

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Escuela Politécnica Superior

Departamento de Electrónica

**Máster Universitario en Sistemas Electrónicos Avanzados.
Sistemas Inteligentes**



Trabajo Fin de Máster

“PROCESADO DE SEÑALES DE mfVEP”

María Jesús Macías Castillo

2013/2014

VISTO BUENO DEL DIRECTOR/TUTOR AL TFM

Dr./D. Luciano Boquete Vázquez, Director/Tutor y Dra./D^a. Eva M. Sánchez Morla,
Codirectora del Trabajo Fin de Máster de título:

PROCESADO DE SEÑALES DE mfVEP.

Realizado por D^a María Jesús Macías Castillo

Por la presente dan su conformidad para que el citado trabajo sea presentado para su
defensa

Alcalá de Henares, a 30 de junio de 2014

Agradecimientos.

Investigación financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante el proyecto: ANÁLISIS AVANZADO DE LAS SEÑALES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIFOCALES Y DE LA ELECTORRETINOGRAFÍA MULTIFOCAL APLICADOS AL DIAGNÓSTICO DE LAS NEUROPATÍAS ÓPTICAS (ref. TEC2011-26066).

Las señales mfVEP han sido obtenidas por el Dr. Román Blanco Velasco (Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá).

A D. Miguel Ortiz del Castillo, que tantas veces me ha ayudado en el laboratorio y prestado su material.

A mi tutor, D. Luciano Boquete, por la orientación, gran ayuda prestada y consejo en aspectos académicos.

Con especial cariño a mi familia.

ÍNDICE:

Agradecimientos.....	3
Índice.....	4
Tabla de ilustraciones.....	6
Capítulo 1	9
Resumen	9
Capítulo 2	11
Memoria.	11
2.1. Motivación para la realización de este estudio.....	11
2.2. Introducción.	12
2.3. Estructura de la memoria.	13
2.4. Estado del Arte.	14
Capítulo 3	20
Conceptos.....	20
3. 1. El ojo	20
3.1.1. Anatomía ocular.	21
3.1.1.1. Partes del órgano de la visión.	21
3.1.1.2. El globo ocular.....	22
3.1.1.3. El nervio óptico.....	24
3.1.1.3.1. Partes del recorrido del nervio óptico.	25
3.1.1.3.2. Análisis del recorrido de la información	28
3.1.1.3.3. Dimensiones	29
3.1.2. Campo Visual.....	29
3.1.2. Amplitud del campo visual.....	30
3.1.3. Funcionamiento del ojo.	30
3.4. Potenciales Evocados Visuales multifocales mfVEP)	32
3.5. Técnicas de registro de potenciales evocados visuales.	32
3.5.1. Tipos de registros.....	32
3.5.2. Electrodos.....	34
3.6. El glaucoma y la esclerosis múltiple	36
3.6. 1. El glaucoma.	36
3.6. 2 La esclerosis múltiple.	38
3.7. Procesamiento de señales.	40

3.7.1. Filtro de Wiener.....	41
3.7.1.1. Caso más simple: el filtro FIR de Wiener	42
3.7.2. Filtrado FFT	46
Capítulo 4.....	47
4.1. Objetivos.	47
Capítulo 5	49
Desarrollo	49
5.1 Parámetros de Interés	50
5.1.1 Relación señal ruido.....	50
5.1.2. Valor cuadrático medio	51
5.1.3. Error de raíz cuadrada media.....	52
5.2. Capacidad diagnóstica.....	52
5.2.1. Curvas ROC	54
5.2.2. Área bajo la curva.....	54
Capítulo 6	56
Procedimiento	56
6.1. Adquisición de los potenciales evocados.	57
6.2. Tratamiento digital de los registros.....	60
6.2.1. Filtrado FFT.	60
6.2.2 Filtrado con Wiener (Cancelador).	61
6.2.2.1 Extensión periódica de la señal.	62
6.2.2.2. Ruido FFT.	63
6.2.2.3. Ruido estadístico.....	66
6.2.2.4. Ruido obtenido mediante correlación entre canales.	67
Capítulo 7	70
Resultados	70
Tratamiento digital de los registros.....	60
Resultados	70
Resultados obtenidos.....	70
Capítulo 8	85
Conclusiones y Trabajos futuros.	85
Referencias.	87

TABLA DE ILUSTRACIONES:

Ilustración 1: Partes del globo ocular.....	2
Ilustración 2: Distribución de conos y bastones.	3
Ilustración 3: Nódulo de Ranvier Partes del recorrido del nervio óptico.....	4
Ilustración 4: Transmisión de los impulsos nerviosos en el nervio óptico	24
Ilustración 5: Partes del recorrido del nervio óptico	25
Ilustración 6: Hueso esfenoides.....	26
Ilustración 7: Células bipolares y ganglionares en la retina.....	26
Ilustración 8: Despliegue en abanico del nervio óptico	27
Ilustración 9: Detalle del recorrido de la señal a través del nervio óptico.	28
Ilustración 10: Fibras del nervio óptico cruzándose en el quiasma.	28
Ilustración 11: Amplitud del campo visual.	29
Ilustración 12: En un ojo normal, la imagen queda enfocada en la retina.	31
Ilustración 13: Damero empleado para la técnica de mfVEP.....	34
Ilustración 14: Esquema de la técnica empleada para mfVEP.....	34
Ilustración 15: Colocación de los electrodos en la técnica de mfVEP (I).....	35
Ilustración 16: Colocación de los electrodos en la técnicas de mfVEP (II).	35
Ilustración 17: Derivación de los seis canales.....	35
Ilustración 18: Prevalencia mundial de la esclerosis múltiple en 2013	39
Ilustración 19: Esquema Filtro de Wiener (I).....	41
Ilustración 20: Filtro de Wiener (II)	45
Ilustración 21: Pasos para el filtrado FFT.	46
Ilustración 22: Ventana de señal y Ventana de ruido.....	49
Ilustración 23: Ejemplo de curva de ROC.	55
Ilustración 24: Proceso general para la utilización de los diagnósticos de neuropatías ópticas.	56
Ilustración 25: Señal para un sector, ojo run y canal aleatorios.	57
Ilustración 26: Ventana de señal y Ventana de ruido.....	58
Ilustración 27: Señales mfVEP del ojo derecho de un sujeto.....	59
Ilustración 28: Filtrado FFT	60

Ilustración 29: Cancelador de Wiener	61
Ilustración 30: Extensión periódica de la ventana de ruido.	62
Ilustración 31: Órdenes de filtro para la extensión periódica.....	63
Ilustración 32: Ruido FFT.	65
Ilustración 33: Órdenes de filtro para ruido FFT.	65
Ilustración 34: Órdenes de filtro para ruido estadístico.	66
Ilustración 35: Órdenes del filtro para ruido correlación ventana de 1 a 600.	67
Ilustración 36: Órdenes para ruido correlación ventana de 400 a 999.....	68
Ilustración 37: Extensión periódica de la señal (Wiener) + FFT.....	69
Ilustración 38: Filtrado FFT + (Wiener).	69
Ilustración 39: Diagrama de boxplot.....	70
Ilustración 40: Roc Raw.....	71
Ilustración 41: Roc FFT	77
Ilustración 42: Roc extensión + FFT	77
Ilustración 43: Curva Roc para extensión + FFT	78
Ilustración 44: Curvas ROC's	78
Ilustración 45: Boxplot de áreas bajo la curva para todos los canales	80
Ilustración 46: Boxplot de áreas bajo la curva para todos los canales.....	81

Capítulo 1

Resumen

1.1. Resumen

Los potenciales evocados visuales son las respuestas bioeléctricas a determinados estímulos visuales y se utilizan habitualmente en la clínica diaria. Con el desarrollo de la técnica de los potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP) es posible obtener información sectorizada a todo el campo visual de las respuestas fisiológicas. Diversos estudios demuestran que los mfVEP pueden ser una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades como esclerosis múltiple o glaucoma, entre otras.

Las técnicas de proceso digital de las señales mfVEP se basa principalmente en el uso de filtros basados en la transformada discreta de Fourier, normalmente implementados mediante la transformada rápida: FFT. El objetivo de estos filtros es mejorar la relación señal a ruido de las señales mfVEP.

En este trabajo se ha mejorado la calidad de los registros mfVEP utilizando el cancelador de ruido de Wiener. El cancelador de ruido de Wiener es un filtro óptimo ampliamente utilizado en el procesado de señales fisiológicas. Teóricamente, la entrada de referencia debe ser igual a la componente de ruido incluida en la entrada principal, pero como esta última no es observable, debe estimarse. Esta estimación contribuye negativamente a la obtención del filtrado óptimo, especialmente cuando la señal de entrada no es estacionaria, como es el caso de la mayoría de las señales bioeléctricas.

Uno de los objetivos de este trabajo ha sido estimar dicha entrada principal y por eso se han ensayado diversos métodos, tales como la realización de una extensión periódica de

la ventana de ruido, considerando ruido gaussiano o el generando al correlar la señal entre canales.

Utilizando señales obtenidas en 24 individuos sanos, la relación señal a ruido de las señales del cancelador de ruido de Wiener mejoran en un 21% la relación señal a ruido obtenida con el método actualmente más utilizado de filtrado de las señales.

En definitiva, se demuestran que los resultados obtenidos en términos de relación señal a ruido y curvas ROC superan ampliamente a los obtenidos en la clínica habitual.

Capítulo 2

Memoria.

2.1. Motivación para la realización de este estudio.

Las enfermedades neurológicas tienen como denominador común la muerte neuronal progresiva en alguna zona del sistema nervioso. Cuando algo funciona mal en alguna parte del sistema nervioso, es posible que tenga dificultad para moverse, hablar, tragar, respirar o aprender. También puede haber problemas con la memoria, los sentidos o el estado de ánimo.

Existen más de 600 enfermedades neurológicas [29]. Entre las más conocidas está el Alzheimer, el glaucoma o la esclerosis múltiple.

Por fortuna pocas de ellas son mortales. La gran mayoría son crónicas, aunque en algunas de ellas la dependencia física es o puede llegar a ser notable, y los pacientes ven limitada enormemente su autonomía.

Por contra, la presencia de este tipo de enfermedades ha incrementado notablemente. Afectan a unos 7 millones de personas en España, esto es, un 16 % de la población, según la Sociedad Española de Neurología (SEN) [17]. Es por ello que el diagnóstico precoz es vital para la curación de estas patologías.

Los potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP) es una técnica desarrollada recientemente, mediante algoritmos de procesamiento de señal, que ha permitido que las señales que devuelve aporten información fiable para diagnóstico de algunas patologías visuales, especialmente en esclerosis múltiple y glaucoma.

Trataremos de mejorar la calidad de los registros para que estos sean lo más útil posible para detectar dichas a que estos se encuentran afectados por señales indeseadas, tales como ruidos, interferencias de equipos del entorno, etc.

2.2. Introducción.

El cerebro humano no es simplemente una despensa que acumula sentimientos e ideas y ordena toda la información que le llega sino que no cesa de hacer predicciones. Nuestra actividad cerebral, desde los primeros sistemas existentes, cambia su sensibilidad en función de nuestras expectativas temporales y responde de diferentes maneras según el estado de salud que nos encontremos.

Como ayuda a esta gran incertidumbre por analizar el funcionamiento del órgano más importante de nuestro cuerpo, nos centramos a estudiar los *potenciales evocados*. Estos han cobrado gran importancia actualmente por la extensa información que aportan en diagnósticos de alteraciones en nuestro organismo.

Dichos potenciales son técnicas neurofisiológicas que registran las respuestas cerebrales provocadas por estímulos sensitivos, pudiendo ser visuales, auditivos o táctiles eléctricos y se utilizan para medir la actividad eléctrica, para diagnosticar trastornos del nervio óptico y para detectar tumores u otros problemas que afectan el cerebro y la médula espinal, como puede ser el glaucoma o la esclerosis múltiple que a tantas personas afectan hoy en día en nuestra sociedad y que tan bueno sería encontrar una manera de detectarlo precozmente.

Trataremos de mejorar la calidad de los registros para que estos sean lo más útil posible para detectar dichas enfermedades y poder disminuir así el conjunto de pacientes que puedan sufrirlas o ralentizar su desarrollo.

2.3. Estructura de la memoria.

La presente memoria, que recoge el estudio de este Trabajo Fin de Máster “PROCESADO DE SEÑALES DE mfVEP”, está dividida en un total de 8 capítulos. A continuación se detallarán sus contenidos.

Tanto el capítulo 1 como el capítulo 2 son introductorios. Ambos nos servirán como toma de contacto para conocer la necesidad y la importancia de encontrar técnicas de filtrado que mejoren la señal adquirida tras la realización de la técnica de potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP) para poder así ayudar a diagnosticar patologías neurológicas. Asimismo, el capítulo 2 en el apartado *Estado del Arte*, contiene un breve repaso de la historia de los potenciales evocados a lo largo de su historia.

En el capítulo 3 se hace una revisión de conceptos que nos esclarecerán el estudio, como puede ser el ojo, con su fisiología y funcionamiento, los potenciales evocados, con la ilustración de la técnica seguida para el registro de estos, y un desarrollo matemático sobre el filtrado hecho (cancelador de ruido de Wiener y filtrado FFT) además de una escueta descripción de las dos principales enfermedades que están vinculadas con dichos potenciales: el glaucoma y la esclerosis múltiple.

El capítulo 4 expone el objetivo perseguido a la hora de realizar el trabajo: mejorar la señal registrada en mfVEP mediante la aplicación del cancelador de ruido de Wiener. Para tal fin, se han debido de alcanzar otros secundarios, como la prueba de varios ruidos para el cancelador de Wiener o cálculo del orden óptimo del filtro.

Como indicador que nos diga cuánto de bueno es nuestro filtrado, se ha usado la relación señal a ruido (SNR). Tanto esta relación como otros parámetros que nos especifiquen la calidad del filtrado (relación cuadrática media, ratio interocular, curvas ROC...) son explicadas en el capítulo 5.

Finalmente, los capítulos 6, 7 y 8 nos detallan el procedimiento seguido, los resultados logrados y las conclusiones alcanzadas, respectivamente.

2.4. Estado del Arte.

Los potenciales evocados visuales (PEV) son pequeñas respuestas neuroeléctricas del orden de los 5-50 microvoltios, extraídas mediante la colocación de electrodos occipitales sobre el área visual y que aparecen después de la aplicación de un estímulo luminoso.

Los PEV se conocen desde hace más de 30 años; las técnicas modernas de computación han extendido su uso a la práctica médica diaria.

Los potenciales evocados más utilizados son los visuales (PEV), auditivos (PEA) y somatosensoriales (PESS).

Dentro de los potenciales evocados visuales, el flash fue el primer estímulo visual empleado y su uso fue único hasta mediados de los sesenta. Actualmente su empleo se restringe a la evaluación de la respuesta visual en lactantes y niños durante la primera infancia, en sujetos poco colaboradores o que adolecen de grandes defectos en su agudeza visual y como monitor en cirugía. Esta modalidad de estímulo con flash carece de variabilidad interindividual y falla en la detección de alteraciones evidentes en las vías visuales, que son limitaciones principales.

Los experimentos de Hubel y Wiesel han ampliado considerablemente el conocimiento científico de procesamiento sensorial. Sus trabajos con gatos demostraron que las neuronas del área responden mejor a estímulos luminosos que proyectan contrastes entre el claro y el oscuro, en forma de un patrón reversible o cambiante, que a un estímulo uniformemente claro como el flash. En un experimento, realizado en 1959, se insertó un microelectrodo en la corteza visual primaria de un gato anestesiado. A continuación, se proyectaron patrones de luz y oscuridad en una pantalla delante del gato. Se encontró que algunas neuronas se activaron rápidamente cuando se presentan estos estímulos mientras que otras, a su vez, respondieron de manera diferente a los patrones de luz que a los patrones de oscuridad. Sin embargo, existía otro grupo de neuronas cuyas respuestas eran idénticas a los patrones de luz y oscuridad.

Fue así como se demostró que el sistema visual construye representaciones complejas de la información visual sobre las características del estímulo y se dejó de pensar en la corteza del cerebro visual como una estructura de miles de células cada una participando en la reconstrucción de la escena visual. El cambio implica que cada célula se activa solo por su propio estímulo, lo que quiere decir que, cuando se activa, está señalando algo específico sobre la naturaleza de la imagen en una región particular del campo visual [1]. No fue hasta 1965 cuando se comenzó a utilizar en el campo clínico esta forma de estimulación visual.

En 1972 Halliday publicó los primeros trabajos sobre aplicaciones de los PEV en el diagnóstico de la neuritis óptica en pacientes sin historia previa o actual de problemas visuales [2].

Los PEV se inician con la estimulación de las células ganglionares en la retina de los 3 grados del campo principalmente, siendo así una respuesta foveal esencialmente. Los impulsos iniciados en la retina viajan por las vías ópticas hasta la corteza estriada y paraestriada en donde se produce la respuesta.

En las últimas décadas, el procesamiento digital de señales se ha desarrollado como una gran disciplina en ingeniería. Las áreas de procesamiento de señales han crecido desde el origen de la Transforma de Fourier y el diseño digital de filtros hasta el análisis estadístico espectral, procesamiento de arreglos, de imagen, de audio, de multimedia, y diseño de procesadores de señales de alto rendimiento.

Para el procesamiento de la señal usaremos el filtro de Wiener, propuesto por este matemático colombiano durante la década de 1940 y publicado en 1949. Wiener derivó una fórmula explícita para el predictor óptimo. Esta formulación para la estimación óptima requirió de la solución de una ecuación integral conocida como la ecuación Wiener-Hopf (1931). Wiener y Kolmogorov supusieron una cantidad infinita de información y consideraron procesos estocásticos estacionarios. Ambos resolvieron el problema en tiempo continuo trabajando en espacios de Hilbert. La tarea es encontrar el mejor sistema lineal capaz de aproximar otra señal dada $d(t)$ dada una señal $x(t)$

contaminada por un ruido $n(t)$. Ésta puede ser cualquier señal, incluida $x(t)$ adelantada τ segundos, en cuyo caso el sistema trabajará como filtro y predictor [3].

Durante 1950, algunas generalizaciones de la teoría de filtrado de Wiener-Kolmogorov fueron hechas por varios autores para cubrir la estimación de procesos estacionarios dados sólo por un intervalo de observaciones finitas y también para cubrir la estimación de procesos no estacionarios. Sin embargo, algunos investigadores estuvieron insatisfechos con los más significantes resultados de este período porque fueron un tanto más complicados, difíciles de actualizar con aumentos en el intervalo de observación y complicados para modificar en el caso de vectores. Las dos últimas dificultades resultaron particularmente evidentes en la década de los cincuenta del siglo pasado, en el problema de determinar las órbitas de los satélites. En esta aplicación, había generalmente un vector de observaciones de combinaciones de posición y velocidad y también una gran cantidad de información fue secuencialmente acumulada con cada paso del satélite sobre una estación de seguimiento [4].

La estructura general del filtro lineal óptimo modificó muchos esquemas y paradigmas sobre la teoría clásica de los filtros y abrió nuevos campos de exploración e investigación que contribuyeron al desarrollo tecnológico actual y a la solución de muchos problemas relacionados al filtrado, predicción, suavizado y de convolución [5]. Su propósito es reducir la cantidad de ruido presente en la señal en comparación con una estimación de la señal sin ruido deseada.

