tedioso y requiere tiempo, especialmente cuando se necesita modelar un gran número de neuronas distribuidas por toda la estructura coclear (ver figura 3.11a).

Para abordar esta limitación, proponemos una solución automatizada que facilita la generación de las trayectorias neuronales mediante una superficie *spline* cúbica interpoladora de unas pocas neuronas distribuidas por la estructura coclear. Con este enfoque es posible construir un número elevado de neuronas de forma inmediata, lo que reduce signi-

ficativamente la carga de trabajo del usuario. Este método parte de un conjunto de puntos de interpolación \mathbf{p}_{ij} , donde i representa el índice del punto en la neurona y j el de la neurona (los puntos \mathbf{p}_{ij} se representan en rojo en la [figura 3.11a](#)). A partir de estos puntos generamos una superficie *spline* cúbica interpoladora paramétrica $\mathbf{S}(u, v)$, definida como,

$$\mathbf{S}(u, v) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \mathbf{c}_{ij} B_i(u) B_j(v), \quad (3.14)$$

donde n representa el número de puntos por neurona, m el número de neuronas, $B_i(u)$ y $B_j(v)$ son las funciones bases de *spline* cúbicas asociadas a cada parámetro y \mathbf{c}_{ij} son los puntos de control. Estos puntos se calculan al imponer las condiciones de interpolación $\mathbf{S}(u_k, v_l) = \mathbf{p}_{kl}$, $k = 1, \dots, n$; $l = 1, \dots, m$. Los puntos $(u_k, v_l) \in [0, 1] \times [0, 1]$ son las coordenadas paramétricas correspondientes a los puntos de interpolación, que dependen de la parametrización elegida. Esta parametrización afecta el comportamiento de la curva *spline* interpoladora; ver, por ejemplo, Balta et al. [6] para una comparativa. En nuestro caso hemos usado la parametrización centripetal, [72], por su adecuado comportamiento y facilidad de implementación.

Aunque esta parametrización está diseñada para curvas, se puede adaptar a superficies utilizando las distancias entre los puntos de la primera neurona, $\|\mathbf{p}_{i+1,1} - \mathbf{p}_{i,1}\|^e$, $i = 1, \dots, k-1$; y las distancias entre los primeros puntos de cada una de las neuronas, $\|\mathbf{p}_{1,j+1} - \mathbf{p}_{1,j}\|^e$, $j = 1, \dots, l-1$. Esta simplificación es adecuada dado que las distancias entre puntos son similares. Los puntos extremos del conjunto satisfacen $u_1 = v_1 = 0$, $u_n = v_n = 1$, y los parámetros intermedios se distribuyen en el intervalo $(0, 1) \times (0, 1)$ según la siguiente ecuación,

$$u_k = \frac{1}{L_u} \sum_{i=1}^{k-1} \|\mathbf{p}_{i+1,1} - \mathbf{p}_{i,1}\|^e; \quad v_k = \frac{1}{L_v} \sum_{j=1}^{k-1} \|\mathbf{p}_{1,j+1} - \mathbf{p}_{1,j}\|^e; \quad (3.15)$$

donde L_u y L_v están dados por,

$$L_u = \sum_{i=1}^{n-1} \|\mathbf{p}_{i+1,1} - \mathbf{p}_{i,1}\|^e; \quad L_v = \sum_{j=1}^{m-1} \|\mathbf{p}_{1,j+1} - \mathbf{p}_{1,j}\|^e; \quad (3.16)$$

En nuestro modelo hemos fijado $e = 1$ ya que observamos que otras elecciones de e no afectaban significativamente al resultado.

Esta metodología permite generar un número arbitrario de neuronas a partir de un número reducido de puntos de interpolación, tal y como se observa en la [figura 3.11](#). En particular hemos generado 151 neuronas a partir de 10 neuronas construidas manualmente con 15 puntos de interpolación cada una.

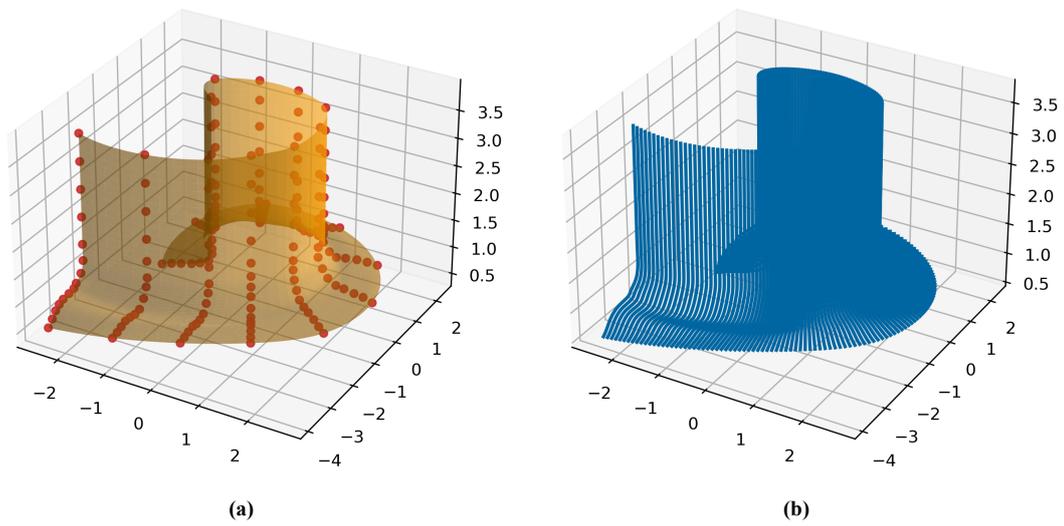


Figura 3.11: (a) Superficie interpoladora usando los puntos de las neuronas creadas manualmente en color rojo; (b) 151 neuronas del modelo usando la metodología explicada en esta sección.

Capítulo 4

Predicción de la diagonal de matrices de impedancia

Para el cálculo de las corrientes de la estimulación multipolar *phased-array* (PA) se necesita conocer de forma precisa la matriz de impedancia \mathbf{Z}_c , ya que cualquier imprecisión en sus términos diagonales afecta significativamente a las corrientes obtenidas.

Como vimos en el capítulo anterior, las medidas clínicas son incapaces de reproducir valores adecuados de la diagonal de la matriz de impedancia \mathbf{Z}_c . Dado que el modelo FEM conductivo reproduce fielmente la física del problema y, además, una vez ajustado a \mathbf{Z}_{cl} , reproduce con precisión los elementos de fuera de la diagonal, aceptamos que también predice correctamente los valores de la diagonal. Sin embargo, personalizar un modelo FEM para cada matriz clínica \mathbf{Z}_{cl} resulta excesivamente costoso. Por este motivo, en este capítulo se presenta una metodología basada en redes neuronales para la predicción de la diagonal de las matrices de impedancias \mathbf{Z}_c . Como se vio en la [sección 3.1](#), la diagonal de la matriz \mathbf{Z}_c tiene que ser inferida a partir de los elementos externos a la diagonal de \mathbf{Z}_{cl} . Las limitaciones de los distintos métodos de extrapolación descritos en la literatura nos induce a proponer una nueva estrategia basada en redes neuronales cuyo objetivo es predecir los valores diagonales de la matriz de impedancia.

Las redes neuronales requieren de un conjunto de datos de entrenamiento, que en nuestro caso, serán generados mediante un modelo de elementos finitos. Este conjunto de datos está constituido por las matrices \mathbf{Z}_m^{opt} generadas con FEM y ajustadas a matrices de pacientes \mathbf{Z}_{cl} mediante el proceso de optimización descrito en el [capítulo 3](#).

4.1. Predicción de la diagonal de la IM basado en métodos de extrapolación

En esta sección estudiamos diferentes métodos de extrapolación definidos por una función variable entera $Z(n)$, donde n es el número de electrodos a partir de la diagonal.

Inicialmente se presenta el método de extrapolación lineal, definido como $Z(n) = A + B(nd)$, donde d representa la distancia, constante, entre electrodos. Como se constata en van den Honert y Kelsall [122], este tipo de extrapolación tiende a subestimar los valores de la diagonal de \mathbf{Z}_c . Por esta razón, hemos ensayado distintos métodos de extrapolación que mejoren dicha aproximación. Una posible alternativa es utilizar una extrapolación cuadrática, dada por $Z(n) = A + B(nd) + C(nd)^2$. Por otro lado, inspirado por el potencial producido por una fuente puntual de corriente, se propone la extrapolación hiperbólica, definida por $Z(n) = A + \frac{B}{C+nd}$.

Para calcular los coeficientes A , B y C , imponemos, en cada caso, la condición de interpolación $Z(n) = Z_n$ para $n = 1, 2, 3$, donde los Z_n son los términos adyacentes a la diagonal. Las funciones de interpolación se aplican a los elementos que provienen de las cuatro direcciones principales (derecha, izquierda, arriba y abajo) de la matriz de impedancia, cuando esto sea posible, de forma similar a como se propone en van den Honert y Kelsall [122]. Así, las condiciones de interpolación se obtienen utilizando los términos de la derecha, $Z_n^r = Z_{i,i+n}$; de la izquierda, $Z_n^l = Z_{i,i-n}$; de arriba, $Z_n^u = Z_{i+n,i}$; y de abajo, $Z_n^d = Z_{i-n,i}$. El término de la diagonal corresponde a la extrapolación de la función $Z(n)$ evaluada en $n = 0$. Imponiendo las condiciones de interpolación mencionadas anteriormente, suponiendo que los electrodos están equiespaciados, se obtiene:

(a) Extrapolación lineal; [122]

$$Z_0^k := Z^k(0) = 2Z_1^k - Z_2^k, \quad k = \{r, l, u, d\} \quad (4.1)$$

(b) Extrapolación cuadrática

$$Z_0^k := Z^k(0) = 3Z_1^k - 3Z_2^k + Z_3^k, \quad k = \{r, l, u, d\} \quad (4.2)$$

(c) Extrapolación hiperbólica

$$Z_0^k := Z^k(0) = \frac{3Z_1^k Z_2^k - 4Z_1^k Z_3^k + Z_2^k Z_3^k}{-Z_1^k + 4Z_2^k - 3Z_3^k}, \quad k = \{r, l, u, d\} \quad (4.3)$$

El resultado final, Z_0 , se calcula de la siguiente manera:

$$Z_0 = \text{máx}(Z_0^r, Z_0^l, Z_0^u, Z_0^d) \quad (4.4)$$

Como detallaremos en la [sección 4.4](#), ninguno de estos métodos produce resultados satisfactorios. Este hecho ha conducido a la propuesta de un nuevo enfoque basado en redes neuronales.

4.2. Modelo de Elementos Finitos

En el [capítulo 2](#) presentamos un modelo FEM sobre una geometría simplificada, constituida por una sección recta de la cóclea. En esta sección se resuelve este mismo modelo pero ahora para una geometría realista de la cóclea. El modelo conductivo está basado en la ecuación de Laplace,

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0, \quad \text{in } \Omega \quad (4.5)$$

donde ϕ es el potencial eléctrico y σ es la conductividad de los diferentes tejidos.

4.2.1. Descripción del dominio

La cóclea se ha generado a partir del modelo estadístico (SSM) entrenado con imágenes médicas (μ CT) [78]. Esta geometría no incluye la membrana basilar, por lo que no se subdivide entre la escala vestibular, el conducto coclear y la escala timpánica. A estas tres estructuras se le asigna una única conductividad σ_p . El hueso cortical está modelizado mediante una impedancia de contacto cuya conductividad designaremos por σ_b .

El diseño de la guía (ver [subsección 3.4.1](#)) se basa en el implante *Cochlear Nucleus*TM *Profile CI512* de Cochlear[®] (Cochlear[®] Ltd. Sydney, Australia) que consta de 22 electrodos situados en un soporte de silicona de conductividad $\sigma_s = 10^{-12} \text{ S m}^{-1}$.

La simulación de las propiedades eléctricas de los diferentes tejidos que intervienen en la cóclea presenta un reto computacional importante debido a la complejidad de sus geometrías y la variabilidad de sus conductividades. Para evitar estas dificultades, se adopta un enfoque simplificado en el que las estructuras cocleares se encapsulan dentro de una esfera de radio $R = 20 \text{ mm}$, que simula el comportamiento eléctrico medio de los distintos tejidos que componen la cabeza, como el tejido óseo, muscular, conectivo, nervioso y epitelial. La conductividad del material circundante entre la cóclea y esta esfera es denominado σ_e .

El electrodo de referencia, E_g , se modela mediante una pequeña esfera de radio $r = 0.5 \text{ mm}$ que se coloca en el punto $(-12, 9, -9) \text{ mm}$.

Se han generado un total de $N_n = 141$ VNs con una longitud aproximada de $l \approx 3.0 \text{ mm}$ siguiendo el procedimiento descrito en la [sección 3.5](#).

En la [figura 4.1](#) se muestra la geometría del modelo FEM, incluyendo la esfera circundante, la cóclea, las VNs y la guía de electrodos.

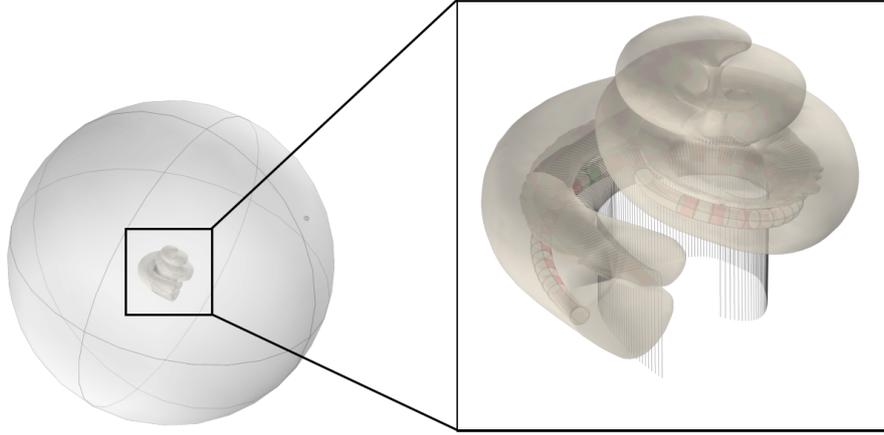


Figura 4.1: Vista general del dominio incluyendo la cóclea (izquierda) y detalle de la cóclea con la guía de electrodos y las VNs (derecha). El electrodo activo está coloreado en verde y los pasivos en rojo.

Como se mencionó en la [sección 3.3](#), el rango de variación de las conductividades σ_p , σ_b y σ_e que permite aproximar la matriz de impedancia del modelo, \mathbf{Z}_m , a la matriz clínica de impedancia, \mathbf{Z}_{cl} son $[1.00, 2.00] \text{ S m}^{-1}$, $[0.01, 0.10] \text{ S m}^{-1}$ y $[0.1, 1.42] \text{ S m}^{-1}$, respectivamente.

4.2.2. Condiciones de contorno

En la guía de electrodos se distinguen dos tipos de electrodos: activos y pasivos. Los electrodos activos (o terminales) se caracterizan por proporcionar una corriente I_0 . Por tanto, deben satisfacer la ecuación

$$-\sigma \oint_{S_e} \mathbf{n} \cdot \nabla \phi \, dA = I_0 \quad (4.6)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario saliente a la superficie del electrodo, S_e , y σ la conductividad del medio circundante. Por su parte, los electrodos pasivos obedecen a la [ecuación \(4.6\)](#) con $I_0 = 0$. El electrodo de referencia se caracteriza por la condición de contorno,

$$\phi = 0 \quad (4.7)$$

La capa densa de hueso cortical que rodea la perilinfa se simula mediante una impedancia de contacto. Por último, la esfera exterior del dominio se considera aislante,

$$\nabla \phi \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (4.8)$$

(para más detalle sobre la imposición de las condiciones de contorno ver [subsección 2.3.4](#)). Para calcular los términos de \mathbf{Z}_m , se impone la condición [4.6](#) en el electrodo activo y se

registra el potencial en todos los electrodos (incluido el electrodo activo).

4.3. Nuevo enfoque usando Redes Neuronales (ANN)

En la sección anterior, se identificó el problema no resuelto satisfactoriamente relativo a la predicción precisa de la diagonal de la matriz de impedancia. Aunque se intentó mejorar esta predicción mediante métodos de extrapolación con mayores grados de libertad y una aproximación inspirada en la física del problema, los valores obtenidos para la diagonal aún se encontraban por debajo de los niveles de precisión aceptables. Ante esta limitación, proponemos el uso de redes neuronales para abordar el problema.

La red neuronal se implementa en un problema de regresión, cuyo objetivo es extrapolar y predecir los valores de la diagonal de la matriz de impedancia a partir de los valores contiguos a esta. Los datos utilizados en el entrenamiento provienen de las matrices FEM \mathbf{Z}_m^{opt} , ajustadas a las matrices clínicas \mathbf{Z}_{cl} usando el procedimiento descrito en el [capítulo 3](#). Una vez entrenada, la red es capaz de predecir los valores de la diagonal de \mathbf{Z}_c que sustituirían a los de la matriz clínica, \mathbf{Z}_{cl} .

4.3.1. Dataset para la ANN

El conjunto de datos está formado por $M = 28$ matrices de impedancia intraoperatorias de pacientes implantados con el modelo perimodiolar de 22 electrodos *CI512* de Cochlear® en el Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Se ha comprobado clínicamente que la guía, una vez implantada en el paciente, no estaba doblada.

Los pacientes que se presentaron eran adultos con cócleas sin intervenciones previas. Antes de participar en este estudio, todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Este proyecto de investigación recibió la aprobación del Comité de Ética de nuestro hospital (certificado CE nº 116/20).

4.3.2. Estructura de la Red

La arquitectura de la ANN es un perceptrón multicapa diseñado para tareas de regresión ([figura 4.2](#)). La ANN predice el valor de la diagonal de la matriz de impedancia a partir de los dos valores adyacentes. La elección de dos valores responde a un compromiso entre la precisión de la predicción y la complejidad de la arquitectura de la red. Las matrices de impedancia, por definición, se suponen simétricas diagonalmente, lo que implica que $Z_{i,j} = Z_{j,i}$. Sin embargo, el ruido en las mediciones produce pequeñas asimetrías [[122](#)]. Para corregir este efecto, se aplica una simetrización mediante la media con la matriz traspuesta, es decir, $(\mathbf{Z}_{cl} + \mathbf{Z}_{cl}^T) / 2$. Asumiendo esta simetría, es suficiente emplear los valores de las posiciones Z_1^k y Z_2^k con $k = \{r, l\}$ como entradas, es decir, $Z_{i\pm 1,i}$, $Z_{i\pm 2,i}$.

Esta red consta de tres capas ocultas (HL) densas totalmente conectadas. Cada una de estas capas contiene 128 neuronas y utiliza la función de activación “ReLU” (Rectified Linear Unit). En total, el número de parámetros entrenables en la ANN es de 33793.

Hidden layers

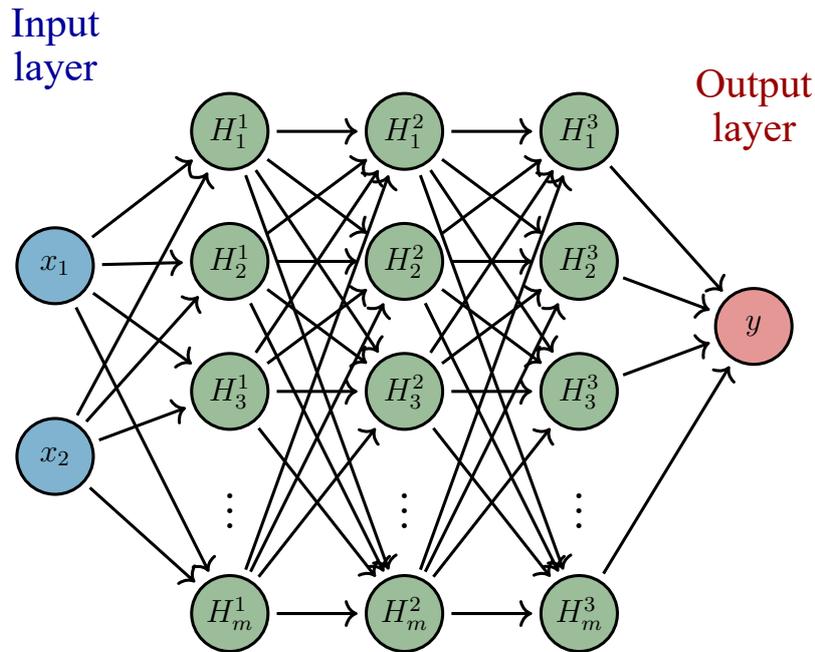


Figura 4.2: Arquitectura de la red neuronal propuesta formada por una capa de entrada de 2 neuronas, 3 capas ocultas de 128 neuronas por capa con función de activación “ReLU” y una capa de salida de 1 neurona con función de activación “Lineal”.

Función de pérdida

La función de pérdida utilizada para entrenar la red neuronal es el Error Absoluto Medio (MAE),

$$MAE = \frac{1}{N_e} \sum_{i=1}^{N_e} |Z_{m;i,i}^{opt} - \hat{Z}_{i,i}| \quad (4.9)$$

donde N_e es el número de electrodos del implante, en este caso 22, $Z_{m;i,i}^{opt}$ son los elementos de la diagonal de la matriz \mathbf{Z}_m^{opt} y $\hat{Z}_{i,i}$ son los valores predichos por la red. El MAE se caracteriza por ser una métrica robusta y poco sensible a los valores atípicos.

4.3.3. Algoritmos de Optimización

En lugar de utilizar el método tradicional de descenso estocástico del gradiente (SGD), se ha optado por el optimizador ADAM (*Adaptive Moment Estimation*) [71], una exten-

sión ampliamente utilizada del SGD. A diferencia del SGD tradicional, ADAM emplea una tasa de aprendizaje variable, lograda mediante la estimación de los momentos de primer y segundo orden del gradiente, lo que acelera la convergencia al adaptar la tasa de aprendizaje para cada peso de la red neuronal. Según Kingma y Ba [71], este optimizador es “eficiente desde el punto de vista computacional, tiene bajos requisitos de memoria, es invariante al reescalado diagonal del gradiente y es muy adecuado para problemas que son grandes en términos de datos/parámetros”.

El optimizador ADAM utilizado en este estudio corresponde a la implementación de la librería TensorFlow de Python, cuyos hiperparámetros son: tasa de aprendizaje, $\alpha = 0.001$; tasas de decaimiento exponencial para las estimaciones de momentos, $\beta_1 = 0.900$ y $\beta_2 = 0.999$; y una constante pequeña para estabilidad numérica, $\hat{\epsilon} = 10^{-7}$.

4.3.4. Métricas de evaluación en la fase de test

La obtención de los pesos óptimos se realiza tras el entrenamiento de la red neuronal a lo largo de 600 épocas. Los pesos definitivos son aquellos que minimizan la función de pérdida (MAE) para el conjunto de validación (punto verde de la figura 4.3). Las 28 matrices de impedancia se distribuyen en los siguientes conjuntos: 20 de entrenamiento (71.4 %), 4 de validación (14.3 %) y 4 de test (14.3 %).

Sean $\hat{Z}_{i,i}^l$ y $\hat{Z}_{i,i}^r$ las predicciones calculadas a partir de los valores por la izquierda (Z_1^l, Z_2^l) y por la derecha (Z_1^r, Z_2^r), respectivamente. Según las observaciones realizadas, el valor que alcanza una mayor precisión es el promedio entre $\hat{Z}_{i,i}^r$ y $\hat{Z}_{i,i}^l$. Nótese que esto es aplicable solo cuando ($i > 3$) y ($i < N_e - 2$); en caso contrario el valor predicho será el único disponible, Z_{ii}^r o Z_{ii}^l .

4.4. Resultados de la predicción de la diagonal de la IM

4.4.1. Análisis de los datos de entrada a la ANN

Hemos dividido el conjunto de matrices FEM ajustadas a las matrices clínicas, \mathbf{Z}_m^{opt} , en tres subconjuntos: entrenamiento, validación y test. Para cada uno de estos subconjuntos calculamos la impedancia mínima, máxima, media y desviación típica. Además, en la última fila de esta tabla se muestran estas métricas para el conjunto global de matrices. Todos estos valores son resumidos en la tabla 4.1.

