

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE ARQUITECTURA Y TECNOLOGÍA DE COMPUTADORES



**Procesamiento de registros oculares sacádicos en pacientes de ataxia
SCA2. Aplicación del Análisis de Componentes Independientes.**

TESIS DOCTORAL

Rodolfo Valentín García Bermúdez

DIRECTORES:

Fernando Rojas Ruiz

Jesús González Peñalver

Luis Velázquez Pérez

Granada, 2010

D. Fernando Rojas Ruiz, D. Jesús González Peñalver, Profesores Titulares de Universidad, ambos del Departamento de Arquitectura y Tecnología de Computadores de la Universidad de Granada; y **D. Luis Velázquez Pérez**, Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Director del Centro de Investigación de las Ataxias Hereditarias de Holguín, Cuba.

CERTIFICAN :

Que la memoria titulada **“Procesamiento de registros oculares sacádicos en pacientes de ataxia SCA2. Aplicación del Análisis de Componentes Independientes.”**, ha sido realizada por **D. Rodolfo Valentín García Bermúdez** bajo nuestra dirección en el Departamento de Arquitectura y Tecnología de Computadores de la Universidad de Granada para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Granada, a 11 de Noviembre de 2010



Fdo.: Dr Fernando Rojas Ruiz
Director de la Tesis



Fdo.: Dr. Jesús González Peñalver
Director de la Tesis



Fdo.: Dr. Luis Velázquez Pérez
Director de la Tesis

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE ARQUITECTURA Y TECNOLOGÍA
DE COMPUTADORES



**Procesamiento de registros oculares sacádicos en
pacientes de ataxia SCA2. Aplicación del Análisis de
Componentes Independientes.**

Memoria presentada por

Rodolfo Valentín García Bermúdez

Para optar al grado de

DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Fdo.: Rodolfo Valentín García Bermúdez

Agradecimientos

Son muchas las personas a las que debo agradecimiento, en primer lugar a mis directores de tesis, que no solamente han sido tutores, guías insustituibles, sino también amigos entrañables.

Esta tesis no existiría sin la abnegada perseverancia de D. José Luis Verdegay, que con su pasión, inteligencia y entrega, tanto ha significado para mí y para la Universidad de Holguín, en este empeño muchas veces difícil y frustrante.

Mi agradecimiento a la Universidad de Holguín "Oscar Lucero Moya", y en ella a mis compañeros que durante todo este tiempo han contribuido de maneras muy diferentes, pero igualmente importantes, a este resultado, Ana, Teresa, Matilde, Rosa ...; son tantos que es imposible enumerarlos a todos. A Robertico, que tantas obligaciones ha tenido que asumir, a pesar de su juventud.

Toda mi gratitud para los compañeros del CIRAH en Holguín, que han aportado su trabajo en la recolección, procesamiento de los datos, y en la asesoría médica indispensable.

Finalmente agradecer a la AECID y las personas que allí atienden a los becarios, que han mostrado tanta amabilidad y comprensión, ante cada una de nuestras necesidades.

Con todo mi cariño, esta tesis va dedicada a mi familia, cuya guía y apoyo han sido imprescindibles desde mi infancia hasta hoy.

A mis abuelos, a Tata y a Papi.

A Lily y mis dos pequeñas, que son todo para mí.

Índice de Contenidos

INTRODUCCIÓN.....	5
I Introducción.....	7
I.1 Motivación.....	7
I.2 Objetivos y aportes de la tesis doctoral.....	8
I.3 Estructura de la tesis doctoral.....	9
II La ataxia y los movimientos oculares.....	12
II.1 Las ataxias espino cerebelosas.....	12
II.2 Movimientos oculares.....	17
II.3 Movimientos oculares sacádicos y la ataxia.....	29
III Adquisición y procesamiento digital de registros oculares.....	34
III.1 Métodos para la medición de los movimientos oculares.....	34
III.2 Procesamiento analógico de la señal.....	38
III.3 Pre-procesamiento digital de registros oculares sacádicos.....	40
III.4 Filtrado digital de la señal.....	42
III.5 Filtro de mediana.....	43
IV Análisis de Componentes Independientes.....	59
IV.1 Ámbito de la Separación Ciega de Señales.....	59
IV.2 Principios matemáticos.....	65
IV.3 Modelos de mezcla lineales.....	88
IV.4 Aplicaciones de la separación ciega de señales biomédicas.....	95
IV.5 Aplicación del análisis de componentes independientes a los movimientos oculares sacádicos.....	99
MATERIALES Y MÉTODOS.....	101
V Programa de procesamiento de los registros oculares sacádicos.....	103
V.1 Protocolo de realización de las pruebas.....	103
V.2 Características del equipo de medición.....	104
V.3 Lectura del fichero de datos.....	105
V.4 Filtrado de la señal.....	108

V.5 Determinación de los puntos significativos de cada sácada.....	109
V.6 Procesamiento de los puntos significativos de sácada.....	113
V.7 Interfaz de usuario del programa.	115
V.8 Validación del método de detección de puntos propuesto.....	117
VI Metodología para la aplicación del Análisis de Componentes Independientes.....	122
VI.1 Caracterización de los registros de pruebas oculares sacádicas utilizados.....	122
VI.2 Marco teórico en la aplicación de ICA para la separación de las componentes pulso y escalón en los movimientos oculares sacádicos.....	127
VI.3 Aplicación de ICA a los registros de movimientos oculares sacádicos.....	132
RESULTADOS EXPERIMENTALES.....	145
VII Comparación del método empleado en la detección de puntos de inicio y fin de sácada con otros métodos.....	147
VII.1 Análisis estadístico de los resultados.....	149
VIII Resultados en la aplicación de ICA.....	154
VIII.1 Aplicación del Test de Scree.....	154
VIII.2 Obtención de las componentes pulso y escalón por medio del análisis de componentes independientes.....	155
VIII.3 Parámetros obtenidos de las componentes pulso y escalón.....	158
VIII.4 Clasificación de los registros por medio de los parámetros.....	159
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	165
BIBLIOGRAFÍA.....	171
ANEXOS.....	183
I Tablas básicas de puntos iniciales de enfermos.....	185
II Enfermos S10 (puntos iniciales).....	186
III Enfermos S20, S30 y S60 (puntos iniciales).....	188
IV Tablas básicas de puntos finales de enfermos.....	190
V Enfermos S10 (puntos finales).....	191
VI Enfermos S20, S30 y S60 (puntos finales).....	193
VII Enfermos S 10 (puntos iniciales – finales).....	195
VIII Resultados de enfermos S 20, S 30 y S 60 (puntos iniciales – finales).....	198

IX Efectividad en la detección de puntos de cada método.....	200
X Resultados del Test de Scree para sujetos sanos.....	202
XI Resultados del Test de Scree para pacientes.....	204
XII Resultados de la aplicación de ICA a sujetos sanos.....	206
XIII Resultados de la aplicación de ICA a pacientes de ataxia.....	208

INTRODUCCIÓN

I Introducción

1.1 Motivación

Cuba es el país que presenta la mayor concentración de enfermos con ataxias hereditarias a nivel internacional. La ataxia hereditaria espino cerebelosa tipo 2 (SCA2) es la forma molecular más frecuente encontrada en nuestro país, concentrándose la mayor cantidad de enfermos en la provincia de Holguín, cuyas tasas de prevalencias e incidencias no han sido superadas por ninguna otra región o país a escala internacional.

Por esta razón se crea en la ciudad de Holguín el Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), encargado de realizar entre otras contribuciones científicas, asistenciales y sociales la instauración de un programa de neurorrehabilitación multifactorial, la caracterización neurofisiológica de los sistemas somáticos y autosómicos, la identificación de factores modificadores de la edad de inicio y el curso evolutivo de la enfermedad, la instauración de un programa de diagnóstico prenatal y presintomático para la SCA2 y el desarrollo de un modelo celular y animal transgénico para esta enfermedad.

Los movimientos oculares tienen un rol muy útil en la identificación de las disfunciones en un amplio rango de condiciones neurológicas, y entre estos los movimientos sacádicos, utilizados para cambiar bruscamente el campo visual, proveen de una útil herramienta en la exploración de las funciones neurales.

A pesar de que los movimientos oculares se modifican por factores fisiológicos y patológicos, los fenómenos compresivos o traumáticos no suelen afectarlos como ocurre con las estructuras nerviosas periféricas. Por otra parte, las estructuras neurales que generan estos movimientos son blancos importantes de la ataxia tipo 2. Estas consideraciones, convierten a los parámetros asociados a los movimientos oculares sacádicos en criterios de evaluación muy sensibles y de alto valor diagnóstico endofenotípico, para el diagnóstico y seguimiento evolutivo de esta enfermedad.

Por esta razón resulta de gran importancia la detección de los puntos significativos de estas sácadas, con vistas a identificar su de ocurrencia, y calcular los parámetros de

significación clínica más importantes asociados a ellas.

También es necesario señalar que esta enfermedad provoca que los registros oculares realizados a los pacientes presenten graves afectaciones en la forma de onda de los movimientos sacádicos, menores velocidades máximas, y la ocurrencia de movimientos involuntarios, parpadeos y temblores que modifican sustancialmente la forma de las sácadas, dificultando mucho su identificación, la determinación de sus puntos significativos y el cálculo de los parámetros que las describen.

Por otro lado, los modelos biológicos científicamente establecidos han determinado la existencia de dos centros neuronales independientes, que se encargan de la generación y control de los movimientos oculares sacádicos, que no son directamente medibles por medio de la exploración electrofisiológica de las estructuras del sistema nervioso central, ya que en cada electrodo estará presente una combinación de varias fuentes neurológicas diferentes, que al estar ubicadas en lugares distintos, se mezclarán con diferentes intensidades .

En la Universidad de Granada existe experiencia en un método de separación de señales conocido como análisis de componentes independientes, en inglés Independent Component Analysis (ICA), que permite la separación de varias fuentes de señal, que aparecen mezcladas en los registros digitales, realizados por medio de los equipos de medición de la actividad eléctrica humana, esta técnica es factible de ser utilizada en la obtención por separado de las dos componentes involucradas en el sistema sacádico.

Los resultados de esta separación pueden permitir la evaluación del impacto de la ataxia SCA2 sobre cada uno de estos centros neuronales por separado, y por otro lado los parámetros asociados a estas componentes emplearse en la clasificación automatizada de los registros, en categorías de sujeto sano o enfermo de ataxia.

1.2 Objetivos y aportes de la tesis doctoral

Estas razones motivaron la realización de esta tesis doctoral, orientada a la obtención de los siguientes aportes:

1. Un método de identificación de las sácadas y determinación de sus puntos significativos, que tenga un mejor comportamiento que los ya empleados

anteriormente, en los registros oculares severamente modificados por la ataxia SCA2.

2. La separación de las dos componentes neuronales involucradas en la generación y control de las sácadás, en registros oculares de pacientes de ataxia SCA2.
3. La determinación de los criterios de clasificación adecuados para establecer de manera automatizada la pertenencia o no de un registro a la categoría de enfermo de ataxia.

1.3 Estructura de la tesis doctoral

La tesis consta de las siguientes partes:

1. Introducción
2. Materiales y métodos.
3. Resultados experimentales.
4. Conclusiones y perspectivas.
5. Bibliografía.
6. Anexos.

A continuación se detallan con más precisión el contenido de las 4 primeras partes.

