



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

Preprocesado de señales de potenciales evocados multifocales aplicados al diagnóstico de neuropatías ópticas

Tesis Doctoral presentada por

Alfredo José Fernández Rodríguez

Directores:

Dr. D. Luciano Boquete Vázquez

Dra. D.^a Eva María Sánchez Morla

Alcalá de Henares, julio 2016

A nustr@ bichit@

*«El triunfo no está en vencer siempre,
sino en nunca desanimarse.»*

Napoleón Bonaparte

Ὅσον ζῆς, φαίνου, μηδὲν ὄλωσ σὺ λυποῦ ·
πρὸς ὀλίγον ἐστὶ τὸ ζῆν, τὸ τέλος ὁ χρόνος ἀπαιτεῖ.

Ἐπιτάφιος τοῦ Σεικίλου

Resumen

Objetivo: Evaluar objetivamente la función visual en pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica usando potenciales evocados visuales multifocales y estudiar la capacidad diagnóstica de la intensidad de dichos potenciales.

Métodos: Este estudio transversal se ha realizado evaluando 15 pacientes con síndrome radiológico aislado, 28 pacientes con síndrome clínico aislado, 28 con esclerosis múltiple y 22 sujetos control. Sus señales han sido filtradas empleando el método de Prony (tradicional y por mínimos cuadrados), y se ha evaluado su mejora en el diagnóstico empleando el área bajo la curva de característica operativa del receptor, que se ha calculado comparando las amplitudes del grupo control y el resto de grupos. Esta comparación se realizó con los parámetros de relación señal a ruido y porcentaje de energía, tanto para el ojo completo como para un análisis por anillos del campo visual.

Resultados: Con la base de datos disponible, con el mejor método de filtrado presentado, se consigue un aumento del área bajo la curva de aproximadamente el 9,23 % de media. Si se evalúa la amplitud de las señales con los parámetros presentados en este trabajo, el aumento medio de esta área, en el mejor de los casos, es de aproximadamente el 15,52 %. Los resultados obtenidos analizando topográficamente el campo visual e incluyendo las novedades anteriores también mejoran los resultados frente al filtrado tradicional. Finalmente, se encontró una relación significativa entre la escala de discapacidad de Kurtzke y la amplitud de las señales en pacientes con esclerosis múltiple.

Conclusiones: Se ha observado una mejora en el diagnóstico de pacientes afectados de alguna de las enfermedades estudiadas si se emplean los nuevos métodos de filtrado y los nuevos parámetros de cuantificación de la intensidad que en esta tesis se exponen. Además, la relación significativa entre la amplitud de las señales y el grado de discapacidad sugiere un papel relevante de los potenciales evocados visuales multifocales como marcador de pérdida axonal en la esclerosis múltiple.

Palabras clave: Potenciales evocados visuales multifocales, esclerosis múltiple, neuritis óptica, método de Prony, porcentaje de energía, EDSS.

Abstract

Objective: To objectively evaluate the visual function in patients with multiple sclerosis and optic neuritis using multifocal visual evoked potentials and to study the diagnostic capability of intensity of these potentials.

Methods: This observational, cross-sectional study assessed 15 patients with radiologically isolated syndrome, 28 patients with clinically isolated syndrome, 28 patients with clinically definite multiple sclerosis and 22 control subjects. Those signals were filtered using the Prony's method (both traditional and least squares versions) and its diagnostic capability was assessed by means of the area under the receiver operating characteristic curve, calculated by comparing the amplitudes of the control subjects and the other groups. That comparison was made using the parameters: signal to noise ratio and percentage of energy and were evaluated for the whole eye and by ring-shaped sections of the visual field.

Results: With the available database, using the best filtering method a mean increase of 9,23 % on the area under the curve was achieved. Exploring other parameters for quantifying the amplitude of multifocal signals, this mean increase was 15,52 % in the best of the cases. The results also had a higher area under curve when the visual field was evaluated topographically and the new techniques of filtering and quantification were used. In the end, a significant relationship between the amplitude of these signals and the Kurtzke disability scale was found.

Conclusions: Using the new methods and parameters presented within this thesis a better diagnostic is achieved by evaluating the area under the curve. Also a significant relationship between the amplitude of the signals and disease severity was found, suggesting that there is a role for multifocal visual evoked potential amplitude as a functional biomarker of axonal loss in multiple sclerosis.

Keywords: Multifocal visual evoked potentials, multiple sclerosis, optic nerve, optic neuritis, Prony's method, percentage of energy, EDSS.

Agradecimientos

A mis directores, el Dr. D. Luciano Boquete Vázquez y la Dra. D.^a Eva María Sánchez Morla, por haber aceptado dirigirme la tesis y por el apoyo y confianza depositado en mí antes y a lo largo de todo este tiempo. Sin ninguna duda, de no haber sido por su orientación, dedicación, ilusión y motivación, este proyecto no habría llegado a su fin.

Al proyecto de investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación: «Análisis avanzado de las señales de los potenciales evocados multifocales y de la electrorretinografía multifocal aplicados al diagnóstico de las neuropatías ópticas» (ref. TEC2011-26066).

Al Grupo de Investigación GIB/Departamento de Electrónica en especial a mis compañeros Luis de Santiago y Miguel Ortiz que son, sin duda, un pilar fundamental del trabajo desarrollado y que me han ayudado siempre con una gran sonrisa y buena disposición.

Al Dr. D. Román Blanco, Dra. D.^a Consuelo Pérez Rico y D.^a Maribel Roldán por el equipo VERIS y la obtención de registros que hemos empleado en este trabajo.

Finalmente quiero agradecer a mi familia y amigos que son los que han realizado el trabajo más importante de todos: quererme, apoyarme y darme motivos más que suficientes para sentirme afortunado en esta vida.

A mis padres y a Inés.

Índice

Índice	VII
Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XV
Símbolos, siglas y acrónimos	XIX
1 Introducción	1
2 Sistema visual, esclerosis múltiple y electrofisiología ocular	7
2.1. El sistema visual humano	8
2.1.1. Niveles de evaluación del sistema visual	11
2.2. Esclerosis múltiple	12
2.3. Potenciales evocados visuales	19
2.3.1. Técnica de PEVmf	26
2.4. Conclusiones del capítulo	28
3 Hipótesis y objetivos	29
3.1. Hipótesis	30
3.2. Objetivos	30
4 Potenciales evocados visuales multifocales	31
4.1. Sistema de adquisición	32
4.1.1. Elementos de presentación del estímulo	33
4.1.2. Electroodos	35
4.1.3. Amplificadores y filtrado	38
4.2. Estímulo	40
4.2.1. Estímulo visual	40
4.2.2. Métodos para fijar/controlar la mirada/atención	42
4.2.3. Control del estímulo	44

4.3.	Respuesta	48
4.3.1.	Obtención de las respuestas	48
4.3.2.	Calidad de la respuesta	53
4.3.3.	Análisis	54
4.4.	Conclusiones del capítulo	58
5	Método de Prony	59
5.1.	Método original de Prony	60
5.1.1.	Como combinación lineal de exponenciales	60
5.1.2.	Como respuesta al impulso de un sistema LTI	70
5.2.	Método de Prony por mínimos cuadrados	73
5.2.1.	Como combinación lineal de exponenciales	74
5.2.2.	Como respuesta al impulso de un sistema LTI	88
5.3.	Conclusiones del capítulo	89
6	Pacientes y métodos	91
6.1.	Pacientes del estudio	91
6.1.1.	Protocolo	91
6.1.2.	Población	91
6.2.	Adquisición de PEVmf en este trabajo	93
6.3.	Análisis estadístico	95
6.4.	Conclusiones del capítulo	103
7	Preprocesado de PEVmf mediante el método de Prony	105
7.1.	Filtrado PEVmf con el método original de Prony	106
7.1.1.	Comparación entre el filtrado de Fourier y Prony	108
7.1.2.	Modificación del método	110
7.1.3.	Mejora de la <i>SNR</i>	112
7.1.4.	Diagnóstico de sujetos por <i>SNR</i>	120
7.2.	Filtrado de PEVmf con Prony por mín. cuadrados	129
7.2.1.	Mejora de la <i>SNR</i>	130
7.2.2.	Diagnóstico de sujetos por <i>SNR</i>	135
7.2.3.	Relación de la <i>SNR</i> con la EDSS	142
7.3.	Resumen de resultados	143
7.4.	Conclusiones del capítulo	145
8	Medida de la intensidad de la respuesta por el <i>PoE</i>	147
8.1.	Porcentaje de energía	148
8.1.1.	Cálculo del <i>PoE</i> frente a la <i>SNR</i>	149

8.1.2.	<i>PoE</i> con el filtrado de Prony original	150
8.1.3.	<i>PoE</i> con el filtrado de Prony por mínimos cuadrados	150
8.1.4.	Relación del <i>PoE</i> con la EDSS	154
8.2.	<i>PoE</i> en ventanas de señal y ruido	155
8.2.1.	<i>PoE</i> en ventanas con el filtrado de Prony original	156
8.2.2.	<i>PoE</i> en ventanas con el filtrado de Prony por mínimos cuadrados	156
8.2.3.	Relación del <i>PoE</i> evaluado en ventanas con la EDSS	158
8.3.	Resumen de resultados	159
8.4.	Conclusiones del capítulo	161
9	Análisis topográfico de la intensidad	163
9.1.	Estudio del <i>AUC</i> por anillos para Prony por mínimos cuadrados . . .	165
9.1.1.	<i>AUC</i> evaluando la <i>SNR</i>	165
9.1.2.	<i>AUC</i> evaluando el <i>PoE</i>	167
9.1.3.	<i>AUC</i> evaluando el <i>PoE</i> definido en ventanas	169
9.2.	Relación entre la amplitud de los PEVmf por anillos y la EDSS	171
9.3.	Resumen de resultados	173
9.4.	Conclusiones del capítulo	176
10	Discusión y trabajos futuros	177
10.1.	Discusión sobre los resultados obtenidos	177
10.1.1.	Filtrado por el método de Prony	177
10.1.2.	Análisis de la intensidad de registros por el <i>PoE</i>	179
10.1.3.	Análisis topográfico de la intensidad	181
10.2.	Limitaciones del estudio	182
10.3.	Trabajos futuros	183
	Bibliografía	185

Índice de figuras

2.1. Esquema del globo ocular y de las capas de la retina.	9
2.2. Vía visual.	10
2.3. Prevalencia de la esclerosis múltiple.	14
2.4. Formas evolutivas de la EM.	16
2.5. Escala de discapacidad.	18
2.6. Tipos de estimulación PEV.	20
2.7. Respuesta típica a un estímulo de inversión del patrón.	21
4.1. Esquema de adquisición de PEVmf.	32
4.2. Colocación aproximada de los electrodos para captura de PEVmf.	36
4.3. Obtención de los canales para registro de PEVmf.	37
4.4. Patrones de estímulo para capturar PEVmf.	41
4.5. Marcas de fijación.	43
4.6. Equivalencia del estado del estímulo con un valor binario.	44
4.7. Ejemplo de cómo varía el estímulo en función de la secuencia-m.	45
4.8. Esquema de obtención de una señal de PEVmf.	48
4.9. Ejemplo de obtención de los núcleos de primer orden.	49
4.10. Respuestas de primer y segundo orden.	51
4.11. Ejemplo de captura de señales de PEVmf para un sujeto sano.	52
5.1. Análisis de Prony para una secuencia.	65
5.2. Comparación entre análisis de Prony y Fourier.	67
5.3. Un período de una secuencia de ejemplo con y sin ruido.	69
5.4. Raíces del polinomio de predicción lineal.	69
5.5. Respuestas al impulso del sistema continuo, discreto e identificado.	71
5.6. Respuesta al impulso con ruido de un sistema obtenido por el método exacto.	73
5.7. Aproximación a secuencia ruidosa con 2 exponenciales complejas y mínimos cuadrados.	79

5.8. Aproximación a secuencia ruidosa con 10 exponenciales complejas y mínimos cuadrados.	79
5.9. Aproximación a secuencia ruidosa con 100 exponenciales complejas y mínimos cuadrados.	80
5.10. Detalles de la figura 5.9.	80
5.11. Filtrado por factores de amortiguamiento.	81
5.12. Secuencia del ejemplo 5.2.2.	83
5.13. Raíces de una secuencia obtenidas por los métodos de predicción hacia adelante y hacia atrás.	84
5.14. Raíces de una secuencia ruidosa obtenidas por los métodos de predicción hacia adelante y hacia atrás.	84
5.15. Secuencia ruidosa analizada con SVD y mínimos cuadrados.	87
5.16. Distribución de las raíces de una secuencia ruidosa al aplicar SVD.	87
5.17. Respuesta al impulso con ruido de un sistema obtenido por el método de mínimos cuadrados.	89
6.1. Canales empleados en este trabajo.	94
6.2. Diagrama de flujo del análisis estadístico.	96
6.3. Ejemplo de los resultados de una prueba ficticia y la clasificación de los pacientes en función de un umbral.	99
6.4. Distintas curvas ROC.	100
7.1. Organización del capítulo.	105
7.2. Ejemplo de secuencia de PEVmf de un sujeto control.	106
7.3. Análisis de Prony de la secuencia de la figura 7.2.	107
7.4. Representación de las 7 primeras componentes de Prony de la secuencia de la figura 7.2.	108
7.5. Aproximación por distinto número de componentes a una secuencia.	108
7.6. Análisis de dos señales por los métodos de Fourier y Prony.	109
7.7. Ventanas de señal y ruido de una secuencia de PEVmf.	111
7.8. Valor medio de la SNR de controles en función de las componentes.	113
7.9. Valor medio del $RMSE$ de controles en función de las componentes.	114
7.10. Valores medios de SNR y $RMSE$ de controles en función de las componentes.	114
7.11. Valor medio de la SNR de controles con Prony frente a un FPB de 35 Hz.	115
7.12. Valor medio del $RMSE$ de controles con Prony frente a un FPB de 35 Hz.	116
7.13. SNR seleccionando los mejores canales con 7 componentes de Prony.	118
7.14. SNR de controles para distintos tipos de filtrado.	118
7.15. Evolución del AUC de controles frente a CIS (Prony original).	121

7.16. Curvas ROC de pacientes CIS (Prony original).	122
7.17. Evolución del AUC de controles frente a RIS (Prony original).	123
7.18. Curvas ROC de pacientes CIS (Prony original).	124
7.19. Evolución del AUC de controles frente a EM (Prony original).	125
7.20. Curvas ROC de pacientes con EM (Prony original).	125
7.21. Aproximación a una secuencia con distinto número de muestras con Prony por mínimos cuadrados.	129
7.22. Secuencia y distintas aproximaciones con Prony por mínimos cuadrados.	130
7.23. Evolución de la SNR media para distintas componentes de un filtro Prony por mínimos cuadrados.	131
7.24. Comparación de la SNR media para los dos filtros de Prony en función del número de componentes.	131
7.25. Comparación de la SNR media del filtrado de Prony por mínimos cuadrados con el del FPB ideal $f_c = 35$ Hz.	132
7.26. Distribución de la SNR_{\log} para las ventanas de señal y ruido.	132
7.27. Distribución de la SNR media de los mejores canales de controles para todos los filtros.	133
7.28. Evolución del AUC de controles frente a CIS (Prony por mínimos cuadrados).	135
7.29. Curvas ROC de pacientes CIS (Prony por mínimos cuadrados).	136
7.30. Evolución del AUC de controles frente a RIS (Prony por mínimos cuadrados).	138
7.31. Curva ROC de pacientes RIS (Prony por mínimos cuadrados).	138
7.32. Evolución del AUC de controles frente a EM (Prony por mínimos cuadrados).	139
7.33. Curvas ROC de pacientes con EM (Prony por mínimos cuadrados).	140
8.1. Evolución del AUC del PoE en función de las componentes de filtrado Prony.	151
8.2. AUC de los distintos grupos empleando el PoE tras filtrar con mínimos cuadrados.	152
9.1. Anillos del campo visual.	164
9.2. AUC de la SNR por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes CIS.	166
9.3. AUC de la SNR por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes RIS.	166
9.4. AUC de la SNR por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes con EM.	167
9.5. AUC del PoE por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes CIS.	168
9.6. AUC del PoE por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes RIS.	168

9.7. <i>AUC</i> del PoE por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes con EM.	169
9.8. <i>AUC</i> del PoE_{sn} por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes CIS.	170
9.9. <i>AUC</i> del PoE_{sn} por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes RIS.	170
9.10. <i>AUC</i> del PoE_{sn} por anillos para Prony por mínimos cuadrados, pacientes con EM.	171

Índice de tablas

2.1. Segmentos del sistema visual humano.	8
2.2. Regiones del sistema visual y diferentes pruebas.	12
2.3. Muertes atribuibles a desórdenes neurológicos como porcentaje del total de muertes, 2005, 2015 y 2030.	13
2.4. Algunos usos clínicos de los PEV.	24
4.1. Distancias entre sujeto y pantalla de distintos estudios.	34
4.2. Distancias entre sujeto y pantalla de distintos estudios.	34
4.3. Distintos anchos de banda analógicos empleados en publicaciones de PEVmf.	39
4.4. Distintos anchos de banda digitales empleados en publicaciones de PEVmf.	40
6.1. Población del estudio.	92
6.2. EDSS.	93
6.3. Número de pacientes por rango de EDSS.	93
6.4. Ejemplo de tabla de contingencia.	101
7.1. Clasificación del valor medio de SNR en función del procesamiento de PEVmf.	113
7.2. Evolución del porcentaje de sectores analizables y de la tasa de falsos positivos.	117
7.3. Diferencia de la SNR media de los 22 sujetos control de todos los canales y de los mejores canales.	118
7.4. Pruebas de normalidad de los distintos grupos si se emplean los mejores canales.	119
7.5. Comparación de la SNR media de todos los pares de filtros y la significación de su diferencia.	120
7.6. Tabla de contingencia de pacientes CIS y ojos con NO (Prony original).	122
7.7. Tabla de contingencia de pacientes CIS y ojos sin NO (Prony original).	123
7.8. Tabla de contingencia de pacientes RIS (Prony original).	124
7.9. Tabla de contingencia de pacientes con EM y ojos con NO (Prony original).	126

7.10. Tabla de contingencia de pacientes con EM y ojos sin NO (Prony original). 126

7.11. Grupos de análisis. 127

7.12. Normalidad de los grupos (Prony original). 127

7.13. Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony original. 128

7.14. *SNR* media de los mejores canales de controles para Prony por mínimos cuadrados. 134

7.15. Significación estadística de la diferencia entre medias de *SNR* de todos los pares de filtros. 134

7.16. Tabla de contingencia de pacientes CIS y ojos con NO (Prony por mínimos cuadrados). 137

7.17. Tabla de contingencia de pacientes CIS y ojos sin NO (Prony por mínimos cuadrados). 137

7.18. Tabla de contingencia de pacientes RIS (Prony por mínimos cuadrados). 138

7.19. Tabla de contingencia de pacientes con EM y ojos con NO (Prony por mínimos cuadrados). 140

7.20. Tabla de contingencia de pacientes con EM y ojos sin NO (Prony por mínimos cuadrados). 141

7.21. Normalidad de los grupos (Prony por mínimos cuadrados). 141

7.22. Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados. 142

7.23. Resumen de los resultados de la *SNR* media de los mejores canales de los 22 sujetos control de todos los métodos de filtrado. 143

7.24. Resumen de los resultados del *AUC* máxima para todos los métodos de filtrado. 144

7.25. Resumen de resultados de la relación entre *SNR* y EDSS. 145

8.1. Comparación de las *AUC* cuando se emplean los criterios *SNR* o *PoE* para diferenciar grupos. 149

8.2. Valores máximos del *AUC* por el *PoE* para el FPB y Prony mínimos cuadrados. 150

8.3. Pruebas de normalidad de los distintos grupos usando *PoE*. 153

8.4. Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony mínimos cuadrados usando *PoE*. 154

8.5. Comparación de las *AUC* cuando se emplean los criterios *PoE* (ec. 8.3) y *PoE_{sn}* (ec. 8.4) con FPB para diferenciar grupos. 156

8.6. Comparación de las *AUC* cuando se emplean los criterios *SNR* y *PoE* (ec. 8.3) para FPB y el *PoE_{sn}* (ec. 8.4) con Prony original. 156

8.7. Comparación de las AUC cuando se emplean los criterios de PoE (ec. 8.4) tras filtrar con un FPB ideal y con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.	157
8.8. Pruebas de normalidad de los distintos grupos usando PoE_{sn}	157
8.9. Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony mínimos cuadrados usando PoE de la ecuación 8.4. . .	158
8.10. Resultados de las AUC de los PoE cuando se emplean todos los tipos de filtrado.	160
8.11. Resultados de las AUC de los PoE_{sn} cuando se emplean todos los tipos de filtrado.	160
8.12. Resumen de resultados de la relación entre PoE y EDSS.	160
8.13. Resumen de resultados de la relación entre PoE_{sn} y EDSS.	161
9.1. Relación de anillos y sectores de PEVmf.	165
9.2. AUC evaluada por anillos para pacientes CIS.	173
9.3. AUC evaluada por anillos para pacientes RIS.	173
9.4. AUC evaluada por anillos para pacientes con EM.	174
9.5. Resumen de resultados de la relación entre la SNR y la EDSS por anillos. .	174
9.6. Resumen de resultados de la relación entre el PoE y la EDSS por anillos. .	175
9.7. Resumen de resultados de la relación entre el PoE_{sn} y la EDSS por anillos. .	175

Símbolos, siglas y acrónimos

ANOVA	análisis de la varianza
<i>AUC</i>	área bajo la curva
CIS	síndrome clínico aislado
DFT	transformada discreta de Fourier
EDSS	escala expandida del estado de discapacidad
EM	esclerosis múltiple
ERGMf	electrorretinografía multifocal
FFT	transformada rápida de Fourier
NO	neuritis óptica
PEVMf	potencial evocado visual multifocal
PEV	potencial evocado visual
<i>PoE</i>	porcentaje de energía
<i>PoE_{sn}</i>	porcentaje de energía evaluado en ventanas
RIS	síndrome radiológico aislado
RM	resonancia magnética
<i>RMSE</i>	raíz cuadrada del error cuadrático medio
ROC	característica operativa del receptor
<i>SNR</i>	relación señal a ruido

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de curso crónico y mediada por el sistema inmune que afecta en la actualidad a más de 2 300 000 personas en todo el mundo¹, aproximadamente un 0,0315 % de la población mundial², y es la principal causa de discapacidad no traumática en las poblaciones de mediana edad (Lapiscina *et al.*, 2014c).

No existe una prueba única que aporte un diagnóstico definitivo de la EM (Rovira *et al.*, 2015), por lo que la comunidad neurológica ha ido adoptando varios criterios diagnósticos a lo largo de los últimos 30 años (Poser *et al.*, 1983; McDonald *et al.*, 2001; Polman *et al.*, 2005, 2011).

Para diagnosticar EM cada vez es más usada la imagen por resonancia magnética (RM), sin embargo es una técnica costosa y requiere mucho tiempo para su realización (1 hora aproximadamente); todo esto hace que no sea la técnica óptima para el seguimiento de la EM (Lizcano, 2012).

La técnica de los potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf), desarrollada a partir de la electrorretinografía multifocal (ERGmf) de Erich E. Sutter (1989), permite un análisis de la vía visual mucho más rápido (tiempos entre 8 min y 16 min (Portnoy y Sutter, 2005)) y posibilita detectar lesiones localizadas, útiles en diagnósticos de neuritis óptica (NO), EM o glaucoma (Hood y Greenstein, 2003; Hood *et al.*, 2003; Lapiscina *et al.*, 2014c).

¹Información obtenida de <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>. Actualizada a 10 de mayo de 2016.

²Información obtenida de <http://www.census.gov/popclock/>.

Asimismo, la evaluación de la vía visual con técnicas electrofisiológicas avanzadas, en paralelo con la información clínica, proporcionarán un mejor conocimiento de los procesos de neurodegeneración en la EM y pueden llegar a proporcionar también biomarcadores que ayuden a monitorizar la progresión de la enfermedad en estos pacientes (Lapiscina *et al.*, 2014c).

Aunque se están produciendo avances en diferentes aspectos de la técnica PEVmf (colocación de electrodos, secuencia pseudoaleatoria, estimulación visual, ...) no hay muchos trabajos que profundicen en nuevas técnicas de preprocesado o filtrado de los registros (Zhang y Hood, 2004b; del Castillo *et al.*, 2014, 2015a,b).

La hipótesis de partida de esta tesis se basa en que mediante el análisis de las señales de PEVmf es posible obtener un mejor diagnóstico en pacientes con EM en diferentes fases de desarrollo. Para ello se exploraron técnicas de procesamiento alternativas a las basadas en el análisis de Fourier y distintos parámetros para evaluar la intensidad de los registros.

Las técnicas de procesamiento tradicionales basadas en Fourier no son apropiadas para capturar características de señales cortas, como transitorios debidos a una naturaleza no estacionaria (Pilar *et al.*, 2015). Las señales que contienen toda su energía concentrada en unos pocos componentes de frecuencia son las más susceptibles de ser analizadas con métodos paramétricos como el método de Prony (VanDerKamp, 1992).

Siguiendo con el razonamiento anterior se han desarrollado tres líneas de trabajo:

1. La línea principal es la investigación del método de Prony (tanto el original como su versión de mínimos cuadrados) para el filtrado de señales capturadas de PEVmf.
2. También se ha realizado el estudio de un nuevo criterio para cuantificar la intensidad de las señales de PEVmf: el porcentaje de energía (*PoE percentage of energy*) y de una «variante» de este (*PoE* en ventanas de señal y ruido). Sobre este nuevo criterio se han evaluado los resultados de aplicar los métodos de Prony original y por mínimos cuadrados al filtrado de PEVmf.
3. Finalmente se ha realizado un análisis regional de las señales, investigando el efecto del filtrado de Prony (en este caso por mínimos cuadrados) si se estudian los PEVmf por anillos del campo visual y, también, si se cuantifica la intensidad por el criterio del *PoE*.

En las tres líneas de trabajo se incluyó un estudio que buscaba relacionar la amplitud de las señales filtradas con los métodos de Prony, cuantificadas con los parámetros

de la SNR y el PoE en todo el ojo y por regiones del campo visual, con la escala expandida de discapacidad de Kurtzke.

Fruto de esta tesis, se han realizado las siguientes publicaciones.

Artículos en revistas:

- de Santiago Rodrigo, L., **Fernández, A. J.**, Velasco, R. B., Rico, M. C. P., Ascariz, J. M. R., Navarro, R. B., Jiménez, J. M. M., Usanos, C. A., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2014). Improved measurement of intersession latency in mfVEPs. *Documenta Ophthalmologica*, 129(1):65–69.
- de Santiago, L., Klistorner, A., del Castillo, M. O., **Fernández, A. J.**, Ascariz, J. M. R., Barea, R., Jiménez, J. M. M., y Boquete, L. (2015). Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression. *Computers in Biology and Medicine*, 59:134–141.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., Luque, J. R. G., **Fernández, A. J.**, Blanco, R., Ascariz, J. M. R., Raza, Jiménez, J. M. M., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2015). A new method for quantifying mfVEP signal intensity in multiple sclerosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, 22:119–125.
- **Fernández, A. J.**, de Santiago, L., Blanco, R., Rico, M. C. P., Ascariz, J. M. R., Barea, R., Jiménez, J. M. M., Luque, J. R. G., del Castillo, M. O., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2015). Filtering multifocal VEP signals using Prony’s method. *Computers in Biology and Medicine*, 56(1):13–19.
- Jiménez, J. M. M., Velasco, R. B., de Santiago Rodrigo, L., **Fernández A. J.**, Ascariz, J. M. R., Navarro, R. B., Sánchez, J. L. M., Usanos, C. A., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2015). Continuous-wavelet-transform analysis of the multifocal ERG waveform in glaucoma diagnosis. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 53(9):771–780.

Aportaciones a congresos:

- **Fernández, A. J.**, de Santiago Rodrigo, L., Velasco, R. B., Navarro, R. B., Jiménez, J. M. M., Ascariz, J. M. R., Morla, E. M. S., del Castillo, M. O., y Boquete, L. (2013). Prony's method for the analysis of mfVEP signals. En *IFMEBE Proceedings*, pp. 627–630.
- de Santiago Rodrigo, L., **Fernández, A. J.**, de Diego, D. P., Boquete, L., Blanco, R., y Barea, R. (2013). Study of the mfVEP signals of MS patients based on frequency domain. En *Proceedings of the 7th United Kingdom & Republic of Ireland Postgraduate Conference in Biomedical Engineering and Medical Physics*, p. 11.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., **Fernández, A. J.**, Luque, J. R. G., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2014). Filtering mfVEP signals using Wiener filter. En Graña, M., Toro, C., Howlett, R. J., y Jain, L. C., editores, *Innovation in medicine and healthcare 2014*, volumen 207 de *Studies in Health Technology and Informatics*, pp. 321–329. IOS Press BV.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., **Fernández, A. J.**, y Boquete, L. (2015). Filtro de atenuación optimizada para la mejora de calidad en registros mfVEP. En Sáez, G. G., Aguilera, E. J. G., Pérez, M. E. H., y González, P. S., editores, *Libro de actas del XXXIII congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 163–166. Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

La presente memoria se ha organizado en los siguientes capítulos:

- Capítulo 2. *Sistema visual, esclerosis múltiple y electrofisiología ocular*. En este capítulo se presenta información general sobre el ojo y el sistema visual humano, distintos tipos de enfermedades que lo afectan y niveles de prueba y técnicas que permiten detectar dichas enfermedades. Se prestará especial atención a la esclerosis múltiple y a la neuritis óptica (por ser un síntoma temprano en la mayoría de casos de esclerosis múltiple). En cuanto a las pruebas se abundará en los potenciales evocados visuales.
- Capítulo 3. *Hipótesis y objetivos*. En este capítulo se presentan las hipótesis y objetivos perseguidos en este trabajo.
- Capítulo 4. *Potenciales evocados visuales multifocales*. Se trata de un capítulo donde se revisa la técnica de potenciales evocados visuales multifocales y los trabajos y estudios que actualmente se están realizando con ella. Se verán en detalle aspectos técnicos y teóricos de la técnica, así como sus variantes; destacando y analizando las partes que conforman un sistema de adquisición de potenciales evocados visuales multifocales.
- Capítulo 5. *Método de Prony*. Se presenta en este capítulo la técnica de análisis empleada en este trabajo: el método de Prony. Se pretende mostrar un amplio estudio del método original y su versión por mínimos cuadrados, derivando sus expresiones y analizando sus características.
- Capítulo 6. *Pacientes y métodos*. Donde se detallan las características de la muestra poblacional que se ha estudiado, el sistema de adquisición de potenciales con el que se capturan los datos usados en este trabajo y los métodos estadísticos utilizados para evaluar la significación de los principales resultados obtenidos.
- Capítulo 7. *Preprocesado de señales de PEVmf mediante el método de Prony*. En este capítulo se aplica el método de Prony a registros de potenciales evocados visuales multifocales capturados en la población reseñada anteriormente. Se estudiará el efecto de utilizar el método de Prony en la intensidad de las señales y en la capacidad diagnóstica de los casos de esclerosis múltiple. Se estudiará la relación de la amplitud de los PEVmf con la escala de discapacidad de Kurtzke.
- Capítulo 8. *Medida de la intensidad de la respuesta mediante el porcentaje de energía*. Se presenta aquí un nuevo criterio para cuantificar la intensidad de las señales, indicando sus beneficios en comparación con los criterios tradicionales. Asimismo se estudiarán las señales filtradas con Prony con este nuevo enfoque y

se mostrarán los principales resultados obtenidos. Igualmente que en el capítulo anterior, se analizará la relación de este parámetro con la escala de discapacidad.

- Capítulo 9. *Análisis topográfico de la intensidad*. Se analizarán en este capítulo las señales de potenciales evocados visuales multifocales en función del origen de las mismas relativas al ojo. Si bien hasta este capítulo se han presentado nuevas técnicas de preprocesado y cuantificación de las señales, aquí se pretende aplicar dichas técnicas al análisis por áreas del campo visual y no al campo visual completo. Para ello se estudiará este por anillos concéntricos de distinto radio y se mostrarán las conclusiones obtenidas especialmente en lo que se refiere a la capacidad diagnóstica y la relación con la discapacidad.
- Capítulo 10. *Discusión y trabajos futuros*. En este capítulo se realiza la discusión de los resultados obtenidos a lo largo del trabajo así como las limitaciones del estudio. Se esbozarán los trabajos futuros que se pueden seguir en la línea de investigación abierta.

Sistema visual, esclerosis múltiple y electrofisiología ocular

LAS **técnicas electrofisiológicas** son herramientas valiosas para evaluar la **función cerebral**, la cual no se puede detectar mediante imagen cerebral anatómica, y para explorar el sustrato biológico de las enfermedades neurodegenerativas.

En esta línea, la electrofisiología de la vía visual mide la actividad eléctrica del sistema visual permitiendo una evaluación objetiva y reproducible de su funcionamiento (Macfarlane, 2008). Las diferentes técnicas electrofisiológicas permiten hacer un estudio selectivo **no invasivo** de los distintos elementos neuronales del sistema visual, desde las estructuras de recepción hasta los elementos de transmisión, que permiten la llegada del estímulo al córtex occipital (Lozano *et al.*, 2006).

Se pueden situar los **orígenes** de la electrofisiología en el del electroretinograma (ERG), cuando en 1849 DuBois-Reymond detectó un potencial eléctrico de unos 6 mV en el ojo de un pez al situar dos electrodos (uno en la córnea y otro en la retina). Posteriormente, Frithiof Holmgren, un alumno suyo, confirmó la existencia de **respuesta eléctrica** ante un **estímulo lumínico** (1865). En 1877 James Dewar fue capaz de obtener la respuesta en un ojo humano, marcando el nacimiento del ERG en humanos (Granit, 2006).

Con el tiempo, los avances tecnológicos han mejorado la calidad de los registros, establecido protocolos internacionales de procedimiento para las distintas pruebas y permitido la incorporación de **nuevas técnicas diagnósticas** como el electroretino-

grama patrón y el multifocal (**ERGp** y **ERGmf**), los potenciales evocados visuales (**PEV**) o el electrooculograma (**EOG**) (Lozano *et al.*, 2006).

Cada una de ellas da información de un nivel o capa particular del sistema visual: el epitelio pigmentario, las células ganglionares, bipolares, de Muller o la vía visual (Lozano *et al.*, 2006; Macfarlane, 2008).

La intención de este capítulo es presentar brevemente la **estructura** del **sistema visual** viendo en qué **enfermedades** se pueden afectar cada una de las partes que lo componen y algunas **técnicas** específicas que pueden estudiarlas y prevenirlas.

Entre las enfermedades del sistema visual que pueden ser estudiadas con estas técnicas, este trabajo se centra en la esclerosis múltiple (**EM**) y la neuritis óptica (**NO**), y entre los métodos electrofisiológicos de análisis clínico se enfoca principalmente a los potenciales evocados visuales multifocales (**PEVmf**).

2.1. El sistema visual humano

El sistema visual humano se puede estructurar en **cuatro segmentos** (Rouvière y Delmas, 2005; van de Pol, 2009)¹ empezando por la superficie hasta la parte posterior del cerebro, tal como se aprecia en la tabla 2.1.

Estructuras protectoras	Cavidad orbitaria Párpado Esclera
Segmento anterior	Córnea Humor acuoso Iris Cristalino y músculo ciliar
Segmento posterior	Retina Humor vítreo
Vías visuales	Nervio óptico Núcleo geniculado lateral (LGN) Córtex visual

Tabla 2.1: Segmentos del sistema visual humano.

En la figura 2.1 puede verse la estructura del globo ocular o bulbo del ojo humano, resaltando algunas de sus partes y las capas que forman la retina.

¹Referencias en las cuales se habla en más detalle. Aquí únicamente se pretende dar una visión general.

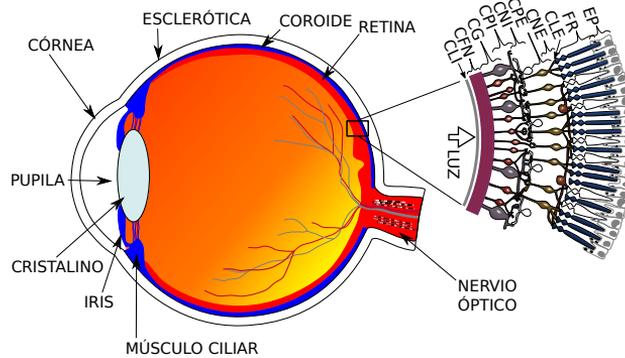


Figura 2.1: Esquema del globo ocular y de las capas de la retina: CLI (capa limitante interna), CFN (capa de fibras nerviosas), CG (capa ganglionar), CPI (capa plexiforme interna), CNI (capa nuclear interna), CPE (capa plexiforme externa), CNE (capa nuclear externa), CLE (capa limitante externa), FR (fotorreceptores) y EP (epitelio pigmentario); imagen adaptada de <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>.

El globo ocular tiene un diámetro de aproximadamente 24 mm, pesa entre 7 g y 8 g y ocupa el 25 % del volumen de la cavidad orbitaria u órbita (dejando espacio para músculos y vasos sanguíneos). La órbita lo protege y sustenta en su mayor parte, mientras que los párpados protegen el segmento anterior.

El segmento anterior es la parte visible del globo ocular sin necesidad de instrumentación especial y está formada por la esclera (esclerótica) y la córnea.

La córnea es el principal elemento enfocador y posteriormente el cristalino se encarga de variar ese foco para concentrarlo en objetos situados a diferentes distancias. Por su parte, el iris, que es una extensión de los músculos ciliares, controla la pupila para permitir el paso de mayor o menor cantidad de luz.

En el segmento posterior se encuentra uno de los elementos más importantes del sistema visual: la retina. Se trata de un fino tejido mayormente transparente diseñado para capturar los fotones e iniciar el proceso de imagen en el cerebro; tiene un grosor medio de $250\ \mu\text{m}$ y se puede dividir en 10 capas (visibles en la figura 2.1).

Los receptores se encuentran en las últimas capas de la misma y convierten los fotones en señales neurológicas. Una retina normal de un adulto contiene 5 millones de conos y 92 millones de bastones aproximadamente; los primeros se encargan de discernir el color y los detalles mientras que los bastones son responsables de la visión periférica y en condiciones de baja luminosidad.

La parte posterior de la retina, donde se recibe la luz enfocada, es la mácula lútea; aquí se encuentra la mayor concentración de pigmentos de la retina y la fovea central (donde la visión es más exacta).

Las señales neuronales procesadas por la retina viajan por los axones de las células ganglionares (capa de fibras nerviosas) a través del nervio óptico hasta el quiasma óptico y entonces a través de los tractos ópticos hasta el núcleo geniculado lateral (LGN). A partir de aquí las señales continúan hasta el córtex visual donde se realiza el procesamiento visual. En la figura 2.2 se puede ver el recorrido de las señales neuronales desde la retina hasta el córtex visual.

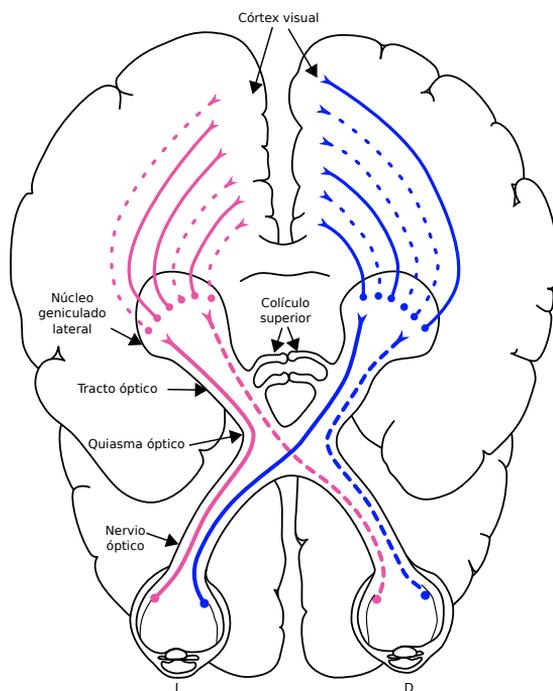


Figura 2.2: Vía visual (adaptada de <http://www.skidmore.edu/~hfoley/images/Brain.top.jpg>).

El nervio óptico de cada ojo está formado por 1 millón de axones y parte de la retina por la cabeza del nervio óptico; esta zona no contiene fotorreceptores por lo que se crea una zona ciega que el campo visual del otro ojo «rellena». Los nervios ópticos se cruzan en el quiasma óptico donde el campo visual del ojo derecho va al lado izquierdo del cerebro (figura 2.2).

El LGN es una estructura emparejada de 6 capas (3 para el ojo derecho y 3 para el izquierdo) donde aparentemente la información visual (van de Pol, 2009) es regulada y comienza la coordinación de la visión de ambos ojos.

El procesado final de las señales neuronales tiene lugar en el córtex visual (lóbulo occipital) separado en 6 áreas conocidas como V1, V2, V3, V3a, V4 y V5. La primera es el córtex visual primario (V1) donde se produce la sinapsis de las neuronas del LGN y tiene lugar la interpretación visual a nivel de espacio, forma, color y orientación de los objetos (información que proviene principalmente de la fovea). Este proceso o mapeado es conocido como **magnificación cortical**.

El resto de áreas tiene una función distinta con distintos procesos asociativos: percepción del color y la forma, movimiento de objetos y del propio individuo, razonamiento espacial, interpretación de formas complejas o reconocimiento de patrones. El proceso visual comprende también aspectos de memoria, predicción e interpolación que ocurren en áreas no visuales del cerebro.

2.1.1. Niveles de evaluación del sistema visual

Es posible que cada uno de los segmentos se vea afectado por distintas **enfermedades** que pueden ser **diagnosticables** con **diferentes técnicas**; la electrofisiología clínica no invasiva estudia las capas desde el epitelio pigmentario hasta el córtex visual.

Es importante conocer cada una de las pruebas y sus relaciones para ayudar al diagnóstico de enfermedades; por ejemplo, estimular la retina entera puede provocar que disfuncionalidades locales pasen desapercibidas haciéndose necesario el uso de otro tipo de técnicas o bien un fallo en capas internas puede ser reproducido a lo largo de la cadena y debe ser estudiado por varias pruebas.

En la tabla 2.2 (reproducida de (Heckenlively *et al.*, 2006)) se indican varias pruebas que pueden ser utilizadas para evaluar las distintas capas del sistema visual.

Muchas de esas capas se evalúan por pruebas de electrorretinografía o electrooculografía que se escapan del objetivo del presente trabajo; sin embargo algunas otras se evalúan con los PEV, que permiten obtener información (Heckenlively *et al.*, 2006), al menos, de:

- la integridad de los córtex visuales primario y secundario;
- proporción de fibras cruzadas o no cruzadas en el quiasma;
- continuidad del nervio óptico y del tracto, y
- desmielinización.

Dentro del entorno del presente trabajo interesa una de las formas en que aparece la **desmielinización**: la **esclerosis múltiple** y la **caracterización** paraclínica de dicha

enfermedad **mediante** los **PEV**. Ambos aspectos serán tratados en los apartados subsiguientes.

Región	Prueba
Epitelio pigmentario	EOG ERG de acoplamiento directo Onda-c del ERG
Segmentos externos	Potenciales de los receptores Densitometría
Capa de fotorreceptores	Onda-a del ERG
Conos	ERG fotópico Prueba de color ERG de parpadeo
Bastones	ERG de bastón Prueba de adaptación a la oscuridad
Capas retinales intermedias	Onda-b del ERG
Células bipolares	Potenciales oscilatorios ERG de patrón (P50) Respuesta al umbral escotópico
Células ganglionares	ERG de patrón
Mácula	ERG focal
Tracto óptico	Potenciales evocados visuales corticales

Tabla 2.2: Regiones del sistema visual y diferentes pruebas (Heckenlively *et al.*, 2006).

Dentro de los mismos niveles de evaluación, es posible encontrar otras técnicas no invasivas que emplean imágenes y un análisis posterior de las mismas para el diagnóstico (Valverde *et al.*, 2016).

2.2. Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad clinicopatológica conocida desde que en 1868 Jean-Martin Charcot realizara una descripción detallada de sus aspectos clínicos y evolutivos. Sin embargo, existen trabajos anteriores de Cruveilhier (1835) y Carswell (1838) (Fernández *et al.*, 2011) que ya incluyen descripciones de la anatomía patológica de esta enfermedad.

La EM pertenece al grupo de **desórdenes neurológicos**, que en 2005 causaron el 12 % del total de las muertes a nivel mundial; entonces suponía el 0,03 % mundial y el 0,24 % dentro de los desórdenes (OMS, 2006). En la tabla 2.3 se puede ver el porcentaje de muertes causadas por desórdenes neurológicos y su predicción para 2030.

Causa	2005 (%)	2015 (%)	2030 (%)
Epilepsia	0,22	0,21	0,19
Alzheimer y otras demencias	0,73	0,81	0,92
Enfermedad de Parkinson	0,18	0,20	0,23
Esclerosis múltiple	0,03	0,03	0,02
Migraña	0,00	0,00	0,00
Enfermedad cerebrovascular	9,90	10,19	10,63
Poliomielitis	0,00	0,00	0,00
Tétanos	0,33	0,23	0,13
Meningitis	0,26	0,17	0,10
Encefalitis japonesa	0,02	0,01	0,01
Total	11,67	11,84	12,22

Tabla 2.3: Muertes atribuibles a desórdenes neurológicos como porcentaje del total de muertes, 2005, 2015 y 2030 (OMS, 2006).

Anatomía patológica

La EM consiste en la aparición de **lesiones focales** (placas) en la sustancia blanca que provocan principalmente pérdida de mielina (**desmielinización**); estas placas son de dos tipos según la fase de la enfermedad permitiendo distinguir entre una lesión aguda y una crónica.

Existen diversas formas especiales de enfermedad desmielinizante (variantes de la EM) clasificadas como formas crónicas, formas localizadas agudas que en ocasiones desarrollan EM (como por ejemplo la NO) y finalmente casos de EM clínicamente silentes que se describen actualmente como síndrome radiológico aislado (**RIS** *radiologically isolated syndrome*) (Okuda *et al.*, 2009).

Como se ha comentado, las lesiones típicas de la EM son placas inflamatorias agudas inicialmente en la sustancia blanca cerebral que provocan desmielinización y, secundariamente, daño axonal local. Estas lesiones focales son responsables de las recaídas clínicas y la marca de la enfermedad (Hauser y Oksenberg, 2006).

Epidemiología

Parece cada vez más probada la existencia de un factor genético así como factores ambientales desconocidos que explicarían mejor la distribución mundial de la enfermedad. Estos conocimientos adquiridos llevan a plantear dos hipótesis complementarias referentes a la causa o causas de la EM: la **hipótesis genética** y la **ambiental**. La EM se manifestaría en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que, por azar, incidiría un factor ambiental (figura 2.3) por ahora desconocido.

El estudio del Atlas de la EM 2013 (ATL, 2013) reveló que en los 92 países que participaron existen 1,6 millones de personas que padecen EM; este dato unido a la proyección de crecimiento de Naciones Unidas para ese año, indica que el número de personas con EM en el mundo asciende a 2 millones (200 000 personas más que en 2008).

Si bien la EM está **presente en todo el mundo**, su prevalencia varía enormemente, siendo mayor en América del Norte y Europa y menor en el África subsahariana y el este asiático. La prevalencia también varía considerablemente dentro de una misma región.

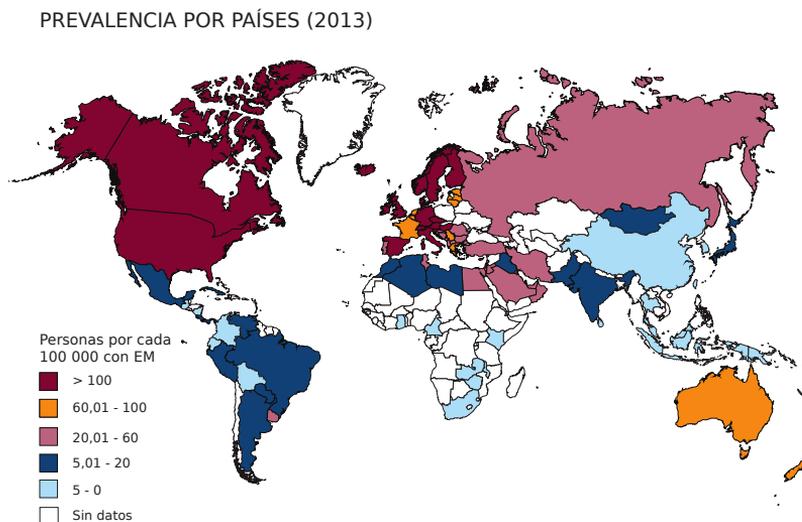


Figura 2.3: Prevalencia de la esclerosis múltiple (adaptada de (ATL, 2013)).

Fisiopatología

La característica clínica más llamativa de la EM es su **gran variabilidad**, que se ve reflejada también en su curso clínico. Existen diversas formas evolutivas típicas de la enfermedad (figura 2.4) (ATL, 2013; OMS, 2006); distinguirlas es primordial para poder establecer un tratamiento correcto.

De hecho, la mayoría de los pacientes tienen un curso clínico inicial con recaídas seguidas de períodos de remisión clínica. Sin embargo, después de 15–20 años, el 65 % de los pacientes desarrollan una fase secundaria progresiva de la enfermedad caracterizada por una discapacidad progresiva, independiente de las recaídas (Compston y Coles, 2008). Asimismo, algunos pacientes experimentan una forma de la enfermedad progresiva primaria con áreas de inflamación visible por RM, los cuales desarrollan

una discapacidad progresiva sin recaídas; de esta forma, las recaídas no condicionan completamente la discapacidad observada en esta enfermedad.

Para poder hablar de la aparición de un brote es necesario que la clínica dure más de 24 horas y haya transcurrido al menos un mes entre cada brote. El primer episodio se conoce como síndrome clínico aislado (**CIS** *clinically isolated syndrome*). Los CIS que más típicamente sugieren la existencia de una EM son la NO unilateral, la mielitis incompleta y un síndrome de tronco cerebral (Sánchez, 2014).

Otro grupo de pacientes que también están incluidos en esta enfermedad son los diagnosticados con RIS (Okuda *et al.*, 2009). Presentan de forma incidental lesiones en la sustancia blanca del sistema nervioso central (por RM) y cumplen con los criterios de Barkhof/Tintoré para diseminación en espacio, pero no presentan signos ni síntomas de la enfermedad (Contentti, 2015) (**imagen RM similar** a la de pacientes de **EM**, pero **sin** que haya sido **corroborado** por examen neurológico).

Desde 2014 vienen proponiéndose nuevas descripciones de la EM (Lublin *et al.*, 2014) aunque diversas organizaciones siguen manteniendo los criterios de la figura 2.4².

La edad de comienzo está entre los 25 y 30 años ,con una mayor prevalencia en las mujeres y con síntomas iniciales variables, entre los que pueden destacarse (Fernández *et al.*, 2011; ATL, 2013):

- la alteración de la sensibilidad;
- alteración motora;
- disfunción del tronco encefálico;
- alteraciones visuales, y
- afectación del cerebelo.

En cuanto a los síntomas durante el curso de la enfermedad cabe destacar la NO; entre el 40 % y el 70 % de los pacientes con neuritis óptica desarrollarán clínica de EM en el futuro (Fernández *et al.*, 2011).

²La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> o la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.

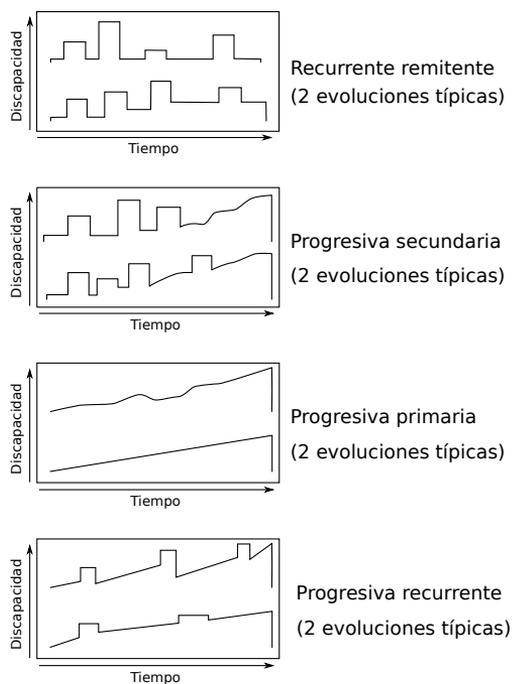


Figura 2.4: Formas evolutivas de la EM (adaptada de (OMS, 2006) y <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>).

Histopatología

La desmielinización inflamatoria aguda es una de las principales causas de transección axonal y degeneración subsecuente en lesiones de pacientes con EM (para revisión, ver (Peterson *et al.*, 2005)).

La desmielinización crónica podría también contribuir a la pérdida axonal convirtiendo a los axones en más vulnerables al estrés fisiológico (Trapp *et al.*, 1999), mientras que la falta de soporte trófico para la mielina y la disrupción de la normal interacción axón–mielina puede incrementar/empeorar la degeneración axonal (Peterson *et al.*, 2005).

Así, se ha visto que los mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos explican el daño cerebral difuso que afecta a la sustancia gris y blanca (Hauser *et al.*, 2013). El concepto clásico de que la inflamación conduce de manera secundaria a un daño axonal ha sido reformulado y estudios recientes indican que la neurodegeneración ocurre independientemente de la inflamación en la EM (Losy, 2013; Lapiscina *et al.*, 2014c). De hecho, el daño neuroaxonal se considera como la principal causa de discapacidad progresiva y permanente en EM (Tallantyre *et al.*, 2010).

Los tratamientos inmunomoduladores son útiles para las recaídas en la fase inflamatoria aguda; previenen la discapacidad relacionada con el daño neuroaxonal local después de las recaídas, pero no la discapacidad como consecuencia de la neurodegeneración difusa crónica de la enfermedad (Hauser *et al.*, 2013). Por esta razón, estos tratamientos son efectivos en las fases de recaída de la EM, pero no en las formas progresivas (Losy, 2013).

Diagnóstico

La EM es una enfermedad que **carece** de un **único marcador** biológico **específico**, por lo que su diagnóstico requiere la demostración de la diseminación espacial y dispersión temporal de sus lesiones desmielinizantes, junto con la **exclusión** de **otras patologías** que pudieran justificar la clínica del enfermo (Fernández *et al.*, 2011; Rovira *et al.*, 2015). Este diagnóstico se apoya en investigaciones paraclínicas entre las que se pueden destacar cuatro:

- el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR);
- la resonancia magnética (RM);
- la tomografía de coherencia óptica (OCT *optical coherence tomography*), y
- los potenciales evocados (PE *evoked potentials*).

Más allá de las descripciones de Charcot, los primeros intentos para caracterizar la EM surgieron en 1931 (Poser y Brinar, 2004); sin embargo, no sería hasta 1954 cuando se publicaron los primeros criterios aceptados para clasificar la EM (Allison y Millar, 1954), y más tarde se pueden destacar los de McAlpine *et al.* (McAlpine *et al.*, 1972). En 1983 se introdujeron los criterios diagnósticos de **Poser** (Poser *et al.*, 1983) que **aceptaba** los **PE** como **criterio diagnóstico**, pero, con el uso más habitual de la RM, los criterios actuales se apoyan mayormente en esta técnica. Estos criterios son los criterios de McDonald (McDonald *et al.*, 2001; Polman *et al.*, 2005, 2011) y son los más empleados en la actualidad (ATL, 2013).

De los estudios paraclínicos, el que más interés tiene para el presente trabajo es el de los PE. Estos (visuales, auditivos, somatosensoriales) estaban considerados criterio diagnóstico en los antiguos criterios diagnósticos de Poser, pero **no** están **incluidos** dentro de los nuevos **criterios diagnósticos** de **McDonald** (Fangerau *et al.*, 2004; Polman *et al.*, 2011).

Los PE permiten valorar la función de algunas vías nerviosas: visual, auditiva, somatosensitiva, motora... proporcionando una medida fiable de la desmielinización.

De entre los distintos PE el más recomendable para el diagnóstico de la EM por su utilidad son los PE visuales (PEV o VEP *visual evoked potential*) ya que tienen una **gran sensibilidad** (el 85 % de los pacientes con PEV patológicos presentan EM confirmada). La presencia de un PEV de latencia retrasada y que conserva la forma es la anomalía más específica de la desmielinización (Fernández *et al.*, 2011).

Al ser la EM una lesión del sistema nervioso central, el **nervio óptico** es uno de los elementos más **comúnmente afectados** (Lapiscina *et al.*, 2014a). Aparte de los PEV, cualquier otra técnica que explore la vía visual puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de EM.

Por ejemplo, al 70 % de los pacientes de EM se les ha detectado defectos en la visión del color (Lapiscina *et al.*, 2014b), por lo que su análisis puede resultar muy útil. El estudio de la agudeza visual de bajo contraste también ha demostrado una gran sensibilidad para la evaluación de enfermedades ópticas en EM (Lapiscina *et al.*, 2014c). Finalmente el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina es un indicador de pérdida axonal del nervio óptico que puede ser evaluado con la OCT.

Además de los criterios para diagnosticar la EM, también son importantes los que cuantifican la discapacidad en la evolución de un paciente. Una manera reconocida generalmente es la **escala expandida del estado de discapacidad** (EDSS *expanded disability status scale*) presentada por John F. Kurtzke en 1983 (Kurtzke, 1983) y que proviene de estudios suyos anteriores (Kurtzke, 1955); esta escala permite **caracterizar** la **incapacidad funcional** útil, por ejemplo, para realizar estudios de tratamientos (Izquierdo y Peña, 2003). Sus valores y relación con la discapacidad pueden verse en la figura 2.5.



Figura 2.5: Escala de discapacidad (EDSS), adaptada de (Izquierdo y Peña, 2003).

Pronóstico

La expectativa de vida tras el diagnóstico de la EM es de 25 a 35 años, pudiendo haber casos en los que la evolución sea más rápida (formas malignas) o más lenta (formas benignas). Los factores pronósticos clínicos favorables (Weinshenker *et al.*, 1989) son:

- comienzo a edad temprana;
- sexo femenino;
- síntomas de comienzo visuales y sensitivos;
- alto espacio de tiempo entre primer y segundo brote;
- número reducido de brotes durante los dos primeros años, y
- una escala expandida del estado de la discapacidad baja a los dos o cinco años (Kurtzke, 1983).

2.3. Potenciales evocados visuales

Como se ha comentado anteriormente, los PE permiten estudiar la respuesta neurológica de distintos sistemas (auditivo, somatosensorial, visual, motor...). Las señales electrofisiológicas de la retina o el córtex visual pueden ser recogidas de manera **no invasiva** mediante unos electrodos de superficie situados en la superficie del cráneo (Fishman *et al.*, 2001) y posteriormente registradas con técnicas especiales, ya que su amplitud es pequeña en comparación con el ruido eléctrico de la red o el generado por músculos y cerebro (Brigell *et al.*, 1998).

Esas señales son producidas como **respuesta** a un **estímulo visual** (inversión de contraste o destello luminoso) y conocidas como **PEV**. También son referidas como: respuesta visual evocada (VER *visual evoked response*) o incluyendo el término «cortical» (VECP *visual evoked cortical potential* o VECR *visual evoked cortical response* (Heckenlively *et al.*, 2006; Fahle y Bach, 2006)).

Historia

Siguiendo con los descubrimientos publicados por el neuropsiquiatra Hans Berger, desde 1929 hasta 1933, Adrian y Matthews demostraron en 1934 que destellos de luz regulares provocaban respuestas eléctricas de la misma frecuencia en el córtex occipital; estos resultados fueron el origen de los potenciales evocados de régimen permanente (Harding, 2006).

Más tarde, en 1949, Monnier emplearía un único destello para obtener una respuesta que ocurría entre 90 ms y 120 ms, y un año después, Cobb obtuvo la respuesta promediada de 50 destellos de luz siguiendo el método propuesto por G. D. Dawson.

