



---

## **Universidad de Valladolid**

Diseño de modelos de regresión armónica para el análisis de las señales eléctricas registradas mediante pruebas de electrofisiología ocular.

---

Trabajo de Fin de Máster  
Máster en Matemáticas

Autor: Christian Canedo Ortega  
Tutor: Cristina Rueda Sabater y Yolanda Larriba González

20 de septiembre de 2022



# **Diseño de modelos de regresión armónica para el análisis de las señales eléctricas registradas mediante pruebas de electrofisiología ocular.**

**Christian Canedo Ortega**

## **Resumen**

La electrofisiología ocular se encarga de dar diagnóstico clínico a pacientes mediante señales recogidas de la retina, el córtex cerebral y los músculos oculares. Se presenta en este trabajo un análisis de señales PERG (electroretinograma en patrón), obtenidas de pacientes del Instituto de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid.

Este análisis preliminar se lleva a cabo mediante la metodología FMM (Frequency Modulated Möbius), un modelo para señales oscilatorias aplicado con éxito en otras señales fisiológicas. Además se propone en este trabajo una extensión del modelo para errores no independientes y una propuesta para el análisis de señales incompletas.

**Palabras clave:** Electrofisiología ocular, Electroretinograma (ERG), Electroretinograma en patrón (PERG), FMM.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos del trabajo. . . . .	1
<b>2. Electrofisiología ocular.</b>	<b>3</b>
2.1. Estructura de la retina y sus funciones. . . . .	3
2.2. Los electroretinogramas (ERG). . . . .	4
2.3. El electroretinograma en patrón (PERG). . . . .	5
2.4. Otras señales relacionadas con los PERG. . . . .	6
<b>3. Modelos FMM.</b>	<b>9</b>
3.1. Señales oscilatorias y conceptos básicos. . . . .	9
3.2. Definición de los modelos FMM. . . . .	12
3.2.1. Ondas Möbius. . . . .	12
3.2.2. Modelos $FMM_1$ y $FMM_m$ . . . . .	14
3.3. Estimación de los parámetros del modelo. . . . .	15
3.3.1. Estimación de parámetros para el modelo $FMM_1$ . . . . .	15
3.3.2. Estimación de parámetros para el modelo $FMM_m$ . . . . .	16
3.3.3. Bondad del ajuste. . . . .	17
<b>4. Extensiones del modelo.</b>	<b>19</b>
4.1. Modelo para errores autocorrelados . . . . .	19
4.1.1. Conceptos previos y formulación del modelo para errores. . . . .	19
4.1.2. Estimación de parámetros del modelo $FMM_m$ con errores $AR(q)$ . . . . .	22

4.1.3.	Simulación $FMM_m + AR(q_1) = FMM_m^{q_1}$ . . . . .	24
4.2.	Soluciones para señales incompletas. . . . .	29
<b>5.</b>	<b>Resultados con señales reales.</b>	<b>31</b>
5.1.	Descripción de las señales. . . . .	31
5.2.	Modelo FMM en señales PERG. . . . .	32
5.2.1.	Modelo FMM en señales PERG completas. . . . .	32
5.2.2.	Modelo para señales incompletas. . . . .	39
5.2.3.	Validación de la metodología en señales PERG incompletas. . . .	42
5.2.4.	FMM en PERGs con errores correlados. . . . .	44
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>49</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

# 1 | Introducción

La electrofisiología ocular y más particularmente la electroretinografía, es un campo de estudio para el diagnóstico clínico oftalmológico. Tiene su origen hace casi 150 años, cuando en 1877 [1] se registró por primera vez una señal eléctrica la retina humana. Este campo ha ido evolucionando, con los avances técnicos y mediante la estandarización de procedimientos, por lo que existe a día de hoy una metodología muy extendida para el diagnóstico de enfermedades de la retina.

Las señales obtenidas de la retina aportan una información indispensable para el asesoramiento acerca de las funciones más importantes para la visión [2], por lo que un análisis correcto de estas es primordial. En este trabajo se estudian los electroretinogramas en patrón (PERG), los cuales sirven fundamentalmente para recoger la respuesta de la zona más importante de la retina para la visión, la mácula.

Las características de este tipo de señales hacen propicio el uso del modelo FMM (Frequency Modulated Möbius) [3], el cual ha mostrado ya un buen desempeño con otras señales electrofisiológicas como el electrocardiograma [4] y las señales neuronales [5], o en cronobiología. En contraste con otros modelos y técnicas de aprendizaje, los parámetros del FMM son fácilmente interpretables. Además, es un modelo capaz de describir una amplia variedad de patrones asimétricos, que se adaptan muy bien a las señales reales con las que se ha trabajado hasta la fecha.

## 1.1 Objetivos del trabajo.

Este trabajo plantea los siguientes objetivos,

- Introducción a la electrofisiología ocular y en particular a las señales PERG.
- Formulación de los modelos FMM para el análisis de señales. Procedimientos de estimación.
- Extensión del modelo FMM para errores autocorrelados. Estimación de los parámetros del modelo y estudio de simulación en varios escenarios.
- Solución para el ajuste del FMM en señales incompletas. Posterior validación mediante señales PERG completas.
- Análisis preliminar de la base de datos de señales PERG proporcionada por el IOBA en el contexto de un proyecto para el análisis de señales oculares. En particular, un

análisis mediante el modelo FMM (y sus extensiones propuestas) en señales tipo y la identificación patrones en sus ondas.

## 2 | Electrofisiología ocular.

En este capítulo se introducen ciertas nociones básicas para el análisis de las señales que se analizan en el trabajo. En particular, nos centramos en el estudio, procesado y análisis de señales oculares que provienen de la retina.

### 2.1 Estructura de la retina y sus funciones.

El tejido retiniano está compuesto por varias capas (Fig. 2.1) donde cada una de ellas desempeña una cierta función de la visión [6]. Por ejemplo, los conos y bastones en la capa exterior se encargan de responder a la luz externa, siendo los bastones más sensibles a condiciones nocturnas (visión escotópica) y los conos pueden diferenciar una amplia variedad de longitudes de onda (detección de colores) en condiciones mesópicas o fotópicas. Otro caso son las células ganglionares (RGC, por sus siglas en inglés), que son la última etapa de procesamiento de la información ocular. Cabe destacar la zona de la retina más importante, la mácula. Es una pequeña mancha con no más de 5mm de diámetro que es la responsable de la visión central y de detalle. Las patologías más notables en la visión están principalmente relacionadas con enfermedades maculares como la degeneración macular debida a la edad [7], que es la afección que provoca pérdida en la visión mayoritaria en pacientes de avanzada edad, y de la que existen muchas variantes. Se pueden encontrar otras enfermedades como la Oclusión Venosa de la Retina [8], que también se presenta más frecuentemente en individuos de edades cercanas o mayores a 60 años, la cual provoca una pérdida repentina de la visión debido a un bloqueo vascular en el tejido. También hay otras enfermedades, en este caso de naturaleza genética, que afectan a pacientes más jóvenes como es la enfermedad de Stangardt, en la cual el individuo padece dificultad para leer o distorsión de la vista.

La detección precoz de enfermedades y su análisis es primordial para un tratamiento eficaz. Dentro de las posibles pruebas para la vigilancia de la retina existen, por ejemplo, la toma de imágenes del tejido retiniano para su posterior inspección por un especialista o las pruebas de electrofisiología ocular (registro de señales eléctricas) encontramos una familia de señales que sirven para dar diagnóstico acerca del comportamiento eléctrico de las distintas componentes de la retina y por tanto son útiles en el diagnóstico de las posibles enfermedades. En el caso de las señales que se analizan en este trabajo, los retinogramas, estos aportan información principalmente sobre las RGC.

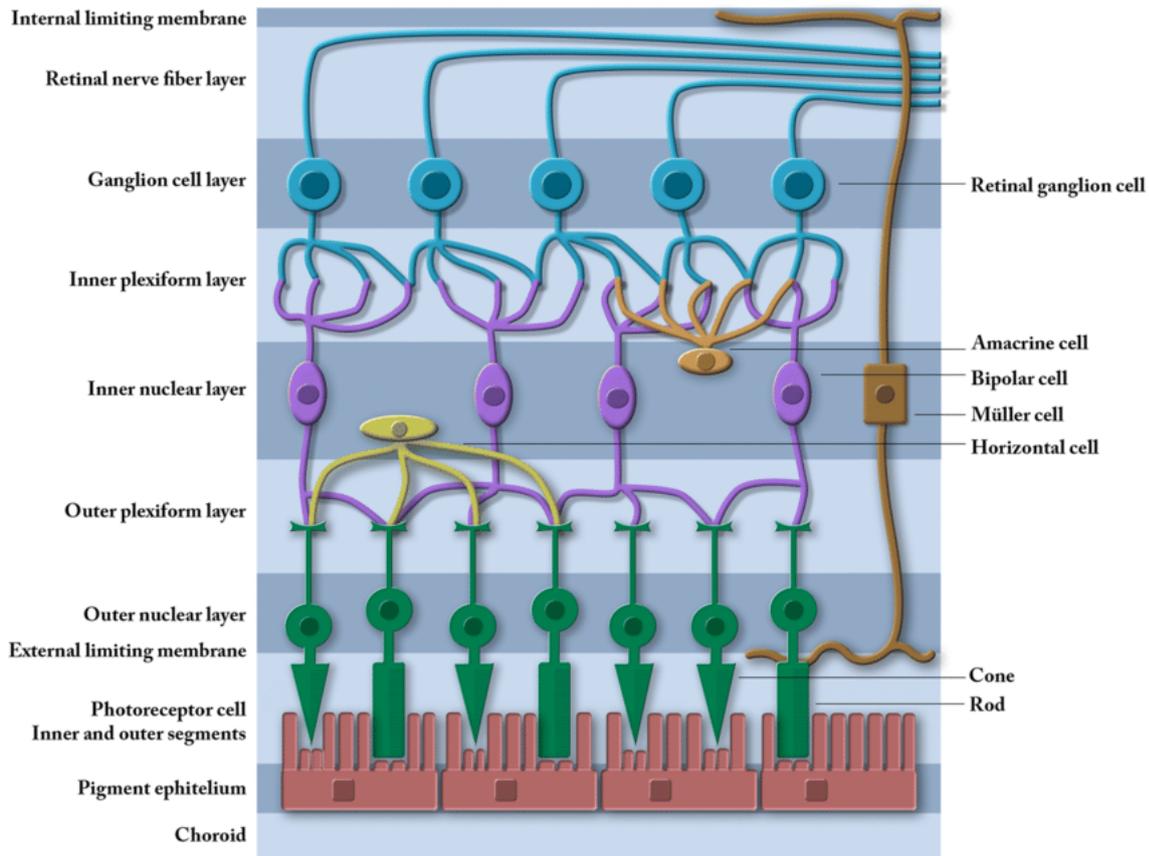


Figura 2.1: Capas de la retina (esquema). La retina está compuesta por 10 capas con distintos tipos de células en cada capa. (Imagen extraída de [9]).

## 2.2 Los electroretinogramas (ERG).

Un electroretinograma recoge la respuesta eléctrica de la retina a un estímulo. Este es un hecho diferencial con respecto a otras señales como el electrocardiograma, donde se registra la actividad natural de el corazón. Es por ello que en los ERGs es fundamental tener en cuenta el tipo de estímulo con el que se excitan los componentes retinianos, además de las condiciones ambientales en las que se realiza el experimento. Existen dos tipos fundamentales de estímulos: cambios en la intensidad lumínica que incide en el ojo o figuras/patrones dinámicos. Diferentes condiciones lumínicas o estímulos inducirán distintos potenciales en grupos celulares concretos del tejido de la retina. Estos grupos están asociados con funciones visuales como adaptación lumínica, detección de los colores, visión en general, etc. Instituciones como ISCEV (Sociedad Internacional para la Electrofisiología Clínica de la Visión), juegan un rol fundamental para la unificación de procedimientos y la fijación de parámetros óptimos sobre los materiales, las condiciones ambientales, y métodos en general en la recogida de estas señales [10].

Las respuestas que los estímulos provocan en la retina no suelen alcanzar los  $15\text{ mV}$ . Debido a que la amplitud de las señales es tan baja, y la cantidad de ruido que existe en un registro, lo habitual es recoger un número considerable de registros y hacer un

promedio sincronizado, es decir, se promedian todas las observaciones que corresponden a un mismo instante de tiempo. De esta forma, se reducen los efectos del ruido y se consigue evocar la señal PERG para su posterior análisis.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que los ERGs comienzan en torno a un nivel basal que suelen ser los 0 mV, y una vez que termina la actividad eléctrica este retorna al nivel basal, contado con las pequeñas oscilaciones que suelen darse en estado natural.

Algunas señales, según la actividad que se busca recoger y cómo se estimulan los componentes en la retina son el ERG de campo completo (ffERG), los ERG focal y multifocal (fERG y mfERG) y el electroretinograma en patrón (PERG).

### 2.3 El electroretinograma en patrón (PERG).

En el caso de las RGC, la señal más usada para registrar su actividad es el Electroretinograma en Patrón o PERG. ISCEV proporciona unos estándares para el registro de esta señal [11]. En la figura 2.2 se muestra la morfología típica de un PERG sano.

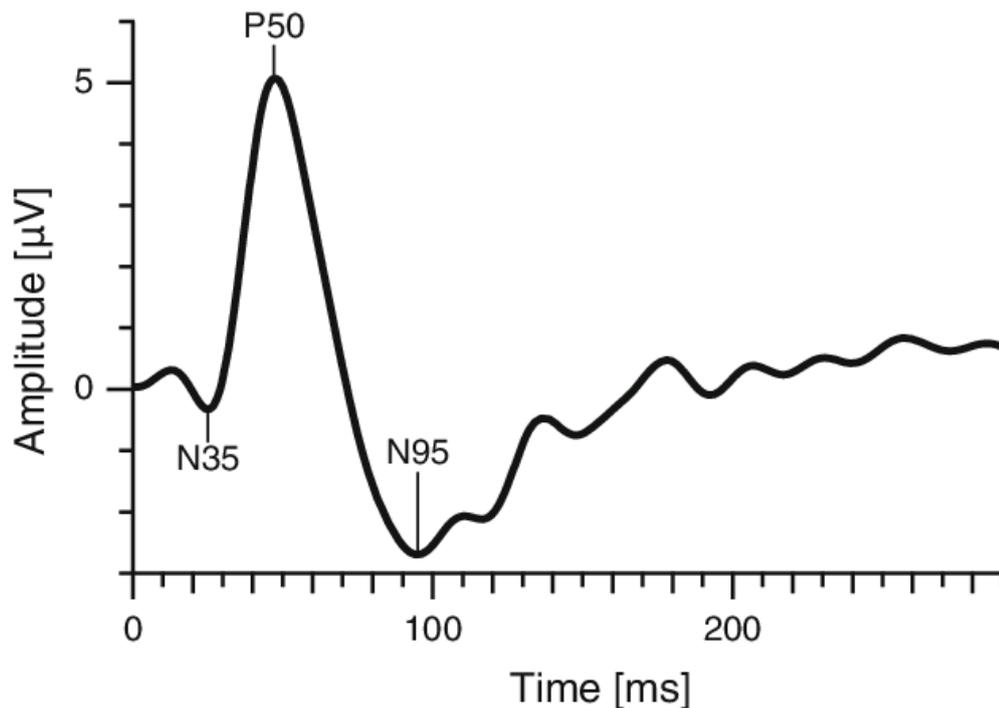


Figura 2.2: Patrón característico de un PERG típico. Destacan las ondas N35, P50 y N95.

En esta señal nos encontramos que, empezando en un estado de reposo, la señal comienza en el nivel basal. Posteriormente se describe una primera oscilación negativa en torno a los 35ms nombrada como N35, que posteriormente nos lleva a la oscilación más pronunciada de la señal, la P50, la cual es positiva. Por último a los 95ms una tercera

onda denotada como N95 que describe un mínimo y para después recuperar lentamente su estado de reposo. La etiqueta se refiere a los momentos del tiempo en los que los puntos críticos de estas oscilaciones ocurren. Sin embargo, el momento del tiempo donde ocurren estos puntos críticos varía mucho atendiendo al tipo de individuo, la edad, la presencia de patologías, etc, siendo parámetros interesantes a estimar.

También puede ser habitual encontrar una onda positiva posterior a los 130-150 ms como resultado de la repolarización tras el N95. Sin embargo, por la falta de mayor interpretación fisiológica no se tiene en cuenta en los análisis clínicos.

Dos parámetros que se han considerado con más frecuencia en la literatura y que han demostrado ser útiles en el diagnóstico son las amplitudes de la respuesta en los tres puntos críticos de N35, P50 y N95 [2][1]. Normalmente, el máximo valor en una señal PERG no suele superar los 10 mV y la presencia de patologías suele derivar en una disminución en la respuesta.

Las señales PERG no tienen unos parámetros estándar generales, si no que dependen de la edad del paciente, de los procedimientos técnicos usados para medir las señales y de la presencia o no de patologías [12][13]. En la mayor parte de estudios suelen considerarse individuos adultos, puesto que existen diferencias significativas es las señales PERG entre individuos de distintas edades, en particular la amplitud de las ondas de la señal decrece con la edad [14]

## 2.4 Otras señales relacionadas con los PERG.

Este trabajo se limita al análisis de señales PERG, sin embargo, es útil en el diagnóstico tener en consideración otro tipo de señales, bien para el análisis conjunto con el PERG, o bien para obtener información complementaria.