Introducción

Comienza con un breve planteamiento de los elementos asociados a la ataxia SCA2 y su relación con los movimientos oculares, con vistas a justificar la motivación de esta tesis en el procesamiento de los registros oculares sacádicos, realizándose el planteamiento de los objetivos y aportes de la tesis doctoral.

Planteamiento del marco conceptual y la revisión bibliográfica de los aspectos fundamentales asociados a este trabajo:

- La ataxia y su relación con los movimientos oculares, haciendo énfasis en los movimientos sacádicos.

- Adquisición y procesamiento de digital de registros oculares, incluyendo lo concerniente a los métodos de medición de movimientos oculares, su procesamiento analógico, filtrado digital, cálculo de la velocidad sacádica a partir de la señal de posición ocular, entre otros aspectos.
- Aspectos teóricos relacionados con el análisis de componentes independientes, sus fundamentos y criterios de aplicación. También se realiza una exploración de la aplicación de esta técnica en distintos ámbitos.

Materiales y métodos

Se realiza la explicación detallada de los métodos empleados y los datos disponibles utilizados para el procesamiento de los registros, incluyendo entre otros:

- Aspectos relacionados con el equipamiento utilizado, las características de mayor relevancia de las señales registradas, estructura de los ficheros de datos empleados.
- Técnicas empleadas en el procesamiento digital de la señal, identificación de las sácadas y determinación de sus principales parámetros.
- Descripción del software elaborado para la realización de las tareas planteadas en el punto anterior.
- Método de validación del algoritmo de detección de los puntos iniciales y finales de las sácadas.
- Antecedentes y metodología empleada para la aplicación del análisis de componentes independientes a los registros oculares sacádicos.
- Determinación y procesamiento de los parámetros de las componentes extraídas utilizando el análisis de componentes independientes, para la clasificación de los registros.

Resultados experimentales

Se realiza el análisis y discusión de los resultados alcanzados en los experimentos que se

realizaron de aplicación de los métodos propuestos en esta tesis, a conjuntos de registros de pacientes de ataxia y sujetos sanos de control, referidos a:

- La comparación del método empleado en la detección de puntos de inicio y fin de sácada con otros métodos.
- Los resultados de la aplicación del análisis de componentes independientes, y los parámetros elegidos para su evaluación.
- Aplicación de método para la clasificación de los registros, según su pertenencia a la categoría de pacientes o sujetos sanos.

Por último se realizan las conclusiones y perspectivas de continuidad de esta investigación, a partir de los resultados obtenidos, sus limitaciones y posibilidades de ampliación.

La última parte está dedicada al listado de la bibliografía utilizada y los anexos que contienen las figuras y tablas auxiliares necesarias para la mejor descripción de los resultados obtenidos.

II La ataxia y los movimientos oculares

II.1 Las ataxias espino cerebelosas

La enfermedad conocida como ataxia espino cerebelosa se refiere a un estado patológico de la coordinación de los movimientos, caracterizada por trastornos de la marcha que se manifiestan por inestabilidad, descoordinación y aumento de la base de sustentación, como resultado de una disfunción a nivel del cerebelo o de sus vías, así como alteraciones en la médula espinal, nervios periféricos o una combinación de estas tres condiciones [1].

A esta enfermedad se le llamó inicialmente ataxia cerebelar dominante autosómica (ADCA) y representa un grupo de desórdenes bastante heterogéneo tanto desde el punto de vista clínico como genético, se clasificaba de acuerdo al modo de herencia y los signos clínicos como ADCA I hasta III.

Actualmente se numeran de acuerdo al gen que presenta las mutaciones desde SCA1 hasta SCA25 (SCA, del inglés Spinocerebellar Ataxia) La prevalencia de esta enfermedad se estima entre 1 y 4 enfermos por cada 100 000 habitantes, aunque puede ser mucho mayor en determinadas regiones, como es el caso de la SCA2 en Cuba y la SCA3 en las Azores [2].

Según la edad de inicio de las ataxias hereditarias, estas suelen clasificarse en dos grandes grupos, las de inicio temprano y las tardías. Las ataxias hereditarias de inicio tardío o del adulto, generalmente se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante. Estas se caracterizan por la degeneración aislada o predominantemente combinada del cerebelo, la médula espinal y sus vías de conexión.

Entre las ataxias que más frecuentemente se encuentran está la SCA1, también se conoce como enfermedad de Schut, Atrofia Hereditaria Olivopontocerebelar (OPCA) y Ataxia de Marie. Esta fue la primera de las SCA en la que se identificó el defecto genético, en la mayor parte del mundo es menos común que la SCA2, SCA3 y SCA6, encontrándose mayores porcentajes en Italia y Sudáfrica. Los síntomas iniciales se caracterizan por descoordinación de las manos y trastornos del equilibrio, a una edad

promedio de 30 años.

La SCA2 se caracteriza por un síndrome cerebeloso asociado a alteraciones de los movimientos oculares sacádicos y a alteraciones de los reflejos osteotendinosos. Los estudios genéticos demuestran que la SCA2 es una de las formas moleculares de SCA más frecuentemente encontrada a nivel mundial, con la mayor tasa en Cuba y específicamente en Holguín.

La SCA3 se conoce como Enfermedad de Machado-Joseph (MJD), por la combinación de los nombres o apellidos de las primeras dos familias descritas con esta enfermedad en el año 1972. Los enfermos que originalmente se describieron residían en América del Norte y tenían sus orígenes en las Islas de Azores, Portugal. Se piensa que la mutación genética probablemente se originó en Portugal, y se concentró en las Azores en los siglos XV y XVI, es la más frecuente de todas las SCA a nivel internacional, fundamentalmente en Portugal, Brasil, Alemania, China y Japón, aunque rara en Rusia e Italia.

La ataxia SCA4 también se conoce como “Ataxia con síndrome cerebeloso, trastornos piramidales y neuropatía axonal”. Es una forma de ataxia hereditaria autosómica dominante de inicio tardío, en la que la rigidez piramidal, la lentitud de los movimientos y la neuropatía axonal sensitiva son los síntomas predominantes. Los movimientos de los ojos se describen como normales.

La SCA6, junto con la SCA2 y SCA3, es una de las SCA más frecuentemente encontradas. En contraste con las anteriores, la SCA6 es una enfermedad menos severa. Se caracteriza por un síndrome cerebeloso puro, aunque pueden asociarse manifestaciones neurológicas extracerebelosas, fundamentalmente en etapas avanzadas de la enfermedad.

Algunos de estos tipos de ataxia son de muy reciente descubrimiento en diferentes regiones geográficas como la SCA14 que fue descrita por primera vez en el año 2003 en una familia japonesa, la SCA 13 que fue estudiada en una familia francesa, o la SCA23 en el año 2004 en familias holandesas [1]

II.1.1 La ataxia espino cerebelosa de tipo 2 en Holguín

Cuba es el país que presenta la mayor concentración de enfermos con ataxias

hereditarias a nivel internacional. La ataxia hereditaria espino cerebelosa tipo 2 (SCA2) es la forma molecular más frecuente encontrada en nuestro país, concentrándose la mayor cantidad de enfermos en la provincia de Holguín, cuyas tasas de prevalencias e incidencias no han sido superadas por ninguna otra región o país a escala internacional.

En estos momentos existen más de 750 enfermos en toda la isla pertenecientes a 131 familias, lo que unido a los más de 11 mil descendientes con riesgos evidencia que esta entidad constituye un serio problema de salud para nuestro país. Esta enfermedad de carácter familiar, se hereda de forma autosómica dominante, por lo que cada descendiente de un enfermo tiene una probabilidad de un 50 % de heredar el gen SCA2. Existen más de 3 300 descendientes con riesgo potencial de ser portadores de la mutación SCA2 en edad reproductiva. Cada año nacen aproximadamente 22 niños portadores de dicha mutación, y se diagnostican anualmente unos 44 casos nuevos.

Las primeras observaciones epidemiológicas fueron realizadas entre las décadas del 60 y el 70 del pasado siglo. Estas identificaron una prevalencia significativamente elevada de ataxias hereditarias autosómicas dominantes, en la región oriental del país, con predominio en la porción correspondiente a la actual provincia de Holguín, en el año 1970 se estudiaron de forma descriptiva 72 familias con 11 505 miembros, de ellas, 64 pertenecían a la antigua provincia Oriente Norte (formada por las regiones de Puerto Padre, Banes, Mayarí y Holguín con 14 345 Km² y una población de 1 085 501 habitantes).

Se encontraron 706 enfermos vivos, de ellos 526 con enfermedades heredo-degenerativas espino cerebelosas (prevalencia de 48,4 por 100 mil habitantes) y 180 con otras enfermedades neuro-psiquiátricas y/o genéticas (16,5 por 100 mil habitantes), reportándose una prevalencia de 41,3 por 100 mil habitantes para las ataxias autosómicas dominantes por lo que se predijeron un total de 4540 enfermos, lo que representó el 0,4 % de la población de Oriente Norte.

En 1990, un estudio realizado a 263 pacientes con ataxia espino cerebelosa autosómica dominante de la provincia de Holguín, en el que se emplearon como criterios diagnósticos la ataxia de la marcha, disartria, disimetría y la adiadococinesia, encontró que el 50 % de los pacientes presentaron calambres, temblores, movimientos oculares limitados, sacádicos enlentecidos, hipotonía y reflejos osteotendinosos anormales [1].

En el año 1990 se reporta una profunda caracterización clínica de las familias afectadas y se identificaron la ataxia de la marcha, la disartria, la dismetría, la adiadococinesia y el enlentecimiento de los movimientos oculares como principales criterios diagnósticos, y en el año 1998 da inicio una nueva etapa en el proceso de investigación y asistencial de las ataxias hereditarias en Cuba, con la realización de 3 pesquisajes neuro-epidemiológicos, que han alcanzado a la totalidad de los enfermos y descendientes en riesgo del país, y la creación en el año 2000 de un centro especializado para la investigación y rehabilitación de estas enfermedades en la ciudad de Holguín, el Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, encargado de realizar entre otras contribuciones científicas, asistenciales y sociales la instauración de un programa de neurorrehabilitación multifactorial, la caracterización neurofisiológica de los sistemas somáticos y autosómicos, la identificación de factores modificadores de la edad de inicio y el curso evolutivo de la enfermedad, la instauración de un programa de diagnóstico prenatal y presintomático para la SCA2 y el desarrollo de un modelo celular y animal transgénico para esta enfermedad.

En 1993, a partir de un estudio genético-molecular realizado por Gispert et al. en familias holguineras, se publicó el descubrimiento del cromosoma de esta enfermedad, designándose esta forma de ataxia como Ataxia Espino Cerebelosa 2 (SCA2) y le fue atribuido un lugar en la clasificación de las ataxias hereditarias en el Handbook of Clinical Neurology: Punto G 11.51: "dominant ataxia Cuban type with imbalance, slow eye movements and decreased reflexes. OPCA 12th chromosome", lográndose el descubrimiento e identificación del gen responsable de la mutación en el año 1996.

La SCA2 es una ataxia hereditaria autosómica dominante y progresiva, con edad de inicio promedio de 32 años y tiempo de evolución de 13 años. Se caracteriza por un síndrome cerebeloso asociado a enlentecimiento de la velocidad sacádica y a neuropatía periférica sensitiva. En la fisiopatología se escriben dos etapas evolutivas: una preclínica, con lesión de los sistemas aferentes y de los movimientos sacádicos, y otra sintomática dada por degeneración de las vías cerebelosas y no cerebelosas [1].