La **primera descripción morfológica** de los PEV a destellos fue realizada por **Ciganek** (1961) en un estudio de 75 personas, etiquetando las componentes que se apreciaban; autores posteriores siguieron con esta idea apuntando que había **mucha variabilidad** entre sujetos en todas las componentes detectadas, excepto en la mayor de ellas, que se mantenía invariable entre 100 ms y 150 ms (Harding, 2006). Sin embargo la variabilidad entre sujetos y la tosquedad de la respuesta a destellos llevaron al desarrollo de la **estimulación por patrón**.

Estimulación y respuesta

Existen dos tipos de estimulación por patrón:

- aparición/desaparición de patrón (*pattern on-off* o *pattern onset-offset*), e
- inversión de patrón (*pattern reversal*).

Este último, le debe su origen a los trabajos llevados a cabo por Spekreijse en 1966 y Cobb *et al.* en 1967, y es, hoy en día, el **más empleado** al demostrar todos los estudios que presenta **menor variación** entre sujetos sanos (Harding, 2006; Macfarlane, 2008). En la figura 2.6 pueden verse representados los tres tipos de estímulos para PEV; una descripción más detallada de sus características técnicas (diseño, luminancia, frecuencia) puede encontrarse en (Weinstein *et al.*, 1991; Fahle y Bach, 2006; Odom *et al.*, 2010).

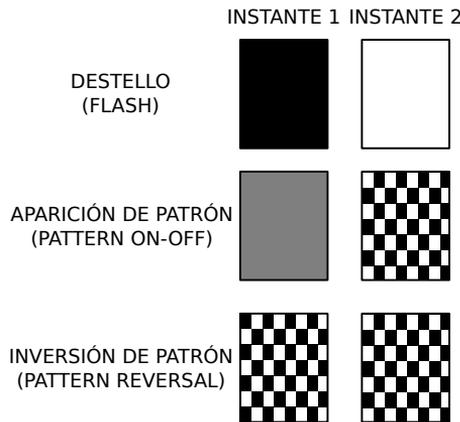


Figura 2.6: Tipos de estimulación PEV (adaptada de <http://www.eyecalcs.com/DWAN/pages/v3/v3c005.html>).

A pesar de que la estimulación por inversión de patrón es la opción más empleada, cada uno de los otros estímulos tiene una característica que lo hacen apropiado para diferentes situaciones como simulación de enfermedad, nistagmo o falta de cooperación (Fahle y Bach, 2006; Odom *et al.*, 2010).

La respuesta típica a un estímulo de inversión de patrón se puede ver representada en la figura 2.7; en ella se observan tres formas de onda: N70, P100 y N140³. El P100 es un potencial positivo que ocurre aproximadamente a los 100 ms y es el único que se emplea para la interpretación del PEV (Misulis y Head, 2003). Los potenciales negativos (N70 y N140) ocurren a los 70 ms y 140 ms respectivamente y ayudan a identificar el P100, pero son muy variables e inconsistentes para su interpretación. Respuestas al resto de estímulos (y a este mismo) pueden verse representadas en (Odom *et al.*, 2010).

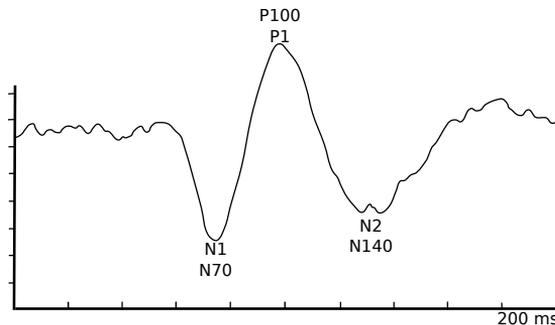


Figura 2.7: Respuesta típica a un estímulo de inversión del patrón. Los valores negativos (N) se encuentran en distintos tiempos según la fuente que se consulte. Imagen adaptada de (Creel, 2014).

Análisis de PEV

Los criterios analizables en este tipo de señales son la **amplitud**, **latencia**, **forma**, contenido **frecuencial** y derivación **Laplaciana** (Fahle y Bach, 2006). La amplitud se define para el potencial más destacado (P100) y se suelen emplear los potenciales negativos que lo acompañan (N75 y N140 en (Fahle y Bach, 2006)) para su medición; correlaciona con la agudeza visual y es muy importante en niños, pero presenta mayor variabilidad entre sujetos adultos. La amplitud relativa permite comparar diferencias interoculares (Fishman *et al.*, 2001).

La latencia se define como el tiempo que transcurre entre el estímulo y la aparición del primer potencial claramente reconocible (P100 en el caso de inversión de patrón)

³En distintas referencias es posible encontrar distintos tiempos para los potenciales negativos. En (Misulis y Head, 2003) las etiquetas son N75 y N145 y en (Odom *et al.*, 2010) son N75 y N135.

y es importante para detectar lesiones de la vía visual (más fiable que la amplitud absoluta (Shaw, 1984; Fishman *et al.*, 2001)). La latencia es algo más que un simple retardo del sistema y en (Fahle y Bach, 2006) y sus referencias se puede encontrar una explicación a su origen.

Hay que tener en cuenta que el estímulo afecta tanto a la latencia (decreciendo con el incremento del tamaño del patrón, luminancia o contraste) como a la amplitud, por lo que es recomendable realizar calibraciones periódicas de los elementos (Brigell *et al.*, 1998; Fishman *et al.*, 2001; Fahle y Bach, 2006). También afecta a la latencia la edad del sujeto, aumentando ésta con la edad (Shaw, 1984) (especialmente a partir de los 50 años).

Otro tipo de análisis de señales de PEV puede ser hecho, no ya desde el punto de vista médico, sino desde el punto de vista matemático. Algunos de estos ejemplos incluyen algunas investigaciones realizadas por Childers, que emplea la descomposición de señales compuestas (Childers *et al.*, 1970), el análisis *cepstrum* (Kemerait y Childers, 1972) o la demodulación compleja (Childers, 1973). Otras técnicas incluyen transformadas *wavelet* (Bartnik *et al.*, 1992), transformadas de Gabor (Brown *et al.*, 1994) o incluso el **método de Prony** o variantes. Todos ellos tienen algunas limitaciones como se explica en (Garoosi y Jansen, 2000): falta de solución única, ignorar la variabilidad de la señal, problemas con señales transitorias, etcétera.

Más relacionado con el entorno de este trabajo, diversos estudios (Garoosi y Jansen, 2000) han demostrado que las señales de PE promediadas pueden ser analizadas como suma de exponenciales amortiguadas y, por tanto, el método de Prony puede ser apropiado para el análisis de estas señales (Demiralp y Ademoglu, 1992).

Usos de los PEV

El análisis de esos parámetros permite diagnosticar o detectar EM, NO, o detectar lesiones o enfermedades en el sistema visual (Shaw, 1984; Weinstein *et al.*, 1991); además permite establecer pronósticos de recuperación (remielinización), que son una parte esencial en la práctica de la medicina moderna. Aunque en la tabla 2.2 se hace referencia al tracto óptico como único elemento que se estudia, los PEV⁴ se pueden usar como apoyo clínico en otros muchos diagnósticos que se pueden consultar en (Fishman *et al.*, 2001). Algunos usos clínicos se muestran en la tabla 2.4.

⁴En cualquiera de sus tipos de estímulo.

Otras técnicas de estimulación

Además de las ya vistas, existen otras técnicas más sofisticadas que pueden aumentar la probabilidad de detección de anomalías, por ejemplo (Odom *et al.*, 2010):

- PEV de régimen permanente;
- PEV de barrido;
- PEV de movimiento;
- PEV cromáticos;
- PEV binoculares;
- PEV estéreo-obtenidos.
- PEV multicanal;
- PEV de hemicampo;
- PEV multifocales (PEVmf), y
- PEV multifrecuencia.

Hay una discusión acerca de si el análisis de PEV ofrece información adicional a un examen clínico, pero la mayoría está de acuerdo en que los **PEV** pueden **ayudar** con **enfermedades subclínicas** o **localizar información** en uso conjunto con otras técnicas (Fishman *et al.*, 2001). En el siguiente subapartado se introducirán algunos resultados de los PEV en el estudio de EM y NO, así como el desarrollo de la nueva técnica de PEVmf.

Opacidad del medio		
Enfermedades retinales	Retinopatía sensora central Enfermedad macular Glaucoma	
Neuropatías ópticas	Desmielinizantes	NO EM Leucodistrofia Ambliopía nutricional
	Compresivas	Neuropatía óptica distiroidea Hipertensión ideopática intracraneal
	Isquémicas anteriores	
	Traumáticas Tóxicas Inflamatorias	
	Hereditarias	Atrofia óptica autosomática dominantes De Leber Miopatía mitocondrial
Monitorización durante intervención		
Enfermedades neurodegenerativas	Alzheimer y otras demencias Degeneración espinocerebelar	
Desórdenes funcionales		
Desórdenes del quiasma, tracto y córtex visual	Hemicampo PEV y lateralización paradójica Compresión quiasmática Albinismo Disfunción del tracto y córtex Migrañas Dislexia en desarrollo Ceguera cortical	

Tabla 2.4: Algunos usos clínicos de los PEV.

Uso de los PEV en EM y NO

La medida de la **latencia** puede servir como medida objetiva de desmielinización de los caminos visuales (Fishman *et al.*, 2001), una latencia anormal está presente en el 40 % de pacientes de EM sin ninguna historia previa de NO (Misulis y Head, 2003). Cuando existe historia de NO prácticamente todos los pacientes tienen bien un incremento de latencia en el ojo afectado, bien una diferencia anormal entre ambos.

Halliday *et al.* (Halliday *et al.*, 1973) demostraron que el registro de PEV presentaba **retardos** en pacientes con **NO/EM** comparado con pacientes normales, clasificando los casos como EM definitiva, probable o posible, según los criterios de McAlpine *et al.* (McAlpine *et al.*, 1972). Aunque destacan que hay otros desórdenes neurológicos que provocan un incremento de la latencia, como el glaucoma, la **NO** y la **EM** son la **causa más común**. Las razones fisiopatológicas⁵ por las que se produce el aumento de latencia y reducción de la amplitud de la onda se pueden encontrar en (Fishman *et al.*, 2001) y sus referencias.

Estudios como (Shahrokhí *et al.*, 1978; Bynke *et al.*, 1980; Bobak *et al.*, 1983; Regan y Spekreijse, 1986) posteriores a los de Halliday *et al.* apoyaron sus resultados, detectando prolongaciones de la latencia en casos de EM y/o NO, y en algunos casos **disminución de amplitud** (Czopf, 1985; Diem *et al.*, 2003).

Aunque en (Fishman *et al.*, 2001) se demostraba que los PEV eran más sensibles a NO que la imagen por RM, la prueba de sensibilidad al contraste, la prueba de agudeza visual y la perimetría de Goldmann, hoy en día se han producido grandes avances en la imagen por RM y es esta la que se emplea actualmente para el criterio diagnóstico (McDonald *et al.*, 2001; Polman *et al.*, 2005, 2011), quedando relegado el papel de los PEV a un segundo plano.

Sin embargo, usar la **RM** para objetivar la inflamación y la desmielinización puede tener aspectos negativos: es una técnica muy **costosa**; pueden provocarse **efectos adversos** en el paciente por el uso de **contrastes** (como el gadolinio); solo ofrece información estructural, **no funcional**; una **RM tradicional no** tiene una sensibilidad y valor predictivo negativo lo suficientemente altos como para **excluir** la **EM**; existen **varias condiciones** que provocan una **aparente lesión** de la sustancia blanca en la imagen RM, y, finalmente, la ausencia de anomalías **no excluye** el **futuro desarrollo** de EM (Fraser, 2006; Lizcano, 2012).

Según (Muñoz, 2011) hay múltiples estudios que demuestran que los PEV anormales no aportan información adicional diagnóstica ni pronóstica para el desarrollo de

⁵Debidas a la desmielinización.

EM, debido a su baja sensibilidad y especificidad; siendo sensibles, pero no específicos, en el diagnóstico de NO.

2.3.1. Técnica de PEVmf

Muchas patologías de la visión no afectan a todo el campo visual, sino que van creciendo a partir de pequeños defectos que pueden ser característicos de una enfermedad (Sutter, 1989). Detectar estos defectos es importante para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Los **PEV** tienen la limitación de **no** poder usarse para **lesiones localizadas**⁶, ni dan una imagen topográfica de la retina, la vía geniculo-cortical y el córtex visual (Muñoz, 2011), porque son el resultado de una mezcla de señales procedentes de múltiples células y regiones, cada una de ellas con distintas respuestas y tiempos de actuación, y están dominados por las zonas que producen una mayor respuesta (Zhang y Hood, 2004b; Laron *et al.*, 2009b). Por ejemplo, en el ensayo clínico en neuritis óptica (ONTT *optic neuritis treatment trial*) (The Optic Neuritis Study Group, 1991), se demostró que más del 50 % de los casos de **NO** tienen un escotoma, que afecta a **zonas periféricas** del campo visual y que los **PEV no** son capaces de **detectar**; los PEV proporcionan información mayormente de la zona central del campo visual (Malov, 2004).

Para solucionar el problema de la pobre resolución espacial, existen técnicas de **estimulación focal** (*focal ERG/VECR*) que permiten analizar una pequeña zona concreta por instante de tiempo (por ejemplo, en (Gazarek *et al.*, 1995) se emplea un LED para esta estimulación focal), técnicas de **localización** de **fuentes** corticales (Zhang y Hood, 2004b) y técnicas de estimulación en las que cada zona de la retina se estimula con señales de **distinta frecuencia** (Sutter, 1989). Estas técnicas permiten superar el escollo de no detectar lesiones focales, pero son pruebas que llevan **mucho tiempo** realizarlas. Sin embargo, con el método desarrollado por Sutter (Sutter, 1989), se pueden estimular muchas zonas por separado en un tiempo adecuado para la clínica.

Esta técnica de Sutter fue desarrollada para la ERG y más tarde, el propio Sutter *et al.* lo emplearían para obtener las señales del córtex visual (Baseler *et al.*, 1994), limitando su uso clínico debido a la gran variación de señales en sujetos normales. Sin embargo, la aparición de grupos de investigación como el de Graham, Klistorner *et alii* (Universidad de Sydney) y el de Hood *et alii* (Universidad de Columbia), han impulsado con sus descubrimientos el uso clínico de esta técnica (Hood *et al.*, 2003)

⁶El 65 % de la respuesta de PEV se produce por estimular los 2° centrales de campo visual (Danesh-Meyer *et al.*, 2006).

(por ejemplo añadiendo las comparaciones interoculares), que en sus inicios estaba limitada a estudiar los defectos del campo visual en pacientes con glaucoma (Muñoz, 2011).

Debido a la patente que tiene Sutter y la empresa Electro-Diagnostic Imaging, Inc. en su sistema de adquisición VERIS™, existen **distintas empresas** y sistemas con **diferentes métodos** para extraer respuestas multifocales (Hood *et al.*, 2003). Cabe destacar los siguientes sistemas y empresas (Graham y Klistorner, 2010; de Santiago *et al.*, 2015):

- Accumap2 de ObjectiVision™;
- Visionsearch1 System de Visionsearch Pty Ltd.;
- Retiport de Roland Consult Stasche & Finger GmbH.;
- MonPackONE de Metrovision, y
- Multifocal Imager 3GEN de Scottish Health Innovations, Ltd. (SHIL).

En cuanto a los **avances** recientes de la técnica multifocal, se puede hablar de la estimulación dicóptica mediante gafas de realidad virtual que permiten, mediante dos conjuntos de secuencias aleatorias distintas, estimular ambos ojos a la vez (Arvind *et al.*, 2007) o mediante dos pantallas y espejos (Leaney *et al.*, 2010).

Otros grupos de investigación van encaminados al uso de nuevas formas de estimulación como el caso de (James, 2003) donde emplean el llamado *pulse-pattern*. Este método de estimulación produce unos mejores resultados de relación señal a ruido (*SNR signal to noise ratio*) que el método de estimulación más empleado (se hablará con mayor profundidad en el capítulo 4). Otros estímulos utilizan un patrón de color azul sobre fondo amarillo (*blue-on-yellow*), demostrando ser mucho más sensibles a los escotomas que el patrón en blanco y negro tradicional (Klistorner *et al.*, 2007).

Sin cambiar la técnica de estimulación propiamente dicha, se pueden obtener mejoras, por ejemplo, el grupo de investigadores Graham, Klistorner *et al.* estudió un sistema para obtener 120 sectores (aproximadamente el doble que con las técnicas de PEVmf convencionales) que presentaba una menor variabilidad (Graham y Klistorner, 2010).

Uso de los PEVmf en EM y NO

La gran sensibilidad de los PEVmf para detectar el daño subclínico y su propensión a no verse afectados por errores subjetivos, hacen de ellos una técnica con gran

proyección de futuro en el campo de la prueba de la función visual (Lapiscina *et al.*, 2014a).

Muchos estudios recientes han cuantificado esta sensibilidad, empleando los PEVmf para identificar defectos tras recuperación de un episodio de NO: entre el 89 % y el 100 % de ojos con NO fueron detectados como anormales (Laron *et al.*, 2009a).

Resultados similares en cuanto a la sensibilidad se han obtenido en otros estudios si se analizaban pacientes con EM aunque no tuvieran NO diagnosticada (Blanco *et al.*, 2014).

En estudios como (Hood *et al.*, 2003) se ha demostrado que, mientras pruebas visuales como el análisis del campo visual (íntimamente relacionadas con los PEVmf (Hood *et al.*, 2002a)) ofrecen resultados normales, los PEVmf detectan anomalías hasta cuatro meses después del primer ataque.

2.4. Conclusiones del capítulo

La EM es una enfermedad del sistema nervioso central que afecta comúnmente al nervio óptico, por ello en este capítulo se ha hablado muy brevemente de la anatomía del ojo y la vía visual como objeto de estudio, se han revisado las técnicas que permiten evaluarlos en distintos niveles y las enfermedades que pueden ser detectadas.

De todas las enfermedades que pueden afectar a la visión se ha centrado el capítulo en la EM y en uno de sus síntomas más tempranos: la NO. Es importante considerar la EM como una enfermedad tanto inflamatoria como neurodegenerativa y, por este motivo, es crítico clarificar los mecanismos que subyacen estos procesos para promover el desarrollo de tratamientos neuroprotectores y regenerativos. Los biomarcadores de daño axonal son también necesarios para evaluar la eficacia de estas terapias.

En cuanto a las técnicas que evalúan dichas enfermedades se ha hablado principalmente de los PEV y de una técnica que mejora en algunos aspectos a los PEV: los PEVmf; ya que en capítulos posteriores se hablará en profundidad de ella, en este solamente se ha presentado su historia y la relación que tiene con la EM y la NO.

Hipótesis y objetivos

COMO se ha expuesto en el capítulo anterior, los PEVmf son una herramienta útil para el diagnóstico de EM, entre otras enfermedades. Aunque se han realizado mejoras en diferentes fases de la técnica, como el estímulo visual o la colocación de los electrodos, en la fase de procesamiento digital de las señales es posible investigar con técnicas avanzadas de tratamiento de señales.

La descomposición de señales mediante el método de Prony puede considerarse como una generalización del análisis espectral mediante la transformada de Fourier, y ha demostrado su utilidad en aplicaciones de diseño de filtros, problemas industriales o en ingeniería biomédica, entre otras; sin embargo, no se ha utilizado el método de Prony en el análisis de potenciales evocados visuales multifocales.

En consecuencia se considera pertinente investigar la aplicación del procesado de señales de PEVmf mediante diferentes versiones del método de Prony para el diagnóstico precoz de la EM.

La contribución en la mejora del diagnóstico también puede realizarse investigando nuevos métodos de cuantificación de la intensidad de los registros, además del criterio tradicional de la medida de la *SNR*, y aprovechando la información de la técnica multifocal, realizando un análisis topográfico del campo visual.

3.1. Hipótesis

En esta tesis se plantean las siguientes hipótesis:

1. El procesamiento de las señales de PEVmf mediante el método de Prony permitirá mejorar la calidad de los registros de estas señales y, en consecuencia, la capacidad diagnóstica en EM.
2. La cuantificación de la intensidad de los registros de PEVmf mediante métodos alternativos a la tradicional *SNR* puede significar una mejora en el diagnóstico.
3. El estudio topográfico específico de las intensidades de las señales de PEVmf puede suponer una mejora en el diagnóstico frente al análisis del campo visual completo.

3.2. Objetivos

En esta tesis doctoral se plantean los siguientes objetivos:

1. Estudio teórico y práctico del método original de Prony y de su aproximación por mínimos cuadrados.
2. Aplicación de los métodos de Prony para el filtrado de los registros de PEVmf y mejora de su calidad, evaluada mediante el parámetro de la *SNR*.
3. Evaluación de la capacidad diagnóstica de las señales de PEVmf filtradas mediante los métodos de Prony.
4. Obtención de nuevos parámetros de cuantificación de la intensidad de los registros de PEVmf. Evaluación de su capacidad diagnóstica en EM.
5. Determinación de las regiones dentro del campo visual que permitan obtener la máxima discriminación entre señales de sujetos con diferente nivel de afectación.
6. Combinar las mejoras parciales anteriormente descritas para obtener el mejor diagnóstico precoz en EM.
7. Analizar la relación entre la EDSS y la amplitud de las señales de PEVmf filtradas por Prony (cuantificada por la *SNR* y el *PoE*), tanto para el ojo completo como para el caso de evaluar el campo visual por zonas.

Potenciales evocados visuales multifocales

EN este capítulo se profundizará en las técnicas de captura de potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf). Las **técnicas** más empleadas son las **basadas en secuencias-m** y **espectro ensanchado**, aunque recientemente se están desarrollando otras (PEVmf en **régimen permanente** (ssmfVEP) **multi-frecuencia**) que serán comentadas brevemente.

La primera sección presentará los elementos físicos que forman parte de la adquisición de PEVmf: los elementos de visualización, electrodos y *hardware* para el acondicionamiento de señales.

Vistos los elementos físicos (materiales), se detallarán aspectos relacionados con el estímulo tales como su apariencia, fijación de la mirada y mejora de la atención y control de la estimulación; siendo esto último lo realmente innovador de la técnica de captura de PEVmf.

Seguidamente, se verá cómo se obtienen los registros de PEVmf a partir de las señales eléctricas capturadas por los electrodos y estimuladas con técnicas multifocales, presentando algunos criterios de calidad de las capturas y técnicas de análisis.

4.1. Sistema de adquisición

En la figura 4.1 pueden verse de manera esquemática los bloques que forman el sistema de adquisición de PEVmf. Los estímulos son presentados en una pantalla y las señales generadas en el córtex visual son recogidas por unos electrodos y posteriormente amplificadas y filtradas. A partir de la señal del EEG estimulado por técnicas multifocales es posible recuperar los PEVmf y proceder a su análisis.

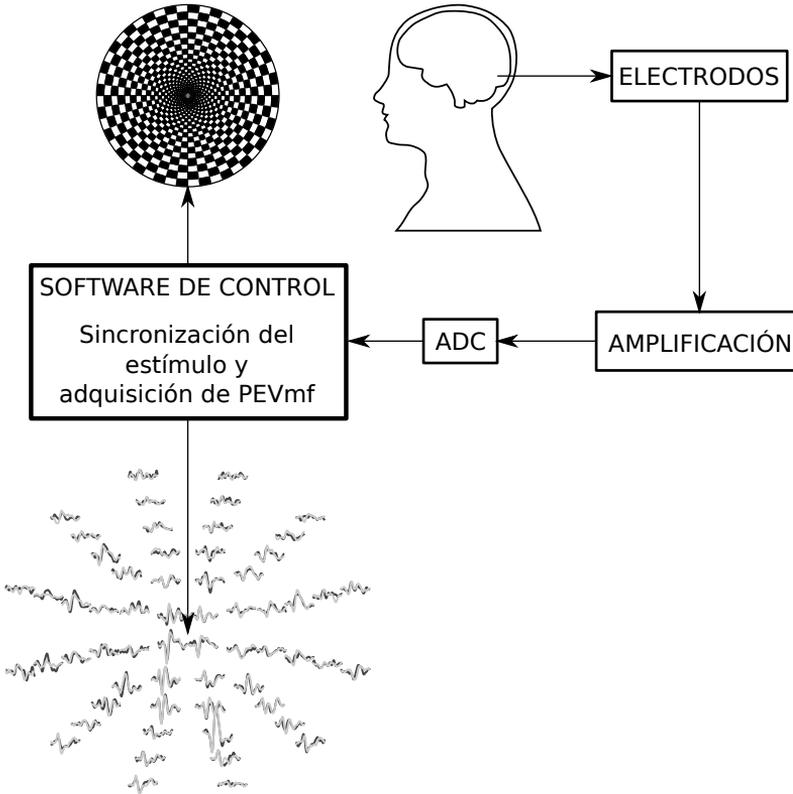


Figura 4.1: Esquema de adquisición de PEVmf.

En esta sección se pretende discutir los elementos físicos involucrados en la adquisición de señales de PEVmf:

- pantallas de visualización del estímulo visual, así como sus características y posicionamiento en la prueba;
- electrodos: colocación, materiales, canales adquiridos..., y
- acondicionamiento de las señales capturadas por los electrodos.

Los mismos electrodos y amplificadores que se emplean para la captura de registros de PEV se usan para los registros de PEVmf (Hood *et al.*, 2003; Hood, 2006), por lo que se pueden aplicar las recomendaciones de la ISCEV (Sociedad Internacional para la Electrofisiología Clínica de la Visión) para estos elementos, como se verá más adelante.

4.1.1. Elementos de presentación del estímulo

En cuanto al **tipo** de pantallas utilizadas en PEVmf, **no existen** unas **directrices** como las que sí hay para los PEV convencionales (Odom *et al.*, 2010), aunque algunas características (como el tamaño) no se definen para ninguna de las dos técnicas.

Básicamente, existen dos tecnologías que permiten presentar el estímulo visual:

- tubo de rayos catódicos (CRT *cathode ray tube*) o
- pantalla de cristal líquido (LCD *liquid crystal display*).

La principal **diferencia** entre ambas está en la **duración** de presentación del estímulo, esto es, el tiempo que permanece visible en la pantalla después de que se le indique que tiene que desaparecer o cambiar (tasa de caída o *decay rate*). Esta característica es muy importante, ya que puede afectar a la respuesta capturada (Kaltwasser *et al.*, 2009; Elzer, 2010; Klistorner y Graham, 2011).

Por ejemplo, si una secuencia consiste en un «1» seguido de un «0» (donde «1» significa la activación del patrón y «0» que no se actúa sobre el mismo) parte del estímulo correspondiente al elemento «1» estará presente en el intervalo de tiempo asignado al elemento «0»; este solapamiento será más notable en aquellas pantallas con una tasa de caída más lenta. Es por ello que, probablemente, respuestas obtenidas con diferentes pantallas sean distintas en un mismo sujeto (Klistorner y Graham, 2011).

En los monitores CRT la presencia del estímulo dura unos 2 ms, mientras que en los LCD¹ está en torno a los 15 ms y 25 ms (Kaltwasser *et al.*, 2009; Elzer, 2010; Klistorner y Graham, 2011). Más características y datos acerca de su aplicación en la electrofisiología ocular se pueden encontrar en las referencias ya citadas (Kaltwasser *et al.*, 2009; Elzer, 2010). El estudio realizado por (Macfarlane, 2008) concluyó que los monitores **CRT** evocan una **respuesta ligeramente mayor** (mejor *SNR*), siendo estos recomendables sobre los LCD. Sea cual fuere la elección de la pantalla existen otros aspectos que merece la pena comentar.

¹La permanencia del estímulo en los LCD es un fotograma (*frame*) completo y la tasa de actualización de los fotogramas va desde los 55 Hz hasta los 75 Hz, de ahí se saca la permanencia del estímulo.

Uno de ellos es la **distancia del sujeto a la pantalla**, ya que en función de ella el estímulo subtenderá un ángulo distinto del campo visual. En la tabla 4.1 se muestran algunas configuraciones empleadas en distintos estudios; en (Macfarlane, 2008) pueden encontrarse más configuraciones.

Estudio	Distancia	Ángulo del campo visual
(Baseler <i>et al.</i> , 1994; Baseler y Sutter, 1997)	95 cm	15,6°
(Klistorner <i>et al.</i> , 1998; Klistorner y Graham, 2001)	30 cm	52°
(Hood y Greenstein, 2003)	32 cm	44,5°
(Meigen y Krämer, 2007)	40 cm	37,8°

Tabla 4.1: Distancias entre sujeto y pantalla de distintos estudios.

Otra característica que describe estos elementos es la **luminancia**. Dicha magnitud se encuentra definida claramente para pruebas de PEV (Odom *et al.*, 2010), siendo el valor medio deseado 50 cd/m². Este valor no se encuentra definido para pruebas de PEVmf, pudiéndose encontrar estudios con valores medios² como los de la tabla 4.2.

Estudio	Luminancia
(Baseler <i>et al.</i> , 1994)	(44,5 a 55) cd/m ²
(Baseler y Sutter, 1997)	72 cd/m ²
(Klistorner <i>et al.</i> , 1998; Klistorner y Graham, 2001)	73,5 cd/m ²
(Meigen y Krämer, 2007)	86,1 cd/m ²
(Lapiscina <i>et al.</i> , 2014c)	62,4 cd/m ²

Tabla 4.2: Distancias entre sujeto y pantalla de distintos estudios.

Finalmente se puede hablar del **contraste**³. Para los estímulos de PEVmf de inversión de patrón es una característica muy importante aunque solo se encuentra definido para PEV convencionales (Odom *et al.*, 2010). Se busca un contraste alto, mayor que el 80 %, según la fórmula de contraste Michelson⁴ (Baseler *et al.*, 1994; Klistorner y Graham, 2001; Meigen y Krämer, 2007; Lapiscina *et al.*, 2014c).

Todas estas características tienen un **efecto** importante en los **PEVmf** capturados, como se publica en algunos estudios (Laron *et al.*, 2009a; Herbig *et al.*, 2013).

²En algunas referencias solo se aportan los valores máximos. El valor medio aquí representado se corresponde con la semisuma de ambos.

³Relación entre el brillo de las diferentes partes de una imagen (*DRAE*).

⁴ $\frac{L_{max}-L_{min}}{L_{max}+L_{min}} \cdot 100$ (Michelson, 1927), donde *L* hace referencia a la luminancia.

4.1.2. Electrodo

En cuanto al **material**, (Odom *et al.*, 2010) recomienda el uso de electrodos de oro y de plata/cloruro de plata, estándar o sinterizados (por ejemplo, los electrodos de Grass Technologies modelo F-E5GH o F-E5SH Natus Medical Inc.). Para su colocación se debe preparar la piel, limpiándola y untando un gel o pasta que asegure una conexión eléctrica estable y buena. Las impedancias de los electrodos deben estar por debajo de los $5\text{ k}\Omega$ en el rango de frecuencias desde 10 Hz hasta 100 Hz y deben ser lo más parecidas entre los diferentes electrodos, para aumentar el rechazo de señales no deseadas (Brigell *et al.*, 1998).

No se especifica ninguna regla en (Odom *et al.*, 2010) con respecto a la **colocación de electrodos** para la captura de PEVmf y tampoco hay un acuerdo que defina una forma estandarizada (Hood, 2006). Mucha de la literatura a este respecto en técnicas de registro de PEVmf usan el método de prueba y error e indican su elección final (Macfarlane, 2008).

Todas las capturas de PEVmf contienen al menos un electrodo activo y otro de referencia situado en la línea media del cráneo (Hood, 2006) para tener un registro bipolar. Un tercer electrodo se conecta a tierra en otro punto de la cabeza; generalmente en la frente, vértice craneal, apófisis mastoide o en el/los lóbulo/s (Klistorner y Graham, 2002; Odom *et al.*, 2010).

Uno de los primeros grupos de investigación que empezó a **estudiar** la **colocación** de los electrodos fue el de Klistorner, recomendando una disposición de los electrodos en línea con el inión, 2 cm por encima y por debajo de este (cubrimiento occipital bipolar o BOS *bipolar occipital straddle*)(Klistorner *et al.*, 1998) o bien 2 cm por encima y 4 cm por debajo (BOS extendido o *extended* BOS). Con la disposición BOS de electrodos afirmaron capturar respuestas aproximadamente iguales de los hemisferios superior e inferior (Klistorner *et al.*, 1998).

La **adición de más electrodos** se presentó como un método para mejorar la calidad de la señal adquirida en (Baseler *et al.*, 1994; Klistorner y Graham, 2000, 2002) y fue estudiado en (Hood *et al.*, 2002b; Macfarlane, 2008); ahora es una manera de proceder habitual en la captura de señales de PEVmf.

El grupo de Klistorner añadió a la disposición BOS otros dos electrodos dispuestos horizontalmente a la altura del inión, a 4 cm de este (bipolar horizontal); para ello se ayudaron de una **cruc** que se coloca en la parte **occipital** de la cabeza y se **fija** con una **cinta** atada alrededor de la frente, **mejorando** el **contacto** de los electrodos, **reduciendo** el **ruido** de músculos y artefactos y **permitiendo** una **estandarización** en la colocación de los electrodos (Klistorner y Graham, 2002). Las distancias verticales

pueden variar en los estudios de Klistorner *et al.*, según se refiere (Macfarlane, 2008), desde los 2,5 cm hasta los 3 cm para el electrodo superior y desde los 4,5 cm hasta los 6 cm para el inferior

En los estudios de Baseler y Sutter (Baseler *et al.*, 1994; Baseler y Sutter, 1997) se emplearon tres electrodos en distintas configuraciones, bien sobre la línea media del cráneo, bien a un lado (a 3 cm). Otros investigadores, como Hood *et alii* emplean por lo general una configuración como la que se puede ver en la figura 4.2a (Hood *et al.*, 2002b), mientras que Klistorner, Graham *et alii* emplean una configuración como la que puede verse en la figura 4.2b (Klistorner y Graham, 2000).

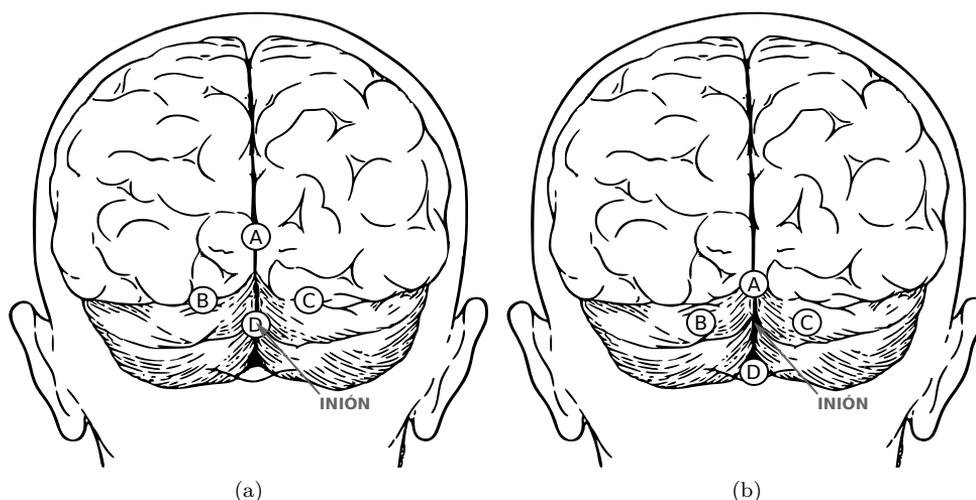


Figura 4.2: Colocación aproximada de los electrodos para captura de PEVmf (adaptada de (Klistorner y Graham, 2000; Hood y Greenstein, 2003; Creel, 2014)). Configuración de Hood (a) y configuración de Klistorner (b).

Estudios posteriores, como (Meigen y Krämer, 2007), indicaron que la **colocación** de electrodos sobre dos perpendiculares **equidistantes** del inión es el montaje más **efectivo**; montaje que, por otro lado, se realizó en (Pieh *et al.*, 2005).

En general puede decirse que los principales grupos de investigación emplean **tres electrodos activos y uno de referencia**, aunque se pueden encontrar estudios en los que se empleó un **mayor número** de electrodos (James, 2003; Macfarlane, 2008). El hecho de incluir más electrodos puede hacer que los resultados obtenidos no sean comparables con los obtenidos por otros estudios (Macfarlane, 2008).

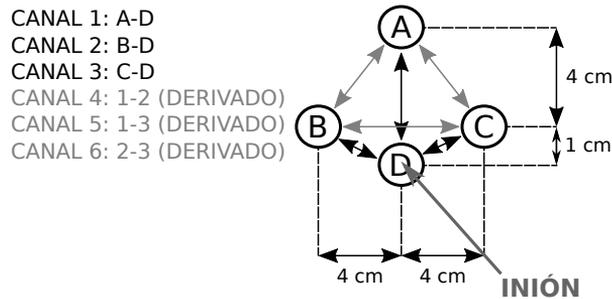
Se pueden encontrar diferentes configuraciones a las vistas anteriormente, como por ejemplo la de (Abdullah *et al.*, 2012), que se comenta separadamente a las ante-

rios por tratarse de un estudio en el que se empleó la técnica de PEVmf en régimen permanente multifrecuencia.

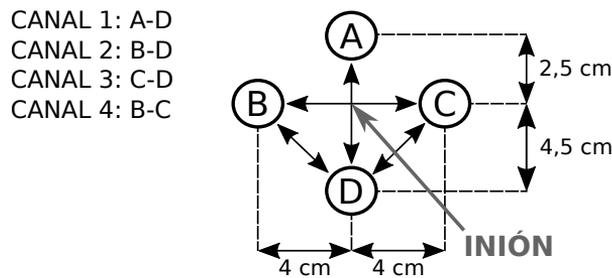
La inclusión de más electrodos permiten el **registro de más canales** (Hood *et al.*, 2002b). Un canal se define como la medida diferencial de la captura de dos electrodos (figuras 4.3a y 4.3b), cuanto mayor sea el número de electrodos mayores son las combinaciones que se pueden hacer y mayor el número de canales que se pueden obtener.

Si la diferencia se hace sobre canales se obtienen los canales **virtuales** (derivados), que pueden ser empleados para mejorar la relación señal a ruido y facilitar la localización de las fuentes de PEV (Baseler *et al.*, 1994).

En las figuras 4.3a y 4.3b pueden verse los canales obtenidos por Hood *et alii* y por Klistorner *et alii* respectivamente, así como las distancias de separación entre los electrodos y el inión (referencia).



(a)



(b)

Figura 4.3: Obtención de los canales para registro de PEVmf (adaptada de (Hood y Greenstein, 2003)). Configuración de Hood *et alii* (a) y configuración de Klistorner *et alii* (b).

4.1.3. Amplificadores y filtrado

Las señales capturadas por los electrodos tienen una **amplitud pequeña** y van **contaminadas** por **ruidos**, pero pueden ser magnificadas y limpiadas empleando dispositivos que amplifican la diferencia entre sus dos entradas (señal diferencial) y rechazan la señal común de ambas: los **amplificadores diferenciales**. Una de las señales procede del electrodo activo (el que responde a la estimulación) y la otra del electrodo de referencia (Brigell *et al.*, 1998).

La **calidad** de un amplificador se mide por la relación de señal diferencial que transmiten frente a la señal común que bloquean: **relación de rechazo al modo común** (*CMRR common mode rejection ratio*).

La *CMRR* puede **eliminar** la **mayoría** del **ruido de línea** y **fisiológico** presentes en la medida y es mejor cuando las impedancias de los electrodos activos y de referencia coinciden (Brigell *et al.*, 1998). Para las capturas de PEV (y por extensión de PEVmf) son aceptables amplificadores con *CMRR* de 100 000 : 1 (100 dB) (Brigell *et al.*, 1998), aunque en (Odom *et al.*, 2010) se recomienda que este valor sea mayor que 120 dB, con una amplificación típica de entre 20 000 y 50 000 veces.

Los amplificadores deben tener una impedancia de entrada de, al menos, 100 M Ω , poseer un buen aislamiento eléctrico para el paciente y cumplir las **normas de seguridad** clínica del país donde se realice la captura (Odom *et al.*, 2010). Un modelo de amplificador empleado en las capturas de PEVmf puede ser el preamplificador P511 de Grass Technologies, Natus Medical Inc.

En cuanto al **filtrado**, se puede hablar de técnicas para **eliminar artefactos fisiológicos** (músculos, parpadeos) basadas en detección de amplitud de la señal (por ejemplo eliminar señales con amplitud mayor de $\pm 50 \mu\text{V}$ a $\pm 100 \mu\text{V}$ (Odom *et al.*, 2010)) y **técnicas clásicas de filtrado**. Tras la aparición de un artefacto los amplificadores deben retornar rápidamente a la línea base.

Para PEV de patrones la energía está contenida mayormente en la franja de 3 Hz a 30 Hz (Brigell *et al.*, 1998) debiendo filtrarse de manera analógica las frecuencias fuera de las de interés; hay que tener en cuenta que esto **afectará** a la **latencia** de los picos obtenidos (especialmente al filtrar componentes por debajo de los 100 Hz (Odom *et al.*, 2010)).

Las **recomendaciones** de (Odom *et al.*, 2010) para los filtros analógicos establecen un filtro paso banda (FPBa *band pass filter*) con una frecuencia de corte inferior de $f_{ci} \leq 1 \text{ Hz}$ y una superior de $f_{cs} \geq 100 \text{ Hz}$. Las pendientes de las bandas de paso no deben exceder los 12 dB por octava para bajas frecuencias y los 24 dB por octava para

altas frecuencias. No se recomienda el uso de filtros *notch* para la frecuencia de línea. El seguimiento de estas recomendaciones permite el uso de datos normativos (Brigell *et al.*, 1998).

Tras el filtrado analógico se debe **digitalizar** la señal. Para PEV en (Odom *et al.*, 2010) se recomienda emplear conversores analógico a digital (ADC *analog to digital converter*) con una resolución de, al menos, 12 bits y una tasa o frecuencia de muestreo (*sample rate*) de 500 muestras/s por canal. La frecuencia de muestreo en algunos sistemas comerciales varía desde las 450 muestras/s (Accumap, (Klistorner y Graham, 2005)) hasta las 1 200 muestras/s (Veris), pasando por las 600 muestras/s (Visionsearch); en (Goldberg *et al.*, 2002), por ejemplo, es de 502 muestras/s . Muchos de los sistemas electrofisiológicos modernos ajustan la sensibilidad ($\mu\text{V/bit}$) automáticamente (Brigell *et al.*, 1998).

Posteriormente, se puede realizar un **filtrado digital** en el que seleccionando una frecuencia de corte $1/5$ por debajo de la frecuencia de muestreo previene el solapamiento temporal (Brigell *et al.*, 1998). Sin embargo, como se ha dicho anteriormente, los registros de PEVmf **no** están tan **normalizados** y ello lleva a que haya diversos experimentos con **diferentes configuraciones** en cuanto al filtrado analógico o digital.

Existen pocos trabajos que investiguen la influencia de las técnicas de preprocesado de las señales PEVmf. En algunos casos las señales se someten únicamente al filtrado paso banda fijado por los amplificadores. **Distintos anchos de banda** se han propuesto, como, por ejemplo, los mostrados en la tabla 4.3.

Estudio	Ancho de banda de los amplificadores
(Baseler y Sutter, 1997; Graham <i>et al.</i> , 2000)	
(Hood y Greenstein, 2003; Hood <i>et al.</i> , 2004b)	de 3 Hz a 100 Hz
(Zhang y Hood, 2004a; Bengtsson <i>et al.</i> , 2005)	
(Pieh <i>et al.</i> , 2005)	de 3 Hz a 70 Hz
(Martins <i>et al.</i> , 2005)	de 1 Hz a 30 Hz
(Parisi <i>et al.</i> , 2010)	de 1 Hz a 100 Hz
(Klistorner <i>et al.</i> , 2010; Lapiscina <i>et al.</i> , 2014c)	de 1 Hz a 20 Hz

Tabla 4.3: Distintos anchos de banda analógicos empleados en publicaciones de PEVmf.

En muchos trabajos (tabla 4.4) tras el filtrado analógico se aplica uno digital, normalmente utilizando la **transformada rápida de Fourier** (FFT *fast Fourier transform*).

Estudio	Ancho de banda de FFT
(James, 2003)	de 1 Hz a 45 Hz
(Pieh <i>et al.</i> , 2005)	de 0 Hz a 30 Hz
(Klistorner y Graham, 2005; Martins <i>et al.</i> , 2005)	de 1 Hz a 20 Hz
(Herbik <i>et al.</i> , 2013)	de 3 Hz a 30 Hz

Tabla 4.4: Distintos anchos de banda digitales empleados en publicaciones de PEVmf.

El grupo de Hood suele emplear un filtrado digital ideal con frecuencia de corte en 35 Hz basando esta elección en el estudio (Hood y Greenstein, 2003) donde se indicaba que ese filtro **no modifica** la **amplitud** o **latencia** de las señales, maximizando la *SNR* y minimizando la tasa de falsos positivos (Hood *et al.*, 2004b); sin embargo, en (Klistorner y Graham, 2001) se apuntaba que un filtrado analógico de 30 Hz **puede incrementar** la **latencia** de 2 ms a 3 ms.

En (Macfarlane, 2008) se puede encontrar un estudio exhaustivo del efecto del filtrado en las capturas de PEVmf. Se demostraba que el **filtrado** tras la adquisición **mejora** la **calidad** de la señal, obteniéndose la mayor ganancia cuando se aplicaba un filtrado de 3 Hz a 20 Hz (tras correlación cruzada) a las secuencias de PEVmf.

De todos los posibles filtros, la autora destacó dos tipos de filtros: **filtros Kaiser**, por tener una respuesta de fase lineal que minizaba la distorsión de la forma de onda, y **filtros Bessel** de primer orden, por la mínima distorsión que produjeron.

Otros tipos de análisis o filtrados se recogen en el apartado 4.3.3 de este mismo capítulo.

4.2. Estímulo

El elemento que produce una respuesta en el sistema visual es el estímulo; dentro de este subapartado se va a hablar de distintos aspectos relacionados con el estímulo, como su forma, métodos para fijar la atención del paciente y métodos para controlarlo.

4.2.1. Estímulo visual

Independientemente del tipo de estímulo (de lo que se hablará más adelante), para provocar respuestas en el córtex visual se suele emplear dianas similares a las de las figuras 4.4a y 4.4b.

El grupo de Hood *et alii* habitualmente usa en sus trabajos una diana de 60 sectores (figura 4.4a), otros autores, como Klistorner y Graham (Klistorner y Graham, 2001), usan habitualmente una diana con 58 sectores (figura 4.4b), aunque también tienen

trabajos en los que la usaron de 60 (Klistorner *et al.*, 1998; Klistorner y Graham, 2000), 56 (Balanchandran *et al.*, 2003) o 120 (Graham y Klistorner, 2010).

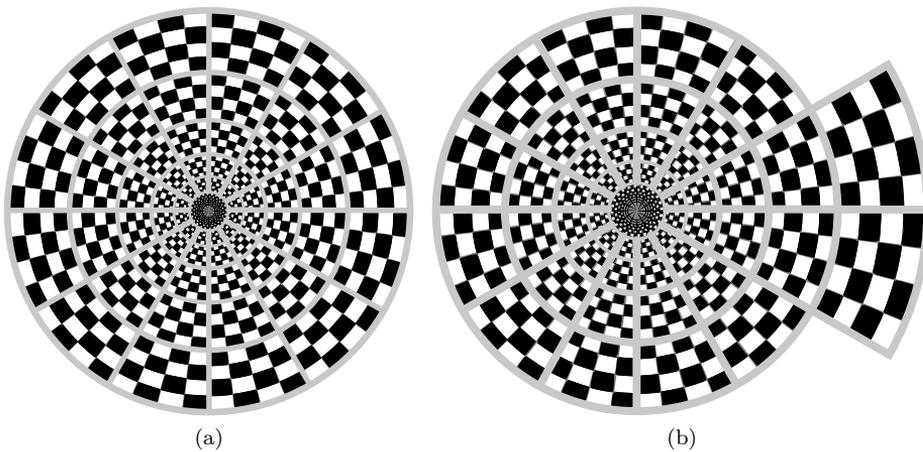


Figura 4.4: Patrón de estímulo para capturar PEVmf con 60 sectores (a) y 58 sectores para el ojo izquierdo (b).

Los sectores habitualmente están escalados (ecuación 4.1) para intentar mantener el área estimulada aproximadamente constante y así ecualizar la relación señal a ruido, pero a su vez el escalado afecta a la latencia de la respuesta (Baseler y Sutter, 1997). La **relación** entre la **distancia lineal** del **córtex** y los **grados** del **campo visual** se debe a estudios realizados por Horton y Hoyt en 1991 (Horton y Hoyt, 1991), esta es

$$M_{\text{lineal}} = \frac{17,3}{E + 0,75} \text{ [mm/}^\circ\text{]} \quad (4.1)$$

donde M_{lineal} es la distancia, en milímetros, de córtex por grado del ángulo visual y E es la excentricidad, en grados, de ángulo visual.

Cada sector (en ambos casos de las figuras 4.4a y 4.4b) está formado por un patrón de ajedrez (16 casillas, 8 negras y 8 blancas), aunque también puede contener color o una luminancia (Baseler y Sutter, 1997).

Baseler y Sutter (Baseler y Sutter, 1997) y el grupo de Klistorner (Balanchandran *et al.*, 2003) hicieron estudios del efecto de cambiar el número de casillas, este último grupo afirmaba que el escalado y el patrón de 16 casillas son casi los óptimos para maximizar la respuesta en todas las excentricidades.

En cuanto al tipo de estimulación, como en los PEV, los PEVmf pueden ser obtenidos por diferentes estimulaciones: **destellos** (*flash*), **aparición** de un **patrón** (*pattern*)

on-off o *pattern onset*), **inversión** de un **patrón** (*pattern reversal*) o **impulso** de **patrón** (*pattern-pulse*); de todos ellos el más ampliamente utilizado es el de inversión de patrón (Hood y Greenstein, 2003).

En lo que se refiere a la estimulación por aparición de patrón (se puede ver un ejemplo en (Hoffmann y Seufert, 2005)), en (Hoffmann *et al.*, 2003) se afirmaba que mejoraba la amplitud de la estimulación del campo visual central con respecto a la inversión de patrón. Resultados semejantes a (Klistorner y Graham, 2005) se obtuvieron si se empleaba la estimulación por impulso de patrón (que si bien puede parecer similar tiene ligeras diferencias (James, 2003)).

Por otro lado, el cambio del patrón puede hacerse instantáneamente o de forma gradual, tal como se presenta en (Klistorner y Graham, 2011). Se trata de una estimulación **tipo presentación** de **patrón**, pero con una **desaparición gradual** del estímulo⁵. De esta manera, defienden los autores, el perfil de estímulo en diente de sierra (STPS *saw tooth stimulus profile*) mejora la respuesta del PEV, es más independiente de la pantalla y puede reducir el tiempo de las pruebas hasta los 5 min frente a una prueba típica de 14,5 min (Hood *et al.*, 2000; Klistorner y Graham, 2011).

En cuanto a la técnica de ssmfVEP, si se habla del **método multifrecuencia** empleado por (Abdullah *et al.*, 2012), se emplea una **forma** de **estímulo** completamente **distinto** a los aquí descritos; si el método es el empleado en (Horn *et al.*, 2016), la diana puede ser alguna de las anteriores.

4.2.2. Métodos para fijar/controlar la mirada/atención

Los PEVmf son muy **sensibles** a variaciones en la **fijación de la mirada** del sujeto⁶ (Menz *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2005), pudiéndose producir grandes **decrecimientos de amplitud** en los PEV (Martins *et al.*, 2005). La fijación se convierte, de esta manera, en un aspecto importante del sistema de PEVmf: una mala fijación provoca decrecimientos en la amplitud de los PEVmf que pueden ser interpretados como provocados por un daño neuronal (Menz *et al.*, 2004).

En (Menz *et al.*, 2004) se evaluó el efecto de la fijación del sujeto pidiéndole mirar cada uno de los extremos de una cruz de fijación (figura 4.5a) cada 2 s siguiendo un movimiento en sentido horario.

La cruz es el sistema que emplea VERIS™ para fijar inicialmente la mirada del sujeto: se le pide que centre su vista en ella mientras **se observa la estabilidad** de la

⁵En vez de hacer que el patrón desaparezca (paso a negro) de manera instantánea, en este caso el patrón se va desvaneciendo a negro de manera controlada, esto es, se hace desaparecer en un tiempo conocido y controlado.

⁶Mirada del sujeto centrada en el punto central de la diana.

mirada a través de una **cámara** (VERISTM *eye* o *fundus camera*) en donde la pupila debe aparecer centrada y se le va **corrigiendo** en caso de que esto no sea así (Portnoy y Sutter, 2005), si la fijación en un sector no es buena se puede rechazar el mismo y repetirse más tarde (Graham *et al.*, 2000).

Por otro lado, en (Martins *et al.*, 2005) la forma de evaluar el efecto de la **atención** se hacía por tres tareas:

- mirar pasivamente un punto negro;
- mirar al mismo punto donde se representan números aleatorios cada 2 s (figura 4.5b) y el sujeto debe pulsar un botón cada vez que aparece un número concreto, y
- en las mismas condiciones de la tarea anterior realizar la suma de los números que aparecen.

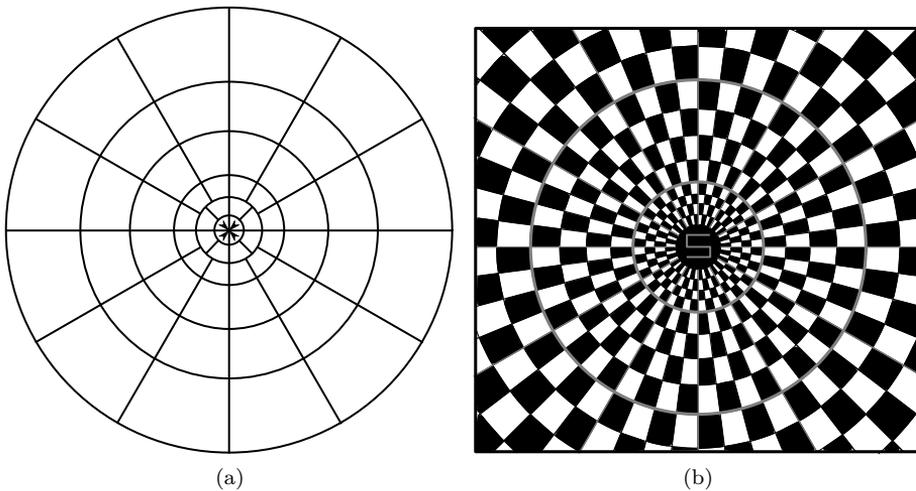


Figura 4.5: Detalle de las marcas de fijación del estudio de (Menz *et al.*, 2004) (a) y de (Martins *et al.*, 2005) (b). Figuras adaptadas de las misma referencias.

Se confirmó una **reducción** del ritmo de las **ondas alfa** y un **aumento** de la **amplitud** de los **PEVmf** (principalmente para la región central) a medida que se incrementaba la dificultad de la tarea de atención; sin embargo, no apreciaron una modificación significativa de la latencia. Este último método es el empleado por Accumap para mantener la atención del sujeto en la captura de PEVmf.

4.2.3. Control del estímulo

Finalmente hay que hablar de la manera en que los estímulos se presentan o invierten (en función del tipo de estímulo). Para el caso de una estimulación por inversión de patrón (la más habitual y la que se emplea en el entorno de este trabajo) cada sector está formado por 16 casillas de ajedrez y puede tener dos estados en función de si se invierte su patrón o no, tal como se puede apreciar en la figura 4.6. Como se dijo anteriormente existen al menos dos patentes con técnicas que controlan el cambio (Baseler *et al.*, 1994; Malov, 2004): las **secuencias-m** (*m-sequences*) y las técnicas de **espectro ensanchado** (*spread spectrum*).

Ambas técnicas se incluyen en este capítulo con la intención de hacer una revisión más completa de la captura de PEVmf, pero para el desarrollo de **este trabajo** se emplea un sistema que hace **uso únicamente** de las **secuencias-m**.

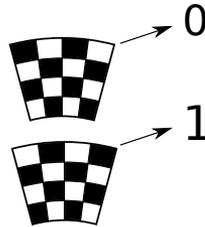


Figura 4.6: Equivalencia del estado del estímulo con un valor binario (adaptada de (Baseler y Sutter, 1997)).

En secuencias-m cada uno de estos sectores van invirtiéndose con una probabilidad del 50 % cada $13,3 \text{ ms}^7$ (llamado periodo base o *base period [bp]*) (Sutter, 2001)) siguiendo una o varias secuencias pseudo-aleatoria binaria (secuencia-m), en la figura 4.7 puede verse un ejemplo. Recientemente se publicó un estudio de una variante de la técnica ssmfVEP en el que se **empleó** este tipo de **secuencias** con **distintas frecuencias de inversión** (Horn *et al.*, 2016).

⁷Este valor depende de la tasa de fotogramas (*frame rate*) o frecuencia con que se decida actualizar el estado, que en (Sutter, 2000a) es 75 Hz.

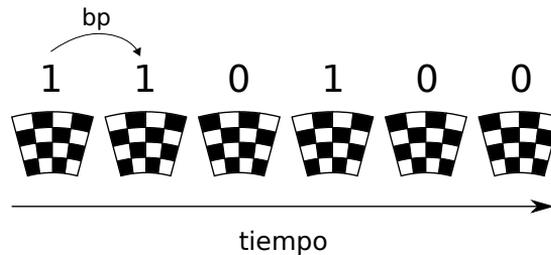


Figura 4.7: Ejemplo de cómo varía el estímulo en función de la secuencia- m (adaptada de (Baseler y Sutter, 1997)).

En el caso de la técnica desarrollada por Sutter, cada uno de los estímulos sigue la **misma secuencia desplazada** en el tiempo o, desde otro punto de vista, cada estímulo comienza la secuencia en distintas posiciones (Baseler y Sutter, 1997). En caso de la técnica de espectro ensanchado (Malov, 2004) además de usar otro tipo de secuencias, **cada** uno de los **sectores** es controlado por una **secuencia distinta** a las de los demás.

Como se dijo en la introducción de este capítulo, además de las técnicas de estimulación multifocal basadas en secuencias pseudoaleatorias existe una técnica relativamente moderna (ssmfVEP multifrecuencia) que provoca la respuesta **excitando** con **rejillas** como se puede ver en (Abdullah *et al.*, 2012).

4.2.3.1. Secuencias- m

El uso de secuencias- m para la obtención de respuestas multifocales **comenzó** a utilizarse en **ERG** por Sutter (Sutter, 1989; Müller y Meigen, 2016) y desarrollada posteriormente para obtener respuestas locales de PEV por Baseler, Sutter *et alii* (Baseler *et al.*, 1994), aunque ya fueron introducidas con anterioridad en esos campos con diferente finalidad (Müller y Meigen, 2016). Este método es el que se emplea en el sistema desarrollado por EDI (Electro-Diagnostic Imaging, Inc.) y está sujeto a patentes (Sutter, 1989), por lo que otros fabricantes (Roland u ObjectiVision) emplean otras técnicas (Hood *et al.*, 2003) (por ejemplo, secuencias de espectro ensanchado).

Las secuencias- m son **secuencias binarias** pseudoaleatorias generadas a partir de polinomios (**polinomios primitivos** (Zierler, 1959)) de un cierto orden m que tienen una longitud de $2^m - 1$ bits. Estas secuencias se pueden **distribuir** en **columnas** de longitud 2^n , cada una de las cuales contendrá una **versión desplazada** de la primera, permitiendo estimular 2^n segmentos distintos (Macfarlane, 2008; Jiménez, 2012).

Ejemplos de construcción y **propiedades** pueden encontrarse en (Macfarlane, 2008; Jiménez, 2012; Müller y Meigen, 2016); en (Zierler, 1959) puede encontrarse una

explicación matemática más detallada de este tipo de secuencias; en (Sutter, 1991) se introduce la **metodología** que permite el cálculo rápido de la **correlación cruzada**, y en (Ireland *et al.*, 2002) se aborda la **selección** apropiada de estas secuencias.