La primera aplicación que tuvo este filtro fue la cancelación de la interferencia de 60 Hz (o 50 Hz) en electrocardiogramas. Las causas de la interferencia son las inducciones magnéticas y las corrientes desplazadas de la potencia de línea y los lazos de tierra. El filtrado convencional se ha usado para combatir dicha interferencia, pero la mejor solución parece ser la cancelación de ruido adaptativa. Asimismo, la cancelación de ruido adaptativa se ha empleado para la eliminación de interferencia del corazón de una madre cuando se quiere hacer un electrocardiograma a un feto o para grabaciones de audio [6].

El material que se presenta en este Trabajo Fin de Máster sobre el estudio y mejora de la respuesta del cerebro a un estímulo visual mediante los potenciales evocados con el fin de poder detectar enfermedades que afectan las vías visuales, es propio, a excepción de la

descripción de las técnicas usadas para la captura de potenciales evocados, pues ya existen líneas de trabajos anteriores donde han sido analizados. Asimismo, nos hemos apoyado en artículos y tesis publicadas desde 2008 hasta el presente año. Cronológicamente, algunas son:

- *Diagnostic and Surgical Techniques. Timothy Y.Y. Lai, MMedSc, MRCSEd, Wai-Man Chan, MRCP, FRCSEd, Ricky Y.K. Lai, MMedSc, Jasmine W.S. Ngai, MRCSEd, Haitao Li, MD, and Dennis S.C. Lam, MD, FRCOphth Survey of ophthalmology Volume 52_Number1_January-February/2007.*

Desde la introducción del electroretinograma multifocal (mfERG) en 1992, el mfERG se ha aplicado en una gran variedad de entornos clínicos. Este artículo revisa las aplicaciones clínicas de mfERG basadas en la información disponible en la actualidad. Se ha encontrado que los mfERGs son útiles en la evaluación de la disfunción retiniana localizada. El uso de mfERG también permitió a los médicos monitorear los resultados del tratamiento.

- *Jennifer Anne Macfarlane The Multifocal Visual Evoked Cortical Potential in Visual Field Mapping: A Methodological Study. Thesis submitted to the University of Glasgow for the degree of Doctor of Philosophy. June 2008.*

En esta tesis se presenta una serie de investigaciones metodológicas con el objetivo de maximizar la información disponible en la respuesta electrofisiológica registrada por un potencial evocado multifocal visual cortical (mfVECP) y de ese modo mejorar el rendimiento de dicho potencial. Además, se introduce un nuevo método de cálculo de la relación señal a ruido (SNR) para la forma de onda mfVECP. Se analiza la ROC y se indica una pequeña mejora en la capacidad de distinguir entre las respuestas fisiológicas de forma de onda y el ruido. Igualmente, la calidad de la señal es mejorada mediante el filtrado de ancho de banda elaborado en una post-adquisición.

- *Inmaculada Puertas Muñoz. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Evaluación Funcional del Nervio Óptico en pacientes con Esclerosis Múltiple mediante*

los Potenciales Evocados Visuales Multifocales. Tesis Doctoral. Año 2011. Universidad de Alcalá.

El objetivo de esta citada tesis fue realizar un análisis estructural y funcional del nervio óptico en una muestra de pacientes reales afectados de esclerosis múltiple en distintos estados que han padecido neuritis óptica en algún momento de su enfermedad.

El presente Trabajo no va encaminado a estudiar el funcionamiento del nervio óptico, sino el tipo de señal y su tratamiento de filtrado. No obstante, el registro de datos se realiza de manera análoga a la allí explicada, presentando las mismas limitaciones:

- falta de colaboración del paciente,
- somnolencia,
- fijación excéntrica,
- defectos de refracción,
- variabilidad en la distribución cortical y –
- colocación de los electrodos, pues pueden sufrir pequeños desplazamientos.

• *Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, standard automated perimetry and optical coherence tomography and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. Román Blanco, Consuelo Pérez-Rico, Inmaculada Puertas-Muñoz, Lucía Ayuso-Peralta, Luciano Boquete and Juan Arévalo-Serrano. Department of Surgery, University of Alcalá, Madrid.*

En este artículo se evalúa objetivamente la función visual y la relación entre la discapacidad y la disfunción del nervio óptico en pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica, utilizando potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP). Es debido a publicaciones como esta, la motivación de continuar con estudios paralelos a este para la detección de enfermedades tan presentes por la sociedad.

• *Mejora de la calidad de potenciales evocados visuales multifocales para el diagnóstico de neuropatías ópticas. Miguel Ortiz del Castillo. José Ramón García Luque. Luciano Boquete Vázquez. Eva M^a Sánchez Morla. Rafael Barea Navarro Universidad de Alcalá. 2014.*

Este estudio es una Memoria de Arquímedes donde se tratan los potenciales evocados visuales multifocales para predecir enfermedades como la esclerosis múltiple o el glaucoma basándose en la mejora de la relación señal-ruido empleando un cancelador de ruido en cascada y la transformada wavelet discreta; para poder realizar reproducibilidad de medidas.

Capítulo 3

Conceptos.

Antes de adentrarnos en el estudio de este Trabajo, repasaremos algunos conceptos necesarios para la mejor comprensión del mismo.

Nos pararemos a realizar una breve revisión sobre la fisiología ocular humana para luego pasar a un escueto preliminar matemático necesario para el filtrado de señal que se llevará a cabo.

3.1. El ojo.

Gracias al sistema visual somos capaces de detectar e interpretar estímulos de naturaleza lumínica que son ondas electromagnéticas, pero las que nosotros podemos ver, están en un rango que oscila entre 400 - y algo más de 700 nm, que corresponde al espectro de luz visible. Los que se encuentran por debajo de 400 nm (UV, rayos X...), y por encima de 700 nm (infrarrojos, ondas de radio...) no los detectamos.

Somos capaces de captar e interpretar estas ondas, porque poseemos un epitelio especial sensorial: la retina.

3.1.1. Anatomía ocular.

La vista es uno de los cinco sentidos que nos permiten comprender el mundo que nos rodea y desenvolvernó en él.

El ojo recibe los estímulos de los rayos de luz procedentes del entorno y los transforman en impulsos nerviosos. Estos impulsos llegan hasta el centro cerebral de la visión, donde se descodifican y se convierten en imágenes.

3.1.1.1. Partes del órgano de la visión.

El sentido de la vista está constituido por

- Una porción periférica y
- Una porción central.

La porción periférica está conformada por el ojo y sus anexos situados en la cavidad orbitaria. Los órganos anejos son: los párpados, los globos oculares, el aparato lagrimal y los músculos oculares externos. La visión binocular, con la participación de ambos ojos, permite apreciar las imágenes en tres dimensiones y permite calcular distancias.

La porción central se conforma por la vía óptica y los centros corticales de la visión.

3.1.1.2. El globo ocular.

Es el órgano esencial del sentido de la vista, par, simétricamente colocado en la base de la órbita, con una estructura esférica, ligeramente ovalada.

El globo ocular se mantiene en su posición gracias a los músculos oculares.

Sus paredes están formadas por tres capas concéntricas de diferente naturaleza que son, de fuera adentro, la túnica fibrosa, la túnica vascular y la túnica nerviosa.

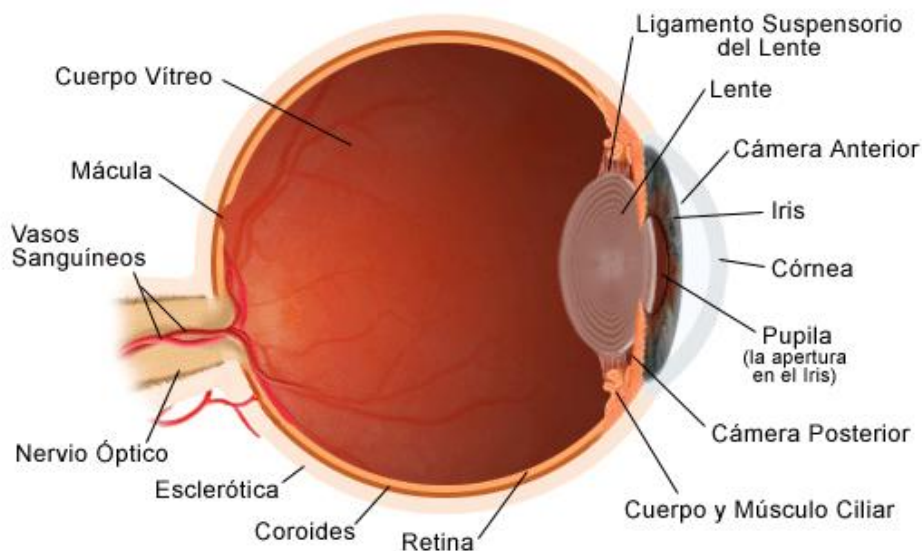


Ilustración 1: Partes del globo ocular.

(<http://sentidospaulinee.galeon.com/imagenes/ojo.jpg>)

La capa interna del globo ocular se llama retina. Es una capa compleja compuesta sobre todo por células nerviosas, sensibles a la luz: los bastones y los conos, situadas en su superficie exterior detrás de una capa de tejido pigmentado.

La fovea es una pequeña depresión en la retina. Ocupa un área total un poco mayor de un milímetro cuadrado. El área no posee bastones sino solo conos, responsables de la percepción de colores.



Ilustración 2: Distribución de conos y bastones.

<http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/3ESO/Relacor/imagenes/retina.jpg>

El nervio óptico entra en el globo ocular por debajo y algo inclinado hacia el lado interno de la fovea central.

La capa sensorial de la fovea se compone solo de células con forma de conos, mientras que en torno a ella también se encuentran células con forma de bastones. Es la zona de la retina especializada en la visión fina de los detalles.

Según nos alejamos del área sensible, las células con forma de cono se vuelven más escasas y en los bordes exteriores de la retina solo existen las células con forma de bastones.

La retina, sensible a los estímulos luminosos, está conectada con las fibras del nervio óptico que se prolonga hacia el cerebro. En ella se encuentran las células visuales, por lo que se puede comparar a una película fotosensible. La luz se transforma allí en impulsos eléctricos que el nervio óptico transmite al cerebro. Los nervios ópticos de la zona nasal de ambos ojos se entrecruzan antes de entrar en el encéfalo, formando el quiasma óptico, en cambio la zona temporal no se cruza, dejando en un lado del cerebro el sector nasal de un ojo y el temporal del otro. Luego se prolongan por las vías visuales hacia la zona media del cerebro y atravesando el tejido cerebral, alcanzan los centros visuales de los lóbulos occipitales.

Se ignora qué ocurre con exactitud después, pero los impulsos eléctricos se transforman en imágenes. La imagen llega invertida y deforme por las irregularidades del ojo a la retina, pero el cerebro la rectifica y podemos percibirla en su posición original.

3.1.1.3. El nervio óptico.

El nervio óptico, como se ha mencionado, transmite impulsos energéticos desde una parte del organismo a otra. Recibe estímulos externos desde la retina y los conduce hacia la corteza cerebral. Estos impulsos son transportados por propagación de los potenciales de acción a lo largo de los axones mielínicos, de un nódulo de Ranvier al otro incrementando la velocidad de conducción sin la necesidad de un incremento en el diámetro de un axón. Estos nódulos son interrupciones que ocurren a intervalos regulares a lo largo de la longitud del axón en la vaina de mielina que lo envuelve. Debido a que el citoplasma de la neurona, y por ende del axón, es eléctricamente excitable, la despolarización en un nódulo de Ranvier es suficiente para elevar el voltaje del nódulo contiguo a un umbral que provoca la iniciación de un nuevo potencial de acción. En la conducción de esta propagación de los potenciales de acción, la mielina incrementa el impulso nervioso, la velocidad de propagación y ayuda a reducir el escape o mal gaste de energía. Después de un potencial de acción, el Na^+ que había entrado es expulsado nuevamente por la bomba sodio-potasio, gastando ATP. Este proceso solo se da en los nódulos de Ranvier si las neuronas tienen mielina, lo que le permite ahorrar ATP.

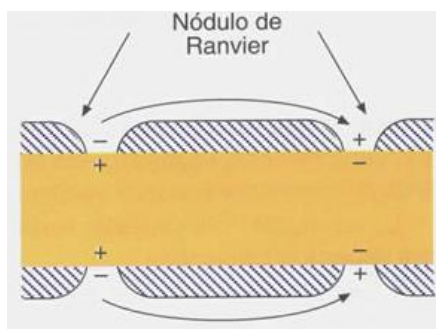


Ilustración 3: Nódulo de Ranvier.

(http://biologiaygeologia.org/unidadbio/a_biohumana/nervioso/images/nervioso5.jpg).



Ilustración 4: La transmisión de los impulsos nerviosos en el nervio óptico se da en un solo sentido.

(<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcS3HmKePrpx37mACKORpnEstV75Nj4-8ZHJxi2ymUbRuoGVSjyoMw>)

En las fibras mielíticas, la corriente no va hacia las zonas adyacentes sino hacia aquellas sin mielina, por lo tanto, de nódulo a nódulo que es la causa por la que aumenta la velocidad de conducción ya que el potencial no se realiza en todos los puntos sino solo en los nudos. La velocidad de conducción del impulso nervioso es proporcional al diámetro del axón y a la distancia entre los nódulos de Ranvier.

3.1.1.3.1. Partes del recorrido del nervio óptico.

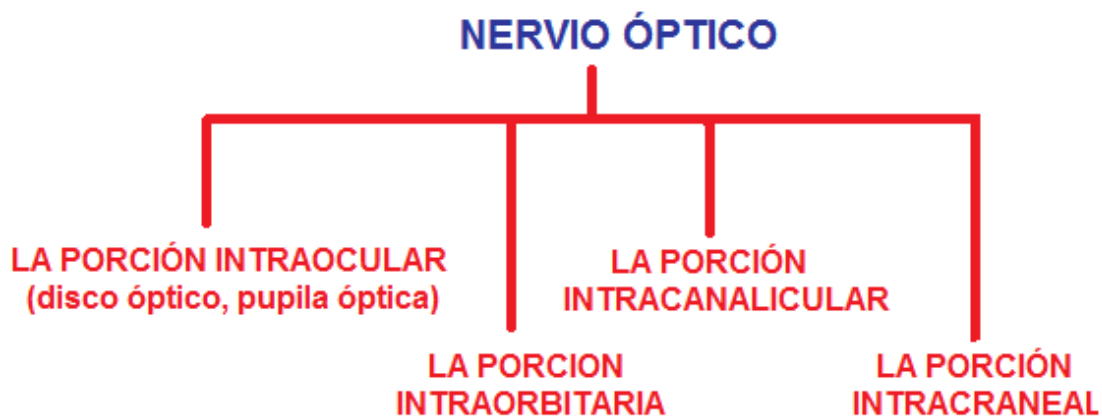


Ilustración 5: Partes del recorrido del nervio óptico.

A lo largo del nervio óptico se distinguen cuatro tramos según la parte donde transite: una porción *intraocular* que discurre por el mismo globo ocular donde los axones de las células ganglionares de la retina convergen en la papila óptica, desde allí el nervio perfora las capas superficiales del ojo (coroides y esclerótica) en un sitio llamado zona cribosa, una porción *intraorbitaria* comprendida en un cono formado por los músculos rectos del ojo y que se introduce en la grasa retroocular.

El paso *intracanalicular* donde atraviesa el foramen óptico acompañado por la arteria oftálmica.

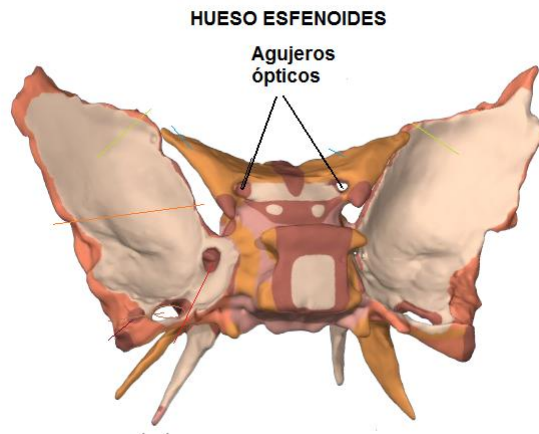


Ilustración 6: Hueso esfenoides mostrando los agujeros por donde pasan los nervios ópticos.

(http://2.bp.blogspot.com/_v1wYL2PtM3I/TPaMWZgNbrI/AAAAAAAAABE/bk15qbUwDpc/s1600/Vista+posterior+esfenoides.png) (adaptada).

En la porción *intracraneal* comprendida entre el foramen óptico está situado sobre la tienda de la hipófisis y sobre el canal óptico del esfenoides. La arteria central penetra hasta la mitad del nervio óptico en su tramo orbitario y comparte con los de la retina y los demás vasos del nervio las propiedades fisiológicas de autorregulación y la presencia de la barrera hematoencefálica.

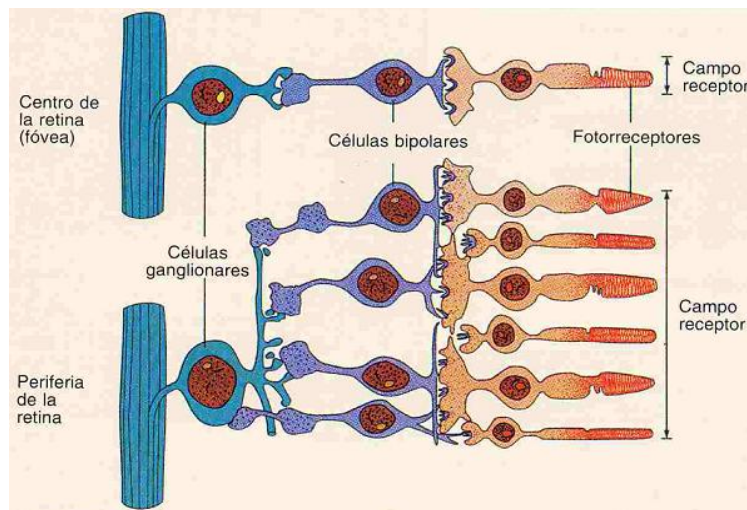


Ilustración 7: Disposición de las células bipolares y ganglionares en la retina.

<http://html.rincondelvago.com/000101374.jpg>

El origen de las fibras que forman el nervio óptico está a nivel de la retina. De los conos y bastones se van a ir creando circuitos o sinapsis a células bipolares y glanglionares que van a formar una prolongación central que a través de una pequeña apertura redonda de la esclerótica, que actúa como filtro, salen en grupos y se acumulan en el nervio óptico.

Alrededor de 1,2 millones de fibras nerviosas de la retina se encuentran en la cabeza del nervio óptico. Este número varía de unas personas a otras e incluso entre los ojos de una misma persona y parece que tiene relación con el tamaño del disco óptico: cuanto mayor es el disco óptico, mayor es el número de fibras. En general, una persona de unos 75 años, solo pierde el 25% de estas fibras.

El nervio óptico, al pasar por el canal óptico hacia atrás, se une al quiasma. Aquí se produce el entrecruce de las dos fibras de axones, la nasal de la retina izquierda y la nasal de la retina derecha. Las fibras temporales tienden a seguir en su mismo lado y no se entrecruzan en el quiasma. Desde el lado nasal, los axones discurren hacia la papila del nervio óptico.

Las fibras de axones atraviesan la cintilla óptica y se dirigen y desembocan en el cuerpo geniculado lateral en cada hemisferio, desde el que partirá de nuevo la información, por la radiación óptica hasta una corteza estriada.