La SCA2 representa el 15% de todas las SCA a nivel internacional y se encuentra distribuida en una gran parte del mundo. Sin embargo, en Cuba constituye el 76% de las ataxias hereditarias, específicamente en la provincia de Holguín, el 96,4% de los

enfermos y el 95,7% de las familias con ataxias autosómicas dominantes pertenecen a la forma molecular SCA2, por lo que se invoca un efecto fundador.

En 1998, Velázquez et al. [1] realizaron un estudio epidemiológico que abarcó a la totalidad de los enfermos y descendientes con riesgo de la provincia de Holguín; reportaron una prevalencia de 41,8 enfermos por 100 mil habitantes. La tasa más alta se encontró en el municipio de Báguanos, 141,66 por 100 mil habitantes. Estos estudios sugieren que esta enfermedad mantiene un curso estable a lo largo de los años.

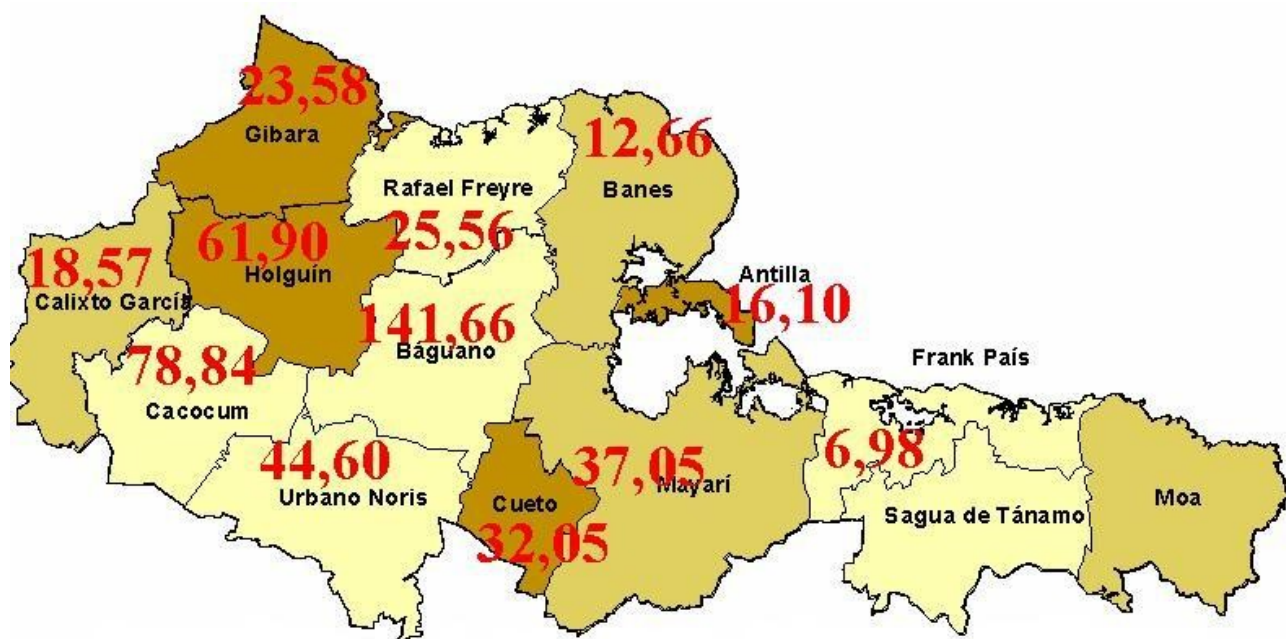


Figura 1: Tasas de prevalencia de la ataxia en la provincia de Holguín.

Entre 1998 y 1999 se identificaron 1633 descendientes con un 50% de riesgo de enfermar de SCA2, mientras que en el periodo del 2002-2003 se diagnosticaron 1459, para una tasa de prevalencia de 159,33 y 140,85 por 100 mil habitantes, respectivamente; significativamente mayores que las reportadas como promedio en el mundo (entre 1 y 4 por cada 100 000 habitantes). Los municipios que presentaron las tasas de prevalencia más elevadas fueron Cacocum, Holguín y Báguanos. Estas estadísticas se muestran en la Figura 1.

La edad de inicio oscila entre 4 y 73 años (media de 31.4). El síntoma inicial más frecuente es la dificultad para la marcha en el 94.28 % de los enfermos, mientras que en el 5,72 % es la dificultad para hablar y descoordinación de los movimientos alternativos de los miembros superiores.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la ataxia de la marcha, disartria cerebelosa, disimetría, adiadococinesia y movimientos oculares enlentecidos, la Figura 2 muestra la frecuencia de la presencia de estos síntomas.

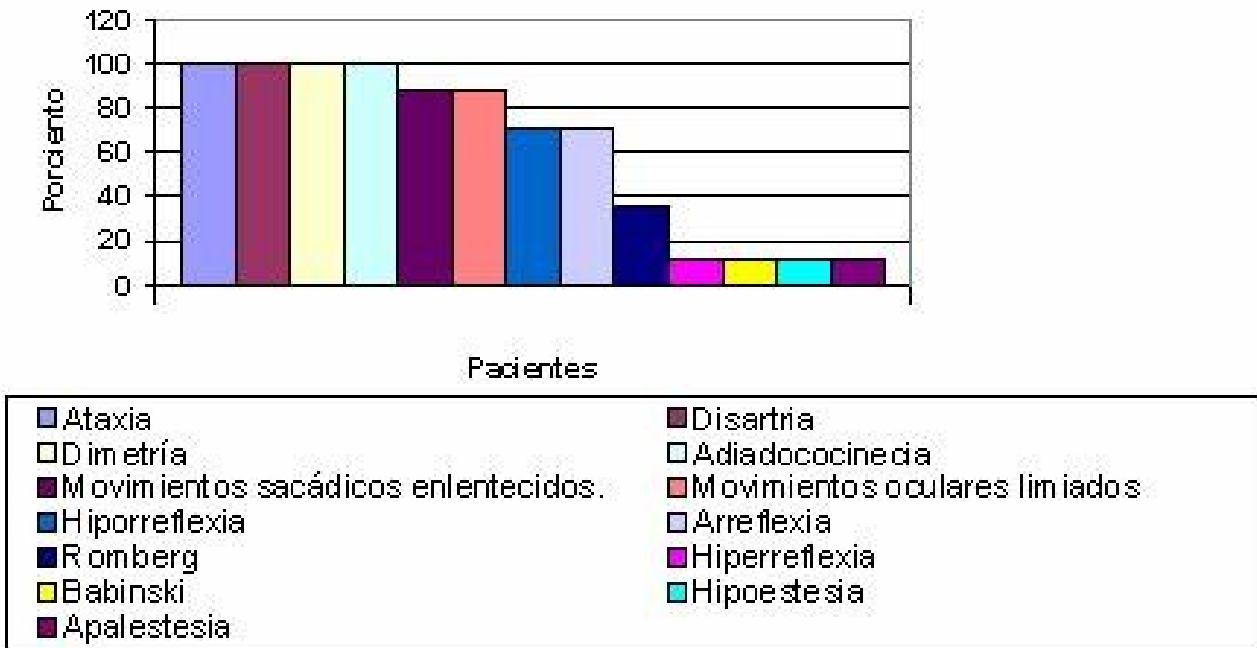


Figura 2: Manifestaciones clínicas más frecuentes en la SCA2.

II.2 Movimientos oculares

II.2.1 Clasificación de los movimientos oculares

Los movimientos oculares tienen un rol muy útil en la identificación de las disfunciones en un amplio rango de condiciones neurológicas, los movimientos de persecución y sacádicos, entre otros, son necesarios para mantener el seguimiento de objetos que se mueven y proveen de una útil herramienta en la exploración de las funciones neurales [3].

Una clasificación de los movimientos oculares empleada en la literatura médica [4] divide a estos en dos grandes categorías: los movimientos de estabilización, que tratan de fijar en la retina una imagen estable y los sacádicos, referidos al movimiento de los ojos dentro del campo visual para traer objetos de interés al área de visión más precisa. Entre los primeros se encuentran el nistagmo, la persecución lenta y la fijación, mientras que la segunda categoría incluye las sácadas y los movimientos de vergencia.

Fijación: Cuando se mira directamente a un objeto, los ojos se mueven de modo que la imagen del mismo aparezca en la fóvea de la retina, la cual cubre aproximadamente un grado del ángulo visual, durante las fijaciones la imagen es mantenida aproximadamente estable en la retina, aunque sí ocurren movimientos del ojo durante las fijaciones, los sujetos normales son capaces de mantener la estabilidad de la mirada dentro de un diámetro de 0.5° de la fóvea. Al menos tres procesos tienen lugar durante una fijación, primero la información visual es codificada, luego se muestrea el campo periférico de la mirada para determinar áreas subsecuentes de información y por último la próxima sácada es planeada y preparada, estos procesos pueden superponerse y ocurrir en paralelo. Generalmente las fijaciones duran entre 100 ms y 1000 ms, estando la mayoría en el orden de los 200 ms a 500 ms. Prácticamente toda la información que se adquiere por medio del sistema visual es reunida durante las fijaciones [4].

Movimientos en miniatura: Ocurren durante la fijación, se les conoce como tremor, deriva y microsácadas. El tremor es una componente oscilatoria de alta frecuencia, entre 30 Hz y 100 Hz, mientras que la deriva es un movimiento lento del ojo alrededor del punto de fijación, con velocidades de apenas unos pocos minutos de grado por segundo, y se interpretan como ruido en el sistema oculomotor. Por su parte las microsácadas son movimientos del ojo más o menos espaciados aleatoriamente, que se mueven en un rango de 1 a 2 minutos de amplitud, siendo discutida su función, tradicionalmente se ha planteado que son movimientos de corrección de errores, sin embargo también se afirma que realmente no sirven a ningún propósito práctico [4].

Persecución lenta: Son movimientos involucrados en el seguimiento visual de objetos que se mueven lentamente, manteniendo la imagen del objeto en la retina más o menos estable, en individuos normales son capaces de seguir objetos que se mueven a velocidades angulares entre 5 y 30 $^\circ/s$. Los movimientos de persecución lenta no pueden ser inducidos voluntariamente, sin la presencia de un objetivo que se mueva lentamente para ser seguido [4].

En este movimiento los ojos tratan de moverse con la misma velocidad angular del objetivo, con la finalidad reducir el movimiento de este en la retina y mantenerlo en el área de la fóvea, cuando esto no sucede se realiza una nueva alineación de los ojos por medio de la ejecución de una sácada, que vuelve a traer la imagen del objetivo a la fóvea [5].

Movimientos de vergencia: Estos movimientos rotan los ojos hacia adentro y afuera, de forma tal que estos sean capaces de fijar de manera grosera el mismo punto en el espacio independientemente de la distancia, son movimientos lentos y no conjugados de unos 10 °/s, por ejemplo los movimientos de los ojos en direcciones opuestas uno del otro. Los ojos rotan uno hacia el otro para enfocar objetos cercanos y en la dirección opuesta (más paralelos) para objetos lejanos [4].

Nistagmo: Es un patrón de movimiento ocular coordinado, caracterizado por una oscilación rítmica o alternante de los ojos. Dos fases han sido descubiertas: una fase de ida (fase lenta) y otra de retorno (fase rápida). En la fase lenta del nistagmo los ojos se mueven para focalizar un objeto en la retina -el movimiento de esta fase es similar al observado en los movimientos de seguimiento o persecución lenta- mientras que la fase rápida se caracteriza por un movimiento de vuelta o retorno similar a un salto sacádico. El nistagmo fisiológico puede ocurrir en respuesta a movimientos de la cabeza (nistagmo vestibular) o debidos a movimientos de los objetos que se siguen (nistagmo optoquinético) [4].