Las señales que más solemos encontrar con los PERG en la literatura son los VEP (Potenciales Visualmente Evocados). Estos muestran potenciales de acción recogidos en el córtex visual, cuyo análisis suele ir de la mano con los PERG y también suelen incluirse en estudios clínicos sobre la retina y sus enfermedades. Por lo general se usan para poner a prueba la integridad funcional de los nervios. El estímulo que se utiliza es el mismo que el usado en el PERG, por lo que es habitual registrar ambas señales simultáneamente.

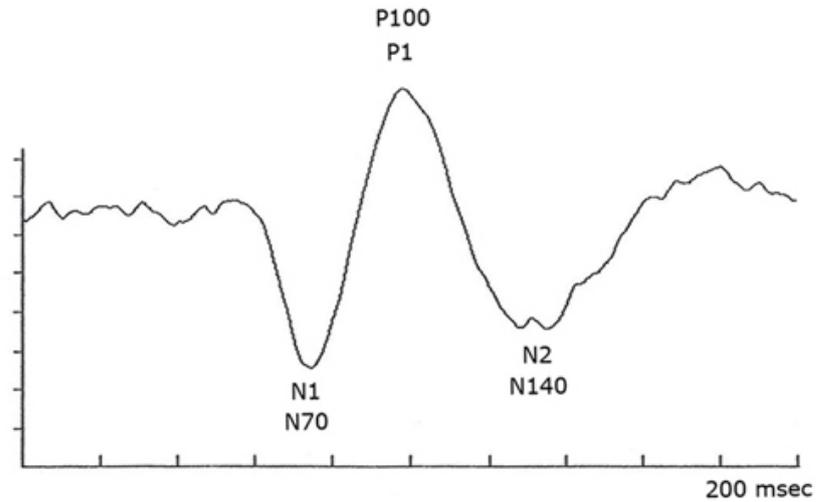


Figura 2.3: Ejemplo de señales VEP.

Por otra parte tenemos los electrooculogramas (EOG). Los EOG recogen la actividad eléctrica de los ojos debido a los movimientos de los mismos. Se colocan electrodos en zonas cercanas a los músculos oculares con el fin de medir las diferencias de potencia que se dan entre la retina y la córnea. Sirve generalmente para detectar enfermedades como la enfermedad de Best y la enfermedad de Stargardt, que son distrofias del epitelio pigmentario de la retina o toxicidad en la retina debida a medicamentos.



## 3 | Modelos FMM.

### 3.1 Señales oscilatorias y conceptos básicos.

Las señales que se tratan en este trabajo, los PERG, comienzan en un nivel, describen una o varias oscilaciones y acaban en el nivel inicial. Un ejemplo de señal PERG real se muestra en la figura 3.1, en la cual se puede observar cómo empieza en los 0 mV, delinea las oscilaciones típicas como respuesta a los estímulos y recupera el nivel base.

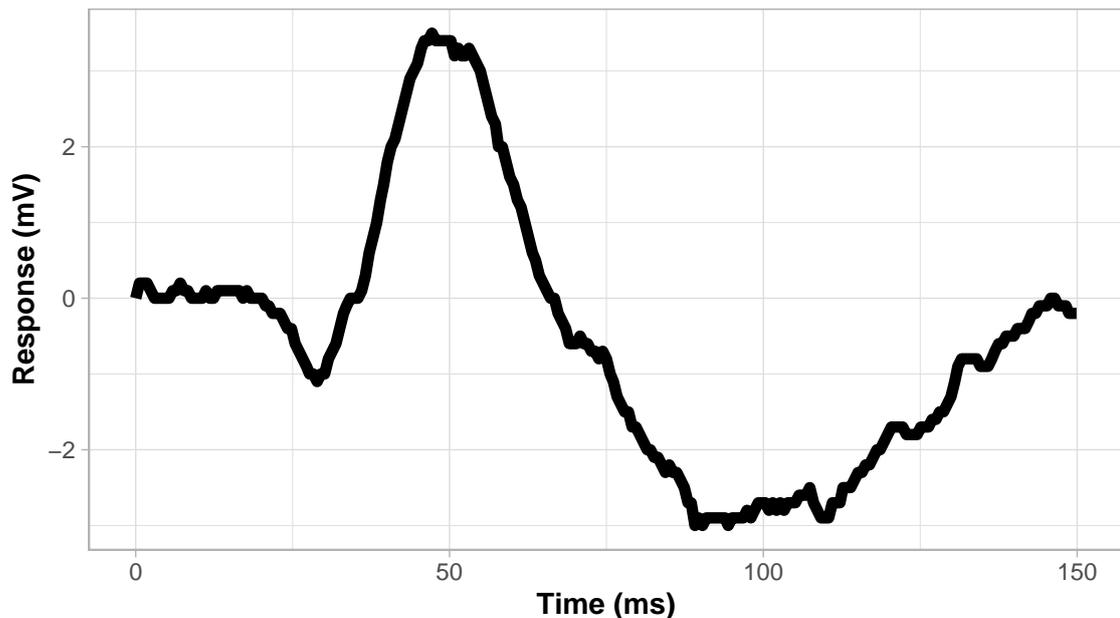


Figura 3.1: Ejemplo de señal PERG real.

Sea  $\mathbf{X} = (X(t_1), \dots, X(t_n))'$  el vector de observaciones de una señal PERG para los instantes de tiempo  $\mathbf{t} = (t_1, \dots, t_n)$ . En este trabajo se asume que  $t_i \in [0, 2\pi), i = 1, \dots, n$ , para ello se considera la siguiente transformación:

$$t_i = \frac{(t'_i - t_0)}{T} 2\pi, \quad t_i \in [0, 2\pi) \quad i = 1, \dots, n, \quad (3.1)$$

donde  $T$  es el periodo, que en general lo asumimos conocido, y  $t'_i \in [t_0, t_0 + T]$  son

los instantes de tiempo reales donde la señal es observada.

Antes de introducir el modelo FMM, es interesante conocer algunos conceptos matemáticos básicos de teoría de señales de interés para esta memoria. Para estos conceptos por simplicidad se omitirá el subíndice en los instantes de tiempo.

Un sistema en el cual una partícula vuelve a su estado de partida tras un cierto período es un sistema oscilatorio. Un registro en ese sistema es una señal oscilatoria. Cuando el sistema describe una única oscilación, diremos que la señal que gobierna el sistema es una señal oscilatoria simple o señal circular (def. 3.1)

**Definición 3.1.** *Señal oscilatoria simple o señal circular.*

$$\mu(t) = \cos(\varphi(t))$$

$$0 \leq \varphi(t) \leq \varphi'(t) \leq 2\pi, \quad 0 < t \leq t' \leq 2\pi$$

Por lo general, es ampliamente aceptado que en un fenómeno oscilatorio existe una señal compleja subyacente asociada a ese fenómeno.

**Definición 3.2.** *Se dice que  $S(t)$  es la señal compleja asociada a  $\mu(t)$ :*

$$S(t) = \mu(t) + iv(t)$$

Dada una señal compleja  $S(t)$ , una reparametrización habitual viene dada en términos de la amplitud y la fase. Esta representación se conoce como modulación en amplitud y fase (AM-FM) y es de gran utilidad tanto en la teoría de la señal como en las aplicaciones prácticas [15].

**Definición 3.3.** *Reparametrización AM-FM de  $S(t)$ :*

$$S(t) = A(t)e^{i\varphi(t)}$$

donde  $A(t) = \sqrt{\mu^2(t) + v^2(t)}$  y  $\varphi(t) = \arctan\left(\frac{v(t)}{\mu(t)}\right)$ .  $A(t)$  se le denomina amplitud instantánea.

Aunque no existe una forma única de determinar la parte imaginaria de una señal compleja  $S(t)$ , el método más extendido en la literatura para obtener  $v(t)$  a partir de  $\mu(t)$  es la Señal Analítica (SA), introducida originalmente en [15] (def. 3.4).

**Definición 3.4.** *Dada una señal compleja  $S(t)$ , la SA asociada a  $\mu(t)$  se define como,*

$$S(t) = \mu(t) + HT(\mu(t))$$

donde,  $HT$  denota la transformada de Hilbert.

La AS tiene interesantes propiedades y los investigadores asumen normalmente que la señal compleja asociada al proceso oscilatorio que subyace es una señal analítica al simplificar los análisis y facilitar la interpretabilidad.

La familia más simple en el análisis de señales oscilatorias son las señales monocomponentes.

**Definición 3.5.** Se dice que una señal es monocomponente si:

$$S(t) = A(t)e^{i\varphi(t)},$$

$$\text{con } \mu(t) = \text{Re}(S(t)) = \text{Re}(A(t)\cos(\varphi(t))) \text{ y } \frac{\partial\varphi(t)}{\partial t} \geq 0.$$

$\frac{\partial\varphi(t)}{\partial t}$  denota la frecuencia instantánea y el hecho de que  $\frac{\partial\varphi(t)}{\partial t} \geq 0$  garantiza la interpretabilidad física de la señal.

Sin embargo, la mayoría de señales reales presentan multiples oscilaciones. Por su utilidad en la práctica, estas señales multicomponentes se representan generalmente como una descomposición en señales AM-FM, 3.6.

**Definición 3.6.** Representación (AM-FM) de una señal multicomponente  $\mu(t)$ ,

$$\mu(t) = \sum_{J=1}^n A_J(t)\cos(\varphi_J(t)); \quad \frac{\partial\varphi_J(t)}{\partial t} \geq 0$$

AM se refiere a la modulación de  $A_J(t)$  y FM a la modulación de  $\varphi_J(t)$ .

La descomposición de Fourier (FD) es un caso particular de descomposición AM-FM de una señal multicomponente. En FD la señal se descompone como una suma de armónicos donde  $A(t)$  es constante para cada componente y  $\varphi(t)$  es una transformación lineal. El modelo FMM que proponemos en este trabajo se puede considerar como un nuevo método de descomposición de señales AM-FM donde  $\varphi(t)$  es una transformación de Möbius.

Un concepto fundamental por su relación con el modelo FMM que se presentará en la siguiente sección es el de la transformación de Möbius.

**Definición 3.7.** Transformación de Möbius.

Sea  $z$  una variable compleja y  $a \in \mathbb{C}$ ,  $|a| < 1$ , la transformación de Möbius se define

$$\tau_a(z) = \frac{z - a}{1 - \bar{a}z}$$

Esta transformación tiene como espacios de partida y llegada un espacio circular y es el equivalente circular de una transformación lineal euclídea. Es precisamente esta transformación la que da origen a la fase del modelo FMM.

### 3.2 Definición de los modelos FMM.

El modelo que se presenta en esta sección es un modelo para señales oscilatorias que ha sido desarrollado recientemente [3] y usado con éxito en campos como la electrocardiografía [4][16] o la neurociencia [5][17], junto con algunos resultados teóricos [18] del modelo.

#### 3.2.1 Ondas Möbius.

Previamente a definir el modelo, se definen las llamadas ondas Möbius.

**Definición 3.8.** *Onda Möbius,*

$$W(t; A, \alpha, \beta, \omega) = A \cos(\phi(t; \alpha, \beta, \omega)),$$

siendo  $\phi$  la fase, también llamada función de enlace de Möbius, que se define,

$$\phi(t; \alpha, \beta, \omega) = \beta + 2 \operatorname{atan} \left( \omega \tan \left( \frac{t - \alpha}{2} \right) \right),$$

donde  $A \in \mathbb{R}^+$ ,  $\alpha \in [0, 2\pi)$ ,  $\beta \in [0, 2\pi)$  y  $\omega \in [0, 1]$ .

Luego una onda Möbius es la parte real de una señal compleja definida por la transformación de Möbius que es monocomponente,  $A(t)$  es constante y tiene frecuencia instantánea positiva. [18]

En cuanto a los parámetros que aparecen en la definición de onda Möbius,  $A$  y  $\alpha$  definen la amplitud y localización de la componente. Mientras que  $\omega$  y  $\beta$  describen la forma de la componente. Las figuras 3.2 y 3.3 muestran algunos ejemplos de distintas configuraciones de estos parámetros.

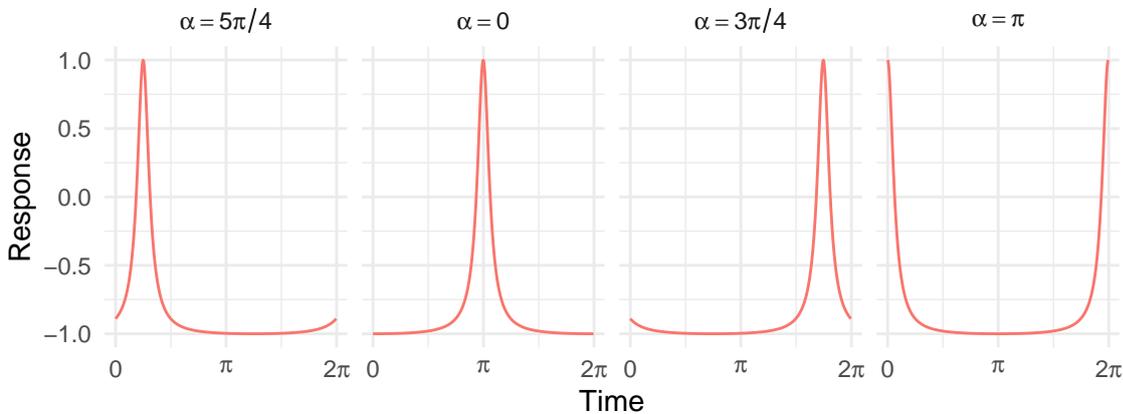


Figura 3.2: Ondas FMM  $A = 1$ ,  $\omega = 0.1$ ,  $\beta = \pi$ . El parámetro  $\alpha \in [0, 2\pi)$  traslada la localización fase.  $\alpha = 0$  se corresponde con la fase localizada en  $\pi$  y viceversa.

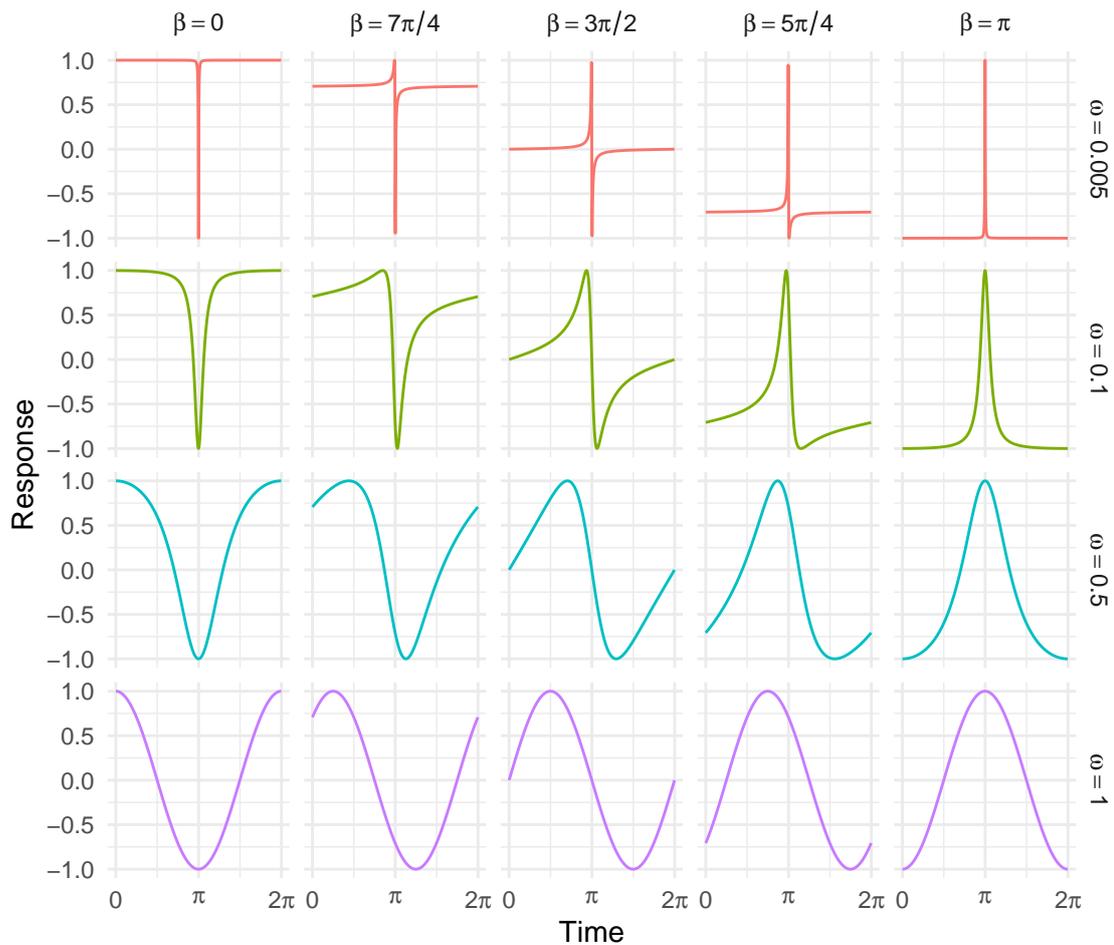


Figura 3.3: Ondas FMM  $A = 1$ ,  $\alpha = 0$ . El parámetro  $\omega$  afecta al apuntamiento de la oscilación de la onda, mientras que  $\beta$  refleja la simetría.

Además podemos definir otros dos parámetros que son los tiempos donde la onda alcanza su mínimo y su máximo, ( $t_L$ ) y ( $t_U$ ), respectivamente. Tienen la siguiente expresión:

$$t_U = \alpha + 2 \arctan \left( \frac{1}{\omega} \tan \left( \frac{-\beta}{2} \right) \right) \quad (3.2)$$

$$t_L = \alpha + 2 \arctan \left( \frac{1}{\omega} \tan \left( \frac{\pi - \beta}{2} \right) \right)$$

Es inmediato comprobar que los valores que toma la onda en  $t = t_L$  y  $t = t_U$  son  $-A$  y  $A$ , respectivamente. Estos parámetros  $t_U$  y  $t_L$  pueden ser de mucha utilidad en la práctica. En muchas aplicaciones, como en cronobiología, determinar los máximos y mínimos pueden ser de especial interés por una correspondencia fisiológica.