Al salir las fibras de axones de los cuerpos geniculados, se produce la radiación óptica y estas fibras se abren en forma de abanico para hacer sinapsis en la zona occipital de la corteza calcarina o visual donde será interpretada. Aquí encontramos las zonas responsables de la percepción de imágenes y colores.

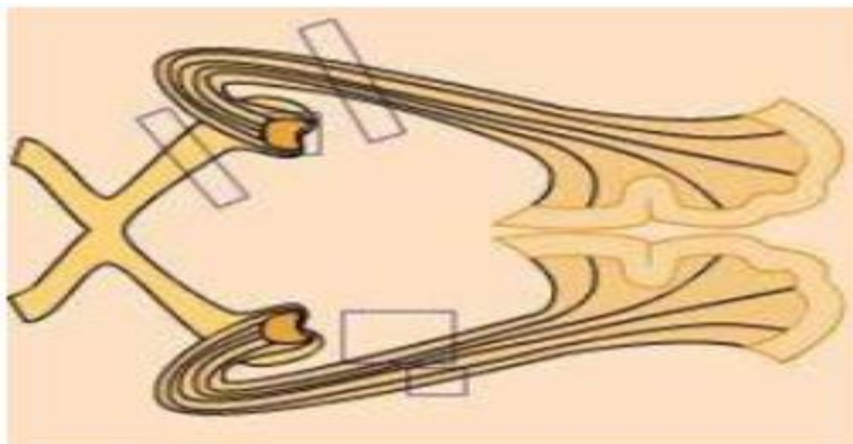


Ilustración 8: Despliegue en abanico del nervio óptico.

3.1.2.4. Análisis del recorrido de la información

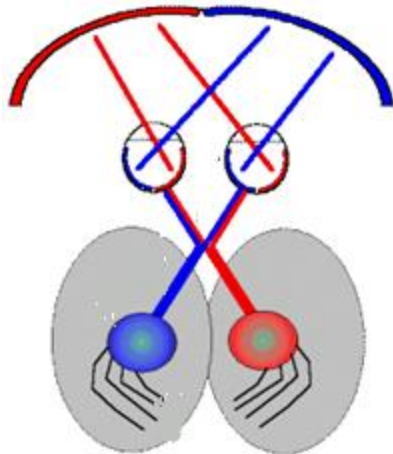


Ilustración 9: Detalle del recorrido de la señal a través del nervio óptico dependiendo de la región del campo óptico que haya sido tomada.

<http://zl.elsevier.es/imatges/63/63v38n09/grande/63v38n09-13022952fig02.jpg>

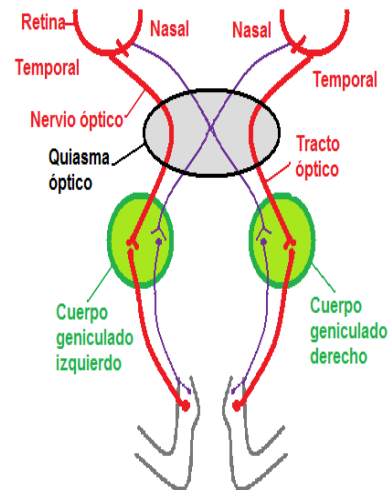


Ilustración 10: Esquema donde se aprecia qué fibras del nervio óptico se cruzan en el quiasma.

El campo visual corresponde a una sección cruzada inversa de la vía visual en cualquier punto desde la retina hasta la corteza occipital.

Si se analiza solo el ojo derecho se ve que el campo temporal derecho incide sobre la retina nasal derecha, de esta forma esta información viaja por el nervio óptico y a nivel del quiasma sufre un entre cruzamiento, es decir, esta información pasa del lado derecho al lado izquierdo y es analizado en el lóbulo occipital izquierdo, por lo tanto el campo visual temporal derecho será procesado y analizado en el lóbulo occipital izquierdo. En cambio el campo visual nasal que es captado por la retina temporal derecha viaja a través del nervio óptico pero no sufre ningún entrecruzamiento, por lo tanto será analizado y procesado en los que es el lóbulo occipital derecho.

3.1.2.5. Dimensiones

Cada nervio óptico tiene unos 3 o 4 cm de longitud recorriendo de 25 a 40 milímetros dentro de la órbita ocular y de 10 a 15 milímetros en el cráneo, antes de que ambos, derecho e izquierdo, se encuentren en el quiasma y se crucen para desembocar en el cerebro. Su diámetro oscila entre 1,7 y 1,8 mm en una persona normal.

3.1.2. Campo Visual.

El campo visual es el área que percibe el ojo al mirar hacia delante sin mover la cabeza. Las pérdidas del campo visual se manifiestan en forma de un campo visual restringido. El campo visual describe la magnitud y resolución de la imagen que vemos.

El ojo humano sano permite ver con nitidez el área central de la imagen. Hacia los bordes del campo visual (visión periférica) vemos con poca nitidez, pero podemos percibir bien los movimientos [8].

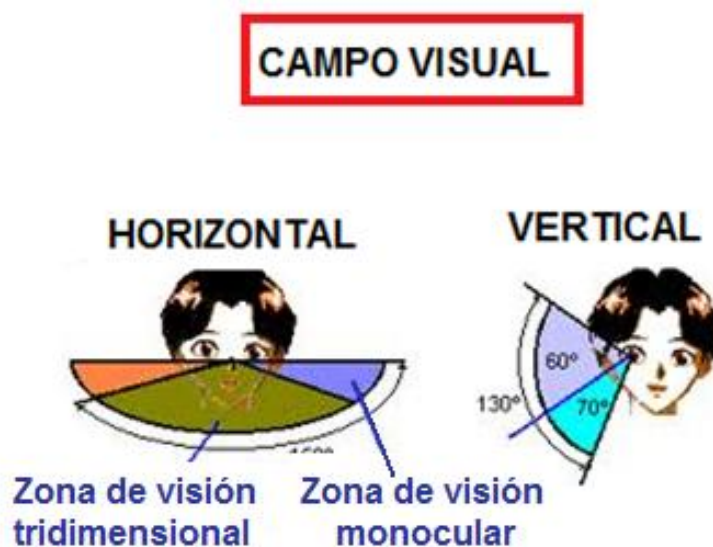


Ilustración 11: Amplitud del campo visual.

(<http://mundovisual.galeon.com/campv3.gif>)

3.1.2.1. Amplitud del campo visual

El campo visual varía de una persona a otra dentro de un cierto intervalo. Lo más frecuente es que se extienda aproximadamente desde 60° hacia *dentro* de la nariz hasta 90° hacia *afuera* en cada ojo, por lo que cada ojo ve aproximadamente 150° sobre el plano horizontal y con la superposición de ambos se abarcan los 180° . Sobre el plano vertical sólo son unos 130° , aproximadamente 60° por encima de la horizontal y unos 70° por debajo. La mácula corresponde a 13° centrales del campo visual, y la fovea a 3 grados centrales. Los límites del campo visual binocular quedan definidos por un espacio que resulta de la suma de los dos campos visuales monoculares cuyos vértices son ambas pupilas.

Pero además de esta zona central, que equivale horizontalmente a unos 120° , se tiene una porción periférica a cada lado del campo visual que se percibe de manera monocular y esto se proyecta en lo que es la retina nasal periférica que se llama semiluna temporal.

Esta zona periférica al lado derecho y lado izquierdo de la zona central que se percibe de manera monocular, equivale a unos 30° , es menor que el binocular. Dentro del campo visual monocular hay una proyección de la cabeza del nervio óptico que es el disco óptico o punto ciego que está ubicada aproximadamente a 15° de la fovea y 1.5° más abajo del meridiano horizontal.

3.1.3. Funcionamiento del ojo.

Toda el área que percibimos con la vista es el ya explicado campo de visión que está formado por una región central creada con la información de ambos ojos (por lo cual tendremos visión en 3 dimensiones) llamada región nasal y dos regiones laterales, llamadas regiones temporales.

Los rayos de luz reflejados por los objetos, viajan hasta nuestros ojos pasando por el iris, que actúa como diafragma, invirtiendo el campo óptico sobre las retinas.

Los conos y bastones activados mandarían la señal por el nervio óptico, cursándose la información de las retinas nasales de cada ojo al hemisferio contrario en el quiasma óptico. Desde este quiasma la información viajará por las cintillas ópticas a cada lado, llevando la información de la retina temporal de su lado y de la retina nasal del lado opuesto.

Esta cintillas, desembocan en el núcleo geniculado lateral en cada hemisferio, desde el que partirá de nuevo la información, por la radiación óptica hasta una corteza estriada, donde será interpretada.

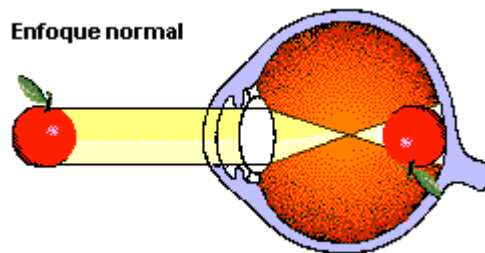


Ilustración 12: En un ojo normal, la imagen queda enfocada en la retina.

(<http://www.monografias.com/trabajos5/ojo/Image971.gif>) (adaptada).

3.4. Potenciales Evocados Visuales multifocales (mfVEP)

Los potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP) facilitan el estudio topográfico de diferentes segmentos del campo visual. La técnica que el paciente experimenta se detalla a continuación, aunque puede verse de forma más detallada en [15].

En ausencia de una prueba específica para enfermedades como la esclerosis múltiple, en la actualidad se usan los potenciales evocados y el estudio del líquido cefalorraquídeo como únicos tests validados para la detección de esta anomalía.

3.5. Técnicas de registro de potenciales evocados visuales.

El número de personas sometidas a la prueba para obtener las señales procedentes de los potenciales evocados visuales que nos servirán para realizar el estudio, fueron 24, de edades comprendidas entre 23 y 38 años. Todos ellos presentan resultados normales en las pruebas neurológicas y oftalmológicas [11].

Se cuenta con dos registros de siete minutos de cada uno de los ojos.

Durante la técnica, el paciente observa 60 sectores de una pantalla que presenta un damero. Mediante electrodos, se registra la actividad en el córtex visual para luego ser correlados con el estímulo visual y estudiados [13].

3.5. 1. Tipo de registro.

El tipo de registro que hemos usado para la obtención de nuestra base de datos es el llamado tipo PEV estructurado o tipo pattern reversal.

El estímulo empleado es un damero que alterna de blanco al negro. Este damero contiene 60 sectores; en cada uno de ellos se encuentra 16 cuadrados, la mitad de ellos blancos ($\approx 200 \text{ cd/m}^2$) y la otra mitad negros ($< 3 \text{ cd/m}^2$). El tamaño de los cuadrados varía según

la distancia al centro para conseguir señales de similar amplitud en todo el campo visual, para aprovechar la ganancia cortical.

Se usan ángulos visuales por debajo de 15 minutos de arco para evaluar visión macular. Ángulos visuales por encima de 15 minutos de arco incluyen la fovea, y los mayores de 40 minutos de arco la retina parafoveal. En general se recomienda, si solo se utiliza un tamaño de cuadrados, ángulos visuales de 28 a 32 minutos de arco. La estimulación visual con cuadrados de 10-20 minutos de ángulo visual produce las respuestas con amplitudes mayores, por lo que se consigue evocar potenciales grandes y reproducibles.

La activación de cada cuadrado viene determinada por una secuencia aleatoria, conocida como secuencia-m que se podría resumir en: cada 13,3 msec durante la estimulación, el marco del monitor cambia, de forma que cada sector varía (se invierte) o puede no variar, obteniendo de esta forma una secuencia de cada uno de los sectores.

Las señales se amplían mediante un amplificador de ganancia 10^5 y ancho de banda de 3–100 Hz y la frecuencia de muestreo es de 1200 Hz. La impedancia de los electrodos se mantiene por debajo de 2 K Ω . La duración de los registros es de 500 milisegundos.

La aplicación de diferentes mejoras en varios aspectos de esta técnica tales como el tipo de estimulación o el número de electrodos y sus posiciones, entre otras [14, 15, 16] han demostrado su aplicación clínica en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades y patologías que afectan a la vía visual.

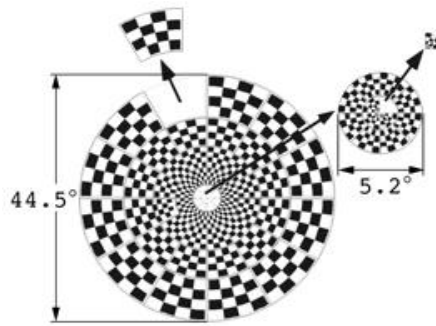


Ilustración 13: Damero empleado para la técnica de mfVEP.

https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRM50cBqDAwSZXu9xcASRgMJ_xU_z0mjNiRKwnlSi5aFpfxetY4

Las pruebas son indoloras y se efectúan colocando unos electrodos en la cabeza para registrar la respuesta al estímulo visual. Para los PEV el paciente tiene que mirar fijamente durante unos minutos una pantalla. Por tanto, se precisa la colaboración del paciente [13]. La distancia exacta entre el ojo y la pantalla debe ser estandarizada (usualmente 1 metro) de acuerdo a los grados de estimulación que se desea.

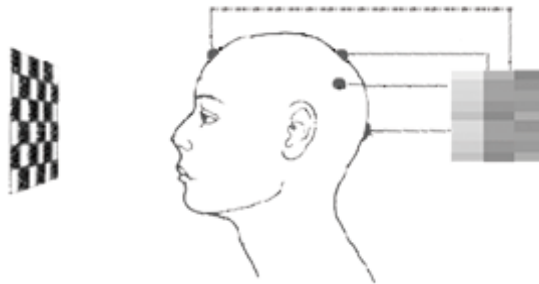


Ilustración 14: Esquema de la técnica empleada para mfVEP.

<http://www.infodoctor.org/www/images/potencialesevocadosvisuales.jpg>

Estas pruebas son anormales en el 70-90% de los pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida y a menudo se detectan anomalías que no son aparentes con tan sólo un examen neurológico. La esclerosis múltiple es, aún hoy, una enfermedad que requiere para su diagnóstico la presencia de signos de afectación en distintas localizaciones del sistema nervioso central que se presenten en intervalos distintos de tiempo.

3.5.2. Electrodoos.

Se usan electrodoos convencionales de copa como los utilizados en electroencefalografía. La distribución del sistema de los 5 electrodoos es el siguiente: uno como tierra en la frente del sujeto, otro como referencia en la nuca (D) y tres electrodoos activos sobre la nuca (A, B y C). A partir de esta configuración se obtienen 6 canales de datos por sector del campo visual: tres canales **directos** (diferencia de potencial entre el electrodo de referencia y cada electrodo) y tres canales **derivados** (diferencia entre los electrodoos activos).

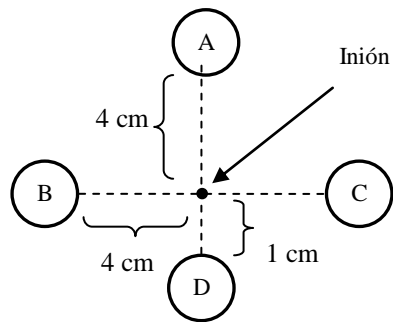
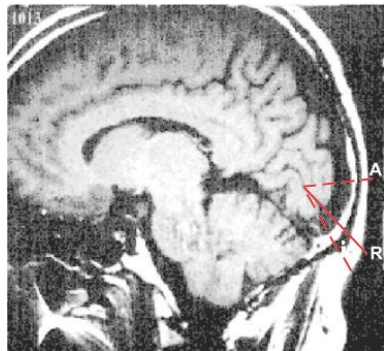


Ilustración 15: Colocación de los electrodoos en la técnica de mfVEP (I).

Ilustración 16: Colocación de los electrodoos en la técnica de mfVEP (II).

(<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSVwIzRy-kKmmxsCNrKFzkez4H5c-lgeosty22EzSuHHv9Y0Ix>)

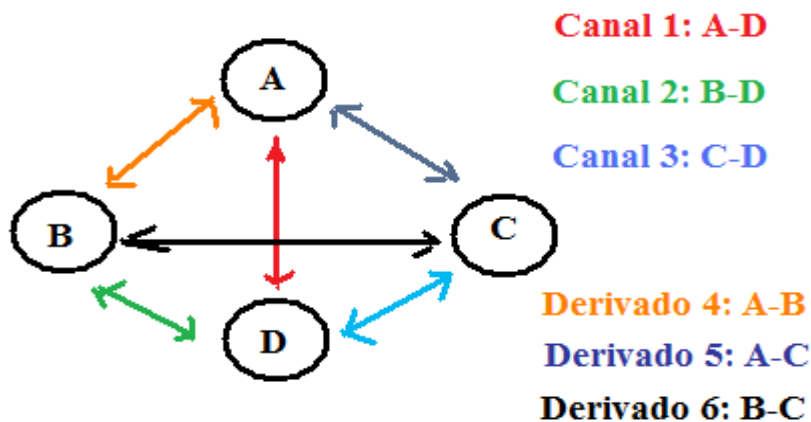


Ilustración 17: Derivación de los seis canales.

Se ha comprobado que se obtienen mejores resultados en la interpretación de las señales mfVEP si por cada uno de los sectores se procesa el mejor canal, que es el que tiene una SNR mayor entre los 6 canales disponibles por sector.

Como ejemplo, en [30] se ha comprobado que el 79% de los sectores presentan una calidad de señal aceptable, pero si se selecciona el mejor canal, este porcentaje sube hasta el 93%.

A nivel clínico, el criterio del mejor canal se puede considerar como un método estándar.

3.6. El glaucoma y la esclerosis múltiple.

Muchos estudios han validado la importancia de los potenciales visuales evocados en el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM). La tendencia de la enfermedad es involucrar al nervio óptico produciendo o no síntomas. Los hallazgos de los PEV pueden ser anormales en pacientes con EM a pesar de que los estudios oftalmológicos o de resonancia magnética sean normales.

Los PEV en la neuritis óptica siempre demuestran alguna anormalidad y a pesar de la recuperación de la agudeza visual, generalmente persiste por tiempo indefinido.

Varios estudios sugieren que en EM la anormalidad de los PEV llega al 85%.

En los tumores intrínsecos o extrínsecos a las vías visuales los PEV son de utilidad. No se evocan, se reduce la amplitud significativamente o se altera la morfología.

3.6. 1. El glaucoma.

El *glaucoma* es una neuropatía óptica lentamente progresiva que constituye una de las principales causas de ceguera legal en el mundo. Consiste en un aumento de la presión intraocular por falta de drenaje del humor acuoso que produce lesiones en el nervio óptico con un deterioro progresivo del campo visual y una disminución de la visión.

El aumento de la presión intraocular ocurre cuando el humor acuoso no fluye correctamente hacia afuera y hacia adentro del ojo. Esta obstrucción produce un aumento de este líquido en el interior del ojo con aumento de la presión intraocular y lesiones sobre el nervio óptico. Sin embargo hay personas que presentan lesiones del nervio óptico tipo glaucoma sin tener aumentada la tensión intraocular, y hay personas con tensión intraocular elevada sin lesiones del nervio óptico.

El mecanismo por el cual se producen lesiones del nervio óptico en el glaucoma ha sido objeto de extensas investigaciones, no existiendo aún una explicación satisfactoria.

Se pueden distinguir cuatro tipos principales de glaucoma:

- Glaucoma de ángulo abierto
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Glaucoma congénito
- Glaucoma secundario

En el glaucoma de ángulo abierto, el aumento de la presión a menudo es pequeño y lento.