Las secuencias- m se emplearon **originalmente** para el análisis de sistemas no lineales (análisis de sistemas por ruido blanco), sin embargo la característica que más destaca (Sutter, 2001) es su papel en **análisis de sistemas no lineales de múltiples entradas** (lo que define muy bien el problema de PEVmf).

Aunque las secuencias- m son secuencias binarias, cuando se emplean para estímulos visuales deben ser vistas como una lista de 1 y -1 (o contrastes positivos y negativos alrededor de una media); un 0 binario es un 1 en contraste y un 1 binario es un -1 en contraste (Reid *et al.*, 1997; Müller y Meigen, 2016).

Dos **propiedades** son destacables (Baseler *et al.*, 1994) entre todas: la de **ortogonalidad** y la **multiplicativa**.

El hecho de que sean ortogonales significa que la **correlación** de una secuencia- m ($x[i]$) con cualquiera de sus versiones desplazadas ($x[i-k]$) da como resultado una **delta de Kronecker**

$$\sum_{i=1}^n x[i-k] x[i-j] = \delta_{j,k} = \begin{cases} 1 & j = k \\ 0 & j \neq k \end{cases} \quad (4.2)$$

esto permite calcular la respuesta al impulso de un sistema a partir de la correlación entre la respuesta del sistema a la secuencia- m y la propia secuencia- m .

Por ejemplo, si un sistema con respuesta al impulso $h[j]$ tiene como respuesta a una secuencia- m $y[i] = \sum_{j=1}^M x[i-j] h[j]$, se puede obtener la respuesta al impulso mediante la propiedad anterior

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y[i] x[i-k] = \sum_{j=1}^M h[j] \underbrace{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x[i-j] x[i-k]}_{\delta_{j,k}} = h[j] \quad (4.3)$$

En el caso de un sistema no lineal, a la respuesta se le llama **núcleo** (*kernel*) binario de primer orden.

En cuanto a la propiedad multiplicativa, el **producto** de una **secuencia- m** con una o más **versiones desplazadas** de sí misma es otro **desplazamiento distinto**

$$x[i] x[i-j] \dots x[i-k] = x[i-l] \quad \text{para } j \neq \dots \neq k \neq 0 \quad (4.4)$$

Esta propiedad es de utilidad cuando se quieren **calcular núcleos de orden superior**. La respuesta del sistema se podrá descomponer en múltiples formas de onda (porciones de núcleo o *kernel slices*).

4.2.3.2. Espectro ensanchado

En sistemas como el de ObjectiVision se emplean técnicas de espectro ensanchado para controlar los estímulos (Goldberg *et al.*, 2002). Esta técnica se encuentra descrita con mayor profundidad en (Malov, 2004).

El uso de una misma **secuencia-m** desplazada en el tiempo obliga a que esta tenga que ser **larga**, debido a la **lenta respuesta** de los PEV y para evitar el **solapamiento** de la señal entre segmentos (Malov, 2004; Müller y Meigen, 2016). Además **no permite observar** las **capturas durante** el **registro**, como consecuencia, si una señal está mal, solo se observará al final de la prueba (Goldberg *et al.*, 2002). Si, por ejemplo, un paciente tiene **limitada** la posibilidad de **cooperar** las secuencias largas **no ayudarán** a ello.

La técnica de espectro ensanchado emplea una **familia** de secuencias binarias en vez de **una única** secuencia-m desplazada; secuencias de la familia **Gold** y **Kasami** preferiblemente, aunque también podrían ser secuencias Bent o similares. Esto permite analizar más segmentos del campo visual en menos tiempo que el método de Sutter (Malov, 2004).

Por ejemplo, se pueden estimular 1 025 segmentos en aproximadamente 12 s (13,6 s) a 75 Hz (Malov, 2004) frente a los tiempos del sistema VERIS™, que se calculan con la ecuación

$$T = \frac{2^{N-1} \times [\text{Frames}/M\text{-step}]}{\text{frame rate}} \quad (4.5)$$

con N representando el número de pasos de la secuencia ($M\text{-step}$) y frame rate la tasa de refresco de la pantalla. Para valores típicos, este tiempo puede ser de 7 min y 17 s, pero se recomiendan tiempos entre 8 min y 16 min (Portnoy y Sutter, 2005).

En (Klistorner y Graham, 2001) se emplearon secuencias cortas de 4 096 elementos registrando todos los sectores en un tiempo de 55 s; posteriormente **repitieron** el **proceso** con **distintas** secuencias para **eliminar contaminaciones** cruzadas y promediaron las capturas.

4.3. Respuesta

En este subapartado se pretende explicar cómo **a partir** de la **señal capturada** con los electrodos es posible **extraer** los **PEVmf**⁸. Se comentará en más detalle la técnica cuando la estimulación está controlada por secuencias-m, aunque también se mostrará el proceso para secuencias de espectro ensanchado. Un esquema general de la extracción de las señales de PEVmf (para secuencias pseudoaleatorias) puede verse en la figura 4.8.

Seguidamente se tratarán aspectos relacionados con la **calidad** de la respuesta capturada, como los criterios que existen actualmente para considerar aceptable una señal de PEVmf.

Finalmente se comentarán las **técnicas** de **análisis** de señales de **PEVmf** tanto aquellas enfocadas a la emisión de un posible diagnóstico como las empleadas para mejorar la calidad de la respuesta.

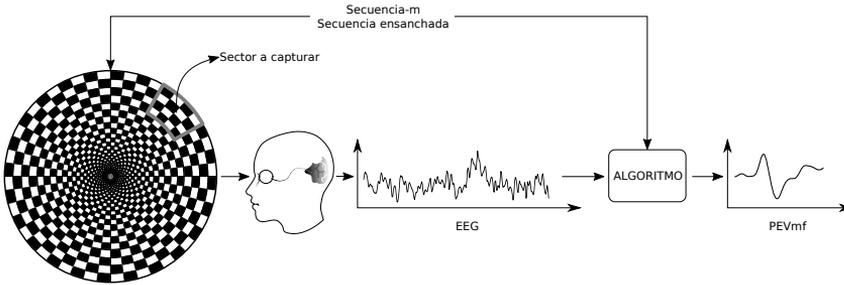


Figura 4.8: Esquema de obtención de una señal de PEVmf.

4.3.1. Obtención de las respuestas según las secuencias empleadas

4.3.1.1. Secuencia-m

Las contribuciones focales a la respuesta capturada son debidas a los núcleos (o *kernels*); elementos similares a los que se obtienen en el análisis por ruido blanco (Sutter, 2000a). Es decir una respuesta focal se divide en la sucesión de distintos núcleos y porciones de núcleo de distinto orden.

Los núcleos de **primer orden** ($h1_j$) se obtienen a partir de la **correlación cruzada** del **EEG** (y) con la **secuencia** de activación de un estímulo (x)

$$h1_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y[i+j] x[i] \quad (4.6)$$

⁸La técnica ssmfVEP utiliza un método distinto para recuperar las señales de los potenciales evocados.

donde j representa la muestra temporal, i es el tiempo de duración de los bp y n es la longitud de la secuencia- m (en número de bp). Desde el punto de vista óptico se puede traducir como la suma ponderada de respuestas en las que el estímulo está luciendo (R_b) menos la suma ponderada en las que el estímulo está apagado⁹ (R_n) (Baseler *et al.*, 1994).

$$h1_j = \frac{1}{2} (R_n - R_b) \quad (4.7)$$

En la figura 4.9 puede verse la explicación gráfica de cómo se pueden **extraer** los **núcleos de primer orden**.

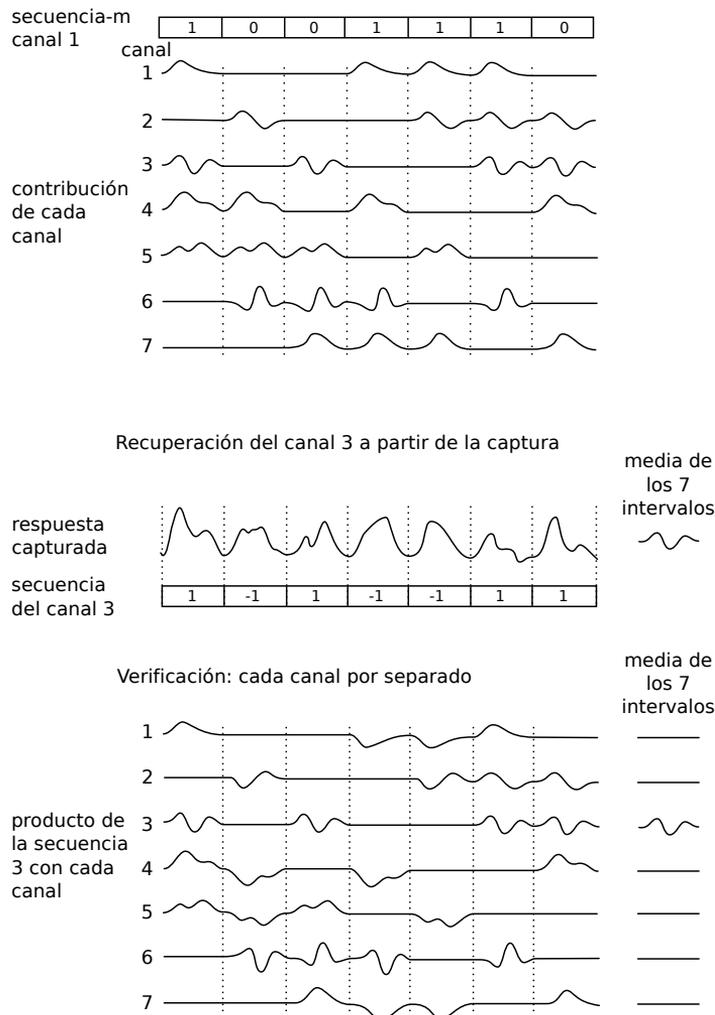


Figura 4.9: Ejemplo de obtención de los núcleos de primer orden (adaptada de (Sutter, 1989)).

⁹Esta forma de proceder es la que se utiliza en la aplicación inicial, la ERGmf.

El ejemplo contiene 7 canales (fuentes de estímulo) y la secuencia- m de estimulación del canal 1 (para obtener las del resto de canales basta desplazarla cíclicamente). En el centro de la figura está la respuesta que se obtendría en los electrodos y encima de ella la aportación de cada canal a la misma. El propósito de la figura es obtener la respuesta al estímulo 3 mediante la correlación cruzada de la respuesta total con la secuencia del canal 3 (media de la captura ponderada con la secuencia), el resultado puede verse a la derecha. En la parte inferior puede verse la misma operación canal a canal.

Los **núcleos de segundo orden** ($h2_{j,k}$) corresponden a la **respuesta a 2 estímulos consecutivos**¹⁰ menos la contribución del núcleo de primer orden

$$h2_{j,k} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y[j+i] x[i] x[i+k] \quad (4.8)$$

donde se ha conservado la notación anterior y k representa el retardo (tiempo transcurrido entre estímulos en múltiplos de bp). Visualmente esta expresión se puede traducir como la suma ponderada de dos transiciones (encendido/apagado (R_{bn}) o apagado/encendido (R_{nb})) menos la suma ponderada de no transiciones (R_{bb} y R_{nn}).

$$h2_{j,k} = \frac{1}{4} (R_{bb} + R_{nn} - R_{bn} - R_{nb}) \quad (4.9)$$

Toda la **potencia** de la respuesta está en el **primer núcleo** y las **2 o 3 primeras porciones del segundo núcleo** (Baseler *et al.*, 1994). Sin embargo, para los PEVmf y el tipo de estímulo que se explicó anteriormente, las **respuestas de primer orden no son de interés**, ya que la respuesta a un estímulo debe ser la misma para los dos estados del mismo (Hood y Greenstein, 2003) (la luminancia media de ambos estados es la misma (Macfarlane, 2008)).

Las respuestas de segundo orden se deben principalmente a mecanismos adaptativos dentro de la retina, están originadas predominantemente en las capas internas de la misma (Sutter, 2000b; Müller y Meigen, 2016) y tienen una polaridad invertida con respecto a los PEV, debido a la forma en que son calculadas (Zhang y Hood, 2004b).

La respuesta de primer orden puede verse en la figura 4.10a y aunque se represente plana será ruido (Hood y Greenstein, 2003). En la figura 4.10b puede verse la respuesta de segundo orden.

Es muy importante, por lo visto hasta ahora, que la **secuencia- m** sea **cuidadosamente seleccionada** para evitar que se solapen temporalmente núcleos de distintos

¹⁰Si son consecutivos se trata de la primera porción del núcleo de segundo orden. Por la propiedad multiplicativa de las secuencias- m , esta acción dará lugar a una secuencia- m con desplazamiento distinto y la respuesta será provocada en otro instante de tiempo.

órdenes provenientes de distintos estímulos (Sutter, 2000a, 2001; Ireland *et al.*, 2002; Müller y Meigen, 2016).

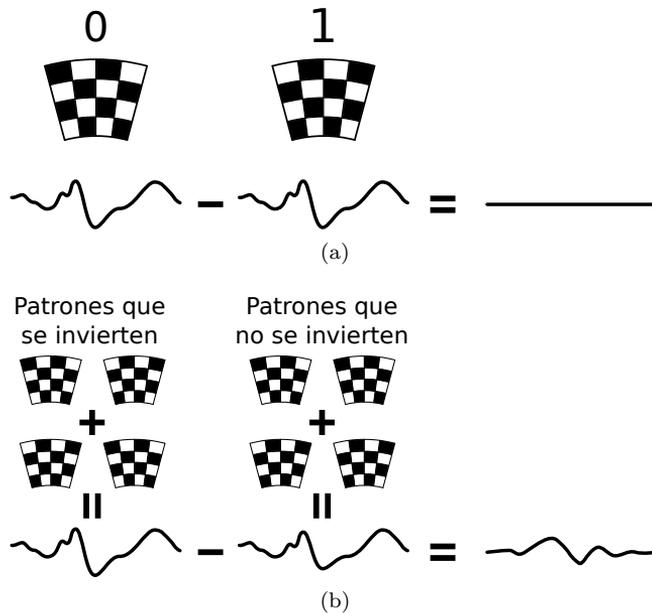


Figura 4.10: Respuesta de primer orden (a) y de segundo orden (b) (adaptadas de (Hood y Greenstein, 2003)).

El resultado de un ensayo para obtener los PEVmf de 60 puntos locales del campo visual se encuentran en la figura 4.11, donde pueden verse las 60 respuestas multifocales de un sujeto sano para sus dos ojos (azules para el derecho y rojas para el izquierdo).

4.3.1.2. Espectro ensanchado

De manera muy similar se pueden extraer las respuestas multifocales en otros sistemas que no emplean las secuencias-m, el proceso se describe en (Malov, 2004) y se resume a continuación.

Hay K segmentos, cada segmento está modulado por una **única secuencia ensanchada** (*spreading sequence*) de longitud N a partir de códigos binarios y cada secuencia está formada por símbolos $c_n^{(k)}$ que toman los valores 1 o -1 .

En un primer método de modulación el valor 1 hace que el patrón del segmento se invierta y el -1 lo mantiene sin cambiar; los símbolos positivos son los que generan respuesta. En un segundo método de modulación ambos símbolos invierten el patrón, pero con -1 la inversión sucede en la mitad de la duración del símbolo.

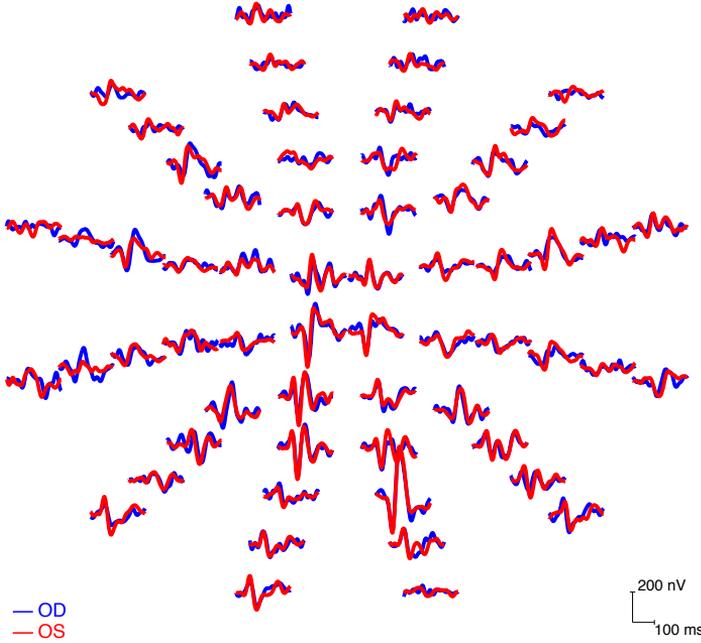


Figura 4.11: Ejemplo de captura de señales de PEVmf para un sujeto sano. OD: *oculum dexter* (ojo derecho), OS: *oculum sinister* (ojo izquierdo).

La **captura temporal** de un segmento k ante una inversión del patrón es $r_t^{(k)}$, la respuesta del segmento $b_t^{(k)} = r_t^{(k)} \cdot c_n^{(k)}$ donde n es el número del segmento de la secuencia y t es el tiempo.

Cuando se capturan todas a la vez, la respuesta obtenida para cada símbolo n se puede expresar como una suma de las respuestas de cada segmento k para su símbolo n más un ruido (w_n)

$$B_{n,t} = \sum_{k=1}^K r_t^{(k)} \cdot c_n^{(k)} + w_n \quad (4.10)$$

A partir de la lectura de los electrodos ($B_{n,t}$) la **respuesta** a la estimulación de un **sector** ($y_t^{(k)}$) es calculada mediante la **correlación cruzada** de la **lectura** con la **secuencia** que controlaba ese sector ($c_n^{(k)}$)

$$y_t^{(k)} = \sum_{n=0}^{N-1} B_{t,n} \cdot c_n^{(k)} \quad (4.11)$$

con n representando cada símbolo de la secuencia.

Aplicando las expresiones para calcular la respuesta del sector l

$$y_t^{(l)} = \sum_{n=0}^{N-1} B_{t,n} c_n^{(l)} = r_t^{(l)} \sum_{n=0}^{N-1} \left(c_n^{(l)} \right)^2 + \sum_{k=1}^K \sum_{n=0}^{N-1} r_t^{(l)} c_n^{(l)} c_n^{(k)} + \sum_{n=0}^{N-1} w_n c_n^{(l)} \quad (l \neq k) \quad (4.12)$$

y por las propiedades de correlación de las secuencias que emplea esta técnica, la señal recuperada será

$$y_t^{(l)} \approx N r_t^{(l)} + \sum_{n=0}^{N-1} w_n c_n^{(l)} \quad (4.13)$$

4.3.2. Calidad de la respuesta

Diferentes enfoques han sido utilizados en electrofisiología multifocal para determinar la calidad de una señal:

- Uno es seleccionar el mayor valor de **amplitud de máximo a mínimo** (*PtT peak to trough*) que esté disponible en las capturas (Klistorner y Graham, 2000; Lapiscina *et al.*, 2014c) o que sea mayor que un cierto límite; muy útil en ERGmf (Macfarlane, 2008), pero que en señales PEVmf contaminadas con ondas alfa o con excesivo ruido en alta frecuencia presenta problemas (Zhang *et al.*, 2002).
- El **valor eficaz** (*RMS root mean square*) mejora el criterio *PtT* ya que no depende de una característica concreta de la respuesta, sin embargo, sigue siendo distorsionado por las ondas alfa o el ruido de alta frecuencia.
- La **SNR** mejora los criterios anteriores ya que es más robusta que el *RMS* o la *PtT* a cambios de sujeto, laboratorio o temporales. Se pueden encontrar diferentes criterios para calcular la *SNR*, por ejemplo, Klistorner y Graham **combinaban** los **dos conceptos** anteriores, dividiendo el valor *PtT* entre el *RMS* del ruido para obtener una aproximación de la *SNR* (Klistorner y Graham, 2005). En (Zhang *et al.*, 2002) se estudiaron tres criterios distintos, destacando la *SNR* calculada a partir de la media de ruido de la ventana de ruido (*mnSNR mean noise window SNR*), ya que posee una **menor tasa de falsos positivos**. La *mnSNR* es la medida de calidad más **ampliamente** utilizada (Macfarlane, 2008).

$$mnSNR = \frac{RMS_{\text{señal}}}{\frac{\sum_{s=1}^{N_s} RMS_{\text{ruido}}}{N_s}} - 1 \quad (4.14)$$

donde N_s es el número de sectores y *RMS* es el valor eficaz de la secuencia. Este valor eficaz se puede evaluar en la ventana de señal o de ruido, siendo para la

ventana de señal

$$RMS_{\text{señal}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=45 \text{ ms}}^{150 \text{ ms}} (x(t) - \mu_{\text{vs}})^2}{N_{\text{vs}}}} \quad (4.15)$$

donde $x(t)$ es la señal de PEVmf, μ_{vs} la media de $x(t)$ en el intervalo de la ventana de señal y N_{vs} el número de muestras de esa ventana de señal. Para la ventana de ruido

$$RMS_{\text{ruido}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=325 \text{ ms}}^{430 \text{ ms}} (x(t) - \mu_{\text{vr}})^2}{N_{\text{vr}}}} \quad (4.16)$$

siendo μ_{vr} la media de $x(t)$ en el intervalo de la ventana de ruido y N_{vr} el número de muestras de esa ventana de ruido.

- En (del Castillo *et al.*, 2015c) se introducía un criterio diferente para evaluar la calidad de una respuesta, basándose en el **porcentaje de energía total contenido** en la **ventana de señal**. Aunque se hablará con más detalle en el capítulo 8, se define como

$$PoE = \frac{\sum_{t=45 \text{ ms}}^{150 \text{ ms}} |x(t)|^2}{\sum_{t=0 \text{ ms}}^{500 \text{ ms}} |x(t)|^2} \cdot 100 \quad (4.17)$$

Otros criterios pueden ser consultados en (Macfarlane, 2008) donde se introduce el uso de secuencias-m que no producen estímulo o **secuencias muertas** (Dead-M *Dead M-sequences*) para **estimar** el **ruido** y su **distribución**.

Con estos criterios, concretamente el de *SNR*, se puede **estimar** cuál de los **canales** es el que ha **capturado** la **mejor señal** de PEVmf; en este caso se habla del **mejor canal**: el canal que tiene mejor *SNR* entre todos los canales (los reales y los derivados).

4.3.3. Análisis

En este apartado se van a tratar las técnicas de análisis de señales registradas de PEVmf. Se pueden diferenciar **distintas finalidades de análisis**, por ejemplo, para **clasificar** sujetos con respuestas normales o anormales, para obtener un **modelo** del **sistema visual** o bien para **mejorar la calidad** de las señales capturadas.

Existe un estudio de (Fortune *et al.*, 2004) cuyo propósito primario fue **describir** una **base de datos** que sirviera de modelo para los PEVmf. Se realizaron capturas con tres canales (y tres derivados) empleando la colocación de electrodos típica del grupo de Hood *et alii* (descrita en apartados anteriores), exportando las primeras porciones de los núcleos de segundo orden y filtrándolas después con un FPB ideal a 35 Hz.

Se guardaron las mejores señales de cada sector para ambos ojos y los dos a la vez, y mediante una técnica llamada **bootstrapping** se obtuvo la media de la *SNR* y su desviación típica para cada ojo y para la razón entre ambos.

Se comprobó que la distribución de los datos para individuos de control era normal y se convirtieron esos datos a la variable estandarizada z (*z-score*). Una vez que los rangos de normalidad se definían, los PEVmf de cada individuo **podían ser clasificados** como normales o anormales basados en criterios de grupos (*cluster*).

Otra forma de abordar el problema de clasificar señales de PEVmf se encuentra en los estudios de (Graham *et al.*, 2000; Hood *et al.*, 2000) donde se comparaban respuestas de **ambos ojos** en un sujeto.

En (Graham *et al.*, 2000) se medía el *PtT* para cada ojo en el intervalo (50 a 165) ms y calculaba el **coeficiente de asimetría de la respuesta** (*RAC response asymmetry coefficient*) definido como

$$RAC = \frac{A_1 - A_2}{A_1 + A_2} \quad (4.18)$$

donde A_1 es la máxima amplitud del *PtT* de un segmento del ojo izquierdo y A_2 *ídem* del ojo derecho.

Este coeficiente se emplearía para la posterior **comparación** entre sujetos de **control** y **pacientes** ya que los primeros mostraron tener una pequeña asimetría. Estas señales fueron filtradas únicamente por un FPBa de 3 Hz a 100 Hz.

Aunque los PEVmf entre sujetos tiene una **gran variabilidad**, en sujetos sanos no debe existir entre sus dos ojos. Tanto en (Graham *et al.*, 2000) como en (Hood *et al.*, 2000) se comprobó esa afirmación y se descubrieron pequeñas variaciones entre ojos, pero que no afectaban a la capacidad de detectar daños en el nervio óptico. Se midieron pequeñas diferencias en las latencias en torno a los 5 ms para sujetos sanos, pero que en pacientes eran más significativas.

En (Hood *et al.*, 2000) la medida se realizó por *RMS*

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{t=45 \text{ ms}}^{120 \text{ ms}} (x(t) - \mu)^2}{N}} \quad (4.19)$$

donde $x(t)$ es la señal de PEVmf, μ la media de $x(t)$ en el intervalo de (45 a 120) ms y N el número de muestras de ese intervalo temporal. La razón entre ojos se define como

$$\frac{RMS_{OD}}{RMS_{OS}} \quad (4.20)$$

OD hace referencia al ojo derecho (*oculum dexter*) y OS al izquierdo (*oculum sinister*).

Entre las técnicas para obtener un **modelo** del **córtex visual** se puede encontrar el estudio de (Slotnick *et al.*, 1999) donde se creó un **mapa espacio-temporal** detallado del córtex visual primario, para ello comparaban la distribución real de tensiones capturadas por los electrodos en el cuero cabelludo con un modelo en el que la cabeza se considera una esfera perfecta y las fuentes de tensión eran dipolos. Mediante técnicas iterativas minimizaban el error cuadrático entre el modelo y la captura real para ajustar el modelo.

Si se quiere **mejorar** la **calidad** de los **registros** obtenidos se pueden realizar técnicas como las que a continuación se discuten.

En (Zhang y Hood, 2004b) se buscaron técnicas que permitieran **aislar componentes** del córtex visual primario con una alta *SNR*, para ello emplearon el análisis de componentes principales (PCA *principal component analysis*) ya que no se necesita ningún tipo de modelo previo, solo las capturas de los canales.

PCA es una transformación lineal ortogonal que transforma una serie de variables según un criterio, en este caso la variación (varianza) (Jolliffe, 2002) y que es implementado mediante la descomposición en valores singulares (SVD *singular value decomposition*)¹¹.

Con un **pequeño número** de **componentes principales** (2 o 3) era posible reconstruir una señal de PEV y el mismo número permitía **reconstruir** una señal de **PEVmf**. En cualquier caso, (Zhang y Hood, 2004b) consideraron que la **primera** componente del PEVmf era **suficiente** para estudiar el procesamiento visual de V1.

El mismo grupo de investigación además de utilizar la técnica de PCA incorporó los núcleos de 4º orden¹² y la 2ª porción del 2º núcleo (Zhang y Hood, 2004a).

Se consiguió **aumentar** la *SNR* empleando **PCA**, ya que, empleando pocas componentes principales, la **energía** del **ruido** se **reduce** en mayor grado que la de la señal; a medida que aumentaban las componentes se reducía la *SNR*¹³. Eligiendo el número de componentes adecuado se conseguía además reducir la tasa de falsos negativos, esto es, ruido que es clasificado como señal.

En cuanto a seleccionar núcleos de orden superior, se hizo porque, si no hay contaminación de otros núcleos, **cada** núcleo o **porción** es independiente de los demás y **contiene información no redundante** que puede **mejorar** la *SNR* de la señal de PEVmf si se combinan ponderadamente las componentes principales de las porciones 1 y 2 del núcleo 2 y del núcleo 4.

¹¹Esta descomposición se trata brevemente en el capítulo 5.

¹²En el apartado 4.3.1.1 se comentó el aspecto de los núcleos o *kernels*.

¹³La componentes «menos» principales contienen más ruido que señal.

En (del Castillo *et al.*, 2015b) se desarrolló una técnica que implementaba un **filtro** cuya **atenuación no es constante** en la banda de (0 a 50) Hz (como cabría esperar de un filtro ideal) sino que presentaba distintas atenuaciones en frecuencia calculadas por reiteración. Tras filtrar los PEVmf con este nuevo filtro se obtuvieron secuencias con una mejor *SNR* que en el caso del filtrado empleado por el grupo de Hood *et alii*; además se consiguió reducir la variabilidad entre pruebas consecutivas.

En (del Castillo *et al.*, 2014) se filtraban las señales de PEVmf capturadas de un grupo de sujetos sanos mediante un **filtro de Wiener** en el que la entrada de referencia de ruido es una extensión periódica de la ventana de ruido¹⁴ de la propia señal, la señal resultante es filtrada con un FPBa de (1 a 35) Hz.

Finalmente, en (del Castillo *et al.*, 2015a), se presentó un cancelador adaptativo de ruido (*ANC adaptive noise canceller*) muy similar al filtro de Wiener anterior. El ANC constaba de dos entradas: una para la señal de PEVmf capturada (entrada primaria) contaminada por ruido y la otra únicamente para ruido (entrada de referencia). El **ruido se estimaba** a partir de la **descomposición** de una señal real mediante la transformada *wavelet* discreta. Se empleó un cancelador de ruido (Wiener-Hopf) para separar el ruido de la señal, que posteriormente era filtrada con un FPBa de (1 a 35) Hz.

Con una finalidad distinta se pueden emplear las transformadas *wavelet*. En (Thie *et al.*, 2012) realizaron la **medición** de la **latencia** empleando una *wavelet* gaussiana de segundo orden y correlándola con cada registro de PEVmf capturados. En el mismo estudio desarrollaron un algoritmo que permitía **clasificar registros** de PEVmf como ruidosos; siendo este último un enfoque ligeramente distinto a las técnicas vistas arriba que permitían mejorar la calidad del registro.

¹⁴La ventana de ruido es el intervalo temporal definido en 4.3.2.

4.4. Conclusiones del capítulo

La técnica de PEVmf ha sido desarrollada durante los últimos 25 años e incluida en la clínica para ayudar al diagnóstico de muchas enfermedades neurológicas. Este capítulo ha servido para ofrecer una perspectiva amplia de la situación actual de la técnica de PEVmf y de los avances que han ido apareciendo a lo largo de este tiempo.

Se han estudiado los distintos elementos que constituyen un sistema de adquisición de PEVmf y se ha realizado una revisión de sus características, analizando el efecto de cada uno de ellos sobre el sistema y su evolución con el desarrollo de la técnica multifocal.

Se han revisado formas de conseguir estímulo y respuesta multifocales, con especial interés en el uso de secuencias-m; aunque también se ha presentado el uso de secuencias de espectro ensanchado y, con menor profundidad, la técnica de ssmfVEP. Se han discutido los principios y funcionamiento de las técnicas que emplean secuencias pseudoaleatorias.

Finalmente se han estudiado distintas metodologías de análisis para las señales de PEVmf, algunas encaminadas a la mejora de la calidad de las capturas y otras a la obtención de características que permitan un estudio posterior más profundo.

Método de Prony

MUCHAS funciones que modelan sistemas físicos surgen de la solución ($u(t)$) de ecuaciones homogéneas diferenciales (Smith, 2015) que puede adoptar una de las siguientes tres formas básicas (aunque todas ellas pertenecen a la familia de las exponenciales complejas):

1. Suma de exponenciales: $u(t) = \sum_i \alpha_i \exp(\beta_i t)$.
2. Suma de sinusoides: $u(t) = \sum_i \alpha_i \sen(\beta_i t + \phi_i)$.
3. Suma de sinusoides amortiguadas $u(t) = \sum_i \alpha_i \exp(\beta_i t) \sen(\omega_i t)$.

Cada una de ellas se puede encontrar como respuesta característica de un sistema físico; además, el ajuste de datos a cualquiera de estas funciones son problemas recurrentes en el análisis numérico.

En el caso de exponenciales reales (1), el ajuste constituye un problema muy complicado (Smith, 2015). En el caso de las sinusoides (2), el problema es básicamente una estimación de frecuencia; este conjunto de sinusoides pueden ser representados en su propia base, como lo es la transformada discreta de Fourier (DFT *discrete Fourier transform*). Dentro del problema de ajuste por sinusoides amortiguadas (3) se encuentra el **método de Prony** que se discutirá en el presente capítulo y que está muy relacionado con la predicción lineal.

Gaspard Riche de Prony fue un matemático e ingeniero francés de finales del siglo XVIII que pensaba que las leyes que gobernaban la expansión de ciertos gases podían

ser **representadas** por la suma de **exponenciales complejas**. Este hecho le llevó a publicar en 1795 (Prony, 1795) un **método** para **interpolar datos** a partir de un modelo exponencial que se ajustaba a las muestras equiespaciadas obtenidas de sus mediciones, convirtiendo el problema del ajuste (problema no lineal) en un sistema de ecuaciones lineales (Smith, 2015).

Este método **modela** una **secuencia** de $2 \cdot p$ muestras (u observaciones) como **combinación lineal** de p exponenciales complejas o, equivalentemente, como la **respuesta al impulso** de un sistema lineal e invariante en el tiempo (*LTI linear time invariant*) (Hu, 1980; VanDerKamp, 1992); siendo ambos **enfoques completamente equivalentes**.

En primer lugar se expondrá el **método original** de **Prony** y se comparará con una herramienta muy utilizada en ingeniería moderna como es la DFT. A continuación se verá por qué este método **no es eficiente** con **secuencias ruidosas**, lo que dará lugar a presentar algunas soluciones que se han ido aplicando al método original para superar esta dificultad como puede ser la **aproximación** por **mínimos cuadrados**.

Dentro de la aproximación por mínimos cuadrados se verán **dos formas** o métodos de **abordarla** que ofrecen comportamiento diferentes frente al ruido: **predicción lineal hacia adelante** y **predicción lineal hacia atrás**. Asimismo se aplicará la técnica de descomposición en valores singulares (SVD) que permite hacer el método de Prony por mínimos cuadrados más robusto al ruido.

5.1. Método original de Prony

Como se dijo anteriormente, el método de Prony puede ser abordado desde dos puntos de vista. En este apartado se verá tanto la solución del problema desde un punto de vista de interpolación (idea original de Prony) como desde un punto de vista de sistemas LTI.

5.1.1. Como combinación lineal de exponenciales

La idea original de Prony fue obtener datos intermedios de sus medidas, para ello las aproximó a una función conocida (suma de exponenciales complejas) de la que más tarde obtendría el dato intermedio. En este apartado se revisa esta solución al problema.

Punto de partida

Sea $x[n]$ una secuencia de N muestras equiespaciadas en el tiempo; el método Prony **representará** dicha secuencia como otra secuencia $\hat{x}[n]$ formada por la **suma** de p **exponenciales complejas**

$$\hat{x}[n] = \sum_{k=1}^p A_k \exp [(\alpha_k + j2\pi f_k)(n-1)T_s + j\theta_k] \quad (5.1)$$

donde T_s es el período de muestreo en segundos, A_k es la amplitud inicial en las mismas unidades que $x[n]$, α_k es el factor de amortiguamiento (o de crecimiento según sea su signo) en segundos⁻¹, f_k es la frecuencia en Hercios y θ_k es la fase inicial en radianes.

Si la **secuencia** $x[n]$ es **real**, las exponenciales aparecerán en **pares conjugados** y se podrá reescribir¹ la ecuación 5.1 de la siguiente forma

$$\hat{x}[n] = \sum_{k=1}^{p/2} 2A_k \exp [\alpha_k (n-1)T_s] \cos [2\pi f_k (n-1)T_s + \theta_k] \quad (5.2)$$

además, **si** se dispone de $N = 2p$ muestras pertenecientes a la secuencia, el **método** de **Prony** es **exacto** y $\hat{x}[n] = x[n]$.

Pasos del método original de Prony

Tres son los pasos básicos que sigue Prony en su método de interpolación:

1. Encontrar los parámetros de predicción lineal que se ajustan a las muestras disponibles.
2. Encontrar las raíces del polinomio formado por los coeficientes de esa predicción lineal y, a partir de ellos, estimar² las frecuencias y factores de amortiguamiento.
3. Resolver un segundo conjunto de ecuaciones lineales que permitirán obtener las amplitudes y fases iniciales.

Método de Prony

La manera de proceder es reescribir la ecuación 5.1 de una manera más compacta

$$x[n] = \sum_{k=1}^p h_k z_k^{n-1} \quad (5.3)$$

¹Más tarde, en el ejemplo 5.1.1, se volverá sobre esta fórmula para comentar algún aspecto interesante.

²Esta es la característica principal del método de Prony.

con $n = 1, 2, \dots, 2p$ y siendo

$$h_k = A_k \exp(j\theta_k) \quad (5.4)$$

$$z_k = \exp[(\alpha_k + j2\pi f_k) T_s] \quad (5.5)$$

Al expresarla de forma matricial

$$\begin{pmatrix} z_1^0 & z_2^0 & \cdots & z_p^0 \\ z_1^1 & z_2^1 & \cdots & z_p^1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ z_1^{p-1} & z_2^{p-1} & \cdots & z_p^{p-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} h_1 \\ h_2 \\ \vdots \\ h_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x[1] \\ x[2] \\ \vdots \\ x[p] \end{pmatrix} \quad (5.6)$$

se puede observar que si hubiera una manera separada de determinar los elementos z , esta expresión representa un sistema de ecuaciones lineales que se puede resolver para los elementos h . La gran **contribución** de Prony fue averiguar el **método alternativo** que permitía calcular esos elementos z .

La clave para separar los elementos z , reside en el hecho de reconocer que la ecuación 5.3 es la solución homogénea a una ecuación en diferencias lineal y de coeficientes constantes. Para averiguar cuál es esa ecuación, primero se define un polinomio $\phi(z)$ cuyas raíces son las z_k

$$\phi(z) = \prod_{k=1}^p (z - z_k) \quad (5.7)$$

o representado como un sumatorio tras su expansión en series de potencias

$$\phi(z) = \sum_{m=0}^p a[m] z^{p-m} \quad (5.8)$$

en el que $a[0] = 1$.

A continuación es necesario realizar una serie de operaciones sobre la ecuación 5.3 consistentes en desplazamientos y multiplicaciones. Si se desplaza la secuencia m muestras a la derecha y multiplican ambos lados de la igualdad por $a[m]$, se obtendrá

$$a[m] x[n-m] = a[m] \sum_{k=1}^p h_k z_k^{n-m-1} \quad (5.9)$$

y haciéndolo para todos los valores de m desde 0 hasta p y sumando las expresiones, se llega a

$$\sum_{m=0}^p a[m] x[n-m] = \sum_{i=0}^p h_i \sum_{m=0}^p a[m] z_i^{n-m-1} \quad (5.10)$$

válido para $p+1 \leq n \leq 2p$.

Una operación más permite llegar a la siguiente expresión

$$\sum_{m=0}^p a[m] x[n-m] = \sum_{i=0}^p h_i z_i^{n-p} \underbrace{\sum_{m=0}^p a[m] z_i^{p-m-1}}_{\phi(z_k)} = 0 \quad (5.11)$$

en el que el término de la derecha es la expansión en series de potencias del polinomio $\phi(z)$ evaluado en sus raíces (z_k) y por lo tanto $\phi(z_k) = 0$.

Se reconoce que la ecuación 5.11 es una ecuación en diferencias homogénea con coeficientes constantes. La familia de soluciones a este tipo de ecuaciones tiene la forma del problema inicial (5.1) y se hallan a través de las raíces del polinomio característico asociado, que tendrá la forma del polinomio $\phi(z)$ de la ecuación 5.8.

Se puede reescribir la expresión anterior de forma matricial

$$\begin{pmatrix} x[p] & x[p-1] & \cdots & x[1] \\ x[p+1] & x[p] & \cdots & x[2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x[2p-1] & x[2p-2] & \cdots & x[p] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a[1] \\ a[2] \\ \vdots \\ a[p] \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} x[p+1] \\ x[p+2] \\ \vdots \\ x[2p] \end{pmatrix} \quad (5.12)$$

que constituye los parámetros de predicción lineal que se buscaban en el primer paso del método de Prony.

Una vez que se han obtenido los coeficientes $a[m]$ del polinomio $\phi(z)$ se deben hallar sus raíces, que son las exponenciales z_k . De estas raíces se obtienen los factores de amortiguamiento y las frecuencias

$$\alpha_k = \frac{\ln |z_k|}{T_s} \quad (5.13)$$

$$f_k = \frac{\arctan \left[\frac{\text{Im } z_k}{\text{Re } z_k} \right]}{2\pi T_s} \quad (5.14)$$

completando el segundo paso del método de Prony.

Tras averiguar las raíces del polinomio $\phi(z)$, la ecuación 5.6 representa un sistema lineal que es fácil de resolver para los elementos h_k . A partir de h_k se pueden hallar las amplitudes y fases iniciales de las exponenciales

$$A_k = |h_k| \quad (5.15)$$

$$\theta_k = \arctan \left[\frac{\text{Im } h_k}{\text{Re } h_k} \right] \quad (5.16)$$

y completar de esta manera todos los pasos del método original de Prony.

Ejemplo 5.1.1. Sea $x[n]$ la secuencia de $N = 1\,000$ muestras que sigue

$$x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$$

al tratarse de una señal conocida formada por una exponencial creciente y un coseno de frecuencia $f = 5\text{ Hz}$, se podrá aplicar el método de Prony empleando únicamente 6 muestras³:

$$x[n] = \begin{bmatrix} 7,0000 & 6,9981 & 6,9913 & 6,9796 & 6,9629 & 6,9414 \end{bmatrix}$$

Se obtienen los coeficientes de predicción lineal resolviendo el siguiente sistema

$$\begin{pmatrix} x[3] & x[2] & x[1] \\ x[4] & x[3] & x[2] \\ x[5] & x[4] & x[3] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a[1] \\ a[2] \\ a[3] \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} x[4] \\ x[5] \\ x[6] \end{pmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} a[1] & a[2] & a[3] \end{bmatrix}^T = \begin{bmatrix} -2,9993 & 2,9996 & -1,0003 \end{bmatrix}^T$$

y se crea el polinomio cuyas raíces son las exponenciales complejas

$$z_k = \exp[(\alpha_k + 2\pi f_k) T_s]$$

Se considera que para este ejemplo la frecuencia de muestreo es $f_s = \frac{1}{T_s} = 1\,000\text{ Hz}$.

$$\phi(z) = z^3 - 2,9993 \cdot z^2 + 2,9996 \cdot z - 1,0003$$

Se calculan las raíces

$$\begin{aligned} z_1 &= 1,0003 \\ z_2 &= 0,9995 + 0,0314j \\ z_3 &= 0,9995 - 0,0314j \end{aligned}$$

y se obtienen los factores de amortiguamiento y frecuencias

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \frac{\ln|z_1|}{T_s} = 0,3\text{ s}^{-1} & f_1 &= \frac{\arctan\left[\frac{\text{Im } z_1}{\text{Re } z_1}\right]}{2\pi T_s} = 0\text{ Hz} \\ \alpha_2 &= 0\text{ s}^{-1} & f_2 &= 5,0005\text{ Hz} \\ \alpha_3 &= 0\text{ s}^{-1} & f_3 &= -5,0005\text{ Hz} \end{aligned}$$

³El coseno son dos exponenciales complejas conjugadas y la exponencial una; por lo tanto se emplearán $p = 3$ exponenciales.

Se construye a continuación el sistema de ecuaciones lineal que permitirá hallar los elementos h_k

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ z_1 & z_2 & z_3 \\ z_1^2 & z_2^2 & z_3^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} h_1 \\ h_2 \\ h_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x[1] \\ x[2] \\ x[3] \end{pmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} h_1 & h_2 & h_3 \end{bmatrix}^T = \begin{bmatrix} 2 & 2,5 & 2,5 \end{bmatrix}^T$$

y con los valores de h_k se obtienen las amplitudes y fases iniciales, que en este caso son

$$\begin{aligned} A_1 &= |h_1| = 2 & \theta_1 &= \arctan \left[\frac{\text{Im } h_1}{\text{Re } h_1} \right] = 0 \text{ rad} \\ A_2 &= 2,5 & \theta_2 &= 0 \text{ rad} \\ A_3 &= 2,5 & \theta_3 &= 0 \text{ rad} \end{aligned}$$

La figura 5.1 muestra de manera gráfica los resultados obtenidos con MATLAB.

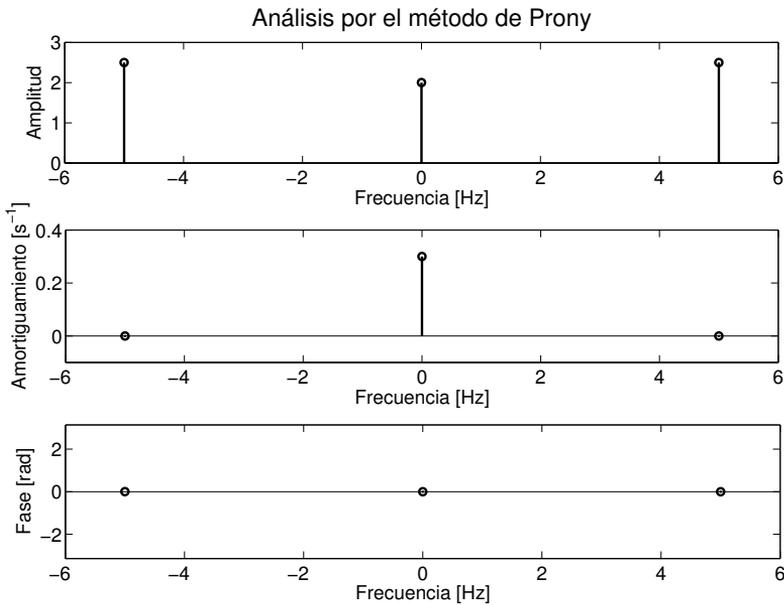


Figura 5.1: Análisis de Prony para $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$.

La señal se puede reconstruir aplicando

$$\hat{x}[n] = \sum_{k=1}^{p/2} 2A_k \exp[\alpha_k (n-1)T_s] \cos[2\pi f_k (n-1)T_s + \theta_k]$$

sin embargo hay que tener en cuenta que en esta expresión (Marple, 1987) parece considerar solamente las exponenciales que aparecen en pares conjugados. Habrá que añadir las exponenciales reales ($f_k = 0$) que, por otro lado, pueden ser múltiples y nunca multiplicar su amplitud por 2.

Comparación con la DFT

El algoritmo de Prony puede recordar a una herramienta ampliamente utilizada en ingeniería moderna como es la DFT. Esta transformada se trata de un cambio de bases (Prandoni y Vetterli, 2008) que permite observar una secuencia desde el punto de vista de la frecuencia y a la que se ha contribuido para su amplio uso mediante el desarrollo de algoritmos eficientes, como la FFT. Sin embargo hay ciertas diferencias importantes entre el método de Prony y el análisis de Fourier como la aparición del factor de amortiguamiento y la distribución no equidistante de las frecuencias en Prony.

Ejemplo 5.1.2. En este ejemplo se quiere comparar el resultado obtenido con la herramienta de la FFT y con el método de Prony. Para ello se emplea una señal suma de sinusoidales puras de distintas frecuencias, muestreadas a $f_s = 1$ kHz, y se representarán los resultados obtenidos en cuanto a sus amplitudes y fases.

La secuencia que se va a analizar es

$$x[n] = 6 \cos(2\pi \cdot 5 \cdot n) + 8 \sin(2\pi \cdot 3 \cdot n) + 12 \cos\left(2\pi \cdot 1,5 \cdot n + \frac{\pi}{4}\right) + 2 \cos\left(2\pi \cdot 7 \cdot n + \frac{\pi}{5}\right)$$

y para analizarla empleando el método de Prony se van a emplear todas las muestras ($N = 1000$), de la misma manera que hace la FFT. La figura 5.2 muestra las amplitudes y fases de las señales para ambos métodos, representando solamente un conjunto de frecuencias cercanas a las frecuencias de interés, si bien, el eje de frecuencias se extiende desde $-\frac{f_s}{2}$ hasta $\frac{f_s}{2}$.

Se puede observar que al estimar las frecuencias, el método de Prony permite ofrecer resultados muy aproximados de las frecuencias de las sinusoidales. En cambio la FFT emplea el vector generador de bases $\{\mathbf{w}^{(k)}\}_{k=0,\dots,N-1}$ en el que

$$\mathbf{w}^{(k)} = \left[1 \quad \exp\left[j\frac{2\pi}{N}k\right] \quad \exp\left[j\frac{2\pi}{N}2k\right] \quad \dots \quad \exp\left[j\frac{2\pi}{N}(N-1)k\right] \right]^T$$

representa múltiplos de la raíz N -ésima de la unidad. Si las frecuencias de la secuencia $x[n]$ no están dentro del vector de bases, el resultado puede ser menos aproximado que con el método de Prony (aunque el máximo de amplitud se encontrará en las frecuencias de la base que más cerca estén de la real⁴). Este problema es apuntado por

⁴Esto podría llevar a «enmascarar» dos señales de frecuencia muy aproximada, llevando a concluir del análisis que existe una única componente en vez de dos.

(Ribeiro, 1999), donde también se destaca que el método de Fourier no permite detectar claramente señales determinísticas en presencia de ruido y procesos no estacionarios.

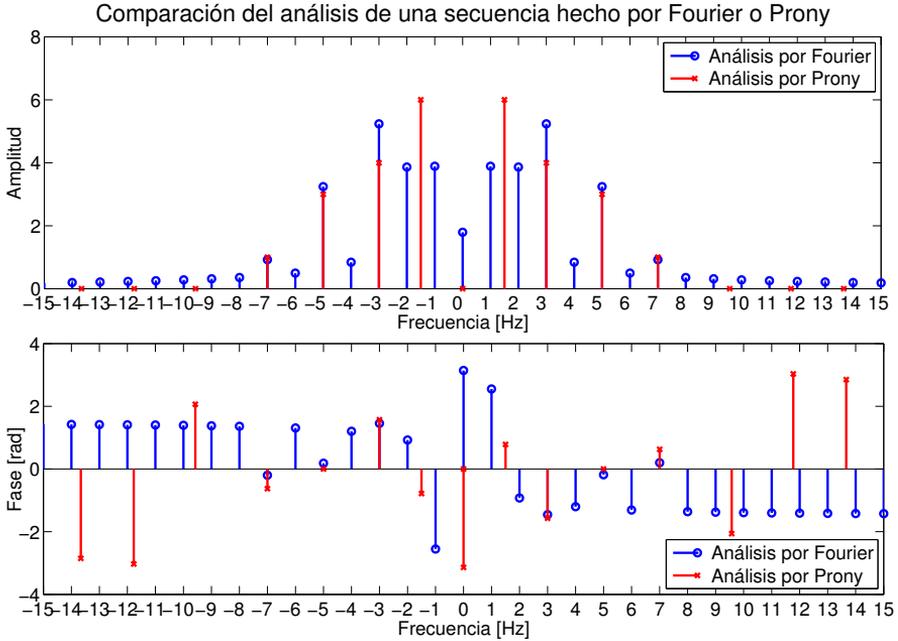


Figura 5.2: Comparación entre los resultados obtenidos con el método de Prony y con la FFT aplicados a la misma señal.

5.1.1.1. Método de Prony aplicado a secuencias con ruido

Cuando una señal está contaminada por **ruido aditivo**, el método de Prony **deja de ser eficiente** (Marple, 1987; Reddy, 2005). Para calcular las raíces del polinomio $\phi(z)$ el método de Prony hace uso de la ecuación de predicción lineal (ecuación 5.11), que en su expresión más general es

$$x[n] = e[n] - \sum_{m=1}^p a[m] x[n-m] \quad (5.17)$$

donde $e[n]$ representa un ruido blanco que se añade a la expresión 5.11 para ser modelado; sin embargo cuando se opera con el método de Prony se encuentra una diferencia importante. Partiendo de la ecuación 5.3 a la que se le añade ruido

$$x[n] = \sum_{k=1}^p h_k z_k^{n-1} + \varepsilon[n] \quad (5.18)$$

se realizan todas las operaciones que condujeron a la expresión 5.11

$$\sum_{m=0}^p a[m] x[n-m] = \sum_{i=0}^p h_i z_i^{n-p} \underbrace{\sum_{m=0}^p a[m] z_i^{p-m-1}}_{\phi(z_k)} + \sum_{m=0}^p a[m] \varepsilon[n-m] \quad (5.19)$$

Como $a[0] = 1$ y $\phi(z_k) = 0$ se obtiene la siguiente expresión⁵

$$x[n] = \sum_{m=0}^p a[m] \varepsilon[n-m] - \sum_{m=1}^p a[m] x[n-m] \quad (5.20)$$

que si se compara con 5.17 muestra cómo el ruido blanco $e[n]$ no se corresponde con $\sum_{m=0}^p a[m] \varepsilon[n-m]$, que **no representa un ruido blanco**. Es por esta razón que el método de Prony no funciona bien en presencia de ruido.

El efecto de todo ello es visible durante el cálculo de las raíces del polinomio $\phi(z)$, donde se producen desviaciones que llevan a **estimar incorrectamente las frecuencias** (f_k) y los **factores de amortiguamiento** (α_k). Varios métodos pueden ser empleados para mejorar la identificación, tales como **aumentar el número de exponenciales** que se usan para aproximar o la **SVD**.

Este comportamiento poco eficiente con secuencias en presencia de ruido llevó a algunos autores a desechar este método, pero, como se cuenta en (Ribeiro, 1999), fueron estudios que no incluyeron las mejoras que se presentarán a continuación.

Ejemplo 5.1.3. *Se trata de analizar la misma señal que en el ejemplo 5.1.1, pero cuando está contaminada por ruido blanco (figura 5.3) cuya SNR es 20 dB. La idea es ver cómo afecta al cálculo de las raíces del polinomio.*

Las raíces del polinomio de predicción lineal para este caso son

$$\begin{aligned} z_1 &= 0,9880 \\ z_2 &= 0,5040 + 0,5598j \\ z_3 &= 0,5040 - 0,5598j \end{aligned}$$

que se pueden ver de manera gráfica en la figura 5.4, donde se comparan con las raíces originales. Estas raíces llevan a obtener los siguientes parámetros f_k , α_k , A_k y θ_k

$$\begin{aligned} f_1 &= 0 \text{ Hz} & \alpha_1 &= -12,0715 \text{ s}^{-1} & A_1 &= 7,2416 & \theta_1 &= 0 \text{ rad} \\ f_2 &= 133,3363 \text{ Hz} & \alpha_2 &= -283,2908 \text{ s}^{-1} & A_2 &= 0,1307 & \theta_2 &= 2,9201 \text{ rad} \\ f_3 &= -133,3363 \text{ Hz} & \alpha_3 &= -283,2908 \text{ s}^{-1} & A_3 &= 0,1307 & \theta_3 &= -2,9201 \text{ rad} \end{aligned}$$

⁵Corresponde con un modelo ARMA (autorregresivo de media móvil).

Si en vez de usar $N = 6$ muestras se emplearan las $N = 1\,000$ muestras de la secuencia, se obtendrían 500 raíces, algunas de las cuales estarían cercanas a las raíces originales como puede verse en la figura 5.4.

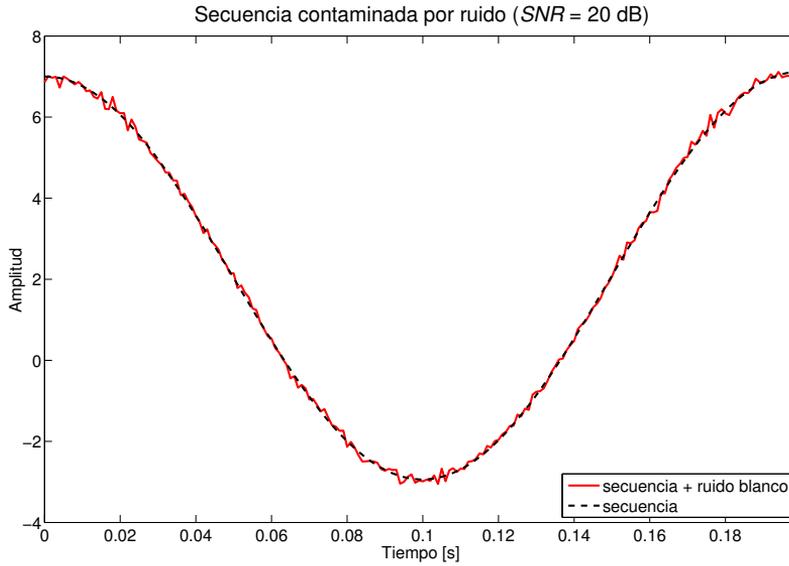


Figura 5.3: Un período de la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ y de la misma contaminada por ruido blanco con $SNR = 20$ dB.

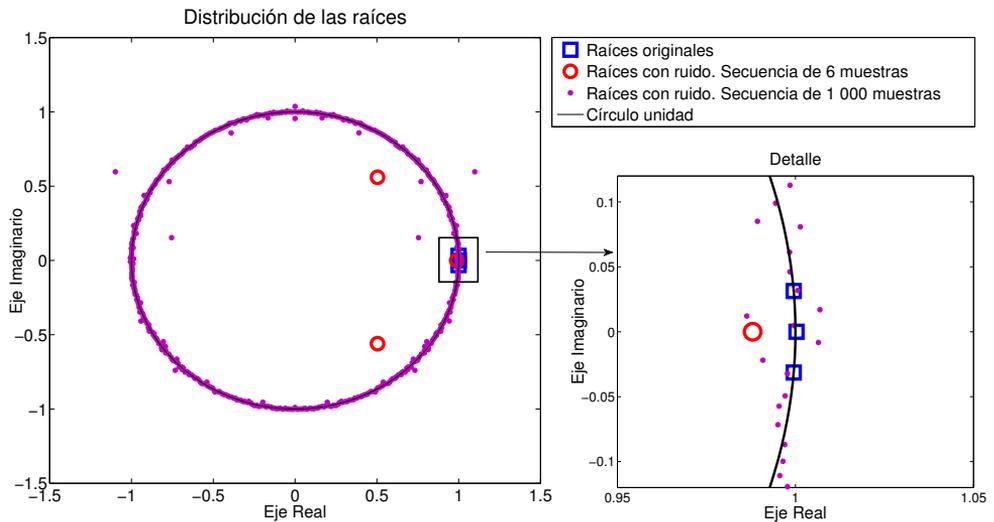


Figura 5.4: Raíces del polinomio de predicción lineal con 6 muestras (secuencia con y sin ruido) y 1 000 muestras (secuencia con ruido).

5.1.2. Como respuesta al impulso de un sistema LTI

Otra forma de abordar el problema es considerar que las **muestras provienen** de la **respuesta al impulso** de un **sistema LTI** (un filtro, por ejemplo) y se desea obtener las características de aquel. En (Parks y Burrus, 1987) se describe esta aplicación del método, donde se relaciona directamente Prony con la transformada Z de una función de transferencia. La forma de solucionar el problema en (Parks y Burrus, 1987) (y la que aquí se revisa) es la forma directa de (Hu, 1980), aunque también existen métodos iterativos o numéricos.