3.2.2 Modelos FMM<sub>1</sub> y FMM<sub>m</sub>.

Una vez introducidas los elementos que componen nuestro modelo, se definen los modelos FMM<sub>1</sub> y FMM<sub>m</sub>.

El modelo FMM<sub>1</sub> se define en def. 3.9. Es un modelo gaussiano compuesto de una única onda Möbius y un error aditivo.

**Definición 3.9.** *Modelo FMM<sub>1</sub>.*

*El modelo FMM monocomponente,*

$$f(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta}) = N(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}(t; \boldsymbol{\theta}), \sigma^2 I_n)$$

donde  $\boldsymbol{\mu}(t; \boldsymbol{\theta}) = (\mu(t_1, \boldsymbol{\theta}), \dots, \mu(t_n, \boldsymbol{\theta}))'$  y  $\mu(t_i; \boldsymbol{\theta})$  para  $i = 1, \dots, n$ ,

$$\mu(t_i; \boldsymbol{\theta}) = M + W(t_i; A, \alpha, \beta, \omega)$$

además  $\boldsymbol{\theta} = (M, A, \alpha, \beta, \omega)$  verifican:

1.  $M \in \mathbb{R}$ .
2.  $(A, \alpha, \beta, \omega) \in \Theta_1 = \mathbb{R}^+ \times [0, 2\pi) \times [0, 2\pi) \times [0, 1]$ ,

El modelo FMM<sub>m</sub>, es una descomposición en  $m$  ondas Möbius, las cuales se asume que se corresponden con  $m$  eventos físicos que se registran en la señal. El modelo se define como sigue,

**Definición 3.10.** *Modelo FMM<sub>m</sub>.*

*El modelo FMM de  $m$  componentes,*

$$f(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta}) = N(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}(t; \boldsymbol{\theta}), \sigma^2 I_n)$$

donde  $\boldsymbol{\mu}(t; \boldsymbol{\theta}) = (\mu(t_1, \boldsymbol{\theta}), \dots, \mu(t_n, \boldsymbol{\theta}))'$  y  $\mu(t_i; \boldsymbol{\theta})$  para  $i = 1, \dots, n$ ,

$$\mu(t_i; \boldsymbol{\theta}) = M + \sum_{l=1}^m W_l(t_i; A_l, \beta_l, \omega_l, \omega_l)$$

además  $\boldsymbol{\theta} = (M, A_1, \alpha_1, \beta_1, \omega_1, \dots, A_m, \alpha_m, \beta_m, \omega_m)$  verifican:

1.  $M \in \mathbb{R}$ .
2.  $(A_l, \alpha_l, \beta_l, \omega_l) \in \Theta_l = \mathbb{R}^+ \times [0, 2\pi) \times [0, 2\pi) \times [0, 1]$ ,  $l=1, \dots, m$ .
3.  $\alpha_1 \leq \alpha_2 \leq \dots \leq \alpha_m \leq \alpha_1$

$\Theta$  denota el espacio paramétrico completo del modelo.

A continuación se presenta una reparametrización, en particular por su utilidad de cara a la estimación de los parámetros que se explicará en la siguiente sección.

**Proposición 3.1.** Sean  $v(t)_l = \cos(2\arctan(\omega_l \tan(\frac{t-\alpha_l}{2})))$  y  $u(t)_l = \sin(2\arctan(\omega_l \tan(\frac{t-\alpha_l}{2})))$ , entonces,

$$\boldsymbol{\mu}(t, \boldsymbol{\theta}) = M + \sum_{l=1}^m [\delta_l \mathbf{v}_l + \gamma_l \mathbf{u}_l]$$

donde  $\delta_l = -A_l \sin(\beta_l)$  y  $\gamma_l = A_l \cos(\beta_l)$ ,  $l = 1, \dots, m$ .

Un aspecto a destacar es que podemos separar  $\boldsymbol{\theta}_l$  en  $\boldsymbol{\theta}_l^{(1)} = (\alpha_l, \omega_l)$  que denominamos parámetros circulares y por otra parte  $\boldsymbol{\theta}_l^{(2)} = (\delta_l, \gamma_l)$  que son parámetros lineales. Conocidos los parámetros no lineales podemos conocer el valor de los no lineales. Explícitamente, definimos la matriz  $\mathbf{Z}_l = (\mathbf{v}_l, \mathbf{u}_l)$ , de forma que,

$$(\delta_l(\boldsymbol{\theta}^{(1)}), \gamma_l(\boldsymbol{\theta}^{(1)})) = (\mathbf{Z}_l' \mathbf{Z}_l)^{-1} \mathbf{Z}_l \mathbf{x} \quad (3.3)$$

El parámetro  $M$  se obtiene fácilmente como sigue:

$$M = \bar{X} - \sum_{l=1}^m [\delta_l \mathbf{v}_l + \gamma_l \mathbf{u}_l].$$

Los parámetros  $A$  y  $\beta$  se pueden calcular igualmente a partir de la reformulación anterior,

$$A_l = \sqrt{\delta_l^2 + \gamma_l^2} \quad (3.4)$$

$$\beta_l = \alpha_l + \text{atan}\left(\frac{-\delta_l}{\gamma_l}\right) \quad (3.5)$$

### 3.3 Estimación de los parámetros del modelo.

Los estimadores máximo verosímiles son las soluciones de un problema de optimización de mínimos cuadrados:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \underset{\boldsymbol{\theta} \in \Theta}{\text{argmax}} L(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{x}, t) = \underset{\boldsymbol{\theta} \in \Theta}{\text{argmin}} \|\mathbf{X}(t) - \boldsymbol{\mu}(t, \boldsymbol{\theta})\|^2 \quad (3.6)$$

#### 3.3.1 Estimación de parámetros para el modelo FMM<sub>1</sub>.

La función de verosimilitud depende de los 5 parámetros, sin embargo, en vez de maximizar la función de verosimilitud con los parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  libres, se maximiza la verosimilitud con los parámetros  $\boldsymbol{\theta}^{(2)}$  dependientes de  $\boldsymbol{\theta}^{(1)}$  según la ecuación (3.3). Esto supone

dos ventajas inmediatas. La primera es que se da una reducción considerable en la complejidad del problema al pasar de 5 a 2 dimensiones. La segunda es que se da una mejora en las condiciones de regularidad de la función a maximizar, puesto que  $L(\boldsymbol{\theta}^{(1)}, \boldsymbol{\theta}^{(2)}(\boldsymbol{\theta}^{(1)}))$  presenta un menor número de mínimos locales debidas al error del modelo, por lo que el entorno de los valores máximo verosímiles presenta menos irregularidades. Por otra parte esta mejora implica que algoritmos como el algoritmo Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) basados en el descenso del gradiente y variantes similares tengan un mejor comportamiento, ya que necesitan condiciones de suavidad en el entorno de los valores máximo verosímiles.

Para valores conocidos de  $\alpha$  y  $\omega$ , la obtención del resto de parámetros sería trivial. Sin embargo, al no conocer sus valores, para llevar a cabo la estimación se procede como se describe a continuación.

#### Estimación FMM<sub>1</sub>.

1. Se define un grid de valores para  $\boldsymbol{\theta}^{(1)}$ .
2. Para cada nodo del grid se calculan los correspondientes valores de  $\boldsymbol{\theta}^{(2)}(\boldsymbol{\theta}^{(1)})$  y se obtienen  $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{t}, \boldsymbol{\theta})$  y la suma de cuadrados del error (SSE)
3. Seleccionamos la combinación de parámetros que minimiza el SSE:  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{(0)}$ .
4. A partir de la combinación de parámetros anterior, se lleva a cabo una rutina de optimización (Nelder-Mead o BFGS) tomando como solución inicial  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{(0)}$ .

El paso 4 es quizás uno de los puntos más conflictivos del algoritmo. En [19] se propone el procedimiento de Nelder-Mead para la función de verosimilitud que depende de todos los parámetros del modelo. El procedimiento de Nelder-Mead es apropiado para la optimización de funciones que no tienen ciertas condiciones de regularidad sobre las derivadas de la función a optimizar y es rápido en comparación con otros métodos. Sin embargo, tanto el algoritmo de Nelder-Mead como algoritmos de descenso del gradiente, como por ejemplo BFGS, tienen un comportamiento similar con la función de verosimilitud que sólo depende de dos parámetros.

#### 3.3.2 Estimación de parámetros para el modelo FMM<sub>m</sub>.

La estimación para modelo multicomponente es más compleja y se aborda mediante un procedimiento de backfitting, en el que se ajustan ondas sucesivamente sobre los residuales.

El algoritmo se describe a continuación.

#### Estimación FMM<sub>m</sub>

1. Se inicializan los valores de las ondas,  $\hat{W}_1^{(0)}(\mathbf{t}) = \dots = \hat{W}_m^{(0)}(\mathbf{t}) = 0$ .
2. Iteración de backfitting (iteración  $k$ -ésima). Para cada onda  $j = 1, \dots, m$  se

calcula,

$$r_j^{(k)}(\mathbf{t}) = X(\mathbf{t}) - \sum_{i=1}^{j-1} \hat{W}_i^{(k)}(\mathbf{t}) - \sum_{i=j+1}^m \hat{W}_i^{(k-1)}(\mathbf{t})$$

y se ajusta un modelo  $FMM_1$  a los residuales  $r_j^{(k)}(\mathbf{t})$ .

3. Del paso anterior, se llevan a cabo tantas iteraciones como sean necesarias para lograr la convergencia  $R_k^2 - R_{k-1}^2 \leq C$ , donde  $R_k^2$  es la variabilidad explicada por el modelo en la iteración  $k$  (ver sección 3.3.3), o bien hasta un máximo de iteraciones  $k \leq \text{maxIter}$ .

Donde  $\hat{W}_j^k(\mathbf{t})$  denota los valores estimados de la onda  $j$ -ésima.

### 3.3.3 Bondad del ajuste.

Para medir la bondad de ajuste del modelo a los datos, se define la proporción de variabilidad explicada por el modelo con respecto a la variabilidad de los datos,

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (X(t_i) - \mu(t_i; \hat{\theta}))^2}{\sum_{i=1}^n (X(t_i) - \bar{X})^2} \quad (3.7)$$

Esta medida es general y ampliamente usada en modelos de regresión estadísticos.



## 4 | Extensiones del modelo.

### 4.1 Modelo para errores autocorrelados

Es habitual considerar que los errores en modelos como el FMM son independientes por simplicidad. Sin embargo, es razonable pensar que los errores que se suman a la señal esperada tengan correlación debido a la alta frecuencia de muestreo, por lo que es natural buscar un método que permita tener en cuenta errores aditivos no independientes.

Esta sección primeramente introduce el modelo para errores correlados basada en [20] (Cap. 6), donde se discuten los aspectos teóricos y la estimación de los modelos. Posteriormente se muestran los resultados numéricos en señales simuladas con errores no independientes, y el ajuste del modelo FMM, tanto con errores independientes como con errores correlados.

#### 4.1.1 Conceptos previos y formulación del modelo para errores.

Asumimos que

$$X(t_i) = \mu(t_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon(t_i), \quad i = 1, \dots, n,$$

$\mu(t_i, \boldsymbol{\theta})$  es una función cualquiera y  $\epsilon(t_i)$  un término de error con  $E\epsilon(t_i) = 0$  y  $\text{var}(\epsilon(t_i)) = \sigma^2 < \infty$ . Ahora los errores no son necesariamente independiente. Remarcar que para simplificar las expresiones se considera que  $(t_1, \dots, t_n)$  es un vector equiespaciado de tiempos y denotaremos a lo largo de este capítulo  $\epsilon(t_i)$  como  $\epsilon_i$ .

Se definen las funciones de autocovarianza ( $\gamma$ ), y autocorrelación ( $\rho$ ) de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \gamma_k &= \text{cov}(\epsilon_i, \epsilon_{i+k}), \quad k = 0, 1, \dots \\ \rho_k &= \text{corr}(\epsilon_i, \epsilon_{i+k}) = \gamma_k / \sigma^2, \quad k = 0, 1, \dots \end{aligned}$$

Se asume que el modelo que gobierna el vector de errores  $\boldsymbol{\epsilon} = (\epsilon_1, \dots, \epsilon_n)$  es un proceso autorregresivo de orden  $q$ , o  $\text{AR}(q)$ , que se define como sigue,



$$\mathbf{k} = \begin{pmatrix} -\phi_1 \epsilon_{q_1} - \phi_2 \epsilon_{q_1-1} - \dots - \phi_{q_1} \epsilon_1 \\ -\phi_2 \epsilon_{q_1} - \dots - \phi_{q_1} \epsilon_2 \\ \vdots \\ -\phi_{q_1} \epsilon_{q_1} \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Al ser  $\mathbf{a}_{q_1+1,n}$  una transformación lineal de  $\epsilon_{q_1+1,n}$  con  $|\mathbf{K}| = 1$ , el determinante del jacobiano de la transformación es unitario. La principal implicación es que la distribución de  $\epsilon_{q_1+1,n}$  condicionada a  $\epsilon_{1,q_1}$  es

$$P(\epsilon_{q_1+1,n} | \epsilon_{1,q_1}; \boldsymbol{\phi}, \sigma_a^2) = (2\pi\sigma_a^2)^{-(n-q_1)/2} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_a^2} \sum_{i=q_1+1}^n (\epsilon_i - \phi_1 \epsilon_{i-1} - \dots - \phi_{q_1} \epsilon_{i-q_1}) \right\}, \quad (4.3)$$

La distribución de  $\epsilon_{1,q_1}$  es la siguiente

$$P(\epsilon_{1,q_1}) = (2\pi\sigma_a^2)^{-n/2} |\mathbf{M}_{1,q_1}(q_1)| \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_a^2} \epsilon'_{1,q_1} \mathbf{M}_{1,q_1}(q_1) \epsilon_{1,q_1} \right\}, \quad (4.4)$$

siendo  $\mathbf{M}_{1,q_1}(q_1)$  la matriz con elementos,

$$m_{rr} = \sum_{j=0}^{r-1} \phi_j^2 - \sum_{j=q_1+1-r}^{q_1} \phi_j^2 \quad (r = 1, \dots, q_1) \quad (4.5)$$

$$m_{r,r+k} = \sum_{j=0}^{r-1} \phi_j \phi_{j+k} - \sum_{j=q_1+1-r-k}^{q_1-k} \phi_j \phi_{j+k} \quad (r = 1, \dots, q_1 - 1; k = 1, \dots, q_1 - r).$$

Por simplicidad se considera que  $\phi_0 = -1$ .

Finalmente llegamos a la expresión de la verosimilitud del modelo,

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi}, \sigma_a) = K - \frac{n}{2} \log \sigma_a^2 + \frac{1}{2} \log |\mathbf{M}_{1,q_1}(q_1)| - \frac{1}{2\sigma_a^2} S(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi}). \quad (4.6)$$

Donde  $S(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi})$  es particularmente importante, puesto que se corresponde con el criterio de mínimos cuadrados generalizados (GLS),

$$S(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi}) = \{\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})\}' \mathbf{M}_{1,n}(q_1) \{\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})\}, \quad (4.7)$$



Por otro lado, es conveniente comprobar si los coeficientes  $\phi$  pertenecen a un dominio estacionario. La hipótesis de que hay alguna raíz unitaria presente en el polinomio característico del proceso, lo que supondría un proceso no estacionario, puede contrastarse con un test como el de Dickey-Fuller.

Resolver el problema (4.9) no es trivial. Cuando bien  $\theta$  o bien  $\phi$  son conocidos, se puede realizar una optimización perfil fijando los parámetros conocidos. Sin embargo, llevar a cabo una optimización global del problema tiene inconvenientes. El principal problema es que con el aumento del orden del proceso AR, mayor es el número de parámetros a estimar. Por otra parte, para poder llegar a una buena solución mediante algún método heurístico, hay que partir de una buena solución inicial. Una propuesta para llevar a cabo la estimación de los parámetros se muestra en la literatura clásica[20]. Este método (Two-Stages Estimation) se describe de la siguiente forma,

#### Estimación de dos etapas iteradas.

1. Se obtiene un estimador por mínimos cuadrados ordinarios, que coincide con el máximo verosímil del caso i.i.d. Lo consideramos como primer iterante  $\hat{\theta}^{(0)}$ .
2. De los residuales del modelo, se obtiene  $\hat{\phi}^{(i)}$  y consecuentemente  $\hat{M}_{1,n}(q_1)^{(i)}$ .
3. Se obtiene el estimador  $\hat{\theta}^{(i)}$  maximizando  $L(\theta^{(i)}, \phi^{(i)}, \sigma_a)$  (4.7).
4. Se repiten los pasos 2. y 3. hasta que se cumpla cualquiera de los criterios de parada:

$$L(\hat{\theta}^{(i)}, \hat{\phi}^{(i)}, \sigma_a) < L(\hat{\theta}^{(i-1)}, \hat{\phi}^{(i-1)}, \sigma_a)$$

$$i \leq \max Iter$$

El algoritmo descrito incluye un criterio de parada necesario ya que durante los experimentos con señales reales se han detectado ejemplos donde se alcanzan máximos locales con un valor bajo de la verosimilitud. Sería interesante investigar otros algoritmos de estimación con un mejor comportamiento.