En el glaucoma de ángulo cerrado, el aumento a menudo es alto y repentino.

Cualquiera de los dos tipos puede dañar el nervio óptico.

El glaucoma de ángulo abierto es el tipo más común.

El glaucoma de ángulo cerrado ocurre cuando el líquido se bloquea súbitamente y no puede salir del ojo. Esto provoca una elevación rápida e intensa en la presión dentro del ojo.

- El aumento repentino en la presión causa dolor.
- El glaucoma de ángulo cerrado es una situación de emergencia.

El glaucoma secundario es debido a una causa conocida. Tanto el glaucoma de ángulo abierto como de ángulo cerrado pueden ser secundarios cuando son causados por algo conocido, tales como fármacos como los corticosteroides, gotas oftálmicas que dilatan los ojos o lesiones oculares.

Se estima que a nivel mundial afecta a más de 66 millones de personas en el mundo [6]. En España la incidencia es del 2.1% y se incrementa según la edad: en la cuarta década de la vida se acerca a 1% y en la séptima década al 3.5% [9].

3.6.2. La esclerosis múltiple.

La *esclerosis múltiple* es una enfermedad neurodegenerativa y crónica del sistema nervioso central. Es causada por el daño a la vaina de mielina, la cubierta protectora que rodea las neuronas. Cuando está cubierta de los nervios se daña, los impulsos nerviosos disminuyen o se detienen.

El daño al nervio es causado por inflamación, la cual ocurre cuando las células inmunitarias del propio cuerpo atacan el sistema nervioso. Esto puede ocurrir a lo largo de cualquier área del cerebro, el nervio óptico o la médula espinal. No se sabe exactamente qué hace que esto suceda.

En su génesis actúan mecanismos autoinmunes y a causa de sus efectos, puede tener como consecuencia una movilidad reducida e invalidez en los casos más severos. Este hecho implica una sustancial pérdida de calidad de vida de estos pacientes durante gran parte de su vida, así como un importante desgaste social debido, no sólo a la incapacidad de estas personas a contribuir al desarrollo de la sociedad, sino a la necesidad permanente de ayuda por parte de la misma. Los síntomas varían porque la localización y magnitud de cada ataque puede ser diferente. Los nervios en cualquier parte del cerebro o la médula espinal pueden resultar dañados. Debido a esto, los síntomas de la esclerosis múltiple pueden aparecer en muchas partes del cuerpo.

Los episodios pueden durar días, semanas o meses. Los ataques van seguidos de períodos de reducción o ausencia de los síntomas. Es común que la enfermedad reaparezca. Sin embargo, puede continuar empeorando sin períodos de remisión.

Entre los síntomas se encuentran, las alteraciones visuales como neuritis óptica, visión doble, desequilibrio, dificultad para hablar, falta de fuerza progresiva, inestabilidad con vértigo y parálisis a un lado del cuerpo.

Después de la epilepsia, la esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica más frecuente entre los adultos jóvenes y es la causa más frecuente de parálisis en los países occidentales. Recientes informes indican que la esclerosis múltiple afecta aproximadamente 1 de cada 1000 personas con edades entre 20 y 40 años, más comúnmente en las mujeres. Según datos de la OMS (2008) [9] y de la Federación Internacional de la Esclerosis el número de personas afectadas por esta enfermedad en el mundo ha crecido de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013.

La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial ha pasado de 30 (en 2008) a 33 personas por cada 100000, encontrándose España entre los países del mundo cuya presencia es mayor.

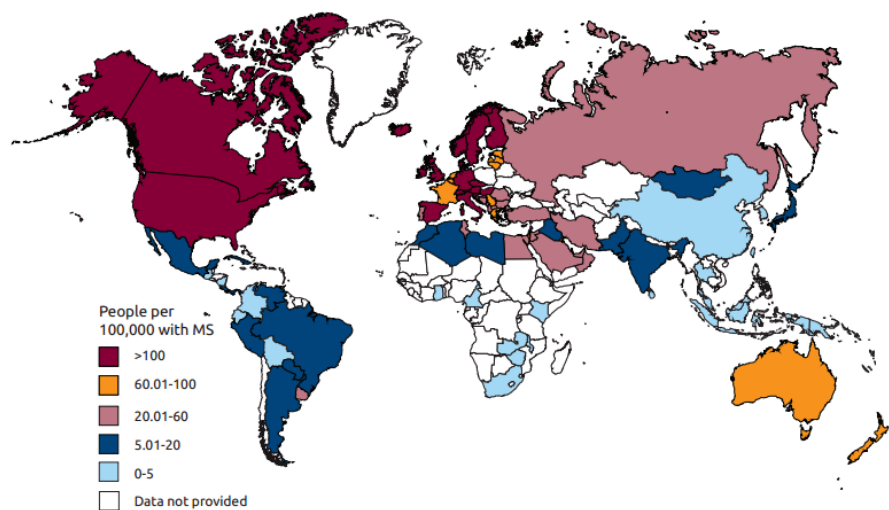


Ilustración 18: Prevalencia mundial de la esclerosis múltiple en 2013.

3.7. Procesamiento de señales.

El procesamiento de las señales obtenidas nos va a permitir saber qué propiedades tiene el conjunto de datos adquiridos.

Una herramienta de procesado es el filtrado. Con él, la señal recibida será interpretada de mejor forma. Los filtros nos van a eliminar componentes de frecuencia que no interesan.

En este procesado emplearemos el análisis de Fourier y el cancelador de Wiener. El primero permite cambiar el dominio en el que se encuentran los datos. El segundo, es un filtro adaptativo, un dispositivo que intenta modelar la relación entre señales en tiempo real de forma iterativa. Sus coeficientes son invariantes en el tiempo, pudiendo cambiar su forma de comportarse de acuerdo con un algoritmo adaptativo.

3.7.1. Filtro de Wiener.

Se tratará la solución de Wiener como la óptima en el sentido de reducción de la función de error conocida también como función de coste:

$$\varepsilon = E[e^2(n)] = E[d^2(n)] - 2p^T w \cdot w^T \cdot R \cdot w$$

$$\text{Donde } e(n) = d(n) - y(n)$$

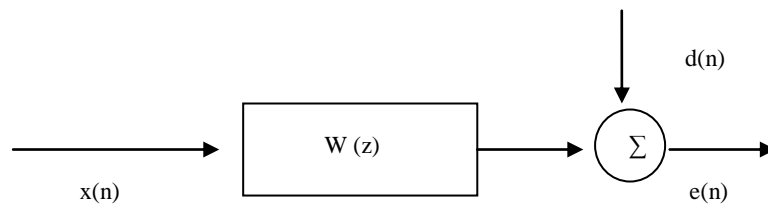


Ilustración 19: Esquema Filtro de Wiener (I).

Así pues, el problema de filtro óptimo busca minimizar la función de coste. Los coeficientes del filtro son w , invariantes en el tiempo como ya hemos mencionado, $x(n)$ es una señal de entrada que produce una señal de salida $y(n)$, $d(n)$ es la señal deseada, p es el vector de correlación cruzada entre la señal de entrada $x(n)$ y la señal $d(n)$ y R la matriz de autocorrelación. La salida del filtro $y(n)$ es el resultado de la convolución entre la entrada y los coeficientes del filtro. L indica el número de coeficientes del filtro.

$$e(n) = d(n) - \sum_{l=0}^{L-1} w_l \cdot x(n-l) = d(n) - w^T \cdot x(n)$$

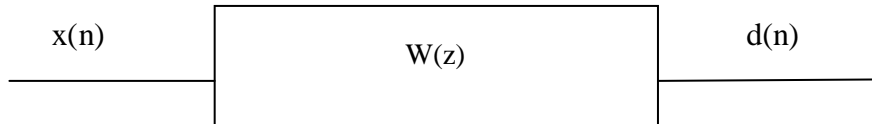
3.7.1.1. Caso más simple: el filtro FIR de Wiener

Supongamos que tenemos una señal observada $x(n)$, que sabemos que resulta de una señal $d(n)$ que queremos estimar, más otra señal $v(n) = d(n) + v(n)$. Supongamos también que conocemos las secuencias de autocorrelación de todas ellas, $r_z(k)$, $r_d(k)$, así como la correlación cruzada entre d y x : $r_{dx}(k)$.

Imaginemos que queremos encontrar un filtro FIR de orden $p-1$ en el dominio z :

$$W(z) = \sum_{n=0}^{p-1} u(n)z^{-n}$$

tal que



Nos preguntamos cuáles deberían ser los coeficientes $u(n)$ de este filtro que lo hagan lo mejor posible. Por “mejor” entenderemos que es el que hace mínimo el valor:

$$\varepsilon = E\{|e(n)|^2\}$$

Pero $|e(n)|^2$ es una función real de variable completa que depende de las variables $\omega(k)$ y $\omega^*(k)$. Para hallar el mínimo basta hacer la derivada respecto a una de ellas e igualar a 0 para todos los valores iguales de k ente 0 y $p-1$:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \omega^*(k)} = \frac{\partial}{\partial \omega^*(k)} E\{|e(n)|^2\} = E\left\{e(n) \frac{\partial e^*(n)}{\partial \omega^*(k)}\right\}$$

Operando se tiene:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \omega^*(k)} = -E\{e(n)x^*(n-k)\}$$

Ecuación conocida como *principio de ortogonalidad*, que en realidad es un conjunto de p ecuaciones con p incógnitas (los p coeficientes del filtros de Wiener).

Teniendo en cuenta la propiedad de simetría conjugada de la secuencia de autocorrelación, las p ecuaciones se puede escribir de forma matricial como:

$$\begin{bmatrix} r_x(0) & \cdots & r_x^*(p-1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ r_x(p-1) & \cdots & r_x^*(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w(0) \\ \vdots \\ w(p-1) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_{dx}(0) \\ \vdots \\ r_{dx}(p-1) \end{bmatrix}$$

O resumidamente, $R_x \bar{W} = \bar{r}_{dx}$ siendo \bar{W} y \bar{r}_{dx} los correspondientes vectores columna. La matriz R_x resulta ser hermítica y de Toeplitz. Para plantear el sistema necesitaremos conocer la autocorrelación de la señal, r_x , para “lags” temporales entre 0 y $p-1$, así como la correlación señal obtenida/señal deseada para los mismos lags.

Una vez hallados los coeficientes $w(0) \dots w(p-1)$ podemos introducirlos en la fórmula del error para calcular el mínimo valor de éste:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{min} &= E \{e(n)e^*(n)\} = E \left\{ e(n) \left(d(n) - \sum_{l=0}^{p-1} w_l \cdot x(n-l)^* \right) \right\} \\ &= E \left\{ e(n) \left(d^*(n) - \sum_{l=0}^{p-1} w_l^* \cdot E \{e(n)d^*(n-l)\} \right) \right\} \end{aligned}$$

Pero por el principio de ortogonalidad, $E \{e(n)x^*(n-l)\} = 0$, luego:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{min} &= E \{e(n)d^*(n)\} = E \left\{ \left(d(n) - \sum_{l=0}^{p-1} w_l \cdot x(n-l) \right) d^*(n) \right\} \\ &= E \left\{ d(n)d^*(n) - \sum_{l=0}^{p-1} w_l \cdot x(n-l)d^*(n) \right\} \end{aligned}$$

$$\varepsilon_{min} = r_d(0) - \sum_{l=0}^{p-1} w_l \cdot r_{dx}^*(l)$$

Si se quiere se puede usar la notación vectorial, llamando $\overline{r_{dx}^*} = (r_{dx}^*(0), \dots, r_{dx}^*(l))$ y

$\overline{W} = (w(0), \dots, w(l))^T$ con lo que:

$$\varepsilon_{min} = r_d(0) - \overline{r_{dx}^*}^H \overline{W}$$

Siendo H el operador “Hermítica de...” (en este caso, el traspuesto conjugado del vector). Ahora bien, como habíamos encontrado que $\overline{W} = R_x^{-1} \overline{r_{dx}}$,

$$\varepsilon_{min} = r_d(0) - \overline{r_{dx}^*}^H R_x^{-1} \overline{r_{dx}}$$

Es decir, el error mínimo es, salvo una constante, una forma cuadrática del vector de correlación entre $d(n)$ y $x(n)$. Se puede probar que, por ser la matriz R_x hermítica y de Toeplitz, esta forma cuadrática es semidefinida positiva, lo que significa que para cualquier vector \overline{v} que cumple que $\overline{v}^T R_x^{-1} \overline{v} \geq 0$, y además es 0 si y sólo si $\overline{v} = 0$ (el vector nulo).

Las ecuaciones de Wiener-Hopf antes obtenidas, así como la fórmula del error mínimo, son válidas para el cálculo de cualquier filtro lineal sobre señales. Su aplicabilidad a todos los casos hace que ahora puedan ser particularizadas a diversas aplicaciones sin más que calcular para cada una de ellas las autocorrelaciones y la correlación entre la señal deseada, $d(n)$, y la adquirida, $x(n)$.

En resumidas cuentas, para derivar el filtro de Wiener necesitamos únicamente conocer estadísticos de segundo orden: autocorrelación de la entrada y correlación cruzada entre la entrada y la salida deseada. El filtro extrae la parte de la entrada que tiene correlación

lineal con la salida deseada: si la salida está incorrelada con la entrada el filtro de Wiener es nulo.

La señal de error resultante está incorrelada con la entrada del filtro.

El orden del filtro dependerá de la anchura de la ventana en la serie temporal.

Vamos a tratar de estimar una señal a partir de otra, debido a que sólo se tiene acceso a la segunda. Si $x[n]$ es la señal que deseamos estimar y es la que tenemos, se asume que:

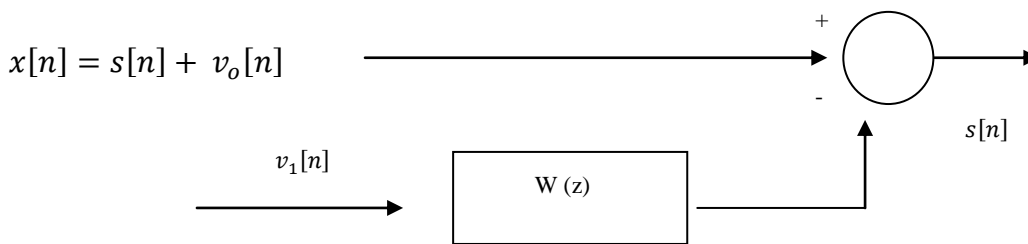


Ilustración 20: Filtro de Wiener (II).

La salida deseada del filtro óptimo es $v_o [n]$, que es el proceso que se desea eliminar. Las ecuaciones para esta aplicación son:

$$R_{V_1} w_0 = p_{V_1 V_0}$$

Así pues, el problema que se plantea aquí es que la variable $v_o [n]$ no es observable, ya que la señal que nosotros medimos es $[n]$. Para poder llevar a cabo el proceso de cancelación de ruido la respuesta del potencial evocado $[n]$ y $v_1[n]$ deben ser incorrelados. De lo contrario no podríamos aplicar la ecuación anterior, esta es:

$$R_{V_1} w_0 = p_{V_1 V_0}$$

Por tanto, el objetivo se centra en encontrar una señal de ruido $v_1[n]$, que permita mejorar la calidad de la señal reduciendo el ruido acoplado al registro.

3.7.2. Filtrado FFT.

La transformada de Fourier descompone la señal como la suma de senos y cosenos de diferentes frecuencias y amplitudes desfasadas en el tiempo. En las aplicaciones de ingeniería y tratamiento de señales, se considera el proceso de manera discreta y no continua, puesto que los sistemas de adquisición de datos operan de manera digital.

Una propiedad interesante de la FFT es que es posible utilizar el mismo algoritmo para transformar y para antitransformar los datos. Para antitransformar debemos conjugar los datos de entrada y a la salida volver a conjugarlos, ajustando por un factor que es el número de puntos de la FFT.

Para este filtrado, los pasos que se siguen son:

$$f(x,y) \longrightarrow F \longrightarrow H \longrightarrow F^{-1} \longrightarrow g(x,y)$$

Ilustración 21: Pasos para el filtrado FFT.

Se aplica la Transformada de Fourier a los datos.

- Se filtra mediante un filtro paso-banda, atenuando las frecuencias laterales. Las frecuencias que tomamos son, como inferior 0 y como superior, 20 Hz.
- Se aplica la transformada inversa, hasta llegar a la señal final procesada.

Capítulo 4

Objetivos

4.1. Objetivos.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Máster es encontrar la estimación más óptima en base al valor de relación señal a ruido del cancelador de Wiener para señales registradas en los mfVEP, pudiéndose usar las mejoras en la interpretación de la señal que este proceso implica para detectar algunas enfermedades neurológicas en estadios tempranos.

Para este fin, nuestros propósitos van a ser:

1. Filtrar la señal obtenida tras la prueba de los potenciales evocados visuales realizada mediante el filtro de Fourier y el cancelador de Wiener para todos los canales y para todos los pacientes.
2. Para el cancelador de Wiener se necesita obtener una estimación de la señal de ruido, $s[n]$, para la cancelación del mismo por lo que se propondrán varios métodos de ruido: extensión periódica de la señal, generando ruido gaussiano, FFT y correlación entre canales.
3. Calcular el orden del filtro de Wiener que mejor resultados proporcione (mayor SNR).
4. Probar con diferentes configuraciones el orden de colocación del filtro para conocer cuál es la más beneficiosa para nuestro objetivo final.
5. Determinar cuál de las distintas maneras propuestas para obtener este ruido $v_1[n]$, para un mismo paciente, se comporta mejor.

Capítulo 5

Desarrollo

Cuando hablamos de filtrado nos referimos a un proceso lineal diseñado para alterar el contenido espectral de nuestra señal de entrada de un modo específico. Lo realizamos para adecuar la señal para ser interpretada de una mejor forma y limpiarla para poderla apreciar más claramente. Los filtros nos ayudarán en este sentido, eliminando componentes de frecuencia indeseadas o que no interesan.

La cuantificación de la mejora aportada por el filtrado que vamos a llevar a cabo, se va a evaluar mediante los parámetros de relación señal/ruido (SNR), valor cuadrático medio (RMS) y error de raíz cuadrada media (RMSE).

Es necesario aclarar aquí que la señal recibida de la técnica de los mfVEP la dividiremos en dos intervalos:

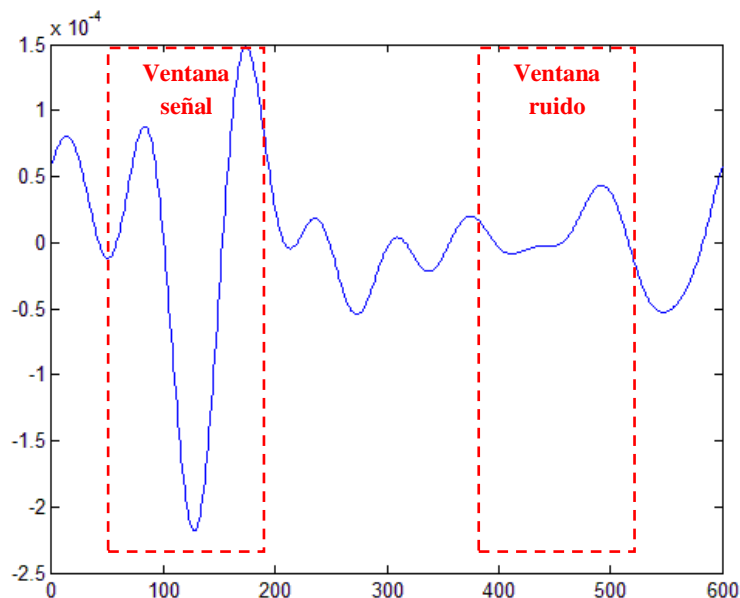


Ilustración 22: Ventana de señal y Ventana de ruido.