Supóngase un sistema LTI cuya función de transferencia tiene la siguiente forma

$$H(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_M z^{-M}}{1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_N z^{-N}} \quad (5.21)$$

La transformada Z ($H(z)$) de su respuesta al impulso ($h[n]$) es

$$H(z) = \sum_{n=0}^{\infty} h[n] z^{-n} \quad (5.22)$$

y se puede relacionar con la función de transferencia igualando ambas expresiones

$$\frac{b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_M z^{-M}}{1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_N z^{-N}} = \sum_{n=0}^{\infty} h[n] z^{-n} \quad (5.23)$$

Usando las $K+1$ primeras **muestras** de la **respuesta al impulso** $h[n]$ e **igualando** los **términos de mismo orden**, se puede escribir la anterior expresión de forma matricial

$$\begin{pmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_M \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h[0] & 0 & 0 & \dots & 0 \\ h[1] & h[0] & 0 & \dots & 0 \\ h[2] & h[1] & h[0] & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ h[M] & h[M-1] & h[M-2] & \dots & h[0] \\ h[M+1] & h[M] & h[M-1] & \dots & h[1] \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h[K] & h[K-1] & h[K-2] & \dots & h[K-N] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_N \end{pmatrix} \quad (5.24)$$

Para calcular los coeficientes a y b se puede particionar la expresión anterior

$$\begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{H}_1 \\ \mathbf{h} \mid \mathbf{H}_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ \mathbf{a} \end{pmatrix} \quad (5.25)$$

siendo \mathbf{b} el vector de $M+1$ coeficientes del numerador, \mathbf{a} el vector de los N coeficientes del denominador ($a_0 = 1$), \mathbf{h} el vector con las últimas $K-M$ muestras de la respuesta al

impulso, \mathbf{H}_1 tiene un tamaño de $(M + 1 \times N + 1)$ y \mathbf{H}_2 un tamaño de $(K - M \times N)$. Esto da lugar a un conjunto de 2 ecuaciones

$$\mathbf{h} = -\mathbf{H}_2 \mathbf{a} \quad (5.26)$$

para obtener los coeficientes del denominador y

$$\mathbf{b} = \mathbf{H}_1 \mathbf{a} \quad (5.27)$$

para obtener los del numerador.

Ejemplo 5.1.4. *Se trata de identificar un sistema sencillo a partir de su respuesta al impulso. Sea el sistema LTI en el dominio continuo definido por la función de transferencia*

$$G(s) = \frac{5}{s + 5}$$

cuya respuesta al impulso es la que se puede observar en la figura 5.5. Para poder aplicar el método de Prony es necesario tener un sistema discreto, por lo que se discretiza el sistema anterior manteniendo su respuesta al impulso (misma figura 5.5) y con una frecuencia de muestreo $f_s = 1$ kHz

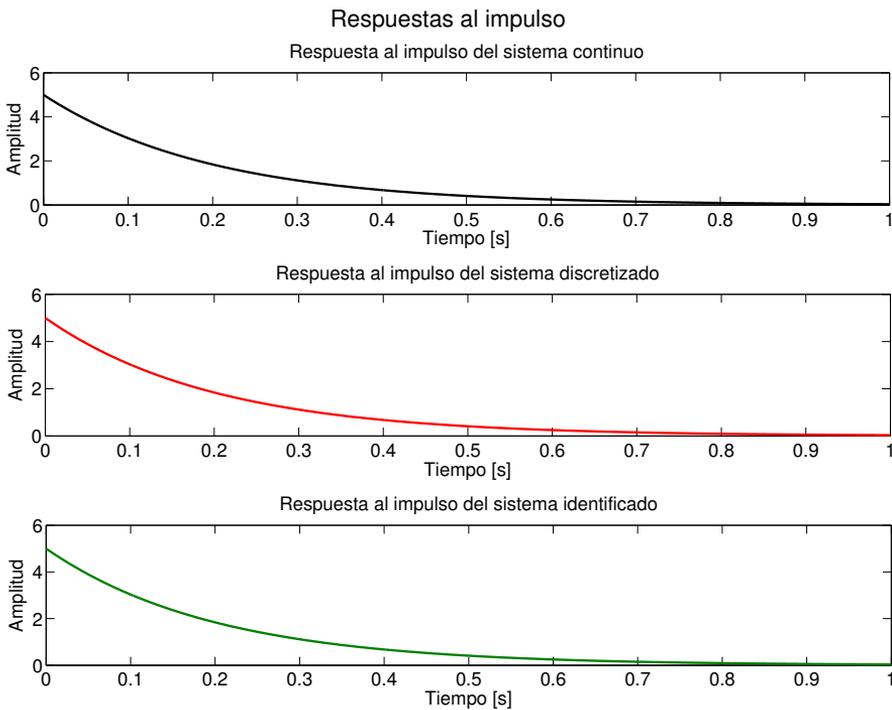


Figura 5.5: Respuestas al impulso del sistema continuo, discreto e identificado.

$$G_d(z^{-1}) = \frac{5}{1 - 0,995 z^{-1}}$$

En este caso se elige un orden exactamente igual al necesitado: $M = 0$ y $N = 1$, lo que implica una longitud para la respuesta al impulso de $K + 1$ muestras con $K = 1$.

La respuesta al impulso es $\mathbf{h} = [5 \quad 4,975 \ 1]^T$, dando lugar a la matriz \mathbf{H} que se muestra a continuación

$$\mathbf{H} = \begin{pmatrix} 5 & 0 \\ 4,975 \ 1 & 5 \end{pmatrix}$$

y al siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} 4,975 \ 1 &= -5 \cdot a_1 \\ b_0 &= \begin{pmatrix} 5 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ a_1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

del cual se obtiene $a_1 = -0,995 \ 0$ y $b_0 = 5$. Se puede ver que el sistema $G_p(z^{-1})$ se corresponde con el inicial ($G_d(z^{-1})$)

$$G_p(z^{-1}) = \frac{5}{1 - 0,995 z^{-1}} = G_d(z^{-1})$$

Si se escogiese un orden mayor tanto para el numerador como para el denominador, por ejemplo $M = 2$ y $N = 3$, se obtendría la siguiente matriz \mathbf{H}_2

$$\mathbf{H}_2 = \begin{pmatrix} 4,925 \ 6 & 4,950 \ 2 & 4,975 \ 1 & 5 & 0 \\ 4,901 \ 0 & 4,925 \ 6 & 4,950 \ 2 & 4,975 \ 1 & 5 \\ 4,876 \ 5 & 4,901 \ 0 & 4,925 \ 6 & 4,950 \ 2 & 4,975 \ 1 \\ 4,852 \ 2 & 4,876 \ 5 & 4,901 \ 0 & 4,925 \ 6 & 4,950 \ 2 \\ 4,828 \ 0 & 4,852 \ 2 & 4,876 \ 5 & 4,901 \ 0 & 4,925 \ 6 \end{pmatrix}$$

cuyo rango es $\text{rank } \mathbf{H}_2 = 2 < 5$, lo que implica que es singular y, por tanto, el sistema puede ser aproximado por órdenes menores (Parks y Burrus, 1987). Tanto si sucede esto como si se dispone de un número mayor de muestras de la respuesta al impulso $h[n]$, el problema se puede resolver de manera aproximada por mínimos cuadrados (como se verá más adelante).

Supóngase que la respuesta al impulso viene contaminada por ruido (figura 5.6). Si se pretende resolver el problema aplicando el método exacto de solución y aproximando al mismo orden de sistema que antes ($M = 0$, $N = 1$ y $K = 1$), el resultado puede ser erróneo; por el contrario, si se emplean más muestras de la respuesta al impulso puede obtenerse una aproximación más exacta.

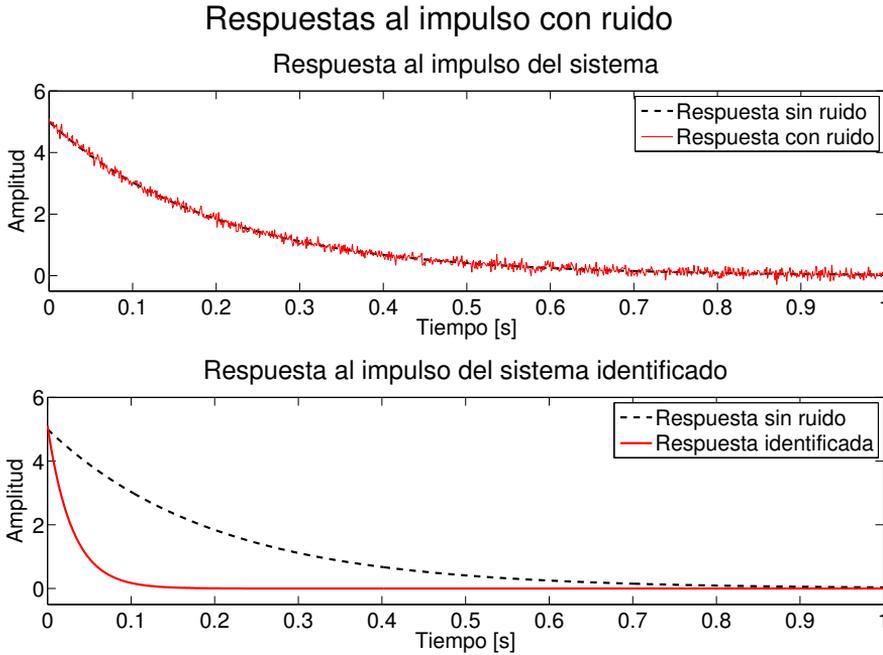


Figura 5.6: Respuesta al impulso del sistema discreto y la misma contaminada por ruido blanco (arriba). Comparación entre la respuesta original y la respuesta obtenidas por el método exacto (abajo).

5.2. Método de Prony por mínimos cuadrados

Al igual que el método original, la versión de mínimos cuadrados del método de Prony puede aplicarse a los **dos enfoques** mencionados:

- Aproximar una función como **combinación lineal** de exponenciales.
- Aproximar una función como si se tratara de la **respuesta al impulso** de un sistema LTI.

Para realizar la aproximación se pueden emplear dos tipos de predicción lineal:

- **predicción hacia adelante** y
- **predicción hacia atrás**.

Se pueden aplicar, además, técnicas de **álgebra lineal** para **mejorar la predicción** en presencia de **ruido**.

5.2.1. Como combinación lineal de exponenciales

Hasta ahora se ha visto cómo es posible **ajustar exactamente** $N = 2p$ muestras de una secuencia mediante una función continua suma de p exponenciales complejas, salvo en presencia de ruido. En la práctica puede no tenerse información *a priori* de las exponenciales que se van a necesitar y es muy probable que $N > 2p$, en este caso la **expresión 5.3** debe ser **reemplazada** por una **aproximación**

$$\hat{x}[n] = \sum_{k=1}^p h_k z_k^{n-1} \quad (5.28)$$

con $1 \leq n \leq N$. El método de Prony por mínimos cuadrados es también una mejora del método original de Prony cuando la secuencia está contaminada por ruido (Ribeiro, 1999).

Para **minimizar** el **error cuadrático** total (ρ) hay que **determinar simultáneamente** el **orden** p y los **parámetros** $\{h_k, z_k\}$ de la ecuación 5.28

$$\rho = \sum_{k=1}^p |\varepsilon[n]|^2 \quad (5.29)$$

donde $\varepsilon[n] = x[n] - \hat{x}[n]$ es el error de la aproximación exponencial. Esto es un problema **altamente no lineal** y su solución no es analítica (en las referencias de (Kay y Marple, 1981), se indican algunos métodos iterativos que lo resuelven). Sin embargo es posible llegar a una **solución no** del todo **óptima** modificando el **método** original de **Prony**; para ello se sustituyen el método de determinación de los parámetros de predicción lineal (paso 1) y la solución del sistema de ecuaciones lineales (paso 3) por procedimientos de mínimos cuadrados lineales.

Con esta modificación del método se pretende **convertir** la no linealidad del problema de **ajuste exponencial** en una no linealidad de **factorización polinomial**.

Como $N > 2p$, el sistema está sobredeterminado y la ecuación 5.11 tiene que ser modificada por

$$\sum_{m=0}^p a[m] x[n-m] = e[n] \quad (5.30)$$

para $p+1 \leq n \leq N$ y donde $e[n]$ representa el error de la aproximación por predicción lineal⁶. La estimación de los parámetros $a[m]$ se reduce a una estimación de parámetros en un modelo autorregresivo (AR) y deben ser elegidos de tal manera que minimicen el error cuadrático de la predicción lineal (Kay y Marple, 1981)

$$\xi = \sum_{n=p+1}^N |e[n]|^2 \quad (5.31)$$

⁶En este caso la aproximación no es exacta $\hat{x}[n] \neq x[n]$.

mediante el método de covarianza⁷ de la predicción lineal (Reddy, 2005).

Si la **predicción** se basa en las **muestras anteriores** se trata de un problema de **predicción** hacia **adelante** y si predice en función de las muestras **siguientes** es de **predicción** hacia **atrás**; ambas formas se estudiarán para el método de mínimos cuadrados.

5.2.1.1. Predicción hacia adelante

La predicción lineal hacia adelante de una muestra $x[n]$ de una secuencia está definida como

$$\hat{x}[n] = - \sum_{m=1}^p a_p[m] x[n-m] \quad (5.32)$$

donde $a_p[m]$ son los coeficientes de un predictor de orden p . Siendo $e_p[n] = x[n] - \hat{x}[n]$ el error, si se sustituye $\hat{x}[n]$ en la expresión anterior se llegará a

$$e_p[n] = x[n] + \sum_{m=1}^p a_p[m] x[n-m] \quad (5.33)$$

Si se considera que $x[n] = 0 \quad \forall n \leq 0$ y $x[n] = 0 \quad \forall n > N$, se puede escribir de manera matricial (siendo $a[0] = 1$)

$$\begin{pmatrix} e_p[1] \\ \vdots \\ e_p[p+1] \\ \vdots \\ e_p[N] \\ e_p[N+1] \\ \vdots \\ e_p[N+p] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x[1] & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ x[p+1] & \cdots & x[1] \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ x[N] & \cdots & x[N-p] \\ x[N+1] & \cdots & x[N-p+1] \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & x[N] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ a_p[1] \\ a_p[2] \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ a_p[p] \end{pmatrix} \quad (5.34)$$

⁷Como se verá más adelante, este método no asume que las muestras no disponibles de la secuencia sean nulas. Este hecho hará que presente menor distorsión en la estimación espectral (Ribeiro, 1999).

Para resolver el problema de minimizar el error cuadrático de predicción lineal se presentan tres casos:

1. elegir el rango de e_p desde $e_p[1]$ hasta $e_p[N+p]$. Caso de **eventanado** pues implica hacer cero las muestras para $n < 1$ y $n > N$;
2. elegir el rango de e_p desde $e_p[1]$ hasta $e_p[N]$. Caso de **pre-eventanado** pues implica hacer cero las muestras para $n < 1$, y
3. elegir el rango de e_p desde $e_p[p+1]$ hasta $e_p[N]$.

El **primer caso** es conocido como método de **autocorrelación** de la predicción lineal, mientras que el **tercero** es el método de **covarianza** de la predicción lineal y es el que se desarrollará a continuación.

Los coeficientes que minimizan el error cuadrático (Makhoul, 1975; Kay y Marple, 1981) se obtienen resolviendo la ecuación

$$\frac{\partial \xi}{\partial a[i]} = 0 \quad 1 \leq i \leq p \quad (5.35)$$

que llevan a un sistema de p ecuaciones. Operando para el coeficiente i -ésimo (a_i)

$$\frac{\partial \xi}{\partial a[i]} = \frac{\partial}{\partial a[i]} \sum_{n=p+1}^N \left(x[n] + \sum_{m=1}^p a[m] x[n-m] \right)^2 \quad (5.36)$$

$$\frac{\partial \xi}{\partial a[i]} = 2 \left(\sum_{m=1}^p a[m] \sum_{n=p+1}^N x[n-m] x[n-i] + \sum_{n=p+1}^N x[n] x[n-i] \right) \quad (5.37)$$

Igualando la expresión anterior a 0 para cada uno de los coeficientes $a[i]$ se llega a un sistema de p ecuaciones conocidas como **ecuaciones normales**

$$\sum_{m=1}^p a[m] \sum_{n=p+1}^N x[n-m] x[n-i] = - \sum_{n=p+1}^N x[n] x[n-i] \quad 1 \leq i \leq p \quad (5.38)$$

y que se **resuelven** para los p coeficientes **minimizando el error cuadrático total**.

El mínimo error cuadrático total (ξ_p , por emplear una notación congruente con (Makhoul, 1975; Kay y Marple, 1981)) se obtendrá desarrollando la expresión 5.31

$$\xi = \sum_{n=p+1}^N \left(x[n] + \sum_{m=1}^p a[m] x[n-m] \right)^2 \quad (5.39)$$

y sustituyendo el resultado obtenido en 5.38:

$$\xi_p = \sum_{n=p+1}^N x[n]^2 + \sum_{m=1}^p a[m] \sum_{n=p+1}^N x[n] x[n-m] \quad (5.40)$$

Se puede expresar la ecuación anterior de forma matricial como

$$\mathbf{T}_p^H \mathbf{T}_p \mathbf{A}_p = \mathbf{T}_p^H \mathbf{x} \quad (5.41)$$

siendo \mathbf{T}_p la matriz de Toeplitz formada por las muestras de la secuencia

$$\mathbf{T}_p = \begin{pmatrix} x[p] & x[p-1] & \cdots & x[1] \\ x[p+1] & x[p] & \cdots & x[2] \\ x[p+2] & x[p+1] & \cdots & x[3] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x[N-1] & x[N-2] & \cdots & x[N-p] \end{pmatrix} \quad (5.42)$$

de tamaño $(N-p) \times p$, \mathbf{T}_p^H es la matriz hermitiana de \mathbf{T}_p del mismo tamaño ($\mathbf{T}_p^H = (\mathbf{T}_p^*)^T = (\mathbf{T}_p^T)^*$)⁸, $\mathbf{A}_p = [a_p[1] \ a_p[2] \ \dots \ a_p[p]]^T$ el vector de los coeficientes de predicción lineal de tamaño $p \times 1$ y $\mathbf{x} = [x[p+1] \ x[p+2] \ \dots \ x[N]]^T$ es el vector de muestras de la secuencia de tamaño $(N-p) \times 1$.

Una vez obtenidos los **coeficientes**⁹ se hallan las **raíces** del polinomio de predicción lineal $\phi(z)$ tal y como se hacía en el **método original** de Prony. Hecho esto, solamente queda resolver el problema de **minimización** del error cuadrático con **respecto** a los **parámetros** h_k

$$\mathbf{Z}^H \mathbf{Z} \mathbf{h} = \mathbf{Z}^H \mathbf{x} \quad (5.43)$$

donde \mathbf{Z} es una matriz de $N \times p$ cuya estructura es de Vandermonde

$$\mathbf{Z} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \cdots & 1 \\ z_1 & z_2 & \cdots & z_p \\ z_1^2 & z_2^2 & \cdots & z_p^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ z_1^{N-1} & z_2^{N-1} & \cdots & z_p^{N-1} \end{pmatrix} \quad (5.44)$$

$\mathbf{h} = [h_1 \ h_2 \ \dots \ h_p]^T$ es el vector de parámetros h_k y de tamaño $p \times 1$ y el vector de muestras es $\mathbf{x} = [x[1] \ x[2] \ \dots \ x[N]]^T$ de tamaño $N \times 1$.

Una vez obtenidas las raíces z_k y los parámetros h_k , los procedimientos para obtener las **frecuencias** (f_k), los factores de **amortiguamiento** (α_k), las **amplitudes** iniciales (A_k) y las **fases** (θ_k) son los mismos que en el método de **Prony original**.

⁸Esta matriz es conocida en la literatura como matriz de observación de la señal (Hermus, 2004) (*signal observation matrix*).

⁹Si se desea emplear el comando *lpc* de MATLAB, hay que tener en cuenta que este determina los coeficientes empleando el método de autocorrelación, que es distinto al aquí tratado. Para poder emplear el método de la covarianza con el entorno MATLAB se debe usar la función *ar*.

Finalmente hay que elegir el orden p del modelo que mejor aproxime la secuencia, dicho problema es similar al problema de elegir el número de parámetros óptimo de una estimación autorregresiva. Algunos de los métodos referidos en (Kay y Marple, 1981) son el error final de predicción de Akaike (FPE) o el criterio de información de Akaike (AIC)

$$\text{FPE} = \xi_p \left(\frac{N + p + 1}{N - p - 1} \right) \quad (5.45)$$

$$\text{AIC} = \ln \xi_p + 2 \frac{p + 1}{N} \quad (5.46)$$

que deben ser minimizados para encontrar el orden de aproximación¹⁰.

Sin embargo, una manera intuitiva de elegir el orden es **construir modelos de orden creciente hasta** alcanzar el menor error o estar **satisfechos** con los resultados. En cualquier caso, este número estará limitado a $p \leq N/2$ para el método de Prony (Kay y Marple, 1981).

Ejemplo 5.2.1. *En este ejemplo se mostrarán los resultados de aplicar el método de Prony por mínimos cuadrados a una señal contaminada por ruido (cumpliéndose $SNR = 20$ dB) y se podrá comprobar cómo los factores de amortiguamiento son muy grandes (Kay y Marple, 1981; Marple, 1987; Reddy, 2005) a causa del ruido. La señal original será la misma que la del ejemplo 5.1.1 y se aplicará este análisis escogiendo distintos números de exponenciales.*

La señal será aproximada con $p = 2$ (figura 5.7), $p = 10$ (figura 5.8) y $p = 100$ (figura 5.9) exponenciales complejas. Los mejores resultados se obtienen con el último caso. Las siguientes figuras muestran las componentes y su aproximación.

El hecho de que los factores de amortiguamiento sean muy grandes puede ser tomado como un criterio para filtrar la secuencia, ya que se puede considerar que esas componentes son parte fundamental de ruido. Si se observa la figura 5.10, se puede ver cómo la aproximación con $p = 100$ exponenciales de la secuencia es más exacta al inicio (aproximando también el ruido) que transcurrido un tiempo (donde las componentes ruidosas se han extinguido).

¹⁰Cada vez que se cambia el orden de predicción p , cambia el error cuadrático total mínimo ξ_p .

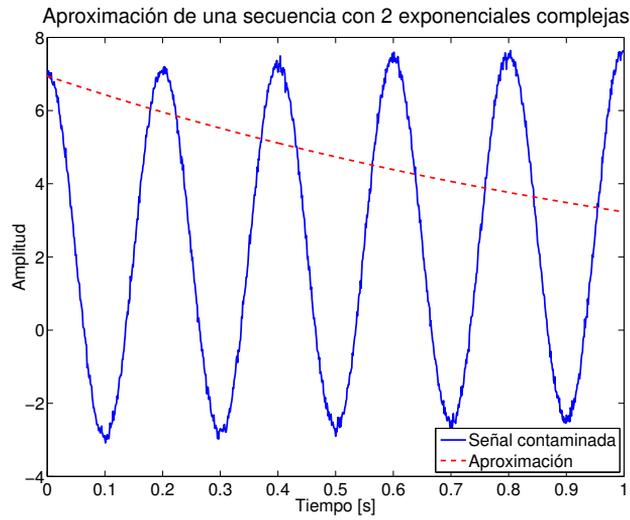


Figura 5.7: Aproximación de la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido blanco ($SNR = 20$ dB) por 2 exponenciales complejas.

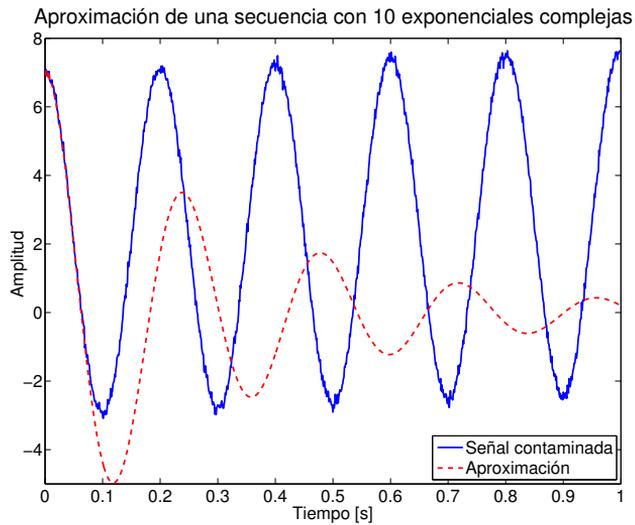


Figura 5.8: Aproximación de la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido blanco ($SNR = 20$ dB) por 10 exponenciales complejas.

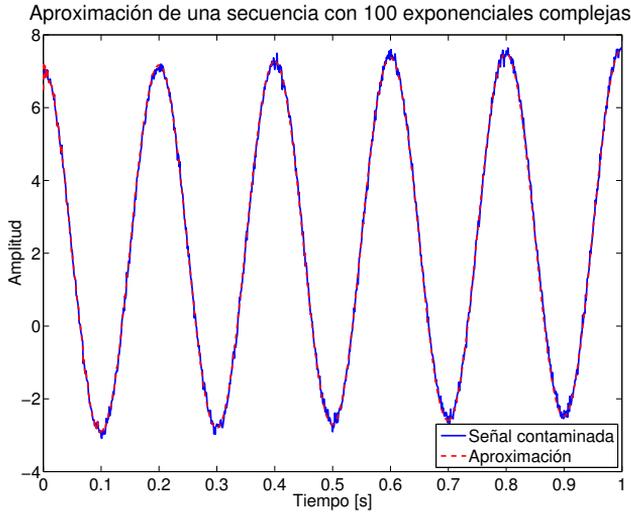


Figura 5.9: Aproximación de la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido blanco ($SNR = 20$ dB) por 100 exponenciales complejas.

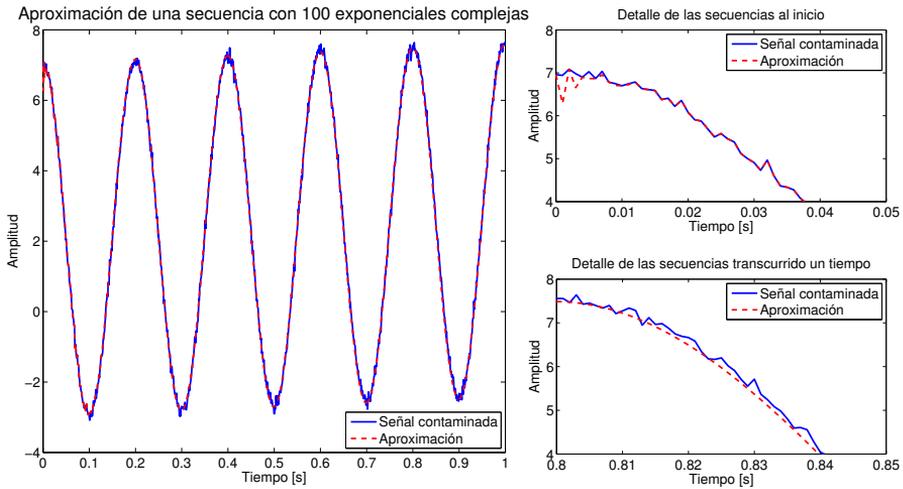


Figura 5.10: Detalle de la aproximación a la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido blanco ($SNR = 20$ dB) en la que se aprecia una mayor semejanza al comienzo que al final.

Si se toma como criterio separar aquellas componentes con un factor de amortiguamiento mayor que el 0,5 %¹¹ del máximo de las que lo tienen menor, se obtendrá una secuencia que representa el ruido y otra que no contiene ruido. En la figura 5.11 se representa este hecho y en la figura se puede ver cómo la secuencia que no contiene ruido mejora a la primera aproximación.

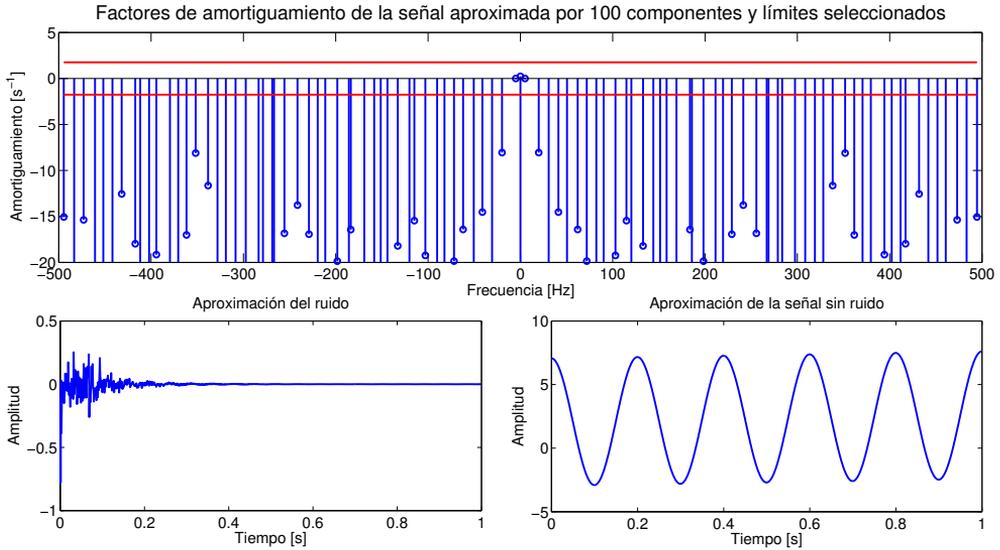


Figura 5.11: Filtrado de la secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido ($SNR = 20$ dB) eliminando factores de amortiguamiento elevados (en magnitud).

Esta utilidad del método de Prony es apuntada en (Ribeiro, 1999), donde se arguye que los factores de amortiguamiento bajos (en módulo) son debidos a comportamientos más determinantes del sistema.

¹¹Este criterio se ha establecido arbitrariamente para ofrecer unos resultados aceptables.

5.2.1.2. Predicción hacia atrás

La técnica de mínimos cuadrados empleando predicción hacia adelante se puede complementar con el uso de la predicción lineal hacia atrás para obtener mejores resultados en señales contaminadas con ruido. Esto es así porque las **raíces** obtenidas por el método de predicción hacia atrás aparecerán en las **posiciones recíprocas** a las que se obtienen con el método de predicción hacia adelante (Marple, 1987); por otra parte la estadística de un proceso aleatorio estacionario no cambia si este se refleja en el tiempo y, por tanto, las **raíces** debidas al **ruido** se distribuirán en ambos casos de la **misma manera**.

El cálculo de los coeficientes es muy similar al método hacia adelante. En este caso la muestra $x[n]$ se calcula a partir de las p muestras siguientes:

$$\hat{x}[n] = - \sum_{m=1}^p b_p[m] x[n+m] \quad (5.47)$$

y a partir de esta definición se averiguan los coeficientes b_p que minimizan el error cuadrático ξ_b

$$\xi_b = \sum_{n=1}^{N-p} |e_p^b[n]|^2 \quad (5.48)$$

en el que se ha añadido un subíndice b para diferenciarlo de la predicción hacia adelante ya que el sumatorio tiene distintos límites.

Se llegará a un sistema de ecuaciones muy parecido al anterior que de forma matricial queda representado como sigue

$$\mathbf{H}_p^H \mathbf{H}_p \mathbf{B}_p = \mathbf{H}_p^H \mathbf{x} \quad (5.49)$$

siendo ahora \mathbf{H}_p la matriz de Hankel¹² formada por las muestras de la secuencia

$$\mathbf{H}_p = \begin{pmatrix} x[2] & x[3] & \cdots & x[p+1] \\ x[3] & x[4] & \cdots & x[p+2] \\ x[4] & x[5] & \cdots & x[p+3] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x[N-p+1] & x[N-p+2] & \cdots & x[N] \end{pmatrix}_{(N-p) \times p}$$

¹²Matriz de observación de la señal.

$\mathbf{B}_p = \begin{bmatrix} b_p[1] & b_p[2] & \dots & b_p[p] \end{bmatrix}^T$ el vector de los coeficientes de predicción lineal de tamaño $p \times 1$ y $\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x[1] & x[2] & \dots & x[N-p] \end{bmatrix}^T$ es el vector de muestras de la secuencia de tamaño $(N-p) \times 1$. Una vez resuelto el sistema de ecuaciones se pueden hallar las raíces del polinomio y seguir obteniendo los parámetros del método original de Prony.

Ejemplo 5.2.2. En este ejemplo se pretende comparar los resultados obtenidos con un análisis de predicción hacia adelante (forward) con los del análisis de predicción hacia atrás (backward). Para ello se analizará la secuencia $x[n] = \exp(-0,1 \cdot n) \cdot \cos(2 \cdot \pi \cdot n) + \exp(-0,2 \cdot n) \cdot \cos(2 \cdot 2 \cdot \pi \cdot n) + 2 \cdot \exp(-0,7 \cdot n) \cdot \cos(2,5 \cdot 2 \cdot \pi \cdot n + \frac{\pi}{3})$ que se encuentra representada en la figura 5.12. En este caso la frecuencia de muestreo es $f_s = 50$ Hz.

Si la secuencia no contiene ningún ruido, se puede obtener una aproximación exacta con un análisis de Prony por mínimos cuadrados con 12 muestras. En este caso las raíces de un método (forward) y otro (backward) son recíprocas (figura 5.13) y se aproximan bastante a las raíces (z_p) de la secuencia:

$$\begin{aligned} z_{1,2} &= \exp [(-0,1 \pm 2 \cdot \pi j) T_s] \\ z_{3,4} &= \exp [(-0,2 \pm 2 \cdot 2 \cdot \pi j) T_s] \\ z_{5,6} &= \exp [(-0,7 \pm 2,5 \cdot 2 \cdot \pi j) T_s] \end{aligned}$$

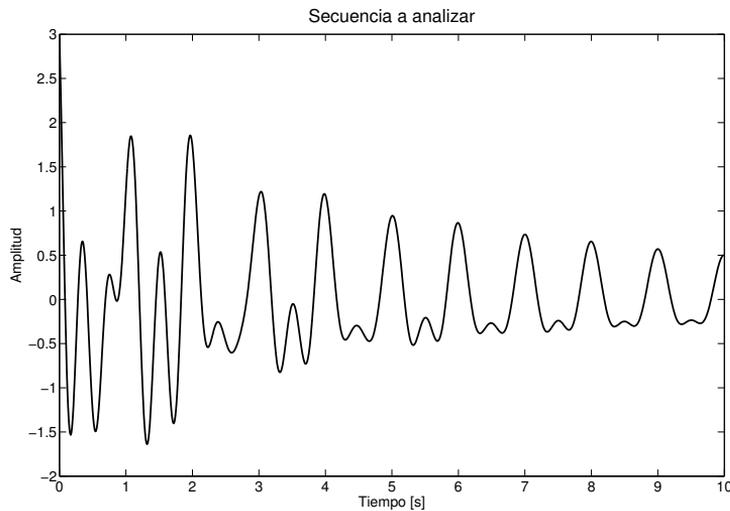


Figura 5.12: Secuencia del ejemplo 5.2.2.

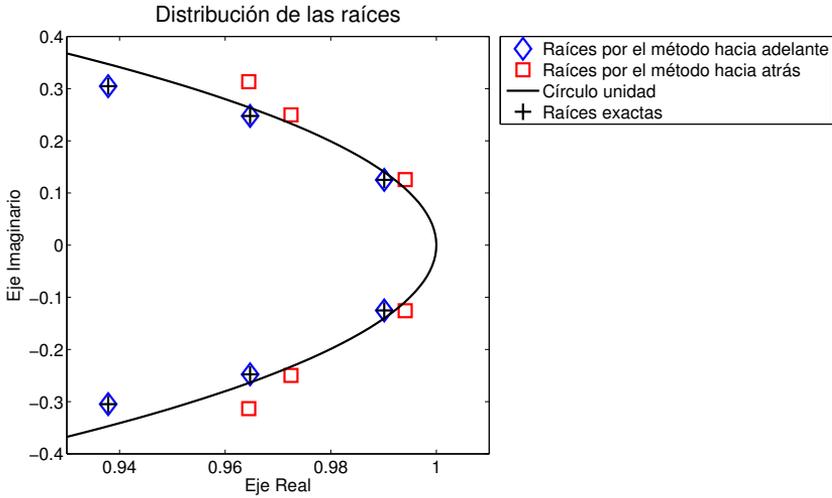


Figura 5.13: Raíces de la secuencia del ejemplo 5.2.2 y las obtenidas con los métodos hacia adelante y hacia atrás.

Si la secuencia anterior está contaminada por ruido ($SNR = 5$ dB) será necesario un mayor orden en la aproximación (por ejemplo 100 exponenciales complejas en la figura 5.14); en el caso de predicción hacia atrás las raíces de la secuencia estarán fuera del círculo unitario y las del ruido dentro.

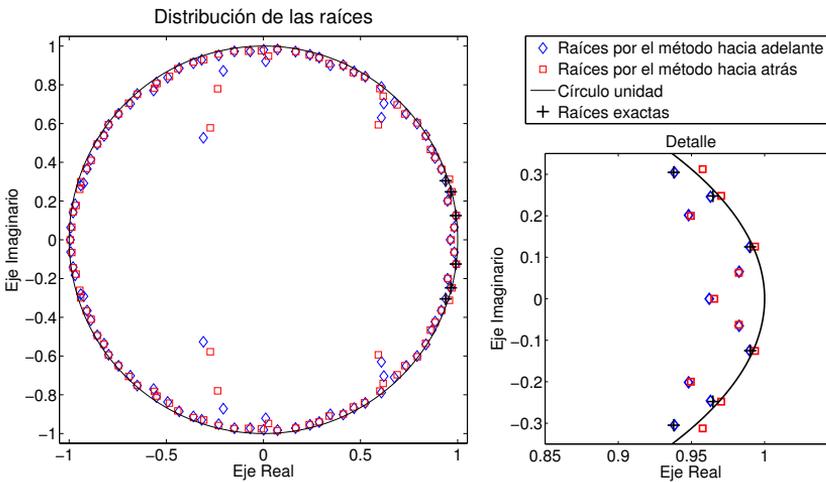


Figura 5.14: Raíces de la secuencia contaminada por ruido ($SNR = 5$ dB) y raíces obtenidas por los métodos de predicción hacia adelante y hacia atrás.

5.2.1.3. Descomposición en valores singulares

Otra técnica que se puede emplear para **mejorar** la **identificación** por el método de Prony por mínimos cuadrados es la SVD. Esta técnica es **complementaria** a emplear el método de predicción hacia adelante y hacia atrás y su principal aportación es visible en la **distribución** de las **raíces** de las exponenciales cuando la secuencia a analizar está **contaminada** con **ruido** blanco.

SVD se basa en un teorema fundamental del álgebra lineal por el que cualquier matriz \mathbf{A} se puede representar como el producto de tres matrices \mathbf{U} , \mathbf{S} y \mathbf{V}

$$\mathbf{A} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T \quad (5.50)$$

donde las columnas de \mathbf{U} son los autovectores ortonormales de $\mathbf{A}\mathbf{A}^T$, las de \mathbf{V} son los autovectores ortonormales $\mathbf{A}^T\mathbf{A}$ y la diagonal de \mathbf{S} contiene las raíces cuadradas de los **autovalores** de \mathbf{U} o \mathbf{V} **ordenados** de **manera descendente**. Las columnas de \mathbf{U} y \mathbf{V} son conocidas como los vectores singulares mientras que la **diagonal** de \mathbf{S} está formada por los **valores singulares** (Hermus, 2004).

SVD es una técnica que puede ser vista desde tres puntos de vista relacionados entre sí. Es un método para convertir un conjunto de **variables correlacionadas** en **otro** en el que se presentan de manera **no correlacionada** (descomposición subespacial (Hermus, 2004)), además sirve para **identificar** y **ordenar** las **dimensiones** en que los datos presentan una **mayor variación** y, finalmente, permite **representar** esos mismos **datos** empleando **menos dimensiones** (reducción del rango (Hermus, 2004)).

El funcionamiento de esta técnica como método de reducción de ruido está claramente ejemplificado en (Hermus, 2004). La secuencia sin ruido de longitud N que se va a analizar con Prony tendrá una matriz de observación cuyo rango es p , siendo $p \leq N/2$ el número de exponenciales que se emplearán para su aproximación. Al descomponer la matriz de observación en valores singulares se observará que los p primeros valores de la diagonal de \mathbf{S} son no nulos, mientras que el resto sí.

Si a la secuencia inicial es contaminada por ruido, la nueva secuencia tendrá una matriz de observación cuyo rango será igual al número de muestras empleadas para su análisis por Prony.

Ejemplo 5.2.3. Sea la secuencia del ejemplo 5.1.1 contaminada por ruido $x_r[n] = x[n] + w[n]$ donde $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$, $w[n]$ representa al ruido blanco gaussiano con una $SNR = 20$ dB y $n = 1, 2, \dots, N$ con $N = 1000$.

Si se emplea el método original de Prony para analizar la secuencia $x[n]$ y después se aplica SVD a su matriz de observación ($\mathbf{T}_p = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T$) se puede ver que

$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} 1,25 \cdot 10^3 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1,23 \cdot 10^3 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 1,15 \cdot 10^3 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}_{(N/2 \times N/2)}$$

todos los elementos de la diagonal principal son 0 excepto los 3 primeros (que se corresponde con el número p de exponenciales que aproximan la secuencia). En cambio, si este mismo proceso se realiza sobre la secuencia contaminada por ruido $x_r[n]$ se obtiene

$$\text{diag}(\mathbf{S}) = 10^3 \cdot \left[1,2517 \quad 1,2313 \quad 1,1440 \quad 0,0052 \quad 0,0052 \quad 0,0048 \quad 0,0048 \quad \dots \right]$$

en donde se puede observar que todos valores singulares tienen ahora un valor distinto de 0 y los 3 primeros son mayores que el resto en torno a 3 órdenes de magnitud.

Se puede deducir que reduciendo el rango de la matriz de observación¹³ de una secuencia ruidosa se consigue mejorar la relación señal a ruido de la misma (Hermus, 2004). Finalmente hay que tener en cuenta que el nuevo rango reducido (m) debe cumplir que $p \leq m \leq N - p$ (Marple, 1987), ya que de otra forma se estarían eliminando también componentes no ruidosas. Como inicialmente se desconoce el número de exponenciales complejas que componen una secuencia es posible estimar el rango reducido comparando los valores singulares, ya que aquellos relacionados con la secuencia tienden a ser mayores que los relacionados con el ruido (Marple, 1987).

Sea la secuencia $x[n]$ del ejemplo 5.1.1 contaminada por ruido con una SNR = 20 dB (figura 5.15). Se realiza una aproximación empleando la técnica de Prony por mínimos cuadrados empleando $p = 50$ exponenciales¹⁴ y usando los métodos de predicción lineal hacia atrás y hacia adelante.

Antes de calcular las raíces de las matrices de Toeplitz (\mathbf{T}_p) para el método hacia adelante y de Hankel (\mathbf{H}_p) para el método hacia atrás, se realiza la SVD de ambas y se reduce su rango de p a m . En este caso se conocen a priori el número de exponenciales que componen la secuencia $x[n]$, por lo que el rango reducido será $m = 3$.

Como se puede ver en la figura 5.16 las raíces se distribuyen ordenadamente tras aplicar la técnica de descomposición en valores singulares.

¹³Esta reducción de rango se logra haciendo 0 todos aquellos valores singulares a partir del m -ésimo (siendo m el rango reducido de la matriz).

¹⁴Se elige este número para facilitar la visualización de las figuras del ejemplo.

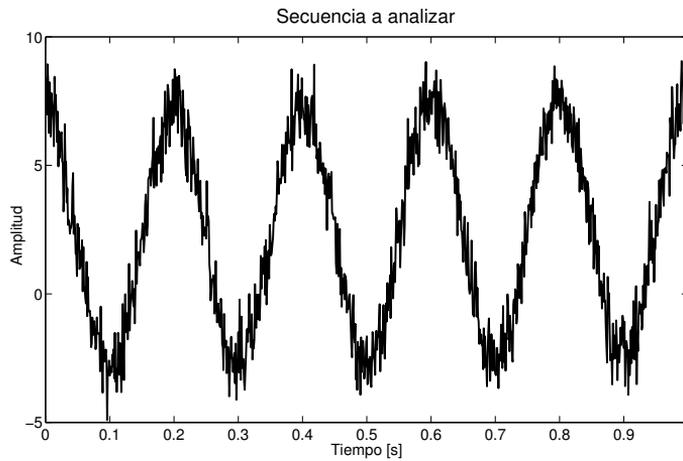


Figura 5.15: Secuencia $x[n] = 2 \cdot \exp(0,3 \cdot n) + 5 \cdot \cos(5 \cdot 2\pi \cdot n)$ contaminada por ruido blanco ($SNR = 20$ dB) para ser analizada con Prony SVD.

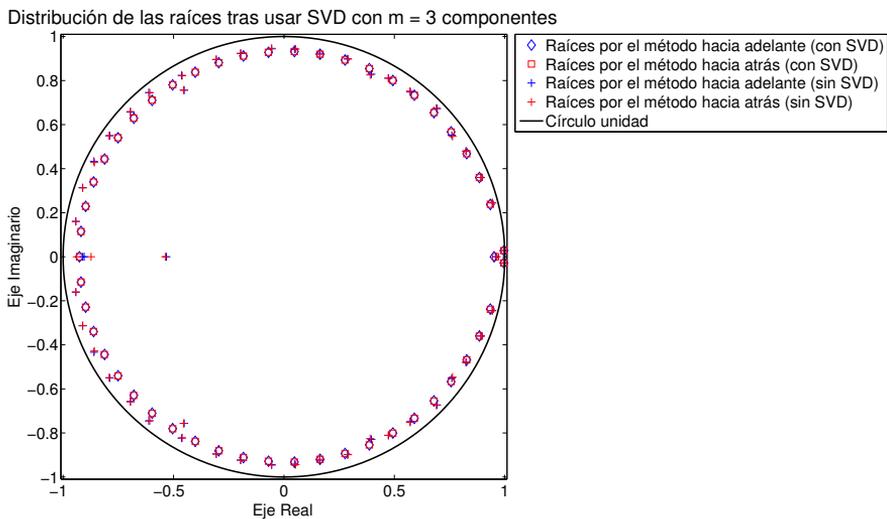


Figura 5.16: Distribución de las raíces de la secuencia del ejemplo 5.2.3 aplicando SVD al método de Prony y sin aplicarlo.

5.2.2. Como respuesta al impulso de un sistema LTI

Al igual que el método original de Prony requería las primeras $n = K+1$ ¹⁵ muestras de la respuesta al impulso $h[n]$, si se disponen de más muestras, el problema se resuelve de manera aproximada (mínimos cuadrados); para este caso la ecuación 5.25 se cambia por una versión que contiene el error (e) para poder controlar $h[n]$ cuando $n > K+1$:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix} + (e) = \begin{pmatrix} \mathbf{H}_1 \\ \mathbf{h} \mid \mathbf{H}_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ \mathbf{a} \end{pmatrix} \quad (5.51)$$

Esta ecuación no puede ser solucionada de manera exacta, pero se pueden obtener los coeficientes \mathbf{a} y \mathbf{b} minimizando el error (Parks y Burrus, 1987). En este caso las soluciones son

$$\mathbf{H}_2^T \mathbf{h} = -\mathbf{H}_2^T \mathbf{H}_2 \mathbf{a} \quad (5.52)$$

para el denominador y

$$\mathbf{b} = \mathbf{H}_1 \mathbf{a} \quad (5.53)$$

para el numerador.

Ejemplo 5.2.4. En la figura 5.6 se podía observar, además de la respuesta al impulso contaminada, la respuesta de la solución obtenida por el método exacto. Las 2 primeras muestras de la respuesta al impulso contaminada son

$$\mathbf{h} = \begin{bmatrix} 5,1090 & 4,9392 \end{bmatrix}^T$$

que en el caso de una solución exacta llevan al sistema

$$G_p(z^{-1}) = \frac{5,1090}{1 - 0,9668z^{-1}}$$

cuya respuesta se corresponde a la secuencia marcada como «Respuesta identificada» de la figura 5.6. Si se emplea el método aproximado el sistema que se obtiene es ligeramente distinto

$$\hat{G}_p(z^{-1}) = \frac{5,1090}{1 - 0,9908z^{-1}}$$

pero, a su vez, más aproximado, como puede verse en la secuencia marcada como «Respuesta identificada por aproximación» de la figura 5.17.

¹⁵El valor de K depende del orden seleccionado, tanto para el numerador como para el denominador. Para una solución exacta $K = M + N$.

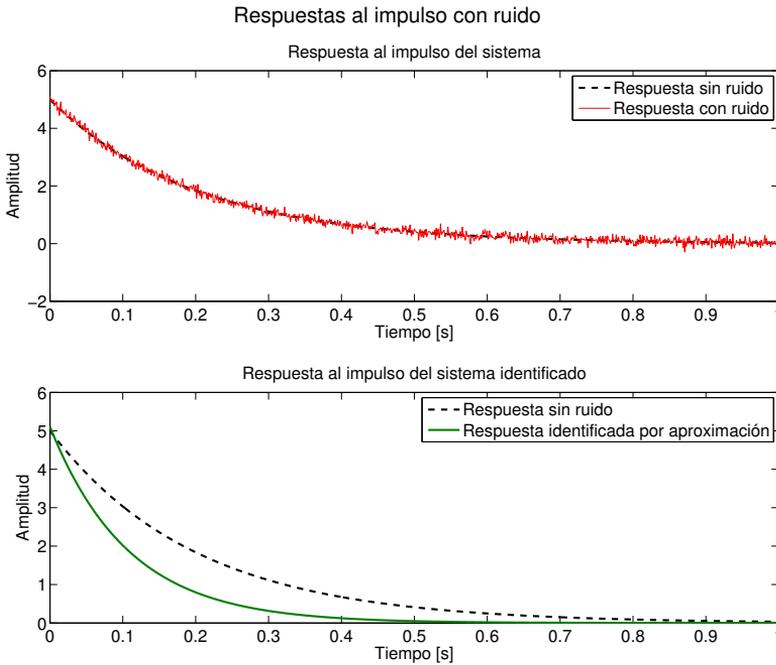


Figura 5.17: Respuesta al impulso del sistema discreto y la misma contaminada por ruido blanco (arriba). Comparación entre la respuesta original y la respuesta obtenidas por el método aproximado (abajo).

5.3. Conclusiones del capítulo

El método original de Prony es una solución ingeniosa a un problema de interpolación de datos, que consigue un ajuste exacto en determinadas situaciones: número de muestras exacto y ausencia de ruido.

Posteriormente, el método original de Prony ha sido ampliado con un enfoque de mínimos cuadrados para poder ser empleado en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores.

Desde su primera aplicación hasta hoy en día, el método de Prony ha sido empleado en una gran diversidad de disciplinas:

- para el diseño de filtros digitales (<http://es.mathworks.com>);
- en aplicaciones industriales (Sahraoui *et al.*, 2015);
- para la medida de fenómenos físicos, como en (de la O Serna, 2013);

- dentro de la generación de energía eléctrica (Wadduwage *et al.*, 2015);
- en investigación espacial, como en (Noullez *et al.*, 2015) donde se emplea para el cálculo de órbitas;
- en aplicaciones de bioingeniería (Sajith *et al.*, 2014);
- para procesamiento de señales, como en (Coluccio *et al.*, 2007) donde se presenta una versión para muestreos no uniformes, o
- en estudios puramente teóricos que desarrollan versiones más generales del método clásico (Kunis *et al.*, 2016).

En este capítulo se ha profundizado en el método original de Prony, desarrollándolo paso a paso y estudiando los dos puntos de vista del método: interpolación y respuesta a sistemas LTI; asimismo se han comparado sus resultados con la herramienta de la DFT.

Se han analizado los problemas que pueden hacer que el método original de Prony deje de ser eficiente y se ha estudiado su extensión empleando mínimos cuadrados. En este caso se han visto las expresiones que lo describen en función de si se aborda con predicción hacia adelante o hacia atrás.

Sobre el método de Prony por mínimos cuadrados, se ha estudiado el efecto del ruido y se ha mostrado cómo la técnica de SVD puede ayudar a mejorar los resultados de aquel.

Pacientes y métodos

EN este capítulo se **describen** los **sujetos** de quienes se obtuvieron las señales y su **clasificación** en función del diagnóstico que tienen de EM. Asimismo se presentará de manera resumida el método de captura de las señales de PEVmf que se emplean en este trabajo, así como las técnicas estadísticas empleadas para comprobar la significación de los resultados obtenidos.

6.1. Pacientes del estudio

6.1.1. Protocolo

El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.

6.1.2. Población

Existen **cuatro grupos** en los que se ha dividido la población incluida en este estudio en función de su diagnóstico clínico de EM:

- 22 sujetos de control;
- 28 pacientes que cumplieran los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM (EM);

- 15 pacientes con EM clínicamente silente (**RIS**), y
- 28 pacientes en los primeros episodios de síntomas neurológicos (**CIS**).

Las características estadísticas de todos los sujetos se presentan en la tabla 6.1.

	Controles	RIS	CIS	EM
Número de sujetos	22	15	28	28
Edad [años]	32,5 ± 7,7	39,0 ± 7,8	30,3 ± 9,6	34,4 ± 10,1
Relación hombre:mujer	9 : 13	5 : 10	10 : 18	7 : 21
Ojos con NO (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	12 (21,4 %)	37 (66,0 %)
Ojos sin NO (%)	44 (100,0 %)	30 (100,0 %)	44 (78,6 %)	19 (34,0 %)

Tabla 6.1: Población del estudio.

Más del 80 % de los pacientes CIS que presentan lesiones corroboradas por la imagen de RM evolucionan en su enfermedad hacia la EM mientras que el resto no, lo que supone una dificultad para predecirlo (Frohman *et al.*, 2003; Blanco *et al.*, 2014). Los pacientes RIS, por otro lado, presentan una imagen de RM similar a la de pacientes de EM, pero sin que haya sido corroborado por examen neurológico (Okuda *et al.*, 2009).

Como la NO es un síntoma temprano en la mayoría de casos de EM (Beck *et al.*, 2003; Sánchez, 2014) se clasifican los ojos de los pacientes en función de si están afectados por NO (NO) o si no lo están (nNO) y los posteriores análisis realizados en este trabajo se llevarán a cabo teniendo en cuenta esta clasificación.

Los 15 pacientes RIS fueron incluidos en este grupo según los criterios descritos en (Okuda *et al.*, 2009).

Los 28 pacientes de EM incluidos habían padecido al menos un brote de NO, tenían lesiones típicas en la RM craneal y cumplían los criterios de EM probable o definitiva de McDonald.

El criterio de cuantificación de discapacidad de los pacientes se tomó de la EDSS de Kurtzke cuya descripción puede verse en la tabla 6.2. Esta clasificación se usó para evaluar la relación de la evolución de la EM con la amplitud de los PEVmf.

Valor en la escala	Descripción
0	Exploración normal
1,0 – 1,5	Sin incapacidad
2,0 – 2,5	Incapacidad mínima
3,0 – 3,5	Incapacidad leve moderada
4,0 – 4,5	Incapacidad moderada
5,0 – 5,5	Limitación para la deambulaci3n u otras tareas
6,0 – 6,5	Necesita ayuda para caminar
7,0 – 7,5	Confinado a silla de ruedas
8,0 – 8,5	Cama-silla. Aseo personal con ayuda
9,0 – 9,5	Dependencia completa
10	Muerte por EM

Tabla 6.2: EDSS.

Solamente los pacientes clasificados como CIS y con EM tienen asociado un valor de la EDSS. La siguiente tabla (tabla 6.3) muestra el rango de valores de la escala y el n3mero de pacientes que contenían un valor de la EDSS dentro de ese rango.

Valor en la escala	N3mero de pacientes CIS	N3mero de pacientes con EM
0 – 0,5	1	13
1,0 – 1,5	4	8
2,0 – 2,5	9	2
3,0 – 3,5	7	2
4,0 – 4,5	5	1
5,0 – 5,5	2	1
6,0 – 6,5	0	1

Tabla 6.3: N3mero de pacientes por rango de EDSS.

6.2. Adquisici3n de PEVmf en este trabajo

El sistema de adquisici3n de PEVmf para el an3lisis que se presenta en este trabajo pertenece al departamento de Ciru3a de la Universidad de Alcal3 y se encuentra descrito en trabajos como (Blanco *et al.*, 2014). El *software* usado para analizar los registros de PEVmf fue cedido generosamente por el Dr. Donald C. Hood (Universidad de Columbia).

En lo que al est3mulo se refiere, se us3 VERIS *software* 5,9 (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, EE. UU.) con una diana de estimulaci3n del 44,5° del campo

visual como la vista en la figura 4.4a, para ello el sujeto debe estar situado a unos 32 cm frente al monitor.

Las casillas blancas tenían una luminancia de 200 cd/m^2 y las negras $< 3 \text{ cd/m}^2$ proporcionando un contraste Michelson de aproximadamente el 99 %. Los sectores y las casillas estaban escalados sobre factores de magnificación cortical, con excentricidad para estimular aproximadamente las mismas áreas de la corteza visual.

Los sectores internos subtendían $1,2^\circ$ del campo visual, mientras que los más externos 7° . Cada uno de ellos (de un total de 60) se invirtió usando una secuencia-m de $2^{15} - 1$ elementos con una frecuencia de refresco de 75 Hz y una probabilidad de cambio del 50 %.

Para la captura de PEV se emplearon cuatro electrodos (A, B, C, D) de copa dorada colocados como se observa en la figura 4.2a, más un quinto situado en la frente que sirve de tierra.

Con esa disposición se capturaron los mismos canales de la figura 4.3a, que se vuelve a reproducir por comodidad en la figura 6.1. Para el canal medio los electrodos fueron situados a 4 cm por encima del inión (electrodo activo), en el inión (electrodo de referencia) y en la frente (electrodo de tierra).

Para los otros dos canales, se utilizaron los mismos electrodos de tierra y de referencia, pero los electrodos activos fueron situados 1 cm por encima y 4 cm lateralmente a ambos lados del inión.

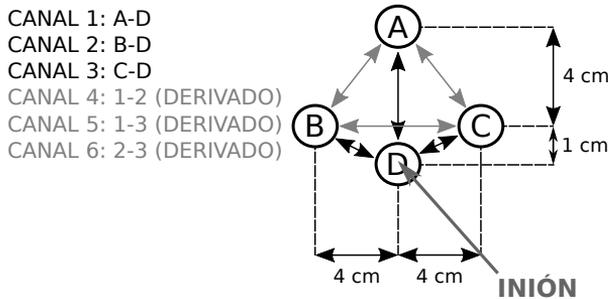


Figura 6.1: Canales empleados en este trabajo (adaptada de (Hood y Greenstein, 2003)).

Previamente a la adquisición de las señales se comprobó que las impedancias de los electrodos eran para todos los sujetos menores que $2 \text{ k}\Omega$.

Con la secuencia-m de estimulación se tomaron los registros durante 14 min divididos en dos tandas (*runs*) de 7 min por un técnico especialista. Las señales fueron amplificadas y filtradas con un FPBa de (3 a 100) Hz (preamplificador P511J de Grass

Instruments, Rockland, MA, EE. UU.) y muestreadas a una frecuencia de 1 200 Hz (cada 0,83 ms).

A partir de este punto se disponían, por cada sujeto, de $60 \times 2 \times 2 \times 3$ registros de PEVmf que se corresponden con

- 60 sectores.
- 2 ejecuciones de la estimulación.
- 2 ojos.
- 3 canales (los canales derivados se obtendrán más adelante).

Todos estos registros tienen una longitud de 600 muestras, que con la frecuencia de muestro de 1 200 Hz se traduce en una duración de 0,5 s.

Sobre estos datos se realizaron los análisis posteriores en los capítulos 7, 8 y 9 empleando el *software* comercial MATLAB (Mathworks Inc. Natick, MA, EE. UU.) en su versión R2012b.

6.3. Análisis estadístico

En capítulos posteriores se presentarán análisis estadísticos de los datos en función de la característica a estudiar.

Si se quiere **estudiar** la **mejora** de uno de estos **parámetros: amplitud** de señales de PEVmf o **capacidad de clasificación** de sujetos según su diagnóstico de EM se empleará bien el análisis de la varianza (**ANOVA** *ANalysis Of VAriance*) para **medidas repetidas** bien el **ANOVA** de un **factor**.

Para **reforzar** los **resultados** y/o poder hacer **análisis** más **rápidos** de la capacidad de clasificación de sujetos tras aplicar las técnicas de filtrado presentadas en este trabajo, se empleará el **estudio** del **área bajo** la **curva** de **característica operativa** del **receptor**.

Finalmente para estudiar la **relación** entre la **amplitud** de las señales de PEVmf tras filtrar con las técnicas presentadas en este trabajo y el valor en la escala **EDSS** se emplearán técnicas de **correlación bivariada**.