Por último, el parámetro restante que nos falta por estimar es  $\sigma_a$ . El estimador propuesto en la literatura es

$$\hat{\sigma}_a^2 = \frac{\{z - g(x, \theta)\}' \{z - g(x, \theta)\}}{n - p}. \quad (4.10)$$

4.1.3 Simulación  $FMM_m + AR(q_1) = FMM_m^{q_1}$ .

Una vez discutidos los aspectos teóricos y los procedimientos de estimación para señales con error  $AR(q_1)$ , en esta sección se muestran los resultados numéricos en experimentos simulados. Los tres escenarios que se plantean a continuación tienen como objetivo comparar los estimadores de los parámetros de la señal esperada cuando se asume que los errores son independientes frente a cuando se estima mediante el procedimiento propuesto en esta sección. Simular las señales con errores  $AR(q_1)$  se puede llevar a cabo fácilmente mediante el uso de software estándar, en particular con las funciones `generateFMM` del paquete `FMM` y `arima.sim` de R. A continuación se presentan los escenarios propuestos. Estos escenarios recogen muy diferentes configuraciones paramétricas (Tabla 4.1) para modelos con modelos de error  $AR(1)$  y  $AR(2)$ . Por cada escenario se tienen 100 realizaciones de los errores. En las estimaciones se asumen conocidos  $m$  y  $q_1$ .

**Escenarios de simulación.**

Escenario	Modelo	$\theta$	$\phi$	$\sigma_a$
1	$FMM_1^1$	$M = 0, A = 1, \alpha = \frac{3\pi}{2}, \beta = \pi, \omega = 0.2$	0.8	0.15
2	$FMM_1^2$	$M = 0, A = 1, \alpha = \frac{3\pi}{2}, \beta = \pi, \omega = 0.2$	(0.6, 0.3)	0.15
3	$FMM_2^1$	$M = 0, A_1 = 1, A_2 = 0.5, \alpha_1 = \frac{3\pi}{2}, \alpha_2 = \frac{\pi}{2},$ $\beta_1 = \pi, \beta_2 = \frac{6\pi}{5}, \omega_1 = 0.1, \omega_2 = 0.25$	-0.5	0.15
4	$FMM_2^2$	$M = 0, A_1 = 1, A_2 = 0.5, \alpha_1 = \frac{3\pi}{2}, \alpha_2 = \frac{\pi}{2},$ $\beta_1 = \pi, \beta_2 = \frac{6\pi}{5}, \omega_1 = 0.1, \omega_2 = 0.25$	(0.9, -0.25)	0.15

Tabla 4.1: Escenarios propuestos para las simulaciones del FMM con error autocorrelado.

El modelo simulado en el primer escenario se compone de una señal  $FMM_1$  y un modelo  $AR(1)$  para el error, como se ilustra en la figura 4.1. En el segundo escenario, con la misma señal  $FMM$ , se ha utilizado un modelo  $AR(2)$  con coeficientes 0.6 y 0.3, lo cual supone una autocorrelación que decrece exponencialmente con más retardo que en el anterior caso, por lo que la estructura del error es algo más compleja (figura 4.2).

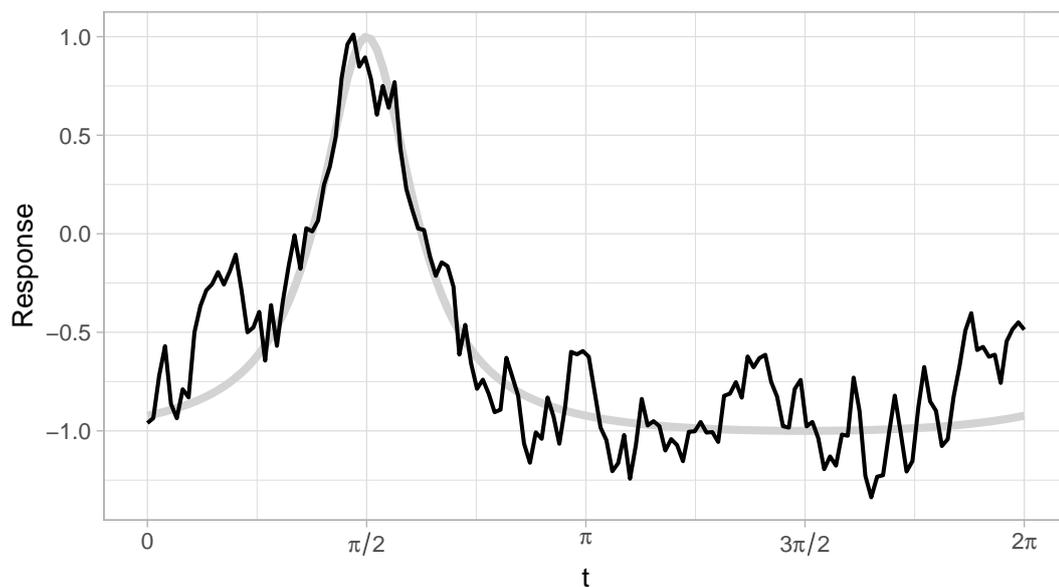
**Escenario 1.**

Figura 4.1: Realización en el escenario 1. En gris  $\mu(t, \theta)$  y en negro la señal más el error simulado.

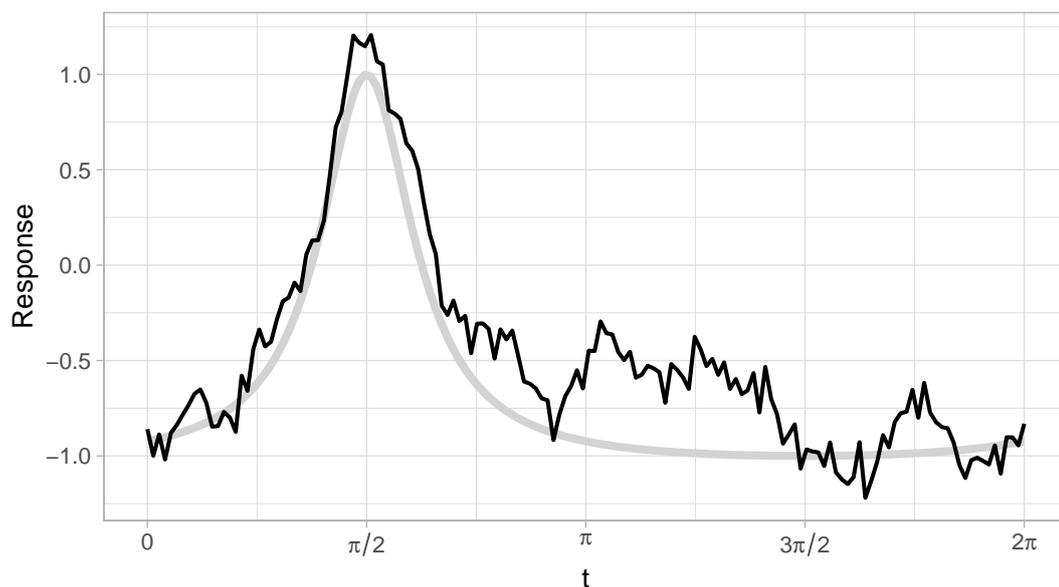
**Escenario 2.**

Figura 4.2: Realización en el escenario 2. En gris  $\mu(t, \theta)$  y en negro la señal más el error simulado.

En los escenarios 3 y 4 se ha partido de una señal  $FMM_2$  y se ha probado con modelos  $AR(1)$  y  $AR(2)$  para el error, respectivamente. En el escenario 3 tiene como coeficiente

del modelo  $\phi_1 = -0.5$ , lo cual implica un decrecimiento sinusoidal y exponencial de la autocorrelación, por lo que el resultado es un error que simula un ruido de alta frecuencia. Por contra, el escenario 4 tiene un error algo más complejo con un decrecimiento de la correlación más prolongado que en el caso anterior.

### Escenario 3.

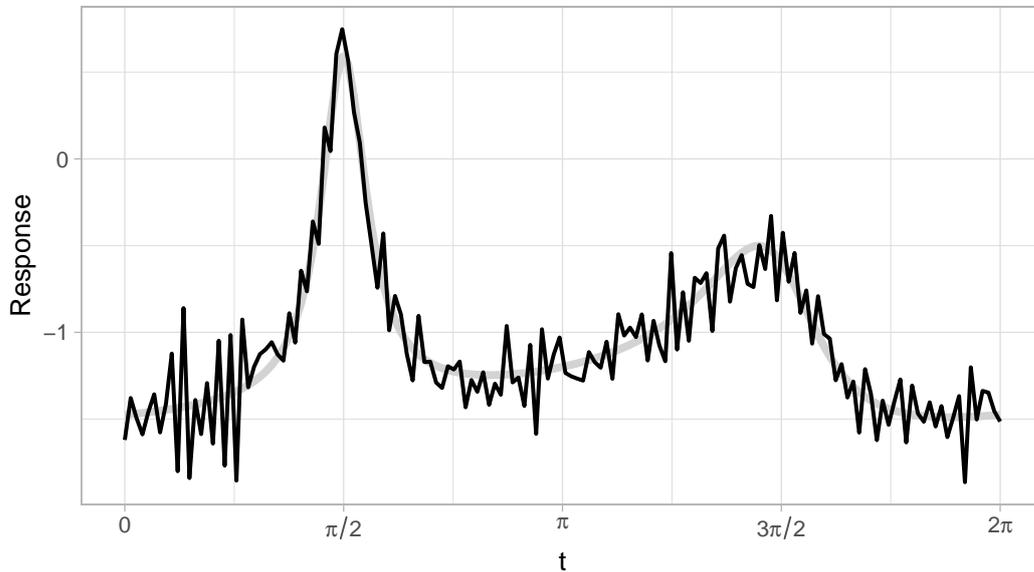


Figura 4.3: Realización en el escenario 3. En gris  $\mu(t, \theta)$  y en negro la señal más el error simulado.

### Escenario 4.

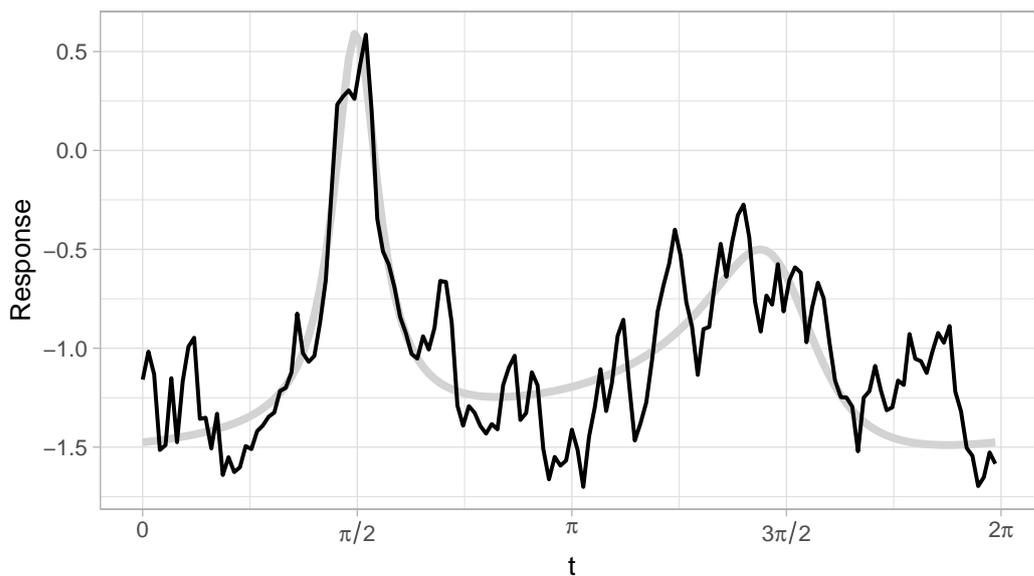


Figura 4.4: Realización en el escenario 4. En gris  $\mu(t, \theta)$  y en negro la señal más el error simulado.

**Discusión de los resultados de simulación.**

Las tablas 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5 muestran el error cuadrático medio (ECM) de los estimadores respectivamente en cada escenario calculados para ambos modelos. Denotamos por  $\hat{\theta}_{AR(q_1)}$  a los estimadores de los parámetros del un FMM $_m^{q_1}$  (para el caso FMM $_m^0$  los estimadores de denotan simplemente  $\hat{\theta}$ ).

En las tablas 4.2 y 4.3 se observa que el ECM de los parámetros en  $\hat{\theta}_{AR(q_1)}$  es menor que los de  $\hat{\theta}$  para todos los parámetros. Aunque no hay diferencias significativas entre modelos del mismo escenario, por lo que el error en ambos casos afectaría a los estimadores de forma muy similar.

	$\hat{A}(1.00)$	$\hat{\alpha}(4.71)$	$\hat{\beta}(3.14)$	$\hat{\omega}(0.20)$	$\hat{\sigma}_a(0.15)$	$\hat{\phi}(0.8)$
ECM $\hat{\theta}$	0.0112	0.0180	0.0518	0.0036	0.0049	-
ECM $\hat{\theta}_{AR(1)}$	0.0103	0.0080	0.0364	0.0027	0.0001	0.0113

Tabla 4.2: ECM para  $\hat{\theta}$  y  $\hat{\theta}_{AR(1)}$  Escenario 1. Entre paréntesis el verdadero valor del parámetro.

	$\hat{A}(1.00)$	$\hat{\alpha}(4.71)$	$\hat{\beta}(3.14)$	$\hat{\omega}(0.20)$	$\hat{\sigma}_a(0.15)$	$\hat{\phi}_1(0.6)$	$\hat{\phi}_2(0.3)$
ECM $\hat{\theta}$	0.0233	0.0127	0.1011	0.0040	0.0084	-	-
ECM $\hat{\theta}_{AR(2)}$	0.0240	0.0095	0.0877	0.0018	0.0001	0.0089	0.0055

Tabla 4.3: ECM para  $\hat{\theta}$  y  $\hat{\theta}_{AR(2)}$ . Escenario 2. Entre paréntesis el verdadero valor del parámetro.

El tercer escenario se caracteriza por tener un modelo para el error muy diferente al resto, resultando en valores del ECM mucho menores que en el resto de los escenarios con ambos métodos de estimación. En particular, como la señal no tiene rachas de errores seguidos con el mismo signo, perjudica menos a la estimación que en otros casos.

	$\hat{A}_1(1.00)$	$\hat{A}_2(0.50)$	$\hat{\alpha}_1(4.71)$	$\hat{\alpha}_2(1.57)$	$\hat{\beta}_1(3.14)$	$\hat{\beta}_2(3.77)$
ECM $\hat{\theta}$	0.0009	0.0004	0.0006	0.0027	0.0065	0.0058
ECM $\hat{\theta}_{AR(1)}$	0.0015	0.0007	0.0004	0.0002	0.0024	0.0020
	$\hat{\omega}_1(0.1)$	$\hat{\omega}_2(0.25)$	$\hat{\sigma}_a(0.15)$	$\hat{\phi}_1(-0.5)$		
ECM $\hat{\theta}$	0.0002	0.0006	0.0007	-		
ECM $\hat{\theta}_{AR(1)}$	0.0001	0.0003	0.0001	0.00585		

Tabla 4.4: ECM para  $\hat{\theta}$  y  $\hat{\theta}_{AR(1)}$ . Escenario 3. Entre paréntesis el verdadero valor del parámetro.

La tabla 4.5 corresponde a los resultados para el escenario 4. Se puede ver que el ECM para  $\hat{\theta}_{AR(2)}$  en el caso de la segunda componente es ligeramente superior a los estimadores del modelo FMM $_m^0$ . Esto puede deberse a que la segunda onda FMM tiene menor amplitud que la primera, por lo que los estimadores correspondientes están más influenciados por el valor de  $\sigma_a = 0.15$ . Sin embargo, los ECM no muestran una diferencia muy

significativa.

	$\hat{A}_1$ (1.00)	$\hat{A}_2$ (0.50)	$\hat{\alpha}_1$ (4.71)	$\hat{\alpha}_2$ (1.57)	$\hat{\beta}_1$ (3.14)	$\hat{\beta}_2$ (3.77)
ECM $\hat{\theta}$	0.0114	0.0061	0.0025	0.0277	0.0497	0.0878
ECM $\hat{\theta}_{AR(2)}$	0.0103	0.0057	0.0018	0.0283	0.0377	0.0883
	$\hat{\omega}_1$ (0.1)	$\hat{\omega}_2$ (0.25)	$\hat{\sigma}_a$ (0.15)	$\hat{\phi}_1$ (0.9)	$\hat{\phi}_2$ (-0.25)	
ECM $\hat{\theta}$	0.0003	0.0055	0.0027	-	-	
ECM $\hat{\theta}_{AR(2)}$	0.0004	0.0074	0.0001	0.0153	0.0086	

Tabla 4.5: ECM para  $\hat{\theta}$  y  $\hat{\theta}_{AR(2)}$ . Escenario 4. Entre paréntesis el verdadero valor del parámetro.

### Conclusiones generales.

Los escenarios planteados simulan diversos modelos FMM con errores no independientes que imitan el comportamiento de señales reales. El parámetro  $\sigma_a$  escogido es 0.15, que es más alto que en la mayor parte de los casos prácticos. El comportamiento de los estimadores  $\hat{\theta}$  y  $\hat{\theta}_{AR(q_1)}$  es muy parecido en todos los escenarios. La complejidad que incorpora el modelo para el error no se ve compensado con una mejora significativa en la precisión del estimador.

Finalmente, es interesante notar que los estimadores para  $\sigma_a$  no son comparables entre modelos, puesto que  $\hat{\sigma}_a$  para el modelo  $FMM_m^0$  es la desviación típica muestral de los residuales. Sin embargo, en el caso del  $FMM_m^{q_1}$  es la estimación de las innovaciones del error como se muestra en (4.10).