A continuación, se analiza el grado de similitud entre la matriz clínica, \mathbf{Z}_{cl} , y la matriz FEM que mejor se le aproxima, \mathbf{Z}_m^{opt} . La figura 4.4a muestra un diagrama de cajas con los elementos de $\Delta^{opt} = \mathbf{Z}_{cl} - \mathbf{Z}_m^{opt}$ para cada una de las 28 matrices clínicas. Recuérdese que los elementos diagonales de Δ^{opt} son nulos. La figura 4.4b muestra, para cada una de

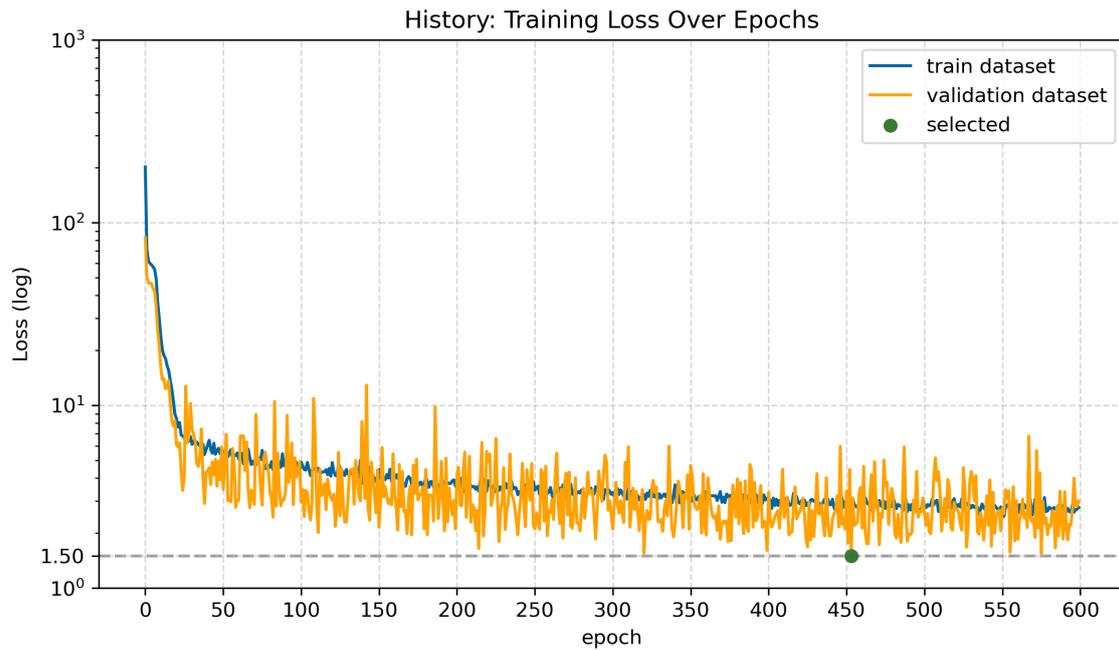


Figura 4.3: Evolucion de la función de pérdida (MAE) a lo largo de las épocas para los conjuntos de datos de entrenamiento y validación. El punto verde representa el valor mínimo de la función de pérdida para el conjunto de validación.

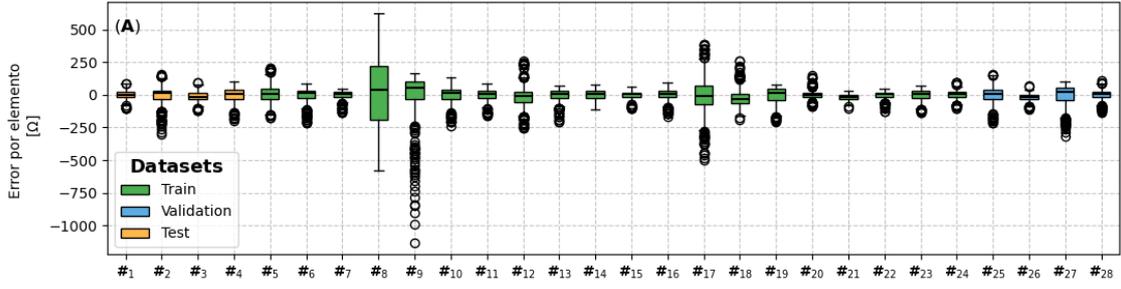
Tabla 4.1: Análisis estadístico exploratorio del conjunto de datos \mathbf{Z}_m^{opt} utilizados para entrenar, validar y testear la ANN (unidades en Ω).

dataset	mín	máx	μ	σ
entrenamiento	221.28	1817.2	589.95	284.71
test	229.73	881.94	407.22	143.96
validación	233.54	842.76	473.96	145.39
Global	221.28	1817.2	547.281	262.21

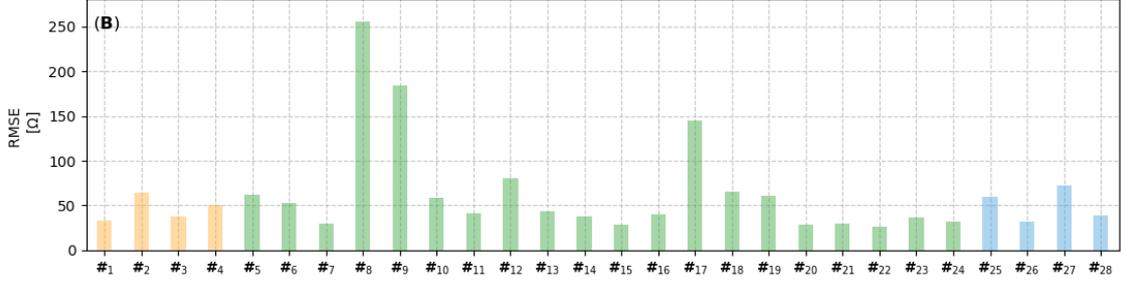
estas 28 matrices, la raíz del error cuadrático medio entre \mathbf{Z}_{cl} y \mathbf{Z}_m^{opt} . Teniendo en cuenta la definición de la función de coste (ecuación (3.7)) vemos que $RMSE = \frac{1}{N_e} \|\Delta^{opt}\|_F$.

En la figura 4.4b se observa que los mayores errores ocurren para las matrices $\#_8$, $\#_9$, $\#_{17}$. Analizando las matrices clínicas correspondientes observamos la existencia de términos duplicados que son debidos a la imprecisión de las medidas. Esta duplicidad en los términos afecta al grado de aproximación con el que la matriz FEM se ajusta a la matriz clínica.

Como ejemplo ilustrativo, en la figura 4.5 se presentan las matrices de \mathbf{Z}_{cl} y \mathbf{Z}_m^{opt} , asociadas al paciente $\#_8$. El valor de la función de coste es 1367.38Ω , el error por elemento va desde un mínimo de -172.64Ω hasta un máximo de $+208.23 \Omega$, siendo su promedio 3.69Ω y su RMSE 63.62Ω .



(a) Diagrama de cajas con los valores de Δ^{opt} .



(b) RMSE de los términos de Δ^{opt} .

Figura 4.4: Para cada una de las matrices Z_{cl} , la figura (a) representa el diagrama de cajas y bigotes de Δ^{opt} y la (b) su RMSE. Los distintos colores corresponden al conjunto de datos al que pertenece cada matriz.

4.4.2. Validación de la ANN

En este apartado se analiza el error de las predicciones de la red neuronal. Este error es medido mediante el RMSE de la diferencia entre los elementos de la diagonal de la matriz FEM, $Z_{m;i,i}^{opt}$ y las predicciones que hace la ANN, $\hat{Z}_{i,i}$.

Si definimos $R^{(k)} = \{Z_{m;i,i}^{opt;(k)} - \hat{Z}_{i,i}^{(k)}\}$, con $i = 1, \dots, N_e$, al conjunto de las diferencias (residuos) entre los términos de la diagonal de la matriz FEM, $Z_{m;i,i}^{opt;(k)}$, y las predicciones de la ANN, $\hat{Z}_{i,i}^{(k)}$, para la k -ésima IM, entonces $R = \bigcup_{k=1, \dots, M} \{R^{(k)}\}$ es el conjunto formado por todos los residuos, $R^{(k)}$, de las $M = 28$ matrices.

En la [figura 4.6a](#) se muestra un diagrama de cajas con los elementos del conjunto $R^{(k)}$ para cada una de las $M = 28$ matrices FEM de nuestro estudio. En la [figura 4.6b](#) se muestra el RMSE de cada uno de los $R^{(k)}$. Además, se ha calculado el RMSE para los conjuntos de entrenamiento, validación y test, resultando 32Ω , 21Ω y 40Ω , respectivamente.

En la [figura 4.7](#) se presenta el histograma de los residuos, R . Este análisis permite evaluar si el modelo tiende a infraestimar o sobrestimar los valores de la diagonal. Para ello, los errores se comparan con dos distribuciones normales $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$: una de media $\mu = -2.90$ y desviación típica $\sigma = 40.18$, y otra con media nula pero de igual desviación típica ($\sigma = 40.18$).

Se plantea un contraste de hipótesis que evalúa si las medias entre las predicciones de la red neuronal y los resultados obtenidos por FEM en ambos conjuntos son estadística-

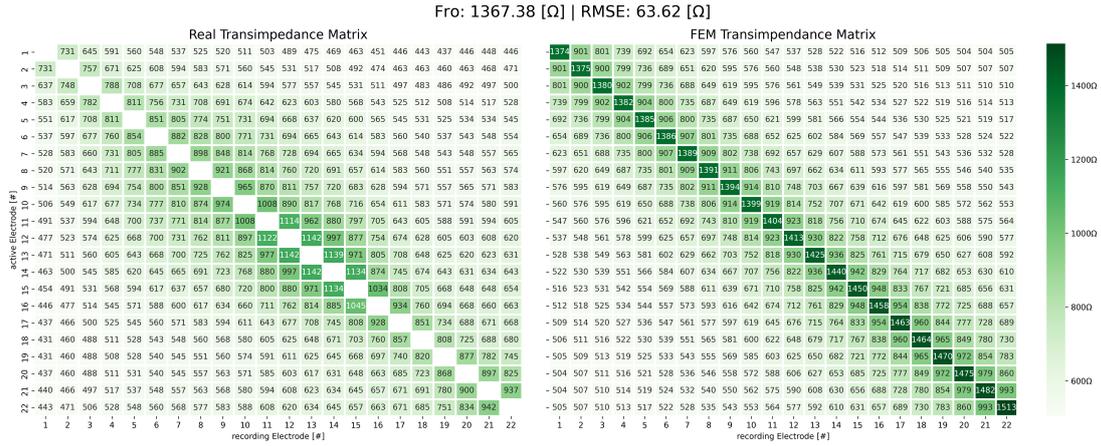
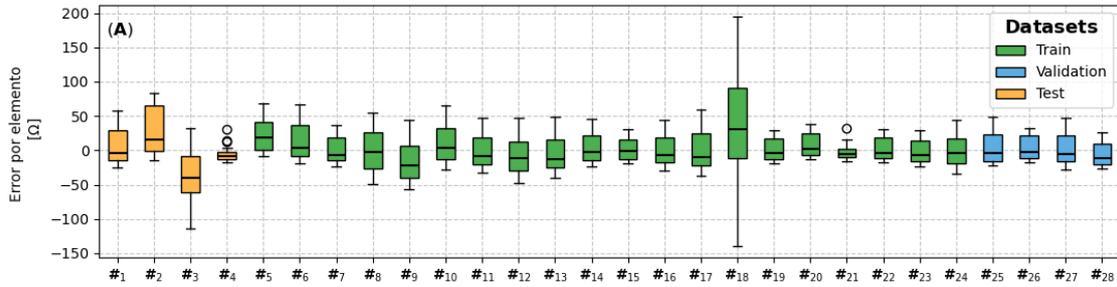
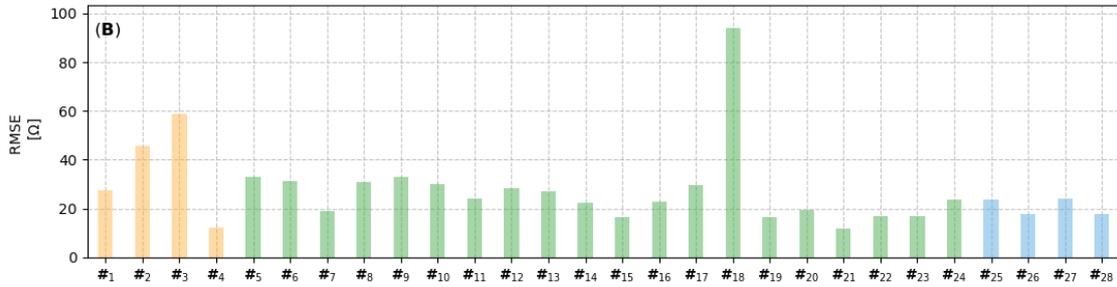


Figura 4.5: En la figura de la izquierda se presenta un ejemplo de matriz clínica, Z_{cl} , con valores no especificados en la diagonal. La figura de la derecha muestra la matriz FEM, Z_m^{opt} , que minimiza la función de coste descrita en la sección 3.2. El valor de la función de coste es 1367.38Ω y el RMSE de la diferencia de ambas matrices es 63.62Ω .



(a) Diagrama de cajas de los $R^{(k)}$.



(b) RMSE de los $R^{(k)}$.

Figura 4.6: Para cada una de las matrices $Z_{m;i,i}^{opt;(k)}$ con $k = 1, \dots, M = 28$, la figura (a) representa el diagrama de cajas y bigotes de los residuos, $R^{(k)}$ y la (b) su RMSE. Los distintos colores corresponden al conjunto de datos al que pertenece cada matriz.

mente equivalentes. Esto se hace bajo la premisa de que los datos provienen de muestras emparejadas.

La hipótesis nula, H_0 , establece que no existen diferencias significativas entre las predicciones de la ANN y las observaciones derivadas del modelo FEM. Específicamente, se asume que la media de los residuos, R , es igual a cero ($\mu_R = 0$). La hipótesis alternativa, H_1 , plantea que dichas diferencias son significativas, es decir, la media de los residuos di-

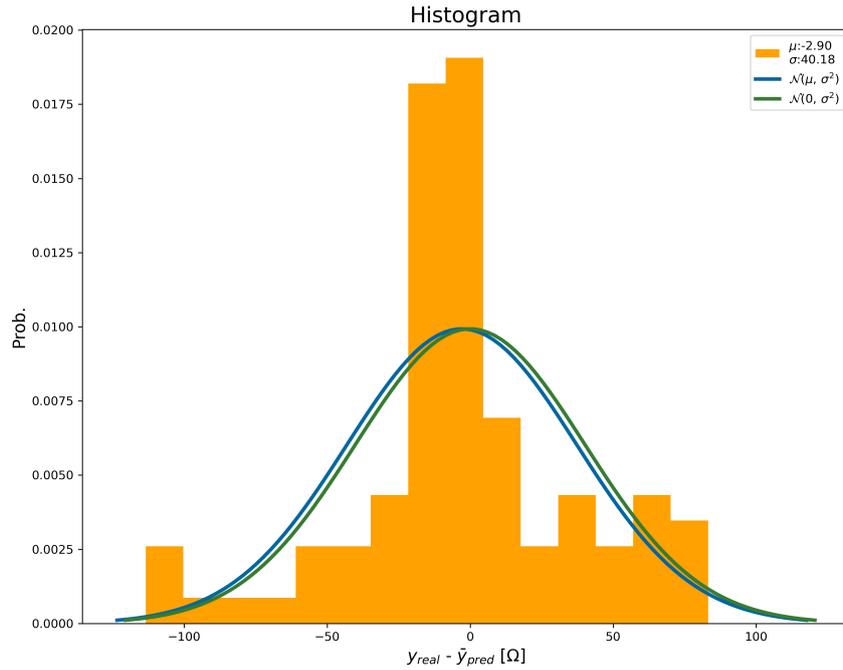


Figura 4.7: Histograma del residuo entre el valor simulado mediante FEM y la predicción de los valores de la diagonal. La línea representa una distribución normal $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ con $\mu = -2.90$ y $\sigma = 40.18$ y una distribución normal con $\mu = 0$ y $\sigma = 40.18$.

fiere de cero ($\mu_R \neq 0$). Este análisis permite determinar si la ANN puede considerarse una alternativa válida al modelo FEM. Para escoger el test estadístico adecuado, es necesario verificar para los residuos, R , las condiciones de normalidad y homocedasticidad.

Normalidad. Para evaluar la normalidad de la distribución de los residuos, realizamos una prueba de Kolmogorov-Smirnov. El p-valor obtenido fue de $1.40 \times 10^{-30} (\leq 0.05)$, lo que conduce al rechazo de la hipótesis nula (H_0) a favor de la hipótesis alternativa (H_1), e implica que la normalidad no puede ser asumida (figura 4.7). También se realizó la prueba Shaphiro-Wilk para comprobar la hipótesis, con un p-valor de $3.39 \times 10^{-4} (\leq 0.05)$, que confirma que la distribución de los residuos no sigue una distribución normal.

Homocedasticidad. El paso siguiente consiste en comprobar si se cumple la condición de homocedasticidad. Dado que la muestra se desvía de una distribución normal, aplicamos el test de Levene de dos colas, conocida por su robustez en condiciones de no normalidad. La hipótesis nula es $H_0 : \sigma_1 = \sigma_2$ y, en consecuencia, la hipótesis alternativa es $H_1 : \sigma_1 \neq \sigma_2$, siendo σ_1 y σ_2 las desviaciones de los conjuntos $\{Z_{m;i,i}^{opt;(k)}\}$ y $\{\hat{Z}_{i,i}^{(k)}\}$, respectivamente, donde $i = 1, \dots, N_e$ y $k = 1, \dots, M$. El p-valor que resulta es $0.01 (\leq 0.05)$, lo que significa que rechazamos la hipótesis nula a un nivel de significación de 0.05. Esto indica que hay evidencias suficientes para sugerir una violación de la homoscedasticidad, ya que las varianzas de los dos grupos no son estadísticamente similares $\sigma_1 \neq \sigma_2$.

Contraste de Hipótesis. Con los test de normalidad y homocedasticidad completados, podemos seleccionar el test de contraste de hipótesis adecuado. Para ello, realizamos la

prueba no paramétrica de *Wilcoxon signed-rank* para muestras pareadas [22, 98, 128], que sirve de contrapartida a la prueba *paired T-test*; la hipótesis nula postula que dos muestras pareadas relacionadas proceden de la misma distribución $H_0 : \mu_R = 0$. El p-valor resultante es $0.215 (\geq 0.05)$, lo que significa que no podemos rechazar la hipótesis nula a un nivel de significación de 0.05. En otras palabras, $H_0 : \mu_R = 0$. De acuerdo a este test, en los experimentos realizados, no se encuentran diferencias significativas entre la predicción de la red neuronal y el modelo FEM para los términos de la diagonal.

4.4.3. Análisis comparativo de los resultados con los métodos de extrapolación

El diagrama de cajas de la figura 4.8 ilustra la distribución del error cuadrático medio, RMSE de la diferencia entre los términos de la diagonal de la matriz FEM y las predicciones de la red neuronal, para las matrices de test para los tres métodos de extrapolación (sección 4.1) y para el método de la ANN.

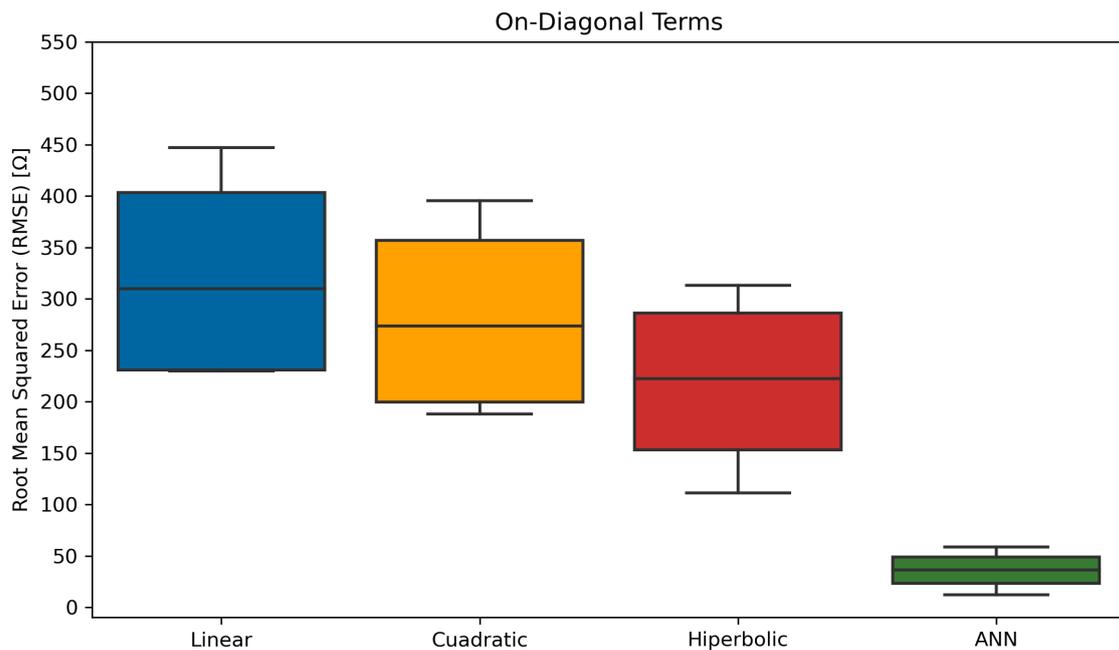


Figura 4.8: Diagrama de cajas y bigotes del residuo $R^{(k)}$, utilizando el conjunto de datos de test.

La figura 4.9 ilustra el modelo de regresión propuesto por Passing y Bablok [93]. Este robusto método estadístico se utiliza para el análisis de regresión no paramétrico, facilitando la comparación de dos metodologías. En el eje de abscisas (x) se representan los valores de la diagonal de las matrices de referencia (FEM). En el eje de ordenadas (y) se muestran las predicciones correspondientes usando la extrapolación lineal de van den Honert y Kelsall [122] (subfigura izquierda) y las de la ANN (subfigura derecha). Además, se calculan las rectas correspondientes a los intervalos de confianza (IC) superior

e inferior con un nivel de significación $\alpha = 0.05$. El resultado ideal sería que el valor 1 estuviera dentro del IC de la pendiente, A , y que el valor 0 se encontrara dentro del IC del punto de intersección con el eje de ordenadas, B . Aunque esto no se cumple ni para la extrapolación lineal ni para la predicción de la ANN, esta última presenta resultados más cercanos a dichas condiciones.

Tabla 4.2: Parámetros de la recta de regresión de Passing y Bablok [93] para el método propuesto basado en redes neuronales en comparación con el método de van den Honert y Kelsall [122].

$y = Ax + B$	A [$CI(\alpha = 0.05)$]	B [$CI(\alpha = 0.05)$]
van den Honert y Kelsall [122]	0.66 [0.63, 0.71]	53.62 [5.43, 89.39]
ANN	0.90 [0.86, 0.94]	108.57 [64.45, 150.94]

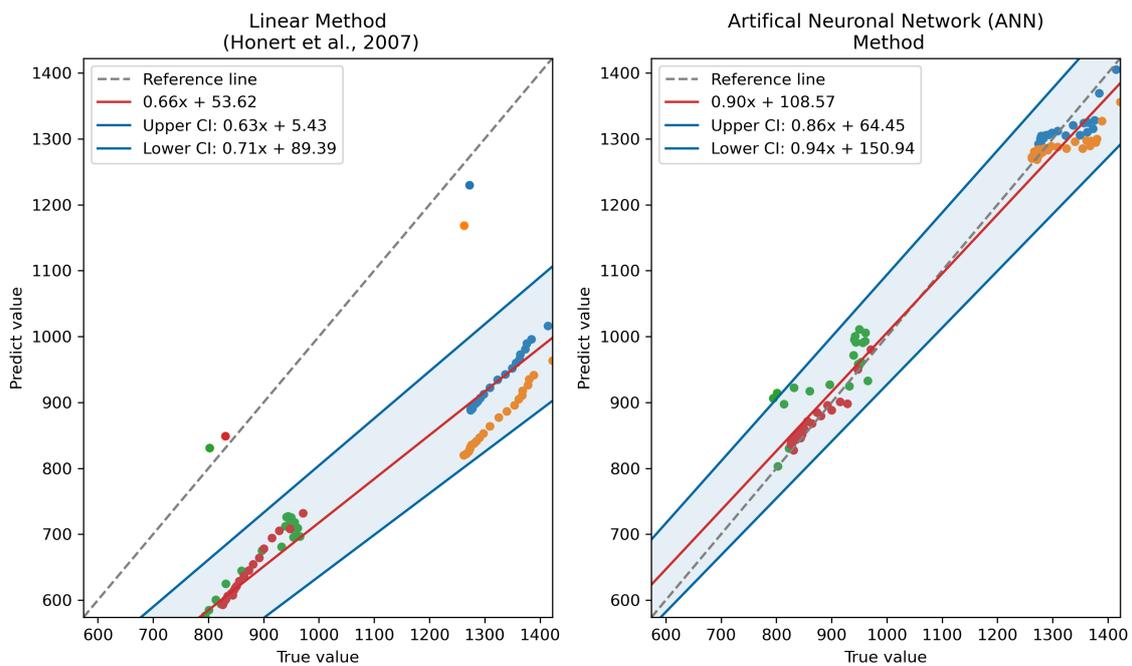


Figura 4.9: La recta de regresión de Passing y Bablok [93] se muestra en rojo, con líneas azules sólidas que indican los intervalos de confianza (IC) inferior y superior. Las líneas grises discontinuas representan el caso teórico ideal, $y = x$. Cada punto en el gráfico corresponde a los términos de la diagonal de las cuatro matrices de impedancia del conjunto de datos de test, diferenciados por color.