El hecho de tratar dos ventanas de trabajo es muy común para este tipo de estudios.

1. *Ventana de señal (W_s):* Se considera que es aquí donde se encuentra la respuesta del potencial evocado, la señal de interés clínico. En nuestra ventana de la señal se encuentra la respuesta del potencial evocado, $s[n]$, además de un ruido desconocido, $v_o[n]$.

Abarca desde la muestra 54 hasta la muestra 180.

2. *Ventana de ruido (W_n):* En este tramo se supone que el potencial evocado ya ha cesado y todo lo que se tiene es ruido, $v_o[n]$. Así pues, la ventana de ruido es considerada como el espacio temporal donde no existe respuesta fisiológica al estímulo visual. Asimismo, en la ventana de ruido se sitúa una componente de ruido, $v_1[n]$, correlado con el ya mencionado ruido $v_o[n]$. El problema con el que nos tropezamos es que la variable $v_o[n]$ no es observable. Para poder llevar a cabo el proceso de cancelación de ruido la respuesta del potencial evocado $s[n]$ y $v_1[n]$ deben ser incorrelados.

Esta ventana se define desde la muestra 390 hasta la 516.

De esta manera, hay parámetros que mediremos en una u otra ventana del registro.

5.1. Parámetros de Interés.

Los parámetros que hallaremos para el mejor filtrado, son los que se analizan a continuación.

5.1.1. Relación señal ruido

Relación señal a ruido (SNR): Proporciona una comparación de la cantidad de señal con la cantidad de ruido de fondo de una señal en particular, de tal manera que una SNR mayor, indica un ruido de fondo menos perceptible.

5.1.2. Valor cuadrático medio

Valor cuadrático medio (RMS): Es una medida estadística de la magnitud de una cantidad variable. El nombre deriva del hecho de que es la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de los valores. Para la ventana de señal, para un sector, ojo y canal determinado, su valor vendrá dado por:

$$RMS_{ws}(X(k)) = \sqrt{\frac{\sum_{K=54}^{180} (X(k) - \text{media}(X(k)_{54-180}))^2}{N_{54-180}}}$$

Análogamente, para la ventana de ruido para un sector, ojo y canal concreto

$$RMS_{wn}(X(k)) = \sqrt{\frac{\sum_{K=390}^{516} (X(k) - \text{media}(X(k)_{390-516}))^2}{N_{380-516}}}$$

A partir de este valor cuadrático medio, podemos definir el ratio interocular, que es la razón que hay entre el SNR entre ojos:

$$\text{Ratio Interocular} = \frac{SNR_{OD}}{SNR_{OI}}$$

Donde *OD* hace referencia al *Ojo Derecho* y *OI* al *ojo Izquierdo*.

5.1.3. Error de raíz cuadrada media

Error de raíz cuadrada media (RMSE): también conocido como desviación de la raíz cuadrada media, representa la desviación estándar de la muestra de las diferencias entre los valores predichos y los valores observados. Estas diferencias las haremos respecto al banco de registros RAW.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum(Muestras_{RAW} - Muestras_{EXTENSIÓN})^2}{Número_{Muestras}}}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum(Muestras_{RAW} - Muestras_{FFT})^2}{Número_{Muestras}}}$$

5.2. Capacidad diagnóstica.

Por norma general, la exactitud diagnóstica se expresa como sensibilidad y especificidad. Cuando los datos de la prueba son dicotómicos (si/no, sano/enfermo,...) se pueden expresar los resultados mediante tablas de contingencia y a partir de ellas obtener los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Enfermos positivos}}{\text{Total enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Sanos negativos}}{\text{Total sanos}} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Donde VPP es la probabilidad de que un sujeto enfermo dé positivo en la prueba (valores predictivos positivos).

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Siendo la probabilidad de que un sujeto sano dé negativo en la prueba (valores predictivos negativos).

$$\text{Exactitud} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

Que es la probabilidad de resultados correctos de la prueba.

		Diagnóstico Real	
		Enfermo	Sano
Prueba Diagnóstica	Positiva	Verdadero Positivo	Falso Positivo
	Negativa	Falso Negativo	Verdadero Negativo

5.2.1. Curvas ROC

La capacidad de un método para distinguir entre señal y ruido se evalúa mediante el análisis de la curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic).

Las curvas ROC son gráficos en los cuales se representa la sensibilidad en función de los falsos positivos (1-especificidad) de la prueba diagnóstica, donde cada punto de la curva representa un par Sensibilidad/ (1-especificidad) correspondiente a un nivel de decisión determinado.

El gráfico que se va generando es una curva escalonada, de modo que cuando se obtiene un verdadero positivo la curva se desplazará verticalmente y en caso que se obtengan falsos positivos la curva se desplazará horizontalmente.

5.2.2. Área bajo la curva.

El índice de precisión global de la prueba de diagnóstico viene dado por el valor del área bajo la curva, este valor está comprendido entre 0.5 (azar) y 1 (perfecta discriminación) [18].

Se clasifica la exactitud de la prueba del siguiente modo:

- Si el valor del área está comprendido entre 0.5 y 0.7 entonces la exactitud es baja.
- Si está comprendido entre 0.7 y 0.9 la exactitud es regular-alta (dependiendo de lo que estemos estudiando).
- Si es superior a 0.9 la exactitud de la prueba es alta.

Por lo tanto, el valor del área bajo la curva resume la curva ROC en su conjunto que la utilización de este valor nos permite hacer comparaciones de puntos de dos curvas que tengan igual sensibilidad o especificidad y un enfoque global de comparación de la exactitud de las pruebas comparando sus respectivas áreas bajo la curva. Gráficamente tendrá mayor precisión aquella curva que esté situada más arriba y la izquierda.

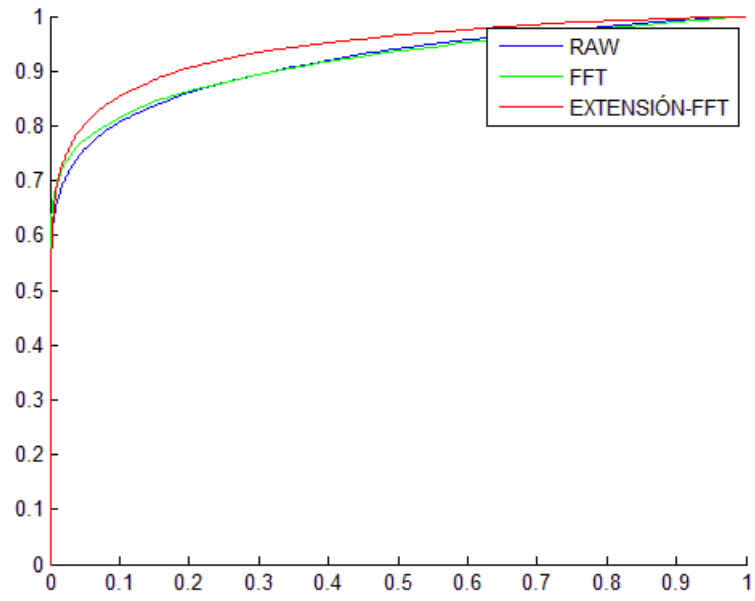


Ilustración 23: Ejemplo de curva de ROC.

Capítulo 6

Procedimiento

A grandes rasgos, los pasos que hemos seguido a la hora de hacer el estudio son:

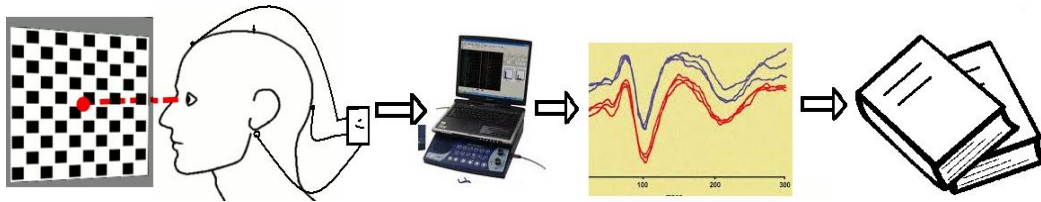


Ilustración 24: Proceso general para la utilización de los diagnósticos de neuropatías ópticas.

<https://www.google.com/search?q=potenciales+evocados+visuales&hl>

1. *Adquisición de los potenciales evocados* mediante electrodos y con el estímulo visual en forma de damero. Visto en el Capítulo 3.
2. *Tratamiento digital de los registros*. Se consideran dos ventanas de igual dimensión: una de señal y otra de ruido. Los 60 sectores del damero se activan secuencialmente en el paciente. En esta paso realizaremos el filtrado de la señal. Para ello, se proponen varios ruidos para realizar el filtrado.
3. *Obtención de parámetros* (tales como SNR o SMR, entre otros) y comparativas entre ellos para poder determinar el mejor filtrado y, de esta manera, conocer el estado de evolución del paciente tratado. Visto en detalle en el Capítulo 5.

6.1. Adquisición de los potenciales evocados.

La amplitud de nuestros registros se expresa en minivoltios y se mide desde el pico de una componente al pico del que le precede. El pico de latencia es el tiempo transcurrido entre el estímulo y el pico de voltaje de la respuesta. Los picos de respuesta obtenidos no son equivalentes, tienen diferentes orígenes y pueden verse afectados de diferentes formas según el estado de la enfermedad. El aspecto que tiene esta señal para un sector, ojo run y canal escogido al azar es:

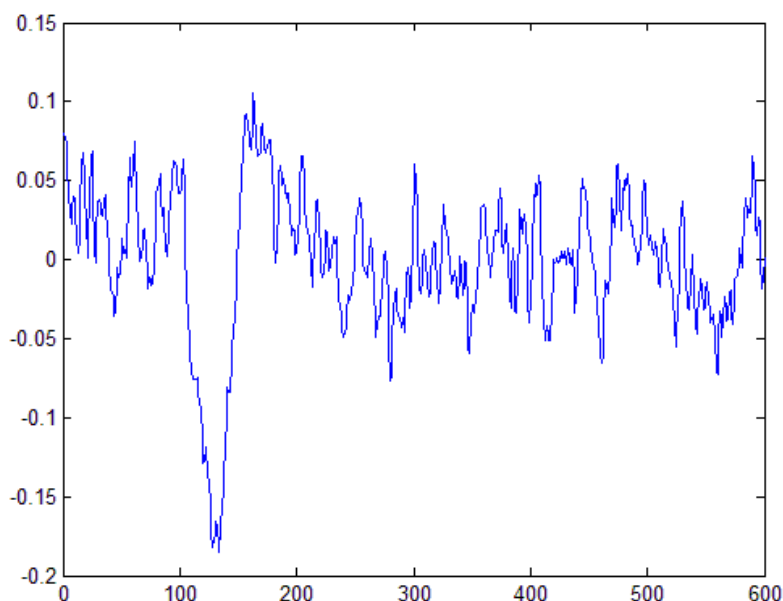


Ilustración 25: Señal para un sector, ojo run y canal aleatorios.

Los factores más destacados que afectan a la latencia son la edad, el error refractivo y el diámetro pupilar.

Una vez obtenido nuestro banco de datos procedente de pacientes reales sanos dando estos su consentimiento informado y durante la investigación se ha respetado la declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial [23] y mediante la técnica ya explicada en el Capítulo 3, vamos a trabajar con ellos guardándolos en una array de 5

columnas. El contenido de estas columnas son, por este orden: muestras (600), sectores (60), ojos (2), run (2) y canal (3), y los datos están, guardados en RAW.mat.

Como ya se mencionó en el capítulo previo a este, para abordar el estudio de las señales de los potenciales evocados multifocales, hemos usado un método muy extendido ya, que consiste en definir una ventana de señal, W_s (**S**ignal **W**indow) y una ventana de ruido W_n (**N**oise **W**indow). Así, para cada sector, ojo, run y canal nos encontramos con:

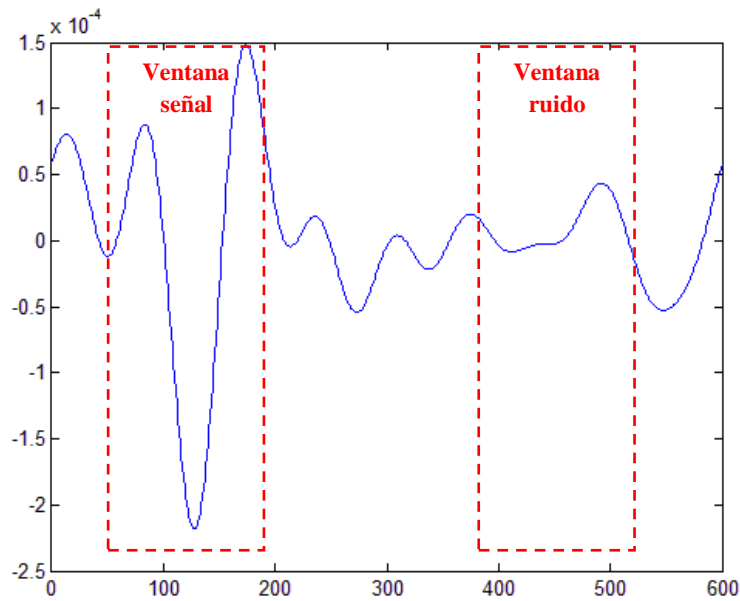


Ilustración 26: Ventana de señal y Ventana de ruido.

En la siguiente figura se muestra las 60 señales obtenidas al excitar visualmente el ojo derecho de un sujeto. Al tratarse de un paciente sano, a priori se observa cómo las señales correspondientes a los sectores centrales tienen mayor amplitud que las señales de los sectores periféricos.

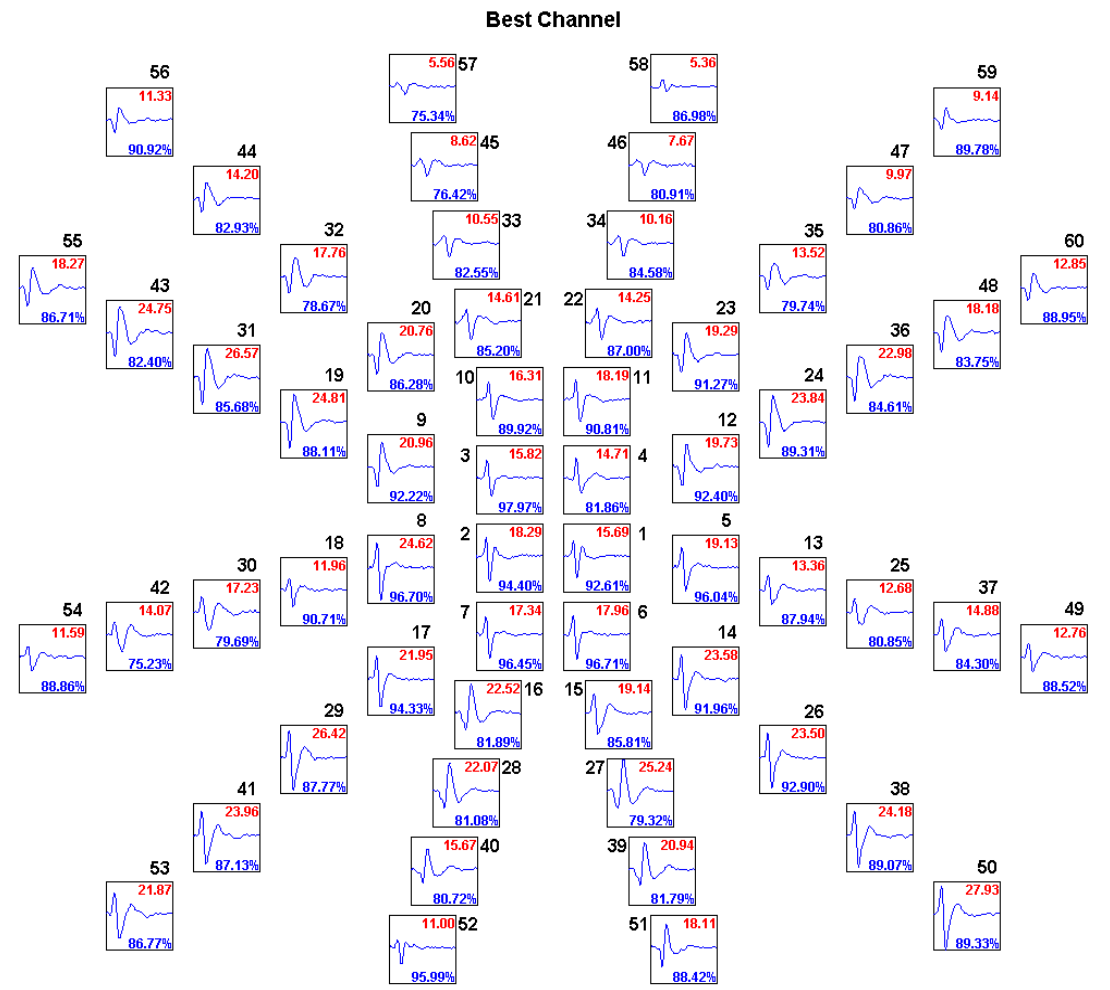


Ilustración 27: Señales mfVEP del ojo derecho de un sujeto.

6.2 Tratamiento digital de los registros.

En este segundo paso tratamos de acondicionar la señal. Para ello realizamos un filtrado por diferentes vías y seleccionamos el mejor canal, este es, el que mejor valor de SNR devuelva.

Para el filtrado, confeccionamos una función en Matlab que, dándole como parámetros de entrada la señal a filtrar, el ruido y el orden del filtro, M , devuelva el filtrado correspondiente de la ventana de señal con la ventana de ruido. Para seleccionar el orden del filtro de Wiener, realizaremos un estudio para diferentes M y analizaremos el porcentaje de mejora obtenido examinando la energía en la ventana de señal como el valor RMS para diferentes órdenes de filtro.

6.2.1. Filtrado FFT.

Nosotros filtramos la base de datos RAW mediante la transformada rápida de Fourier (FFT), creando un filtro paso-banda con frecuencia inferior de 0 y de frecuencia superior de 20. Se han propuesto otros anchos de banda, como por ejemplo de 3-100 Hz, 1-100 Hz y 1-20 Hz [24-25].

Así pues, tenemos:



Ilustración 28: Filtrado FFT

Llegados a este punto, una vez ya obtenido nuestra base de datos con la señal filtrada a través del filtro de Wiener, aplicaremos un nuevo filtrado, esta vez de FFT para intentar mejorar la relación señal-ruido.

6.2.2. Filtrado con Wiener. (Cancelador).

Así pues, el esquema de filtrado que llevamos a cabo aquí es:



Ilustración 29: Cancelador de Wiener.

Para estudiar la SNR necesitamos conocer el ruido $v_1 [n]$, y de esta manera contar con la ventana de ruido. Para generarlo, proponemos varias vías:

- Extensión periódica de la señal.
- Generando ruido gaussiano.
- FFT.
- Correlación entre canales.

Explicaremos a continuación con más detalle cada uno de estos métodos de creación de ruido que hemos considerado.

6.2.2.1. Extensión periódica de la señal.

Con este procedimiento, solaparemos n veces la ventana de ruido de nuestra señal para poder tener una de 600 muestras de las mismas características que el ruido.

