



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **ORTIZ DEL CASTILLO, MIGUEL**
D.N.I./PASAPORTE: ****3809S

PROGRAMA DE DOCTORADO: **441-ELECTRÓNICA: SISTEMAS ELECTRÓNICOS AVANZADOS, SISTEMAS INTELIGENTES**

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **ELECTRÓNICA**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 20/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **LUCIANO BOQUETE VAZQUEZ // EVA MARIA SANCHEZ MORLA.**

Sobre el siguiente tema: *ANÁLISIS AVANZADO DE REGISTROS DE ELECTRORETINOGRAFÍA MULTIFOCAL APLICADO AL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 20 de 6 de 19...

EL PRESIDENTE

Fdo.: ELENA LOPEZ GUILLEN

EL SECRETARIO

Fdo.: ELENA GARCIA MARTIN

EL VOCAL

Fdo.: EMILIO GONZALEZ GARCIA

Con fecha 24 de junio de 2019, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: ORTIZ DEL CASTILLO, MIGUEL

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **ORTIZ DEL CASTILLO, MIGUEL**, el día 20 de junio de 2019, titulada, **ANÁLISIS AVANZADO DE REGISTROS DE ELECTORRETINOGRAFÍA MULTIFOCAL APLICADO AL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"


Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: ORTIZ DEL CASTILLO, MIGUEL

Secretario del Tribunal: ELENA GARCIA MARTIN

Directores de Tesis: LUCIANO BOQUETE VAZQUEZ // EVA MARIA SANCHEZ MORLA

Código Seguro De Verificación:	Mf0pgBEDYmNGUmQbJApcyA==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mala - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
Observaciones		Página	7/14	
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/Mf0pgBEDYmNGUmQbJApcyA==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Electrónica:
Sistemas Electrónicos Avanzados. Sistemas Inteligentes

**ANÁLISIS AVANZADO DE REGISTROS DE
ELECTRORRETINOGRAFÍA MULTIFOCAL APLICADO AL
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Tesis Doctoral presentada por:

Miguel Ortiz del Castillo

Directores:

Dr. Luciano Boquete Vázquez

Dra. Eva María Sánchez Morla

Alcalá de Henares, 2019



Dr. D. Luciano Boquete Vázquez, C. U. de Tecnología Electrónica de la UAH.

Dra. D.^a Eva María Sánchez Morla, Prof.^a Asociada de la Universidad Complutense de Madrid.

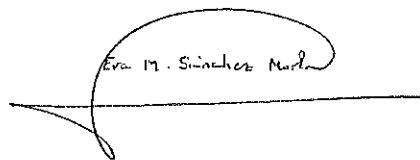
HACEN CONSTAR:

Que la Tesis Doctoral titulada "**Análisis avanzado de registros de electroretinografía multifocal aplicado al diagnóstico de esclerosis múltiple**", presentada por **D. Miguel Ortiz del Castillo** y realizada bajo nuestra dirección reúne los méritos de calidad y originalidad para optar al Grado de Doctor.

Alcalá de Henares, 22 de abril de 2019



Fdo.: Luciano Boquete Vázquez

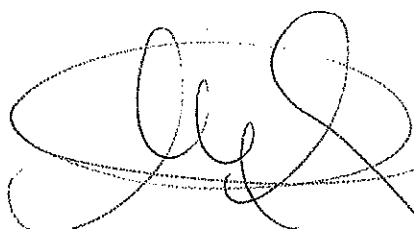


Fdo.: Eva María Sánchez Morla

D. Miguel González Herráez, coordinador del Programa de Doctorado
"ELECTRÓNICA: Sistemas Electrónicos Avanzados. Sistemas Inteligentes",

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada "**Análisis avanzado de registros de electrorretinografía multifocal aplicado al diagnóstico de esclerosis múltiple**", presentada por **D. Miguel Ortiz del Castillo**, bajo la dirección de los Dres. D. Luciano Boquete Vázquez y Dña. Eva María Sánchez Morla, cumple con todos los requisitos científicos y metodológicos para ser defendida ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, según lo indicado por la Comisión Académica de Doctorado.

Alcalá de Henares, 22 de abril de 2019



Fdo. Dr. D. Miguel González Herráez

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, adquirida, crónica, que impide el funcionamiento normal de la sustancia blanca del sistema nervioso central. En un gran número de casos, la vía visual se ve afectada durante el curso de la EM, e incluso en fases previas a la enfermedad. Por este motivo, es pertinente el estudio de la estructura y función de la vía visual en el diagnóstico.

La técnica electrofisiológica de electroretinografía multifocal (mfERG) permite obtener la respuesta retiniana en un número elevado de zonas de la retina. Muy pocos trabajos previos investigan la capacidad discriminante del análisis de las señales de mfERG para el diagnóstico de EM, todos ellos utilizan el análisis clásico de amplitudes y latencias y, los resultados obtenidos en estos estudios no son concluyentes.

El objetivo de la presente tesis ha sido explorar la capacidad de la electroretinografía multifocal para la investigación y el diagnóstico clínico de esclerosis múltiple, utilizando algoritmos avanzados de análisis de señal.

Se ha utilizado una base de datos de registros mfERG de dos grupos de sujetos: 6 controles (M:H=3:3) y 10 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, sin historial de neuritis óptica (M:H=7:3) obtenidos mediante el equipo Reti-Port/scan 21 de Roland.

Las señales de mfERG han sido analizadas mediante diversas técnicas matemáticas hasta ahora no aplicadas en este campo clínico, con el objetivo de facilitar nuevos biomarcadores para la detección de EM. Estas técnicas son el análisis espectral singular, la representación dispersa de una señal y la descomposición empírica en modos. Además se propone el empleo de redes neuronales, la utilización de la función de correlación como característica discriminante y la realización de un análisis topográfico más detallado para mejorar su aplicabilidad. La capacidad discriminante de los métodos propuestos ha sido evaluada mediante el área bajo la curva ROC: AUC.

Mediante el análisis de los marcadores de amplitudes y latencias, se obtienen valores de media de AUC inferiores a 0,6158, mientras que tras el empleo de las técnicas matemáticas descritas, se consigue mejorar en gran medida la capacidad de discriminación: redes neuronales, AUC de 0,7650; análisis espectral singular, AUC de 0,8348; representación dispersa, AUC de 0,7515; descomposición empírica en modos, AUC de 0,8726; y análisis topográfico, AUC de 0,8854.

En todos los métodos de análisis de los registros de mfERG propuestos los valores de discriminación entre controles y pacientes son superiores a los conseguidos con la técnica tradicional de análisis de amplitud y latencias. Dichos resultados sugieren que el análisis de los registros mfERG sería aplicable para el diagnóstico de esclerosis múltiple en sus fases iniciales.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, electroretinografía multifocal, análisis espectral singular, representación dispersa, descomposición empírica en modos.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, acquired, chronic disease that perturb the normal functioning of the white matter of the central nervous system. In a large number of cases, the visual pathway is affected during the course of MS, and even in phases prior to the disease; for this reason, the study of the visual pathway in the diagnosis is pertinent.

Electrophysiological tests provide information about the functioning of the visual pathway. Among the available tests, the multifocal electroretinogram (mfERG) is a technique that allows obtaining objective and qualitative measurements of the functioning of the retina through different types of visual stimuli with a high topographic resolution. However, the number of studies concerning changes in the retina due to MS is quite limited and all of them used the classical analysis of amplitudes and latencies. The results in these studies are inconclusive.

The purpose of this thesis has been to explore the capability of multifocal electroretinography for research and clinical diagnosis in patients of Multiple Sclerosis, using advanced algorithms of signal analysis.

MfERG registers from 6 controls (F:M=3:3) and 10 MS patients without history of optic neuritis (F:M=7:3) were examined. This registers were obtained by Reti-Port/scan 21 device.

In this thesis, the signals coming from mfERG records have been studied using various mathematical techniques that had not yet been applied in this clinical field, in order to facilitate new biomarkers for the detection of MS. These techniques are the singular spectral analysis, the sparse representation and the empirical mode decomposition. With each of them, it is possible to perform a detailed analysis of the characteristics of the mfERG signals, allowing a better characterization of the retinal response to then classify them as healthy or MS. It also proposes the use of neural networks, the use of the correlation function like classification criteria or the performance of a more detailed topographic analysis to improve its applicability. The discrimination capacity of the proposed methods has been evaluated by the area under the ROC curve: AUC.

Through the analysis of the markers of amplitudes and latencies, mean values of AUC are lower than 0.6158. On the other hand after the use of the mathematical techniques described, the discrimination capacity is greatly improved: neural networks, AUC of 0.7650; singular spectral analysis, AUC of 0.8348; sparse representation, AUC of 0.7515; empirical mode decomposition, AUC of 0.8726; and topographic analysis, AUC of 0.8854.

In all the proposed methods of analysis of the mfERG registers, the values of discrimination between controls and patients are higher than those obtained with the traditional technique of amplitude and latency analysis. These results suggest that the analysis of mfERG records would be applicable for the diagnosis of multiple sclerosis in its initial phases.

Keywords: Multiple sclerosis, multifocal electroretinography, singular spectral analysis, sparse representation, empirical mode decomposition.

Agradecimientos

A Luciano Boquete, por todo su apoyo y por la confianza depositada en mí a lo largo de todos estos años. Sin sus ideas, orientación y dedicación este proyecto no habría sido posible.

A Eva María Sánchez, por aceptar codirigirme la tesis y por su soporte en los aspectos clínicos.

A todas las personas que componen el grupo de investigación (Grupo de Ingeniería Biomédica, Departamento de Electrónica, UAH), en especial a Luis de Santiago por su trabajo, sus ideas y la ayuda prestada.

Al proyecto de investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades: “Investigación de la técnica de potenciales evocados visuales multifocales. Aplicación en estudios de evolución de esclerosis múltiple y evaluación de medicamentos.” (Ref. DPI2017-88438-R).

Al proyecto de investigación del Instituto de Salud Carlos III: “Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS). Enfermedades oculares: prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente degenerativa y crónica: OFTARED.” (Ref. RD16/0008/0020).

A la Dra. Elena García Martín y al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza por facilitar las bases de datos utilizadas en esta tesis.

Finalmente quiero agradecer a mi familia y amigos su paciencia y apoyo prestados a lo largo de todos estos años.

Índice

RESUMEN.....	I
ABSTRACT	III
AGRADECIMIENTOS	V
ÍNDICE.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIX
SIGLAS.....	XXI
1 INTRODUCCIÓN.	3
1.1 VISIÓN GENERAL.....	3
1.2 CONTENIDO DE LA TESIS.	5
1.3 PUBLICACIONES.....	6
2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	3
2.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	3
2.1.1 <i>Diagnóstico</i>	4
2.1.2 <i>Comienzo de la enfermedad</i>	5
2.1.3 <i>Desmielinización</i>	6
2.1.4 <i>Neuritis óptica</i>	8
2.1.5 <i>Esclerosis múltiple diagnosticada</i>	10
2.1.6 <i>Escala EDSS</i>	13
2.2 AFECCIÓN DE LA VÍA VISUAL EN EM.....	14
2.3 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO.....	15
3 SISTEMA VISUAL HUMANO.....	19
3.1 INTRODUCCIÓN AL CAPÍTULO.....	19
3.2 ESTRUCTURA DEL OJO HUMANO.	19
3.2.1 <i>Segmento anterior</i>	21
3.2.2 <i>Segmento posterior</i>	22
3.3 VÍAS VISUALES.....	23
3.4 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL.	25

3.5	CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO.....	27
4	ELECTROFISIOLOGÍA OCULAR.....	31
4.1	PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS OCULARES.....	31
4.2	INTRODUCCIÓN A LA ELECTRORETINOGRAFÍA.....	31
4.2.1	<i>Electrorretinograma de campo completo (ffERG)</i>	32
4.2.2	<i>Electrorretinograma de patrón (pERG)</i>	32
4.3	ELECTRORETINOGRAFÍA MULTIFOCAL.....	33
4.3.1	<i>Prueba mfERG</i>	34
4.3.2	<i>Estímulo visual</i>	35
4.3.3	<i>Electrodos y equipo de adquisición</i>	36
4.3.4	<i>Respuesta mfERG</i>	37
4.3.5	<i>Obtención del kernel de primer orden</i>	40
4.3.6	<i>Obtención del kernel de segundo orden</i>	44
4.4	SECUENCIA-M.....	45
4.5	APLICACIONES CLÍNICAS.....	47
4.5.1	<i>Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)</i>	47
4.5.2	<i>Retinopatía Diabética</i>	47
4.5.3	<i>Retinitis Pigmentosa (RP)</i>	47
4.5.4	<i>Glaucoma</i>	48
4.5.5	<i>Esclerosis Múltiple</i>	48
4.6	CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO.....	49
5	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
5.1	INTRODUCCIÓN.....	53
5.2	HIPÓTESIS.....	53
5.3	OBJETIVOS.....	54
6	HERRAMIENTAS MATEMÁTICAS.....	57
6.1	INTRODUCCIÓN.....	57
6.2	ANÁLISIS ESPECTRAL SINGULAR (SSA).....	57
6.2.1	<i>Introducción</i>	57
6.2.2	<i>Descripción de la técnica</i>	58

6.2.3	<i>Etapa de descomposición</i>	58
6.2.4	<i>Etapa de reconstrucción</i>	61
6.2.5	<i>Selección del tamaño de ventana adecuado</i>	64
6.2.6	<i>Agrupación de componentes</i>	64
6.2.7	<i>Aplicaciones del SSA</i>	65
6.3	SPARSE REPRESENTATION. MATCHING PURSUIT.	70
6.3.1	<i>Diccionarios</i>	70
6.3.2	<i>Descomposición atómica</i>	74
6.3.3	<i>Métodos de cálculo</i>	75
6.3.4	<i>Matching Pursuit</i>	76
6.4	DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN MODOS.	83
6.4.1	<i>Descripción de la técnica</i>	83
6.5	HARMONY SEARCH.	87
6.5.1	<i>Algoritmos metaheurísticos</i>	87
6.5.2	<i>Introducción al algoritmo HS</i>	87
6.5.3	<i>Harmony Search</i>	88
6.5.4	<i>Aplicaciones del algoritmo HS</i>	90
6.6	MÉTODOS ESTADÍSTICOS.	92
6.6.1	<i>Sensibilidad y Especificidad</i>	93
6.6.2	<i>Curva ROC</i>	93
6.6.3	<i>Área bajo la curva ROC</i>	95
6.6.4	<i>Matriz de confusión</i>	96
6.6.5	<i>Correlación de Matthews</i>	97
6.7	CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO.	97
7	PACIENTES DEL ESTUDIO	101
7.1	INTRODUCCIÓN.	101
7.2	PACIENTES DEL ESTUDIO.	101
7.3	ADQUISICIÓN DE LAS SEÑALES MULTIFOCALAS ERG.	102
7.4	CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO.	105
8	ANÁLISIS DE MARCADORES TÍPICOS	109

8.1	INTRODUCCIÓN	109
8.2	ANÁLISIS DE LOS MARCADORES TÍPICOS.	109
8.2.1	<i>Método</i>	109
8.2.2	<i>Resultados</i>	112
8.3	COMBINACIÓN DE CLASIFICADORES MEDIANTE ROC Y MLE.	117
8.3.1	<i>Método</i>	117
8.3.2	<i>Resultados</i>	118
8.4	RED NEURONAL DE BASE RADIAL (RBF).	120
8.4.1	<i>Método</i>	120
8.4.2	<i>Resultados</i>	123
8.5	CONTRIBUCIÓN POR SECTOR.	125
8.6	DISCUSIÓN.	127
8.7	CONCLUSIÓN.	128
9	PROCESADO DE MFERG MEDIANTE SSA.....	131
9.1	INTRODUCCIÓN	131
9.2	DESCOMPOSICIÓN DE UN REGISTRO MFERG MEDIANTE SSA.	131
9.3	FILTRADO SSA.	133
9.3.1	<i>Método mediante señal sintética</i>	133
9.3.2	<i>Método mediante patrones de control</i>	138
9.3.3	<i>Resultados</i>	139
9.4	DESCOMPOSICIÓN SEÑAL – RUIDO.	146
9.4.1	<i>Método</i>	146
9.4.2	<i>Resultados</i>	148
9.5	CONTRIBUCIÓN POR SECTOR.	156
9.6	DISCUSIÓN.	157
9.7	CONCLUSIÓN.	158
10	ANÁLISIS DE MFERG MEDIANTE MATCHING PURSUIT.....	161
10.1	INTRODUCCIÓN	161
10.2	DESCOMPOSICIÓN DE UN REGISTRO MFERG MEDIANTE MP.	161
10.3	ENERGÍA RECUPERADA.....	163

10.3.1	<i>Método</i>	163
10.3.2	<i>Resultados</i>	164
10.4	FILTRADO MP.	167
10.4.1	<i>Método</i>	167
10.4.2	<i>Resultados</i>	168
10.5	CONTRIBUCIÓN POR SECTOR.	174
10.6	DISCUSIÓN.	175
10.7	CONCLUSIÓN.	176
11	DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN MODOS DE REGISTROS MFERG.	179
11.1	INTRODUCCIÓN.	179
11.2	DESCOMPOSICIÓN DE UN REGISTRO MFERG MEDIANTE EMD.	179
11.3	FILTRADO EMD. AGRUPACIÓN DE IMFS.	181
11.3.1	<i>Método</i>	181
11.3.2	<i>Resultados</i>	183
11.4	CATALOGACIÓN DE IMFS.	189
11.4.1	<i>Método</i>	189
11.4.2	<i>Resultados</i>	190
11.5	CONTRIBUCIÓN POR SECTOR.	193
11.6	DISCUSIÓN.	194
11.7	CONCLUSIONES.	195
12	ANÁLISIS TOPOGRÁFICO MFERG.	199
12.1	INTRODUCCIÓN.	199
12.2	ANÁLISIS TOPOGRÁFICO.	199
12.2.1	<i>Método</i>	199
12.2.2	<i>Proceso de búsqueda de agrupaciones</i>	201
12.2.3	<i>Resultados</i>	203
12.3	CONTRIBUCIÓN POR SECTOR.	213
12.4	DISCUSIÓN.	213
12.5	CONCLUSIÓN.	214
13	COMPARACIÓN DE RESULTADOS.	217

13.1	INTRODUCCIÓN.....	217
13.2	MÉTODOS.....	217
13.3	RESULTADOS.....	217
13.4	DISCUSIÓN.....	219
13.5	CONCLUSIONES.....	219
14	CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS.....	223
14.1	CONCLUSIONES.....	223
14.1.1	<i>Combinación de parámetros.....</i>	<i>223</i>
14.1.2	<i>Procesado mediante SSA.....</i>	<i>223</i>
14.1.3	<i>Análisis mediante Matching Pursuit.....</i>	<i>224</i>
14.1.4	<i>Descomposición EMD.....</i>	<i>224</i>
14.1.5	<i>Análisis topográfico.....</i>	<i>225</i>
14.2	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	225
14.3	TRABAJOS FUTUROS.....	225
14.4	CONCLUSIÓN FINAL DE LA TESIS.....	226
	BIBLIOGRAFÍA.....	229

Índice de figuras

FIGURA 2.1. PREVALENCIA DE EM	3
FIGURA 2.2. FASES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	6
FIGURA 2.3. VAINAS DE MIELINA.....	7
FIGURA 2.4. DETALLE DE TIPOS DE CONDUCCIÓN.....	7
FIGURA 2.5. CONDUCCIÓN CONTINÚA VS CONDUCCIÓN SALTATORIA.....	8
FIGURA 2.6. EFECTOS DE LA NEURITIS ÓPTICA.....	9
FIGURA 2.7. SÍNTOMAS COMUNES DE EM.....	10
FIGURA 2.8. FORMAS EVOLUTIVAS DE LA EM.....	12
FIGURA 2.9. ESCALA EDSS.....	14
FIGURA 3.1. SISTEMA VISUAL HUMANO.....	19
FIGURA 3.2. GLOBO OCULAR.....	20
FIGURA 3.3. DIVISIÓN EN SEGMENTOS DEL GLOBO OCULAR.....	21
FIGURA 3.4. CAPAS DE LA RETINA.....	22
FIGURA 3.5. DISTRIBUCIÓN DE CONOS Y BASTONES.....	23
FIGURA 3.6. VÍA VISUAL.....	24
FIGURA 3.7. DIVISIONES DEL CÓRTEX VISUAL.....	25
FIGURA 3.8. CAMPO VISUAL.....	26
FIGURA 4.1. COLOCACIÓN DE ELECTRODOS PARA MFERG.....	34
FIGURA 4.2. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DE UN MFERG.....	35
FIGURA 4.3. TIPOS DE ESTÍMULOS MFERG EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE HEXÁGONOS.....	36
FIGURA 4.4. RESPUESTA MFERG.....	37
FIGURA 4.5. DETALLE DE LA RESPUESTA DE PRIMER ORDEN MFERG.....	38
FIGURA 4.6. EJEMPLO DE ARRAYS DE TRAZAS (A, B) Y DENSIDADES TOPOGRÁFICAS (C, D).....	38
FIGURA 4.7. CONSTRUCCIÓN DEL MAPA TOPOGRÁFICO.....	39
FIGURA 4.8. DIVISIÓN EN ANILLOS Y CUADRANTES.....	40
FIGURA 4.9. REPUESTAS DE PRIMER ORDEN (K1) Y DE SEGUNDO ORDEN (K2).....	41
FIGURA 4.10. OBTENCIÓN DE LA RESPUESTA DE PRIMER ORDEN.....	42
FIGURA 4.11. EJEMPLO DE ESTIMULACIÓN CON SIETE HEXÁGONOS.....	43

FIGURA 4.12. OBTENCIÓN DEL KERNEL DE SEGUNDO ORDEN.....	44
FIGURA 4.13. GENERACIÓN DE UNA SECUENCIA-M DE LONGITUD SIETE.....	46
FIGURA 4.14. CONSTRUCCIÓN DEL ESTÍMULO A PARTIR DE LA SECUENCIA-M.	46
FIGURA 4.15. GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO (A) Y ÁNGULO CERRADO (B)	48
FIGURA 6.1. EJEMPLO GRÁFICO DE CONSTRUCCIÓN DE LA MATRIZ DE TRAYECTORIA.	59
FIGURA 6.2. PROCESOS EJECUTADOS PARA REALIZAR SSA.	63
FIGURA 6.3. SERIE TEMPORAL DE EJEMPLO BAJO ANÁLISIS.	65
FIGURA 6.4. ANÁLISIS DE TENDENCIAS EMPLEANDO SSA.	66
FIGURA 6.5. FILTRADO DE LA SEÑAL ORIGINAL.	67
FIGURA 6.6. REGISTRO DE UN ELECTROCARDIOGRAMA.	68
FIGURA 6.7. DESCOMPOSICIÓN DE UNA SERIE EN SEÑAL Y RUIDO.....	69
FIGURA 6.8. EJEMPLO DE SEPARACIÓN ENTRE SEÑAL Y RUIDO MEDIANTE SSA.	69
FIGURA 6.9. EJEMPLO DE SERIE TEMPORAL.....	72
FIGURA 6.10. TRANSFORMADA DE FOURIER DE LA SEÑAL.	73
FIGURA 6.11. TRANSFORMADA STFT DE LA SEÑAL.	73
FIGURA 6.12. REPRESENTACIÓN DE LA DESCOMPOSICIÓN ATÓMICA.....	77
FIGURA 6.13. PARÁMETROS DE UN ÁTOMO DE GABOR.	79
FIGURA 6.14. ESPECTRO EN FRECUENCIA DE UN ÁTOMO DE GABOR.	80
FIGURA 6.15. "HEISENBERG BOX"	81
FIGURA 6.16. REPRESENTACIÓN TIEMPO-FRECUENCIA DE DOS ÁTOMOS.	82
FIGURA 6.17. SEÑALES INTERMEDIAS DE LA DESCOMPOSICIÓN EMD.	84
FIGURA 6.18. ALGORITMO EMD.	85
FIGURA 6.19. EJEMPLO DE DESCOMPOSICIÓN EMD PARA EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.	86
FIGURA 6.20. IMPROVISACIÓN MUSICAL Y EL PROCESO DE OPTIMIZACIÓN.....	88
FIGURA 6.21. ETAPAS DEL ALGORITMO HS.....	89
FIGURA 6.22. DISTRIBUCIÓN APROXIMADA DE LAS ÁREAS DE APLICACIÓN DEL ALGORITMO HS.	91
FIGURA 6.23. COMPARACIÓN DE MEDIAS EN DOS GRUPOS INDEPENDIENTES.....	92
FIGURA 6.24. EJEMPLO DE CLASIFICACIÓN MEDIANTE UMBRAL.	93
FIGURA 6.25. DESPLAZAMIENTO DEL UMBRAL.....	94
FIGURA 6.26. ESPACIO ROC.	95

FIGURA 6.27. RELACIÓN ENTRE LA CURVA ROC Y LA AUC.....	96
FIGURA 7.1. DISPOSITIVO “RETI-PORT/SCAN 21”	102
FIGURA 7.2. ESTÍMULO VISUAL MFERG CON COMPENSACIÓN EN LA PERIFERIA.	103
FIGURA 7.3. ELECTRODOS ACTIVOS DE CONTACTO DTL.....	104
FIGURA 7.4. CAMPO VISUAL ESTIMULADO (REPRESENTACIÓN OJO DERECHO).	104
FIGURA 8.1. DEFINICIÓN DE LOS MARCADORES MFERG.....	110
FIGURA 8.2. DEFINICIÓN DE LAS REGIONES DE ANÁLISIS.	111
FIGURA 8.3. PARÁMETROS PRINCIPALES DEL ANÁLISIS MFERG.....	112
FIGURA 8.4. DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD PARA LP1, ANILLO 2.....	116
FIGURA 8.5. ESQUEMA DE CLASIFICADORES COMBINADOS.	118
FIGURA 8.6. COMPARACIÓN ENTRE LA CURVA ROC ORIGINAL Y LA EXTRAPOLADA.	119
FIGURA 8.7. CURVA ROC COMBINADA PARA AP1 Y AN1.	119
FIGURA 8.8. ARQUITECTURA RBF.	121
FIGURA 8.9. REPRESENTACIÓN DE LOS NODOS GAUSSIANOS EN EL ESPACIO DE ENTRADA.	122
FIGURA 8.10. ARQUITECTURAS RBF IMPLEMENTADAS.....	123
FIGURA 8.11. RESULTADOS CLASIFICADOR RBF DE AMPLITUDES.	124
FIGURA 8.12. AUC PROMEDIO DE TODOS LOS CLASIFICADORES.....	126
FIGURA 8.13. ÍNDICE AUC POR SECTORES.....	127
FIGURA 9.1. EJEMPLO DE DESCOMPOSICIÓN SSA DE UN REGISTRO MFERG.....	132
FIGURA 9.2. EJEMPLO DE RECONSTRUCCIÓN SSA DE UN REGISTRO MFERG.....	132
FIGURA 9.3. ETAPAS DEL FILTRADO SSA.	133
FIGURA 9.4. EJEMPLO DE SEÑAL FILTRADA SSA.....	134
FIGURA 9.5. DEFINICIÓN DE LA SEÑAL ESTÁNDAR MFERG.....	135
FIGURA 9.6. GAUSSIANAS DEFINIDAS PARA N1, P1 Y N2.	136
FIGURA 9.7. SEÑAL MFERG SINTÉTICA.....	137
FIGURA 9.8. EJEMPLOS DEL VALOR DEL ÍNDICE DE NO DISTORSIÓN.....	138
FIGURA 9.9 PLANTILLA OD Y OS.....	139
FIGURA 9.10. VALORES DE AUC MEDIOS EN FUNCIÓN DE L CON PATRÓN SINTÉTICO.	140
FIGURA 9.11. VALORES DE α ENCONTRADOS PARA CADA PARÁMETRO.	140
FIGURA 9.12. MEDIA Y DESVIACIÓN TRAS EL FILTRADO SSA.....	143

FIGURA 9.13. VALORES DE AUC MEDIOS EN FUNCIÓN DE L PARA PATRONES POR REGIÓN.....	145
FIGURA 9.14. DIAGRAMA DE AGRUPACIÓN DE COMPONENTES.....	147
FIGURA 9.15. POSIBLES VENTANAS DE CÁLCULO SNR.....	148
FIGURA 9.16. EJEMPLO DE SEPARACIÓN ENTRE SEÑAL Y RUIDO.	149
FIGURA 9.17. VALORES DE AUC EN FUNCIÓN DEL COEFICIENTE UC.	150
FIGURA 9.18. VALOR DE AUC PROMEDIO EN FUNCIÓN DE LA POSICIÓN DE LA VENTANA.	152
FIGURA 9.19. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE AUC EN FUNCIÓN DE UC.....	153
FIGURA 9.20. VALOR DE AUC PARA $UC = 0,7$	153
FIGURA 9.21. COMPONENTES DE SEÑAL Y RUIDO DE UN REGISTRO.....	154
FIGURA 9.22. RESULTADOS DE AUC POR SECTORES.....	157
FIGURA 10.1. EJEMPLO DE DESCOMPOSICIÓN MP DE UN REGISTRO MFERG.	162
FIGURA 10.2. EJEMPLO DE RECONSTRUCCIÓN MP DE UN REGISTRO MFERG.	162
FIGURA 10.3. DIAGRAMA DEL ALGORITMO MP.....	163
FIGURA 10.4. VALOR DE AUC EN FUNCIÓN DE LOS ÁTOMOS ANALIZANDO EL PARÁMETRO ER.	165
FIGURA 10.5. ER PROMEDIO EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ÁTOMOS.	167
FIGURA 10.6. AUC EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ÁTOMOS.	168
FIGURA 10.7. AUC PROMEDIADO PARA DIFERENTE NÚMERO DE ÁTOMOS.	170
FIGURA 10.8. AUC MÁXIMA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ÁTOMOS.....	170
FIGURA 10.9. AUC EN FUNCIÓN DE LA VENTANA DE TRABAJO PARA TRES ÁTOMOS.....	171
FIGURA 10.10. SEÑAL MFERG TRAS APLICAR EL ALGORITMO MP.....	172
FIGURA 10.11. RESULTADOS DE AUC POR SECTORES.....	175
FIGURA 11.1. EJEMPLO DE DESCOMPOSICIÓN EMD DE UN REGISTRO MFERG.	180
FIGURA 11.2. EJEMPLO DE RECONSTRUCCIÓN EMD DE UN REGISTRO MFERG.	180
FIGURA 11.3. AGRUPACIÓN DE COMPONENTES.....	181
FIGURA 11.4. PLANTILLAS PATRÓN GENERADAS PARA CADA OJO.	182
FIGURA 11.5. EJEMPLOS DE AGRUPACIÓN DE DISTINTAS IMFS.	183
FIGURA 11.6. COMPARACIÓN CON LOS VALORES SIN FILTRAR AL USAR COMO CRITERIO AP1. ...	186
FIGURA 11.7. COMPARACIÓN CON LOS VALORES SIN FILTRAR AL USAR COMO CRITERIO AN1...	187
FIGURA 11.8. COMPARACIÓN CON LOS VALORES SIN FILTRAR AL USAR LA CORRELACIÓN.	188
FIGURA 11.9. CATALOGACIÓN DE COMPONENTES.	189

FIGURA 11.10. EJEMPLO DE CATALOGACIÓN DE IMFS EN FUNCIÓN DE LA CORRELACIÓN.....	190
FIGURA 11.11. VALOR DE AUC EN FUNCIÓN DE LA POSICIÓN DE LA VENTANA.....	191
FIGURA 11.12. VENTANA ÓPTIMA DE CÁLCULO SNR TRAS CATALOGACIÓN IMFS.	191
FIGURA 11.13. RESULTADOS DE AUC POR SECTORES.....	194
FIGURA 12.1. EJEMPLO DE NUMERACIÓN OD/OS PARA UNA REGIÓN.	200
FIGURA 12.2. EJEMPLO DE AGRUPACIONES COHERENTES E INCOHERENTES (N=7).....	200
FIGURA 12.3. GRAFO DE SELECCIÓN DE VECINOS.	201
FIGURA 12.4. EJEMPLO DEL PROCESO ITERATIVO DE CÁLCULO DE REGIONES.	202
FIGURA 12.5. RESULTADOS OBTENIDOS POR NÚMERO DE SECTORES.	204
FIGURA 12.6. REGIONES PARA AP1.	206
FIGURA 12.7. REGIONES PARA AN1.....	207
FIGURA 12.8. REGIONES PARA LP1.	208
FIGURA 12.9. REGIONES PARA LN1.	209
FIGURA 12.10. REGIONES PARA EL PROMEDIO DE LAS AMPLITUDES.....	210
FIGURA 12.11. REGIONES PARA EL PROMEDIO DE LAS LATENCIAS.	211
FIGURA 12.12. REGIONES PARA EL PROMEDIO DE TODOS LOS PARÁMETROS.....	212
FIGURA 12.13. RESULTADO DE AUC POR SECTORES.	213
FIGURA 12.14. REGIONES DE INTERÉS OBTENIDAS EN EL CAPÍTULO	214
FIGURA 13.1. VALORES DE AUC OBTENIDOS PARA CADA MÉTODO.....	218

Índice de tablas

TABLA 4.1. ANÁLISIS DE H1.....	43
TABLA 4.2. POLINOMIOS USADOS PARA CONSTRUIR SECUENCIAS-M.	45
TABLA 6.1. MATRIZ DE CONFUSIÓN.....	97
TABLA 7.1. RESUMEN DE PACIENTES.	101
TABLA 8.1. MEDIA Y DESVIACIÓN DE LAS AMPLITUDES CARACTERÍSTICAS.....	113
TABLA 8.2. MEDIA Y DESVIACIÓN DE LAS LATENCIAS CARACTERÍSTICAS.	113
TABLA 8.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS AMPLITUDES CARACTERÍSTICAS.	114
TABLA 8.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS LATENCIAS CARACTERÍSTICAS.....	115
TABLA 8.5. VALOR DE AUC POR PARÁMETRO INDIVIDUAL.	116
TABLA 8.6. FALSOS Y VERDADEROS POSITIVOS DE LA COMBINACIÓN.....	117
TABLA 8.7. VALORES DE AUC DE LOS CLASIFICADORES COMBINADOS.	120
TABLA 8.8. AUC EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE NEURONAS DE LA CAPA OCULTA.	124
TABLA 8.9. RESULTADOS CLASIFICADORES RBF.	125
TABLA 9.1. PARÁMETROS DE LA SEÑAL MFERG SINTÉTICA.....	136
TABLA 9.2. VALORES DE AUC TRAS EL FILTRADO SSA CON PATRÓN SINTÉTICO.	141
TABLA 9.3. MEDIA Y DESVIACIÓN DE LAS AMPLITUDES CARACTERÍSTICAS TRAS FILTRADO SSA.	142
TABLA 9.4. MEDIA Y DESVIACIÓN DE LAS LATENCIAS CARACTERÍSTICAS TRAS EL FILTRADO SSA.	142
TABLA 9.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS AMPLITUDES CARACTERÍSTICAS.	144
TABLA 9.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS LATENCIAS CARACTERÍSTICAS.....	144
TABLA 9.7. VALORES DE AUC TRAS EL FILTRADO SSA CON PATRONES POR REGIÓN.....	146
TABLA 9.8. AUC MARCADORES TÍPICOS DEL GRUPO DE SEÑAL.	151
TABLA 9.9. VALORES DE AUC EN FUNCIÓN DE UC	152
TABLA 9.10. VALORES DE RMS POR REGIÓN.....	155
TABLA 9.11. VALORES DE SNR POR REGIÓN Y AUC.	155
TABLA 9.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SNR.	156
TABLA 10.1. VALORES DE ER POR REGIÓN Y AUC PARA TRES ÁTOMOS.	165
TABLA 10.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA $ER(\%)$	166
TABLA 10.3. VALOR DE AUC POR REGIÓN PARA EL NÚMERO DE ÁTOMOS ÓPTIMO.....	169

TABLA 10.4. VALORES DE RMS POR REGIÓN.....	172
TABLA 10.5. VALORES DE SNR POR REGIÓN Y AUC.....	173
TABLA 10.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SNR.	174
TABLA 11.1. VALORES DE CORRELACIÓN POR REGIÓN Y AUC OBTENIDA SIN FILTRAR.	184
TABLA 11.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SNR.	185
TABLA 11.3. RESULTADOS OBTENIDOS AL UTILIZAR COMO CRITERIO DE SELECCIÓN <i>AP1</i>	186
TABLA 11.4. RESULTADOS OBTENIDOS AL UTILIZAR COMO CRITERIO DE SELECCIÓN <i>AN1</i>	187
TABLA 11.5. RESULTADOS OBTENIDOS AL UTILIZAR COMO CRITERIO LA CORRELACIÓN.	188
TABLA 11.6. VALORES DE SNR POR REGIÓN Y AUC OBTENIDA SIN FILTRAR.....	192
TABLA 11.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SNR.	193
TABLA 12.1. RESULTADOS OBTENIDOS POR NÚMERO DE SECTORES EMPLEADOS.	204
TABLA 13.1. RESULTADOS PROMEDIOS OBTENIDOS.	217

AUC	Area Under the Curve
BP	Basis Pursuit
CEICA	Comité Ético de Investigación de Aragón
CIS	Clinically Isolated Syndrome
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
ECG	Electrocardiograma
EDSS	Escala Expandida del Estado de Discapacidad
EM	Esclerosis Múltiple
EMD	Empirical Mode Descomposition
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMPR	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
EOG	Electrooculograma
ERG	Electrorretinograma
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
FPR	False Positive Rate
HI	Hemisferio Inferior
HM	Harmony Memory
HMCR	Harmony Memory Considering Rate
HN	Hemisferio Nasal
HS	Harmony Search

HS	Hemisferio Superior
HT	Hemisferio Temporal
IMF	Funciones de Modo Intrínseco
InD	Índice de No Distorsión
ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión
IT	Iteraciones
LAD	Least Absolute Desviation
LSE	Least Square Errors
MCC	Matthews Correlation Coefficient
mfERG	Electrorretinografía Multifocal
MLE	Maximum Likelihood Estimation
MOF	Method Of Frames
MP	Matching Pursuit
MS	Multiple Sclerosis
NGL	Núcleo Geniculado Lateral
NI	Nasal Inferior
NOAA	National Oceanic and Atmospheric Administration
NS	Nasal Superior
ONHC	Optic Nerve Head Component
PAR	Pitch Adjustment Rate
pERG	Electrorretinograma de Patrón
PEV	Potenciales Evocados Visuales
RBF	Radial Basis Function
RIS	Radiologic Isolated Syndrome
RM	Resonancia Magnética
RMS	Root Mean Square

ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Retinitis Pigmentosa
SNR	Signal to Noise Ratio
SSA	Singular Spectrum Analysis
STFT	Short-Time Fourier Transform
SUM	Suma de todos los sectores mfERG
SVD	Descomposición en Valores Singulares
SVH	Sistema Visual Humano
TI	Temporal Inferior
TPR	True Positive Rate
TS	Temporal Superior
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo

Capítulo 1

Introducción.

1 Introducción.

1.1 Visión general.

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una **desmielinización** crónica del sistema nervioso central (SNC) y que, a medida que se desarrolla, compromete gravemente la calidad de vida de los pacientes. No existe un solo biomarcador que sea válido para el diagnóstico de la EM, en su lugar se utiliza diferente información que incluye: diagnóstico clínico, resonancia magnética, datos del líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados. De todas ellas, se considera que la imagen por resonancia magnética es una de las técnicas más importantes para el diagnóstico de la EM (Kaunzner et al. 2017).

La última revisión de los criterios de McDonald (Thompson et al. 2018), resalta la necesidad de realizar más investigaciones sobre la afectación del nervio óptico, la incorporación de imágenes avanzadas y nuevos marcadores neurofisiológicos o de fluidos corporales, que incrementen la sensibilidad en la detección de lesiones. Los datos que nos ofrecen los potenciales evocados se encuentran más estrechamente relacionados con la discapacidad clínica (Hardmeier et al. 2017), lo que hace posible anticipar el diagnóstico basándose en la alta correlación observada con la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) (Giffroy et al. 2016), incluso en las formas progresivas de EM (Canham et al. 2015).

En un gran número de casos, la vía visual anterior, un pequeño compartimento del SNC, se ve afectada (desmielinización y daño neurodegenerativo) durante el curso de la EM, e incluso en fases previas a la enfermedad; por este motivo, es un buen modelo el estudio de la vía visual en el diagnóstico de la EM (Pisa et al. 2017) (Jenkins et al. 2017). Las pruebas electrofisiológicas aportan información sobre su funcionamiento. Entre las pruebas disponibles, el **electrorretinograma multifocal (mfERG)** es una técnica que permite obtener mediciones objetivas y cualitativas del funcionamiento de la retina mediante diferentes tipos de estímulos visuales y fue desarrollada para poder detectar de forma simultánea la actividad eléctrica en sectores específicos de la retina (Lai et al. 2007).

En el registro de las señales mfERG, la retina se divide en un número definido de sectores con forma hexagonal, típicamente 61 o 103. Según el estándar ISCEV (Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión), estos hexágonos se escalan con el objetivo de obtener amplitudes de respuesta comparables para cada sector, dando lugar a hexágonos más grandes a mayor excentricidad (Robson et al. 2018). La estimulación visual entre negro y blanco en cada hexágono está regulada por una secuencia pseudoaleatoria conocida como secuencia m (Müller et al. 2016), mediante la cual es posible obtener una respuesta individualizada a través de la correlación de la señal continua registrada en los electrodos y dicha secuencia.

El estímulo estándar de la prueba mfERG da como lugar una respuesta conocida como kernel de primer orden (FOK). Este tipo de respuesta proviene de las células receptoras y de las células bipolares de cada hexágono ([Goldbaum et al. 2008](#)).

Las características más habituales utilizadas en el análisis de los registros mfERG son las amplitudes y las latencias de las ondas N1 y P1 ([Hood et al. 2012](#)). Los valores de amplitud tienden a estandarizarse en función del área o grupo de sectores bajo estudio, empleando la densidad de amplitud con unidades: nV/deg². A partir de las señales de los sectores, es habitual generar agrupamientos: campo visual completo (SUM), anillos concéntricos (R1-R5), cuadrantes (temporal superior, temporal inferior, nasal superior, nasal inferior) y las áreas hemirretinales (hemisferio superior, hemisferio inferior, hemisferio temporal y hemisferio nasal).

No hay muchos estudios que hayan utilizado el análisis de los registros mfERG para estudiar la función retiniana en pacientes con EM y sus resultados no son concluyentes. Según nuestro conocimiento, todos los casos se basan en un análisis tradicional de amplitudes y latencias de onda. En ([Moura et al. 2007](#)) las respuestas mfERG de los pacientes con EM fueron más pequeñas en amplitud y retrasadas en latencia, en relación con el grupo control, en todos los anillos, pero sin significación estadística ($p > 0,05$); no hubo diferencias entre los pacientes con o sin historia de neuritis óptica en los resultados. Por el contrario, en el estudio de ([Gundogan, et al. 2007](#)) los resultados de mfERG no difirieron entre la EM (sin neuritis óptica) y los sujetos de control. En ([Vilades et al. 2017](#)) los registros mfERG en pacientes con EM mostraron cambios significativos en la amplitud y latencia en los cuadrantes inferonasal y superonasal ($p = 0,045$ y $p = 0,042$, respectivamente).

Varios estudios acuerdan utilizar la latencia de la onda P1 para evaluar la EM: ([Neroev et al. 2016](#)) propone utilizar la latencia de la onda P1 en la parafóvea como un marcador más de la progresión de la EM. Más recientemente ([Hanson et al. 2018](#)) observaron que la latencia de la onda P1 aumenta en pacientes con EM (independientemente de si presentaban neuritis óptica), mientras que no hay diferencia en las amplitudes.

La motivación del presente trabajo es investigar nuevos métodos de análisis y procesamiento de las señales mfERG para evaluar objetivamente la presencia de indicadores de esclerosis múltiple y mejorar su aplicabilidad en la práctica clínica. Es importante la posibilidad de obtener información topográfica directa de lesiones específicas de la vía visual que facilite la investigación a la hora de correlacionar datos de estructura y función que proporcionen nuevos métodos para explorar la interacción entre desmielinización, atrofia y remielinización en EM ([Pihl-Jensen et al. 2017](#)).

1.2 Contenido de la tesis.

Esta tesis se estructura en un total de catorce capítulos, incluyendo esta breve introducción, cuyo contenido principal se resume a continuación:

- En el capítulo dos se presenta una breve introducción relacionada con la esclerosis múltiple y cómo afecta a la vía visual.
- En el capítulo tres se realiza una revisión del sistema visual humano, haciendo especial hincapié en la estructura del ojo y la vía visual
- El capítulo cuatro expone las diferentes técnicas de electrofisiología ocular, centrándose en la electrorretinografía multifocal, una de las técnicas más novedosas. Se describen las diferentes formas de estimulación, así como diversas aplicaciones clínicas de este tipo de prueba.
- En el capítulo cinco se presentan las hipótesis y objetivos perseguidos en este trabajo.
- El capítulo seis introduce las técnicas matemáticas específicas más relevantes que han sido utilizadas durante el desarrollo de la tesis, con el objetivo de mejorar la comprensión de su aplicación en los capítulos posteriores. Las técnicas matemáticas presentadas son: el **análisis espectral singular (SSA)**, representación dispersa de una señal mediante el algoritmo **Matching Pursuit (MP)**, la **descomposición empírica en modos (EMD)** y el algoritmo **Harmony Search (HS)**. Por último en este capítulo se introducen las técnicas estadísticas empleadas en los capítulos posteriores, destacando la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y el valor del **área bajo la curva (AUC)**.
- En el capítulo siete se presentan las características clínicas de la base de datos utilizada.
- En el capítulo ocho se realiza un estudio de los marcadores típicos utilizados en el diagnóstico de forma individual, con el objetivo de presentar la calidad del mismo sin aplicar ningún tipo de filtrado y tomarlo como punto de partida. A continuación se presentan dos técnicas para combinar los parámetros de amplitud y latencia, destacando el empleo de una **red neuronal RBF** (Radial Basis Function).
- En el capítulo nueve se emplea la técnica de análisis espectral singular para filtrar los registros mfERG. Además, se define un nuevo parámetro denominado **relación**

señal/ruido (SNR) que permite mejorar la calidad del diagnóstico en un intervalo temporal concreto.

- En el capítulo diez se hace uso de la representación dispersa de una señal, para que mediante el algoritmo MP (Matching Pursuit), se representen los registros mfERG en función de un diccionario dado. Se presenta también un nuevo parámetro definido como **energía recuperada (E_R)**, que permite incrementar la calidad del diagnóstico final.
- En el capítulo once se presenta la aplicación de la técnica de descomposición empírica en modos de los registros mfERG, así como las posibilidades del empleo de la **correlación** como marcador diagnóstico.
- El capítulo doce presenta un estudio topográfico por todos los sectores grabados durante la estimulación de la retina, con el objetivo de encontrar aquellas áreas en las que se acentúe la diferenciación entre un sujeto de control y un paciente diagnosticado de EM.
- El capítulo trece realiza una comparación de los resultados obtenidos en los apartados anteriores.
- Por último el capítulo catorce muestra un resumen de las conclusiones y aportaciones realizadas a lo largo del desarrollo de la tesis, describiéndose además varias posibles líneas de trabajo futuras.

1.3 Publicaciones.

Publicaciones realizadas por el autor relacionadas con la tesis:

- L. de Santiago, E. M. Sánchez Morla, **M. Ortiz del Castillo**, E. López, C. Amo Usanos, M. C. Alonso-Rodríguez, R. Barea, C. Cavaliere-Ballesta, A. Fernández, L. Boquete, A Computer-Aided Diagnosis of Multiple Sclerosis Based on mfVEP Recordings, PLoS One. (2019). e0214662. doi:10.1371/journal.pone.0214662.
- L. de Santiago, E. Sánchez-Morla, R. Blanco, J.M. Miguel, C. Amo, **M. Ortiz del Castillo**, A. López, L. Boquete, Empirical mode decomposition processing to improve multifocal-visual-evoked-potential signal analysis in multiple sclerosis., PLoS One. 13 (2018) e0194964. doi:10.1371/journal.pone.0194964.
- C. Amo, **M. Ortiz del Castillo**, R. Barea, L. de Santiago, A. Martínez-Arribas, P. Amo-López, L. Boquete, Induced Gamma-Band Activity During Voluntary Movement: EEG

Analysis for Clinical Purposes., *Motor Control*. 20 (2016) 409–28. doi:10.1123/mc.2015-0010.

- L. De Santiago, **M. Ortiz del Castillo**, R. Blanco, R. Barea, J.M. Rodríguez-Ascariz, J.M. Miguel-Jiménez, E.M. Sánchez-Morla, L. Boquete, A signal-to-noise-ratio-based analysis of multifocal visual-evoked potentials in multiple sclerosis risk assessment, *Clin. Neurophysiol.* 127 (2016) 1574–1580. doi:10.1016/j.clinph.2015.09.129.
- **M. Ortiz del Castillo**, L. de Santiago, A. Fernández, R. Blanco, J.M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J.M. Miguel-Jiménez, E.M. Sánchez-Morla, L. Boquete, A new method for quantifying mfVEP signal intensity in multiple sclerosis, *Biomed. Signal Process. Control*. 22 (2015) 119–125. doi:10.1016/j.bspc.2015.06.015.
- L. de Santiago, A. Klistorner, **M. Ortiz del Castillo**, A.J. Fernández-Rodríguez, J.M. Rodríguez Ascariz, R. Barea, J.M. Miguel-Jiménez, L. Boquete, Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression., *Comput. Biol. Med.* 59 (2015) 134–41. doi:10.1016/j.compbimed.2015.02.004.
- A. Fernández, L. de Santiago, R. Blanco, C. Pérez-Rico, J.M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J.M. Miguel-Jiménez, J.R. García-Luque, **M. Ortiz del Castillo**, E.M. Sánchez-Morla, L. Boquete, Filtering multifocal VEP signals using Prony's method, *Comput. Biol. Med.* 56 (2015) 13–19. doi:10.1016/j.compbimed.2014.10.023.

Capítulo 2

Esclerosis múltiple.

2 Esclerosis múltiple.

2.1 Esclerosis múltiple.

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad crónica, **desmielinizante** e inflamatoria del sistema nervioso central, que afecta principalmente a adultos jóvenes (20 – 40 años) (Sospedra et al. 2016). La evidencia continúa apoyando una mayor prevalencia de esta enfermedad en mujeres (Magyari et al. 2019). Se caracteriza por procesos de inflamación, desmielinización y destrucción axonal, que confieren a esta enfermedad una gran variabilidad en los aspectos patogénicos y de respuesta al tratamiento (Fernández et al. 2014).

El número estimado de personas afectadas por esclerosis múltiple se ha visto incrementado de 2,1 millones de personas en el año 2008 a 2,3 millones de personas en el año 2013 (Multiple Sclerosis International Federation). En la figura 2.1 se muestra la prevalencia (número de personas afectadas por cada 100.000) de la EM en el mundo en el año 2013.

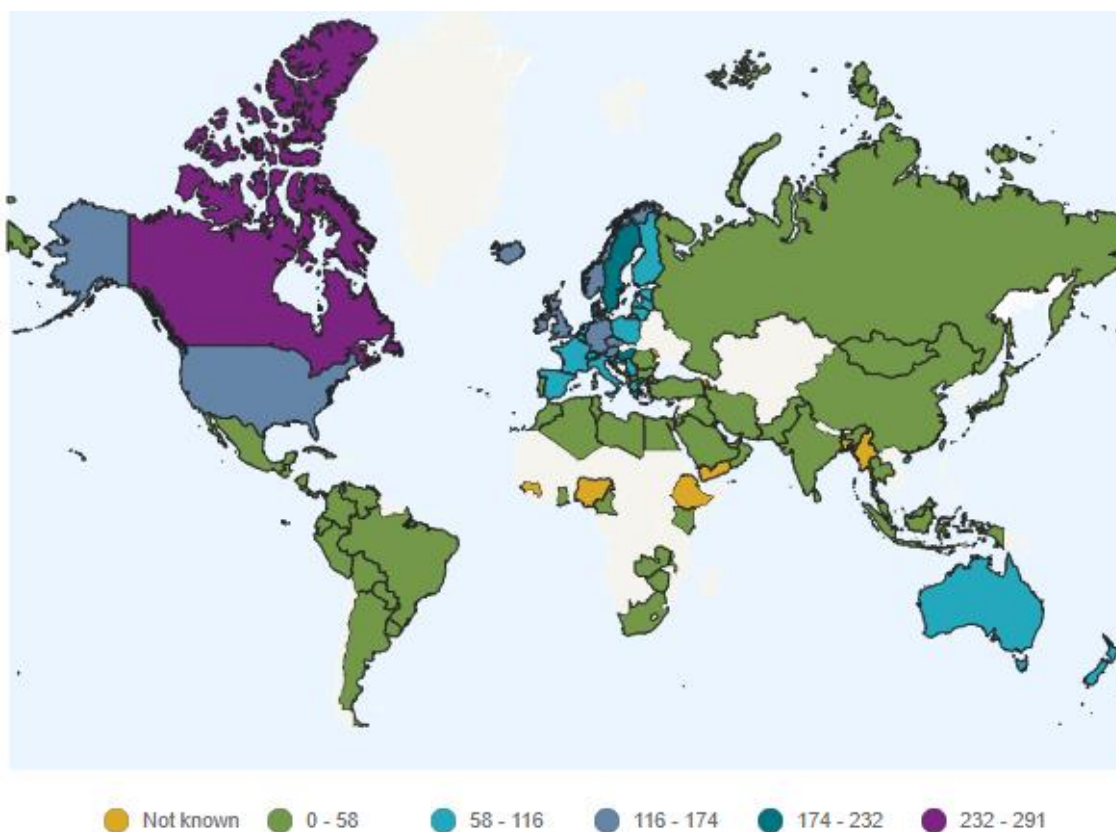


Figura 2.1. Prevalencia de EM
(Multiple Sclerosis International Federation)

Si bien la EM está presente en todo el mundo, su prevalencia varía en gran medida, siendo mayor en América del Norte y Europa y menor en África y el continente asiático. Estudios más

recientes ofrecen datos de un incremento de la incidencia de EM en áreas geográficas consideradas previamente de baja incidencia para la enfermedad ([Magyari et al. 2019](#)).

2.1.1 Diagnóstico.

A pesar de los grandes avances de los últimos años, no existe actualmente un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple. Por este motivo, un **diagnóstico precoz** cobra gran importancia ya que la eficacia del tratamiento puede depender de si este se inicia tan pronto como comienza la enfermedad. La importancia del diagnóstico precoz se centra en lo que se llama la ventana terapéutica, es decir, que la máxima eficacia terapéutica (limitación del desarrollo de lesiones, reducción del número e intensidad de los brotes y retraso del desarrollo de discapacidad) se consigue iniciando el tratamiento lo antes posible.

En el año 2001 un grupo de expertos liderados por Ian McDonald, se reunió para establecer una serie de criterios que no solo permitiesen facilitar el diagnóstico de EM, sino que también se pudieran utilizar para la investigación, estableciendo tres estados: presencia de EM, posible desarrollo de EM y no afectado por EM ([McDonald et al. 2001](#)).

La prueba diagnóstica más utilizada para el diagnóstico de la esclerosis múltiple es la Resonancia Magnética (RM), ya que se logra visualizar el daño axonal del sistema nervioso central. Esta prueba permite obtener una condición básica pero no suficiente para el diagnóstico de EM. Por otra parte, la última revisión de los criterios de McDonald ([Thompson et al. 2018](#)), resalta la necesidad de realizar más investigaciones sobre la afectación del nervio óptico, la incorporación de imágenes avanzadas y nuevos marcadores neurofisiológicos o de fluidos corporales.

El diagnóstico de esclerosis múltiple es particularmente complicado en ciertos pacientes que no presentan una historia de síntomas coincidentes con EM pero en los que la resonancia magnética muestra daños neuronales relacionados con enfermedades desmielinizantes.

El **síndrome radiológico aislado (RIS)** describe a sujetos que presentan de forma incidental lesiones en la sustancia blanca (SB) del sistema nervioso central por resonancia magnética indicativas de esclerosis múltiple y que cumplen con los criterios de Barkhof/Tintoré para diseminación en el espacio, pero no presentan signos ni síntomas de la enfermedad ([Pliego, 2010](#)).

Los pacientes RIS han sido catalogados **en riesgo** de desarrollar esclerosis múltiple ([Lana-Peixoto, 2012](#)), pero no han sido diagnosticados de EM, e incluso puede que no presente la enfermedad, pero supone una alerta ante la posibilidad de que desarrolle con posterioridad EM en fase clínica. La decisión de inicio de tratamiento es fundamentalmente clínica, pero ante un RIS, se debe realizar un seguimiento periódico con RM y evaluaciones frecuentes, dada la elevada probabilidad de desarrollar un evento desmielinizante ([Sierra-Marcos et al. 2010](#)).

2.1.2 Comienzo de la enfermedad.

Dentro de los síntomas iniciales más comunes puede destacarse: la alteración de la sensibilidad, alteración motora, disfunción del tronco encefálico, afectación del cerebelo y alteraciones visuales (Fernández 2011).

El primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante es conocido como brote, y se utiliza el término **síndrome clínico aislado (CIS)** para designar a los pacientes que lo han padecido (Bermejo et al. 2011).

Un brote consiste en un primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante y es causado por inflamación y desmielinización en uno o más sitios del sistema nervioso central que se prolonga durante más de 24 horas en ausencia de fiebre. (Miller et al. 2005). Las lesiones en la sustancia blanca inflamatorias focales (placas) son responsables de las recaídas clínicas y la marca de la enfermedad (Hauser et al. 2006). Todos los déficits que se producen en el mismo mes se consideran como un mismo brote (Villoslada 2010).

A los pacientes del grupo CIS no se les puede diagnosticar una EM ya que no cumplen todos los criterios diagnósticos suficientes, pero se puede empezar a considerar que se encuentre en una primera fase de desarrollo de EM. Algunos pacientes del grupo CIS comienzan el tratamiento inmediatamente, mientras que otros esperan según lo acordado con sus neurólogos. No existe una respuesta correcta o errónea, ya que cada caso es diferente.

Un segundo brote supone ser diagnosticado de EM. Además, según la última revisión de los criterios de McDonald (Thompson et al. 2018), una persona dentro del grupo CIS en la que se encuentren daños neurológicos en la RM, también puede ser diagnosticada de EM (Polman et al. 2011) (Pliego 2010).

El 30% de los pacientes que sufren episodios CIS acaban padeciendo EM en menos de un año (Miller et al. 2005). Del resto, el 80% acaba desarrollando EM en los siguientes cinco años. Sin embargo el 20% de los pacientes CIS no se convierten en pacientes con EM aunque pasen dos décadas, incluso si mostraron daños en la RM cerebral al inicio (Fisniku et al. 2008).

En la figura 2.2 (Giovannoni 2017) se muestra gráficamente las diferentes fases previas al diagnóstico de EM.

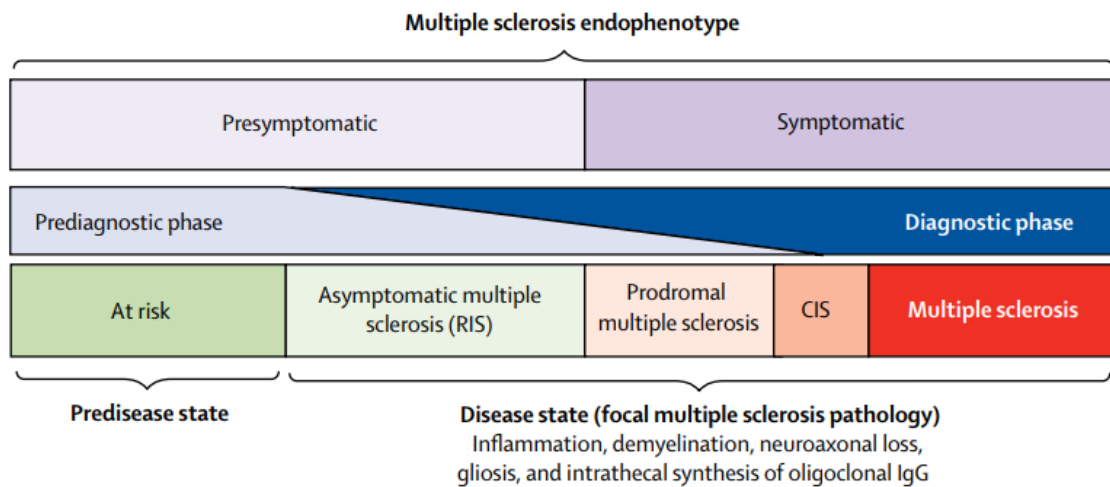


Figura 2.2. Fases de la esclerosis múltiple
(Giovannoni 2017).

2.1.3 Desmielinización.

Cuando representamos gráficamente una neurona, normalmente dibujamos la zona del núcleo, las ramificaciones con las que se conecta a otras células y una prolongación llamada axón que sirve para alcanzar las zonas más alejadas. Sin embargo, en muchos casos esta representación queda incompleta, ya que muchas neuronas tienen alrededor de sus axones un material blanquecino que lo aísla de líquido extracelular. Esta sustancia es la **mielina**.

En el sistema nervioso central, la mielina está formada por una membrana plasmática de células conocidas como oligodendrocitos, mientras que en el sistema nervioso periférico está constituida por otras llamadas células de Schwann. En ambos casos, la membrana mielínica se enrolla y se hace compacta alrededor de las fibras nerviosas, lo que da lugar a una estructura multilaminar y segmentaria (Oliva 2004).

Como se ha expuesto, la mielina se dispone en varias capas en torno al axón de las neuronas. Está cubierta, no es completamente continua, sino que entre los segmentos mielinizados quedan regiones desnudas de los axones denominados nódulos de Ranvier (figura 2.3) donde se acumulan los canales iónicos. Dado que la mielina es un aislante electro-químico, aumenta la resistencia de la membrana axónica, y por tanto, la velocidad de conducción del impulso nervioso de forma que los potenciales de acción pasan de un nódulo de Ranvier a otro. Este fenómeno es conocido como **conducción saltatoria** del impulso nervioso.

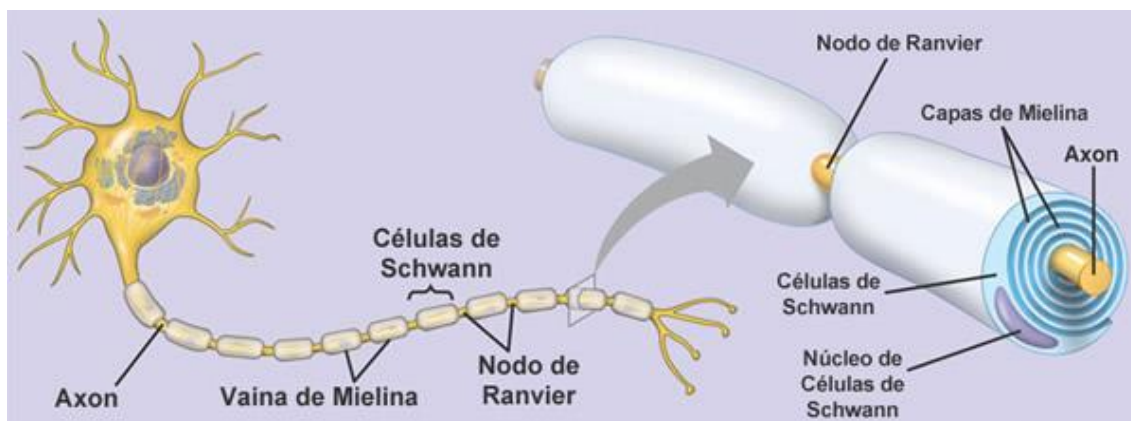


Figura 2.3. Vainas de mielina.

(<http://www.tratamientoneuropatia.com/p/la-mielina-y-las-conexiones-neuronales.html>)

En realidad lo que sucede en la conducción saltatoria es que en cada espacio sin mielina o nodo de Ranvier, se regenera el potencial de acción, debido a sus especiales características estructurales (gran cantidad de sodio). Esto hace que el impulso se propague más rápidamente, y también con menor gasto energético, pues requiere la despolarización y repolarización de pequeñas partes de la membrana, llegando a alcanzar velocidades de 100 m/s en las fibras miélicas más rápidas (Ferrús et al. 2007).

En los axones amielínicos (sin mielina), el impulso nervioso es conducido con más lentitud y se desplaza como una onda continua a lo largo del axón.

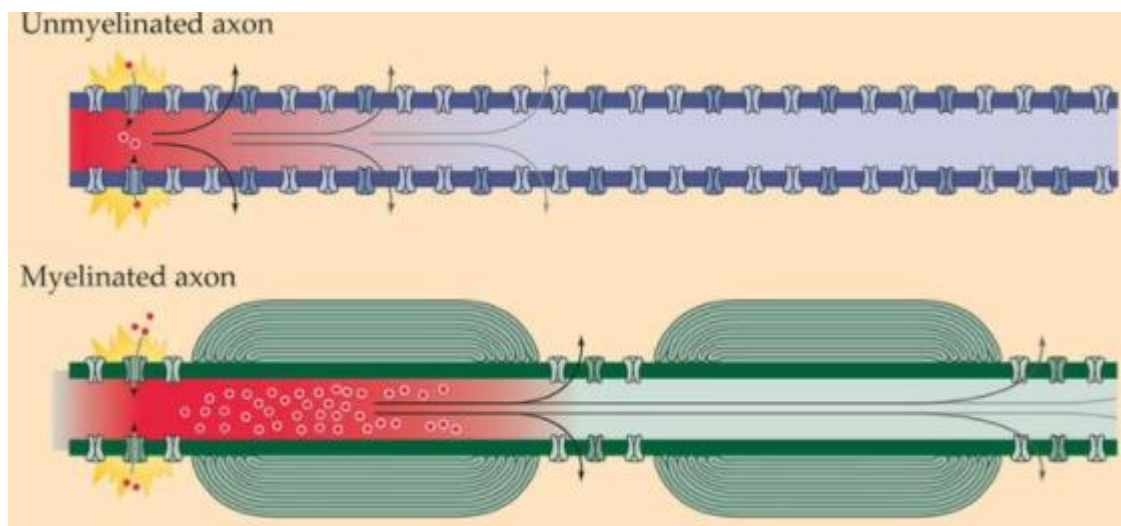


Figura 2.4. Detalle de tipos de conducción.

(nanoHUB-U: Introduction to Bioelectricity)

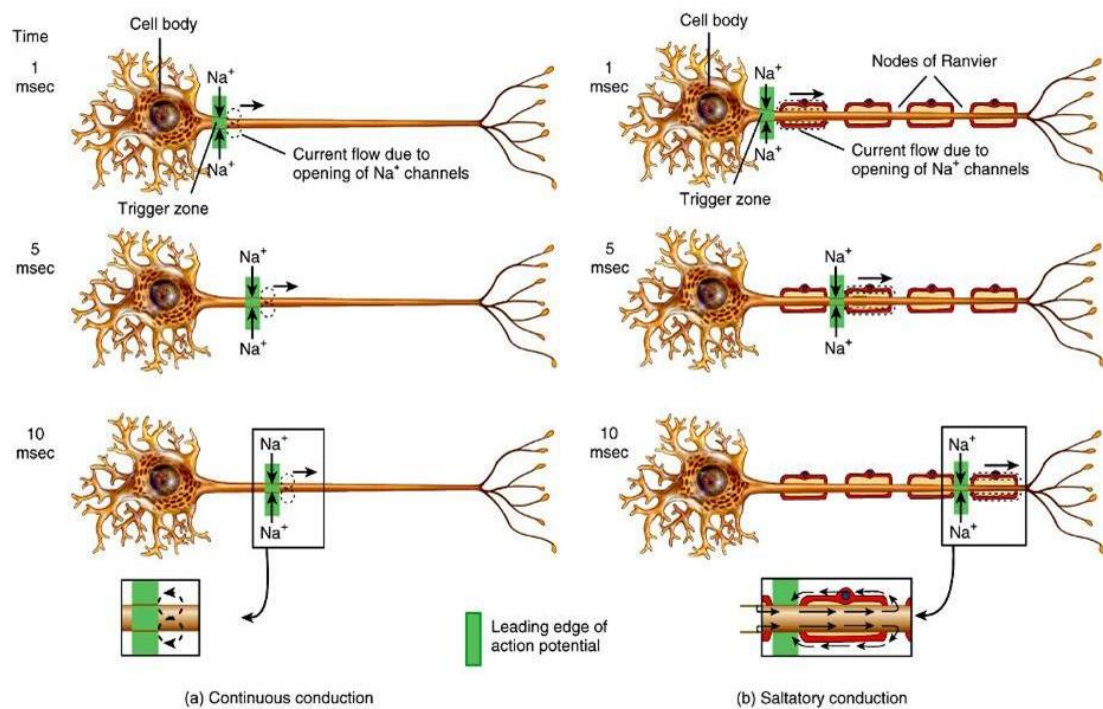


Figura 2.5. Conducción continua vs conducción saltatoria.
(Slideplayer Agatha Jacobs).

En cada brote de esclerosis múltiple, se produce inflamación neuronal y daño estructural en la vaina de mielina. Este proceso es conocido como **desmielinización**. Al no haber una estructura de mielina adecuada, el impulso nervioso avanza recorriendo todo el axón (conducción continua, figura 2.4 y figura 2.5).

Como se ha expuesto, la conducción continua es mucho más lenta que la saltatoria, ya que cada segmento del axón debe despolarizarse y polarizarse para transmitir la señal y eso implica un mayor movimiento de iones a través de la membrana conllevando un mayor gasto energético.

2.1.4 Neuritis óptica.

La **neuritis óptica** es una inflamación del nervio óptico (figura 2.6). Se trata de una manifestación frecuente de la esclerosis múltiple, que puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad. La neuritis óptica puede ser la primera manifestación o primer brote de la enfermedad en un 20-30% de los pacientes y hasta el 50% de los pacientes con EM la padecerán durante el curso de la enfermedad (Group 2008).

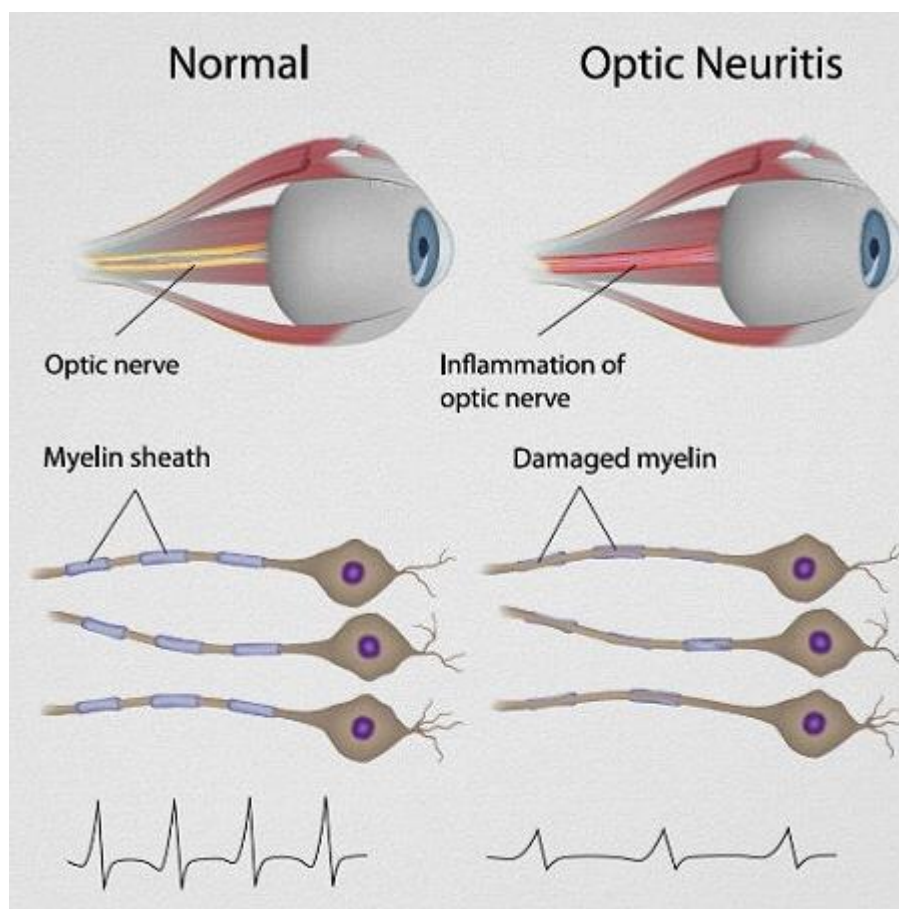


Figura 2.6. Efectos de la neuritis óptica.

(<http://www.msunites.com/optic-neuritis-and-multiple-sclerosis/>)

Los síntomas típicos de la neuritis óptica son la visión borrosa de predominio central y la alteración en la visión cromática (especialmente intensa para el color rojo) que se instaura de forma subaguda en 7 – 10 días. El 90% de los pacientes presentan dolor asociado, localizado en la parte posterior del ojo, que se desencadena o empeora con los movimientos oculares.

El diagnóstico de la neuritis óptica es principalmente clínico. Además de la historia médica del paciente habrá que hacer una exploración oftalmológica cuidadosa, especialmente si se trata de la primera manifestación de la EM o si existen datos atípicos, para descartar otras posibles patologías.

Como se ha introducido, la neuritis óptica es un síntoma frecuente de EM, pero esto no implica que todos los pacientes que sufran neuritis óptica tengan EM ni que todos los pacientes con EM vayan a sufrir esta afección. En los primeros 3-6 meses después de un episodio de neuritis óptica aguda, se produce una pérdida axonal y neuronal significativa (Costello et al. 2008) (Syc et al. 2012), que resulta en una disfunción visual permanente.

2.1.5 Esclerosis múltiple diagnosticada.

La esclerosis múltiple diagnosticada es una enfermedad clínico-patológica de etiología desconocida, en la que están implicados distintos mecanismos patogénicos: autoinmunidad, inflamación y neurodegeneración. En la figura 2.7 pueden apreciarse los síntomas más comunes de la EM, de entre los que destacan los sensoriales, motores y visuales.



Figura 2.7. Síntomas comunes de EM.
(AV CHIROPRACTIC HEALTH CENTER)

No existe un patrón clínico de presentación. La característica clínica que mejor la define es la variabilidad, al depender de la localización de las lesiones desmielinizantes. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión y deterioro cognitivo, estableciéndose cuadros sindrómicos más o menos larvados, que deben alertar al médico de familia.

Los estudios de neuroimagen sugieren que el daño cerebral difuso paralelo al daño cerebral focal se produce desde el inicio de la enfermedad. Asimismo, se ha demostrado que los mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos explican el daño cerebral difuso que afecta a la sustancia blanca y gris (Filippi et al. 2005). Así el concepto clásico de que la inflamación focal conduce a un daño axonal secundario ha sido reconceptualizado y los estudios más recientes indican que la neurodegeneración ocurre independientemente de la inflamación en la EM (Losy 2013). De hecho, el daño neuroaxonal se considera la principal causa de discapacidad progresiva y permanente de la EM (Tallantyre et al. 2010).

Por lo tanto, es crítico clarificar los mecanismos subyacentes a estos procesos de inflamación y degeneración, para promover el diagnóstico temprano y el desarrollo de tratamientos neuroprotectores y regenerativos.

Dado que el conocimiento de la patogenia, la evolución y el tratamiento de la EM son limitados, la identificación de **biomarcadores** en una enfermedad compleja como la EM contribuiría a la mejor comprensión de los procesos de la enfermedad.

Un biomarcador es una característica que puede ser medida de manera objetiva y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, de procesos patogénicos o de respuestas farmacológicas a una determinada intervención terapéutica (Fernández et al. 2014) y pueden ayudar a evaluar el daño axonal o la eficacia de un tratamiento desde el inicio de la enfermedad hasta las fases más tardías de la EM. Así, los objetos principales que debería cumplir un buen biomarcador para una enfermedad como la EM serían: 1) identificar y diferenciar subtipos clínicos; 2) evaluar la gravedad de la enfermedad; 3) monitorizar la progresión de la enfermedad; y 4) predecir el resultado. Un biomarcador debería ser también útil para identificar individuos no afectados de EM con un riesgo incrementado de padecer la enfermedad que contribuya a un diagnóstico e intervención temprana lo cual es crucial para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Los biomarcadores deberían también ayudar a implementar estrategias de tratamiento individualizadas (medicina personalizada), con un incremento de la eficacia y una reducción de los efectos secundarios, que es la base de la medicina moderna.

Los biomarcadores pueden ser de rasgo (alteraciones persistentes) o de estado (episódicos y relacionados con los síntomas) o incluso de secuelas (alteraciones debidas a la progresión de la enfermedad). Un buen biomarcador diagnóstico debería ser sensible (preciso para el diagnóstico) y específico (ligado a la enfermedad de la EM pero no a otras enfermedades). De manera ideal, el procedimiento de evaluación para la obtención de un buen biomarcador diagnóstico debería ser no-invasivo, fácil de llevar a cabo, no costoso y rápido, con valores estables y reproducible en laboratorios de todo el mundo. Para el diagnóstico, la sensibilidad, especificidad y facilidad de uso son los factores más importantes.

Existen diversas formas evolutivas típicas de la enfermedad (figura 2.8) y distinguirlas es primordial para poder establecer el tratamiento (Cavone et al. 2012), (Miller et al. 2008):

- **Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR)**. Se caracteriza por la aparición de los síntomas en forma de brotes que pueden durar días, semanas e incluso meses, variando entre episodios, y un empeoramiento progresivo. Según la sociedad nacional de esclerosis múltiple (NMSS), el 85% de las personas con EM recibe un diagnóstico de EMRR al comienzo de la enfermedad.

- Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (**EMPP**). Se caracteriza por la aparición de los síntomas de forma progresiva, especialmente relacionados con la habilidad de caminar y la fuerza motora. Según la NMSS, el 15% de las personas que padecen EM son diagnosticadas como EMPP.
- Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (**EMSP**). Este tipo de esclerosis se puede diagnosticar tras un diagnóstico inicial de EMPP, si la discapacidad aumenta, con o sin evidencias de recaídas. Sin tratamiento, aproximadamente el 50% de las personas diagnosticadas en un primer momento de EMRR, evolucionan a EMPP.
- Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (**EMPR**). Es el tipo de EM menos común, viéndose afectados entorno a un 3% de los pacientes diagnosticados de EM. Se caracteriza por una progresión constante de la enfermedad desde el principio y por incrementos ocasionales en su evolución.

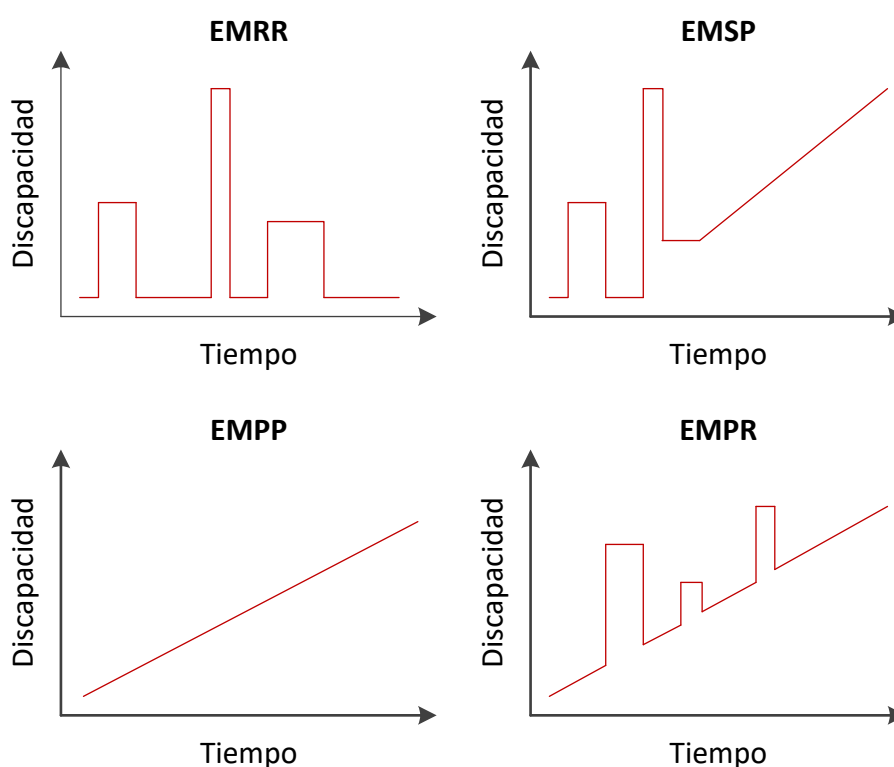


Figura 2.8. Formas evolutivas de la EM.