Todas estas pruebas descriptivas se realizaron con el programa estadístico de IBM *SPSS statistics* en su versión 22.0.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

ANOVA

ANOVA para medidas repetidas se usó para comprobar las **diferencias** entre **aplicar distintas técnicas de filtrado** a un **mismo grupo** y ANOVA de un factor para comprobar las **diferencias** entre **distintos grupos** al emplear con ellos una **misma técnica de filtrado**.

Los grupos están formados por los ojos de la población indicada en la tabla 6.1 haciendo **distinción** entre ojos **con NO** y ojos **sin NO** (que se indicará en su caso como nNO).

Se eligió **ANOVA** porque permite **comparar** las **medias** de **más de dos grupos** entre sí, **indicando** si existe **diferencia significativa** entre ellas. Este análisis es muy similar a otro ampliamente utilizado (la prueba *t* de Student), pero a diferencia de esta última permite realizar cadenas de comparaciones y no solamente comparaciones directas (Kirk, 2008).

El análisis estadístico que se verá se realizó siguiendo los pasos indicados en la figura 6.2 y que se explican con más detalle a lo largo de toda esta sección.

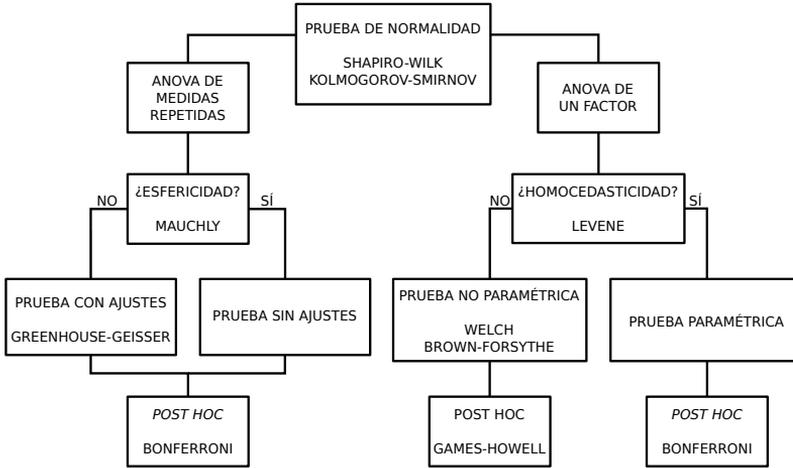


Figura 6.2: Diagrama de flujo del análisis estadístico.

Para **poder realizar** las comparaciones empleando el **ANOVA** es necesario que los datos sigan una **distribución normal**, por lo que primero se debe estudiar dicha característica. Para ello se emplearon dos pruebas:

- Shapiro-Wilk (Shapiro y Wilk, 1965) y
- Kolmogorov-Smirnov¹ (Kolmogorov, 1933; Smirnov, 1933).

¹Con la corrección Lilliefors (Razali y Wah, 2011).

Siendo la de **Shapiro-Wilk** la **preferida** para el **número de datos** que se analizó (Razali y Wah, 2011; Massó *et al.*, 2014). Cada vez que se presenten resultados estadísticos se indicará el resultado de estas pruebas.

Convencionalmente se aceptan **valores** de $p < 0,05$ para **rechazar** la **hipótesis nula** (las distribuciones son normales) y **aceptar** la **hipótesis alternativa**; en los casos en que se dio esa situación se consideró la prueba **ANOVA suficientemente robusta** como para poder ser realizada (Kirk, 2008; Massó *et al.*, 2014).

Se apunta como alternativa al uso de la prueba ANOVA la prueba de Kruskal-Wallis (Kruskal y Wallis, 1952), que al tratarse de una prueba no paramétrica no asume la normalidad de las distribuciones.

Análisis de la varianza para medidas repetidas

El análisis de la varianza para medidas repetidas **exige** que las **muestras cumplan** la condición de normalidad y, adicionalmente, las diferencias entre pares de medidas deben tener una varianza similar (condición de **esfericidad**).

Para comprobar la esfericidad en un caso dado, se realizó la **prueba de Mauchly** (Mauchly, 1940) al conjunto de datos obteniéndose el valor p que permitía aceptar/rechazar la hipótesis nula (las varianzas son similares) en función de su valor. Cuando se obtuvieron valores de $p < 0,05$ se rechazó la hipótesis nula y aceptó la hipótesis alternativa (varianzas significativamente distintas).

Cuando **no se cumple** la condición de esfericidad se pueden tomar varias **alternativas** habituales (Massó *et al.*, 2014): utilizar una **aproximación multivariada** o seguir realizando una **aproximación univariada**, pero con **ajustes**. En este trabajo, en el caso en que no se cumpliera la condición de esfericidad, se tomó la **segunda opción** y se realizó la prueba de efectos ajustada **Greenhouse-Geisser**² (Greenhouse y Geisser, 1959).

ANOVA indica si todos los grupos tienen una media similar o existen diferencias significativas entre alguno de ellos; para conocer la **diferencia** que existe entre **pares**, se compararon los grupos empleando la prueba **post hoc** de **Bonferroni**³ (Bonferroni, 1936) que ajusta la probabilidad para mantener constante el error Tipo I⁴ (Massó *et al.*, 2014).

²Indica cuánto se aleja la muestra de la condición de esfericidad y ajusta los grados de libertad en función de ello.

³Esta técnica es la más conservadora de todas y una buena opción para la mayoría de los casos.

⁴Error cometido al rechazar la hipótesis nula cuando esta se cumple. http://www.upa.pdx.edu/IOA/newsom/da1/ho_posthoc.pdf

Análisis de la varianza de un factor

En el caso de la prueba ANOVA de un factor, además de la condición de normalidad, las muestras deben **cumplir** la **condición de homocedasticidad**⁵ (Massó *et al.*, 2014), que se comprobó con la **prueba de Levene** (Levene, 1960).

En los casos en los que la **hipótesis nula** (las varianzas son homogéneas) **no** pudo ser **aceptada** (un valor p tal que $p < 0,05$) se realizaron **pruebas no paramétricas** para estudiar si existían diferencias significativas entre las medias. De entre las pruebas que se pueden emplear, en el presente trabajo se seleccionaron dos de ellas, recomendadas por (Massó *et al.*, 2014):

- la de Welch (Welch, 1947) o
- la de Brown-Forsythe (Brown y Forsythe, 1974).

Tras comprobar la existencia o no existencia de diferencias entre las medias se realizaron pruebas *post hoc* según conviniera a los pasos anteriores: **si se cumplía** la condición de **homocedasticidad** se empleó la prueba de **Bonferroni**; si **no se cumplía** la condición anterior se optó por la prueba de **Games-Howell** (Games y Howell, 1976), siguiendo las recomendaciones de (Massó *et al.*, 2014).

Curva de característica operativa del receptor

Estas curvas permiten **evaluar** la **capacidad discriminante** de una **técnica**. Se empleó como una **técnica complementaria** a las pruebas ANOVA y en algunos casos conjuntamente con ellas para verificar los resultados.

La curva de característica operativa del receptor (ROC *receiver operating characteristic curve*) es una representación de la sensibilidad⁶ frente a la especificidad⁷ desarrollada por operadores de radar⁸ e introducida en la investigación clínica por los radiólogos Hanley y McNeil (Hanley y McNeil, 1982).

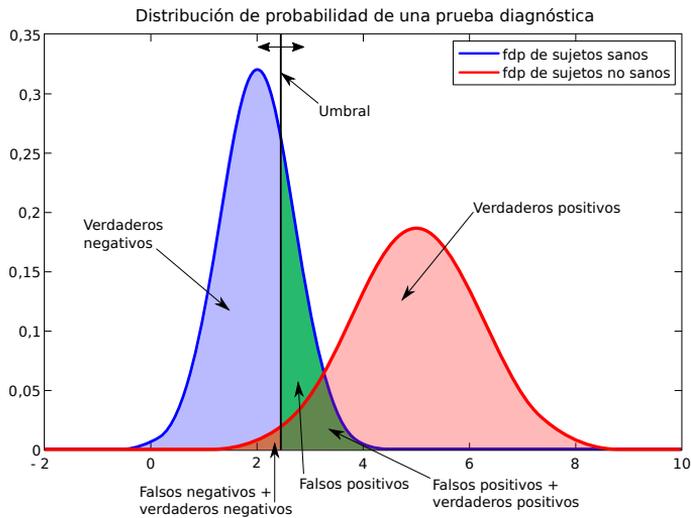
En la figura 6.3 puede verse la distribución de probabilidad de los resultados de una prueba diagnóstica ficticia.

⁵Todas las varianzas son homogéneas.

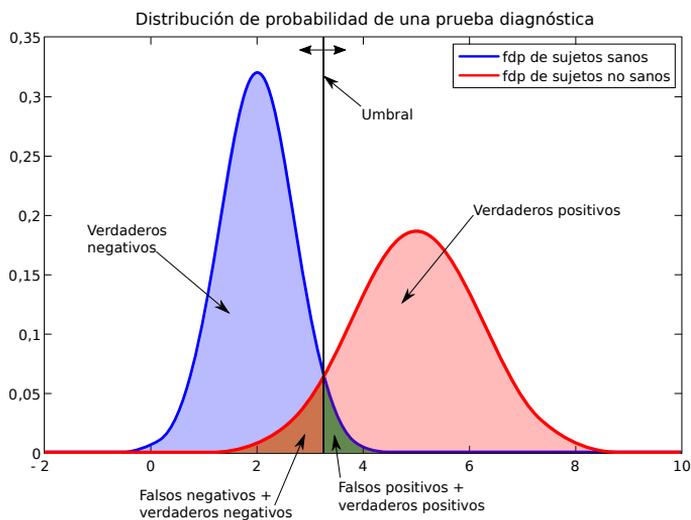
⁶En epidemiología, la sensibilidad es la probabilidad de que una prueba diagnóstica indique correctamente que un paciente está enfermo dentro de un grupo de pacientes (positivos verdaderos o *true positive*). (<https://onlinecourses.science.psu.edu/stat507/node/71>. Última revisión 14/02/2016)

⁷En realidad se compara con (1-especificidad). La especificidad en epidemiología es la fracción de pacientes sanos en una prueba diagnóstica que son clasificados como pacientes sanos (negativos verdaderos o *true negative*). (<https://onlinecourses.science.psu.edu/stat507/node/71>. Última revisión 14/02/2016)

⁸http://www.hrc.es/bioest/roc_1.html. Última visita 14/02/2016.



(a)



(b)

Figura 6.3: Ejemplo de los resultados de una prueba ficticia y la clasificación de los pacientes en función de un umbral.

La curva azul es la distribución de los sujetos sanos y la roja la de los pacientes enfermos. La figura 6.3a muestra un umbral seleccionado a la izquierda del punto de corte de ambas curvas, cada zona sombreada indica el área (porcentaje) de sujetos que han sido **correctamente diagnosticados** como sanos (**verdaderos negativos**), pacientes clasificados como **sanos** cuando en realidad **no lo están** (**falsos negativos**),

sujetos **sanos clasificados** como **enfermos (falsos positivos)** y pacientes **enfermos clasificados** como **enfermos (verdaderos positivos)**.

Si se mueve el umbral (figura 6.3b) las áreas cambian y, por tanto, la probabilidad de clasificar los pacientes de manera errónea o correcta. La figura 6.4 muestra la forma general de varias curvas ROC, la curva **azul** se corresponde con la curva ROC de la figura 6.3, la **verde** es una curva **ROC ideal** donde la clasificación se hace de manera perfecta (no hay solapamiento de verdaderos negativos con verdaderos positivos). La curva **roja** muestra una **clasificación ineficiente**, donde hay mucho solapamiento entre verdaderos negativos y verdaderos positivos.

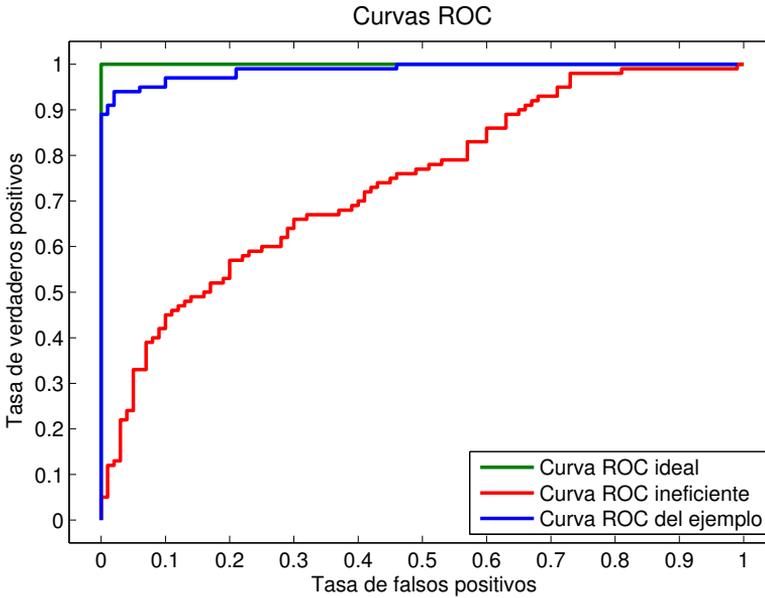


Figura 6.4: Distintas curvas ROC.

Área bajo la curva ROC y tablas de contingencia

Un gran número de medidas teóricas se han propuesto para reducir las curvas ROC a un índice cuantitativo de la exactitud en el diagnóstico (Hanley y McNeil, 1982). Uno de los mejor considerados es el área bajo la curva ROC (*AUC area under curve*), calculada por una aproximación trapezoidal del área formada al conectar los puntos de la ROC por líneas rectas (Swets, 1979).

El valor de este índice varía desde 0,5 (sin exactitud aparente) hasta 1 (exactitud perfecta) y denota la probabilidad de identificar correctamente qué estímulo es solo ruido y cuál señal y ruido, que en medicina se traduce por sujetos enfermos o sujetos

sanos (Hanley y McNeil, 1982). En (Swets, 1988) el valor del índice se tabula para clasificar la exactitud de la prueba diagnóstica: si el valor del área está comprendido entre 0,5 y 0,7 la exactitud es baja, si está comprendido entre 0,7 y 0,9 la exactitud es regular-alta (dependiendo de lo que se esté estudiando) y si es superior a 0,9 la exactitud de la prueba es alta.

Otra forma de **representación** del **resultado** diagnóstico es mediante **tablas de contingencia**, en las que se muestra el diagnóstico frente al resultado de la prueba indicando el número o porcentaje de sujetos que son clasificados en cada grupo. La tabla 6.4 muestra un ejemplo de estas tablas.

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	Número o porcentaje de verdaderos positivos (a)	Número o porcentaje de falsos negativos (b)	Total de enfermos (a+b)
Sanos	Número o porcentaje de falsos positivos (c)	Número o porcentaje de verdaderos negativos (d)	Total de sanos (c+d)

Tabla 6.4: Ejemplo de tabla de contingencia.

Una tabla de contingencia representa un **punto concreto** de la **curva ROC**, este punto se puede elegir, por ejemplo, empleando el **índice de Youden** (Youden, 1950) (J):

$$J = \frac{a \cdot d - b \cdot c}{(a + b) \cdot (c + d)} \quad (6.1)$$

Los valores a , b , c y d están expresados en forma **absoluta** (no relativa) y son los valores referenciados en la tabla 6.4. El punto seleccionado se corresponde con el **valor más próximo a 1** del **índice de Youden**; gráficamente el punto de la curva ROC que presenta la **mayor especificidad y sensibilidad** de manera **conjunta**.

Índice de correlación entre dos variables: amplitud de PEVmf y EDSS

Para señales filtradas con el método de Prony por mínimos cuadrados (5.2) se estudió la **relación** entre los **valores** que definen la amplitud de los registros de **PEVmf** con el **grado** de discapacidad que indica la **EDSS**.

De entre los métodos para estudiar la relación entre dos variables cualesquiera, en este trabajo se seleccionaron dos **coeficientes** ampliamente utilizados en estudios estadísticos:

- el coeficiente r de correlación de Pearson (Pearson, 1895) y
- el coeficiente ρ de correlación de Spearman (Spearman, 1904).

La principal diferencia entre ambos, a efectos del presente trabajo, es que el **segundo** se emplea cuando **no** se cumple la condición de **normalidad** de las muestras.

Los coeficientes de correlación muestran el **grado** de **relación lineal** que existe entre dos variables cuantitativas (u ordinales en el caso del de Spearman). Toman un valor comprendido entre -1 y 1 , donde un -1 indica una relación lineal perfecta invertida, 0 indica que no existe relación y 1 que existe una relación lineal perfecta directa. Es importante destacar que una **relación perfecta no implica causalidad**, es decir, no se puede afirmar que una sea causa de la otra o viceversa.

En este estudio, la relación se hizo con los **valores** que cuantifican la **amplitud** de señales de **PEVmf** de **un solo ojo** de cada paciente CIS o con EM y el grado de la EDSS para ese mismo paciente.

La forma de **escoger** el ojo fue la siguiente:

1. Si existe un **ojo con NO** se tomó ese ojo.
2. Si son los dos ojos los que tenían NO se tomaba el ojo con **peor agudeza visual**. En caso de que ambos tuvieran la misma agudeza visual se procedió como el siguiente punto.
3. Si ningún ojo tenía NO (o la misma agudeza visual) se podía elegir el ojo según dos casos:
 - a) El **peor caso**: se seleccionó el ojo con un **mayor** valor de **amplitud** (se supone que un ojo sano tiene un alto valor de amplitud).
 - b) El **mejor caso**: se seleccionó el ojo con **menor valor**.

Una vez que se eligieron los ojos, la **correlación** se calculó procediendo de dos formas:

1. Se calculó el coeficiente entre el **valor** de **cuantificación** de amplitud directamente y la **EDSS**.
2. Se **clasificaron** los ojos como **normales** o **anormales** y se **correlacionó** esta cualidad con la **EDSS**.

La clasificación se puede hacer como en (de Santiago *et al.*, 2016), donde se **estudiaron** los **valores** de amplitud de las señales de **PEVmf** de sujetos de control obteniendo su **media** (μ) y **desviación** típica (σ) y estableciendo el **límite** de normalidad ($v_{\text{mín}}$) como $v_{\text{mín}} = \mu - 2\sigma$; o bien, el valor de amplitud $v_{\text{mín}}$ a partir del cual se sitúan el **95 %** de los **sujetos**. En ambos casos los resultados fueron muy parecidos y la clasificación no cambiaba, pero la segunda forma de proceder es más general.

A los ojos clasificados como anormales se les asocia el valor «1» y a los normales el valor «0».

En esta prueba, la **hipótesis nula** es que **no** exista **correlación** entre pares de datos, por lo que un valor de significación $p < 0,05$ permite rechazarla (existe entonces correlación). Antes de comprobar la hipótesis nula se estudió la normalidad de los datos con las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov para posteriormente escoger el coeficiente apropiado.

6.4. Conclusiones del capítulo

En este capítulo se ha descrito a la población de pacientes y controles de quienes se obtuvieron las señales para analizar y el método y aparatos empleados en tal captura.

También se han presentado los análisis estadísticos que se emplearon para determinar si los resultados obtenidos tenían significación estadística, tal como se verá en los siguientes capítulos.

Las técnicas estadísticas empleadas para clasificar la bondad de los resultados obtenidos han sido el análisis de varianza y el área bajo la curva. Con ellas se puede afirmar si la mejora obtenida al emplear cualquiera de las técnicas que se presentan en esta tesis es significativa o no.

Finalmente los coeficientes de correlación permitirán, en posteriores capítulos, establecer una relación entre la EDSS y la amplitud de las señales de PEVmf y si esta es significativa o no. También se ha descrito el proceso de selección de las señales que se quieren correlacionar.

Preprocesado de señales de PEVmf mediante el método de Prony

EN este capítulo se **utilizará** el método de Prony para **mejorar** la **calidad** de las señales de PEVmf atendiendo al criterio de la *SNR* y además se estudiará la capacidad de **discriminar pacientes** tras procesar las señales con esta técnica. El filtrado de señales de PEVmf se realizará empleando el método de Prony, tanto su versión **original** como la aproximación por **mínimos cuadrados**.

La figura 7.1 muestra de manera gráfica la organización del presente capítulo.

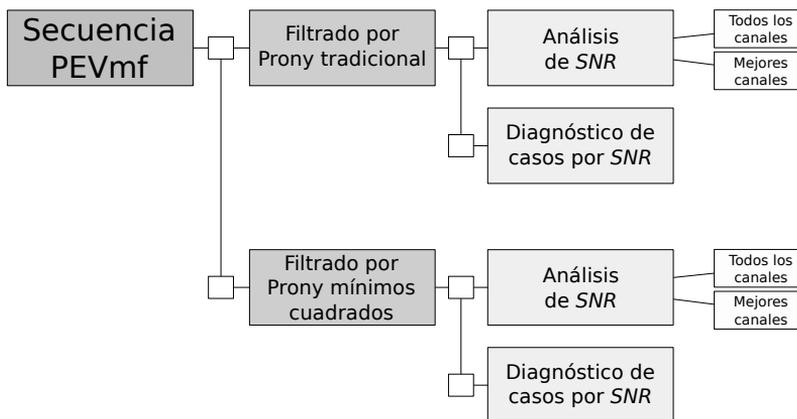


Figura 7.1: Organización del capítulo.

El punto de partida son los $60 \times 2 \times 2 \times 3$ registros por sujeto de los que se habló

en el apartado 6.2. A partir de ellos se realizan las siguientes operaciones:

1. Se realiza la **media** de las **dos ejecuciones**, el número de registros por sujeto pasará entonces a ser $60 \times 2 \times 3$.
2. Se **filtran** los **registros** empleando las técnicas de **Prony** (tanto la original como la aproximación por mínimos cuadrados).
3. Se obtienen los **canales derivados** aplicando las operaciones mostradas en la figura 4.3a. El número de registros por sujeto es $60 \times 2 \times 6$.

7.1. Filtrado de señales de PEV multifocales con el método original de Prony

En la figura 7.2 se puede ver como ejemplo uno de los $60 \times 2 \times 2 \times 3$ registros que se capturaron a un sujeto control. Se puede apreciar que se trata de una secuencia ruidosa y de la que se desconoce *a priori* el número de exponenciales complejas que pueden necesitarse para reconstruirla.

Por todo ello se emplearán las 600 muestras de la secuencia con la intención de que algunas de las 300 raíces obtenidas por Prony estén muy cerca de las «reales».

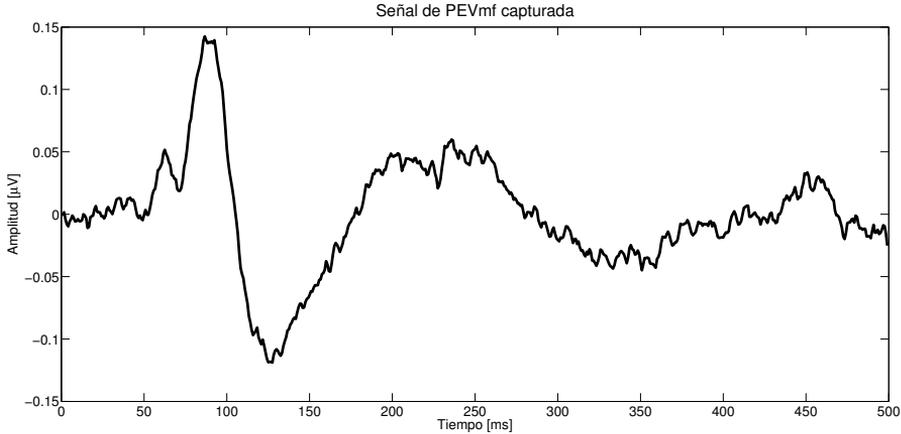


Figura 7.2: Ejemplo de secuencia de PEVmf de un sujeto control.

El resultado del análisis mediante el método original de Prony puede verse en la figura 7.3; cada exponencial compleja se ve representada en la figura por **cuatro parámetros** (frecuencia, amplitud inicial, factor de amortiguamiento y fase inicial). A cada exponencial compleja se le llama, en el contexto de este trabajo, **componente**.

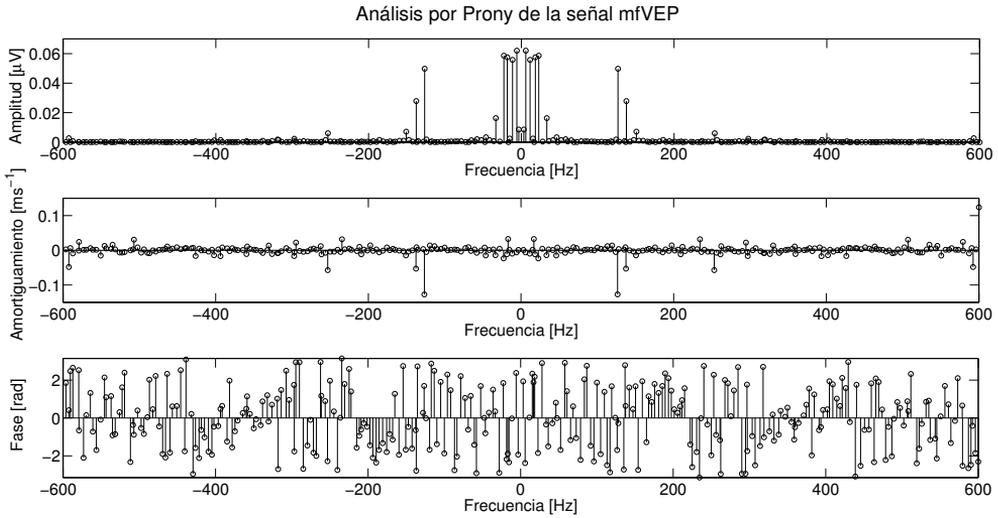


Figura 7.3: Análisis de Prony de la secuencia de la figura 7.2.

Hay que anotar que el método de Prony (desarrollado en MATLAB) no ordena el resultado por frecuencia, sino que lo hace en función de cómo averigua las raíces; se hace **necesario**, pues, **ordenar** las **componentes** en función de la **frecuencia** para una correcta visualización¹, siendo la primera componente aquella de menor frecuencia. Para la pulsación $\omega = 0$ rad es posible que en el método de Prony se obtengan múltiples componentes (depende de la secuencia original).

Las primeras 7 componentes se pueden ver representadas individualmente en la figura 7.4². En **función** del **número** de componentes que se elija se obtendrá una **mejor aproximación** a la secuencia inicial; en la figura 7.5 se muestran tres aproximaciones a una misma secuencia empleando 2, 7 y 15 componentes.

En una analogía con la teoría clásica de filtros, se correspondería con un **filtrado paso bajo**, donde las frecuencias de corte se seleccionan de acuerdo a las componentes obtenidas tras la descomposición de Prony.

¹En el contexto de este trabajo se puede decir que la frecuencia se considera una variable independiente y el resto de parámetros obtenidos con el método de Prony (amplitud, fase inicial y factor de amortiguamiento) se representan en función de ella.

²Debido a los valores, la primera componente no es visible en la figura.

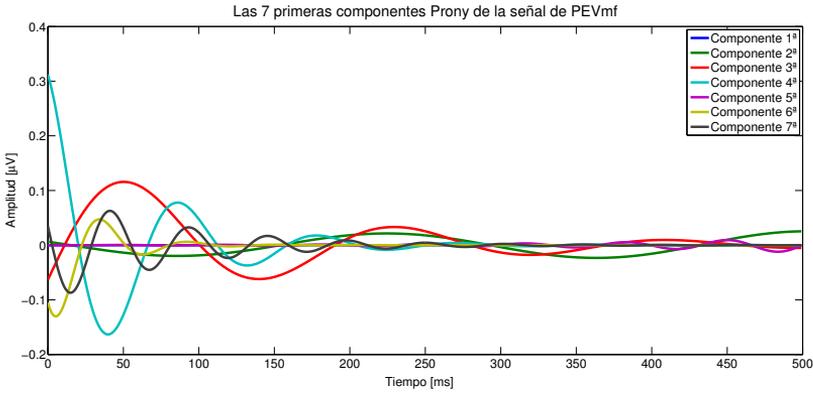


Figura 7.4: Representación de las 7 primeras componentes de Prony de la secuencia de la figura 7.2.

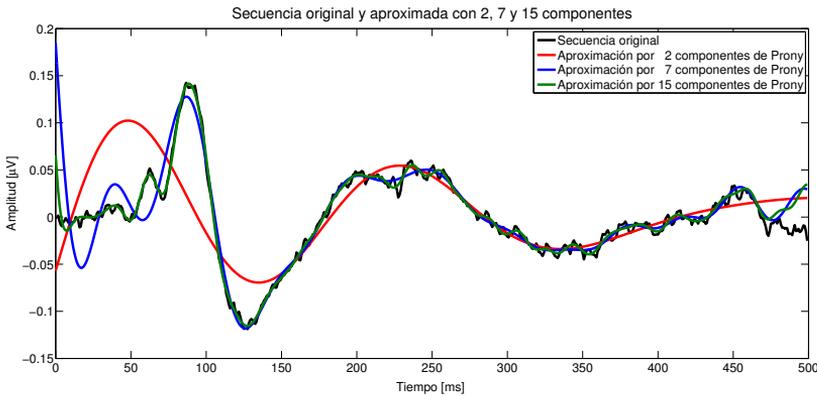


Figura 7.5: Secuencia original y el resultado de aproximarla tomando las 2, 7 y 15 primeras componentes obtenidas por el método original de Prony.

En el siguiente subapartado se comparan los resultados de este nuevo filtrado con el filtrado tradicional que emplea el método de Fourier para analizar secuencias. La comparación de ambos métodos se estudió en el ejemplo 5.1.2, por eso a continuación se muestran sus implicaciones en las señales de PEVMf.

7.1.1. Comparación entre el filtrado de Fourier y Prony

Al tratarse de secuencias reales, las raíces estimadas por Prony aparecen en pares conjugados por lo que la representación de las componentes tiene cierta semejanza a la representación del espectro de Fourier; a saber, simetría par para la amplitud, impar para la fase y frecuencias tanto positivas como negativas. En el caso del factor

de amortiguamiento obtenido con el método de Prony no se puede comparar ya que no existe un parámetro equivalente en Fourier³.

A parte de la presencia del factor de amortiguamiento, la principal diferencia entre ambos métodos de descomposición de señales radica en la frecuencia. Para ver esta diferencia se realiza el análisis de una señal PEVmf de dos sujetos sanos por el método de Fourier y por Prony.

Como se puede observar en la figura 7.6, para ambos sujetos las frecuencias del método de Fourier son las mismas ya que se utiliza la misma frecuencia de muestreo; sin embargo en Prony **ni son las mismas ni están distribuidas de manera uniforme**.

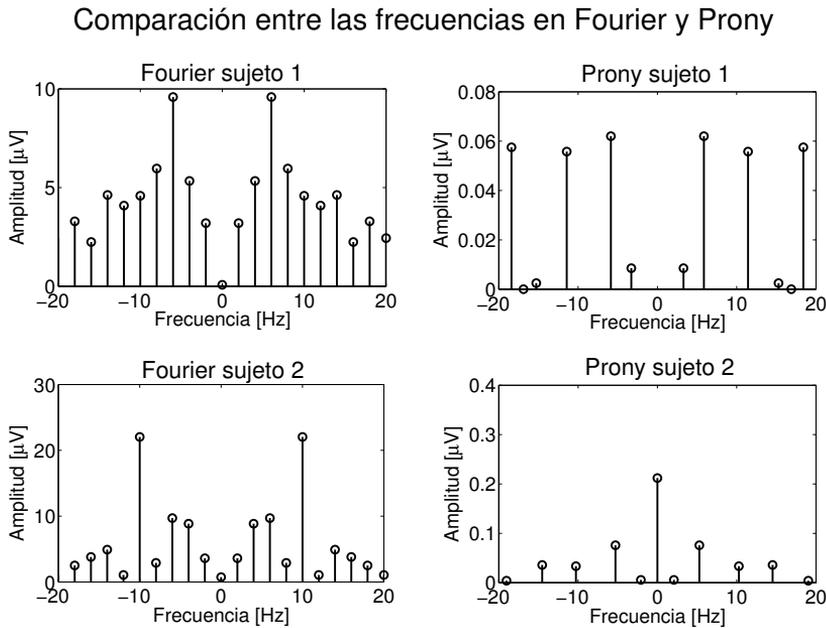


Figura 7.6: Análisis de dos señales por los métodos de Fourier y Prony.

Las frecuencias obtenidas con el método de Prony resultan de solucionar un sistema de ecuaciones (ecuación 5.12) mientras que el mecanismo de la FFT genera las frecuencias, como se vio en el ejemplo 5.1.2.

La idea básica del filtrado de señales empleando el análisis de Prony es muy similar al filtrado tradicional empleando el espectro frecuencial de una señal. Si en el caso tradicional se elimina, en general, una banda de frecuencias, en el caso de Prony también se puede hacer; sin embargo, el **criterio** para **seleccionar** las **frecuencias** de **corte** del filtro es **distinto**.

³Se puede pensar que en Fourier todos los factores de amortiguamiento son 0.

Como se desprende de la figura 7.6, al eliminar una banda de frecuencias del espectro de Fourier, el número de componentes que permanecen son las mismas para ambos sujetos. Esto no es así para Prony, ya que el número de componentes que pueden quedar dentro de una banda de frecuencias es variable, razón por la cual un **criterio** para seleccionar la frecuencia de corte (para implementar un FPB) puede ser el **número de componentes** que se quieren **mantener** de la secuencia inicial a partir de un **valor mínimo de frecuencia** (normalmente $f = 0$ Hz).

A la hora de aplicar el método de Prony a estas señales ruidosas pueden aparecer secuencias exponenciales rápidamente crecientes⁴; por ello hay que **modificar** el **método original** de **Prony** para conseguir una correcta ejecución del mismo.

7.1.2. Modificación del método

El problema de las exponenciales crecientes es que lleguen a tomar un valor que sea tan grande que no se pueda representar computacionalmente. Esto ocurre al calcular la amplitud y fase iniciales, donde aparece una matriz con la estructura de Vandermonde que es la causa de que haya valores que tienden a infinito. El sistema de ecuaciones 5.6, que se repite a continuación por comodidad, muestra esta matriz (\mathbf{Z}):

$$\underbrace{\begin{pmatrix} z_1^0 & z_2^0 & \dots & z_p^0 \\ z_1^1 & z_2^1 & \dots & z_p^1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ z_1^{p-1} & z_2^{p-1} & \dots & z_p^{p-1} \end{pmatrix}}_{\mathbf{Z}} \begin{pmatrix} h_1 \\ h_2 \\ \vdots \\ h_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x[1] \\ x[2] \\ \vdots \\ x[p] \end{pmatrix} \quad (7.1)$$

La raíz z_i se eleva a sucesivas potencias ascendentes $(0, 1, \dots, p - 1)$; si una raíz representa una exponencial creciente, las potencias podrán tomar valores que no se pueden representar en MATLAB y se les asignará el valor *Inf*⁵. Resolver el sistema de ecuaciones anterior con elementos que tienen tal valor resulta en soluciones no numéricas representadas por MATLAB como *NaN* (*Not-a-Number*).

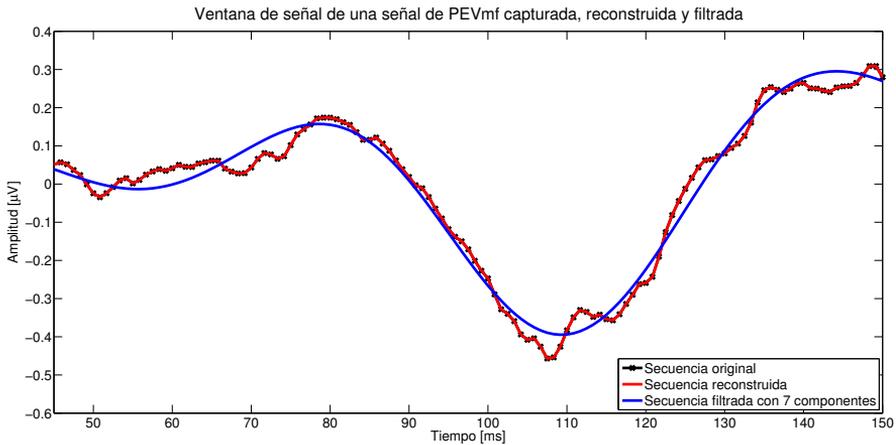
Una manera de evitar estos casos es sustituir en la matriz \mathbf{Z} los valores *Inf* por el número real más grande que se puede representar (*realmax*), tanto en el caso positivo como en el negativo. Como contrapartida a esta solución se da el problema de que la secuencia recuperada no es exactamente igual a la original, sobre todo en el final de la misma, donde las exponenciales crecientes contribuyen más.

⁴Aquellas que tienen factores de amortiguamiento positivos y un valor lo suficientemente alto como para alcanzar valores muy elevados con el número de muestras que se tienen.

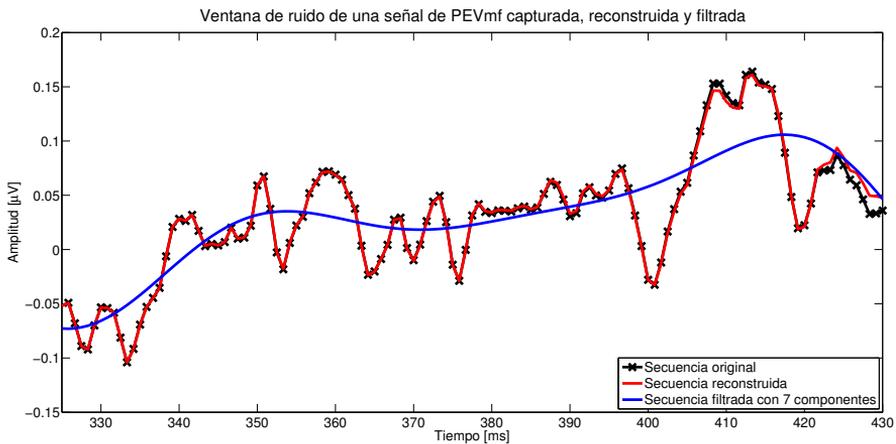
⁵Es la representación aritmética del IEEE para el infinito positivo, se da para valores mayores que $1,7977 \cdot 10^{308}$.

Sin embargo este no es un problema tan grave en las señales que aquí se emplean, ya que se analizan por ventanas. Como las secuencia analizadas tienen una longitud de 500 ms, se definen una **ventana de señal** (donde se encuentra la respuesta evocada) que abarca el tiempo desde 45 ms hasta 150 ms y una **ventana de ruido** (sin respuesta) que abarca el tiempo desde 325 ms hasta 430 ms.

La figura 7.7a muestra la porción de tiempo correspondiente a la ventana de señal donde no hay error en la aproximación. Sin embargo, en la figura 7.7b se muestra la ventana de ruido de una señal de PEVmf donde se aprecia que la secuencia de partida y la reconstruida con todas las exponenciales difieren ligeramente al final de la misma. Superpuesta a ambas se encuentra la aproximación realizada con 7 componentes.



(a)



(b)

Figura 7.7: Ventana de señal de una secuencia PEVmf (a) y ventana de ruido de la misma (b).

7.1.3. Mejora del parámetro SNR

Al tratarse de **sujetos control**, se considera que sus **PEVmf** son **ideales** y, en **ausencia** de **ruido** y otros artefactos, su SNR debe tender a **infinito**; es por ello que se considera un **buen criterio** para **evaluar** la **eficacia** de un filtro. La definición de SNR que se va a emplear en todo este capítulo es la misma que se puede ver en la ecuación 4.14 y que se representa de nuevo por comodidad

$$mnSNR = \frac{RMS_{\text{señal}}}{\frac{\sum_{s=1}^{N_s} RMS_{\text{ruido}}}{N_s}} - 1 \quad (7.2)$$

donde N_s es el número de sectores y RMS es el valor eficaz de la secuencia. Este valor eficaz se puede evaluar en la ventana de señal o de ruido, siendo para la ventana de señal

$$RMS_{\text{señal}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=45 \text{ ms}}^{150 \text{ ms}} (x(t) - \mu_{\text{vs}})^2}{N_{\text{vs}}}} \quad (7.3)$$

donde $x(t)$ es la señal de PEVmf, μ_{vs} la media de $x(t)$ en el intervalo de la ventana de señal y N_{vs} el número de muestras de esa ventana de señal. Para la ventana de ruido

$$RMS_{\text{ruido}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=325 \text{ ms}}^{430 \text{ ms}} (x(t) - \mu_{\text{vr}})^2}{N_{\text{vr}}}} \quad (7.4)$$

siendo μ_{vr} la media de $x(t)$ en el intervalo de la ventana de ruido y N_{vr} el número de muestras de esa ventana de ruido.

Se presentan en este apartado los resultados obtenidos al **filtrar** las señales de PEVmf de los sujetos control, mediante el **método original** de **Prony**, seleccionando un número **variable** de **componentes** (de 1 a 150) con el objetivo de **estudiar** la **variación** del **parámetro SNR** . Los resultados se compararán con aquellos obtenidos para el caso de no filtrar los PEVmf (RAW) y el caso más extendido: aplicar un FPB ideal con una frecuencia de corte $f_c = 35 \text{ Hz}$ (Hood y Greenstein, 2003).

De cada sujeto control se obtiene la SNR de $60 \text{ sectores} \times 2 \text{ ojos} \times 6 \text{ canales}$ y se hace su media, así pues, cada **sujeto** queda **representado** por un **valor medio** de **SNR** .

Se clasifican los sujetos en función de si los PEVmf no han sido filtrados (RAW), si se les ha aplicado un FPB ideal (FPB_I) a $f_c = 35 \text{ Hz}$ o bien si los registros son filtrados con el método original de Prony (PRN) y posteriormente se realiza la **media** de **cada grupo** de **sujetos**.

La tabla 7.1 muestra un resumen de los grupos y sus valores medios de SNR , aunque volverán a aparecer a lo largo de todo este apartado.

Grupo	Procesamiento	Valor medio de SNR de todos los sujetos
RAW	Ninguno	$\overline{SNR} = 2,6733$
FPB _I	FPB ideal $f_c = 35$ Hz	$\overline{SNR} = 3,2485$
PRN	Prony original	Ver figura 7.8

Tabla 7.1: Clasificación del valor medio de SNR en función del procesamiento de PEVmf.

La figura 7.8 muestra la evolución de la media de la SNR para todos los sujetos control en función de las componentes del filtro de Prony seleccionadas.

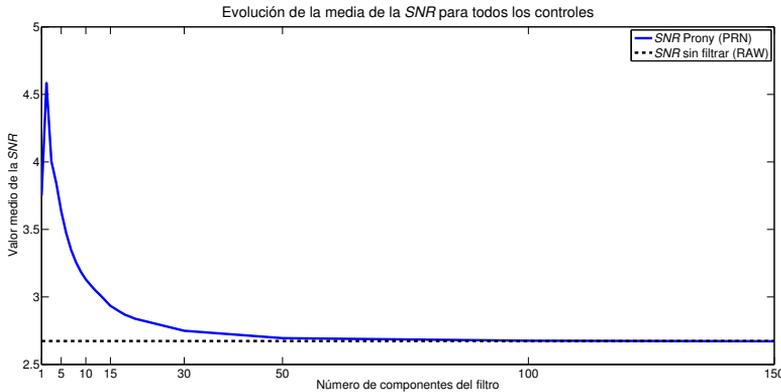


Figura 7.8: Evolución de la SNR media de todos los controles para distintas componentes de un filtro Prony.

A medida que **aumenta** el **número de componentes** que se emplean para reconstruir la secuencia, la **secuencia reconstruida** tiende a **parecerse** más a las **secuencias sin filtrar** (RAW); se puede ver cómo el valor medio de la SNR tiende al de las señales sin filtrar (tabla 7.1). El valor máximo de SNR se obtiene para 2 componentes ($SNR = 4,5845$).

Al tratarse de **señales reales**, las **exponenciales** aparecen en **pares conjugados**, por lo que de las 300 raíces que se extraen con el método original de Prony se obtienen 150 exponenciales (de ahí que se analicen hasta 150 componentes) para ajustar la secuencia de manera exacta.

Sin embargo, como se desprende de la figura 7.5, una secuencia aproximada con 2 componentes (donde se halla el máximo valor de SNR) **puede no ser apropiada** para un **posterior análisis**, ya que existe una **distorsión evidente**; por ello se necesita un **segundo criterio** que ayude a **elegir** un número de **componentes** más adecuado.

Este criterio es la **raíz cuadrada del error cuadrático medio** ($RMSE$ *root mean squared error*). El $RMSE$ se calcula a partir de la **diferencia**, en la **ventana de señal**,

entre las aproximaciones de **Prony** por **sucesivas componentes** y las **señales sin filtrar**⁶.

La figura 7.9 muestra la evolución del valor medio del *RMSE* para distintas componentes del filtro.

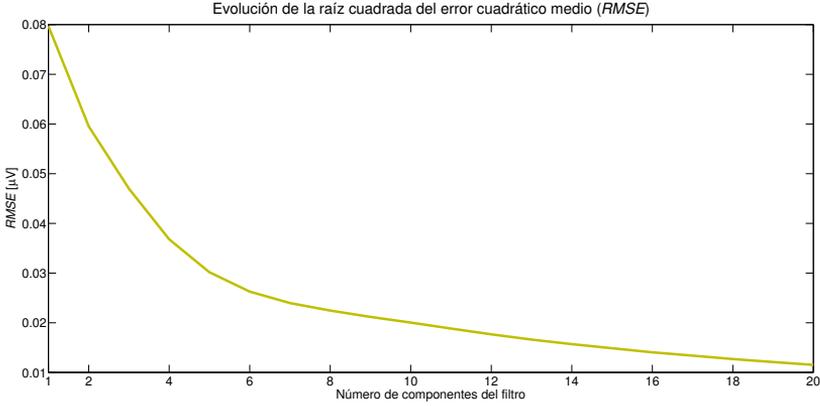


Figura 7.9: Evolución del *RMSE* medio en función de las componentes del filtro de Prony original.

La figura 7.10 muestra la evolución de la *SNR* y el *RMSE* en función de las componentes del filtro, esta vez con valores normalizados con respecto al máximo con la intención de ver en qué **número de componentes** se **maximiza** la *SNR* y **minimiza** el *RMSE* a la vez.

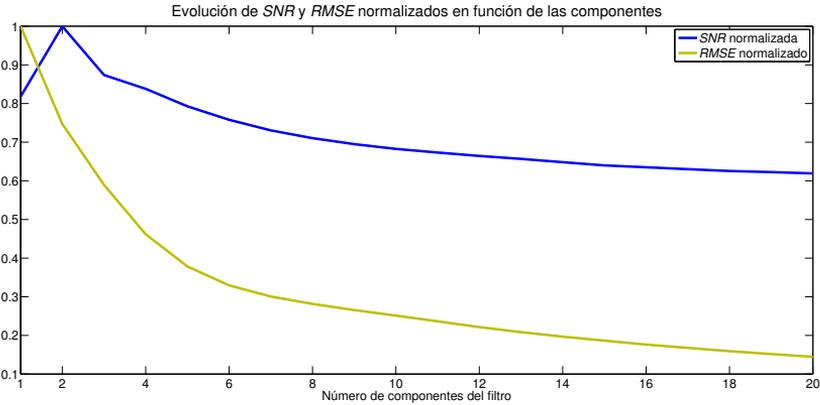


Figura 7.10: Evolución de la *SNR* media y el *RMSE* medio (normalizados) según el número de componentes para el filtrado Prony original.

⁶Se compara con las señales sin filtrar porque se busca un filtrado que elimine las componentes ruidosas, pero que no deforme la señal demasiado en la ventana de señal con respecto a la original.

Como se puede ver en las figuras, **no** hay un número de **componentes** donde se **cumplan ambos requisitos**⁷, por lo que el criterio adoptado es intermedio: **conservar** la **forma** de la **señal** de PEVmf de manera **aceptable** y obtener una **mayor SNR** que el caso de un **FPB ideal** con $f_c = 35$ Hz (tabla 7.1).

En la figura 7.11 se observa que elegir un **filtrado** por **debajo** de las **8 componentes** produce valores **mayores** de **SNR** media **que** la de un **FPB ideal**; filtrando con 7 componentes se observará un aumento de la **SNR** de aproximadamente un 3 % frente al FPB ideal. Esta diferencia es máxima con 2 componentes, donde se mejora un 41 % y para 20 componentes se empeora un 13 %.

El **RMSE** medio de todos los controles es **menor** en el caso del filtrado de Prony que en el filtrado ideal (figura 7.12) para **más de 8 componentes**.

En vista de la última figura, se considera **adecuado** realizar el filtrado de **Prony** seleccionando **7 componentes**: mejora la **SNR** manteniendo una distorsión en la ventana de la señal similar (pero ligeramente mayor) a la que produce un FPB ideal con $f_c = 35$ Hz (Fernández *et al.*, 2015).

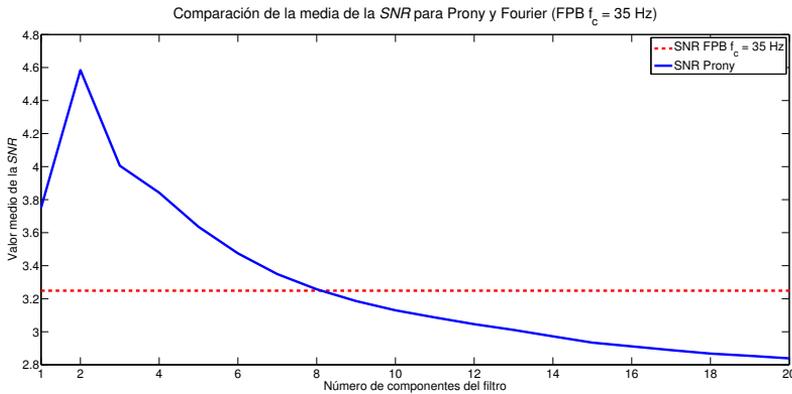


Figura 7.11: Comparación de la **SNR** media del filtrado de Prony con el del FPB ideal $f_c = 35$ Hz.

⁷En mayor parte porque la evolución del **RMSE** representa una función monótona decreciente.

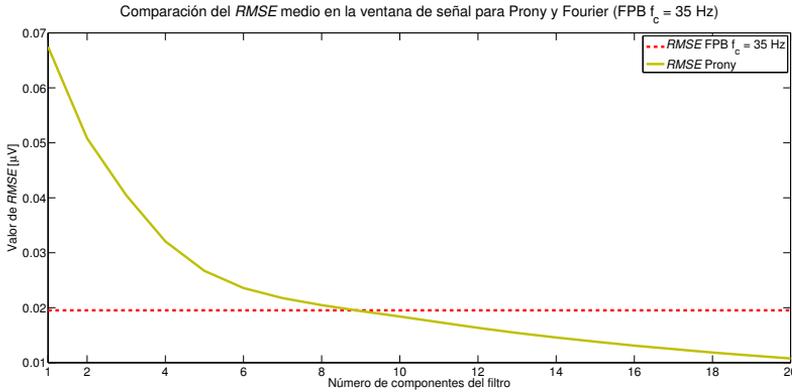


Figura 7.12: Comparación de la $RMSE$ del filtrado de Prony con el FPB ideal $f_c = 35$ Hz.

Efecto en los sectores analizables y en la tasa de falso positivos

Una **mejor SNR** permite **aumentar** el número de **sectores analizables**, esto es, sectores con una SNR lo suficientemente alta como para que se pueda asegurar que hay señal y no solamente ruido. En (Hood *et al.*, 2004b,a) se especifica un valor de SNR por debajo del cual se rechazan los registros: $SNR_{\log} \leq 0,23$ ($SNR = 1,6982$). Este valor se selecciona para tener una tasa de falsos positivos⁸ alrededor del 2 % según (Hood *et al.*, 2002b; Zhang *et al.*, 2002; Hood *et al.*, 2004a,b).

En este último aspecto, el **filtrado por 7 componentes** de Prony **aumenta** la **tasa de falsos positivos** situándola en un 3,30 % aproximadamente, frente al 2,40 % que se consigue con Fourier. Por otra parte, la **tasa de verdaderos positivos** pasa del **95,50 %** con **Prony** al **94,90 %** con **Fourier**. Todo ello lleva a que, filtrando con Prony, el número de sectores analizables pase a ser el 95,61 % frente al 95,00 % del FPB ideal con una frecuencia de corte $f_c = 35$ Hz.

¿Qué pasaría si se **reduce** el número de **componentes** del filtro? Si se seleccionan **3 componentes** Prony la tasa de **falsos positivos aumenta** (9,20 % aproximadamente, frente al 3,30 % anterior) y, por otra parte, la tasa de **verdaderos positivos** pasa del **95,50 %** al **96,63 %**. El número de **sectores analizables crece** un 1 % aproximadamente, situándose en el 96,78 % **frente** al 94,90 % empleando un **FPB ideal**.

Si se siguen tomando componentes hasta llegar a las 10 componentes, se obtendría una curva que permite evaluar desde otro punto de vista la conveniencia de seleccionar

⁸Este porcentaje indica la cantidad relativa de registros que solamente contienen ruido en la ventana de señal y que se considera que tienen señal en dicho tramo temporal.

un número distinto de componentes. La tabla 7.2 muestra la **evolución** del **porcentaje analizable** y de la **tasa de falsos positivos** (*TFP*) en función del número de componentes utilizadas, desde las 2 hasta las 10.

Número de componentes	Sectores analizables	<i>TFP</i>
2	96,74 %	12,46 %
3	96,78 %	9,20 %
4	96,82 %	6,74 %
5	96,52 %	5,30 %
6	96,36 %	3,79 %
7	95,61 %	3,30 %
8	95,15 %	2,77 %
9	94,89 %	2,54 %
10	94,43 %	2,12 %

Tabla 7.2: Evolución del porcentaje de sectores analizables y de la tasa de falsos positivos.

Hay que destacar que la **máxima relación de sectores analizables** se consigue con **4 componentes**, pero la tasa de falsos positivos es mayor que en el caso de FPB. Sin embargo hay que tener en cuenta que la ***TFP*** se **define** a **partir** de un **valor** de ***SNR*** fijado según (Hood *et al.*, 2002b; Zhang *et al.*, 2002; Hood *et al.*, 2004a,b); este **valor** podría ser **modificado** para **encontrar** un valor **óptimo** que reduzca la tasa a niveles del FPB y mantenga el número de sectores analizables por encima de aquel.

7.1.3.1. Mejores canales

El criterio de la *SNR* también sirve para **seleccionar** qué **canal** de los 6 disponibles en cada sector es el **más adecuado** para realizar el **análisis** de la señal PEVmf: son los **mejores canales** y son aquellos que presentan la **mejor *SNR*** en cada **sector**. Esta manera ha sido la habitual de proceder en diversas publicaciones (Laron *et al.*, 2009b; Blanco *et al.*, 2014; de Santiago *et al.*, 2016). La figura 7.13 muestra la *SNR* media de los mejores canales en comparación con la de todos los canales filtrando por 7 componentes Prony.

La tabla 7.3 muestra la mejora de la media de la *SNR* para los 22 sujetos control en el caso de seleccionar los mejores canales para cada tipo de filtrado. De manera gráfica puede verse en la figura 7.14.

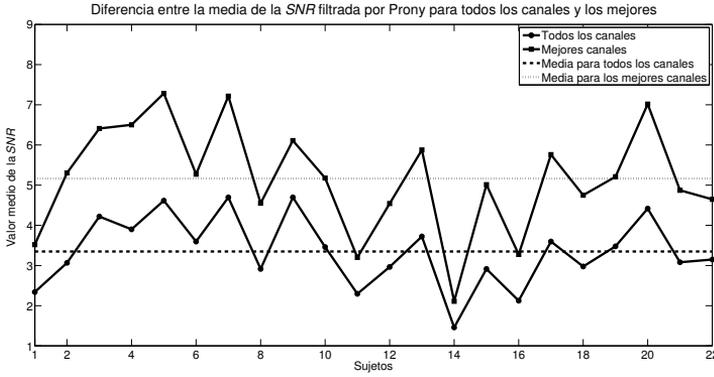


Figura 7.13: Mejora de la SNR media de cada sujeto al seleccionar los mejores canales para las secuencias filtradas por Prony seleccionando 7 componentes.

Filtro	Valor de la media de la SNR (m_{SNR})	
	Todos los canales	Mejores canales
RAW	$m_{SNR} = 2,6733$	$m_{SNR} = 4,1326$
FPB _I	$m_{SNR} = 3,2485$	$m_{SNR} = 5,0036$
PRN	$m_{SNR} = 3,3492$	$m_{SNR} = 5,1645$

Tabla 7.3: Diferencia de la SNR media de los 22 sujetos control de todos los canales y de los mejores canales.

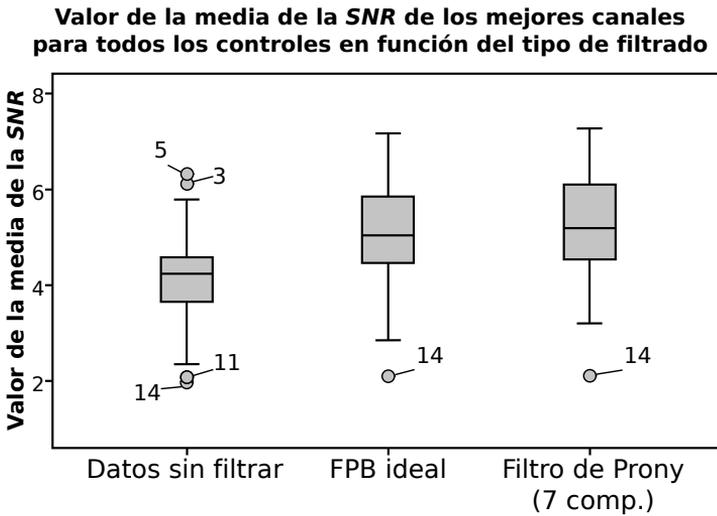


Figura 7.14: Diagrama de cajas de las medias de SNR de los 22 controles según el tipo de filtrado cuando se seleccionan los mejores canales.

Se puede observar que aparecen varios valores atípicos⁹ (*outliers*), como el sujeto número 14, que poseen una *SNR* alejada del resto¹⁰.

7.1.3.2. Estudio estadístico

Para tener un criterio objetivo que dé una idea de las **diferencias significativas** entre los distintos tipos de **filtrado**, se realizará una comparación de todas las medias mediante la prueba de **ANOVA** para **medidas repetidas** descrita en el capítulo 6. En este estudio estadístico se usan los **mejores canales**.

Para las señales filtradas por Prony se seleccionan las **7 primeras componentes**, tal como se ha deducido anteriormente. Se realizan las pruebas de normalidad a los datos, arrojando los resultados que pueden verse en la tabla 7.4.

Filtro	Valor p de las pruebas	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
RAW	$p = 0,3149$	$p > 0,2000$
FPB _I	$p = 0,5637$	$p = 0,1291$
PRN	$p = 0,6095$	$p > 0,2000$

Tabla 7.4: Pruebas de normalidad de los distintos grupos si se emplean los mejores canales.

Dada una significación estadística $p > 0,05$, se puede aceptar la hipótesis de que los datos siguen una distribución normal y realizar sin problemas la prueba ANOVA para medidas repetidas.

Análisis de la varianza para medidas repetidas

La prueba de Mauchly al conjunto de datos tiene un valor de $p < 0,0001$ obligando a **rechazar** la hipótesis nula (las **varianzas** son **similares**) y aceptar la hipótesis alternativa (varianzas significativamente distintas).

Como **no** se cumple la condición de **esfericidad** se toman las alternativas descritas en el capítulo 6; la **prueba de efectos ajustada** Greenhouse-Geisser confirma que existen **diferencias significativas entre algún grupo** y los demás ($p < 0,0001$).

Finalmente se compararán los grupos todos entre ellos en pares, para ello se emplea la prueba *post hoc* de Bonferroni. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 7.5.

⁹Valores que se encuentran alejados de los valores del resto de datos. Se suelen clasificar como leves o extremos en función de lo alejados que se encuentran frente a los intercuartiles 1º y 3º.

¹⁰Se comprobó que su exclusión no producía grandes cambios en los resultados.