Una vez generada esta señal, aplicaremos el esquema del cancelador de Wiener, empleando la señal de ruido sintética en la entrada $v_1 [n]$ y todo el registro en la entrada $[n]$:

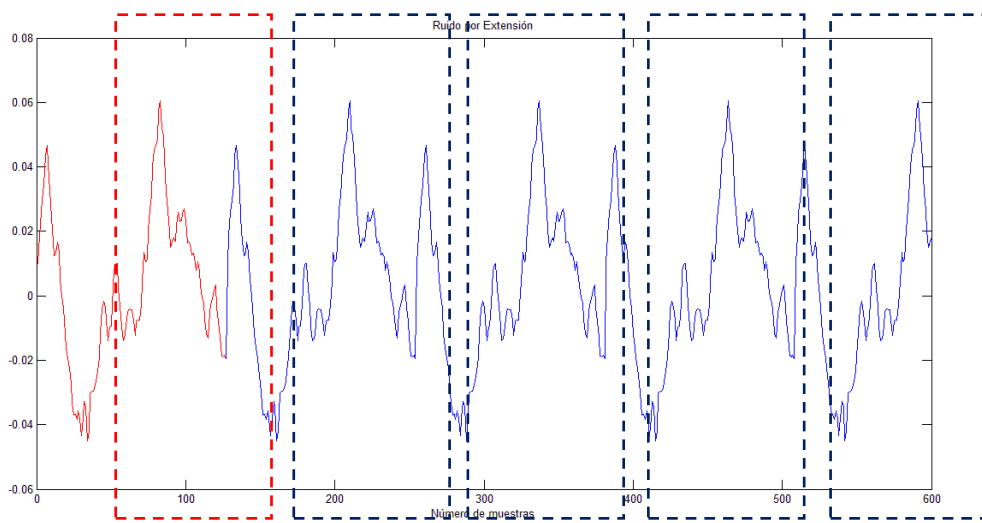


Ilustración 30: v_1 : Extensión periódica de la ventana de ruido.

En esta última gráfica podemos ver en rojo la ventana de ruido de nuestra señal original y su reproducción hasta llegar a las 600 muestras y poder tomarla así como ruido.

Para diferentes valores del orden del filtro, el valor de SNR varía de la manera que se refleja a continuación:

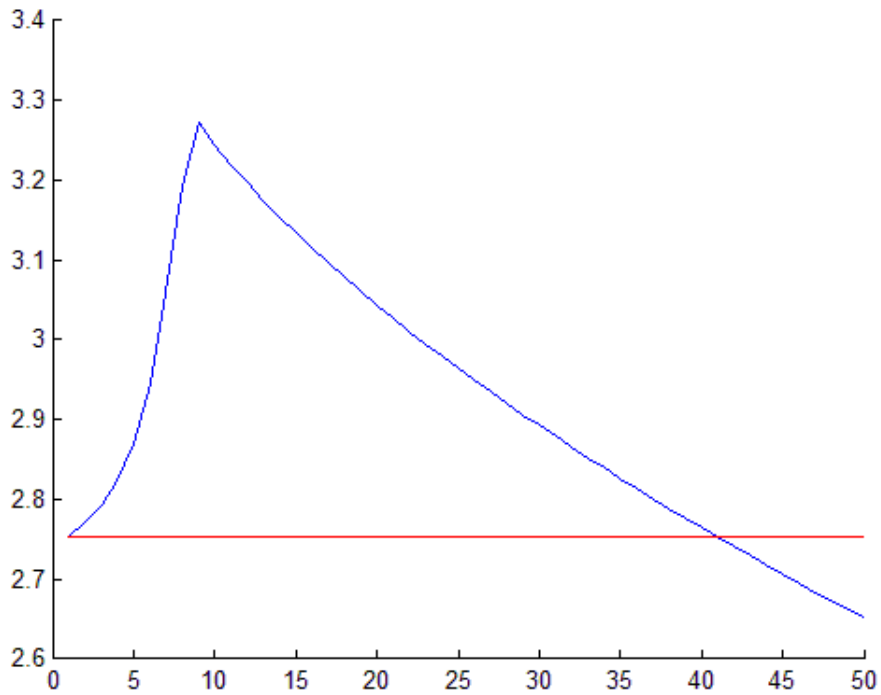


Ilustración 31: Órdenes de filtro para la extensión periódica.

En rojo se ha representado el valor SNR de los datos sin filtrar. Podemos comprobar que, al filtrarlos, nuestro SNR es mayor hasta un orden de filtro de 40. Asimismo, alcanzamos el máximo valor de este parámetro para un orden de filtro de Wiener de 9.

6.2.2.2. Ruido FFT.

A través de esta manera, el ruido lo generamos como una función coseno cuya amplitud será la máxima componente de la ventana de ruido de la señal y la frecuencia vendrá dada por correspondiente a nuestra ventana de ruido, la cual la hemos hallado mediante una función generada con MATLAB. La forma que adquiere este nuevo ruido propuesto es:

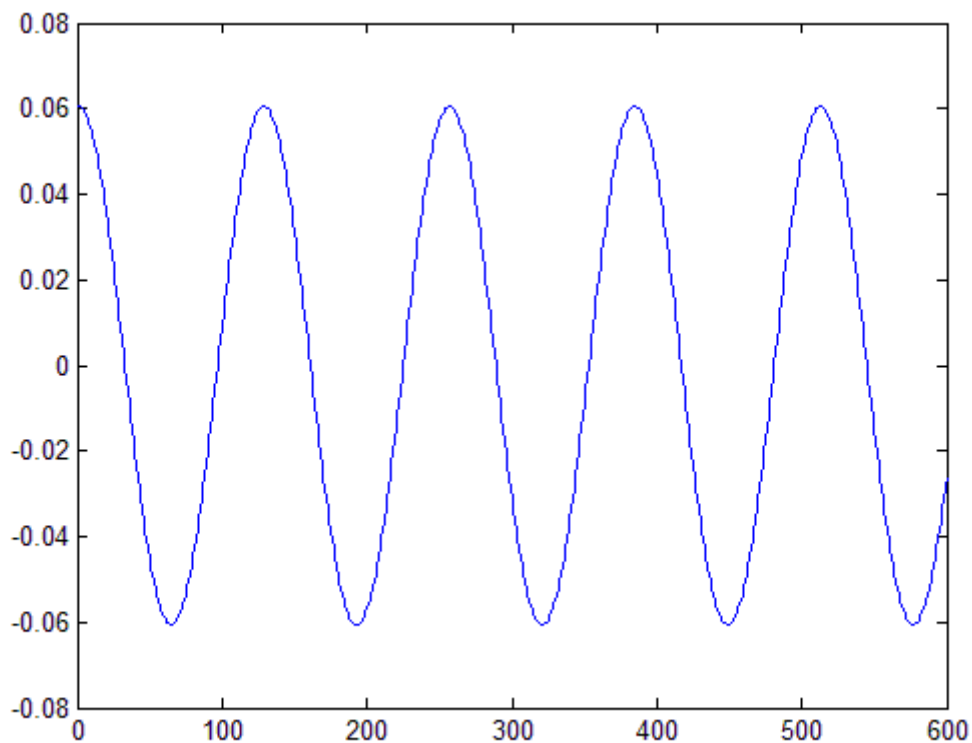


Ilustración 32: Ruido FFT.

A continuación vemos que la respuesta que da al hacer uso de este ruido en el filtrado no es buena, pues, como ocurría en casos anteriores, la SNR es menor que era antes del filtrado de Wiener:

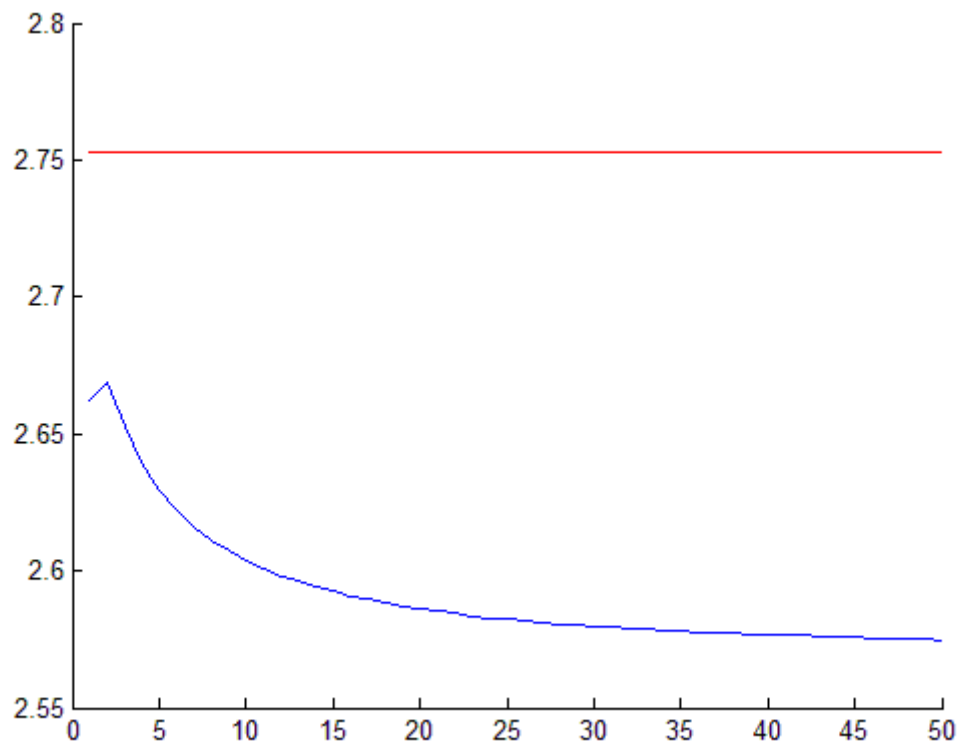


Ilustración 33: Órdenes de filtro para ruido FFT.

6.2.2.3. Ruido estadístico.

El ruido blanco es una señal aleatoria, caracterizada porque sus valores en instantes de tiempo distintos no tienen relación alguna entre sí, es decir, no existe correlación estadística entre sus valores. Así pues, el ruido $v_1[n]$ se crea originando una señal de 600 muestras mediante unas variables aleatorias y la desviación de la ventana de ruido.

En rojo se puede apreciar la ventana de ruido de RAW y en azul la originada.

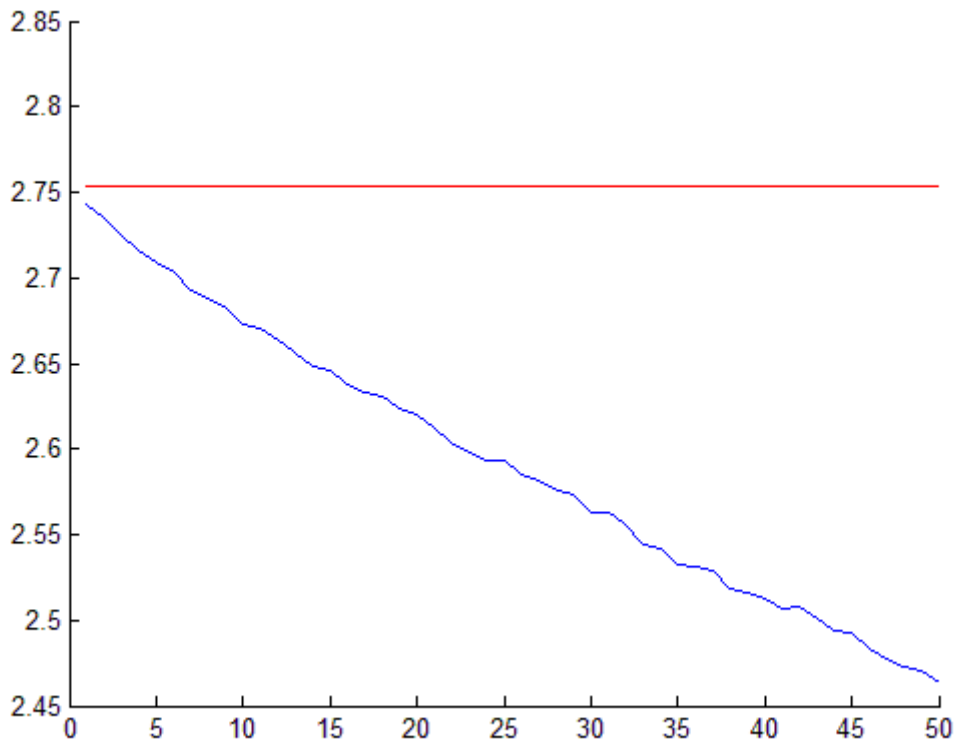


Ilustración 34: Órdenes de filtro para ruido estadístico.

Podemos ver que la SNR que se consigue por este método no es aceptable, pues se encuentra por debajo de la que alcanza la SNR de la señal previa a su paso por el filtro (en rojo en la gráfica).

6.2.2.4. Ruido obtenido mediante correlación entre canales.

La producción de este ruido se ha llevado a cabo creando una ventana de ruido de 600 muestras al realizar previamente la diferencia entre las correlaciones procedentes del canal 1 con el 2 y con el canal número 3.

Para un primer caso, la ventana se seleccionó desde la muestra 1 hasta la 600.

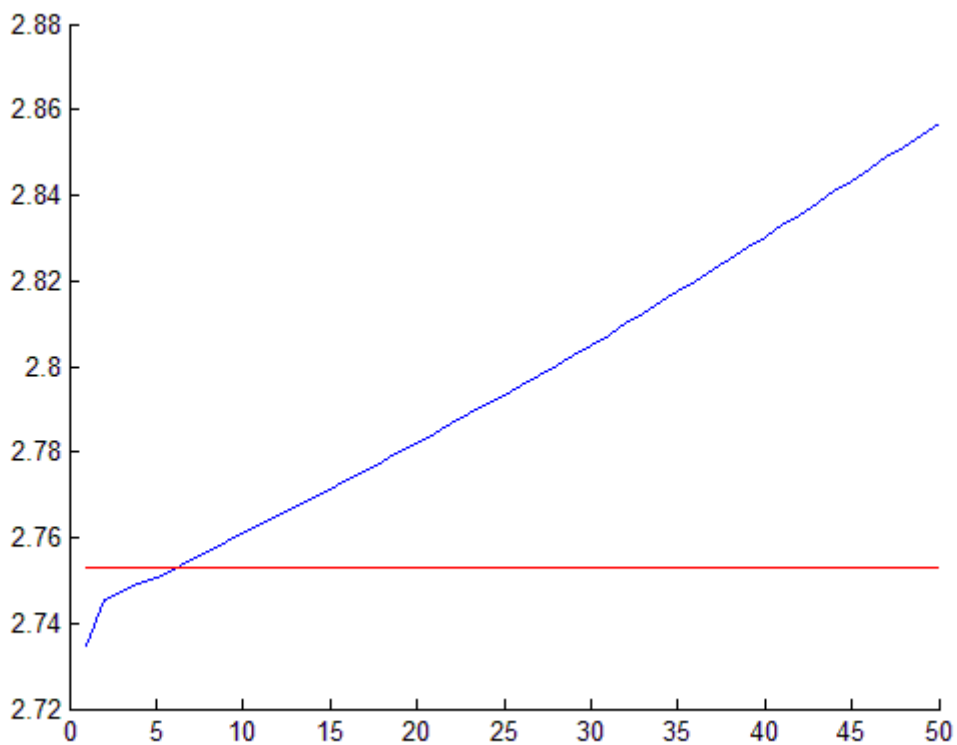


Ilustración 35: Órdenes del filtro para ruido correlación ventana de 1 a 600.

Para un segundo estudio, la ventana escogida comprendía desde la muestra 400 hasta la 999.

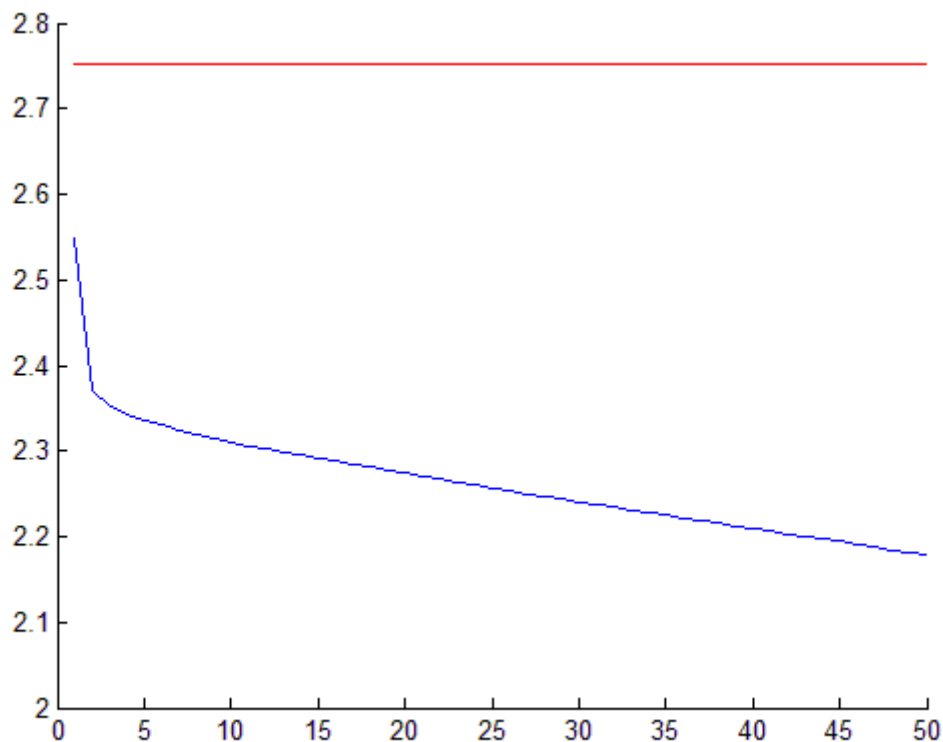


Ilustración 36: Órdenes del filtro para ruido correlación ventana de 400 a 999.

Vemos cómo en el primer caso la SNR aumenta muy considerablemente a partir del orden 4 del filtro y toma valores muy por encima de los SNR de los pertenecientes a la señal sin filtrar.

La última ventana de ruido generado la desecharemos pues los valores de SNR proporcionados son peores que los que alcanzan la señal sin filtrar y van decayendo a medida que el orden del filtro aumenta.

Probaremos también a filtrar dos veces, una a través de Wiener y otra con FFT. Por lo que hemos visto en los resultados, el mejor filtrado con el cancelador de Wiener se llega con la extensión periódica de la señal y para un filtro de orden 9.

Así pues, probaremos con las dos combinaciones que pueden darse con estos dos filtrados:

Extensión periódica de la señal (Wiener) + FFT

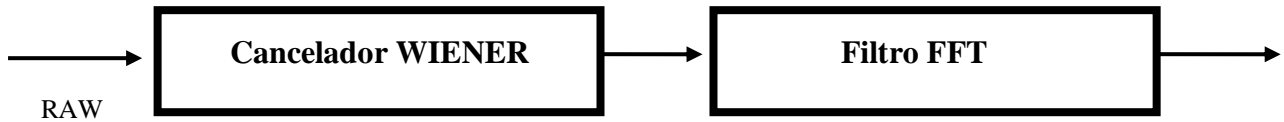


Ilustración 37: Extensión periódica de la señal (Wiener) + FFT.