La mayoría de los pacientes tienen un curso clínico inicial con recaídas seguidas de periodos de remisión clínica. Sin embargo, después de 15 – 20 años, el 65% de los pacientes desarrollan una fase clínica secundaria progresiva de la enfermedad caracterizada por una discapacidad

progresiva, independiente de las recaídas (Compston et al. 2008). Asimismo, algunos pacientes experimentan una forma de la enfermedad progresiva primaria sin recaídas.

En el año 2001, un grupo de expertos liderados por Ian McDonald (McDonald et al. 2001) se reunió con el objetivo de establecer unos criterios que permitiesen facilitar el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Los criterios actuales utilizados para diagnosticar las diferentes formas de EM han sido revisados en varias ocasiones (Polman et al. 2005) (Polman et al. 2011) (Thompson et al. 2018), e indican que para el diagnóstico se debe tener en cuenta la evidencia de daño al sistema nervioso central diseminado en el tiempo (en fechas diferentes) y en el espacio (daño en al menos dos partes del sistema nervioso central) y se debe excluir otras afecciones que, debido a su perfil clínico o de laboratorio, puedan imitar la EM.

2.1.6 Escala EDSS.

La escala EDSS (Escala Expandida del Estado de Discapacidad) es un método de cuantificación de la discapacidad debido a EM presentada por John F. Kurtzke en 1983 (Kurtzke 1983).

Esta escala comienza en cero, lo que equivaldría a un examen neurológico normal, y se incrementa en saltos de medio punto aumentando el grado de discapacidad hasta el diez, que equivaldría a la muerte por EM (figura 2.9):

- 0. Exploración normal.
- 1 – 1,5. Sin incapacidad.
- 2 – 2,5. Incapacidad mínima.
- 3 – 3,5. Incapacidad leve-moderada.
- 4 – 4,5. Incapacidad moderada.
- 5 – 5,5. Limitación para la deambulación u otras tareas.
- 6 – 6,5. Necesita ayuda para caminar.
- 7 – 7,5. Confinado a silla de ruedas.
- 8 – 8,5. Cama-silla. Aseo personal con ayuda.
- 9 – 9,5. Dependencia completa.
- 10. Muerte por EM.

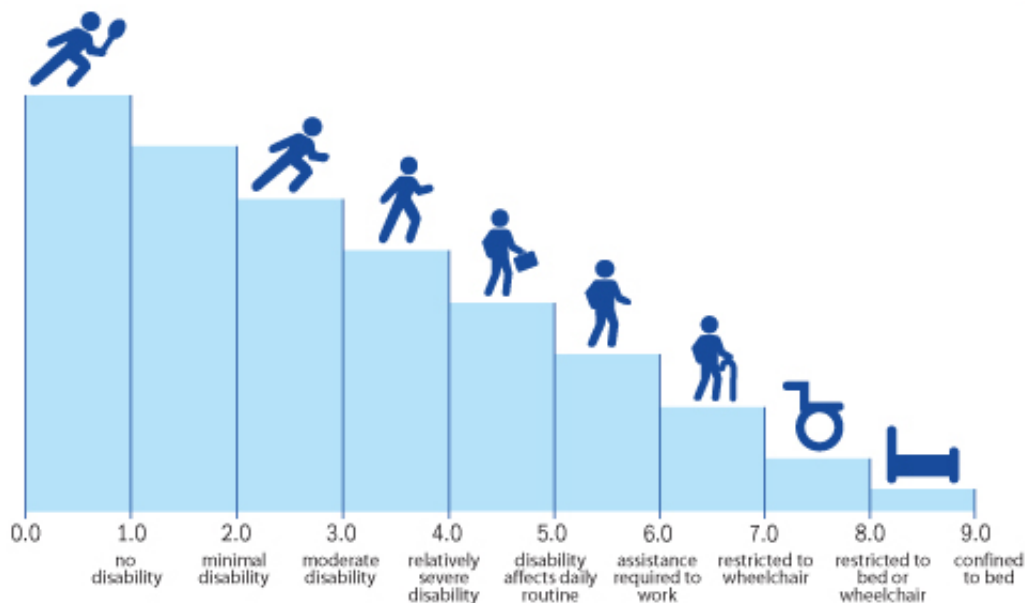


Figura 2.9. Escala EDSS.

(Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla).

2.2 Afección de la vía visual en EM.

Las alteraciones observadas en los potenciales evocados de los pacientes diagnosticados de EM se encuentran más estrechamente relacionados con la discapacidad clínica (Hardmeier et al. 2017), lo que hace posible anticipar el diagnóstico basándose en la alta correlación observada con la escala EDSS (Giffroy et al. 2016), incluso en las formas progresivas de EM (Canham et al. 2015).

En un gran número de casos, la vía visual se ve afectada durante el curso de la EM, e incluso en fases previas a la enfermedad; por este motivo, es pertinente el estudio de la vía visual en el diagnóstico. Los ojos de pacientes diagnosticados de EM, incluso sin una historia de neuritis óptica, pueden presentar alteraciones significativas en su estructura (Petzold et al. 2010) (Narayan et al, 2014) y función (Wang et al. 2012). De esta manera, cambios significativos en medidas estructurales y funcionales suceden a lo largo del tiempo en los ojos de pacientes diagnosticados de EM “clínicamente silente” con y sin historia de neuritis óptica (Narayan et al, 2014). Las pruebas electrofisiológicas aportan información sobre su funcionamiento. Entre las pruebas disponibles, el electroretinograma (ERG) mide la actividad eléctrica de los fotorreceptores de toda la retina en respuesta a un estímulo luminoso. La técnica de electroretinografía multifocal (mfERG) permite la estimulación individualizada de un gran número (típicamente 63-103) de áreas de la retina, utilizando una estimulación pseudo aleatoria (secuencia-m). Dependiendo del paradigma de estimulación visual, se evocan

diferentes tipos de respuestas. La respuesta mfERG típica (kernel de primer orden) es una onda bifásica que se origina a partir de fotorreceptores y células bipolares de la retina, que consiste en una onda negativa (N1) y sigue una respuesta positiva grande (P1). Puede haber otras ondas subsiguientes e incluso algunos potenciales oscilatorios.

El análisis de los registros mfERG se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de retinopatía diabética (Santos et al. 2018), degeneración macular relacionada con la edad (Kniggendorf et al. 2016) o la detección de drogas retinotóxicas entre otras enfermedades. Sin embargo, el número de estudios realizados para el estudio de los cambios en la retina debidos a la EM es bastante limitado.

La mayoría de los estudios que emplean la técnica mfERG para estudiar los cambios de la retina debidos a la EM, generalmente se basan en un análisis tradicional de amplitudes y latencias de onda. En (Moura et al. 2007) las respuestas mfERG de los pacientes con EM fueron más pequeñas en amplitud y retrasadas en latencia, en relación con el grupo control, en todos los anillos, pero sin significación estadística ($p > 0,05$); no hubo diferencias entre los pacientes con o sin historia de neuritis óptica en los resultados. Por el contrario, en el estudio de (Gundogan et al. 2007) los resultados de mfERG no difirieron entre la EM (sin neuritis óptica) y los sujetos control. En (Vilades et al. 2017) los registros mfERG en pacientes con EM mostraron cambios significativos en la amplitud y latencia en los cuadrantes inferonasal y superonasal ($p = 0,045$ y $p = 0,042$, respectivamente).

2.3 Conclusiones del capítulo.

La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central que se caracteriza por presentar con frecuencia como síntoma inicial una afectación del nervio óptico de tipo inflamatorio denominada neuritis óptica.

La EM carece de un único marcador biológico específico, por lo que su diagnóstico requiere la demostración de la diseminación espacial y dispersión temporal de sus lesiones desmielinizantes, junto con la exclusión de otras patologías que pudiesen afectar al sistema nervioso.

En algunos casos un RIS o un CIS pueden ser el inicio de la EM o en otros se limita a ser un trastorno puntual. Por lo tanto la aparición de este tipo de episodios sintomáticos agudos o brotes no basta para determinar si desarrollarán la enfermedad, pero sí requieren un seguimiento periódico para evaluar su estado y evolución.

Dada la falta de una prueba diagnóstica específica, la búsqueda de marcadores biológicos fiables cobra gran importancia para poder detectar de forma precoz esta enfermedad y poder establecer lo antes posible el tratamiento clínico adecuado para cada uno de los casos.

Esclerosis múltiple

Como la vía visual está generalmente afectada, es pertinente su estudio para mejorar el diagnóstico e intervención precoz, tratamiento y resultado funcional de esta enfermedad.

Capítulo 3

Sistema visual humano.

3 Sistema visual humano.

3.1 Introducción al capítulo.

El sistema visual humano (SVH) es el encargado de convertir las ondas electromagnéticas que pertenecen al espectro visible y que llegan hasta los ojos, en señales nerviosas que son interpretadas por el cerebro.

El SVH se puede descomponer en diferentes segmentos desde los ojos hasta el córtex visual (Rouvière et al. 2005). En la figura 3.1 se muestran diferentes partes que componen el SVH.

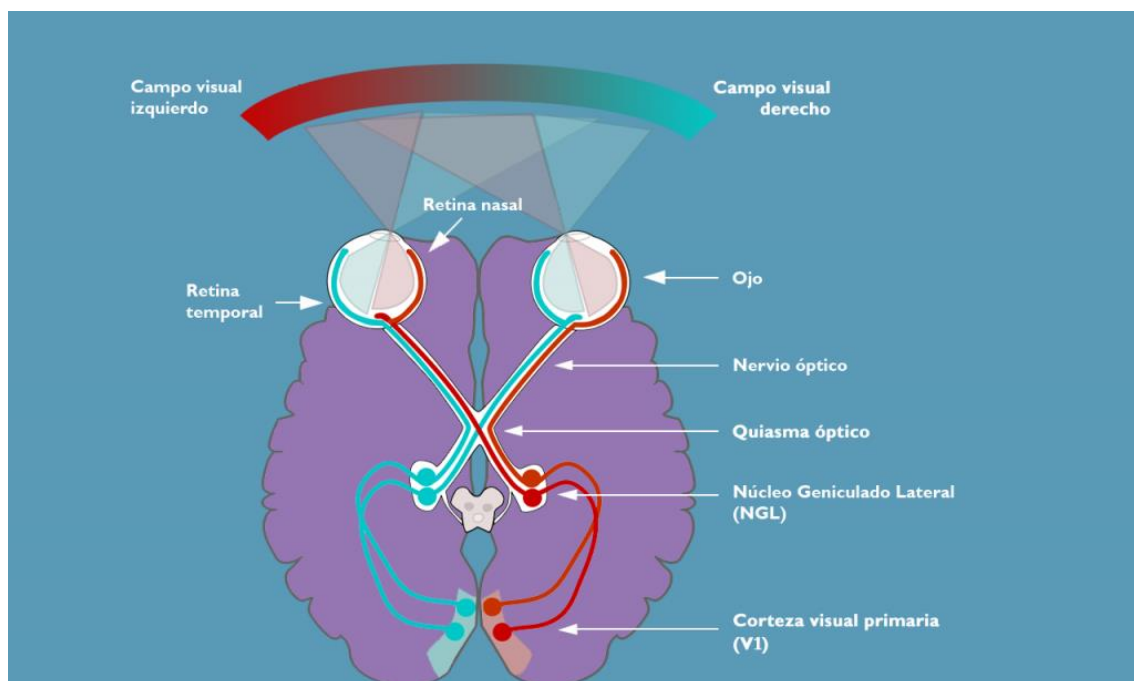


Figura 3.1. Sistema visual humano.

(<https://www.psicomemorias.com/>)

3.2 Estructura del ojo humano.

El ojo es un órgano capaz de detectar la luz y es el elemento encargado de recopilar la información del exterior y convertirla en señales bio-eléctricas que serán transmitidas en forma de impulsos a través del nervio óptico.

Un estímulo visual comienza su recorrido en la córnea, la parte visible de nuestros ojos. Atraviesa el humor acuoso y pasa a través de una lente ocular llamada cristalino, ajustable en función de la distancia. Recorre el humor vítreo hasta alcanzar la pared posterior del globo ocular llamada retina, constituida por más de diez capas de diferentes tejidos. En la figura 3.2 se

puede ver la estructura del globo ocular humano resaltando algunas de las partes que lo componen.

El globo ocular ocupa la mitad anterior de la cavidad orbitaria, es de forma esférica y ligeramente ovalada (diámetro anteroposterior entre 25-26 mm y diámetro transversal de 23 mm aproximadamente). La órbita lo protege y sustenta en su mayor parte, mientras que los párpados lo protegen.

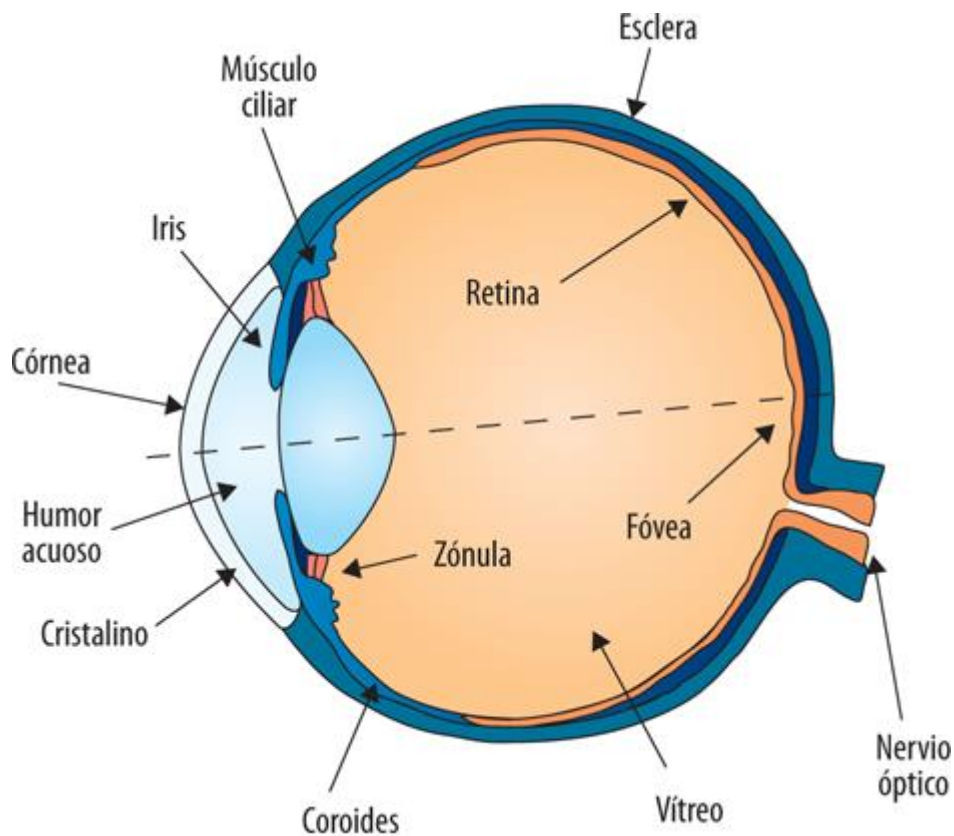


Figura 3.2. Globo ocular.

(Jesús A. Fernández-Tresguerres: Fisiología humana, 4e)

Se puede dividir el globo ocular en dos secciones: el segmento anterior y el segmento posterior (figura 3.3).

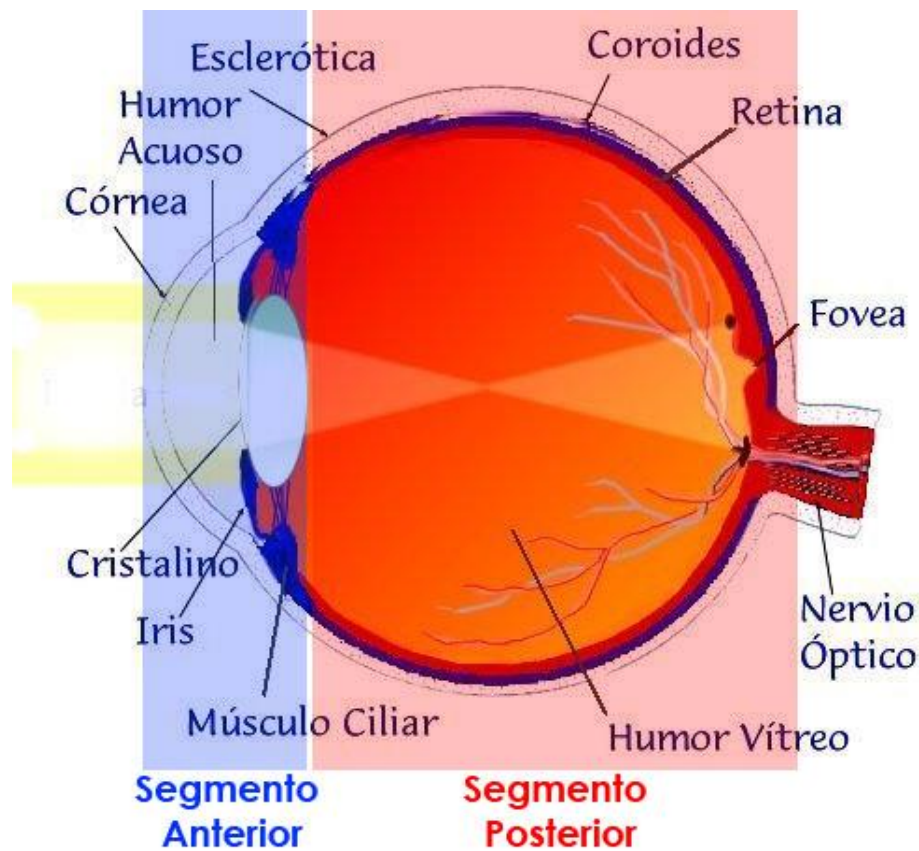


Figura 3.3. División en segmentos del globo ocular.
(<https://oftalmologiabarcelona.wordpress.com/>)

3.2.1 Segmento anterior.

La parte anterior del globo ocular está cubierta por la córnea, una estructura transparente y resistente que carece de vasos sanguíneos. Su misión principal es proteger el iris y el cristalino. Esta estructura permite el paso de luz desde el exterior al interior y además de su función protectora, ayuda a controlar el enfoque.

El cristalino es una estructura con forma de lente biconvexa que ayuda a la córnea a refractar la luz, permitiendo formar imágenes sobre la retina. Este objetivo se consigue mediante un aumento o disminución funcional de su curvatura y de su espesor.

Por su parte, el iris es una membrana circular y coloreada del ojo que posee una abertura central de tamaño variable denominada pupila, que permite graduar la cantidad de luz hacia el interior del ojo.

3.2.2 Segmento posterior.

Detrás del cristalino se encuentra el humor vítreo. El humor vítreo es un gel transparente que ocupa la mayor parte del interior del ojo humano y contribuye a que este mantenga su forma. Está en contacto con **la retina**, que es la capa más interna del ojo.

La retina es un tejido sensible a la luz formado por varias capas de neuronas interconectadas mediante sinapsis y cuyo objetivo final es transformar los fotones en impulsos nerviosos que son transmitidos a través del nervio óptico.

La retina contiene tres grupos principales de neuronas (figura 3.4). En la parte anterior se encuentran las células ganglionares, seguidas por las células bipolares con los fotorreceptores dispuestos en la parte posterior. Existen dos tipos de fotorreceptores encargados de detectar la luz: **los conos y los bastones**. Los conos son los encargados de discernir el color y los detalles, mientras que los bastones se encargan de la visión periférica. En una retina normal de un adulto se pueden encontrar alrededor de 6,5 millones de conos y 120 millones de bastones aproximadamente.

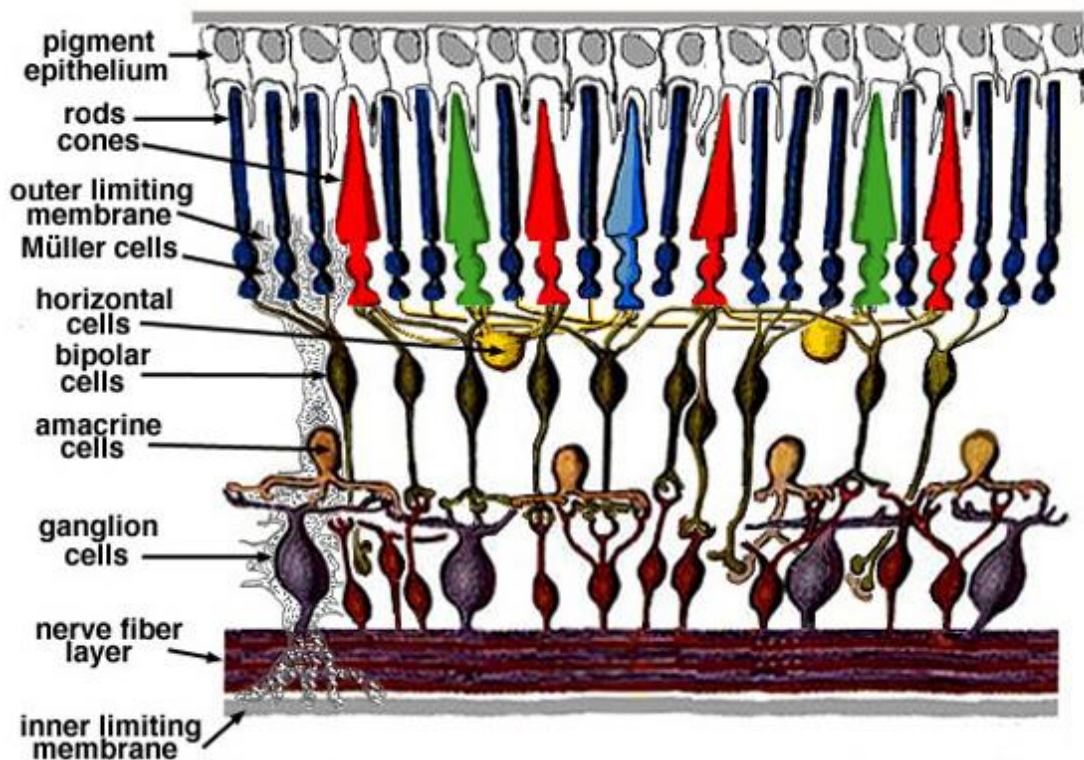


Figura 3.4. Capas de la retina.

(<http://webvision.med.utah.edu/imageswv/schem.jpeg>)

La parte posterior de la retina, donde se recibe la luz enfocada y se encuentran los fotorreceptores, recibe el nombre de **mácula lútea**. En esta región se encuentra la **fóvea**, la región

de la retina más especializada en la visión fina de los detalles debido a su alta concentración de conos. En la figura 3.5 se puede ver la distribución de conos y bastones.

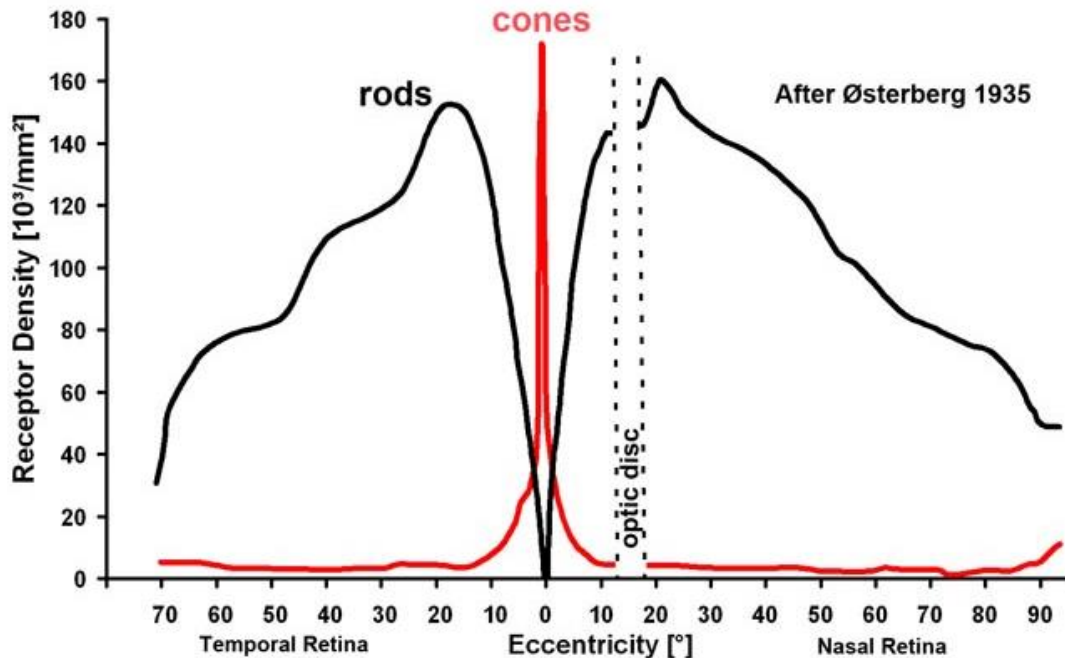


Figura 3.5. Distribución de conos y bastones.

(<http://webvision.med.utah.edu/imageswv/Ostergr.jpeg>)

La retina proviene de la expansión del nervio óptico que sale del globo ocular cerca del punto más posterior del ojo junto con los vasos retinianos, en un punto conocido como paila óptica, en donde no existen receptores visuales, por lo que constituye un **punto ciego**. Como se puede ver en la figura 3.5, la cabeza del nervio óptico se encuentra en el lado nasal a 17º aproximadamente desde la fóvea central. Al carecer de fotorreceptores no puede detectar la luz.

El proceso de transformación del estímulo visual en señal eléctrica es conocido como fototransducción. Una vez procesado el estímulo, las señales neuronales viajan por los axones de las células ganglionares a través del **nervio óptico**.

3.3 Vías visuales.

El **nervio óptico** es un nervio craneal y sensitivo, encargado de transmitir la información visual desde la retina al cerebro. Los dos nervios ópticos salen de los respectivos globos oculares y se unen en el quiasma óptico. En esta región, se entrecruzan parcialmente las fibras axónicas de los nervios ópticos: las imágenes formadas en cada una de las retinas se cruzan al lado opuesto del cerebro permitiendo que se transmitan al lado apropiado del córtex visual (figura 3.6.).

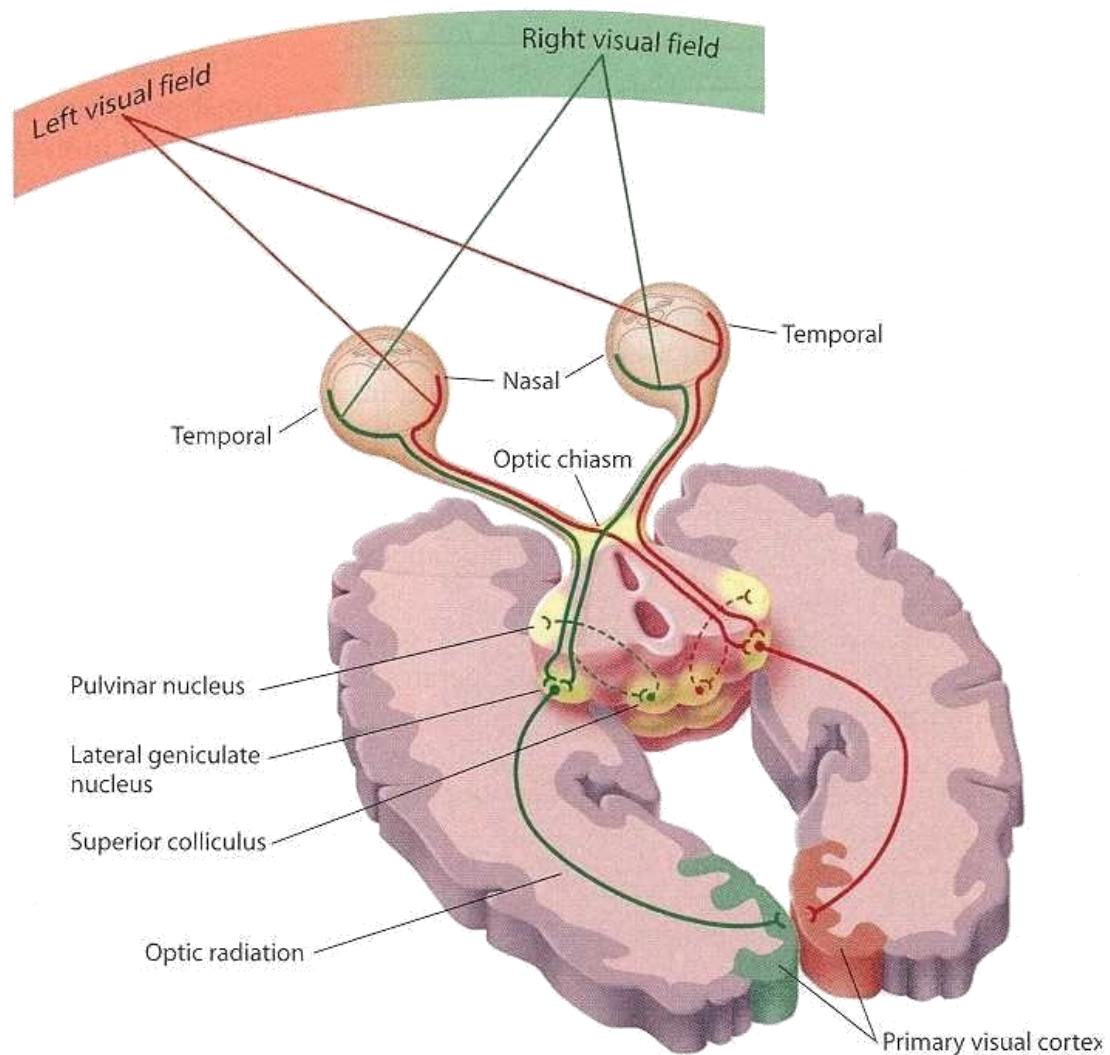


Figura 3.6. Vía Visual.

(Nov 1, 2015 Annett Wechsler, <https://www.n30.com/list/cross-section-of-left-eye.asp>)

El siguiente tramo es el tracto óptico, en el cual las fibras nerviosas de las zonas correspondientes a ambas retinas se unen más estrechamente. Las fibras de las células ganglionares retinianas del tracto óptico terminan en el núcleo geniculado lateral (NGL)

El NGL está dividido en seis capas distintivas y es el centro primario de procesamiento de la información visual recibida por la retina del ojo (Carlson 2009).

De los dos núcleos geniculados laterales surgen fibras nerviosas que los conectan con el córtex visual, conocidas como radiaciones ópticas.

El procesamiento final de las señales neuronales tiene lugar en el córtex visual, separado en diferentes áreas. La primera de ellas es conocida como córtex visual primario (V1). En esta región se produce la sinapsis de las neuronas del NGL y tiene lugar la interpretación visual a nivel de espacio, forma, color y orientación de los objetos. Este proceso de mapeado es conocido como magnificación cortical.

La información es distribuida desde V1 al resto de áreas conocidas como V2, V3, V4, V5; encargándose de distintos procesos visuales más complejos a medida que la información viaja de V1 hacia V5 (figura 3.7.).

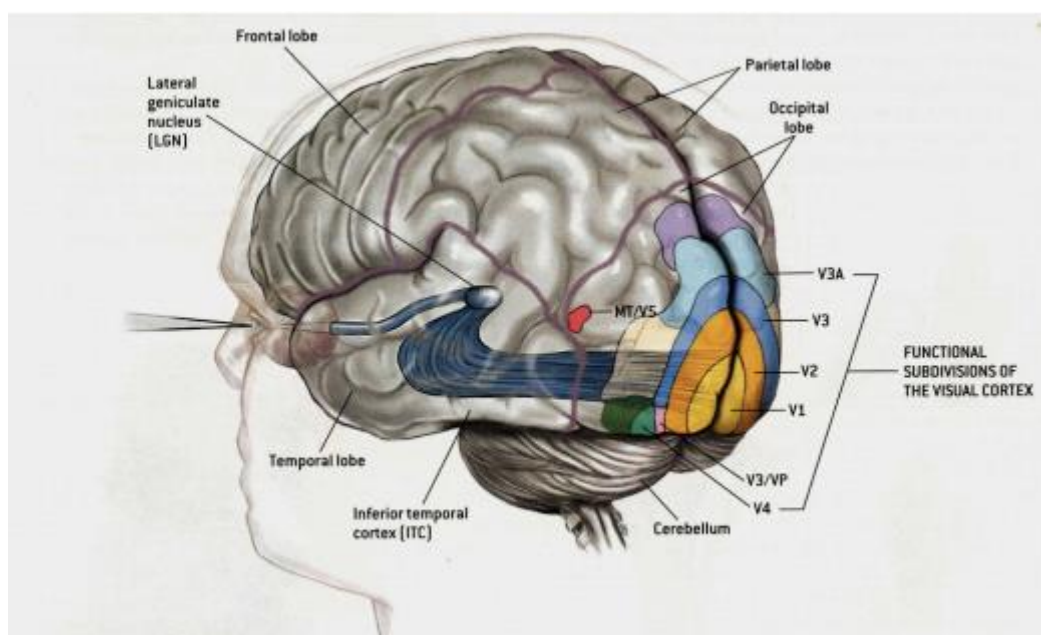


Figura 3.7. Divisiones del córtex visual.

(<http://wiki.bethanycrane.com/introducingtheeye>)

3.4 Valoración de la función visual.

Es posible que cada uno de los segmentos que se han introducido en el apartado anterior puedan verse afectados por diferentes afecciones que pueden ser diagnosticables por una combinación de pruebas subjetivas y objetivas funcionales.

La función visual engloba diferentes categorías: agudeza visual, percepción de profundidad, sensibilidad al contraste, percepción de colores y **campo visual**.

El campo visual (figura 3.8), se refiere al área total en la cual los objetos se pueden ver en la visión lateral (periférica), mientras se enfoca a un punto central. La sensibilidad del ojo no es constante en todo el campo visual, sino que varía con la excentricidad, el nivel de adaptación y la naturaleza del estímulo.

La extensión normal del campo de visión monocular para un estímulo brillante es de 60° por arriba, 75° hacia abajo, 100° temporalmente y 60° por la vía nasal (Henson and Morris 1993).

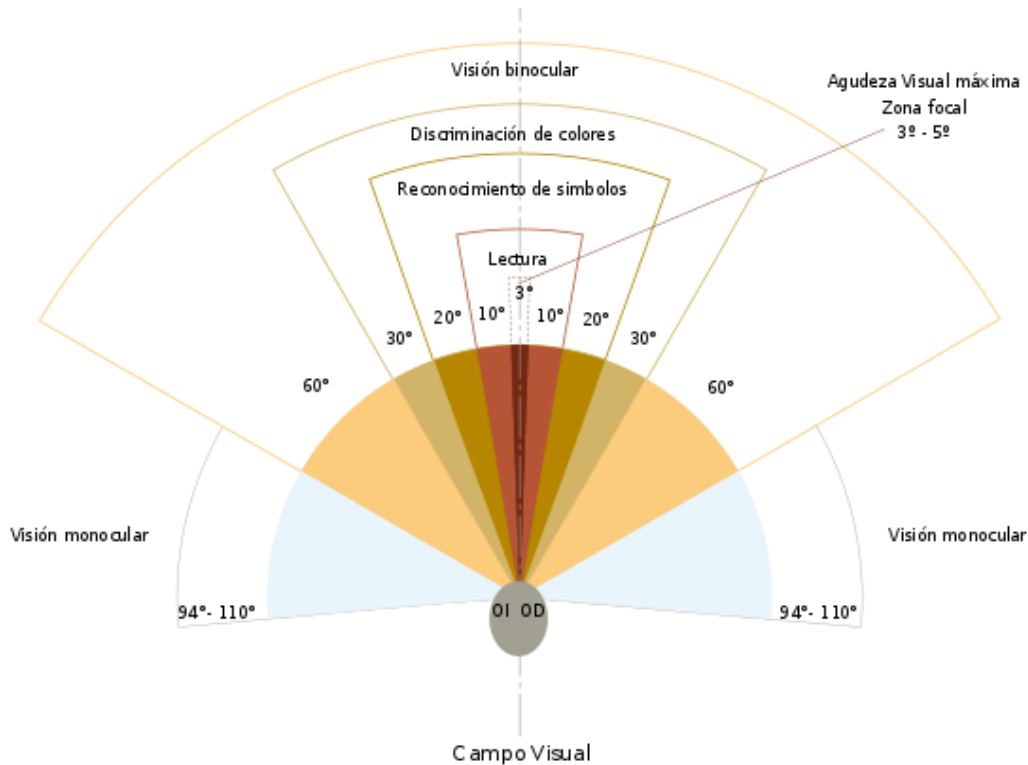


Figura 3.8. Campo visual

(https://es.wikipedia.org/wiki/Campo_visual)

El registro clínico del campo visual se denomina **perimetría o campimetría visual**. Esta técnica permite obtener información más detallada de las alteraciones del campo visual. Consiste en la medición de la sensibilidad diferencial a la luz en el campo visual utilizando la detección de objetivos de prueba.

La perimetría es una prueba de carácter subjetivo, ya que el paciente señala la detección de los estímulos luminosos que le son presentados a través de una pantalla en la que se representa de forma esquemática la totalidad del campo visual. Durante la prueba se evalúa de forma individual cada ojo.

Al tratarse de una valoración subjetiva Wall (Wall 2004) llegó a la conclusión de que pese a las mejoras introducidas, esta técnica sigue siendo poco sensible y plagada de una alta variabilidad entre diferentes test de los campos visuales dañados.

3.5 Conclusiones del capítulo.

El sistema visual humano se puede dividir en diferentes secciones que comienzan desde la superficie del globo ocular hasta el córtex visual. Cada una de estas secciones contribuye a la correcta transmisión e interpretación de la información del entorno captada por el ojo.

Capítulo 4

Electrofisiología ocular.

4 Electrofisiología ocular.

4.1 Pruebas electrofisiológicas oculares.

Las pruebas electrofisiológicas oculares son exploraciones inocuas **no invasivas** que ayudan al diagnóstico complementando la información obtenida por las medidas subjetivas de la función visual. Al carecer de efectos nocivos y ser fáciles de aplicar, se pueden emplear generalmente en personas de todas las edades.

El procedimiento se basa en colocar una serie de **electrodos superficiales**, producir un estímulo luminoso que atraviese la vía visual y captar los potenciales eléctricos. Existen diferentes tipos de pruebas electrofisiológicas de las cuales se destacan tres categorías: el electroretinograma (ERG), el potencial evocado multifocal (PEV) y el electrooculograma (EOG).

El electroretinograma permite explorar la función de la retina mediante unos electrodos colocados en el ojo y la piel. Es una respuesta extracelular que aparece durante la actividad neuronal, debido a que ciertas regiones localizadas de la membrana celular se despolarizan o hiperpolarizan y, por lo tanto, se convierten en fuentes o sumideros de corriente.

Los potenciales evocados visuales son la respuesta eléctrica generada por las células del córtex occipital ante un estímulo de la vía visual. Esta respuesta es registrada a través de electrodos posicionados sobre la corteza occipital. La amplitud de los PEV corticales es muy baja, por lo que un registro de una única respuesta quedaría enmascarado por el ruido eléctrico superpuesto. Por ello, en esta técnica se realizan múltiples adquisiciones de datos para realizar un promedio de varios registros de señal.

El electrooculograma es un estudio especializado de la retina en el que se evalúa la actividad de una de las capas de la retina llamada epitelio pigmentario ([García Lozano et al. 2006](#)).

Con el tiempo y los avances tecnológicos, se han mejorado la calidad de los registros, estableciendo protocolos internacionales de procedimiento para las distintas pruebas y ha permitido la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas.

Esta tesis se centra en el estudio de la electroretinografía y concretamente en este capítulo se revisarán los tipos de ERG para acabar profundizando en la **electrorretinografía multifocal (mfERG)**, un tipo evolucionado de ERG.

4.2 Introducción a la electroretinografía.

El ERG es una prueba de diagnóstico que mide la actividad eléctrica generada por las células neuronales y no neuronales en la retina como resultado a un estímulo de luz. La respuesta eléctrica es el resultado de un potencial retinal generado por los cambios introducidos por la luz en el flujo de iones transretinianos, principalmente sodio y potasio. ([Kumar et al. 2015](#)).

La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV) introdujo estándares mínimos para el ERG en 1989, actualizados posteriormente en (M. F. Marmor et al. 2009) y más recientemente en (McCulloch et al. 2015). El ERG puede proporcionar información diagnóstica importante sobre una variedad de trastornos retinianos que incluyen, entre otros, ceguera nocturna estacionaria congénita, amaurosis congénita de Leber y cáncer con retinopatía asociada. Además, un ERG también se puede usar para controlar la progresión de la enfermedad o evaluar la toxicidad de la retina con diversos fármacos o de un cuerpo extraño intraocular retenido.

Dependiendo del tipo de estímulo, se puede obtener información de la retina de forma global o solo de alguno de sus componentes. Según el tipo de estímulo se distinguen dos tipos de ERG: de patrón o de campo completo.

4.2.1 Electrorretinograma de campo completo (ffERG).

El ERG de campo completo o Ganzfeld (McCulloch et al. 2015) es un examen que mide la respuesta eléctrica producida por las células retinianas sensibles a la luz: conos y bastones. En este tipo de ERG la respuesta es generada en masa por las células a través de la retina entera en respuesta a destellos. Los conos aportan del 20 al 25% y los bastones del 75 al 80% del ERG con destellos de luz blanca y en condiciones de adaptación a la oscuridad (Ojeda et al. 2005).

Las respuestas obtenidas mediante esta técnica varían mucho dependiendo del estado previo de la retina, de las características del estímulo utilizado y del acceso de la luz, lo que hace muy difícil la comparación entre unos registros y otros, incluso en el mismo paciente.

El ERG clínico es la suma de la actividad eléctrica de un gran número de receptores. Así, registra la actividad de la totalidad de la retina y, por lo tanto, no es capaz de detectar pequeñas lesiones focales.

4.2.2 Electrorretinograma de patrón (pERG).

El pERG (Bach et al. 2013) consiste en la medición de la respuesta retiniana central (mácula) ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna el patrón blanco y el patrón negro (McCulloch et al. 2015).

Dependiendo de la frecuencia de alternancia del estímulo, obtendremos el pERG transitorio (menos de 6 cambios por segundos, 3 Hz) o bien el pERG regular (superior a 10 cambios por segundo, 5 Hz).

Además, el pERG también permite la diferenciación electrofisiológica entre maculopatías y neuropatías y facilita la interpretación de los potenciales evocados visuales (Holder 2004). De esta forma, se puede utilizar en un paciente con un resultado anormal en los potenciales

evocados visuales para diferenciar si dicha anomalía se debe a un trastorno macular de la retina o a una disfunción del nervio óptico.

Debido a la baja amplitud de las señales pERG, típicamente entre 2 y 8 μV , el registro requiere técnicas más exigentes de adquisición y se emplea el promediado de señales para mejorar la calidad de los registros.

4.3 Electrorretinografía multifocal.

El electroretinograma multifocal (mfERG) constituye una de las más novedosas técnicas de electrodiagnóstico a nivel ocular, y ha venido a satisfacer los numerosos intentos por encontrar un mapa objetivo de la función visual mediada específicamente por el sistema de los conos (Jägle et al. 2006), que se correlacione mejor con lesiones localizadas y que además brinde información sobre la función macular (García et al. 2016).

La principal ventaja del mfERG sobre el electroretinograma convencional se halla en que el primero puede detectar alteraciones producidas por enfermedades difusas en fase inicial, así como por enfermedades localizadas, por ejemplo maculopatías. Las respuestas del ERG de campo completo son una mezcla de respuestas procedentes de un número diverso de células, por lo que es necesaria la afectación de un área extensa de la retina para detectar anomalías con esta técnica, así enfermedades de la mácula pueden no ser diagnosticadas con un ERG normal.

Por otro lado, en el ERG de campo completo no se pueden aplicar estímulos consecutivos mientras la respuesta no retorne a la línea base, lo que implica dejar al menos un segundo de reposo entre flashes para que el sistema de conos se recupere y se puedan promediar las respuestas.

Es por ello que Sutter y Tran implementaron esta nueva técnica (Sutter et al. 1992) que incrementa la velocidad de estimulación y permite analizar las diferentes regiones de la retina haciendo uso de una secuencia binaria pseudo-aleatoria para crear el estímulo visual, conocida como **secuencia-m** (Sutter 2001). Las propiedades matemáticas de esta secuencia permiten registrar más de cien regiones de forma simultánea e independiente, lo que acorta la duración de las pruebas diagnósticas.

La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión (ISCEV) no ha establecido todavía un patrón estándar para realizar la prueba del mfERG, sin embargo sí ha publicado unas recomendaciones con el objetivo de obtener resultados reproducibles e interpretables (Marmor et al. 2003). Una de ellas describe cómo colocar los electrodos durante la prueba con el objetivo de minimizar artefactos (figura 4.1) (Catalá-Mora et al. 2005) (Hood et al. 2012).

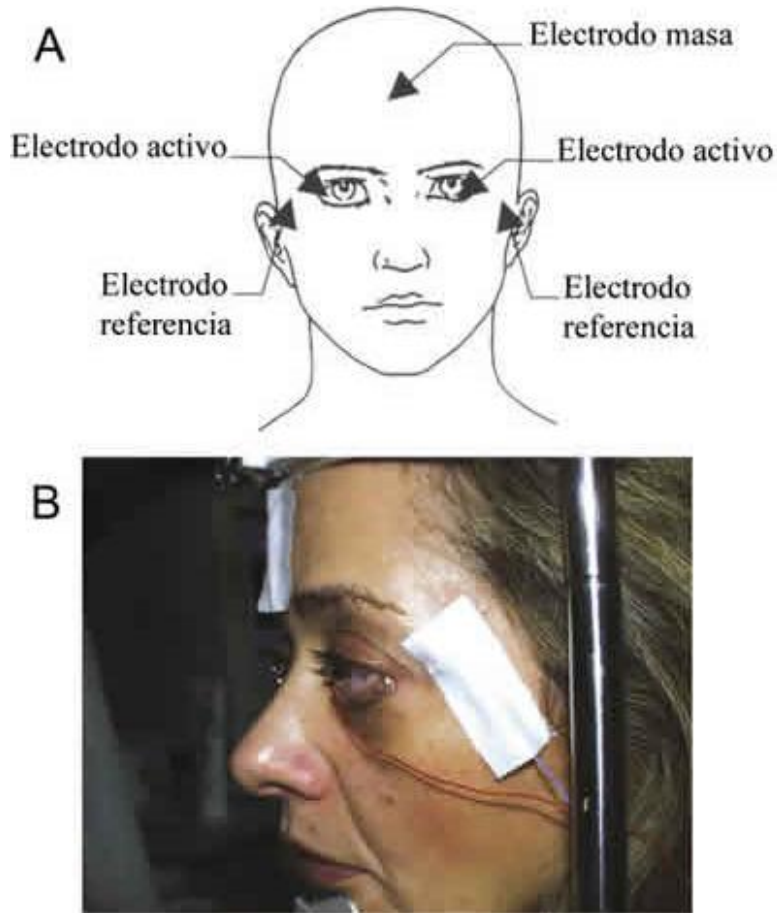


Figura 4.1. Colocación de electrodos para mfERG.
(Catalá-Mora et al. 2005)

4.3.1 Prueba mfERG.

La figura 4.2 muestra un diagrama esquemático del proceso seguido para conseguir registrar la respuesta mfERG. El electrodo más utilizado para la electroretinografía multifocal es de tipo lente de contacto bipolar, que alberga dos electrodos en forma de anillos concéntricos para registrar la señal de forma diferencial sobre la córnea tal y como se puede apreciar en la figura siguiente.

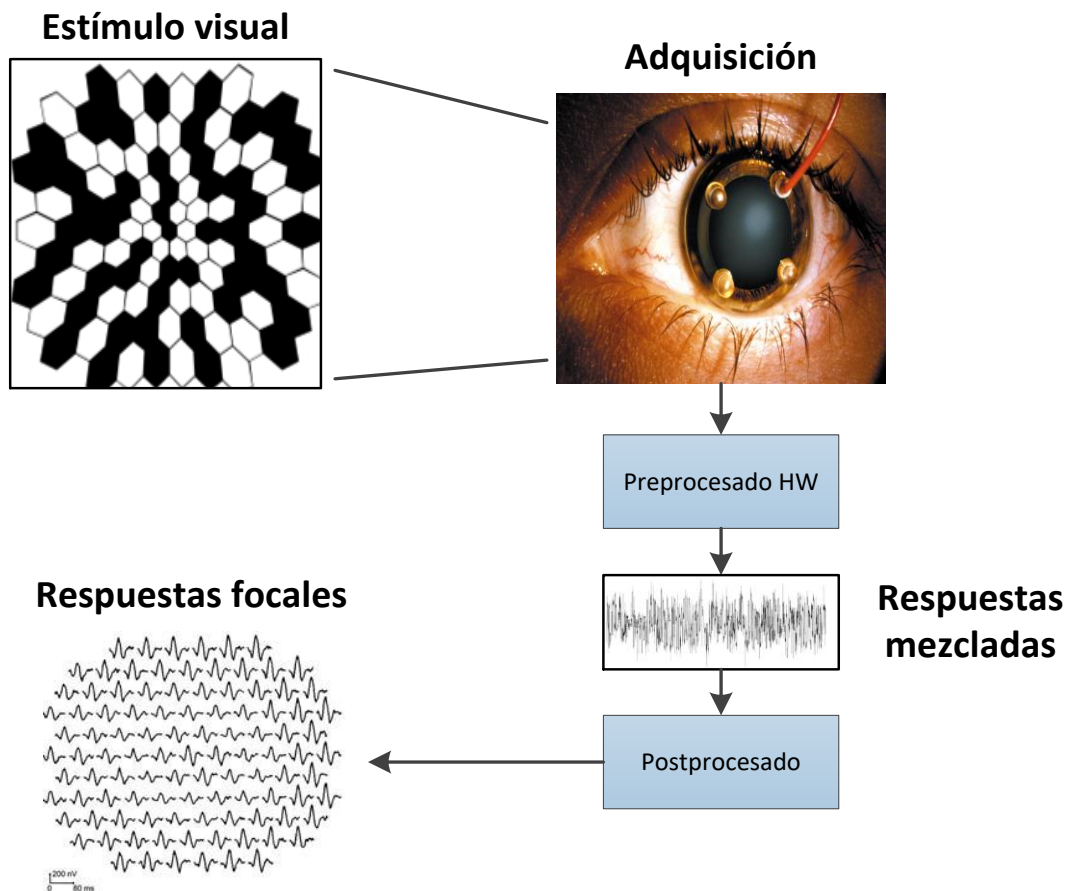


Figura 4.2. Diagrama esquemático de un mfERG.

4.3.2 Estímulo visual.

El estímulo visual utilizado en la prueba mfERG se presenta en una pantalla de luminancia constante, dividida en 61, 103 o 241 hexágonos (figura 4.3) que alternan de blanco al negro de manera pseudo-aleatoria. Normalmente, el tamaño de los hexágonos es escalado, guardando una relación inversamente proporcional al gradiente de la densidad de conos, siendo de mayor superficie los hexágonos cuanto más excéntricos, y se selecciona para producir respuestas aproximadamente de la misma amplitud en todos ellos (Sutter et al. 1992). Cada hexágono representa una posición topográfica de la retina, por lo que cuantos más hexágonos se empleen en el estímulo, mayor resolución se obtendrá, pero la relación señal/ruido se verá empeorada.

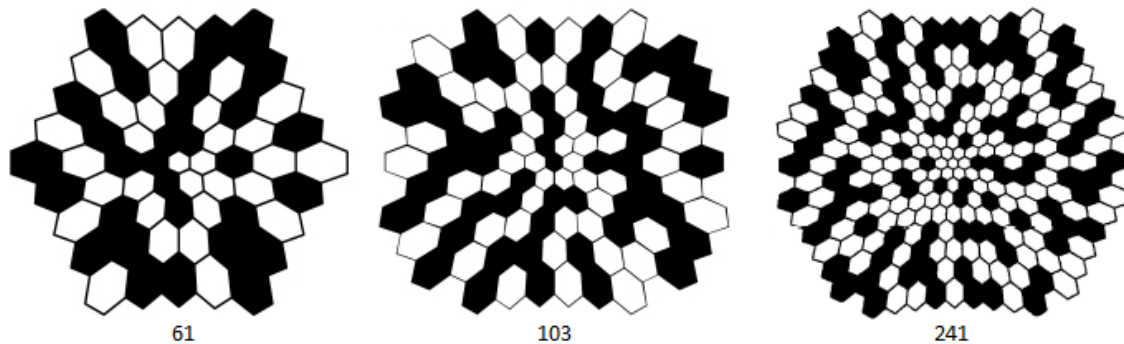


Figura 4.3. Tipos de estímulos mfERG en función del número de hexágonos.

Cada hexágono presentado puede estar iluminado o apagado en una secuencia fija. Esta secuencia pseudo-aleatoria, tiene la propiedad de mantener el 50% de los hexágonos iluminados, para mantener la luminancia constante durante toda la exploración. Esta secuencia garantiza además que todos los hexágonos son iluminados de la misma forma en cada registro, de forma que se puede realizar un promediado de la información recogida.

4.3.3 Electrodo y equipo de adquisición.

Para obtener los datos, se coloca un electrodo de referencia en el punto nasión, dos electrodos negativos en los laterales del ojo a explorar y dos electrodos positivos, de tipo lente de contacto, en la superficie del ojo. Para mejorar la eficiencia de la prueba, de forma opcional, se puede utilizar un fármaco para dilatar la pupila (Hood et al. 2012). También es aconsejable corregir los errores de refracción del ojo del paciente (miopía o hipermetropía), para conseguir que el estímulo se proyecte adecuadamente sobre la retina.

Los electrodos se conectan a un equipo electrónico de adquisición que amplifica la señal en un factor 100 000, ya que las señales captadas por los electrodos presentan una amplitud del orden de μV . Esta etapa de adquisición, generalmente aplica un filtrado paso banda hardware cuya frecuencia inferior se suele configurar entre 1 – 10 Hz y la frecuencia superior entre 100 – 300 Hz. En este tipo de sistemas de adquisición se recomienda no añadir filtros notch que cancelen la interferencia de la red eléctrica (50 o 60 Hz), ya que podrían eliminar información relevante de los registros mfERG.

4.3.4 Respuesta mfERG.

En la figura 4.4. (Carvalho et al. 1998) se puede observar la forma de onda típica de una respuesta básica mfERG. La información de la respuesta al estímulo se encuentra en los primeros 80 ms, mientras que al final del registro solo aparece ruido.

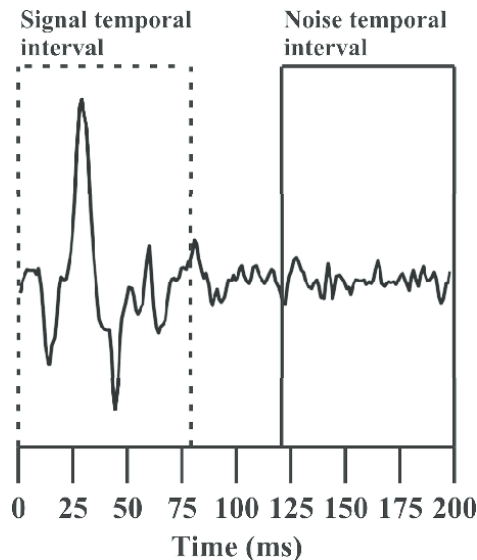


Figura 4.4. Respuesta mfERG.

(Carvalho et al. 1998)

La información contenida en el intervalo donde se encuentra la respuesta al estímulo es conocida como la respuesta primaria del mfERG o kernel de primer orden. Se trata de una onda bifásica con una deflexión negativa inicial (onda N1), seguida de un pico positivo (onda P1) y un segundo valle negativo (onda N2) y por último otra onda positiva (P2) (Marmor et al. 2003). En la figura 4.5 se puede apreciar la forma de onda en detalle de esta respuesta.

Los principales parámetros medidos en el análisis de registros mfERG son las amplitudes de los puntos característicos de la señal y sus respectivas latencias. Tal y como se muestra en la figura 4.5., la amplitud de N1 se mide desde la línea base hasta el valle N1 y la amplitud de P1 se mide desde el valle N1 hasta el pico P1. En el caso de las latencias, todas ellas se miden desde el inicio del estímulo hasta el punto característico bajo análisis.

Las dos formas más utilizadas para presentar la información recogida para cada uno de los hexágonos es el **array de trazas** y las gráficas de **densidades de respuesta topográfica 3D** (McCulloch et al. 2015). En la figura 4.6 pueden observarse un ejemplo de este tipo de gráficas.

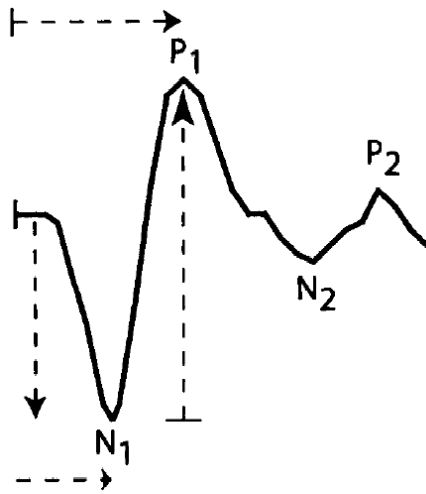


Figura 4.5. Detalle de la respuesta de primer orden mfERG.
(Michael F. Marmor et al. 2003)

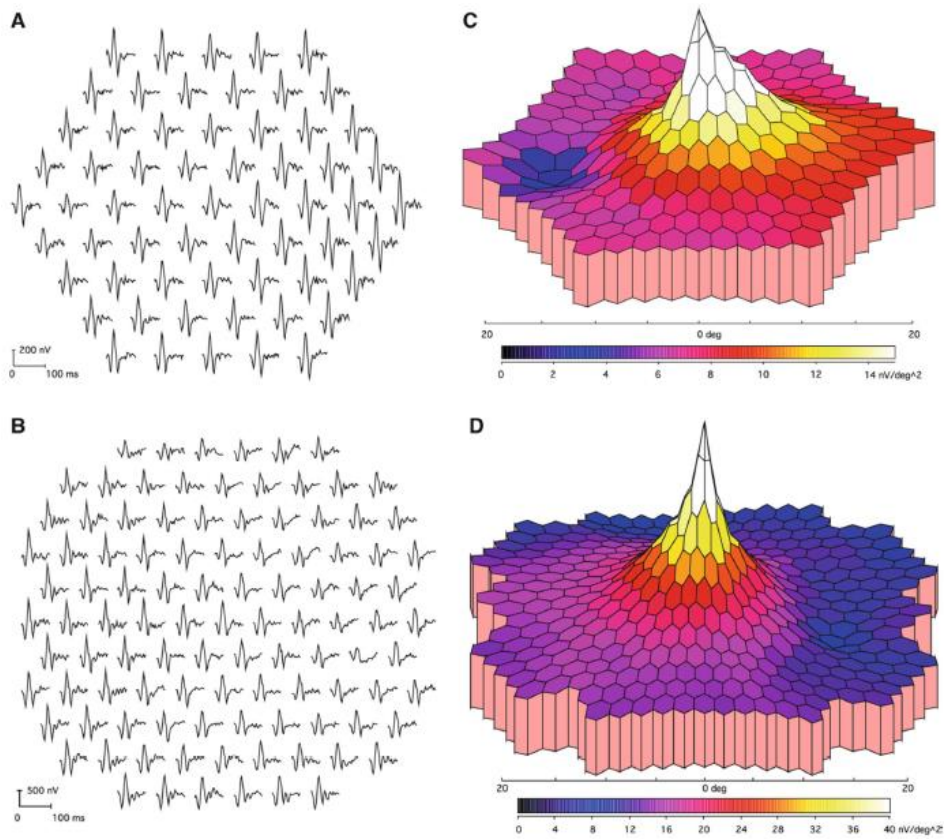


Figura 4.6. Ejemplo de arrays de trazas (A, B) y densidades topográficas (C, D).
(McCulloch et al. 2015)

Las densidades de respuesta 3D muestran la amplitud por unidad de área en la retina y se obtienen dividiendo la amplitud de cada señal ERG individual entre la superficie del elemento hexagonal al que pertenece. La respuesta por unidad de área es más elevada en la fovea al ser de menor superficie los hexágonos sobre la misma. También se puede apreciar la depresión existente en la zona del nervio óptico por ausencia de respuesta. En la figura 4.7. se puede observar la relación directa entre el estímulo aplicado y el mapa topográfico (Hood et al. 2011).

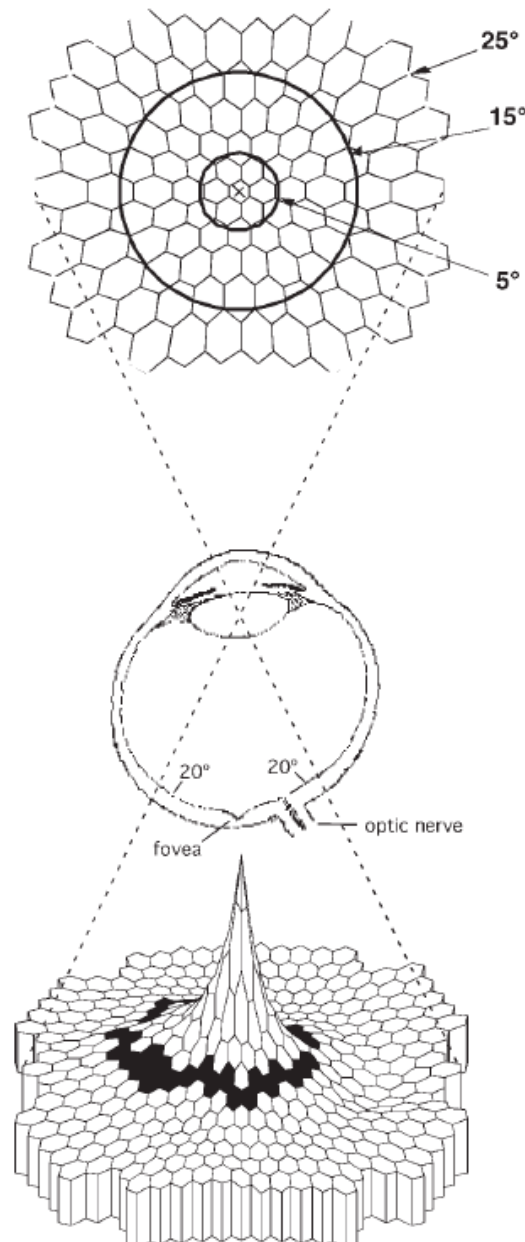


Figura 4.7. Construcción del mapa topográfico.

(Hood 2011)

Las gráficas de densidades de respuesta topográfica 3D son muy útiles para poder realizar una primera evaluación de los resultados de forma rápida, pero en este tipo de representaciones se pierde la información relativa a la forma de onda de la respuesta, necesaria para poder mejorar el diagnóstico.

A la hora de presentar los resultados en la prueba, una práctica común es agrupar y promediar varios registros por anillos concéntricos o por cuadrantes (figura 4.8.). Típicamente se suelen generar seis anillos y cuatro cuadrantes tal y como se muestra en la figura 4.8. Las principales ventajas que ofrecen este tipo de representaciones son la reducción de artefactos y mayor uniformidad de las ondas.

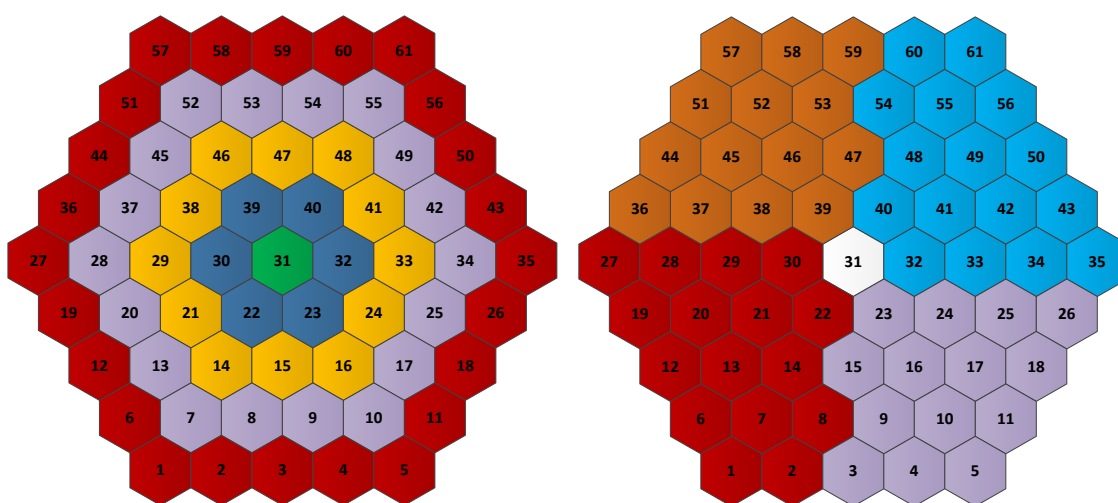


Figura 4.8. División en anillos y cuadrantes.

4.3.5 Obtención del kernel de primer orden.

Aunque en un primer análisis pueda parecer que los hexágonos que forman el estímulo visual cambian de color aleatoriamente (blanco o negro), cada uno de ellos sigue una misma serie de cambios que conforman la secuencia pseudo-aleatoria, denominada secuencia-m (Sutter et al. 1992).

La secuencia de cada hexágono comienza en un punto diferente en la serie respecto al resto de hexágonos que conforman el estímulo. Al realizar una correlación cruzada de las señales de salida con el patrón binario de entrada, es posible extraer la contribución retinial local de los diferentes hexágonos. La respuesta de primer orden o impulsiva se trata de la respuesta directa al flash, mientras que el kernel de segundo orden es la respuesta a un estímulo precedido por otro estímulo (figura 4.9) (Sutter et al. 1991). Imagínese una serie de flashes idénticos con una frecuencia alta pero aleatoria de parpadeo que se utiliza como estímulo; el primer flash generará una señal similar a la producida por un solo flash. La señal generada por los siguientes flashes

tendrá diferentes amplitudes y formas debido a la interacción con las respuestas de los flashes anteriores (adaptación de la retina), lo que produce una respuesta no lineal (Luu et al. 2005).

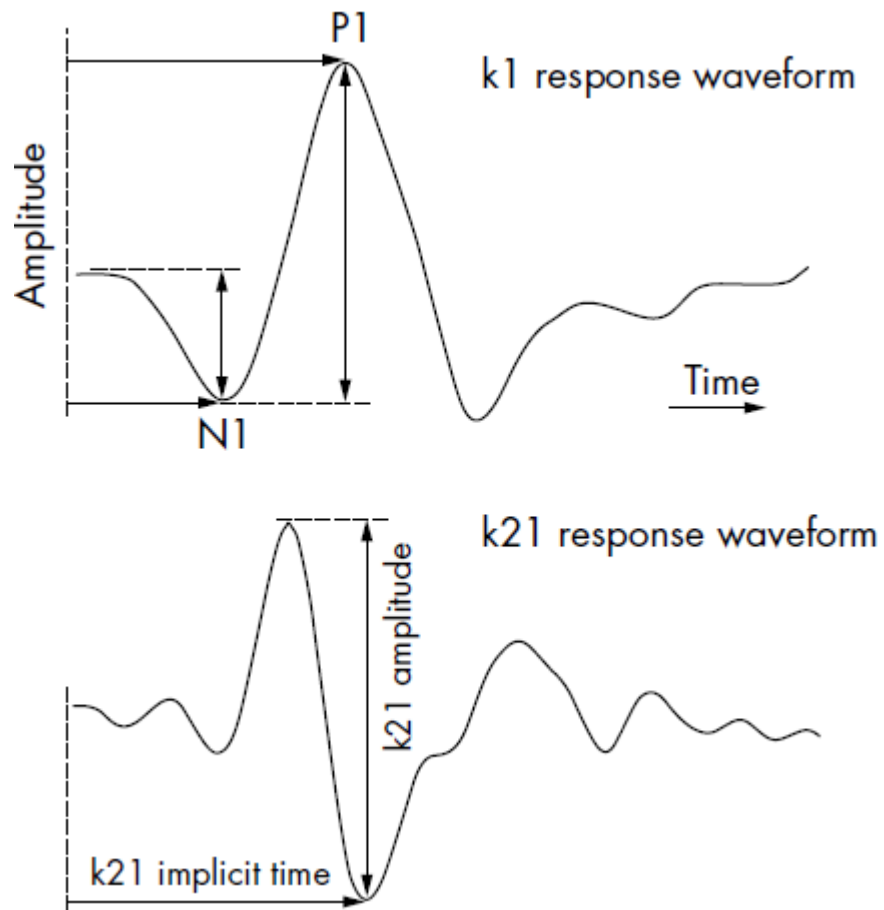


Figura 4.9. Respuestas de primer orden (k_1) y de segundo orden (k_2).
(Luu et al. 2005)

La figura 4.10 muestra un diagrama esquemático sobre cómo obtener la respuesta de primer orden para un hexágono concreto (Keating et al. 2002). Matemáticamente esta respuesta de primer orden se obtiene sumando todas las respuestas evocadas que siguen a la presentación de un flash en ese hexágono (hexágono blanco) y restando todas aquellas que siguen a un hexágono oscuro.

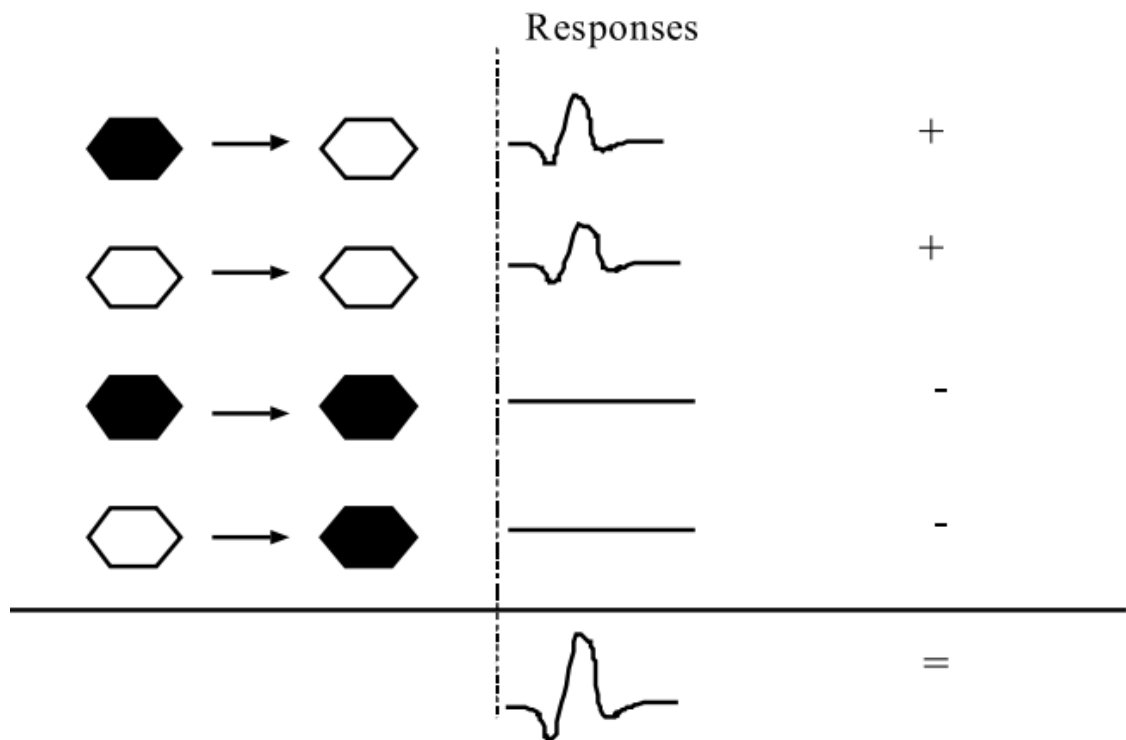


Figura 4.10. Obtención de la respuesta de primer orden.

(Keating et al. 2002)

Como se ha expuesto, todas las respuestas evocadas que siguen a la visualización de un flash (blanco) y restando todas aquellas que siguen con un hexágono oscuro, se puede construir la respuesta para un hexágono concreto, pero hay que tener en cuenta que en la prueba mfERG se están estimulando varios sectores de forma simultánea.

Mediante la secuencia-m y el mecanismo expuesto de suma y resta de aportaciones a la señal, se pueden eliminar las contribuciones debidas a la estimulación del resto de hexágonos, obteniendo como resultado el sector deseado. Para mostrar el mecanismo de obtención de señales se han extraído siete hexágonos del estímulo que se pudiera utilizar en la prueba mfERG y se genera una secuencia-m compuesta de siete pasos (figura 4.11).

Siguiendo la metodología expuesta, se generará una respuesta para cada una de las secuencias de estimulación.

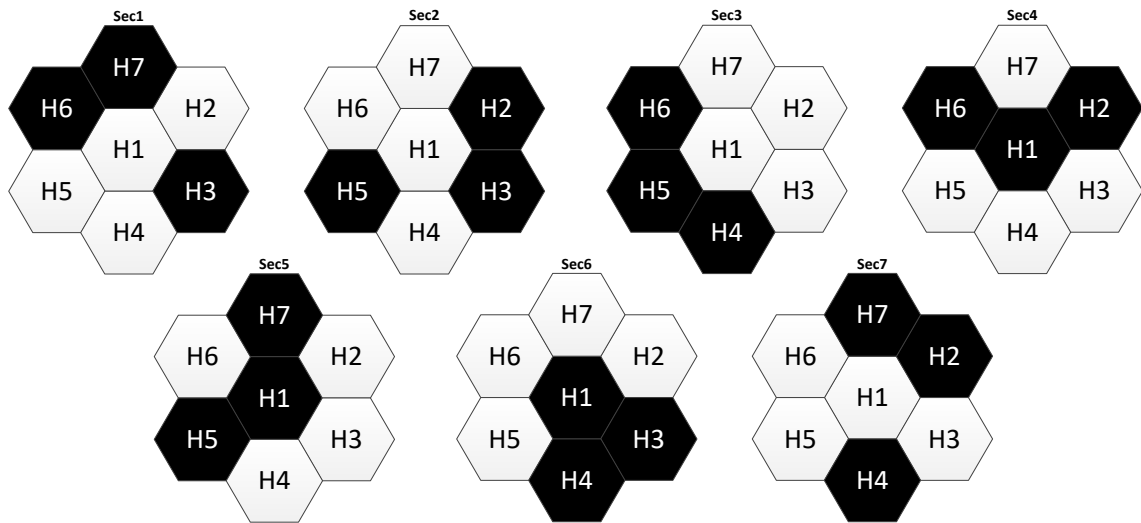


Figura 4.11. Ejemplo de estimulación con siete hexágonos.

A continuación se analiza cómo se obtendría la respuesta para el hexágono H1:

- En las secuencias 1, 2, 3 y 7 se encuentra la respuesta al estímulo de H1, mientras que en el resto, al haber un hexágono oscuro en H1, no se está estimulando el hexágono bajo estudio por lo que no hay respuesta de ningún tipo.
- Todas las señales que contengan respuesta para H1 se sumarán, mientras que aquellas que no la contengan se restarán.

	Sec1	Sec2	Sec3	Sec4	Sec5	Sec6	Sec7
H1	+	+	+	-	-	-	+
H2	+	-	+	-	+	+	-
H3	-	-	+	+	+	-	+
H4	+	+	-	+	+	-	-
H5	+	-	-	+	-	+	+
H6	-	+	-	-	+	+	+
H7	-	+	+	+	-	+	-

Tabla 4.1. Análisis de H1.

Como puede observarse en la tabla 4.1, el resto de contribuciones se suman (color verde) y restan (color rojo) el mismo número de veces, de manera que se obtiene como resultado final solamente la respuesta del hexágono de interés.

Cabe resaltar que en este planteamiento todas las respuestas son perfectamente separables, sin embargo, en la realidad las respuestas al estímulo pueden extenderse muchos más frames, apareciendo respuestas no lineales en el kernel de primer orden.

4.3.6 Obtención del kernel de segundo orden.

El kernel de segundo orden es la respuesta a un estímulo precedido por otro estímulo. Es una medida de cómo la respuesta del mfERG está influenciada por los procesos de adaptación de la retina ante flashes sucesivos.

La amplitud del kernel de segundo orden es bastante menor en comparación con la del kernel de primer orden, y por lo tanto, mucho más difícil de medir. Como se puede apreciar en la figura 4.9., esta respuesta comienza con un pico positivo al que sigue otro negativo. En la figura 4.12. se presenta de forma esquemática cómo obtener la respuesta del kernel de segundo orden (Kei et al. 2018)(Jeanmonod et al. 2018). La flecha superior de la figura indica la respuesta a un flash que ha sido precedido por otro flash, mientras que la flecha inferior muestra la respuesta a un flash de un hexágono que partía de reposo. El kernel de segundo orden se calcula sumando todos los registros que siguen a un cambio, y restando todos aquellos que no siguen cambios.

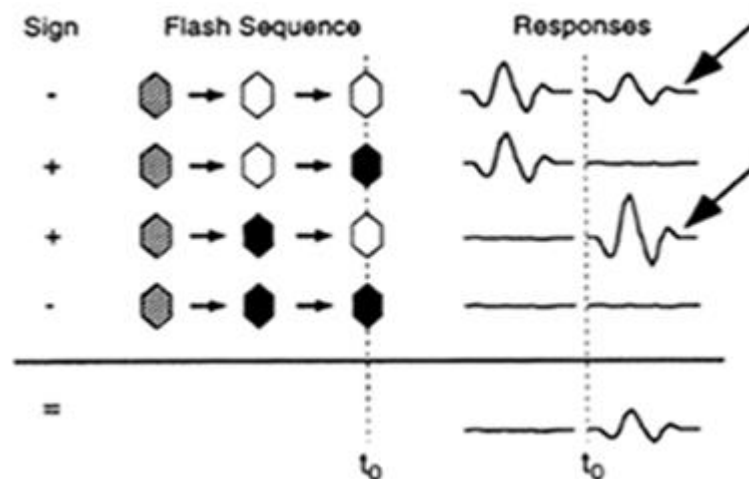


Figura 4.12. Obtención del kernel de segundo orden.

(Jeanmonod et al. 2018)

4.4 Secuencia-m.

Las secuencias-m binarias son una clase especial de secuencias binarias pseudoaleatorias cuyas propiedades estadísticas se parecen a las de las secuencias derivadas de procesos aleatorios, siendo muy útiles para las pruebas electrofisiológicas. Empleando la misma secuencia desplazada en el tiempo para cada uno de los hexágonos, se puede conseguir un conjunto de secuencias-m ortogonales entre sí, de manera que se pueda obtener la respuesta de una determinada región en el tiempo sin que las demás interfieran (Sutter et al. 1992). La secuencia-m presenta dos propiedades muy importantes:

- 1) No se trata de una secuencia aleatoria, es perfectamente repetible y reproducible.
- 2) Es una secuencia periódica con una longitud de periodo $N = 2^m - 1$, siendo m el orden del polinomio que la genera.

Este tipo de secuencias se pueden construir a partir de operaciones de desplazamiento y operaciones XOR en código digital. En la tabla 4.2 se muestran diferentes polinomios utilizados para la generación de secuencias-m.