Movimientos de torsión: Son rotaciones sobre el eje determinado por la dirección de la vista, y generalmente limitados a ángulos de menos de 10°, pueden estar estimulados por nistagmos optoquinéticos rotacionales o por respuestas vestibulares, compensando la rotación del campo visual [4].

Sácadas: Pueden realizarse a consecuencia de la aparición de un objeto en el campo visual, el cual provoca un cambio en la orientación de la línea de la mirada. Este movimiento es una rotación de los ojos extremadamente rápida. Al posicionar la imagen de un objeto en la zona de mayor percepción de la fóvea, la sácada permite un análisis más refinado del objeto en cuestión . También se ejecutan sácadas con el objetivo de explorar el entorno y cuando se lee, entre otras situaciones [6].

II.2.2 Los movimientos oculares sacádicos

En la vida cotidiana los seres humanos realizan cerca de tres movimientos oculares sacádicos por segundo, de los cuales raramente se es consciente, en el sentido de conciencia de otros movimientos que se realizan, como puede ser el de acercarse a mirar un objeto para comprenderlo. Subjetivamente parece que estas sácadas involucran muy

poco o ningún esfuerzo cognitivo para su realización [7].

Sin embargo, el sistema de movimientos oculares sacádicos provee a los investigadores de una herramienta poderosa para explorar el control cognitivo del comportamiento [7]. Este es un sistema del comportamiento cuya salida puede ser medida con precisión excepcional, y cuya entrada puede ser controlada o manipulada, de muchas maneras diferentes.

Se ha demostrado la influencia de un conjunto importante de procesos cognitivos, sobre todo aquellos en los que esta involucrada la memoria o la atención, sobre los parámetros del sistema sacádico. Los investigadores cuya área de conocimientos está en el campo de la relación entre las funciones cognitivas y los desórdenes psiquiátricos han hecho un uso intensivo de tareas en las que se realizan movimientos oculares sacádicos para establecer inferencias de cómo determinadas deficiencias cognitivas se asocian con psicopatologías específicas [7,8]. Las sácadas han sido identificadas entre los movimientos oculares de mayor utilidad en el estudio del sistema neurológico [9].

Estos movimientos rápidos y precisos utilizados en el posicionamiento de la fovea a una nueva ubicación en el ambiente visual, pueden alcanzar aceleraciones pico de hasta 40000 %/s^2 y velocidades pico de hasta $400\text{-}600 \text{ %/s}$, de acuerdo a la amplitud de la sácada [4].

Una vez que la sácada se activa, los movimientos de los ojos se aceleran rápidamente hasta alcanzar las velocidades máximas y luego disminuyen para llevar la fovea con precisión hacia el blanco, normalmente sin rebasar el objeto de interés (overshoot) ni presentar oscilaciones. Así, las sácadas no sólo son los movimientos más rápidos del organismo, sino también los más controlados [1].

La duración de la sácada depende de manera gruesa de la distancia angular de un objeto visual a otro, con una duración entre 30 y 120 ms para un rango de 1° a 40° de ángulo visual. Durante la sácada el observador está efectivamente ciego, por lo que a los propósitos prácticos y condiciones naturales de visualización, durante la misma no se obtiene información visual, a lo que se le llama supresión sacádica, toda la información es adquirida durante las fijaciones, normalmente existe una demora de entre 100 ms y 300 ms entre la aparición de un estímulo que pudiera atraer una sácada, como puede ser un

objeto que aparece en la periferia y el comienzo de la sácada, también existirá un período mínimo de unos 200 ms luego de concluida una sácada para que pueda comenzar otra [4].

Los movimientos sacádicos funcionalmente se dividen en cuatro tipos [1]:

a) Sacádicos automáticos: se presentan en las fases rápidas del nistagmo, se desencadenan por los estímulos vestibulares y optoquinéticos para recentrar la posición ocular excéntrica.

b) Sacádicos espontáneos: se producen de forma aleatoria cuando no hay ninguna tarea conductual específica.

c) Sacádicos reflejos: se desencadenan por estímulos visuales, auditivos o táctiles inesperados.

d) Sacádicos voluntarios: los que forman parte de una actividad conductual propositiva. Éstos, a su vez, se subdividen en:

- Sacádicos a la orden: Son movimientos que se realizan en respuesta a una orden.
- Sacádicos predictivos: Surgen para la búsqueda de un objeto que predictivamente aparecerá en una determinada localización.
- Sacádicos memorizados: Son los que surgen en dirección a un objeto que ya ha desaparecido.
- Antisacádicos: Son movimientos que se realizan en dirección opuesta a la del estímulo visual.

Las variables electrofisiológicas que permiten caracterizar al sistema de movimientos oculares sacádicos son [1]:

- a) Velocidad máxima sacádica: Expresa la velocidad máxima que se alcanza en el movimiento sacádico ante la aplicación de un estímulo visual. Una de las características más significativas de estos movimientos es la relación existente entre la amplitud del desplazamiento ocular y la velocidad: a mayor amplitud del desplazamiento o ángulo de estimulación, mayor velocidad.

Por ejemplo, un sacádico que abarque 30° de ángulo alcanzará hasta $450^\circ/\text{s}$, si el ángulo es de 60° puede llegar a $500^\circ/\text{s}$ y si el estímulo es de 80° , la velocidad puede incrementarse hasta $700^\circ/\text{s}$. Es de notar que la velocidad máxima se alcanza en la zona media de la sácada. La Figura 3 permite apreciar los perfiles de posición y velocidad de un movimiento ocular sacádico.

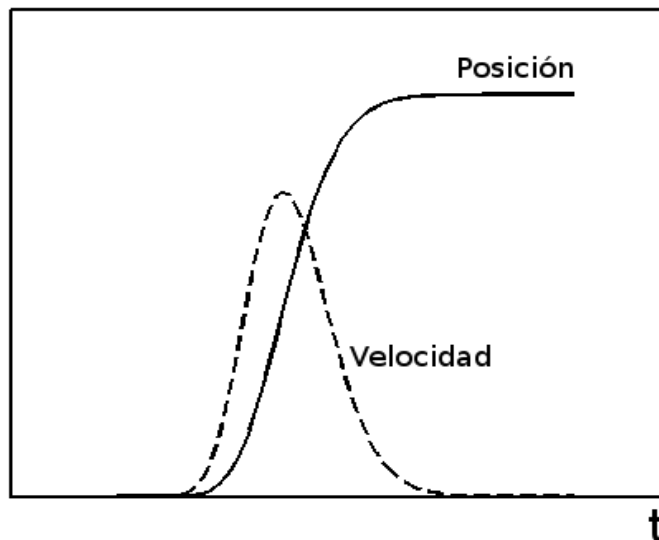


Figura 3: Gráfico de posición y velocidad de un movimiento ocular sacádico.

- b) Latencia sacádica: Se define como el tiempo que transcurre entre la aparición de un estímulo y el inicio del desplazamiento ocular hacia el mismo. Entre los sacádicos sucesivos existe un periodo refractario motor de unos 100 a 200 ms. Esta se incrementa con la amplitud del movimiento o ángulo de estimulación, es decir que a mayor ángulo, mayor latencia. Por ejemplo a 10° , la latencia en individuos sanos es de alrededor de 170 ms, a 30° alcanza 197 ms, mientras que a 60° supera los 200 ms.
- c) Desviación: Representa el desplazamiento del ojo hacia la derecha o a la izquierda ante la aplicación del estímulo visual y se expresa en porcentaje. Por tanto, brinda información del nivel de enfasamiento entre el movimiento ocular y el estímulo que se presenta en la pantalla del monitor.

Las lesiones en las estructuras que intervienen en los movimientos sacádicos producen sácadas anormales, tales como: hipométricas (amplitud menor que el desplazamiento del

estímulo) o hipermétricas (amplitud mayor que el desplazamiento del estímulo), lentas o rápidas, o retardo en el inicio de las mismas:

1. Sácadas inapropiadas o intrusiones sacádicas: Estas interfieren con la fijación macular de un objeto de interés, se presentan en múltiples enfermedades neurológicas.
2. Lesión en la iniciación de las sácadas con incremento anormal de las latencias: Se producen por lesiones en las vías que median la producción de las sácadas. En las lesiones del colículo superior o de la corteza frontal provocan un retardo de los movimientos sacádicos hacia el lado contralateral a la zona afectada, mientras que las del puente alteran las sácadas ipsilaterales. En todos estos casos las sácadas tienden a ser hipométricas.
3. Sácadas dismétricas: Estas se producen en el curso de lesiones a nivel del tronco cerebral y del cerebelo. Los pacientes con lesiones cerebelosas presentan sácadas con aumento de su amplitud (hipermetría). La hipermetría sacádica extrema, produce oscilaciones macrosacádicas (una serie de sácadas hipermétricas) sobre el objetivo.
4. Velocidad sacádica anormal: Se manifiesta como sácadas lentas, el rango del movimiento está limitado (sácadas hipométricas). Cuando el rango del movimiento es completado, las sácadas lentas generalmente resultan de un daño provocado por enfermedades como la enfermedad de Huntington, de Wilson, ataxias, etc.

Los músculos extraoculares y la rotación de los ojos

Las sácadas se realizan gracias a la acción coordinada de seis músculos conectados al globo ocular, conocidos como los músculos extraoculares, para distinguirlos de los ubicados en el interior del globo ocular, que se encargan de modificar entre otras características el diámetro de la pupila o la curvatura del cristalino. La Figura 4 muestra la ubicación de estos músculos extraoculares.

Dos pares de músculos están involucrados en la rotación horizontal de los ojos, es decir, la rotación alrededor del eje vertical del globo ocular: el recto lateral (RL) y el recto medio (RM). Orientar el ojo derecho hacia la derecha se logra por la contracción del RL y la

relajación del RM, mientras que en el ojo izquierdo esto ocurrirá de manera inversa, se contrae el RM y se relaja el LM.

El movimiento hacia la derecha de ambos ojos se corresponderá con una inversión en la acción de estos dos pares de músculos. Una representación esquemática del eje de accionamiento de este par de músculos se muestra en la Figura 5.

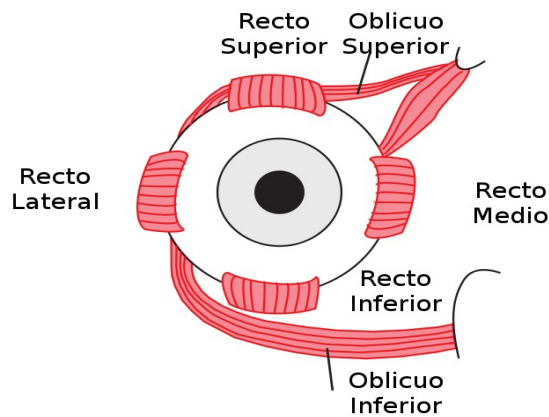


Figura 4: Músculos extraoculares conectados al globo ocular.

Por el contrario, el movimiento de rotación de los ojos hacia la izquierda implica relaciones de contracción y relajación en el par de músculos asociado a cada uno de los ojos. En la literatura médica al músculo que se contrae se le llama agonista, mientras que el que se relaja es conocido como antagonista.