La interpolación lineal tiende a infraestimar el valor predicho en la diagonal (ver figura 4.9), y, por eso, van den Honert y Kelsall [122] toma el máximo de las extrapolaciones Z_0^k con $k = \{r, l, u, d\}$ (ver sección 4.1). Una comprobación adicional que realizamos consiste en analizar si el valor predicho por la ANN supera al predicho por la extrapolación lineal, esto es, $\hat{Z}_{i,i} \geq Z_0$. Todas las matrices han cumplido este criterio.

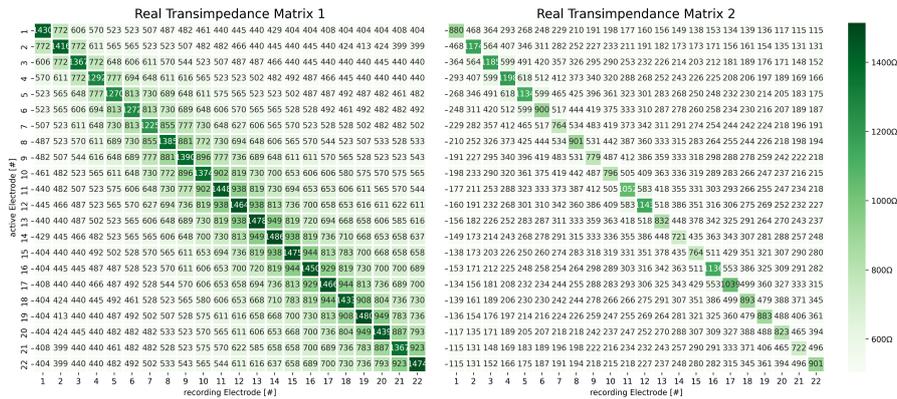


Figura 4.10: Predicción de la diagonal de dos matrices de impedancia clínica mediante la ANN.

4.4.4. Aplicación

La figura 4.10 muestra una aplicación a dos IM clínicas en la que la diagonal se ha sustituido por las predicciones de nuestra ANN. Las matrices clínicas se han escogido de forma que exista una diferencia significativa en el rango de impedancias. En el ejemplo de la izquierda los valores de las impedancias varían entre 300 Ω y 500 Ω, mientras que en el ejemplo de la derecha van de 700 Ω a 900 Ω. En ambos casos, las predicciones de la red neuronal arrojan valores razonables.

El cálculo de las corrientes de la estimulación *phased-array* necesita del conocimiento de la IM (incluida la diagonal). Diferentes aproximaciones de esta diagonal, dan lugar a diferentes patrones de corriente. En la figura 4.11 se muestran los patrones de corriente correspondientes a la aproximación de la diagonal mediante la extrapolación lineal y la ANN. Sin embargo, como hemos observado, este procedimiento también podría ser útil para calcular la profundidad de inserción del implante o para cualquier otro problema que requiera una estimación más precisa de la diagonal de la matriz de impedancia.

4.5. Discusión de la predicción de la diagonal en matrices de impedancias

El objetivo principal de este estudio es determinar los valores de los términos diagonales de la matriz de impedancia para su aplicación en la estimulación multipolar (*phased-array*).

En el diagrama de cajas de la figura 4.8 se muestra el error cuadrático medio de la diferencia entre los valores medidos, $\hat{Z}_{i,i}$, y observado, $Z_{m,i,i}^{opt}$ correspondiente a las diferentes técnicas de estimación de la diagonal. De esta figura, se concluye que la técnica basada en redes neuronales (ANN) es la más efectiva para estimar la diagonal, obteniendo los mejo-

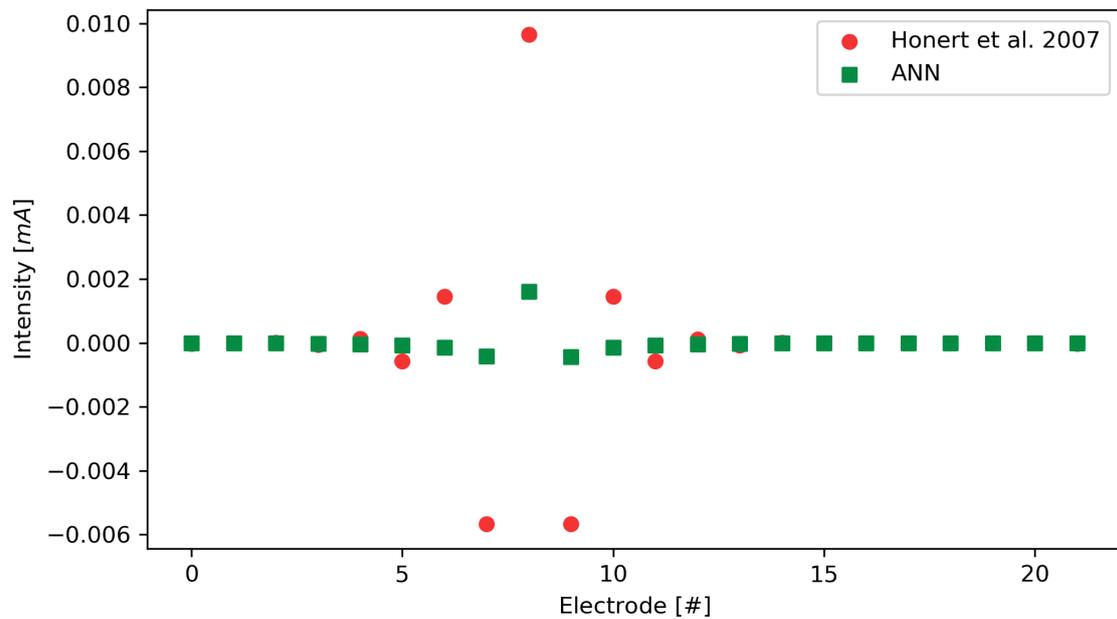


Figura 4.11: Los patrones de corriente obtenidos al resolver el problema inverso utilizando el método de van den Honert y Kelsall [122] y el método de la red.

res resultados en comparación con los métodos descritos en la [sección 4.1](#), al presentar el menor RMSE.

Se exploraron distintas configuraciones de la ANN, ajustando tanto el número de neuronas por capa como la cantidad de capas ocultas. Si bien un mayor número de capas y neuronas ayudaba a reducir el error, el aumento en la complejidad del modelo no justificaba la ligera mejora en la precisión ni el costo computacional adicional. Asimismo, se evaluaron diversas funciones de activación, pero ninguna logró superar los resultados obtenidos mediante *ReLU*.

Los resultados presentados en la [figura 4.9](#) y [tabla 4.2](#) confirman que nuestra ANN logra una mayor aproximación a los valores reales en comparación con el método lineal. Además, se observa que la extrapolación propuesta por van den Honert y Kelsall [122] subestima el valor de la diagonal.

Capítulo 5

Estimulación multipolar óptima

El contenido de este capítulo está fundamentado en nuestra publicación [56]. La estimulación multipolar busca mejorar la percepción auditiva de los pacientes con implantes cocleares mediante una mayor focalización del campo eléctrico. Aquí proponemos un enfoque novedoso de la estimulación multipolar, que está basado en la obtención de un patrón de densidades de corriente lo más estrecho posible y centrado en las neuronas diana. Nuestro objetivo es encontrar el perfil de corrientes suministradas por los electrodos que maximice la focalización para un consumo de potencia dado o, alternativamente, minimice la potencia para un nivel de focalización dado.

Hemos diseñado dos funciones objetivo: una que determina la focalización y otra que determina la potencia disipada en el electrolito. Se evalúan mediante un modelo de conducción volumétrica basado en elementos finitos que reproduce la geometría coclear, cuyos parámetros de conductividad se ajustan para que coincidan con las matrices de transimpedancia medidas en pacientes reales mediante un procedimiento de optimización inversa basado en algoritmos evolutivos combinados con modelos subrogados. Una vez ajustado el modelo, se realiza una optimización multiobjetivo para maximizar la focalización y minimizar el consumo energético.

5.1. Estimulación multipolar óptima

Una de las áreas que ha generado interés en la comunidad científica en el estudio de los implantes cocleares, es la estimulación multipolar. Esta configuración emplea un conjunto de electrodos, denominado canal, que actúan simultáneamente para entregar corrientes diseñadas específicamente para estimular una región particular del nervio auditivo. El objetivo de la estimulación multipolar es activar una sección reducida del ANF, logrando un campo eléctrico más concentrado que en la estimulación monopolar (MP), donde solo un electrodo actúa en cada momento.

5.1.1. Densidad de corriente umbral

Cuando un electrodo inyecta corriente se activan las neuronas situadas en su entorno inmediato. Existen numerosos estudios (véase, por ejemplo, la revisión de Tehovnik et al. [119]) que investigan la relación entre la corriente inyectada y la extensión de la región neuronal activada. Estos estudios muestran que la corriente de entrada umbral, I_{th} , necesaria para activar neuronas a una distancia r del extremo del electrodo, se expresa como:

$$I_{th} = K_e r^2 \quad (5.1)$$

El valor de la constante de excitabilidad K_e varía en función del tipo de neurona y de la forma de onda del estímulo, y ha sido determinado empíricamente por diversos autores en múltiples tipos de neuronas y especies animales [119]. A distancias suficientemente grandes, un electrodo puede considerarse una fuente puntual de corriente. La densidad de corriente producida por una fuente puntual es de la forma $J = I/4\pi r^2$. Al introducir esta expresión en la ecuación (5.1), obtenemos la densidad de corriente umbral J_{th} :

$$J_{th} = \frac{K_e}{4\pi} \quad (5.2)$$

Este resultado indica que se generará un potencial de acción si las zonas más excitables de la neurona (como los nodos de Ranvier en neuronas mielinizadas) alcanzan una densidad de corriente mayor o igual a J_{th} .

La existencia de una densidad de corriente umbral es coherente con los modelos computacionales basados en las ecuaciones de Hodgkin-Huxley (HH) [57]. En estos modelos, el desencadenante del potencial de acción es la densidad de corriente externa que atraviesa las neuronas. Su valor umbral para producir un potencial de acción depende de los parámetros particulares del modelo HH y de la forma de onda del estímulo. Siguiendo los parámetros de Dokos [31] y usando una densidad de corriente de entrada como la ilustrada en la figura 3.1, una simulación numérica muestra que la amplitud umbral para desencadenar un potencial de acción es $J_{th} = 2.8 \text{ A m}^{-2}$. Como se verá en la subsección 5.2.1, nuestro modelo computacional predice que, en estimulación monopolar, esta densidad de corriente se alcanza en la región más cercana al electrodo activo cuando la corriente de entrada alcanza un valor de $I_0 \approx 0.04 \text{ mA}$. En Henkin et al. [54] y Martins et al. [82] se evalúan los niveles umbrales de estimulación (*T-levels*) y su variabilidad en el tiempo, con valores entre 60–80 CL, equivalentes a 0.05–0.07 mA en dispositivos de Cochlear[®]¹. Estos valores reflejan la corriente mínima necesaria para que los pacientes perciban una sensación auditiva, lo que implica la estimulación de un grupo de neuronas. En nuestro

¹Fórmula para calcular la corriente de estimulación de un implante a partir de los CL; $I[\mu\text{A}] = 17.5 \cdot 100^{\frac{CL}{255}}$

caso, la simulación determina el umbral para una única neurona. Esto explica que los resultados de corriente umbral calculadas a partir del modelo HH (0.04 mA) sean ligeramente menores que los reportados por estos autores.

La existencia de una densidad de corriente umbral también es acorde con el modelo del cable en neuronas mielinizadas. En Astrom et al. [4] se muestra que el desencadenante del potencial de acción está asociada a un valor umbral del campo eléctrico que alcanza la neurona y, en consecuencia, a un valor umbral de la densidad de corriente, dado que ambas magnitudes son proporcionales.

El número de neuronas que excede J_{th} depende de la amplitud y del perfil de las corrientes de entrada $i(t)$. Para evaluar si un perfil de densidad de corriente es más focalizante que otro, normalizaremos estos perfiles de corriente, eligiendo la amplitud de $i(t)$ que produce una densidad de corriente máxima de valor uno en la región objetivo, es decir, $J_{m\acute{a}x} = 1 \text{ A m}^2$. Este tema se tratará en detalle en la [sección 5.2](#).

Los resultados anteriores sugieren centrar nuestros esfuerzos en obtener un patrón de corriente de entrada que produzca una distribución de densidad de corriente normalizada, centrada en la región objetivo del nervio auditivo y con una distribución lo más ajustada posible. Esta estrategia difiere de enfoques previos, que buscan una estimulación multipolar centrada mediante la imposición de un patrón específico de potenciales en los electrodos o en las neuronas.

5.2. Funciones objetivo para la optimización de la focalización y el consumo de energía

En esta sección se definen las funciones objetivo utilizadas para maximizar la focalización y minimizar la potencia consumida por el CI. Estas funciones son parte de un proceso de optimización multiobjetivo que busca determinar el conjunto de soluciones no dominadas, es decir, los perfiles de corriente óptimos que alimentan los electrodos para lograr la máxima focalización posible con un consumo de potencia determinado, o, alternativamente, minimizar la potencia para una focalización específica.

El diseño de las funciones objetivo requiere conocer el potencial ϕ , que se obtiene mediante la resolución por FEM del problema conductivo descrito en [sección 4.2](#). Para garantizar que este modelo describa correctamente el comportamiento eléctrico de cada paciente se sigue la metodología descrita en el [capítulo 3](#).

5.2.1. Función objetivo para la focalización

La estimulación multipolar tiene como objetivo minimizar la dispersión de corriente generada al activar un canal específico. Cada canal debe concentrar la corriente en una

zona restringida del nervio auditivo. Un canal se define como el conjunto de corrientes que deben suministrar los electrodos para excitar una región específica del nervio auditivo. Así, consideremos que el canal k es responsable de excitar la región neural cercana al electrodo k . Para cada canal k , buscamos el patrón de corriente que maximice las densidades de corriente en las neuronas virtuales (VN) adyacentes al electrodo k y minimice las densidades en las VNs más distantes. La función objetivo debe reflejar esta necesidad.

Si $\phi_i(\mathbf{x})$, $i = 1, \dots, N_e$, representa el potencial en un punto $\mathbf{x} \in \Omega$ debido a una fuente de corriente en el electrodo i que entrega una intensidad $I_0 = 1 \text{ A}$, donde N_e es el número de electrodos del CI, la linealidad de la ecuación (4.5) permite expresar cualquier solución como una combinación lineal de estas soluciones:

$$\phi(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{N_e} \alpha'_i \phi_i(\mathbf{x}) \quad (5.3)$$

en consecuencia, la densidad de corriente puede escribirse como:

$$\mathbf{J}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{N_e} \alpha'_i \mathbf{J}_i(\mathbf{x}) \quad (5.4)$$

donde $\mathbf{J}_i = -\sigma \nabla \phi_i$. El vector adimensional de coeficientes $\alpha' = (\alpha'_i)$ es numéricamente equivalente al vector de corrientes suministradas por los electrodos .

Para obtener un perfil normalizado de densidad de corriente en la región del modiollo, se definen coeficientes α_i que escalan la densidad máxima en las VNs a un valor unitario. Esto permite comparar la focalización de distintos perfiles de corriente de entrada.

Considerando un conjunto dado de coeficientes $\alpha' = (\alpha'_i)$, definimos J_{max}^n como el máximo de $\|\mathbf{J}\|$ en la n -ésima VN:

$$J_{max}^n = \max_{\mathbf{x} \in \text{VN}_n} \|\mathbf{J}(\mathbf{x})\| \quad (5.5)$$

Sea $J_{max} = \max_{1 \leq n \leq N_n} J_{max}^n$ la densidad de corriente máxima alcanzada en alguna de las N_n VNs. En la figura 5.1 se muestra la norma de la densidad de corriente a lo largo de las neuronas seleccionadas durante la estimulación monopolar del electrodo 12, con una corriente de entrada de 1 mA. En el gráfico de la izquierda, J_{max}^n y J_{max} están representados por puntos rojos y una cruz, respectivamente. El gráfico de la derecha muestra los valores de J_{max}^n para todas las neuronas, resaltando en rojo las seleccionadas en el gráfico izquierdo. En este caso, la densidad de corriente máxima registrada es $J_{max} = 67 \text{ A m}^{-2}$, para una corriente de entrada de 1 mA. Para alcanzar el umbral de densidad de corriente $J_{th} = 2.8 \text{ A m}^{-2}$, que desencadena un potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley (HH), se requiere una corriente de entrada de 0.041 mA, como se discutió en la subsección 5.1.1.

Definimos el vector de coeficientes de corriente normalizados como:

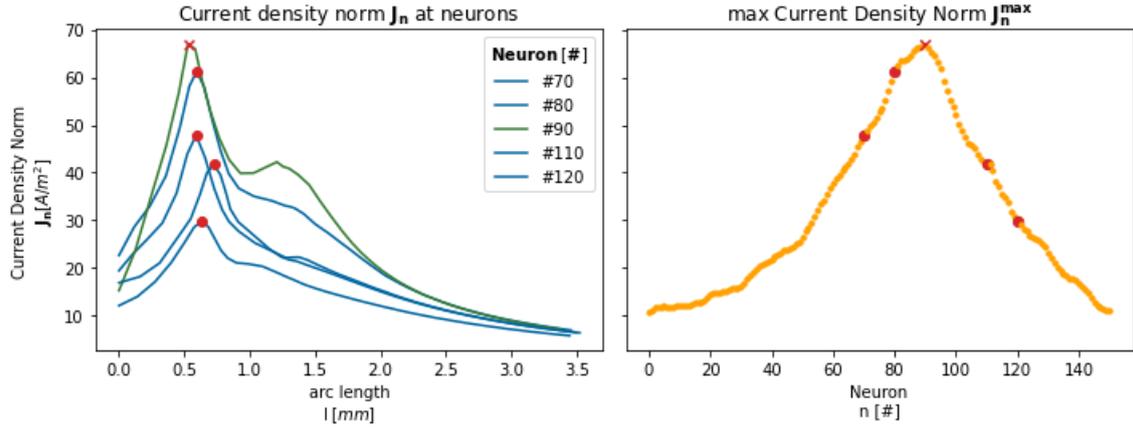


Figura 5.1: El gráfico de la izquierda muestra la norma de la densidad de corriente a lo largo de las neuronas seleccionadas para el caso de estimulación monopolar del electrodo 12 con 1 mA. Los puntos y la cruz rojos indican los valores de J_{mx}^n y J_{mx} , respectivamente. El gráfico de la derecha muestra los valores máximos de la densidad de corriente para todas las neuronas, destacando en rojo las neuronas seleccionadas.

$$\alpha = \frac{\alpha'}{N(J_{\text{máx}})} \quad (5.6)$$

donde $N(J_{\text{máx}})$ es el valor numérico de $J_{\text{máx}}$, es decir, $N(J_{\text{máx}}) = J_{\text{máx}} \text{ A m}^{-2} / 1 \text{ A m}^{-2}$ (adimensional). Los coeficientes normalizados α producen una densidad de corriente máxima de 1 A m^{-2} en al menos una de las N_n VN. En adelante, se usará $\mathbf{j}(\mathbf{x})$ para referirse a la densidad de corriente normalizada:

$$\mathbf{j}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{N_e} \alpha_i \mathbf{J}_i(\mathbf{x}) \quad (5.7)$$

el máximo de $\|\mathbf{j}(\mathbf{x})\|$ en la n -ésima VN es $j_{\text{máx}}^n = \max_{\mathbf{x} \in \text{VN}_n} \|\mathbf{j}(\mathbf{x})\|$, con $0 \leq j_{\text{máx}}^n \leq 1$.

El objetivo es encontrar los coeficientes α tales que $j_{\text{máx}}^n(\alpha)$ sea 1 en las VNs cercanas al electrodo k y 0 en las demás. Así, si $\text{VN}(k) = \{k_1, \dots, k_M\}$ representa el conjunto de M VNs más cercanas al electrodo k , la función objetivo se define como:

$$F(\alpha) = w \sum_{m \in \text{VN}(k)} (1 - j_{\text{máx}}^m(\alpha))^2 + \sum_{n \notin \text{VN}(k)} (j_{\text{máx}}^n(\alpha))^2 \quad (5.8)$$

donde w es un parámetro cuyo papel es equilibrar ambos términos en la función objetivo. Esta función toma valores en el intervalo $[0, F_{\text{máx}}]$, siendo $F_{\text{máx}} = N_n - M + wM$, donde N_n es el número total de VNs y M el número de neuronas en $\text{VN}(k)$.

A medida que aumenta el valor de la función ecuación (5.8), disminuye la focalización. Esta función, por tanto, mide la dispersión en lugar de la focalización. La función objetivo para maximizar la focalización se define en la ecuación (5.9), y su maximización implica también una mayor focalización. El problema de optimización puede plantearse minimizando la dispersión (ecuación (5.8)) o maximizando la focalización (ecuación (5.9)). Este

proceso debe realizarse para cada canal, de manera que cada uno tendrá su propio vector óptimo α .

$$F_c(\alpha) = F_{\text{máx}} - F(\alpha) \quad (5.9)$$

5.2.2. Función objetivo para el consumo energético

En esta sección nos centramos en calcular, para cada canal, la potencia asociada a su patrón de corriente, evaluando si una configuración de corriente consume más o menos energía que otra. En particular, comparamos el consumo de una configuración dada con el correspondiente a los modos de estimulación monopolar y multipolar. El consumo de energía depende tanto de la forma de onda como de la amplitud de la señal de entrada. Para establecer un criterio de comparación de la potencia, asumimos que dos configuraciones diferentes para el mismo canal deben alcanzar la misma densidad de corriente máxima. Este requisito se asegura trabajando con los coeficientes normalizados α .

Sea $I_{unit}(\omega) = \mathcal{F}(i_{unit}(t))$ la corriente en el dominio de la frecuencia correspondiente a un pulso de entrada $i_{unit}(t)$ de amplitud unitaria (1 mA de pico) y duración T , similar al pulso mostrado en la [figura 3.1](#). Las corrientes suministradas por los electrodos para un conjunto dado de coeficientes $\alpha = (\alpha_i)$ son $\mathbf{i}(t) = \alpha i_{unit}(t)$ en el dominio temporal y $\mathbf{I}(\omega) = \alpha I_{unit}(\omega)$ en el dominio de la frecuencia.