## 4.2 Soluciones para señales incompletas.

Definimos como señales incompletas aquellas señales oscilatorias en las que la última observación no ha recuperado el estado basal. En la práctica no es infrecuente encontrarse con este tipo de señales, en particular esto ocurre en las señales PERG, como es el caso de la figura 4.5. Un problema añadido para poder analizar este tipo de señales con los modelos FMM es que se desconoce el periodo  $T$ . En esta sección se introduce un procedimiento para la estimación de parámetros en señales incompletas, incluyendo la estimación del periodo.

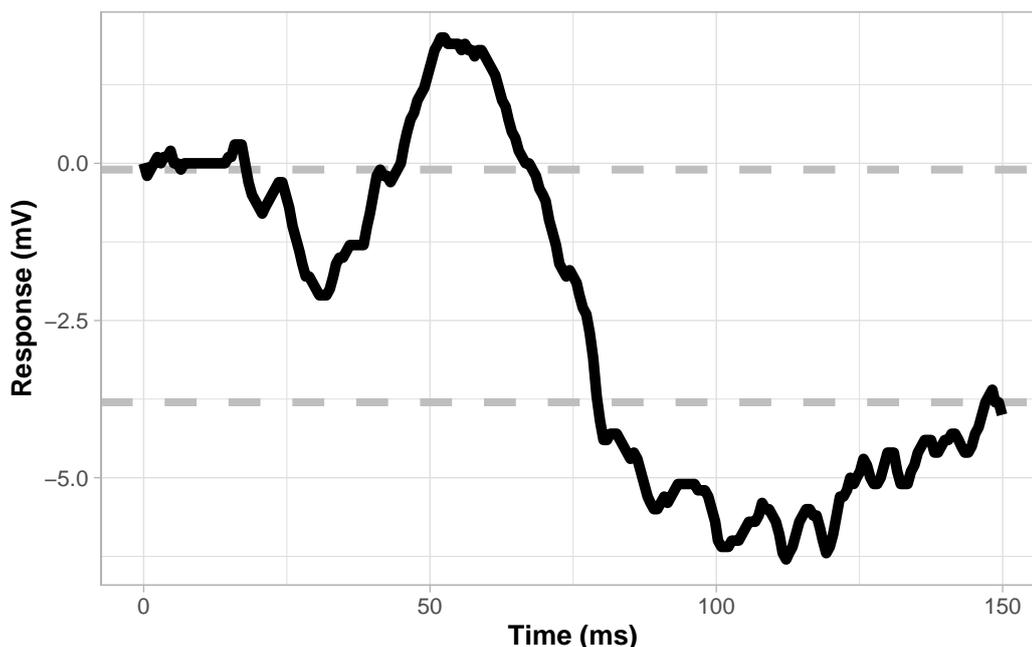


Figura 4.5: Ejemplo de señal PERG incompleta.

En la aplicación de este trabajo una señal se considerará completa si cumple que

$$|X(t_1) - X(t_n)| < 1.5 P_{95\%}(|X(t_2) - X(t_1)|, \dots, |(t_n) - (t_{n-1})|)$$

donde  $P_{95\%}(|X(t_2) - X(t_1)|, \dots, |(t_n) - (t_{n-1})|)$  es el percentil 95 % de las diferencias entre observaciones contiguas. En principio, puede considerarse que la cota puede ser poco conservadora, sin embargo se ha comprobado empíricamente que es razonable en el caso de las señales PERG. En los casos en los cuales no se cumpla la condición para clasificarse como de ciclo completo, se considerarán incompletas si  $X(t_1) > X(t_n)$  y se considerarán que sobrepasan el nivel basal en caso contrario. La cota puede adaptarse dependiendo del conocimiento previo sobre la señal real a analizar.

Denotamos con  $\tau \in [0, 2\pi)$  el instante de tiempo que corresponde a la última observación  $t'_n$ , entonces

$$\tau = \frac{(t'_n - t_0)}{T} 2\pi.$$

Asumiremos también que tenemos un porcentaje de observaciones suficientes. En particular, en el análisis de señales PERG, asumiremos que se ha observado al menos el 75 % del ciclo, es decir que  $\tau \geq \frac{3\pi}{2}$ . Además, esto es lo que se ha observado que ocurre en los casos reales de señales PERG.

El procedimiento propuesto para la estimación de parámetros FMM consiste en estimar  $\tau$ . Para ello consideramos un grid de valores de  $\tau$  y para cada valor se calcula el  $R^2$  del ajuste del FMM $_m$ , con  $m$  conocido (en nuestra aplicación  $m = 2$ ).

$$\hat{\tau} = \underset{\tau \in \tau^*}{\operatorname{argmax}} R_\tau^2 \quad (4.11)$$

Una cuestión a tener en cuenta es que este procedimiento estima distintos periodos, por lo que aunque la señal se trata en  $t \in [0, 2\pi)$ , el tiempo real al que corresponde es distinto según la señal. Consecuentemente, los parámetros  $\alpha$  y  $\omega$  no tienen la misma interpretación entre señales con distinto período. El parámetro  $\alpha$  es fácil de tratar, puesto que basta con hacer una transformación sencilla para obtener la localización de la oscilación más prominente de la onda en tiempo real. Sin embargo, el parámetro  $\omega$  no es tan directo.

## 5 | Resultados con señales reales.

### 5.1 Descripción de las señales.

Las señales reales a los que se aplican las técnicas descritas en los anteriores capítulos son electroretinogramas en patrón, recogidas en el ámbito de un proyecto para el análisis de señales oculares.

Las señales pertenecen a 308 pacientes tratados en el Instituto de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA). En la mayoría de casos se han recogido señales PERG de forma simultánea en ambos ojos en un único ensayo. Se tienen datos de 1363 señales PERG, entre las que se incluyen ensayos fallidos, en el sentido de que las señales no manifiestan las características típicas de las señales PERG. Además, en ciertos casos donde se dificultaba la recogida de la señal, se han llegado a hacer múltiples ensayos, la mayor parte de ellos de una muy baja calidad. También se tienen datos sobre la fecha de nacimiento del paciente, un ID propio de la institución, si la señal corresponde al ojo izquierdo o derecho y el tipo de electrodo usado en el ensayo (mayormente papel de oro, recomendado en los estándares de la ISCEV [11]).

Todas las señales se han recogido con una tasa de muestreo de 1700Hz durante 150ms, lo cual supone un total de 255 observaciones equiespaciadas por señal.

Las 1363 señales se han clasificado mediante una escala likert de acuerdo a su calidad por parte de un especialista. La escala tiene seis valores entre Q0 y Q5. Con un Q0 se han clasificado las señales en las cuales no se observa ninguna oscilación significativa, con Q1-Q2 aquellas con alguna oscilación visible pero que no describen un patrón típico, hasta llegar a las calificadas con Q5 que corresponden a las señales de mayor calidad, donde se observan picos únicos y típicos.

En este estudio solamente se han considerado aquellas señales de calidad óptima. En total, son 176 señales pertenecientes a 69 individuos distintos. La distribución de las edades es la siguiente:

Edad	Frecuencia
<18	22
[18, 30)	14
[30, 50)	21
[50, 70)	11
>70	1

La mayor parte de estas señales corresponden a individuos sanos. Otras señales han sido tomadas de pacientes que presentan alguna enfermedad diagnosticada como distrofia macular, maculopatía torpeda o enfermedad de Estargardt. Sin embargo, el hecho de ser sano o patológico no se tendrá en cuenta en los análisis.

Por otro lado, las estas señales se clasifican en señales incompletas que no retornan al estado basal, señales completas y señales que sobrepasan el nivel basal al terminar el registro. De esta forma, las 176 señales se dividen en:

- 88 señales completas.
- 65 señales incompletas.
- 23 señales que sobrepasan el nivel basal significativamente.

Las señales clasificadas como completas e incompletas se analizan a continuación. Las 23 señales que sobrepasan el nivel basal no se considerarán en los análisis.

## 5.2 Modelo FMM en señales PERG.

### 5.2.1 Modelo FMM en señales PERG completas.

Para poder utilizar el modelo  $FMM_m$ , es necesario determinar el número de componentes del modelo. Por una parte los parámetros de las ondas deben tener una interpretación que se relacione con las oscilaciones del PERG típico, por lo que un modelo con ondas insuficientes que no sea capaz de delinear correctamente las oscilaciones no es adecuado. En particular, el modelo debe predecir correctamente los puntos más relevantes de la señal por su utilidad en la práctica: los puntos críticos N35, P50 y N95 de las ondas de la señal. Por otra parte, un modelo con mayor número de ondas que las necesarias para ajustarse a la morfología del PERG introduce una complejidad que no sólo es innecesaria, si no que dificulta la interpretación de los parámetros. Por todo lo anterior, en número de componentes que satisface los objetivos anteriores es  $m = 2$ .

Un ejemplo de ajuste del modelo de dos componentes a una señal original PERG se muestra en la figura 5.1. Este ejemplo tiene una bondad de ajuste de  $R^2 = 0.983$ . Se puede ver que no sólo se explica la mayor parte de la variabilidad de los datos, si no que predice correctamente los puntos más importantes de un PERG típico (el valle a los 35ms, el pico en los 50ms y de nuevo el mínimo en los 95ms). Más adelante veremos la relación entre los puntos críticos y amplitudes de estas oscilaciones y los parámetros FMM.

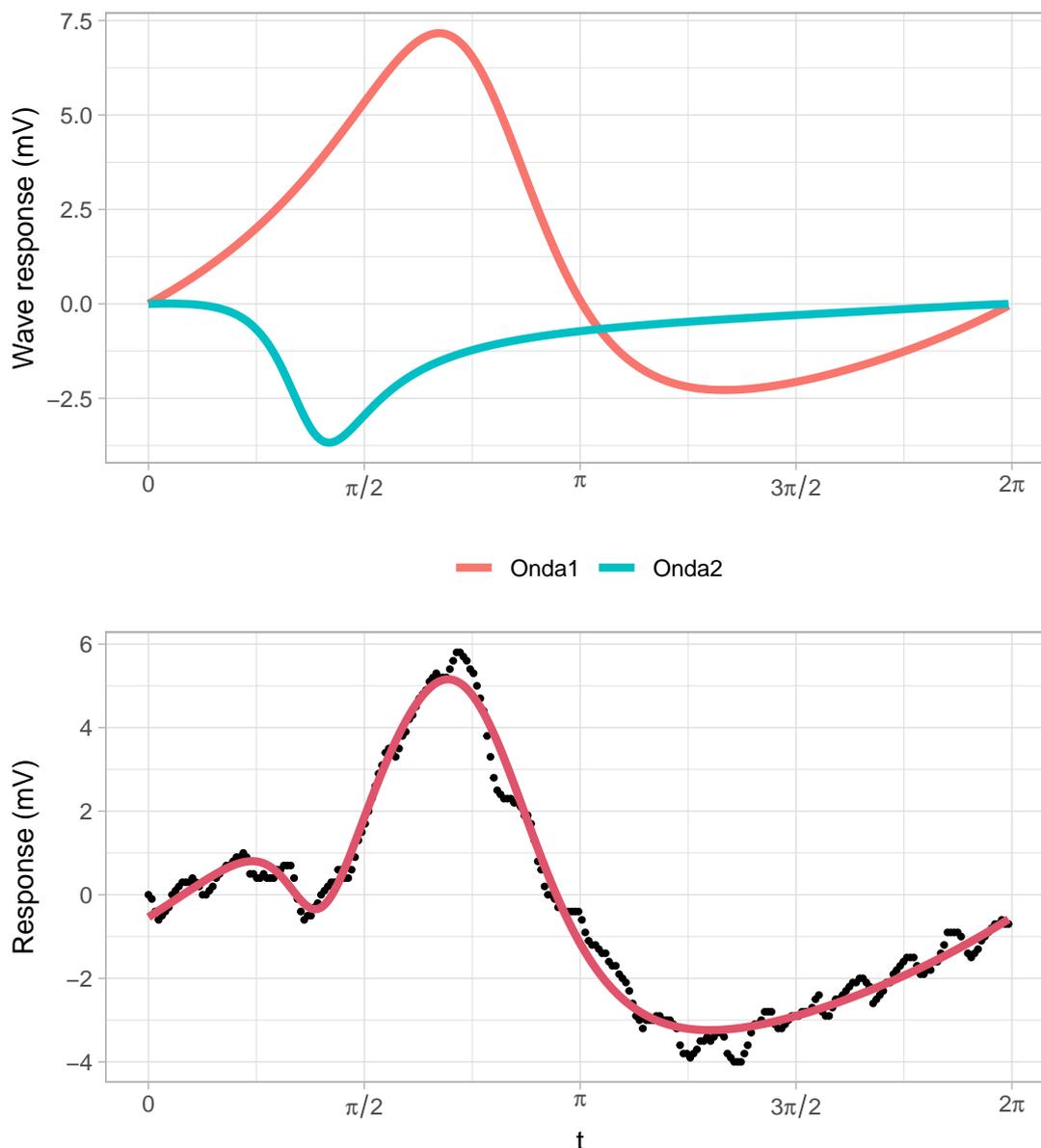


Figura 5.1: Paciente masculino, ojo derecho, 44 años. PERG patológico.

En relación a la estimación, por defecto, el software implementado realiza tantas iteraciones en el algoritmo de backfitting como número de componentes tiene el modelo, sin embargo, se ha observado una dificultad del algoritmo de estimación para converger a una solución, con lo que se han llegado a necesitar en la mayoría de casos más de 10 iteraciones en el algoritmo. En la figura 5.2 se muestra un ejemplo de ajuste de un modelo  $FMM_2$  con distinto número de iteraciones en el proceso de estimación de los parámetros. Se puede apreciar una notable falta de ajuste con dos iteraciones, mientras que de 5 a 10 iteraciones no se aprecia una mejora tan significativa. La dificultad en la convergencia del algoritmo de backfitting con respecto a otros casos donde se ha aplicado este modelo es que los PERG tienen ondas con oscilaciones prolongadas ( $\omega$  alto).

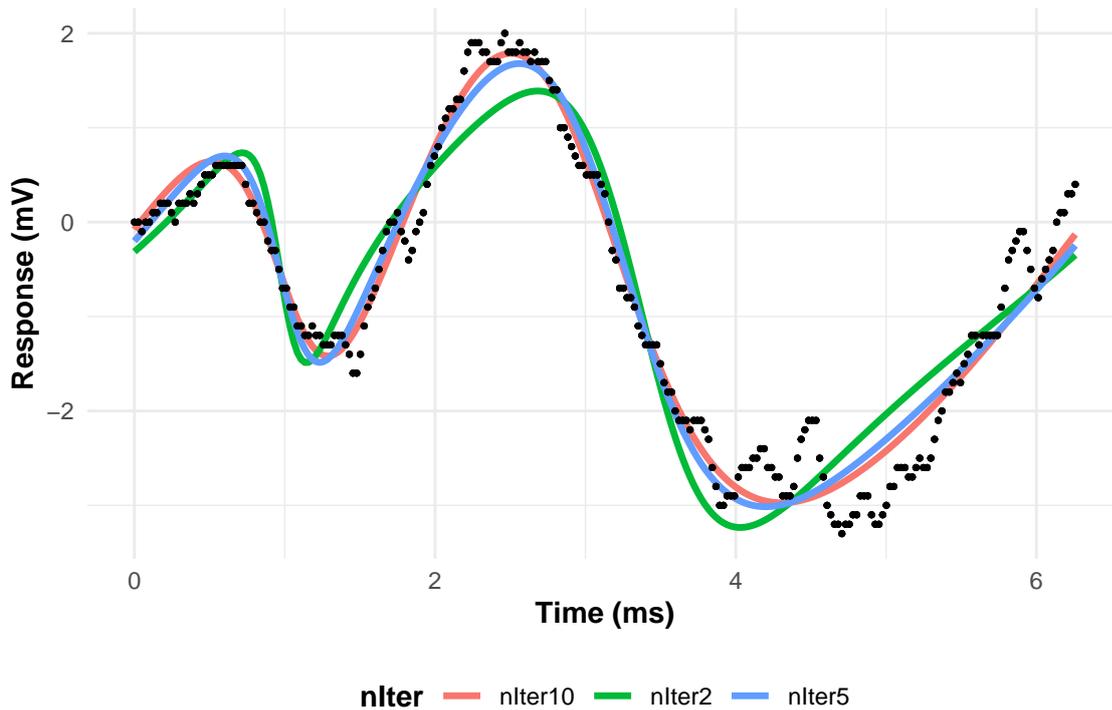
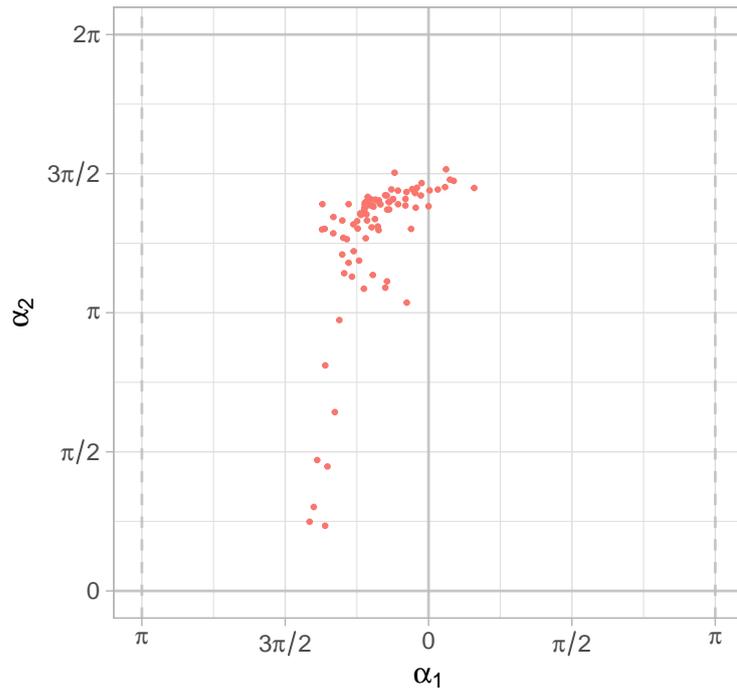
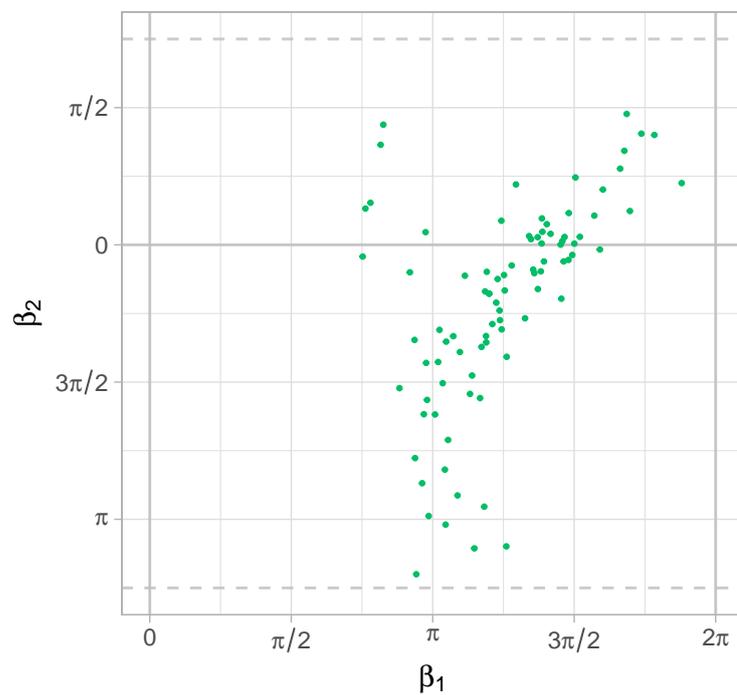


Figura 5.2:  $FMM_2$  ajustado con 2, 5 y 10 iteraciones.  $R^2$  (2 iter.): 0.897,  $R^2$  (5 iter.): 0.943,  $R^2$  (10 iter.): 0.961. Paciente masculino, ojo derecho, 44 años. PERG patológico.