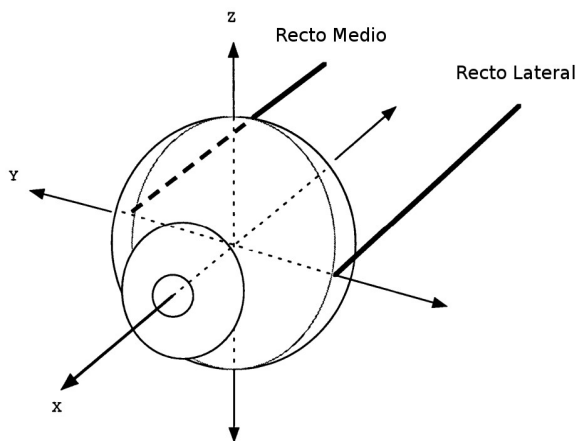


Figura 5: Pareja de músculos que actúan en la rotación horizontal de los ojos.

La contracción del músculo agonista genera un torque que es transmitido al globo ocular por medio del tendón que lo conecta a este. La forma de onda de la tensión muscular activa agonista, en presencia de un movimiento sacádico muestra primero una rápida

subida de la tensión, a la cual sigue una caída cuasi-exponencial, hasta que se arriba a una tensión de estado estable, que mantiene al ojo desviado en su órbita.

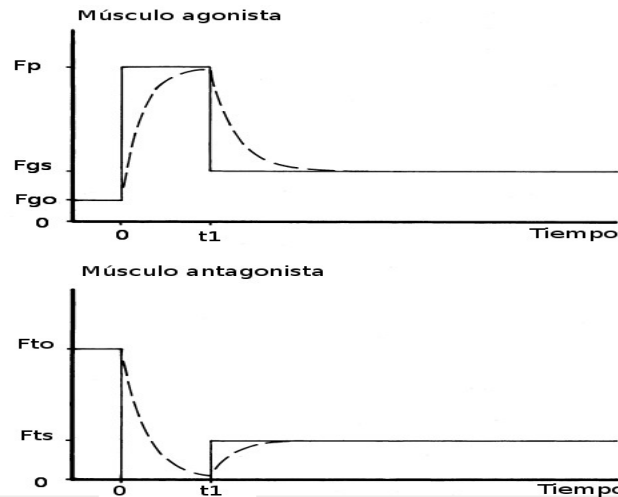


Figura 6: Fuerzas de tensión activa (línea de puntos) y señales de control neurológico (línea continua), en los músculos agonista y antagonista, en un movimiento ocular sacádico.

Para el caso del músculo antagonista, la forma de onda de tensión muscular muestra un patrón simétrico con la anterior, con una caída brusca seguida por un incremento exponencial, hasta que se alcanza el valor de tensión en estado estable [10], como puede observarse en la Figura 6, en la cual:

Fgo: Magnitud inicial de la tensión activa de estado del músculo agonista.

Fp: Magnitud del pulso del músculo agonista.

Fgs: Magnitud del escalón del músculo agonista.

Fto: Magnitud inicial de la tensión activa de estado del músculo antagonista.

Fts: Magnitud del escalón del músculo antagonista.

La componente tipo pulso rápidamente rota los ojos y los detiene abruptamente contra la viscosidad del músculo y los tejidos de la órbita, respectivamente. El escalón se encarga de generar la fuerza requerida para mantener los ojos desviados en la órbita, sobrepasando las fuerzas elásticas que tienden a arrastrar a los ojos hacia su posición de descanso.

Modelos de generación de sácadas

Una revisión exhaustiva de este aspecto [11], sirve de base al análisis de la evolución de los estudios en este campo. La programación de las sácadas consiste de una componente tipo pulso y otra de tipo escalón [12,13]. Para crear el cambio necesario en la actividad neural (determinado por el escalón), para la nueva posición del ojo, un comando de la velocidad y dimensión de la sácada (determinado por el pulso) es generado en la formación reticular [14–16].

La frecuencia y duración de la descarga neural (controlada por el pulso) determina la velocidad y duración de la sácada, y determina por tanto su amplitud. Por lo tanto el comando tipo pulso es utilizado para mover el ojo a su nueva posición, mientras que el comando tipo escalón es el responsable de mantener el ojo en la nueva posición.

El primer modelo cuantitativo del sistema sacádico fue publicado por Westheimer en el año 1954, se basaba en la inspección de una sácada de 20° grabada y la suposición de un controlador tipo escalón [17]. Este investigador concluyó que el sistema sacádico era balístico, al encontrar que este sistema solamente podía reaccionar a un estímulo a la vez, y que existía un período remanente en el cual una segunda sácada no podía iniciarse.

De acuerdo a los trabajos de Young y Stark en 1963 [18], el comportamiento observado en los experimentos realizados por Westheimer, puede considerarse como el de un sistema de muestreo de datos. El error de retina, que constituye la información visual, es muestreada, entonces la magnitud, dirección y duración de la sácada a realizar es calculada, y se toma la decisión de realizar la sácada. Un comando sacádico preprogramado es generado, basado en la información que se adquirió en el muestreo visual inicial. Un nuevo muestreo de la información visual es realizado al concluir la sácada, con el objetivo de determinar si se hace necesaria la ejecución de una sácada correctiva.

Estudios posteriores encontraron que la información visual puede ser constantemente adquirida y empleada para modificar la sácada inicial, hasta cerca de 70 ms antes del comienzo del movimiento [19,20], esto se ha demostrado en experimentos donde se utiliza un estímulo del tipo de doble escalón. Cuando se aplica este tipo de estímulo, sin

que transcurra ningún intervalo de tiempo entre ambos escalones, es posible la ocurrencia de dos sácadas sin que exista prácticamente ningún intervalo intersacádico. Igualmente se ha encontrado que la respuesta a un estímulo de doble escalón en dos dimensiones, puede ser una única sácada curva, lo cual indica que la trayectoria de la sácada fue modificada durante el tiempo de vuelo de la misma.

De acuerdo al conocimiento actual, los movimiento sacádicos no son de tipo balístico, existiendo un sistema de realimentación local. Un lazo de control de realimentación negativa determina la amplitud del pulso sacádico [21]. Esto ocurre por medio de la comparación continua entre la posición deseada del ojo y su posición real. Las neuronas del generador de pulso sacádico se mantienen excitadas hasta que el ojo alcanza el objetivo deseado. En este momento se detiene la descarga de las neuronas.

Conceptos adicionales fueron añadidos posteriormente a este modelo [22]. La entrada y la salida del integrador común final fueron sumadas para generar el pulso-escalón, y consecuentemente la actividad neuronal motora necesaria para producir una sácada.

La salida del integrador neural que constituye asimismo una representación interna de la posición del ojo en cada momento, es comparada con una señal que contiene la posición del objetivo, es decir, la posición deseada. Esta diferencia es la que constituye la señal de error motor. En las sácadas reales, sin embargo, el pulso sacádico es abruptamente conmutado, de modo que el modelo es conocido como modelo bang-bang de generación sacádica, al cual se le añadió posteriormente el concepto de que la señal de mando es sobre todo parecida al cambio deseado en la posición del ojo [22].

Parece ser que existen dos integradores separados, uno común a cualquier movimiento ocular, que se encarga de la conversión de la señal de velocidad ocular en comandos de posición ocular, y una red neural independiente para la integración de los comandos de velocidad sacádica utilizada en el lazo de realimentación que controla la duración del pulso sacádico de comando [22].

También parece ser que las sácadas son influenciadas además por procesos neurales cognitivos, que establecen modificaciones en su ejecución por mecanismos más complicados que aún no han sido suficientemente estudiados.

Relación entre parámetros sacádicos: la secuencia principal

En general se acepta que el sistema que responde a los desplazamientos de un objetivo visual es no lineal [23], esto se fundamenta entre otros en los estudios de Bahill y Baloh [24,25], que mostraron que en la medida que las sácadas se hacen mayores su duración se incrementa y la velocidad máxima sacádica muestra incrementos menores que lineales. Para sistemas lineales la duración debería ser constante para todas las amplitudes, y la velocidad máxima sacádica debería tener una relación lineal con la amplitud [23].

La duración de las sácadas es el tiempo transcurrido desde que la velocidad ocular excede cierto umbral hasta el momento en que retorna al mismo. La duración de las sácadas normalmente tiene una dependencia lineal con su amplitud, a una razón aproximada de 2 a 3 ms por grado de amplitud en sujetos sanos.

La relación entre la velocidad máxima sacádica y la amplitud de estas es lineal para sácadas de menor amplitud, a partir de un valor de amplitud aproximado de 20°, comienza a manifestarse una tendencia a la saturación en este parámetro, que se acercará asintóticamente a un valor límite que puede estar en individuos sanos sobre los 500 °/s [26]. La siguiente ecuación muestra una expresión que es comúnmente utilizada para describir este comportamiento [26].

$$V_{max} = V_{lim} * (1 - e^{-\frac{A}{C}})$$

Donde:

V_{max}: velocidad máxima de la sácada (°/s).

V_{lim}: velocidad máxima sacádica límite del sujeto (°/s).

A: amplitud de la sácada (°).

C: constante de proporcionalidad.

A estas relaciones entre la amplitud de las sácadas, su duración y valor de la velocidad máxima es a lo que se le conoce como la secuencia principal [6], un término tomado originalmente de la astronomía.

Los conceptos involucrados en esta secuencia principal constituyen potentes herramientas en el estudio de los movimientos oculares. Un trabajo pionero de este aspecto, que se ha convertido en una referencia común en los estudios realizados posteriormente, es el realizado por Bahill et al. [24], en el que se destaca la incidencia de las relaciones establecidas en la secuencia principal en la caracterización de los movimientos sacádicos.

Sin embargo, la secuencia principal no es suficiente en la descripción del comportamiento dinámico de las sácadas. Además de los tres parámetros involucrados en estas relaciones: duración, velocidad máxima y amplitud; es de gran significación la forma del perfil de velocidad durante la ejecución de la sácada.

Para sácadas de pequeña amplitud los perfiles de velocidad tienden a ser simétricos, comenzando por una fase de aceleración, hasta alcanzar su valor máximo, seguida de una fase de desaceleración. En el caso de sácadas de mayor amplitud se observa cómo el perfil se va haciendo más asimétrico, con una mayor duración en la fase de desaceleración.

Normalmente la duración de la fase inicial de la sácada, en la cual ocurre la aceleración hasta lograr la velocidad máxima sacádica, tiene una duración que no depende fuertemente de la amplitud de la sácada. Sin embargo, el segmento correspondiente a la desaceleración, sí está fuertemente condicionado por la amplitud. Esto hace que en las sácadas de mayor amplitud la fase de desaceleración dure más, y por lo tanto sean más asimétricas, que aquellas de menor amplitud [25].

Aunque la asimetría manifiesta una dependencia directa con respecto a la amplitud de la sácada, una mejor correlación se obtiene entre asimetría y duración de la sácada [27].

II.3 Movimientos oculares sacádicos y la ataxia

II.3.1 Movimientos oculares sacádicos en sujetos normales

En condiciones fisiológicas la velocidad y latencia sacádica son muy estables, independientemente de que se modifican por la edad, el grado de desplazamiento de los objetos en el medio, la atención visual y el estado de conciencia, entre otros.

Los estudios realizados han permitido establecer los rangos de normalidad para estas variables, lo cual puede observarse en la Tabla 1 [1]. En los sujetos normales, la latencia aumenta con el incremento de la edad y la velocidad sacádica disminuye, como se muestra en la Figura 7.