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(Valor p)
RAW	FPB _I	$p < 0,0001$
	PRN	$p < 0,0001$
PRN	FPB _I	$p < 0,0001$

Tabla 7.5: Comparación de la *SNR* media de todos los pares de filtros y la significación de su diferencia.

También hay que apuntar que el 79,9 % de la variación de la *SNR* es debida al efecto de cambiar el filtrado.

De la tabla 7.5 anterior puede extraerse como conclusión que el **aumento** de la **media** de ***SNR*** es **significativo** si se compara el filtrado de Prony con el resto de casos.

7.1.4. Diagnóstico de sujetos empleando la *SNR* aplicando Prony original

El análisis de la *SNR* de las señales de PEVmf se ha utilizado ampliamente para determinar la calidad de los registros. Sin embargo la finalidad del filtrado de estas señales es **mejorar** el **diagnóstico**, por lo que es conveniente **medir** su **capacidad discriminante**.

En este apartado se van a estudiar las bases de datos de controles y pacientes presentadas en el capítulo 6. Para evaluar la capacidad discriminante del filtro se dibujarán las curvas ROC y se calcularán sus *AUC* según se vio en el mismo capítulo.

Los siguientes subapartados muestran los resultados obtenidos en la discriminación de controles y pacientes descritos en el capítulo 6.

Clasificación de controles frente a pacientes CIS

Empleando el valor de la ***SNR*** como criterio **diferenciador** entre controles y pacientes CIS se obtienen las áreas bajo las curvas ROC que se muestran en la figura 7.15. Para dibujar la curva que muestra la evolución se han comparado los 22 sujetos control (44 ojos) con 28 pacientes (56 ojos) que han sufrido un primer episodio de síntomas neurológicos (pacientes CIS), con NO o sin ella (se indica en cada caso como NO o nNO).

El valor máximo para el caso en que solo se contabilizan los **ojos** que **padecen NO** se consigue con 11 componentes; este valor es $AUC = 0,9186$, mientras que para el

caso de un FPB ideal con frecuencia de corte $f_c = 35$ Hz esta área es $AUC = 0,9167$, por lo que se **consigue un mejor resultado**. Sin embargo, teniendo en cuenta los ojos **sin NO**, el **área** obtenida con el **FPB** ($AUC = 0,8161$) es **mayor que** la máxima conseguida con el filtrado de **Prony** ($AUC = 0,8094$ para 10 componentes).

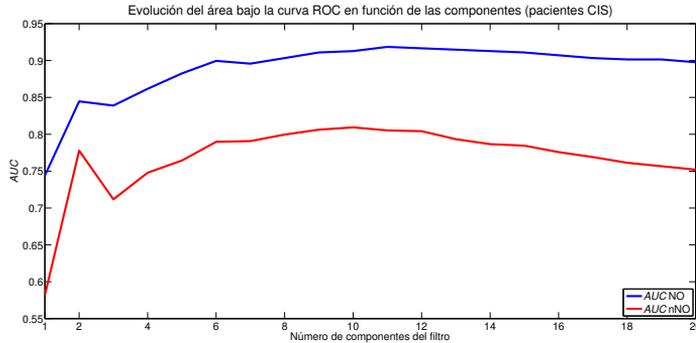


Figura 7.15: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony comparado controles y pacientes CIS.

Con lo visto en párrafos anteriores, la **exactitud** de la prueba es **alta** cuando se seleccionan **8 componentes o más** estudiando **solo los ojos afectados de NO**. Las figuras 7.16a y 7.16b muestran la ROC que corresponde al caso de 11 componentes¹¹ y al caso del FPB ideal para pacientes CIS.

Para formar la **tabla de contingencia**, se seleccionan los casos en los que el **índice de Youden** es **mayor** (según se estudió en el capítulo 6). En caso de pacientes CIS con ojos que **padecen NO** el índice es $J = 0,6818$ ($J = 0,7045$ para el FPB)¹². La tabla 7.6 muestra los valores conseguidos para el filtrado de 11 componentes con Prony original y entre paréntesis el valor de un FPB ideal.

¹¹Valor de componentes donde se obtiene el máximo valor de AUC para ojos de pacientes CIS afectados por NO.

¹²En caso de filtrar las señales con Prony hay dos puntos de la curva en los que el índice de Youden es máximo, pero se escoge aquel más cercano al que produce el máximo del FPB ideal.

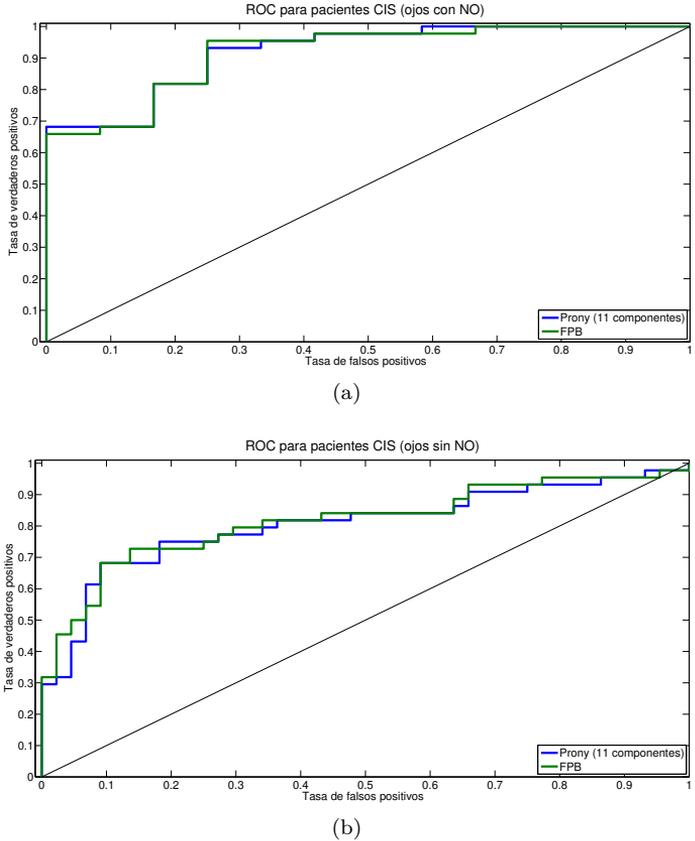


Figura 7.16: Curvas ROC de pacientes CIS filtrados con Prony original (11 componentes) para ojos con NO (a) y sin NO (b).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	93, 18 %	6, 82 %	12
	(95, 45 %)	(4, 35 %)	
Sanos	25, 00 %	75, 00 %	44
	(25, 00 %)	(75, 00 %)	

Tabla 7.6: Tabla de contingencia para pacientes CIS, incluyendo solamente ojos con NO filtrados con 11 componentes de Prony original (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

En caso de pacientes CIS con ojos que **no padecen NO** el índice es $J = 0,5909$ para ambos casos¹³. La siguiente tabla 7.7 muestra los valores conseguidos para el

¹³Ahora es en el FPB ideal donde existen dos puntos de la curva con el índice de Youden máximo, en este caso se selecciona aquel que coincide con el punto en que se produce el máximo para el filtrado de Prony original.

filtrado de 11 componentes con Prony original y un FPB ideal (en este caso son iguales).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	68,18 %	31,82 %	44
Sanos	9,09 %	90,91 %	44

Tabla 7.7: Tabla de contingencia para pacientes CIS, incluyendo solamente ojos sin NO filtrados con 11 componentes de Prony original.

Clasificación de controles frente a pacientes RIS

Para pacientes con **EM clínicamente silente** no existe NO previa, por lo que los resultados no diferencian entre ojos con dicha enfermedad y sin ella. La figura 7.17 muestra la evolución del AUC en función del número de componentes; para este caso el área conseguida con un FPB es $AUC = 0,5977$ (en caso de que no se emplee ningún tipo de filtrado el área es $AUC = 0,4780$).

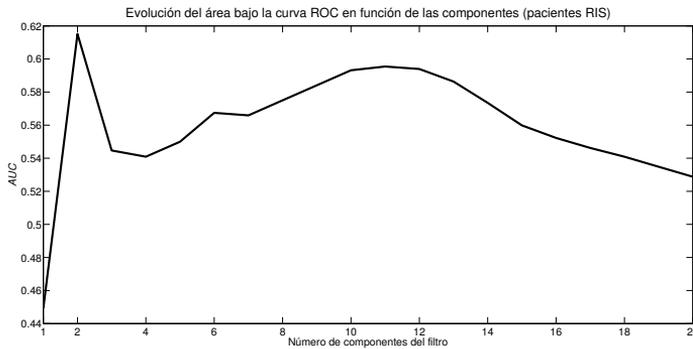


Figura 7.17: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony comparando controles con pacientes RIS.

Como se puede observar en la figura 7.17 el máximo se consigue para 1 o 2 componentes, pero existe otra zona donde la curva tiene un máximo local en 10 y 11 componentes. Si se toma esta última opción (**por** tener cierta **coherencia** con los **resultados anteriores**) el área de la curva es $AUC = 0,5955$. Ambos **resultados** son **aproximadamente iguales** a los conseguidos con un **FPB ideal** de $f_c = 35$ Hz y en cualquiera de los casos la **prueba** tiene una **exactitud muy baja**.

Las curvas ROC que se corresponden con este último caso pueden verse en la figura 7.18. Si se toman los puntos con mayor índice de Youden (J) de las curvas, $J = 0,2258$

para un filtrado de 11 componentes Prony y $J = 0,2182$ para un FPB ideal, se obtiene la tabla de contingencia 7.8.

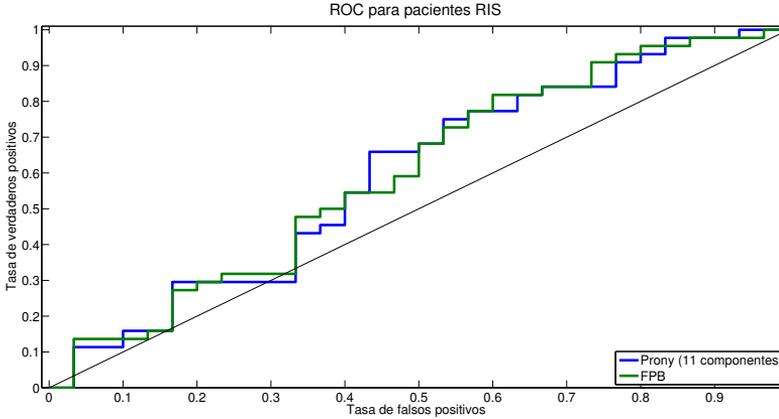


Figura 7.18: Curvas ROC de pacientes RIS filtrados con Prony original (11 componentes).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	65,91 %	34,09 %	30
	(81,82 %)	(18,18 %)	
Sanos	43,33 %	66,67 %	44
	(60,00 %)	(40,00 %)	

Tabla 7.8: Tabla de contingencia para pacientes RIS filtrados con 11 componentes de Prony original (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Clasificación de controles frente a pacientes con EM

La figura 7.19 muestra la evolución del área bajo la curva ROC en función de las componentes del filtro Prony, comparando los 22 sujetos control con 28 pacientes con EM.

Si se analizan ojos sin NO, el área máxima se consigue con 2 componentes ($AUC = 0,8529$); cuando se analizan ojos con NO, el área máxima se consigue con 1 componente ($AUC = 0,8661$).

En estos casos el área que se consigue con un FPB ideal es $AUC = 0,8274$ si solo se incluyen los ojos con NO y $AUC = 0,7883$ si no se incluyen. Si se toman 11 componentes (por escoger las mismas componentes que maximizaban el área en pacientes CIS) las áreas son $AUC = 0,8206$ analizando los ojos con NO y $AUC = 0,7656$ para ojos sin NO.

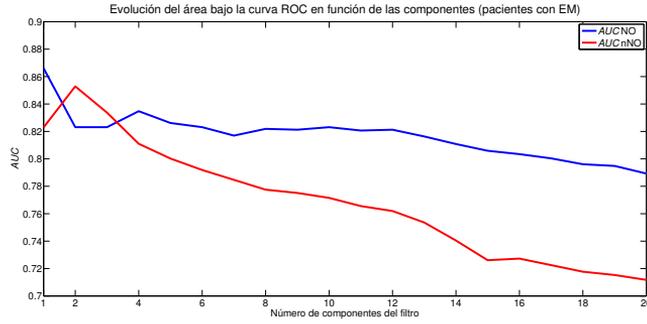
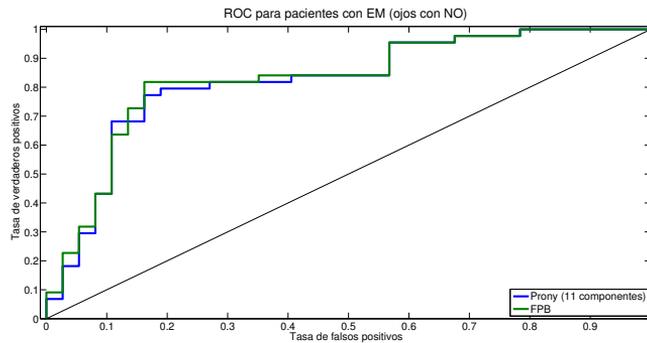
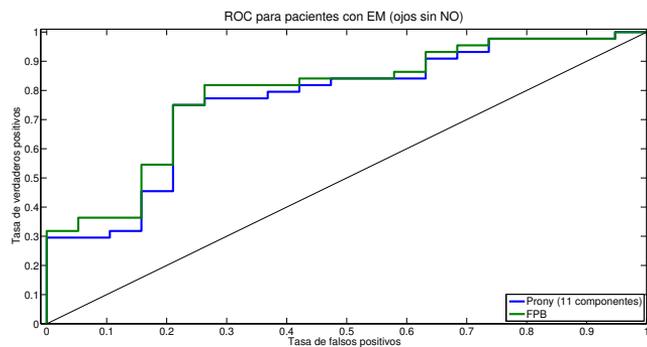


Figura 7.19: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony comparando controles con pacientes con EM.

En este caso las **pruebas** son **eficientes** en la discriminación de pacientes y los **resultados** conseguidos por el método de **Prony** están en **valores próximos** a los conseguidos con el **filtrado habitual**.



(a)



(b)

Figura 7.20: Curvas ROC de pacientes con EM filtrados con Prony original (11 componentes) para ojos con NO (a) y sin NO (b).

Como en los casos anteriores, se puede realizar una tabla de contingencia con los datos de la curva ROC que proporciona el mejor índice de Youden. Si se tienen en cuenta los **ojos afectados** de **NO** para Prony se obtiene un índice de Youden de $J = 0,6106$ y los valores que se muestran en la tabla 7.9; para el FPB ideal el índice es $J = 0,6560$ y los resultados se muestran en la misma tabla 7.9 entre paréntesis.

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	77,27 %	22,73 %	37
	(81,82 %)	(18,18 %)	
Sanos	16,22 %	83,78 %	44
	(16,22 %)	(83,78 %)	

Tabla 7.9: Tabla de contingencia para pacientes con EM, incluyendo solamente ojos con NO filtrados con 11 componentes de Prony original (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

En caso de pacientes con EM y **ojos** que **no padecen NO**, el índice es $J = 0,5395$ para Prony y $J = 0,5550$ para el FPB. La siguiente tabla 7.10 muestra los valores conseguidos para el filtrado de 11 componentes con Prony original y un FPB ideal (entre paréntesis).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	75,00 %	25,00 %	19
	(81,82 %)	(18,18 %)	
Sanos	21,05 %	78,95 %	44
	(26,32 %)	(73,68 %)	

Tabla 7.10: Tabla de contingencia para pacientes con EM, incluyendo solamente ojos sin NO filtrados con 11 componentes de Prony original (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Estudio estadístico. Análisis de la varianza de un factor

En este apartado se realizará un estudio **ANOVA** de **todos** los **grupos**, con el fin de encontrar si hay diferencias significativas entre sujetos empleando la *SNR* como capacidad de diagnóstico. Todas las **señales** empleadas están **filtradas** con el método de **Prony original** seleccionando **11 componentes**, ya que en vista de los resultados es el número que presenta mejores resultados globales.

Para ello se organizan los ojos en grupos según se puede ver en la tabla 7.11, donde se indican los grupos que se emplearán con SPSS. Se realizarán todas las pruebas

de normalidad y homocedasticidad (Massó *et al.*, 2014) y las pruebas *post hoc* que permiten encontrar si hay diferencia significativa entre grupos y cuáles son estos.

Grupo	Descripción
CTRL	Ojos de los sujetos control
CIS _{NO}	Ojos afectados de NO para pacientes CIS
CIS _{nNO}	Ojos sin NO para pacientes CIS
RIS	Ojos de pacientes RIS
EM _{NO}	Ojos afectados de NO para pacientes con EM
EM _{nNO}	Ojos sin NO para pacientes con EM

Tabla 7.11: Grupos de análisis.

La tabla 7.12 muestra los resultados de significación de las pruebas de normalidad. En los grupo en que $p < 0,05$ no se puede aceptar la hipótesis de que sus distribuciones sean normales; sin embargo la prueba ANOVA es lo suficientemente robusta como para poder ser realizada (Kirk, 2008; Massó *et al.*, 2014).

Filtro	Valor p de las pruebas	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
CTRL	$p = 0,1511$	$p > 0,2000$
CIS _{NO}	$p = 0,0034$	$p = 0,0190$
CIS _{nNO}	$p = 0,2118$	$p = 0,1671$
RIS	$p = 0,4139$	$p > 0,2000$
EM _{NO}	$p = 0,0134$	$p = 0,0928$
EM _{nNO}	$p = 0,3495$	$p > 0,2000$

Tabla 7.12: Pruebas de normalidad de los distintos grupos filtrados por 11 componentes de Prony original.

Se comprueba la **homocedasticidad** y en este caso **no** se puede aceptar la hipótesis de que las **varianzas** son **homogéneas** (significación de $p = 0,0285$). Se emplean **pruebas no paramétricas** (Welch y Brown-Forsythe) para estudiar si existen diferencias significativas entre las medias y en ambos casos la significación es $p < 0,0001$ por lo que **hay diferencias significativas entre las medias**¹⁴.

Para conocer entre qué grupos hay diferencias significativas ($p < 0,05$) se procede a realizar la prueba *post hoc* de Games-Howell, cuyos resultados se muestran en la tabla 7.13.

De los resultados obtenidos puede deducirse que el grupo de **control** tiene **diferencias** significativas con **todos** los grupos **menos** con los pacientes **RIS**. También

¹⁴Se realizó también la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo una significación $p < 0,05$.

se puede ver que entre los pacientes con NO (sean CIS o con EM) se pueden encontrar diferencias significativas con el grupo de pacientes RIS.

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(Valor p)
CTRL	CIS _{NO}	$p < 0,0001$
	CIS _{nNO}	$p < 0,0001$
	RIS	$p = 0,7933$
	EM _{NO}	$p < 0,0001$
	EM _{nNO}	$p = 0,0056$
CIS _{NO}	CIS _{nNO}	$p = 0,1288$
	RIS	$p = 0,0036$
	EM _{NO}	$p = 0,5976$
	EM _{nNO}	$p = 0,2697$
CIS _{nNO}	RIS	$p = 0,1302$
	EM _{NO}	$p = 0,8200$
	EM _{nNO}	$p = 1,0000$
RIS	EM _{NO}	$p = 0,0319$
	EM _{nNO}	$p = 0,3278$
EM _{NO}	EM _{nNO}	$p = 0,9458$

Tabla 7.13: Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony original.

Cabe destacar que el resultado obtenido entre pacientes RIS y sujetos control en esta tabla 7.13, concuerda con el resultado obtenido si se calcula el AUC de la ROC ($AUC = 0,5995$), que indicaba que no se obtenía una clasificación exacta empleando la SNR como criterio diferenciador.

7.2. Filtrado de señales de PEV multifocales con el método de Prony por mínimos cuadrados

Es muy probable que las raíces que producen **exponenciales crecientes** sean **debidas al ruido** que aparece asociado a la captura, por ello se plantea **emplear el método de Prony por mínimos cuadrados** (sección 5.2), que es más **robusto** frente al ruido. De los métodos vistos en el apartado 5.2, solo se aplicará la **predicción hacia adelante**¹⁵.

En el método de Prony por mínimos cuadrados **no aparecen raíces inestables** por culpa del ruido haciendo que no sea necesario eliminarlas como se hacía con Prony original.

Prony por mínimos cuadrados es una **aproximación** a la señal original que es **exacta únicamente** en el **número de muestras utilizadas** para dicha aproximación, pero el **resto** de señal se **estima**. Esto hace que **primero** haya que saber **cuántas muestras** son **necesarias** para obtener una aproximación adecuada.

Es por lo anterior que se analizó una secuencia capturada de una señal PEVmf tomando **distintos números de muestras** (10, 50, 100, 200 y 250) con el fin de ver qué número elegir *a priori* para aplicar este filtrado a todas las secuencias.

De la figura 7.21 se desprende que, a partir de 100 muestras, la ventana de señal se aproxima de manera satisfactoria; escogiendo 200 muestras se asegurará (en todos los casos) que la ventana de señal esté aproximada de manera exacta (como se puede observar en la figura 7.21) y el filtro posterior sea más efectivo.

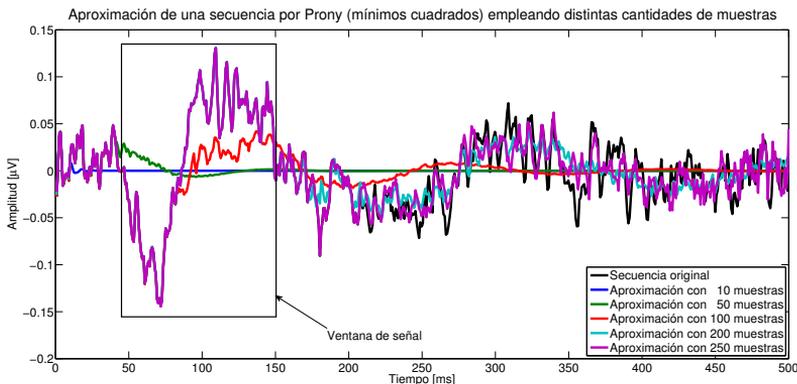


Figura 7.21: Aproximación a una secuencia capturada empleando Prony por mínimos cuadrados con distintas muestras.

¹⁵Se obtienen los mejores resultados.

Una vez aproximada la secuencia, se puede **filtrar** de la **misma manera** que se hacía con el método **original** de **Prony**. La figura 7.22 muestra el filtrado de la misma secuencia que la figura 7.5 con el mismo número de componentes, pero filtrado por mínimos cuadrados. Se puede observar que los resultados son ligeramente distintos, especialmente en la parte final de la secuencia, porque se trata de una aproximación por predicción.

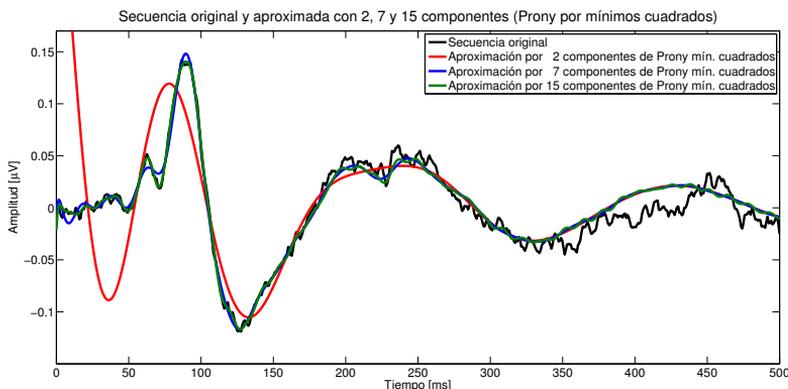


Figura 7.22: Secuencia original y el resultado de aproximarla tomando las 2, 7 y 15 primeras componentes obtenidas por el método de Prony por mínimos cuadrados.

7.2.1. Mejora del parámetro SNR aplicando Prony por mínimos cuadrados

Se añade un nuevo grupo para comparar:

- SNR media de las secuencias filtradas por 7 componentes Prony aproximado por mínimos cuadrados (PRN_{LS}).

Tras comprobar el número de muestras necesarias para una buena aproximación en la ventana de señal, se decidió **realizar** el **filtrado** de Prony por mínimos cuadrados **tomando 200 muestras** para su **aproximación**. Se obtuvieron **resultados** que **mejoran** la SNR (figura 7.23) incluso cuando se toman todas las componentes.

Los dos métodos presentados en este trabajo se compararon entre sí (y con las secuencias sin filtrar) para averiguar su eficacia en cuanto a la mejora de la SNR , mostrándose los resultados en la figura 7.24.

Por otro lado el interés está en comprobar cuál es el comportamiento del **nuevo método** de **filtrado** en **relación** al **filtrado tradicional**. En la figura 7.25 se muestra la SNR media del método de Prony por mínimos cuadrados comparándola con la

obtenida al emplear un FPB ideal. Los estudios de la significación estadística de la mejora que se aprecia se desarrollarán en las siguientes subsecciones.

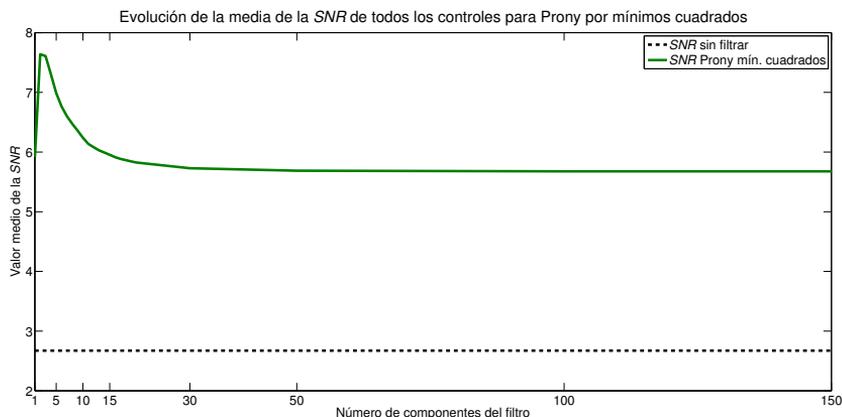


Figura 7.23: Evolución de la SNR media para distintas componentes de un filtro Prony por mínimos cuadrados.

El **número de componentes** de filtrado para la versión de mínimos cuadrados se ha **mantenido** en 7 para poder **comparar** con los resultados anteriores de manera más **adecuada**; por lo tanto no es necesario hacer un estudio del $RMSE$ para la ventana de señal.

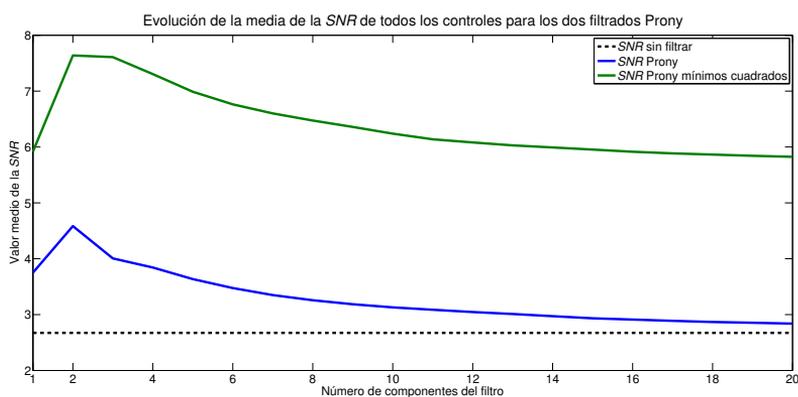


Figura 7.24: Comparación de la SNR media para los dos filtros de Prony en función del número de componentes.

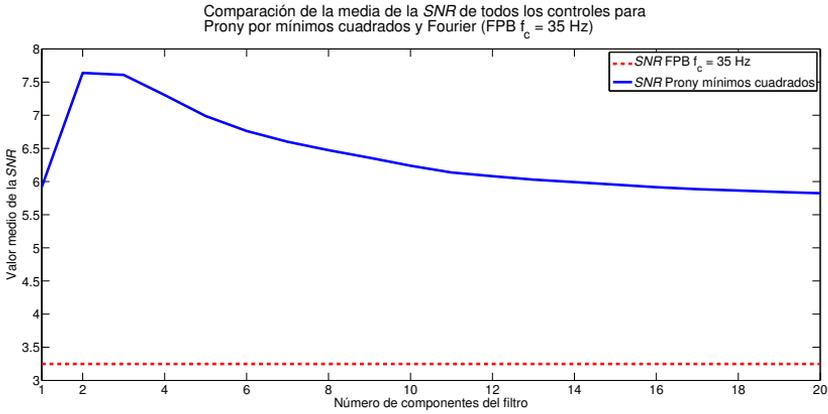


Figura 7.25: Comparación de la SNR media del filtrado de Prony por mínimos cuadrados con el del FPB ideal $f_c = 35$ Hz.

Efecto en los sectores analizables y en la tasa de falso positivos

En cuanto al uso de la SNR para clasificar los registros como analizables se observa un **empeoramiento** en la **tasa de falsos positivos**: del 2,40 % que se obtenía con Fourier al 10,83 % que se obtiene con Prony por mínimos cuadrados. La tasa de **verdaderos positivos** crece del 94,90 % del FPB ideal al 99,85 % que se obtiene con Prony por mínimos cuadrados.

Estos resultados pueden ser **mejorados** si se **modifica** el nivel de SNR que permite seleccionar **registros analizables**; la figura 7.26 muestra la distribución de ruido y señal¹⁶.

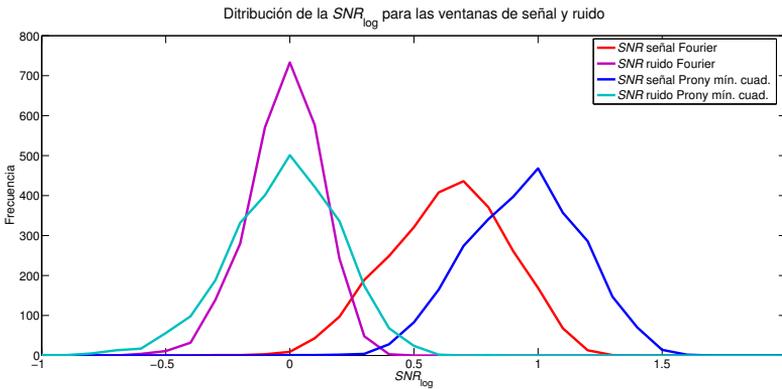


Figura 7.26: Distribución de la SNR_{log} para las ventanas de señal y ruido.

¹⁶Se muestra en unidades logarítmicas por emplear la misma notación que (Hood *et al.*, 2002b; Zhang *et al.*, 2002; Hood *et al.*, 2004a,b) y poder compararlo.

Se puede ver cómo la moda del ruido permanece constante, pero se aumenta la dispersión de la distribución; por otro lado la moda de la SNR de la señal se separa más que en el caso del FPB ideal.

Si se selecciona un valor de $SNR_{\log} \leq 0,37$ la tasa de falsos positivos para PRN_{LS} pasa a ser 2,77 % y la tasa de verdaderos positivos 99,54 %. Se puede concluir que emplear el filtrado de **Prony por mínimos cuadrados mejora la tasa de verdaderos positivos sin variar la tasa de falsos positivos**; incluso si se quisiera mantener la tasa de verdaderos positivos en valores similares al FPB ideal (implicaría subir el límite a $SNR_{\log} \leq 0,55$) la tasa de falsos positivos disminuiría a 0,11 %.

Si se quiere ver el comportamiento de esta característica en forma de ROC, el AUC como **capacidad de separar secuencias analizables y no analizables** es del 99,89 % $\pm 0,31$ % **superando** el resultado obtenido con un **filtro de Wiener** 99,52 % $\pm 0,60$ % (del Castillo *et al.*, 2014).

7.2.1.1. Mejores canales

La figura 7.27 muestra la distribución de medias de todos los filtros vistos hasta ahora.

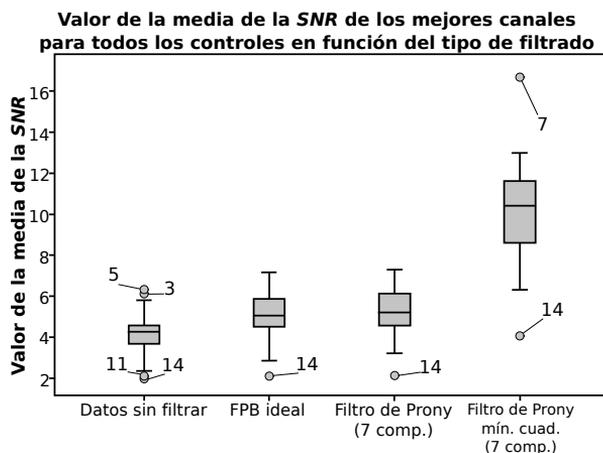


Figura 7.27: Diagrama de caja de los resultados obtenidos para la SNR media de los 22 sujetos control seleccionando los mejores canales y añadiendo el método por mínimos cuadrados.

En la figura 7.27 puede verse cómo aparecen valores atípicos. De nuevo el sujeto número 14 es recurrente en todos los filtros, mientras que filtrando con el método de mínimos cuadrados aparece un nuevo valor atípico (sujeto 7) muy por encima de los valores de ese filtro.

También se puede ver que hay una **mejora** de la *SNR* (ver la media en la tabla 7.14) empleando los filtros de mínimos cuadrados, pero hay que comprobar si es significativa. Para ello se harán pruebas de análisis de la varianza para medidas repetidas.

Filtro	Valor de la media de la <i>SNR</i> (m_{SNR})
PRN _{LS}	$m_{SNR} = 10,0599$

Tabla 7.14: *SNR* media de los mejores canales de los 22 sujetos control cuando se emplea la aproximación por mínimos cuadrados.

Estudio estadístico. Análisis de la varianza para medidas repetidas

Aceptada la **normalidad** de las muestras, se comprueba que estas **no** cumplen la condición de **esfericidad** y es necesario emplear la prueba de efectos ajustada Greenhouse-Geisser; en todos los casos $p < 0,0001$, por lo que hay **diferencias significativas entre los grupos**.

La prueba *post hoc* de Bonferroni indica entre qué pares hay diferencias (tabla 7.15).

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(Valor p)
RAW	FPB _I	$p < 0,0001$
	PRN	$p < 0,0001$
	PRN _{LS}	$p < 0,0001$
FPB _I	PRN	$p < 0,0001$
	PRN _{LS}	$p < 0,0001$
PRN	PRN _{LS}	$p < 0,0001$

Tabla 7.15: Significación estadística de la diferencia entre medias de *SNR* de todos los pares de filtros.

Se puede ver que con la nueva técnica vista en este apartado se obtiene una **media de *SNR* significativamente mayor** que con **cualquiera** de los **otros métodos**. Finalmente hay que apuntar que el 91,40 % de la variación de la *SNR* es debida al efecto de cambiar el filtrado en este caso.

7.2.2. Diagnóstico de sujetos empleando la *SNR* aplicando Prony por mínimos cuadrados

De la misma manera que con el filtrado por el método original de Prony, en este apartado se pretende mostrar las cualidades del filtrado por la versión de mínimos cuadrados para discriminar pacientes a partir de su *SNR*.

Los grupos de control y pacientes son los mismos que los mostrados en la tabla 7.11, pero en este caso fueron filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados para la **comparación** con el método de **Prony original**.

Clasificación de controles frente a pacientes CIS

A continuación se pretende comprobar la bondad de la *SNR* como criterio diferenciador entre los 22 sujetos control y los 28 pacientes en los primeros episodios de la EM (pacientes CIS). La evolución del *AUC* para este caso se muestra en la figura 7.28.

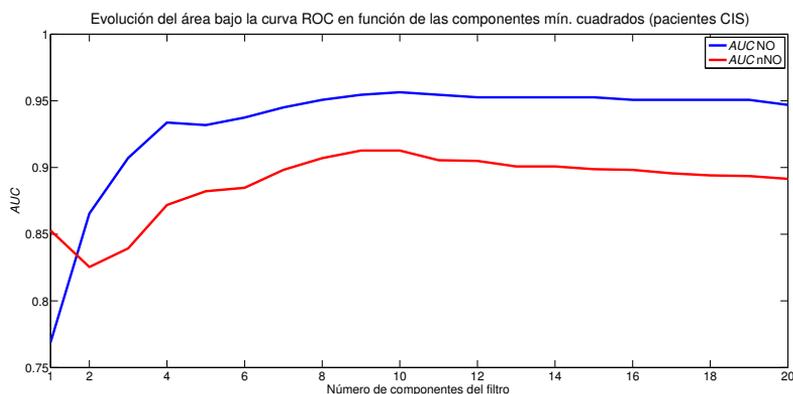
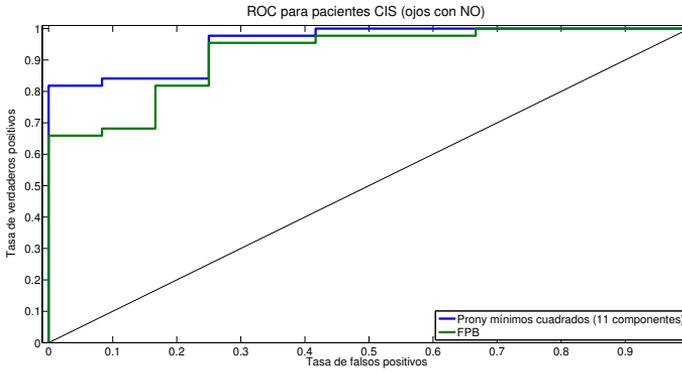


Figura 7.28: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony por mínimos cuadrados comparando controles con pacientes CIS.

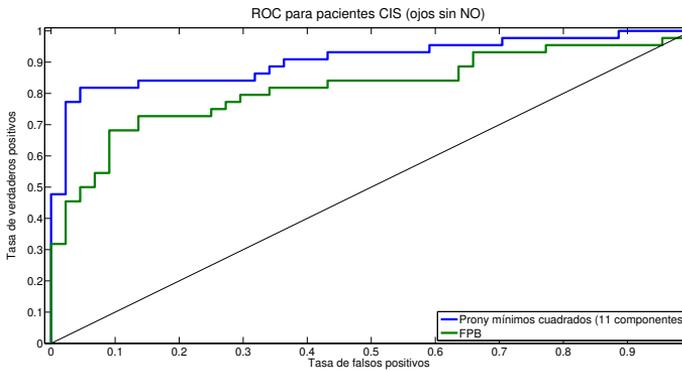
Los resultados incluyen dos curvas según si incluyen ojos con NO o sin ella (NO o nNO). El valor máximo para el caso en que se incluyan solamente los **ojos que padecen NO** se consigue con 10 componentes; en este caso el área es $AUC = 0,9564$ mientras que para un FPB ideal con frecuencia de corte $f_c = 35$ Hz esta área es $AUC = 0,9167$, por lo que se consigue un **mejor resultado**. En caso en que **no** haya presentes ojos **afectados de NO** se **consigue mejorar** el **valor** obtenido con el **FPB** ($AUC = 0,8161$) seleccionando 9 o 10 componentes ($AUC = 0,9127$).

El mejor resultado global se consigue con 10 componentes, sin embargo, para representar la curva ROC (figuras 7.29a y 7.29b) se prefiere seleccionar las **mismas**

componentes que se seleccionaron cuando se empleaba el **método original** (11 componentes) para tener una comparativa mucho más fiel. La tabla de contingencia 7.16 muestra los resultados para el caso en que se selecciona el punto de la curva ROC con un índice de Youden $J = 0,8182$ y entre paréntesis los obtenidos con un FPB (para su mayor índice de Youden) cuando solamente se seleccionan los ojos con NO.



(a)



(b)

Figura 7.29: Curvas ROC de pacientes CIS filtrados con Prony por mínimos cuadrados (11 componentes) para ojos con NO (a) y sin NO (b).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	81,82 % (95,45 %)	18,18 % (4,35 %)	12
Sanos	0,00 % (25,00 %)	100,00 % (75,00 %)	44

Tabla 7.16: Tabla de contingencia para pacientes CIS, incluyendo solamente ojos con NO filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

En caso de pacientes CIS con ojos que no padecen NO el índice de Youden máximo es $J = 0,7727$ para el caso de Prony. La siguiente tabla 7.17 muestra los valores conseguidos para el filtrado de 11 componentes con Prony por mínimos cuadrados y, entre paréntesis, los conseguidos para el mayor índice de Youden¹⁷ de un FPB ideal.

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	81,82 % (68,18 %)	18,18 % (31,82 %)	44
Sanos	0,05 % (9,09 %)	99,95 % (90,91 %)	44

Tabla 7.17: Tabla de contingencia para pacientes CIS, incluyendo solamente ojos sin NO filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Clasificación de controles frente a pacientes RIS

Al igual que se hizo en el apartado de filtrado Prony clásico, aquí se pretende mostrar la evolución del AUC en función de las componentes cuando se comparan 22 sujetos control con 15 pacientes con EM silente. Los resultados se pueden ver en la figura 7.30.

En el **mejor** de los casos el AUC conseguida es $AUC = 0,7788$ (**10 componentes**), **mejorando** la exactitud de clasificación tras un **FPB ideal** ($AUC = 0,5977$).

La curva ROC obtenida para secuencias de pacientes RIS filtradas por 11 componentes Prony aplicando mínimos cuadrados se muestra en la figura 7.31 y la tabla de contingencia para el caso en que se selecciona el punto cuyo índice de Youden es máximo $J = 0,4818$ es el que se muestra en la tabla 7.18 (entre paréntesis los valores para el FPB ideal). El AUC para este caso es $AUC = 0,7720$.

¹⁷En este caso el índice de Youden tiene el máximo en dos puntos distintos de la curva ROC, el valor representado es el mismo que se representó en el caso original (tabla 7.7).

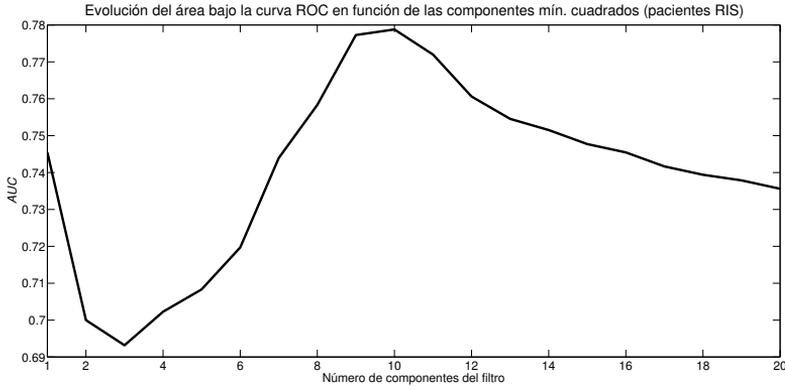


Figura 7.30: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony por mínimos cuadrados comparando controles con pacientes RIS.

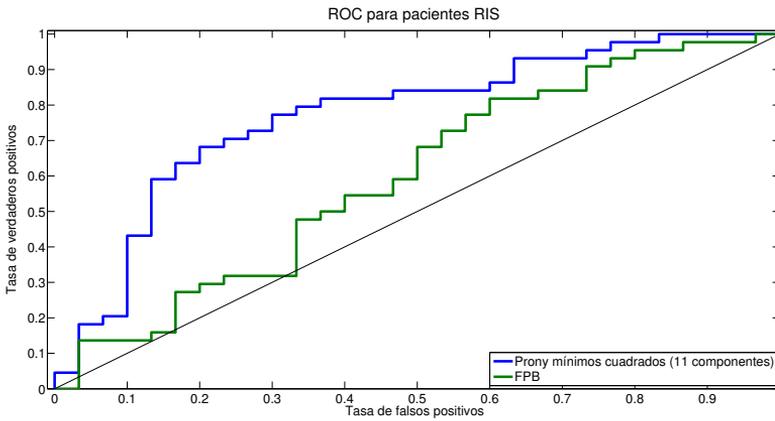


Figura 7.31: Curva ROC de pacientes RIS filtrados con Prony por mínimos cuadrados (11 componentes).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	68, 18 %	32, 82 %	30
	(81, 82 %)	(18, 18 %)	
Sanos	20, 00 %	80, 00 %	44
	(60, 00 %)	(40, 00 %)	

Tabla 7.18: Tabla de contingencia para pacientes RIS filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Clasificación de controles frente a pacientes con EM

En este apartado se muestra la comparación entre sujetos control y pacientes con EM. Los pacientes son los mismos que en el caso del filtrado original, dando lugar a las curvas que muestran la evolución del AUC en función del número de componentes de filtrado que se pueden ver en la figura 7.32. Las curvas que se ven en la figura se muestran para ojos con NO y sin ella (nNO).

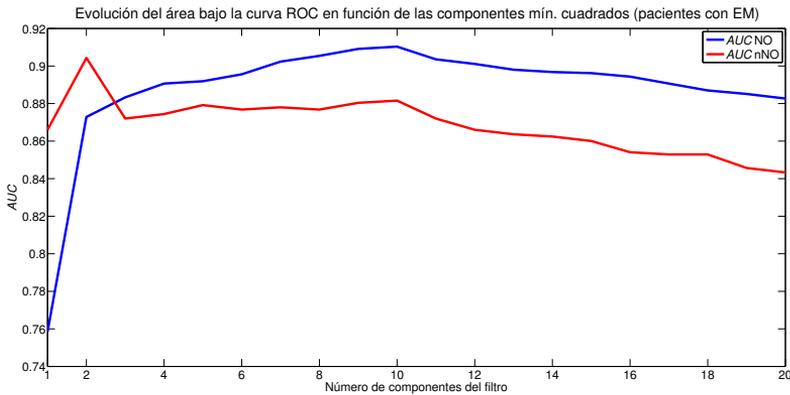
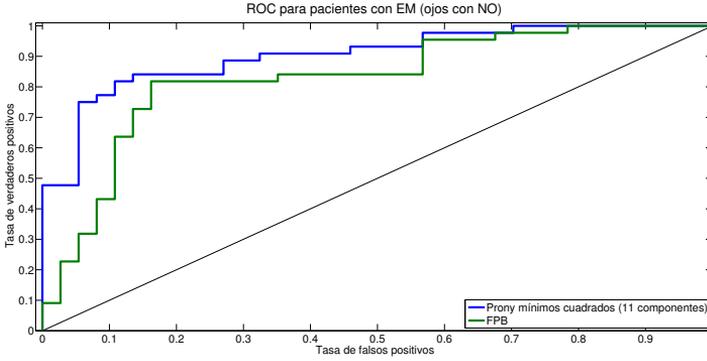


Figura 7.32: Evolución del área bajo las curvas ROC en función de las componentes de filtro Prony por mínimos cuadrados comparando controles con pacientes con EM.

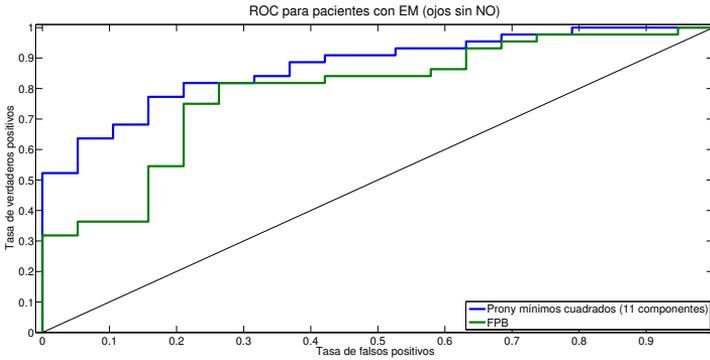
El **mejor valor** del AUC se obtiene con **10 componentes** para **ojos con NO**, siendo este $AUC = 0,9103$. Si **no** se incluyen los ojos **afectados** de **NO** el valor máximo del AUC es $AUC = 0,9043$ para **2 componentes**.

Las curvas ROC para ojos con NO y sin ella se muestra en las figuras 7.33a y 7.33b, que se dan para un filtrado de 11 componentes por Prony empleando mínimos cuadrados y comparadas con las obtenidas por el FPB ideal con $f_c = 35$ Hz.

El punto en que el índice de Youden (J) es mayor se toma para realizar las tablas de contingencia 7.19 y 7.20. Si únicamente se tienen en cuenta los ojos afectados por NO los resultados pueden verse en la tabla 7.19 ($J = 0,7101$), indicándose entre paréntesis los datos obtenidos con el FPB.



(a)



(b)

Figura 7.33: Curvas ROC de pacientes con EM filtrados con Prony por mínimos cuadrados (11 componentes) para ojos con NO (a) y sin NO (b).

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	81,82 %	18,18 %	37
	(81,82 %)	(18,18 %)	
Sanos	10,81 %	89,19 %	44
	(16,22 %)	(83,78 %)	

Tabla 7.19: Tabla de contingencia para pacientes con EM, incluyendo solamente ojos con NO filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Para el caso en que no se tengan en cuenta los ojos afectados por NO los resultados para el punto en que se alcanza un mayor índice de Youden ($J = 0,6148$) se muestran en la tabla 7.20.

Sujetos	Resultado del test		Total
	Positivo	Negativo	
Enfermos	77,27 % (81,82 %)	23,73 % (18,18 %)	19
Sanos	15,79 % (26,32 %)	84,21 % (73,68 %)	44

Tabla 7.20: Tabla de contingencia para pacientes con EM, incluyendo solamente ojos sin NO filtrados con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados (entre paréntesis los valores obtenidos para un FPB ideal).

Estudio estadístico. Análisis de la varianza de un factor

En este apartado se van a realizar las comparaciones entre grupos filtrados con Prony aproximado por mínimos cuadrados. Se seleccionarán las secuencias filtradas con 11 componentes Prony por guardar concordancia con lo estudiado anteriormente y se agruparán los ojos en los mismos grupos que se hizo anteriormente, indicados en la tabla 7.11.

La tabla 7.21 muestra los resultados de significación de las pruebas de normalidad. **No todos los grupos** presentan una **distribución normal**, como en el caso de usar el método original de Prony para filtrar. Aun así se sigue la recomendación de (Kirk, 2008; Massó *et al.*, 2014) que indica que **ANOVA** es **robusto** a este aspecto.

Se siguen los pasos del caso de Prony original, el estadístico de Levene tiene una significación de $p = 0,1056$ y la de la prueba ANOVA es $p < 0,0001$, con lo que se puede deducir que hay **diferencia significativa entre los grupos**¹⁸.

Filtro	Valor p de las pruebas	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
CTRL	$p = 0,7787$	$p > 0,2000$
CIS _{NO}	$p = 0,0059$	$p = 0,0266$
CIS _{nNO}	$p = 0,1269$	$p > 0,2000$
RIS	$p = 0,5078$	$p > 0,2000$
EM _{NO}	$p = 0,0229$	$p = 0,0315$
EM _{nNO}	$p = 0,3863$	$p > 0,2000$

Tabla 7.21: Pruebas de normalidad de los distintos grupos.

Existiendo esta diferencia entre grupos, la prueba *post hoc* de Bonferroni indicará entre cuáles de estos grupos hay diferencia significativa manteniendo el error Tipo I al 5 %; la significación se muestra en la siguiente tabla 7.22.

¹⁸Se realizó también la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo una significación $p < 0,05$.

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(Valor p)
CTRL	CIS _{NO}	$p < 0,0001$
	CIS _{nNO}	$p < 0,0001$
	RIS	$p < 0,0001$
	EM _{NO}	$p < 0,0001$
	EM _{nNO}	$p < 0,0001$
CIS _{NO}	CIS _{nNO}	$p = 0,8314$
	RIS	$p = 0,0035$
	EM _{NO}	$p = 1,0000$
	EM _{nNO}	$p = 0,3892$
CIS _{nNO}	RIS	$p = 0,0936$
	EM _{NO}	$p = 1,0000$
	EM _{nNO}	$p = 1,0000$
RIS	EM _{NO}	$p = 0,0296$
	EM _{nNO}	$p = 1,0000$
EM _{NO}	EM _{nNO}	$p = 1,0000$

Tabla 7.22: Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

En este caso se puede observar que **existe diferencia significativa** entre la *SNR* media del grupo de control y el resto de grupos cuando se filtra por 11 componentes de la aproximación por mínimos cuadrados de Prony.

7.2.3. Relación de la *SNR* con la EDSS

Se estudió la relación entre la *SNR* y la EDSS como se indicó en el capítulo 6. La *SNR* es la calculada de las señales de ojos de pacientes CIS y con EM tras ser filtradas con el filtro de 11 componentes Prony por mínimos cuadrados. En ningún caso la distribución de datos de *SNR* es normal, por lo que se calcula el coeficiente ρ de Spearman.

Pacientes CIS

Se plantean en este apartado los resultados de correlación de ojos de pacientes CIS.

Relacionando el valor de ***SNR*** con la **EDSS** cuando los ojos en los que se tenía libertad de elección se eligieron según el **peor caso** de *SNR*, el resultado del coeficiente de correlación fue $\rho = -0,1428$ ($p = 0,4685$); si se escogieron los ojos según el **mejor caso**, el resultado fue $\rho = -0,1802$ ($p = 0,3589$).

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** se obtuvieron los siguientes resultados en función de si la elección de ojos se hizo siguiendo el peor caso

o el mejor. Para el **peor caso** $\rho = -0,1568$ ($p = 0,4254$) y para el **mejor caso** $\rho = -0,0946$ ($p = 0,6320$).

En vista de estos resultados no se puede afirmar que exista una correlación significativa entre la EDSS y la *SNR* de pacientes CIS.

Pacientes con EM

Al relacionar el valor de *SNR* con la **EDSS** para pacientes con EM y con los mismos criterios de selección que los de los pacientes CIS, en el **peor caso** se obtuvo un coeficiente de correlación $\rho = -0,4855$ ($p = 0,0088$)¹⁹ y en el **mejor caso** $\rho = -0,4628$ ($p = 0,0131$).

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** según el criterio peor el coeficiente resultante fue $\rho = -0,4001$ ($p = 0,0349$) y para el mejor $\rho = -0,3211$ ($p = 0,0957$).

En este último caso se muestra una **tendencia (no muy marcada)** de que el grado de **discapacidad aumenta** con la **disminución** de la *SNR* en pacientes con EM.

7.3. Resumen de resultados

Se pueden resumir los resultados del capítulo en tres grandes ideas: la primera ha sido el estudio de la **calidad** de los **registros** (evaluada con la *SNR*), la segunda la **eficacia** en la **clasificación** de sujetos y la tercera la **relación entre** el valor de *SNR* tras filtrar con Prony por mínimos cuadrados y el **grado discapacidad** según la **EDSS**.

La siguiente tabla 7.23 resume los resultados referidos a la calidad de los registros.

Filtro	Valor de la media de la <i>SNR</i> (m_{SNR})
RAW	$m_{SNR} = 4,1326$
FPB _I	$m_{SNR} = 5,0036$
PRN	$m_{SNR} = 5,1645$
PRN _{LS}	$m_{SNR} = 10,0599$

Tabla 7.23: Resumen de los resultados de la *SNR* media de los mejores canales de los 22 sujetos control de todos los métodos de filtrado.

RAW son las señales sin filtrar, FPB_I las señales filtradas con un FPB ideal con frecuencia de corte $f_c = 35$ Hz, PRN las señales filtradas con 7 componentes de Prony

¹⁹SPSS indica en este punto que la correlación es significativa si $p < 0,01$.

original y PRN_{LS} las señales filtradas con 7 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

Otro aspecto que se ha estudiado en este capítulo es la **capacidad de clasificar sujetos** evaluando la *SNR* de sus señales. Los sujetos se han agrupado en sujetos sanos (CTRL), sujetos que cumplían los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM (EM), pacientes con EM clínicamente silente (RIS) y pacientes en los primeros episodios de síntomas neurológicos (CIS). Además se han analizado sus ojos agrupándolos a su vez en función de si padecían NO (NO) o no (nNO)²⁰.

La tabla 7.24 muestra el *AUC* conseguida cuando se comparan todos los grupos de pacientes con el de controles. Los valores de *AUC* para los casos de **Prony** son los correspondientes a un filtrado por **11 componentes**, mientras que el resultado de **Fourier** es para una frecuencia de corte de $f_c = 35 \text{ Hz}$.

Grupos comparados	Valor máximo del <i>AUC</i>		
	FPB _I	PRN	PRN _{LS}
CTRL y CIS _{NO}	<i>AUC</i> = 0,916 7	<i>AUC</i> = 0,918 6	<i>AUC</i> = 0,954 5
CTRL y CIS _{nNO}	<i>AUC</i> = 0,816 1	<i>AUC</i> = 0,805 3	<i>AUC</i> = 0,905 5
CTRL y RIS	<i>AUC</i> = 0,597 7	<i>AUC</i> = 0,595 5	<i>AUC</i> = 0,772 0
CTRL y EM _{NO}	<i>AUC</i> = 0,827 4	<i>AUC</i> = 0,820 6	<i>AUC</i> = 0,903 6
CTRL y EM _{nNO}	<i>AUC</i> = 0,788 3	<i>AUC</i> = 0,765 6	<i>AUC</i> = 0,872 0

Tabla 7.24: Resumen de los resultados del *AUC* máxima para todos los métodos de filtrado.

Finalmente se ha comprobado la relación entre la *SNR* de las señales de PEVmf y la EDSS para pacientes CIS y con EM. Las señales habían sido previamente filtradas seleccionando 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

La tabla 7.25 muestra los valores del coeficiente de correlación de Spearman para las comparaciones que se han realizado.

²⁰Estas siglas aparecen como subíndices de los grupos.

Pacientes	Valores comparados	Criterio de selección	Valor de ρ y significación p
CIS	<i>SNR</i>	Peor caso	$\rho = -0,1428$ ($p = 0,4685$)
		Mejor caso	$\rho = -0,1802$ ($p = 0,3589$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,1568$ ($p = 0,4254$)
		Mejor caso	$\rho = -0,0946$ ($p = 0,6320$)
EM	<i>SNR</i>	Peor caso	$\rho = -0,4855$ ($p = 0,0088$)*
		Mejor caso	$\rho = -0,4628$ ($p = 0,0131$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,4001$ ($p = 0,0349$)
		Mejor caso	$\rho = -0,3211$ ($p = 0,0957$)

* la relación era significativa para $p < 0,01$

Tabla 7.25: Resumen de resultados de la relación entre *SNR* y EDSS.

7.4. Conclusiones del capítulo

En este capítulo se ha **aplicado** a señales de **PEVmf** la **técnica** de **Prony** con la finalidad de realizar el **filtrado** de las mismas. Inicialmente se ha comprobado cómo se consigue **mejorar** la **calidad** de estos registros (medida con la *SNR*) en comparación con el filtro tradicional de Fourier ($f_c = 35$ Hz). Los estudios estadísticos posteriores han arrojado que, tanto en el caso de emplear el método original de Prony como su versión de mínimos cuadrados, el **aumento** de la ***SNR*** es **significativo**.

Además del aumento de la *SNR*, también se ha realizado un estudio del efecto que esta mejora tiene en los sectores analizables, concluyéndose que emplear el filtrado de **Prony** por **mínimos cuadrados mejora** la **tasa de verdaderos positivos sin variar** la **tasa de falsos positivos**; incluso si se quisiera mantener la tasa de verdaderos positivos en valores similares al FPB ideal la tasa de falsos positivos disminuiría. **Aumenta**, así, la **capacidad de separar secuencias analizables y no analizables**.

Otro estudio que se ha realizado consiste en la evaluación de la capacidad para **discriminar** sujetos sanos de pacientes. En cuanto a este enfoque, primero se ha estudiado el **número de componentes** que proveen la **mayor eficacia** de clasificación. Este número no se correspondía con el que mejoraba la *SNR* de los registros y tampoco es el mejor resultado en todos los casos, por ello se eligió como **valor comparativo 11 componentes**.

Los resultados obtenidos indican que el uso del **método original de Prony no aporta grandes mejoras con respecto al filtrado tradicional** y **tampoco hay diferencias significativas** entre el grupo de **control** y pacientes **RIS**; este último resultado se ha verificado tanto con el *AUC* de las curvas ROC como con el ANOVA de un factor.

Sin embargo cuando se emplea el **método por mínimos cuadrados de Prony** **sí se consiguen mejores resultados** que empleando el filtrado tradicional. Este hecho se ve reflejado en un aumento del *AUC* para todas las comparaciones; además, en este caso **sí existe una diferencia significativa** entre el grupo de **control** y **todos los demás**.