En las figuras 5.3 y 5.4 se muestra la distribución de los estimadores  $(\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2)$  y de  $(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$  para las 88 señales completas. Los valores de  $\hat{\alpha}$  se mueven en un rango menor, lo cual es lógico puesto que la primera oscilación es la que mejor se estima, al menos en PERGs con forma típica, por lo que es razonable asumir que todas las señales analizadas tendrán valores similares. Para  $\alpha_2$ , que corresponde con la localización de la componente que explica la oscilación N35, encontramos una variabilidad similar salvo por algunos valores que se alejan de la mayoría ( $\hat{\alpha} < \pi$ ).

$\hat{\beta}_1$  y  $\hat{\beta}_2$  definen junto con  $(\hat{\omega}_1, \hat{\omega}_2)$  la forma de las ondas FMM que componen la señal y los resultados para las 88 señales se representan en las figuras 5.4 y 5.5. Con respecto a  $\beta_1$ , podemos ver un número considerable de señales para las cuales la onda más prominente es un máximo  $\hat{\beta}_1 = \pi$ , y otros en los cuales  $\hat{\beta}_1$  está cerca de  $\frac{3}{2}\pi$ , es decir que primero describe un máximo y después un mínimo.

Figura 5.3: Distribución de  $\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2$ .Figura 5.4: Distribución de  $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$ .

Es interesante observar también la relación que existe entre los valores de  $\hat{\beta}_1$  y  $\hat{\omega}_1$  en la figura 5.5. Cuando la onda más prominente describe únicamente un máximo, la amplitud de la onda es menor. Sin embargo, cuando describe tanto un máximo como un

mínimo,  $\omega_1$  puede llegar a valer más de 0.5.

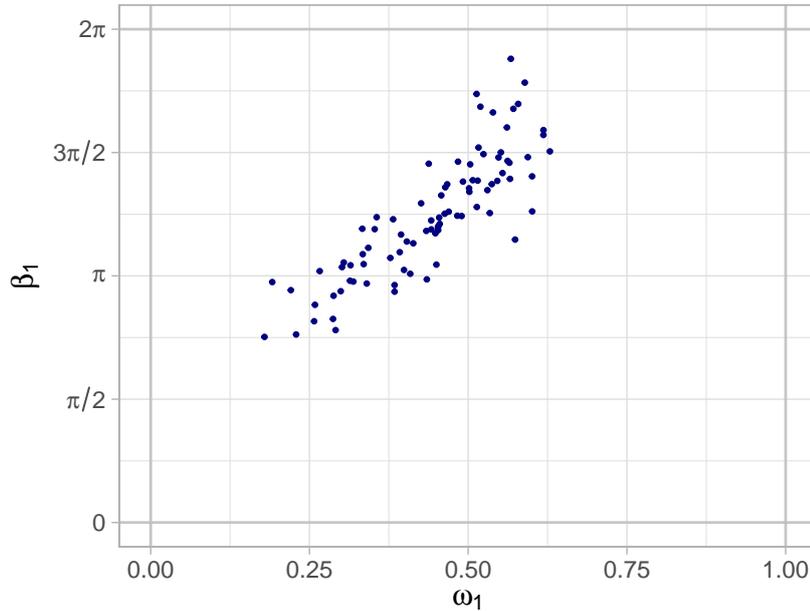


Figura 5.5: Distribución de  $\hat{\omega}_1, \hat{\beta}_1$ .

Esta relación entre  $\hat{\beta}_1$  y  $\hat{\omega}_1$  se explica porque cuando la primera onda describe un máximo, explica principalmente la variabilidad producida en el pico P50, mientras que la segunda onda explica los valle en N35 y N95. Sin embargo, cuando la onda tiene un  $\hat{\omega}_1$  más elevado es porque recoge la oscilación en P50 y N95.

Todo lo anterior nos lleva a diferenciar varios grupos según las características de las ondas encontradas en el procedimiento de estimación. Estos grupos son excluyentes y exhaustivos, por lo que cada una de las señales pertenecen a un único grupo según los tipos de patrones de sus ondas. Estos grupos se caracterizan como sigue,

- **Grupo I:** La primera onda describe tanto un máximo como un mínimo que se corresponden con P50 y N95. La segunda onda, con menor amplitud, es un mínimo y corresponde con el N35. Las señales en este grupo cumplen que  $\beta_2 \in [\frac{7\pi}{4}, \frac{\pi}{4})$  y  $\alpha_2 \in (\pi, 2\pi)$ .
- **Grupo II:** La onda más prominente es un máximo (P50), mientras que la otra, con mayor variabilidad en la forma, describe las oscilaciones de N35 y N95. Estas son las señales en las que  $\beta_2 \in [\frac{3\pi}{4}, \frac{7\pi}{4})$  y  $\alpha_2 \in (\pi, 2\pi)$ .
- **Grupo III:** La onda prominente oscila definiendo tanto un máximo como un mínimo, la segunda onda después de delinear un mínimo continúa con un máximo cercano a P50. Concretamente, los máximos de ambas ondas interactúan para ajustarse al P50 de la señal, esto puede suponer la interpretación independiente de los parámetros de las ondas no sea adecuado. En estas señales  $\beta_2 \in [\frac{\pi}{4}, \frac{3\pi}{4})$  y  $\alpha_2 \in (\pi, 2\pi)$ .

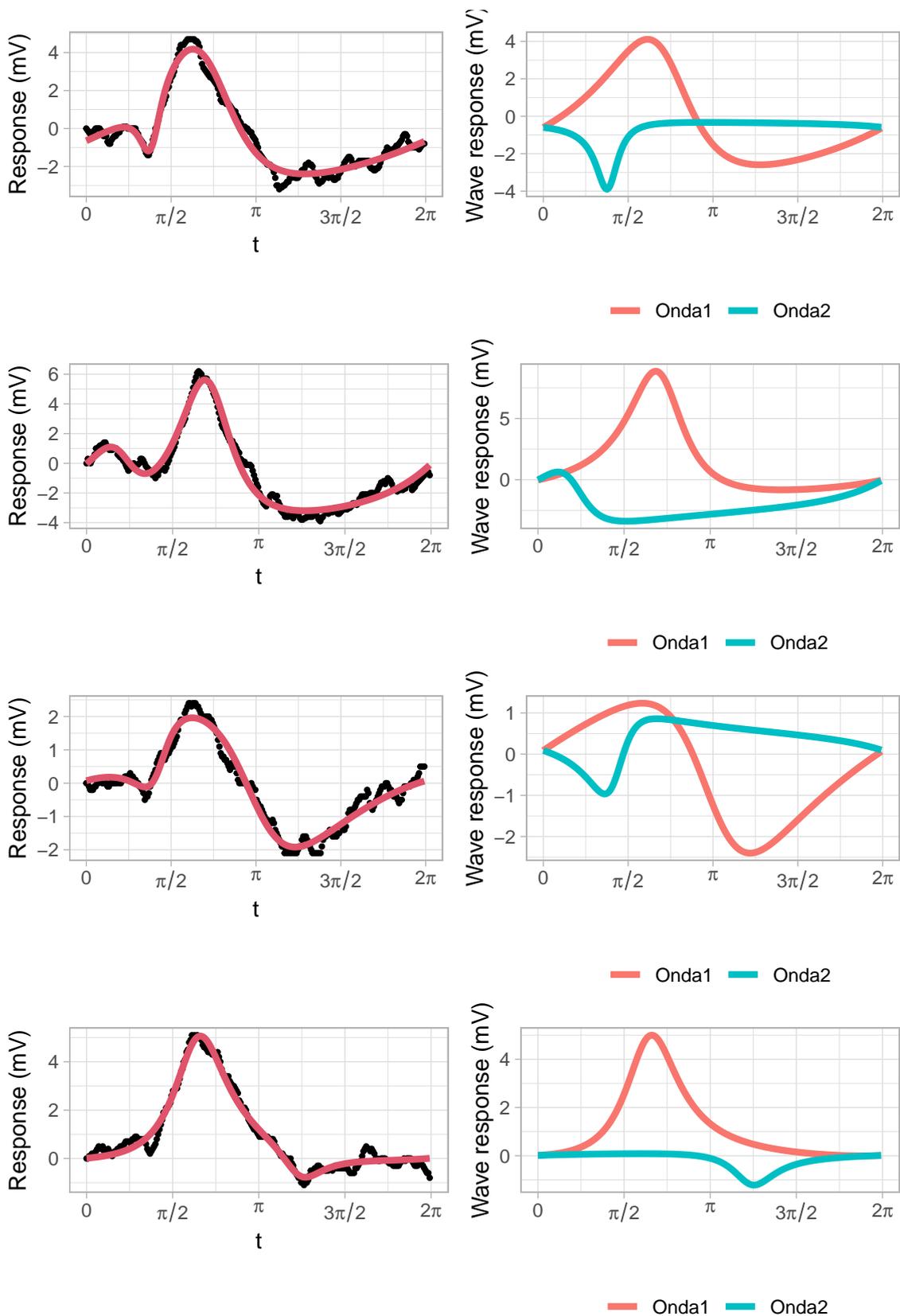


Figura 5.6: Ejemplos de modelos FMM ajustados de los cuatro grupos.  
De arriba a abajo: I, II, III y IV.

- **Grupo IV:** Este grupo abarca señales donde la predicción de la señal no describe la morfología típica de un PERG. Corresponde a señales que presentan algún problema (ruidos, tendencia, anomalías debido a patologías, etc). En este caso  $\alpha_2 \in [0, \pi)$ .

Grupo	I	II	III	IV
Casos	43	32	5	9

Tabla 5.1: Número de señales de cada grupo.

En figura 5.6 se ilustra una señal representante de cada uno de los grupos creados. Se puede observar cómo se ajustan a las descripciones dadas. En la señal del grupo I la primera onda recoge los puntos P50 y N95, mientras que en la señal del segundo grupo es la segunda onda la que se encarga de explicar la variabilidad en el valle del N95. En la señal del tercer grupo destaca la interacción entre las ondas, cuya combinación es responsable del máximo del PERG. Por último, la señal del grupo IV es una señal PERG que no manifiesta un mínimo con poca amplitud en N35. Los tres primeros ejemplos son representativos de los grupos a los que pertenecen, sin embargo, las señales del cuarto grupo son muy diferentes entre sí.

La tabla 5.2 muestra la media y desviación típica de los estimadores en general y en base a los grupos anteriores. Como  $\alpha$  y  $\beta$  son circulares, se utilizan la media y desviación típica circulares [22].

	n	$\hat{M}$	$\hat{A}_1$	$\hat{A}_2$	$\hat{\alpha}_1$	$\hat{\alpha}_2$
Total	88	0.12 (1.99)	3.69 (1.53)	1.88 (0.74)	5.70 (0.38)	4.21 (0.65)
Grupo I	43	-1.22 (1.47)	3.53 (1.00)	1.92 (0.54)	5.84 (0.32)	4.40 (0.12)
Grupo II	32	1.80 (1.26)	4.29 (2.02)	1.96 (0.98)	5.56 (0.23)	3.97 (0.32)
Grupo III	5	-1.36 (1.02)	2.78 (1.09)	1.87 (0.71)	0.07 (0.13)	4.60 (0.10)
Grupo IV	9	1.47 (0.85)	2.66 (0.78)	1.37 (0.43)	5.14 (0.10)	1.56 (0.82)
		$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\omega}_1$	$\hat{\omega}_2$	
Total		3.90 (0.79)	5.88 (1.15)	0.44 (0.11)	0.24 (0.10)	
Grupo I		4.33 (0.50)	6.23 (0.38)	0.50 (0.07)	0.20 (0.04)	
Grupo II		3.44 (0.35)	4.61 (0.82)	0.39 (0.08)	0.24 (0.07)	
Grupo III		5.37 (0.14)	1.20 (0.21)	0.55 (0.03)	0.20 (0.02)	
Grupo IV		2.65 (0.25)	0.76 (1.26)	0.27 (0.06)	0.46 (0.13)	

Tabla 5.2: Media y desviación estándar de los estimadores de los parámetros desglosado por grupos.

Los valores para  $\hat{A}_1$  son diferentes entre los grupos y es importante puesto que se corresponde con las diferencias entre los mínimos y máximos de las ondas N35, P50 y N95 del PERG son muy útiles en la práctica, por lo que las amplitudes de las componentes FMM pueden ser los parámetros que más ayuden a discriminar casos sanos de patológicos. El grupo IV, que está compuesto por señales con problemas, tiene unos valores muy bajos para  $\hat{A}_1$  y  $\hat{A}_2$  en comparación con el resto de grupos.

Las señales del grupo II tienen una media de  $\hat{\alpha}_1$  menor que las del grupo I. Esto es lógico ya que el grupo II está formado por señales cuya primera componente describe únicamente la oscilación correspondiente a la onda P50. Esto además implica que, como se observa en la tabla, el valor de  $\omega_1$  es también más bajo en el grupo II que en el resto de grupos (salvando el grupo IV).

Los grupos se conforman en base a los patrones que describen sus componentes, entonces, los parámetros para los que se detectan las mayores diferencias entre grupos son  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Como consecuencia, no sólo hay diferencias entre las medias, si no que las desviaciones típicas intragrupos son mucho menores que la total, salvo para  $\beta_2$  del grupo IV, donde se observa una variabilidad muy grande.

Sería interesante explorar en un futuro la relación de cada uno de estos grupos de patrones con otras variables y ahondar en otras posibles discriminaciones que puedan ser de utilidad en la identificación de patologías.

El principal objetivo que debe cumplir cualquier modelo en el análisis de señales PERG es la predicción de los tiempos de los puntos críticos y amplitudes de N35, P50 y N95. Mediante los parámetros  $t_U$  y  $t_L$  definidos en las ecuaciones (??), (??), identifican los tiempos de los puntos críticos de las oscilaciones del PERG. Dependiendo de la configuración de las componentes (I-IV) la correspondencia precisa entre puntos críticos de las oscilaciones del PERG y los parámetros FMM es diferente. Así, en el grupo I, la localización de P50 se corresponde con  $\hat{t}_{U,1}$  ( $t_U$  de la componente 1), mientras que para el grupo II es  $\hat{t}_{U,2}$  localiza el punto crítico de P50.

### 5.2.2 Modelo para señales incompletas.

En la literatura encontramos que la duración de la respuesta de señales como el PERG pueden llegar a ser en casos extremos 200-250ms. Teniendo en cuenta que la duración de las señales es 150ms, es coherente asumir que  $\tau \geq \frac{3\pi}{2}$  ( $\tau$  definido en la sección 4.2), o equivalentemente, que como mucho le faltarían 50ms a la señal para ser completa que además incluye las observaciones de las oscilaciones más prominentes.

En la figura 5.7 se muestra una señal incompleta y su ajuste con un modelo FMM<sub>2</sub> asumiendo que es completa. Las ondas encontradas no se corresponden con las típicas del PERG. La segunda onda es influenciada por el cambio en el nivel entre la primera y última observación, por lo que la predicción de la señal resultante busca corregir esta anomalía.