Variables	N	Valor Medio	Min	Max	Std.Dv.
Edad	107	37.97	22	69	35.22
Latencia 10°	107	179.23	100.00	176.00	158.23
Velocidad 10°	107	262.49	164.00	413.00	45.71
Latencia 20°	107	178.43	120.00	374.00	37.13
Velocidad 20°	107	393.58	272.00	615.00	64.03
Latencia 30°	107	188.02	122.00	413.00	47.47
Velocidad 30°	107	455.14	281.00	720.00	78.10
Latencia 60°	107	200.07	132.00	357.00	39.91
Velocidad 60°	107	526.97	294.00	776.00	99.73
Lat. aleatoria	107	208.49	110.00	420.00	48.85
Veloc. aleatoria	107	498.16	292.00	757.00	98.97

Tabla 1: Valores de la latencia y velocidad sacádicas en sujetos normales.

Estos cambios son fisiológicos y se relacionan con los procesos normales del individuo [1].

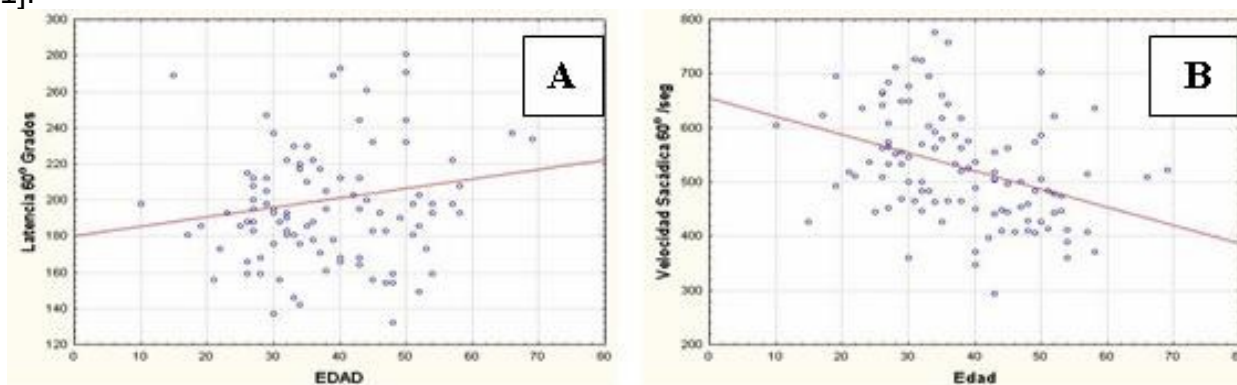


Figura 7: Relación de la latencia (A) y la velocidad sacádica (B) con la edad.

II.3.2 Movimientos oculares sacádicos en portadores de la mutación SCA2

La presencia de sácadas lentas se ha reportado como un importante elemento de criterio en el diagnóstico de las ataxias tipo 2, lo cual ha permitido incluso la confirmación

retrospectiva de este tipo de ataxia, a partir de los avances actuales en la genética, en familias portadoras de esta mutación [4].

La disminución de la velocidad sacádica máxima es un signo clínico frecuente en los pacientes con SCA2. Este se encuentra en el 98% de los enfermos, con intensidad ligera en el 32.12%, moderada en el 13.19 % y severa en el 14% [1].

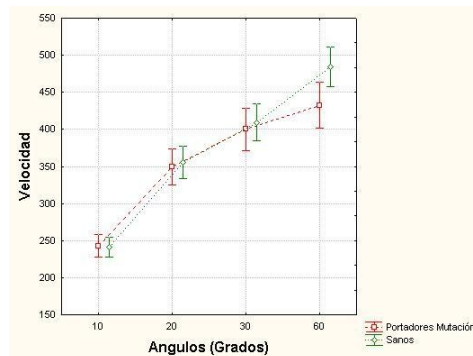


Figura 8: Velocidad sacádica observada en los portadores y no portadores de la mutación SCA2.

En los sujetos portadores de la mutación SCA2 los movimientos oculares son normales al examen clínico; sin embargo, los estudios electrofisiológicos oculares que se realizan con determinados estímulos, conocidos en la práctica clínica como electronistagmografía evidencian como alteración preclínica básica la disminución de la velocidad a 60° (Figura 8). La velocidad sacádica de los portadores se superpone a 10, 20 y 30° con la de los no portadores. Por tanto, las alteraciones preclínicas precoces se inician por disminución de la velocidad sacádica a amplitudes extremas de estimulación [1].

La velocidad sacádica puede constituir una útil herramienta clínica en la evaluación de patologías neurológicas como la distrofia miotónica y las degeneraciones olivopontocerebelares . La lesión de las redes neurales del tallo cerebral, que generan el pulso sacádico, es una de las causas de disminución de la velocidad sacádica [1].

A pesar de que los movimientos oculares se modifican por factores fisiológicos y patológicos, los fenómenos compresivos o traumáticos no suelen afectarlos como ocurre con las estructuras nerviosas periféricas. Por otra parte, las estructuras neurales que generan estos movimientos son blancos importantes de la ataxia tipo 2. Estas consideraciones, convierten a la velocidad sacádica en un parámetro muy sensible y de alto valor diagnóstico endofenotípico de la SCA2 desde la etapa presintomática [1].

II.3.3 Movimientos oculares sacádicos en enfermos de SCA2

En 1997 Veguería estudió 30 pacientes con ataxia autosómica dominante, pertenecientes a 19 familias de la región del norte de Oriente, donde encontró alteraciones oculomotoras en todos los enfermos.

El enlentecimiento de los movimientos oculares y la disminución de la amplitud de los mismos, fueron las más frecuentes. Sin embargo, este estudio se realizó en una pequeña muestra, no se tuvo en cuenta el tipo molecular de ataxia, ni tampoco el tiempo de evolución. Además de este estudio, Orozco et al. reportaron la presencia de alteraciones clínicas de estos movimientos en sujetos enfermos [28].

Las principales anormalidades de la velocidad sacádica en los enfermos con SCA2 evidencian alteraciones cualitativas relacionadas con la morfología del potencial y también de la amplitud.

Desde el punto de vista cuantitativo se caracterizan por [1,29]:

1. Disminución de la velocidad sacádica.
2. Lesión en la iniciación de las sácadas con incremento anormal de las latencias.
3. Dismetría sacádica. Desviación hipermétrica del movimiento sacádico para ángulos de estimulación de 10°, 20° y 30° y desviación hipométrica para 60°.

Disminución de la velocidad sacádica: Las sácadas se definen como lentas o rápidas cuando su velocidad máxima está fuera del rango normal de la relación velocidad–amplitud. Las sácadas de amplitud pequeña son generalmente rápidas y ocurren cuando una sácada se interrumpe en medio del movimiento, es decir cuando no alcanzan su posición final. Las anormalidades en la órbita que se relacionan con el movimiento del globo ocular, tales como los tumores pueden producir sácadas aparentemente rápidas. Las sácadas que muestran velocidades más rápidas que las normales también se observan en pacientes con oscilaciones sacádicas, tales como el flutter y el opsoclonus.

El 98 % de los enfermos con SCA2 presenta una disminución de la velocidad sacádica, por lo que esta variable se convierte en un marcador endofenotípico para los enfermos y portadores de la mutación en la ataxia tipo SCA2 [1].

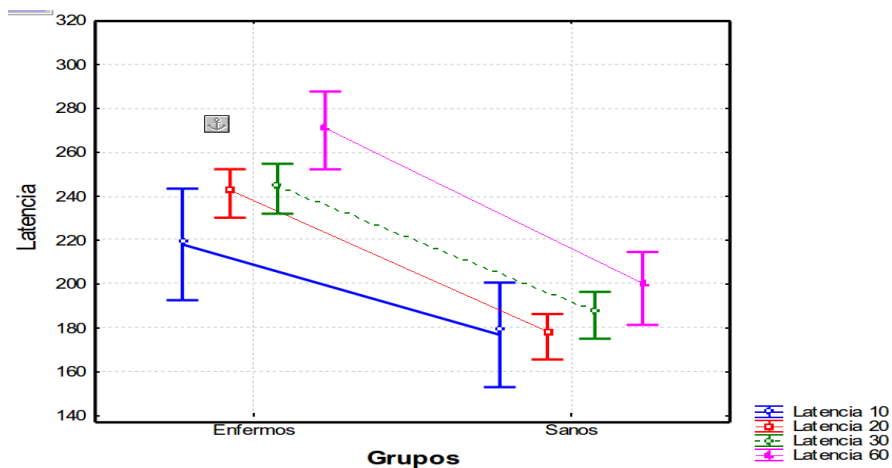


Figura 9: Latencias en enfermos y sanos para diferentes ángulos de estimulación.

Lesión en la iniciación de las sácadas con incremento anormal de las latencias: En el 80% de los enfermos con SCA2 existe prolongación de la latencia sacádica, la Figura 9 ilustra este fenómeno para 4 amplitudes sacádicas diferentes. Esta expresa fisiológicamente un retardo en la iniciación de las sácadas. También se pueden apreciar en afecciones metabólicas y neurodegenerativas [1].

Disimetría sacádica: La disimetría sacádica, especialmente la hipermetría, constituye el signo electrofisiológico clásico de las afecciones cerebelosas, aunque puede encontrarse en las lesiones del tallo cerebral. La hipometría sacádica también se observa en patologías que afectan al cerebelo y al tallo cerebral.

Por estas razones, puede afirmarse que igualmente en el caso de los pacientes de ataxia, que ya han desarrollado la enfermedad, las modificaciones en los parámetros fundamentales que definen el comportamiento del sistema sacádico, constituyen marcadores importantes para el diagnóstico y evolución clínica de este padecimiento.

III Adquisición y procesamiento digital de registros oculares.

Las señales biomédicas contienen información importante para comprender los mecanismos que subyacen en el funcionamiento de los seres humanos. Como regla estas señales están enmascaradas por otras señales biológicas que se están generando concurrentemente y por la presencia de ruidos que se suman a la señal de interés.

Esto hace necesaria la utilización de un procesamiento adicional, que permita extraer la información relevante, y obtener los parámetros que caracterizan el funcionamiento del sistema a estudiar.

Las señales biológicas eléctricas son captadas directamente por sensores, usualmente electrodos, mientras que otras magnitudes, como la presión, temperatura y movimientos, entre otros; necesitan de la utilización de transductores que las conviertan en magnitudes eléctricas, que son de fácil captación, transmisión y procesamiento.

III.1 Métodos para la medición de los movimientos oculares.

Para la captación de los movimientos oculares se han desarrollado un conjunto de métodos que permiten su registro digital. Cada uno de estos métodos presenta ventajas e inconvenientes, en dependencia del objetivo de las mediciones a realizar. Algunos pueden ser más exactos, pero a costa de utilizar técnicas más invasivas y molestas para el paciente, en otros, la simplicidad y comodidad, pueden ir acompañadas de menor exactitud o de respuestas espectrales inferiores.

III.1.1 Oculografía infrarroja.

Se basa en la reflexión difusa de la luz infrarroja por la superficie frontal del globo ocular. Un número de fuentes de luz infrarroja es utilizado para la iluminación, y se colocan fotorreceptores que captan la luz reflejada. El sistema sigue al limbo (la frontera entre la esclerótica y el iris) para medir la rotación relativa de los ojos. De acuerdo al sistema empleado puede utilizarse iluminación focal o difusa y una cantidad diferente de detectores. Pueden lograrse altas resoluciones y tasas de muestreo, pero es difícil efectuar la calibración, la cual depende mucho de la estabilidad de las fuentes de luz y los

fotodetectores durante la realización de los exámenes, por lo que incluso desplazamientos muy pequeños de estos con respecto a los ojos pueden corromper la calibración, la deriva y la exactitud son también problemáticas cuando se realizan mediciones durante períodos largos de tiempo.