En (Blanco *et al.*, 2014) encontraron una **relación significativa** ($p = 0,019$) entre la **normalidad** de los ojos evaluada según la amplitud de las señales de PEVMf y clasificada por el método de *cluster* y la **EDSS**. En este estudio se ha **verificado** ese **resultado**, encontrando tanto una relación de la *SNR* como de la normalidad del ojo con la EDSS para **pacientes** afectados de **EM**, **no** así para pacientes **CIS**.

La normalidad de un ojo se ha evaluado estableciendo un valor de *SNR* por debajo del cual las señales se suponen anormales. Este valor se elige a partir de los ojos de sujetos control para que aproximadamente el 95 % de ellos tengan un valor normal, tal como se describe en el capítulo 6 y en (de Santiago *et al.*, 2016).

Medida de la intensidad de la respuesta mediante el porcentaje de energía

DIFERENTES enfoques han sido empleados para evaluar la intensidad de un registro de PEVmf, tales como el PtT , el valor eficaz o la SNR (Klistorner y Graham, 2000; Zhang *et al.*, 2002; Klistorner y Graham, 2005) ya comentados en el capítulo 4.

Un nuevo parámetro, denominado **porcentaje de energía** (PoE), fue presentado por primer vez en (del Castillo *et al.*, 2015c) como una alternativa al valor de SNR que permitía evaluar la intensidad de la respuesta obtenida en los registros de PEVmf.

Este parámetro tiene sus precedentes en estudios donde se empleaba el análisis de energía en el dominio de la frecuencia (Blanco *et al.*, 1998; Hu *et al.*, 2005; Frantzidis *et al.*, 2014), para definir esta medida se empleó el término *relative wavelet energy* (RWE)¹. Ya que solo se quiere cuantificar la energía de los registros es suficiente el PoE , amén de más simple y rápido.

¹En español sería energía relativa de ondícula, pero este último término no es muy frecuente y se ha preferido dejar la definición anglosajona.

En este capítulo se van a presentar los resultados obtenidos cuando se aplica el cálculo del *PoE* a registros de PEVmf en los siguientes casos:

- **comparando** las ventajas de emplear el ***PoE* frente** a la ***SNR*** con un filtrado tradicional;
- **calculando** el ***PoE*** de secuencias filtradas con el **método original** de **Prony**, y
- **calculándolo** cuando se emplean registros previamente filtrados por el **método de mínimos cuadrados** de **Prony**.

Dadas las características del método de Prony (tanto original como por mínimos cuadrados) se presenta, también, una **definición nueva** del ***PoE***: el ***PoE* evaluado** en las **ventanas de señal y ruido** (PoE_{sn}). Empleando esta modificación se estudiarán los siguientes casos:

- **comparar** los valores de ***AUC*** de **ambas** medidas para un **FPB ideal**;
- **calcular** el **PoE_{sn}** de secuencias filtradas con el **método original** de **Prony**, y
- **calcularlo** cuando se emplea el **método de mínimos cuadrados** de **Prony**.

8.1. Porcentaje de energía

La energía (E) de una señal discreta ($\mathbf{x} \in \mathbb{R}$) o secuencia es

$$E_x = \langle \mathbf{x}, \mathbf{x} \rangle = \|\mathbf{x}\|_2^2 = \sum_{n=-\infty}^{\infty} |x[n]|^2 \quad (8.1)$$

donde $\langle \mathbf{x}, \mathbf{x} \rangle$ representa el producto escalar y $\|\mathbf{x}\|_2$ la norma-2. Cuando la secuencia es de longitud finita N , la energía se define como (Prandoni y Vetterli, 2008)

$$E_x = \sum_{n=0}^{N-1} |x[n]|^2 \quad (8.2)$$

El concepto de *PoE* utiliza esta definición para **cuantificar** la **intensidad** de una señal de PEVmf. La definición matemática del *PoE* es la mostrada en la ecuación 8.3

$$PoE = \frac{E_{sw}}{E_x} \cdot 100 = \frac{\sum_{n=45 \text{ ms}}^{150 \text{ ms}} |x[n]|^2}{\sum_{n=0 \text{ ms}}^{500 \text{ ms}} |x[n]|^2} \cdot 100 \quad (8.3)$$

donde E_{sw} representa la energía de la secuencia contenida en el intervalo de la ventana de señal (que va desde los 45 ms hasta los 150 ms) y E_x es la energía de toda la secuencia (desde los 0 ms hasta los 500 ms).

Por tanto, como se desprende de la ecuación 8.3, el PoE es la fracción de energía contenida en la ventana de señal. Una secuencia ideal (sin ruido y con toda la respuesta del PEVmf concentrada en la ventana de señal) tendría un valor de PoE del 100 %, mientras que una secuencia que no presenta respuesta al estímulo tendría un valor aproximado del 21 % (del Castillo *et al.*, 2015c).

8.1.1. Cálculo del PoE frente a la SNR

Aunque PoE y SNR no sean **directamente comparables** (del Castillo *et al.*, 2015c), sí se pueden estudiar características de los datos analizados con ambas técnicas. Los resultados se pueden consultar en (del Castillo *et al.*, 2015c) con mayor profundidad:

- la **dispersión** de los datos es **menor** si se emplea el PoE frente a la SNR ²;
- el uso del PoE permite una **mejor discriminación** entre ojos con diferentes enfermedades, y
- presenta **menor variabilidad entre sesiones** diferentes para sujetos sanos.

En esta sección se pretende mostrar la mejora en la discriminación de señales que aporta el criterio del PoE . Para ello, la tabla 8.1 muestra el AUC de las curvas ROC cuando se comparan los grupos de pacientes con el grupo de control **filtrados** con un **FPB ideal** ($f_c = 35$ Hz) y se emplean los parámetros de la SNR y el del PoE .

Grupos	Criterio	
	SNR	PoE
CIS _{NO}	$AUC = 0,9167$	$AUC = 0,9489$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8161$	$AUC = 0,8554$
RIS	$AUC = 0,5977$	$AUC = 0,6579$
EM _{NO}	$AUC = 0,8274$	$AUC = 0,8802$
EM _{nNO}	$AUC = 0,7883$	$AUC = 0,8194$

Tabla 8.1: Comparación de las AUC cuando se emplean los criterios SNR o PoE para diferenciar grupos.

Se puede observar que los **resultados** de AUC obtenidos con el criterio PoE son **mayores** que con el criterio de la SNR , lo que indica que tomando el PoE como parámetro discriminatorio entre grupos se pueden realizar pruebas más eficientes en la clasificación de sujetos.

²Estudiado con el coeficiente de variación c_v .

Sin embargo los resultados anteriores no son los óptimos si se exploran distintas frecuencias de corte del FPB ideal. Se puede **mejorar** el *AUC* de cada grupo en un $3,00\% \pm 3,36\%$ de media, si se emplearan **otras frecuencias de corte**; sin embargo no son las mismas para todos los grupos.

8.1.2. *PoE* con el filtrado de Prony original

Cuando se calcula el *PoE* de secuencias filtradas con el **método original** de Prony se obtienen las *AUC* que se muestran en las figuras 8.1a, 8.1b y 8.1c, donde se muestra cómo evoluciona el área en función de las componentes de filtrado.

En cualquiera de los casos **no** llegan a **superarse** los valores de *AUC* obtenidos si se emplea un **FPB ideal** con una frecuencia de corte $f_c = 35$ Hz. La explicación a este hecho se puede encontrar en las raíces inestables que hacen que la aproximación de la secuencia por el método original de Prony sea menos exacta al final de la misma (figura 7.7b).

8.1.3. *PoE* con el filtrado de Prony por mínimos cuadrados

Cuando se empleó el parámetro de la *SNR*, se obtuvo un mayor *AUC* con Prony por mínimos cuadrados; en este subapartado se pretende comprobar qué ocurre si se utiliza el *PoE*.

La figura 8.2 muestra la evolución del *AUC* cuando se comparan secuencias del grupo de control con otras de pacientes CIS, RIS o con EM.

En este caso, el mejor resultado de *AUC* se logra al filtrar las secuencias con 100 componentes⁴ del método de Prony por mínimos cuadrados. En la tabla 8.2 pueden verse los resultados.

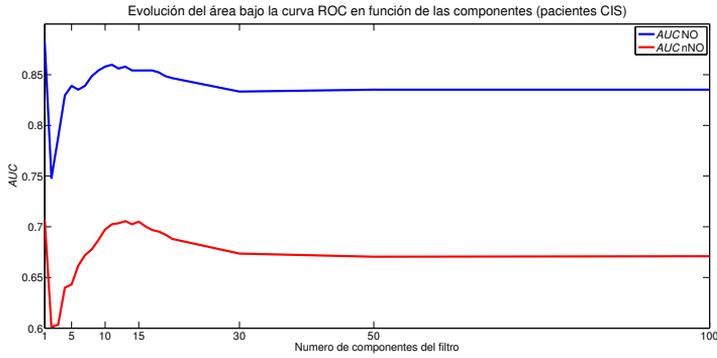
Grupo	<i>AUC</i> FPB ideal $f_c = 35$ Hz	<i>AUC</i> Prony mín. cuadrados 100 componentes
CIS _{NO}	0,9489	0,9470
CIS _{nNO}	0,8554	0,8735
RIS	0,6579	0,7220
EM _{NO}	0,8802	0,8919
EM _{nNO}	0,8194	0,8289

Tabla 8.2: Valores máximos del *AUC* con el criterio del *PoE* para un FPB ideal y un filtro de 100 componentes Prony por mínimos cuadrados.

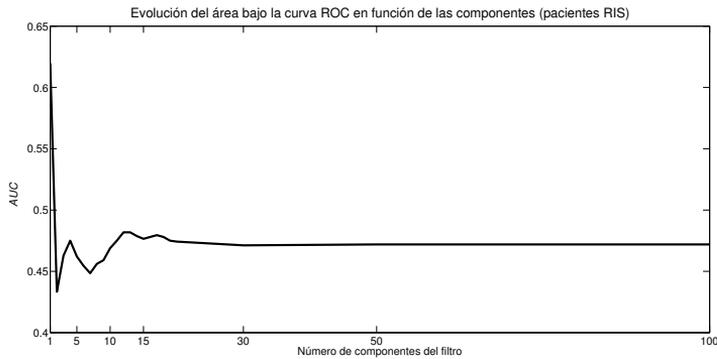
³Es una distribución sesgada a la izquierda.

⁴En algunos casos, seleccionando 50 componentes se logra, pero de esta manera se aseguran siempre valores mayores en todos los grupos.

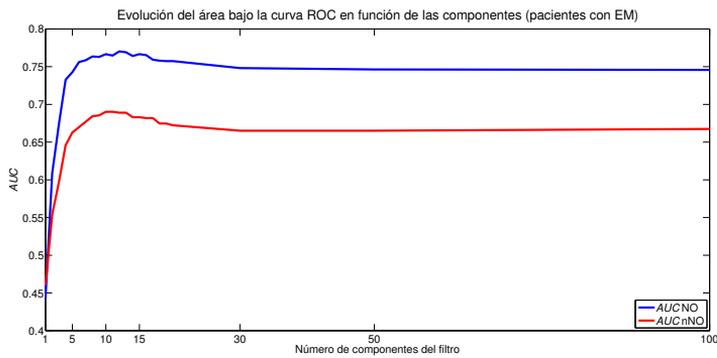
Exceptuando el caso de comparar pacientes RIS con control, donde el aumento es sustancial (el AUC crece un 9,74 %), en el mejor del resto de grupos es aproximadamente el 2 %.



(a)

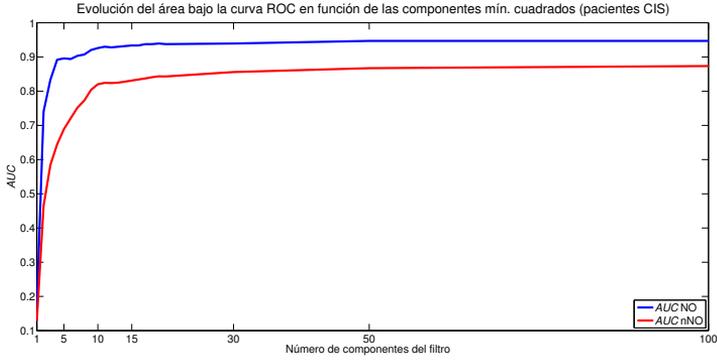


(b)

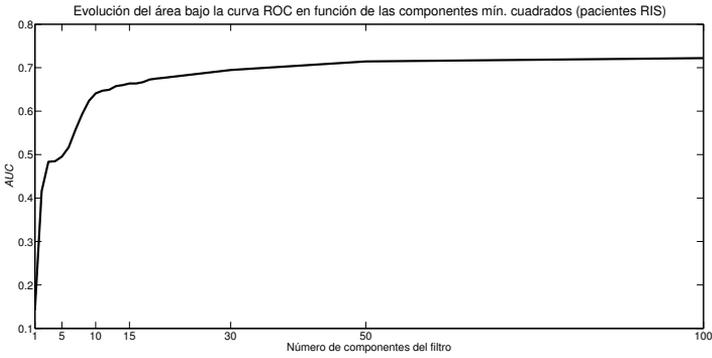


(c)

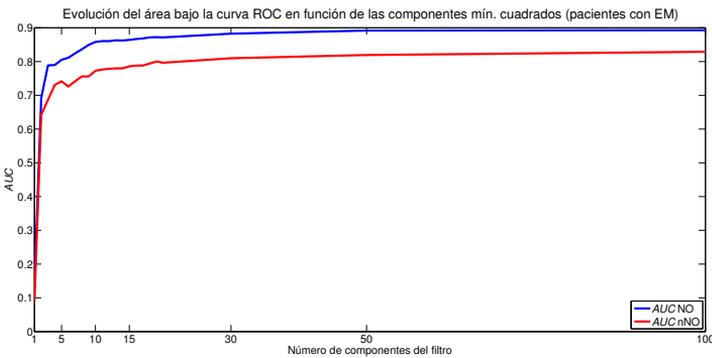
Figura 8.1: Evolución del AUC del PoE en función de las componentes de filtrado por el método original de Prony. Comparando los controles con los pacientes CIS (a), con los pacientes RIS (b) y con los pacientes con EM (c).



(a)



(b)



(c)

Figura 8.2: Evolución del AUC del PoE en función de las componentes de filtrado para el método de Prony por mínimos cuadrados. Comparando los controles con los pacientes CIS (a), con los pacientes RIS (b) y con los pacientes con EM (c).

Estudio estadístico. Análisis de la varianza de un factor

A pesar de lo comentado anteriormente, se quiere comprobar si existe diferencia significativa entre alguno de los grupos de pacientes cuando se calcula el *PoE* de secuencias filtradas con las primeras 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

Elegir 100 componentes en vez de 11 sería similar a **cambiar la frecuencia de corte** en un filtro tradicional. Para comparar resultados anteriores con los que se van a presentar a continuación, se entiende que es más veraz hacerlo con 11 componentes que con los mejores resultados (100 componentes).

En la tabla 8.3 se pueden ver los resultados de las pruebas de normalidad para los datos que se van a analizar.

Filtro	Valor p de las pruebas	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
CTRL	$p = 0,0009$	$p = 0,0031$
CIS _{NO}	$p = 0,0247$	$p = 0,0222$
CIS _{nNO}	$p = 0,1071$	$p = 0,0512$
RIS	$p = 0,0383$	$p = 0,0103$
EM _{NO}	$p = 0,0064$	$p = 0,0061$
EM _{nNO}	$p = 0,3651$	$p > 0,2000$

Tabla 8.3: Pruebas de normalidad de los distintos grupos usando *PoE*.

La significación del estadístico de Levene (prueba de homocedasticidad) es $p = 0,0011$, por lo que la **prueba de igualdad de medias** debe ser **no paramétrica**. Para este último caso cualquiera de las dos pruebas indicadas en el capítulo 6 tiene una significación $p < 0,0001$, indicando que **existe una diferencia significativa** de medias⁵.

La tabla 8.4 muestra los resultados de significación estadística para la prueba *post hoc* de Games-Howell, indicando entre qué pares de grupos se da esa diferencia.

Estos resultados son congruentes con los valores de las *AUC* calculadas anteriormente por lo que se observa en la tabla 8.4, y es que la diferencia es significativa entre el grupo de control y el resto de grupos excepto el de pacientes RIS (el *AUC* para este grupo tiene valores de exactitud baja-regular). Nuevamente la presencia de NO es un factor que aumenta la discrepancia de medias.

⁵Se realizó también la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo una significación $p < 0,05$.

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(valor p)
CTRL	CIS _{NO}	$p = 0,0010$
	CIS _{nNO}	$p < 0,0001$
	RIS	$p = 0,1998$
	EM _{NO}	$p < 0,0001$
	EM _{nNO}	$p = 0,0268$
CIS _{NO}	CIS _{nNO}	$p = 0,0858$
	RIS	$p = 0,0167$
	EM _{NO}	$p = 0,4558$
	EM _{nNO}	$p = 0,1251$
CIS _{nNO}	RIS	$p = 0,5646$
	EM _{NO}	$p = 0,5363$
	EM _{nNO}	$p = 1,0000$
RIS	EM _{NO}	$p = 0,0692$
	EM _{nNO}	$p = 0,8620$
EM _{NO}	EM _{nNO}	$p = 0,7703$

Tabla 8.4: Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony mínimos cuadrados usando *PoE*.

8.1.4. Relación del *PoE* con la EDSS

Se estudia la relación entre el *PoE* y la EDSS como se indicó en el capítulo 6. El *PoE* es calculado para las señales de ojos de pacientes CIS y con EM filtradas con el filtro de 11 componentes Prony por mínimos cuadrados.

El criterio de normalidad o anormalidad de un ojo se establece de la misma manera que cuando se empleaba la *SNR*, sin embargo con valores de *PoE*.

Pacientes CIS

En este apartado se plantean los resultados de correlación de ojos de pacientes CIS. **Seleccionando** los **ojos** para conseguir la **mejor** relación (*PoE* menor) **no** se puede **rechazar** la hipótesis de que los datos sigan una **distribución normal**; pero en el peor caso sí se puede rechazar, por lo que para ambas situaciones se calcula el coeficiente ρ de Spearman y para el mejor caso también la r de Pearson.

Si se relacionaba el valor de *PoE* con la **EDSS** cuando los ojos se eligieron según el **peor caso** de *PoE*, el resultado del coeficiente de correlación fue $\rho = -0,1392$ ($p = 0,4800$); si se escogieron según el **mejor caso**⁶, los resultados fueron $r = -0,1831$ ($p = 0,3508$) y $\rho = -0,2067$ ($p = 0,2913$).

⁶Recordar que la distribución de estos datos sí se podía aceptar como normal.

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** se obtuvieron los siguientes resultados en función de si la elección de ojos se hizo siguiendo el peor caso o el mejor. Para el **peor caso** se obtuvo $\rho = -0,2460$ ($p = 0,2069$) y para el **mejor caso** una $\rho = -0,2259$ ($p = 0,2478$).

No se puede afirmar que exista una **correlación significativa** entre la **EDSS** y el **PoE** de pacientes **CIS**.

Pacientes con EM

En este caso los ojos pertenecen a pacientes con EM. Los datos de *PoE* para este tipo de pacientes no cumplen la condición de normalidad por lo que las relaciones se estudian mediante el coeficiente de Spearman.

Si se relaciona el valor de **PoE** con la **EDSS** en el **peor caso** se obtiene un coeficiente de correlación $\rho = -0,4659$ ($p = 0,0125$) y en el **mejor caso** $\rho = -0,4176$ ($p = 0,0270$).

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** según el **peor** criterio el coeficiente resultante es $\rho = -0,4001$ ($p = 0,0349$) y para el **mejor** $\rho = -0,3211$ ($p = 0,0957$).

En este último caso aparece una **pequeña relación significativa** entre el grado de **discapacidad** con el **PoE** para pacientes con **EM**, aumentando a medida que disminuye el *PoE*.

8.2. *PoE* en ventanas de señal y ruido

Debido al problema que surgió al considerarse la **energía de partes** de secuencia **mal aproximadas**, se planteó la posibilidad de considerar el *PoE* como la fracción de **energía** contenida en la **ventana de señal** tomando como **referencia** la **energía** contenida **tanto** en la ventana de **señal** como en la de **ruido** (y no la de toda la secuencia).

En este caso el *PoE* de la ecuación 8.3 se redefine como

$$PoE_{sn} = \frac{E_{sw}}{E_{sw} + E_{nw}} \cdot 100 = \frac{\sum_{n=45\text{ ms}}^{150\text{ ms}} |x[n]|^2}{\sum_{n=45\text{ ms}}^{150\text{ ms}} |x[n]|^2 + \sum_{n=325\text{ ms}}^{430\text{ ms}} |x[n]|^2} \cdot 100 \quad (8.4)$$

donde E_{nw} es la energía contenida en la ventana de ruido (que va desde los 325 ms hasta los 430 ms) y el resto de parámetros se definen como en la ecuación 8.3.

En este caso los resultados de la tabla 8.1 apenas cambian, mejorándose o empeorándose los resultados levemente, como puede verse en la tabla 8.5.

Grupos	Criterio	
	PoE (ec. 8.3)	PoE_{sn} (ec. 8.4)
CIS _{NO}	$AUC = 0,9489$	$AUC = 0,9432$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8554$	$AUC = 0,8698$
RIS	$AUC = 0,6579$	$AUC = 0,7076$
EM _{NO}	$AUC = 0,8802$	$AUC = 0,8790$
EM _{nNO}	$AUC = 0,8194$	$AUC = 0,8541$

Tabla 8.5: Comparación de las AUC cuando se emplean los criterios PoE (ec. 8.3) y PoE_{sn} (ec. 8.4) con FPB para diferenciar grupos.

Los valores máximos de AUC para este caso (igual que en el caso anterior) no se consiguen para la frecuencia de corte de $f_c = 35$ Hz, si no que se producen para distintas frecuencias según el grupo. Se mejora, de media, el AUC de cada grupo en un $1,81\% \pm 1,40\%$ ⁷ eligiendo otras frecuencias.

8.2.1. PoE en ventanas con el filtrado de Prony original

Sin embargo, los **resultados** obtenidos con el **método original** de **Prony mejoran** claramente, obteniéndose **valores** muy **cercanos** a los del **FPB ideal** (últimas dos columnas de la tabla 8.6). En cuanto a la comparación con los resultados de AUC obtenidos con la SNR , la AUC obtenida con el PoE (ecuación 8.4) tras filtrar con Prony mejora los resultados (segunda y última columnas de la tabla 8.6).

Grupos	Criterio		
	SNR FPB ideal	PoE FPB ideal (ec. 8.3)	PoE_{sn} Prony 11 comp. (ec. 8.4)
CIS _{NO}	$AUC = 0,9167$	$AUC = 0,9489$	$AUC = 0,9356$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8161$	$AUC = 0,8554$	$AUC = 0,8599$
RIS	$AUC = 0,5977$	$AUC = 0,6579$	$AUC = 0,6932$
EM _{NO}	$AUC = 0,8274$	$AUC = 0,8802$	$AUC = 0,8649$
EM _{nNO}	$AUC = 0,7883$	$AUC = 0,8194$	$AUC = 0,8313$

Tabla 8.6: Comparación de las AUC cuando se emplean los criterios SNR y PoE (ec. 8.3) para FPB y el PoE_{sn} (ec. 8.4) con Prony original.

8.2.2. PoE en ventanas con el filtrado de Prony por mínimos cuadrados

En cuanto al método de mínimos cuadrados de Prony, la **mejora** al emplear el PoE definido en 8.4 es **mayor** en términos de AUC . En este caso los mayores valores de área se consiguen al filtrar con 9 o 10 componentes; la tabla 8.7 muestra la comparación

⁷Es una distribución sesgada a la izquierda.

de la AUC conseguida con el PoE_{sn} de la ecuación 8.4 tras filtrar con un FPB ideal y con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

Grupos	Criterio	
	PoE FPB ideal (ec. 8.4)	PoE_{sn} Prony mín. cuadrados (ec. 8.4)
CIS _{NO}	$AUC = 0,9432$	$AUC = 0,9735$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8698$	$AUC = 0,9597$
RIS	$AUC = 0,7076$	$AUC = 0,8765$
EM _{NO}	$AUC = 0,8790$	$AUC = 0,9552$
EM _{nNO}	$AUC = 0,8541$	$AUC = 0,9354$

Tabla 8.7: Comparación de las AUC cuando se emplean los criterios de PoE (ec. 8.4) tras filtrar con un FPB ideal y con 11 componentes de Prony por mínimos cuadrados.

Estudio estadístico. Análisis de la varianza de un factor

Si se emplea la definición de PoE_{sn} de la ecuación 8.4 se obtienen los resultados que se muestran a continuación. Las pruebas de normalidad de los datos se pueden ver en la tabla 8.8.

Filtro	Valor p de las pruebas	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
CTRL	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
CIS _{NO}	$p = 0,6638$	$p > 0,2000$
CIS _{nNO}	$p = 0,0117$	$p = 0,0049$
RIS	$p = 0,0011$	$p = 0,0003$
EM _{NO}	$p = 0,0156$	$p = 0,0029$
EM _{nNO}	$p = 0,2055$	$p > 0,2000$

Tabla 8.8: Pruebas de normalidad de los distintos grupos usando PoE_{sn} .

Siguiendo el mismo criterio de evaluar el ANOVA de un factor a pesar de los resultados de la anterior tabla (no todos los datos siguen una distribución normal), se realiza la prueba de homocedasticidad. En esta prueba la significación estadística es $p < 0,0001$ y las pruebas de igualdad de medias no paramétricas arrojan unos resultados de significación de $p < 0,0001$ en ambos casos, indicando que **existe una diferencia significativa de medias**⁸.

La tabla 8.9 muestra entre qué pares de grupos existe una diferencia significativa para la prueba *post hoc* de Games-Howell.

⁸Se realizó también la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo una significación $p < 0,05$.

Grupos		Significación estadística
Grupo 1	Grupo 2	(valor p)
CTRL	CIS _{NO}	$p = 0,0006$
	CIS _{nNO}	$p < 0,0001$
	RIS	$p = 0,0002$
	EM _{NO}	$p < 0,0001$
	EM _{nNO}	$p = 0,0002$
CIS _{NO}	CIS _{nNO}	$p = 0,1819$
	RIS	$p = 0,0686$
	EM _{NO}	$p = 0,3775$
	EM _{nNO}	$p = 0,1529$
CIS _{nNO}	RIS	$p = 0,8092$
	EM _{NO}	$p = 0,9585$
	EM _{nNO}	$p = 0,9966$
RIS	EM _{NO}	$p = 0,4953$
	EM _{nNO}	$p = 0,9901$
EM _{NO}	EM _{nNO}	$p = 0,8933$

Tabla 8.9: Resultados de la comparación entre grupos cuando se filtran con 11 componentes de Prony mínimos cuadrados usando PoE de la ecuación 8.4.

En este caso la principal diferencia se encuentra en la **significación** del grupo de pacientes clasificados como **RIS** y los **controles**. Si bien el AUC ya argüía este hecho, este resultado lo corrobora. Por contra las **diferencias** significativas que existían **antes**, **desaparecen** al emplear el PoE_{sn} .

8.2.3. Relación del PoE evaluado en ventanas con la EDSS

Se estudiará la relación entre el PoE_{sn} y la EDSS como se indicó en el capítulo 6. El PoE_{sn} es calculado para las señales de ojos de pacientes CIS y con EM tras ser filtradas con el filtro de 11 componentes Prony por mínimos cuadrados.

Pacientes CIS

En este apartado se plantean los resultados de correlación de ojos de pacientes CIS. Para el caso en que se toma el PoE_{sn} en la **mejor situación** (PoE_{sn} menor a igualdad de otras condiciones) la **distribución** de datos se puede aceptar **normal**, por lo que para ese caso concreto se estudiarán tanto el coeficiente r de Pearson como el coeficiente ρ de Spearman; para el otro caso solo se estudiará el coeficiente de Spearman.

Se muestran ahora los resultados de correlación entre el valor de PoE_{sn} y la **EDSS**. Cuando los ojos en los que se tiene libertad de elección se eligen según el **peor caso** de PoE_{sn} , el coeficiente de correlación es $\rho = -0,1495$ ($p = 0,4477$); si se escogen los

ojos según el **mejor caso**⁹, el resultado es $r = -0,2284$ ($p = 0,2424$) y $\rho = -0,2368$ ($p = 0,2250$).

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** se obtienen los siguientes resultados, en función de si la elección de ojos se ha hecho siguiendo el peor caso o el mejor. Para el **peor caso** $\rho = -0,1175$ ($p = 0,5517$); para el **mejor caso** $\rho = -0,2529$ ($p = 0,1940$).

En este caso **no** se puede afirmar que exista una **correlación** entre la **EDSS** y la **PoE_{sn}** de pacientes **CIS**.

Pacientes con EM

En este caso los ojos proceden de pacientes con EM. En ningún caso la distribución de datos de **PoE_{sn}** es normal, por lo que se calculará el coeficiente ρ de Spearman.

Si se relaciona el valor de **PoE_{sn}** con la **EDSS** en el **peor caso** se obtiene un coeficiente de correlación $\rho = -0,4767$ ($p = 0,0103$) y en el **mejor caso** $\rho = -0,3998$ ($p = 0,0351$).

Si se relaciona la **normalidad/anormalidad** con la **EDSS** según el criterio **peor**, el coeficiente resultante es $\rho = -0,4499$ ($p = 0,0163$) y para el **mejor** $\rho = -0,3800$ ($p = 0,0460$).

En este último caso se muestra una tendencia (no muy marcada) de que el grado de **discapacidad aumenta** con la **disminución** del **PoE_{sn}** en pacientes con **EM**.

8.3. Resumen de resultados

A continuación se muestra un resumen de los resultados obtenidos en este capítulo. La tabla 8.10 muestra el valor del *AUC* empleando la *SNR* para un FPB (como referencia) y los valores de *PoE* para un FPB ideal, Prony original y por mínimos cuadrados cuando se comparan los distintos grupos de ojos con el de control.

En esta tabla los grupos son: CIS_{NO} para ojos de pacientes CIS con NO comparados con los controles, CIS_{nNO} para ojos de pacientes CIS sin NO comparados con los controles, RIS para ojos de pacientes RIS comparados con los controles, EM_{NO} para ojos de pacientes con EM con NO comparados con los controles, EM_{nNO} para ojos de pacientes con EM sin NO comparados con los controles. FPB_I representa señales filtradas con un FPB ideal, PRN las señales filtradas con Prony original y PRN_{LS} filtradas con Prony por mínimos cuadrados.

⁹Recordar que la distribución de estos datos sí se puede aceptar como normal.

Grupos	Criterio			
	FPB _I SNR	FPB _I PoE	PRN PoE	PRN _{LS} PoE
CIS _{NO}	$AUC = 0,9167$	$AUC = 0,9489$	$AUC = 0,8826$	$AUC = 0,9470$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8161$	$AUC = 0,8554$	$AUC = 0,7071$	$AUC = 0,8735$
RIS	$AUC = 0,5977$	$AUC = 0,6579$	$AUC = 0,6197$	$AUC = 0,7220$
EM _{NO}	$AUC = 0,8274$	$AUC = 0,8802$	$AUC = 0,7703$	$AUC = 0,8919$
EM _{nNO}	$AUC = 0,7883$	$AUC = 0,8194$	$AUC = 0,6902$	$AUC = 0,8289$

Tabla 8.10: Resultados de las AUC de los PoE cuando se emplean todos los tipos de filtrado.

La tabla 8.11 (con los mismos grupos de la tabla 8.10) muestra el valor del AUC empleando la SNR para un FPB (como referencia) y los mejores valores de PoE_{sn} (ecuación 8.4) para un FPB ideal y Prony original y por mínimos cuadrados; cuando se comparan los distintos grupos de ojos con el de control.

Grupos	Criterio			
	FPB _I SNR	FPB _I PoE_{sn}	PRN PoE_{sn}	PRN _{LS} PoE_{sn}
CIS _{NO}	$AUC = 0,9167$	$AUC = 0,9432$	$AUC = 0,9451$	$AUC = 0,9754$
CIS _{nNO}	$AUC = 0,8161$	$AUC = 0,8698$	$AUC = 0,8585$	$AUC = 0,9623$
RIS	$AUC = 0,5977$	$AUC = 0,7076$	$AUC = 0,6992$	$AUC = 0,8841$
EM _{NO}	$AUC = 0,8274$	$AUC = 0,8790$	$AUC = 0,8649$	$AUC = 0,9595$
EM _{nNO}	$AUC = 0,7883$	$AUC = 0,8541$	$AUC = 0,8900$	$AUC = 0,9414$

Tabla 8.11: Resultados de las AUC de los PoE_{sn} cuando se emplean todos los tipos de filtrado.

Se ha comprobado la relación entre la amplitud de señales de PEVmf y la EDSS para pacientes CIS y con EM, si se emplea el PoE como cuantificador de la amplitud. La tabla 8.12 muestra los valores del coeficiente de correlación de Spearman para las comparaciones que se han realizado.

Pacientes	Valores comparados	Criterio de selección	Valor de ρ y significación p
CIS	PoE	Peor caso	$\rho = -0,1392$ ($p = 0,4800$)
		Mejor caso	$\rho = -0,2067$ ($p = 0,2913$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,2460$ ($p = 0,2069$)
		Mejor caso	$\rho = -0,2259$ ($p = 0,2478$)
EM	PoE	Peor caso	$\rho = -0,4659$ ($p = 0,0125$)
		Mejor caso	$\rho = -0,4176$ ($p = 0,0270$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,4001$ ($p = 0,0349$)
		Mejor caso	$\rho = -0,3211$ ($p = 0,0957$)

Tabla 8.12: Resumen de resultados de la relación entre PoE y EDSS.

Finalmente se ha comprobado la misma relación, pero empleando PoE_{sn} para cuantificar la amplitud. La tabla 8.13 muestra los valores del coeficiente de correlación de Spearman para las comparaciones que se han realizado.

Pacientes	Valores comparados	Criterio de selección	Valor de ρ y significación p
CIS	PoE_{sn}	Peor caso	$\rho = -0,1428$ ($p = 0,4685$)
		Mejor caso	$\rho = -0,2368$ ($p = 0,2250$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,1175$ ($p = 0,5517$)
		Mejor caso	$\rho = -0,2529$ ($p = 0,1940$)
EM	PoE_{sn}	Peor caso	$\rho = -0,4767$ ($p = 0,0103$)
		Mejor caso	$\rho = -0,3998$ ($p = 0,0351$)
	Anormalidad	Peor caso	$\rho = -0,4499$ ($p = 0,0163$)
		Mejor caso	$\rho = -0,3800$ ($p = 0,0460$)

Tabla 8.13: Resumen de resultados de la relación entre PoE_{sn} y EDSS.

8.4. Conclusiones del capítulo

Se ha estudiado el criterio del PoE frente a la SNR . Este nuevo parámetro tiene ventajas como una menor variabilidad de los datos, una mejor discriminación y menor variabilidad entre sesiones diferentes para sujetos sanos (del Castillo *et al.*, 2015c). Se ha prestado **especial atención** a la **mejora** en la **discriminación** evaluada con el AUC y el PoE .

Se ha evaluado la utilización del parámetro PoE sobre señales filtradas con los métodos de Prony (original y por mínimos cuadrados) y se han comparado sus resultados con el filtrado tradicional. En este caso se consiguen resultados dispares según el método de Prony: si se emplea el **método original**, los resultados de AUC **no mejoran** a los del **FPB ideal** y el método de **mínimos cuadrados solo** aporta **mejores resultados** para filtrados de **100 componentes** en comparación con un FPB con $f_c = 35$ Hz.

En el caso del filtrado por 11 componentes por mínimos cuadrados, la diferencia entre las medias del PoE del grupo de control y el resto es significativa, **excepto** en el caso de pacientes **RIS**.

Si se desea emplear el PoE como criterio clasificador es recomendable elegir el filtrado tradicional de Fourier (como en (del Castillo *et al.*, 2015c)), aunque se pueden explorar otras frecuencias de corte para obtener mejores resultados.

Se ha introducido una **nueva definición de PoE** en la que la energía se evalúa en ventanas y se ha comprobado que, si se emplean **métodos clásicos de filtrado**, el

hecho de emplear cualquiera de las dos definiciones **no tiene un efecto diferenciador importante**, pero en ambos casos mejora el criterio de la *SNR*. Se ha observado un aumento del *AUC* empleando el método original de Prony si se evalúa la intensidad de una señal de PEVmf con esta nueva definición de *PoE*; aunque no mejora sustancialmente los resultados con un filtrado tradicional.

En caso de emplear el *PoE* por **ventanas** tras filtrar con 11 componentes y el método de **Prony** por **mínimos cuadrados**, los resultados de *AUC* **mejoran** en **todos** los casos y la diferencia entre las medias del grupo de control y el resto de grupos es significativa, sin excepción.

En cuanto a la **relación** del *PoE* (en cualquiera de sus dos definiciones o como criterio para la normalidad de los ojos) con la **EDSS** se ha podido comprobar que los resultados son similares a aquellos obtenidos para la *SNR*.

Se ha podido **afirmar** que existe una **relación significativa** entre el *PoE* y el *PoE_{sn}* con la **EDSS** en los **pacientes** con **EM** de este estudio; sin embargo esta **relación** se ha encontrado a **medio camino** entre ser una relación lineal **perfecta** y **no existir**. Los **valores** de correlación han sido **peores** para **pacientes CIS** y además **no** se ha conseguido una significación que permitiera considerar la relación como **significativa**.

Análisis topográfico de la intensidad

UNA de las ventajas más característica de los PEVmf es su **capacidad** de ofrecer una visión **focal** de toda la vía visual. Hasta ahora el estudio general del ojo no explota esta capacidad, por lo que en este capítulo se plantea un **análisis** por **regiones** de los ojos.

Se plantean dos posibles análisis: por **anillos concéntricos** o por **cuadrantes**. Respecto a esto, el estudio por **cuadrantes** realizado **no** arrojó **resultados** que **mejoraran** los que actualmente hay; así, se ha decidido no incluir estos resultados y centrarse **únicamente** en el estudio por **anillos** concéntricos del campo visual.

Pocos trabajos han estudiado los valores de amplitud según la posición espacial. En (Laron *et al.*, 2009a) se obtenía el valor de *SNR* según 6 anillos concéntricos en sujetos sanos, encontrándose que los valores de ***SNR* disminuían** según **aumentaba** la **distancia** al **centro**.

La distribución espacial de las capturas de PEVmf eran 6 anillos concéntricos en la diana, cada uno de ellos estimulando zonas de la retina con distinta excentricidad. En la figura 9.1 pueden verse los anillos y el ángulo que subtiende el radio de cada anillo (estando la diana a una distancia fija de 32 cm). Los anillos se enumeran del interior al exterior empleando la notación **R1** para el más **central** y **R6** para el más **periférico**.

En (Nebbioso *et al.*, 2013) comparaban la amplitud definida en μV en dos anillos: interior ($R < 10^\circ$)¹ y exterior ($R > 10^\circ$) para ojos sanos y ojos con NO, obteniéndose que los valores de amplitud en el anillo interior son superiores al exterior.

¹*R* es el radio.

En (Laron *et al.*, 2009b) comprobaron que los **anillos interiores** (2 a 4) se veían **más afectados** que los anillos exteriores (5 a 6) en ojos de pacientes con EM y NO. En los ojos de pacientes con EM sin NO no demostraron ningún patrón de afección.

En este capítulo se pretende emplear la **SNR** y el **PoE** como factores **discriminantes** entre pacientes y controles, pero en vez de analizarse todo el ojo, se estudian para los **anillos** de la figura 9.1 (de Santiago *et al.*, 2016).

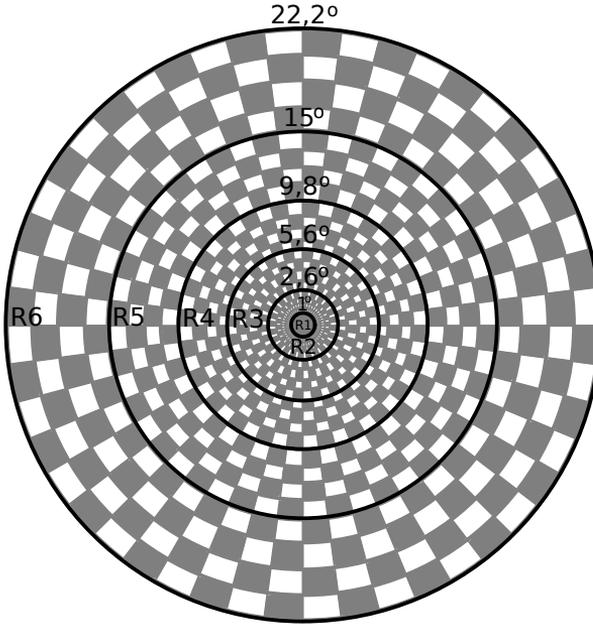


Figura 9.1: Anillos definidos para el análisis y ángulo del campo visual subtendido por cada radio (tomada de(de Santiago *et al.*, 2016)).

En (de Santiago *et al.*, 2016) se **empleó** la **SNR** por anillos para la evaluación de pacientes, pero se puede emplear el criterio del **PoE** presentado en (del Castillo *et al.*, 2015e) a cada anillo por separado. Estos estudios no se incluyen aquí, porque los resultados arrojan que **no existen grandes ventajas** por evaluar el **PoE** frente a la **SNR**. Sí se desprende que cuantificar la intensidad de la respuesta empleando cualquiera de los criterios (**SNR** o **PoE**) ofrece los **mejores resultados** para los **mismos anillos**.

El criterio de evaluación de la efectividad para discriminar casos será el **AUC** de la ROC y se utilizarán señales procesadas con el que ha demostrado ser el mejor método de filtrado: Prony por mínimos cuadrados.

9.1. Estudio del *AUC* por anillos para Prony por mínimos cuadrados

En esta sección se pretende mostrar la capacidad para separar pacientes de controles evaluada con el **área bajo la curva ROC** de cada uno de los anillos por separado.

Para caracterizar cada anillo se calculará la **intensidad** de los **registros** de los **sectores** que forman parte de él empleando **distintos criterios**:

- calculando la ***SNR*** de los registros;
- si se emplea el parámetro ***PoE*** (ecuación 8.3), y
- si se emplea ***PoE*** evaluado por **ventanas** (ecuación 8.4).

Así pues si el anillo R1 (un campo visual de 1°) está formado por los sectores 1 a 4 de los 60 que se capturan para cada ojo, la intensidad del anillo R1 será la media de esos cuatro sectores.

Otros anillos pueden estar formados por más sectores, en cada caso la intensidad será la media del número de sectores que lo formen. La tabla 9.1 muestra la equivalencia entre número de sector y anillo del campo visual.

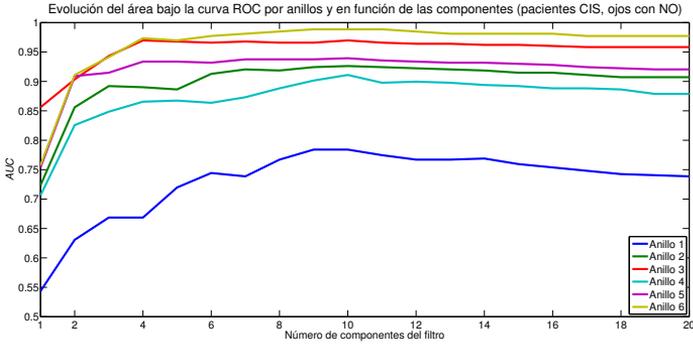
Anillo	Sectores
R1	1 a 4
R2	5 a 12
R3	13 a 24
R4	25 a 36
R5	37 a 48
R6	49 a 60

Tabla 9.1: Relación de anillos y sectores de PEVmf.

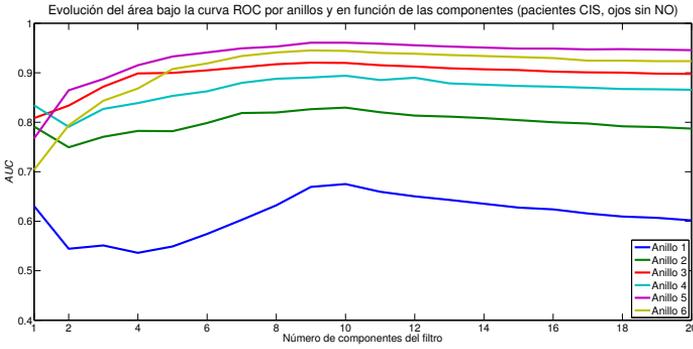
Para cada criterio se realizará un estudio del *AUC* por anillo en función del número de componentes cuando las secuencias son filtradas con el método de Prony por mínimos cuadrados.

9.1.1. *AUC* evaluando la *SNR*

Empleando la ***SNR*** se estudia la capacidad de **clasificar** pacientes tras filtrar las secuencias con el método de Prony por mínimos cuadrados. La figura 9.2 muestra la evolución del *AUC* en función de las componentes del filtro cuando se comparan controles con pacientes CIS, la figura 9.3 muestra la evolución del *AUC* para pacientes RIS y, finalmente, la figura 9.4 muestra los resultados para pacientes con EM.



(a)



(b)

Figura 9.2: Evolución del AUC evaluada por anillos en función de las componentes del filtro de Prony por mínimos cuadrados. SNR de pacientes CIS frente a controles. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

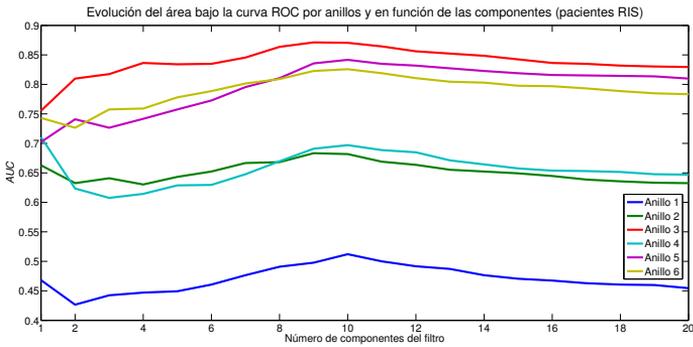
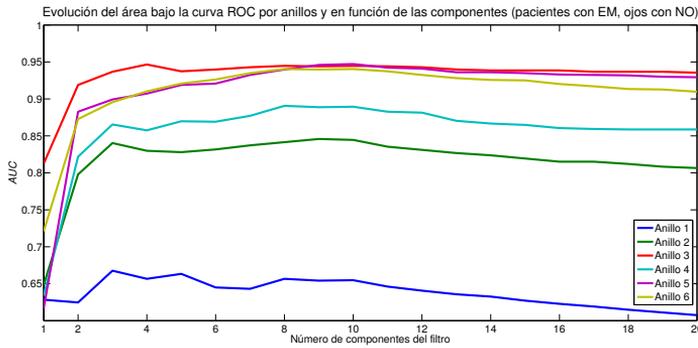
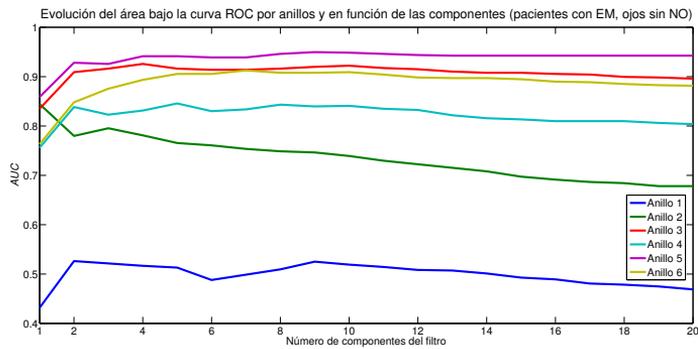


Figura 9.3: Evolución del AUC evaluada por anillos en función de las componentes del filtro. SNR de pacientes RIS frente a controles.



(a)



(b)

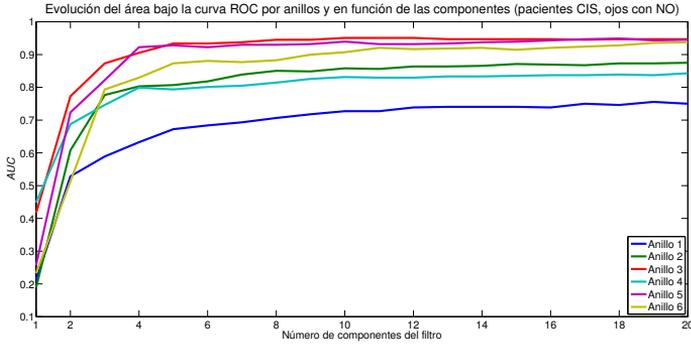
Figura 9.4: Evolución del AUC evaluada por anillos en función de las componentes del filtro. SNR de pacientes con EM frente a controles. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

Se puede observar que los **anillos 3, 5 y 6** producen **mayores valores** de AUC que los otros anillos y que la **peor clasificación** se da **entre controles** y pacientes **RIS**.

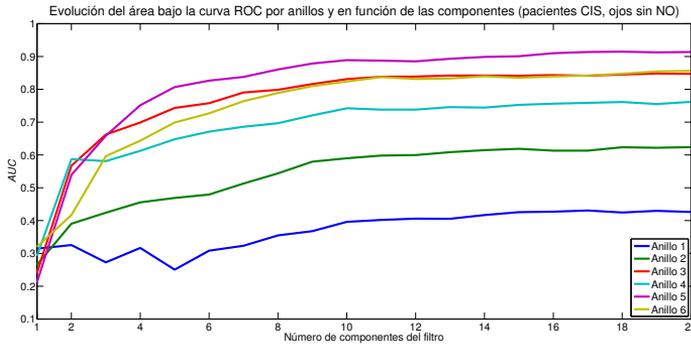
9.1.2. AUC evaluando el PoE

En este caso se evalúa el PoE de las secuencias tal como se definía en la ecuación 8.3. La intensidad de cada anillo es la media de los PoE de los sectores que lo forman, según la tabla 9.1, y este parámetro se emplea para **separar controles** y **pacientes**.

La figura 9.5 muestra la evolución del AUC en función de las componentes del filtro cuando se comparan controles con pacientes CIS, la figura 9.6 muestra la misma evolución para pacientes RIS; finalmente, la figura 9.7 muestra los resultados para pacientes con EM.



(a)



(b)

Figura 9.5: Evolución del AUC evaluado por anillos en función de las componentes del filtro. PoE de pacientes CIS frente a controles. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

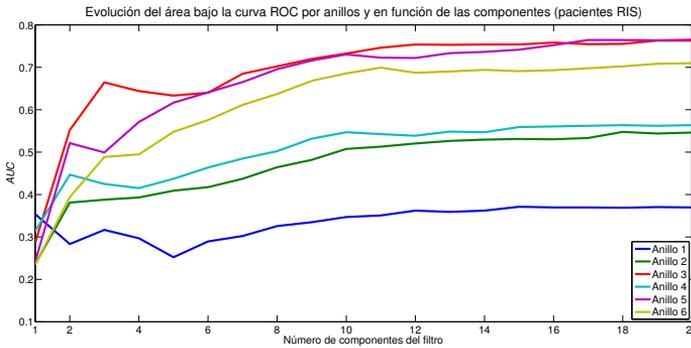
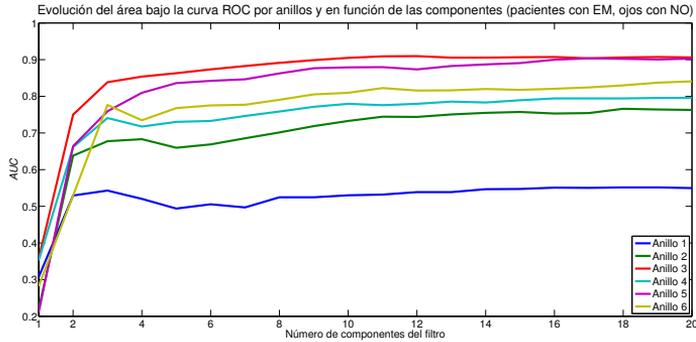
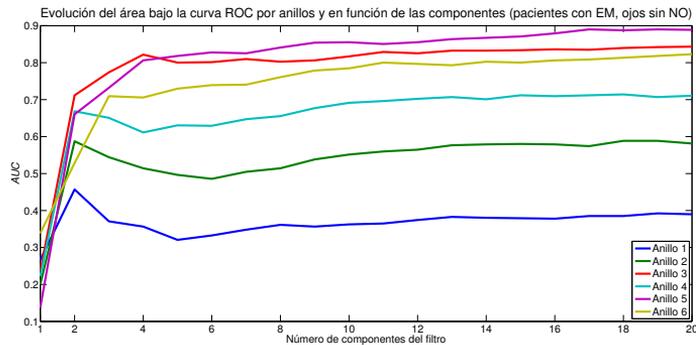


Figura 9.6: Evolución del AUC evaluada por anillos en función de las componentes del filtro. PoE de pacientes RIS frente a controles.



(a)



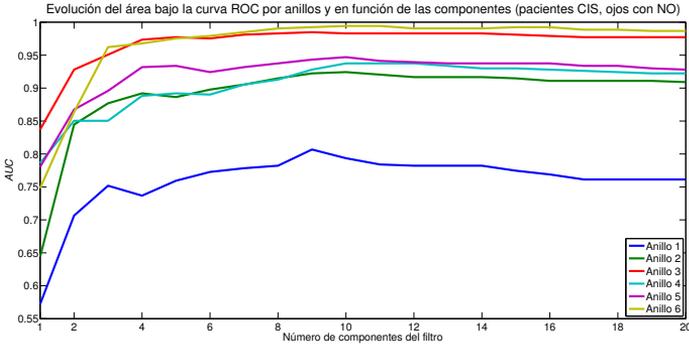
(b)

Figura 9.7: Evolución del AUC evaluada por anillos en función de las componentes del filtro. PoE de pacientes con EM frente a controles. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

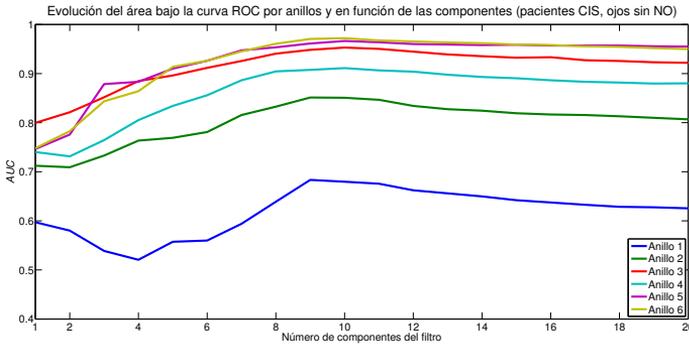
Se puede observar que vuelven a ser los **anillos 3, 5 y 6** los que producen los **mejores resultados** en cuanto a discriminación y que se repite la **peor discriminación** entre **controles** y pacientes **RIS**. Sin embargo, esta vez los **valores de AUC** son **menores** para todos los casos, en general, que los que se obtenían si el criterio de cuantificación de la intensidad era la **SNR** .

9.1.3. AUC evaluando el PoE definido en ventanas

En este caso se **evalúa** el **PoE** de las secuencias tal como se definía en la **ecuación 8.3**. La figura 9.8 muestra la evolución de la AUC en función de las componentes del filtro cuando se comparan controles con pacientes CIS, la figura 9.9 el AUC para pacientes RIS y la figura 9.10 muestra los resultados para pacientes con EM.



(a)



(b)

Figura 9.8: Evolución de la AUC en función de las componentes del filtro. PoE_{sn} de pacientes CIS frente a normal. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

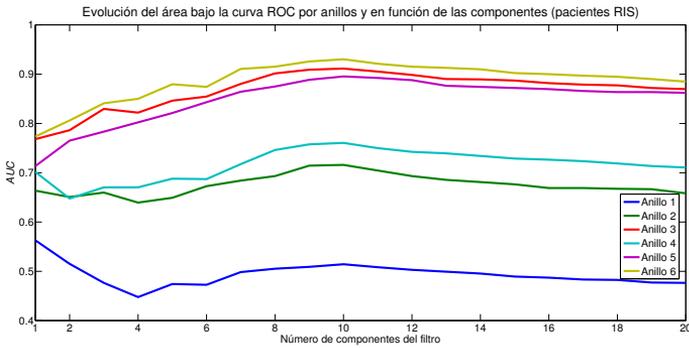
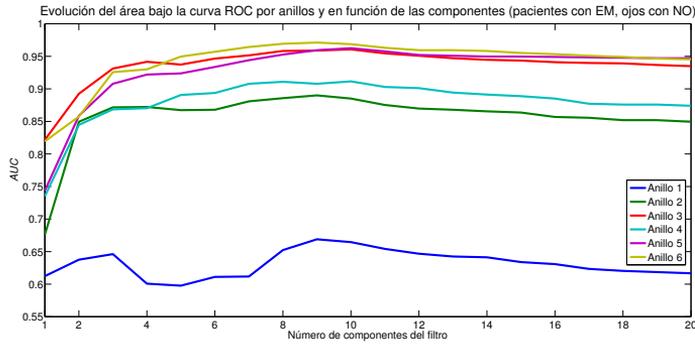
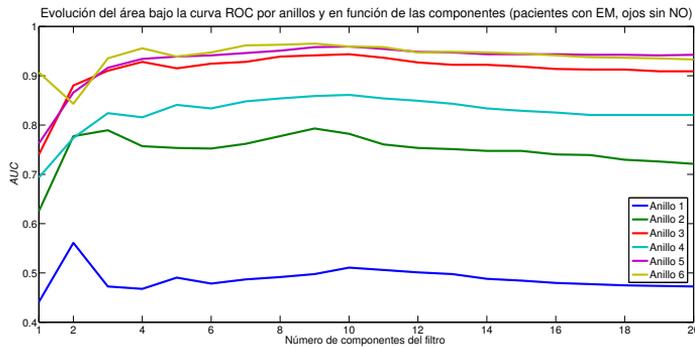


Figura 9.9: Evolución del AUC en función de las componentes del filtro. PoE_{sn} de pacientes RIS frente a normal.



(a)



(b)

Figura 9.10: Evolución del AUC en función de las componentes del filtro. PoE_{sn} de pacientes con EM frente a normal. Ojos con NO (a) y ojos sin NO (b).

Las conclusiones de las figuras son las mismas que en los casos anteriores, mas se puede añadir que los resultados son mejores (**mayores valores de AUC**) si se cuantifica la intensidad de los registros de PEVmf con el parámetro del PoE evaluado en ventanas (PoE_{sn}).

9.2. Relación entre la amplitud de los PEVmf por anillos y la EDSS

En esta sección se recogen los resultados de **comparar** el valor de **amplitud** de las señales de PEVmf en cada **anillo** con el valor de **EDSS** del paciente.

Los criterios de comparación son los ya empleados en capítulos anteriores. En este caso se **considera** que **no es adecuado comparar** la **normalidad** de un **anillo** frente a la discapacidad de un paciente y **solo se considera** la **amplitud**.

Por hacer más liviana la lectura de este apartado se ha decidido mostrar los mejores resultados (el mejor o el peor caso), ya que la cantidad de comparaciones es elevada. En cada caso se indica cuál ha sido la comparación llevada a cabo.

Valor de *SNR* frente a EDSS

Se estudia en este apartado la relación entre la *SNR* media de cada **anillo** con la **EDSS**. Aunque la distribución de **datos** se ajusta a la **normalidad**, los resultados para **ambos coeficientes** (Spearman y Pearson) son **similares** y, por ello, se ha preferido seguir mostrando los resultados para el coeficiente ρ . Los resultados se pueden ver en la tabla 9.5 de la siguiente sección.

Ninguna *SNR* de ningún anillo muestra una **relación significativa** con la **EDSS** y en todos los casos el coeficiente de correlación tiene un valor pequeño $|\rho| < 0,2$ para pacientes CIS.

Sin embargo, para pacientes con **EM**, las **relaciones** son **significativas** para **todos los anillos, excepto el 6º**, ofreciendo valores mayores de correlación, sin que esta llegue a ser muy marcada ($\rho \approx -0,5$).