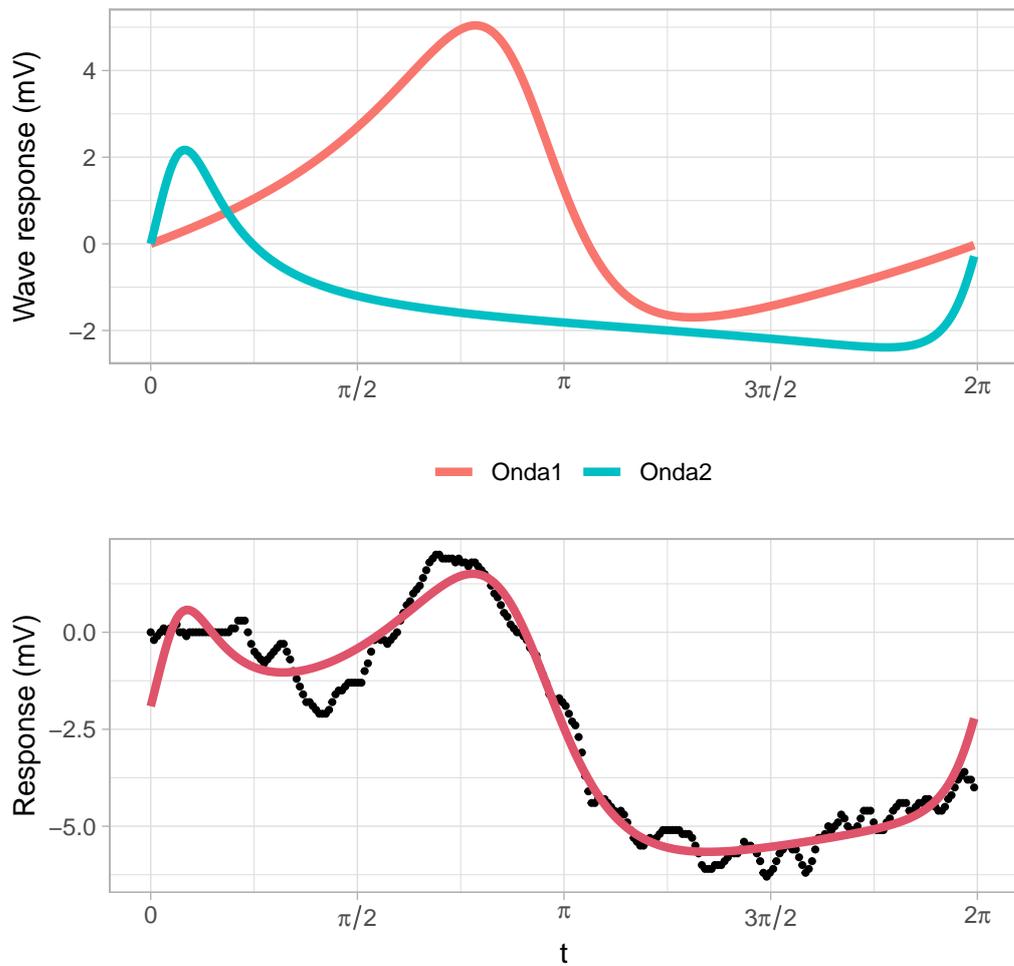


Figura 5.7: Ejemplo de estimación de una señal incompleta.  $R^2 = 0.961$

Sin embargo, estimando los parámetros y ondas con la metodología propuesta para señales incompletas el resultado es muy diferente (figura 5.8). Además, se encuentran las dos ondas esperadas en una señal PERG típica. El ajuste identifica los tres puntos críticos más importantes con buena precisión, al contrario de como ocurría en el ejemplo de la figura 5.7, donde la predicción no recoge bien los puntos N35 y P50.

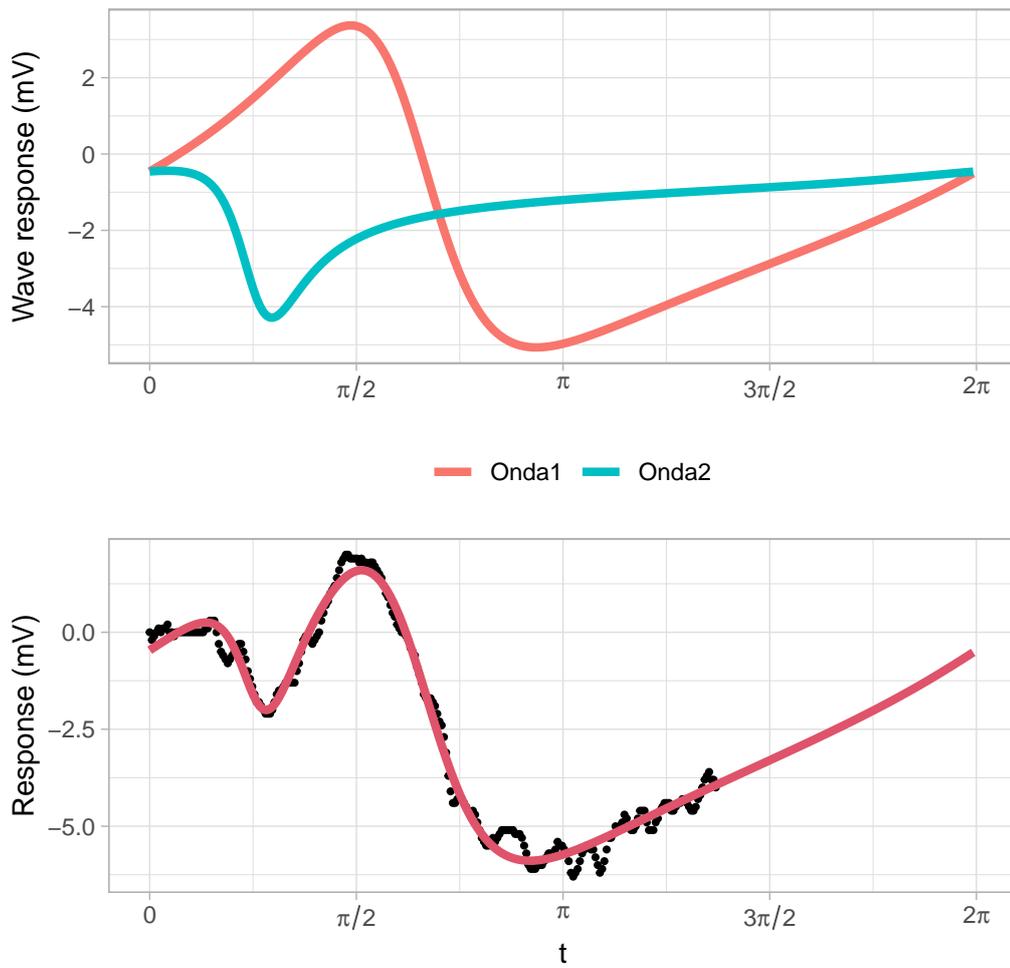


Figura 5.8: Ejemplo de estimación de una señal incompleta estimando el período.  $R^2 = 0.988$

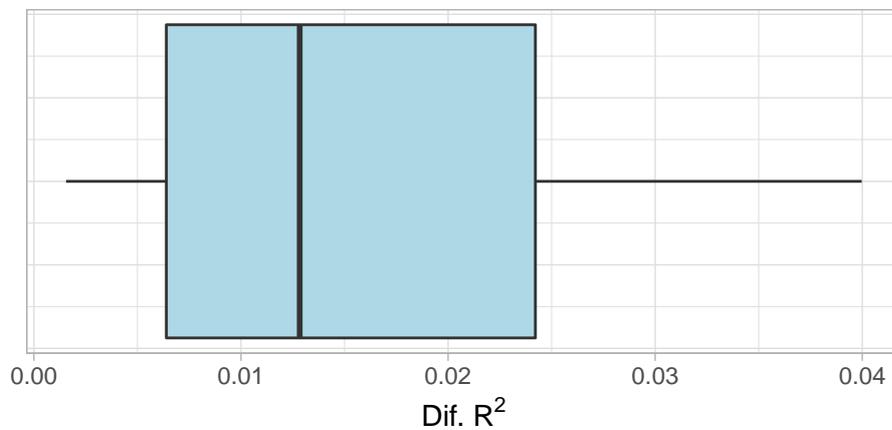


Figura 5.9: Gráfico de caja de la variación en los  $R^2$  de las estimaciones entre señales PERG asumiendo que son completas y que no lo son.

Lo que se ha mostrado en las figuras 5.7 y 5.8 es general. En figura 5.9 se representa la distribución de las diferencias en  $R^2$  de ajustar un  $FMM_2$  con la metodología propuesta frente a hacerlo asumiendo que la señal es completa para las 65 señales incompletas. Esta diferencia podría no parecer alta, puesto que en la mayoría de los casos se mejora un 1-2 % la variabilidad explicada por el modelo. Sin embargo, la bondad del ajuste asumiendo que la señal es completa es elevada, independientemente de que la señal no sea capaz de hacer una predicción de los puntos críticos de la señal.

En la figura 5.10 se muestra la distribución de los estimadores en el procedimiento por defecto (asumiendo que son completas) y la de los estimadores obtenidos mediante el procedimiento para señales incompletas. La distribución en el primer caso es muy variable, obteniéndose valores de  $\beta_1$  y  $\beta_2$  que se alejan mucho de los esperados. Sin embargo, los valores para las mismas señales con la metodología propuesta resulta en una distribución mucho más similar a la que se podía ver en la figura 5.4 correspondiente a las señales completas.

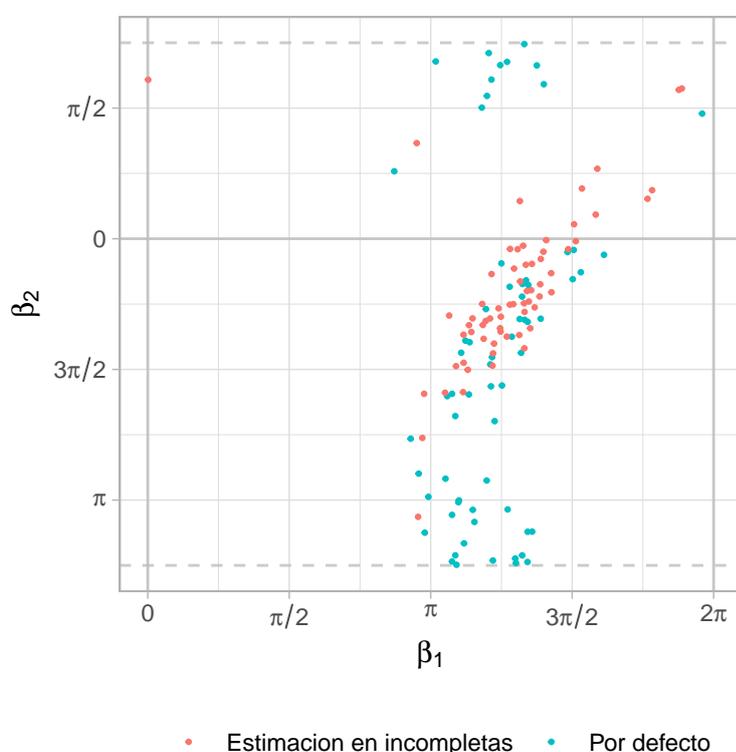


Figura 5.10: Distribución de los valores de  $(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$  en la estimación de señales incompletas.

### 5.2.3 Validación de la metodología en señales PERG incompletas.

En esta sección se muestran los resultados de aplicar esta metodología a señales PERG completas a las que eliminamos el 20 % de las observaciones, como en el ejemplo de la figura 5.11. Se han seleccionado las señales pertenecientes a los grupos I y II explicados en la sección del análisis de señales de periodo completo. Para llevar a cabo la estimación

se ha considerado un vector equiespaciado de 9 valores para  $\tau$ .

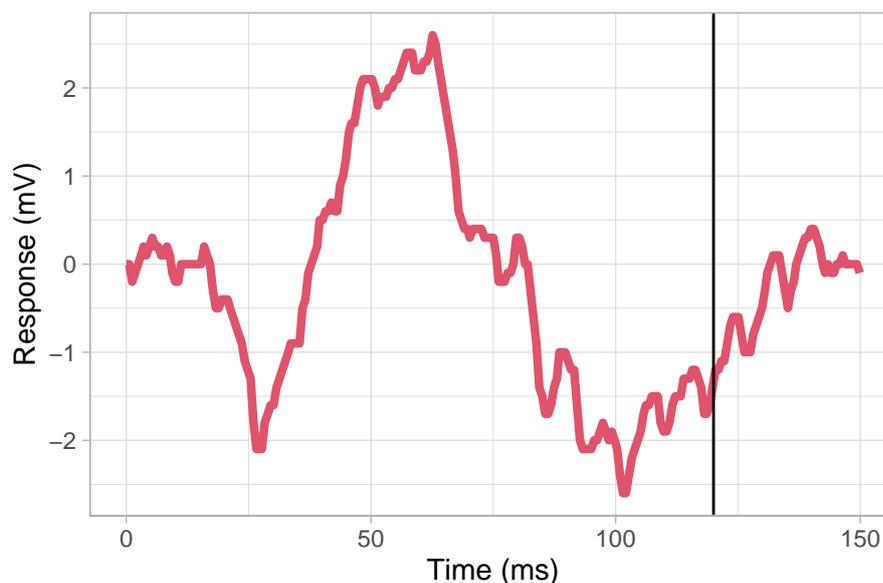


Figura 5.11: Ejemplo de señal PERG utilizada para la validación. La línea negra indica el corte en la señal.

En la tabla 5.3 se muestran la media y desviaciones típicas de los estimadores en las señales de los grupos I y II. Los valores obtenidos con las señales completas, extraídos de la tabla 5.2, aparecen junto con los respectivos valores obtenidos por el procedimiento para señales de periodo incompleto. De esta forma se puede comparar las estimaciones obtenidas por ambos métodos.

	$\hat{M}$	$\hat{A}_1$	$\hat{A}_2$	$\hat{\alpha}_1$	$\hat{\alpha}_2$
Grupo I	-1.22 (1.47)	3.53 (1.00)	1.92 (0.54)	5.84 (0.32)	4.40 (0.12)
Grupo I (-20 %)	-0.12 (1.53)	3.56 (1.01)	1.81 (0.44)	5.69 (0.26)	4.12 (0.41)
Grupo II	1.80 (1.26)	4.29 (2.02)	1.96 (0.98)	5.56 (0.23)	3.97 (0.32)
Grupo II (-20 %)	2.25 (1.65)	4.01 (1.74)	1.91 (0.82)	5.77 (0.28)	3.68 (0.57)
	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\omega}_1$	$\hat{\omega}_2$	
Grupo I	4.33 (0.50)	6.23 (0.38)	0.50 (0.07)	0.20 (0.04)	
Grupo I (-20 %)	3.80 (0.52)	5.59 (0.98)	0.46 (0.08)	0.20 (0.05)	
Grupo II	3.44 (0.35)	4.61 (0.82)	0.39 (0.08)	0.24 (0.07)	
Grupo II (-20 %)	3.17 (0.55)	3.65 (1.35)	0.39 (0.08)	0.25 (0.07)	

Tabla 5.3: Media y desviación estándar de los estimadores de los parámetros desglosado por grupos.

Los parámetros  $A_1$  y  $A_2$  son fundamentales puesto que tienen una relación directa con los puntos críticos de las oscilaciones del PERG (N35, P50 y N95). Como se muestra en la tabla, las medias y desviaciones típicas de los estimadores de las amplitudes con ambos métodos son muy similares.

Por otra parte, se tiene que  $\hat{\alpha}_1$  es muy similar entre ambos métodos, puesto que se observan diferencias de 0.15 y 0.21 para los grupos I y II, respectivamente. Con  $\hat{\alpha}_2$  las diferencias en la media son algo mayores aunque igualmente bajas (menores que 0.3).

Las diferencias más significativa se dan en  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Para  $\beta_1$ , la diferencia en los estimadores es no significativa, concretamente de 0.53 y 0.27. En un parámetro  $\beta$ , una diferencia de  $\pi/2$  supondría pasar de por ejemplo un mínimo a una onda con mínimo y máximo (o viceversa), lo cual sí es una diferencia considerable. La diferencias en los  $\beta$  se dan debido a que al haber eliminado el último 20 % de las observaciones, la primera onda estimada que recogía variabilidad de esas observaciones, ahora se ve influenciada por las primeras observaciones. Sin embargo, en  $\beta_2$  hay una diferencia mayor para el grupo II, donde la diferencia en la media alcanza 0.96. El grupo II es aquel en el cual la segunda componente explica la variabilidad en la oscilación N95, por lo que es lógico que los estimadores en este caso se vean más afectados.

En general, las estimaciones obtenidas por la metodología propuesta en señales incompletas son muy parecidas. Las diferencias en los estimadores de  $\beta$  no son realmente preocupantes salvo quizás para  $\beta_2$  del grupo II. Aun así, hay que tener en cuenta que eliminar un 20 % de las observaciones supone pasar de una duración del registro de 150ms a una de 120ms, lo cual conlleva unas estimaciones mucho menos precisas que las que se dan en señales PERG incompletas con 150ms de registro donde se tiene mucha más información sobre la oscilación N95.

#### 5.2.4 FMM en PERGs con errores correlados.

Las señales PERG, como gran parte de las señales electrofisiológicas, no presentan errores independientes. Esto es evidente si se analiza la función de autocorrelación (ACF) y de autocorrelación parcial (PACF) muestrales como los que se muestran en la figura 5.13. En la sección 4.1.3 se muestran algunos escenarios teóricos y cómo funciona la estimación de los parámetros FMM.

La figura 5.12 muestra un modelo  $FMM_2$  en una señal PERG con una bondad de ajuste de  $R^2 = 0.95$ . En ella también se representan los residuales del modelo. Es claro que los errores quedan lejos de ser independientes por lo que en la figura 5.13 se muestra el ACF y PACF de los residuales. En él se puede observar un decrecimiento sinusoidal de la autocorrelación y en el PACF se distinguen tres autocorrelaciones significativas (quizás la tercera no sea importante).