Grado del polinomio (m)	Longitud de la secuencia (N)	Polinomio
1	1	$x + 1$
2	3	$x^2 + x + 1$
3	7	$x^3 + x + 1$
4	15	$x^4 + x + 1$
5	31	$x^5 + x^2 + 1$
6	63	$x^6 + x + 1$
7	127	$x^7 + x + 1$
8	255	$x^8 + x^7 + x^2 + x + 1$
9	511	$x^9 + x^4 + 1$
10	1023	$x^{10} + x^3 + 1$

Tabla 4.2. Polinomios usados para construir secuencias-m.

Por ejemplo, para generar una secuencia-m de longitud siete, el polinomio generador se puede escribir como [3, 1, 0] que se representa como:

$$G = [1\ 0\ 1\ 1], \quad (G = [x_3\ x_2\ x_1\ x_0])$$

Gráficamente puede representarse empleando registros de desplazamiento de la siguiente manera:

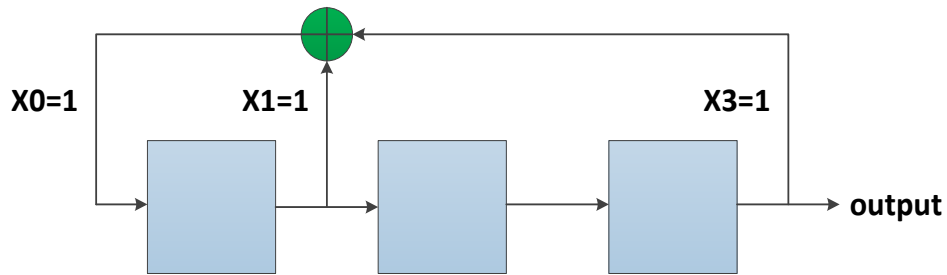


Figura 4.13. Generación de una secuencia-m de longitud siete.

Empleando una misma secuencia-m, se construye la secuencia de estimulación de cada uno de los hexágonos desplazando en el tiempo la posición inicial de cada uno de ellos. En la figura 4.14. se puede observar un ejemplo para un conjunto de siete hexágonos (Müller et al. 2016).

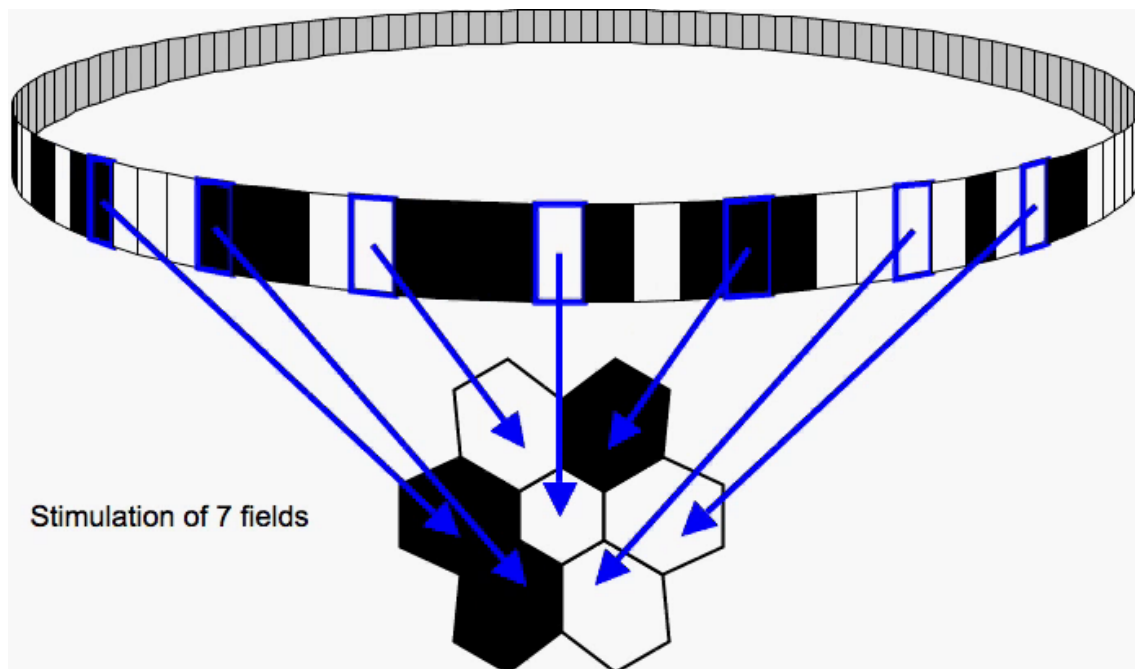


Figura 4.14. Construcción del estímulo a partir de la secuencia-m.

(Müller et al. 2016)

Una característica especial de las secuencias-m generadas por desplazamiento de la secuencia original es que la correlación cruzada entre ellas es muy baja, lo que garantiza que se puedan separar más fácilmente las respuestas de cada uno de los hexágonos bajo estudio sin riesgo de contaminación cruzada o solapamiento de kernels (no comprometen la ortogonalidad).

4.5 Aplicaciones clínicas.

En este apartado se pretende mostrar de forma resumida las aplicaciones clínicas de la técnica mfERG. En general, las aplicaciones clínicas de la mfERG son variadas, algunas de ellas con mayor éxito y otras menos extendidas.

4.5.1 Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).

La degeneración macular es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos (Ambrosio et al. 2015). La enfermedad es más común en personas de más de sesenta años, razón por la cual con frecuencia se denomina degeneración macular asociada con la edad (Rakel et al. 2009). Existen dos tipos de DMAE, la seca y la húmeda.

La DMAE seca se produce cuando los vasos sanguíneos ubicados debajo de la mácula se vuelven más delgados y frágiles, debido a lo cual, se generan pequeños depósitos amarillos denominados engrosamientos localizados. Constituye el 85% de los casos de degeneración macular asociada con la edad.

La DMAE húmeda ocurre sólo en un 15% de los casos de degeneración macular. Consiste en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anormales y muy frágiles bajo la mácula, de los cuales se segrega sangre y líquido, causando la pérdida de visión.

4.5.2 Retinopatía Diabética.

La retinopatía diabética es una complicación de la diabetes y una de las causas principales de la ceguera. Ocurre cuando la diabetes daña a los vasos sanguíneos de la retina degradando la función visual.

Todas las personas con diabetes tanto del tipo 1 como del tipo 2 están en riesgo, por lo que los médicos recomiendan realizar un seguimiento anual (Kempen et al. 2004).

4.5.3 Retinitis Pigmentosa (RP).

La Retinitis Pigmentosa (RP) se trata de un grupo de enfermedades oculares heredadas que con frecuencia conllevan a problemas visuales graves. Los principales síntomas asociados son: dificultad para ver en condiciones de poca iluminación, disminución del campo visual, dificultad para descifrar imágenes detalladas y deslumbramiento.

La causa de la enfermedad es genética, es decir, se heredan unos genes anómalos que acaban por producir la enfermedad (Milam et al. 1998).

4.5.4 Glaucoma.

Existen múltiples tipos de glaucomas. Los dos tipos principales son el glaucoma de ángulo abierto y el de ángulo cerrado (figura 4.15.), caracterizándose por un aumento de la presión intraocular (Jimenez et al. 2010).

El glaucoma de ángulo abierto es la forma más frecuente de glaucoma, representa alrededor del 90% de todos los casos. Es provocado por la obstrucción lenta de los canales de drenaje, lo que produce un aumento de la presión ocular. La denominación de “ángulo abierto” significa que el ángulo en el que el iris coincide con la córnea es amplio y abierto. Este tipo de glaucoma se desarrolla lentamente y es una afección para toda la vida.

El glaucoma de ángulo cerrado es provocado por el bloqueo de los canales de drenaje, lo cual produce un repentino aumento de la presión intraocular. Presenta un ángulo cerrado y estrecho entre el iris y la córnea. Se desarrolla rápidamente y necesita atención médica inmediata.

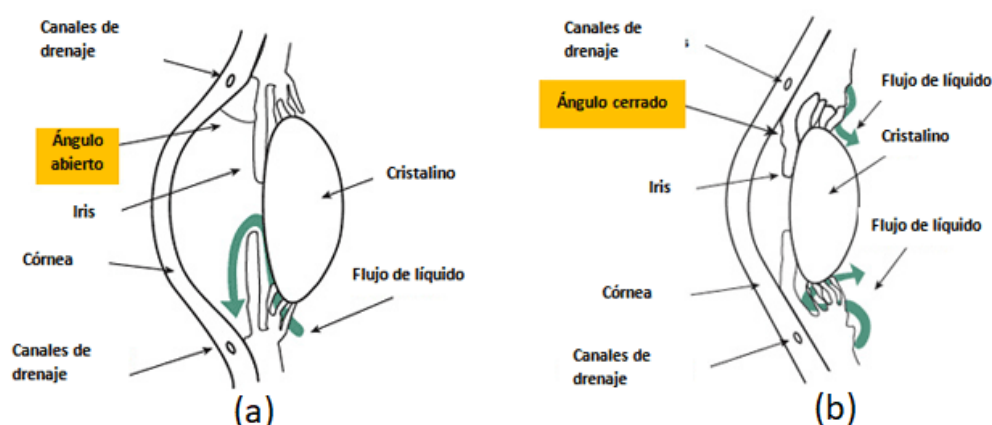


Figura 4.15. Glaucoma de ángulo abierto (a) y ángulo cerrado (b)

Glaucoma Research Foundation

4.5.5 Esclerosis Múltiple.

No hay muchos estudios que hayan utilizado el análisis de los registros mfERG para estudiar la función retiniana en pacientes con EM y sus resultados no son concluyentes. Según nuestro conocimiento, todos los casos se basan en un análisis tradicional de amplitudes y latencias de onda. En (Moura et al. 2007) las respuestas mfERG de los pacientes con EM fueron más pequeñas en amplitud y retrasadas en latencia, en relación con el grupo control, en todos los anillos, pero sin significación estadística ($p > 0,05$); no hubo diferencias entre los pacientes con o sin historia de neuritis óptica en los resultados. Por el contrario, en el estudio de (Gundogan et al. 2007) los resultados de mfERG no difirieron entre la EM (sin neuritis óptica) y los sujetos control. En (Vilades et al. 2017) los registros mfERG en pacientes con EM mostraron cambios significativos

en la amplitud y latencia en los cuadrantes inferonasal y superonasal ($p=0,045$ y $p=0,042$, respectivamente).

Varios estudios recomiendan el empleo de la latencia de la onda P1 para evaluar la presencia de EM: (Neroev et al. 2016) propone usar la latencia de la onda P1 en la parafóvea como marcador de la progresión de la EM. Más recientemente (Hanson et al. 2018) observaron que la latencia de la onda P1 aumenta en pacientes con EM, independientemente de la neuritis óptica, mientras que no hay diferencias en las amplitudes.

La técnica mfERG también puede ser útil para detectar disfunciones en la retina, mediante un nuevo tipo de estimulación visual que permite obtener respuestas mfERG de la cabeza del nervio óptico (ONHC, Optic Nerve Head Component). En el estudio de (Frohman et al. 2013) demostraron que el número de respuestas anormales o ausentes de ONHC aumentó significativamente en los ojos de los pacientes con EM (con neuritis óptica aguda) en comparación con los ojos normales del sujeto.

4.6 Conclusiones del capítulo.

En este capítulo se han presentado diferentes técnicas de electroretinografía para acabar desarrollando con mayor profundidad la electroretinografía multifocal (mfERG). Se han presentado dos tipos de respuesta al mfERG, el kernel de primer orden y el kernel de segundo orden. A lo largo de la tesis se va a trabajar con la respuesta de primer orden. Se ha introducido la generación de secuencias de estimulación basadas en la secuencia-m. También se han descrito brevemente las principales aplicaciones clínicas del mfERG, presentando el estado del arte de la aplicación de mfERG en el diagnóstico de EM.

Capítulo 5

Hipótesis y objetivos.

5 Hipótesis y objetivos.

5.1 Introducción.

Como se ha introducido en los capítulos previos, la electroretinografía multifocal es una herramienta útil para el diagnóstico de múltiples afecciones de la retina y el nervio óptico.

Aunque se han realizado mejoras en diferentes fases de la técnica, como pueden ser el estímulo visual o el tipo y colocación de los electrodos, durante la etapa de postprocesado digital se pueden aplicar diferentes métodos más avanzados que permitan mejorar la calidad del diagnóstico.

Típicamente se emplea el análisis de la amplitud y latencias de las señales mfERG, permitiendo obtener diferentes indicadores, pero es posible que mediante un análisis más detallado de otras características se pueda incrementar la capacidad diagnóstica. Además mediante técnicas de inteligencia artificial es probable que se pueda mejorar el proceso de toma de decisiones.

5.2 Hipótesis.

Como hipótesis principal se plantea que la aplicación de nuevas técnicas de procesado digital de los registros mfERG puede contribuir a la mejora de la capacidad diagnóstica de la esclerosis múltiple. Más concretamente:

- El empleo de una red neuronal que combine todas las medidas de amplitudes y latencias permitirá mejorar la precisión del diagnóstico de EM.
- Las técnicas de filtrado diseñadas a partir del análisis espectral singular, la representación dispersa de una señal o la descomposición empírica en modos, permitirán eliminar aquellas componentes de los registros que no aportan información útil al diagnóstico, incrementando su robustez.
- La definición de nuevos parámetros como la relación señal/ruido en un intervalo temporal o la cantidad de energía recuperada, permitirán aumentar la capacidad diagnóstica de la prueba.
- Un análisis detallado del mapa de sectores mfERG, permitirá obtener información precisa sobre qué regiones de la retina permiten detectar con mejor precisión la esclerosis múltiple.

5.3 Objetivos.

En esta tesis doctoral se plantean los siguientes objetivos:

- Estudiar las características básicas en amplitud y latencia de los puntos característicos de las señales mfERG, con el fin de evaluar la capacidad diagnóstica sin un procesamiento añadido.
- Mejorar la capacidad diagnóstica de la prueba mediante la implementación de una red neuronal que combine los parámetros de amplitud y latencia.
- Aplicar la técnica de análisis espectral singular (SSA) para filtrar los registros mfERG y favorecer el análisis posterior de los parámetros.
- Definir nuevos parámetros que evalúen la relación de la señal frente al ruido (SNR), o la cantidad de energía recuperada (E_R) después de aplicar una técnica de filtrado en un intervalo temporal concreto y evaluar su capacidad diagnóstica.
- Descomponer los registros mfERG empleando un diccionario de señales conocido, a través de la técnica de representación dispersa de una señal y estudiar las posibilidades que ofrece esta descomposición con el fin de realizar un mejor diagnóstico.
- Descomponer los registros mfERG en diferentes modos empíricos aplicando la técnica EMD (descomposición empírica en modos) para acentuar aquellas características que permitan diferenciar los sujetos de control de aquellos afectados por EM.
- Investigar las diferentes agrupaciones de sectores mfERG para encontrar aquellas regiones de la retina que favorecen en mayor medida un diagnóstico correcto.

Con todo ello, se puede decir que el objetivo global de la tesis es optimizar la aplicabilidad de esta técnica en la práctica clínica, permitiendo mejorar el diagnóstico precoz de EM.

Capítulo 6

Herramientas matemáticas.

6 Herramientas matemáticas.

6.1 Introducción.

En este capítulo se presentarán las herramientas matemáticas y estadísticas específicas más relevantes que han sido utilizadas durante el desarrollo de la tesis para una mayor comprensión de los capítulos posteriores.

En primer lugar, se introducen tres técnicas matemáticas que permiten **descomponer** una señal en la **combinación lineal** de diferentes componentes; cada una de las tres presenta diferentes propiedades, que serán utilizadas en el análisis de los registros mfERG:

- Técnica del Análisis Espectral Singular (SSA).
- Algoritmo Matching Pursuit (MP) a través de la teoría de la representación dispersa o escasa (*Sparse Representation*) de una señal.
- Descomposición empírica en modos (EMD).

En una segunda parte del capítulo, se presentan los fundamentos de la técnica de optimización metaheurística conocida como Harmony Search (HS).

Finalmente, se presentan las técnicas estadísticas utilizadas para el análisis de los resultados.

6.2 Análisis Espectral Singular (SSA).

6.2.1 Introducción.

El análisis espectral singular (SSA) es una técnica novedosa de análisis de series temporales que incorpora elementos del análisis temporal clásico junto con estadística, geometría multivariable, técnicas de análisis de sistemas dinámicos y procesamiento de señales.

El origen del SSA se atribuye a la publicación de diversos estudios de Broomhead y King ([Broomhead et al. 1986](#)), en los que se proponía el uso de esta técnica en el contexto de los sistemas dinámicos no lineales. Posteriormente, el equipo de Ghil y Vautard ([Vautard et al. 1989](#)) descubrió la analogía entre la matriz de trayectoria definida por Broomhead y King y la descomposición de Karhunen-Loeve (Análisis de componentes principales en el dominio del tiempo).

Se ha comprobado que el SSA resulta de gran utilidad en multitud de campos, desde estadística financiera hasta la meteorología o estudios sociales de mercado. En ([Hassani et al. 2007](#)) se detalla el empleo de la técnica SSA en diversos estudios genéticos.

6.2.2 Descripción de la técnica.

El objetivo del SSA es descomponer la señal original en una suma de **diferentes componentes independientes e interpretables**, permitiendo obtener la estructura de la señal para una serie definida en el dominio del tiempo, además de encontrar la estructura que describe la dinámica del sistema bajo estudio. El método descrito en (Ghil et al. 2002) se desarrolló para trabajar con series de tiempo de corta duración afectadas por ruido con el fin de extraer el máximo posible de información útil.

Partiendo de lo enunciado anteriormente, el SSA se puede descomponer en dos etapas: una primera de **descomposición** y otra de **reconstrucción**. La etapa de descomposición se puede subdividir a su vez en dos pasos al igual que la de reconstrucción.

6.2.3 Etapa de descomposición.

Se considera una serie temporal $x(n) = (x_0, \dots, x_{N-1})$ de longitud N , siendo N mayor de 2 y donde existe al menos un elemento distinto de cero. Se define L como un número entero que hace referencia a la longitud de la ventana de trabajo, estando comprendido entre $1 < L < N$. Empleando N y L se define K como $K = N - L + 1$.

Matriz de trayectoria.

En primer lugar, se generan diferentes vectores de longitud L como copias desplazadas de la serie temporal original formando $K = N - L + 1$ vectores.

$$X_i = (x_i, \dots, x_{i+L-1})^T \quad (1 \leq i \leq K)$$

A partir de estos vectores desplazados se define la matriz de trayectoria.

$$X = [X_1: X_2: \dots: X_N] = (x_{ij})_{i,j=1}^{L,K} = \begin{pmatrix} x_0 & x_1 & x_2 & \dots & x_{K-1} \\ x_1 & x_2 & x_3 & \dots & x_K \\ x_2 & x_3 & x_4 & \dots & x_{K+1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{L-1} & x_L & x_{L+1} & \dots & x_{N-1} \end{pmatrix}$$

Nótese que la matriz de trayectoria X es una matriz de Hankel, ya que todos los elementos de la antidiagonal $i + j$ son constantes e iguales.

$$H = \begin{pmatrix} a & b & c & d & e \\ b & c & d & e & f \\ c & d & e & f & g \\ d & e & f & g & h \\ e & f & g & h & i \end{pmatrix}, \forall a_{i,j} \in H \rightarrow a_{i,j} = a_{i-1,j+1}$$

La construcción de esta matriz de trayectoria constituye el primer paso del algoritmo. A continuación se muestra de forma gráfica (figura 6.1) la construcción de la matriz de trayectoria a partir de una serie temporal $x(n)$.

$X = [3.25, 2.04, 1.27, 6.80, 3.45, 4.00, 3.87, 4.87]$

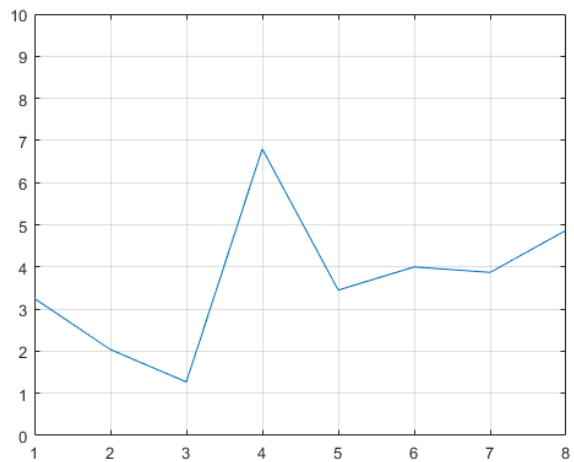
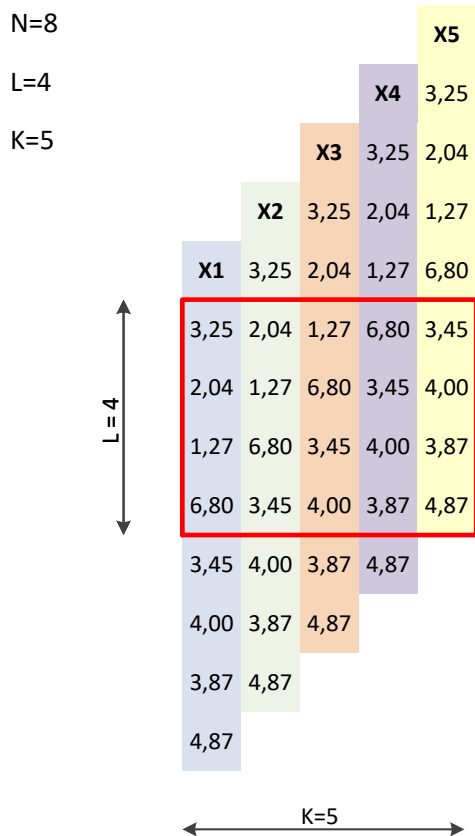


Figura 6.1. Ejemplo gráfico de construcción de la matriz de trayectoria.

Descomposición en valores singulares.

El segundo paso consiste en realizar la descomposición en valores singulares (SVD) de la matriz X . Estos pueden obtenerse a través del cálculo de los autovalores y autovectores de las matrices XX^T y $X^T X$.

Dada una matriz A cuadrada de orden n , se dice que un escalar $\lambda_i \in \mathbb{R}$ es un autovalor de A si existe un vector $\mathbf{u}_i \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{u} \neq \mathbf{0}$ tal que $\mathbf{A}\mathbf{u}_i = \lambda_i \mathbf{u}_i$, en cuyo caso se dice también que \mathbf{u}_i es un autovector de A asociado al autovalor λ_i (Golyandina et al. 2001).

Como se ha indicado anteriormente, la matriz A es una matriz de dimensiones $n \times n$.

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix}$$

La expresión de sus autovalores y autovectores tendrá la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix}$$

Esta expresión se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

Que de forma simplificada se puede expresar utilizando la matriz identidad I :

$$(A - \lambda_i I)\mathbf{u}_i = \mathbf{0}$$

Por lo que se pueden calcular los autovalores de la matriz A como soluciones de la ecuación conocida como ecuación característica de la matriz A :

$$\det(A - \lambda_i I) = 0$$

Por otro lado, la descomposición en valores singulares puede describirse en diferentes términos y puede ser usada para diferentes propósitos. En el ámbito del álgebra lineal, la descomposición en valores singulares de una matriz consiste en la factorización de la misma. Para cualquier matriz $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$ existen dos matrices unitarias $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$ y $V \in \mathbb{R}^{n \times n}$ tales que:

$$A = U \Sigma V^T$$

Donde Σ es una matriz diagonal cuyos elementos son mayores de cero $\sigma_{ii} \geq 0$.

Como se ha enunciado, las matrices U y V son unitarias, lo que significa que:

$$\begin{aligned} UU^T &= U^T U = I^{m \times m} \\ VV^T &= V^T V = I^{n \times n} \end{aligned}$$

Estas matrices U y V no son más que los autovectores de las matrices AA^T y $A^T A$. Los autovectores de la matriz $A^T A$ conforman las columnas de la matriz V , mientras que los de la matriz AA^T constituyen las columnas de la matriz U . Por otro lado, los elementos σ_{ii} de la matriz diagonal Σ , son las raíces cuadradas de los autovalores de la matriz $A^T A$ organizados en orden descendente.

En el caso de estudio concreto, conocida la matriz $S = XX^T$, se definen los autovalores de la matriz S como $\lambda_1, \dots, \lambda_L$, estando organizados en orden descendente ($\lambda_1 \geq \dots \geq \lambda_L$), así como el sistema ortonormal de vectores U_1, \dots, U_L de la matriz S correspondientes para cada uno de los autovalores. Definiendo d como el máximo índice que cumple que $\lambda_i > 0$ ($d = \max(i \mid \lambda_i > 0)$), siendo normalmente $d = L$ para series reales de datos.

Partiendo de las premisas anteriores se puede describir $V_i = X^T U_i / \sqrt{\lambda_i}$ ($i = 1, \dots, d$) y de esta manera se puede reescribir la matriz de trayectoria como:

$$X = X_1 + \dots + X_d$$

Donde $X_i = \sqrt{\lambda_i} U_i V_i^T$, siendo matrices elementales de rango unidad, componentes principales de la matriz de partida.

6.2.4 Etapa de reconstrucción.

Tras realizar la descomposición en valores singulares se inicia la etapa de reconstrucción que consta de dos pasos fundamentales, la agrupación de componentes y el promediado diagonal.

Agrupación de componentes.

En este punto del método SSA, partiendo de los autovalores, se pretende agrupar las diferentes matrices elementales en distintos subgrupos (i_1, \dots, i_m) , de manera que se pueda extraer la información de interés de la señal. De esta forma se puede reescribir la matriz X como la suma de estos grupos:

$$X = X_{I_1} + \dots + X_{I_m}$$

Como ejemplo, se pueden generar dos subespacios diferentes: un subespacio deseado que contiene las señales de interés asociado a los autovalores de mayor valor ($I_1 = \{1, \dots, r\}$) y otro subespacio que contiene los artefactos y el ruido ($I_2 = \{r + 1, \dots, L\}$). Para poder obtener esta separación es necesario tener una idea previa de qué componentes aportan información, o qué subconjuntos se quieren definir.

Promediado diagonal.

El último paso que se debe realizar en SSA es transformar cada una de las matrices que se han obtenido en el paso anterior (X_I), en series temporales de longitud N .

Se dice que z_{ij} corresponde a un elemento de la matriz Y de dimensiones $L \times K$, donde N se define como $N = L + K - 1$, $K^* = \max(L, K)$ y $L^* = \min(L, K)$, siendo además $y_{i,j}^* = y_{i,j}$ si $L < K$ y $y_{i,j}^* = y_{j,i}$ para cualquier otro caso.

Partiendo de las definiciones anteriores, el promediado diagonal convierte la matriz Z en una serie g_0, \dots, g_{N-1} mediante la siguiente expresión:

$$g_k(n) = \begin{cases} \frac{1}{k+1} \sum_{m=1}^{k+1} y_{m,k-m+2}^* & 0 \leq k < L^* - 1 \\ \frac{1}{L^*} \sum_{m=1}^{L^*} y_{m,k-m+2}^* & L^* - 1 \leq k < K^* \\ \frac{1}{N-k} \sum_{m=k-K^*+2}^{N-K^*+1} y_{m,k-m+2}^* & K^* \leq k < N \end{cases}$$

La expresión anterior equivale a realizar un promediado de todos los elementos de la matriz en sus diagonales $i + j = k + 2$. La selección de $k = 0$ equivale a $g_0 = y_{11}$, para $k = 1$

equivaldría a $g_1 = (y_{12} + y_{21})/2$, y de este modo en adelante. Nótese, que si la matriz Y es la matriz de trayectorias de una determinada serie (h_0, \dots, h_{N-1}) , es decir, una matriz de Hankel $(y_{i,j} = y_{i-1,j+1})$, al realizar este promediado se cumple que $g_i = h_i$ para todo i .

Si aplicamos el promediado diagonal a una de las matrices resultantes de la agrupación de componentes X_{Ik} , se obtiene una serie temporal $\widetilde{x(n)}^{(k)} = (\widetilde{x}_0^{(k)}, \dots, \widetilde{x}_{N-1}^{(k)})$ y por lo tanto, la serie temporal inicial de la que se partía $x(n) = (x_0, \dots, x_{N-1})$, se puede expresar como una suma de todas las series reconstruidas a partir de las diferentes agrupaciones:

$$x(n) = \sum_{k=1}^m \widetilde{x(n)}^{(k)}$$

Con todo lo explicado, la figura 6.2 muestra los pasos seguidos durante el proceso SSA. Se remarcan en rojo dos de los puntos más importantes de este proceso: la selección del tamaño de la ventana L y la agrupación de componentes.

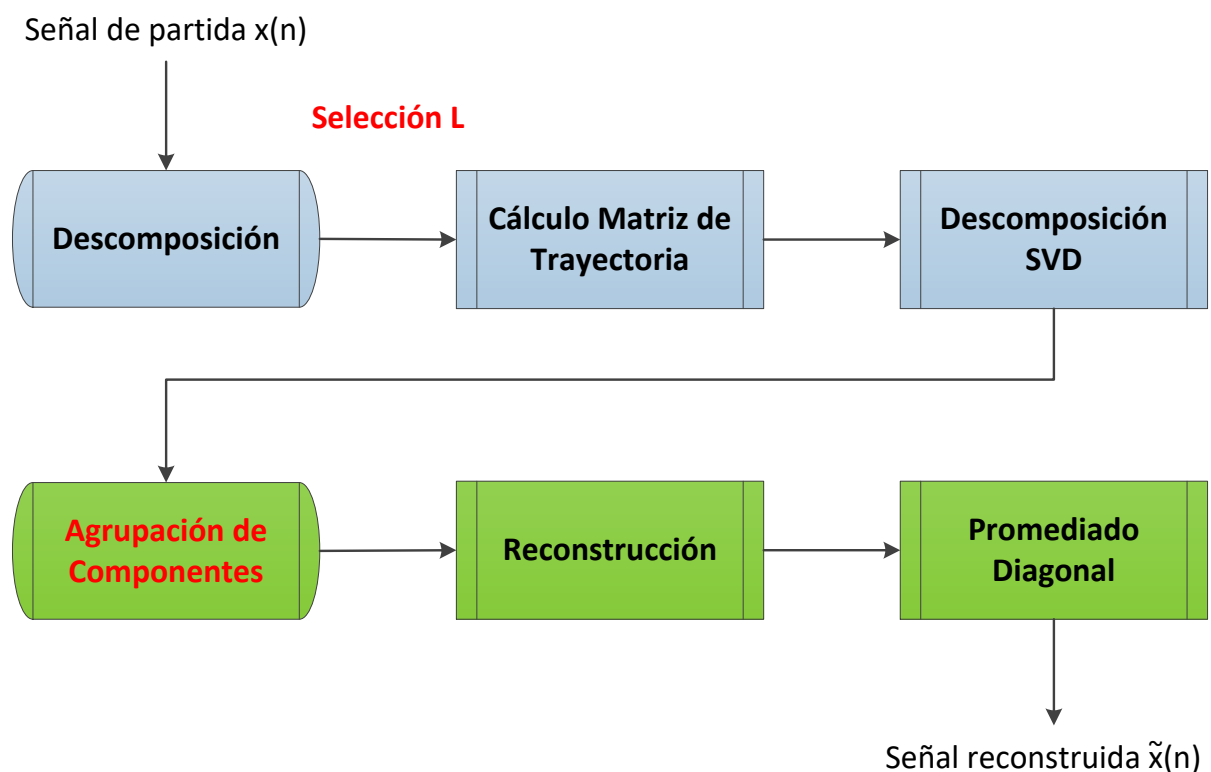


Figura 6.2. Procesos ejecutados para realizar SSA.

6.2.5 Selección del tamaño de ventana adecuado.

No existe un criterio único establecido para fijar el valor de L . Existen diferentes estrategias y criterios propuestos que dependen del problema a resolver. Debido a la simetría de la matriz de trayectoria empleada para el análisis de la estructura de la serie temporal, no tiene sentido seleccionar un tamaño de ventana superior a la mitad de la longitud de la serie bajo estudio (Rukhin 2002). En muchas aplicaciones, el valor considerado adecuado de L , debe ser próximo a la mitad de la longitud de la serie temporal ($L \approx N/2$) (Golyandina et al. 2010).

En (Hassani et al. 2012) y (Hassani et al. 2011) se comprueba que en determinados tipos de series temporales, el valor adecuado de L para conseguir la separación entre la componente de señal y ruido es la mediana de la serie $\{1, 2, \dots, N\}$. Lo que equivale a decir que el valor óptimo es $L = (N + 1)/2$.

Por otro lado, en relación al ancho de banda de la señal a analizar, se debe cumplir que $L \geq f_s/f_{\text{band}}$, donde f_s corresponde a la frecuencia de muestreo de la serie temporal y f_{band} a la mayor frecuencia de interés de la señal original, con el objetivo de capturar al menos un periodo de esa componente de mayor frecuencia (James et al. 2003).

No obstante, en otros estudios realizados por Yang y su equipo (Yang et al. 2016), se recomienda que L sea dos o tres veces superior que el ratio f_s/f_{band} .

En conclusión, se puede decir que la elección del valor de L depende en gran medida del tipo de serie temporal a analizar y las frecuencias de interés. Teniendo en cuenta estos dos factores un buen punto de partida para realizar la descomposición SSA es elegir un valor cercano a la mitad de la longitud de la serie bajo estudio (Mahmoudvand et al. 2011), siempre que se cumpla que $L \geq \frac{f_s}{f_{\text{band}}}$ para no quedarse fuera del ancho de banda.

6.2.6 Agrupación de componentes.

En el caso de la agrupación de componentes, se han propuesto varios métodos que obtienen buenos resultados en diferentes aplicaciones (Xu et al. 2018).

Un criterio convencional de agrupación se realiza empleando la magnitud de los autovalores de cada una de las componentes reconstruidas, clasificando los de mayor magnitud como señal y los menores como ruido (Teixeira et al. 2005).

En (Maddirala et al. 2016) se ha propuesto una nueva técnica para realizar la agrupación de componentes, basada en la movilidad local de los autovectores, con el objetivo de eliminar los artefactos añadidos al registro, y obtener mejores resultados que con la técnica de agrupación tradicional.

Por otro lado, combinando la magnitud de los autovalores y la frecuencia de pico de cada una de las componentes reconstruidas, Hu propone un método adaptativo de agrupación para señales EEG con diferentes niveles de artefactos (Hu et al. 2017).

6.2.7 Aplicaciones del SSA.

En este apartado se presentan algunas de las principales capacidades y utilidades que se pueden derivar de la aplicación de esta técnica.

La señal presentada en los primeros ejemplos, se corresponde con un registro de las temperaturas medidas en grados Celsius tomadas cada hora durante el mes de enero de 2011 en el aeropuerto internacional Logan de la ciudad de Boston, estado de Massachusetts, en los Estados Unidos. Esta señal está disponible en el programa Matlab® (figura 6.3) y ha sido cedida por la National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) de los Estados Unidos. El número de muestras de la señal es $N = 744$.

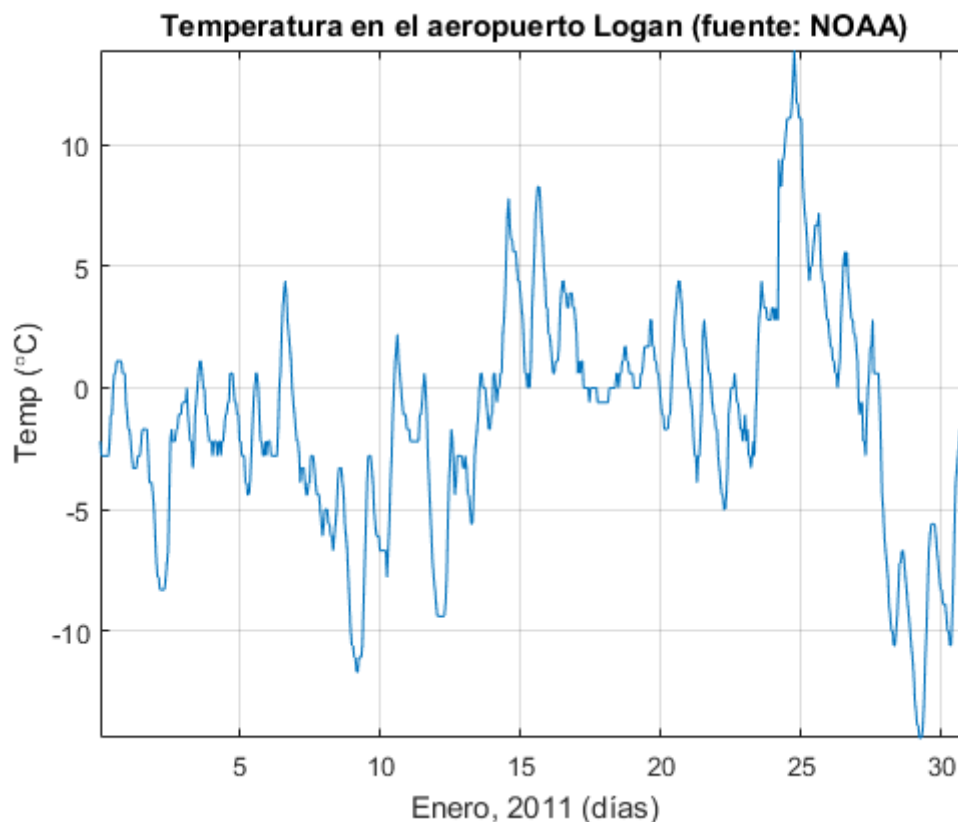


Figura 6.3. Serie temporal de ejemplo bajo análisis.

Análisis de tendencias.

Tomando para el ejemplo una longitud de ventana igual a la mitad de la muestras disponibles ($L = 372$), eligiendo únicamente las primeras componentes resultantes de la descomposición ($I_1 = \{1, \dots, r\}$, $r = 3$), se puede obtener la tendencia general de las temperaturas a lo largo del mes, tal y como se muestra en la figura 6.4.

Esta técnica puede resultar de gran interés en series con una gran cantidad de información, de las que se desea obtener una idea general de su evolución o tendencia. Puede indicarse que este tipo de análisis de tendencias es un filtrado de la señal en el que se utilizan sus primeras componentes de la descomposición SVD.

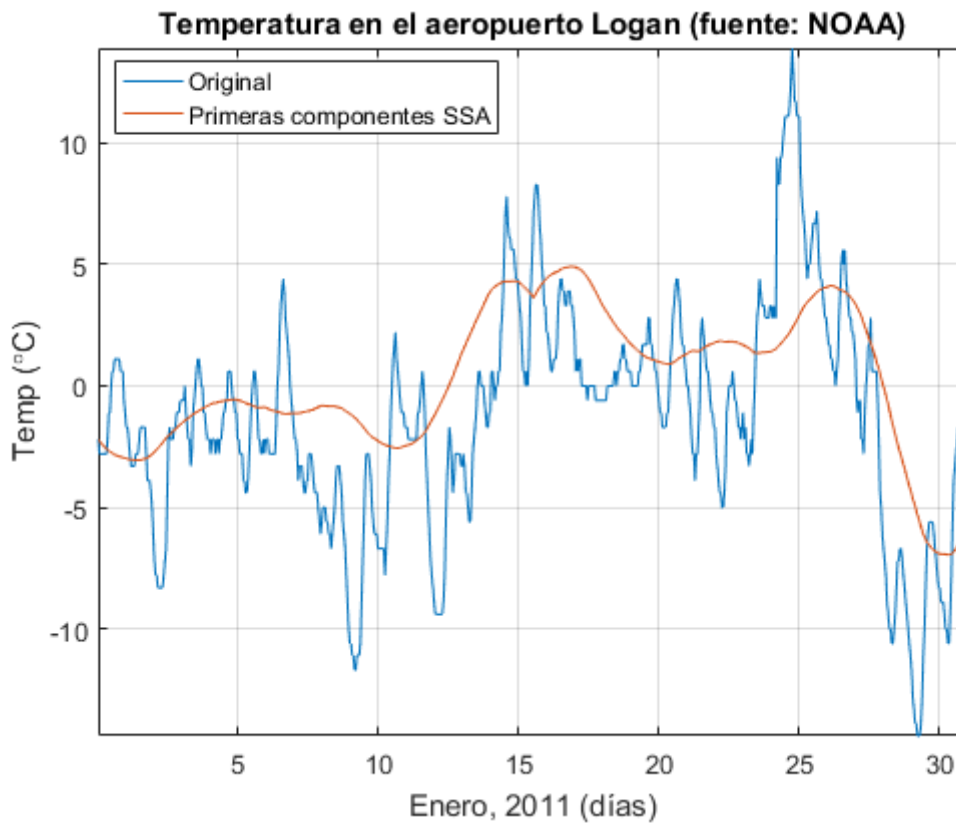


Figura 6.4. Análisis de tendencias empleando SSA.

Filtrado.

Si en vez de seleccionar únicamente unas pocas componentes principales para analizar la tendencia general de los datos a través de la serie temporal se añaden más componentes ($I_1 = \{1, \dots, r\}$, $r = 6$), se consigue suavizar la forma de onda de la señal original, representando con más detalle la información. En la figura 6.5 se muestra un ejemplo de filtrado de la señal original aplicando SSA.

Dependiendo del criterio de agrupación seleccionado o la longitud de la ventana elegida los resultados podrán variar, es por ello que la selección de estos parámetros se considera fundamental para obtener unos resultados adecuados.

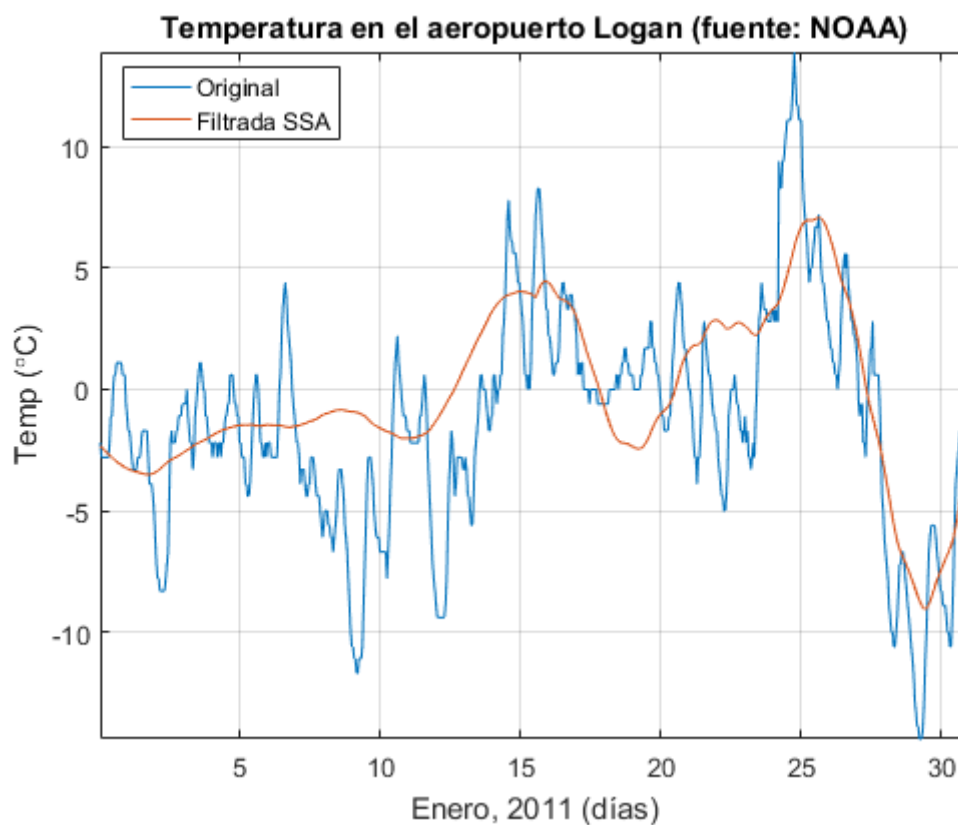


Figura 6.5. Filtrado de la señal original.

Separación entre señal y ruido.

Como se ha introducido anteriormente, la técnica SSA se puede emplear para dividir la información de una serie temporal en dos componentes: una con la información relevante para el estudio y otra de ruido.

Cuando se plantea realizar esta división, lo más importante a definir es el criterio de agrupación de cada una de las componentes en un grupo. A continuación se muestra otro ejemplo de un electrocardiograma (ECG) que mide la actividad del corazón a lo largo del tiempo (figura 6.6). Este registro de ECG cuenta con 2000 muestras, por lo que el tamaño de la ventana se fija en $L=1000$.

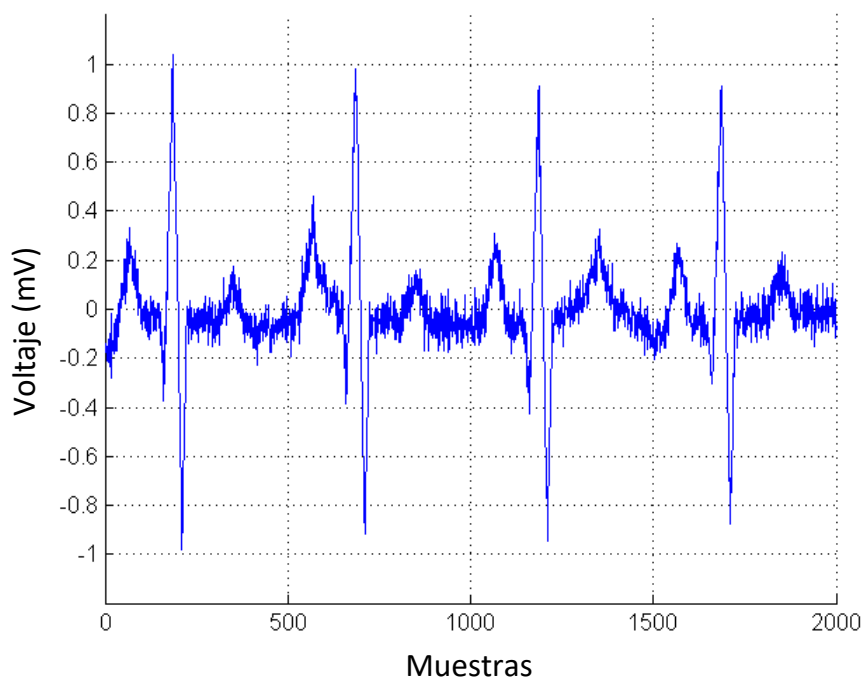


Figura 6.6. Registro de un electrocardiograma.

Para esta nueva señal, se seleccionan las componentes cuyos autovalores son superiores a un determinado umbral como señal y las inferiores como ruido. En la figura 6.7 se muestra el valor de los autovalores tras realizar la descomposición SVD. Como se puede observar, las primeras componentes presentan un valor más elevado que las siguientes y por consiguiente se fija el valor del umbral para seleccionar los primeros 35 autovalores.

Gracias a esta separación entre componentes de señal y ruido, en la figura 6.8 se puede observar como es más fácil realizar el estudio de las componentes de interés para el electrocardiograma.

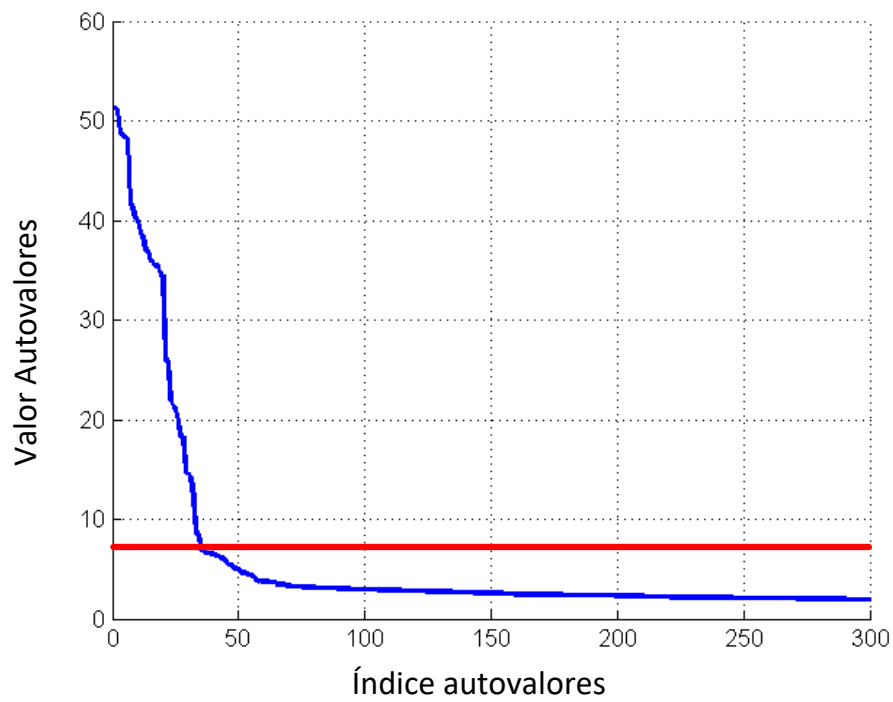


Figura 6.7. Descomposición de una serie en señal y ruido.

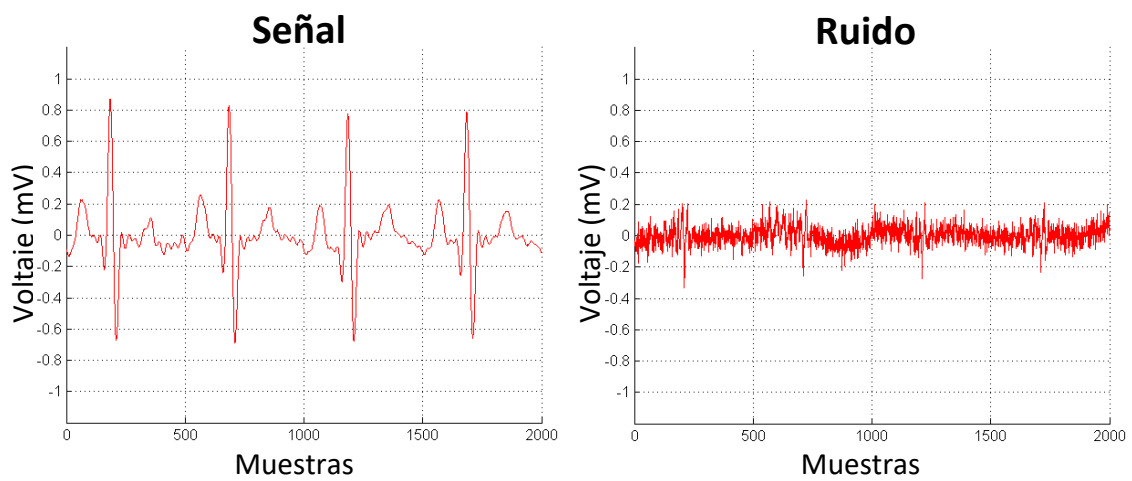


Figura 6.8. Ejemplo de separación entre señal y ruido mediante SSA.

6.3 Sparse Representation. Matching Pursuit.

La teoría y algoritmos de representación dispersa se utilizan ampliamente en el procesamiento de señales e imágenes, permitiendo su modelado como una combinación lineal de una serie de **átomos** de un **diccionario** dado.

Encontrar una representación dispersa de una señal permite separar de una manera altamente eficiente el ruido o cualquier otro tipo de perturbación añadida a un registro. A modo de ejemplo, en el estudio de Hedayioglu se emplea esta técnica para eliminar las perturbaciones en el segundo ruido cardiaco ([Hedayioglu et al. 2012](#)).

6.3.1 Diccionarios.

Como se ha introducido, para representar una señal de manera dispersa, es necesario seleccionar previamente un diccionario que contenga las señales elementales, conocidas como átomos, empleadas para descomponer la señal.

Cuando el diccionario forma una base, cada señal es representada como una combinación lineal de los átomos del diccionario. En la siguiente expresión se muestra la representación de una señal $x(n)$ a través de los diferentes átomos del diccionario $d_i(n)$ multiplicados por un coeficiente de escalado α_i .

$$x(n) = \sum_{i=1}^L \alpha_i \cdot d_i(n)$$

En el caso más simple, el diccionario es ortogonal y la representación de los coeficientes puede ser calculada como productos internos entre la señal y los átomos. En el caso de que la base no sea ortogonal, los coeficientes son calculados como el producto interno de la señal y el diccionario inverso, conocido como diccionario bi-ortogonal ([Rubinstein et al. 2010](#)).

Considérese el diccionario $D = [d_1, d_2, \dots, d_L] \in \mathbb{R}^{N \times L}$, donde las columnas constituyen cada uno de los átomos que conforman el diccionario y $L \geq N$. Se puede representar una señal $x \in \mathbb{R}^N$ empleando el diccionario de dos maneras conocidas como **análisis** y **síntesis**.

En la forma analítica, la señal se representa a través del producto interno con los átomos de la siguiente manera:

$$Y_a = D^T \cdot x$$

De forma sintética, la señal se representa como una combinación lineal de los diferentes átomos del diccionario:

$$x = D \cdot Y_s$$

Ambas ecuaciones coinciden en el caso en el que $L = N$, donde los diccionarios de análisis y síntesis son bi-ortogonales.

Al comienzo de la aparición de esta técnica, los diccionarios ortogonales y bi-ortogonales se empleaban de forma habitual dada su sencillez matemática. No obstante, este tipo de diccionarios se ven limitados a la hora de procesar señales complejas precisamente debido a su sencillez. Este hecho, favoreció el desarrollo de los diccionarios sobrecompletos que involucran más átomos que las dimensiones de la señal mejorando su representación (Rubinstein et al. 2010).

Composición del diccionario.

Dependiendo de las características en tiempo y frecuencia de los átomos que componen el diccionario, la descomposición puede presentar diferentes propiedades. Dentro de las funciones más utilizadas para componer los átomos, se encuentra la transformada de Fourier.

Empleando esta transformada, se construye el diccionario empleando funciones sinusoidales como base. Así la señal $x(n)$ es descompuesta gracias a la función exponencial compleja de frecuencia $\omega = 2\pi f$, obteniendo la representación de Fourier $X(\omega)$ como:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(n) \cdot e^{-j\omega n} dn$$

No obstante, para conseguir descomponer la señal de una forma más eficiente los átomos necesitan una mejor localización temporal, de esta manera se adaptan mejor a las características de las señales, minimizando irregularidades. Es por ello que se desarrolla la transformada de Fourier de tiempo reducido (STFT) como una extensión de la transformada de Fourier (Allen et al. 1977).

En la STFT, se aplica la transformada de Fourier de manera local en determinadas secciones de la señal, consiguiendo una representación tiempo-frecuencia detallada. Dicho de otro modo, la señal a ser transformada se multiplica por una función ventana que solo es diferente de cero en un pequeño intervalo, la transformada de Fourier de la señal resultante es tomada como la ventana que se desliza a lo largo del eje del tiempo, resultando una representación en dos dimensiones de la señal:

$$\text{STFT}\{x(n)\} \equiv X(\tau, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(n) \cdot w(n - \tau) \cdot e^{-j\omega n} dn$$

Donde $\omega(n)$ es la función ventana, comúnmente se emplea una ventana de Hann o una ventana campana de Gauss centrada en cero, $x(n)$ es la señal a ser transformada y $X(\tau, \omega)$ es la transformada de Fourier $x(n) \cdot \omega(n - \tau)$, una función compleja que representa la fase y la magnitud de la señal sobre el tiempo y la frecuencia.

En la figura 6.9 puede verse un ejemplo de una señal en el dominio del tiempo compuesta por dos frecuencias: 20 Hz y 100 Hz. Durante los primeros 420 milisegundos encontramos únicamente la componente de 20 Hz y en los 420 milisegundos restantes solo actúa la componente de 100 Hz.

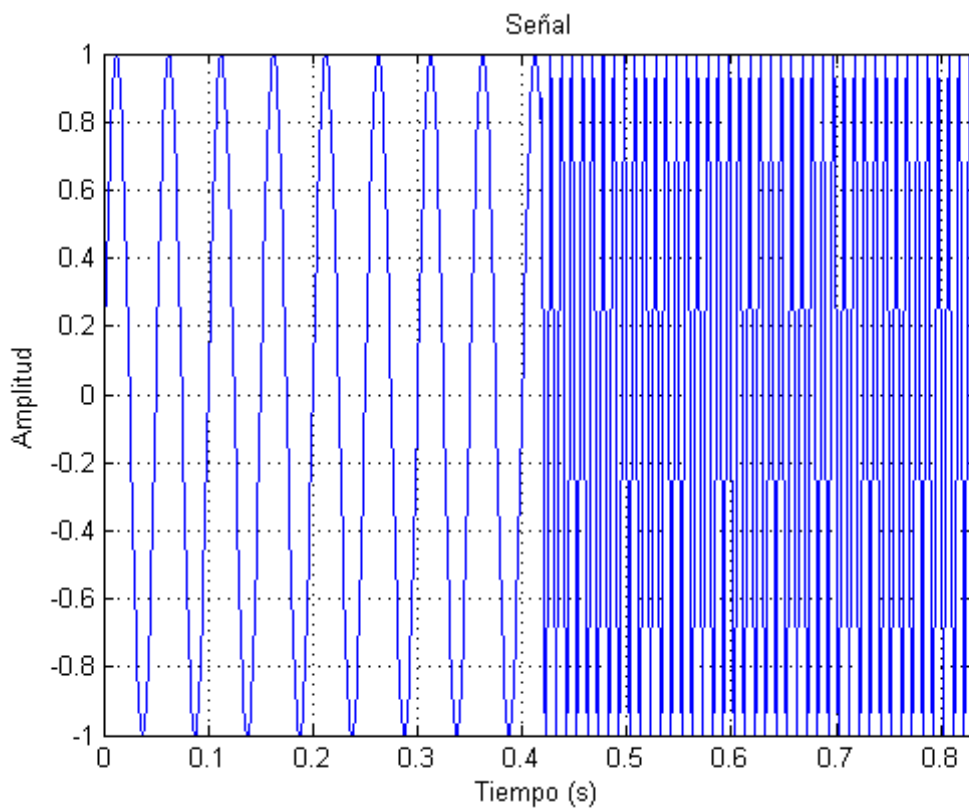


Figura 6.9. Ejemplo de serie temporal.

Si se realiza la transformada de Fourier, se puede obtener la información relativa a la frecuencia de la señal bajo estudio, observándose de este modo las dos frecuencias fundamentales que componen la señal a 20 y 100 Hz. En la figura 6.10 puede verse esta representación espectral.

Sin embargo, este tipo de representaciones solo aportan información de las frecuencias que componen una señal y en muchas ocasiones, es necesario conocer además la **información temporal** en las que aparecen dichas frecuencias. Es por ello que la STFT permite extraer más información de la señal original tal y como se muestra en la figura 6.11.

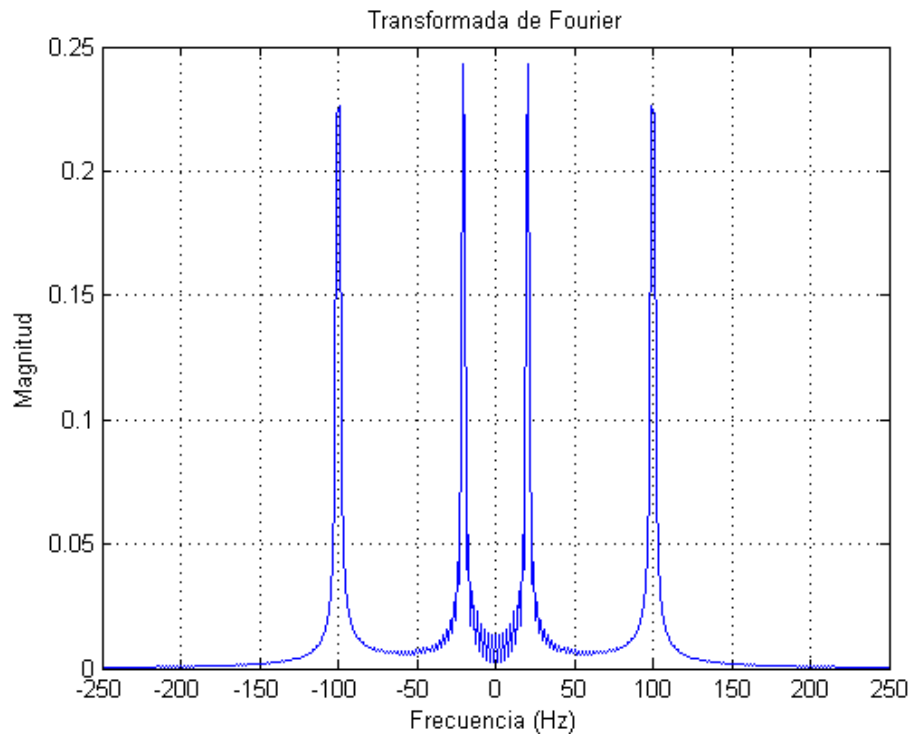


Figura 6.10. Transformada de Fourier de la señal.

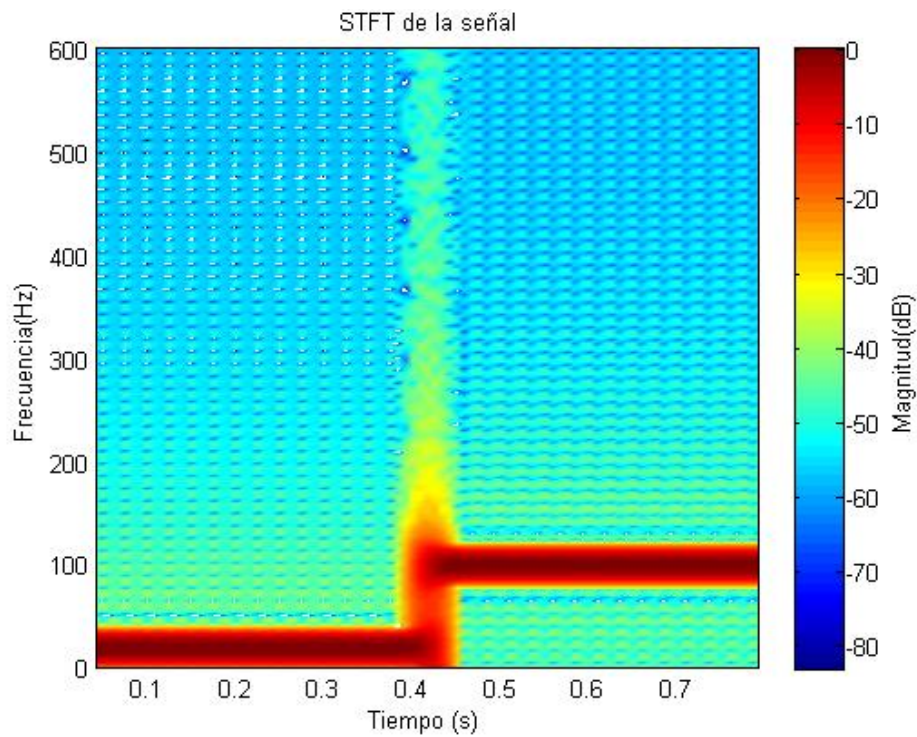


Figura 6.11. Transformada STFT de la señal.

Durante la década comprendida entre los años 1980 y 1990, la STFT se investigó y se generalizó de manera global, dándose a conocer más popularmente como la transformada de Gabor, denominada de esta manera en homenaje a Dennis Gabor (Hill et al.2007), que fue el primero en sugerir esta descomposición en tiempo-frecuencia en su estudio de 1946 (Gabor 1946).

Además de la transformada de Fourier, también se pueden emplear en la construcción de diccionarios diferentes transformadas como por ejemplo la Discrete Cosine Transform (DTC) (Qayyum et al. 2016) o la transformada wavelet (Daubechies 1990).

En función de la aplicación se deberá elegir la función que mejor se adapte a las características de interés de la señal a descomponer, ya que por ejemplo si se desea realizar un modelado de transitorios es más recomendable emplear la transformada wavelet en la composición del diccionario (Ophir et al. 2008).

6.3.2 Descomposición atómica.

Desde la publicación del estudio de Gabor en los años 40 (Gabor 1946), la representación de las señales mediante átomos de tiempo-frecuencia ha sido ampliamente utilizada e investigada (Hill et al. 2007). La premisa fundamental de las descomposiciones atómicas se basa en que una señal se puede descomponer en funciones elementales localizadas en el tiempo con una frecuencia determinada. Al realizar este tipo de descomposición se pueden encontrar múltiples soluciones, en función del diccionario empleado, y en la mayoría de los casos resulta complejo seleccionar la mejor representación.

Dada una señal discreta $x(n)$, se puede descomponer en un conjunto de funciones elementales, conocidas como átomos $g_m(n)$:

$$x(n) = \sum_{i=1}^L \alpha_i \cdot g_i(n)$$

Donde α_i representa los coeficientes de ponderación asociados a cada átomo $g_i(n)$ y L es el número de átomos empleados para realizar la descomposición.

El principal problema de las descomposiciones atómicas es la alta complejidad asociada al cálculo de las funciones elementales que componen la señal. Es por ello que se han desarrollado diversos algoritmos y métodos de cálculo para realizar estas descomposiciones.

6.3.3 Métodos de cálculo.

A la hora de seleccionar los átomos que se aproximan mejor a una señal y calcular sus coeficientes, existen dos grandes grupos: greedy methods y relaxation methods (Bruckstein et al. 2009).

Greedy methods.

Este tipo de algoritmos conocidos como algoritmos codiciosos, siguen un proceso iterativo de descomposición en el cual en cada iteración se selecciona el átomo y el coeficiente que mejor se adapten a la señal. En la siguiente iteración se emplearán los átomos y coeficientes ya descubiertos y se tratará de encontrar la mejor solución para el residuo resultante.

Esta premisa permite reducir la complejidad del problema, ya que en cada iteración solo se debe optimizar la elección del átomo actual sin tener en cuenta el resto de iteraciones.

El primer ejemplo de este tipo de algoritmos se encuentra en el estudio de Mallat y Zhang (Mallat et al. 1993) y es conocido como **Matching Pursuit** (MP).

Relaxation methods.

Los métodos de relajación en la optimización matemática se emplean para aproximarse a una solución compleja mediante problemas más simples cuya resolución aporta información sobre el problema original (Minoux et al. 1986).

Una de las primeras técnicas desarrolladas dentro de este grupo de métodos fue el método de tramas (MOF) propuesto por Daubechies (Daubechies et al. 1988).

Tratando de mejorar el método presentado por Daubechies, surge el método conocido como Basis Pursuit (BP) presentado por Chen y Wigger en su estudio (Chen et al. 1998).

La principal diferencia entre MOF y BP es que en el primero de ellos la función de pérdida que se emplea es conocida como Least Square Errors (LSE o L2), mientras que en el caso de BP se trabaja con la función conocida como Least Absolute Deviation (LAD o L1) (Kwak et al. 2008).

La función de pérdida L1 minimiza el error absoluto entre una señal estimada $h(x_i)$ y la señal real y_i .

$$S = \sum_{i=0}^n |y_i - h(x_i)|$$

Por otro lado, la función de pérdida L2 minimiza el error cuadrado entre la señal estimada $h(x_i)$ y la señal real y_i .

$$S = \sum_{i=0}^n |y_i - h(x_i)|^2$$

6.3.4 Matching Pursuit.

Como se ha introducido, el Matching Pursuit es un algoritmo iterativo de tipo codicioso (greedy), que descompone cualquier señal en una serie de **formas de ondas más básicas** seleccionadas de un diccionario y un término residual (Mallat et al. 1993).

MP es un algoritmo desarrollado para la descomposición atómica de señales (Krstulovic et al. 2011) y tiene como objetivo encontrar una representación que concentre la mayoría de la información de una señal en una combinación lineal de un número reducido de formas elementales.

La descomposición es realizada través de los átomos g_i del diccionario seleccionado para realizar la descomposición y se relacionan con la señal original mediante los coeficientes asociados α_i y un término residual $R[n]$, que idealmente es nulo.

$$x(n) = \sum_{i=1}^L \alpha_i \cdot g_i(n) + R_L(n)$$

En la figura 6.12 se muestra un ejemplo gráfico del problema que se plantea a la hora de realizar la descomposición atómica de una señal:

- En azul se muestran los elementos conocidos, el diccionario, previamente elegidos por el usuario, y la señal que se desea descomponer.
- En rojo se muestran los coeficientes asociados a cada elemento del diccionario. La descomposición radica en hallar cada uno de estos coeficientes.

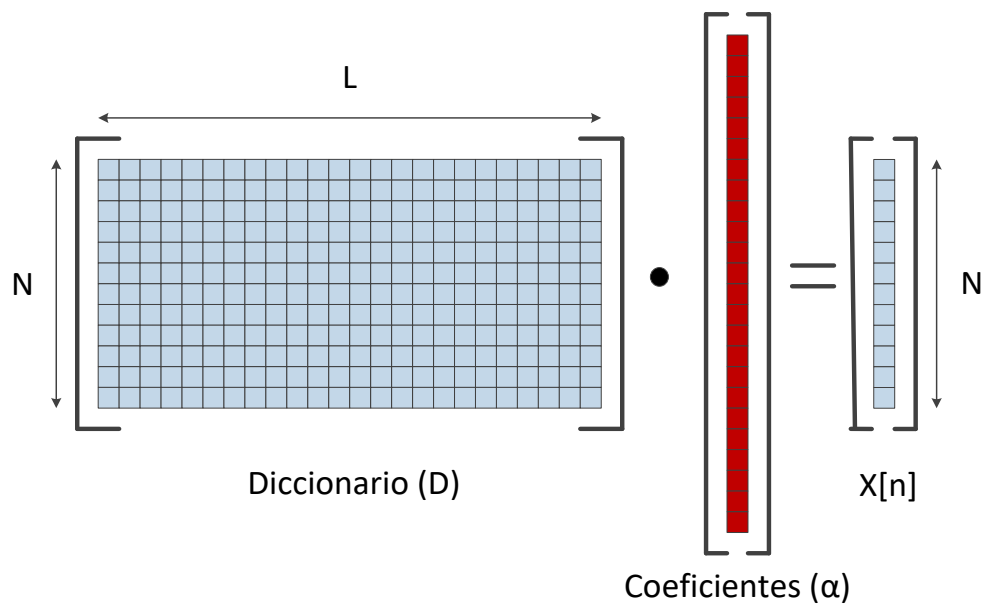


Figura 6.12. Representación de la descomposición atómica.

Principio del algoritmo.

En cada iteración i , el algoritmo MP busca el átomo \hat{g}_i que esté más correlado con la señal en descomposición $x(n)$. El algoritmo se puede descomponer en cuatro pasos (Krstulovic et al. 2011):

1) **Inicialización.**

En el primer paso se inicializan todas las variables que intervienen en el algoritmo y se toma como señal de partida la original.

$$i = 0, \quad x_i = x$$

2) **Cálculo de la correlación.**

En este paso se calcula la correlación entre la señal x_i de la iteración actual y cada átomo perteneciente al diccionario D , usando productos escalares.

$$\forall g \in D : \text{CORR}(x_i, g) = |\langle x_i, g \rangle|$$

3) **Búsqueda del átomo más correlado.**

De los resultados obtenidos en el paso anterior, se busca el átomo más correlado buscando el mayor producto interno.

$$\hat{g}_i = \max \text{CORR}(x_i, g)$$

4) **Substracción del átomo más correlado.**

Se elimina de la señal a descomponer en la siguiente iteración el átomo seleccionado multiplicado por su coeficiente.

$$x_{i+1} = x_i - \alpha_i \cdot \hat{g}_i$$

Donde α_i es el resultado del producto escalar: $\alpha_i = \langle x_i, \hat{g}_i \rangle$.

5) **Repetición del paso 2.**

Si el residuo obtenido en este punto es aceptable para el problema planteado y se considera que la señal ha sido descompuesta con la suficiente resolución se dará por finalizado el algoritmo. En caso contrario se repetirá toda la secuencia desde el segundo apartado.

Elección del diccionario para MP.

La elección de un diccionario adecuado cobra una gran importancia a la hora de implementar el algoritmo MP. Se debe tener en cuenta que el diccionario debe ser completo para poder descomponer las señales bajo estudio, pero puede llegar a ser contraproducente el hecho de tener una alta redundancia dentro del mismo. Es por ello que para poder construir un diccionario adecuado, es necesario conocer la estructura o el comportamiento de la señal a analizar.

En el estudio presentado por Mallat y Zhang, se propuso emplear un diccionario de funciones de Gabor ([Mallat et al. 1993](#)).

Un átomo real de Gabor $g_\gamma(n)$, puede describirse como ([Wei et al. 2008](#)):

$$g_\gamma(n) = K(\gamma) \cdot e^{-\pi\left(\frac{n-u}{s}\right)^2} \cdot \cos(2\pi\xi \cdot (n - u) + \varphi), \quad \gamma = (\xi, s, u, \varphi)$$

Donde $K(\gamma)$ es un coeficiente elegido para que $\int_{-\infty}^{+\infty} g_\gamma(n) \cdot g_\gamma^*(n) \, dn = 1$ (energía unitaria).

Como se puede observar, cuatro parámetros determinan el átomo de Gabor: la frecuencia de modulación definida por el parámetro ξ , la posición en el tiempo del pico de la envolvente gaussiana definida por el parámetro u , la escala que marca el ancho del átomo mediante el parámetro s y la fase de la senoide φ .

En la figura 6.13 se puede observar cómo afecta cada uno de los parámetros enunciados a la forma de onda de la señal, mientras que en la figura 6.14, se muestra la forma de onda de un átomo de Gabor y su espectro.

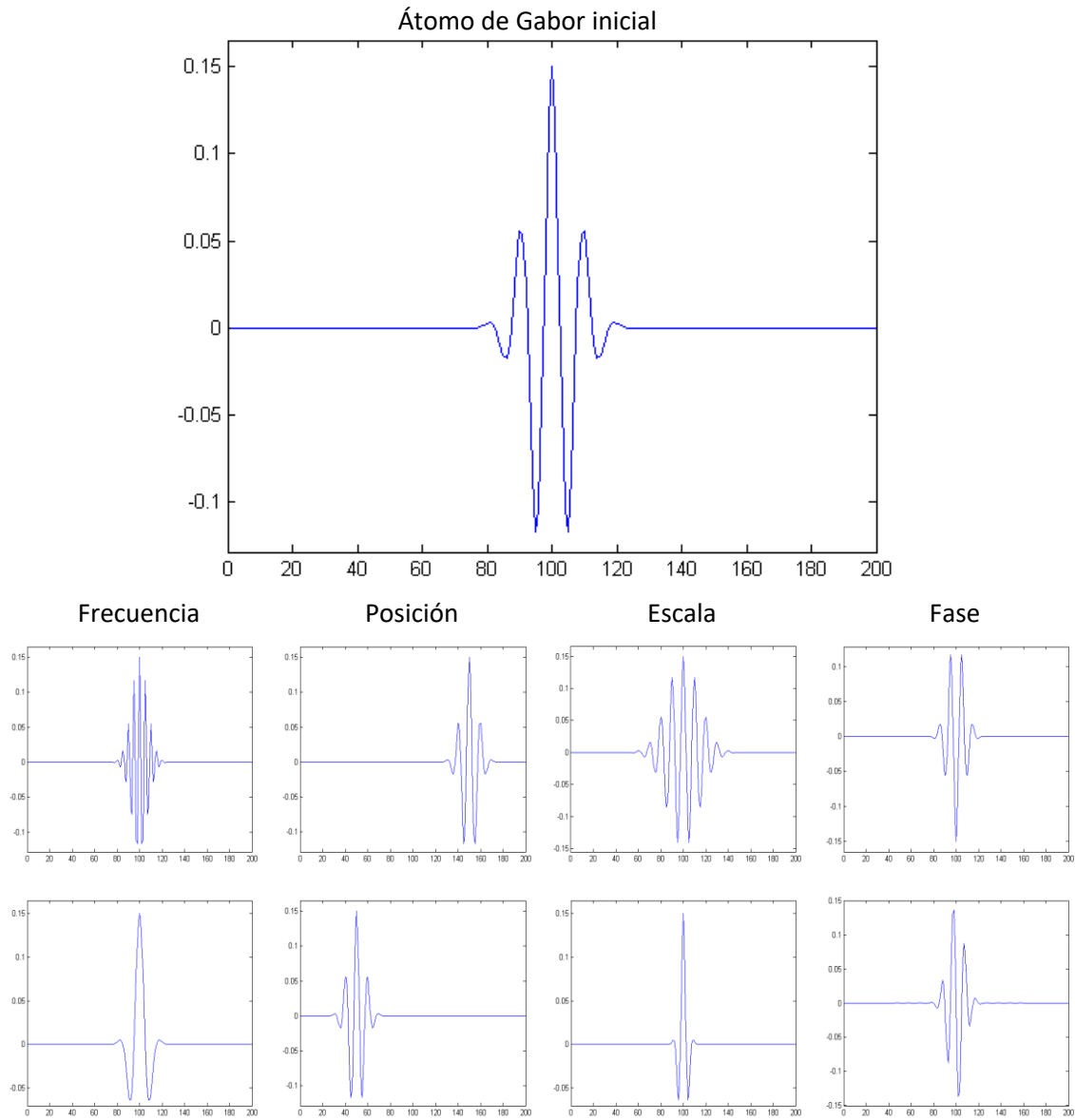


Figura 6.13. Parámetros de un átomo de Gabor.

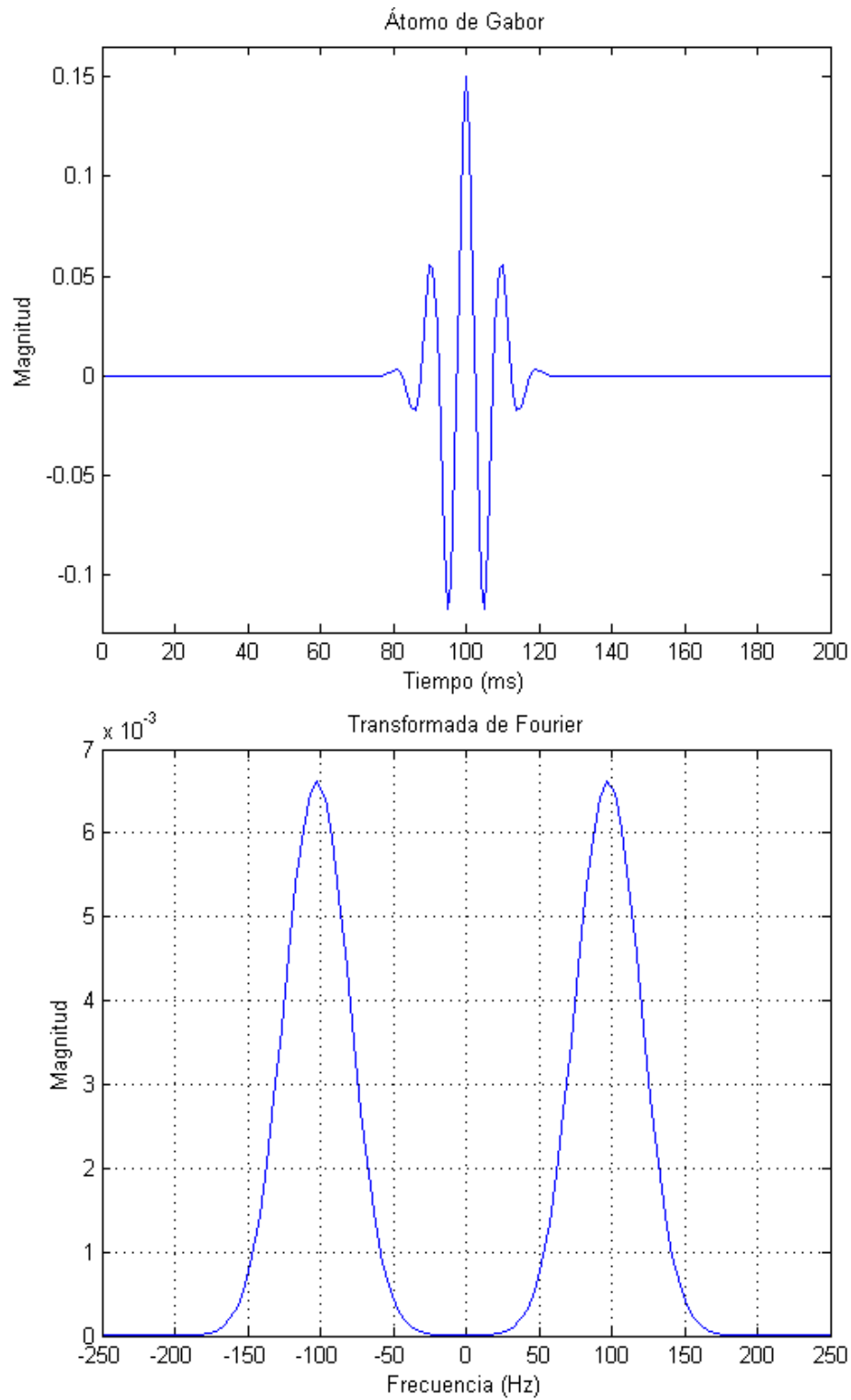


Figura 6.14. Espectro en frecuencia de un átomo de Gabor.