La potencia instantánea consumida por el CI debido a las corrientes que fluyen a través de los electrolitos y los tejidos del oído interno y la cabeza se expresa como $\mathbf{i}^\top(t) \mathbf{v}_{ph}(t) = \mathbf{i}^\top(t) \mathbf{Z}_c \mathbf{i}(t)$, donde \mathbf{Z}_c es la matriz de impedancia calculada en FEM (en este contexto, $\mathbf{Z}_c \equiv \mathbf{Z}_m$). Así, la potencia media \bar{P} de un pulso es:

$$\bar{P} = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{i}^\top(t) \mathbf{Z}_c \mathbf{i}(t) dt = \alpha^\top \mathbf{Z}_c \alpha \left(\frac{1}{T} \int_0^T i_{unit}^2(t) dt \right) \quad (5.10)$$

El último término en la integral de la [ecuación \(5.10\)](#) es una constante que depende únicamente de las características del pulso de entrada. Puede ser calculado mediante $I_{unit}(\omega)$ aplicando el teorema de Plancherel:

$$K_{input} = \frac{1}{T} \int_0^T i_{unit}^2(t) dt = \frac{1}{2\pi T} \int_{-\infty}^{\infty} |I_{unit}(\omega)|^2 d\omega \quad (5.11)$$

De esta manera, la potencia media queda expresada como:

$$\bar{P} = K_{input} \alpha^\top \mathbf{Z}_c \alpha \quad (5.12)$$

Sea α_0 el conjunto de coeficientes de corriente normalizados para una configuración de referencia. La función objetivo para el consumo de potencia, P , se define como el cociente entre la potencia de la configuración en estudio y la potencia \bar{P}_0 de la configuración

de referencia α_0 :

$$P(\alpha) = \frac{\bar{P}}{\bar{P}_0} = \frac{\alpha^\top \mathbf{Z}_c \alpha}{\alpha_0^\top \mathbf{Z}_c \alpha_0} \quad (5.13)$$

En lo sucesivo, utilizaremos como referencia la estimulación *phased-array* (PA) [122]. Si $\mathbf{v}_k = (0, \dots, 1, \dots, 0)$ es el patrón de voltaje del canal k en PA, el patrón de corriente normalizado de dicho canal se define como $\alpha_{\text{PA}} \equiv \alpha_0 = \text{N}(J_{\text{máx}}^{-1} \mathbf{Z}_c^{-1} \mathbf{v}_k)$, donde $J_{\text{máx}}$ representa la máxima densidad de corriente en cualquier VN correspondiente a la entrada $\mathbf{Z}_c^{-1} \mathbf{v}_k$. A partir de aquí, \bar{P}_0 pasa a ser \bar{P}_{PA} .

Esta función objetivo mide la potencia consumida en la perilinfa por un CI alimentado mediante un patrón de corriente α , en comparación con la potencia consumida en el modo de estimulación *phased-array*. Es importante destacar que esta expresión es independiente de la forma de onda específica de la entrada $i_{\text{unit}}(t)$; depende únicamente del perfil de corriente α y de la matriz resistiva \mathbf{Z}_c .

La ecuación (5.10) describe la potencia disipada en el electrolito y en los tejidos, pero esta representa solo una fracción de la potencia total consumida por el implante. Un análisis completo debería considerar también el consumo asociado a la doble capa, lo que haría que la función objetivo dependiera de $i_{\text{unit}}(t)$. En el apéndice B se presenta un análisis comparativo entre la potencia consumida por los electrodos con y sin la consideración de la doble capa.

Además, componentes como la bobina, el procesador y otros circuitos electrónicos también consumen una parte significativa de la energía, la cual no ha sido incluida en nuestra función objetivo. Debido a que el consumo energético de estos elementos varía según el fabricante y el modelo del CI, estos datos no se han incorporado en este análisis. De estar disponibles, podrían usarse para ajustar la función objetivo e incluir esta potencia adicional.

5.2.3. Diseño multiobjetivo óptimo

La optimización de dos o más funciones objetivo en conflicto requiere de un enfoque multiobjetivo [28]. En este contexto, mejorar el valor de una función solo es posible a expensas de empeorar el valor de otra. En nuestro caso, mejorar la focalización implica un aumento en el consumo de energía, y, de forma inversa, reducir el consumo de energía compromete la focalización. Así, en un proceso de optimización multiobjetivo no existe una única solución óptima, sino un conjunto de soluciones igualmente válidas, conocidas como soluciones no dominadas, que conforman el denominado conjunto de Pareto. Los valores de las funciones objetivo que pertenecen a este conjunto constituyen el denominado frente de Pareto.

En este estudio, el procedimiento de optimización multiobjetivo busca identificar estas

soluciones no dominadas, cada una definida por su perfil de corriente que alimenta los electrodos. De este modo, el objetivo es maximizar la focalización para un consumo de potencia dado, o, de manera equivalente, minimizar el consumo de potencia para un nivel de focalización específico.

Desde finales de los años noventa y principios de los 2000, se han desarrollado algoritmos evolutivos altamente eficientes para la optimización multiobjetivo [33], aplicados en una amplia variedad de problemas del mundo real [20, 49]. Estos métodos han demostrado su efectividad en la resolución de problemas de ingeniería computacional [47, 48], incluyendo aplicaciones en ingeniería biomédica [14], y, en particular, en el diseño óptimo de implantes cocleares [103]. Una de las principales ventajas de estos métodos de optimización global basados en poblaciones es su capacidad para obtener el conjunto completo de soluciones no dominadas en una única ejecución del algoritmo. Además, no requieren condiciones estrictas en las funciones objetivo, ya que solo es necesario que sean exactamente computables, sin la necesidad de ser continuas o derivables. Esta flexibilidad ha facilitado su exitosa aplicación en numerosos problemas reales [90].

Entre los algoritmos evolutivos multiobjetivo avanzados para problemas de optimización con dos objetivos, utilizamos el *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm* (NSGA-II), el algoritmo más citado y aplicado, según Deb [27]. La implementación del NSGA-II en este capítulo, ha sido implementada usando el *framework* de Platyplus [50] que es ampliamente reconocido y utilizado por la comunidad científica de algoritmos evolutivos (ver por ejemplo [10]).

El NSGA-II se basa en la selección por frentes no dominados y, dentro de cada frente, utiliza una métrica de distancia de aglomeración (*crowding distance*) para promover la diversidad en el espacio funcional. Además, emplea cruce binario simulado (SBX) y mutación polinómica, adecuándose a problemas con variables reales como el nuestro. En este trabajo, las funciones objetivo $F_c(\alpha)$ (focalización, ecuación (5.9)) y $P(\alpha)$ (consumo de energía, ecuación (5.13)), descritas en la sección 5.2, se optimizan simultáneamente, maximizando la focalización y minimizando el consumo de energía. Esto permite encontrar el conjunto de soluciones no dominadas que se sitúan en la parte inferior derecha del espacio funcional.

Como se ha demostrado previamente en la optimización de problemas de ingeniería, como estructuras de barras con nudos rígidos [46], o la forma de barreras acústicas [120], incluir una solución de alta calidad en la población inicial de un algoritmo evolutivo multiobjetivo puede mejorar la calidad de los diseños no dominados. Estudios recientes han confirmado la eficacia de esta estrategia en varios benchmarks matemáticos multiobjetivo, mejorando el frente de Pareto final incluso al utilizar una sola solución de esquina [41].

Siguiendo este enfoque, hemos calculado previamente la optimización de cada función de *fitness* (focalización y consumo de energía) utilizando un algoritmo de evolución

diferencial memético (DE) [100, 125]. Esto nos ha permitido identificar los mejores individuos y agregarlos a la población inicial del algoritmo multiobjetivo. Las ventajas de este método se discutirán en la [sección 5.3](#). La [figura 5.2](#) muestra un diagrama de flujo del proceso de optimización descrito, donde la parte izquierda representa las soluciones inyectadas en la población inicial y en la parte derecha se representa el proceso de optimización multiobjetivo.

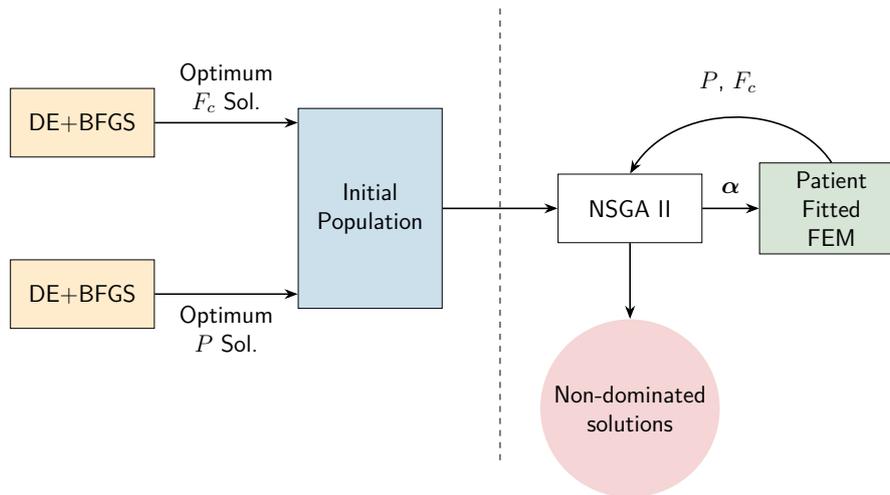


Figura 5.2: Diagrama de flujo del proceso de optimización multiobjetivo.

5.3. Descripción de los experimentos

En esta sección se detallan los experimentos realizados para evaluar el modelo de estimulación multipolar.

5.3.1. Descripción de los casos de estudio

Para este estudio se construirán dos modelos FEM cocleares. El modelo C1E1 corresponde a una cóclea estadísticamente promedio con inserción perimodiolar de la guía E1. Por otro lado, el modelo C2E1 representa una cóclea estadísticamente grande, también con inserción perimodiolar (véanse [figuras 3.7a](#) y [3.7d](#)). La generación de las geometrías de las cócleas y de la guía de electrodos sigue el procedimiento descrito en la [sección 3.4](#).

Para calcular la solución del modelo FEM utilizamos *COMSOL Multiphysics*[®] versión 5.6. La [tabla 5.1](#) detalla las dimensiones de las cócleas, así como el número de elementos tetraédricos cuadráticos y los grados de libertad de cada malla FEM. En la [figura 5.3](#) se muestra, a modo de ejemplo, la malla del modelo C1E1. Cada evaluación tarda en promedio 462 s en un procesador Intel Core i910900X 3.70 GHz.

Las conductividades de cada modelo se ajustaron para la IM de distintos pacientes, siguiendo el procedimiento descrito en el [capítulo 3](#). Los valores de las conductividades

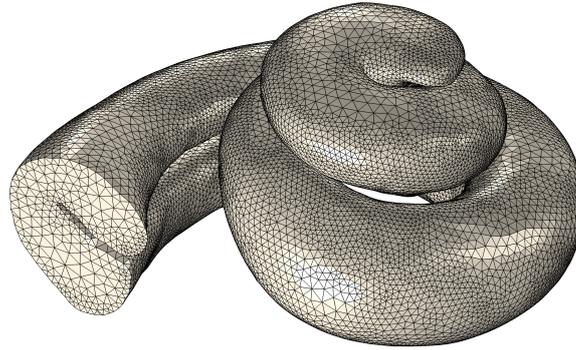


Figura 5.3: Malla de la cóclea C1.

óptimas y R (ecuación (3.7)) de cada modelo se presentan en la tabla 5.2. Dado que R en la tabla 5.2 proporciona un error global, y que la IM tiene dimensiones de 22×22 , el error medio por elemento es de 2.0Ω para la C1 y de 2.4Ω para la C2.

Tabla 5.1: Dimensiones espaciales en mm (x, y, z), número de tetraédros cuadráticos (N_T) y grados de libertad (df) para cada malla de los modelos FEM.

Caso	x	y	z	N_T	df
C1	6.654	7.796	4.289	946 110	1 374 899
C2	6.481	6.567	3.707	800 747	1 170 224

Tabla 5.2: Conductividades óptimas, σ , en $S m^{-1}$ y R (ecuación (3.7)) de los dos modelos cocleares.

Caso	σ_e	σ_b	σ_p	R
C1	0.4393	0.0628	1.565	969.0
C2	1.1265	0.0944	1.982	1161.3

5.3.2. Descripción del procedimiento de optimización

Una vez definido el modelo, las evaluaciones de las funciones objetivo se calculan siguiendo los pasos descritos en la sección 5.2. Cada par de evaluaciones (F_c y P) requiere un promedio de 0.78 ms en un procesador Intel® Core™ i9-10900X a 3.70 GHz.

Se aplicó una optimización multiobjetivo utilizando el algoritmo *NSGA-II*, como se describe en la subsección 5.2.3, para cada modelo de cóclea. La configuración de parámetros es la estándar: una población de 100 individuos, probabilidad de cruce SBX de 1.0 con un índice de distribución de 15, y mutación polinómica con una tasa de mutación de uno

Tabla 5.3: Tabla resumen de los parámetros de NSGA-II partiendo de la población inicial aleatoria.

Parámetro	Valor
Tamaño de la población	100
Número de generaciones	2100
Probabilidad de cruce	1.0
Índice de distribución del cruce	15
Probabilidad de mutación	$\frac{1}{22}$
Índice de distribución de mutación	20
Criterio de parada [evaluaciones]	210000
Número de ejecuciones independientes	21

dividido por el número de variables del cromosoma (compuesto por los 22 coeficientes de corriente α de cada electrodo del CI) con un índice de distribución de 20. En las siguientes secciones, los coeficientes de corriente α se reescalan al intervalo $[-1, 1]$.

Como se detalla en la [subsección 5.2.3](#), la población inicial del algoritmo evolutivo multiobjetivo se enriquece con soluciones de alta calidad obtenidas mediante un *memetic DE*. Este algoritmo utiliza una población de 110 individuos y un criterio de parada de 100 generaciones para cada función objetivo.

Tras la convergencia del DE, se realiza una optimización *L-BFGS-B*, [125, 132], partiendo del mejor individuo del DE. Este proceso se repite cinco veces, y los mejores individuos en los extremos del frente de Pareto se inyectan en la población inicial del *NSGA-II*. Este método, denominado *DE+BFSGS Injected*, se compara con dos enfoques adicionales: uno con una población inicial generada aleatoriamente (*Random*) y otro con DE sin el paso *L-BFGS-B (DE Injected)*.

Se realizaron 21 ejecuciones independientes, cada una de ellas consistiendo en 210 000 evaluaciones del algoritmo evolutivo. El *NSGA-II* se ejecutó con 2100 generaciones como criterio de parada para la estrategia *Random* y con 1000 generaciones para la estrategia *DE Injected*. El electrodo 10 de la cóclea C1 se utilizó como referencia en el caso de test. Para la comparación de los métodos, se empleó el indicador de hipervolumen, [133], con una escala de 110 para la focalización (F_c) y 3 para el consumo de energía (P), tomando como punto de referencia las coordenadas (2,2). La tabla [tabla 5.3](#) resume los parámetros de la optimización.

Los resultados del test de Friedman, presentados en la [tabla 5.4](#), confirman el rechazo de la hipótesis nula y sugieren que algunos métodos son superiores a otros. El diagrama de cajas en la [figura 5.4](#) muestra la distribución final de hipervolumenes obtenidos por los métodos evaluados, destacando que *DE+BFSGS Injected* tiene un rendimiento superior a *Random*, y este último supera a *DE Injected*.

La [tabla 5.5](#) detalla los resultados del procedimiento posthoc de Bergmann-Hommel, [38], en el que comparaciones con un p -valor inferior a 0.05 se consideran significati-

vas. Los resultados confirman que el algoritmo mejor clasificado en el test de Friedman, *DE+BFSG Injected*, supera a los demás algoritmos, mientras que la estrategia *Random* es superior a *DE Injected*.

La [figura 5.5](#) compara las medianas de los frentes no dominados (el undécimo frente clasificado por hipervolumen) de los métodos *Random* y *DE+BFSG Injected*. Las soluciones no dominadas de mayor focalización, en la parte superior derecha del frente, solo son alcanzadas por el método *DE+BFSG Injected* (línea amarilla), proporcionando un valor de hipervolumen superior al de los otros métodos, como se observa en la [figura 5.4](#).

Tabla 5.4: Test de Friedman. Ranking promedio de los algoritmos basado en la distribución final de hipervolumen. Comparación de estrategias de población inicial.

Algoritmo	Ranking
Random	2.0
DE Injected	3.0
DE+BFSG Injected	1.0
<i>p</i> -value	7.85×10^{-10}

Tabla 5.5: *p*-valores ajustados. Procedimiento posthoc de Bergmann-Hommel. Comparación de estrategias de población inicial.

i	Hipótesis	<i>p</i> -valor
1	<i>DE-Injected</i> vs. <i>DE+BFSG-Injected</i>	2.73e−10
2	<i>Random</i> vs. <i>DE+BFSG-Injected</i>	1.19e−3
3	<i>Random</i> vs. <i>DE-Injected</i>	1.19e−3

5.4. Resultados

En esta sección se presenta los principales resultados correspondientes a focalización óptima (OF) y optimización multiobjetivo, cuyo fin es maximizar la focalización y minimizar el consumo energético.

5.4.1. Soluciones óptimas de focalización

En primer lugar, se exponen los resultados obtenidos para las soluciones de focalización óptima (OF), comparándolas con las estrategias de estimulación *phased-array* (PA) y monopolar (MP).

Las [figuras 5.6](#) y [5.7](#) muestran las densidades de corriente $j_{\text{máx}}^n$ correspondientes a 7 electrodos representativos de los 22 que conforman el implante coclear, distribuidos a lo largo de la cóclea C1 y la C2, respectivamente. El valor de M para estos electrodos varía

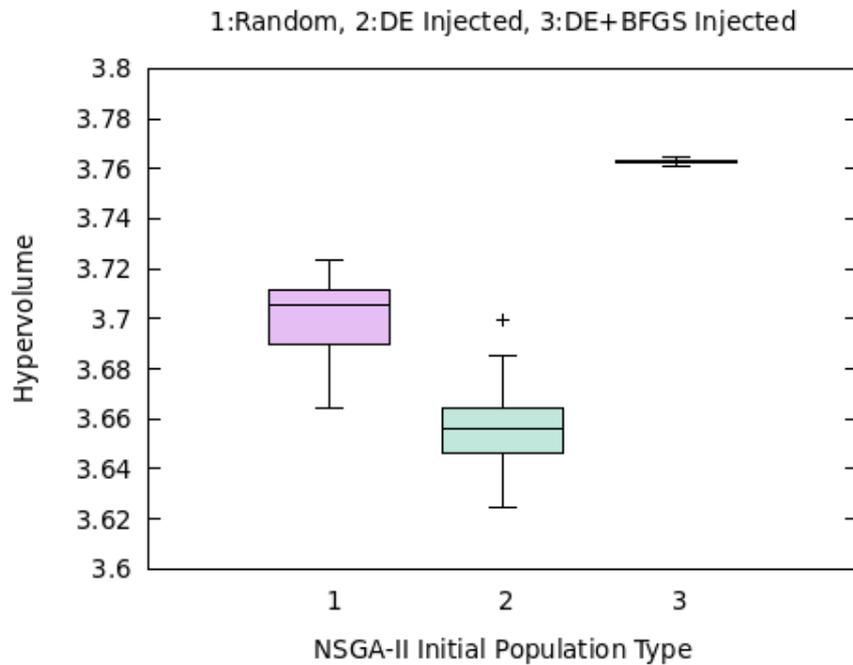


Figura 5.4: Diagrama de cajas del hipervolumen final en las 21 ejecuciones independientes para cada estrategia de población inicial.

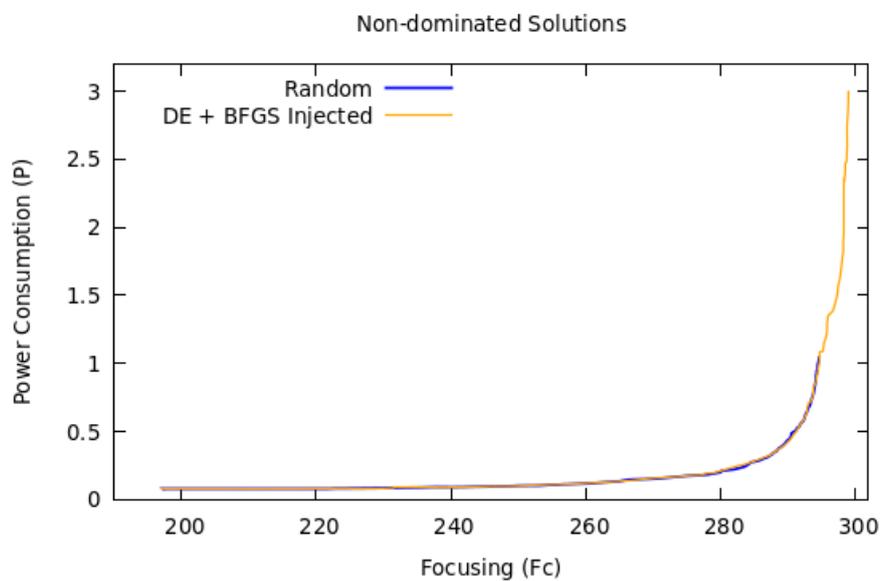


Figura 5.5: Soluciones no dominadas de la ejecución mediana (de 21) ordenada según el hipervolumen. Comparación entre población inicial aleatoria y soluciones de DE+BFGS-Injected de esquina.

entre 5 a 10, donde M es el número de VNs más cercanas al electrodo k en comparación con los demás electrodos, tal y como se describe en la [subsección 5.2.1](#). En cada caso de prueba, se distribuyó un total de $N_n = 151$ VNs a lo largo de la cóclea, como se observa en el eje horizontal de las figuras. Los gráficos demuestran que las soluciones de OF (líneas negras) se ajustan eficazmente a las funciones objetivo (líneas rojas), mostrando perfiles

más estrechos que los obtenidos con la estimulación PA (líneas verdes) y aún más estrechos que los perfiles MP (líneas magenta) en todos los casos.

Los valores correspondientes de las funciones objetivo para la focalización F_c y para el consumo de energía P se muestran en la [tabla 5.6](#) para la C1 y la C2. Como era de esperar, cuanto mayor sea la focalización, mayor será el consumo de energía. En todos los casos, la focalización y el consumo de energía aumentan de monopolar a phased-array y de phased-array a las soluciones de focalización óptimas. Los valores de las funciones objetivo para la focalización F_c y el consumo energético P se presentan en la [tabla 5.6](#) para la cóclea C1 y la C2. Como era de esperar, cuanto mayor es la focalización, mayor es el consumo energético. En todos los casos, tanto la focalización como el consumo de energía aumentan desde la estimulación MP hasta la PA, y alcanzan su máximo en las soluciones de OF.

Estos resultados evidencian la capacidad de esta metodología para superar la focalización lograda mediante la estimulación multipolar (phased-array) en los CI.

Tabla 5.6: Valores óptimos de las funciones objetivo de focalización, F_c , y potencia, P , para cóclea C1 y C2. Para los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17.