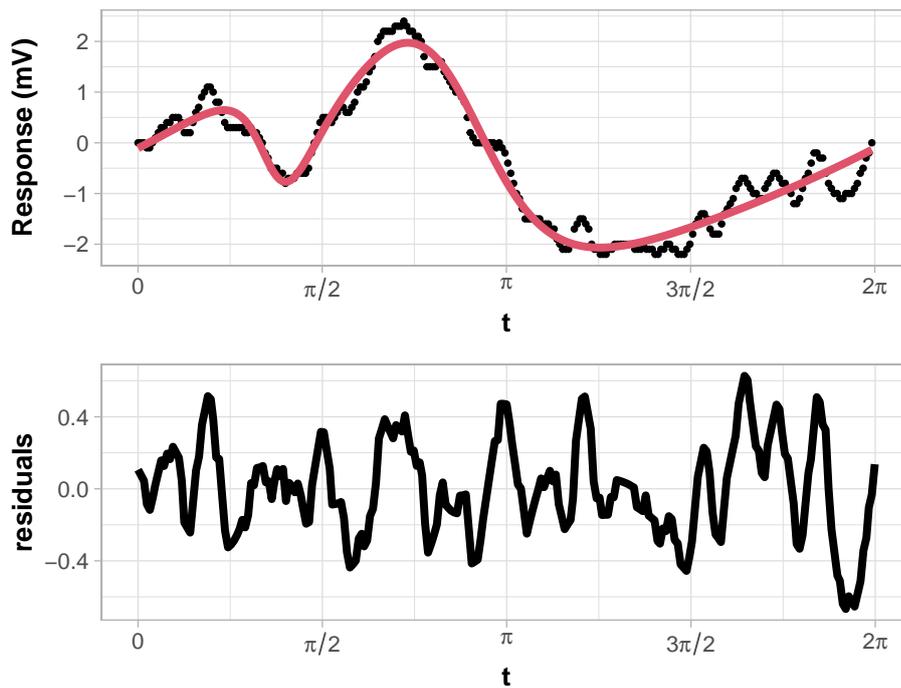


Figura 5.12: Predicción de señal PERG mediante  $FMM_2$  y residuales del modelo.

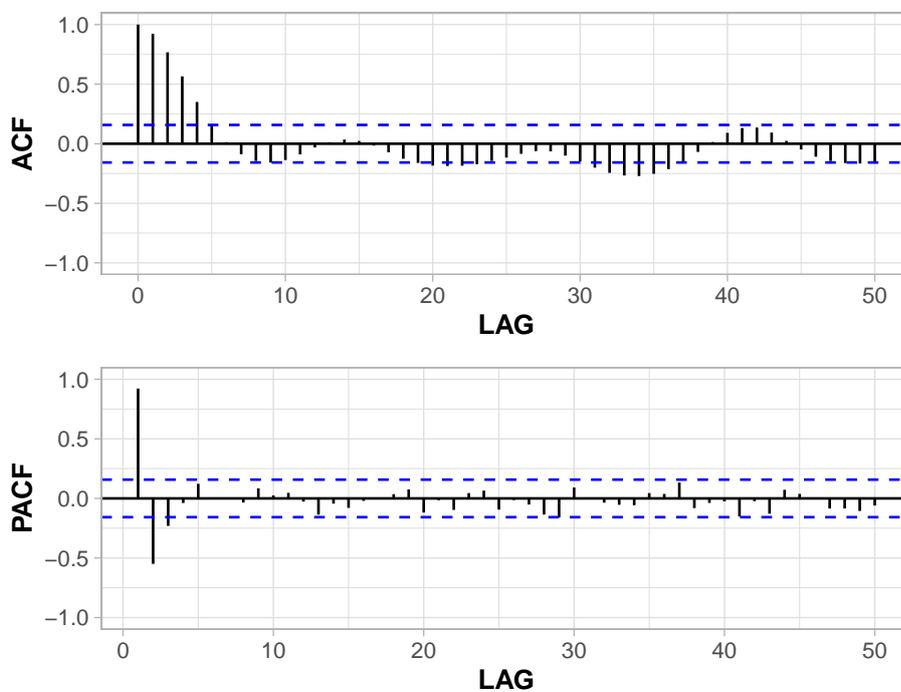


Figura 5.13: ACF y PACF para los residuales del ejemplo de la figura 5.12.

De forma automática, se ha ajustado un modelo  $FMM_2^{q_1}$  para

$$q_1 = \# \left\{ |\hat{\rho}'_k| \geq \frac{1.96}{\sqrt{n}} \right\}, \quad k = 1, 2, 3, \quad (5.1)$$

donde  $\hat{\rho}'_k$  denota la autocorrelación parcial muestral en el retardo  $k$ . Vamos a considerar órdenes de hasta  $q_1 = 3$ .

Mientras que en todas las señales PERG, el modelo  $FMM_2$  tiene una bondad de ajuste muy alta y la señal predicha describe los puntos críticos de las ondas del PERG

La mayoría de los ejemplos analizados tienen una bondad de ajuste muy similar para los tres modelos (no difieren en más de 0.02 en el  $R^2$ , como en la figura 5.14). Hay algunos ejemplos en los que el  $R^2$  empeora hasta 0.05. Los valores del estadístico  $R^2$  nos dan una orientación sobre la bondad del ajuste, pero en algunos casos el valor obtenido de  $R^2$  con el modelo  $FMM_2^{q_1}$ ,  $q_1 \geq 0$  es menor que el obtenido con el modelo de errores independientes porque la configuración paramétrica más versosimil no es necesariamente la que da lugar a un mayor  $R^2$ .

En 5.14 se muestra un ejemplo de una señal típica PERG. Al analizar esta señal se encuentra una autocorrelación parcial significativa. En la tabla 5.4 se dan los estimadores para  $FMM_2^{q_1}$ ,  $q_1 = 0, 1, 2, 3$ .

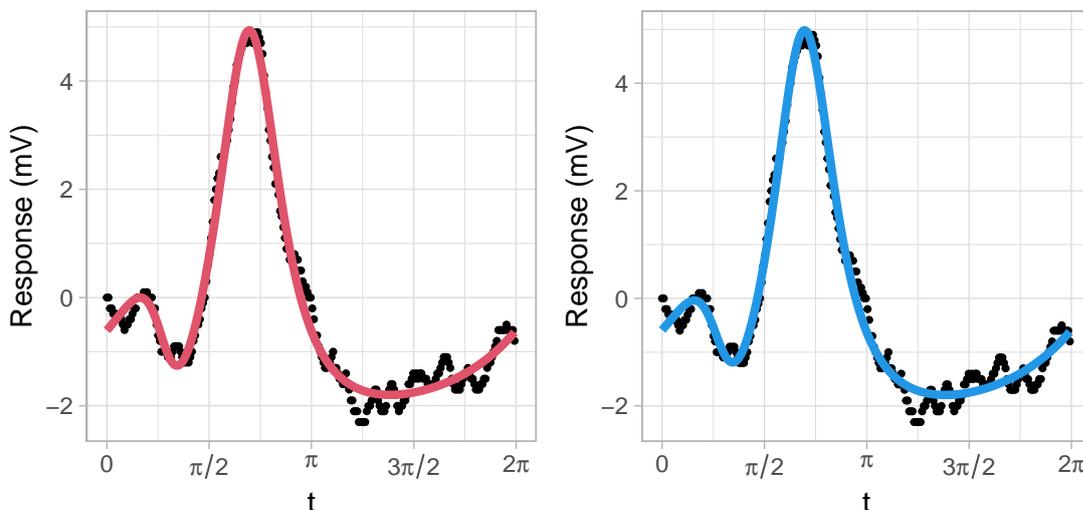


Figura 5.14: Izquierda:  $FMM_2^0$ , derecha:  $FMM_2^2$ .

	$R^2$	$\hat{M}$	$\hat{A}_1$	$\hat{A}_2$	$\hat{\alpha}_1$	$\hat{\alpha}_2$
FMM <sub>2</sub> <sup>0</sup>	0.981	1.839	3.817	1.301	5.348	3.987
FMM <sub>2</sub> <sup>1</sup>	0.981	1.941	3.864	1.284	5.345	3.976
FMM <sub>2</sub> <sup>2</sup>	0.970	-1.518	3.163	2.288	5.845	4.612
FMM <sub>2</sub> <sup>3</sup>	0.979	-1.700	3.126	2.117	5.918	4.514
	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\omega}_1$	$\hat{\omega}_2$	$\phi$	
FMM <sub>2</sub> <sup>0</sup>	3.253	4.699	0.301	0.232	-	
FMM <sub>2</sub> <sup>1</sup>	3.226	4.635	0.296	0.253	0.962	
FMM <sub>2</sub> <sup>2</sup>	4.668	0.813	0.657	0.221	(0.952, -0.022)	
FMM <sub>2</sub> <sup>3</sup>	4.662	0.558	0.635	0.203	(0.974, 0.298, -0.35)	

Tabla 5.4: Estimadores de los modelos del ejemplo de la figura 5.14.

Se puede ver que los estimadores de FMM<sub>2</sub><sup>0</sup> y FMM<sub>2</sub><sup>1</sup> son prácticamente idénticos. El valor de  $\phi$  en el modelo FMM<sub>2</sub><sup>1</sup> evidencia una marcada autocorrelación en los residuales, lo cual es general en todos los casos analizados. Para modelos más complejos, los estimadores son distintos.

El ejemplo que recogen la figura 5.14 y la Tabla 5.4 es un ejemplo representativo. De hecho, en 79 de 88 de las señales analizadas se obtienen resultados muy parecidos. En los otros casos (9), el algoritmo de estimación para modelos con  $q_1 > 1$  encuentra soluciones donde los valores de  $\hat{\phi}$  son 0. Esto es debido a que las soluciones que encuentra el algoritmo para valores de  $\hat{\phi}$  no nulos son máximos locales cuya verosimilitud no mejora la solución inicial.

En resumen, los modelos FMM<sub>2</sub> <sup>$q_1$</sup> ,  $q_1 > 0$  incorporan una complejidad al modelo innecesaria, al menos en las señales PERG.



## 6 | Conclusiones y trabajo futuro

En este trabajo hemos demostrado que el modelo FMM es muy adecuado para predecir las señales PERG. Los parámetros del modelo identifican los puntos críticos de las oscilaciones más relevantes de la señal. Esta afirmación es el resultado del análisis preliminar de una base de datos con señales reales PERG. Las señales analizadas corresponden a pacientes tratados en el IOBA desde 2003 siendo la primera vez que los valores numéricos de estas señales se procesan y analizan. Se presentan resultados del análisis de 143 señales, 65 corresponden a señales incompletas. Los resultados del ajuste con un modelo  $FMM_2$  han sido excelentes en todos los casos.

Desde un punto de vista metodológico, se proponen dos extensiones al procedimiento FMM por un lado, un procedimiento para el análisis de señales incompletas, el cual supone una solución útil para estimar los parámetros cuando no se ha observado el ciclo completo de las señales PERG. Por otro lado, se propone el estudio de modelos FMM con errores no independientes. Ambas propuestas se han validado con escenarios simulados que imitan la morfología de las señales PERG. El procedimiento para el análisis de señales incompletas generan soluciones mucho más razonables que las que se obtienen asumiendo que tenemos observaciones del ciclo completo. Sin embargo, los resultados de las simulaciones para el modelo con errores autoregresivos demuestran que, al menos en este tipo de señales, esa complejidad en el modelo no mejora significativamente las estimaciones. Esto a la vez pone de manifiesto la robustez de los estimadores del modelo  $FMM_m$ .

Dentro del trabajo futuro encontramos múltiples posibles vías de continuación. Es habitual en los estudios en medicina presuponer que los datos provenientes de los ojos están apareados. Una posible propuesta es estudiar el modelo con ciertas restricciones. Por ejemplo, una restricción natural en el modelo FMM estudiada en (ECG 3D) es que las señales provenientes de ambos ojos tienen idénticos parámetros  $\alpha$  y  $\omega$ . Esto puede robustificar la estimación, ya que las amplitudes y parámetros  $\beta$  de las ondas no se verían afectados, lo cual nos permitiría estudiar también posibles diferencias entre ojos de individuos. Existen propuestas similares en la literatura [23] aplicadas a señales en ratones.

Otra posibilidad interesante es el análisis de los potenciales visualmente evocados (VEPs) y su relación con los PERG. Dado que son señales que registran la respuesta neuronal posterior a una reacción macular, que es precisamente la zona más importante de la retina, son de gran interés en estudios clínicos. Como el VEP depende de la integridad del campo visual y las vías nerviosas ópticas, pueden reflejar posibles patologías y

carencias en las funciones maculares.

Otra continuación es explorar de forma más completa la relación entre los parámetros y enfermedades retinianas. El modelo FMM aporta una nueva perspectiva en el análisis de las señales electrofisiológicas, por lo que es interesante comparar las soluciones que aporta con respecto a las herramientas que se encuentran en la literatura.

# Bibliografía

- [1] Minzhong Yu, Donnell Joseph Creel y Alessandro Iannaccone. *Handbook of Clinical Electrophysiology of Vision*. Springer, 2019.
- [2] Simon E Skalicky y col. «Ocular and visual physiology». En: *Clinical Application, 1st edition*. Singapore: Springer366 (2016).
- [3] Cristina Rueda, Yolanda Larriba y Shyamal D. Peddada. «Frequency Modulated Möbius Model Accurately Predicts Rhythmic Signals in Biological and Physical Sciences». En: *Scientific Reports* 9 (dic. de 2019). doi: 10.1038/s41598-019-54569-1.
- [4] Cristina Rueda, Yolanda Larriba y Adrian Lamela. «The hidden waves in the ECG uncovered revealing a sound automated interpretation method». En: *Scientific Reports* 11 (feb. de 2021). doi: 10.1038/s41598-021-82520-w.
- [5] Alejandro Rodriguez-Collado y Cristina Rueda. «A simple parametric representation of the Hodgkin-Huxley model». En: *Plos one* 16.7 (2021), e0254152.
- [6] Richard H Masland. «The fundamental plan of the retina». En: *Nature neuroscience* 4.9 (2001), págs. 877-886.
- [7] Neil M. Bressler, Susan B. Bressler y Stuart L. Fine. «Age-related macular degeneration». En: *Survey of Ophthalmology* 32.6 (1988), págs. 375-413. ISSN: 0039-6257. DOI: [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90052-5](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90052-5).
- [8] Sohan Singh Hayreh, M. Bridget Zimmerman y Patricia Podhajsky. «Incidence of Various Types of Retinal Vein Occlusion and Their Recurrence and Demographic Characteristics». En: *American Journal of Ophthalmology* 117.4 (1994), págs. 429-441. ISSN: 0002-9394. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70001-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70001-7).
- [9] Andrea Cervero, Alfonso Casado y Javier Riancho. «Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: looking at the disease through a new window». En: *Journal of Neurology* 268 (jun. de 2021). doi: 10.1007/s00415-019-09654-w.
- [10] John Robson. «Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision». En: *Documenta ophthalmologica* 107 (2003), págs. 185-193.
- [11] Michael Bach, Mitchell Brigell, Marko Hawlina, Graham Holder, Mary Johnson, Daphne McCulloch, Thomas Meigen y Suresh Viswanathan. «ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update». En: *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 126 (oct. de 2012). doi: 10.1007/s10633-012-9353-y.
- [12] Gastone G Celesia, David Kaufman y Sandra Cone. «Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials». En: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 68.3 (1987), págs. 161-171.

- [13] Matthias Korth, Folkert Horn, Brigitte Storck y Jost Jonas. «The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma». En: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 227.2 (1989), págs. 123-130.
- [14] Jelka Brecej. «From immature to mature pattern ERG and VEP». En: *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 107 (dic. de 2003), págs. 215-24. DOI: 10.1023/B:D00P.0000005330.62543.9c.
- [15] Dennis Gabor. «Theory of communication. Part 1: The analysis of information». En: *Journal of the Institution of Electrical Engineers-part III: radio and communication engineering* 93.26 (1946), págs. 429-441.
- [16] Cristina Rueda, Itziar Fernandez, Yolanda Larriba, Alejandro Rodriguez-Collado y Christian Canedo. «Compelling new electrocardiographic markers for automatic diagnosis». En: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 221 (2022), pág. 106807.
- [17] Alejandro Rodriguez-Collado y Cristina Rueda. «Functional Clustering of Neuronal Signals with FMM Mixture Models». En: *arXiv preprint arXiv:2203.03588* (2022).
- [18] Cristina RuedaSabater, Alejandro Rodriguez-Collado y Yolanda Larriba. «A novel wave decomposition for oscillatory signals». En: *IEEE Transactions on Signal Processing* 69 (2021), págs. 960-972.
- [19] I. Fernández, A. Rodríguez-Collado, Y. Larriba, A. Lamela, C. Canedo y C. Rueda. «FMM: An R Package for Modeling Rhythmic Patterns in Oscillatory Systems». En: (2021).
- [20] George Seber y C.J. Wild. «Nonlinear Regression». En: *Journal of Marketing Research* 27 (ene. de 2003). DOI: 10.2307/3172856.
- [21] EP Box George, M Jenkins Gwilym, C Reinsel Gregory y M Ljung Greta. «Time series analysis: forecasting and control». En: *San Francisco: Holden Bay* (1976).
- [22] Nicholas I Fisher. *Statistical analysis of circular data*. cambridge university press, 1995.
- [23] Tsung-Han Chou, Jorge Bohorquez, Jonathon Toft-Nielsen, Ozcan Ozdamar y Vittorio Porciatti. «Robust mouse pattern electroretinograms derived simultaneously from each eye using a common snout electrode». En: *Investigative ophthalmology & visual science* 55.4 (2014), págs. 2469-2475.