Principio de incertidumbre de Heisenberg.

La relación de indeterminación o principio de incertidumbre de Heisenberg, establece la imposibilidad de que determinados pares de magnitudes físicas observables y complementarias sean conocidas con precisión: se puede conocer con exactitud una de ellas, pero no ambas a la vez.

En el caso de la Transformada de Fourier este principio se aplica a la frecuencia y al tiempo. Cuando se realiza un análisis de una señal, puede resultar de interés el conocer el valor de la frecuencia instantánea, siendo el valor exacto de frecuencia para un valor concreto de tiempo, pero aplicando la Transformada de Fourier existe un mínimo de incertidumbre, de manera que no se puede concretar exactamente su valor. La figura 6.15 muestra de forma cualitativa la aplicación del principio y cómo se definen diferentes áreas de incertidumbre en función del grado de precisión de cada uno de los parámetros conocidas como “Heisenberg boxes”.

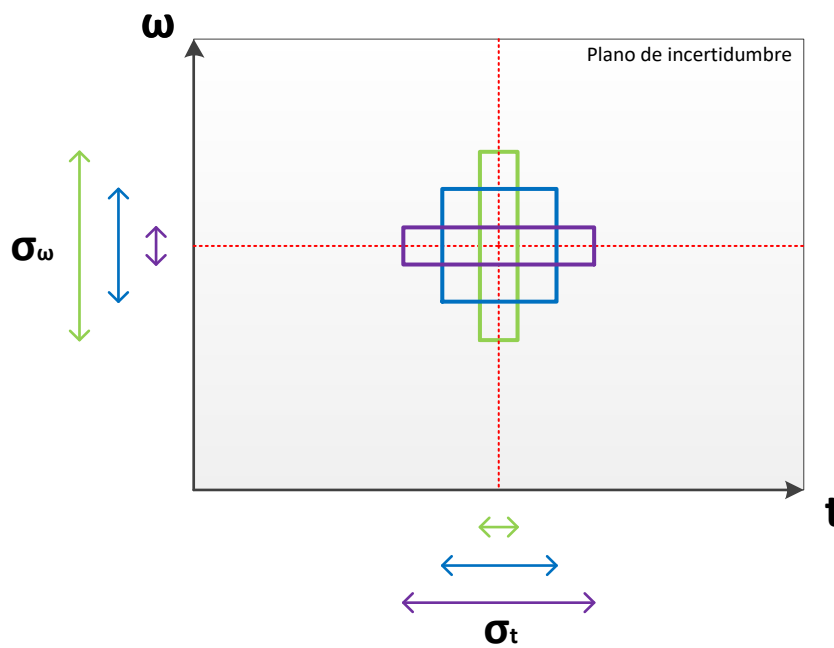


Figura 6.15. “Heisenberg box”.

En base a lo enunciado anteriormente, es posible construir diccionarios basados en átomos con diferentes características de manera que se pueda cubrir todo el plano tiempo-frecuencia con celdas de ancho temporal σ_t y ancho en frecuencia σ_ω .

Un ejemplo de aplicación directa es la construcción de un diccionario de átomos de Gabor desplazados en el tiempo y la frecuencia.

$$g_\gamma(n) = K(\gamma) \cdot e^{-\pi\left(\frac{n-u}{s}\right)^2} \cdot \cos(2\pi\xi \cdot (n - u) + \varphi), \quad \gamma = (\xi, s, u, \varphi)$$

El átomo $g_{u,\xi}$ se desplaza en el tiempo mediante el parámetro u y en la frecuencia mediante ξ . Las dimensiones de cada una de las celdas tiempo-frecuencia definidas por los átomos son independientes de u y ξ , lo que significa que para cada átomo se definirá un rectángulo de Heisenberg de dimensiones $\sigma_t \times \sigma_\omega$ (figura 6.16) (Mallat et al. 2009).

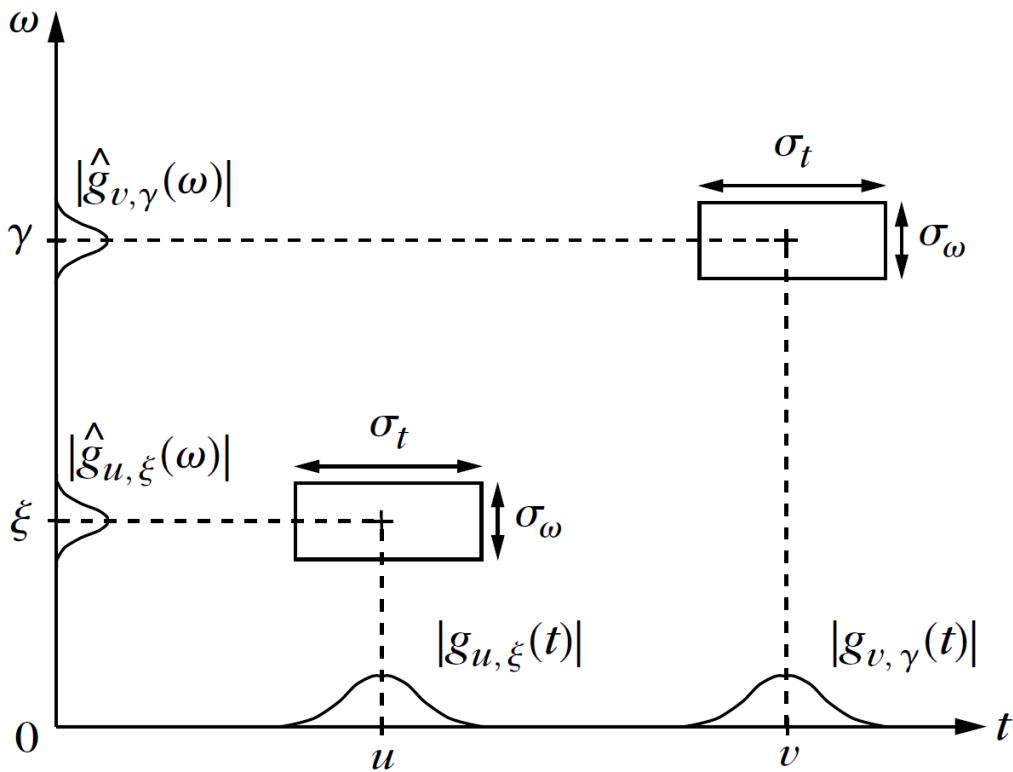


Figura 6.16. Representación tiempo-frecuencia de dos átomos.
(S. Mallat 2009)

6.4 Descomposición Empírica en Modos.

La Descomposición Empírica en Modos (Empirical Mode Decomposition: EMD), es un método adaptativo en tiempo-frecuencia utilizado en el análisis de señales no lineales y no estacionarias (Branch et al. 1998) (Huang et al. 1998). Este método permite expresar una señal como una **suma de componentes AM-FM**, donde cada una de estas componentes, llamadas funciones de modo intrínsecas o modos, representa procesos físicos subyacentes en la señal (Colominas et al. 2011).

Esta técnica ha demostrado su efectividad en el procesamiento de diferentes señales biomédicas como por ejemplo EEG (Pachori et al. 2015), en electrocardiogramas (Sharma et al. 2015) o en electroretinogramas (Bagheri et al. 2014).

6.4.1 Descripción de la técnica.

Como se ha introducido, el método EMD descompone una señal dada en un número finito de Funciones de Modo Intrínseco (IMF) y un residuo. Por tanto, se puede expresar una señal $x(n)$ a través de las diferentes IMFs de la siguiente manera:

$$x(n) = \sum_{i=1}^N \text{IMF}_i(n) + r_N(n)$$

Donde N es el número de modos y $r_N(n)$ es el residuo final. Para que una señal sea considerada una IMF, debe satisfacer dos condiciones:

- La cantidad de puntos extremos (máximos y mínimos) y la cantidad de cruces por cero deben ser iguales o diferir a lo sumo en uno.
- La media local, definida como el valor medio de las envolventes superior e inferior, debe ser nula en todo punto.

Teniendo en cuenta el criterio de identificación de las IMF, la descomposición EMD se realiza de la siguiente manera:

- 1) Se localizan los máximos y mínimos de la señal bajo descomposición $x(n)$.
- 2) Se interpolan los valores máximos para obtener la envolvente superior (E_s).
- 3) Se interpolan los valores mínimos para obtener la envolvente inferior (E_i).
- 4) Se calcula el promedio entre E_s y E_i : $p(n) = (E_s(n) + E_i(n))/2$.

- 5) Se resta a la señal original la media de las envolventes: $i(n) = x(n) - p(n)$.
- 6) Se comprueba si la señal $i(n)$ cumple los criterios para ser una IMF.
 - a. Si no se cumple el criterio, $x(n) = i(n)$ y se vuelve al primer punto, repitiéndose el bucle hasta que se consigue que la señal $i(n)$ cumpla con el criterio para ser una IMF.
 - b. Si se cumple el criterio $IMF1 = i(n)$, el residuo $r(n) = x(n) - i(n)$ es la nueva entrada para buscar la siguiente IMF.

Este proceso termina cuando el residuo resultante es una señal monótona, de la cual no se pueden extraer más IMFs. En la figura 6.17 se muestra el proceso de obtención de la primera IMF para una señal $x(t)$ dada.

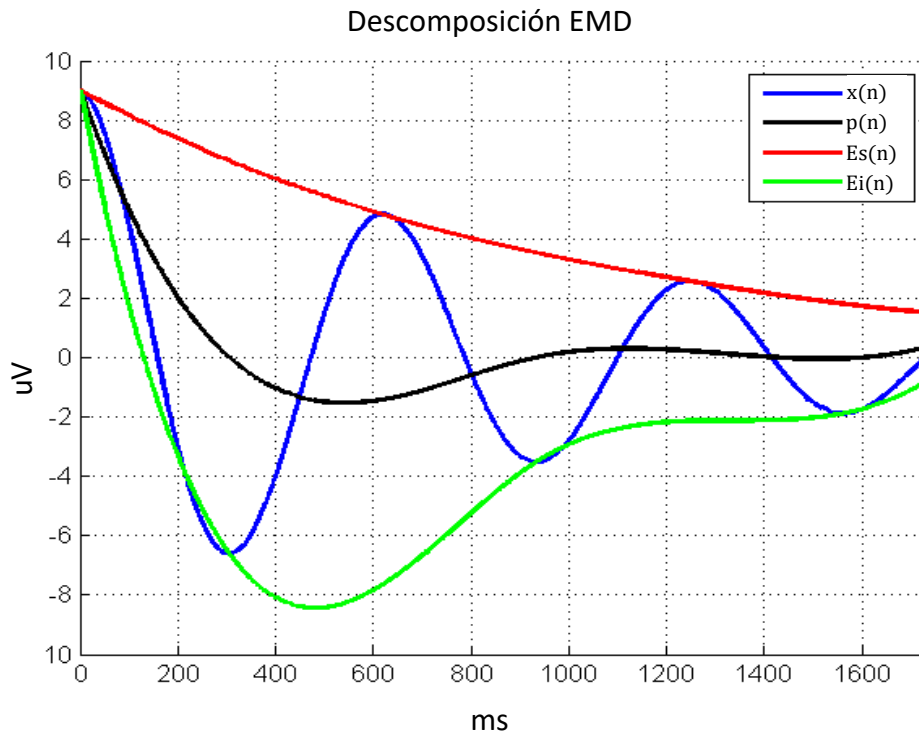


Figura 6.17. Señales intermedias de la descomposición EMD.

A continuación en la figura 6.18 se puede observar un diagrama de bloques del algoritmo de descomposición en modos EMD.

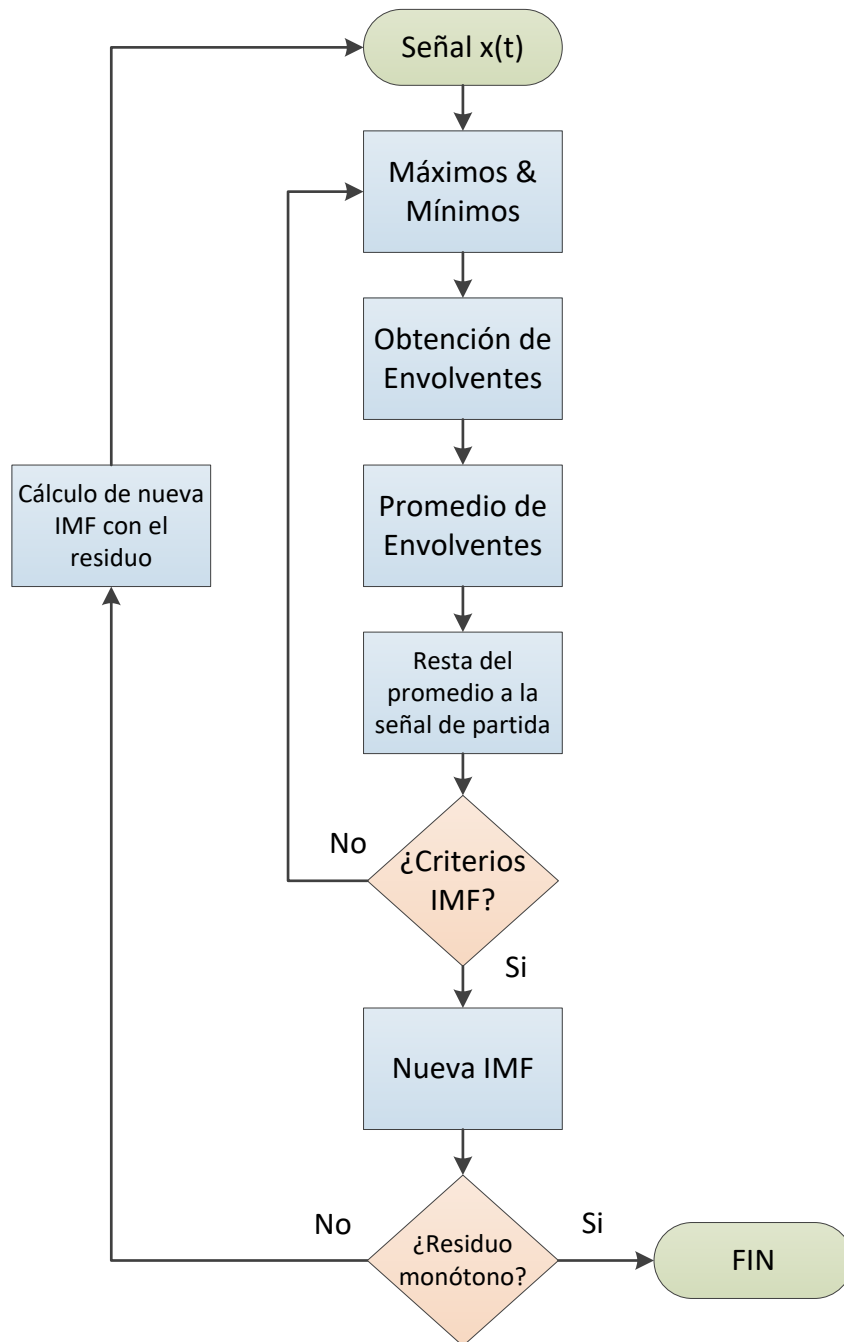


Figura 6.18. Algoritmo EMD.

La descomposición en modo empírico (EMD) ofrece una alternativa ventajosa frente a la transformada de Fourier en el análisis de señales biomédicas, debido a su naturaleza no estacionaria como es el caso de los registros de electroretinografía multifocal. Las primeras IMF representan los detalles o componentes frecuenciales altas del registro, mientras que las últimas IMF obtenidas en el proceso de descomposición corresponden a la información de baja

frecuencia. De este modo, se puede extraer cierta información en forma de escalograma tiempo-frecuencia estudiando las amplitudes de todas las IMF en una ventana de tiempo determinada.

En la figura 6.19 se muestra la descomposición en IMFs de la medida de la temperatura del aeropuerto de Logan presentada en el apartado 6.2. Se puede observar como gracias a esta descomposición es más fácil realizar un análisis de la información, seleccionando las componentes de mayor interés.

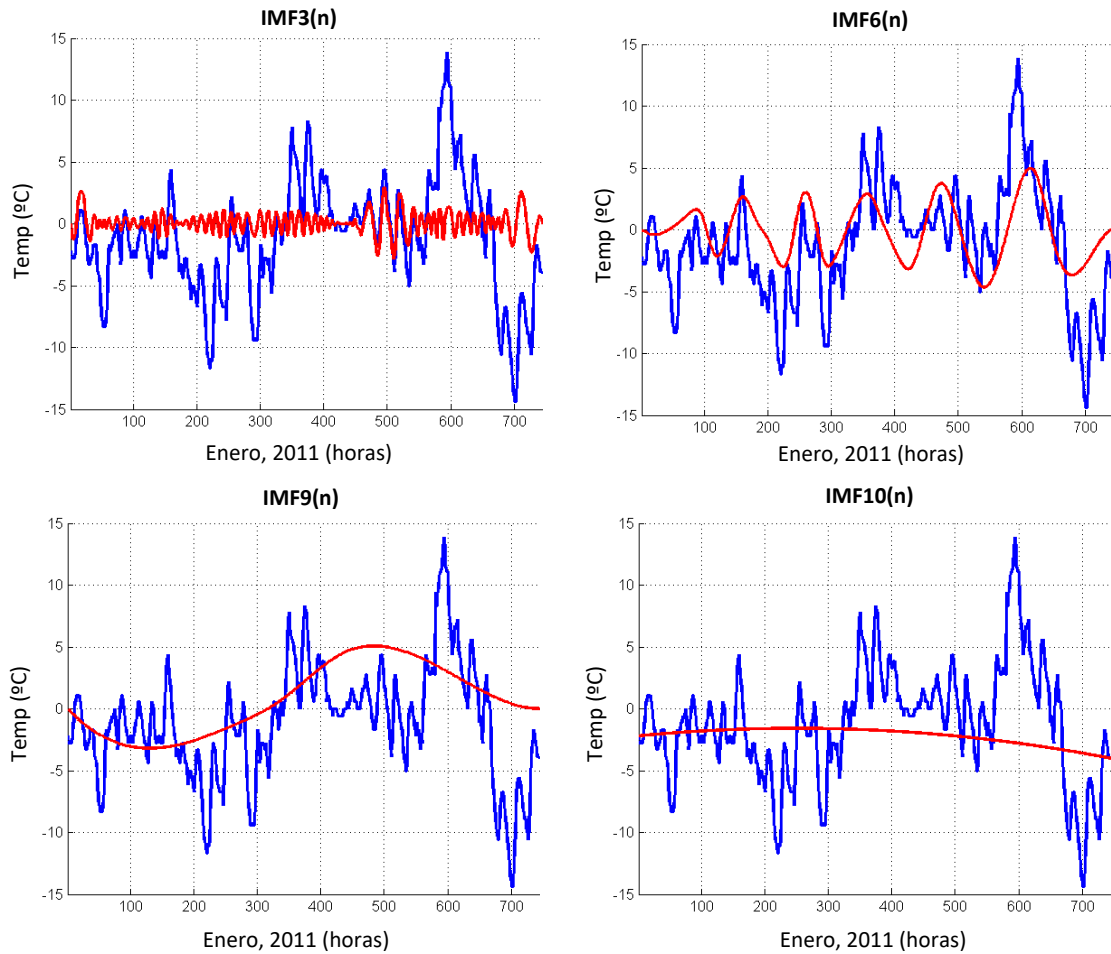


Figura 6.19. Ejemplo de descomposición EMD para extracción de características.

6.5 Harmony Search.

6.5.1 Algoritmos metaheurísticos.

Resolver un **problema de optimización** consiste en encontrar la **mejor solución** posible a la cuestión formulada, donde el criterio que evalúa la calidad de una solución es cuantitativo y se denomina función objetivo (Vélez et al. 2007).

En las últimas décadas se han desarrollado un gran número de algoritmos con el objetivo de resolver diferentes problemas de optimización complejos. La mayoría de algoritmos clásicos de optimización, basados en métodos lineales o no lineales de cálculo, requieren un gran conocimiento de la naturaleza del problema, siendo adecuados para sistemas simples y fácilmente modelables. No obstante, muchos de los problemas de optimización reales son complejos de describir y es posible seleccionar como válida una solución diferente de la óptima global (Lee et al. 2005).

Los inconvenientes de los métodos numéricos existentes, han favorecido el desarrollo de algoritmos metaheurísticos para resolver problemas de optimización complejos (Blum et al. 2003). El término metaheurístico fue introducido por Glover (Glover et al. 1986) al definir una clase de algoritmos de aproximación que combinan los algoritmos heurísticos tradicionales con nuevas estrategias de exploración. De forma similar, Osman y Laporte definen los algoritmos metaheurísticos como un proceso de generación iterativo que guía una heurística subordinada combinando diferentes conceptos para explorar y explotar el espacio de búsqueda (Osman et al. 1996).

Un factor común en los algoritmos metaheurísticos es que combinan reglas y aleatoriedad para imitar un **fenómeno natural**. Dentro de estos fenómenos naturales se pueden encontrar por ejemplo: procesos de evolución biológica, como los algoritmos genéticos propuestos por Goldberg (Goldberg et al. 1988); comportamientos animales, como el algoritmo de la colonia de hormigas (Dorigo et al. 1997) o fenómenos físicos, como el algoritmo del temple simulado (Kirkpatrick et al. 1983).

En los últimos años Geem y su equipo de investigación desarrollaron un nuevo algoritmo metaheurístico conocido como búsqueda armónica, *Harmony Search* (HS), que se fundamenta en el proceso musical de búsqueda de una armonía perfecta (Geem et al. 2001).

6.5.2 Introducción al algoritmo HS.

La búsqueda de la armonía en música es análoga al proceso de optimización de un vector solución, y los músicos con sus improvisaciones son los equivalentes a los procesos de búsqueda local y global en el esquema de optimización. El algoritmo HS no requiere de valores iniciales concretos y además emplea una serie de reglas estocásticas aleatorias de búsqueda para

encontrar la solución óptima. Estas características hacen que sea fácilmente adaptable a cualquier tipo de problema (Lee et al. 2005).

La figura 6.20. muestra en detalle la analogía entre el proceso de improvisación musical y el algoritmo de optimización (Lee et al. 2005). Durante el proceso musical, cada músico toca un tono determinado dentro de un rango y todos juntos forman una armonía. Si el conjunto de todas las notas tocadas por los músicos forma una buena armonía, esta será guardada en la memoria de cada músico, incrementando las posibilidades de conseguir otras buenas armonías en el futuro. En el proceso de optimización, cada variable de decisión toma un valor determinado dentro de un rango y todas ellas forman un vector solución. Si el valor adoptado por cada variable genera una buena solución al problema, este valor será almacenado para aumentar las posibilidades de generar mejores soluciones.

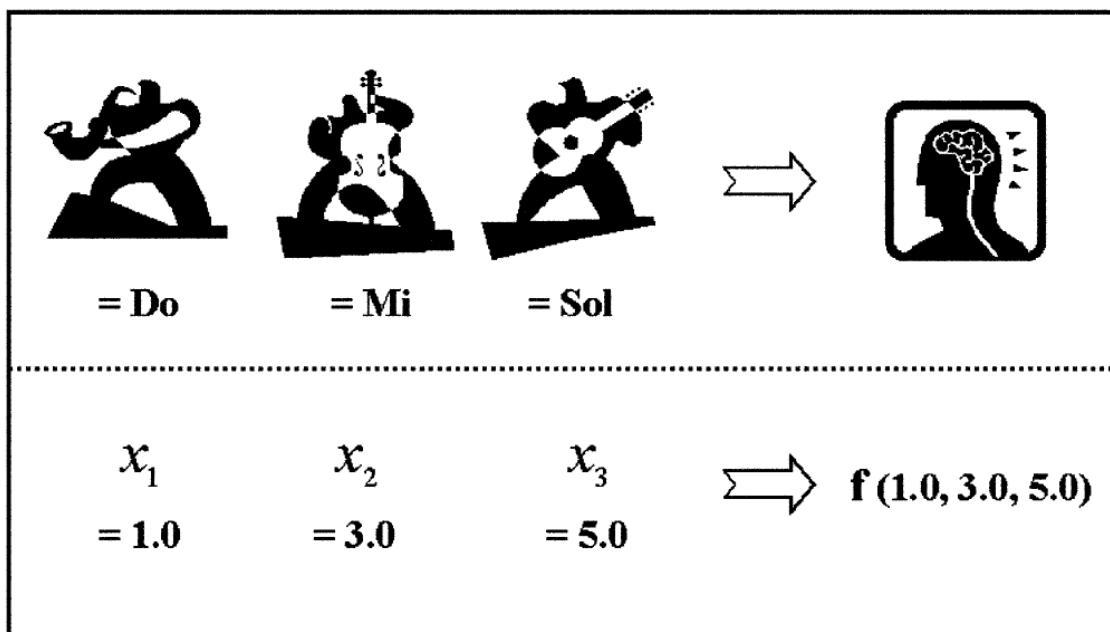


Figura 6.20. Improvisación musical y el proceso de optimización.
(Lee and Geem 2005)

6.5.3 Harmony Search.

Cuando un músico improvisa un tono, normalmente elige alguna de las tres siguientes opciones: toca un tono conocido, toca un tono conocido con alguna ligera modificación, improvisa tocando un tono completamente aleatorio. De manera similar en el algoritmo existen tres opciones: elegir un valor previamente utilizado, modificar ligeramente uno de los valores utilizados o generar un nuevo valor aleatorio. Estas tres opciones se configuran en el algoritmo mediante dos parámetros: la tasa de utilización de valores previos (**HMCR**) y la tasa de ajuste de tono (**PAR**).

El algoritmo HS puede dividirse en cinco etapas (figura 6.21):

- Etapa 1. Inicialización del problema de optimización y sus parámetros.
- Etapa 2. Inicialización de la memoria de armonías (HM).
- Etapa 3. Improvisación de una nueva armonía basada en la HM.
- Etapa 4. Actualización de la HM.
- Etapa 5. Repetición de las etapas 3 y 4 hasta que se cumplan los criterios de búsqueda.

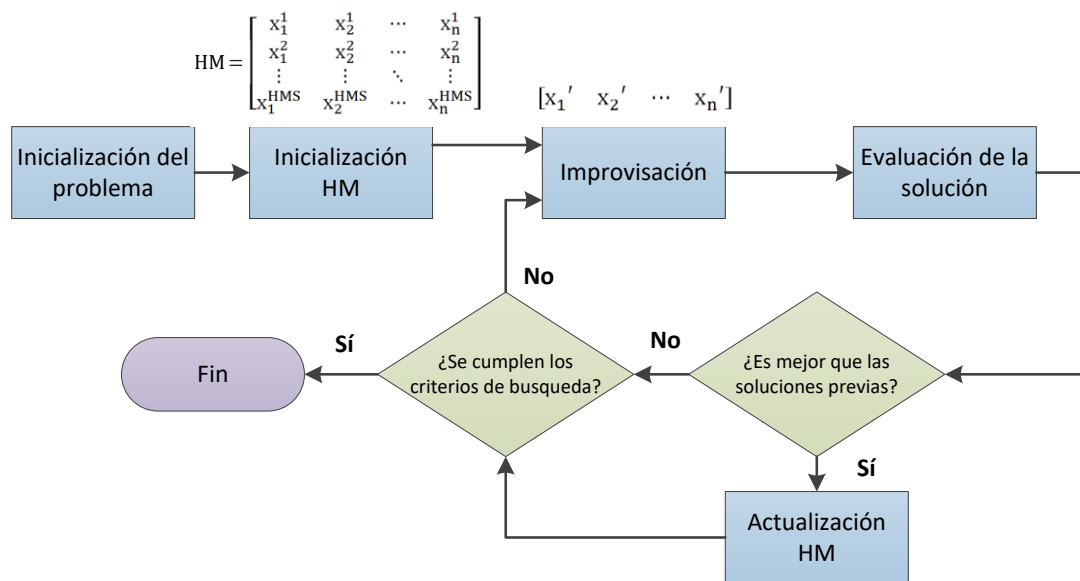


Figura 6.21. Etapas del algoritmo HS.

En la primera etapa del algoritmo se deben inicializar todas las variables del problema de optimización, así como definir la función objetivo que se debe maximizar/minimizar. Si alguna de las variables tiene alguna restricción, es necesario tenerla en cuenta, ya que de lo contrario podrían obtenerse soluciones no válidas.

Seguidamente se inicializa la memoria de soluciones HM, normalmente empleando valores aleatorios para cada uno de los vectores de solución.

A continuación se improvisa un nuevo vector solución basándose en los ya almacenados en la memoria HM, realizando pequeños ajustes y generando nuevos valores aleatorios. Por ejemplo, el valor del primer elemento del nuevo vector solución (x_1'), puede ser cualquiera de los valores ya especificados en la memoria ($x_1^1 - x_1^{HMS}$). De forma general, para cualquier variable se puede seleccionar un valor ya almacenado usando el parámetro HMCR que varía entre 0 y 1:

$$x_i' \leftarrow \begin{cases} x_i' \in \{x_i^1, x_i^2, \dots, x_i^{HMS}\} & \text{con probabilidad: HMCR} \\ x_i' \in X_i & \text{con probabilidad: } (1 - \text{HMCR}) \end{cases}$$

El parámetro HMCR indica la probabilidad de elegir un valor ya registrado en la memoria HS, y $(1 - HMCR)$ indica la probabilidad de elegir un nuevo valor aleatorio dentro del rango de valores posibles para esa variable. Por ejemplo, un valor de 0,95 indicaría que el algoritmo HS con una probabilidad del 95% elegirá un valor ya registrado en la memoria HS, mientras que existe un 5% de posibilidades de elegir un valor aleatorio para esa variable. No se recomienda emplear un valor del 1,0, ya que reduciría las posibilidades de aparición de nuevas soluciones, solo se modificarían las ya existentes.

Tras esta primera etapa de improvisación, cada componente del nuevo vector solución generado es evaluada para verificar si se realiza un proceso de ajuste, para ello se emplea el parámetro PAR.

$$\text{Ajuste de } x_i' \leftarrow \begin{cases} \text{Sí} & \text{con probabilidad: PAR} \\ \text{No} & \text{con probabilidad: } (1 - \text{PAR}) \end{cases}$$

Un valor de $(1 - \text{PAR})$ indica la probabilidad de no modificar el valor previamente asignado. Por ejemplo, un valor de PAR igual a 0,3 indica que el algoritmo modificará el valor con una probabilidad del 30%.

Si el resultado del proceso de ajuste es Sí, el valor x_i' se modificará de la siguiente manera:

$$x_i' \leftarrow x_i' + \alpha$$

Donde α es el resultado de la operación $\alpha = bw \cdot u(-1,1)$, donde bw es una distancia arbitraria configurada en los pasos de inicialización del algoritmo y $u(-1,1)$ es una distribución uniforme entre -1 y 1.

Tras el proceso de improvisación, se evalúa el nuevo vector solución mediante la función objetivo. Si esta nueva solución mejora a las ya almacenadas en la memoria HS, se reemplazará la peor solución almacenada por la nueva obtenida.

Tras realizar estos pasos, si no se ha llegado a cumplir el criterio de búsqueda se realizará una nueva improvisación hasta cumplirlo.

6.5.4 Aplicaciones del algoritmo HS.

El algoritmo HS se emplea en multitud de campos diferentes: en el ámbito de las telecomunicaciones, Mahdavi y su equipo proponen el empleo de este algoritmo para mejorar la cobertura de redes inalámbricas de sensores (Mahdavi et al. 2007); en el ámbito de la ingeniería civil, el estudio de Fesanghary propone emplear HS para minimizar el coste y las emisiones de CO2 en los edificios residenciales (Fesanghary et al. 2012); también se aplica en muchos otros ámbitos como la medicina, la robótica, etc (figura 6.22) (Manjarres et al. 2013).

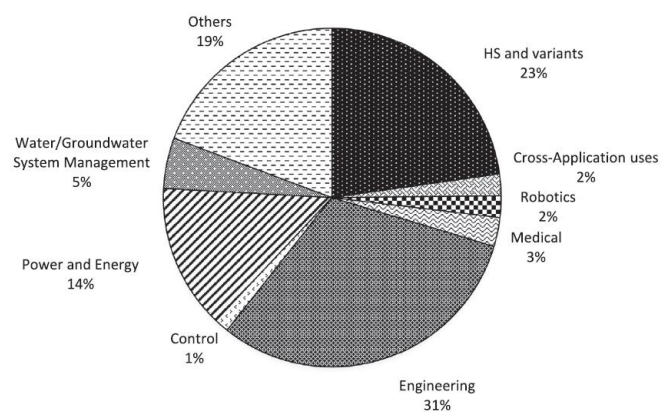


Figura 6.22. Distribución aproximada de las áreas de aplicación del algoritmo HS.
(Manjarres et al. 2013)

6.6 Métodos estadísticos.

El análisis estadístico y el diseño del estudio se ha basado en las recomendaciones publicadas para investigaciones oftalmológicas (Armstrong 2013), (Fan et al. 2011).

En el caso de estudio de la presente tesis, se desea realizar en todos los casos una comparación de medias en dos grupos independientes (controles y EM).

En primer lugar, se evalúa la normalidad de las variables estudiadas mediante métodos estadísticos (test de Kolmogorov-Smirnov o el test de Shapiro-Wilk). En el caso de que la población bajo estudio sea pequeña ($n < 50$ elementos), la técnica recomendada para el estudio de la normalidad es el test de Shapiro-Wilk.

En el caso de que ambos grupos se aproximen a una distribución normal, se realiza una comparación de las varianzas mediante el test de Levene. Si las varianzas son iguales, se emplea el test t-Student para realizar la comparación de las medias, y en caso contrario se empleará el test de Welch.

En el caso de que alguna de las dos poblaciones no siga una distribución normal, se utilizará el test de la suma de rangos de Wilcoxon, también llamado test de la U de Mann-Whitney.

En la figura 6.23 se muestra un diagrama del proceso de cálculo estadístico a la hora de evaluar las diferencias estadísticas entre dos grupos, en el caso de estudio, controles y pacientes con EM.

Para realizar los análisis estadísticos, se empleó el programa SPSS en su versión 22 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

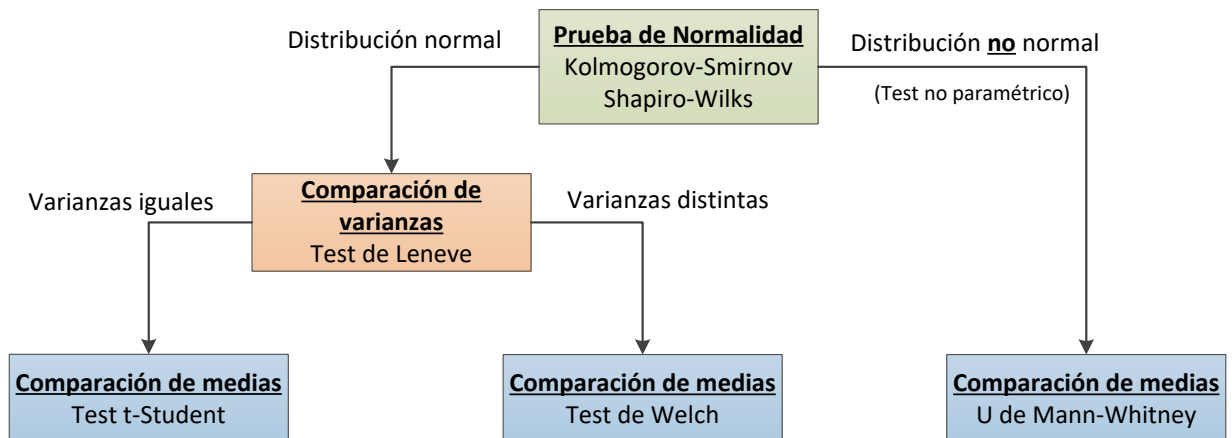


Figura 6.23. Comparación de medias en dos grupos independientes.

Para reforzar los resultados sobre la capacidad discriminante entre sujetos de control y pacientes con EM tras la aplicación de diferentes técnicas de filtrado o la obtención de nuevos parámetros, se ha utilizado el estudio del **área bajo la curva (AUC) de característica operativa del receptor (ROC, Receiver Operating Characteristic curve)**.

6.6.1 Sensibilidad y Especificidad.

Dado un sistema clasificador binario, en el caso de estudio enfermo o sano, se definen dos parámetros importantes: la **sensibilidad** y la **especificidad**.

La sensibilidad indica la capacidad del clasificador para detectar de manera correcta a los pacientes afectados por la enfermedad, es decir, es la probabilidad de clasificar correctamente a los sujetos enfermos (verdadero positivo: VP).

Por otro lado, la especificidad representa la capacidad del clasificador para identificar correctamente a los sujetos sin enfermedad, es decir, es la probabilidad de clasificar correctamente a los sujetos sanos (verdadero negativo: VN).

6.6.2 Curva ROC.

La curva de característica operativa del receptor, es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se modifica el umbral de discriminación. Esta técnica se desarrolló dentro del ámbito de la teoría de detección de señales, en concreto para las operaciones de radares (Bamber 1975), pero se ha introducido en la investigación clínica, siendo ampliamente utilizada (Hanley et al. 1982). En la figura 6.24 se muestra un ejemplo de una posible distribución de probabilidad para un grupo de sujetos sanos y enfermos y la posición del umbral de discriminación óptimo.

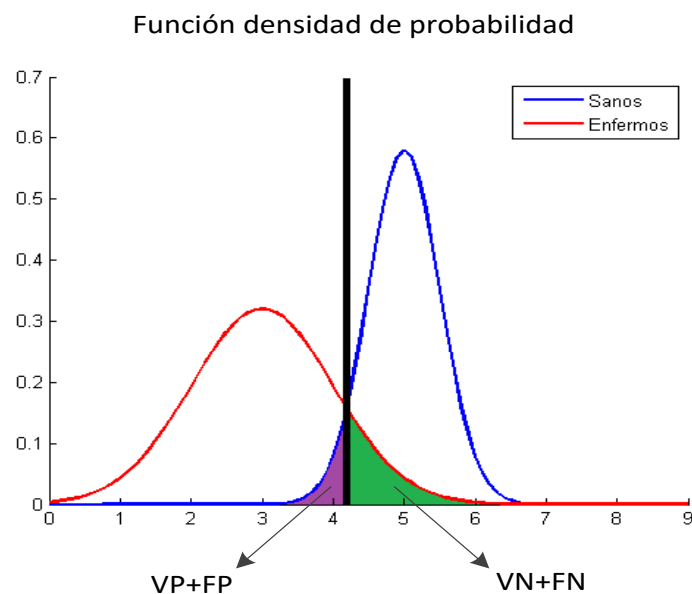


Figura 6.24. Ejemplo de clasificación mediante umbral.

Como se puede ver en la figura 6.24, es necesario fijar un umbral de la variable bajo estudio para que el sistema clasificador marque el límite entre sano y enfermo. Seleccionar el valor óptimo no suele ser una tarea sencilla, ya que en la práctica si se desplaza el umbral para aumentar la probabilidad de detectar pacientes enfermos, se aumentará también el número de falsos positivos y por el contrario si queremos disminuir el número de falsos positivos, aumentaremos el número de falsos negativos (figura 6.25).

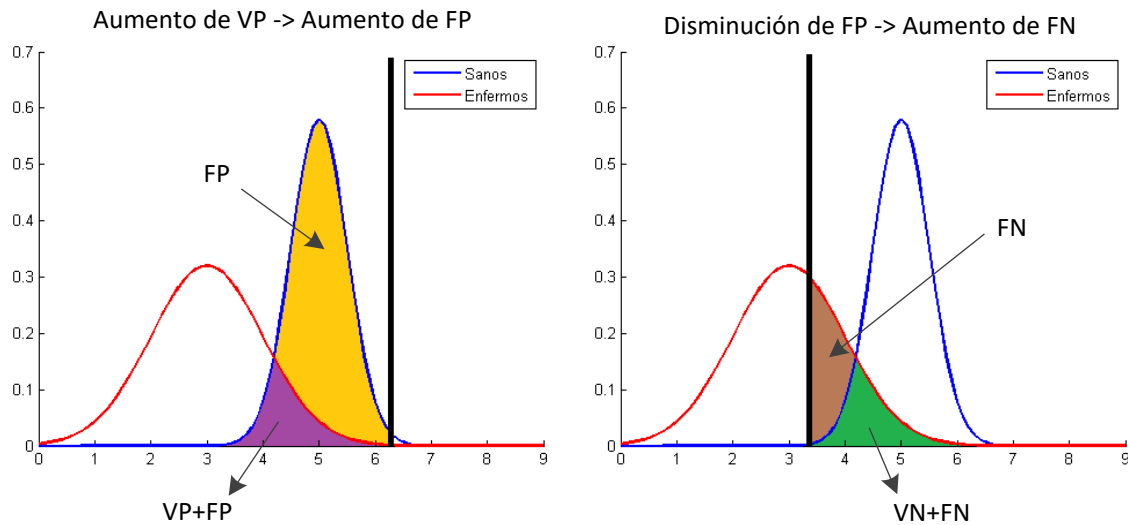


Figura 6.25. Desplazamiento del umbral.

Con el objetivo de obtener el valor óptimo del umbral del sistema de clasificación surge la curva ROC, que evalúa todos los posibles valores que puede tomar. Para obtener esta curva, se calcula la sensibilidad y la especificidad del clasificador, para un parámetro dado, y se representa en el eje de ordenadas la sensibilidad (o tasa de verdaderos positivos, TPR) y en el eje de abscisas el valor 1-especificidad (o tasa de falsos positivos, FPR).

En la figura 6.26 se puede ver de forma gráfica cómo valorar la calidad de un clasificador en el espacio de representación de una curva ROC.

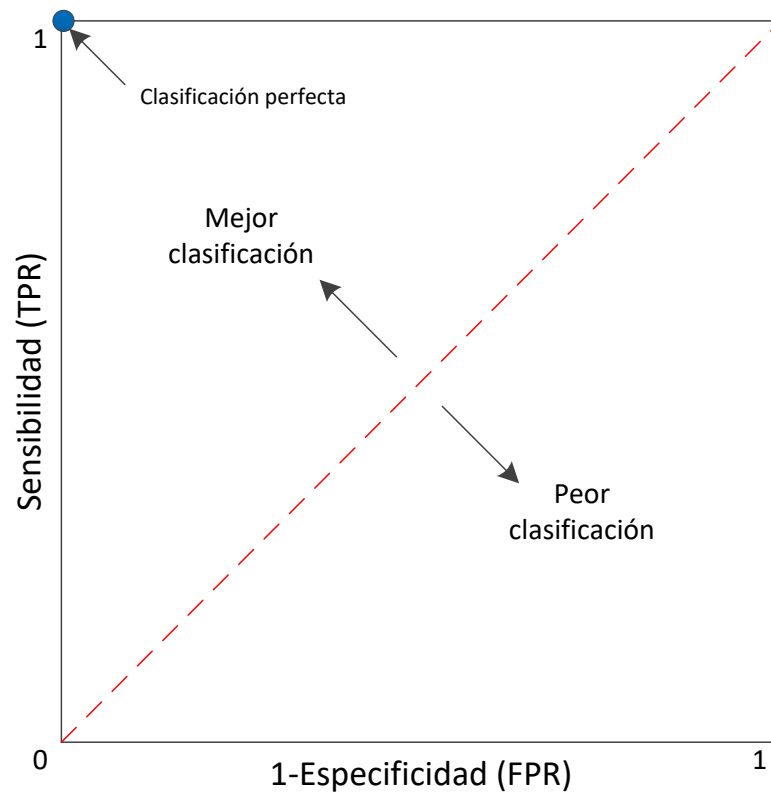


Figura 6.26. Espacio ROC.

6.6.3 Área bajo la curva ROC.

Para simplificar la evaluación de un clasificador surge la necesidad de intentar reducir las curvas ROC a un solo parámetro cuantitativo que evalúe con exactitud la calidad del mismo (Hanley et al. 1982). Uno de los más ampliamente utilizados consiste en calcular el área bajo la curva ROC (AUC) mediante una aproximación trapezoidal.

Si las distribuciones no coinciden en ningún punto el área bajo la curva tomará un valor de $AUC=1,0$ siendo una discriminación perfecta. En la figura 6.27 se muestra un ejemplo de tres pares de distribuciones, sus respectivas curvas ROC y el valor de AUC obtenido.

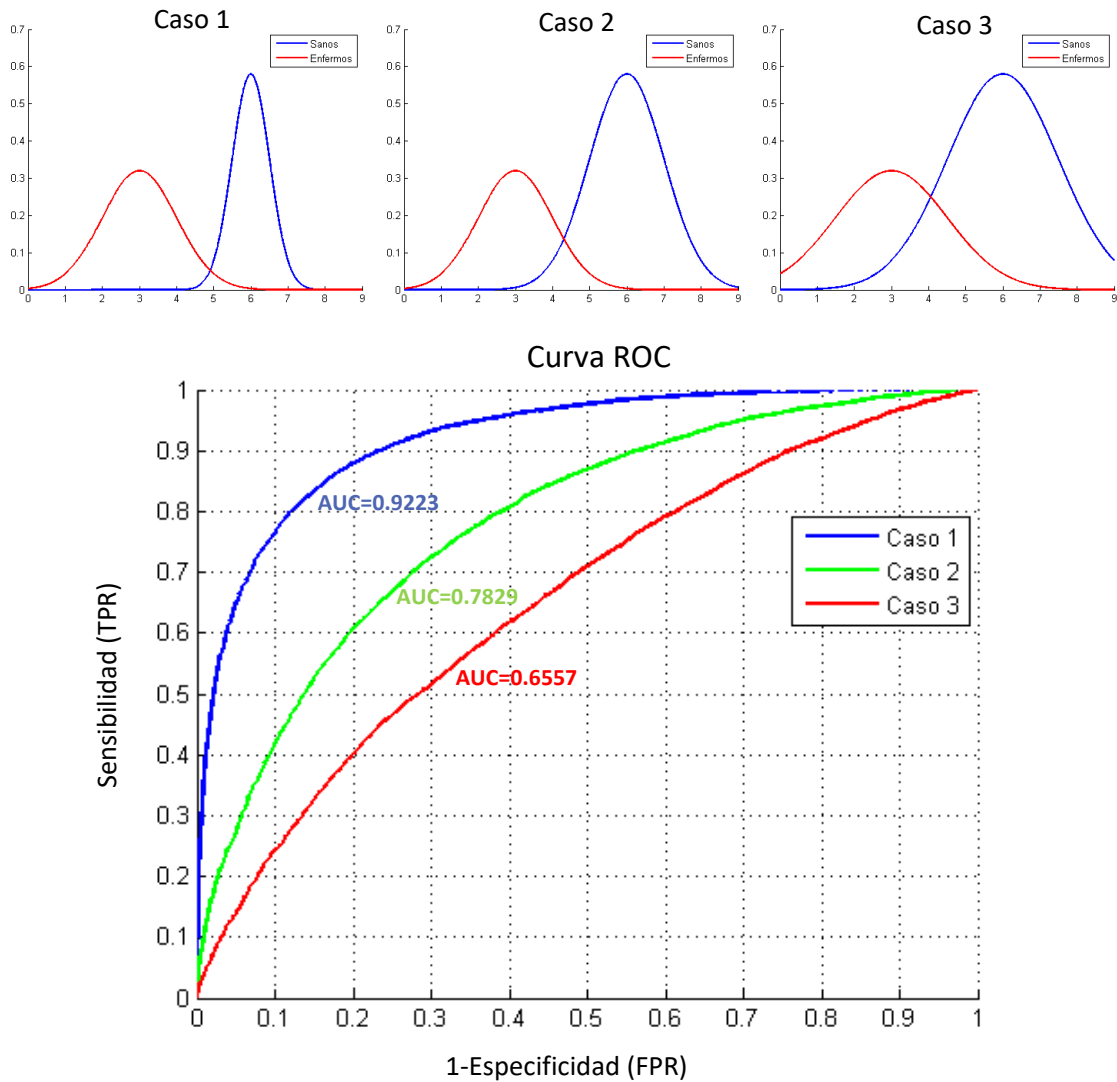


Figura 6.27. Relación entre la curva ROC y la AUC.

6.6.4 Matriz de confusión.

En análisis predictivo, una matriz de confusión es una herramienta que permite visualizar los resultados de un sistema de clasificación. Esta matriz posee dos filas y dos columnas (en un sistema de clasificación binario) en las que se muestran todos los posibles resultados del sistema de clasificación: verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) y falso negativo (FN).

En base a los cuatro posibles resultados, se puede definir la sensibilidad y la especificidad como:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

		Diagnóstico Real	
		Enfermo	Sano
Predicción	Enfermo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
	Sano	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

Tabla 6.1. Matriz de confusión.

6.6.5 Correlación de Matthews.

A través del coeficiente de correlación de Matthews (MCC), se permite evaluar el rendimiento de la clasificación mostrado en la matriz de confusión con un único parámetro (Matthews et al. 1975). Este parámetro varía entre +1 y -1, donde: MCC=+1 indica una clasificación perfecta, MCC = -1 es una clasificación totalmente errónea y MCC=0 indica una predicción aleatoria.

A la hora de realizar la evaluación de una matriz de confusión, se recomienda ampliamente el empleo de este parámetro por encima de otros como la precisión o la exactitud (Chicco et al. 2017).

Se puede calcular el coeficiente MCC como:

$$MCC = \frac{VP \cdot VN - FP \cdot FN}{\sqrt{(VP + FP) \cdot (VP + FN) \cdot (VN + FP) \cdot (VN + FN)}}$$

6.7 Conclusiones del capítulo.

En este capítulo se han introducido diversas técnicas matemáticas que han sido empleadas durante el desarrollo de la tesis. Se ha aportado únicamente los detalles de las mismas que son convenientes para conocer su aplicación en los capítulos posteriores y la bibliografía básica para profundizar en sus aspectos teóricos.

Se han presentado las técnicas de Análisis Espectral Singular (SSA), el algoritmo Matching Pursuit (MP) y la técnica de Descomposición Empírica en Modos (EMD). Utilizando cualquiera de ellas, se puede **descomponer** una señal $x(n)$ dada, en una **combinación lineal** de diferentes componentes con propiedades específicas.

Se ha presentado el algoritmo de optimización metaheurístico Harmony Search, mediante el cual se puede obtener la mejor solución a un problema de optimización.

Posteriormente se han introducido las técnicas de análisis estadístico que se han utilizado, prestando especial atención en la curva ROC y el parámetro conocido como AUC (área bajo la curva), que serán ampliamente utilizados a lo largo del desarrollo de esta tesis, y otros parámetros que permiten evaluar la calidad de un clasificador binario: sensibilidad, especificidad y coeficiente de correlación de Matthews.

Capítulo 7

Pacientes del estudio.

7 Pacientes del estudio.

7.1 Introducción.

En este capítulo se describen los sujetos que conforman la base de datos empleada para el estudio. Asimismo, se presentan de manera resumida las características de adquisición de las señales mfERG.

Se debe indicar que no se ha participado ni en el proceso de selección de sujetos ni en la adquisición de los registros mfERG. Estos registros han sido cedidos por el equipo de la doctora Elena García Martín del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

7.2 Pacientes del estudio.

El procedimiento de estudio se diseñó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Aragón (CEICA), obteniéndose por escrito el consentimiento informado de todos los participantes.

Los registros fueron adquiridos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España). Se obtuvieron los registros mfERG de los dos ojos de un total de diez sujetos (siete mujeres y tres hombres) con un diagnóstico precoz de EM, inferior en todos los casos a seis meses, sin precedentes de neuritis óptica. Por otro lado, se registraron seis sujetos de control (tres hombres y tres mujeres).

La edad media de los pacientes es de 45,60 años con una desviación estándar de 7,38, mientras que para los sujetos de control la media es de 35,33 con una desviación estándar de 10,63 años (tabla 7.1).

No se encontraron diferencias significativas al 99% de confianza entre ambos grupos con respecto a la edad de los individuos, ni en las distribuciones de la prueba Kolmogorov-Smirnov, ni en las variaciones F de Fisher, ni en la tendencia central, obteniendo valores de $p > 0,01$ en la prueba T de Student.

	Controles	EM
Número de sujetos	6	10
Edad (años)	35,33 ± 10,63	45,60 ± 7,38
Hombres:Mujeres	3:3	3:7

Tabla 7.1. Resumen de pacientes.

La EM fue diagnosticada en base a la revisión de los criterios de McDonald de 2010 (Polman et al. 2011) y confirmada por un neurólogo especializado en EM. Los pacientes con: agudeza visual menor de 0,6 (según la escala Snellen), presión intraocular mayor a 20 mmHg y/o un brote activo de EM (de cualquier deficiencia neurológica) en los seis meses precedentes al estudio, fueron excluidos del mismo. Los pacientes con brotes activos de EM fueron excluidos debido a que la pérdida axonal aguda podría enmascarar algún daño neuronal secundario en la evolución de la EM.

Los participantes del estudio no tenían ninguna otra enfermedad ocular que pudiese afectar a los resultados, es decir, ni historia previa de patologías retinianas, glaucoma, ambliopatía o errores refractivos significativos o condiciones sistémicas que afectasen al sistema visual.

Se realizó un examen neurooftalmológico completo a todos los sujetos para detectar cualquier alteración ocular (como el glaucoma primario de ángulo abierto, catarata, patología corneal, etc.) que pueda afectar a la función visual o a los resultados de la prueba mfERG. Dicho examen incluía: la evaluación de la agudeza visual utilizando la tabla de Snellen, sensibilidad al contraste con la prueba CSV1000, la visión de color con Ishihara, los reflejos pupilares, la modularidad ocular, examen del segmento anterior, medida de la presión intraocular (PIO) con el tonómetro de aplanación Goldmann y una morfología papilar mediante un examen fundoscópico.

7.3 Adquisición de las señales multifocales ERG.

Los prueba mfERG fue realizada mediante el dispositivo “Reti-Port/scan 21 device” de la compañía Roland Consult (figura 7.1).



Figura 7.1. Dispositivo “Reti-Port/scan 21”.
Modelo compacto (izquierda) y modelo estándar (derecha).

El dispositivo permite realizar la secuencia de estimulación necesaria para obtener la respuesta de primer orden de acuerdo con el estándar ISCEV (Hood et al. 2012). La configuración del estímulo seleccionada fue un array de 61 hexágonos (o sectores) escalados con excentricidad, es decir, el área de los hexágonos aumenta hacia la periferia para compensar la menor densidad de conos (figura 7.2).

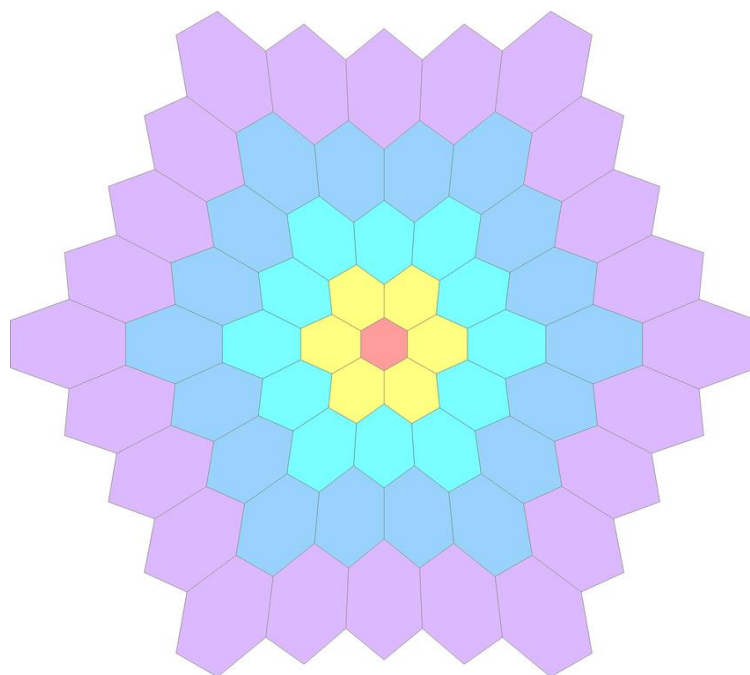


Figura 7.2. Estímulo visual mfERG con compensación en la periferia.
(Lung, Swann, and Chan 2016).

Se realizó la adquisición monocular de ambos ojos seleccionando de manera aleatoria para cada sujeto el primer ojo ensayado. Para mejorar la estabilidad de los resultados, las sesiones se dividieron en segmentos de 47 segundos, registrándose 8 ensayos en total. La velocidad de cada uno de los frames se configuró a 59,81 Hz, la ganancia del amplificador a un valor de 10^4 y el ancho de banda seleccionado fue 10 – 200 Hz. Las muestras fueron digitalizadas con una frecuencia de muestreo de 1017 muestras/segundo, siendo 84 el número total de muestras en cada registro (duración: 82,5959 ms).

Se han usado dos electrodos activos de contacto DTL (hilo de nylon recubierto de plata) en el saco conjuntival de cada ojo (figura 7.3), lo cual requiere la instilación de anestésico (Colircusi anestésico doble 1 mg/ml + 4 mg/ml), además de dos electrodos de referencia, uno en cada sien, y un electrodo de masa sobre el nasión. Para la colocación de estos últimos, primero debe exfoliarse ligeramente la piel y después se coloca la pasta conductora para permitir la adhesión de los electrodos; el objetivo de este proceso es conseguir una impedancia de contacto adecuada ($< 10 \text{ k}\Omega$).



Figura 7.3. Electrodo activo de contacto DTL.
(Diagnosis DTL Plus Product Specification)

De acuerdo con el estándar ISCEV (Hood et al. 2012), las respuestas individuales mfERG para cada uno de los 61 hexágonos fueron agrupadas de diferentes formas: todas juntas (SUM); en cinco anillos concéntricos centrados en la fovea: R1 (0 - 1,75°, 16 grados², 1 hexágono), R2 (6,25°, 23 grados², 6 hexágonos), R3 (11,5°, 36 grados², 12 hexágonos), R4 (17,85°, 51 grados², 18 hexágonos) y R5 (25,3°, 69 grados², 24 hexágonos) (figura 7.4.a); en cuatro cuadrantes (ST, IT, IN, SN) y en los hemisferios: nasal (NH), temporal (TH), superior (SH) e inferior (IH) (figura 7.4.b).

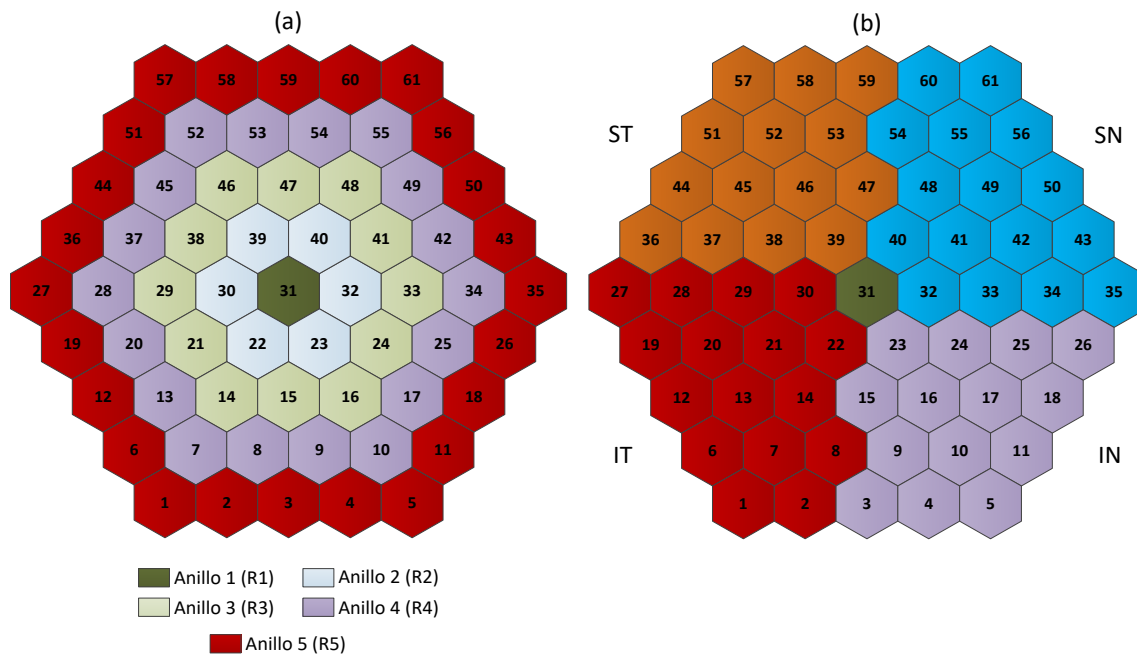


Figura 7.4. Campo visual estimulado (representación ojo derecho).
(Hexágonos no escalados)

El equipo comercial utilizado vuelca los datos obtenidos en ficheros *.CSV, los cuales son leídos y procesados mediante el programa Matlab versión R2014a.

7.4 Conclusiones del capítulo.

Se ha descrito la base de datos que se ha empleado durante la realización de la presente tesis y las características principales de la misma. Asimismo se ha presentado el procedimiento de adquisición de los registros mfERG.

Capítulo 8

Análisis de marcadores típicos.

8 Análisis de marcadores típicos.

8.1 Introducción.

En este capítulo se presenta el análisis de los registros mfERG mediante la obtención de los marcadores típicos de este tipo de señales: amplitudes y latencias de las ondas N1 y P1.

A partir de los datos obtenidos para cada una de las bases de datos presentadas en el capítulo anterior, se obtendrán los valores de AUC del clasificador binario asociado a cada uno de los parámetros.

A continuación se presenta una nueva técnica de combinación de clasificadores que mediante la curva ROC y la técnica de estimación de máxima verosimilitud (Maximum Likelihood Estimation, MLE), permite combinar los clasificadores de cada marcador, mejorando el criterio diagnóstico.

Por último, se presenta una red neuronal de función de base radial codificada para mejorar el diagnóstico, empleando los marcadores típicos como entradas.

8.2 Análisis de los marcadores típicos.

8.2.1 Método.

Para todas las señales mfERG registradas, se calculan las amplitudes (A_{N1}, A_{P1}) y las latencias (L_{N1}, L_{P1}) de acuerdo al estándar ISCEV (Hood et al. 2012).

La localización de N1 se corresponde con el mínimo del registro dentro del intervalo temporal 9 – 32 ms. Por otro lado, la posición de P1 se obtiene en relación al máximo en el intervalo 19 – 50 ms, siempre y cuando el valor de N1 sea inferior a 19 ms, de lo contrario, se tomaría el valor de N1 como límite inferior:

$$\text{Latencia P1} = \begin{cases} [19 - 50 \text{ ms}] & \text{si } N1 \leq 19 \text{ ms} \\ [N1 - 50 \text{ ms}] & \text{si } N1 > 19 \text{ ms} \end{cases}$$

A continuación se definen cada uno de los parámetros (figura 8.1):

- **Amplitud N1 (A_{N1}):** valor absoluto calculado desde la línea base del registro hasta el valor mínimo del pico N1. Se expresa en densidad de amplitud (nV/deg^2), que equivale al valor de tensión dividido por el área que ha generado la respuesta.

- **Latencia N1 (L_{N1}):** tiempo en ms desde el origen del estímulo hasta que se produce el pico N1.
- **Amplitud P1 (A_{P1}):** valor absoluto calculado desde el valor del mínimo N1 hasta el valor máximo del pico P1. Se expresa en densidad de amplitud (nV/deg^2).
- **Latencia P1 (L_{P1}):** tiempo en ms desde el origen del estímulo hasta que se produce el pico P1.

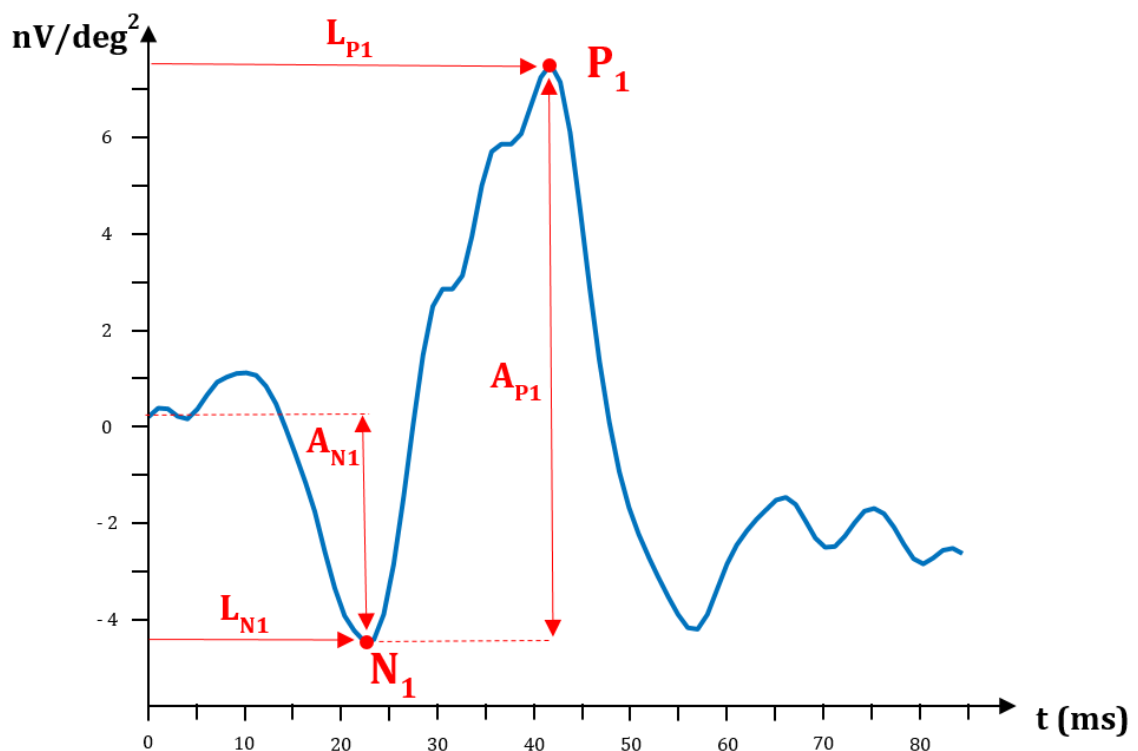


Figura 8.1. Definición de los marcadores mfERG.

Estos cuatro parámetros se calculan para todos los ojos de la base de datos (12 ojos de control y 20 ojos EM) y para cada una de las regiones definidas (figura 8.2): promedio de todos los sectores (SUM), cinco anillos concéntricos (R1 – R5), cuadrantes: nasal inferior (NI), nasal superior (NS), temporal superior (TS), temporal inferior (TI), y hemisferio superior (HS), hemisferio temporal (HT), hemisferio inferior (HI) y hemisferio nasal (HN).

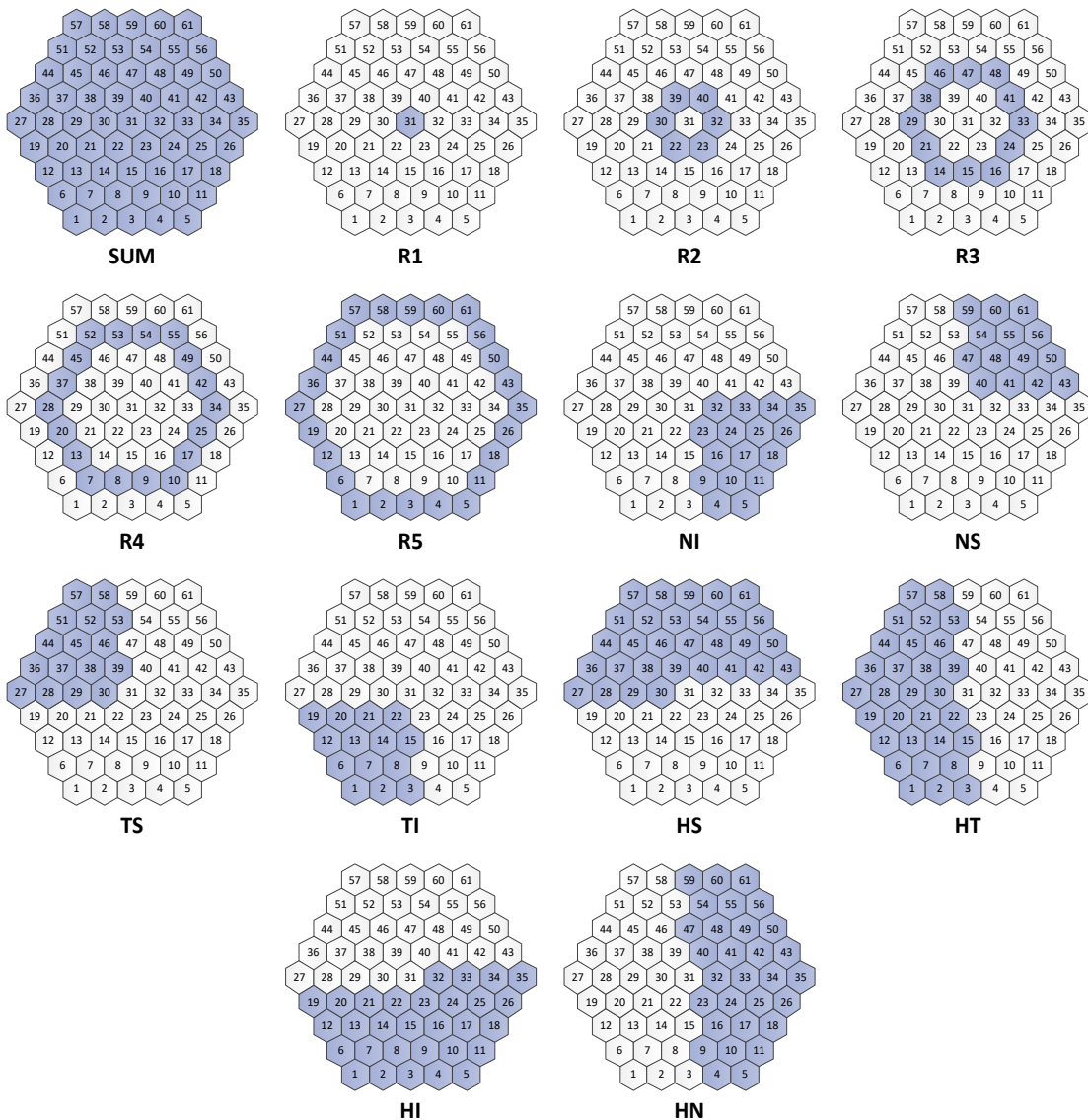


Figura 8.2. Definición de las regiones de análisis.

Para cada uno de los parámetros y para cada una de las regiones, se construye un clasificador binario que permite diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con EM.

Para todos ellos se calcula el valor del área bajo la curva (AUC), que permite realizar una evaluación de la calidad del clasificador. Con ello, es posible obtener información de las regiones y parámetros que aportan una mayor información diagnóstica.

8.2.2 Resultados.

En primer lugar, se realizó un análisis del valor de los cuatro parámetros característicos para cada una de las zonas presentadas. En la tabla 8.1 se presenta el valor medio y la desviación estándar de las amplitudes características para ambas bases de datos, mientras que en la tabla 8.2 se presenta el valor de las latencias.

La figura 8.3 muestra de manera gráfica los diferentes valores que toman cada uno de los parámetros, para cada región, comparando la base de datos de control y la base de datos EM.

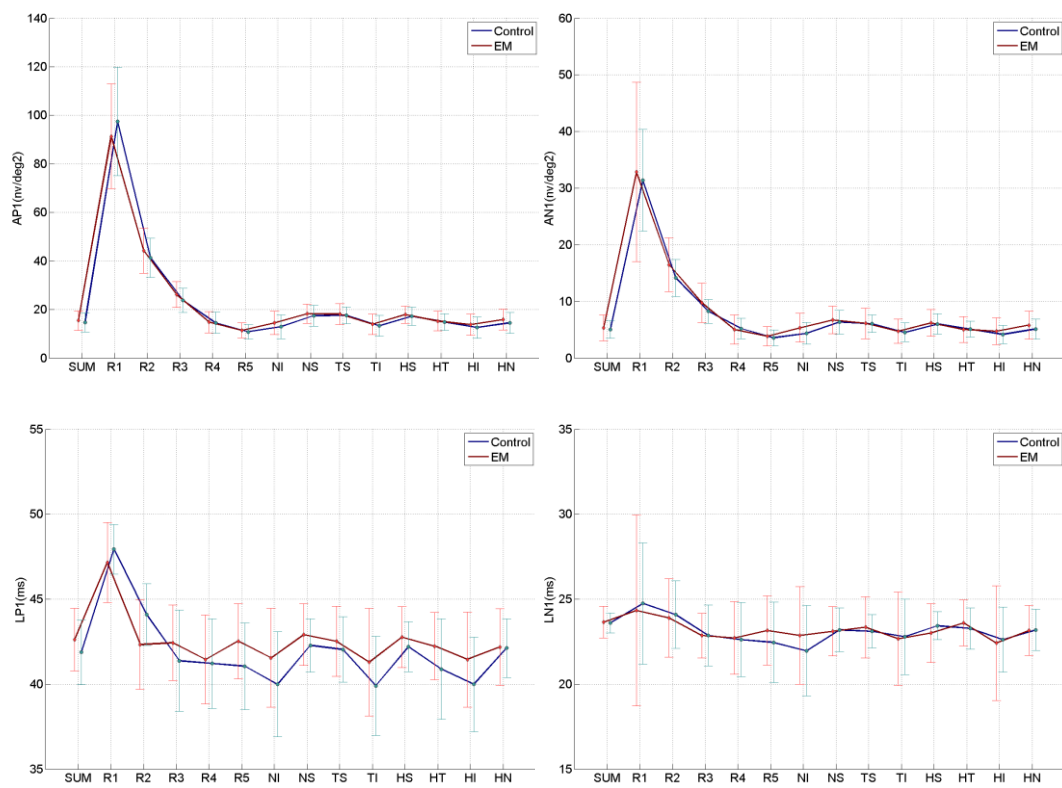


Figura 8.3. Parámetros principales del análisis mfERG.

Región	$A_{P1}(\text{nV/deg}^2)$		$A_{N1}(\text{nV/deg}^2)$	
	C	EM	C	EM
SUM	14,75 ± 3,97	15,46 ± 4,05	5,07 ± 1,57	5,34 ± 2,31
R1	97,42 ± 22,32	91,36 ± 21,61	31,40 ± 9,00	32,85 ± 15,82
R2	41,28 ± 8,05	44,21 ± 9,27	14,14 ± 3,25	16,49 ± 4,76
R3	23,81 ± 4,99	26,23 ± 5,32	8,25 ± 2,10	9,75 ± 3,46
R4	14,53 ± 4,38	14,80 ± 4,44	5,23 ± 1,82	5,06 ± 2,59
R5	10,82 ± 3,04	11,40 ± 3,05	3,57 ± 1,37	3,89 ± 1,70
NI	12,89 ± 4,94	14,54 ± 4,82	4,38 ± 1,90	5,36 ± 2,55
NS	17,46 ± 4,27	18,29 ± 3,98	6,34 ± 2,07	6,71 ± 2,43
TS	17,63 ± 3,46	18,15 ± 4,25	6,07 ± 1,54	6,13 ± 2,70
TI	13,33 ± 4,25	13,93 ± 4,23	4,56 ± 1,63	4,77 ± 2,14
HS	17,26 ± 3,84	17,90 ± 3,54	6,03 ± 1,81	6,24 ± 2,37
HT	14,92 ± 3,45	15,27 ± 4,09	5,11 ± 1,42	5,05 ± 2,29
HI	12,61 ± 4,37	13,74 ± 4,40	4,16 ± 1,60	4,74 ± 2,35
HN	14,58 ± 4,30	15,85 ± 4,31	5,12 ± 1,75	5,82 ± 2,43

Tabla 8.1. Media y desviación de las amplitudes características.

Región	$L_{P1}(\text{ms})$		$L_{N1}(\text{ms})$	
	C	EM	C	EM
SUM	41,87 ± 1,90	42,62 ± 1,84	23,60 ± 0,59	23,65 ± 0,93
R1	47,94 ± 1,46	47,15 ± 2,35	24,75 ± 3,58	24,34 ± 5,62
R2	44,08 ± 1,82	42,33 ± 2,62	24,09 ± 1,99	23,89 ± 2,30
R3	41,38 ± 2,98	42,43 ± 2,22	22,86 ± 1,78	22,86 ± 1,31
R4	41,22 ± 2,63	41,45 ± 2,62	22,62 ± 2,18	22,71 ± 2,14
R5	41,05 ± 2,55	42,53 ± 2,21	22,45 ± 2,37	23,16 ± 2,03
NI	39,99 ± 3,09	41,54 ± 2,90	21,96 ± 2,66	22,86 ± 2,87
NS	42,28 ± 1,57	42,92 ± 1,81	23,19 ± 1,29	23,11 ± 1,44
TS	42,04 ± 1,93	42,53 ± 2,06	23,11 ± 0,98	23,35 ± 1,80
TI	39,90 ± 2,92	41,30 ± 3,17	22,78 ± 2,21	22,66 ± 2,75
HS	42,20 ± 1,48	42,77 ± 1,79	23,43 ± 0,82	23,01 ± 1,73
HT	40,89 ± 2,95	42,23 ± 1,98	23,27 ± 1,21	23,60 ± 1,35
HI	39,99 ± 2,79	41,45 ± 2,80	22,62 ± 1,92	22,42 ± 3,37
HN	42,12 ± 1,72	42,18 ± 2,25	23,19 ± 1,22	23,16 ± 1,48

Tabla 8.2. Media y desviación de las latencias características.

Antes de realizar el cálculo del valor de la AUC, se lleva a cabo el análisis estadístico de los valores obtenidos. Para ello en primer lugar para cada una de las regiones definidas se realiza la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk), en la que se plantea como hipótesis nula que la distribución es normal, por lo que para que se puedan considerar como normales, se debe obtener un valor de $p > 0,05$. Como en los casos planteados el número de muestras es menor de cincuenta, se opta por emplear el test Shapiro-Wilk.