Electr.	Estrat.	C1		C2	
		F_c	P	F_c	P
3	MP	269.61	0.158	272.92	0.120
	PA	292.76	1.000	293.98	1.000
	OF	297.29	2.920	296.39	2.729
5	MP	267.08	0.215	268.69	0.193
	PA	291.10	1.000	294.40	1.000
	OF	293.41	3.365	296.53	3.06
6	MP	266.57	0.232	269.32	0.215
	PA	293.09	1.000	294.49	1.000
	OF	296.66	4.774	296.43	2.234
10	MP	266.57	0.274	268.86	0.302
	PA	290.26	1.000	290.57	1.000
	OF	295.01	3.003	295.20	2.611
14	MP	277.74	0.243	279.23	0.243
	PA	293.41	1.000	295.12	1.000
	OF	298.08	6.465	297.82	3.667
16	MP	281.97	0.259	281.90	0.281
	PA	295.43	1.000	293.60	1.000
	OF	298.79	4.052	297.30	2.863
17	MP	280.21	0.280	281.67	0.311
	PA	293.34	1.000	292.88	1.000
	OF	297.81	3.564	293.63	1.831

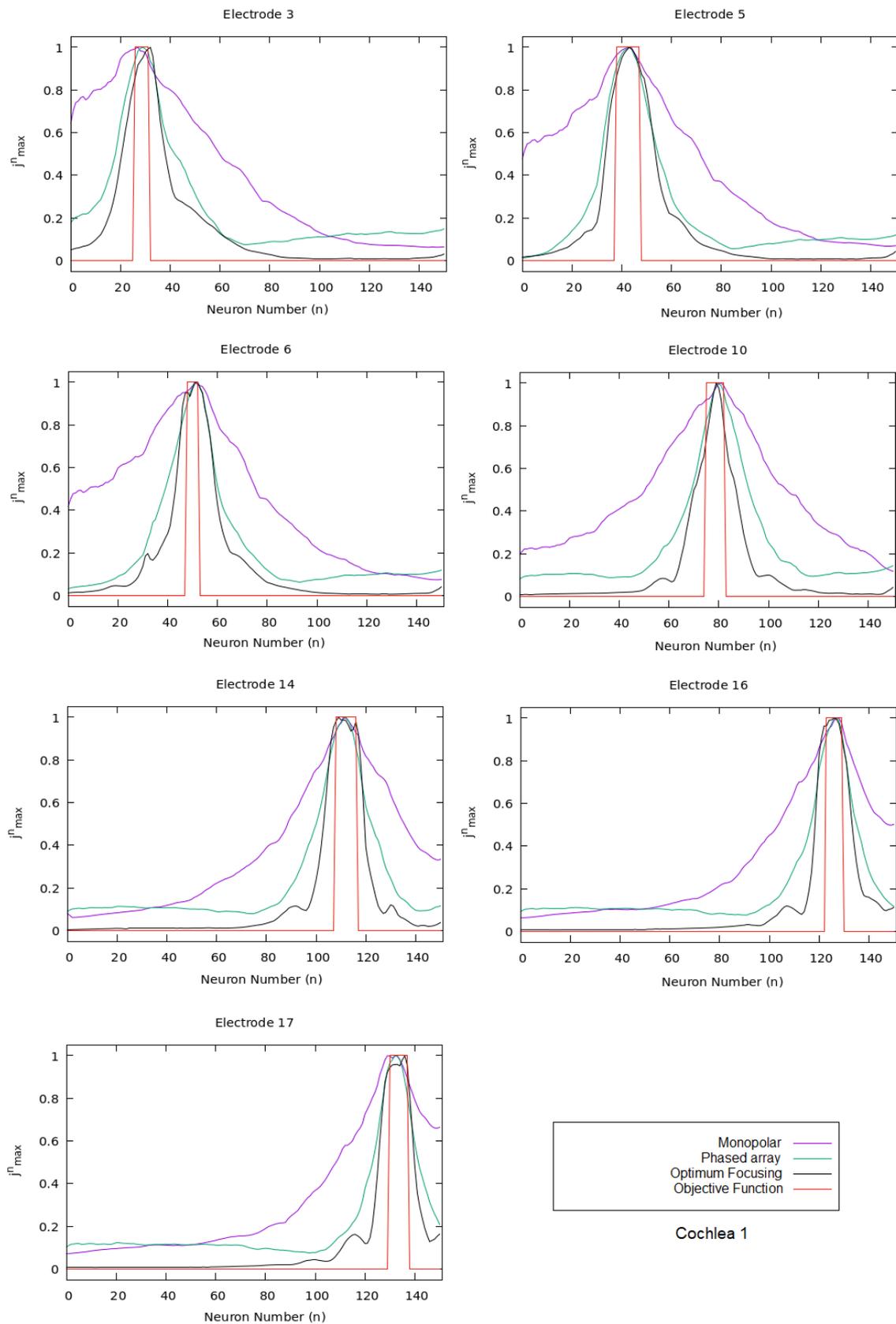


Figura 5.6: Distribución de la densidad de corriente j_{max}^n para OF, MP y PA, comparado con el perfil de la función objetivo (en rojo) en los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17 de la cóclea C1.

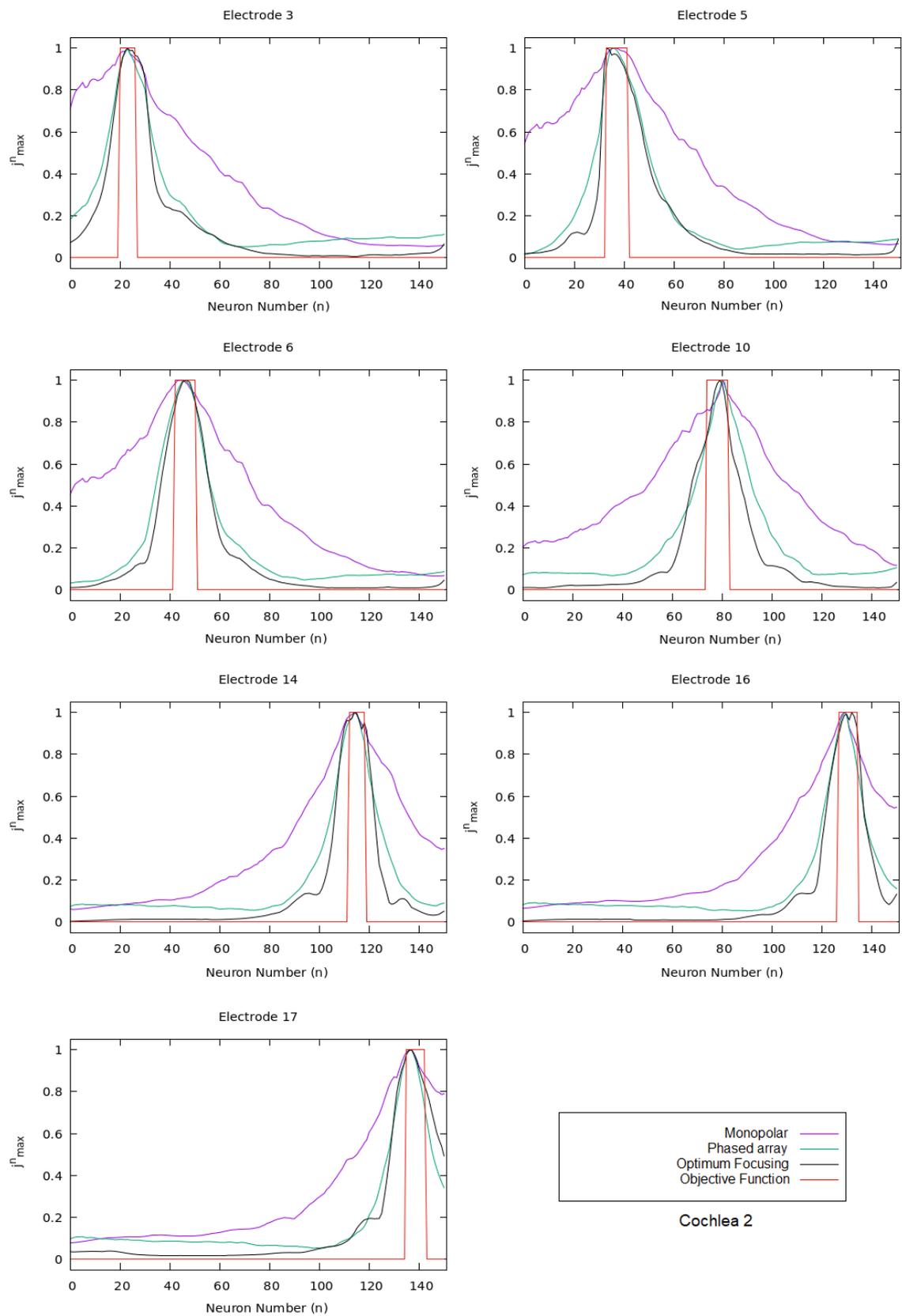
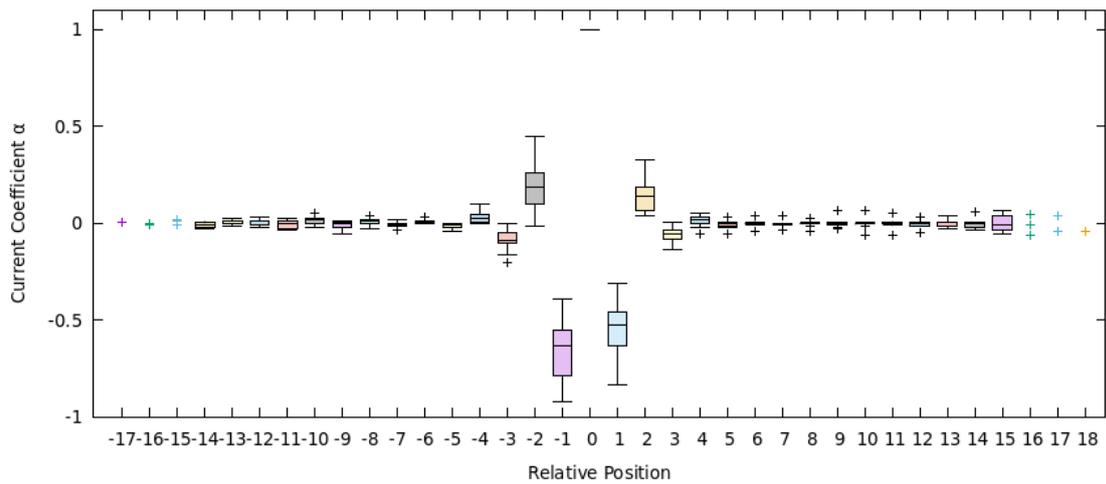
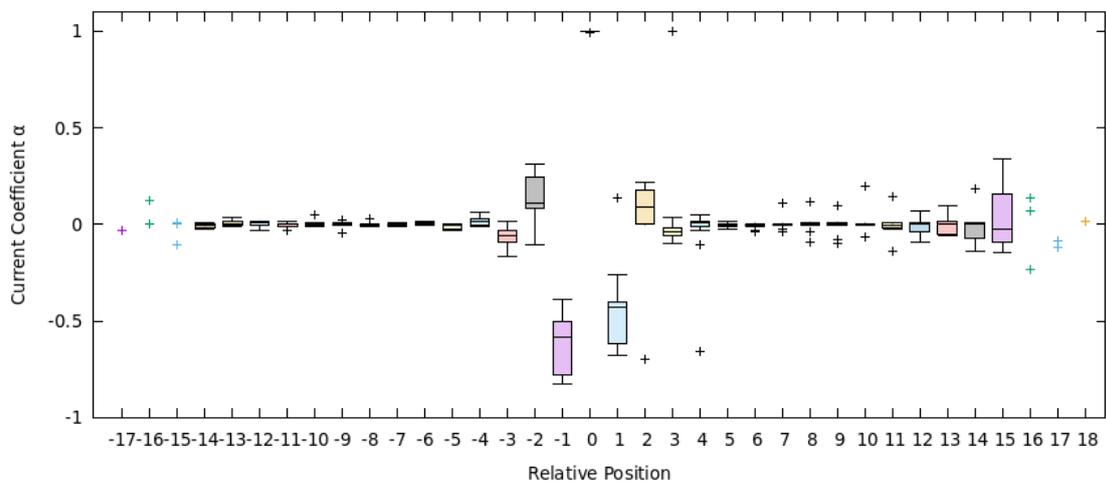


Figura 5.7: Distribución de la densidad de corriente j_{max}^n para OF, MP y PA, comparado con el perfil de la función objetivo (en rojo) en los electrodos 3, 5, 6, 10, 14, 16 y 17 de la cóclea C2.



(a) C6clea C1.



(b) C6clea C2.

Figura 5.8: Distribuci6n de los coeficientes de corriente α de las soluciones OF (reescalado en el intervalo $[-1, 1]$) para electrodos 3 a 17 de la c6clea (a) C1 (b) C2. Se ha adoptado la numeraci6n relativa de los electrodos, de modo que el m6ximo α se asocia a la posici6n relativa 0.

Extracción de principios de diseño

El análisis de las soluciones óptimas alcanzadas podría dar lugar a interesantes principios de diseño, como se ha expuesto en el diseño óptimo de problemas de ingeniería a través del principio de innovación en Deb et al. [29].

La [figura 5.8](#) muestra los valores óptimos superpuestos de los coeficientes de corriente, α , para cada electrodo, desde el 3 hasta el 17, en las cócleas C1 y C2. En cada caso, la posición relativa 0 corresponde al electrodo central activo.

Como se observa en ambas figuras, surge un claro patrón compartido que permite la maximización de la focalización: los valores adyacentes anterior y posterior (posiciones relativas -1 y $+1$, respectivamente) respecto al electrodo activo central (posición relativa 0) son valores negativos y decrecientes; los valores adyacentes siguientes (posiciones relativas -2 y $+2$, respectivamente) son valores positivos y nuevamente decrecientes; y así sucesivamente, alternando signos y continuando en el decrecimiento de los valores de los coeficientes. Como valores compartidos relevantes del patrón en la C1 y la C2, elegimos la mediana de la distribución de los valores pertenecientes a las posiciones relativas -4 , -3 , -2 , -1 , 0 , $+1$, $+2$, $+3$ y $+4$. A la mediana de los coeficientes del patrón de corriente la denotaremos como $\tilde{\alpha}$. En la [tabla 5.7](#) se muestra los valores de $\tilde{\alpha}$ reescalado en el intervalo $[-1, 1]$ para las dos cócleas. En la [figura 5.9](#) se comparan los valores de $\tilde{\alpha}$ con los valores de corrientes obtenidos por phased-array para el electrodo 10.

Ambas figuras muestran un patrón compartido claro para maximizar la focalización: los valores adyacentes al electrodo activo central (posiciones relativas -1 y $+1$) son negativos y decrecientes, seguidos de valores positivos y decrecientes en las posiciones siguientes (-2 y $+2$), alternando en signo y disminuyendo en magnitud. Como valores representativos de este patrón en ambas cócleas, se emplea la mediana de los coeficientes de corriente correspondientes a las posiciones relativas -4 , -3 , -2 , -1 , 0 , $+1$, $+2$, $+3$ y $+4$. Las medianas de estos patrones se muestran en la [tabla 5.7](#). La distribución de coeficientes de corriente para este patrón mediano se compara con los de la estimulación PA en la [figura 5.9](#).

Tabla 5.7: Mediana de los coeficientes del patrón de corriente, $\tilde{\alpha}$, reescalado en el intervalo $[-1, 1]$.

Caso test	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
C1	0.02398	-0.08982	0.18915	-0.63481	1.0	-0.52722	0.13819	-0.05752	0.01610
C2	0.01712	-0.05814	0.10859	-0.58626	1.0	-0.43001	0.08941	-0.04082	0.00710

Si el patrón de coeficientes de corriente $\tilde{\alpha}$ se utiliza como estímulo en el CI, las [figuras 5.11a](#) y [5.11b](#) muestran que, aunque la focalización es ligeramente inferior a la de la solución óptima, supera ampliamente a la configuración PA (para las cócleas C1 y C2), con excepción de los electrodos 3, 4, 5 y 6 en la cóclea C2, donde la variabilidad en las posiciones extremas afecta la focalización.

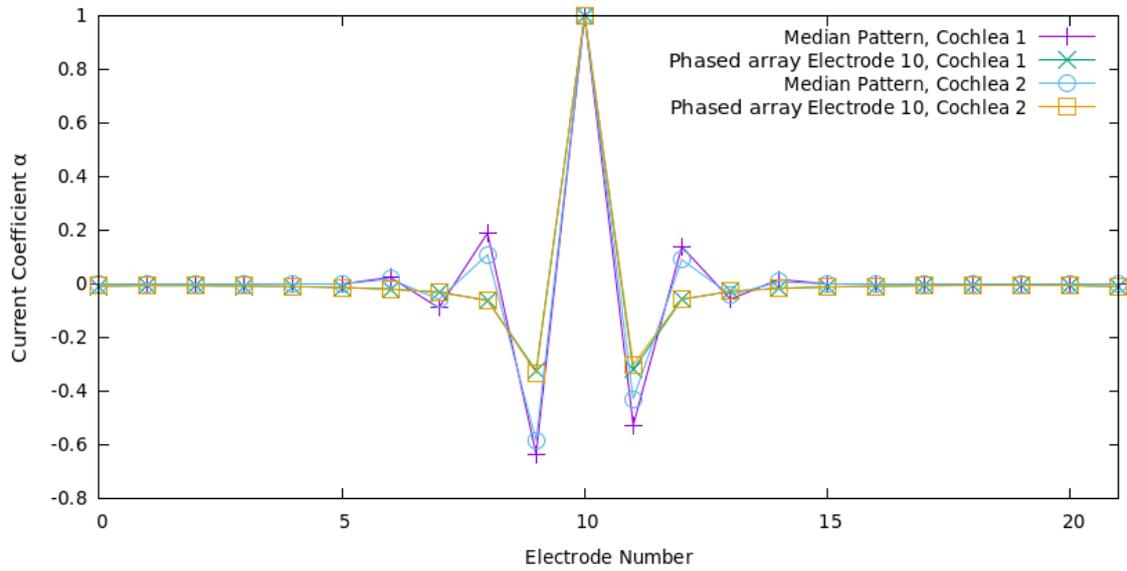


Figura 5.9: Comparación entre los valores de $\tilde{\alpha}$ y los valores de corrientes obtenidos por phased-array para el electrodo 10 (reescalado a intervalo $[-1, 1]$) de la cóclea C1 y C2.

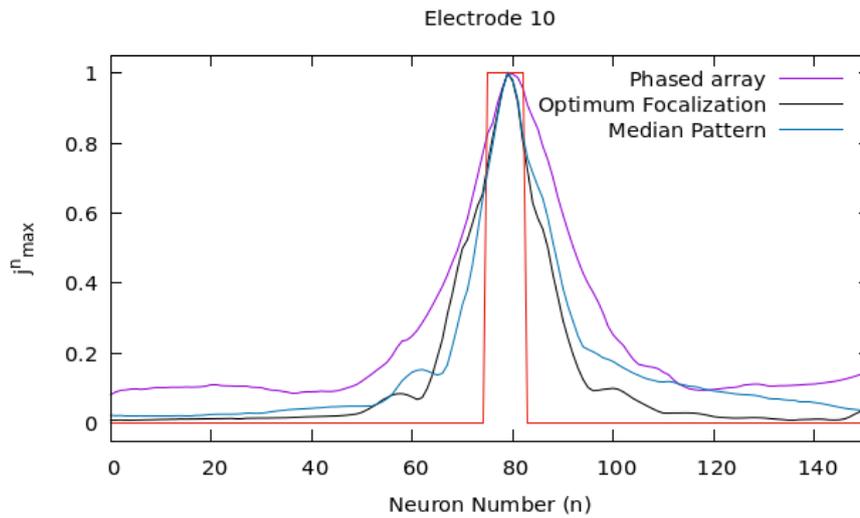


Figura 5.10: Distribución de la densidad de corriente j_{max}^n para el patrón mediano, OF y PA, en comparación con el perfil de la función objetivo (en rojo) para el electrodo 10 de la cóclea C1.

En la [figura 5.11](#) se muestran los valores de F_c para los electrodos 3 a 17 de la cóclea en las configuraciones phased-array, patrón mediano y focalización óptima.

Estos resultados subrayan el potencial de la metodología aplicada para derivar principios de diseño que mejoren la estimulación PA, maximizando la focalización en CI.

5.4.2. Soluciones de optimización multiobjetivo

El resultado de la optimización multiobjetivo es un conjunto de soluciones no dominadas que maximizan la focalización F_c y minimizan el consumo de energía P . Cada una

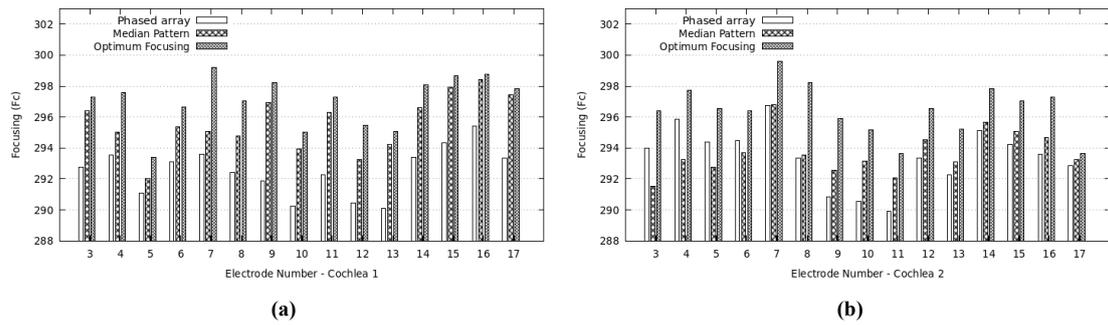


Figura 5.11: Valores de focalización (F_c) del patrón mediano frente a OF y PA para los electrodos 3 a 17 de la cóclea (a) C1 (b) C2.

de estas soluciones es igualmente óptima desde el punto de vista matemático.

En la [figura 5.12](#) se representan estas soluciones no dominadas para la cóclea C1 en algunos electrodos seleccionados (3, 10 y 17). En cada línea, el extremo inferior izquierdo representa la solución de menor consumo energético P , mientras que el extremo superior derecho muestra la solución de mayor focalización F_c . La línea en cada caso ilustra el conjunto de soluciones óptimas para cada valor de focalización y consumo energético posibles en ese electrodo.

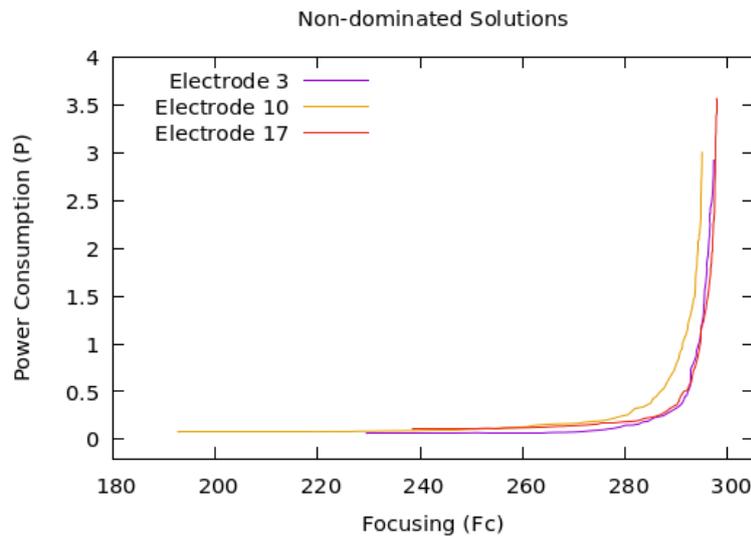


Figura 5.12: Soluciones no dominadas, maximizando la focalización F_c y minimizando el consumo de energía P , de los electrodos 3, 10 y 17 en la cóclea C1.

La [figura 5.13](#) muestra un zoom que permite la comparación entre las soluciones MP (cruces), PA (asteriscos) y las soluciones no dominadas (línea continua). Claramente, las soluciones no dominadas ofrecen mejores valores simultáneos de F_c y P en comparación con las configuraciones tradicionales, al estar posicionadas más abajo y a la derecha en el espacio de soluciones.

A modo de ejemplo, la [figura 5.14](#) muestra el caso del electrodo 10 de la cóclea C1.

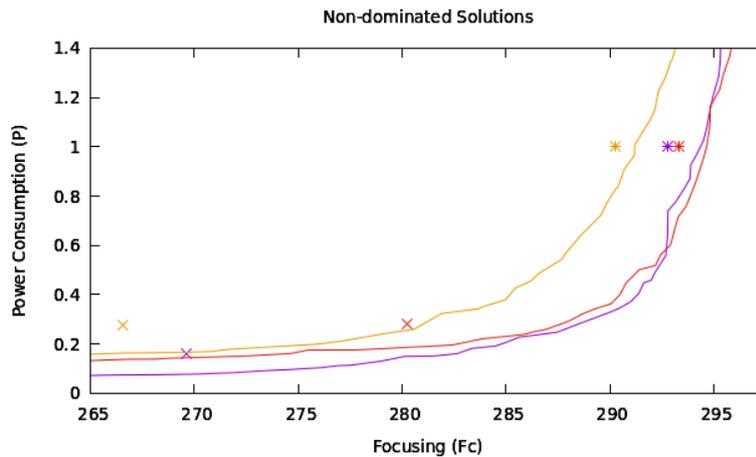


Figura 5.13: Zoom de la [figura 5.12](#) incluyendo configuraciones MP (cruces) y PA (asteriscos).