Este método trabaja bien para movimientos horizontales entre $\pm 15^\circ$ y $\pm 40^\circ$, de acuerdo al diseño, para movimientos verticales prácticamente no funciona, ya que los párpados cubren la frontera entre el iris y la esclerótica [4].

III.1.2 Seguimiento de imágenes de Purkinje

Las caras delanteras y traseras de la córnea y el cristalino constituyen cuatro superficies con reflexión especular, debido a las diferencias en los índices de refracción entre estas capas. Estas superficies forman cuatro imágenes "Purkinje" de una fuente de luz externa, la primera de ellas es llamada reflexión corneal. Estas reflexiones se mueven de manera diferente en relación con el ojo, dado que el radio de curvatura de la córnea es más pequeño que la distancia de la superficie de la córnea al centro ocular de rotación.

La relación entre el eje de rotación y el desplazamiento de la primera imagen de Purkinje, dada por la reflexión corneal es razonablemente lineal y puede ser calibrada en la dirección de la vista. Otros sistemas aprovechan el hecho de que la primera y cuarta imágenes de Purkinje se mueven de manera similar durante las traslaciones del ojo, sin embargo su separación relativa cambia proporcionalmente durante las rotaciones del ojo, un inconveniente de este método es la dificultad en adquirir la cuarta reflexión, por tener esta niveles muy bajos, y que para ángulos de rotación grandes el iris obstruye la cuarta reflexión. Como ventajas de estos métodos están su amplio ancho de banda y alta resolución, como desventaja adicional está su sensibilidad a los desplazamientos relativos entre el ojo, el detector y la fuente de luz, por lo que requiere de una rigurosa estabilización de la cabeza del sujeto [4].

III.1.3 Método de la bobina en la esclerótica.

Este método fue publicado por Robinson en 1963 y modificado luego por Collewijn, quien lo describe de la siguiente manera. Un campo magnético de corriente alterna (AC) es

creado por medio de bobinas, cuando una bobina sensor es situada dentro de este campo, una señal de voltaje AC es inducida en la misma, esta señal tiene la misma frecuencia de la señal inductora y una magnitud proporcional al seno del ángulo rotacional entre las líneas de fuerza y la bobina, y al número de vueltas de la bobina sensor. De acuerdo a la ley de Faraday la magnitud de la señal es también proporcional a la frecuencia del campo, porque la inducción depende de la velocidad de cambio del flujo magnético. Una bobina embebida en un lente de succión o en un anillo de silicona es puesta sobre la córnea del globo ocular, y la señal inducida en la bobina es medida con la ayuda de un amplificador. Si se crean dos campos magnéticos con diferente fase o frecuencia y se ubican ortogonalmente en el espacio, este método puede ser usado para medir la orientación horizontal y vertical de la bobina, la adición de otra bobina puede permitir la medición de movimientos de torsión, creando un sistema con la capacidad de realizar mediciones en tres dimensiones. Este método está considerado entre los mejores en la medición de movimientos oculares, las señales en las bobinas son una representación directa de su orientación, la técnica permite determinar la posición en tres dimensiones de ambos ojos simultáneamente en tiempo real, con niveles muy buenos de exactitud, precisión, rango, ancho de banda y linealidad. Sin embargo es un método muy invasivo, por la necesidad del contacto con los ojos de los lentes y los cables que salen de estos, lo cual limita mucho su uso [4].

III.1.4 Video-oculografía.

La video-oculografía (VOG) comprende varios métodos que descansan en el seguimiento de características visibles del ojo, o reflexiones en su superficie. Las características primarias que se siguen son la posición y forma aparente de la pupila, la reflexión corneal (imagen de Purkinje) y, para algunos sistemas que sensan también el movimiento torsional, el iris. Estos métodos utilizan típicamente luz infrarroja para la iluminación del ojo, pudiendo dividirse en dos grandes grupos, los sistemas fijados a la mesa y los montados directamente en la cabeza.

La VOG puede implementarse a través del seguimiento del centro de la pupila, o simultáneamente a la pupila y la reflexión corneal, la córnea tiene una curvatura y un centro de curvatura diferentes a las del globo ocular. La pupila se mueve con respecto al

centro de rotación del ojo, mientras que la reflexión corneal lo hace con relación al centro de curvatura de la córnea. Esta diferencia puede usarse para distinguir entre rotaciones del ojo en su cavidad y traslaciones del ojo con respecto a la cámara. Por lo general este método permite frecuencias de muestreo de alrededor de 60 Hz, aunque existen sistemas de hasta 400 Hz, logrando una exactitud de 0.5° a 1° de ángulo visual con buena resolución.

Las mejoras tecnológicas logradas en las cámaras, conjuntamente con los avances en las computadoras han permitido el rápido incremento de la velocidad y exactitud de estos métodos, obteniéndose resultados similares a los logrados con el empleo del método de la bobina en la esclerótica.

En los sistemas fijados a la mesa la cámara y la fuente de luz están situados sobre una mesa o un monitor colocado frente al sujeto, el cual tiene que permanecer relativamente quieto, pues el sistema permite solamente una determinada cantidad de movimiento de la cabeza. El sistema adquiere la imagen por medio de la cámara equipada con un teleobjetivo y un espejo servo-controlado, el sistema sigue tanto a la pupila como a la reflexión corneal.

La otra variante es fijar la cámara y la fuente de luz infrarroja a la cabeza del sujeto por medio de los accesorios apropiados, aunque es un poco más molesto para el sujeto. Este sistema mide el movimiento de los ojos con respecto a la cabeza, sin tener en cuenta los movimientos de esta [4].

III.1.5 Electro-oculografía.

El ojo tiene una diferencia de potencial entre su parte delantera y trasera, comúnmente llamada potencial córneo-funda, el cual se deriva del epitelio pigmentado de la retina (RPE), este cambia en respuesta a la iluminación que llega a la retina . Esto fue aprovechado por Fenn y Hursh en 1934 para introducir la electro-oculografía (EOG), midiendo este potencial por medio de electrodos ubicados en la piel alrededor del ojo, convertido en una señal que mide el ángulo de rotación de los ojos [4].

Este potencial, que depende directamente de la iluminación que llega a la retina, se utiliza frecuentemente en la electro-oculografía clínica para la medición de la respuesta del ojo a

la luz [30], por lo que es muy importante mantener condiciones de iluminación constantes cuando se emplea este método para la medición de los movimientos oculares, sin embargo, cuando se utiliza en un ambiente controlado la EOG ofrece altas tasas de muestreo con resoluciones inferiores a 1°, funcionando muy bien para movimientos horizontales, sobre todo cuando se desean mediciones relativas del movimiento de los ojos, más que la posición absoluta de estos.

Esta técnica tiene la ventaja de no ser especialmente molesta para el paciente, requiriendo solamente de la conexión superficial de los electrodos a la piel del paciente, pudiendo registrar ángulos de hasta 70°.

III.2 Procesamiento analógico de la señal.

El estado actual de la tecnología digital hace que esta sea más eficiente y flexible que el procesamiento analógico. Las técnicas digitales tienen ventajas tales como el potente rendimiento que tienen, permitiendo la implementación de complejos algoritmos, donde la exactitud depende mayormente de los errores de redondeo y truncado, independientes de factores imprevisibles, como el envejecimiento de los componentes o la temperatura, que afectan el funcionamiento de los dispositivos electrónicos [17].

Incluso los parámetros de diseño pueden ser fácilmente cambiados, ya que involucran solamente cambios en el software y no en la circuitería. Normalmente es necesario incluir un bloque analógico de preprocesamiento, encargado de amplificar y filtrar la señal, de forma tal que cumpla con los requerimientos del elemento que realiza la conversión analógica-digital, compensar características no deseadas del transductor o reducir los niveles de ruido.

Por lo tanto es de singular importancia toda la etapa de procesamiento analógico de la señal, desde el transductor o sensor, hasta que es convertida en un valor digital. Entre los factores más importantes se encuentran el filtrado, la frecuencia de muestreo y la resolución o longitud de palabra del transductor [31].

Es importante tener en cuenta que todo el procedimiento de adquisición de la señal debe preservar la información relevante contenida en esta, lo cual puede ser crucial en el diagnóstico de determinadas enfermedades, o en la evaluación del estado del paciente.

Por esta razón el bloque analógico de preprocesamiento es cuidadosamente diseñado. Siendo lo más frecuente que se empleen con este fin equipos médicos comerciales, que son el resultado de estudios y tecnologías ya probadas. Estos equipos deben cumplir además con los estándares establecidos en cuanto a protección del paciente y del personal que lo opera. La Figura 10 muestra el esquema en bloques de un sistema de adquisición de una señal biomédica.



Figura 10: Diagrama de bloques de un sistema de adquisición de señales

El filtrado analógico previo a la conversión analógica-digital es de gran utilidad, no solamente en la reducción de ruidos e interferencias, sino también para establecer una limitación en el ancho de banda que impida el fenómeno de aliasing en dicha conversión. El aliasing consiste en la aparición de componentes espurias de baja frecuencia, que modifican la forma de la señal muestreada, impidiendo su reconstrucción.

Al asegurar que el ancho de banda de la señal que se va a muestrear esté limitado al rango de frecuencias deseado, o sea, por debajo de la mitad de la frecuencia de muestreo, el pre-filtrado también limita el espectro aditivo y otras interferencias que a menudo alteran la señal deseada. Normalmente el ruido aditivo es de banda ancha y excede el ancho de banda de la señal deseada. Mediante el pre-filtrado se reduce la potencia de este ruido a aquella que cae dentro del ancho de banda de la señal deseada y se rechaza el que cae fuera de este rango [32].

La conversión analógica-digital puede separarse en dos procesos consecutivos, el primero de ellos se conoce como “muestreo y mantenimiento”, y consiste en tomar una muestra de la señal, normalmente a intervalos de tiempo constantes, y mantenerla constante durante el tiempo necesario para realizar la segunda fase, conocida como cuantificación, en la cual se convierte la magnitud analógica en un valor digital discreto.

Para lograr que la señal original pueda ser reconstruida a partir de la secuencia de valores muestreados es necesario que la frecuencia de muestreo sea al menos el doble

del ancho de banda de la señal, según la tasa de muestreo de Nyquist.

A partir de las máximas componentes espectrales de la información útil contenida en la señal, se seleccionan la frecuencia de muestreo adecuada y el filtrado analógico previo al convertidor analógico- digital, que realice la limitación de ancho de banda adecuada. Por lo tanto un parámetro de singular importancia en la selección del convertidor analógico- digital lo constituye la frecuencia de muestreo a la que este puede operar.

También es muy significativa la resolución del convertidor analógico-digital, que determina el denominado ruido de cuantificación. Este ruido es debido a que el valor de la señal analógica a convertir, estará entre dos posibles valores consecutivos del valor digital, por lo que ocurrirán fenómenos de truncamiento y redondeo. Este ruido es considerado como un ruido blanco, con una distribución uniforme, de valor medio igual a cero y sin correlación con la señal que original [17,32].

A partir de la etapa en que se realiza la conversión analógica-digital, todo el resto del procesamiento se realiza digitalmente, empleando filtros y algoritmos especialmente diseñados con este fin.

III.3 Pre-procesamiento digital de registros oculares sacádicos.

Es de gran importancia para la obtención de resultados fiables el procesamiento de la señal obtenida en los registros electro-oculográficos, para su posterior análisis.