Tras verificar la normalidad se sigue el procedimiento explicado en el capítulo siete para determinar de qué manera se ha de realizar la comparación entre las dos medias. En este caso se plantea como hipótesis nula que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias, por lo que para poder rechazarla se debe obtener un valor de $p < 0,05$. En las tablas 8.3 y 8.4 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Región	Amplitud P1			Amplitud N1		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM		C	EM	
SUM	p=0,268	p=0,857	p=0,631	p=0,227	p=0,372	p=0,719
R1	p=0,749	p=0,345	p=0,459	p=0,859	p=0,295	p=0,743
R2	p=0,949	p=0,506	p=0,355	p=0,227	p=0,491	p=0,109
R3	p=0,762	p=0,779	p=0,208	p=0,556	p=0,612	p=0,187
R4	p=0,524	p=0,752	p=0,870	p=0,445	p=0,098	p=0,834
R5	p=0,111	p=0,891	p=0,605	p=0,228	p=0,579	p=0,568
NI	p=0,359	p=0,674	p=0,365	p=0,545	p=0,564	p=0,228
NS	p=0,118	p=0,799	p=0,590	p=0,136	p=0,684	p=0,647
TS	p=0,940	p=0,751	p=0,709	p=0,490	p=0,943	p=0,935
TI	p=0,783	p=0,986	p=0,703	p=0,961	p=0,979	p=0,763
HS	p=0,440	p=0,989	p=0,645	p=0,106	p=0,676	p=0,784
HT	p=0,339	p=0,896	p=0,798	p=0,340	p=0,673	p=0,918
HI	p=0,891	p=0,827	p=0,487	p=0,722	p=0,263	p=0,419
HN	p=0,281	p=0,937	p=0,427	p=0,493	p=0,375	p=0,356

Tabla 8.3. Análisis estadístico de las amplitudes características.

Región	Latencia P1			Latencia N1		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM		C	EM	
SUM	p=0,021	p=0,186	p=0,283	p=0,005	p=0,001	p=0,578
R1	p=0,009	p=0,002	p=0,456	p=0,002	p=0,008	p=0,754
R2	p=0,900	p=0,368	p=0,034	p=0,288	p=0,063	p=0,797
R3	p=0,310	p=0,306	p=0,304	p=0,045	p=0,035	p=0,718
R4	p=0,188	p=0,030	p=0,813	p=0,004	p=0,281	p=0,874
R5	p=0,045	p=0,015	p=0,071	p=0,020	p=0,096	p=0,404
NI	p=0,143	p=0,113	p=0,172	p=0,742	p=0,463	p=0,377
NS	p=0,095	p=0,027	p=0,303	p=0,521	p=0,085	p=0,888
TS	p=0,140	p=0,164	p=0,503	p=0,017	p=0,002	p=0,180
TI	p=0,066	p=0,219	p=0,218	p=0,226	p=0,127	p=0,898
HS	p=0,072	p=0,171	p=0,336	p=0,030	p=0,032	p=0,761
HT	p=0,087	p=0,256	p=0,179	p=0,072	p=0,007	p=0,341
HI	p=0,030	p=0,047	p=0,166	p=0,126	p=0,001	p=0,722
HN	p=0,034	p=0,142	p=0,752	p=0,199	p=0,006	p=0,967

Tabla 8.4. Análisis estadístico de las latencias características.

Como se puede ver en las tablas 8.3 y 8.4, para la mayoría de las regiones **no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa** entre las medias de ambos grupos, únicamente se obtiene una diferencia significativa en la latencia P1 del anillo 2 ($p < 0,05$).

Una vez caracterizado el valor de los parámetros para cada una de las regiones, se procede a calcular el valor de AUC, de manera que se puedan analizar mejor las diferencias entre ambas bases de datos (tabla 8.5.).

Se observa que los mejores resultados individuales se obtienen al emplear la latencia de P1 como clasificador, seguido por el empleo de la amplitud P1.

Por parámetros, en el caso de la amplitud P1 y amplitud N1 el mejor resultado se obtiene en el anillo tres. En el caso de la latencia de P1 el mejor resultado se obtiene en el anillo dos, mientras que para la latencia N1 se encuentra en la región temporal superior.

En la figura 8.4 se muestra la función de distribución asociada a los valores de latencia P1 en el segundo anillo, para cada uno de las bases de datos y el umbral de clasificación óptimo calculado.

A modo de resumen, se puede indicar que en general los parámetros de amplitud y latencia de las ondas N1 y P1 tienen un valor discriminatorio muy limitado.

Región	$AUC_{A_{P1}}$	$AUC_{A_{N1}}$	$AUC_{L_{P1}}$	$AUC_{L_{N1}}$
SUM	0,5500	0,5042	0,6229	0,5542
R1	0,5958	0,5042	0,5771	0,5333
R2	0,5917	0,6333	0,6938	0,5271
R3	0,6417	0,6333	0,5854	0,5375
R4	0,5125	0,5583	0,5438	0,5167
R5	0,5708	0,5667	0,6896	0,5875
NI	0,5875	0,6042	0,6563	0,5875
NS	0,5417	0,5375	0,5958	0,5146
TS	0,5292	0,5083	0,5813	0,6375
TI	0,5167	0,5333	0,6417	0,5063
HS	0,5667	0,5042	0,6063	0,5313
HT	0,5250	0,5292	0,6354	0,5979
HI	0,5667	0,5583	0,6583	0,5375
HN	0,5917	0,5750	0,5333	0,5042
Media	0,5634	0,5536	0,6158	0,5481

Tabla 8.5. Valor de AUC por parámetro individual.

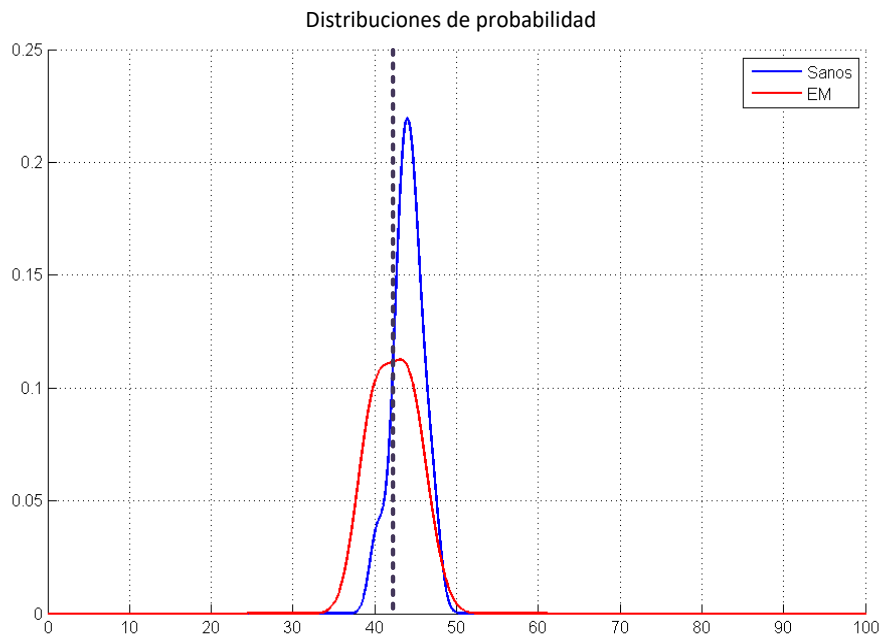


Figura 8.4. Distribuciones de probabilidad para L_{P1} , anillo 2

8.3 Combinación de clasificadores mediante ROC y MLE.

8.3.1 Método.

En el ámbito clínico es deseable poder combinar los diferentes resultados de dos o más pruebas, con el objetivo de aumentar la calidad y precisión del diagnóstico.

En el estudio de Steven Haker (Haker et al. 2005), se propone **combinar diferentes clasificadores binarios** mediante el empleo de sus curvas ROC y una estimación de proximidad.

Dados dos clasificadores A y B, el modelo planteado por Haker asume que son condicionalmente independientes. Esto significa que dado un resultado positivo desconocido ($T = 1$), se supone que las salidas de A y B pueden modelarse como procesos de Bernoulli independientes con probabilidad respectiva de éxito t_{pA} y t_{pB} , es decir, las tasas de verdaderos positivos de ambos procesos. Hay que tener en cuenta que no es necesario asumir una independencia total entre A y B, solo la asunción más débil de independencia condicional al resultado positivo (Haker et al. 2005), (Black et al. 2002).

$$\Pr(A = 1, B = 1 | T = 1) = \Pr(A = 1, T = 1) \cdot \Pr(B = 1, T = 1) = t_{pA} \cdot t_{pB}$$

Como resultado final del estudio, Haker indica que para combinar dos procesos de clasificación A y B, hay que comenzar calculando los falsos y verdaderos positivos de cada uno ($f_{pA}, t_{pA}, f_{pB}, t_{pB}$) para construir la tabla 8.6 que indica los falsos y verdaderos positivos (f_p, t_p) resultantes de la combinación. En la práctica se toman valores discretos, por lo que (f_p, t_p) hace referencia a un conjunto de puntos.

Esquema	f_p	t_p
A and B	$f_{pA} \cdot f_{pB}$	$t_{pA} \cdot t_{pB}$
A	f_{pA}	t_{pA}
B	f_{pB}	t_{pB}
A or B	$f_{pA} + f_{pB} - f_{pA} \cdot f_{pB}$	$t_{pA} + t_{pB} - t_{pA} \cdot t_{pB}$

Tabla 8.6. Falsos y verdaderos positivos de la combinación.

Por último, para obtener la nueva curva ROC no es necesario representar todos los puntos (f_p, t_p) de la tabla anterior, simplemente será necesario considerar los pares de puntos que para un f_p dado presenten la mayor t_p (Haker et al. 2005).

Aplicando esta técnica para el caso de estudio particular, se obtendrá el clasificador combinado de los parámetros relacionados con las amplitudes de los puntos característicos de la señal mfERG y por otro lado el clasificador obtenido a partir de las latencias. En última instancia se obtendrá el clasificador que combina amplitudes y latencias (figura 8.5).

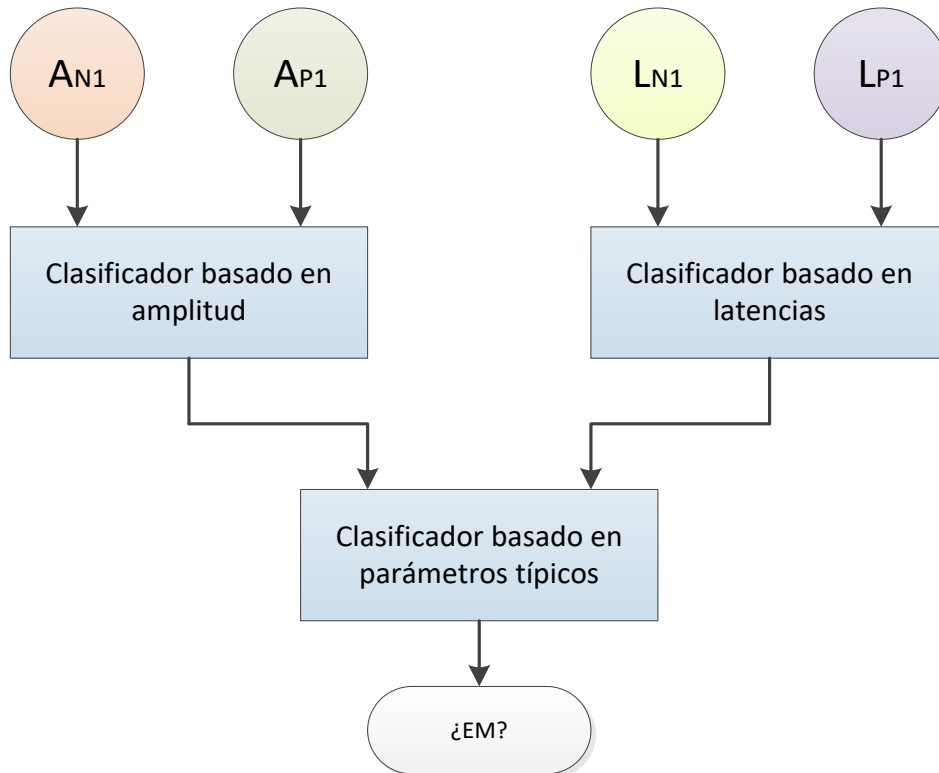


Figura 8.5. Esquema de clasificadores combinados.

8.3.2 Resultados.

Con el objetivo de comparar gráficamente los resultados obtenidos a la hora de combinar los clasificadores binarios individuales, se calculan las curvas ROC extrapoladas buscando una mejora de la resolución de las gráficas. El valor de la AUC obtenido en la nueva curva ROC es idéntico al valor original, simplemente se añaden más muestras en el cálculo de la curva, mejorando considerablemente su representación. En la figura 8.6 puede verse un ejemplo del resultado obtenido empleando la curva ROC original calculada para el anillo 2, con el parámetro L_{P1} .

Aplicando la técnica presentada por Haker, se puede combinar dos clasificadores binarios, llegando a mejorar el diagnóstico. Como se ha presentado, se combinan por un lado los clasificadores de amplitudes y por otro lado los relacionados con las latencias.

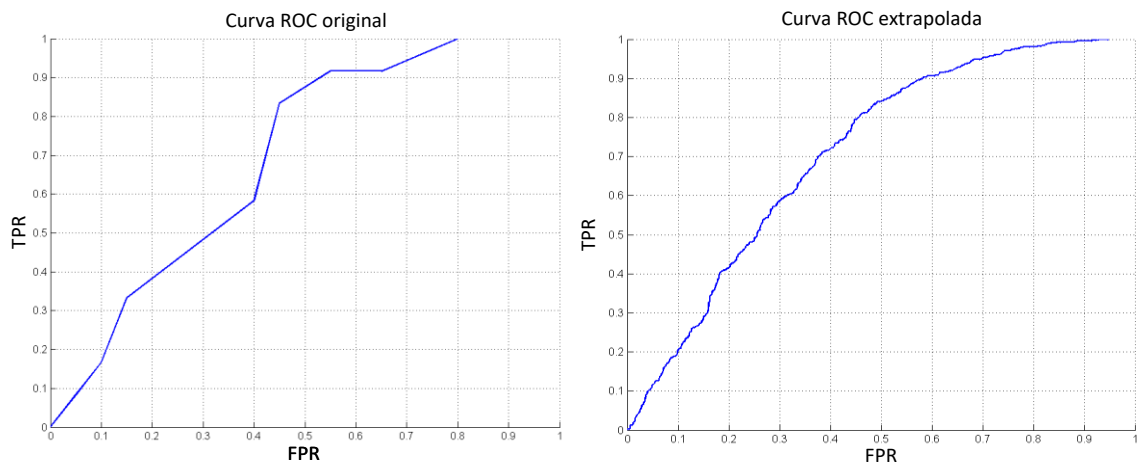


Figura 8.6. Comparación entre la curva ROC original y la extrapolada.

El efecto de combinar dos clasificadores mediante el método de Haker puede observarse en la figura 8.7 donde se muestran en trazo rojo y azul las curvas ROC de los clasificadores de amplitudes para el anillo 3, y en negro la curva ROC relativa a la combinación de ambos clasificadores. Como se ha descrito anteriormente, se seleccionan únicamente los puntos que presentan una mayor t_p para un mismo f_p , dando lugar a la curva ROC combinada presentada.

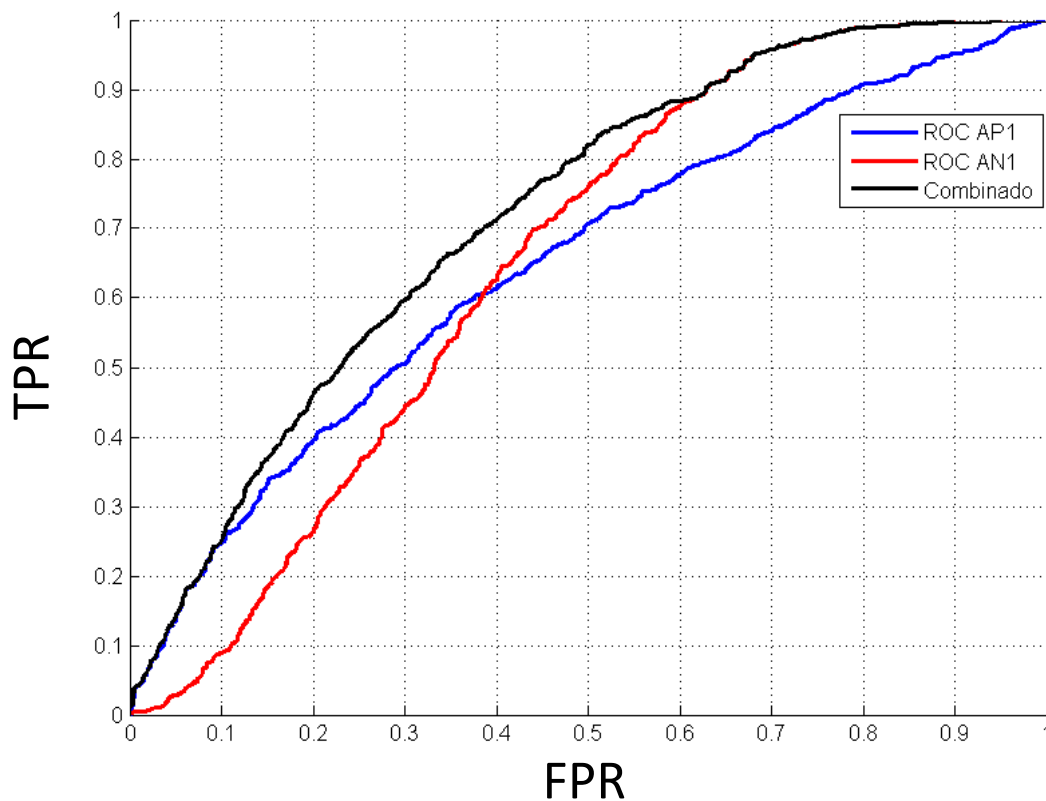


Figura 8.7. Curva ROC combinada para A_{P1} y A_{N1} .

Empleando esta técnica para cada región se calculan los valores de AUC resultantes de la combinación de los clasificadores de amplitudes, latencias y la combinación de ambos. En la tabla 8.7 se presentan los resultados obtenidos.

Región	AUC Amplitudes	AUC Latencias	AUC Global
SUM	0,6143	0,6546	0,7095
R1	0,6662	0,6674	0,7482
R2	0,7156	0,7148	0,8090
R3	0,7427	0,6655	0,7923
R4	0,6067	0,6172	0,6563
R5	0,6624	0,7173	0,7689
NI	0,6931	0,7048	0,7815
NS	0,6213	0,6274	0,6822
TS	0,6046	0,6957	0,7173
TI	0,5963	0,6681	0,6939
HS	0,6174	0,6650	0,7012
HT	0,6004	0,6946	0,7078
HI	0,6741	0,6833	0,7630
HN	0,6760	0,6004	0,7081
Media	0,6494	0,6697	0,7314

Tabla 8.7. Valores de AUC de los clasificadores combinados.

Tal y como se observa en la tabla 8.7, para todas las regiones, el valor de AUC del clasificador combinado es **superior a los valores de los clasificadores parciales**. El mejor resultado del clasificador final, que combina los parámetros de latencias y amplitudes, se obtiene en la región R2 con un valor de AUC igual a 0,8090, muy cercano al valor obtenido en la región R3.

8.4 Red neuronal de base radial (RBF).

8.4.1 Método.

La arquitectura de una red RBF cuenta con tres capas de neuronas: entrada, oculta y salida. Las neuronas de la capa de entrada se encargan de enviar la información del exterior hacia las neuronas de la capa oculta, mientras que las neuronas de la capa de salida esencialmente se encargan de realizar la suma de los valores proporcionados por la capa oculta.

El proceso de operación fundamental de este tipo de redes se encuentra en la capa oculta, donde en cada neurona se opera en base a la distancia euclídea del vector de entrada x respecto al centro de una función radial con forma típicamente gaussiana (figura 8.8).

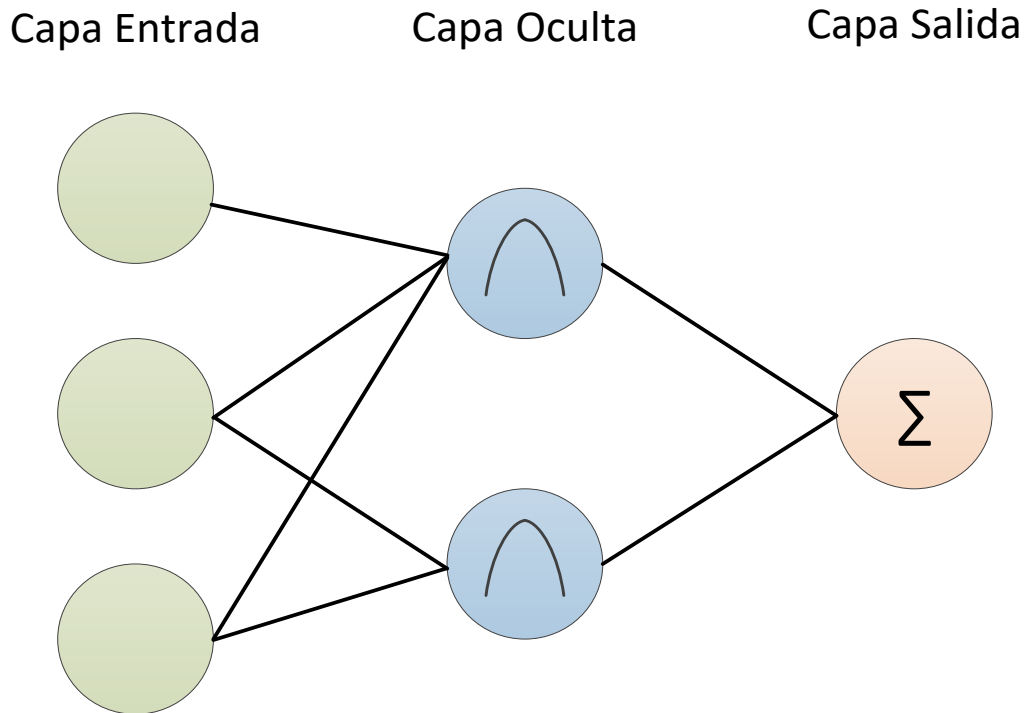


Figura 8.8. Arquitectura RBF.

Como se ha indicado, la salida de las neuronas de la capa oculta se calcula a partir de una función de activación denominada función radial ($\phi(x)$), siendo la más típica la función gaussiana:

$$\phi(x) = e^{\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \cdot (x-\mu)^2\right)}$$

El parámetro de normalización σ mide la anchura de la gaussiana, y equivaldría al radio de influencia de la neurona en el espacio de entrada y μ es el centro de la función radial. En la figura 8.9 puede verse una representación gráfica de un modelo en el espacio de entrada con tres neuronas en la capa oculta.

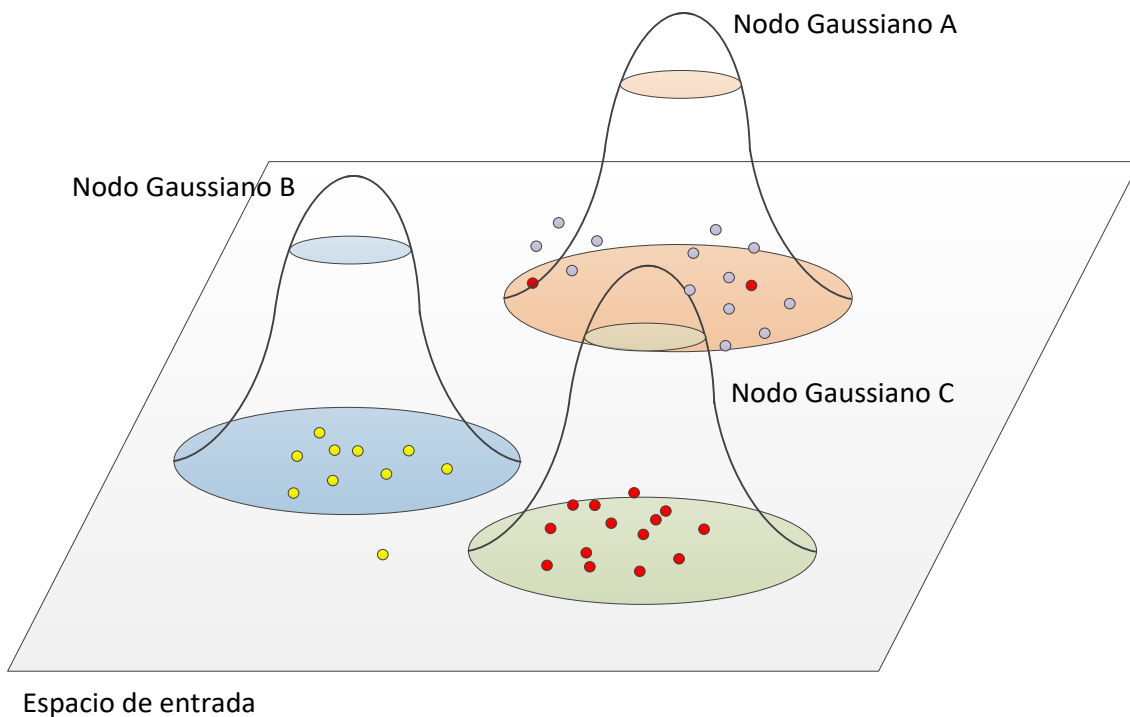


Figura 8.9. Representación de los nodos gaussianos en el espacio de entrada.

Empleando las redes RBF, se definen tres redes neuronales diferentes: la primera emplea únicamente los parámetros relacionados con las amplitudes, la segunda hace uso de los valores de latencias y la tercera emplea los cuatro parámetros de entrada.

Como criterio de diseño de la red, se ha definido un número variable de neuronas en la capa oculta de uno a ocho, para estudiar qué topología presenta mejores resultados. En la figura 8.10 puede verse de forma detallada la estructura de cada una de las redes neuronales implementadas y los parámetros de configuración a calcular durante el proceso de entrenamiento. La representación muestra dos neuronas en la capa oculta, pero se realizarán los cálculos para diferentes números de neuronas en esta capa.

Para realizar el entrenamiento de la red neuronal se emplearán datos de cada uno de los parámetros de entrada generados aleatoriamente siguiendo una distribución normal a partir de la media y la desviación calculadas para cada uno de ellos en ambas bases de datos.

El modelo final se empleará para clasificar las muestras reales y evaluar así la calidad del clasificador neuronal implementado.

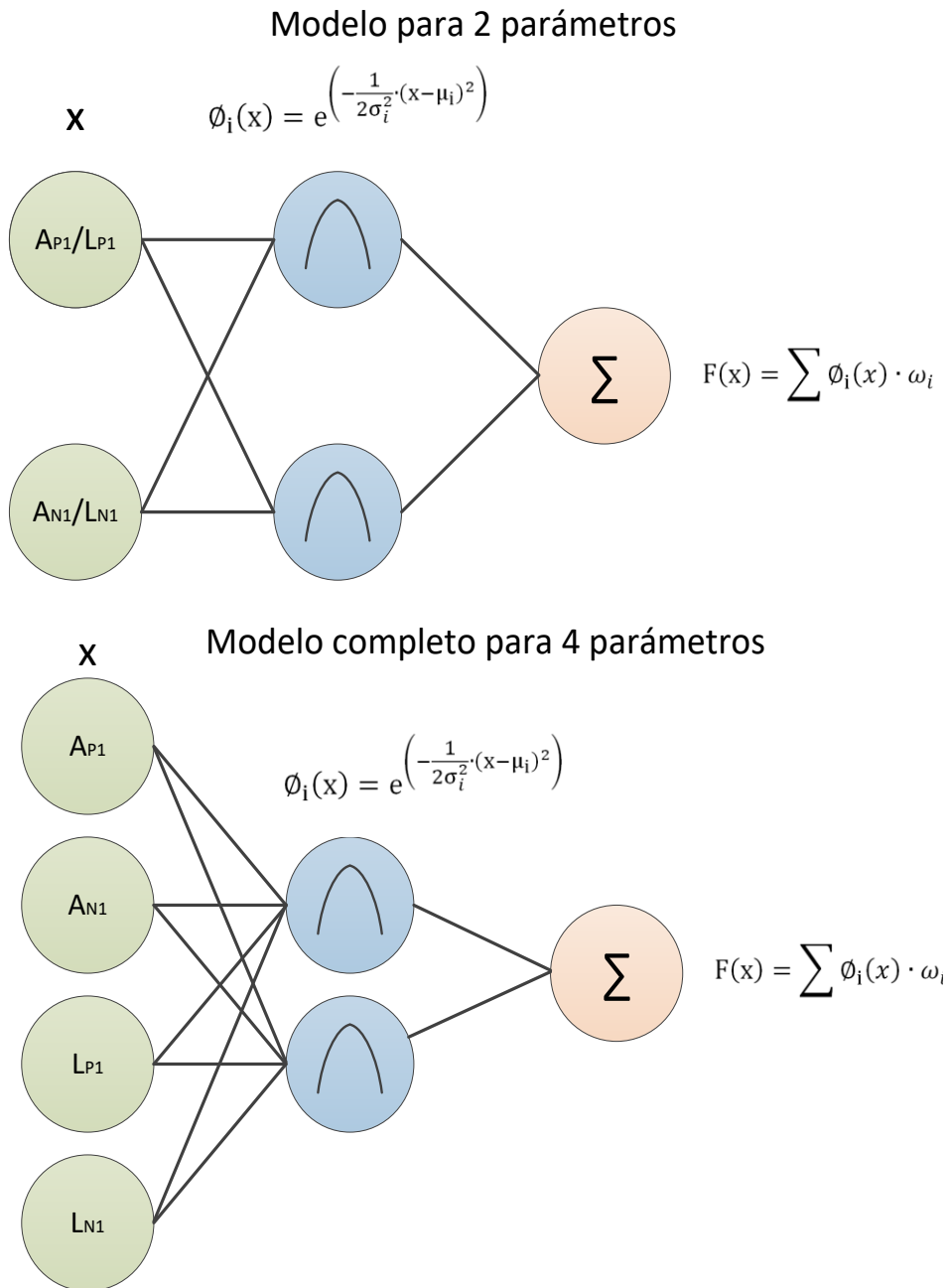


Figura 8.10. Arquitecturas RBF implementadas.

8.4.2 Resultados.

Con el objetivo de mejorar los resultados presentados, se diseñaron las diferentes redes neuronales RBF que introducen un factor de no linealidad. En la figura 8.11 se muestra un ejemplo gráfico del resultado obtenido para la red neuronal RBF de amplitudes, con tres neuronas en la capa oculta al final del proceso de entrenamiento del anillo tres.

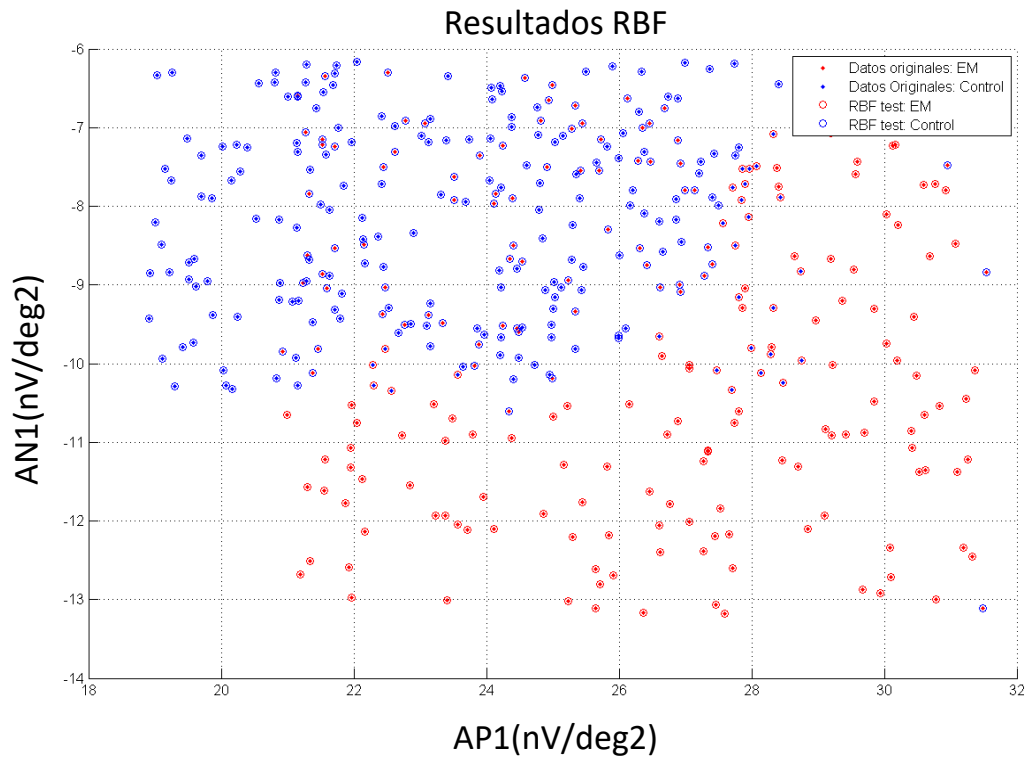


Figura 8.11. Resultados clasificador RBF de amplitudes.

Tras el proceso de entrenamiento se obtuvieron los valores de AUC en función del número de neuronas de la capa oculta utilizadas y el tipo de clasificador (amplitudes, latencias o global). En la tabla 8.8 se muestra el valor medio de AUC para todas las regiones en función del tipo de clasificador y el número de neuronas de la capa oculta empleadas.

Neuronas Capa Oculta	AUC RBF Amplitudes	AUC RBF Latencias	AUC RBF Global
1	0,6641	0,7137	0,7500
2	0,6817	0,7138	0,7519
3	0,7074	0,7125	0,7551
4	0,7045	0,7092	0,7650
5	0,7066	0,7092	0,7622
6	0,7041	0,7092	0,7647
7	0,7049	0,7080	0,7600
8	0,7053	0,7095	0,7620

Tabla 8.8. AUC en función del número de neuronas de la capa oculta.

Se observa que para cada clasificador, el número de neuronas varía, siendo tres el valor óptimo para amplitudes, dos para latencias y cuatro para el global. En la tabla 8.9 se muestran los resultados de cada clasificador, empleando el número de neuronas óptimo con el objetivo de maximizar el valor de AUC. Empleando los clasificadores RBF el valor máximo de AUC se encuentra en la región TS con un valor de 0,8875 para el clasificador global, seguida de la región HS.

Región	AUC RBF Amplitudes	AUC RBF Latencias	AUC RBF Global
SUM	0,7250	0,7208	0,7875
R1	0,7792	0,7188	0,8083
R2	0,6542	0,7396	0,7667
R3	0,7500	0,7354	0,7917
R4	0,7417	0,7125	0,6938
R5	0,7375	0,6813	0,7208
NI	0,6125	0,6750	0,6792
NS	0,6583	0,7125	0,7542
TS	0,7063	0,7583	0,8875
TI	0,6125	0,7083	0,7229
HS	0,7396	0,7854	0,8354
HT	0,7917	0,6646	0,7813
HI	0,7479	0,7271	0,7583
HN	0,6479	0,6542	0,7229
Media	0,7074	0,7138	0,7650

Tabla 8.9. Resultados clasificadores RBF.

8.5 Contribución por sector.

En la figura 8.12 se muestra un resumen del valor AUC promedio resultante de combinar todos los valores de AUC obtenidos en este capítulo (clasificadores binarios simples, combinados mediante el método de Haker y RBFs) para cada una de las regiones. Se observa, que de forma general, los mejores resultados se concentran en el anillo dos y tres.

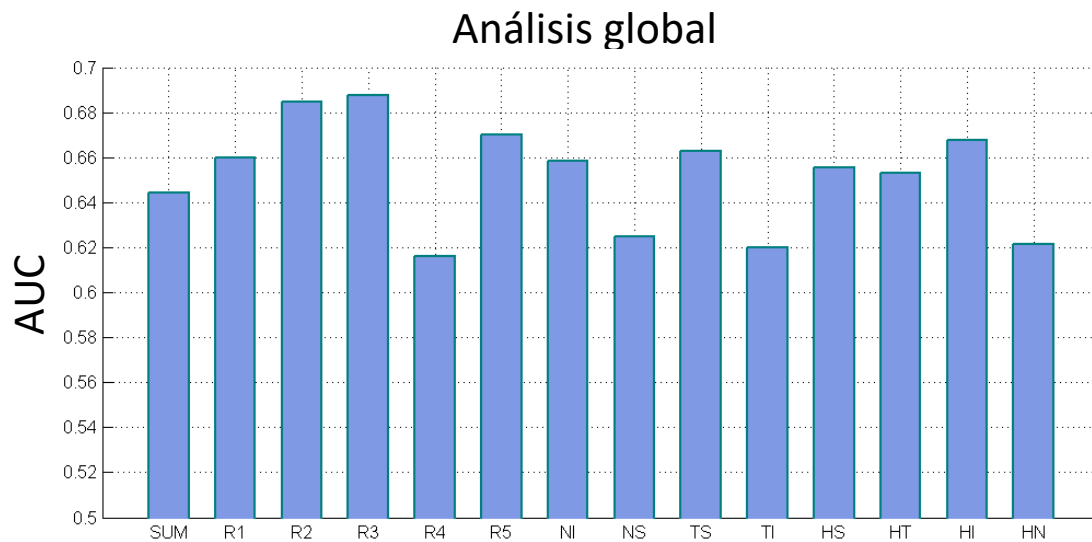


Figura 8.12. AUC promedio de todos los clasificadores.

Empleando el valor AUC promedio de cada región, se calcula para cada sector la contribución al mismo. Por ejemplo, el sector uno está presente en las regiones SUM, R5, TI, HT y HI, por lo que el índice de contribución del sector uno se calculará como:

$$\text{Indice}_{S_1} = \frac{\text{AUC}(\text{SUM}) + \text{AUC}(\text{R5}) + \text{AUC}(\text{TI}) + \text{AUC}(\text{HT}) + \text{AUC}(\text{HI})}{5}$$

El objetivo de este índice es analizar qué sectores del ojo contribuyen en mayor medida a obtener un diagnóstico de mejor calidad. En la figura 8.13 se muestra de manera gráfica los resultados obtenidos.

En la figura 8.13 se aprecia cómo un grupo de sectores (29, 30, 38, 39 y 46) destaca frente al resto, presentando los mejores resultados en promedio. También cabe resaltar que los peores resultados se obtienen en el anillo cuatro, en concreto en el hemisferio superior.

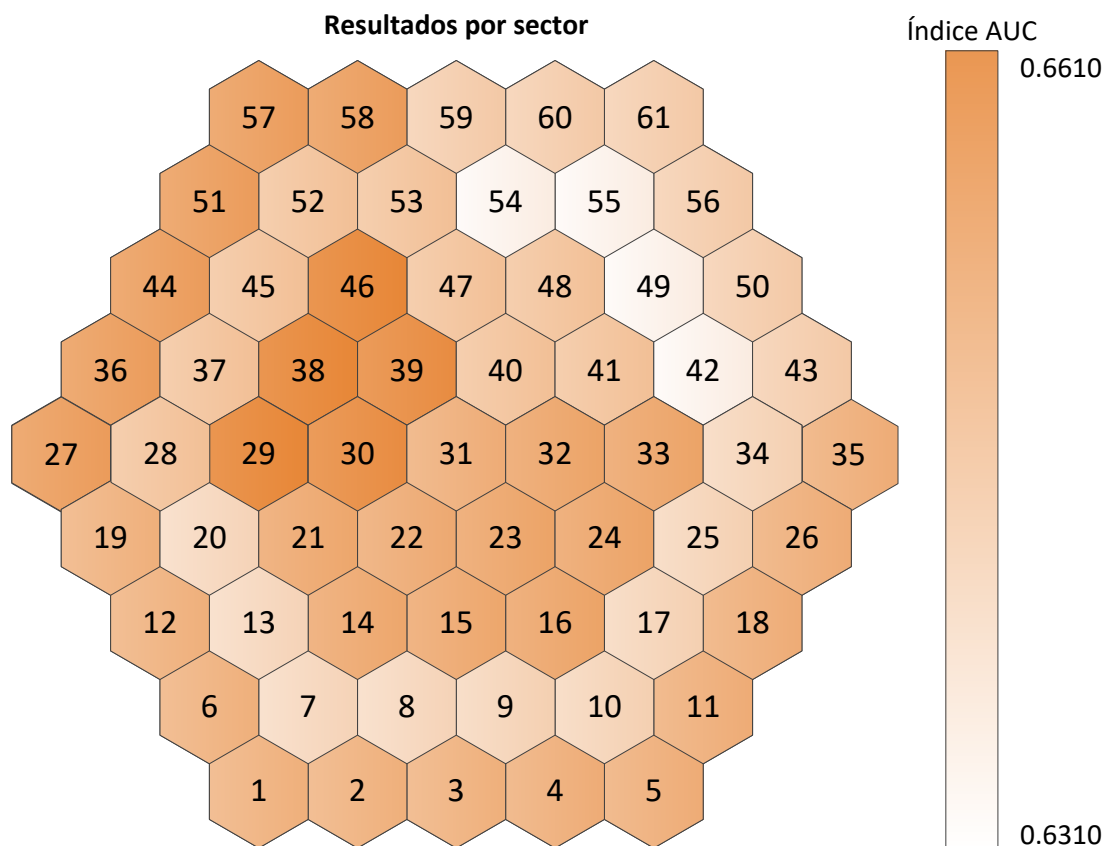


Figura 8.13. Índice AUC por sectores.

8.6 Discusión.

El método tradicional de análisis de los potenciales evocados visuales se basa en el estudio de las amplitudes y latencias de los registros (Albrecht et al. 2002), (Chen et al. 2006).

Para contribuir al diagnóstico de EM, se puede evaluar la AUC en diferentes regiones del campo visual. De manera aislada se obtienen valores de AUC que van desde 0,5042 hasta 0,6938 tal y como se puede observar en la tabla 8.5., obteniéndose los mejores resultados empleando la latencia P1.

Mediante la técnica propuesta por Haker, es posible combinar diferentes clasificadores con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos de manera individual (Khreich et al. 2010), (Tao et al. 2013). En el caso de estudio, permite combinar las medidas de amplitudes y latencias, obteniendo en este caso evidentes mejoras en la capacidad diagnóstica, encontrando rangos de AUC que oscilan entre 0,6563 hasta 0,8090 (tabla 8.7).

Como último clasificador, se ha propuesto una topología basada en una red neuronal RBF con diferente número de neuronas en la capa oculta en función del tipo de clasificador (tres para amplitudes, dos para latencias y cuatro para todos los parámetros). En este caso se han obtenido resultados de AUC que varían entre 0,6125 y 0,8875.

Realizando un análisis en promedio de todos los clasificadores implementados, se observa que la región que agrupa los sectores: 29, 30, 38, 39 y 46 genera los mejores resultados de forma general.

8.7 Conclusión.

En este capítulo se han utilizado los parámetros clásicos del análisis de registros evocados para realizar el diagnóstico.

Se ha comprobado como los clasificadores individuales para cada parámetro obtienen resultados muy inferiores a los que se puede obtener si se realiza una combinación de los mismos mediante el método de Haker o una arquitectura neuronal RBF.

Por último, se ha obtenido una nueva región definida por un grupo de sectores que presenta los mejores indicadores de AUC de forma global.

Capítulo 9

Procesado de mfERG mediante SSA.

9 Procesado de mfERG mediante SSA.

9.1 Introducción.

En este capítulo se presenta una nueva técnica de filtrado de los registros mfERG mediante el empleo del análisis espectral singular (SSA).

En un primer estudio, se introduce la técnica de filtrado a través de los autovalores obtenidos en la etapa de descomposición de la matriz de trayectoria. Una vez filtradas las señales mfERG se analizarán los marcadores típicos introducidos en el capítulo anterior con el fin de evaluar la mejora proporcionada a través del procesado.

A continuación se presenta una nueva técnica de análisis por componentes catalogadas como señal mfERG y ruido separadas gracias al empleo del SSA. Se presentarán los criterios que permiten realizar esta diferenciación de manera general para cualquier señal mfERG.

9.2 Descomposición de un registro mfERG mediante SSA.

Antes de presentar los diferentes métodos propuestos para la técnica SSA, se realiza la descomposición de un registro mfERG, en concreto se ha elegido la región definida como el promedio de todos los sectores (SUM). Con este apartado se pretende mostrar como la técnica SSA es capaz de descomponer una señal $x(n)$ dada en componentes con características diferentes.

En el ejemplo propuesto, la señal tiene una longitud de $N = 84$ muestras, y se ha seleccionado un tamaño de ventana de $L = 42$. En la figura 9.1 se muestran las cuatro primeras componentes resultantes al aplicar la descomposición, mientras que en la figura 9.2 se muestra la forma que tendría la señal reconstruida al emplear un número diferente de componentes.

Como se puede apreciar en la figura 9.1, cada una de las componentes presentan diferentes características tiempo-frecuencia que aportan información en mayor o menor medida al registro mfERG.

En la figura 9.2 se muestra la señal reconstruida utilizando un número diferente de componentes. En primer lugar se comienza utilizando únicamente la componente asociada al autovalor de mayor peso y progresivamente se van incorporando nuevas componentes hasta llegar a utilizar las cuatro primeras.

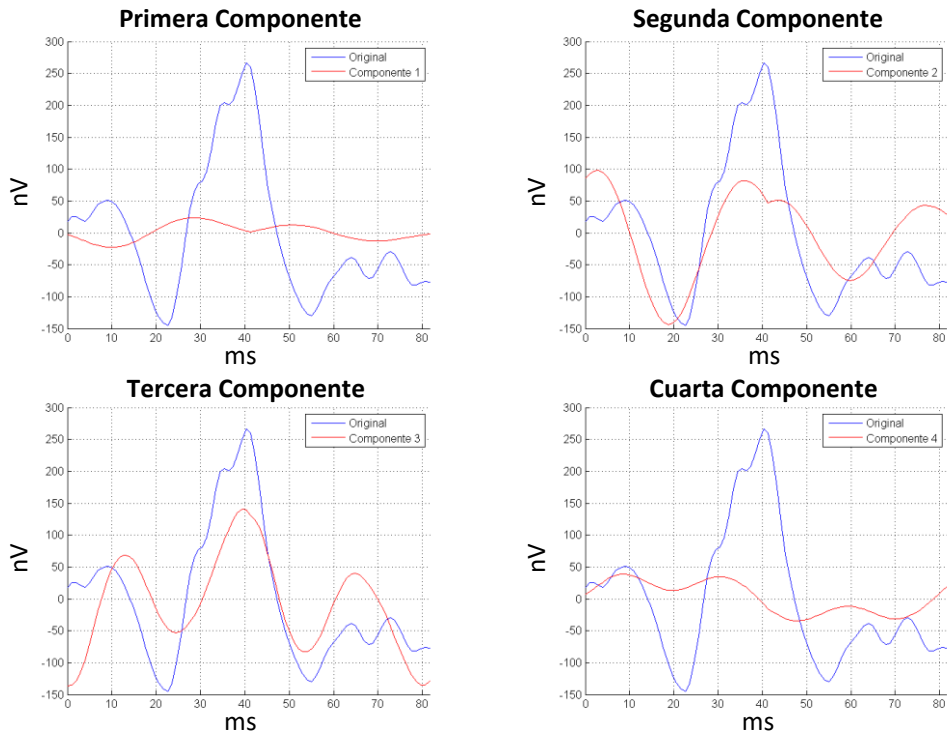


Figura 9.1. Ejemplo de descomposición SSA de un registro mfERG.

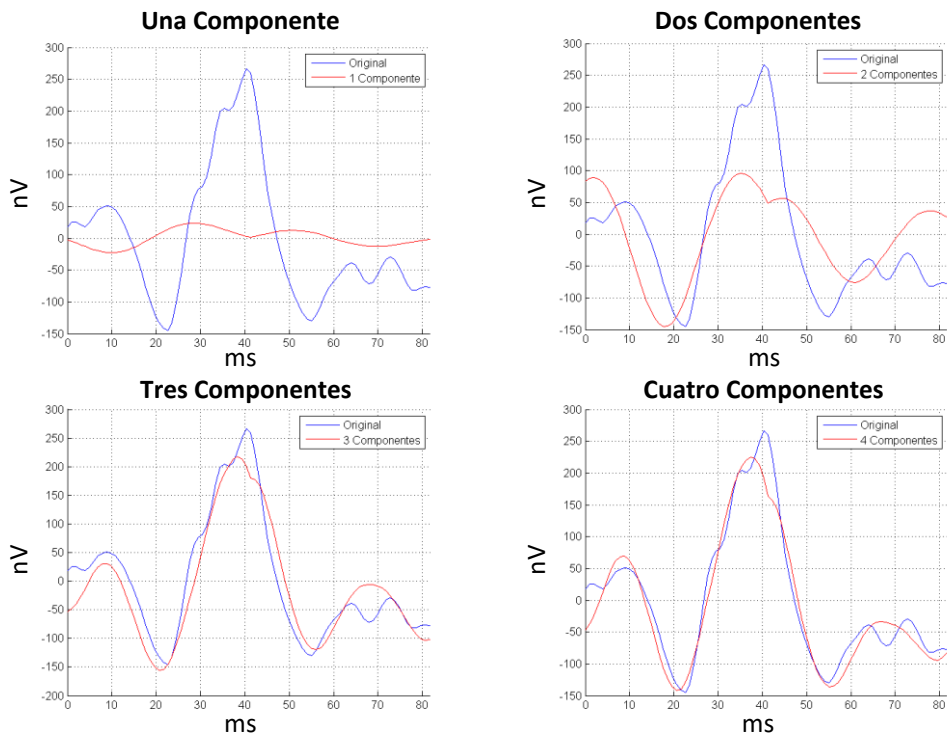


Figura 9.2. Ejemplo de reconstrucción SSA de un registro mfERG.

9.3 Filtrado SSA.

9.3.1 Método mediante señal sintética.

Empleando la técnica del análisis espectral singular, se propone realizar un **filtrado de los autovalores** obtenidos tras realizar la descomposición en valores singulares de la matriz de trayectoria X_i . En la expresión introducida en el capítulo seis, se ha añadido el vector α que contiene el valor de filtrado comprendido entre 0 y 1 a aplicar para cada uno de los autovalores de la señal descompuesta.

$$X_i = \sqrt{\lambda_i \cdot \alpha} \cdot U_i \cdot V_i$$

Tras realizar la descomposición y aplicar el vector de filtrado a los autovalores, se reconstruye la señal y se calculan de nuevo los marcadores típicos mfERG para su análisis.

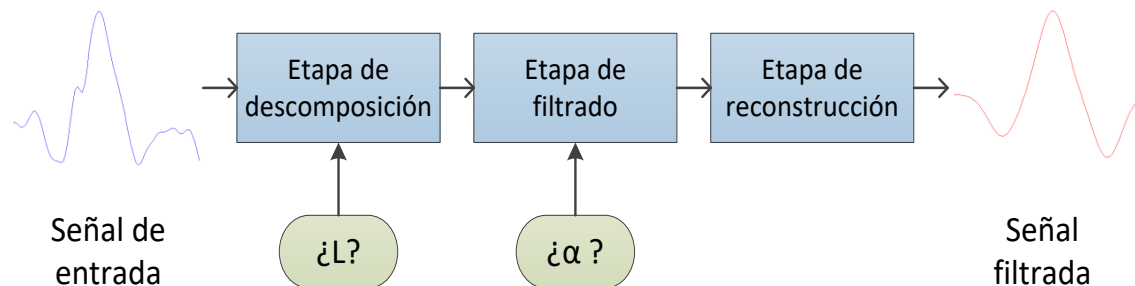


Figura 9.3. Etapas del filtrado SSA.

En el diagrama planteado en la figura 9.3, puede observarse claramente como para realizar el filtrado es necesario definir el tamaño de la ventana L empleado para realizar la descomposición de la señal de entrada y el vector de filtrado α . Por ejemplo, dada la siguiente señal (figura 9.4), se puede realizar su descomposición y mediante el vector de filtrado α , seleccionar las tres primeras componentes de la señal, obteniendo así la señal filtrada con la información relevante para su análisis.

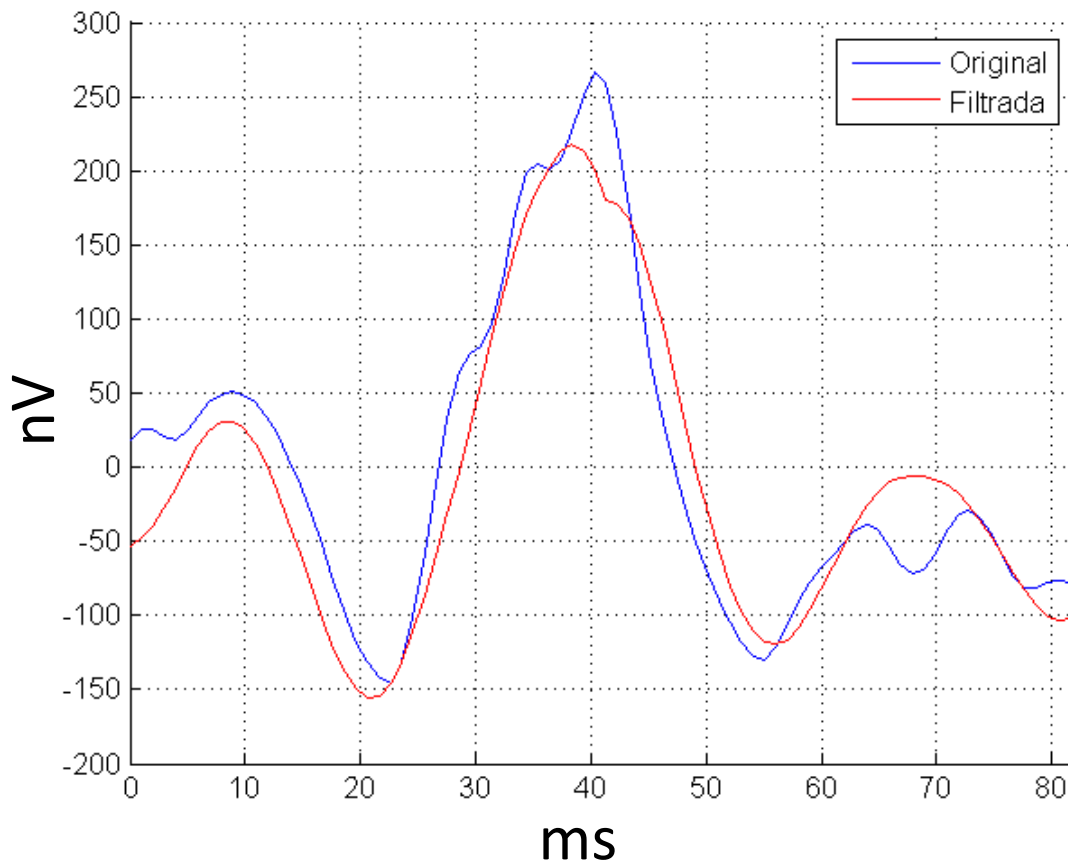


Figura 9.4. Ejemplo de señal filtrada SSA.

Para encontrar el vector de filtrado óptimo para cada región se emplea el algoritmo Harmony Search con el objetivo de maximizar el valor de AUC obtenido para cada marcador mfERG, ya sea amplitud o latencia.

Con el objetivo de no distorsionar la señal de entrada mediante el filtrado SSA, se propone combinar otro parámetro junto con la AUC, de manera que el objetivo de la función del algoritmo HS sea la de maximizar el producto de la AUC por un índice de no distorsión.

Partiendo de la señal mfERG definida por el estándar ISCEV ([Hood et al. 2012](#)) que puede observarse en la figura 9.5, se pretende generar una señal sintética mfERG patrón, que permita evaluar la calidad de la forma de onda de un registro.

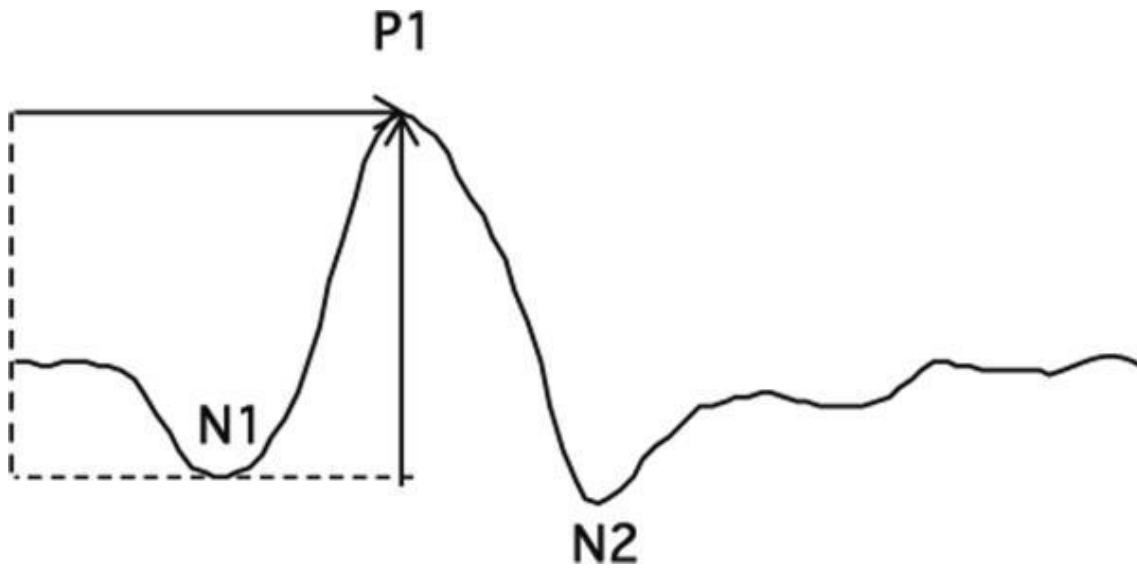


Figura 9.5. Definición de la señal estándar mfERG.

(Hood et al. 2012)

Partiendo de los tres puntos característicos conocidos como N1, P1 y N2 se definen tres funciones gaussianas centradas en cada uno de los puntos de interés. Dichas funciones vienen definidas por la expresión:

$$f_i(n) = a_i \cdot e^{-\frac{(n-b_i)^2}{2c_i^2}} \quad i = 1,2,3$$

Donde a_i , b_i y c_i son constantes reales. En el caso de que a sea igual a $1/c\sqrt{2\pi}$, la función de densidad de una variable aleatoria se corresponde con la distribución normal de media $\mu = b$, y varianza $\sigma^2 = c^2$, por lo que para este caso particular, se puede reescribir la expresión de partida como:

$$f(n) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(n-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

Una vez definida la función a emplear para cada uno de los puntos característicos de la señal mfERG, es necesario fijar los parámetros σ , μ y factor de escala de cada una de ellas, suponiendo una señal normalizada en el margen ± 1 .

Para fijar los parámetros σ y μ , se emplean las latencias típicas presentadas en diversos estudios como en (Farahvash et al. 2007), (Hood et al. 2011), (Albrecht et al. 2002) o la información obtenida para la base de datos empleada en este estudio. En la tabla 9.1 pueden verse los valores elegidos para cada punto característico.

Por último, para fijar el factor de escala de cada una de las gaussianas, se emplea la información citada en el estándar ISCEV (Hood et al. 2012). Los valores de escalado presentados

en la tabla 9.1 se aplican a cada una de las funciones gaussianas una vez han sido normalizadas con el objetivo de obtener la señal sintética final.

Punto	$\mu \pm SD$ [ms]	Factor escala
N1	$20,64 \pm 3,93$	-0,4
P1	$41,30 \pm 4,01$	0,8
N2	$63,91 \pm 3,74$	-0,6

Tabla 9.1. Parámetros de la señal mfERG sintética.

Aplicando los parámetros descritos en la tabla 9.1, se obtienen las tres gaussianas mostradas en la figura 9.6. Una vez calculadas de forma individual cada una de ellas, se obtiene la señal **mfERG sintética** (figura 9.7) como:

$$mfERG(n) = \frac{f_{N1}(n) + f_{P1}(n) + f_{N2}(n)}{3}$$

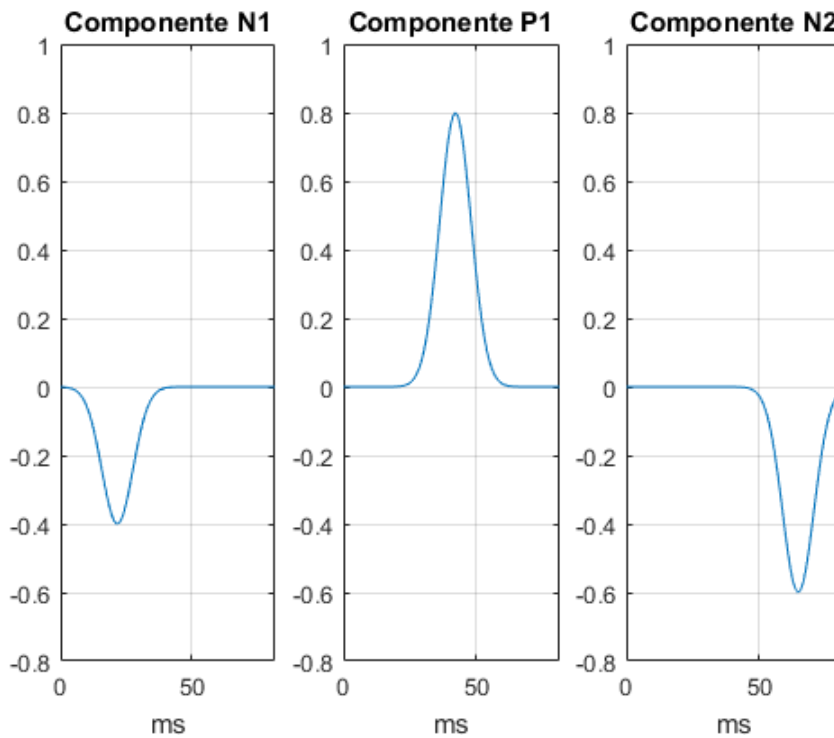


Figura 9.6. Gaussianas definidas para N1, P1 y N2.

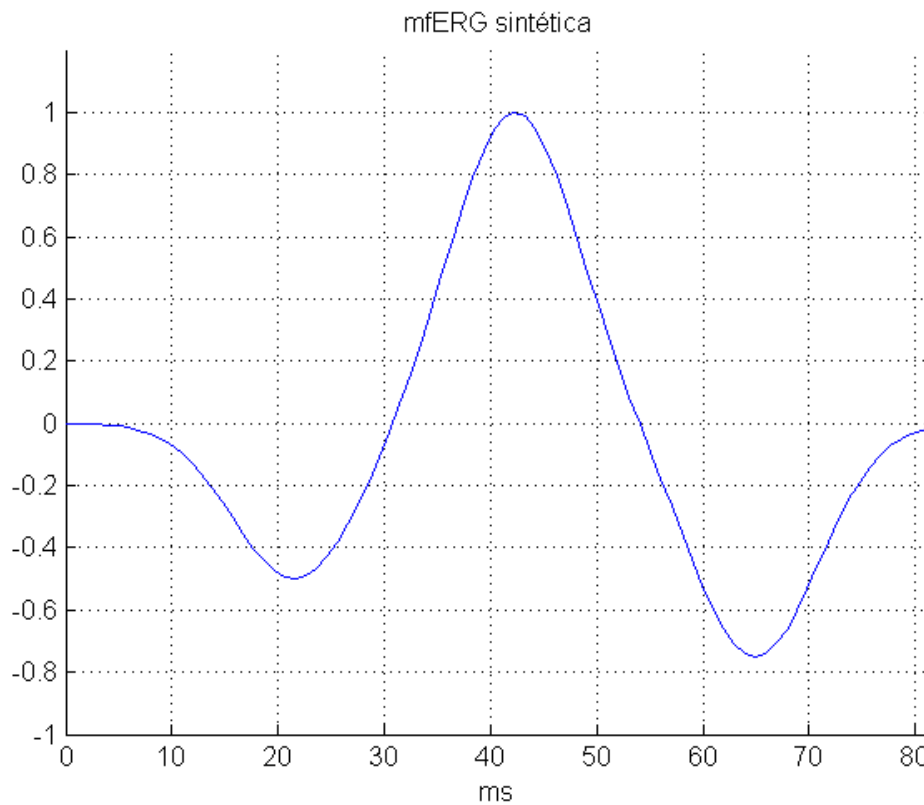


Figura 9.7. Señal mfERG sintética.

Se define por tanto el **índice de no distorsión (InD)** como el coeficiente de correlación de la señal bajo estudio respecto a la señal mfERG sintética. Cuanto más cercano a la unidad sea el valor presentado por el coeficiente, mejor será la calidad de la señal filtrada. En la figura 9.8 se muestra un ejemplo de diferentes formas de onda y el valor del índice de no distorsión.

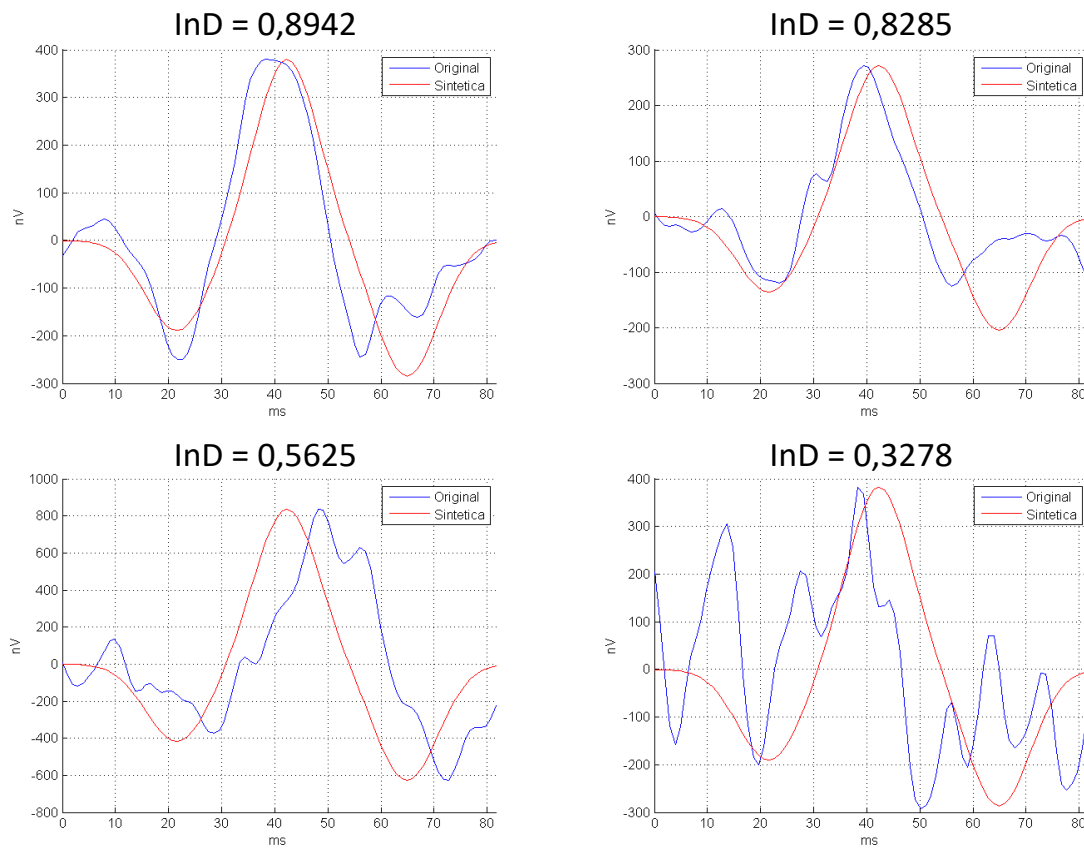


Figura 9.8. Ejemplos del valor del índice de no distorsión.

Por tanto, en la etapa de ajuste del vector de filtrado α mediante el algoritmo HS, se buscará maximizar el producto de AUC e InD.

Para cada uno de los marcadores típicos (A_{P1} , A_{N1} , L_{P1} , L_{N1}), se aplica el algoritmo HS para todos los valores de L (tamaño de ventana), de manera que se puedan comparar los mejores resultados obtenidos para cada zona.

9.3.2 Método mediante patrones de control.

Como alternativa a la señal sintética mfERG, para cada región definida (SUM, R1, R2, etc.) se calcula una señal promedio patrón, empleando la base de datos de sujetos de control. En este caso, al emplear una señal promedio diferente para cada una de las regiones, se particulariza el problema en cada región. En la figura 9.9 se muestran las plantillas resultantes de realizar un promediado para cada sector de la base de datos de control. A partir de estas plantillas, se calculan las señales patrón.

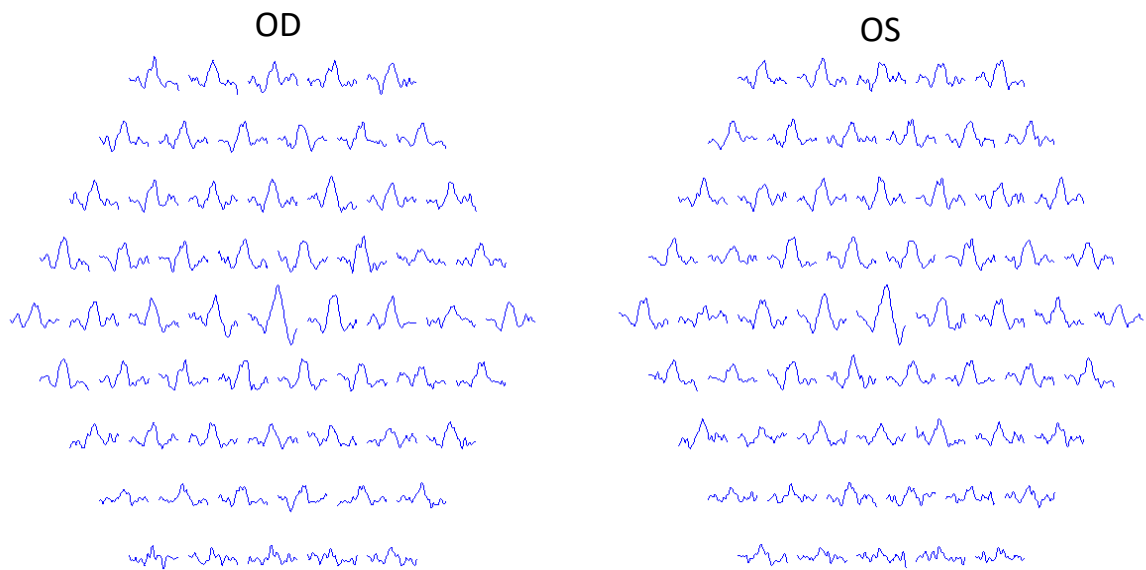


Figura 9.9 Plantilla OD y OS.

9.3.3 Resultados.

Para realizar de manera efectiva el filtrado SSA, el primer paso es encontrar el tamaño de ventana L óptimo que permita aumentar el valor de AUC obtenido para cada uno de los marcadores típicos mfERG en todas las regiones diferenciadas.

Para todos los posibles valores de L , se aplica el algoritmo HS que busca el vector de filtrado α en cada caso, utilizando la señal sintética mfERG. En la figura 9.10 se muestran los resultados de AUC promedio que se han obtenido.

En el caso del parámetro A_{P1} , el mejor valor de AUC se encuentra al seleccionar un tamaño de ventana de 23 muestras, cercano al valor de 24 donde se encuentra el máximo para A_{N1} . En el caso de las latencias, para el parámetro L_{P1} se obtiene el mejor resultado al seleccionar una ventana de 28 muestras y de 40 en el caso de L_{N1} .

Empleando para cada marcador el tamaño de ventana óptimo, se aplica el algoritmo HS con el objetivo de encontrar el filtro óptimo para cada uno de ellos. En la figura 9.11 se muestra el valor que toma el vector α para cada uno de los autovalores en cada caso.

En la tabla 9.2 se presentan los valores de AUC por región y por parámetro obtenidos para las bases de datos filtradas con su vector correspondiente.

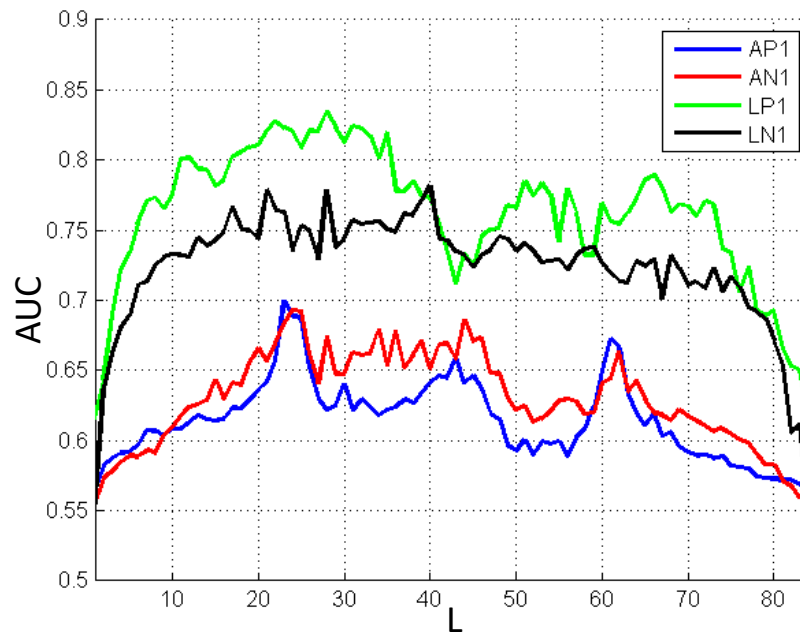


Figura 9.10. Valores de AUC medios en función de L con patrón sintético.

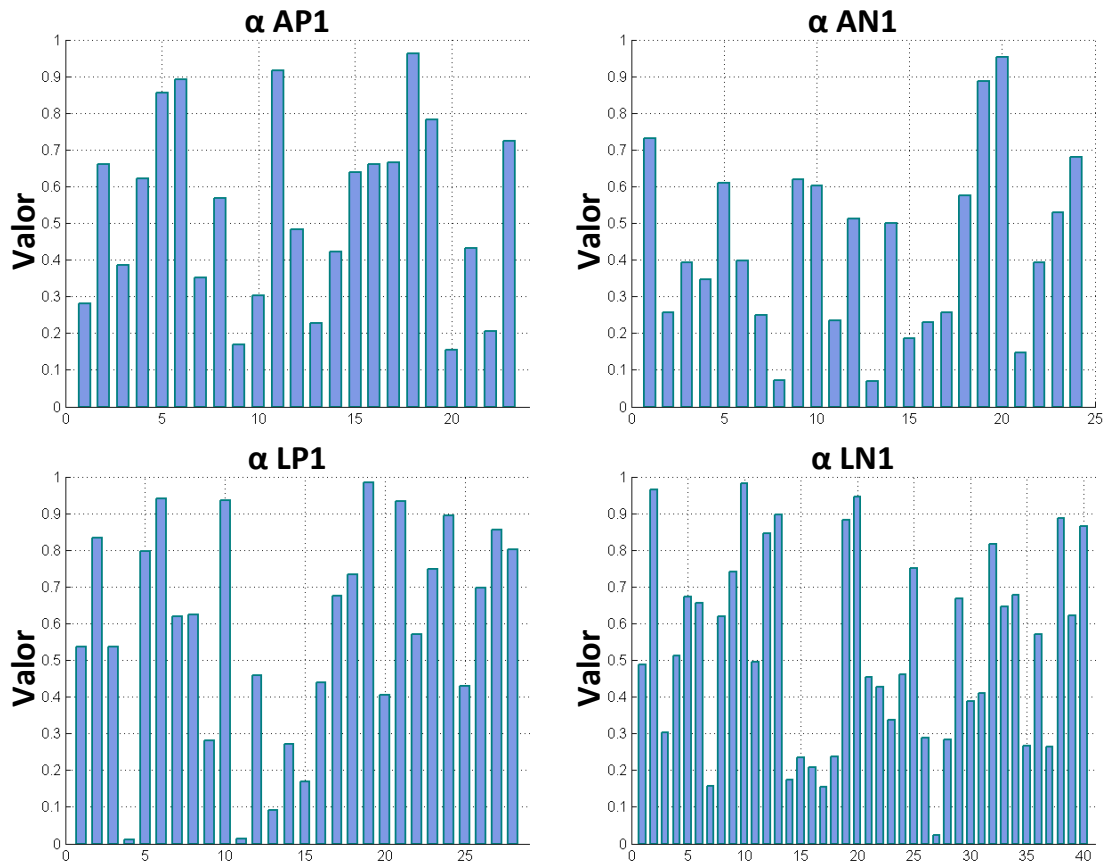


Figura 9.11. Valores de α encontrados para cada parámetro.

Región	$AUC_{A_{P1}}$	$AUC_{A_{N1}}$	$AUC_{L_{P1}}$	$AUC_{L_{N1}}$
SUM	0,6542	0,6542	0,9396	0,7771
R1	0,7375	0,6750	0,7250	0,6771
R2	0,7583	0,7292	0,9000	0,7938
R3	0,7083	0,7333	0,7813	0,7542
R4	0,6875	0,5958	0,8771	0,7833
R5	0,7250	0,6958	0,9042	0,8833
NI	0,6292	0,7542	0,8188	0,8417
NS	0,6458	0,6833	0,7854	0,7813
TS	0,6833	0,6167	0,8208	0,7479
TI	0,7500	0,7625	0,7854	0,7271
HS	0,6500	0,6625	0,8271	0,7937
HT	0,7333	0,6750	0,8354	0,7708
HI	0,8208	0,8625	0,8479	0,8375
HN	0,6125	0,6083	0,8396	0,7750
Media	0,6997	0,6935	0,8348	0,7817

Tabla 9.2. Valores de AUC tras el filtrado SSA con patrón sintético.

Como puede observarse en la tabla 9.2, se mejoran considerablemente los resultados de los datos sin filtrar (tabla 8.5), obteniéndose de media un valor de $AUC = 0,8348$ para el parámetro L_{P1} donde se encuentran los resultados más elevados. El mejor resultado obtenido se encuentra para la latencia $P1$ de la señal promedio de todos los sectores, con un valor de $AUC = 0,9396$.

En las tablas 9.3 y 9.4 se presenta la información de la media y desviación obtenida para cada uno de los marcadores mfERG en cada una de las regiones definidas.

Como se puede observar, se consigue mejorar la separabilidad entre los parámetros de control y EM, previamente demostrado a través de la AUC.

En la figura 9.12 se muestra de forma gráfica los valores de media y desviación mostrados en las tablas 9.3 y 9.4.

Región	A_{P1} (nV/deg ²)		A_{N1} (nV/deg ²)	
	C	EM	C	EM
SUM	7,29 ± 2,37	8,76 ± 3,13	3,62 ± 1,32	3,03 ± 1,23
R1	57,35 ± 12,40	47,52 ± 15,84	27,62 ± 8,96	23,81 ± 11,17
R2	13,65 ± 3,49	17,01 ± 4,63	7,00 ± 2,37	9,08 ± 3,77
R3	10,00 ± 2,52	12,16 ± 3,22	3,06 ± 1,12	4,16 ± 1,55
R4	8,36 ± 2,97	9,43 ± 2,46	4,00 ± 1,33	3,65 ± 1,53
R5	6,13 ± 1,79	7,39 ± 2,20	3,25 ± 1,40	2,42 ± 0,99
NI	7,73 ± 3,45	9,02 ± 3,26	1,71 ± 0,64	3,10 ± 1,70
NS	12,43 ± 3,68	13,20 ± 2,48	2,09 ± 1,01	2,59 ± 1,22
TS	11,21 ± 3,60	12,80 ± 3,92	2,57 ± 2,09	2,96 ± 2,05
TI	5,24 ± 2,08	7,00 ± 2,12	1,55 ± 0,61	2,74 ± 1,71
HS	8,46 ± 2,12	9,28 ± 2,22	1,74 ± 0,36	1,92 ± 0,44
HT	8,45 ± 2,36	6,74 ± 2,10	4,66 ± 1,35	3,76 ± 1,80
HI	5,79 ± 2,42	9,14 ± 3,41	1,76 ± 0,79	3,98 ± 2,22
HN	8,05 ± 2,44	9,05 ± 2,93	2,41 ± 0,85	2,88 ± 1,46

Tabla 9.3. Media y desviación de las amplitudes características tras filtrado SSA.