De manera opuesta, probamos también a realizar primero el filtrado FFT para después llevar a cabo el de Wiener:

FFT +Extensión periódica de la señal (Wiener)

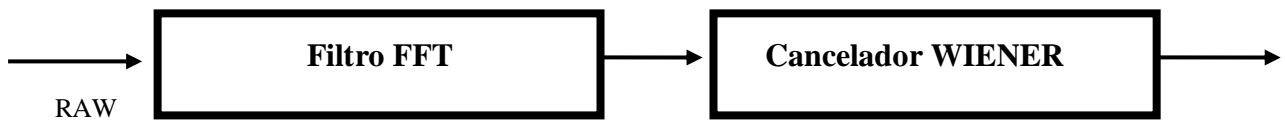


Ilustración 38: Filtrado FFT + (Wiener).

En el capítulo siguiente, recapitularemos todos los resultados obtenidos.

El estudio también se realizó para el mejor canal de los 6 disponibles, es decir, para aquél canal con mayor valor SNR.

Capítulo 7

Resultados

7.1 Resultados obtenidos.

En este capítulo expondremos los resultados obtenidos tras llevar a cabo las diferentes maneras de filtrado mediante los scripts de Matlab confeccionados para ello.

Haremos uso de los gráficos *boxplot* para comparar gráficamente el comportamiento de una variable en distintos grupos. Este tipo de representación permite ver como es la dispersión de los puntos con la mediana, los percentiles 25 y 75 y los valores máximos y mínimos.

El esquema de este tipo de gráfico lo podemos ver aquí:

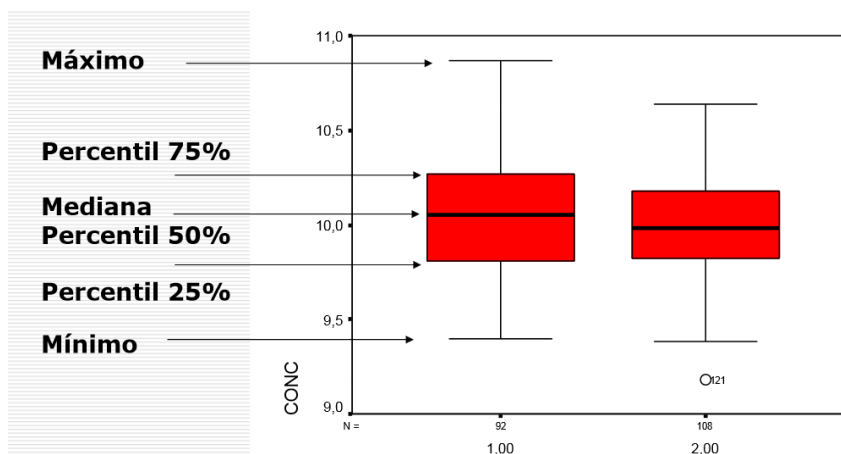


Ilustración 39: Diagrama de boxplot.

Así, podemos proporcionar una visión general de la simetría de la distribución de los datos.

Igualmente son útiles para ver la presencia de valores atípicos.

Comenzaremos estudiando el valor de la relación señal a ruido. En la tabla que se muestra más abajo, se han recogido los datos de los valores de las relaciones señales ruidos para los diferentes filtrados así como para todos los canales y para el mejor canal, este es, el que mayor valor SNR ha devuelto tras el filtrado.

Los resultados se expresan en valor medio \pm desviación típica y el nivel de confianza de estos es de un 95%.

Los órdenes de los filtros escogidos que se muestran a continuación son aquellos que hemos visto en el análisis previo que son los más óptimos.

$$SNR_{RAW} = 2.7530 \pm 0.7348$$

$$SNR_{RAW_{mejor\ canal}} = 4.2445 \pm 1.2886$$

FILTRADO	$SNR_{\text{Todos los canales}}$	$SNR_{\text{Mejor canal}}$	% Mejora Mejores canales
Extensión periódica de la señal (Wiener) n=9	3,2719 \pm 0,7919	5.0161 \pm 1.3234	18.18
Correlación ventana (1:600) señal n=25	2,7933 \pm 0,7189	4.3010 \pm 1.1988	1.33
Correlación ventana (400:999) señal n=25	2,2570 \pm 0,5265	4.2455 \pm 1.1908	0.9
Ruido FFT	2,5822 \pm 0,5949	3.9764 \pm 1.0293	0.6
Estadística	2,5955 \pm 0,6371	3.8962 \pm 1.0506	-8.2
Correlación 2 ventana (1:600) señal n=9	2,7534 \pm 0,7130	4.1171 \pm 1.1533	-3
Filtrado FFT	3.6877 \pm 0.9070	5.7251 \pm 1.4235	34.88

Extensión periódica de la señal (Wiener) n=9	Filtrado FFT	4.2697±0.9797	6.6131± 1.5403	55.8
Filtrado FFT	Extensión periódica de la señal (Wiener) n=9	3.8920±0,8023	4.5147±0.9446	6.37

Comprobamos que es el filtrado de Wiener con ruido creado a partir de la extensión periódica la vía que mayor SNR nos da (18.18% de mejora respecto a RAW). Sin embargo, si tras dicho filtrado hacemos pasar la señal por un filtro paso-banda (filtrado FFT), los valores obtenidos de SNR aumentan considerablemente, en concreto un 55.8% respecto a la señal sin someterla a ningún filtrado, como apreciamos en la última columna de la tabla anterior donde se ha expresado la dispersión respecto al mejor canal de RAW en tanto por ciento.

El proceso inverso, es decir, filtrado FFT primero, filtrado Wiener con ruido de extensión periódica después, da ganancia de SNR muy baja, 6.37%.

Además, las otras vías para generar ruido propuestas vemos que no dan resultados muy óptimos de SNR, llegando incluso a no alcanzarse los valores de SNR que adquiriría la señal sin ser filtrada. Por consiguiente, las descartaremos, pues estos no nos ayudaran a mejorar la calidad de nuestra señal y, por tanto, al estudio para la prevención de las ya citadas enfermedades neurológicas.

Por tanto, nos centraremos ahora en el estudio de la calidad de este mejor método de filtrado, el que hemos asignado como extensión periódica de ruido + filtrado FFT y cuyo orden de filtro es 9, pues, como vimos, es dicho orden el que daba un valor de SNR mayor. Compararemos los valores obtenidos con los que se alcanzan con la base de datos sin filtrar y con el filtrado convencional: el filtrado FFT.

- Ratio interocular.

Si recordamos la definición de ratio interocular, este es:

$$\text{Ratio Interocular} = \frac{SNR_{OD}}{SNR_{OI}}$$

Donde *OD* hace referencia al *Ojo Derecho* y *OI* al *ojo Izquierdo*. Definimos la variable *Diferencias*, que nos dará la dispersión del ratio interocular respecto de uno. La expresamos en tanto por ciento.

$$\text{Diferencias} = 1 - |\text{Ratio Interocular}| \cdot 100$$

Cabe esperar que el valor de ratio interocular sea uno, pues no debe diferir mucho la relación señal a ruido del ojo derecho respecto al izquierdo. Por consiguiente, la diferencia debe estar entorno a cero pero el caso ideal.

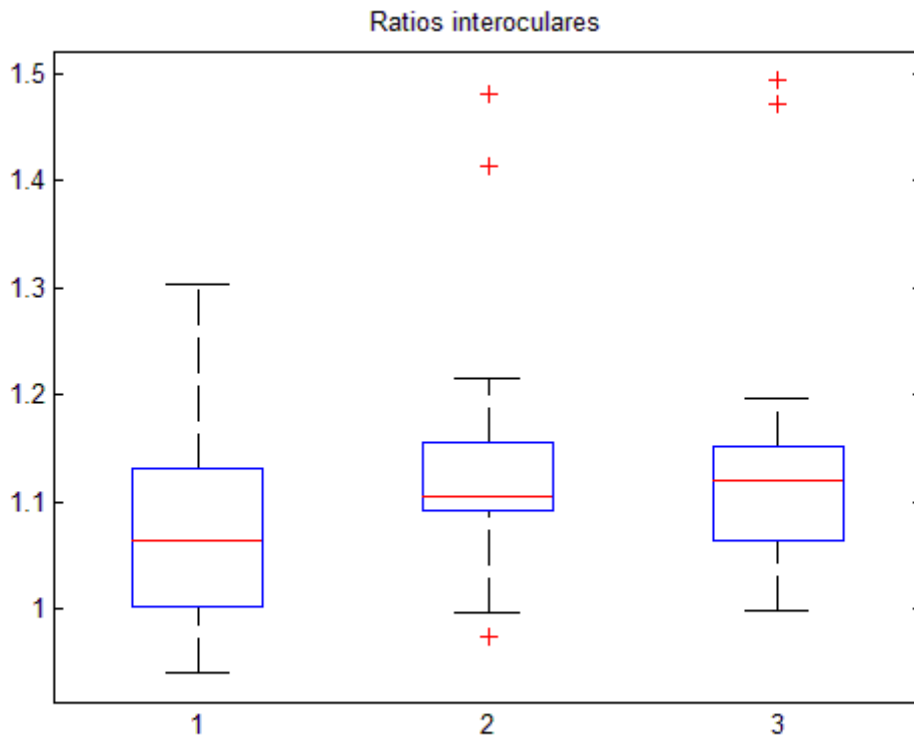
Veamos los resultados para los 24 pacientes:

	RAW	FFT	EXTENSIÓN+FFT
Paciente	Diferencias %	Diferencias %	Diferencias %
1	19.983	41.457	47.172
2	2.714	9.192	11.623
3	2.745	11.970	11.969
4	15.517	18.497	10.408
5	5.223	7.801	7.444
6	13.425	11.378	19.665
7	12.632	10.494	13.513
8	0.433	9.771	4.937
9	5.950	0.342	0.188
10	9.305	12.613	13.147
11	12.374	10.160	15.634
12	12.905	20.077	14.677
13	5.729	10.596	11.327
14	28.203	20.972	14.406
15	0.455	9.013	12.807
16	13.425	11.378	19.665
17	30.391	48.149	49.389
18	7.420	21.58	18.807
19	1.253	2.357	0.629

20	0.843	3.020	4.251
21	3.056	9.280	7.0236
22	2.745	11.970	11.963
23	0.636	2.664	5.793
24	7.118	9.486	3.177
MEDIA	8.937 ± 1.953	13.5095±0.112	13.734 ± 1.9799

Comprobamos que son los datos sin filtrar (primera columna) los que nos dan un mejor valor de diferencia, pues este es el más bajo, seguido del filtrado FFT.

Representado con los grafos boxplot los ratios interoculares para todos los canales, observamos que RAW (en la figura representada con el número 1 en el eje de abcisas) presenta resultados de diferencia más altos pero más simétricos que los otros filtrados.



**Ilustración 40: Boxplot de ratios inteoculares para todos los canales.
Eje abcisas.1-Raw/2-FFT/3-Extensión+FFT**

- RMSE.

Este parámetro nos da la dispersión de los datos con respecto a RAW. Por paciente, y para todos los canales y el mejor canal, los datos se recogen a continuación:

Paciente	FFT (todos canales)	EXTENSIÓN+FFT (todos canales)	FFT (mejor canal) 1.0e-05	EXTENSIÓN+FFT (mejor canal) 1.0e-05
	RMSE	RMSE	RMSE	RMSE
1	0.0018	0.0004	0.2747	0.2750
2	0.0033	0.0015	0.2472	0.2240
3	0.0007	0.0000	0.1928	0.1815
4	0.0014	0.0001	0.2451	0.2002
5	0.0018	0.0004	0.3892	0.3917
6	0.0014	0.0004	0.1970	0.1908
7	0.0010	0.0002	0.1766	0.1621
8	0.0018	0.0007	0.2798	0.2512
9	0.0019	0.0002	0.2850	0.2716
10	0.0012	0.0003	0.1634	0.1586
11	0.0009	0.0001	0.0688	0.0636
12	0.0025	0.0008	0.0629	0.0627
13	0.0011	0.0002	0.2022	0.1956
14	0.0013	0.0002	0.2886	0.2655
15	0.0014	0.0010	0.2105	0.1776
16	0.0014	0.0004	0.1970	0.1908
17	0.0036	0.0008	0.2962	0.2751
18	0.0020	0.0004	0.1606	0.1639
19	0.0024	0.0006	0.4454	0.4351
20	0.0012	0.0002	0.1439	0.1266
21	0.0009	0.0003	0.1467	0.1462
22	0.0007	0.0000	0.1928	0.1815
23	0.0013	0.0008	0.2029	0.1826
24	0.0013	0.0001	0.269	0.2695
MEDIA	0.0016±7.4635e-04	(4.2471±3.4922)e-04	2.2243e-06±8.7214e-07	2.1013e-06±8.6007e-07

Vemos que son los datos de filtrado de extensión periódica +FFT los que sufren menos dispersión con respecto a RAW.

- ÁREA BAJO LA CURVA.

Mediante las curvas ROC también vamos a medir la calidad de la mejora, pues expresan el grado de separación de las componentes de señal de las componentes de ruido. La tabla correspondiente es:

ÁREA BAJO LA CURVA						
Paciente	RAW (todos canales)	RAW (mejor canal)	FFT (todos canales)	FFT (mejor canal)	EXTENSIÓN+FFT (todos canales)	EXTENSIÓN+FFT (mejor canal)
1	89.1834	99.6	87.9921	99.1389	91.4990	
2	89.5525	99.6	90.6082	99.7292	93.3412	99.6528
3	94.6063	99.6	93.4344	99.6458	94.8154	99.1181
4	94.9113	99.6	93.6983	98.9722	95.6169	99.5903
5	94.0887	100.0	95.3553	99.9931	96.9263	99.0972
6	95.7949	99.9	95.6161	99.9792	96.5737	99.9653
7	94.9745	99.4	93.8401	99.4097	95.4568	99.7431
8	96.8933	100.0	96.2037	99.9653	96.7184	99.4583
9	92.1331	99.9	90.4350	99.6736	92.6316	99.8819
10	95.7191	99.9	96.6796	99.9097	97.4769	99.6667
11	93.3316	0.993	92.2525	99.2014	93.5696	99.9236
12	83.1651	99.69	90.8816	98.6042	93.5066	99.1597
13	93.8422	99.7	90.6676	99.3333	93.0858	99.0486
14	94.0598	99.6	93.4730	99.6875	94.9767	99.3889
15	69.4267	90.7	68.0781	90.8333	83.8501	99.6597
16	95.7949	99.9	95.6161	99.9792	96.5737	96.9792
17	88.7404	99.7	89.7145	99.4722	92.3679	99.7431
18	84.6420	98.6	86.4138	97.9931	90.4755	99.6389
19	94.2465	99.9	94.0801	99.8819	95.6121	98.8403
20	90.1748	99.8	91.7660	99.6736	94.1059	99.8403
21	94.8866	99.5	93.0671	99.6250	95.2363	99.6389
22	94.6063	99.6	93.4344	99.6458	94.8154	99.6250
23	92.9400	99.8	92.3235	99.8333	95.4462	99.5903
24	96.1046	99.6	94.7191	99.5208	95.9080	99.8958
MEDIA	91.8258±5.9391	99.2 ±1.9	91.6813±31.8409	99.1542±1.8345	94.191±2.8379	99.4421± 0.6055

Observamos que es cancelador de ruido con extensión periódica +FFT el que presenta un área más próxima al 100%, lo que se traduce en que el nivel de precisión del resultado es muy alto.

Las curvas ROC de cada caso:

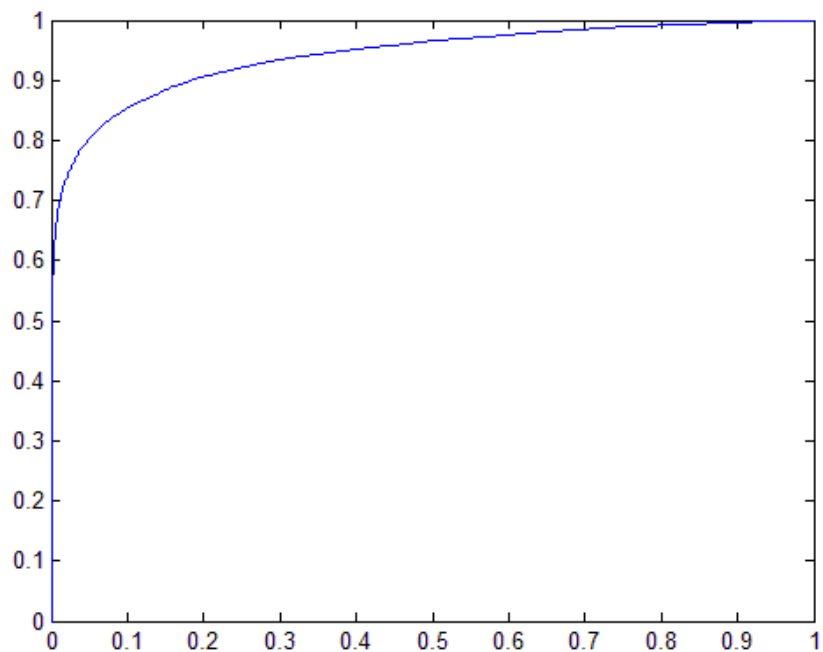


Ilustración 41: Curva ROC para RAW

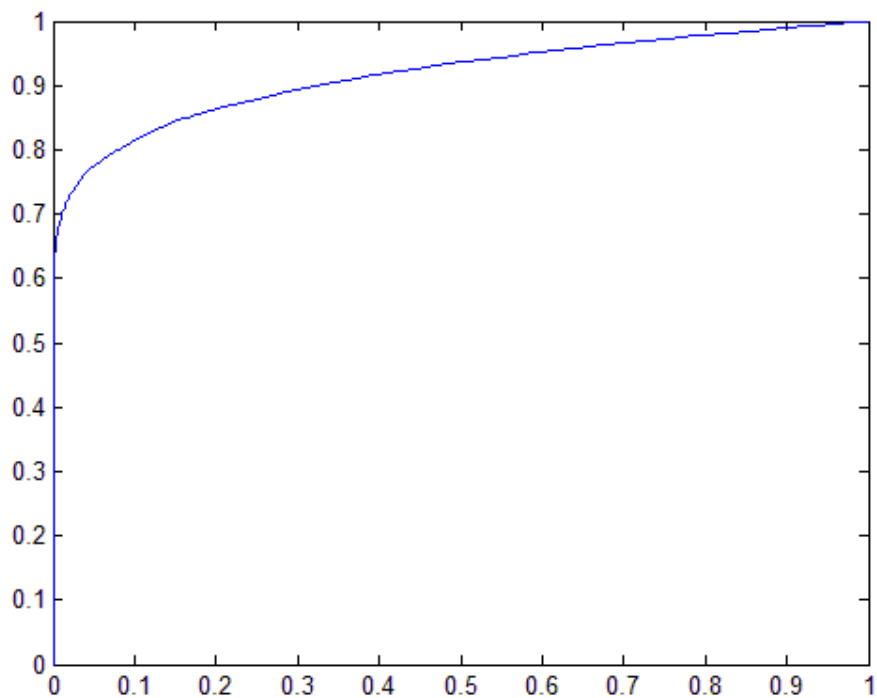


Ilustración 42: Curva ROC para FFT.