Valor de *PoE* frente a EDSS

Cuando se comparan los valores de *PoE* por **anillos** y el valor de la **EDSS** para los pacientes **CIS**, **no** se encuentran **relaciones significativas** entre ellos. El valor del coeficiente de Spearman en estos casos tiene valores similares a los obtenidos con la *SNR*.

En pacientes con **EM**, en cuanto a la relación de los valores del *PoE* con la **EDSS**, se repiten los resultados obtenidos al evaluar la *SNR*; esto es, se han obtenido **relaciones significativas** entre el *PoE* de los anillos 1 a 5 y la **EDSS** aunque estas **relaciones no sean muy marcadas** ($\rho \approx -0,5$).

Los valores de los coeficientes de ambas comparaciones se muestran en la tabla 9.6 de la siguiente sección donde se resumen todos los resultados.

Valor de *PoE* evaluado en ventanas frente a EDSS

Nuevamente se repiten los resultados para pacientes **CIS**: **no** se encuentran **relaciones significativas** entre los valores de *PoE_{sn}* por anillos y el valor de la **EDSS**. Los valores de correlación también son similares a los casos estudiados anteriormente.

En pacientes con **EM** se ha obtenido, nuevamente, **relaciones significativas** entre el PoE_{sn} de los anillos 1 a 5 y la **EDSS** aunque estas relaciones **no** sean **muy marcadas** ($\rho \approx -0,5$).

Los valores de los coeficientes de ambas comparaciones se muestran en la tabla 9.7 de la siguiente sección donde se resumen todos los resultados.

9.3. Resumen de resultados

En las tablas 9.2, 9.3 y 9.4 se pueden ver los resultados del AUC por anillos siendo evaluados con la SNR , PoE y PoE_{sn} (la SNR del FPB_I se pone como referencia) para cada uno de los grupos de ojos de pacientes.

Grupos	Criterio			
	FPB_I SNR	PRN_{LS} SNR	PRN_{LS} PoE	PRN_{LS} PoE_{sn}
CIS _{NO}	$AUC_{R1} = 0,6875$	$AUC_{R1} = 0,7746$	$AUC_{R1} = 0,7273$	$AUC_{R1} = 0,7841$
	$AUC_{R2} = 0,8542$	$AUC_{R2} = 0,9242$	$AUC_{R2} = 0,8561$	$AUC_{R2} = 0,9205$
	$AUC_{R3} = 0,9470$	$AUC_{R3} = 0,9659$	$AUC_{R3} = 0,9508$	$AUC_{R3} = 0,9830$
	$AUC_{R4} = 0,8352$	$AUC_{R4} = 0,8977$	$AUC_{R4} = 0,8295$	$AUC_{R4} = 0,9375$
	$AUC_{R5} = 0,9413$	$AUC_{R5} = 0,9356$	$AUC_{R5} = 0,9318$	$AUC_{R5} = 0,9413$
	$AUC_{R6} = 0,9186$	$AUC_{R6} = 0,9886$	$AUC_{R6} = 0,9205$	$AUC_{R6} = 0,9943$
CIS _{nNO}	$AUC_{R1} = 0,4334$	$AUC_{R1} = 0,6596$	$AUC_{R1} = 0,4019$	$AUC_{R1} = 0,6756$
	$AUC_{R2} = 0,6291$	$AUC_{R2} = 0,8202$	$AUC_{R2} = 0,5981$	$AUC_{R2} = 0,8466$
	$AUC_{R3} = 0,8600$	$AUC_{R3} = 0,9153$	$AUC_{R3} = 0,8383$	$AUC_{R3} = 0,9504$
	$AUC_{R4} = 0,7851$	$AUC_{R4} = 0,8853$	$AUC_{R4} = 0,7381$	$AUC_{R4} = 0,9065$
	$AUC_{R5} = 0,8946$	$AUC_{R5} = 0,9587$	$AUC_{R5} = 0,8874$	$AUC_{R5} = 0,9638$
	$AUC_{R6} = 0,8099$	$AUC_{R6} = 0,9401$	$AUC_{R6} = 0,8373$	$AUC_{R6} = 0,9675$

Tabla 9.2: Resultados de las AUC del grupo de ojos CIS cuando se emplean todos los tipos de filtrado por anillos (Prony 11 componentes).

Grupos	Criterio			
	FPB_I SNR	PRN_{LS} SNR	PRN_{LS} PoE	PRN_{LS} PoE_{sn}
RIS	$AUC_{R1} = 0,3409$	$AUC_{R1} = 0,5000$	$AUC_{R1} = 0,3508$	$AUC_{R1} = 0,5083$
	$AUC_{R2} = 0,4879$	$AUC_{R2} = 0,6689$	$AUC_{R2} = 0,5129$	$AUC_{R2} = 0,7045$
	$AUC_{R3} = 0,7742$	$AUC_{R3} = 0,8644$	$AUC_{R3} = 0,7462$	$AUC_{R3} = 0,9053$
	$AUC_{R4} = 0,5424$	$AUC_{R4} = 0,6886$	$AUC_{R4} = 0,5424$	$AUC_{R4} = 0,7500$
	$AUC_{R5} = 0,7159$	$AUC_{R5} = 0,8348$	$AUC_{R5} = 0,7227$	$AUC_{R5} = 0,8924$
	$AUC_{R6} = 0,6492$	$AUC_{R6} = 0,8189$	$AUC_{R6} = 0,6992$	$AUC_{R6} = 0,9212$

Tabla 9.3: Resultados de las AUC del grupo de ojos RIS cuando se emplean todos los tipos de filtrado por anillos (Prony 11 componentes).

Grupos	Criterio			
	FPB _I SNR	PRN _{LS} SNR	PRN _{LS} PoE	PRN _{LS} PoE _{SN}
EM _{NO}	$AUC_{R1} = 0,5154$	$AUC_{R1} = 0,6462$	$AUC_{R1} = 0,5319$	$AUC_{R1} = 0,6542$
	$AUC_{R2} = 0,7156$	$AUC_{R2} = 0,8354$	$AUC_{R2} = 0,7445$	$AUC_{R2} = 0,8753$
	$AUC_{R3} = 0,8937$	$AUC_{R3} = 0,9441$	$AUC_{R3} = 0,9091$	$AUC_{R3} = 0,9545$
	$AUC_{R4} = 0,7899$	$AUC_{R4} = 0,8827$	$AUC_{R4} = 0,7758$	$AUC_{R4} = 0,9029$
	$AUC_{R5} = 0,9048$	$AUC_{R5} = 0,9423$	$AUC_{R5} = 0,8796$	$AUC_{R5} = 0,9576$
	$AUC_{R6} = 0,8544$	$AUC_{R6} = 0,9373$	$AUC_{R6} = 0,8225$	$AUC_{R6} = 0,9631$
EM _{NO}	$AUC_{R1} = 0,4342$	$AUC_{R1} = 0,5144$	$AUC_{R1} = 0,3648$	$AUC_{R1} = 0,5060$
	$AUC_{R2} = 0,5945$	$AUC_{R2} = 0,7297$	$AUC_{R2} = 0,5598$	$AUC_{R2} = 0,7608$
	$AUC_{R3} = 0,8828$	$AUC_{R3} = 0,9175$	$AUC_{R3} = 0,8289$	$AUC_{R3} = 0,9366$
	$AUC_{R4} = 0,7835$	$AUC_{R4} = 0,8349$	$AUC_{R4} = 0,6962$	$AUC_{R4} = 0,8541$
	$AUC_{R5} = 0,9222$	$AUC_{R5} = 0,9462$	$AUC_{R5} = 0,8505$	$AUC_{R5} = 0,9545$
	$AUC_{R6} = 0,8218$	$AUC_{R6} = 0,9043$	$AUC_{R6} = 0,8002$	$AUC_{R6} = 0,9581$

Tabla 9.4: Resultados de las AUC del grupo de ojos EM cuando se emplean todos los tipos de filtrado por anillos (Prony 11 componentes).

En las siguientes tablas se muestran los resultados de buscar una relación entre la EDSS y la amplitud de las señales de PEVmf de los distintos anillos del campo visual.

A continuación se muestran los resultados de correlación entre los valores de SNR por anillos (de R1 a R6) para el caso en que se selecciona el ojo con el valor de SNR más alto si hay igualdad de condiciones² (tabla 9.5).

Pacientes	SNR anillo	Valor de ρ y significación p
CIS	R1	$\rho = -0,0156$ ($p = 0,9371$)
	R2	$\rho = -0,1634$ ($p = 0,4060$)
	R3	$\rho = -0,1897$ ($p = 0,3337$)
	R4	$\rho = -0,1955$ ($p = 0,3187$)
	R5	$\rho = 0,0089$ ($p = 0,9640$)
	R6	$\rho = -0,1420$ ($p = 0,4711$)
EM	R1	$\rho = -0,4622$ ($p = 0,0133$)
	R2	$\rho = -0,5432$ ($p = 0,0028$)*
	R3	$\rho = -0,5088$ ($p = 0,0057$)*
	R4	$\rho = -0,4631$ ($p = 0,0131$)
	R5	$\rho = -0,4318$ ($p = 0,0217$)
	R6	$\rho = -0,2595$ ($p = 0,1824$)

* la relación era significativa para $p < 0,01$

Tabla 9.5: Resumen de resultados de la relación entre la SNR y la EDSS por anillos.

En la tabla 9.6 se muestran los resultados de correlación entre los valores de PoE

²Se ha comprobado que esta elección ofrece mayores niveles de correlación en pacientes con EM sin empeorar los resultados de pacientes CIS de manera ostensible.

por anillos (de R1 a R6) para el caso en que se selecciona el ojo con el valor de PoE más alto si hay igualdad de condiciones³.

Pacientes	PoE anillo	Valor de ρ y significación p
CIS	R1	$\rho = -0,1523$ ($p = 0,4392$)
	R2	$\rho = -0,2176$ ($p = 0,2661$)
	R3	$\rho = -0,0881$ ($p = 0,6556$)
	R4	$\rho = -0,0929$ ($p = 0,6383$)
	R5	$\rho = -0,0045$ ($p = 0,9820$)
	R6	$\rho = -0,2064$ ($p = 0,2920$)
EM	R1	$\rho = -0,4642$ ($p = 0,0128$)
	R2	$\rho = -0,4489$ ($p = 0,0166$)
	R3	$\rho = -0,5849$ ($p = 0,0011$)*
	R4	$\rho = -0,4395$ ($p = 0,0193$)
	R5	$\rho = -0,4205$ ($p = 0,0259$)
	R6	$\rho = -0,2056$ ($p = 0,2940$)

* la relación era significativa para $p < 0,01$

Tabla 9.6: Resumen de resultados de la relación entre el PoE y la EDSS por anillos.

A continuación se muestran los resultados de correlación entre los valores de PoE_{sn} por anillos (de R1 a R6) para el caso en que se selecciona el ojo con el valor de PoE_{sn} más alto si hay igualdad de condiciones⁴ (tabla 9.7).

Pacientes	PoE_{sn} anillo	Valor de ρ y significación p
CIS	R1	$\rho = -0,0128$ ($p = 0,9483$)
	R2	$\rho = -0,1448$ ($p = 0,4624$)
	R3	$\rho = -0,2825$ ($p = 0,1452$)
	R4	$\rho = -0,1330$ ($p = 0,4997$)
	R5	$\rho = -0,0220$ ($p = 0,9114$)
	R6	$\rho = -0,2036$ ($p = 0,2987$)
EM	R1	$\rho = -0,4080$ ($p = 0,0311$)
	R2	$\rho = -0,4409$ ($p = 0,0188$)
	R3	$\rho = -0,4829$ ($p = 0,0092$)*
	R4	$\rho = -0,5113$ ($p = 0,0054$)*
	R5	$\rho = -0,4977$ ($p = 0,0070$)*
	R6	$\rho = -0,1042$ ($p = 0,5977$)

* la relación era significativa para $p < 0,01$

Tabla 9.7: Resumen de resultados de la relación entre el PoE_{sn} y la EDSS por anillos.

³Se ha comprobado que esta elección ofrece mayores niveles de correlación en pacientes con EM sin empeorar los resultados de pacientes CIS de manera ostensible.

⁴Se ha comprobado que esta elección ofrece los mejores resultados (mayores coeficientes de correlación) en pacientes con EM y para pacientes CIS no empeora grandemente los resultados obtenidos si se selecciona el otro ojo.

9.4. Conclusiones del capítulo

No hay estudios previos a (de Santiago *et al.*, 2016) sobre sensibilidad según localización topográfica en pacientes **CIS** y **RIS**. En estos casos se ha observado que el anillo **R5** es el **más afectado**, apoyando la hipótesis de que hay un **perjuicio selectivo** según **excentricidad**.

Al igual que en (de Santiago *et al.*, 2016) los **mejores resultados** (entendidos como un área de valor próximo a 1) se han obtenido mayormente para los anillos **R3** y **R5**, aunque **también** se obtuvieron buenos resultados con el **anillo más excéntrico**.

El anillo **R6** ha sido el **mejor** discriminante para ojos **CIS** con **NO** ofreciendo resultados similares a los anillos R3 y R5 para el resto de casos.

Los resultados de (Laron *et al.*, 2009b) demostraron una mayor afección del campo visual central frente al periférico, en ojos afectados de NO para pacientes con EM. Los **resultados** obtenidos en esta **tesis no se centran** en la afectación como tal (**amplitud** de las señales de PEVmf), pero pueden ser considerados **contradictorios** con aquellos ya que los anillos R5 y R6 ofrecen una **discriminación** muy buena.

Igualmente se ha podido comprobar cómo el uso del **PoE** como medida de la intensidad parece **no aportar grandes diferencias** frente a la **SNR**, ya que el área en algunos pacientes y anillos aumenta empleando el *PoE*, pero disminuye en otros. Asimismo **ambos métodos** ofrecen los mejores resultados para los **mismos anillos**.

En cuanto a los resultados de correlación, se ha podido observar que **no existe** una **correlación significativa** entre la amplitud de las señales de PEVmf y la EDSS en pacientes **CIS**; **sí** existe, sin embargo, esta relación para pacientes con **EM**, aunque **no es muy marcada**.

Estos resultados de correlación han seguido la tónica de los obtenidos en capítulos anteriores, en los que la correlación y la significación tenían valores similares.

Cabe destacar el hecho de que el anillo R6 posea valores de amplitud que permiten discriminar pacientes de controles con una alto grado de satisfacción, pero no tenga una correlación significativa en ningún caso con la EDSS.

Discusión y trabajos futuros

EN este capítulo se van a **discutir** los **resultados** obtenidos en las **tres principales aportaciones** del presente trabajo como son aplicar el **método de Prony** al **filtrado** de PEVmf, evaluar la intensidad de las señales de PEVmf con el criterio del **PoE** y ver el efecto del filtrado de Prony en ese caso, y estudiar ambas en un **análisis** por **anillos** del **campo visual**.

Además se expondrán algunas **limitaciones** encontradas al presente estudio y una lista con posibles **trabajos futuros** relacionados con esta tesis doctoral.

10.1. Discusión sobre los resultados obtenidos

A continuación se exponen y se discuten los resultados obtenidos con las tres líneas principales desarrolladas en este trabajo.

10.1.1. Filtrado por el método de Prony

El primer objetivo propuesto en esta investigación era el de **comprobar** si **nuevos** métodos de **filtrado** aportan **mejores resultados** al tratamiento de señales de PEVmf que los métodos tradicionales.

En este trabajo se ha empleado el **método de Prony** (Prony, 1795) y su versión de **mínimos cuadrados** (Marple, 1987). Esta técnica ha sido **utilizada previamente** en estudios sobre **PEV** (Demiralp y Ademoğlu, 1992; Garoosi y Jansen, 2000), pero **no** utilizados en **PEVmf**.

Los aspectos en que se ha centrado la tesis son la **mejora** de la **SNR** (según la definición más empleada actualmente, dada en (Zhang *et al.*, 2002)) de los **registros** y la **mejora** en la **capacidad de discriminación** de pacientes empleando la **SNR**.

Efecto en la **SNR** de los registros

Aunque no era un objetivo prioritario a la hora de aplicar el método de Prony a registros de señales de PEVmf, los estudios realizados revelan una **mejora significativa** de la **SNR** de los registros si se filtran con el **método original** de **Prony**; **pero** tal vez **no tan alta** como para justificar el uso del nuevo método. Este aumento permitiría analizar más sectores, **pero no** se ha conseguido **mejorar** a la vez las tasas de **verdaderos** y **falsos positivos**.

Con el método de **Prony** por **mínimos cuadrados** se obtuvo una **mejora** de la **SNR mayor** que en el caso del método original de Prony y el FPB ideal, pero que provoca **también** un **aumento** de las tasas de **verdaderos** y **falsos positivos** a la vez, siempre teniendo en cuenta el límite definido en (Zhang *et al.*, 2002). **Modificando** el **límite** de **SNR** se han obtenido **mejores resultados** en la tasa de **verdaderos positivos sin modificar** la tasa de **falsos positivos** que se obtiene con el FPB.

Es posible que los mejores resultados obtenidos con el filtrado de Prony por **mínimos cuadrados** se deban a que el **comportamiento** de este método es **mejor** en **secuencias ruidosas** y probablemente a la **estimación**, que produce un buen **efecto filtrador** de ruido.

Efecto en la clasificación de sujetos

La finalidad de aplicar un nuevo filtrado es estudiar su **efecto** en la **clasificación** de sujetos; para evaluar esta capacidad se estudió el **AUC** de las curvas ROC. Un mayor valor de este parámetro se relaciona con una mejor capacidad para clasificar sujetos.

El primer aspecto que llamó la atención fue el hecho de que el número de **componentes** de filtrado que ofrecían los **mejores resultados no es el mismo** para **todos** los **casos**. La clasificación de sujetos no ofrecía grandes resultados para el método original si se comparaba con el FPB ideal.

Los resultados obtenidos apoyan otros como los de (Laron *et al.*, 2009b; Nebbioso *et al.*, 2013) que reportaron diferencias significativas entre ojos de control y ojos afectados por NO, en el caso aquí presentado el grupo de **control** era **significativamente distinto** a todos los **demás** grupos y en el caso de filtrar con el método de **Prony** por

mínimos cuadrados esta **significación** se extendía a sujetos con EM clínicamente silente (**RIS**) y grupos de **ojos** con **NO** (CIS y con EM).

Aunque la clasificación de (Klistorner *et al.*, 2009) puede diferir de la de este trabajo, los resultados de su estudio arrojaban diferencias significativas entre controles y EM con NO similarmente a los resultados que aquí se han obtenido. Sin embargo **difieren** en el caso de comparar **CIS** (llamados por Klistorner *et alii* de bajo riesgo) con el grupo de **control**, donde **no encontraron diferencias** significativas.

Relación entre la *SNR* y la *EDSS*

En este caso **solo** se emplearon las señales obtenidas tras filtrar con el método de **Prony** por **mínimos cuadrados**, ya que era el que mejor resultados de clasificación ofrecía. El coeficiente de correlación ha sido el parámetro elegido para evaluar la relación, concretamente el de Pearson o el Spearman en función de las características de los datos.

Los resultados aquí obtenidos **no** han mostrado una **relación** muy estrecha **entre** la **amplitud** de las señales y el valor de la **EDSS**. En algunos casos **no** existía **relación** significativa (con pacientes **CIS**) mientras que en otros (pacientes con **EM**) la **relación** era **significativa** ($p < 0,05$), pero **no muy lineal** ($\rho \approx 0,5$).

Esto puede ser debido a que la **EDSS** tiene en cuenta **diversos sistemas funcionales** (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros) por lo que **no tiene por qué haber** una **afectación visual** y **sí un valor alto** en la **EDSS**. Además, algunos autores, como (Izquierdo y Peña, 2003), afirman que no se puede utilizar para comparaciones estadísticas paramétricas aunque se haga a menudo.

En el caso de pacientes con **EM** los resultados obtenidos por (Blanco *et al.*, 2014) se han reproducido aquí (**relación significativa**) empleando un criterio distinto. En aquel trabajo se empleó un criterio de *cluster* para clasificar los ojos como normales o anormales, aquí se ha empleado el valor de **SNR** como **umbral** para clasificar los ojos. Además se ha realizado la comparación directamente con el valor de *SNR* obteniendo resultados similares.

10.1.2. Análisis de la intensidad de registros por el *PoE*

Otra línea de trabajo que se abrió fue la **evaluación** de la **intensidad** de los registros mediante otros **parámetros** que no fueran los tradicionales (Graham *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2002; Klistorner y Graham, 2005) con el fin de comprobar qué beneficios aportaban a la clasificación de sujetos.

Como ya presentó (del Castillo *et al.*, 2015c), se puede evaluar la amplitud de los registros de PEVmf con el criterio del **PoE** obteniendo **mejores resultados** que con la **SNR** y resultados similares, en cuanto a la clasificación de sujetos, a los estudios (Laron *et al.*, 2009b; Klistorner *et al.*, 2009; Nebbioso *et al.*, 2013). Si se evaluaban **distintas frecuencias** de corte del filtro se observó una **mejora** en la **clasificación**, por lo que se puede pensar que en algunos casos la información discriminante se encuentra en mayores frecuencias.

En este trabajo se han presentado los resultados de aplicar este criterio innovador con el filtro de Prony. Se ha concluido que los resultados de aplicar el **filtrado** de **Prony** (tanto el método original como la versión de mínimos cuadrados) **no aportaban** grandes **ventajas** frente al filtrado tradicional. Se ha comprobado que no existen diferencias significativas entre grupos de control y pacientes con EM clínicamente silete, al contrario que se conseguía en (del Castillo *et al.*, 2015c).

El hecho de evaluar la **energía** de **toda** la **señal** **no** parece **apropiada** para los métodos de **Prony** ya que es posible que haya una peor aproximación fuera de la ventana de señal que haga que el cociente no sea eficiente.

Por ello se planteó la posibilidad de evaluar la **energía** por **ventanas** (de la misma manera que la **SNR**) y estudiar el efecto que tiene filtrar por el método de Prony en este nuevo parámetro.

Este nuevo parámetro **no** aportaba **peores resultados** (a simple vista) que la definición de (del Castillo *et al.*, 2015c) cuando se empleó con un **filtrado tradicional**; sin embargo se ha constatado una **mejora** de los resultados tras filtrar las señales de PEVmf con cualquiera de las dos versiones de **Prony**.

Con la definición del **PoE** por ventanas se consiguieron los mismos resultados que en (del Castillo *et al.*, 2015c), en cuanto a significación de las diferencias entre el grupo de control y el resto: también existía diferencia significativa con el grupo RIS.

Además la **bondad** de la prueba para **clasificar** sujetos ha sido **mejor** si se filtran los registros de PEVmf con un filtro de **Prony** por **mínimos cuadrados** y se cuantifica su intensidad con el criterio del **PoE** por ventanas. En este caso se obtuvieron los más altos valores de **AUC**.

En (Zhang *et al.*, 2002) se planteaban un criterio de **SNR** que dependía solo del registro de un único sector (*inSNR*) y otro (*mnSNR*) que depende de todos los sectores del ojo y que ofrece resultados menos variables. En el presente estudio el **PoE** se evaluó para cada **sector** y dependía de cada sector, por lo que se podría pensar que tiene los mismos defectos que se señalaban en aquel estudio.

Sin embargo, el **uso** de este criterio es **distinto** en este trabajo ya que se ha empleado para **clasificar sujetos y no registros**; es más, el criterio de selección de registros no se ha cambiado.

Relación entre el PoE y la EDSS

Igual que con la SNR , se ha realizado un estudio que buscara alguna relación entre el PoE y el PoE_{sn} con la EDSS, cuando se filtraban las señales de PEVmf con un filtrado de Prony por mínimos cuadrados.

Los **resultados** con el porcentaje de energía han sido **cualitativamente** los **mis-mos** que con la SNR . Aunque los valores de los coeficientes de correlación y su significación fueron ligeramente distintos, las conclusiones son las mismas.

10.1.3. Análisis topográfico de la intensidad

Para sacar el mayor partido a la técnica de extracción de PEVmf, se realizó un estudio de la capacidad discriminatoria de la SNR evaluada por anillos del campo visual (de Santiago *et al.*, 2016), siguiendo la línea de trabajo de otros grupos como, por ejemplo, (Laron *et al.*, 2009a; Nebbioso *et al.*, 2013).

Los resultados obtenidos allí fueron que los anillos de excentricidad $9,8^\circ$ y 15° son los más útiles para clasificar las señales de PEVmf como normales o anormales.

En este trabajo se ha ampliado el análisis del estudio previo aplicándole los conceptos de PoE de (del Castillo *et al.*, 2015c) y se han obtenido **resultados** similares: la **mejor capacidad** se obtiene para las **excentricidades** de **$9,8^\circ$ y 15°** y los resultados de AUC son equiparables.

Además se ha aplicado el filtrado de Prony por mínimos cuadrados y estudiado el efecto de evaluar la intensidad de PEVmf con el PoE y el PoE_{sn} . Los **resultados** obtenidos indicaban que las **áreas** bajo las curvas ROC eran **mayores** si se evaluaba la SNR y el PoE_{sn} y solo en el caso de evaluar el PoE se consiguen valores similares (algo que es congruente con los resultados del capítulo anterior).

Un resultado que llamó la atención es el hecho de que el **anillo de excentricidad $22,2^\circ$** es tanto o más **útil** que los de $9,8^\circ$ y 15° para **clasificar sujetos** cuando se empleaba la técnica de filtrado de **Prony** por **mínimos cuadrados**; algo que no sucedía con el filtrado tradicional.

Relación de la amplitud de los PEVmf por anillos y la EDSS

Se ha realizado un estudio que busque alguna relación entre la SNR , el PoE y el PoE_{sn} con la EDSS, cuando se filtran las señales de PEVmf con un filtrado de Prony por mínimos cuadrados y se evalúan sus valores por anillos del campo visual.

Este estudio ha arrojado las mismas conclusiones que en casos anteriores: la relación no era muy fuerte y solamente era significativa con los pacientes con EM.

No se **repite** ningún **anillo** como el que **mayor correlación ofrecía** en los casos de filtrado y cuantificación estudiados. Curiosamente, uno de los anillos que poseía una **capacidad aceptable** para **discriminar** pacientes de controles (**R6**) **no** mostró ninguna **relación** con la **EDSS**.

10.2. Limitaciones del estudio

Las limitaciones encontradas en este estudio están relacionadas principalmente con la base de datos y la fuente de las señales a analizar; se pueden destacar, entre otras limitaciones, las siguientes:

- Todos los pacientes pertenecen a una **zona demográfica** concentrada. Teniendo en cuenta que existe una hipótesis ambiental en el desarrollo de la EM, esta limitación debe tenerse en cuenta.
- Las **señales** fueron capturadas con el **mismo equipo** y por los **mismos técnicos** lo que puede suponer un sesgo en los datos debido a errores sistemáticos no detectados.
- La **relación hombre:mujer** no es la misma en los distintos grupos ni la misma que las estadísticas de la enfermedad, lo que puede suponer una desviación en los resultados.
- El **tamaño** de la **base de datos** puede no ser lo suficientemente significativo.
- La clasificación de sujetos en la **EDSS** es una percepción **subjetiva**, sujeta al criterio de un único profesional y basado en, probablemente, descripciones del paciente.
- Todos los análisis se realizaron con la amplitud de las señales de PEVmf dejando de lado el estudio de la **latencia**. Esta característica de las señales de PEVmf puede arrojar resultados distintos o bien reforzar los obtenidos en este trabajo.

10.3. Trabajos futuros

A partir de los estudios desarrollados en esta tesis se proponen las siguientes mejoras o trabajos futuros:

- Realizar el estudio con más bases de datos. Aunque se considera que el criterio de selección de sujetos para una base de datos es más importante que el tamaño de esta, sería apropiado para el estudio **aumentar el número de sujetos**.
- Emplear **otros métodos no lineales** para la caracterización de las señales como por ejemplo: dimensión de correlación (*correlation dimension*), mayor exponente de Lyapunov (*largest Lyapunov exponent*), exponente de Hurst (*Hurst exponent*) y entropía aproximada (*approximate entropy*), métodos que han sido empleados con señales de EEG correspondiente a diversos estados mentales (Natarajan *et al.*, 2004). También se pueden explorar técnicas ya empleadas en potenciales auditivos (algo más relacionado con el método de captura de este trabajo) como por ejemplo la entropía de la *wavelet* (Pilar *et al.*, 2015).
- Aplicar un **filtrado por atenuación** de componentes en vez de por frecuencia, aprovechando el método de **Prony** por **mínimos cuadrados**. Es una aplicación que ya se ha llevado a cabo para filtrar otro tipo de señales en (Ribeiro, 1999) y que se puede aplicar a los trabajos aquí desarrollados con el fin de estudiar si los resultados mejoran a los actuales.
- Realizar una **red neuronal** que facilite la **clasificación** automática de señales. Explorar las diferentes posibilidades (perceptrón multicapa, funciones de base radial, mezcla de expertos, etcétera) y comparar los resultados. Esta posibilidad ya ha sido explorada por otros trabajos como (Kara *et al.*, 2006), donde el estudio se hizo con una red de perceptrón multicapa a señales de ERG patrón.
- Emplear el criterio del **PoE** para **seleccionar** los mejores **canales** y no la **SNR**. Una de las características defendidas por (Zhang *et al.*, 2002) para seleccionar la **SNR** es la poca variabilidad con la que estima el ruido. Se podría pensar que un parámetro que es menos variable (del Castillo *et al.*, 2015c)(menor coeficiente de variación c_v) puede ser una mejor opción para clasificar registros.
- Aplicar algunos conceptos discutidos en esta tesis al análisis de la **latencia** de las señales de PEVmf.

Bibliografía

- (2006). Neurological disorders: public health challenges. Technical report, Organización Mundial de la Salud.
- (2013). Atlas of MS 2013. Technical report, Federación Internacional de la Esclerosis Múltiple.
- (2013). *UNE-EN ISO 80000-2*. Comité Europeo de Normalización.
- (2014). *UNE-EN ISO 80000-1*. Comité Europeo de Normalización.
- Abdullah, S. N., Vaegan, Boon, M. Y., y Maddess, T. (2012). Contrast-response functions of the multifocal steady-state VEP (MSV). *Clinical Neurophysiology*, 123(9):1865–1871.
- Allison, R. y Millar, J. (1954). Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. *Ulster Medical Journal*, 23 (suplemento 2):1–92.
- Arvind, H., Klistorner, A., Graham, S. L., Grigg, J. R., Goldberg, I., Klistorner, A., y Billson, F. A. (2007). Dichoptic stimulation improves detection of glaucoma with multifocal visual evoked potentials. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(10):4590–4596.
- Balanchandran, C., Klistorner, A., y Graham, S. L. (2003). Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 106(2):183–188.
- Bartnik, E. A., Blinowska, K. J., y Durka, P. J. (1992). Single evoked potential reconstruction by means of wavelet transform. *Biological Cybernetics*, 67(2):175–181.
- Baseler, H. A. y Sutter, E. E. (1997). M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vision Research*, 37(6):675–690.
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A., y Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(1):65–81.

- Beck, R. W., Trobe, J. D., Moke, P. S., Gal, R. L., Xing, D., Bhatti, M. T., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A., Corbett, J., Eggenberger, E., Goodwin, J. A., Katz, B., Kaufman, D. I., Keltner, J. L., Kupersmith, M. J., Miller, N. R., Nazarian, S., Orengo-Nania, S., Savino, P. J., Shults, W. T., Smith, C. H., y Wall, M. (2003). High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of Ophthalmology*, 121(7):944–949.
- Bengtsson, M., Andréasson, S., y Andersson, G. (2005). Multifocal visual evoked potentials - a method study of responses from small sectors of the visual field. *Clinical Neurophysiology*, 116(8):1975–1983.
- Blanco, R., Rico, M. C. P., Muñoz, I. P., Peralta, L. A., Boquete, L., y Serrano, J. A. (2014). Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2):183–191.
- Blanco, S., Figliola, A., Quiroga, R. Q., Rosso, O. A., y Serrano, E. (1998). Time-frequency analysis of electroencephalogram series. iii. wavelet packets and information cost function. *Physical Review E*, 57(1):932–940.
- Bobak, P., Bodis-Wollner, I., Podos, S., Harnois, C., Mylin, L., Maffei, L., y Thornton, J. (1983). Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *American Journal of Ophthalmology*, 96(1):72–83.
- Bonferroni, C. E. (1936). *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità*, volumen 8 de *Pubblicazioni del R. Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze*. Libreria Internazionale Seeber.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Kawasaki, K., y Kooijman, A. (1998). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*, 95(1):1–14.
- Brown, M. B. y Forsythe, A. B. (1974). Robust tests for the equality of variances. *Journal of the American Statistical Association*, 69(346):364–367.
- Brown, M. L., Williams, W. J., e III, A. O. H. (1994). Non-orthogonal Gabor representation of biological signals. En *IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, 1994. ICASSP-94*, pp. IV/305–IV/308. IEEE.
- Bynke, H., Rosén, I., y Sandberg-Wollheim, M. (1980). Correlation of visual evoked potentials, ophthalmological and neurological findings after unilateral optic neuritis. *Acta Ophthalmologica*, 58(5):673–687.

- Chen, C. S., Hood, D. C., Zhang, X., y Karam, E. Z. (2003). Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *Journal of Glaucoma*, 12(5):399–408.
- Chen, J. Y., Hood, D. C., Odel, J. G., y Behrens, M. M. (2006). The effects of retinal abnormalities on the multifocal visual evoked potential. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(10):4378–4385.
- Childers, D. G. (1973). Complex demodulation of visual evoked responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 34(4):446–447.
- Childers, D. G., Varga, R. S., y Perry, N. W. (1970). Composite signal decomposition. *Transactions on Audio and Electroacoustics*, 18(4):471–477.
- Coluccio, L., Eisinger, A., y Fedele, G. (2007). A Prony-like method for non-uniform sampling. *Signal Processing*, 87(10):2484–2490.
- Compston, A. y Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648):1502–1517.
- Contentti, E. C. (2015). Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? *Neurología Argentina*, 7(2):105–111.
- Creel, D. J. (2014). <http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/visually-evoked-potentials/>.
- Czopf, J. (1985). Flash and pattern representation and pattern-reversal evoked potentials in multiple sclerosis. *Documenta Ophthalmologica*, 59(2):129–141.
- Danesh-Meyer, H. V., Carroll, S. C., Caskin, B. J., Gao, A., y Gamble, G. D. (2006). Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(4):1458–1463.
- de la O Serna, J. A. (2013). Synchrophasor estimation using Prony’s method. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 62(8):2119–2128.
- de Santiago, L., del Castillo, M. O., Blanco, R., Barea, R., Ascariz, J. M. R., Jiménez, J. M. M., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2016). A signal-to-noise-ratio-based analysis of multifocal visual-evoked potentials in multiple sclerosis risk assessment. *Clinical Neurophysiology*, 127(2):1574–1580.
- de Santiago, L., Klistorner, A., del Castillo, M. O., Fernández, A. J., Ascariz, J. M. R., Barea, R., Jiménez, J. M. M., y Boquete, L. (2015). Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression. *Computers in Biology and Medicine*, 59:134–141.

- del Castillo, M. O., de Santiago, L., Boquete, L., y Blanco, R. (2015a). Multi-stage ANC filter applied to mfVEP recordings. *Documenta Ophthalmologica*, 130(suplemento 1):32.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., Fernández, A. J., y Boquete, L. (2015b). Filtro de atenuación optimizada para la mejora de calidad en registros mfVEP. En Sáez, G. G., Aguilera, E. J. G., Pérez, M. E. H., y González, P. S., editores, *Libro de actas del XXXIII congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 163–166. Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., Fernández, A. J., Luque, J. R. G., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2014). Filtering mfVEP signals using wiener filter. En Graña, M., Toro, C., Howlett, R. J., y Jain, L. C., editores, *Innovation in medicine and healthcare 2014*, volumen 207 de *Studies in Health Technology and Informatics*, pp. 321–329. IOS Press BV.
- del Castillo, M. O., de Santiago, L., Luque, J. R. G., Fernández, A. J., Blanco, R., Ascariz, J. M. R., Rafa, Jiménez, J. M. M., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2015c). A new method for quantifying mfVEP signal intensity in multiple sclerosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, 22:119–125.
- Demiralp, T. y Ademoglu, A. (1992). Modeling of evoked potentials as decaying sinusoidal oscillations by Prony-method. En Morucci, J. P., Ponsey, R., Coatrieux, J. L., y Laxminarayan, S., editores, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volumen 14, pp. 2452–2453. IEEE.
- Diem, R., Tschirne, A., y Bähr, M. (2003). Decreased amplitude in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 10(1):67–70.
- Elzer, T. (2010). Achieving precise display timing in visual neuroscience experiments. *Journal of Neuroscience Methods*, 191(2):171–179.
- Fahle, M. y Bach, M. (2006). Origin of the visual evoked potentials. En Heckenlively, J. R. y Arden, G. B., editores, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, pp. 207–234. The MIT Press.
- Fangerau, T., Schimrigk, S., Haupts, M., Kaeder, M., Ahle, G., Brune, N., Klinkenberg, K., Kotterba, S., Möhring, M., Sindern, E., y Multiple Sclerosis Study Group (2004). Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109(6):385–389.

- Fernández, A. J., de Santiago, L., Blanco, R., Rico, M. C. P., Ascariz, J. M. R., Barea, R., Jiménez, J. M. M., Luque, J. R. G., del Castillo, M. O., Morla, E. M. S., y Boquete, L. (2015). Filtering multifocal VEP signals using Prony's method. *Computers in Biology and Medicine*, 56(1):13–19.
- Fernández, Ó., Fernández, V. E., y Guerrero, M. (2011). *Esclerosis múltiple*. Momento Medico S.R.L., tercera edición.
- Fishman, G. A., Birch, D. G., Holder, G. E., y Brigell, M. G. (2001). *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. Ophthalmology monographs. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, segunda edición.
- Fortune, B., Zhang, X., Hood, D. C., Demirel, S., y Johnson, C. A. (2004). Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 109(1):87–100.
- Frantzidis, C. A., Ladas, A.-K. I., Vivas, A. B., Tsolaki, M., y Bamidis, P. D. (2014). Cognitive and physical training for the elderly: evaluating outcome efficacy by means of neurophysiological synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 93(1):1–11.
- Fraser, C. L. (2006). The use of multifocal visual evoked potential objective perimetry for diagnosing optic neuritis primarily associated with multiple sclerosis. Tesis de máster, Facultad de Medicina. University of Sydney.
- Frohman, E. M., Goodin, D. S., Calabresi, P. A., Corboy, J. R., Coyle, P. K., Filippi, M., Frank, J. A., Galetta, S. L., Grossman, R. I., Hawker, K., Kachuck, N. J., Levin, M. C., Phillips, J. T., Racke, M. K., Rivera, V. M., y Stuart, W. H. (2003). The utility of MRI in suspected MS: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 61(5):602–611.
- Games, P. A. y Howell, J. F. (1976). Multiple comparison procedures with unequal n's and/or variances: a Monte Carlo study. *Journal of Educational Statistics*, 1(2):113–125.
- Garoosi, V. y Jansen, B. H. (2000). Development and evaluation of the piecewise Prony method for evoked potential analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(12):1549–1554.
- Gazarek, S., Henning, G., y Müller, W. (1995). Experimental studies of locally generated focal VEP within the 30 degree visual field with LED. *Der Ophthalmologe*, 92(2):113–119.

- Goldberg, I., Graham, S. L., y Klistorner, A. (2002). Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *American Journal of Ophthalmology*, 133(1):29–39.
- Graham, S. L. y Klistorner, A. (2010). The multifocal pattern visual evoked potential. *Glaucoma Today*, pp. 38–41.
- Graham, S. L., Klistorner, A., Grigg, J. R., y Billson, F. A. (2000). Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis identify early deficits. *Journal of Glaucoma*, 9(1):10–19.
- Granit, R. (2006). History of the ERG through early human recordings: a preface. En Heckenlively, J. R. y Arden, G. B., editores, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, pp. xiii–xv. The MIT Press.
- Greenhouse, S. W. y Geisser, S. (1959). On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24(2):95–112.
- Halliday, A. M., McDonald, W. I., y Mushin, J. (1973). Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *British Medical Journal*, 4:661–664.
- Hanley, J. A. y McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1):29–36.
- Harding, G. F. A. (2006). History of visual evoked cortical testing. En Heckenlively, J. R. y Arden, G. B., editores, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, pp. 15–19. The MIT Press.
- Hauser, S. L., Chan, J. R., y Oksenberg, J. R. (2013). Multiple sclerosis: prospects and promise. *Annals of Neurology*, 74(3):317–327.
- Hauser, S. L. y Oksenberg, J. R. (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 52(1):61–76.
- Heckenlively, J. R., Weleber, R. G., y Arden, G. B. (2006). Testing levels of the visual system. En Heckenlively, J. R. y Arden, G. B., editores, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, pp. 623–630. The MIT Press.
- Herbik, A., Hözl, G., Reusch, J., y Hoffmann, M. B. (2013). Differential effects of optic media opacities on mfERGs and mfVEPs. *Clinical Neurophysiology*, 124(6):1225–1231.
- Hermus, K. (2004). *Signal subspace decompositions for perceptual speech and audio processing*. Tesis doctoral, Departamento de Electrotecnia. Katholieke Universiteit Leuven.

- Hoffmann, M. B. y Seufert, P. S. (2005). Simulated nystagmus reduces pattern-reversal more strongly than pattern-onset multifocal visual evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 116(7):1723–1732.
- Hoffmann, M. B., Straube, S., y Bach, M. (2003). Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *Journal of Vision*, 3(6):432–439.
- Hood, D. C. (2006). The multifocal electroretinographic and visual evoked potential techniques. En Heckenlively, J. R. y Arden, G. B., editores, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, pp. 197–205. The MIT Press.
- Hood, D. C. y Greenstein, V. C. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22(2):201–251.
- Hood, D. C., Greenstein, V. C., Odel, J. G., Zhang, X., Ritch, R., Liebmann, J. M., Hong, J. E., Chen, C. S., y Thienprasiddhi, P. (2002a). Visual field defects and multifocal visual evoked potentials. Evidence of a linear relationship. *Archives of Ophthalmology*, 120(12):1672–1681.
- Hood, D. C., Odel, J. G., y Winn, B. J. (2003). The multifocal visual evoked potential. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 23(4):279–289.
- Hood, D. C., Ohri, N., Yang, E. B., Rodarte, C., Zhang, X., Fortune, B., y Johnson, C. A. (2004a). Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Documenta Ophthalmologica*, 109(2):189–199.
- Hood, D. C., Zhang, X., Greenstein, V. C., Kangovi, S., Odel, J. G., Liebmann, J. M., y Ritch, R. (2000). An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(6):1580–1587.
- Hood, D. C., Zhang, X., Hong, J. E., y Chen, C. S. (2002b). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, 104(3):303–320.
- Hood, D. C., Zhang, X., Rodarte, C., Yang, E. B., Ohri, N., Fortune, B., y Johnson, C. A. (2004b). Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 109(2):177–189.
- Horn, F. K., Selle, F., Hohberger, B., y Kremers, J. (2016). Steady-state multifocal visual evoked potential (ssmfVEP) using dartboard stimulation as a possible tool for objective visual field assessment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(2):259–268.

- Horton, J. C. y Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of Ophthalmology*, 109(6):816–824.
- Hu, C.-L. (1980). *Approximation and decomposition of functions and distributions based on Prony method*. Tesis doctoral, Rice University.
- Hu, X., Wang, Z., y Ren, X. (2005). Classification of surface EMG signal using relative wavelet packet energy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 79(3):189–195.
- Ireland, J. M., Keating, D., Hoggar, S. G., y Parks, S. (2002). Identification of appropriate primitive polynomials to avoid cross-contamination in multifocal electroretinogram responses. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 40(4):471–478.
- Izquierdo, G. y Peña, J. L. R. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Revista de Neurología*, 36(1):145–152.
- Jacobson, J. H., Kawasaki, K., y Hirose, T. (1969). The human electroretinogram and occipital potential in response to focal illumination of the retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 8(5):545–556.
- James, A. C. (2003). The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44(2):879–890.
- Jiménez, J. M. M. (2012). *Contribución al análisis de registros de electroretinografía multifocal para la detección precoz de glaucoma*. Tesis doctoral, Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá.
- Jolliffe, I. T. (2002). *Principal component analysis*. Springer series in statistics. Springer-Verlag New York, segunda edición.
- Kaltwasser, C., Horn, F. K., Kremers, J., y Juenenmann, A. (2009). A comparison of the suitability of cathode ray tube (CRT) and liquid crystal display (LCD) monitors as visual stimulators in mfERG diagnostics. *Documenta Ophthalmologica*, 118(3):179–189.
- Kara, S., Güven, A., y Öner, A. Ö. (2006). Utilization of artificial neural networks in the diagnosis of optic nerve diseases. *Computers in Biology and Medicine*, 36(4):428–437.

- Kay, S. M. y Marple, S. L. (1981). Spectrum analysis — a modern perspective. *Proceedings of the IEEE*, 69(11):1380–1419.
- Kemerait, R. C. y Childers, D. G. (1972). Signal detection and extraction by cepstrum techniques. *IEEE Transactions on Information Theory*, 18(6):745–759.
- Kirk, R. E. (2008). *Statistics. An introduction*. Thomson Wadsworth, quinta edición.
- Klistorner, A., Arvind, H., Garrick, R., Graham, S. L., Paine, M., y Yiannikas, C. (2010). Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potentials after optic neuritis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(5):2770–2777.
- Klistorner, A., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. L., y Yiannikas, C. (2009). Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(8):928–932.
- Klistorner, A. y Graham, S. L. (2000). Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*, 107(12):2283–2299.
- Klistorner, A. y Graham, S. L. (2001). Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(9):2145–2152.
- Klistorner, A. y Graham, S. L. (2002). Electrophysiological visual field measurement. Alexandria, VA: Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- Klistorner, A. y Graham, S. L. (2005). Effect of eccentricity on pattern-pulse multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 110(2-3):209–218.
- Klistorner, A. y Graham, S. L. (2011). Stimulus method for multifocal visual evoked potential. Alexandria, VA: Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- Klistorner, A., Graham, S. L., Grigg, J. R., y Billson, F. A. (1998). Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 39(6):937–950.
- Klistorner, A., Graham, S. L., Martins, A., Grigg, J. R., Arvind, H., Kumar, R. S., James, A. C., y Billson, F. A. (2007). Multifocal blue-on-yellow visual evoked potentials in early glaucoma. *Ophthalmology*, 114(9):1613–1621.
- Kolmogorov, A. N. (1933). Sulla determinazione empirica di una legge di distribuzione. *Giornale dell' Istituto Italiano degli Attuari*, 4:83–91.

- Kruskal, W. H. y Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260):583–621.
- Kunis, S., Peter, T., Römer, T., y von der Ohe, U. (2016). A multivariate generalization of Prony's method. *Linear Algebra and its Applications*, 490:31–47.
- Kurtzke, J. F. (1955). A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 5(8):580–583.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11):1444–1452.
- Lapiscina, E. H. M., Dalmau, B. S., Pumar, E. F., Pérez, S. O., Uribe, A. T., Torres, R. T., y Villoslada, P. (2014a). The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(13):1678–1685.
- Lapiscina, E. H. M., Pérez, S. O., Pumar, E. F., Heras, E. M., Gabilondo, Í., Llufríu, S., Bullich, S., Roca, M. F., Saiz, A., Dalmau, B. S., y Villoslada, P. (2014b). Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(9):1207–1216.
- Lapiscina, E. H. M., Pumar, E. F., Gabilondo, Í., Heras, E. M., Torres, R. T., Pérez, S. O., Llufríu, S., Tercero, A., Andorra, M., Roca, M. F., Lampert, E., Zubizarreta, I., Saiz, A., Dalmau, B. S., y Villoslada, P. (2014c). The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. *BMC Research Notes*, 7(1):1–11.
- Laron, M., Cheng, H., Zhang, B., y Frishman, L. J. (2009a). The effect of eccentricity on the contrast response function of multifocal visual evoked potentials (mfVEPs). *Vision Research*, 49(14):1711–1716.
- Laron, M., cheng, H., Zhang, B., Schiffman, J. S., Tang, R. A., y Frishman, L. J. (2009b). Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(2):1431–1441.
- Leaney, J., Klistorner, A., Arvind, H., y Graham, S. L. (2010). Dichoptic suppression of mfVEP amplitude: effect of retinal eccentricity and simulated unilateral visual impairment. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(12):6549–6555.
- Levene, H. (1960). Robust tests for equality of variances. En Olkin, I., Ghurye, S. G., Hoefding, W., Madow, W. G., y Mann, H. B., editores, *Contributions to probability and statistics. Essays in honor fo Harold Hotelling*, pp. 278–293. Stanford University Press.

- Lizcano, R. M. L. (2012). *Valor del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina medido mediante tomografía de coherencia óptica como marcador de daño neuroaxonal en la esclerosis múltiple*. Tesis doctoral, Departamento de Cirugía. Universitat de València.
- Losy, J. (2013). Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *Journal of Neural Transmission*, 120(10):1459–1462.
- Lozano, I. G., Lozano, J. B., Rodríguez, M. R., García, S. L., y de Liaño, M. A. Z. G. (2006). <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-02.htm>.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bruce Bebo, J., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E., y Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3):278–286.
- Macfarlane, J. A. (2008). *The multifocal visual evoked cortical potential in visual field mapping: a methodological study*. Tesis doctoral, Departamento de Física Clínica y Bioingeniería. University of Glasgow.
- Makhoul, J. (1975). Linear prediction: a tutorial review. *Proceedings of the IEEE*, 63(4):561–580.
- Malov, I. (2004). Field testing using spread spectrum technique. Alexandria, VA: Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- Marple, S. L. (1987). *Digital spectral analysis with applications*. Prentice Hall.
- Martins, A., Klistorner, A., Graham, S. L., y Billson, F. (2005). Effect of fixation tasks on multifocal visual evoked potentials. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 33(5):499–504.
- Massó, X. G., Moreno, L. M. G., Bueno, L. L., Darós, M. J. P., y Añó, P. S. (2014). <http://statistics.blogs.uv.es>.
- Mauchly, J. W. (1940). Significance test for sphericity of a normal n-variate distribution. *The Annals of Mathematical Statistics*, 11(2):204–209.
- McAlpine, D., Lumsden, C. E., y Acheson, E. D. (1972). *Multiple sclerosis: a reappraisal*. Churchill Livingstone.

- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.-P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Noort, S. V. D., Weinschenker, B. Y., y Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the internacional panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1):121–127.
- Meigen, T. y Krämer, M. (2007). Optimizing electrode positions and analysis strategies for multifocal VEP recordings by ROC analysis. *Vision Research*, 47(11):1445–1454.
- Menz, M., Sutter, E. E., y Menz, M. (2004). The effect of fixation instability on the multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 109(2):147–156.
- Michelson, A. A. (1927). *Studies in optics*. The University of Chicago Press.
- Misulis, K. E. y Head, T. C. (2003). *Essentials of clinical neurophysiology*. Butterworth-Heinemann, tercera edición.
- Müller, P. L. y Meigen, T. (2016). M-sequences in ophtalmic electrophysiology. *Journal of Vision*, 16(1):1–19.
- Muñoz, I. P. (2011). *Evaluación funcional del nervio óptico en pacientes con esclerosis múltiple mediante los potenciales evocados visuales multifocales*. Tesis doctoral, Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.
- Natarajan, K., U, R. A., Alias, F., Tiboleng, T., y Puthusserypady, S. K. (2004). Non-linear analysisi of EEG signals at different mental states. *BioMedical Engineering OnLine*, 3(1):1.
- Nebbioso, M., Steigerwalt, R. D., Pecori-Giraldi, J., y Vingolo, E. M. (2013). Multifocal and pattern-reversal visual evoked potentials vs. automated perimetry frequency-doublin technology matrix in optic neuritis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 61(2):59–64.
- Noullez, A., Tsiganis, K., y StellaTzirti (2015). Satellite orbits design using frequency analysis. *Advances in Space Research*, 56(1):163–175.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P., y Vaegan (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, 120(1):111–119.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., y Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9):800–805.

- Oppenheim, A. V., Schafer, R. W., y Buck, J. R. (1999). *Discrete-time signal processing*. Prentice Hall, segunda edición.
- Parisi, V., Ziccardi, L., Stifano, G., Montrone, L., Gallinaro, G., y 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(3):380–385.
- Parks, T. W. y Burrus, C. S. (1987). *Digital filter design*. John Wiley & sons, Inc.
- Pearson, K. (1895). Contributions to the mathematical theory of evolution. II. Skew variation in homogeneous material. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*, 186:343–414.
- Peterson, J. W., Kidd, G. J., y Trapp, B. D. (2005). *Axonal degeneration in multiple sclerosis: the histopathological evidence*, capítulo 12, pp. 165–184. Elsevier Academic Press, primera edición.
- Pieh, C., Hoffmann, M. B., y Bach, M. (2005). The influence of defocus on multifocal visual evoked potentials. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243(1):38–42.
- Pilar, J. G., Poza, J., Bachiller, A., Gómez, C., Molina, V., y Hornero, R. (2015). Neural network reorganization analysis during an auditory oddball task in schizophrenia using wavelet entropy. *Entropy*, 17(8):5241–5256.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., y Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2):292–302.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., and Brian G. Weinshenker, A. J. T., y Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Annals of Neurology*, 58(6):840–846.
- Portnoy, R. y Sutter, E. E. (2005). *VERIS™ Science 5.1 reference guide*. Electro-Diagnostic Imaging, Inc.

- Poser, C. M. y Brinar, V. V. (2004). Diagnostic criteria of multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 106(3):147–158.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., y Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3):227–231.
- Prandoni, P. y Vetterli, M. (2008). *Signal processing for communications*. EPFL Press.
- Prony, R. (1795). Essai expérimental et analytique: sur les lois de la dilatabilité de fluides élastique et sur celles de la force expansive de la vapeur de l'alkool, à différentes températures. *Journal de l'École Polytechnique Floréal et Plairial*, 1(22):24–76.
- Razali, N. M. y Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1):21–33.
- Reddy, D. C. (2005). *Biomedical signal processing. Principles and techniques*. Tata McGraw Hill.
- Regan, D. y Spekreijse, H. (1986). Evoked potentials in vision research 1961-1986. *Vision Research*, 26(9):1461–1480.
- Reid, R. C., Victor, J. D., y Shapley, R. M. (1997). The use of m-sequences in the analysis of visual neurons: linear receptive field properties. *Visual Neuroscience*, 14(6):1015–1027.
- Ribeiro, M. P. (1999). *Inaccessible equipment monitoring via vibratory signature analysis utilising data collected by remote accelerometers*. Tesis doctoral, Departamento de Ingeniería Mecánica. University of London.
- Rouvière, H. y Delmas, A. (2005). *Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I. Cabeza y cuello*. Masson, undécima edición.
- Rovira, À., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M. P., Stefano, N. D., Filippi, M., Auger, C., A., M. A. R., Barkhof, F., Fazekas, F., Kappos, L., Polman, C. H., Miller, D., y Montalban, X. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis — clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*, 11(8):471–482, doi:10.1038/nrneurol.2015.106.

- Sahraoui, M., Cardoso, A. J. M., y Ghoggal, A. (2015). The use of a modified Prony method to track the broken rotor bar characteristic frequencies and amplitudes in three-phase induction motors. *IEEE Transactions on Industry Applications*, 51(3):2136–2147.
- Sajith, V., Sukeshkumar, A., y Jacob, J. (2014). *Identification of diabetic neuropathic conditions of simulated Ulnar nerve response using Prony's method*, volumen 247 de *Lecture Notes in Electrical Engineering*, capítulo 48, pp. 683–695. Springer Netherlands.
- Sánchez, M. D. (2014). *Polimorfismos «Lingo1» rs9652490 y rs11856808 y riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple*. Tesis doctoral, Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.
- Shahrokhi, F., Chiappa, K. H., y Young, R. R. (1978). Pattern shift visual evoked responses. Two hundred patients with optic neuritis and/or multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 35(3):65–71.
- Shapiro, S. S. y Wilk, M. (1965). An analysis of variance test for normality. *Biometrika*, 52(3/4):591–611.
- Shaw, N. A. (1984). Changes in the cortical components of the visual evoked potential with age in man. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 62(6):771–778.
- Slotnick, S. D., Klein, S. A., Carney, T., Sutter, E. E., y Dastmalchi, S. (1999). Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clinical Neurophysiology*, 110(10):1793–1800.
- Smirnov, N. V. (1933). Estimate of deviation between empirical distribution functions in two independent samples. *Bulletin Moscow University*, 2:3–16.
- Smith, G. K. (2015). <http://www.statsci.org/other/prony.html>.
- Spearman, C. (1904). The proof and measurement of association between two things. *The American Journal of Psychology*, 15(1):72–101.
- Sutter, E. E. (1989). Patente EE.UU. número 4 846 567. Alexandria, VA: Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- Sutter, E. E. (1991). The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Society for Industrial and Applied Mathematics Journal on Computing*, 20(4):686–694.

- Sutter, E. E. (2000a). The interpretation of multifocal binary kernels. *Documenta Ophthalmologica*, 100(2-3):49–75.
- Sutter, E. E. (2000b). Patente EE.UU. número 6 086 206. Alexandria, VA: Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- Sutter, E. E. (2001). Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Research*, 41(10-11):1241–1255.
- Swets, J. A. (1979). ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques. *Investigate Radiology*, 14(2):109–121.
- Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 240(4857):1285–1293.
- Tallantyre, E. C., Bö, L., Al-Rawashdeh, O., Owens, T., Polman, C. H., S-Lowe, J., y Evangelou, N. (2010). Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(4):406–411.
- The Optic Neuritis Study Group (1991). The clinical profile of optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of Ophthalmology*, 109(12):1673–1678.
- Thie, J., Sriram, P., Klistorner, A., y Graham, S. L. (2012). Gaussian wavelet transform and classifier to reliably estimate latency of multifocal visual evoked potentials (mfVEP). *Vision Research*, 52(1):79–87.
- Trapp, B. D., Bö, L., y Chang, S. M. A. (1999). Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *Journal of Neuroimmunology*, 98(1):49–56.
- Valverde, C., García, M., Hornero, R., y Gálvez, M. I. L. (2016). Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(1):26–32.
- van de Pol, C. (2009). Basic anatomy and physiology of the human eye. En Clarence E. Rash, Michael B. Russo, T. R. L. y Schmeisser, E. T., editores, *Helmet-Mounted Displays: sensation, perception and cognition issues*, pp. 237–248. U.S. Army Aeromedical Research Laboratory.
- van der Walt, A., Kolbe, S., Mitchell, P., Wang, Y., Butzkueven, H., Egan, G., Yiannikas, C., Graham, S. L., Kilpatrick, T., y Klistorner, A. (2015). Parallel changes in structural and functional measures of optic nerve myelination after optic neuritis. *PLoS ONE*, 10(5), doi:10.1371/journal.pone.0121084.

- VanDerKamp, M. M. (1992). Modeling and classification of biological signals. Tesis de máster, Naval Postgraduate School.
- Wadduwage, D. P., Annakkage, U. D., y Narendra, K. (2015). Identification of dominant low-frequency modes in ring-down oscillations using multiple Prony models. *IET Generation, Transmission & Distribution*, 9(15):2206–2214.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., y Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study I. Clinical course and disability. *Brain*, 112(1):133–146.
- Weinstein, G. W., Odom, J. V., y Cavender, S. (1991). Visually evoked potentials and electroretinography in neurologic evaluation. *Neurologic Clinics*, 9(1):225–242.
- Welch, B. L. (1947). The generalization of “Student’s” problem when several different population variances are involved. *Biometrika*, 34(1):28–35.
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1):32–35.
- Zhang, X. y Hood, D. C. (2004a). Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method. *Documenta Ophthalmologica*, 108(3):211–222.
- Zhang, X. y Hood, D. C. (2004b). A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *Journal of Vision*, 4(1):32–43.
- Zhang, X., Hood, D. C., Chen, C. S., y Hong, J. E. (2002). A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Documenta Ophthalmologica*, 104(3):287–302.
- Zierler, N. (1959). Linear recurring sequences. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 7(1):31–48.