Región	L_{P1} (ms)		L_{N1} (ms)	
	C	EM	C	EM
SUM	38,43 ± 1,90	42,67 ± 1,98	21,22 ± 1,70	22,81 ± 1,38
R1	47,20 ± 1,45	45,77 ± 1,70	26,22 ± 2,11	23,84 ± 4,54
R2	45,07 ± 2,13	40,51 ± 2,90	26,22 ± 1,64	24,43 ± 1,67
R3	39,09 ± 2,41	41,79 ± 2,42	22,94 ± 1,41	21,39 ± 1,74
R4	36,14 ± 1,97	40,61 ± 3,33	21,14 ± 1,70	22,96 ± 1,60
R5	38,51 ± 1,01	41,94 ± 2,35	19,83 ± 1,96	23,01 ± 1,67
NI	38,84 ± 2,53	42,18 ± 2,67	17,37 ± 4,07	22,17 ± 3,77
NS	39,25 ± 4,01	43,07 ± 2,01	22,94 ± 1,80	19,76 ± 3,73
TS	36,55 ± 1,77	39,82 ± 3,23	19,17 ± 2,53	21,68 ± 2,72
TI	37,45 ± 1,90	40,41 ± 3,24	20,49 ± 1,82	21,48 ± 2,05
HS	37,04 ± 1,53	39,92 ± 2,56	19,26 ± 1,75	21,53 ± 1,99
HT	38,51 ± 2,61	42,08 ± 2,58	20,73 ± 1,90	22,71 ± 1,88
HI	37,86 ± 1,42	41,54 ± 3,06	19,50 ± 1,25	21,93 ± 2,07
HN	39,25 ± 2,46	42,23 ± 2,03	20,24 ± 2,07	22,32 ± 2,21

Tabla 9.4. Media y desviación de las latencias características tras el filtrado SSA.

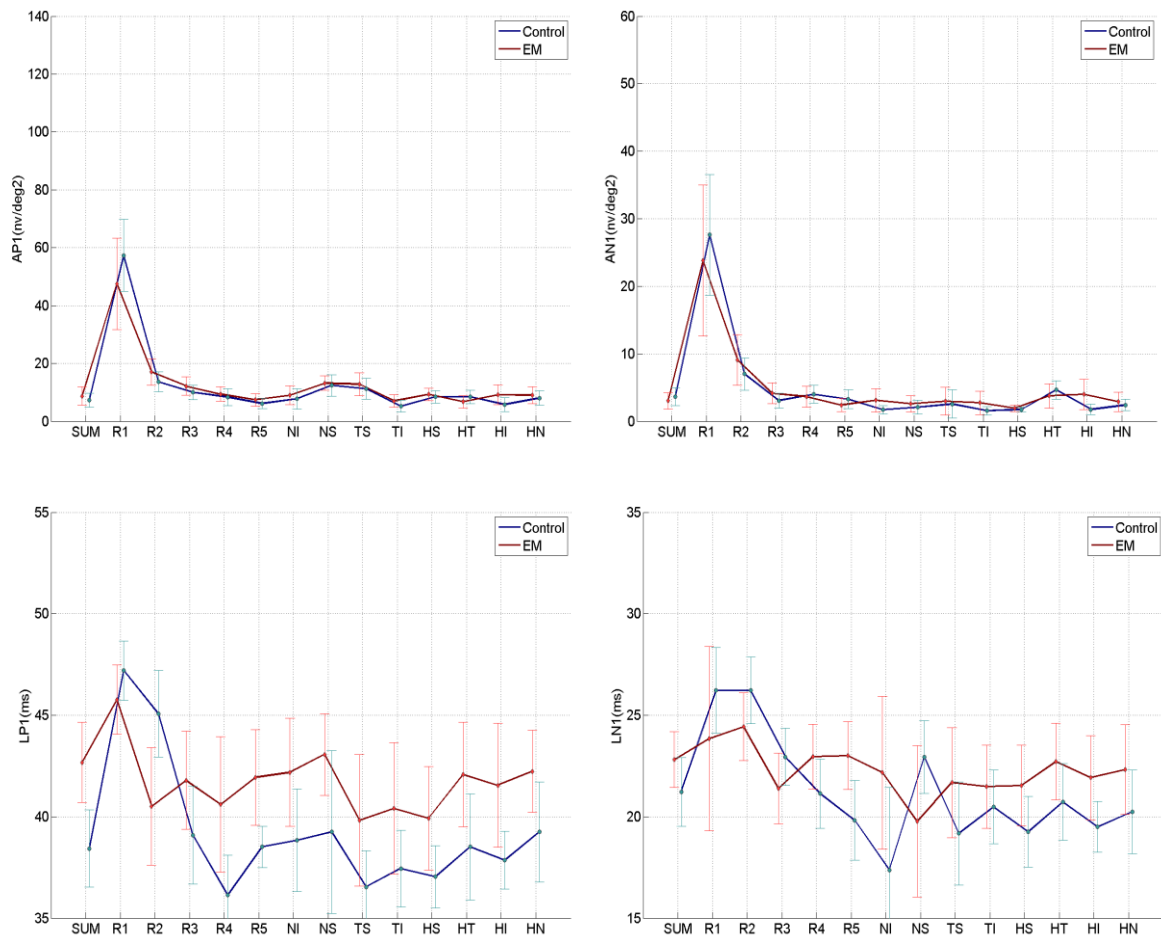


Figura 9.12. Media y desviación tras el filtrado SSA.

Antes de continuar con el estudio, se efectúa el análisis estadístico de los valores obtenidos. En primer lugar para cada una de las regiones definidas se realiza la prueba de normalidad (Shapiro-Wilk).

Tras verificar la normalidad tanto en los datos obtenidos para los sujetos de control, como para los pacientes EM, se realiza la prueba que corresponda para realizar la comparación entre las dos medias. En las tablas 9.5 y 9.6 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado para los cuatro marcadores.

Como se puede ver en las tablas 9.5 y 9.6, aplicando esta técnica se consigue una mejora significativa para los cuatro parámetros, en especial para las latencias, y más en concreto para la latencia P1, donde todas las regiones presentan un valor $p < 0,05$.

Región	Amplitud P1			Amplitud N1		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM		C	EM	
SUM	p=0,138	p=0,745	p=0,146	p=0,629	p=0,308	p=0,225
R1	p=0,714	p=0,157	p=0,061	p=0,449	p=0,133	p=0,300
R2	p=0,039	p=0,038	p=0,027	p=0,017	p=0,197	p=0,032
R3	p=0,624	p=0,750	p=0,044	p=0,279	p=0,071	p=0,041
R4	p=0,034	p=0,017	p=0,306	p=0,488	p=0,155	p=0,506
R5	p=0,088	p=0,758	p=0,088	p=0,816	p=0,911	p=0,089
NI	p=0,291	p=0,565	p=0,309	p=0,570	p=0,049	p=0,018
NS	p=0,070	p=0,404	p=0,213	p=0,148	p=0,639	p=0,094
TS	p=0,042	p=0,949	p=0,094	p=0,004	p=0,001	p=0,312
TI	p=0,214	p=0,220	p=0,030	p=0,015	p=0,466	p=0,014
HS	p=0,097	p=0,195	p=0,161	p=0,218	p=0,056	p=0,222
HT	p=0,924	p=0,711	p=0,051	p=0,622	p=0,771	p=0,122
HI	p=0,051	p=0,390	p=0,003	p=0,010	p=0,028	p<0,001
HN	p=0,221	p=0,825	p=0,308	p=0,890	p=0,396	p=0,313

Tabla 9.5. Análisis estadístico de las amplitudes características.

Región	Latencia P1			Latencia N1		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM		C	EM	
SUM	p=0,034	p=0,177	p<0,001	p=0,192	p=0,045	p=0,008
R1	p=0,135	p=0,057	p=0,031	p=0,671	p=0,015	p=0,095
R2	p=0,150	p=0,265	p<0,001	p=0,362	p=0,018	p=0,005
R3	p=0,603	p=0,693	p=0,005	p=0,139	p=0,777	p=0,010
R4	p=0,021	p=0,057	p<0,001	p=0,003	p=0,294	p=0,007
R5	p=0,066	p=0,045	p<0,001	p=0,199	p=0,440	p<0,001
NI	p=0,533	p=0,042	p=0,002	p=0,318	p=0,083	p=0,001
NS	p=0,057	p=0,757	p<0,001	p=0,276	p=0,077	p=0,010
TS	p=0,006	p=0,238	p=0,003	p=0,461	p=0,267	p=0,014
TI	p=0,432	p=0,682	p=0,003	p=0,003	p=0,101	p=0,031
HS	p=0,578	p=0,291	p<0,001	p=0,760	p=0,162	p=0,005
HT	p=0,147	p=0,651	p=0,002	p=0,095	p=0,561	p=0,009
HI	p=0,897	p=0,068	p<0,001	p=0,082	p=0,251	p<0,001
HN	p=0,393	p=0,091	p=0,002	p=0,150	p=0,074	p=0,009

Tabla 9.6. Análisis estadístico de las latencias características.

Si en vez de utilizar una señal mfERG sintética genérica para todas las regiones, se emplean las señales promedio obtenidas a partir de la base de datos de sujetos de control, **se obtienen resultados similares.**

En la figura 9.13 se muestran los valores de AUC medios obtenidos tras aplicar el algoritmo HS a todos los posibles valores L , utilizando en este caso las señales patrón generadas a través de las plantillas calculadas con los sujetos de control.

En este caso, los valores de L obtenidos para cada parámetro cambian ligeramente con respecto a la señal sintética mfERG, obteniéndose un tamaño de ventana de 31 muestras para los parámetros L_{P1} y L_{N1} , 30 para A_{N1} y 23 para A_{P1} .

Como en el caso anterior, empleando el tamaño de ventana óptimo para cada parámetro, se calcula el valor de AUC por región. En la tabla 9.7 se muestran los resultados obtenidos.

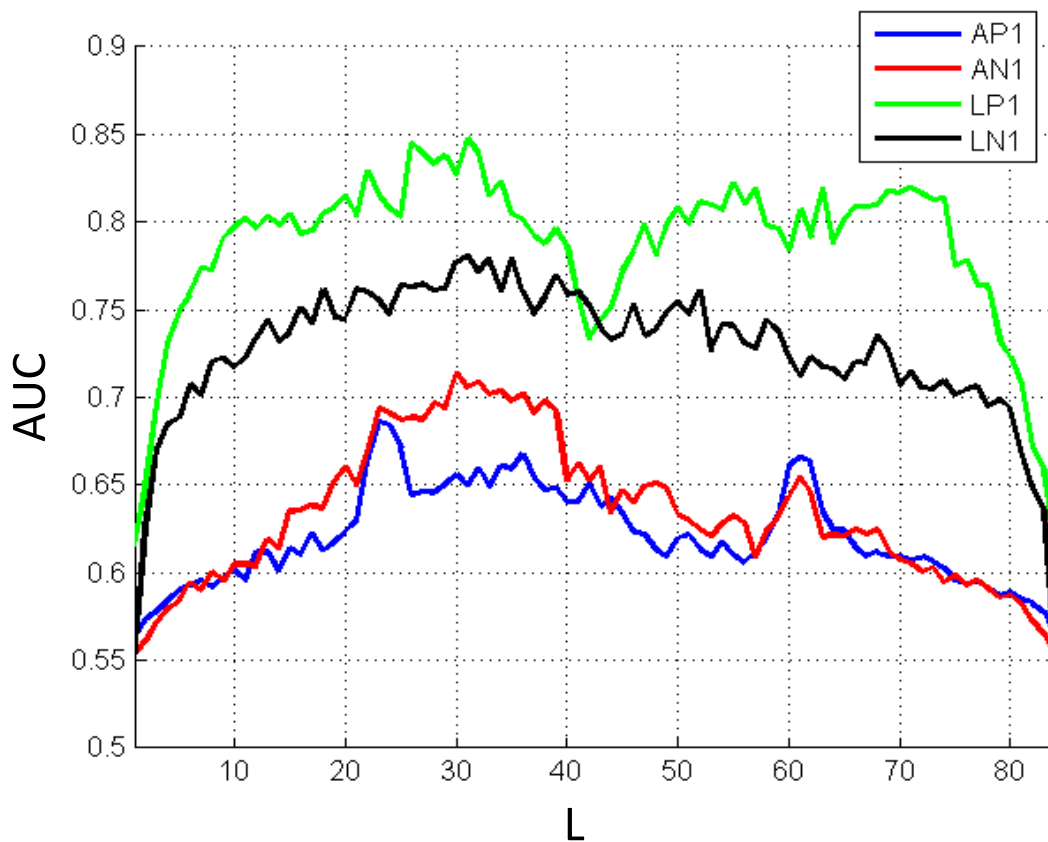


Figura 9.13. Valores de AUC medios en función de L para patrones por región.

Región	AUC_{Ap1}	AUC_{AN1}	AUC_{LP1}	AUC_{LN1}
SUM	0,6458	0,6292	0,8917	0,7542
R1	0,7125	0,6792	0,7750	0,7146
R2	0,7167	0,7167	0,8333	0,8729
R3	0,6917	0,8333	0,8771	0,8167
R4	0,6417	0,6708	0,8479	0,7292
R5	0,6708	0,7125	0,8521	0,7958
NI	0,6417	0,8583	0,8271	0,8708
NS	0,6375	0,6875	0,8708	0,7375
TS	0,7125	0,6667	0,7958	0,7104
TI	0,7208	0,7750	0,8187	0,7667
HS	0,6417	0,6542	0,8771	0,8167
HT	0,7458	0,6458	0,8896	0,7312
HI	0,8083	0,7917	0,8958	0,8625
HN	0,6167	0,6708	0,8146	0,7542
Media	0,6860	0,7137	0,8476	0,7810

Tabla 9.7. Valores de AUC tras el filtrado SSA con patrones por región.

Como puede observarse en la tabla 9.7 y en la figura 9.10, se obtienen **resultados muy similares** tanto si se emplea **una señal sintética mfERG o una señal patrón** para cada región generada a partir de los datos de control.

9.4 Descomposición señal - ruido.

9.4.1 Método.

Empleando la señal mfERG sintética presentada en el apartado anterior, se pretende realizar una separación entre las componentes que aportan información útil al registro (señal) y aquellas que lo distorsionan (ruido).

Es importante resaltar que para estas señales mfERG, no existe una definición para la medida de la relación señal-ruido, ya que debido a la longitud del registro, no es procedente definir una ventana de señal y una ventana de ruido, tal como se hace en otros registros multifocales (por ejemplo mfVEP).

Fijando en este caso el valor de L a 42, siendo la mitad de la longitud de la serie de entrada, tal y como se recomienda en varios estudios (Golyandina et al. 2010), se realiza la descomposición de la señal de entrada mediante la técnica SSA. Sin modificar los autovalores, se recuperan cada una de las componentes y se reorganizan en dos grupos: un grupo de señal y otro de ruido (figura 9.14).

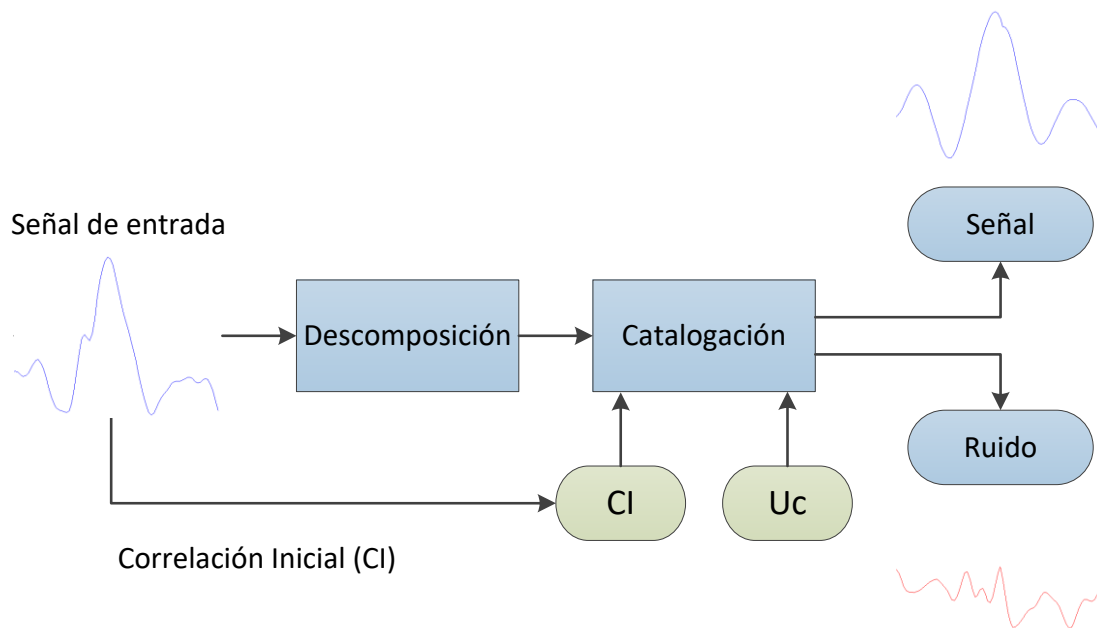


Figura 9.14. Diagrama de agrupación de componentes.

Esta agrupación se realizará en base al valor de la correlación entre la señal descompuesta a agrupar y la señal mfERG sintética. Si ésta supera al valor de correlación de la señal inicial (CI) multiplicado por un coeficiente U_c será considerada como señal y de lo contrario ruido.

Tras realizar la separación entre señal y ruido se realizará un primer análisis de los marcadores típicos mfERG empleando el grupo de señal y descartando el ruido.

Posteriormente, se pretende hacer uso de la separación entre señal y ruido calculando un nuevo parámetro conocido como **relación señal/ruido** (*Signal to Noise Ratio, SNR*).

Para obtener este parámetro, se calcula el valor RMS de la señal y del ruido en un intervalo de longitud N , definido entre $[ini, fin]$ como:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=ini}^{fin} x_i^2}$$

A partir de este valor calculado para el grupo de señal y el grupo de ruido, se puede calcular la SNR como:

$$SNR = \frac{RMS_{señal}}{RMS_{ruido}}$$

Empleando este nuevo parámetro se calculará la AUC para cada una de las regiones, de manera que se pueda analizar su contribución a la mejora del diagnóstico.

Además del coeficiente U_c a utilizar a la hora de realizar la catalogación, cobra una gran importancia el tamaño y la posición de la ventana de trabajo (figura 9.15). Se emplearán diferentes valores de inicio y fin de la ventana con el objetivo de encontrar la región temporal del registro mfERG que contribuya en mayor medida a aumentar la AUC.

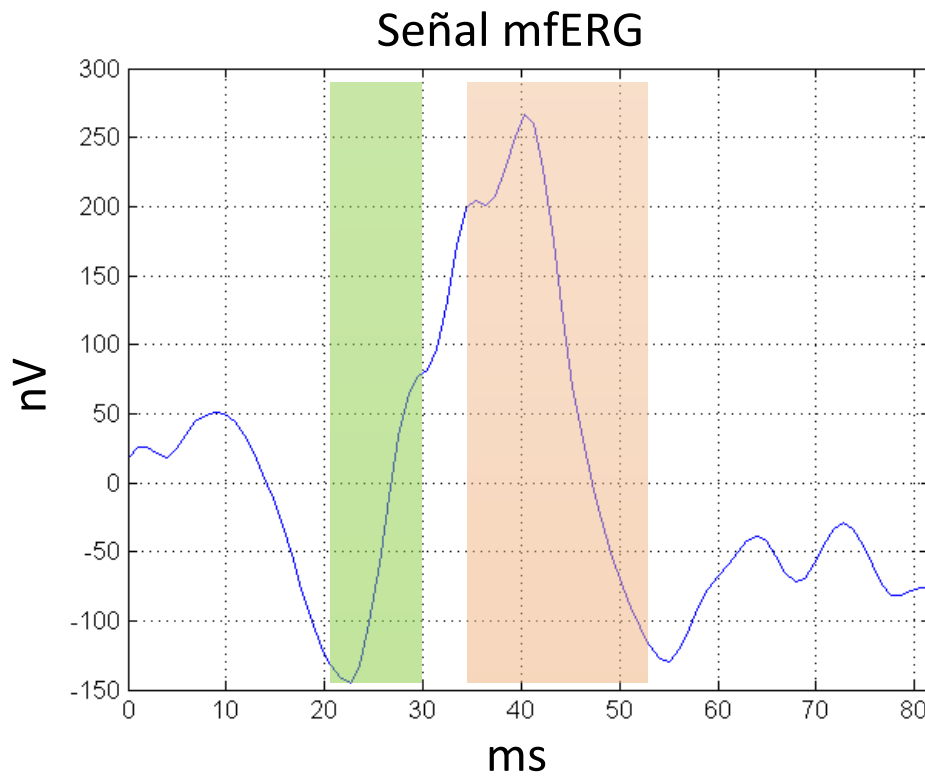


Figura 9.15. Posibles ventanas de cálculo SNR.

9.4.2 Resultados.

A continuación, se realiza la descomposición en grupos de señal y ruido mediante el método presentado utilizando la señal sintética mfERG.

Definida la longitud de ventana en $L = 42$ muestras, el siguiente parámetro a fijar será el coeficiente U_c que permite separar las componentes de señal y ruido. Para ambas bases de datos

se realizan diferentes filtrados tomando valores de coeficiente U_C en el rango $[0,25 - 0,70]$. En la figura 9.16, se muestra un ejemplo de la separación entre señal y ruido para un registro mfERG con un valor de $U_C = 0,70$.

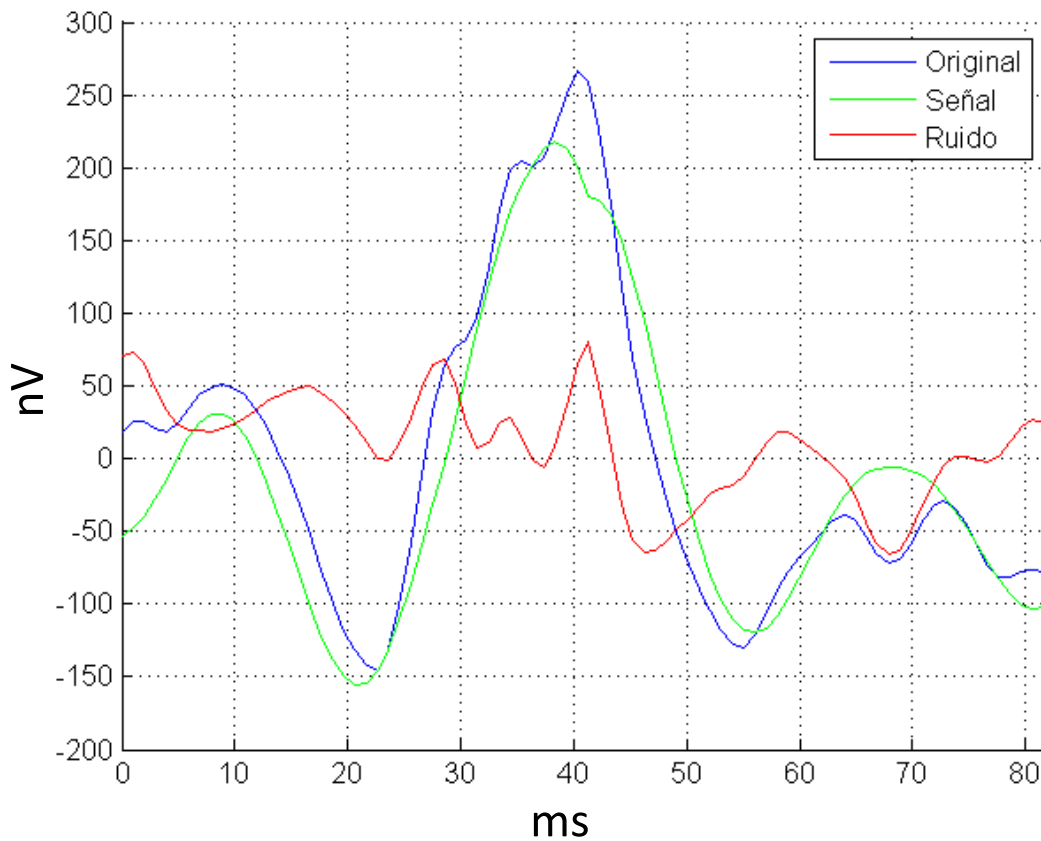


Figura 9.16. Ejemplo de separación entre señal y ruido.

Tras realizar el filtrado, se obtienen los marcadores típicos mfERG y se calcula la AUC para cada una de las regiones definidas.

En la figura 9.17 se muestra de manera gráfica el valor promedio de AUC obtenido para cada uno de los parámetros. Para cada uno de ellos, se muestra una línea roja discontinua que indica el valor de AUC obtenido sin realizar filtrado.

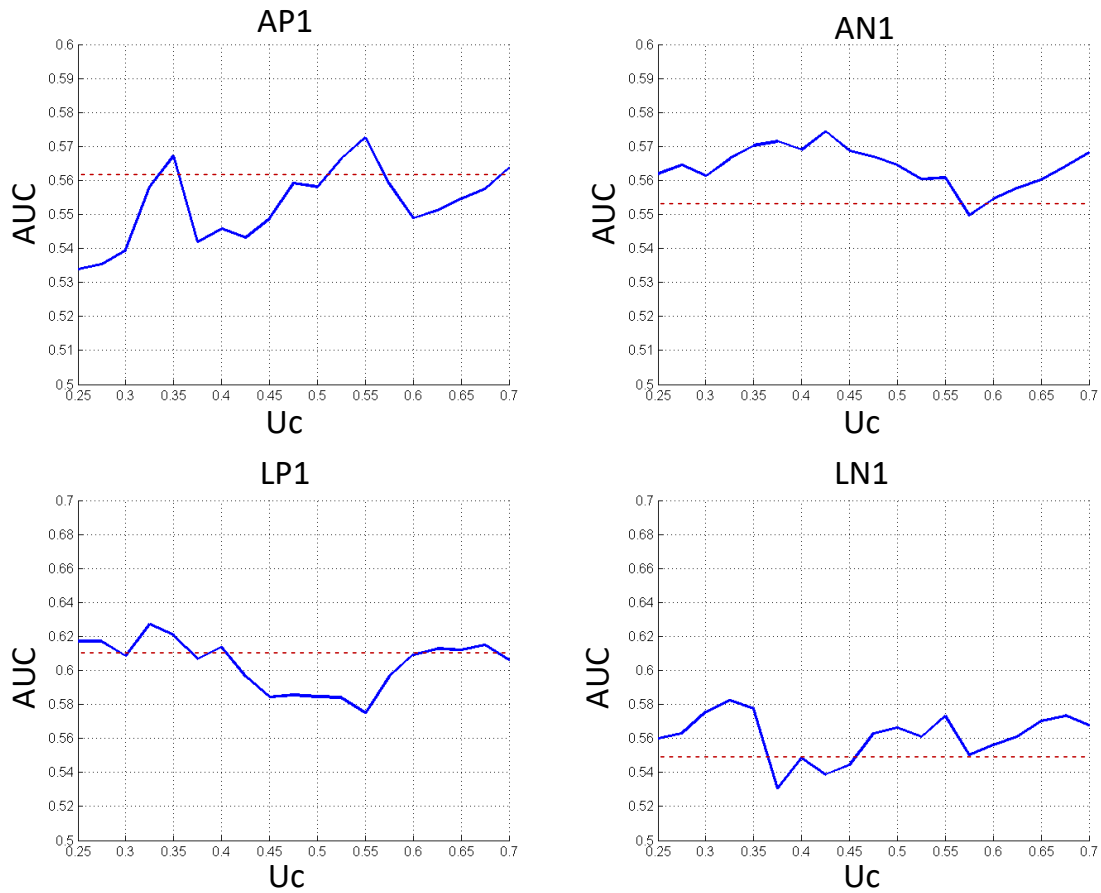


Figura 9.17. Valores de AUC en función del coeficiente U_c .

Como puede observarse en la figura, para ninguno de ellos se obtiene una diferencia significativa respecto a la AUC de partida. Para el parámetro *AP1* el valor de coeficiente óptimo es de 0,5500, mientras que para la amplitud de N1 es de 0,4250. En el caso de las latencias, para ambos marcadores se encuentra el máximo con un valor de U_c de 0,3250.

En la tabla 9.8 se presentan los resultados obtenidos para cada región, empleando el índice U_c más efectivo para cada uno. Como se puede observar, en este caso los resultados obtenidos incrementan ligeramente el valor de AUC inicial, pero no aportan una mejora significativa en el diagnóstico.

En base a los resultados obtenidos, se propone emplear el parámetro SNR para hacer uso de toda la información generada al separar un registro en señal y ruido, ya que al recalculer los marcadores típicos mfERG solo se ha vuelto a hacer uso de la información del grupo de señal.

Región	$AUC_{A_{P1}}$	$AUC_{A_{N1}}$	$AUC_{L_{P1}}$	$AUC_{L_{N1}}$
SUM	0,5167	0,5917	0,5521	0,6937
R1	0,5792	0,6125	0,7333	0,5167
R2	0,6583	0,5250	0,6937	0,5062
R3	0,5583	0,6167	0,5500	0,5750
R4	0,5958	0,6000	0,6479	0,5125
R5	0,5500	0,5625	0,6896	0,5271
NI	0,5542	0,5458	0,6854	0,5896
NS	0,5458	0,5375	0,5188	0,5854
TS	0,5625	0,5958	0,6333	0,6312
TI	0,6542	0,5792	0,6229	0,5167
HS	0,5042	0,5333	0,5896	0,6417
HT	0,6000	0,6083	0,5979	0,5667
HI	0,5917	0,5625	0,7021	0,5917
HN	0,5458	0,5708	0,5646	0,7000
Media	0,5726	0,5744	0,6272	0,5824

Tabla 9.8. AUC marcadores típicos del grupo de señal.

Al igual que en el análisis anterior, se debe realizar el estudio para diferentes valores de U_c [0,25 – 0,70], y además para diferentes ventanas [*inicio*, *final*].

En primer lugar, se realiza un promediado de la AUC obtenida para diferentes valores de U_c , con el objetivo de realizar un primer análisis de la configuración de ventana óptima. En la figura 9.17 se muestran los valores promedios de AUC obtenidos para los coeficientes U_c utilizados, en función de la muestra de inicio y final de la ventana de cálculo del parámetro SNR.

El triángulo superior de la figura 9.18 se corresponde con las combinaciones imposibles, ya que en ningún caso la muestra inicial de la ventana puede ser superior a la muestra final. También se aprecia como en promedio, el mejor resultado se obtiene en la región comprendida entre la muestras [19 – 34], lo que equivale a la ventana temporal [17,69 ms – 32,45 ms].

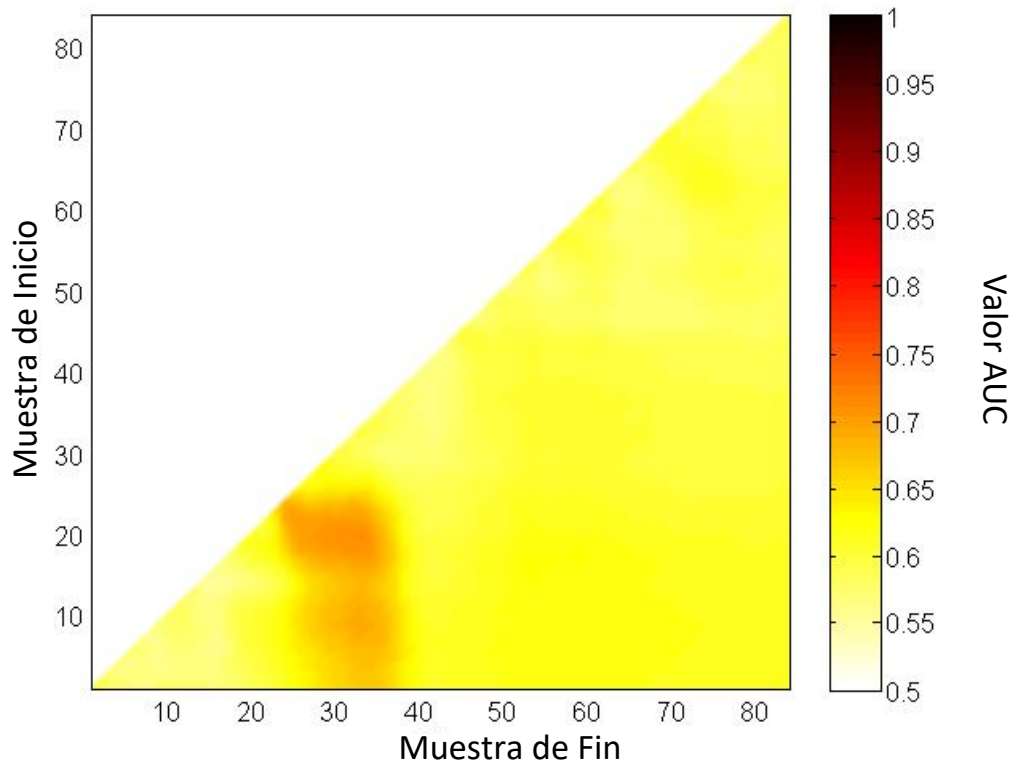


Figura 9.18. Valor de AUC promedio en función de la posición de la ventana.

Tras realizar el análisis en promedio para las ventanas, se realiza el proceso inverso, para buscar el coeficiente U_c que genera el valor de AUC máximo, independientemente del tamaño de la ventana. En la tabla 9.9 y en la figura 9.19 se muestran los resultados obtenidos para cada uno de los coeficientes.

U_c	AUC_{SNR}	U_c	AUC_{SNR}
0,2500	0,7217	0,4750	0,7000
0,2750	0,7226	0,5000	0,7238
0,3000	0,7360	0,5250	0,7327
0,3250	0,7283	0,5500	0,7432
0,3500	0,7161	0,5750	0,7932
0,3750	0,6821	0,6000	0,7940
0,4000	0,6827	0,6250	0,7905
0,4250	0,6774	0,6500	0,7938
0,4500	0,7012	0,6750	0,7937
		0,7000	0,8030

Tabla 9.9. Valores de AUC en función de U_c .

Se observa que el mejor valor de U_C es 0,7000, alcanzando una AUC promedio de 0,8030. En la figura 9.20 se muestra de forma particular el análisis del tamaño de la ventana para el mejor valor de U_C obtenido. En este caso la ventana de cálculo de SNR óptima se encuentra entre las muestras [19 – 33], lo que equivale a la ventana temporal [17,69 ms – 31,46 ms].

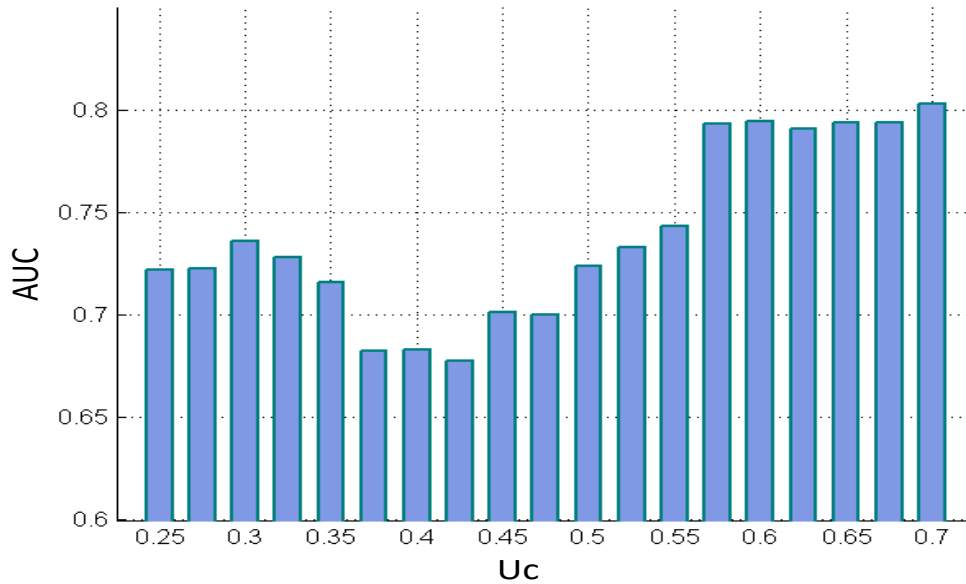


Figura 9.19. Evolución de los valores de AUC en función de U_C .

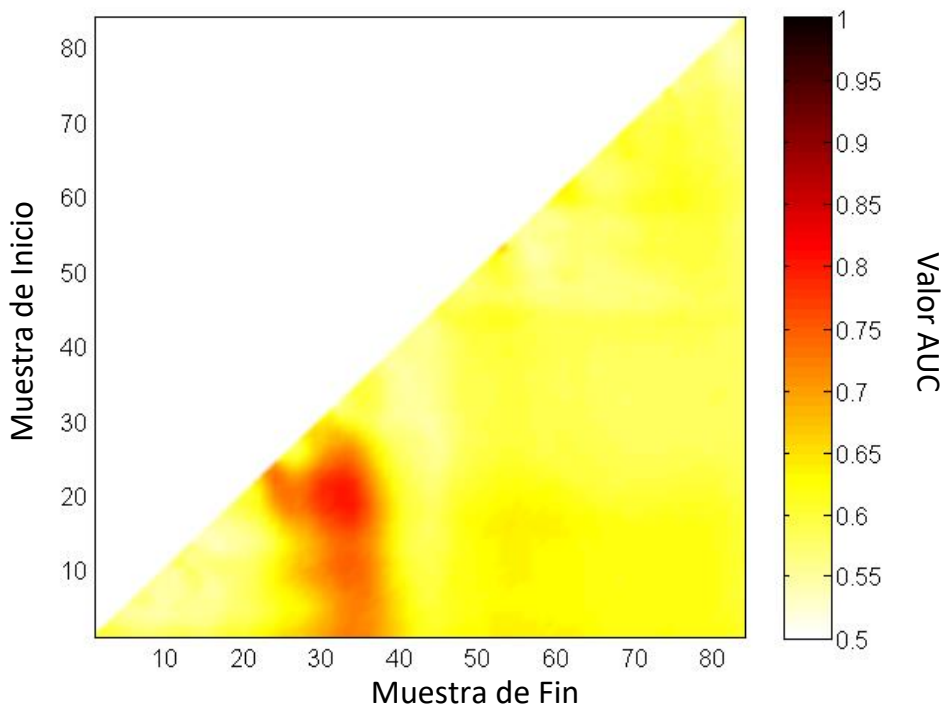


Figura 9.20. Valor de AUC para $U_C = 0,7$.

La figura 9.21 muestra el resultado de realizar la separación entre señal y ruido a un registro, resaltando la ventana de cálculo de SNR óptima obtenida.

Una vez encontrados los parámetros de configuración adecuados para realizar el cálculo del ratio SNR, se calcula su valor y el valor RMS del grupo de señal y ruido para cada una de las regiones. En la tabla 9.10 se presenta el valor medio y la desviación para los valores RMS, mientras que en la tabla 9.11 se presenta el valor de SNR.

Como se puede ver en la tabla 9.11, el mejor resultado se obtiene para la señal promedio de todos los sectores con un valor de AUC de 0,9667.

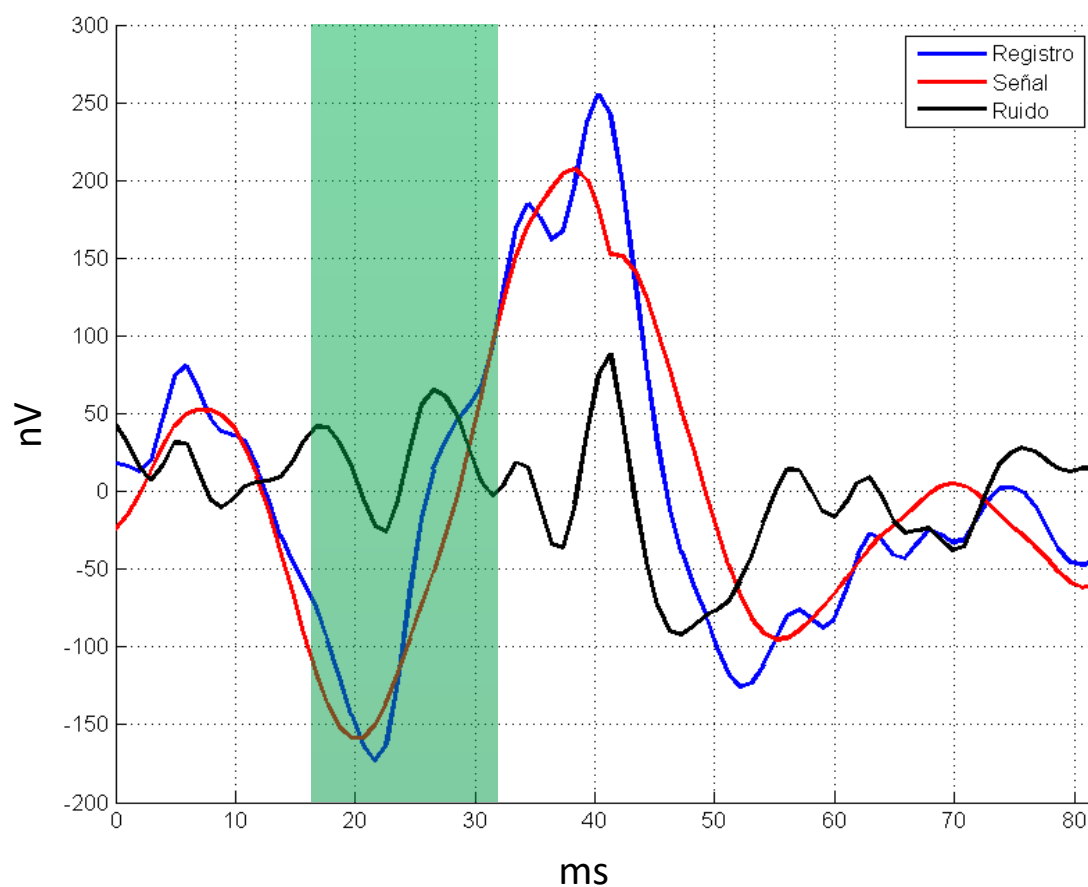


Figura 9.21. Componentes de señal y ruido de un registro.

Para este nuevo parámetro obtenido (SNR), se realiza un análisis estadístico como el realizado anteriormente a los marcadores típicos. En primer lugar se verifica la normalidad tanto en los datos obtenidos para los sujetos de control, como para los pacientes EM, y posteriormente, se realiza la comparación de la media de los dos grupos. En la tabla 9.12 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Región	RMS Señal (nV/deg ²)		RMS ruido (nV/deg ²)	
	C	EM	C	EM
SUM	109,49 ± 28,17	102,82 ± 21,77	39,49 ± 10,36	61,17 ± 19,57
R1	184,18 ± 48,72	156,15 ± 86,74	97,24 ± 24,90	132,61 ± 78,18
R2	148,50 ± 38,64	148,19 ± 44,78	55,00 ± 15,98	80,00 ± 35,76
R3	126,43 ± 30,40	130,31 ± 29,97	57,79 ± 18,66	71,48 ± 26,10
R4	99,23 ± 21,95	91,00 ± 28,27	43,74 ± 15,02	63,85 ± 19,32
R5	97,25 ± 30,43	90,96 ± 24,93	44,89 ± 19,44	58,93 ± 23,19
NI	94,28 ± 42,68	93,24 ± 30,85	36,49 ± 11,66	57,34 ± 18,50
NS	123,74 ± 35,32	120,45 ± 31,64	55,94 ± 16,74	67,28 ± 24,70
TS	119,02 ± 23,81	120,70 ± 38,85	54,32 ± 14,71	67,32 ± 19,84
TI	98,04 ± 31,09	85,68 ± 21,26	39,79 ± 16,87	65,62 ± 20,98
HS	121,91 ± 26,89	119,31 ± 23,46	51,63 ± 12,25	67,92 ± 23,15
HT	107,35 ± 25,09	100,24 ± 24,62	42,87 ± 14,15	64,54 ± 21,18
HI	95,13 ± 35,40	87,70 ± 24,03	32,28 ± 13,87	56,42 ± 20,05
HN	109,85 ± 34,60	105,45 ± 24,67	40,85 ± 10,27	59,84 ± 21,74

Tabla 9.10. Valores de RMS por región.

Región	SNR Señal		AUC _{SNR}
	C	EM	
SUM	2,81 ± 0,50	1,77 ± 0,41	0,9667
R1	1,96 ± 0,59	1,46 ± 0,93	0,7000
R2	2,93 ± 1,16	2,21 ± 1,06	0,6958
R3	2,39 ± 0,96	2,02 ± 0,73	0,5958
R4	2,43 ± 0,70	1,49 ± 0,47	0,8833
R5	2,41 ± 0,79	1,72 ± 0,70	0,7958
NI	2,55 ± 0,93	1,68 ± 0,51	0,8250
NS	2,35 ± 0,81	1,96 ± 0,64	0,6333
TS	2,27 ± 0,48	1,89 ± 0,63	0,7083
TI	2,73 ± 1,10	1,40 ± 0,50	0,9458
HS	2,42 ± 0,48	1,90 ± 0,58	0,8000
HT	2,63 ± 0,62	1,65 ± 0,56	0,9458
HI	3,16 ± 1,07	1,69 ± 0,58	0,9208
HN	2,73 ± 0,70	1,90 ± 0,48	0,8250
Media	-	-	0,8030

Tabla 9.11. Valores de SNR por región y AUC.

Región	SNR		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM	
SUM	p=0,096	p=0,724	p<0,001
R1	p=0,199	p=0,141	p=0,071
R2	p=0,344	p=0,521	P=0,091
R3	p=0,010	p=0,175	p=0,371
R4	p=0,993	p=0,192	p<0,001
R5	p=0,320	p=0,187	p=0,021
NI	p=0,046	p=0,113	p=0,010
NS	p=0,759	p=0,727	p=0,171
TS	p=0,042	p=0,556	p=0,052
TI	p=0,004	p=0,011	p<0,001
HS	p=0,988	p=0,025	p=0,011
HT	p=0,084	p=0,001	p<0,001
HI	p=0,869	p=0,005	p<0,001
HN	p=0,970	p=0,311	p=0,002

Tabla 9.12. Análisis estadístico de la SNR.

Como se puede observar en la tabla 9.12, para la mayoría de las regiones se obtienen diferencias significativas ($p < 0,05$), a excepción de los anillos R1, R2 y R3 y las regiones NS y TS. Las regiones donde no se obtiene significancia estadística son el anillo tres, la región nasal superior y la región temporal superior.

9.5 Contribución por sector.

Al igual que en el capítulo anterior, se calcula el valor AUC promedio de cada región utilizando todos los resultados obtenidos a lo largo de este capítulo con el objetivo de obtener los mejores sectores tras emplear diferentes técnicas de optimización a través del análisis espectral singular. En la figura 9.22 pueden verse los resultados obtenidos.

Se aprecia como el grupo de sectores del anillo cuatro y cinco de la región temporal inferior destaca frente al resto, presentando los mejores resultados en promedio. También cabe resaltar que los peores resultados se obtienen en la región nasal superior.

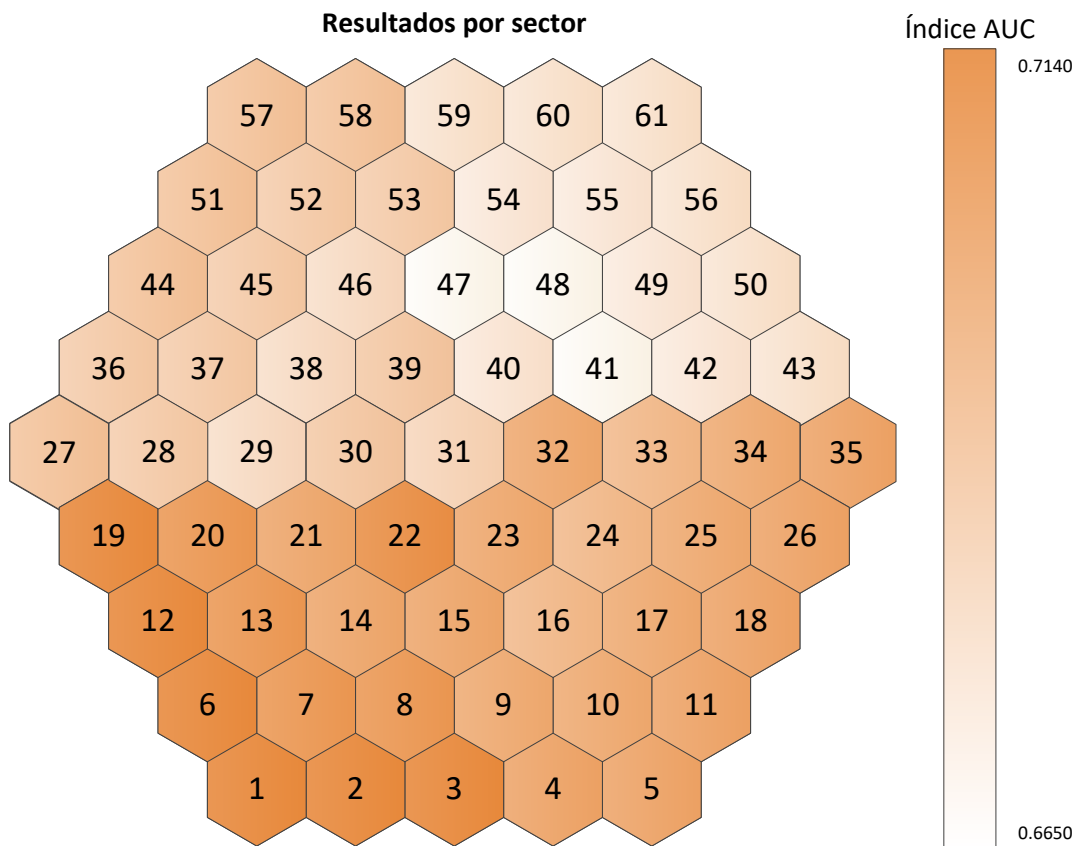


Figura 9.22. Resultados de AUC por sectores.

9.6 Discusión.

Empleando el análisis espectral singular, se ha diseñado un filtrado de los registros mfERG que permite mejorar en gran medida la diferenciación entre un sujeto de control y un paciente EM. Los valores de AUC obtenidos para esta primera técnica de filtrado desarrollada oscilan entre 0,5958 hasta 0,9048, mejorando para todos los marcadores el valor medio obtenido en los registros sin filtrar.

Se ha presentado una técnica de separación en componentes de señal y ruido para realizar un análisis detallado de los registros mfERG. Empleando únicamente la componente de señal, se han vuelto a calcular los valores de los parámetros típicos mfERG, observándose una ligera mejora del valor de AUC para cada uno de ellos con resultados en el rango comprendido entre 0,5167 y 0,7333.

Para hacer un mejor uso de esta separación entre componentes de señal y ruido, se ha definido un nuevo parámetro denominado relación señal/ruido (SNR), que calculado en la ventana temporal [17,69 ms – 31,46 ms], presenta unos valores elevados de AUC mejorando en

gran medida el diagnóstico. Los valores de AUC alcanzados para este nuevo parámetro en esta ventana se encuentran entre 0,5958 y 0,9667.

Cabe destacar que la mejor ventana de cálculo para el parámetro SNR se encuentra en el comienzo de la región N1 y la zona de transición hacia P1.

Realizando un análisis en promedio de los diferentes valores obtenidos tras aplicar una técnica de procesado SSA, se observa que la región temporal inferior más exterior, definida por los anillos cuatro y cinco, presenta los mejores resultados a la hora de realizar un diagnóstico.

9.7 Conclusión.

En este capítulo se han investigado diferentes técnicas basadas en el análisis espectral singular que permiten mejorar la calidad del diagnóstico.

En primer lugar se ha realizado el filtrado de los registros de mfERG en el dominio SSA, obteniendo una mejora significativa en los valores de AUC.

Se ha realizado la separación de las componentes de señal y componentes de ruido en los registros mfERG.

Se ha presentado un nuevo parámetro definido como la relación señal/ruido en un intervalo definido y sus propiedades como criterio de clasificación.

Se ha obtenido una nueva región definida por un grupo de sectores que presenta los mejores indicadores de AUC tras aplicar una técnica de filtrado SSA.

Capítulo 10

Análisis de mfERG mediante Matching Pursuit.

10 Análisis de mfERG mediante Matching Pursuit.

10.1 Introducción.

En este capítulo se presenta un nuevo parámetro de diagnóstico, obtenido gracias a la descomposición de los registros mfERG en diferentes componentes mediante el empleo del algoritmo Matching Pursuit (MP).

Aplicando la misma descomposición MP, también es posible realizar un filtrado de la señal mfERG original, con el objetivo de mejorar el valor de AUC obtenido a través del cálculo de los marcadores típicos.

Al realizar la descomposición de un registro en diferentes componentes, se podrá realizar una catalogación en componentes de señal y ruido como en el capítulo anterior, pudiendo utilizar de nuevo el parámetro SNR introducido.

10.2 Descomposición de un registro mfERG mediante MP.

Antes de presentar los diferentes métodos propuestos para la técnica MP, se realiza la descomposición de un registro mfERG, en concreto se ha elegido la región definida como el promedio de todos los sectores. Con este apartado se pretende mostrar cómo la técnica MP es capaz de descomponer una señal $x(n)$ dada en componentes con propiedades diferentes.

En el ejemplo propuesto, la señal tiene una longitud de $N = 84$ muestras, y se han seleccionado los cuatro primeros átomos empleando un diccionario basado en la transformada discreta del coseno de tipo II, es decir, los cuatro mejores. En la figura 10.1 se muestran estos cuatro primeros átomos elegidos al aplicar el algoritmo de descomposición, mientras que en la figura 10.2 se muestra la forma que tendría la señal reconstruida al emplear un número diferente de los mismos.

Como se puede apreciar en la figura 10.1, cada una de las componentes presentan diferentes características tiempo-frecuencia que aportan información en mayor o menor medida al registro mfERG.

En la figura 10.2 se muestra la señal reconstruida utilizando un número diferente de átomos. En primer lugar se comienza utilizando únicamente un átomo y progresivamente se van incorporando otros nuevos, hasta llegar a utilizar los cuatro primeros.

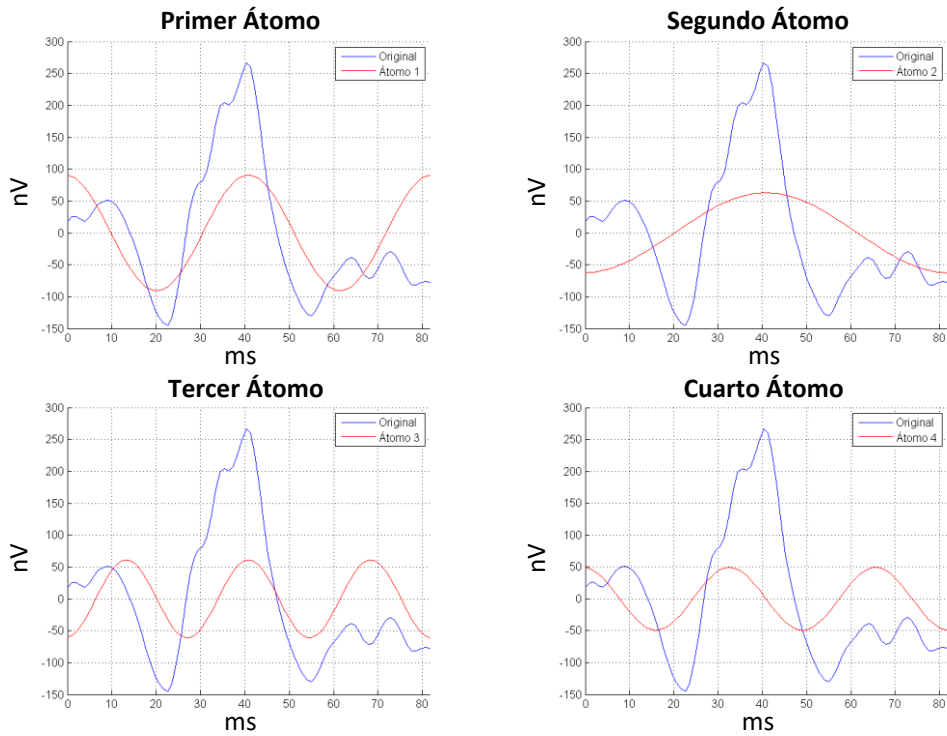


Figura 10.1. Ejemplo de descomposición MP de un registro mfERG.

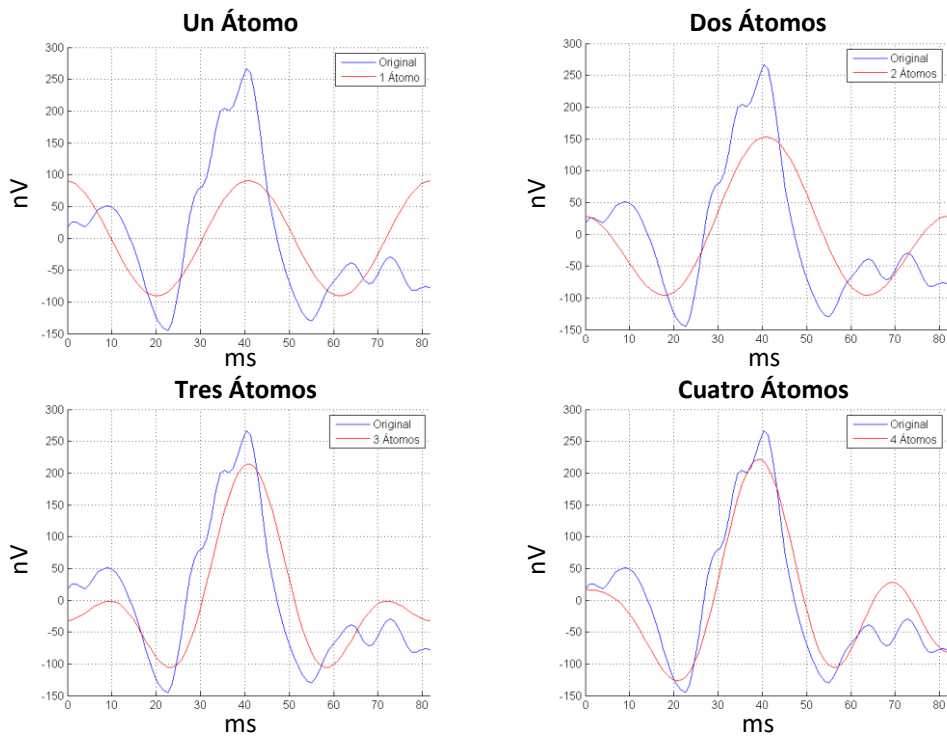


Figura 10.2. Ejemplo de reconstrucción MP de un registro mfERG.

10.3 Energía recuperada.

10.3.1 Método.

Como se introdujo en el capítulo seis, Matching Pursuit es un algoritmo que descompone una señal dada en una combinación lineal de una serie de formas de ondas conocidas, denominadas átomos g_{γ_n} . A esta agrupación de formas de ondas se las conoce como diccionario D . Para un diccionario con N átomos se puede expresar el algoritmo MP como:

$$f(n) \approx f_N(n) = \sum_{i=1}^N a_i \cdot g_{\gamma_i}(n)$$

Donde a_n son los coeficientes escalares para cada átomo $g_{\gamma_i} \in D$.

El algoritmo en cada iteración busca el átomo más parecido al residuo producido en la iteración anterior. Una vez es encontrado el mejor átomo dentro del diccionario, este es restado a la señal de partida para dar origen al nuevo residuo. Este proceso se realizará para el número de iteraciones (IT) indicado, por ejemplo si el parámetro IT toma un valor de tres, se emplearán los tres mejores átomos para realizar la reconstrucción. En la figura 10.3 se muestra de manera gráfica el algoritmo MP implementado.

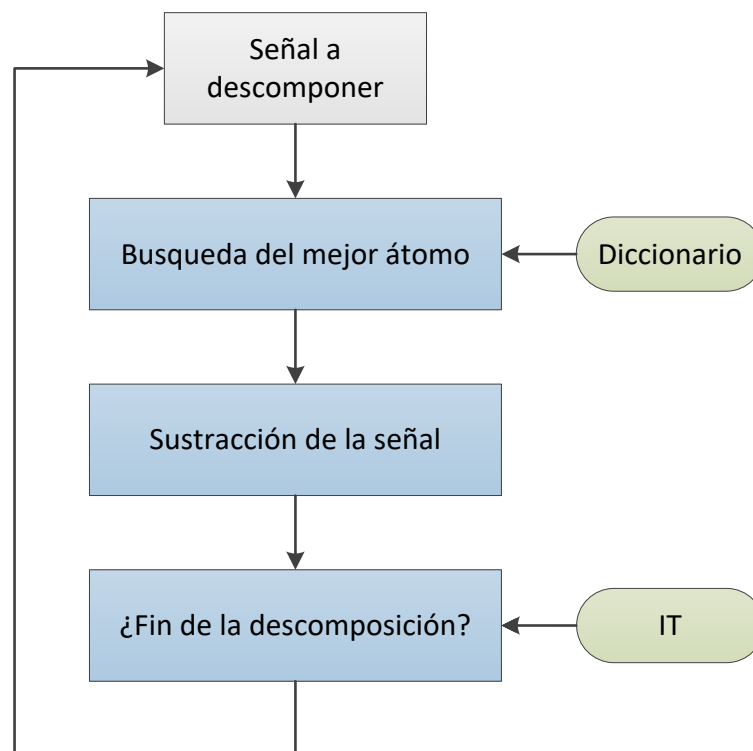


Figura 10.3. Diagrama del algoritmo MP.

El primer parámetro que cobra una gran importancia a la hora de realizar esta descomposición es el diccionario a utilizar. Para el caso de estudio que se plantea, se ha decidido generar un diccionario basado en la transformada discreta del coseno de tipo II, empleada en varios estudios como los realizados por Yong (Yong et al. 2009), (Yong et al. 2009) o Zhang (Zhang et al. 2013):

$$g_Y(n) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{N}} & k = 0 \\ \sqrt{\frac{2}{N}} \cdot \cos\left(\frac{\pi}{N} \cdot \left(n + \frac{1}{2}\right) \cdot k\right) & k = 1, 2, \dots, N - 1 \end{cases}$$

Donde k hace referencia al átomo y se fija el número total de átomos igual al número de muestras de la secuencia $N = 84$, para este estudio concreto.

Haciendo uso de este diccionario, se descompondrán todas las señales mfERG de cada una de las bases de datos y se calculará el parámetro **Energía Recuperada** (E_R).

Este parámetro hace referencia a la cantidad de energía de la señal reconstruida, en relación con la energía de la señal original. A medida que se emplee una mayor cantidad de átomos en la reconstrucción este parámetro tenderá a alcanzar un valor cercano al 100%:

$$E_R(\%) = \frac{\text{Energía}_{\text{reconst}}}{\text{Energía}_{\text{orig}}} \cdot 100 = \frac{\sum_{n=0}^N |x_{\text{reconst}}(n)|^2}{\sum_{n=0}^N |x_{\text{orig}}(n)|^2} \cdot 100$$

Para completar el estudio, se realizará el cálculo del parámetro E_R empleando diferentes números de átomos (IT) en la reconstrucción de la señal y su impacto en el valor del AUC final.

10.3.2 Resultados.

En primer lugar, se busca el número de átomos óptimo que permita maximizar el valor de AUC al realizar la distinción entre la base de datos de control y EM mediante el parámetro E_R . En la figura 10.4 se muestra de manera gráfica el valor de AUC promedio en función de los átomos empleados analizando el parámetro E_R .

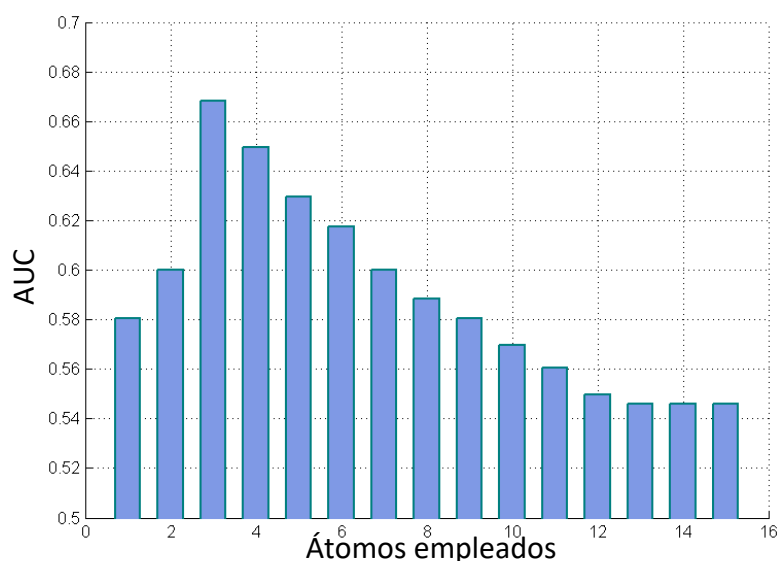


Figura 10.4. Valor de AUC en función de los átomos analizando el parámetro E_R .

Como se aprecia en la figura 10.4, el número adecuado de átomos para realizar el cálculo de E_R es de tres, obteniendo un valor de AUC promedio de 0,6682. En la tabla 10.1 se muestra el valor medio y la desviación del parámetro E_R calculado para tres átomos y el valor de AUC obtenido para cada región de interés.

Región	E_R (%)		AUC_{E_R}
	C	EM	
SUM	90,71 ± 7,15	84,74 ± 6,64	0,8000
R1	76,07 ± 8,31	75,59 ± 9,77	0,5167
R2	83,66 ± 8,28	82,32 ± 10,14	0,5158
R3	84,75 ± 7,29	77,97 ± 11,82	0,6542
R4	84,30 ± 6,47	77,75 ± 9,27	0,7167
R5	85,32 ± 9,82	78,09 ± 7,69	0,7542
NI	83,40 ± 10,46	77,71 ± 7,60	0,7083
NS	87,75 ± 6,46	83,21 ± 8,52	0,6625
TS	85,31 ± 8,68	79,74 ± 10,59	0,6614
TI	79,42 ± 12,35	77,47 ± 9,71	0,5375
HS	89,08 ± 6,77	83,42 ± 8,46	0,7000
HT	86,43 ± 10,67	81,89 ± 9,25	0,6417
HI	85,36 ± 10,50	80,24 ± 7,39	0,6750
HN	90,52 ± 5,92	83,45 ± 7,23	0,8083
Media	-	-	0,6680

Tabla 10.1. Valores de E_R por región y AUC para tres átomos.

Como se puede observar, se consigue mejorar la calidad del diagnóstico gracias al empleo de este parámetro, en especial en el hemisferio nasal, obteniéndose un valor de AUC de 0,8083.

Para este nuevo parámetro obtenido, se realiza un análisis estadístico como el realizado en los capítulos previos. En primer lugar se procede con la verificación de la normalidad para ambas bases de datos, y posteriormente, se realiza la comparación de las medias y se evalúa su significancia estadística. En la tabla 10.2 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Como se aprecia en la tabla 10.2, las regiones con mayor significancia estadística son el hemisferio nasal, anillos cuatro y cinco y la suma de todos los sectores ($p < 0,05$ en todos los casos enunciados).

Región	Er(%)		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM	
SUM	p=0,004	p=0,775	p=0,028
R1	p=0,765	p=0,019	p=0,884
R2	p=0,040	p=0,067	p=0,876
R3	p=0,437	p=0,070	p=0,054
R4	p=0,101	p=0,846	p=0,026
R5	p=0,099	p=0,245	p=0,042
NI	p=0,383	p=0,457	p=0,118
NS	p=0,136	p=0,299	p=0,099
TS	p=0,104	p=0,049	p=0,129
TI	p=0,407	p=0,108	p=0,726
HS	p=0,061	p=0,314	p=0,062
HT	p=0,019	p=0,100	p=0,236
HI	p=0,291	p=0,146	p=0,102
HN	p=0,001	p=0,161	p=0,004

Tabla 10.2. Análisis estadístico de la Er(%).

Se puede observar (tabla 10.1) como en promedio, para un mismo número de átomos, las señales de los sujetos de control presentan un valor más elevado de energía recuperada, lo que indica que se modelan de mejor manera a partir de las señales básicas del diccionario, sin presentar perturbaciones.

En la figura 10.5, se muestra el valor de la energía recuperada en promedio para ambas bases de datos y un número diferente de átomos. Se observa como la base de datos de control presenta

un valor de E_R superior para un número idéntico de átomos. En el caso de emplear tres átomos, se observa como el valor de la energía recuperada promedio para los sujetos de control es de un 85,15% mientras que para la base EM es de 80,26%.

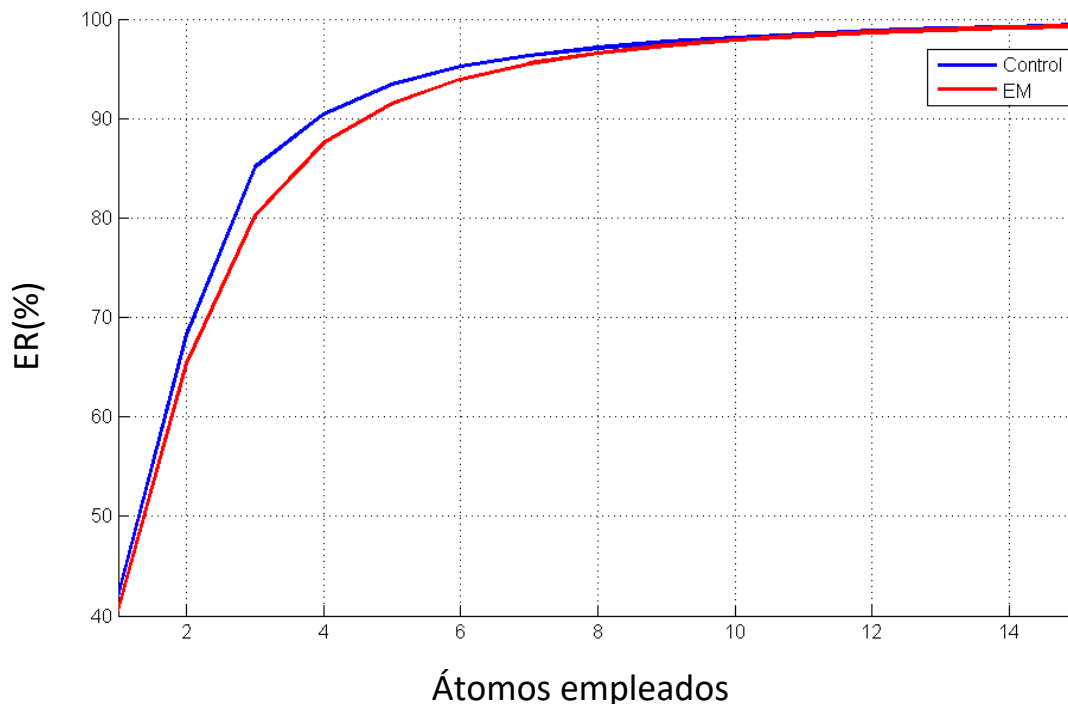


Figura 10.5. E_R promedio en función del número de átomos.

10.4 Filtrado MP.

10.4.1 Método.

Haciendo uso del mismo principio explicado anteriormente, se realizará un filtrado de las bases de datos mfERG empleando diferentes números de átomos en la reconstrucción de la señal. En la figura 10.2 se puede ver un ejemplo de diferentes señales reconstruidas.

Partiendo de las señales reconstruidas, en primer lugar se calcularán los marcadores típicos mfERG para diferentes números de átomos, con el objetivo de encontrar el filtrado óptimo.

Tras este primer estudio de los parámetros típicos, se realizará el mismo cálculo presentado en el capítulo anterior para encontrar el tamaño de ventana óptima y el número de átomos a utilizar en la descomposición de la señal para el parámetro SNR.

En este caso como componente de ruido se empleará el residuo resultante tras aplicar el algoritmo MP.

10.4.2 Resultados.

A continuación, aplicando el algoritmo MP se pretende realizar un filtrado de los registros mfERG, de manera que se calculan de nuevo los marcadores típicos y con ellos el valor de AUC, en función del número de átomos empleados en la reconstrucción (figura 10.6).

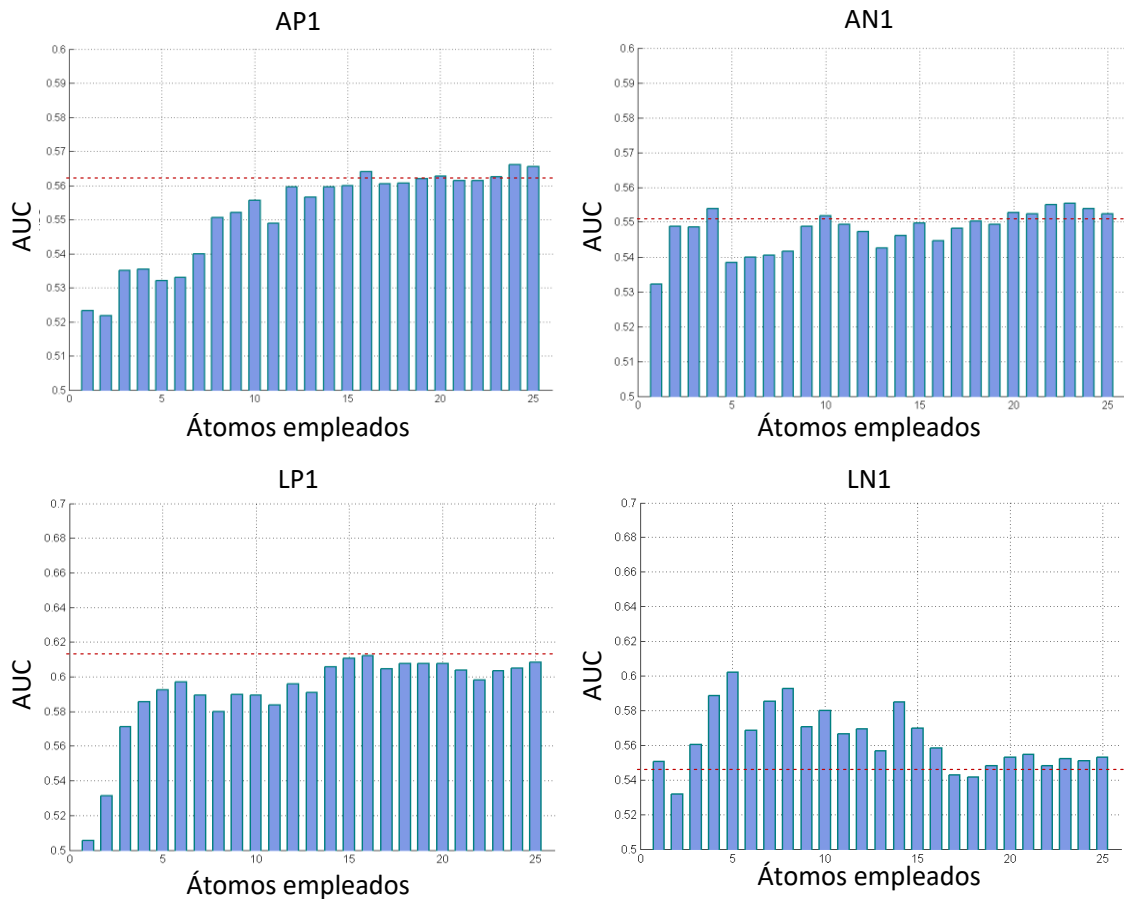


Figura 10.6. AUC en función del número de átomos.

Como se observa en la figura 10.6, solo se obtiene una mejoría significativa en el parámetro L_{N1} al emplear cinco átomos en la descomposición. Para el resto de parámetros el número óptimo de átomos varía desde 24 y 23 para A_{P1} y A_{N1} hasta 16 para L_{P1} .

Empleando para cada parámetro el mejor número de átomos, se calcula el valor de AUC para cada región (tabla 10.3).

Región	$AUC_{A_{P1}}$	$AUC_{A_{N1}}$	$AUC_{L_{P1}}$	$AUC_{L_{N1}}$
SUM	0,5542	0,5000	0,6063	0,6271
R1	0,5958	0,5042	0,5188	0,5042
R2	0,6042	0,6167	0,7292	0,5417
R3	0,6417	0,6292	0,6042	0,5938
R4	0,5292	0,5542	0,5438	0,6167
R5	0,5792	0,5708	0,6688	0,6937
NI	0,5875	0,6208	0,6729	0,6146
NS	0,5583	0,5375	0,5729	0,5188
TS	0,5167	0,5208	0,5708	0,5750
TI	0,5083	0,5167	0,6396	0,6354
HS	0,5708	0,5292	0,5854	0,5604
HT	0,5167	0,5417	0,6167	0,7083
HI	0,5667	0,5583	0,5958	0,7063
HN	0,5958	0,5750	0,6458	0,5354
Media	0,5661	0,5554	0,6122	0,6022

Tabla 10.3. Valor de AUC por región para el número de átomos óptimo.

Como se puede ver en la tabla 10.3, en comparación con los valores sin filtrar, solo se obtiene una ligera mejora en el caso del parámetro L_{N1} . Es por ello, que al igual que en el caso del filtrado SSA, el siguiente paso será realizar el cálculo del valor SNR, con el objetivo de emplear la información tanto de la señal recompuesta, como del residuo generado.

Para obtener el número de átomos óptimo, se calcula la AUC en función del parámetro SNR para un diferente número de átomos. En la figura 10.7 se muestra el valor de AUC promediado, con el objetivo de obtener una primera estimación de la ventana de trabajo óptima para el algoritmo MP.

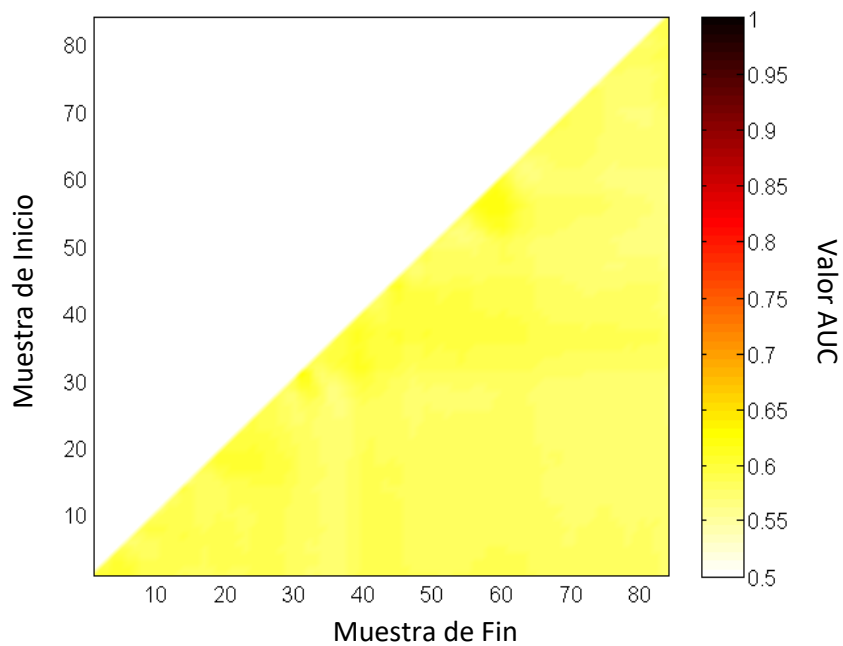


Figura 10.7. AUC promediado para diferente número de átomos.

Al contrario que en el capítulo anterior, no existe una ventana común para los diferentes números de átomos empleados en la descomposición MP. En la figura 10.8 se muestra de forma gráfica el proceso inverso: se ha calculado el valor máximo de AUC sin importar el tamaño de la ventana para todas las descomposiciones realizadas. Se puede observar una vez más que el mejor número de átomos para realizar la descomposición es de tres.