Se seleccionaron tres soluciones no dominadas representativas denominadas Solución 1, 2 y 3. La solución S1 mejora ambas funciones objetivo en relación a la configuración PA (con un F_c de 291.20 frente a 290.26 y un P de 0.966 45 frente a 1.0). La solución S3 también supera la configuración MP en ambas funciones (F_c de 279.20 frente a 266.57 y P de 0.242 69 frente a 0.273 96). Finalmente, la solución intermedia, S2, alcanza una focalización cercana a la de PA (valor de 287.88 frente a 290.26), pero con sólo la mitad del consumo energético (0.568 97 frente a 1.0). Todos estos valores se encuentran en la [tabla 5.8](#), destacando la eficacia de la optimización multiobjetivo en mejorar simultáneamente focalización y consumo de energía.

Los coeficientes de corriente α de estas soluciones no dominadas (soluciones 1, 2 y 3) se comparan en las figuras [figuras 5.16](#), [5.17](#) y [5.18](#) con respecto a las configuraciones monopolar, phased-array y las soluciones de focalización óptima, respectivamente. Observamos que ligeros ajustes en α generan mejoras en ambas funciones objetivo.

En resumen, estos resultados demuestran la capacidad de la optimización multiobjetivo para producir soluciones que optimizan simultáneamente la focalización F_c y el consumo energético P , ofreciendo una mejora significativa incluso respecto a la estimulación PA.

Tabla 5.8: Optimización multiobjetivo: soluciones no dominadas S1, S2 y S3 para el electrodo 10 de la cóclea C1.

Electrodo	Solución	F_c	P
10	MP	266.57	0.27396
	PA	290.26	1.00000
	S1	291.20	0.96645
	S2	287.88	0.56897
	S3	279.20	0.24269

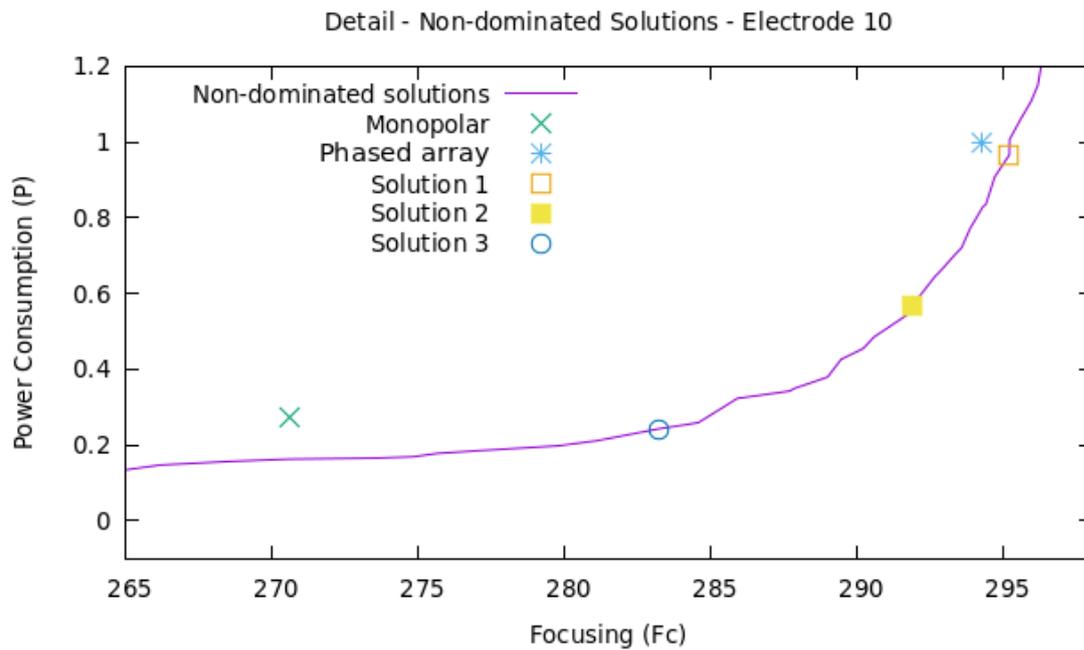


Figura 5.14: Soluciones representativas no dominadas seleccionadas: S1, S2 y S3 para el electrodo 10 de la cóclea C1.

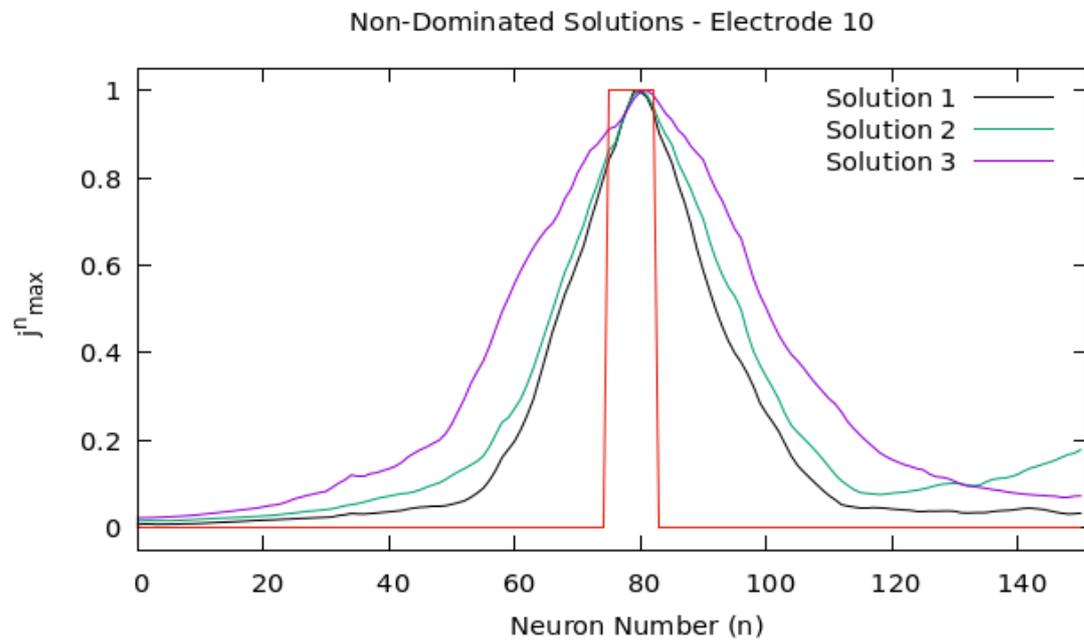


Figura 5.15: Distribución de la densidad de corriente j_{max}^n para soluciones no dominadas: S1, S2 y S3, comparadas con el perfil de la función objetivo deseada (en rojo) en el electrodo 10 de la cóclea C1.

5.5. Discusión en la estimación multipolar

En esta sección analizamos los resultados obtenidos y su relevancia en el contexto de la optimización de la estimación multipolar para implantes cocleares. Se evalúan los

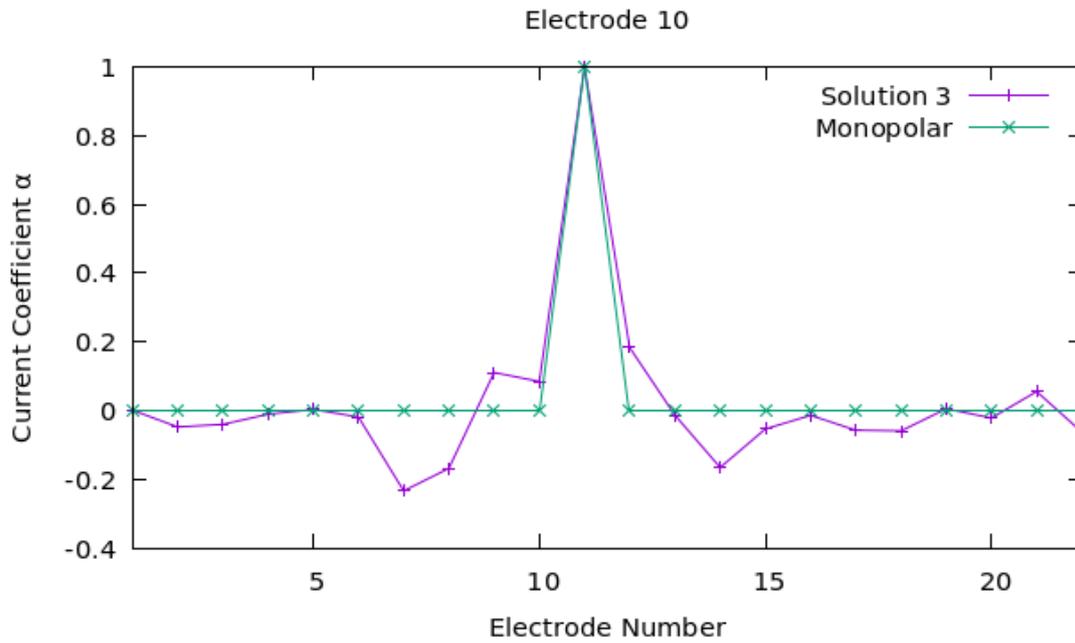


Figura 5.16: Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de S3 (que mejora simultáneamente F_c y P de MP), en comparación con MP. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.

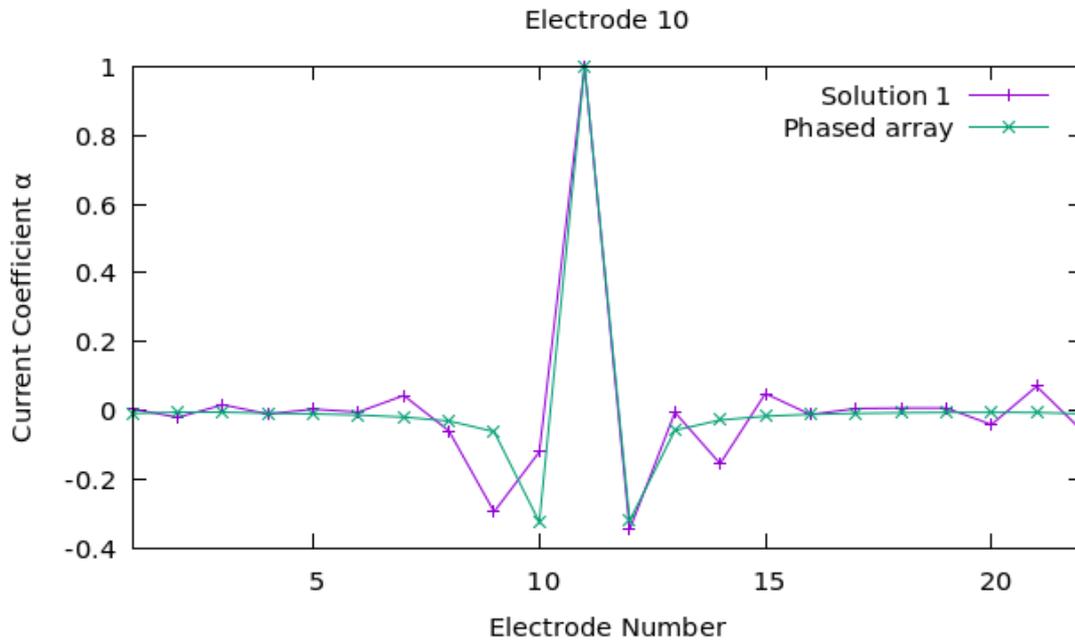


Figura 5.17: Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de S3 (que mejora simultáneamente F_c y P de PA), en comparación con PA. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.

patrones de corriente propuestos en términos de su capacidad para maximizar la focalización y reducir el consumo energético, así como su impacto en la interacción entre canales (*crossstalk*). Además, se investiga el uso de modelos de neuronas activas y se comparan con los resultados obtenidos mediante neuronas pasivas en este estudio.

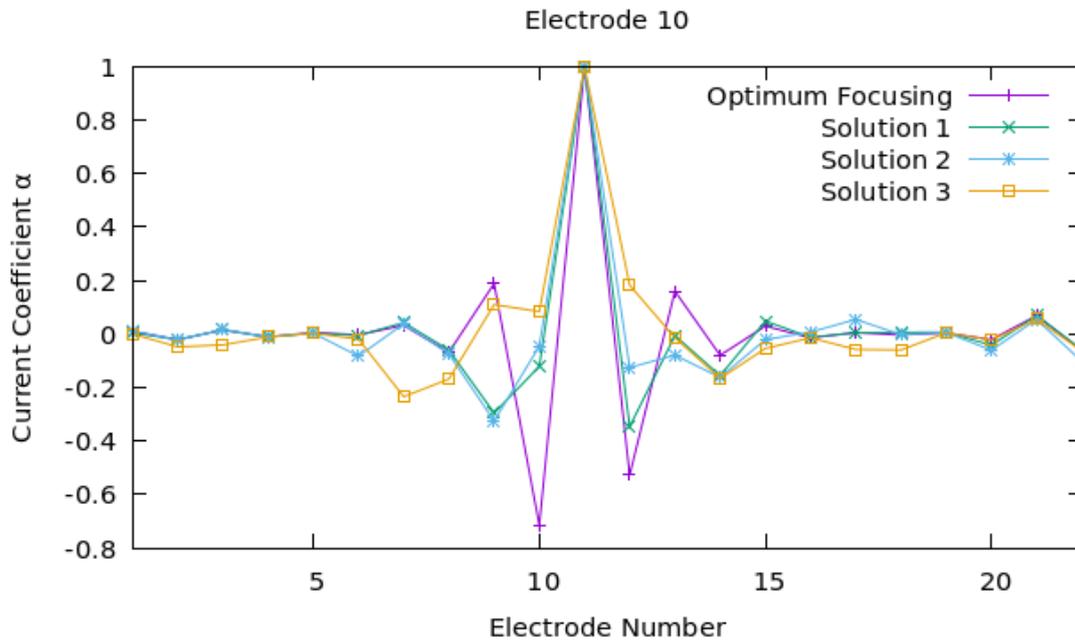


Figura 5.18: Coeficientes de corriente α (reescalados al intervalo $[-1, 1]$) de soluciones no dominadas: S1, S2 y S3, en comparación con OF. Ejemplo para el electrodo 10 de la cóclea C1.

5.5.1. Discusión sobre la densidad de corriente umbral

Uno de nuestros objetivos ha sido construir una función objetivo, F_c , (ecuación (5.9)) que permita obtener un patrón de estimulación que maximice la focalización. Además, F_c facilita la comparación del grado de focalización de otros patrones de estimulación, como el monopolar (MP) o el *phased-array* (PA), como se observa en las figuras 5.6 y 5.7. Uno de los objetivos de este trabajo es determinar si un patrón de estimulación es más focalizante que otro, no si se alcanza el umbral de audición. Este umbral, definido por J_{th} , es difícil de calcular y depende del estado de conservación del nervio auditivo y del paciente en particular. Es importante recordar que J_{th} , definido por la ecuación (5.2) y derivado de la ley experimental (ecuación (5.1)), está sujeto a imprecisiones, como indica Joucla e Yvert [66].

Algunos autores, como Nowak y Bullier [89] y Mahnam et al. [74], consideran una versión ajustada de la ecuación (5.1), en la que $I_{th} = I_{th0} + K_e r^2$, donde I_{th0} representa la corriente mínima necesaria para activar una neurona en proximidad al electrodo. Con este ajuste, la densidad de corriente umbral no es constante, sino que varía con la distancia a la fuente, aunque para distancias grandes coincide con el valor dado en la ecuación (5.2).

5.5.2. Comparación con un modelo basado en neuronas activas

Nuestro modelo utiliza VN pasivas para medir la densidad de corriente sobre las posiciones que ocuparían las neuronas reales en un modelo biológico. En esta sección analiza-

mos si el uso de neuronas activas mantiene el mismo ranking de focalización que el obtenido utilizando neuronas pasivas. Para ello, utilizaremos el modelo neuronal desarrollado por Ashida y Nogueira [3], según el cual la activación está gobernada por los potenciales en los nodos de Ranvier inducidos por las corrientes inyectadas en los electrodos. Hemos considerado tres patrones de corriente diferentes para la simulación: monopolar (MP), *phased-array* (PA) y focalización óptima (OF), con corrientes cuya forma de onda es la mostrada en la [figura 3.1](#). Las amplitudes de las corrientes inyectadas por los electrodos son $\mathbf{I} = I_0 \boldsymbol{\alpha}'$, donde $\boldsymbol{\alpha}' = (\alpha'_i)$ es el patrón de corriente (descrito en la [subsección 5.2.1](#)), ahora normalizado de forma que $\max(\alpha'_i) = 1$, e I_0 es un factor de escala, que coincide con la máxima amplitud de corriente presente en el conjunto de electrodos.

La [figura 5.19](#), correspondiente a la estimulación centrada en el electrodo 4 (izquierda) y 11 (derecha) de la cóclea C1, muestra el factor de escala I_0 (en mA) en función del número de la neurona. Como era de esperar, el valor I_0 aumenta a medida que nos alejamos de la región objetivo, es decir, es mayor para estimular regiones más alejadas que para estimular regiones cercanas. Cuanto más estrecho es el perfil en forma de U de la curva, más focalizado es el patrón de corrientes propuesto. Los gráficos muestran que, de acuerdo con los resultados obtenidos con neuronas activas, la estimulación menos focalizante es MP, seguida de PA y la más focalizante es OF. Estos gráficos también muestran que los valores umbrales de I_0 necesarios para desencadenar un potencial de acción en las neuronas más cercanas a la región objetivo son, en orden creciente, MP, PA y OF. Esto significa que la potencia necesaria para estimular las neuronas diana sigue el mismo orden. Estos resultados concuerdan con los obtenidos utilizando neuronas pasivas. Aunque en las [figuras 5.19a](#) y [5.19b](#) sólo se muestran las respuestas para un estímulo centrado en un electrodo apical y otro central de la cóclea C1, se obtuvieron resultados similares para los electrodos restantes.

El proceso completo de optimización multiobjetivo (NSGA-II, incorporando la inyección de dos soluciones de esquina en la población) dura aproximadamente 568.1 s (9 min y 30 s) para un procesador Intel Core i710510U 1.80 GHz. El tiempo de ejecución necesario para calcular cada patrón de corriente con neuronas activas es cinco órdenes de magnitud (10^5) mayor que con neuronas pasivas. Esto significa que reproducir el proceso de optimización de la [subsección 5.3.2](#) utilizando neuronas activas requeriría un tiempo excesivo de cálculo (del orden de un año), lo que lo haría inviable en la práctica.

5.5.3. Interacción entre canales: *Crosstalk*

El aumento de la focalización reduce la interacción entre canales, un fenómeno conocido como *crosstalk*. La [figura 5.20a](#) ilustra esta cuestión, mostrando las curvas de densidad de corriente correspondientes a estimulaciones centradas en los electrodos 6 y 10 en la

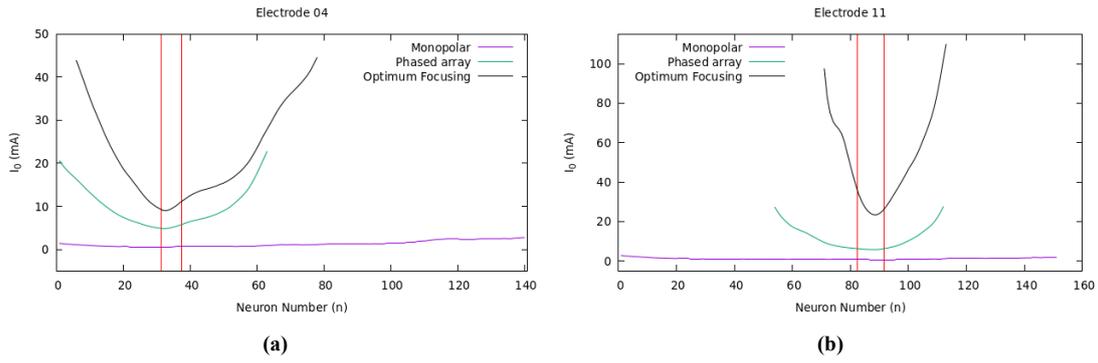


Figura 5.19: Amplitud de corriente I_0 para desencadenar un potencial de acción en función del índice de la neurona utilizando el modelo de Ashida y Nogueira [3] para los patrones MP, PA y OF en la cóclea C1 (a) para el electrodo activo 4 y (b) para el electrodo activo 11. Las líneas verticales indican los límites de las neuronas más cercanas al electrodo en cada figura.

cóclea C1 para las configuraciones de estimulación MP y OF. Las líneas magenta y negra en la parte inferior del gráfico destacan las VNs cuya densidad de corriente supera el nivel de corriente umbral J_{th} (línea verde). Observamos que en la situación representada en la [figura 5.20a](#), el *crosstalk* se produce en la estimulación MP (línea magenta en negrita), pero no ocurre cuando se utiliza la configuración OF. En este contexto, el vector de coeficientes de corriente α obtenido mediante optimización contribuye a reducir el *crosstalk* entre canales al mejorar la focalización F_c .

En la [figura 5.20b](#) se observa que con los valores actuales de $J_{m\acute{a}x}$ y J_{th} no se produce *crosstalk*. Sin embargo, si $J_{m\acute{a}x}$ aumentara debido a un incremento en la amplitud de la corriente de entrada, se alcanzaría un punto en el que el *crosstalk* comenzaría a ocurrir, pero aparecería antes con la estimulación PA que con OF. Además, en la [figura 5.20](#) se aprecia que un perfil de densidad de corriente que disminuye más abruptamente al alejarse de las neuronas objetivo indica una mayor focalización que uno con una reducción más suave. Independientemente del valor de J_{th} , el número de neuronas excitadas (densidad de corriente mayor que J_{th}) siempre es menor en la estimulación OF en comparación con MP ([figura 5.20a](#)) o PA ([figura 5.20b](#)).

5.5.4. Patrón de perfiles óptimos de corriente

En la [subsección 5.4.1](#), al analizar los mejores diseños de focalización, surgió un patrón de corriente con signos alternos (+, -, +, -, +) con valores sucesivamente decrecientes. Este patrón es comparable con una propuesta reciente que sugiere que el uso de signos opuestos en los coeficientes de corriente ayuda a reducir la propagación de la corriente a lo largo del eje de la cóclea [21].

Esta configuración se evaluó usando nuestras funciones objetivo de focalización (F_c) y consumo de energía (P), comparándola con el PA, con el patrón mediano $\tilde{\alpha}$ y la con-

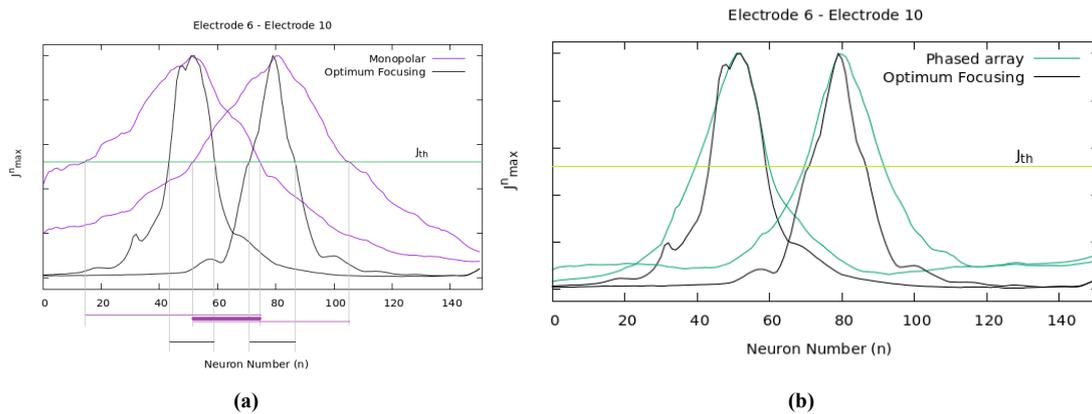


Figura 5.20: (a) Interacción entre canales (*crosstalk*) entre los electrodos 6 y 10 de la cóclea C1. (b) Densidad de corriente en estimulación PA y OF para los electrodos 6 y 10 de la cóclea C1.

figuración óptima, OF. Los valores de las funciones objetivo se presentan en la [tabla 5.9](#) para el electrodo 10 y la cóclea C1. La configuración de Croghan et al. [21] mejora el PA en términos de focalización, aunque ésta es superada por los $\tilde{\alpha}$ y por OF. Sin embargo, en términos de consumo de energía, siguen el orden inverso. La [figura 5.21](#) ilustra esta comparación en términos de distribución de la densidad de corriente, donde los valores de focalización F_c se correlacionan con la estrechez de la curva de densidad de corriente (mayor focalización se asocia con una curva más estrecha).