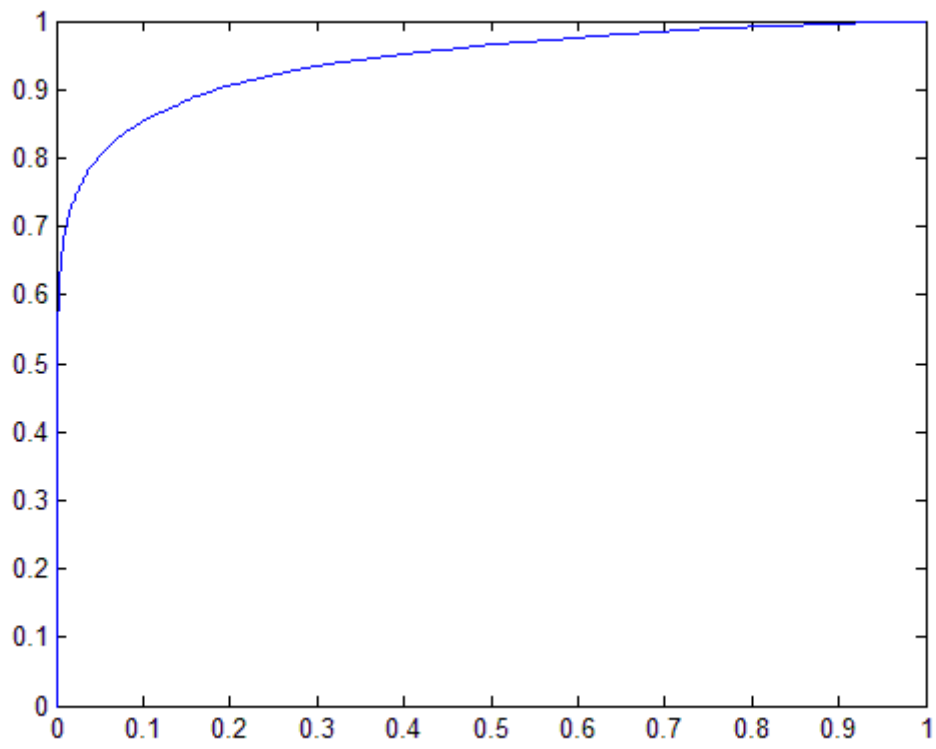


Ilustración 43: Curva Roc para extensión + FFT

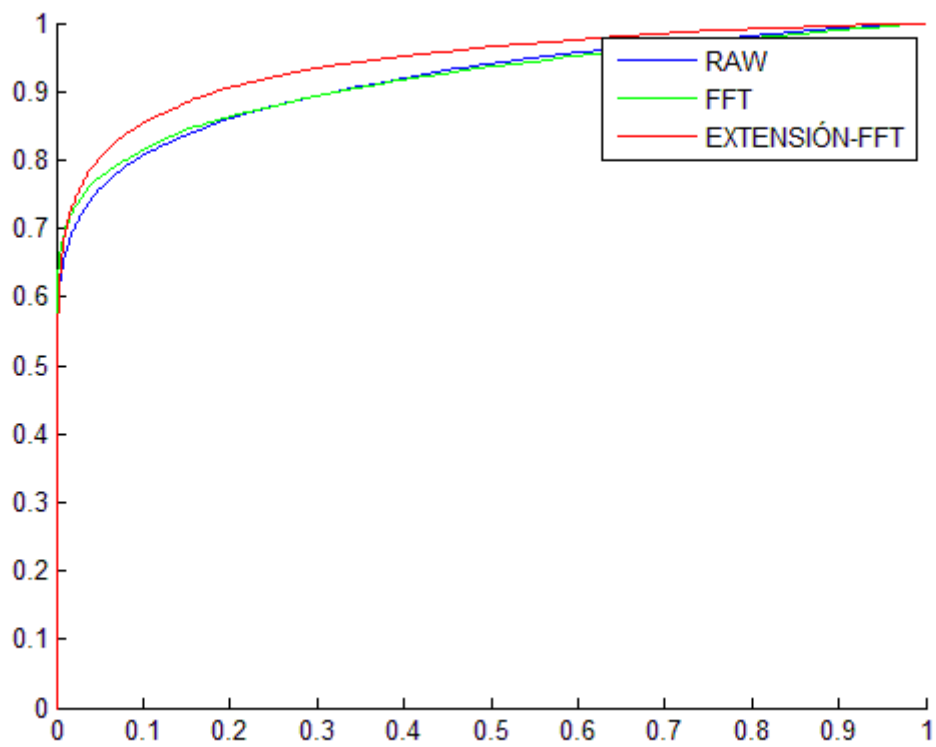


Ilustración 44: Curvas ROC's

Tal como se observa en la ilustración anterior, el método extensión periódica + FFT presenta las mejores características, al encontrarse más cercano al punto (0,1).

Los boxplots correspondientes son, para todos los canales:

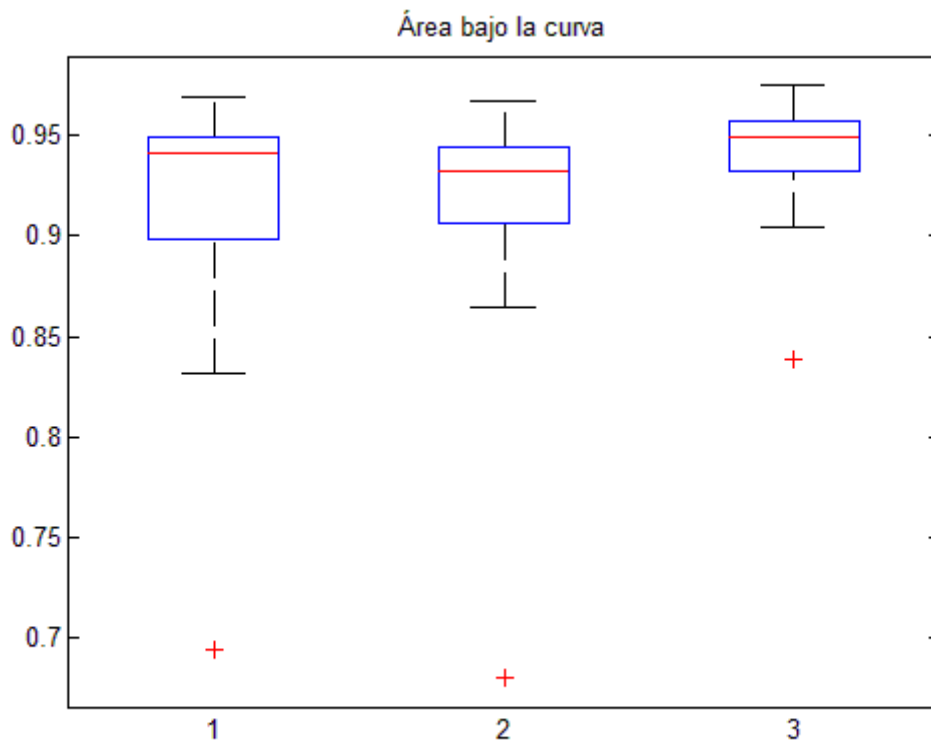


Ilustración 45: Boxplot de áreas bajo la curva para todos los canales.
Eje abcisas. 1-Raw/2-FFT/3-Extensión+FFT

Para RAW (1 en el eje de abscisa) los datos se encuentran más dispersos mientras que para FFT y extensión periódica +FFT, no, habiendo para estos un umbral de máximos mayor.

Y para el mejor canal:

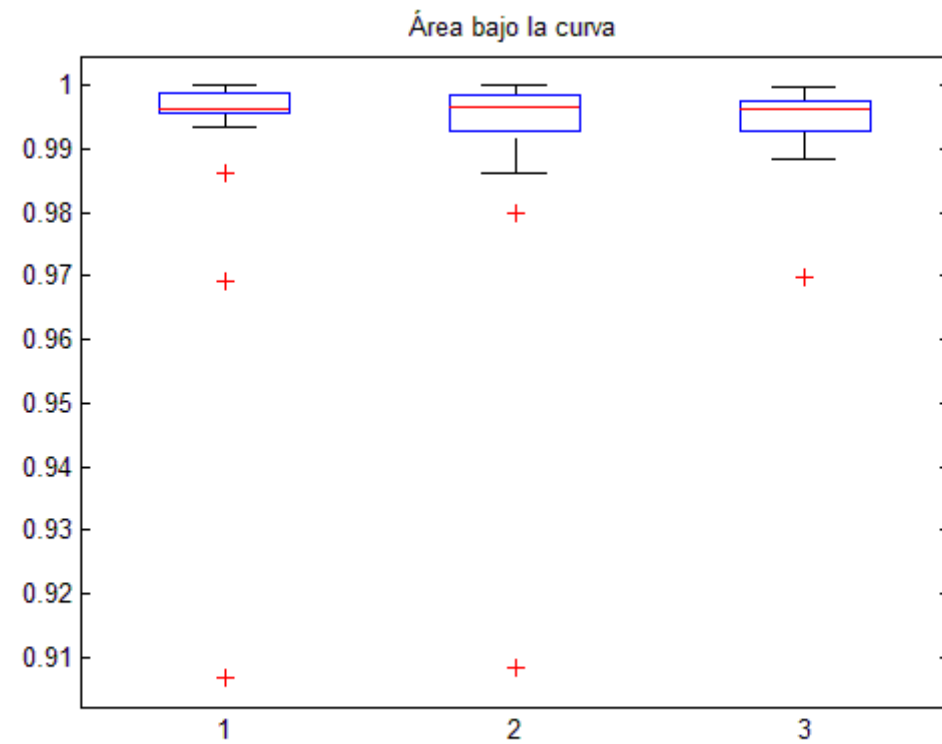


Ilustración 46: Boxplot de áreas bajo la curva para todos los canales.
Eje abcisas.1-Raw/2-FFT/3-Extensión+FFT

Para este caso, comprobamos como los datos tienden a la media y son menos dispersos, para los tres métodos.

- Ratio binocular

Este parámetro indica el valor de la SNR para el mejor ojo y canal. Los resultados son:

Ratio BINOCULAR			
	RAW	FFT	EXTENSIÓN+FFT
Paciente	Diferencias %	Diferencias %	Diferen %
1	22.832	45.9105	49.5235
2	2.023	4.2468	5.1710
3	7.052	12.2846	14.8516
4	22.932	25.4295	12.8868
5	4.329	3.1754	2.9490
6	6.086	3.4867	19.6969
7	10.217	5.7955	11.7949
8	3.182	10.5889	6.5716
9	12.215	8.3207	2.7422
10	3.850	13.6156	14.9769
11	9.943	6.2301	10.6932
12	13.503	12.7843	5.6920
13	11.195	16.4896	10.9764
14	34.102	17.2591	10.3812
15	7.704	12.6550	10.0244
16	6.086	3.4867	19.6969
17	42.669	43.2520	40.5754
18	5.685	13.4650	11.8395
19	1.750	0.2327	0.3091
20	1.123	2.6734	5.0143
21	4.031	10.0310	5.2354
22	7.052	12.2846	14.8516
23	1.620	8.2587	2.1061
24	6.013	7.4904	3.293
MEDIA	10.30±10.461	12.4770±1 11.4002	12.1606±11.5460

Si comparamos estos valores de SNR con los obtenidos para ambos ojos y el mejor canal, tenemos que:

	RAW	FFT	WIENER-FFT
SNR(mejor canal binocular)	4.204±1.244	5.602±1.434	6.459 ± 1.539
SNR(mejor canal)	4.292 ± 1.262	5.7251±1.4235	6.6131± 1.5403

Es decir, el filtrado de la extensión periódica+FFT es el que mejor dato de SNR da pero es inferior al que daba para ambos ojos. Este empeoramiento respecto al mejor canal convencional es muy pequeño, alrededor del 2,4% y respecto a la SNR para RAW del mejor canal binocular, la mejora está sobre 57.3%

Capítulo 8

Conclusiones y Trabajos futuros.

En este Trabajo se ha tratado de mejorar la calidad de las señales mfVEP a través de las técnicas digitales disponibles en el momento, pues se encuentran generalmente muy contaminadas por ruido debido a su baja amplitud. De esta manera, se puede ayudar a diagnosticar enfermedades como el glaucoma o la esclerosis múltiple.

Se ha propuesto un método de filtrado de las señales mfVEP utilizando hasta 6 muestras de ruido de la señal a filtrar y sus combinaciones, pues el cancelador de Wiener necesita dos entradas: la señal a filtrar y una muestra de ruido de esta.

Se ha utilizado una base de datos formada por 48 ojos, de 24 pacientes sanos. Los resultados obtenidos se comparan con los dos métodos que actualmente se utilizan en investigación y en aplicaciones clínicas:

- Señales mfVEP sin filtrar (RAW).
- Señales mfVEP filtradas mediante la transformada rápida de Fourier en la banda 1-20 Hz.

Como tabla resumen de los diferentes resultados obtenidos, presentamos la que sigue:

	RAW	FFT	F.WIENER (extensión periódica n=9)- FFT
SNR (mejor canal)	4.292 ± 1.262	5.725±1.424	6.6131± 1.5403
Mejora respecto RAW	--	34.88%	55.8%

Como se observa, de los diferentes métodos que hemos empleado, es el de la extensión periódica más el posterior filtrado FFT el que consiguen mejorar la calidad de los registros. En especial, consigue una mejora del 55,8 %. Los demás no llegaban a mejorar la relación señal a ruido:

Correlación ventana (1:600) señal n=25	18.18%
Correlación ventana (400:999) señal n=25	1.33%
Ruido FFT	0.9%
Estadística	0.6%
Correlación 2 ventana (1:600) señal n=9	-8.2%
Correlación ventana (1:600) señal n=25	-3%
Correlación ventana (400:999) señal n=25	18.18%

Los demás parámetros estudiados tras conocer el mejor método y orden del filtro, daban lo esperado, es decir, altos para el filtrado de extensión periódica con FFT menos para el caso de ratio interocular, en concreto, con mejoras de:

F.WIENER(extensión periódica n=9)-FFT	Diferencia respecto a RAW	
Ratio Interocular	53.68%	
Área Bajo la Curva	0.24% mejor canal	0.34% todos los canales
Ratio Binocular	18.06%	
SNR mejor canal binocular	57.3%	

Estos resultados y como consecuencia las conclusiones obtenidas, pueden estar condicionados al modo en el que se ha desarrollado el estudio: el sistema comercial de captura de los potenciales evocados multifocales empleado, con sus números de canales, estímulos, frecuencia de muestreo, la técnica empleada, el número de pacientes, etc.

Los trabajos futuros que se plantean estarán orientados a mejorar las limitaciones del estudio actual. Posibles líneas de investigación que permitan avanzar en los resultados actuales son:

- Procesar señales mfVEP obtenidas en otras circunstancias, tales como con otros sistemas comerciales de captura de potenciales, más pacientes que padezcan esclerosis múltiple y glaucoma.
- Probar con nuevas muestras de ruido para poder superar aún más la SNR alcanza.
- Medida mediante el análisis de curvas ROC de la capacidad de separación de la parte de señal de la parte de ruido.

REFERENCIAS

1. David H. Hubel y la neurociencia de la visión, un recuerdo personal. Dr Carlos Acuña Castroviejo. . Laboratorios de Neurociencia. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.
2. Potenciales evocados cerebrales en el contextode la investigación psicológica: una actualización. M. Isabel Núñez-Peña.M. José Corral.Carles Escera.Universitat de Barcelona.
- 3 Proyecto Fin de Carrera. Control inverso Adaptativo. Capítulo 2. Filtros Adaptativos. José Julio Hernández Fernández.
- 7 Métodos para Reducción de Ruido (II) .Jorge Torres Gómez1, Emiliano Alba Blanco.
Departamento de Telecomunicaciones y Telemática. CUJAE.
- 8 Memorias de la Décima Segunda Conferencia Iberoamericana de Sistemas, Cibernética e Informática (CISCI 2013) Volumen 2. Nagib Callaos.
- 9 Reducción de ruido en Grabaciones de Audio. Guillermo González Caravaca. Escuela Politécnica Superior.Universidad Autónoma de Madrid.2011.
- 10 Kothari, R., Bokariya, P., Singh, S., & Singh, R. (2012). Significance of Visual Evoked Potentials in the Assessment of Visual Field Defects in Primary Open-Angle Glaucoma: A Review. Neuroscience Journal, 2013.
- 11 Comisión de Oftalmología medicina. 2007/208. Guzmán Martín, Ana. Hernández Vidal, María Julia. Martínez Martínez, Mariana.Martínez Trinidad, Mariola Noguera Moltó, Clara.
- 12 [7] http://www.ioba.es/index_00.php?&op=cli.uni.gla

- 13 World Health Organization, & Multiple Sclerosis International Federation .(Eds.). (2008). Atlas Multiple Sclerosis Resources in the world 2008. ISBN 978 92 4 156375 8 http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf
- 14 Puertas Muñoz, I. (2011). Evaluación funcional del nervio óptico en pacientes con esclerosis múltiple mediante los potenciales evocados visuales multifocales. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá.
- 15 Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. Stephanos sounis. John Milonas and Frank Gilliam Article first published online: 19 JAN 2002.
- 16 Baseler, H.A., Sutter, E.E., Klein, S.A., Carney, T., (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 90, 65–81.
- 17 Fortune, B., Demirel, S., Bui, B. V. (2009). Multifocal visual evoked potential responses to pattern-reversal, pattern-onset, pattern-offset, and sparse pulse stimuli. *Vis Neurosci*, 26 (2), 227-235. DOI: 10.1017/S0952523808080954.
- 18 Souza, G. S., Schakelford, H. B., Moura, A. L., Gomes, B. D., Ventura, D. F., Fitzgerald, M. E., Silveira, L. C. (2012). Comparison of the reliability of multifocal visual evoked cortical potentials generated by pattern reversal and pattern pulse stimulation. *Braz J Med Biol Res*, 45, 955-961.
- 19 Hood DC, Greenstein VC. (2003), Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma, *Prog Retin Eye Res.* 2003 Mar;22(2):201-51.
- 20 <http://www.abc.es/agencias/noticia.asp?noticia=1536070>

- 21 Bioestadística: Evaluación de Criterios diagnósticos. Sesión Práctica de Bioestadística: Evaluación de criterios. Diagnósticos. Discriminación. Curva ROC. <http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Temas%20especiales/Intervalos%20Referencia/Diagnostico%20y%20ROC.pdf>
- 22 Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial. http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/17c_es.pdf
- 24 Bengtsson M, Andreásson S and Andersson G. (2005). Multifocal visual evoked potentials—a method study of responses from small sectors of the visual field. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1975–1983.
- 25 Parisi V, Ziccardi L, Stifano G, Montrone L, Gallinaro G and Falsini B. (2010). Impact of regional retinal responses on cortical visually evoked responses: Multifocal ERGs and VEPs in the retinitis pigmentosa model. *Clinical Neurophysiology*, 121, 380–385.
- 26 Klistorner A, Arvind H, Garrick R, Graham S L, Paine M and Yiannikas C. (2010). Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potentials after optic neuritis. *Ophthalmol Vis Sci*, 51, 2770–2777.
- 27 Park S, Hyouk Park S, Chang J H and Ohn Y-H. (2005). Study for analysis of the multifocal visual evoked potential. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243, 38–42.
- 28 Pieh C, Hoffmann M B and Bach M. (2005). The influence of defocus on multifocal visual evoked potentials. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243, 38–42.
- 29 Trastornos neurológicos. Desafíos para la salud pública. 1. Enfermedades del sistema nervioso. 2. Salud pública. 3. Costo de la Enfermedad. Organización Mundial de la Salud.

30 Hood, D. C., Zhang, X., Hong, J. E., & Chen, C. S. (2002). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, 104(3), 303-320.