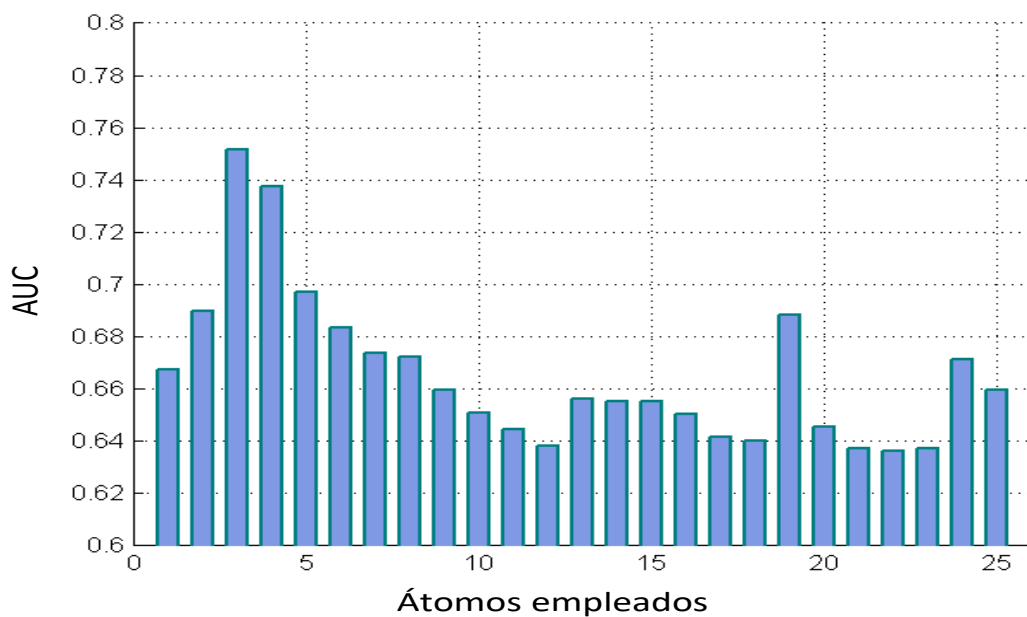


Figura 10.8. AUC máxima en función del número de átomos.

En la figura 10.9 se muestra el valor de AUC en función del tamaño de la ventana seleccionada en el caso particular de la utilización de tres átomos para reconstruir la señal mfERG. Se puede observar como en este caso sí aparece una región dominante que alcanza un valor máximo de AUC promedio de 0,7515 en el intervalo [16,29], que equivale a [14, 75 ms – 27, 53 ms].

En este caso, al emplear la técnica MP el intervalo de cálculo SNR se centra respecto al punto característico N1.

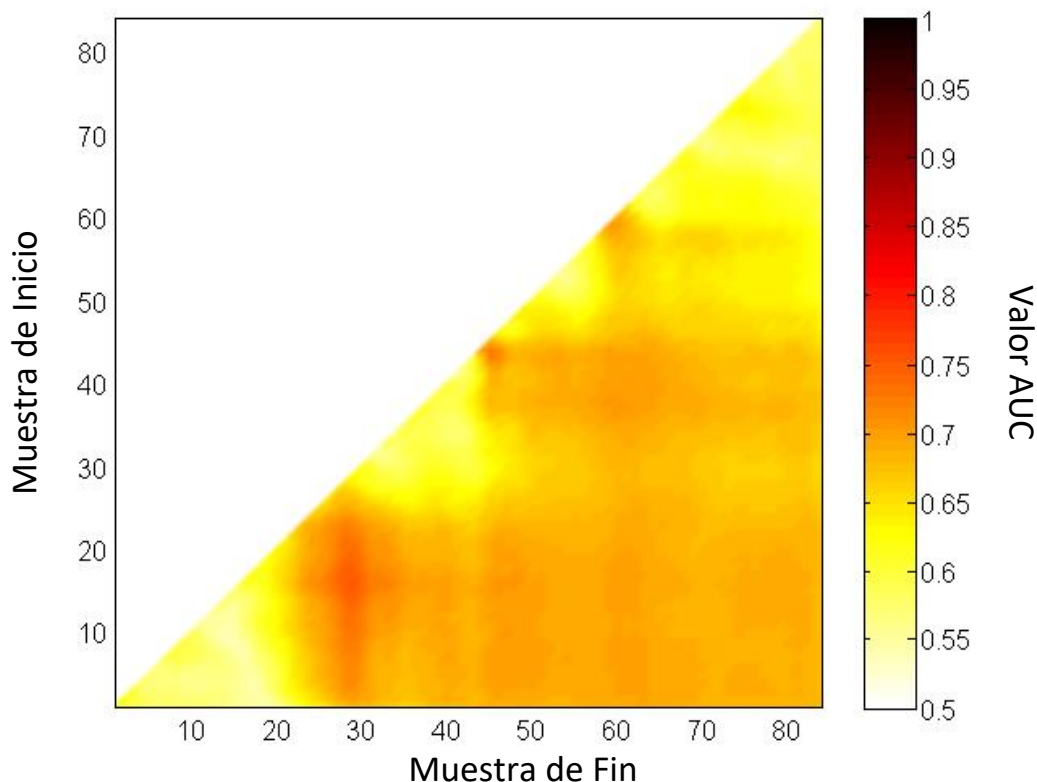


Figura 10.9. AUC en función de la ventana de trabajo para tres átomos.

La figura 10.10 muestra el resultado de la descomposición MP empleando tres átomos y el residuo generado, resaltando la ventana de cálculo de SNR óptima obtenida.

Una vez encontrados los parámetros de configuración adecuados para realizar el cálculo del ratio SNR tras aplicar el algoritmo MP, se calcula el valor RMS de la señal resultante y el residuo para cada una de las regiones. En la tabla 10.4 se presenta el valor medio y la desviación para los valores RMS, mientras que en la tabla 10.5 se presenta el valor de SNR.

Como se puede ver en la tabla 10.5, el mejor resultado se obtiene para el hemisferio inferior con un valor de AUC de 0,9167.

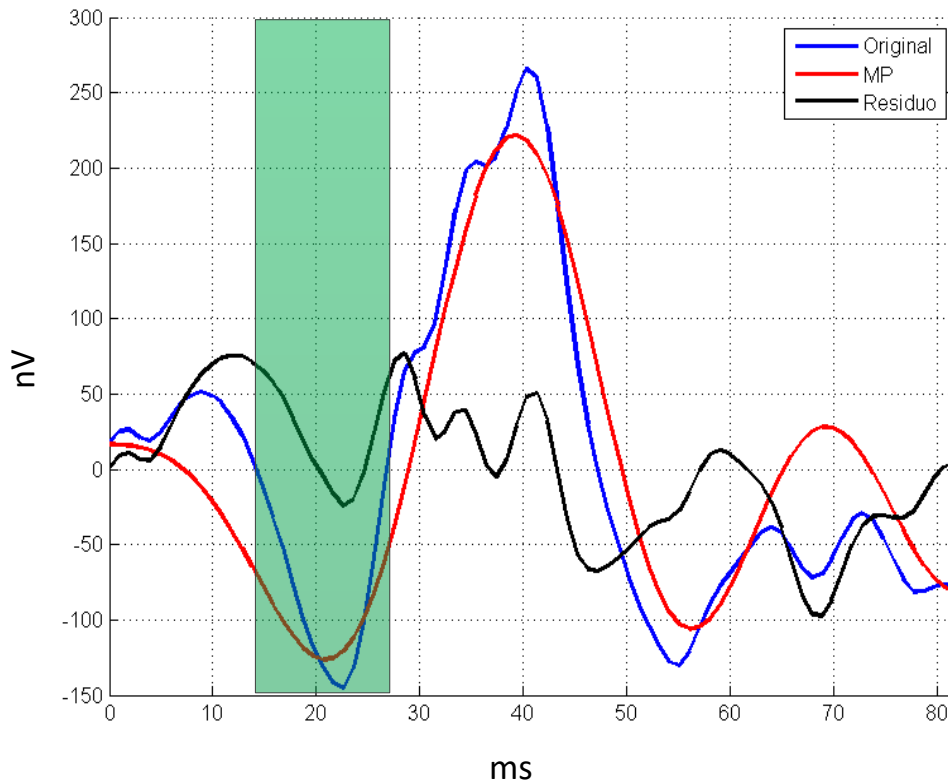


Figura 10.10. Señal mfERG tras aplicar el algoritmo MP.

Región	RMS Señal (nV/deg ²)		RMS ruido (nV/deg ²)	
	C	EM	C	EM
SUM	102,12 ± 28,85	98,31 ± 13,83	27,17 ± 11,18	49,48 ± 23,73
R1	192,20 ± 110,88	204,68 ± 118,00	138,82 ± 56,37	110,85 ± 49,92
R2	139,87 ± 41,44	144,69 ± 42,16	69,31 ± 18,53	78,07 ± 30,72
R3	121,99 ± 38,11	122,40 ± 29,60	38,51 ± 14,42	66,67 ± 23,99
R4	96,34 ± 28,49	86,39 ± 23,86	33,18 ± 13,97	52,63 ± 21,20
R5	87,64 ± 34,57	97,15 ± 27,46	34,43 ± 16,42	53,33 ± 24,96
NI	90,95 ± 44,96	77,55 ± 28,06	33,65 ± 13,40	50,18 ± 24,58
NS	114,89 ± 29,52	117,49 ± 37,92	46,17 ± 17,50	58,22 ± 21,88
TS	116,20 ± 27,72	122,38 ± 45,43	47,35 ± 23,58	57,58 ± 26,68
TI	92,42 ± 36,81	86,07 ± 24,68	37,79 ± 15,24	55,37 ± 24,72
HS	115,53 ± 25,91	121,46 ± 30,97	40,52 ± 19,13	57,93 ± 22,12
HT	103,81 ± 28,77	100,98 ± 19,94	34,25 ± 14,05	52,96 ± 23,12
HI	94,49 ± 37,68	79,43 ± 21,21	28,63 ± 11,54	47,60 ± 21,50
HN	101,68 ± 32,63	97,79 ± 20,38	30,49 ± 12,22	52,33 ± 23,83

Tabla 10.4. Valores de RMS por región.

Región	SNR Señal		AUC _{SNR}
	C	EM	
SUM	4,08 ± 1,11	2,32 ± 0,87	0,8875
R1	1,48 ± 0,75	2,29 ± 2,11	0,6292
R2	2,20 ± 0,98	2,20 ± 1,09	0,5125
R3	3,58 ± 1,35	2,05 ± 0,84	0,8417
R4	3,23 ± 1,20	1,79 ± 0,56	0,8833
R5	3,07 ± 1,43	2,36 ± 1,99	0,7250
NI	2,95 ± 1,70	1,73 ± 0,72	0,7583
NS	2,76 ± 1,07	2,34 ± 1,37	0,6958
TS	3,22 ± 2,48	2,38 ± 1,20	0,6125
TI	2,88 ± 1,90	1,95 ± 1,42	0,7250
HS	3,40 ± 1,58	2,51 ± 1,53	0,7292
HT	3,49 ± 1,55	2,28 ± 1,28	0,7875
HI	3,48 ± 1,21	1,90 ± 0,70	0,9167
HN	3,89 ± 1,98	2,16 ± 0,87	0,8167
Media	-	-	0,7515

Tabla 10.5. Valores de SNR por región y AUC.

En este caso, para el valor de SNR calculado a partir del filtrado MP también se realiza un análisis estadístico, verificando en un primer momento la normalidad para ambas bases de datos, y posteriormente la comprobación de las medias. En la tabla 10.6 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Como se aprecia en la tabla 10.6, todas las regiones presentan un valor de $p < 0,05$ a excepción de los anillos uno y dos y los hemisferios temporal y nasal superior.

Región	SNR-		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM	
SUM	p=0,353	p=0,584	p<0,001
R1	p=0,831	p=0,001	p=0,239
R2	p=0,245	p=0,477	p=0,986
R3	p=0,412	p=0,385	p<0,001
R4	p=0,331	p=0,408	p<0,001
R5	p=0,995	p=0,001	p=0,036
NI	p=0,298	p=0,690	p=0,008
NS	p=0,027	p=0,001	p=0,070
TS	p=0,001	p=0,028	p=0,307
TI	p=0,004	p=0,001	p=0,036
HS	p=0,065	p=0,001	p=0,032
HT	p=0,166	p=0,001	p=0,006
HI	p=0,126	p=0,123	p<0,001
HN	p=0,034	p=0,020	p=0,002

Tabla 10.6. Análisis estadístico de la SNR.

10.5 Contribución por sector.

Como en el resto de capítulos, se calcula el valor AUC promedio de cada región utilizando todos los resultados presentados a lo largo de este capítulo con el objetivo de obtener las mejores regiones tras emplear diferentes técnicas de optimización a través del algoritmo MP. En la figura 10.11 pueden verse los resultados obtenidos.

Se aprecia como el grupo de sectores pertenecientes al anillo cuatro y cinco de la región nasal inferior destacan frente al resto, presentando los mejores resultados en promedio. También cabe resaltar que los peores resultados se obtienen en el anillo uno y dos.

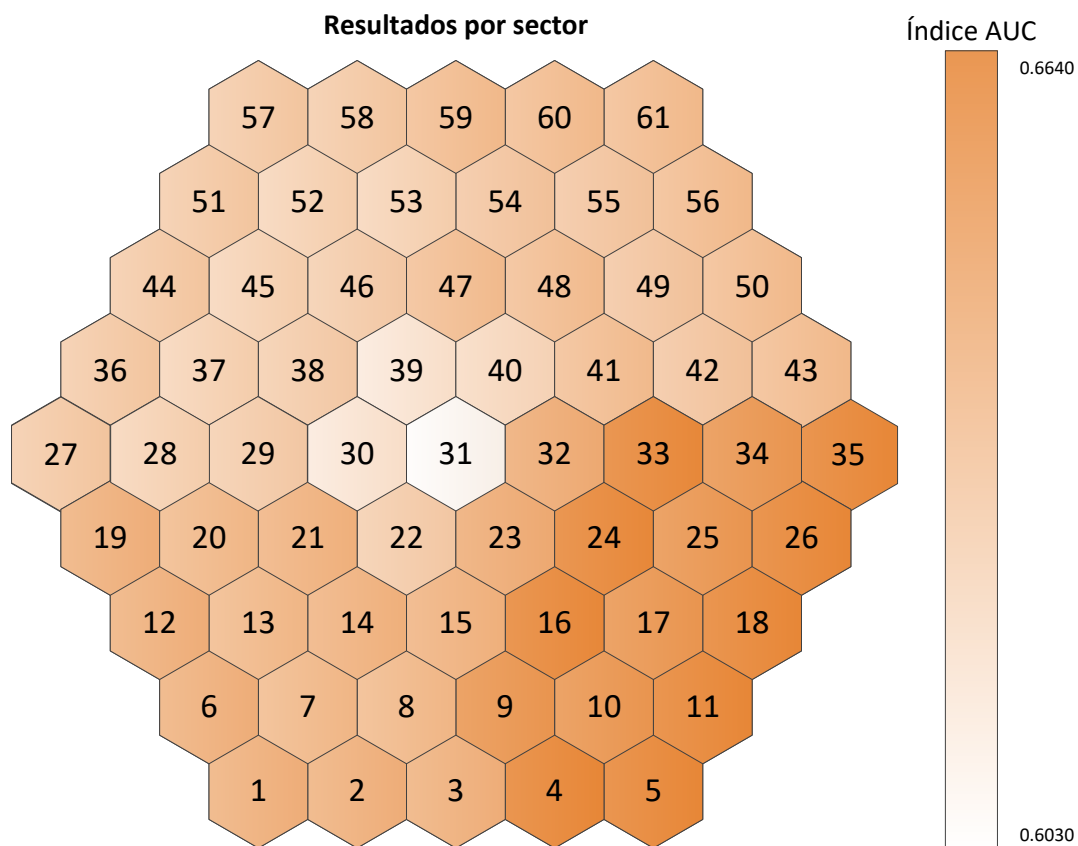


Figura 10.11. Resultados de AUC por sectores.

10.6 Discusión.

Empleando el algoritmo Matching Pursuit, se ha obtenido un nuevo parámetro que cuantifica la energía recuperada tras realizar la descomposición. Haciendo uso de este parámetro se puede mejorar la calidad del diagnóstico, obteniendo valores de AUC que oscilan entre 0,5185 y 0,8083, incrementando el valor medio obtenido por los marcadores típicos mfERG.

Con el mismo número de átomos, se reconstruyen de forma más efectiva las señales pertenecientes a la base de datos de control, en comparación con la base de datos EM.

Se ha utilizado la señal reconstruida por el algoritmo MP para realizar un nuevo cálculo de los parámetros clásicos, no obteniéndose mejoras significativas de AUC, salvo en el caso del parámetro L_{N1} .

Haciendo uso de la señal reconstruida y el residuo generado al finalizar el algoritmo, se ha calculado de nuevo el parámetro SNR obtenido en el capítulo anterior, obteniendo en este caso valores de AUC en el rango comprendido entre 0,5125 y 0,9167. La mejor ventana temporal obtenida se encuentra cercana al punto característico N1 con un rango de [14,75 ms – 27,53 ms].

Realizando un análisis en promedio de los diferentes valores obtenidos tras aplicar una técnica de procesado MP, se observa que la región nasal inferior más exterior, definida por los anillos cuatro y cinco, presenta los mejores resultados a la hora de realizar un diagnóstico.

10.7 Conclusión.

En este capítulo se han definido diferentes técnicas basadas en el algoritmo Matching Pursuit que permiten mejorar la calidad del diagnóstico.

Se ha presentado un nuevo parámetro definido como la energía de la señal reconstruida, que permite diferenciar de forma más eficiente las bases de datos de control y EM.

Se ha calculado el parámetro SNR a partir de la catalogación de las diferentes componentes obtenidas mediante la técnica MP.

Por último, se ha obtenido una nueva región definida por un grupo de sectores que presenta los mejores indicadores de AUC tras aplicar una técnica MP.

Capítulo 11

Descomposición Empírica en Modos de registros
mfERG.

11 Descomposición Empírica en Modos de registros mfERG.

11.1 Introducción.

En este capítulo se presenta un nuevo parámetro de diagnóstico, obtenido gracias a la descomposición de los registros mfERG en diferentes IMFs mediante el empleo de la técnica de descomposición empírica en modos (EMD).

Aplicando la misma descomposición, también es posible realizar un filtrado de la señal mfERG original, con el objetivo de mejorar el valor de AUC obtenido a través del cálculo de los marcadores típicos.

Al realizar la descomposición de un registro en diferentes componentes, se permitirá utilizar de nuevo el parámetro SNR introducido en un capítulo anterior, de manera que se puedan evaluar sus propiedades diagnósticas.

11.2 Descomposición de un registro mfERG mediante EMD.

Antes de presentar los diferentes métodos propuestos para la técnica EMD, se realiza la descomposición de un registro mfERG, en concreto se ha elegido la región definida como el promedio de todos los sectores. Con este apartado se pretende mostrar como la técnica EMD es capaz de descomponer una señal $x(n)$ dada en componentes con características diferentes.

En el ejemplo propuesto, la señal tiene una longitud de $N = 84$ muestras, y se han seleccionado las cuatro primeras IMFs. En la figura 11.1 se muestran estas cuatro primeras componentes elegidas al aplicar el algoritmo de descomposición, mientras que en la figura 11.2 se muestra la forma que tendría la señal reconstruida al emplear un número diferente de IMFs.

Como se puede apreciar en la figura 11.1, cada una de las componentes presentan diferentes características tiempo-frecuencia que aportan información en mayor o menor medida al registro mfERG.

En la figura 11.2 se muestra la señal reconstruida utilizando un número diferente de IMFs. En primer lugar se comienza utilizando únicamente la primera de ellas y progresivamente se van incorporando nuevas, hasta llegar a utilizar las cuatro primeras.

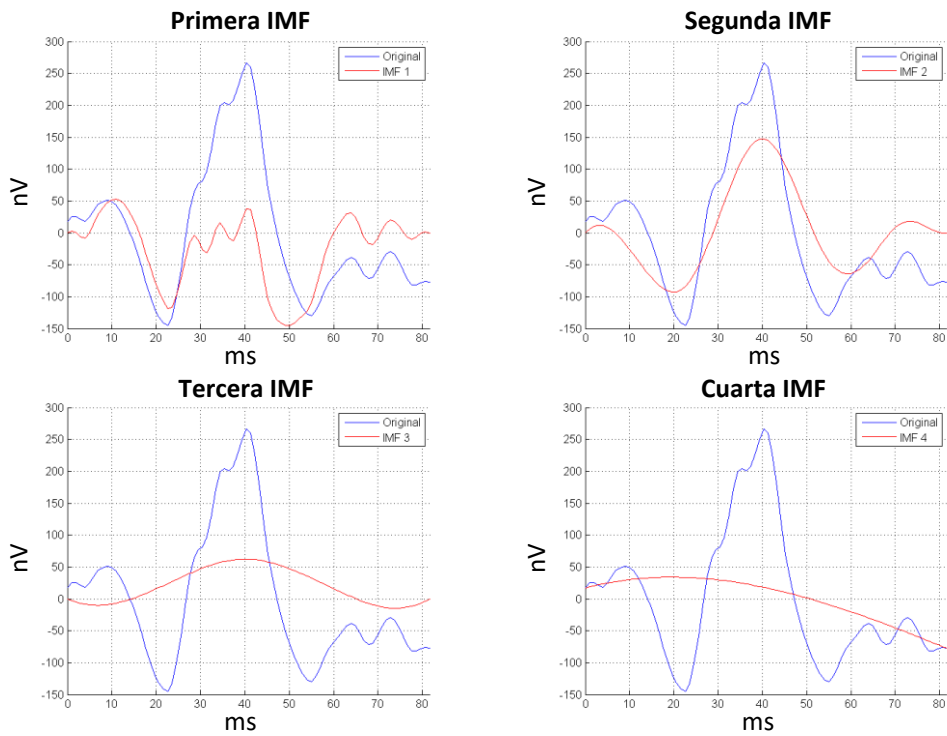


Figura 11.1. Ejemplo de descomposición EMD de un registro mfERG.

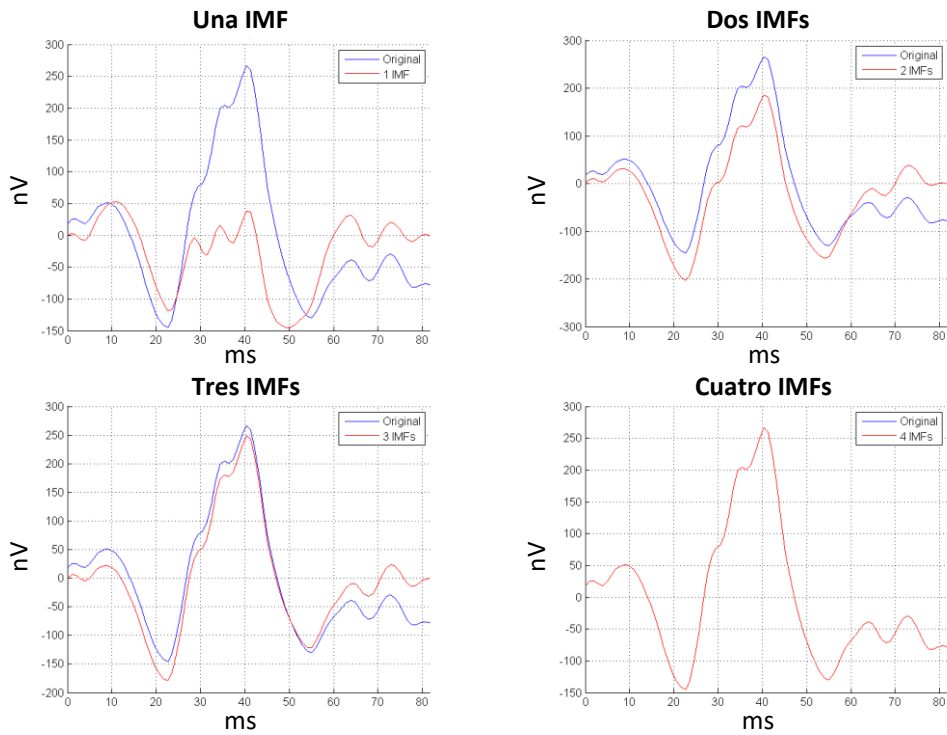


Figura 11.2. Ejemplo de reconstrucción EMD de un registro mfERG.

11.3 Filtrado EMD. Agrupación de IMFs.

11.3.1 Método.

Como se introdujo en los capítulos posteriores, es posible realizar la descomposición en funciones de modo intrínseco (IMFs) de una señal mediante el método EMD. Por tanto, se puede expresar una señal $x(n)$ a través de las diferentes IMFs de la siguiente manera:

$$x(n) = \sum_{i=1}^N IMF_i(n) + r_N(n)$$

El presente método propone combinar las diferentes IMFs para generar todas las posibles señales filtradas posibles, al igual que con un banco de filtros, y seleccionar aquella señal que satisfaga la condición bajo estudio seleccionada. En la figura 11.3 se muestra de forma esquemática el planteamiento enunciado.

Antes de realizar la descomposición, se calculan unas señales patrón que sirven de referencia para realizar la operación de correlación durante la etapa de filtrado. Para cada una de las regiones presentadas (Suma, anillos, cuadrantes y hemisferios), se calculan dos plantillas patrón, empleando únicamente la base de datos de control; una para el ojo derecho y otra para el ojo izquierdo (figura 11.4).

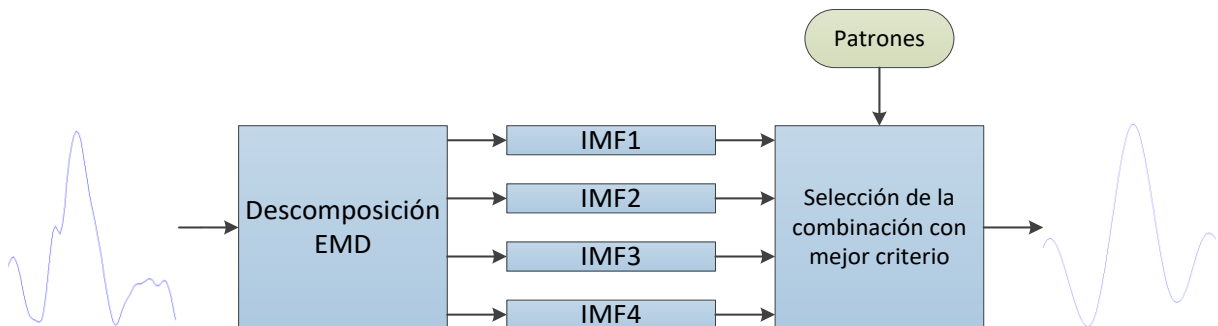


Figura 11.3. Agrupación de componentes.

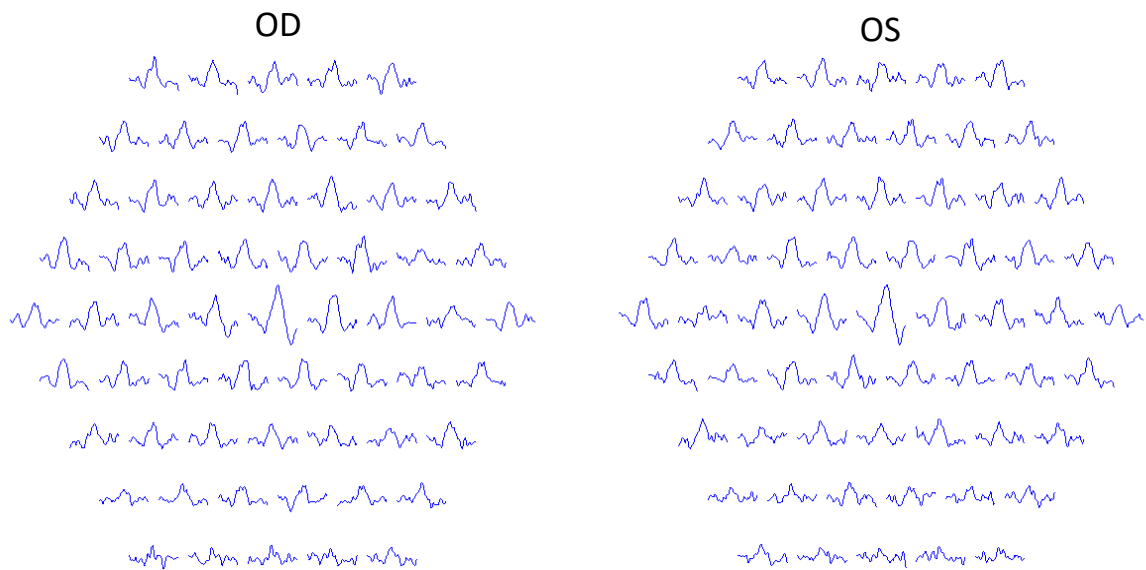


Figura 11.4. Plantillas patrón generadas para cada ojo.

Para seleccionar qué combinación de IMFs es la óptima, se opta por emplear diferentes criterios de selección, para posteriormente analizar sus resultados:

- La combinación con el mayor valor de AP1.
- La combinación con el mayor valor de AN1.
- La combinación con el mayor índice de correlación con el patrón.

Posteriormente se calculará el valor de AUC empleando los marcadores típicos mfERG y además se empleará el valor de correlación como nuevo parámetro de diagnóstico.

En la figura 11.5 pueden observarse distintos ejemplos resultantes de la combinación de varias IMFs en comparación con la señal original. Se puede apreciar como para este ejemplo concreto, la combinación de la IMF2 y la IMF3 da como resultado una señal filtrada sin distorsión.

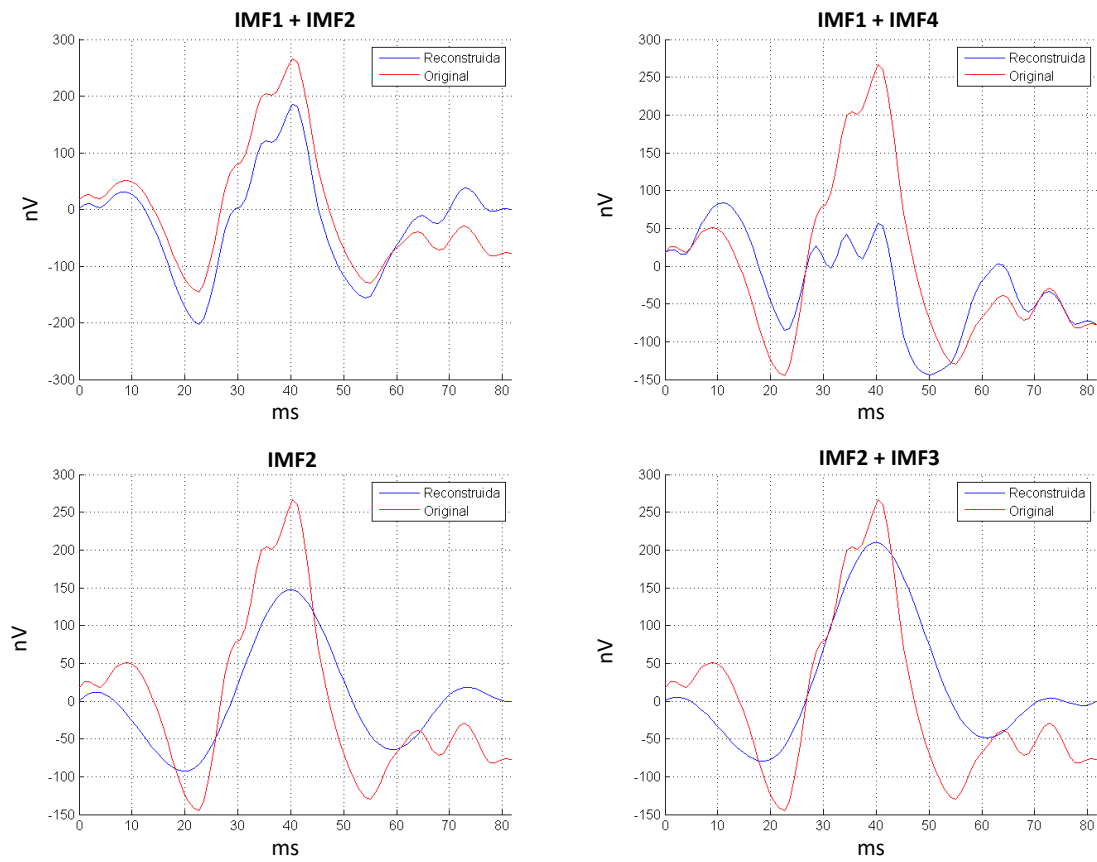


Figura 11.5. Ejemplos de agrupación de distintas IMFs.

11.3.2 Resultados.

En primer lugar, puesto que se va a utilizar la correlación con las señales obtenidas de la plantilla como nuevo criterio diagnóstico, en la tabla 11.1 se presentan los valores de correlación obtenidos para ambas bases de datos, junto con el valor de AUC.

Región	Corr Señal		AUC _{Corr}
	C	EM	
SUM	0,97 ± 0,02	0,92 ± 0,04	0,9292
R1	0,94 ± 0,03	0,78 ± 0,23	0,8833
R2	0,96 ± 0,03	0,89 ± 0,08	0,8583
R3	0,95 ± 0,03	0,89 ± 0,06	0,8667
R4	0,94 ± 0,04	0,86 ± 0,07	0,8667
R5	0,94 ± 0,04	0,84 ± 0,11	0,8875
NI	0,92 ± 0,05	0,84 ± 0,10	0,7750
NS	0,95 ± 0,03	0,89 ± 0,05	0,8792
TS	0,95 ± 0,03	0,87 ± 0,07	0,8458
TI	0,91 ± 0,05	0,84 ± 0,13	0,7792
HS	0,96 ± 0,02	0,90 ± 0,05	0,8958
HT	0,96 ± 0,03	0,90 ± 0,04	0,8958
HI	0,95 ± 0,03	0,87 ± 0,09	0,8667
HN	0,96 ± 0,02	0,91 ± 0,05	0,8625
Media	-	-	0,8637

Tabla 11.1. Valores de correlación por región y AUC obtenida sin filtrar.

Como se puede observar en la tabla 11.1, el valor de AUC obtenido tras aplicar la correlación a los datos sin filtrar, mejora a los obtenidos mediante los marcadores clásicos, destacando en especial el valor obtenido para el promedio de todos los registros o región SUM (AUC=0,9292).

Al igual que en los casos de capítulos anteriores, para este nuevo parámetro obtenido, se realiza un análisis estadístico. En primer lugar se procede con la verificación de la normalidad para ambas bases de datos, y posteriormente, se realiza la comprobación de las medias. En la tabla 11.2 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Región	Correlación-		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM	
SUM	p=0,006	p=0,036	p<0,001
R1	p=0,422	p=0,001	p<0,001
R2	p=0,101	p=0,001	p<0,001
R3	p=0,057	p=0,133	p<0,001
R4	p=0,102	p=0,034	p<0,001
R5	p=0,054	p=0,002	p<0,001
NI	p=0,194	p=0,018	p=0,014
NS	p=0,261	p=0,155	p<0,001
TS	p=0,418	p=0,241	p<0,001
TI	p=0,022	p=0,001	p<0,001
HS	p=0,198	p=0,191	p<0,001
HT	p=0,005	p=0,652	p<0,001
HI	p=0,004	p=0,001	p<0,001
HN	p=0,080	p=0,040	p<0,001

Tabla 11.2. Análisis estadístico de la SNR.

Como se aprecia en la tabla 11.2, todas las regiones presentan significancia estadística con un valor de p inferior a 0,001 en la mayoría de los casos.

Una vez calculado el valor de AUC de los datos sin filtrar para el nuevo parámetro, se procede a aplicar el filtrado EMD aplicando los diferentes criterios de selección. Para cada uno de ellos se presentan los resultados de AUC obtenidos en las tablas 11.3, 11.4 y 11.5 junto con las figuras 11.6, 11.7 y 11.8 que comparan los valores sin filtrar con los obtenidos para cada una de las tablas respectivamente.

Región	AUC_{AP1}	AUC_{AN1}	AUC_{LP1}	AUC_{LN1}	AUC_{Corr}
SUM	0,5500	0,5042	0,6229	0,5542	0,9292
R1	0,5917	0,5292	0,5771	0,5333	0,8917
R2	0,5917	0,6333	0,6979	0,5271	0,8625
R3	0,6417	0,6333	0,5854	0,5375	0,8667
R4	0,5125	0,5583	0,5438	0,5167	0,8667
R5	0,5708	0,5542	0,6896	0,5875	0,8875
NI	0,5875	0,5875	0,6563	0,5875	0,7750
NS	0,5500	0,5208	0,5958	0,5271	0,8792
TS	0,5292	0,5083	0,5813	0,6375	0,8458
TI	0,5167	0,5333	0,6417	0,5063	0,7792
HS	0,5667	0,5042	0,6063	0,5313	0,8958
HT	0,5250	0,5292	0,6354	0,5979	0,8958
HI	0,5583	0,5292	0,6792	0,6000	0,7875
HN	0,5917	0,5667	0,5333	0,5042	0,8792
Media	0,5631	0,5494	0,6176	0,5534	0,8601

Tabla 11.3. Resultados obtenidos al utilizar como criterio de selección A_{p1} .

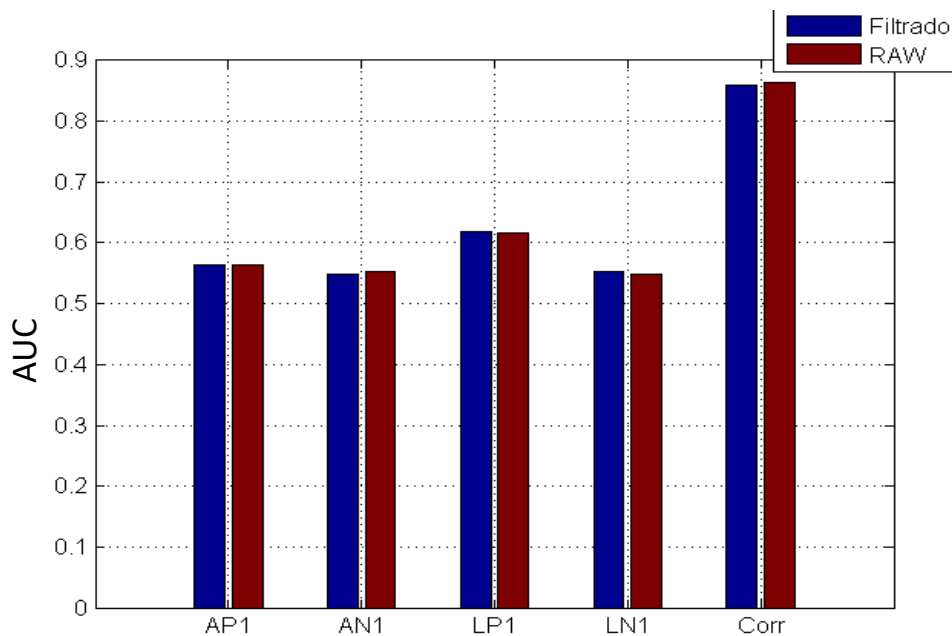


Figura 11.6. Comparación con los valores sin filtrar al usar como criterio A_{p1} .

Región	AUC_{AP1}	AUC_{AN1}	AUC_{LP1}	AUC_{LN1}	AUC_{Corr}
SUM	0,5500	0,5042	0,6229	0,5542	0,9292
R1	0,5250	0,5750	0,5188	0,5708	0,7417
R2	0,6583	0,6333	0,6833	0,5271	0,7833
R3	0,6375	0,6458	0,5375	0,5708	0,8792
R4	0,5125	0,5542	0,5563	0,5833	0,9042
R5	0,5750	0,5542	0,7063	0,6250	0,8208
NI	0,5667	0,5875	0,6479	0,5688	0,7833
NS	0,5500	0,5208	0,5958	0,5271	0,8792
TS	0,5042	0,5083	0,5729	0,6354	0,8458
TI	0,5125	0,5375	0,6813	0,5292	0,7792
HS	0,5667	0,5042	0,6063	0,5313	0,8958
HT	0,5000	0,5292	0,6208	0,5604	0,9167
HI	0,5542	0,5292	0,6625	0,5604	0,7917
HN	0,5917	0,5667	0,5333	0,5000	0,9000
Media	0,5574	0,5536	0,6104	0,5603	0,8464

Tabla 11.4. Resultados obtenidos al utilizar como criterio de selección A_{N1} .

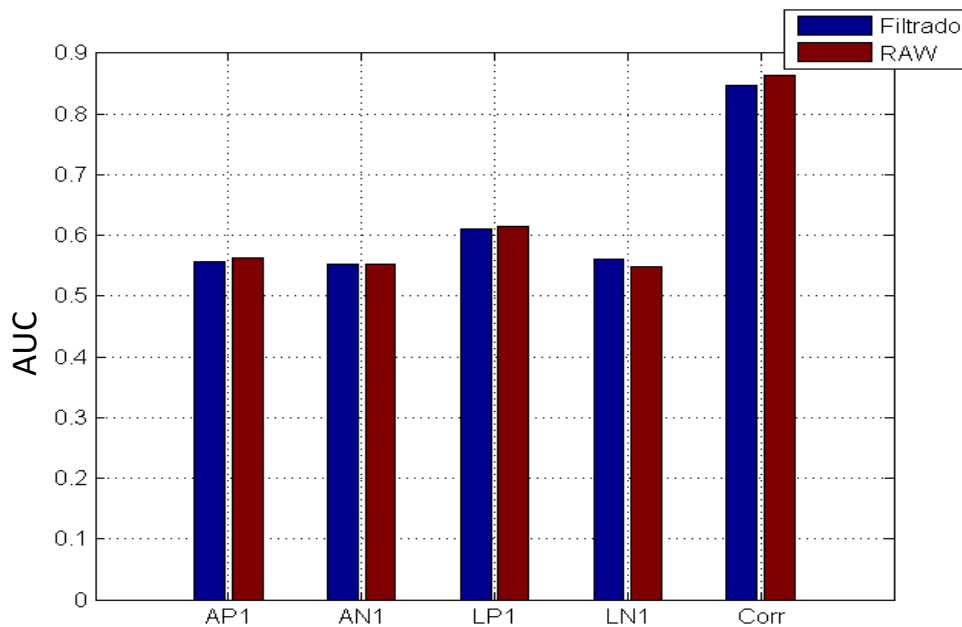


Figura 11.7. Comparación con los valores sin filtrar al usar como criterio A_{N1} .

Región	AUC_{AP1}	AUC_{AN1}	AUC_{LP1}	AUC_{LN1}	AUC_{Corr}
SUM	0,5458	0,5083	0,6229	0,5667	0,9417
R1	0,6958	0,5792	0,6417	0,5521	0,8625
R2	0,5000	0,5292	0,6938	0,6333	0,8292
R3	0,5750	0,5875	0,5188	0,6125	0,8667
R4	0,5875	0,5042	0,6167	0,5583	0,8750
R5	0,5333	0,5250	0,6625	0,5333	0,8958
NI	0,5875	0,5750	0,5729	0,5854	0,8417
NS	0,5250	0,5500	0,5125	0,5583	0,9000
TS	0,5042	0,5250	0,5604	0,6208	0,8458
TI	0,5042	0,5125	0,6146	0,5333	0,7667
HS	0,5667	0,5042	0,6063	0,5313	0,8958
HT	0,5250	0,5292	0,6354	0,5979	0,8958
HI	0,5542	0,5500	0,6938	0,5688	0,8958
HN	0,5625	0,5250	0,5208	0,5104	0,9042
Media	0,5548	0,5360	0,6052	0,5687	0,8726

Tabla 11.5. Resultados obtenidos al utilizar como criterio la correlación.

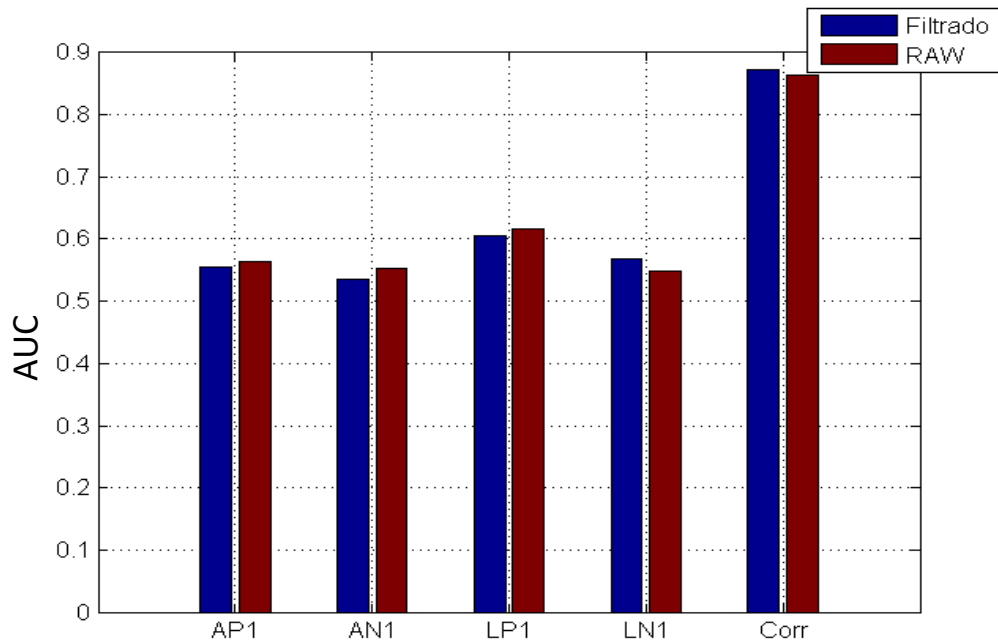


Figura 11.8. Comparación con los valores sin filtrar al usar la correlación.

Como se aprecia en los resultados anteriormente presentados, al aplicar la técnica de filtrado EMD no se aprecia una mejora significativa en el análisis de los marcadores típicos. Solamente se aprecia una leve mejora en el valor de AUC medio, obtenido si se utiliza como parámetro de análisis la correlación.

11.4 Catalogación de IMFs.

11.4.1 Método.

Una vez realizada la descomposición EMD, se propone catalogar las IMFs en dos grupos, un grupo de señal y otro de ruido. Para ello, en primer lugar se calcula el valor de correlación de todas las IMFs resultantes de la descomposición EMD y se obtiene el valor promedio de todas ellas; aquellas componentes que superen o igualen dicho valor, serán catalogadas como señal y el resto serán consideradas ruido (figura 11.9).

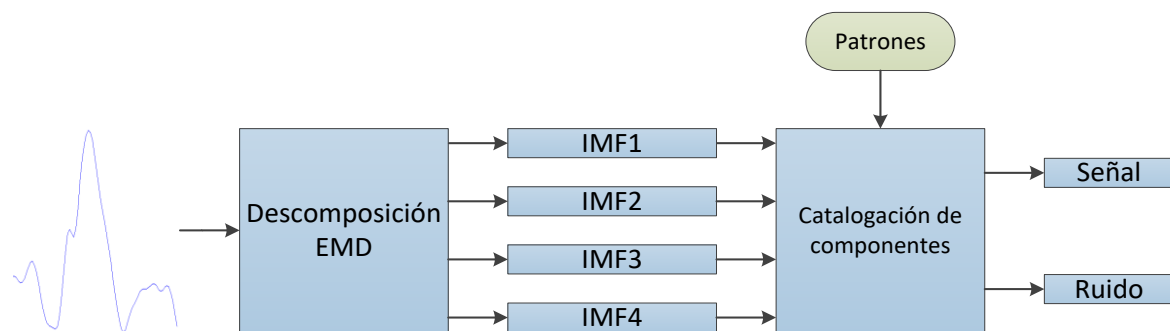


Figura 11.9. Catalogación de componentes.

Tras realizar esta separación, se podrá realizar el análisis de los marcadores típicos del grupo de señal, así como realizar el estudio del valor de SNR introducido en los capítulos previos.

En la figura 11.10 se muestra un ejemplo de separación entre componentes de señal y ruido para un registro mfERG dado.

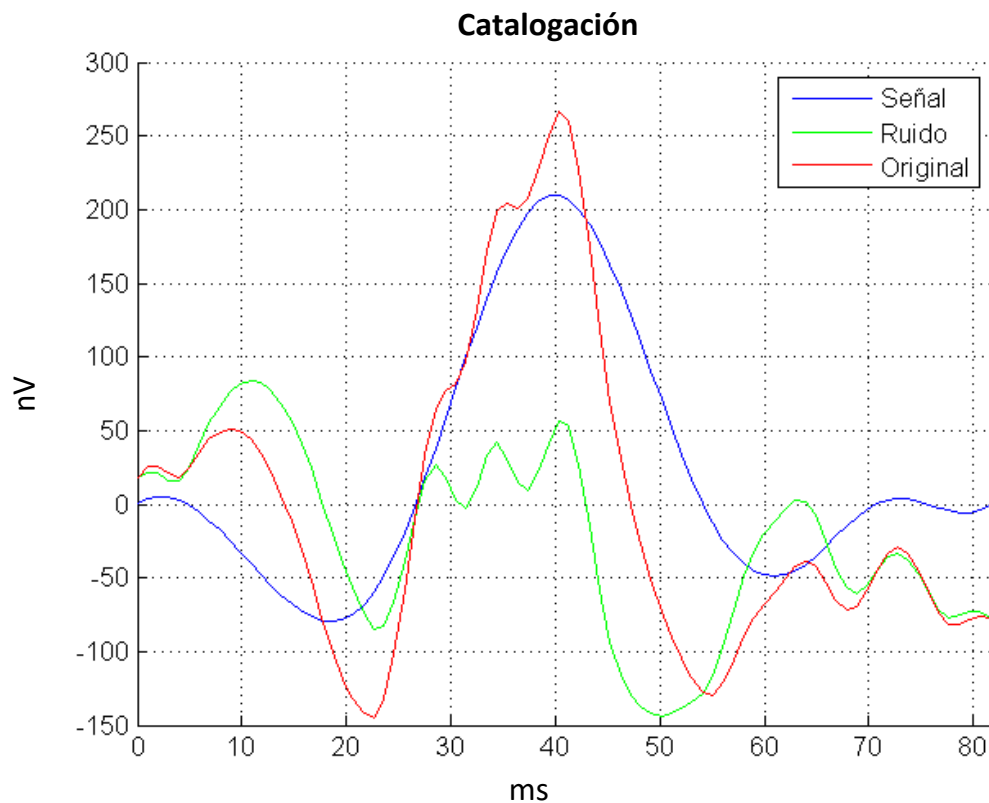


Figura 11.10. Ejemplo de catalogación de IMFs en función de la correlación.

11.4.2 Resultados.

A continuación, se realiza la catalogación de las IMFs en grupos de señal y ruido para poder realizar el cálculo del valor SNR presentado en los apartados anteriores.

En primer lugar se realiza el cálculo de la AUC para los diferentes valores de ventana posibles, obteniendo la gráfica de la figura 11.11.

Se observa que el mejor resultado se corresponde con la región comprendida entre las muestras [18 – 28], lo que equivale a la ventana temporal [16, 71 ms – 26, 55 ms] con un valor de AUC medio de 0,6723.

En la figura 11.12 se muestra el intervalo donde la SNR maximiza el valor de AUC junto con las componentes de señal y ruido de un registro mfERG dado, mientras que en la tabla 11.6 se presentan los valores de AUC obtenidos para la ventana de cálculo óptima.

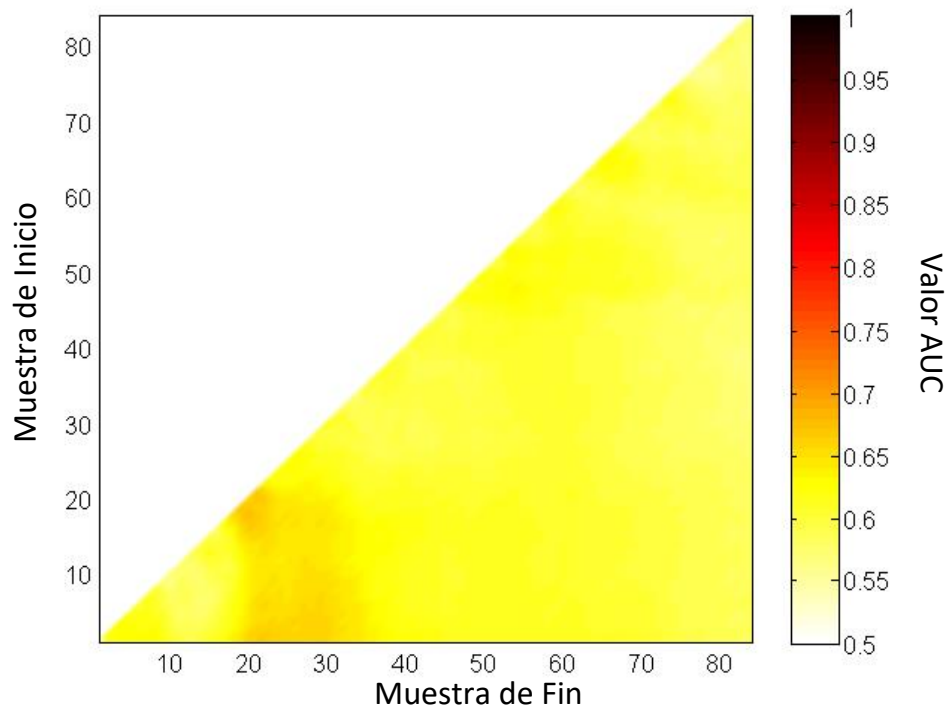


Figura 11.11. Valor de AUC en función de la posición de la ventana.

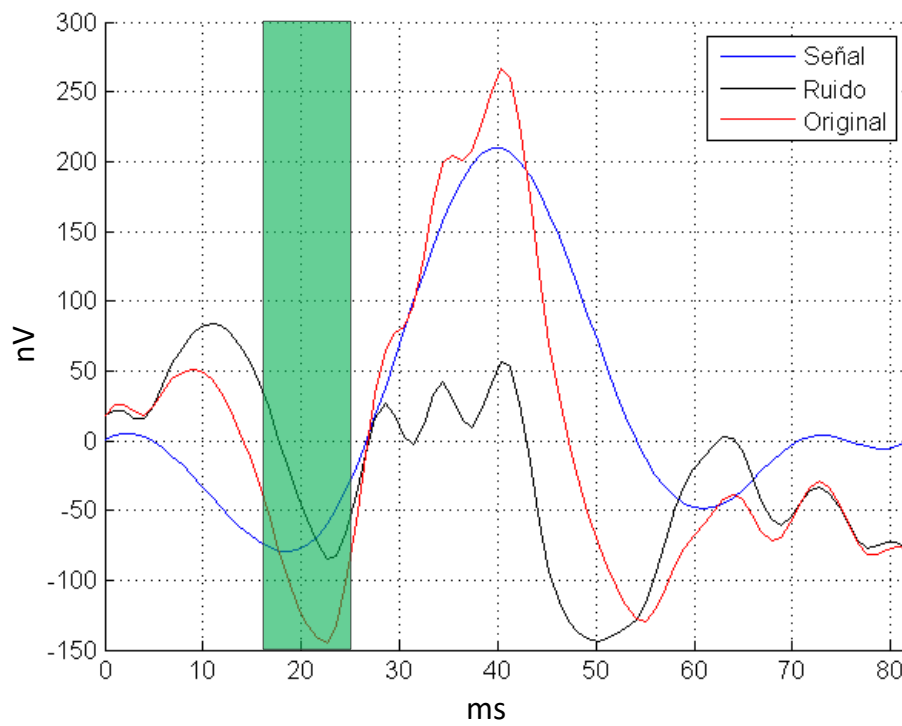


Figura 11.12. Ventana óptima de cálculo SNR tras catalogación IMFs.

Región	SNR Señal		AUC _{SNR}
	C	EM	
SUM	9,06 ± 9,33	5,79 ± 8,08	0,7417
R1	1,98 ± 1,57	1,81 ± 1,01	0,5625
R2	5,51 ± 5,45	3,53 ± 4,33	0,6458
R3	4,31 ± 2,25	2,65 ± 2,57	0,6333
R4	3,22 ± 3,67	4,43 ± 5,16	0,6375
R5	4,03 ± 3,70	8,11 ± 13,28	0,5833
NI	9,34 ± 14,52	3,70 ± 4,20	0,6333
NS	7,06 ± 7,90	6,15 ± 8,52	0,6208
TS	4,25 ± 2,69	3,36 ± 2,42	0,7167
TI	5,06 ± 5,70	2,44 ± 2,19	0,7375
HS	16,02 ± 13,90	3,88 ± 3,81	0,8583
HT	7,31 ± 8,01	9,90 ± 23,04	0,7500
HI	6,46 ± 4,04	6,36 ± 10,78	0,7083
HN	9,99 ± 13,75	5,43 ± 8,67	0,5833
Media	-	-	0,6723

Tabla 11.6. Valores de SNR por región y AUC obtenida sin filtrar.

En este caso, para el valor de SNR calculado a partir de la descomposición EMD también se realiza un análisis estadístico. En la tabla 11.7 se muestran los resultados del estudio estadístico realizado.

Región	SNR		
	Shapiro-Wilk		t-Student/Welch U Mann-Whitney
	C	EM	
SUM	p=0,005	p=0,001	P=0,158
R1	p=0,010	p=0,064	p=0,744
R2	p=0,002	p=0,001	p=0,136
R3	p=0,062	p=0,002	p=0,026
R4	p=0,001	p=0,001	p=0,255
R5	p=0,009	p=0,001	p=0,833
NI	p=0,001	p=0,001	p=0,224
NS	p=0,003	p=0,001	p=0,632
TS	p=0,113	p=0,004	p=0,209
TI	p=0,001	p=0,001	p=0,091
HS	p=0,063	p=0,001	p<0,001
HT	p=0,003	p=0,001	p=0,289
HI	p=0,338	p=0,001	p=0,125
HN	p=0,001	p=0,001	p=0,195

Tabla 11.7. Análisis estadístico de la SNR.

Como se aprecia en la tabla 11.7, la región para la que se obtiene una notable significancia estadística es el hemisferio superior, seguido del anillo tres ($p < 0,05$).

11.5 Contribución por sector.

Por último, se calcula el valor de AUC promedio de cada región utilizando todos los resultados obtenidos a lo largo de este capítulo con el objetivo de obtener los mejores sectores tras emplear las diferentes técnicas propuestas para la técnica EMD (figura 11.13).

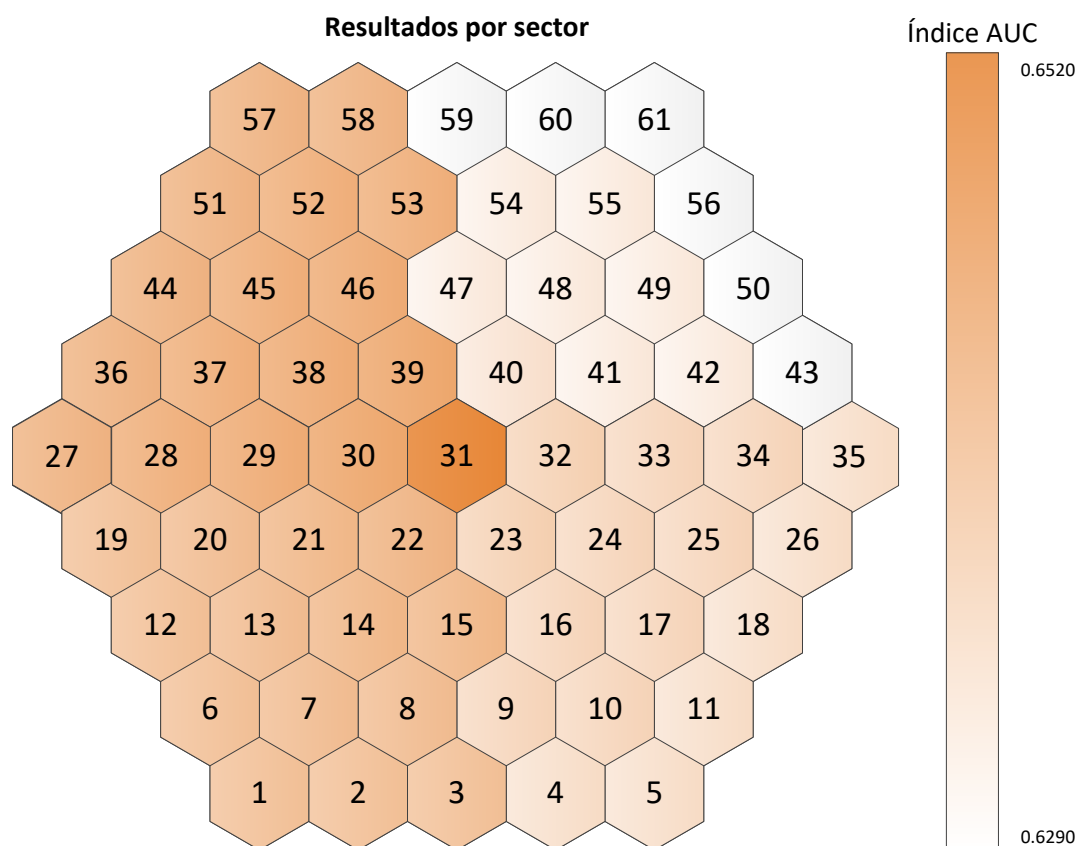


Figura 11.13. Resultados de AUC por sectores.

Como se puede apreciar en la figura, destaca la región del anillo uno, formada por el sector 31 y la región temporal superior próxima a este sector.

11.6 Discusión.

En primer lugar, empleando como parámetro de discriminación la correlación con las señales patrón de la base de datos de control, se obtienen valores de AUC muy elevados, que oscilan entre 0,9292 y 0,7750 con un valor medio de 0,8637.

Al aplicar la técnica EMD para agrupar las componentes que presenten una mayor correlación con las señales patrón, se obtiene una mejora en el valor de AUC obtenido mediante la correlación, consiguiendo valores de AUC situados entre 0,9417 y 0,7667.

Para aprovechar todas las posibilidades que ofrece la descomposición de una señal en diferentes IMFs, se han catalogado los diferentes modos en grupos de señal y ruido para calcular la relación señal/ruido (SNR) y con ella calcular la AUC. Se ha obtenido que la ventana óptima para el cálculo de este parámetro se sitúa en el intervalo temporal [16,71 ms – 26,55 ms]

coincidiendo con el intervalo de acción del potencial N1. Para este parámetro se han obtenido unos valores de AUC que oscilan entre 0,8583 y 0,5325.

Realizando un análisis global de todos los resultados obtenidos aplicando la técnica EMD, se observa como los mejores resultados de forma general se han obtenido en la zona central formada por sector 31 (anillo uno) y los sectores más próximos al mismo de la región temporal superior.

11.7 Conclusiones.

En este capítulo se han definido diferentes técnicas basadas en la descomposición empírica en modos que permiten mejorar la calidad del diagnóstico.

Se ha presentado un nuevo marcador de EM, basado en la correlación de las diferentes regiones con unas señales patrón obtenidas a partir de los registros de los sujetos de control.

Se ha introducido una nueva técnica de filtrado basada en la descomposición empírica en modos, que permite realizar un análisis más detallado de las características de las señales a través de las diferentes IMFs.

Para finalizar el capítulo, se ha realizado el cálculo del parámetro SNR a partir de la catalogación de las diferentes IMFs en señal o ruido y se han identificado aquellos sectores con una mayor contribucion.

Capítulo 12

Análisis topográfico mfERG.

12 Análisis topográfico mfERG.

12.1 Introducción.

En este capítulo se presenta un estudio realizado para los marcadores típicos mfERG, en el cual, en vez de utilizar las regiones clásicas empleadas en los capítulos previos, se pretende seleccionar un número de sectores variable, agruparlos y analizar su contribución al diagnóstico.

Mediante esta técnica se pretende verificar si existe una región, en la que empleando los registros mfERG sin filtrar, se consiga realizar un diagnóstico más eficiente.

12.2 Análisis topográfico.

12.2.1 Método.

En todos los diagramas de sectores previamente mostrados en este documento, se mostraba la numeración de los sectores desde el punto de vista del ojo derecho, con el objetivo de facilitar la representación de los resultados.

Hay que tener en cuenta que desde el punto de vista de la retina, el sistema de estimulación utilizado no invierte la numeración de los sectores, por lo que si se desea realizar un análisis de las diferentes regiones de la retina independientemente del ojo estimulado habrá que tener en cuenta este hecho, tal y como se muestra en la figura 12.1.

En los resultados mostrados a lo largo del presente capítulo, se hará uso únicamente de la numeración del ojo derecho para representar las diferentes regiones, ya que es fácilmente deducible la región equivalente desde el punto de vista del ojo izquierdo.

Se pretende realizar un análisis de todos los sectores realizando agrupaciones de tamaño N , en las que se calcula el valor de los marcadores típicos y la AUC obtenida para cada uno de ellos.

La única limitación a la hora de formar un grupo de N sectores, es que todos ellos deben lindar al menos con dos sectores del grupo, siempre que se trabaje con una agrupación de sectores superior a dos, de manera que no puedan encontrarse sectores aislados en la combinación. En la figura 12.2 se muestra un ejemplo de agrupaciones coherentes e incoherentes para un valor de N igual a siete.

Para el estudio planteado, se comenzarán a tomar en consideración aquellas agrupaciones de 5 o más sectores, para no seleccionar grupos con muy pocos sectores cuyos resultados puedan ser marginales.

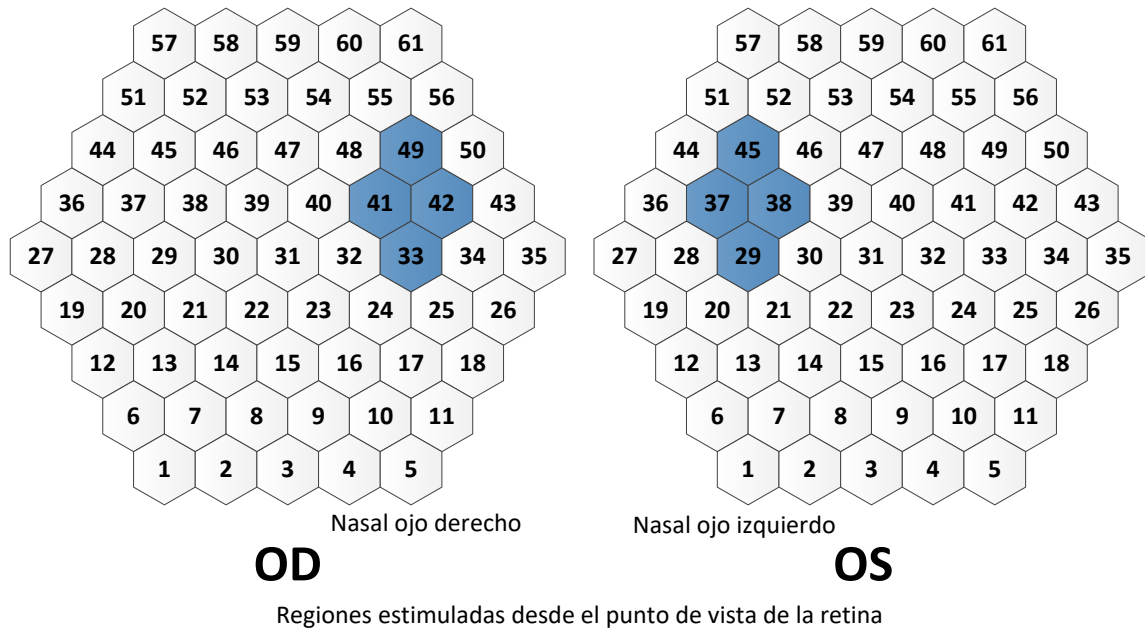


Figura 12.1. Ejemplo de numeración OD/OS para una región.

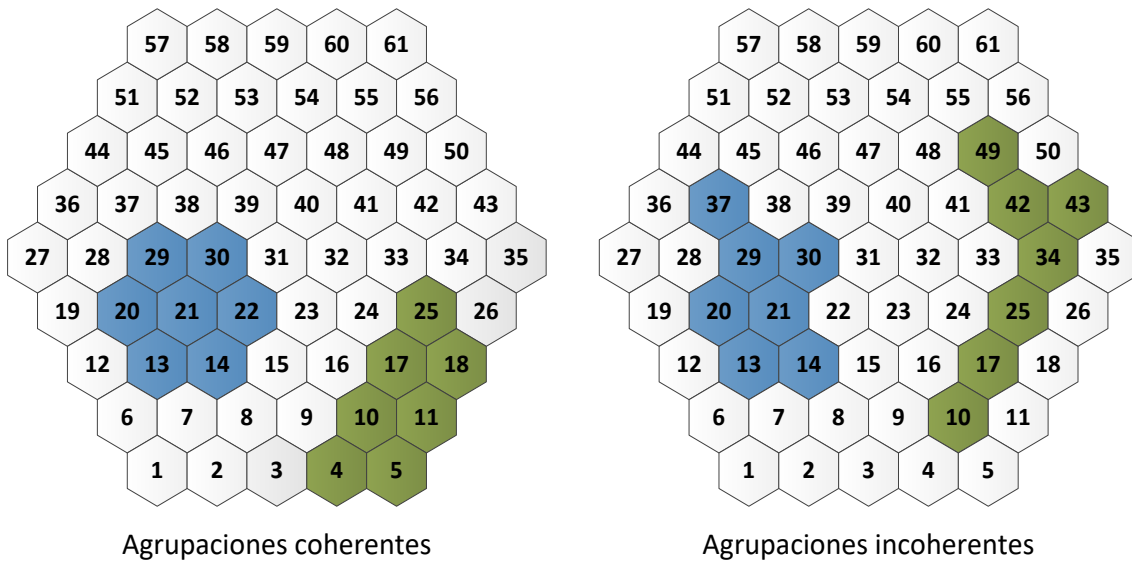


Figura 12.2. Ejemplo de agrupaciones coherentes e incoherentes (N=7).

12.2.2 Proceso de búsqueda de agrupaciones.

El algoritmo implementado realiza la búsqueda de todas las posibles agrupaciones coherentes de N sectores del mapa topográfico de la retina. En la figura 12.3 se muestra el grafo implementado en la que se pueden ver los posibles vecinos seleccionables para cada uno de los sectores.

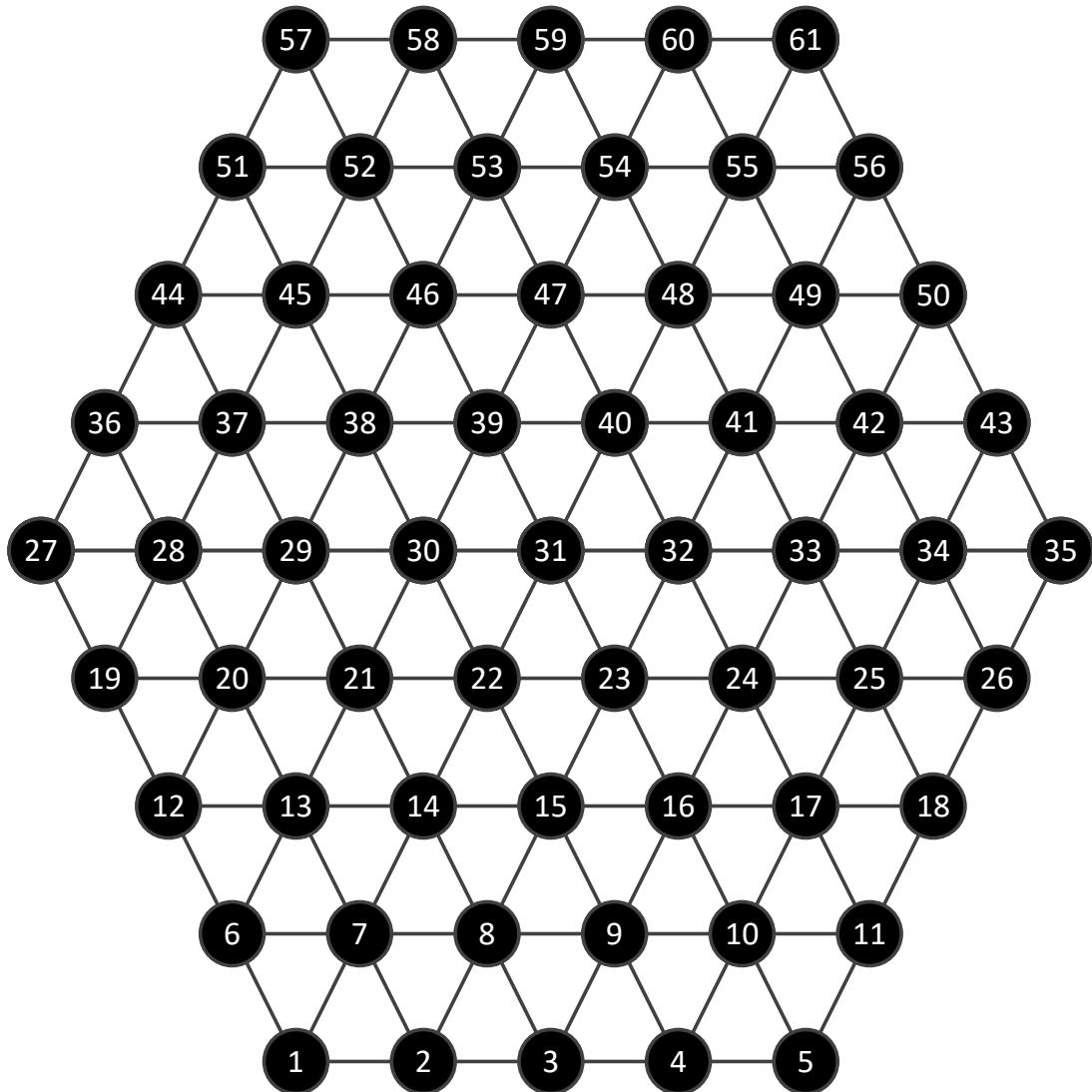


Figura 12.3. Grafo de selección de vecinos.

Definido el grafo sobre el que realizar la búsqueda, para cada uno de los sectores, se ejecuta un algoritmo recursivo para el cálculo de las combinaciones posibles. En la figura 12.4 se muestra un ejemplo del proceso de cálculo seguido para una región iniciada en el sector 30 para una agrupación de $N = 5$.

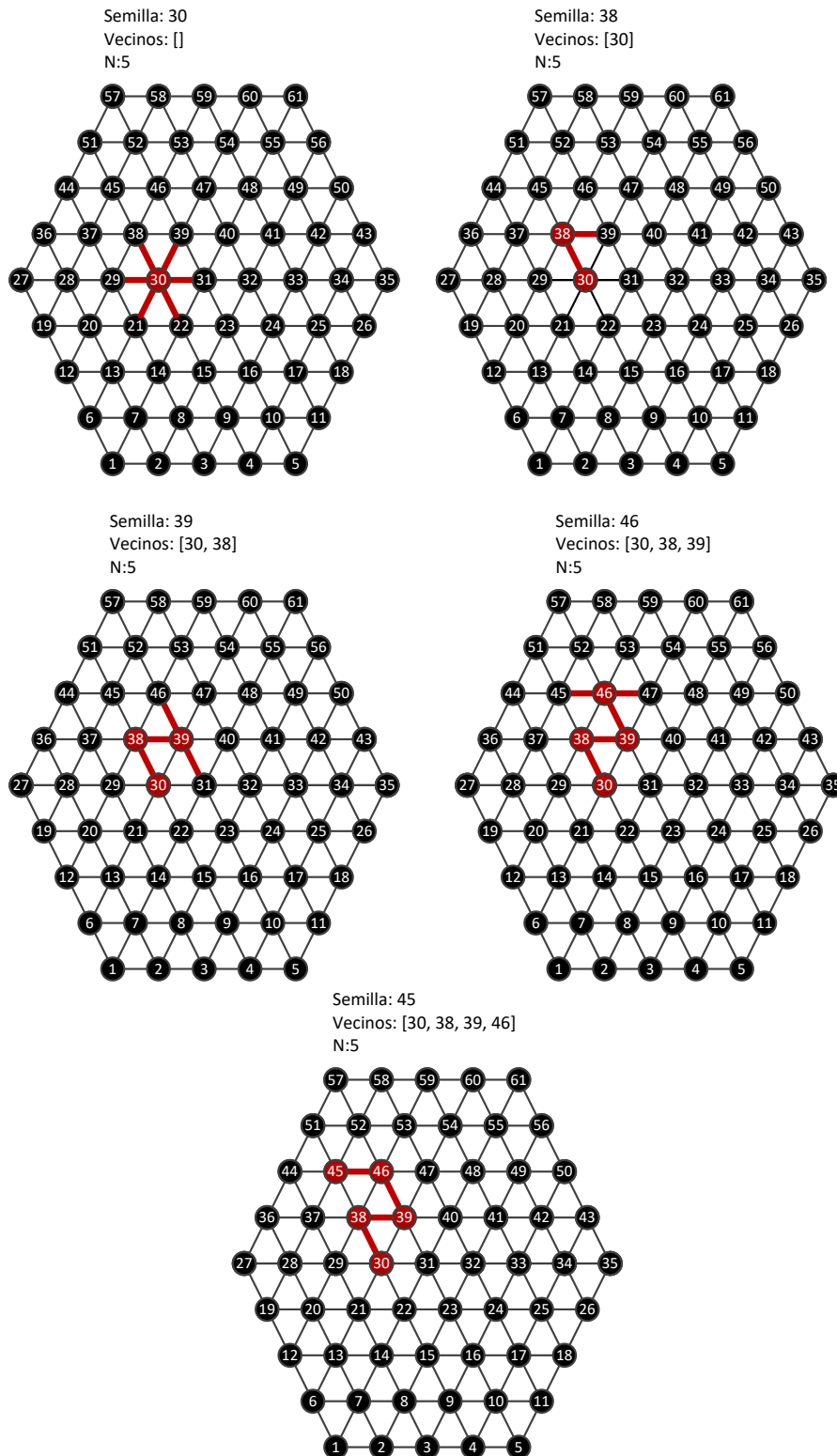


Figura 12.4. Ejemplo del proceso iterativo de cálculo de regiones.

Una vez seleccionado el grupo, se realiza el promediado de los registros de los sectores del grupo para obtener la señal equivalente de la región, tanto en la base de datos de control como en la base de datos EM.

Para cada una de ellas, se realiza el cálculo de los marcadores típicos y se calcula el valor de AUC. Tras esto, se selecciona la agrupación de sectores que mejor AUC presente.

Además de emplear los valores de AUC para los cuatro marcadores básicos de amplitudes y latencias se emplean tres más generados a partir de los mismos: promedio de AUC de amplitudes, latencias y global.

$$AUC_{AMP} = \frac{AUC_{AP1} + AUC_{AN1}}{2} \quad AUC_{LAT} = \frac{AUC_{LP1} + AUC_{LN1}}{2}$$

$$AUC_{MEDIA} = \frac{AUC_{AP1} + AUC_{AN1} + AUC_{LP1} + AUC_{LN1}}{4}$$

12.2.3 Resultados.

En las figuras 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11 y 12.12 se presenta la mejor solución obtenida para cada número N de sectores que forman una agrupación y para cada uno de los parámetros. La región resaltada es aquella que para ese número de sectores maximizaba el valor de AUC.

Se ha realizado el cálculo también utilizando el promedio de AUC de los cuatro parámetros, el promedio de los parámetros de amplitudes y el promedio de las latencias.

En la tabla 12.1 se presentan para cada uno de los parámetros el valor de AUC obtenido para la mejor agrupación de N sectores empleados. Como se ha indicado anteriormente, se van a tener en cuenta los resultados para $N \geq 5$, ya que con grupos inferiores los resultados podrían ser marginales.