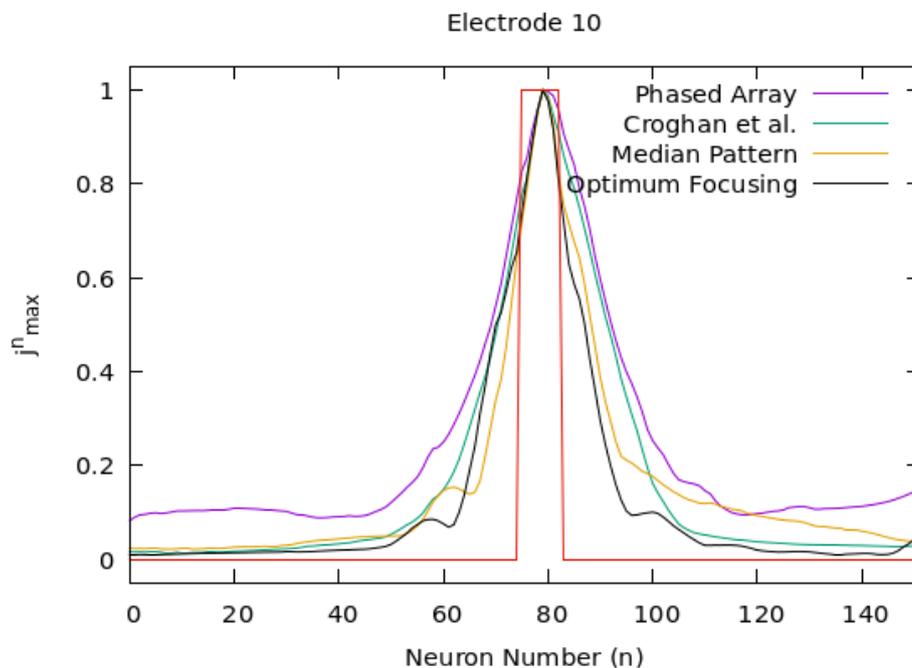


Figura 5.21: Comparación de la distribución de la densidad de corriente j^n_{max} , incluyendo la estimación de Croghan et al. [21]. Electrodo 10 de la cochlea C1.

Las simulaciones de este trabajo utilizaron los datos clínicos de las IMs para el ajuste de las conductividades del modelo. Estas IMs provenían de pacientes implantados con

Tabla 5.9: Comparación de la focalización F_c y el consumo de potencia P , incluyendo la estimación de Croghan et al. [21]. Electrodo 10 de la cochlea C1.

Diseño	Focalización F_c	Consumo P
van den Honert y Kelsall [122]	290.26	1.00000
Croghan et al. [21]	292.46	1.24705
Patrón Mediano	293.97	2.33882
OF	295.01	3.00293

Cochlear Nucleus™ Profile CI512, accesibles a través del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria. La geometría FEM descrita en la [sección 3.4](#) reproduce adecuadamente las dimensiones de este implante. Aunque este dispositivo no es capaz de producir el tipo de estimulación multipolar propuesto, que depende de las capacidades electrónicas del implante, la metodología y el procedimiento descritos en este trabajo son aplicables a cualquier otro implante.

Capítulo 6

Conclusiones y futuras líneas de investigación

El objetivo principal ha sido desarrollar un modelo conductivo de elementos finitos adaptado a las medidas clínicas disponibles de un paciente para predecir el comportamiento eléctrico de los CIs. A continuación se exponen las conclusiones y líneas futuras.

6.1. Conclusiones

Las principales conclusiones son:

- El modelo reproduce con precisión el ECAP. Este modelo permite predecir variaciones en el ECAP debidas a cambios en el diseño o configuración del implante.
- El uso de ANN para predecir los términos de la diagonal de la IM supera a los métodos de extrapolación descritos en esta tesis, y en particular, al lineal propuesto por van den Honert y Kelsall [122].
- Se ha desarrollado un modelo computacional que combina FEM y algoritmos evolutivos para optimizar simultáneamente la focalización y el consumo energético en CIs. Para ello, se definieron dos funciones objetivo: una para la focalización y otra para el consumo de energía.
- A través de optimización multiobjetivo se obtuvieron perfiles de corriente que mejoran en focalización y en consumo energético a la estimulación MP y PA. Además, se obtuvieron otras soluciones que permiten mejorar el consumo para una focalización dada o viceversa.

6.2. Líneas futuras

A continuación se detalla las líneas futuras.

- Se reconoce que la sincronización perfecta de la activación neuronal asumida en el modelo simplifica la complejidad biológica. En futuras versiones, el modelo podría mejorarse al incluir la variabilidad en la velocidad de propagación de los potenciales de acción.
- El modelo podría emplearse para clasificar a los pacientes según el tipo de patología coclear, detectar áreas no funcionales del nervio auditivo y evaluar la capacidad de focalización de los electrodos en los implantes. Esto proporcionaría información valiosa para el diseño y personalización de los dispositivos.
- Nuestro modelo de optimización de focalización y consumo energético permite comparar diferentes estrategias de estimulación. En particular, planteamos comparar la focalización y el consumo correspondientes a las diferentes estrategias de aproximación de la diagonal de la IM estudiadas en esta tesis.
- Se propone evaluar el beneficio audiológico que puede producir una mejor estimación de los elementos de la diagonal de la IM por ANN en estimulación multipolar.
- Se recomienda realizar estudios clínicos que evalúen las soluciones no dominadas que mejoran la focalización y el consumo en la estimulación MP y PA, determinando si esto se traduce en una mejora en la discriminación auditiva del paciente.
- El consumo energético de elementos como la bobina, el procesador y otros circuitos electrónicos no se ha tenido en cuenta en el [capítulo 5](#) debido a que dependen del fabricante y del modelo de CI. Se sugiere realizar un estudio del consumo energético que tenga en cuenta estos elementos.
- Combinar las estrategias de optimización de conductividades desarrolladas en el [capítulo 3](#) de esta tesis con un modelo de cabeza completa, como el presentado en Callejón-Leblic et al. [12].
- Desarrollar un modelo similar al del [capítulo 5](#) de optimización de focalización y consumo energético utilizando diferentes modelos de cabeza completa obtenidos a partir de imágenes médicas. Además se propone estudiar la variabilidad en los resultados dependiendo de su anatomía.
- Desarrollar modelos de ANN más simples (menor número de parámetros) y/o la inclusión de más individuos en la base de datos, dado que el número de individuos es pequeño en comparación al número de parámetros de la ANN.

Publicaciones y Patentes

Publicaciones Aceptadas

- Ramos-de-Miguel, Á., Escobar Sánchez, J. M., Greiner, D., Benítez, D., Rodríguez, E., Oliver, A., Hernández, M. J., y Ramos Macías, Á. (2022). A phenomenological computational model of the evoked action potential fitted to human cochlear implant responses (W. Nogueira, Ed.). *PLOS Computational Biology*, 18(5), e1010134. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010134>
- Hernández-Gil, M., Ramos-de-Miguel, Á., Greiner, D., Benítez, D., Ramos-Macías, Á., y Escobar, J. M. (2025). A computational model for multiobjective optimization of multipolar stimulation in cochlear implants: an enhanced focusing approach [Accepted]. *Expert Systems With Applications*, 0(0), 30

Patentes

- Hernández Gil, M., Ramos-de-Miguel, Á., Greiner Sánchez, D., Benítez Díaz, D., y Escobar Sánchez, J. M. (2024, enero). *Sistema de optimización personalizada de estimulación multipolar en prótesis de estimulación nerviosa* (EP24382066.9) [En trámite]

Congresos Internacionales

- Hernández Gil, M., González, A., Escobar Sánchez, J. M., Ramos-de-Miguel, Á., Benítez Díaz, D., Greiner, D., Rodríguez, E., Oliver, A., and Ramos-Macías, Á. *Effect of Electrode Array Position on Neural Response*, in *Digitalized methods and tools for industry and healthcare* (DIME 2021), Finlandia, Dic. 2021.
- González, A., Hernández Gil, M., Escobar Sánchez, J. M., Ramos-de-Miguel, Á., Benítez Díaz, D., Greiner, D., Rodríguez, E., Oliver, A., and Ramos-Macías, Á. *Differential Evolution Algorithm Application in Finite Elements Model to Simulate the*

Neural Response in Cochlear Implant, in *Digitalized methods and tools for industry and healthcare* (DIME 2021), Finlandia, Dic. 2021.

- Hernández Gil, M., González, A., Escobar Sánchez, J. M., Ramos-de-Miguel, Á., Benítez Díaz, D., Greiner, D., Rodríguez, E., Oliver, A., and Ramos-Macías, Á. *Numerical Simulation for predicting the Effect of Electrode Array Position in Cochlear Implants*, in *Congress on Numerical Methods in Engineering* (CMN 2022), Las Palmas de Gran Canaria, Sept. 2022.
- González, A., Hernández Gil, M., Escobar Sánchez, J. M., Ramos-de-Miguel, Á., Benítez Díaz, D., Greiner, D., Rodríguez, E., Oliver, A., and Ramos-Macías, Á. *Numerical Simulation of the Neural Response in Cochlear Implants*, in *Congress on Numerical Methods in Engineering* (CMN 2022), Las Palmas de Gran Canaria, Sept. 2022.
- Hernández Gil, M., Ramos-de-Miguel, Á., Greiner, D., Benítez Díaz, D., Ramos-Macías, Á., and Escobar Sánchez, J. M. *Computational simulation and optimization of multipolar stimulation in cochlear implants*, in *Cochlear Implants 2024* (CI 2024), Las Palmas de Gran Canaria, Feb. 2024.

Financiación

Este trabajo ha sido apoyado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España, a través de la convocatoria de proyectos de I+D+i, con el proyecto de investigación *PID2019-110185RB-C22*, y por la Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información de la Consejería de Economía, Conocimiento y Empleo del Gobierno de Canarias, con el proyecto: *PROID 2020010022*.

Apéndice A

Condición de contorno absorbente asintótica de primer orden

Para analizar el efecto de la condición absorbente asintótica de primer orden (ABC) [17, 43] hemos realizado el siguiente test, en el que se muestra la variación del potencial registrado en los electrodos de la guía al cambiar el radio de la esfera circundante y/o su condición de contorno.

Partiendo de la geometría del modelo de cóclea C1E1 hemos realizado las siguientes simulaciones en las que la neurona 63 está a potencial 1 V y se registra el potencial, V_i , en los 22 electrodos de la guía para diferentes radios, R , y condiciones de contorno sobre la esfera.

- R20V0: Potencial a cero sobre la esfera con $R = 20$ mm.
- R20abs: Condición absorbente sobre la esfera con un $R = 20$ mm.
- R40abs: Condición absorbente sobre la esfera con un $R = 40$ mm.
- R80abs: Condición absorbente sobre la esfera con un $R = 80$ mm.

Para cada uno de estos casos se mide la variación relativa del potencial, ΔV_{rel} , con respecto al caso de referencia, V_i^{ref} , (en nuestro caso el R20abs):

$$\Delta V_{rel} = \max_{1 \leq i \leq 22} \left| \frac{V_i - V_i^{ref}}{V_i^{ref}} \right| \quad (\text{A.1})$$

Los resultados obtenidos se muestra en la siguiente tabla.

Tabla A.1: Variación máxima de los potenciales para cada uno de los casos de estudio en comparación con los valores de referencia de R20abs.

Caso	dof	ΔV_{rel} (%)
R20V0	1374730	9.8780
R40abs	1386816	0.3457
R80abs	1450847	0.1321

Podemos concluir que la variaciones en el potencial al modificar el radio de la esfera circundante cuando se impone la condición absorbente es muy pequeña (del orden de 0.3%), mientras que esta variación es significativamente mayor (1%) cuando esta esfera se pone a tierra. En este trabajo hemos optado por la condición absorbente ABC con $R = 20$ mm, que ofrece un compromiso entre precisión y coste computacional.

Apéndice B

Potencia total suministrada por los electrodos

La ecuación (5.10) refleja la potencia disipada en el electrolito y en los tejidos asociados a la matriz resistiva \mathbf{Z}_c . Esta potencia ha servido como punto de partida para desarrollar una función objetivo que no depende de la forma de onda particular de la corriente de entrada i_{unit} . Sin embargo, la potencia total suministrada por los electrodos debe incluir también la potencia disipada en la doble capa, asociada a la matriz $\mathbf{D}(\omega)$. Así, la potencia media total suministrada por los electrodos es,

$$\bar{P}_{tot} = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{i}^\top(t) \mathbf{v}(t) dt \quad (\text{B.1})$$

donde $\mathbf{v}(t) = \mathcal{F}^{-1}(\mathbf{Z}(\omega)\mathbf{I}(\omega))$, siendo $\mathbf{Z}(\omega) = \mathbf{D}(\omega) + \mathbf{Z}_c$ la matriz de impedancia. Para evaluar esta potencia, utilizaremos la identidad generalizada de Plancherel:

$$\bar{P}_{tot} = \frac{1}{2\pi T} \int_{-\infty}^{\infty} \overline{\mathbf{I}^\top(\omega)} \mathbf{Z}(\omega) \mathbf{I}(\omega) d\omega = \boldsymbol{\alpha}^\top \left(\frac{1}{2\pi T} \int_{-\infty}^{\infty} |I_{unit}(\omega)|^2 \mathbf{Z}(\omega) d\omega \right) \boldsymbol{\alpha} \quad (\text{B.2})$$

En general, esta integral no puede calcularse analíticamente, por lo que debe evaluarse numéricamente. Para calcular B.2, debemos conocer la matriz de transimpedancia $\mathbf{Z}(\omega)$. La matriz \mathbf{Z}_c se calcula mediante el modelo conductivo FEM. Además, sabemos que los términos de la matriz diagonal $\mathbf{D}(\omega)$ son de la forma $Z_{cpe} = K(j\omega)^{-\alpha}$. Como se ha comentado en la subsección 3.1.2, los valores específicos de K y α dependen del paciente y del electrodo considerado. Teniendo en cuenta los valores medios reportados por [86] para un total de 8 pacientes, la impedancia $Z_{cpe} = 2.079 \times 10^6 (j\omega)^{-0.64} \Omega$. Esta es la impedancia introducida en todos los términos de la diagonal de $\mathbf{D}(\omega)$ en el siguiente ejemplo.

Como problema test, se consideran las potencias totales suministradas por los electrodos en estimulación monopolar, estimulación phased-array (PA) y focalización óptima (OF) para la cóclea C1 y el electrodo 10. La corriente de entrada $i_{unit}(t)$ es el pulso repre-

sentado en la [figura 3.1](#), con una amplitud de 1 mA, anchura de fase de 25 μ s y anchura de hueco interfásico de 8 μ s.

Las potencias relativas $\frac{\bar{P}_{tot}}{\bar{P}}$ para MP, PA y OF son $\frac{\bar{P}_{tot}}{\bar{P}}|_{MP} = 1.477$, $\frac{\bar{P}_{tot}}{\bar{P}}|_{PA} = 2.526$ y $\frac{\bar{P}_{tot}}{\bar{P}}|_{OF} = 2.757$. Teniendo en cuenta estas relaciones y los valores de la función objetivo $P = \frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}$ de la [tabla 5.6](#) (electrodo 10), podemos calcular las potencias MP y OF respecto a la estimulación PA, incluyendo la doble capa. Estos resultados se muestran en la [tabla B.1](#), comparados con los valores de la función objetivo $\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}$.

Tabla B.1: Potencias relativas con respecto a la estimulación PA, al incluir el efecto de la doble capa ($\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}|_{tot}$) y sin incluirlo ($\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}$). Ejemplo para la cóclea C1 y el electrodo 10.

Relación de Potencias	MP	OF
$\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}} _{tot}$	0.159	3.275
$\frac{\bar{P}}{\bar{P}_{PA}}$	0.273	3.002

La [tabla B.1](#) indica que los coeficientes de potencia muestran poca variación al incluir la doble capa. Esto sugiere que los resultados derivados de una función objetivo que incorpore la doble capa no se desviarían significativamente de los obtenidos con la función $P(\alpha)$ propuesta en la [subsección 5.2.2](#).

Referencias

- [1] Aebischer, P., Meyer, S., Caversaccio, M., y Wimmer, W. (2021). Intraoperative Impedance-Based Estimation of Cochlear Implant Electrode Array Insertion Depth. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 68(2), 545-555. <https://doi.org/10.1109/tbme.2020.3006934>
- [2] Aschendorff, A., Briggs, R., Brademann, G., Helbig, S., Hornung, J., Lenarz, T., Marx, M., Ramos, Á., Stöver, T., Escudé, B., y James, C. J. (2017). Clinical investigation of the Nucleus Slim Modiolar Electrode. *Audiology and Neurotology*, 22(3), 169-179. <https://doi.org/10.1159/000480345>
- [3] Ashida, G., y Nogueira, W. (2018). Spike-Conducting Integrate-and-Fire Model. *eneuro*, 5(4), ENEURO.0112-18.2018. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0112-18.2018>
- [4] Astrom, M., Diczfalusy, E., Martens, H., y Wardell, K. (2015). Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(2), 664-672. <https://doi.org/10.1109/tbme.2014.2363494>
- [5] Bachmaier, R., Encke, J., Obando-Leitón, M., Hemmert, W., y Bai, S. (2019). Comparison of Multi-Compartment Cable Models of Human Auditory Nerve Fibers. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01173>
- [6] Balta, C., Ozturk, S., Kuncan, M., y Kandilli, I. (2020). Dynamic Centripetal Parameterization Method for B-Spline Curve Interpolation. *IEEE Access*, 8, 589-598. <https://doi.org/10.1109/access.2019.2961412>
- [7] Bouhlel, M. A., Hwang, J. T., Bartoli, N., Lafage, R., Morlier, J., y Martins, J. R. (2019). A Python surrogate modeling framework with derivatives. *Advances in Engineering Software*, 135, 102662. <https://doi.org/10.1016/j.advengsoft.2019.03.005>
- [8] Briaire, J. J., y Frijns, J. H. (2006). The consequences of neural degeneration regarding optimal cochlear implant position in scala tympani: A model approach. *Hearing Research*, 214(1-2), 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.015>

- [9] Briaire, J. J., y Frijns, J. H. (2005). Unraveling the electrically evoked compound action potential. *Hearing Research*, 205(1–2), 143-156. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.03.020>
- [10] Brockhoff, D., y Tušar, T. (2019). Benchmarking algorithms from the platypus framework on the biobjective bbob-biobj testbed. *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion*, 3242, 1905-1911. <https://doi.org/10.1145/3319619.3326896>
- [11] Bruce, I., White, M., Irlicht, L., O’Leary, S., Dynes, S., Javel, E., y Clark, G. (1999). A stochastic model of the electrically stimulated auditory nerve: single-pulse response. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(6), 617-629. <https://doi.org/10.1109/10.764938>
- [12] Callejón-Leblic, M. A., Lazo-Maestre, M., Fratter, A., Ropero-Romero, F., Sánchez-Gómez, S., y Reina-Tosina, J. (2024). A full-head model to investigate intra and extracochlear electric fields in cochlear implant stimulation. *Physics in Medicine and Biology*, 69(15), 155010. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad5c38>
- [13] Cantrell, D. R., Inayat, S., Taflove, A., Ruoff, R. S., y Troy, J. B. (2007). Incorporation of the electrode–electrolyte interface into finite-element models of metal microelectrodes. *Journal of Neural Engineering*, 5(1), 54-67. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/1/006>
- [14] Carbonaro, D., Lucchetti, A., Audenino, A. L., Gries, T., Vaughan, T. J., y Chiastra, C. (2023). Multi-objective design optimization of bioresorbable braided stents. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 242, 107781. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107781>
- [15] Ceresa, M., Mangado, N., Andrews, R. J., y González Ballester, M. Á. (2015). Computational Models for Predicting Outcomes of Neuroprosthesis Implantation: the Case of Cochlear Implants. *Molecular Neurobiology*, 52(2), 934-941. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9257-4>
- [16] Choi, C. T. M., y Wang, S. P. (2014). Modeling ECAP in Cochlear Implants Using the FEM and Equivalent Circuits. *IEEE Transactions on Magnetics*, 50(2), 49-52. <https://doi.org/10.1109/tmag.2013.2282640>
- [17] Chu, Y., Cao, Y., He, X., y Luo, M. (2011). Asymptotic boundary conditions with immersed finite elements for interface magnetostatic/electrostatic field problems with open boundary. *Computer Physics Communications*, 182(11), 2331-2338. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2011.06.014>
- [18] Clark, G. M., y Hallworth, R. J. (1976). A multiple-electrode array for a cochlear implant. *The Journal of Laryngology and Otology*, 90(7), 623-627. <https://doi.org/10.1017/s0022215100082529>

- [19] Coalson, R., y Kurnikova, M. (2005). Poisson–Nernst–Planck Theory Approach to the Calculation of Current Through Biological Ion Channels. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 4(1), 81-93. <https://doi.org/10.1109/tnb.2004.842495>
- [20] Coello, C., VanVeldhuizen, D., y Lamont, G. (2007). *Evolutionary Algorithms for Solving Multi-Objective Problems*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-36797-2>
- [21] Croghan, N., Krishnamoorthi, H., y Smith, Z. (2023). *Multiple sound source encoding in hearing prostheses* (US2023082528A1). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/070463566/publication/US2023082528A1?q=pn%3DUS2023082528A1>
- [22] Cureton, E. E. (1967). The Normal Approximation to the Signed-Rank Sampling Distribution When Zero Differences are Present. *Journal of the American Statistical Association*, 62(319), 1068-1069. <https://doi.org/10.1080/01621459.1967.10500917>
- [23] D’Alessandro, S., Handler, M., Saba, R., Garnham, C., y Baumgarten, D. (2022). Computer Simulation of the Electrical Stimulation of the Human Vestibular System: Effects of the Reactive Component of Impedance on Voltage Waveform and Nerve Selectivity. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 23(6), 815-833. <https://doi.org/10.1007/s10162-022-00868-w>
- [24] Dang, K. (2017, junio). *Electrical conduction models for cochlear implant stimulation* [Tesis doctoral, COMUE Université Côte d’Azur (2015 - 2019)] [tel-01562277]. <https://inria.hal.science/tel-01562277v2/file/2017AZUR4043.pdf>
- [25] Das, S., Mullick, S. S., y Suganthan, P. (2016). Recent advances in differential evolution – An updated survey. *Swarm and Evolutionary Computation*, 27, 1-30. <https://doi.org/10.1016/j.swevo.2016.01.004>
- [26] de Vos, J. J., Biesheuvel, J. D., Briaire, J. J., Boot, P. S., van Gendt, M. J., Dekkers, O. M., Fiocco, M., y Frijns, J. H. M. (2018). Use of Electrically Evoked Compound Action Potentials for Cochlear Implant Fitting: A Systematic Review. *Ear and Hearing*, 39(3), 401-411. <https://doi.org/10.1097/aud.0000000000000495>
- [27] Deb, K. (2023). An Interview with Kalyanmoy Deb 2022 ACM Fellow. *ACM SIGEVOlution*, 16(1), 1-6. <https://doi.org/10.1145/3594261.3594262>
- [28] Deb, K. (2004). *Multi-objective optimization using evolutionary algorithms* (Repr.). Wiley.
- [29] Deb, K., Bandaru, S., Greiner, D., Gaspar-Cunha, A., y Tutum, C. C. (2014). An integrated approach to automated innovization for discovering useful design principles: Case studies from engineering. *Applied Soft Computing*, 15, 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2013.10.011>