N	AUC _{AP1}	AUC _{AN1}	AUC _{LP1}	AUC _{LN1}	AUC _{AMP}	AUC _{LAT}	AUC _{MEDIA}
1	0,7833	0,7688	0,7167	0,7771	0,7542	0,6781	0,7068
2	0,7500	0,8021	0,7729	0,7708	0,7583	0,7438	0,7010
3	0,7500	0,8000	0,7813	0,7875	0,7479	0,7260	0,6755
4	0,7208	0,7667	0,7500	0,8313	0,7438	0,7344	0,6802
5	0,7000	0,7458	0,8000	0,8583	0,7167	0,7385	0,6828
6	0,6875	0,7458	0,8083	0,8042	0,7146	0,7833	0,6807
7	0,6875	0,7417	0,7938	0,7917	0,7083	0,7740	0,6745
8	0,6958	0,7250	0,8250	0,8104	0,6979	0,7781	0,6917

N	AUC _{AP1}	AUC _{AN1}	AUC _{LP1}	AUC _{LN1}	AUC _{AMP}	AUC _{LAT}	AUC _{MEDIA}
9	0,7042	0,7250	0,8479	0,8104	0,7021	0,7875	0,6823
10	0,7000	0,7292	0,8792	0,8292	0,7021	0,7708	0,6740
11	0,7000	0,7333	0,8417	0,8083	0,6875	0,7646	0,6646
12	0,6958	0,7500	0,8854	0,8250	0,7000	0,7906	0,6901
13	0,6875	0,7292	0,8667	0,8125	0,6896	0,8052	0,6891
14	0,6792	0,7208	0,8438	0,8125	0,6875	0,7854	0,6849
15	0,6875	0,7208	0,8313	0,8167	0,6854	0,7698	0,6844
16	0,6875	0,7167	0,8396	0,8271	0,6938	0,7635	0,6901

Tabla 12.1. Resultados obtenidos por número de sectores empleados.

En la figura 12.5, que es una representación gráfica de la tabla anterior, se puede apreciar mejor para qué número de sectores se obtiene el mejor valor de AUC en función del parámetro utilizado.

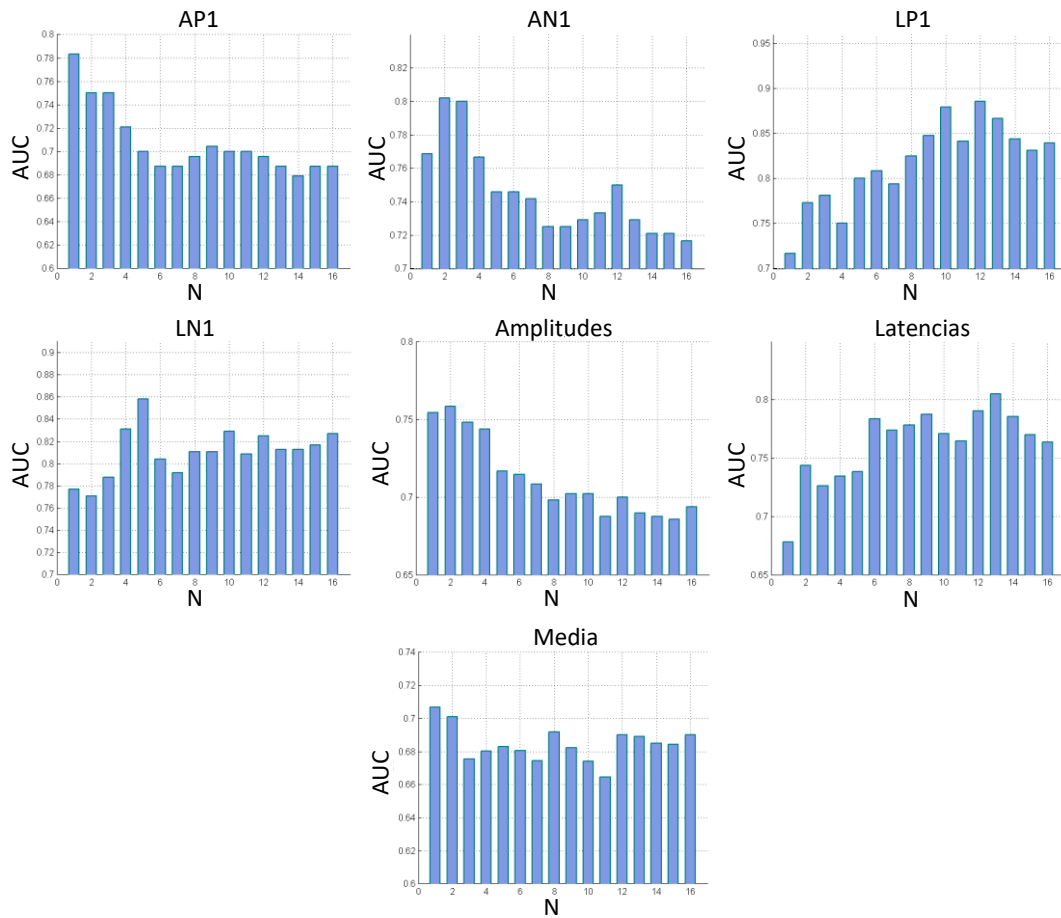


Figura 12.5. Resultados obtenidos por número de sectores.

Sin tener en cuenta las agrupaciones que utilizan un número inferior a cinco sectores, se puede observar como:

- El mejor resultado para A_{P1} se obtiene con $N=9$ empleando parte de los anillos dos y tres con los sectores: 38, 29, 30, 21, 22, 23, 14, 15 y 16.
- Para A_{N1} el mayor valor de AUC se encuentra empleando doce sectores pertenecientes a los anillos 4-5 en su mayoría ubicados en la región nasal inferior. Sectores: 4, 5, 10, 11, 17, 18, 25, 26, 33, 34, 41 y 42.
- En el caso del parámetro L_{P1} , al igual que para el promedio de las latencias, la mejor región encontrada se obtiene utilizando doce sectores (trece en el caso del promedio de latencias) pertenecientes a los anillos 3-5 del hemisferio inferior. Sectores: 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 24 y 25.
- Por el contrario, para la latencia N1 la mejor solución se obtiene empleando cinco sectores pertenecientes a los anillos 4-5 situados en la frontera entre las regiones nasal superior y nasal inferior. Sectores: 42, 43, 34, 35, 25 y 26.

Analizando los resultados obtenidos de media de los cuatro parámetros, se observa que la región que presenta mejores resultados es la nasal inferior.



Figura 12.6. Regiones para A_{P1} .

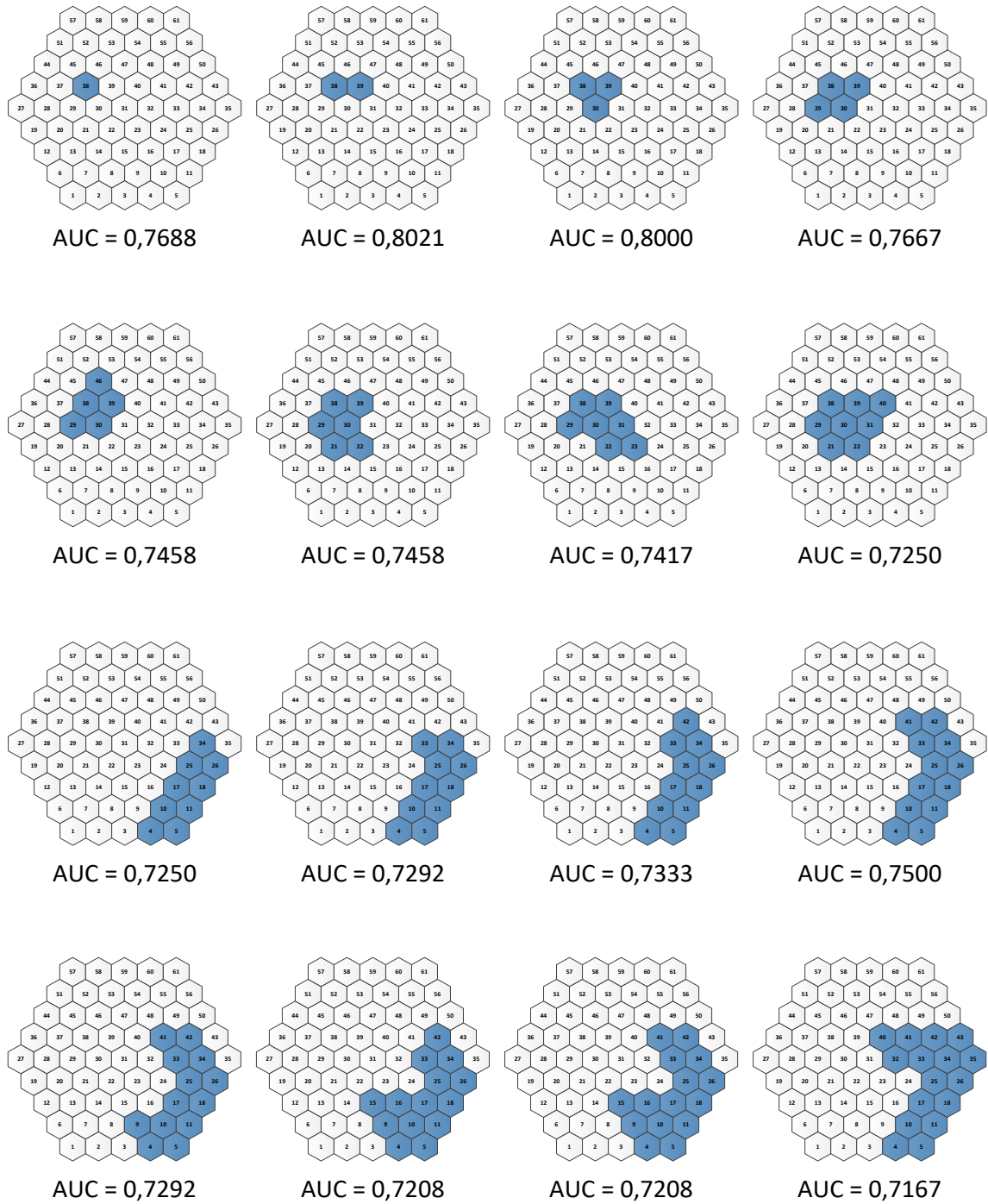


Figura 12.7. Regiones para A_{N1} .

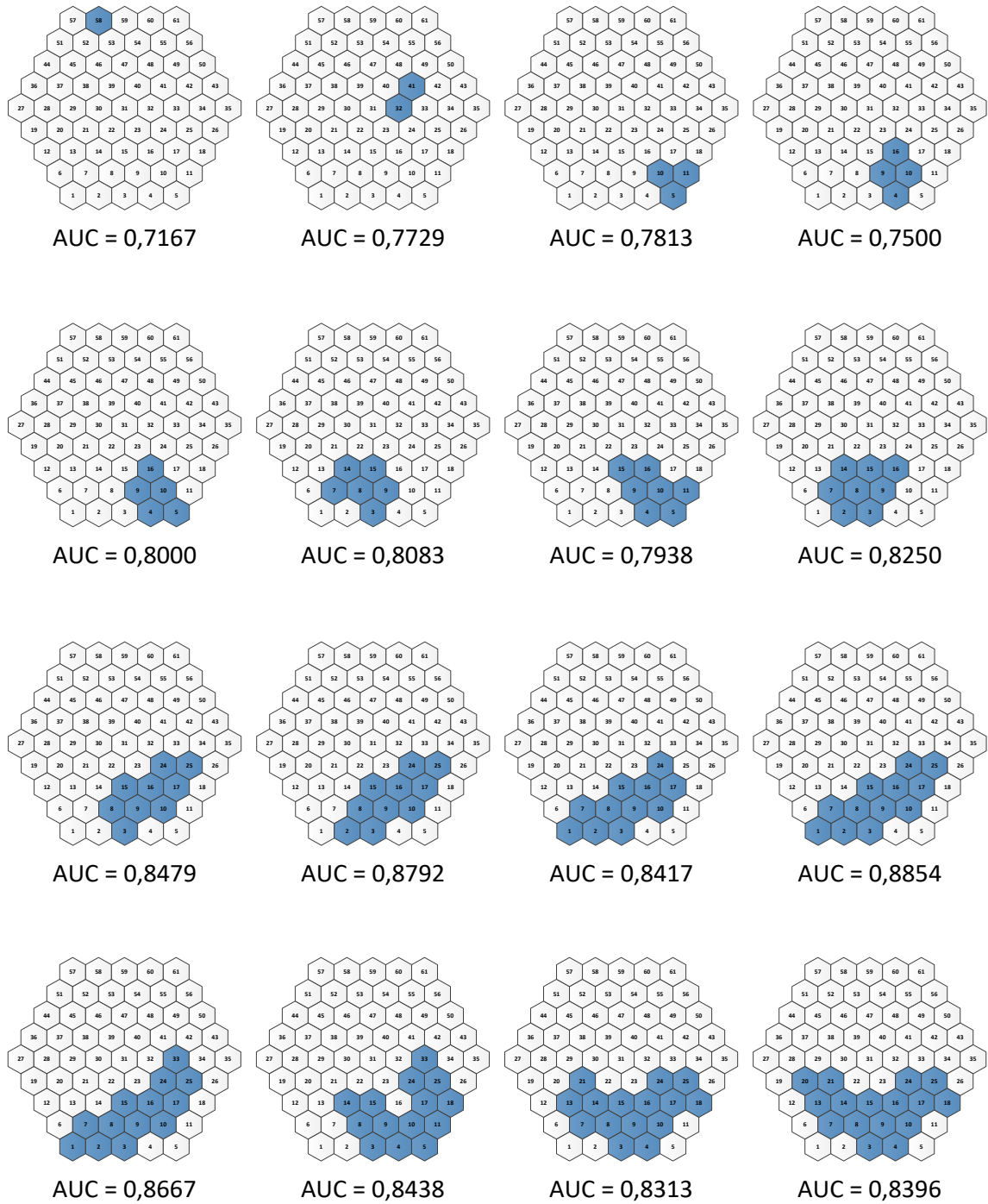


Figura 12.8. Regiones para L_{p1} .

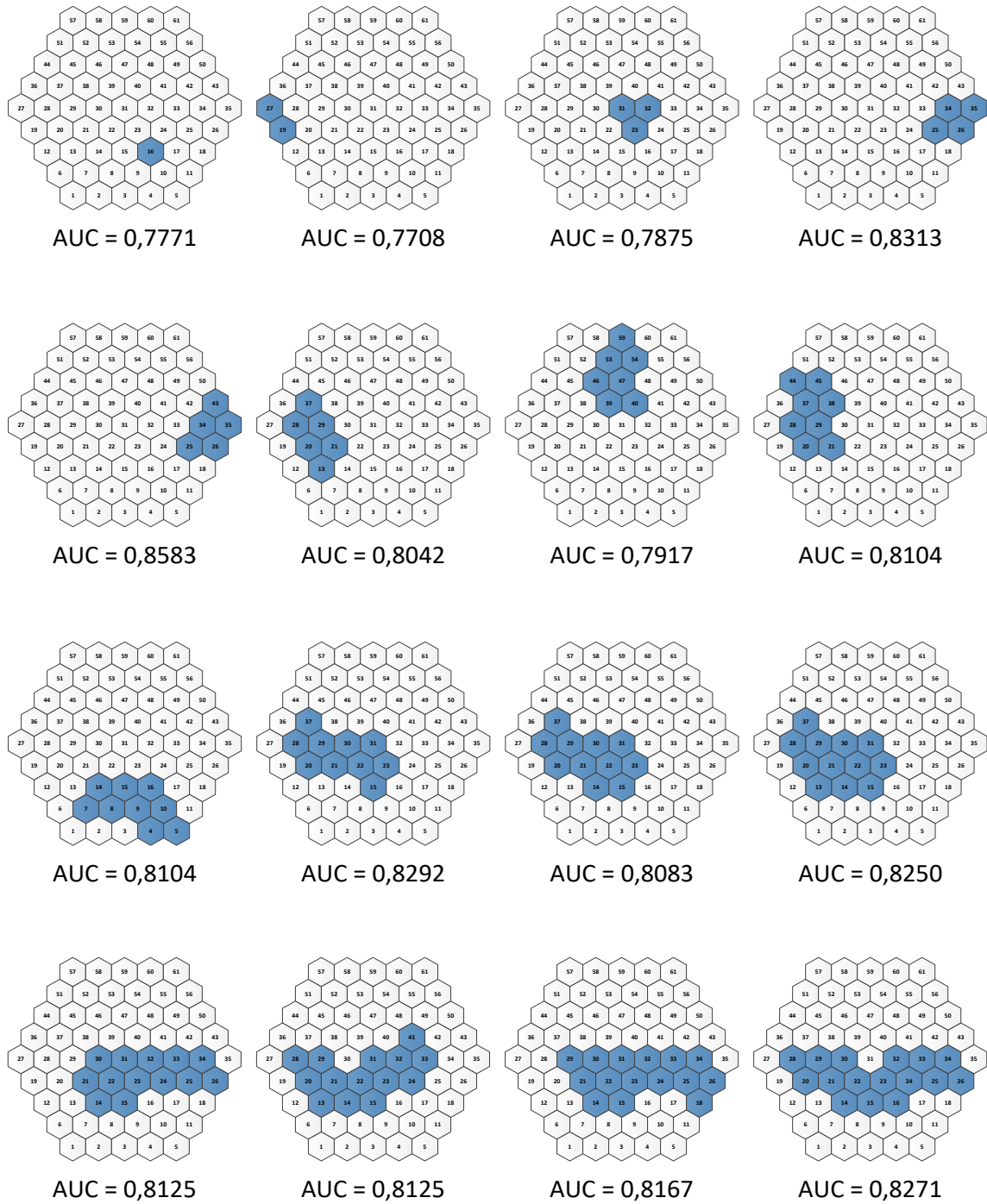


Figura 12.9. Regiones para L_{N1} .

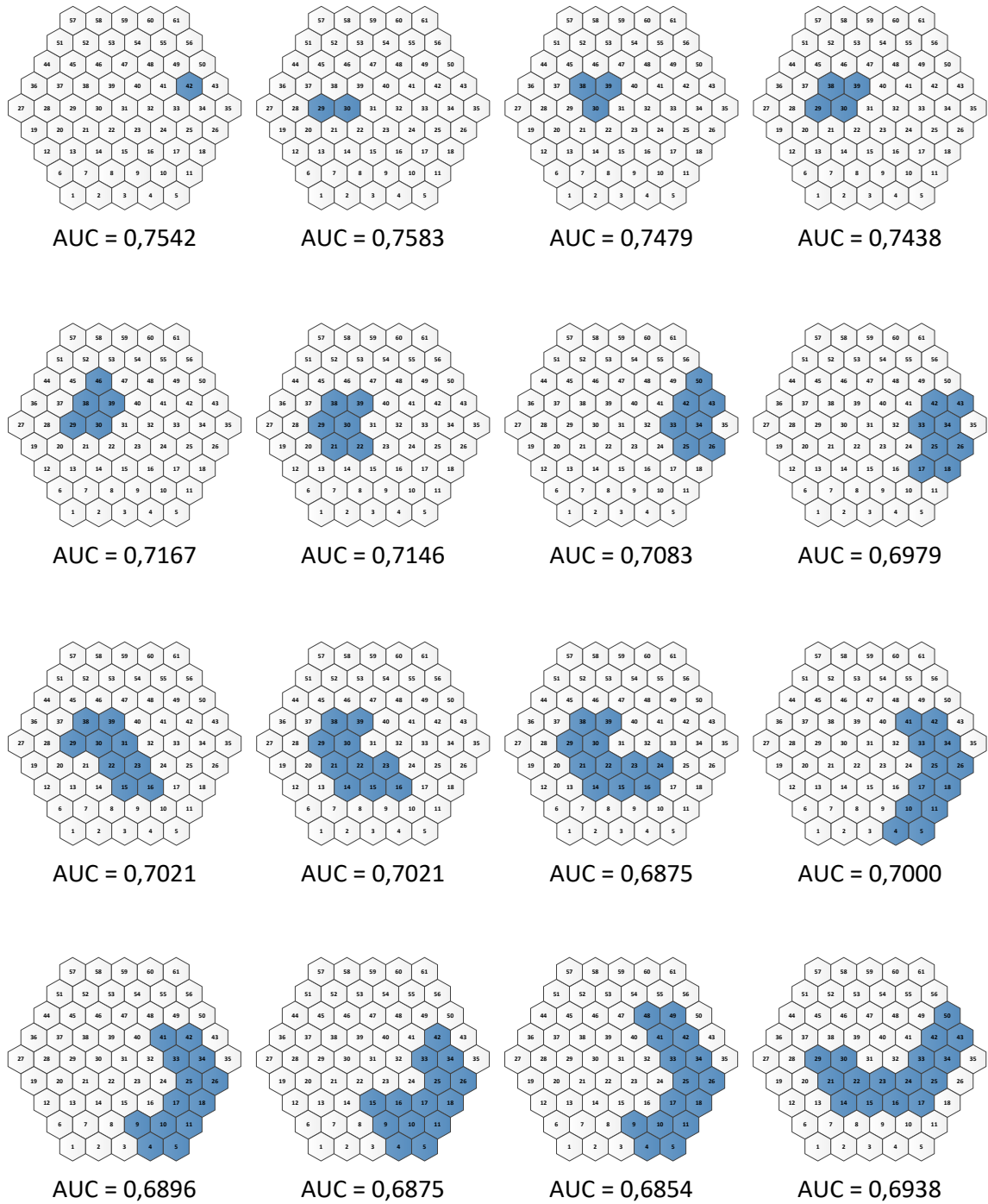


Figura 12.10. Regiones para el promedio de las amplitudes.

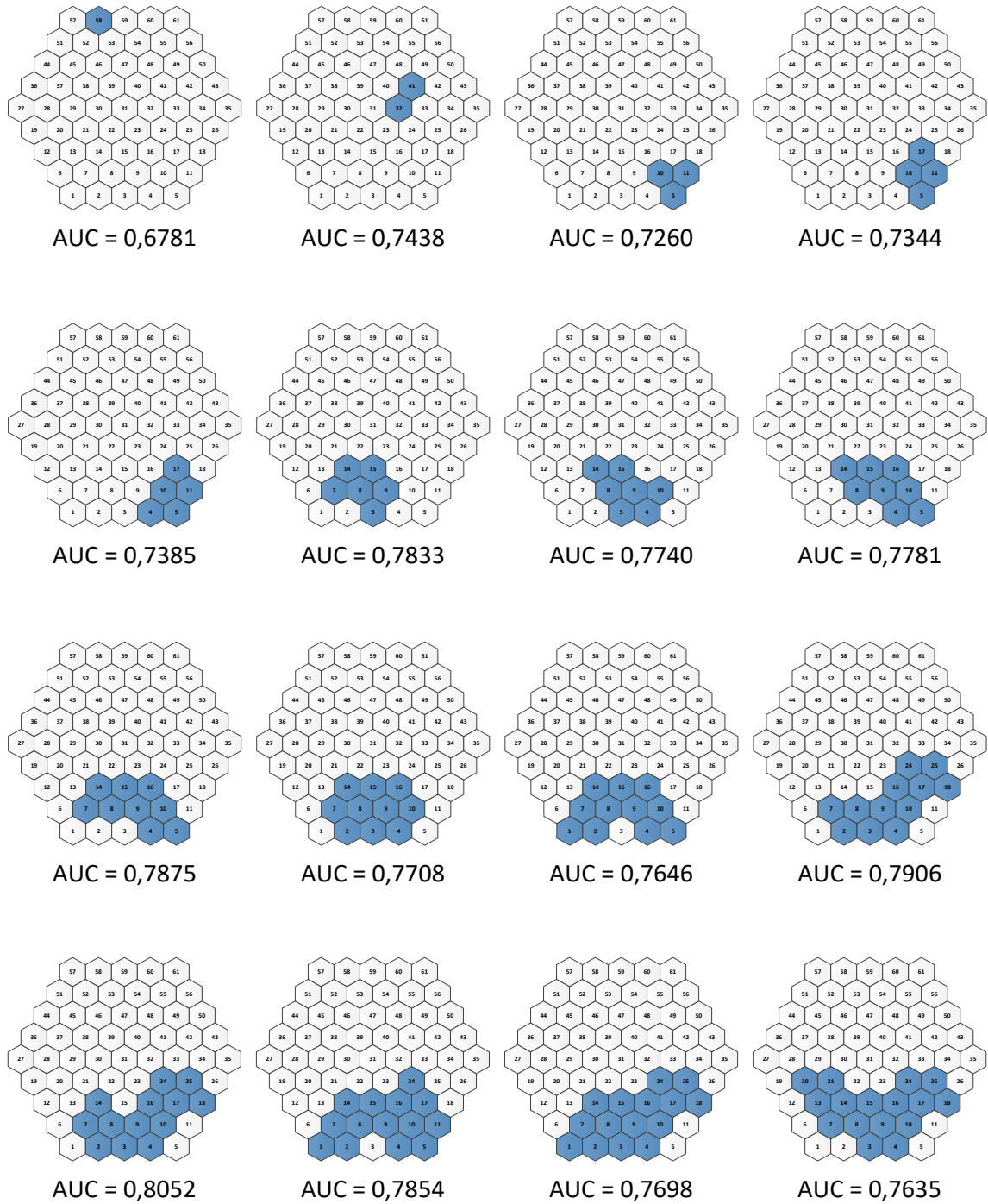


Figura 12.11. Regiones para el promedio de las latencias.

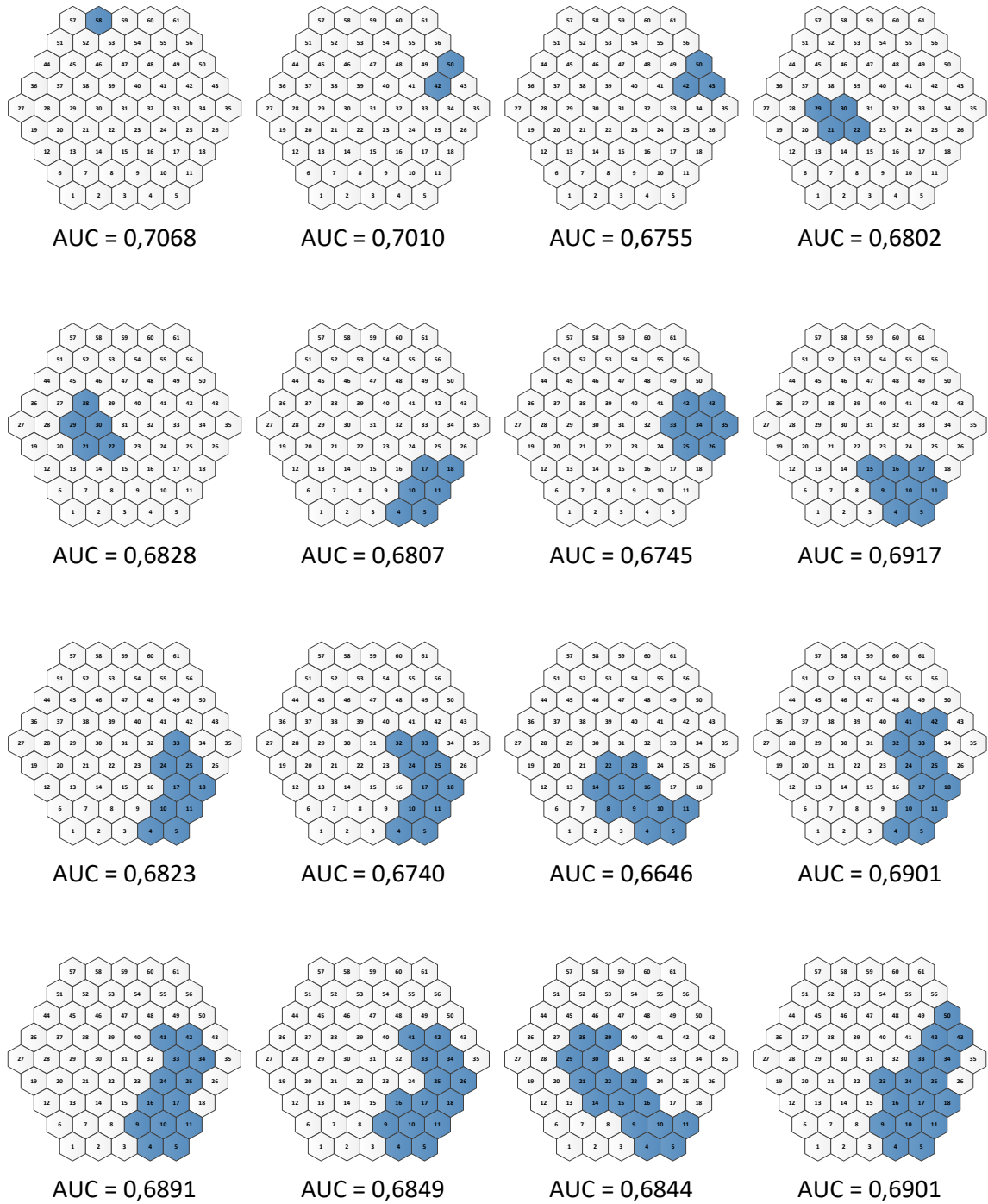


Figura 12.12. Regiones para el promedio de todos los parámetros.

12.3 Contribución por sector.

Empleando el valor AUC obtenido para todas las agrupaciones, tanto en amplitud como en latencia, se calcula para cada sector la contribución al valor de AUC final, al igual que en los capítulos anteriores. En la figura 12.13 se presenta la contribución media de cada sector.

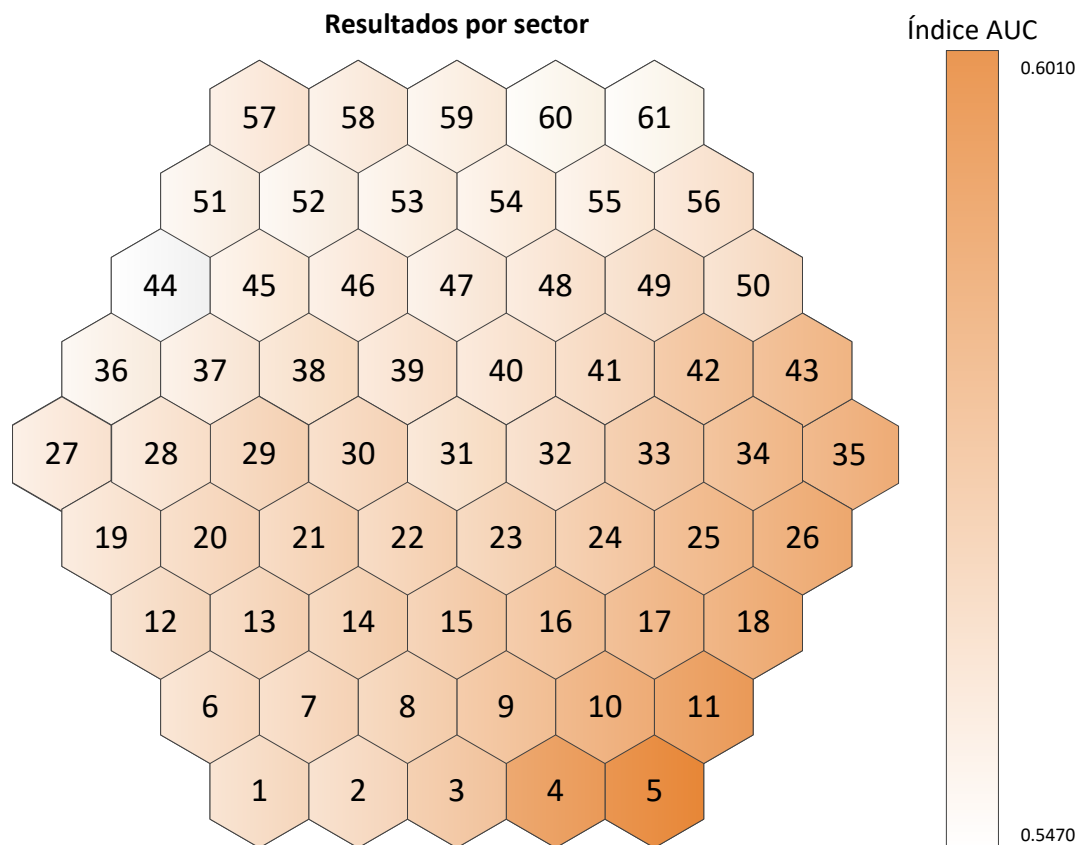


Figura 12.13. Resultado de AUC por sectores.

Como ya se ha comentado, utilizando la media de todos los parámetros, los mejores resultados se obtienen en la región generada a partir de los anillos cuatro y cinco en la zona nasal inferior.

12.4 Discusión.

A partir del análisis por grupos de sectores se han podido obtener diferentes regiones en las que se maximiza el valor de AUC.

Para los parámetros de amplitud de los puntos característicos P1 y N1, se observa que empleando un grupo de sectores pertenecientes a los anillos 2 y 3 de la región temporal superior, se obtienen valores de AUC de 0,7500 y 0,8021 respectivamente.

En el caso de las latencias, para el parámetro L_{N1} la mejor región obtenida se encuentra comprendida entre los anillos cuatro y cinco entre las regiones nasal superior e inferior, presentando un valor de AUC de 0,8583. Para el parámetro L_{P1} , y en promedio para las dos latencias características, la mejor región se encuentra comprendida entre los anillos 3 y 5 en el hemisferio inferior con un valor máximo de 0,8854.

De forma general, utilizando el promedio de los cuatro marcadores, se aprecia que la región nasal inferior más exterior, generada por los anillos 4 y 5 maximiza el valor de AUC alcanzando un valor promedio de 0,6917.

12.5 Conclusión.

En este capítulo se ha mostrado un análisis realizando agrupaciones de sectores de diferentes tamaños con el objetivo de encontrar aquellas zonas que mejoran el diagnóstico.

Se ha observado como en función del parámetro bajo estudio empleado para realizar el diagnóstico, la región óptima de cálculo puede variar significativamente. En la figura 12.14 se muestran tres zonas de alto interés obtenidas tras el estudio.

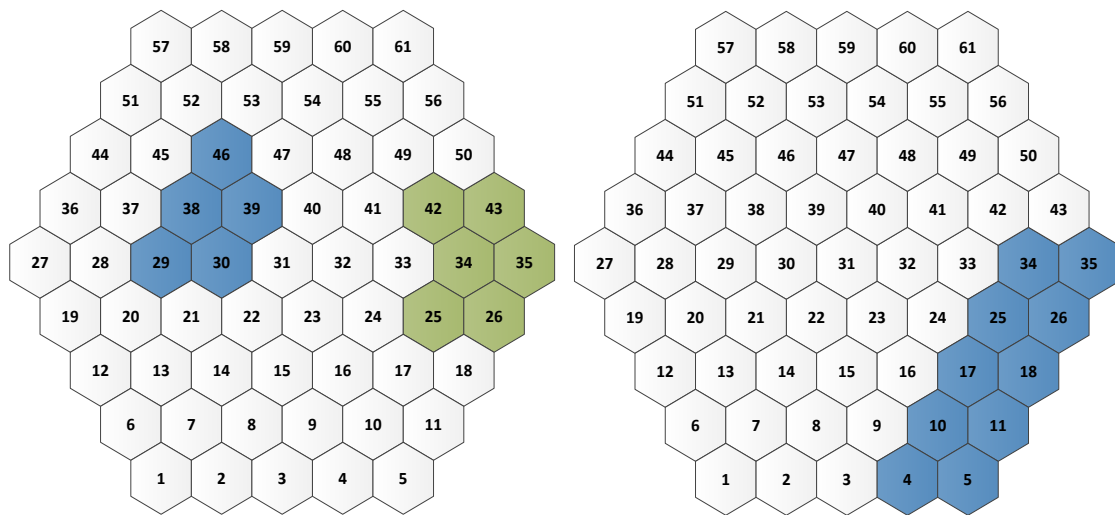


Figura 12.14. Regiones de interés obtenidas en el capítulo

Capítulo 13

Comparación de resultados.

13 Comparación de resultados.

13.1 Introducción.

A lo largo de esta tesis se han propuesto diferentes métodos de procesamiento de registros de mfERG para mejorar el diagnóstico de esclerosis múltiple. En este capítulo se realiza un análisis comparativo de los diferentes resultados obtenidos para todos los métodos propuestos a lo largo de esta tesis.

13.2 Métodos.

En todos los métodos presentados se han empleado las mismas dos bases de datos de sujetos de control y EM, presentadas en el capítulo siete, permitiendo de esta manera realizar una comparativa de todos los resultados obtenidos. Como criterio de comparación se utiliza el parámetro AUC.

13.3 Resultados.

A continuación, para cada uno de los marcadores clásicos y todos los nuevos parámetros definidos, se presentan los resultados promedio obtenidos (tabla 13.1, figura 13.1).

Parámetro y método empleado	Valor de AUC promedio	Parámetro y método empleado	Valor de AUC promedio
A_{P1} RAW	0,5634	Haker Amplitudes	0,6494
A_{P1} Filtrado SSA	0,6997	Haker Latencias	0,6697
A_{P1} Mejor Región	0,7500	Haker Global	0,7314
A_{N1} RAW	0,5536	RBF Amplitudes	0,7074
A_{N1} Filtrado SSA	0,6935	RBF Latencias	0,7138
A_{N1} Mejor Región	0,8021	RBF Global	0,7650
L_{P1} RAW	0,6158	SNR SSA	0,8030
L_{P1} Filtrado SSA	0,8348	ER MP	0,6680
L_{P1} Mejor Región	0,8854	SNR MP	0,7515
L_{N1} RAW	0,5481	Correlación RAW	0,8637
L_{N1} Filtrado SSA	0,7817	Correlación EMD	0,8726
L_{N1} Mejor Región	0,8313	SNR EMD	0,6723

Tabla 13.1. Resultados promedios obtenidos.

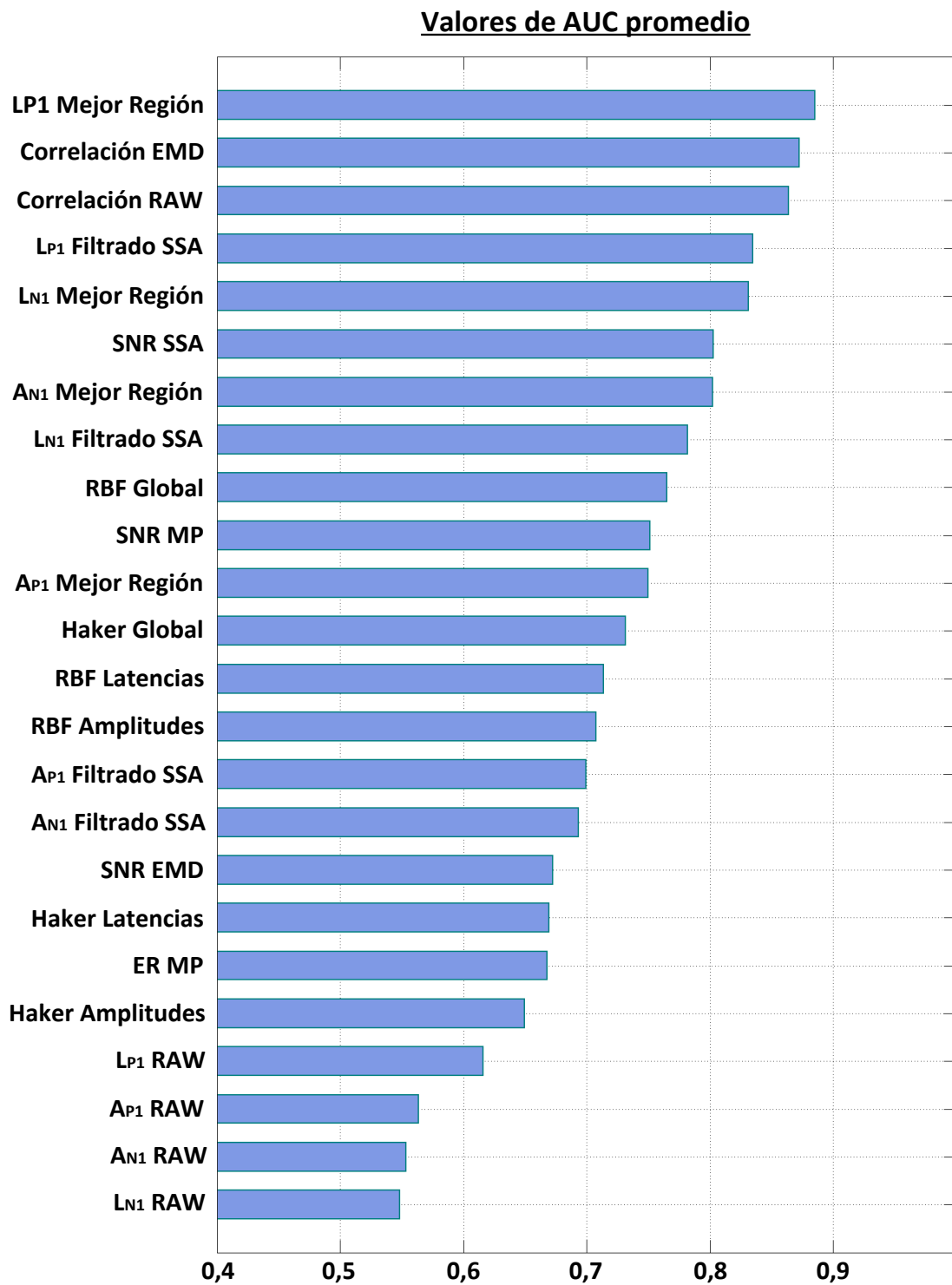


Figura 13.1. Valores de AUC obtenidos para cada método.

13.4 Discusión.

Como se puede observar en la tabla 13.1 y en la figura 13.1, el mejor resultado de AUC obtenido a lo largo de la tesis se obtiene al realizar el análisis topográfico específico para la latencia L_{P1} , seguido del empleo del parámetro de correlación obtenido tras aplicar la técnica de descomposición empírica en modos.

En general, si se analizan únicamente los marcadores clásicos, se obtienen mejores resultados empleando las latencias, en especial la latencia de la onda P1.

Las conclusiones presentadas deben considerarse con precaución, ya que la base de datos empleada es reducida.

13.5 Conclusiones.

Como se ha observado, el mejor resultado se ha obtenido a la hora de aplicar la técnica de análisis topográfico con el parámetro L_{P1} , pero quizás, debido a que la base de datos es reducida, esta conclusión debe tomarse con precaución, siendo necesario ratificarla ampliando la base de datos.

Capítulo 14

Conclusiones y trabajos futuros.

14 Conclusiones y trabajos futuros.

14.1 Conclusiones.

Los métodos de análisis de los registros mfERG emplean principalmente las características de amplitud y latencia de los puntos característicos N1 y P1 en unas regiones delimitadas, siendo por lo general insuficientes para realizar un diagnóstico de alta fiabilidad. A lo largo de esta tesis se han presentado diferentes métodos que pretenden mejorar la técnica diagnóstica, permitiendo su empleo como biomarcador.

14.1.1 Combinación de parámetros.

En el capítulo 8 se ha realizado un análisis de las bondades que presentan para el diagnóstico cada uno de los marcadores de forma individual, quedando patente que los valores de AUC obtenidos no eran lo suficientemente elevados como para garantizar un diagnóstico preciso.

A continuación, se realizó un análisis por agrupaciones de clasificadores, observándose una mejora en el valor de AUC especialmente al emplear los cuatro parámetros al mismo tiempo para realizar el diagnóstico.

Por último, en este capítulo se propone el empleo de una red neuronal RBF que emplea los cuatro marcadores característicos, para realizar una clasificación mucho más precisa que las anteriormente presentadas.

14.1.2 Procesado mediante SSA.

En el capítulo 9, se ha presentado una técnica de filtrado que hace uso del análisis espectral singular para filtrar cada registro mfERG y posteriormente calcular de nuevo el valor de las amplitudes y latencias P1 y N1. Se ha demostrado como mediante este tipo de filtro que modifica el valor de los autovalores, se mejora notablemente la calidad del diagnóstico para cada uno de los parámetros.

Paralelamente, haciendo uso de la misma técnica SSA, en lugar de realizar un filtrado, se ha propuesto realizar una clasificación de cada una de las componentes individuales calculadas en la etapa de clasificación en dos grupos: señal y ruido. Para ello se ha empleado un índice de correlación calculado con una señal sintética mfERG obtenida a partir de tres funciones gaussianas, o bien con una señal patrón de la región bajo estudio, obtenida a través de un promediado de las señales de control.

Tras realizar la agrupación, se ha demostrado que si se calculan de nuevo los marcadores característicos en el grupo de señal el diagnóstico global no mejora en gran medida. Por ello, para hacer uso de la información de los dos grupos (señal y ruido) se ha propuesto la utilización

de un nuevo parámetro conocido como relación señal al ruido (SNR) calculado en un intervalo concreto de la señal.

Se ha demostrado que empleando una ventana de cálculo entre 17,69 ms y 31,46 ms para el cálculo del parámetro SNR, se obtienen los mejores valores de AUC. Este intervalo coincide con la región N1 y la transición hacia P1.

14.1.3 Análisis mediante Matching Pursuit.

En el capítulo 10, se ha utilizado la técnica Matching Pursuit para realizar la descomposición de los registros mfERG en diferentes formas de onda de un diccionario dado.

Se ha definido un nuevo parámetro denominado energía recuperada (E_R), que representa la cantidad de energía de la señal reconstruida con el diccionario en comparación con la energía de la señal original. Se ha demostrado como la base de datos de sujetos de control presenta de manera global un mejor índice de energía recuperada, lo que quiere decir que se modela mejor a través de las formas de onda ideales del diccionario sin presentar distorsiones.

Utilizando esta misma técnica, se ha definido una técnica de filtrado mediante la cual, dado un registro mfERG, devuelve la señal reconstruida a través del diccionario para un número de componentes concretas.

Empleando la señal filtrada, se recalcularon los parámetros de latencias y amplitudes de los puntos característicos, y al igual que el capítulo anterior, no se obtuvo ninguna mejora significativa. Como en el capítulo 9, se realizó el cálculo del parámetro SNR utilizando el residuo final de la descomposición como ruido.

En este caso, la ventana óptima de cálculo de SNR obtenida se encuentra entre 14,75 ms y 27,53 ms, también coincidiendo con la región N1.

14.1.4 Descomposición EMD.

En el capítulo 11, se ha aplicado la técnica de descomposición EMD para analizar los registros mfERG.

Se ha presentado un nuevo marcador de EM, basado en la correlación de las diferentes regiones con unas señales patrón obtenidas a partir de los registros de los sujetos de control.

A través de las diferentes IMFs, se ha definido una nueva técnica de filtrado que permite realizar un análisis más detallado de las características de las señales mfERG. Agrupando las diferentes IMFs, también se ha realizado el cálculo del parámetro SNR a partir de su catalogación en señal o ruido.

14.1.5 Análisis topográfico.

En el capítulo 12, se ha realizado un análisis por grupos de sectores reducidos, con el objetivo de encontrar aquellas regiones que favorezcan al diagnóstico en mayor medida.

Para los parámetros de amplitud se ha obtenido una región comprendida entre los anillos 2 y 3 de la región temporal superior (29, 30, 38, 39, 46), donde los valores de AUC se maximizan en gran medida en comparación con el resto de sectores.

En el caso de la latencia N1 se ha encontrado una región en la zona central de la sección nasal (25, 26, 34, 35, 42, 43), mientras que para la latencia P1 los mejores resultados se obtuvieron en el hemisferio inferior.

14.2 Limitaciones del estudio.

La principal limitación del estudio presentado es la base de datos disponible. En ella, la cantidad de sujetos de control y de pacientes EM es limitada.

Además la base de datos ha sido obtenida en un mismo centro, y lo deseable es que fuese multicéntrica e incluso utilizando otros equipos comerciales de adquisición de registros de mfERG.

Por último se destaca la disparidad de edad entre los sujetos de control y los pacientes EM (tabla 7.1).

14.3 Trabajos futuros.

A partir del estudio presentado se abren diversas líneas futuras de trabajo relacionadas con esta tesis. A continuación se exponen algunas de ellas:

- Ampliación de la base de datos. Las limitaciones encontradas en este estudio están relacionadas principalmente con la base de datos utilizada, por lo que en un futuro estudio debería aumentarse el número de sujetos participantes, empleando diferentes centros. También se considera conveniente utilizar registros mfERG obtenidos con diferentes equipos comerciales.
- Aplicar las técnicas aquí presentadas al estudio de los potenciales visuales evocados (mfVEP).
- Realizar diferentes tipos de redes neuronales, que combinen todos los nuevos parámetros presentados junto con los marcadores característicos, de manera que se permita combinar las bondades de todos ellos.

- Analizar las características de las regiones obtenidas en el análisis topográfico realizado.
- Experimentar con nuevas técnicas de estimulación que evoquen una respuesta mayor en las capas internas de la retina.
- Evaluar los algoritmos propuestos en estudios de progresión de pacientes, especialmente para la detección de eficacia de medicamentos para pacientes con EM.
- Investigar la utilidad de los métodos desarrollados para el diagnóstico de otras enfermedades que influyan sobre los registros mfERG de los pacientes, como puede ser glaucoma, degeneración macular, etc.

14.4 Conclusión final de la tesis.

La principal aportación de la tesis realizada consiste en el desarrollo de una batería de algoritmos para el análisis de registros mfERG. Con la base de datos disponible, se ha comprobado la viabilidad de mejorar el diagnóstico de esclerosis múltiple en relación al método tradicional de análisis basado en la medida de amplitudes y latencias de las ondas N1 y P1.

Con los datos disponibles, se ha comprobado como al aplicar la técnica de análisis topográfico para la latencia P1 se obtienen los mejores resultados utilizando los sectores 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 24 y 25.

Con una base de datos más amplia se podrá confirmar cuál de los algoritmos presentados en esta tesis obtiene los mejores resultados.

Bibliografía

Bibliografía.

- A. d. Moura; R. A. A. Teixeira; M. F. Costa; M. S. T. Barboni; D. Callegaro; D. F. Ventura. 2007. "Assessment of MfERG, Spatial Contrast Sensitivity and Visual Field in Patients with Multiple Sclerosis." *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48: 910.
- Albrecht, J., H. Jagle, D. C. Hood, and L. T. Sharpe. 2002. "The Multifocal Electroretinogram (MfERG) and Cone Isolating Stimuli: Variation in L- and M-Cone Driven Signals across the Retina." *Journal of Vision* 2(8): 2-2. <http://jov.arvojournals.org/Article.aspx?doi=10.1167/2.8.2>.
- Allen, J.B., and L. Rabiner. 1977. "A Unified Approach to Short-Time Fourier Analysis and Synthesis." *Proceedings of the IEEE* 65(11): 1558-64. DOI: 10.1109/PROC.1977.10770.
- Ambrosio L, Ambrosio G, Nicoletti G, de Crecchio G, Falsini B. 2015. "The Value of Multifocal Electroretinography to Predict Progressive Visual Acuity Loss in Early AMD." *Documenta Ophthalmologica* 131(2): 125-35.
- Armstrong, Richard A. 2013. "Statistical Guidelines for the Analysis of Data Obtained from One or Both Eyes." *Ophthalmic and Physiological Optics* 33(1): 7-14.
- Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. 2013. "ISCEV Standard for Clinical Pattern Electroretinography (PERG): 2012 Update." *Documenta Ophthalmologica*.
- Bagheri A, Persano Adorno D, Rizzo P, Barraco R, Bellomonte L. "Empirical Mode Decomposition and Neural Network for the Classification of Electroretinographic Data." *Medical & Biological Engineering & Computing* 52(7): 619-28.
- Bamber, Donald. 1975. "The Area above the Ordinal Dominance Graph and the Area below the Receiver Operating Characteristic Graph." *Journal of Mathematical Psychology*.
- Bermejo Velasco, P. E., M. R. Blasco Quílez, A. J. Sánchez López, and A. García Merino. 2011. "Enfermedades Desmielinizantes Del Sistema Nervioso Central. Concepto, Clasificación y Epidemiología." *Medicine* 10(75): 5065-68.
- Black, Michael A., and Bruce A. Craig. 2002. "Estimating Disease Prevalence in the Absence of a Gold Standard." *Statistics in Medicine*.
- Blum, Christian, and Andrea Roli. 2003. "Metaheuristics in Combinatorial Optimization: Overview and Conceptual Comparison." *ACM Computing Surveys (CSUR)*.
- Norden E. Huang , Zheng Shen , Steven R. Long , Manli C. Wu , Hsing H. Shih , Quanan Zheng , Nai-Chyuan Yen , Chi Chao Tung and Henry H. Liu. 1998. "The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis." *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 454(1971): 903-95.
- Broomhead, D. S., and Gregory P. King. 1986. "Extracting Qualitative Dynamics from Experimental Data." *Physica D: Nonlinear Phenomena* 20(2-3): 217-36.

Bibliografía

- Bruckstein, Alfred M., David L. Donoho, and Michael Elad. 2009. "From Sparse Solutions of Systems of Equations to Sparse Modeling of Signals and Images." *SIAM Review* 51(1): 34–81. <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/060657704>.
- Canham LJ1 Kane N, Oware A, Walsh P, Blake K, Inglis K, Homewood J, Witherick J, Faulkner H, White P, Lewis A, Furse-Roberts C, Cottrell DA. 2015. "Multimodal Neurophysiological Evaluation of Primary Progressive Multiple Sclerosis - An Increasingly Valid Biomarker, with Limits." *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.
- Carlson, N R. 2009. *Physiology of Behavior*. Ninth. Pearson Education.
- Aline Corrêa de Carvalho, Givago da Silva Souza, Bruno Duarte Gomes, Anderson Raiol Rodrigues, Dora Fix Ventura and Luiz Carlos de Lima Silveira. 1998. "Method to Indentify Nonsignificant Responses at Multifocal Electroretinogram Recordings : Technical Note." *Electroretinograms* (May 2014): 79–92. <http://www.intechopen.com/books/electroretinograms/method-to-indentify-nonsignificant-responses-at-multifocal-electroretinogram-recordings-technical-no>.
- Catalá-Mora, J, Castany-Aregall, M, Berniell-Trota, JA, Arias-Barquet, L, Roca-Linares, G, & Jürgens-Mestre, I. (2005). *Electrorretinograma multifocal y degeneración macular asociada a la edad*. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 80(7), 395-404. Recuperado en 22 de abril de 2019, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000700004&lng=es&tlng=es.
- Cavone, Leonardo, and Alberto Chiarugi. 2012. "Targeting Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 as a Promising Approach for Immunomodulation in Multiple Sclerosis?" *Trends in Molecular Medicine* 18(2): 92–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2011.10.002>.
- Chen, Jennifer C., Brian Brown, and Katrina L. Schmid. 2006. "Delayed MfERG Responses in Myopia." *Vision Research* 46(8–9): 1221–29.
- Chen, Scott Shaobing, David L. Donoho, and Michael A. Saunders. 1998. "Atomic Decomposition by Basis Pursuit." *SIAM Journal on Scientific Computing* 20(1): 33–61. <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/S1064827596304010>.
- Chicco, Davide. 2017. "Ten Quick Tips for Machine Learning in Computational Biology." *BioData Mining*.
- Colominas, Marcelo, Patrick Flandrin, and E Torres. 2011. "Descomposición Empírica En Modos Por Conjuntos Completa Con Ruido Adaptativo y Aplicaciones Biomédicas." XVIII Congreso Argentino de Bioingeniería SABI 2011 - VII Jornadas de Ingeniería Clínica.
- Compston, Alastair, and Alasdair Coles. 2008. "Multiple Sclerosis." *The Lancet* 372(9648): 1502–17.
- Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH.. 2008. "Tracking Retinal Nerve Fiber Layer Loss after Optic Neuritis: A Prospective Study Using Optical Coherence Tomography." *Multiple Sclerosis*.
- Daubechies, I. 1990. "The Wavelet Transform, Time-Frequency Localization and Signal Analysis." *Information Theory, IEEE Transactions on* 36(5): 961–1005.
- Daubechies, Ingrid. 1988. "Time-Frequency Localization Operators: A Geometric Phase Space Approach." *IEEE Transactions on Information Theory* 34(4): 605–12.

- Dorigo, Marco, and Luca Maria Gambardella. 1997. "Ant Colony System: A Cooperative Learning Approach to the Traveling Salesman Problem." *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*.
- Fan, Qiao, Yik-Ying Teo, and Seang-Mei Saw. 2011. "Application of Advanced Statistics in Ophthalmology." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52(9): 6059.
- S Farahvash, M & Mohammadzadeh, S & Javadian, A & Mirshahi, Ahmad & Moradimogadam, M & Karkhaneh, R & Aalami-Harandi, Z & Moghimi, Sasan & Movasat, M & Lashay, Alireza & Nilli-Ahmadabadi, A & R Mansouri, M & Faghihi, H & Riazi, M & Tabatabaee, A.. 2007. "Multifocal Electroretinography in the Assessment of Eyes with Central Retinal Vein Occlusion." *Acta Medica Iranica* 45(3): 209–14.
- Fernández, O. 2011. *Esclerosis Múltiple*. Tercera Ed. Momento Medico S.R.L.
- O. Fernández, R. Martín, A. Rovira, S. Llufríu, A. Vidal-Jordana, V.E. Fernández-Sánchez, J.C. Álvarez-Cermeño, G. Izquierdo, R. Arroyo, A. Rodríguez-Antigüedad, B. Casanova-Estruch, X. Montalban. "Biomarcadores En La Esclerosis Múltiple: Puesta Al Día 2014." 58(12): 553–70.
- Alberto Ferrús, Alejandro Amador-Arjona, Ángel Barco, Carla Obradors, Gloria Arque, Ignacio Morgado Berna, Ignasi Sahún, Javier Cudeiro, José Ramón Naranjo, Luis Miguel García Segura, Mara Dierssen, María Martínez de Lagrán, Mikel López de Armentia, Óscar Vilarroya, Rafael Fernández-Chacón, Salvador Guirado, Salvador Martínez, Susanna Carmona, Xavier Gallego. *Viaje Al Universo Neuronal*. ed. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología FECYT.
- Fesanghary, M., S. Asadi, and Zong Woo Geem. 2012. "Design of Low-Emission and Energy-Efficient Residential Buildings Using a Multi-Objective Optimization Algorithm." *Building and Environment*.
- Filippi, Massimo, and Maria Assunta Rocca. 2005. "MRI Evidence for Multiple Sclerosis as a Diffuse Disease of the Central Nervous System." *Journal of Neurology* 252(S5): v16–24.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH.. 2008. "Disability and T2 MRI Lesions: A 20-Year Follow-up of Patients with Relapse Onset of Multiple Sclerosis." *Brain* 131(3): 808–17.
- Teresa C. Frohman, Shin Chien Beh, Shiv Saidha, Zane Schnurman, Darrel Conger, Amy Conger, John N. Ratchford, Carmen Lopez, Steven L. Galetta, Peter A. Calabresi, Laura J. Balcer, Ari J. Green, Elliot M. Frohman, "Optic Nerve Head Component Responses of the Multifocal Electroretinogram in MS." *Neurology* 81(6): 545–51.
- Gabor, D. 1946. "Theory of Communication." *Journal of the Institute of Electrical Engineers - Part III* 93(26): 429–57.
- García, Eliecer Pérez, I Odelaisys Hernández Echevarría, and I Yoel Rodríguez. 2016. "Obtención , Interpretación y Usos Del Electrorretinograma Multifocal Obtaining , Interpreting and Using the Multifocal Electroretinogram." 29(1): 105–23.
- GARCÍA LOZANO I, BUENO LOZANO J, RODRÍGUEZ RAMÍREZ M, LÓPEZ GARCÍA S, ZATO GÓMEZ DE LIAÑO MA 2006. "Aplicaciones Clínicas de La Electrofisiología Ocular." <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-02.htm>.

Bibliografía

- Geem, Zong Woo, Joong Hoon Kim, and G. V. Loganathan. 2001. "A New Heuristic Optimization Algorithm: Harmony Search." *Simulation*.
- Ghil, M. 2002. "Advanced Spectral Methods for Climatic Time Series." *Reviews of Geophysics* 40(1): 1003. <http://doi.wiley.com/10.1029/2000RG000092>.
- Xavier Giffroy, Nathalie Maes, Adelin Albert, Pierre Maquet, Jean-Michel Crielaard, Dominique Dive 2016. "Multimodal Evoked Potentials for Functional Quantification and Prognosis in Multiple Sclerosis." *BMC Neurology*.
- Giovannoni, Gavin. 2017. "The Neurodegenerative Prodrome in Multiple Sclerosis." *The Lancet Neurology* 16(6): 413–14. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30127-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30127-8).
- Glover, Fred. 1986. "Future Paths for Integer Programming and Links to Artificial Intelligence." *Computers and Operations Research*.
- Michael H. Goldbaum, Irina Falkenstein, Igor Kozak, Jiucang Hao, Dirk-Uwe Bartsch, Terrance Sejnowski, William R. Freeman, 2008. "Analysis with Support Vector Machine Shows HIV-Positive Subjects without Infectious Retinitis Have mfERG Deficiencies Compared to Normal Eyes." *Transactions of the American Ophthalmological Society*.
- Goldberg, David E., and John H. Holland. 1988. "Genetic Algorithms and Machine Learning." *Machine Learning*.
- Golyandina, Nina. 2010. "On the Choice of Parameters in Singular Spectrum Analysis and Related Subspace-Based Methods." : 1–32. <http://arxiv.org/abs/1005.4374>.
- Golyandina, Nina, Vladimir Nekrutkin, and A.Zhigljavsky Anatoly. 2001. *Analysis of Time Series Structure: SSA and Related Techniques*.
- Group, The Optic Neuritis Study. 2008. "Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis." *Archives of Neurology* 65(6): 727–32. <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.65.6.727>.
- Gundogan, Fatih C., Seref Demirkaya, and Gungor Sobaci. 2007. "Is Optical Coherence Tomography Really a New Biomarker Candidate in Multiple Sclerosis? - A Structural and Functional Evaluation." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 48(12): 5773–81.
- Haker S, Wells WM, Warfield SK, Talos IF, Bhagwat JG, Goldberg-Zimring D, Mian A, Ohno-Machado L, Zou KH. 2005. "Combining Classifiers Using Their Receiver Operating Characteristics and Maximum Likelihood Estimation." In *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*.
- Hanley, J A, and B J McNeil. 1982. "The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve." *Radiology*.
- Hanson JVM, Hediger M, Manogaran P, Landau K, Hagenbuch N, Schippling S, Gerth-Kahlert C. 2018. "Outer Retinal Dysfunction in the Absence of Structural Abnormalities in Multiple Sclerosis." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 59(1): 549–60.

- Hardmeier, Martin, Letizia Leocani, and Peter Fuhr. 2017. "A New Role for Evoked Potentials in MS? Repurposing Evoked Potentials as Biomarkers for Clinical Trials in MS." *Multiple Sclerosis Journal*.
- Hassani, H. 2007. "Singular Spectrum Analysis: Methodology and Comparison." *Journal of Data Science* 5: 239–57. <http://eprints.bournemouth.ac.uk/19788/1/licence.txt>.
- Hassani, Hossein, Rahim Mahmoudvand, and Mohammad Zokaei. 2011. "Separability and Window Length in Singular Spectrum Analysis." *Comptes Rendus Mathematique*.
- HASSANI, HOSSEIN, RAHIM MAHMOUDVAND, MOHAMMAD ZOKAEI, and MANSOUREH GHODSI. 2012. "On the Separability Between Signal and Noise in Singular Spectrum Analysis." *Fluctuation and Noise Letters* 11(02): 1250014. <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0219477512500149>.
- Hauser, Stephen L., and Jorge R. Oksenberg. 2006. "The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration." *Neuron* 52(1): 61–76.
- F. Hedayioglu, M. G. Jafari, S.S. Mattos, M. D. Plumbley, M. T. Coimbra. 2012. "Denoising and Segmentation of the Second Heart Sound Using Matching Pursuit." *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS (c)*: 3440–43.
- Henson, D B, and E J Morris. 1993. "Effect of Uncorrected Refractive Errors upon Central Visual Field Testing." *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 13(4): 339–43.
- Hill, P. C J. 2007. "Dennis Gabor - Contributions to Communication Theory & Signal Processing." *EUROCON 2007 - The International Conference on Computer as a Tool*: 2632–37.
- Holder, Graham E. 2001. "Pattern Electroretinography (PERG) and an Integrated Approach to Visual Pathway Diagnosis." *Progress in Retinal and Eye Research* 20(4): 531–61.
- Holder GE. 2004. "Electrophysiological Assessment of Optic Nerve Disease." *Eye* 18(11): 1133–43.
- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM; International Society For Clinical Electrophysiology of Vision. 2012. "ISCEV Standard for Clinical Multifocal Electroretinography (MfERG) (2011 Edition)." *Documenta Ophthalmologica* 124(1): 1–13.
- Hood, Donald C. 2011. "The Multifocal Electroretinogram (MfERG): Applications and Limitations." : 243–65.
- Hu, Hai, Shengxin Guo, Ran Liu, and Peng Wang. 2017. "An Adaptive Singular Spectrum Analysis Method for Extracting Brain Rhythms of Electroencephalography." *PeerJ* 5: e3474. <https://peerj.com/articles/3474>.
- Norden E. Huang , Zheng Shen , Steven R. Long , Manli C. Wu , Hsing H. Shih , Quanan Zheng , Nai-Chyuan Yen , Chi Chao Tung and Henry H. Liu. 1998. "The Empirical Mode Decomposition and the Hubert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis." *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*.

Bibliografía

- Jägle, Herbert, Judith Heine, and Anne Kurtenbach. 2006. "L: M-Cone Ratio Estimates of the Outer and Inner Retina and Its Impact on Sex Differences in ERG Amplitudes." *Documenta Ophthalmologica* 113(3): 105–13.
- James, Christopher J., and David Lowe. 2003. "Extracting Multisource Brain Activity from a Single Electromagnetic Channel." *Artificial Intelligence in Medicine* 28(1): 89–104.
- Kei Shinoda, Celso Soiti Matsumoto and Hisao Ohde. 2018. "Objective Assessment of Local Retinal Function by Focal Macular and Multifocal Electroretinograms." *Intech open* 2: 64.
- Jenkins, Thomas M., and Ahmed T. Toosy. 2017. "Optic Neuritis: The Eye as a Window to the Brain." *Current Opinion in Neurology*.
- J.M. Miguel Jiménez ; S. Ortega Recuero ; L. Boquete ; Rodríguez Ascariz ; J. M. Vázquez ; R. Blanco Velasco. 2010. "Glaucoma Detection by Morphological Analysis of Multifocal ERG Records." *Information Systems and Technologies (CISTI), 2010 5th Iberian Conference on (M)*.
- Kaunzner, Ulrike W., and Susan A. Gauthier. 2017. "MRI in the Assessment and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update on Best Practice." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*.
- Keating, David, Stuart Parks, Donald Smith, and Aled Evans. 2002. "The Multifocal ERG: Unmasked by Selective Cross-Correlation." *Vision Research* 42(27): 2959–68.
- Kei, Shinoda, Celso Soiti Matsumoto, and Hisao Ohde. "Objective Assessment of Local Retinal Function by Focal Macular and Multifocal Electroretinograms."
- Kempner JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF; Eye Diseases Prevalence Research Group. "The Prevalence of Diabetic Retinopathy among Adults in the United States." *Archives of Ophthalmology* 122(4): 552–63.
- Khreich, Wael, Eric Granger, Ali Miri, and Robert Sabourin. 2010. "Iterative Boolean Combination of Classifiers in the ROC Space: An Application to Anomaly Detection with HMMs." *Pattern Recognition*.
- Kirkpatrick, S., C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi. 1983. "Optimization by Simulated Annealing." *Science*.
- de Oliveira Dias JR1, de Andrade GC, Kniggendorf VF, Novais EA, Maia A, Meyer C, Watanabe SES, Farah ME, Rodrigues EB. 2016. "Clinical and Electrophysiological Evaluation After Intravitreal Ziv-Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration." *Retina* 37(8): 1499–1507.
- Krstulovic, Sacha, and Sacha Krstulovic. 2011. "MPTK : Matching Pursuit Made Tractable To Cite This Version :"
- Kumar, Usha R., Hema L. Ramkumar, A. Peter, and MD. Karth. 2015. "Electroretinogram."
- Kurtzke, J. F. 1983. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33(11): 1444–1444. <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>.

- Kwak, Nojun. 2008. "Principal Component Analysis Based on L1-Norm Maximization." *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* 30(9): 1672–80. http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4522554.
- Lai TY, Chan WM, Lai RY, Ngai JW, Li H, Lam DS. 2007. "The Clinical Applications of Multifocal Electroretinography: A Systematic Review." *Survey of Ophthalmology*.
- Lana-Peixoto, Marco Aurélio. 2012. "How Much Radiologically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis Is Multiple Sclerosis?" *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 70(1): 2–4.
- Lee, Kang Seok, and Zong Woo Geem. 2005. "A New Meta-Heuristic Algorithm for Continuous Engineering Optimization: Harmony Search Theory and Practice." *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*.
- Losy, Jacek. 2013. "Is MS an Inflammatory or Primary Degenerative Disease?" *Journal of Neural Transmission* 120(10): 1459–62.
- Lung, Jenny C.Y., Peter G. Swann, and Henry H.L. Chan. 2016. "The Multifocal On- and off-Responses in the Human Diabetic Retina." *PLoS ONE* 11(5).
- Luu, Chi D., A. M I Lau, A. H C Koh, and D. Tan. 2005. "Multifocal Electroretinogram in Children on Atropine Treatment for Myopia." *British Journal of Ophthalmology* 89(2): 151–53.
- Maddirala, Ajay Kumar, and Rafi Ahamed Shaik. 2016. "Motion Artifact Removal from Single Channel Electroencephalogram Signals Using Singular Spectrum Analysis." *Biomedical Signal Processing and Control* 30: 79–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2016.06.017>.
- Magyari, Melinda; Sorensen, Per Soelberg. 2019. "The changing course of multiple sclerosis rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis". *Current Opinion in Neurology*. doi: 10.1097/WCO.0000000000000695
- Mahdavi, M., M. Fesanghary, and E. Damangir. 2007. "An Improved Harmony Search Algorithm for Solving Optimization Problems." *Applied Mathematics and Computation*.
- Mallat, Stephane. 2009. *A Wavelet Tour of Signal Processing A Wavelet Tour of Signal Processing*.
- Mallat, Stephane G., and Zhifeng Zhang. 1993. "Matching Pursuits With Time-Frequency Dictionaries." *IEEE Transactions on Signal Processing*.
- Manjarres, Diana & Landa-Torres, Itziar & Gil-Lopez, Sergio & Del Ser, Javier & Bilbao, Nekane & Salcedo-Sanz, Sancho & Geem, Zong Woo. 2013. "A Survey on Applications of the Harmony Search Algorithm." *Engineering Applications of Artificial Intelligence*.
- F Marmor, M & Fulton, AB & Holder, Graham & Miyake, Yozo & Brigell, Mitchell & Bach, Michael. 2009. "ISCEV Standard for Full-Field Clinical Electroretinography (2008 Update)." In *Documenta Ophthalmologica*.
- Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. 2003. "Guidelines for Basic Multifocal Electroretinography (MfERG)." *Documenta Ophthalmologica* 106(2): 105–15.

Bibliografía

- Matthews, B. W. 1975. "Comparison of the Predicted and Observed Secondary Structure of T4 Phage Lysozyme." *BBA - Protein Structure*.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. 2015. "ISCEV Standard for Full-Field Clinical Electroretinography (2015 Update)." *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 130(1): 1-12.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. 2001. "Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis." *Annals of Neurology* 50(1): 121-27.
- Milam, Ann H., Zong Yi Li, and Robert N. Fariss. 1998. "Histopathology of the Human Retina in Retinitis Pigmentosa." *Progress in Retinal and Eye Research* 17(2): 175-205.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. 2008. "Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis: A Consensus Approach." *Multiple Sclerosis*.
- Miller D1, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. 2005. "Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis, Part I: Natural History, Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis." *Lancet Neurology* 4(5): 281-88.
- Minoux, Michel. 1986. *Mathematical Programming: Theory and Algorithms*.
- Müller, Philipp L, Thomas Meigen, P L Muller, and Thomas Meigen. 2016. "M-Sequences in Ophthalmic Electrophysiology." *Journal of Vision* 16(1): 1-19.
- Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of Multiple Sclerosis 2013*.
- Narayan, Ram N, Michael J Olek, and F (Ed) Gonzalez-Scarano. 2014. "Symptom Management of Multiple Sclerosis in Adults." *UpToDate*, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=see_link.
- V. V. NeroevE. K. Eliseeva, M. V. Zueva, V. S. Lysenko, M. N. Zakharoval, V. Tsapenko, N. A. Semenova, T. O. Simaniv. 2016. "Demyelinating Optic Neuritis: Optical Coherence Tomography and Multifocal Electroretinography Data Correlation." *Human Physiology*.
- OJEDA, ERNESTO. 2005. "Potenciales Evocados Visuales Y Electroretinograma." *Guía Neurológica*: 127-34.
- Oliva, Sandra Torrades. 2004. "Esclerosis Múltiple Desmielinizantes." 23: 86-90.
- Ophir, Boaz, Michael Lustig, and Michael Selected Topics in Signal Processing *IEEE Journal of Elad*. 2008. "Multi-Scale Dictionary Learning Using Wavelets." *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing* 5(5): 2008. DOI: 10.1109/JSTSP.2011.2155032.

- Osman, Ibrahim H., and Gilbert Laporte. 1996. "Metaheuristics: A Bibliography." *Annals of Operations Research*.
- Pachori, Ram & Avinash, Pakala & Shashank, Kora & Sharma, Rajeev & Acharya, U Rajendra. 2015. "Application of Empirical Mode Decomposition for Analysis of Normal and Diabetic RR-Interval Signals." *Expert Systems with Applications* 42(9): 4567–81.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C.. 2010. "Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Neurology*.
- Pihl-Jensen, Gorm, Mathias Falck Schmidt, and Jette Lautrup Frederiksen. 2017. "Multifocal Visual Evoked Potentials in Optic Neuritis and Multiple Sclerosis: A Review." *Clinical Neurophysiology*.
- Pisa M, Guerrieri S, Di Maggio G, Medagliani S, Moiola L, Martinelli V, Comi G, Leocani L. 2017. "No Evidence of Disease Activity Is Associated with Reduced Rate of Axonal Retinal Atrophy in MS." *Neurology*.
- Pliego, Luis A. 2010. "Neurología Argentina." *Neurología Argentina* 2(3): 180–88. [http://dx.doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70056-2).
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. 2005. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria.'" *Annals of Neurology*.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. 2011. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria." *Annals of Neurology* 69(2): 292–302.
- Abdul Qayyum; Aamir Saeed Malik; Mohamad Naufal; Mohamad Saad; Moona Mazher; Faris Abdullah. 2016. "Designing of Overcomplete Dictionaries Based on DCT and DWT." *ISSBES 2015 - IEEE Student Symposium in Biomedical Engineering and Sciences: By the Student for the Student*: 134–39.
- Rahim Mahmoudvand, Mohammad Zokaei. 2011. "On the Singular Values of the Hankel Matrix with Application in Singular Spectrum Analysis." *Chilean Journal of Statistics*.
- Rakel, David, and Robert Abel. 2009. "Degeneración Macular Asociada a La Edad." *Medicina integrativa* 3(1): 896–905. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788445819111500841>.
- Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, Holder GE, Brodie SE. 2018. "ISCEV Guide to Visual Electrodiagnostic Procedures." *Documenta Ophthalmologica*.
- Rouvière, H. y Delmas, A. 2005. *Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional*. Tomo I. Cabeza y Cuello. Undécima. Masson.
- Rubinstein, By Ron, Alfred M Bruckstein, and Michael Elad. 2010. "Dictionaries for Sparse Representation Modeling.Pdf." 98(6): 1045–57.

Bibliografía

- Rukhin, Andrew L. 2002. "Analysis of Time Series Structure SSA and Related Techniques." *Technometrics*.
- Santos, G. S.P., P. H.D.M. Prazeres, A. Mintz, and A. Birbrair. 2018. "Role of Pericytes in the Retina." *Eye (Basingstoke)* 32(3): 483–86.
- Sharma, Rajeev, and Ram Bilas Pachori. 2015. "Classification of Epileptic Seizures in EEG Signals Based on Phase Space Representation of Intrinsic Mode Functions." *Expert Systems with Applications* 42(3): 1106–17.
- Sierra-Marcos A, Mitjana R, Castilló J, Edo MC, Horga-Hernández A, Tintoré M, Río-Izquierdo J, Auger-Acosta C, Rovira A, Montalban X. 2010. "[Demyelinating Lesions as Incidental Findings in Magnetic Resonance Imaging: A Study of 11 Cases with Clinico-Radiological Follow-up and a Review of the Literature]." *Revista de Neurologia* 51(3): 129–34.
- Sospedra, Mireia, and Roland Martin. 2016. "Immunology of Multiple Sclerosis." *Seminars in Neurology* 36(2): 115–27.
- Sutter, E E. 1991. "The Fast M-Transform: A Fast Computation of Cross-Correlations with Binary m-Sequences." *SIAM Journal on Computing* 20(4): 686–94.
- Sutter, Erich E. 2001. "Imaging Visual Function with the Multifocal M-Sequence Technique." *Vision Research* 41(10–11): 1241–55.
- Sutter, Erich E., and Duong Tran. 1992. "The Field Topography of ERG Components in Man-I. The Photopic Luminance Response." *Vision Research* 32(3): 433–46.
- Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, Crainiceanu CM, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman EM, Calabresi PA. 2012. "Optical Coherence Tomography Segmentation Reveals Ganglion Cell Layer Pathology after Optic Neuritis." *Brain*.
- Tallantyre EC, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, Evangelou N. 2010. "Clinico-Pathological Evidence That Axonal Loss Underlies Disability in Progressive Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal* 16(4): 406–11.
- Tao, Qian, and Raymond Veldhuis. 2013. "Robust Biometric Score Fusion by Naive Likelihood Ratio via Receiver Operating Characteristics." *IEEE Transactions on Information Forensics and Security*.
- A.R. Teixeira; A.M. Tome; E.W. Lang; P. Gruber; A. Martins da Silva. 2005. "On the Use of Clustering and Local Singular Spectrum Analysis to Remove Ocular Artifacts from Electroencephalograms." *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks* 4(Mdl): 2514–19.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. 2018. "Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria." *The Lancet Neurology*.
- Vautard, R, and Michael Ghil. 1989. "Singular Spectrum Analysis in Nonlinear Dynamics, with

- Applications to Paleoclimatic Time Series." *Physica D: Nonlinear Phenomena* 35(3): 395–424. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167278989900778>.
- Vélez, Mario César, and José Alejandro Montoya. 2007. "Metaheurísticos: Una Alternativa Para La Solución de Problemas Combinatorios En Administración de Operaciones." *Revista Escuela de Ingeniería de Antioquia*.
- E. Vilades Palomar, E. Orduna Hospital, M. Ciprés, J. Obis, M.J. Rodrigo SanJuan, M. Satué, E. Garcia-Martin. 2017. "Multifocal Electroretinogram and Optical Coherence Tomography to Evaluate Parafoveal Fixation." *Acta Ophthalmologica* 95(doi:10.1111/j.1755-3768.2017.0T036).
- Villoslada, Pablo, ed. 2010. *Esclerosis Múltiple*. Marge Médi. Barcelona.
- Wall, Michael. 2004. "What's New in Perimetry." *Journal of Neuro-Ophthalmology* 24(1): 46–55.
- Wang H, Wang K, Zhong X, Qiu W, Dai Y, Wu A, Hu X. 2012. "Cerebrospinal Fluid BAFF and APRIL Levels in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients during Relapse." *Journal of Clinical Immunology*.
- Wei, Zhou, Rangaswamy Nalini, Periklis Ktonas, and Frishman Laura. 2008. "Multifocal Erg in Primates Extracted Using The." 47(15): 2021–36.
- Xu, Shanzhi, Hai Hu, Linhong Ji, and Peng Wang. 2018. "Embedding Dimension Selection for Adaptive Singular Spectrum Analysis of EEG Signal." *Sensors* 18(3): 697. <http://www.mdpi.com/1424-8220/18/3/697>.
- Yang, Bin, Yonggui Dong, Chunyang Yu, and Zhongjie Hou. 2016. "Singular Spectrum Analysis Window Length Selection in Processing Capacitive Captured Biopotential Signals." *IEEE Sensors Journal* 16(19): 7183–93.
- Yong, Xinyi, Rabab K. Ward, and Gary E. Birch. 2009. "Artifact Removal in EEG Using Morphological Component Analysis."
- Zhang, Zhilin, Tzyy Ping Jung, Scott Makeig, and Bhaskar D. Rao. 2013. "Compressed Sensing of EEG for Wireless Telemonitoring with Low Energy Consumption and Inexpensive Hardware." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.