- [30] Devore, J. L. (2016). *Probability and statistics for engineering and the sciences* (Ninth edition) [Includes bibliographical references and index]. Cengage Learning.
- [31] Dokos, S. (2017). *Modelling Organs, Tissues, Cells and Devices*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54801-7>
- [32] Dorman, M., Dankowski, K., McCandless, G., y Smith, L. (1989). Consonant Recognition as a Function of the Number of Channels of Stimulation by Patients Who Use the Symbion Cochlear Implant. *Ear and Hearing*, 10(5), 288-291. <https://doi.org/10.1097/00003446-198910000-00003>
- [33] Emmerich, M. T. M., y Deutz, A. H. (2018). A tutorial on multiobjective optimization: fundamentals and evolutionary methods. *Natural Computing*, 17(3), 585-609. <https://doi.org/10.1007/s11047-018-9685-y>
- [34] Ermentrout, G. B., y Terman, D. H. (2010). *Mathematical Foundations of Neuroscience*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87708-2>
- [35] Fishman, K. E., Shannon, R. V., y Slattery, W. H. (1997). Speech Recognition as a Function of the Number of Electrodes Used in the SPEAK Cochlear Implant Speech Processor. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 40(5), 1201-1215. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4005.1201>
- [36] Franks, W., Schenker, I., Schmutz, P., y Hierlemann, A. (2005). Impedance Characterization and Modeling of Electrodes for Biomedical Applications. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(7), 1295-1302. <https://doi.org/10.1109/tbme.2005.847523>
- [37] Frijns, J. H., Dekker, D. M., y Briaire, J. J. (2011). Neural excitation patterns induced by phased-array stimulation in the implanted human cochlea. *Acta Otolaryngologica*, 131(4), 362-370. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.541939>
- [38] García, S., y Herrera, F. (2008). An Extension on “Statistical Comparisons of Classifiers over Multiple Data Sets” for all Pairwise Comparisons. *Journal of Machine Learning Research*, 9(89), 2677-2694. <http://jmlr.org/papers/v9/garcia08a.html>
- [39] George, S. S., Wise, A. K., Shivdasani, M. N., Shepherd, R. K., y Fallon, J. B. (2014). Evaluation of focused multipolar stimulation for cochlear implants in acutely deafened cats. *Journal of Neural Engineering*, 11(6), 065003. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/6/065003>
- [40] Ghanaei, A., Firoozabadi, S. M. P., y Sadjedi, H. (2021). A Fast Approximate Method for Predicting the Behavior of Auditory Nerve Fibers and the Evoked Compound Action Potential (ECAP) Signal. *Journal of Medical Signals and Sensors*, 11(3), 169-176. https://doi.org/10.4103/jmss.jmss_28_20
- [41] Gong, C., Nan, Y., Pang, L. M., Zhang, Q., e Ishibuchi, H. (2023). Effects of Including Optimal Solutions into Initial Population on Evolutionary Multiobjective

- Optimization. *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, 661-669. <https://doi.org/10.1145/3583131.3590515>
- [42] González, F., Greiner, D., Mena, V., Souto, R. M., Santana, J. J., y Aznárez, J. J. (2019). Fitting procedure based on Differential Evolution to evaluate impedance parameters of metal-coating systems. *Engineering Computations*, 36(9), 2960-2982. <https://doi.org/10.1108/ec-11-2018-0513>
- [43] Gratkowski, S. (2016). General Closed-Form Asymptotic Boundary Conditions for Finite Element Analysis of Exterior Electrical Field Problems. *Przegląd Elektrotechniczny*, 1(5), 15-18. <https://doi.org/10.15199/48.2016.05.04>
- [44] Greenwood, D. D. (1990). A cochlear frequency-position function for several species—29 years later. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 87(6), 2592-2605. <https://doi.org/10.1121/1.399052>
- [45] Greiner, D., y Cacereño, A. (2024). Enhancing the maintenance strategy and cost in systems with surrogate assisted multiobjective evolutionary algorithms. *Developments in the Built Environment*, 19, 100478. <https://doi.org/10.1016/j.dibe.2024.100478>
- [46] Greiner, D., Emperador, J. M., y Winter, G. (2004). Single and multiobjective frame optimization by evolutionary algorithms and the auto-adaptive rebirth operator. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 193(33-35), 3711-3743. <https://doi.org/10.1016/j.cma.2004.02.001>
- [47] Greiner, D., Gaspar-Cunha, A., Hernandez-Sosa, D., Minisci, E., y Zamuda, A. (2022, marzo). *Evolutionary Algorithms in Engineering Design Optimization*. MD-PI. <https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-2715-4>
- [48] Greiner, D., Periaux, J., Emperador, J. M., Galván, B., y Winter, G. (2017). Game Theory Based Evolutionary Algorithms: A Review with Nash Applications in Structural Engineering Optimization Problems. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 24(4), 703-750. <https://doi.org/10.1007/s11831-016-9187-y>
- [49] Greiner, D., Periaux, J., Quagliarella, D., Magalhaes-Mendes, J., y Galván, B. (2018). Evolutionary Algorithms and Metaheuristics: Applications in Engineering Design and Optimization. *Mathematical Problems in Engineering*, 2018, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2018/2793762>
- [50] Hadka, D. (2024). Platypus: A Framework for Evolutionary Computing in Python (Version 1.4.1) [Computer software]. Retrieved%20from%20<https://github.com/Project-Platypus/Platypus>
- [51] Hanekom, T., y Hanekom, J. J. (2016). Three-dimensional models of cochlear implants: A review of their development and how they could support management and maintenance of cochlear implant performance. *Network: Computation in Neural Systems*, 27(2-3), 67-106. <https://doi.org/10.3109/0954898x.2016.1171411>

- [52] Haus, H. A., y Melcher, J. R. (1989). *Electromagnetic fields and energy*. Prentice Hall.
- [53] He, S., Teagle, H. F. B., y Buchman, C. A. (2017). The Electrically Evoked Compound Action Potential: From Laboratory to Clinic. *Frontiers in Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00339>
- [54] Henkin, Y., Kaplan-Neeman, R., Muchnik, C., Kronenberg, J., e Hildesheimer, M. (2003). Changes over time in electrical stimulation levels and electrode impedance values in children using the Nucleus 24M cochlear implant. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 67(8), 873-880. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(03\)00131-9](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(03)00131-9)
- [55] Hernández Gil, M., Ramos-de-Miguel, Á., Greiner Sánchez, D., Benítez Díaz, D., y Escobar Sánchez, J. M. (2024, enero). *Sistema de optimización personalizada de estimulación multipolar en prótesis de estimulación nerviosa* (EP24382066.9) [En trámite].
- [56] Hernández-Gil, M., Ramos-de-Miguel, Á., Greiner, D., Benítez, D., Ramos-Macías, Á., y Escobar, J. M. (2025). A computational model for multiobjective optimization of multipolar stimulation in cochlear implants: an enhanced focusing approach [Accepted]. *Expert Systems With Applications*, 0(0), 30.
- [57] Hodgkin, A. L., y Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500-544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- [58] Holmes, A. E., Kemker, F. J., y Merwin, G. E. (1987). The effects of varying the number of cochlear implant electrodes on speech perception. *The American Journal of Otology*, 8(3), 240-246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3631227/>
- [59] Holt, G. R. (1998). *A critical reexamination of some assumptions and implications of cable theory in neurobiology* [Tesis doctoral, California Institute of Technology]. California Institute of Technology. <https://doi.org/10.7907/HPPC-S237>
- [60] Holt, G. R., y Koch, C. (1999). Electrical Interactions via the Extracellular Potential Near Cell Bodies. *Journal of Computational Neuroscience*, 6(2), 169-184. <https://doi.org/10.1023/a:1008832702585>
- [61] Jiang, C., de Rijk, S. R., Malliaras, G. G., y Bance, M. L. (2020). Electrochemical impedance spectroscopy of human cochleas for modeling cochlear implant electrical stimulus spread. *APL Materials*, 8(9), 091102. <https://doi.org/10.1063/5.0012514>
- [62] Jin, R., Chen, W., y Sudjianto, A. (2005). An efficient algorithm for constructing optimal design of computer experiments. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 134(1), 268-287. <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2004.02.014>

- [63] Jolly, C., Spelman, F., y Clopton, B. (1996). Quadrupolar stimulation for cochlear prostheses: modeling and experimental data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(8), 857-865. <https://doi.org/10.1109/10.508549>
- [64] Joucla, S., Glière, A., e Yvert, B. (2014). Current approaches to model extracellular electrical neural microstimulation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00013>
- [65] Joucla, S., e Yvert, B. (2009). Improved Focalization of Electrical Microstimulation Using Microelectrode Arrays: A Modeling Study (H. D. Mansvelder, Ed.). *PLoS ONE*, 4(3), e4828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004828>
- [66] Joucla, S., e Yvert, B. (2012). Modeling extracellular electrical neural stimulation: From basic understanding to MEA-based applications. *Journal of Physiology-Paris*, 106(3-4), 146-158. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.10.003>
- [67] Kalkman, R. K., Briaire, J. J., Dekker, D. M., y Frijns, J. H. (2014). Place pitch versus electrode location in a realistic computational model of the implanted human cochlea. *Hearing Research*, 315, 10-24. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.06.003>
- [68] Kalkman, R. K., Briaire, J. J., y Frijns, J. H. M. (2016). Stimulation strategies and electrode design in computational models of the electrically stimulated cochlea: An overview of existing literature. *Network: Computation in Neural Systems*, 27(2-3), 107-134. <https://doi.org/10.3109/0954898x.2016.1171412>
- [69] Kalkman, R. K., Briaire, J. J., y Frijns, J. H. (2015). Current focussing in cochlear implants: An analysis of neural recruitment in a computational model. *Hearing Research*, 322, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.12.004>
- [70] Kikidis, D., y Bibas, A. (2014). A Clinically Oriented Introduction and Review on Finite Element Models of the Human Cochlea. *BioMed Research International*, 2014, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/975070>
- [71] Kingma, D. P., y Ba, J. (2017). Adam: A Method for Stochastic Optimization. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.1412.6980>
- [72] Lee, E. (1989). Choosing nodes in parametric curve interpolation. *Computer-Aided Design*, 21(6), 363-370. [https://doi.org/10.1016/0010-4485\(89\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0010-4485(89)90003-1)
- [73] Liu, Z. (2023, diciembre). *Patient-specific modeling of cochlear implants* [Tesis doctoral, Vanderbilt University Graduate School]. <https://ir.vanderbilt.edu/items/b81ba8b3-de48-4c0e-900a-f21e1bd4247c>
- [74] Mahnam, A., Hashemi, S. M. R., y Grill, W. M. (2008). Computational evaluation of methods for measuring the spatial extent of neural activation. *Journal of Neuroscience Methods*, 173(1), 153-164. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.05.019>

- [75] Malherbe, T. K., Hanekom, T., y Hanekom, J. J. (2015). Constructing a three-dimensional electrical model of a living cochlear implant user's cochlea. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 32(7), e02751. <https://doi.org/10.1002/cnm.2751>
- [76] Malherbe, T., Hanekom, T., y Hanekom, J. (2015). The effect of the resistive properties of bone on neural excitation and electric fields in cochlear implant models. *Hearing Research*, 327, 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.06.003>
- [77] Mangado, N., Ceresa, M., Benav, H., Mistrik, P., Piella, G., y González Ballester, M. Á. (2017). Towards a Complete In Silico Assessment of the Outcome of Cochlear Implantation Surgery. *Molecular Neurobiology*, 55(1), 173-186. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0731-z>
- [78] Mangado, N., Ceresa, M., Duchateau, N., Kjer, H. M., Vera, S., Dejea Velardo, H., Mistrik, P., Paulsen, R. R., Fagertun, J., Noailly, J., Piella, G., y González Ballester, M. Á. (2015). Automatic Model Generation Framework for Computational Simulation of Cochlear Implantation. *Annals of Biomedical Engineering*, 44(8), 2453-2463. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1541-y>
- [79] Mangado, N., Piella, G., Noailly, J., Pons-Prats, J., y Ballester González, M. Á. (2016). Analysis of Uncertainty and Variability in Finite Element Computational Models for Biomedical Engineering: Characterization and Propagation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00085>
- [80] Mangado, N., Pons-Prats, J., Coma, M., Mistrik, P., Piella, G., Ceresa, M., y González Ballester, M. Á. (2018). Computational Evaluation of Cochlear Implant Surgery Outcomes Accounting for Uncertainty and Parameter Variability. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00498>
- [81] Marianelli, P., Capogrosso, M., Luciani, L. B., Panarese, A., y Micera, S. (2015). A Computational Framework for Electrical Stimulation of Vestibular Nerve. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 23(5), 897-909. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2015.2407861>
- [82] Martins, K. V. C., Goffi-Gomez, M. V. S., Tsuji, R. K., y Bento, R. F. (2021). Do the minimum and maximum comfortable stimulation levels influence the cortical potential latencies or the speech recognition in adult cochlear implant users? *Hearing Research*, 404, 108206. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108206>
- [83] McAdams, E. T., y Jossinet, J. (1992). A physical interpretation of Schwan's limit current of linearity. *Annals of Biomedical Engineering*, 20(3), 307-319. <https://doi.org/10.1007/bf02368533>
- [84] McKay, M. D., Beckman, R. J., y Conover, W. J. (1979). Comparison of Three Methods for Selecting Values of Input Variables in the Analysis of Output

- from a Computer Code. *Technometrics*, 21(2), 239-245. <https://doi.org/10.1080/00401706.1979.10489755>
- [85] Mens, L. H. M., y Berenstein, C. K. (2005). Speech Perception with Mono- and Quadropolar Electrode Configurations: A Crossover Study. *Otology and Neurotology*, 26(5), 957-964. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185060.74339.9d>
- [86] Mesnildrey, Q., Macherey, O., Herzog, P., y Venail, F. (2019). Impedance measures for a better understanding of the electrical stimulation of the inner ear. *Journal of Neural Engineering*, 16(1), 016023. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaecff>
- [87] Møller, A. R., Colletti, V., y Fiorino, F. G. (1994). Neural conduction velocity of the human auditory nerve: bipolar recordings from the exposed intracranial portion of the eighth nerve during vestibular nerve section. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 92(4), 316-320. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90099-x](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90099-x)
- [88] Nogueira, W., Schurzig, D., Büchner, A., Penninger, R. T., y Würfel, W. (2016). Validation of a Cochlear Implant Patient-Specific Model of the Voltage Distribution in a Clinical Setting. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00084>
- [89] Nowak, L. G., y Bullier, J. (1996). Spread of stimulating current in the cortical grey matter of rat visual cortex studied on a new in vitro slice preparation. *Journal of Neuroscience Methods*, 67(2), 237-248. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(96\)00065-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(96)00065-9)
- [90] Osaba, E., Villar-Rodriguez, E., Del Ser, J., Nebro, A. J., Molina, D., LaTorre, A., Suganthan, P. N., Coello Coello, C. A., y Herrera, F. (2021). A Tutorial On the design, experimentation and application of metaheuristic algorithms to real-World optimization problems. *Swarm and Evolutionary Computation*, 64, 100888. <https://doi.org/10.1016/j.swevo.2021.100888>
- [91] Padilla, M., y Landsberger, D. M. (2016). Reduction in spread of excitation from current focusing at multiple cochlear locations in cochlear implant users. *Hearing Research*, 333, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.01.002>
- [92] Parasuram, H., Nair, B., D'Ángelo, E., Hines, M., Naldi, G., y Diwakar, S. (2016). Computational Modeling of Single Neuron Extracellular Electric Potentials and Network Local Field Potentials using LFPsim. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00065>
- [93] Passing, H., y Bablok, W. (1983). A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 21(11), 709-720. <https://doi.org/10.1515/cclm.1983.21.11.709>

- [94] Pods, J. (2017). A comparison of computational models for the extracellular potential of neurons (R. Maex, Ed.). *Journal of Integrative Neuroscience*, 16(1), 19-32. <https://doi.org/10.3233/jin-170009>
- [95] Pods, J., Schönke, J., y Bastian, P. (2013). Electrodifusion Models of Neurons and Extracellular Space Using the Poisson-Nernst-Planck Equations—Numerical Simulation of the Intra– and Extracellular Potential for an Axon Model. *Biophysical Journal*, 105(1), 242-254. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.05.041>
- [96] Pods, J. J. (2014). *Electrodifusion Models of Axon and Extracellular Space Using the Poisson-Nernst-Planck Equations* [Tesis doctoral, Heidelberg University Library].
- [97] Potrusil, T., Heshmat, A., Sajedi, S., Wenger, C., Chacko, L. J., Glueckert, R., Schrott-Fischer, A., y Rattay, F. (2020). Finite element analysis and three-dimensional reconstruction of tonotopically aligned human auditory fiber pathways: A computational environment for modeling electrical stimulation by a cochlear implant based on micro-CT. *Hearing Research*, 393, 108001. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108001>
- [98] Pratt, J. W. (1959). Remarks on Zeros and Ties in the Wilcoxon Signed Rank Procedures. *Journal of the American Statistical Association*, 54(287), 655-667. <https://doi.org/10.1080/01621459.1959.10501526>
- [99] Price, K., Storn, R. M., y Lampinen, J. A. (2006, noviembre). *Differential Evolution: A Practical Approach to Global Optimization* (2005.^a ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/3-540-31306-0>
- [100] Price, K. V. (2013). Differential Evolution. En *Handbook of Optimization* (pp. 187-214). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30504-7_8
- [101] Prochazka, A. (2017). Neurophysiology and neural engineering: a review. *Journal of Neurophysiology*, 118(2), 1292-1309. <https://doi.org/10.1152/jn.00149.2017>
- [102] Ramos-de-Miguel, Á., Durmo, I., Falcón González, J. C., Borkoski Barreiro, S., y Ramos Macías, Á. (2019). Evaluation of Intracochlear Position of a Slim Modiolar Electrode Array, by Using Different Radiological Analyses. *Otology and Neurotology*, 40(5S), S10-S17. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002213>
- [103] Ramos-de-Miguel, Á., Escobar, J. M., Greiner, D., y Ramos Macías, Á. (2018). A multiobjective optimization procedure for the electrode design of cochlear implants. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 34(8). <https://doi.org/10.1002/cnm.2992>
- [104] Ramos-de-Miguel, Á., Escobar Sánchez, J. M., Greiner, D., Benítez, D., Rodríguez, E., Oliver, A., Hernández, M. J., y Ramos Macías, Á. (2022). A phenomenological computational model of the evoked action potential fitted to human

- cochlear implant responses (W. Nogueira, Ed.). *PLOS Computational Biology*, 18(5), e1010134. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010134>
- [105] Ramos-de-Miguel, Á., Ramos-Macías, Á., Artiles, J. V., y Zaballos, M. T. P. (2016). The Effect of Reference Electrode Position in Cochlear Implants. *The Journal of International Advanced Otology*, 11(3), 222-228. <https://doi.org/10.5152/iao.2015.1746>
- [106] Rattay, F., y Danner, S. M. (2014). Peak I of the human auditory brainstem response results from the somatic regions of type I spiral ganglion cells: Evidence from computer modeling. *Hearing Research*, 315, 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.07.001>
- [107] Rattay, F., Potrusil, T., Wenger, C., Wise, A. K., Glueckert, R., y Schrott-Fischer, A. (2013). Impact of Morphometry, Myelination and Synaptic Current Strength on Spike Conduction in Human and Cat Spiral Ganglion Neurons (G. Cymbalyuk, Ed.). *PLoS ONE*, 8(11), e79256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079256>
- [108] Reina, D. G., Córdoba, A. T., y del Nozal, A. R. (2020, agosto). *Algoritmos Genéticos con Python: Un Enfoque Práctico para Resolver Problemas de Ingeniería* (1st ed.). Marcombo, S.A.
- [109] Richardot, A., y McAdams, E. (2002). Harmonic analysis of low-frequency bioelectrode behavior. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(6), 604-612. <https://doi.org/10.1109/tmi.2002.800576>
- [110] Rotem, A., y Moses, E. (2008). Magnetic Stimulation of One-Dimensional Neuronal Cultures. *Biophysical Journal*, 94(12), 5065-5078. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.125708>
- [111] Ruan, X., Li, K., Derbel, B., y Liefoghe, A. (2020). Surrogate assisted evolutionary algorithm for medium scale multi-objective optimisation problems. *Proceedings of the 2020 Genetic and Evolutionary Computation Conference*, 560-568. <https://doi.org/10.1145/3377930.3390191>
- [112] Saba, R. (2012, marzo). *Cochlear implant modelling: stimulation and power consumption* [Doctoral Thesis]. University of Southampton, Inst. Sound y Vibration Research. <http://eprints.soton.ac.uk/id/eprint/348818>
- [113] Saba, R., Elliott, S. J., y Wang, S. (2014). Modelling the effects of cochlear implant current focusing. *Cochlear Implants International*, 15(6), 318-326. <https://doi.org/10.1179/1754762814y.0000000081>
- [114] Shannon, R. V. (1990). Forward masking in patients with cochlear implants. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 88(2), 741-744. <https://doi.org/10.1121/1.399777>

- [115] Shepherd, R. K., y McCreery, D. B. (2006). Basis of Electrical Stimulation of the Cochlea and the Cochlear Nucleus. En *Cochlear and Brainstem Implants* (pp. 186-205). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000094652>
- [116] Storn, R., y Price, K. (1997). Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Journal of Global Optimization*, 11(4), 341-359. <https://doi.org/10.1023/a:1008202821328>
- [117] Tang, Q., Benítez, R., y Zeng, F.-G. (2011). Spatial channel interactions in cochlear implants. *Journal of Neural Engineering*, 8(4), 046029. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/4/046029>
- [118] Tang, Y., Zhang, X., Hua, C., Li, L., y Yang, Y. (2012). Parameter identification of commensurate fractional-order chaotic system via differential evolution. *Physics Letters A*, 376(4), 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2011.12.008>
- [119] Tehovnik, E. J., Toliás, A. S., Sultan, F., Slocum, W. M., y Logothetis, N. K. (2006). Direct and Indirect Activation of Cortical Neurons by Electrical Microstimulation. *Journal of Neurophysiology*, 96(2), 512-521. <https://doi.org/10.1152/jn.00126.2006>
- [120] Toledo, R., Aznárez, J., Greiner, D., y Maeso, O. (2017). A methodology for the multi-objective shape optimization of thin noise barriers. *Applied Mathematical Modelling*, 50, 656-675. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2017.06.020>
- [121] van Gendt, M., Briaire, J., y Frijns, J. (2019). Effect of neural adaptation and degeneration on pulse-train ECAPs: A model study. *Hearing Research*, 377, 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.03.013>
- [122] van den Honert, C., y Kelsall, D. C. (2007). Focused intracochlear electric stimulation with phased array channels. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 121(6), 3703. <https://doi.org/10.1121/1.2722047>
- [123] Vanpoucke, F., Zarowski, A., y Peeters, S. (2004). Identification of the Impedance Model of an Implanted Cochlear Prosthesis From Intracochlear Potential Measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(12), 2174-2183. <https://doi.org/10.1109/tbme.2004.836518>
- [124] Viana, F. A. C. (2015). A Tutorial on Latin Hypercube Design of Experiments: A Tutorial on Latin Hypercube Design of Experiments. *Quality and Reliability Engineering International*, 32(5), 1975-1985. <https://doi.org/10.1002/qre.1924>
- [125] Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burovski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., ... y Vázquez-Baeza, Y. (2020). SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nature Methods*, 17(3), 261-272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>

- [126] Westen, A., Dekker, D., Briaire, J., y Frijns, J. (2011). Stimulus level effects on neural excitation and eCAP amplitude. *Hearing Research*, 280(1–2), 166-176. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.05.014>
- [127] Whiten, D. M. (2007, agosto). *Electro-anatomical models of the cochlear implant* [Tesis doctoral, Harvard University – MIT Division of Health Sciences y Technology.]. <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/38518>
- [128] Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 80. <https://doi.org/10.2307/3001968>
- [129] Wu, C.-C., y Luo, X. (2015). Excitation Patterns of Standard and Steered Partial Tripolar Stimuli in Cochlear Implants. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 17(2), 145-158. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0549-1>
- [130] Xu, Y., Luo, C., y You, Z. (2018). Optimization of cochlear implant stimulation resolution using an intracochlear electric potential model. *Computers in Biology and Medicine*, 94, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.12.016>
- [131] Zhang, T., Dorman, M. F., Gifford, R., y Moore, B. C. J. (2014). Cochlear Dead Regions Constrain the Benefit of Combining Acoustic Stimulation With Electric Stimulation. *Ear and Hearing*, 35(4), 410-417. <https://doi.org/10.1097/aud.0000000000000032>
- [132] Zhu, C., Byrd, R. H., Lu, P., y Nocedal, J. (1997). Algorithm 778: L-BFGS-B: Fortran subroutines for large-scale bound-constrained optimization. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 23(4), 550-560. <https://doi.org/10.1145/279232.279236>
- [133] Zitzler, E., Thiele, L., Laumanns, M., Fonseca, C., y da Fonseca, V. (2003). Performance assessment of multiobjective optimizers: an analysis and review. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 7(2), 117-132. <https://doi.org/10.1109/tevc.2003.810758>



ULPGC
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria

Escuela de
Doctorado