En este sentido se han realizado trabajos que analizan tanto los aspectos teóricos relacionados con las señales de movimientos oculares, como la realización de experimentos prácticos orientados a la confirmación de los presupuestos teóricos, la elección de filtros digitales y algoritmos de procesamiento y la determinación de los parámetros más adecuados a emplear.

Usualmente se tienen en cuenta las características de las señales sacádicas en el dominio del tiempo y de la frecuencia, la influencia del ruido biológico, las interferencias asociadas al suministro eléctrico, los efectos causados por la digitalización, entre otros aspectos.

A partir de la señal que se obtiene, de acuerdo con los factores anteriormente citados, y

de los resultados que se desea cuantificar, se establecen los criterios que determinan la elección del pre-procesamiento más adecuado.

Estos aspectos tienen consecuencias directas en la exactitud de los parámetros que se obtienen y la necesidad de establecer comparaciones entre los resultados que muestran diferentes investigadores.

Se han realizado diversos intentos de establecer criterios unificados para el establecimiento de bases de datos de sácadas normativas para la comparación de resultados.

Un trabajo que ha servido de base para posteriores contribuciones en este aspecto es el realizado por Bahill y otros [33], que constituye un intento temprano de normalización en la recolección de datos, el procesamiento y cálculo de parámetros de movimientos oculares sacádicos.

Entre los aspectos principales a considerar estos autores sugieren:

1. Utilizar sujetos normales que conformen un grupo etario homogéneo.
2. Deben rechazarse los registros de movimientos oculares de sujetos fatigados.
3. La velocidad máxima y la duración deben ser mostradas como función de magnitudes sacádicas, no de desplazamiento del estímulo.
4. Debe emplearse la forma de onda de velocidad y no la de posición para determinar el comienzo y fin de las sácadas.
5. Deben utilizarse filtros digitales y algoritmos que no introduzcan modificaciones en la fase para el cálculo de la velocidad.
6. El sistema de registro debe ser lineal en todo el rango de medición.

Por su parte, Inchingolo y Spanio [34] realizan un estudio en el que analizan las bases teóricas en lo concerniente a aspectos claves como el filtrado analógico aplicado a la señal, el muestreo y digitalización, los algoritmos adecuados en el cálculo de la velocidad de los movimientos oculares, así como los criterios en la determinación de los puntos de comienzo y fin de sácada.

III.4 Filtrado digital de la señal.

Resulta bien conocido que las señales obtenidas de los movimientos oculares son muy sensibles al filtrado que se emplee al realizar su procesamiento, por esta razón resulta de gran importancia la elección del tipo de filtro y sus parámetros con el objetivo de evitar aberraciones en los resultados que se obtengan de estas señales [35–37].

El empleo de filtros digitales es indispensable, toda vez que las señales electro-oculográficas están fuertemente contaminadas por diversos ruidos fisiológicos, ruido electromiográfico a causa de movimientos faciales y de otros músculos, temblores y el ruido generado por el equipamiento eléctrico presente [35].

Este aspecto ha sido ampliamente estudiado, existen trabajos que establecen las características de algunos de los filtros digitales más empleados y su efecto sobre los parámetros calculados en diferentes tipos de movimientos oculares. Tanto para movimientos oculares de tipo impulsivo, persecución suave, nistagmo y sácadas, entre otros [35–42].

Para el caso específico de los movimientos oculares sacádicos, se han probado diferentes familias de filtros, con vistas a caracterizar su influencia en algunos de los parámetros que son de mayor interés en las investigaciones realizadas de este tipo de movimientos.

Existe coincidencia en que el filtrado a utilizar debe ser capaz de preservar los bordes abruptos al tiempo que suaviza o elimina los picos de ruido impulsivo, el parámetro más afectado por el filtrado digital paso bajo es la velocidad máxima sacádica, igualmente es conveniente que no introduzca cambios de fase que pueden alterar el valor de la latencia sacádica [41,43,44].

En general los filtros lineales no cumplen con estas condiciones, la revisión realizada permite conocer que el filtro digital empleado corrientemente con este fin es alguna implementación del filtro de mediana, elección esta fundamentada en el análisis teórico y los experimentos realizados con registros reales de movimientos oculares sacádicos [41,43–45].

III.5 Filtro de mediana.

Es una técnica de filtrado no lineal que se utiliza con mucha frecuencia en la eliminación de ruido. Se implementa moviendo una ventana sobre una señal y reemplazando el valor del punto central de la ventana por la mediana de los valores originales dentro de la ventana, como se muestra en la expresión 1.

$$y_i = \text{mediana} \{ x_j \mid j = i - k, \dots, i + k \} \quad (1)$$

Dos ventajas muy importantes de este filtro son su capacidad de preservar bordes abruptos de la señal, a diferencia de los filtros lineales que tienden a suavizarlos, y su eficiencia en el suavizado de ruido impulsivo [43,46,47].

El filtro de medianas está entre los más empleados en el procesamiento de registros de movimientos oculares sacádicos. Un estudio muy exhaustivo de las características de este tipo de filtro y su idoneidad para este tipo de señales fue realizado por Juhola [44], en el cual se establece que este filtro es apropiado para las señales sacádicas. En este trabajo se caracteriza el resultado de aplicar diferentes filtros digitales paso-bajo a señales sacádicas de sujetos sanos para diferentes frecuencias de corte del filtro.

Ya que el filtro de mediana preserva la forma de la señal y no causa desplazamientos de fase, la amplitud, latencia y duración de las sácadas no son afectadas de manera significativa por el este filtrado. Sin embargo la máxima velocidad de la sácada es más sensible al ruido, ya que es necesario realizar el cálculo de la primera derivada de la señal de posición. Este parámetro está considerado entre los más significativos, toda vez que se conoce la existencia de diferentes trastornos neurológicos que afectan en mayor medida precisamente a este parámetro, entre ellos la ataxia SCA2 [48–51].

Por esta razón en el trabajo citado [44], se hace un estudio más detallado de las modificaciones que introducen los filtros analizados en los valores obtenidos de velocidad máxima sacádica. Se prueban dos filtros de Butterworth de cuatro y seis polos, y el filtro de mediana; para frecuencias de corte de 30, 50, 70 y 100 Hz; encontrando que para los primeros se manifiestan disminuciones sustanciales de la velocidad máxima sacádica en la medida que se utiliza una frecuencia de corte menor, algo que no ocurrió con el filtro de mediana; tanto para los experimentos realizados con sácadas simuladas como en

aquellos en los que se emplearon datos reales. Los autores concluyen que el filtro de mediana es el de mejor desempeño para el procesamiento de registros de movimientos oculares sacádicos.

La revisión realizada encontró que el filtro de mediana es el empleado con mayor frecuencia en los estudios de movimientos oculares sacádicos [52].

III.5.1 Cálculo de la velocidad.

La determinación de la velocidad a partir del registro de posición en función del tiempo es uno de los aspectos de especial incidencia en el procesamiento de las mediciones de movimientos oculares.

La velocidad es la primera derivada de la posición con respecto al tiempo, la definición clásica de la primera derivada plantea que:

$$f'(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{f(t + \Delta t) - f(t)}{\Delta t} \quad (2)$$

Nótese que en la medida que se toma un intervalo de tiempo menor, las dos cantidades que se restan en el numerador deberán tener valores más parecidos, y el denominador tiene un valor más cercano a cero, esto hace que el resultado tenga una mayor sensibilidad al ruido y a las imprecisiones en la medición de la señal.

En este sentido, incluso el ruido de cuantificación asociado al proceso de conversión analógica digital (A/D) es un factor importante a tener en cuenta la realizar el cálculo de la primera derivada de la señal, siendo de mayor importancia en la medida de que se trabaje con convertidores A/D de una menor resolución.

Se puede asumir que existe una función continua entre puntos de muestreo que pasa por estos, lo cual implica la utilización de la interpolación en la construcción de una aproximación. Un enfoque más realista, al menos en el caso de las señales biomédicas tiene en cuenta la presencia de ruido, la data discreta solamente da una idea de la forma de la función continua, siendo aconsejable emplear el ajuste de curvas.

Comúnmente se realiza la aproximación a polinomios sobre un subconjunto de muestras de la señal a diferenciar, el empleo de más puntos para la interpolación implica el uso de

polinomios de más alto orden, lo cual puede conducir a oscilaciones severas en la zona cercana a la terminación de la señal, o cerca de discontinuidades o de ruido en la señal; en el caso de que se utilice el ajuste de curvas puede ser difícil decidir la función a la cual se realizará el ajuste, de modo que no se pierda información de la señal.

Una solución utilizada frecuentemente es considerar solamente un pequeño número de muestras alrededor del punto al que se le realiza el cálculo, esto se conoce como aproximación por tramos (piecewise).

Una comparación entre algunos de los métodos más conocidos de cálculo de la primera derivada en señales biomédicas ha sido realizada por Marble y otros [53], en este trabajo se analizan tres algoritmos que emplean la interpolación y dos en los cuales se realiza el ajuste a polinomios:

Interpolación lineal.

$$f'(t^*) = \frac{f(t_{i+1}) - f(t_i)}{h} \quad (3)$$

Donde:

$$t^* = \frac{t_i + t_{i+1}}{2}$$

$f(t_i)$: un valor discreto de muestreo de una función continua $f(t)$

h : intervalo o período de muestreo.

Aproximación de Lagrange de 3 puntos.

$$f'(t_i) = \frac{f(t_{i+1}) - f(t_{i-1})}{2h} \quad (4)$$

Aproximación de Lagrange de 5 puntos.

$$f'(t_i) = \frac{f(t_{i-2}) - 8f(t_{i-1}) + 8f(t_{i+1}) - f(t_{i+2})}{12h} \quad (5)$$

Ajuste a polinomio de orden 2 sobre 5 puntos.

$$f'(t_i) = \frac{2f(t_{i-2}) - f(t_{i-1}) + f(t_{i+1}) + 2f(t_{i+2})}{10h} \quad (6)$$

Ajuste a polinomio de orden 2 sobre 7 puntos.

$$f'(t_i) = \frac{-3f(t_{i-3}) - 2f(t_{i-2}) - f(t_{i-1}) + f(t_{i+1}) + 2f(t_{i+2}) + 3f(t_{i+3})}{28h} \quad (7)$$

Los autores evalúan los cinco métodos para ruidos de cuantificación diferentes en dependencia de la longitud de palabra del convertidor analógico-digital, encontrando que para palabras de 12 bits el mejor método es la aproximación de Lagrange de tres puntos, que puede considerarse como una implementación del método de diferencia central de dos puntos.

Derivación utilizando filtro digital paso-bajo.

Por su parte, Usui y Amidror realizan una evaluación de la derivación por filtros digitales paso-bajo de señales biológicas [54]. Se basan en las características de las señales biológicas, que usualmente contienen componentes de baja frecuencia, contaminadas por el ruido biológico intrínseco más el ruido de banda ancha asociado a los equipos de medición. A esto se adiciona el ruido de cuantificación ocasionado por el proceso de conversión análogo-digital.

Estos ruidos son amplificados por la operación de diferenciación, especialmente en las altas frecuencias. Estas consideraciones justifican el empleo de algoritmos de diferenciación paso-bajo, en lugar de utilizar la diferenciación sobre todo el ancho de banda. En general consideran adecuados algoritmos de orden bajo a partir del hecho de

que la frecuencia de muestreo de las señales biológicas es comúnmente baja, siendo el número de puntos de muestreo para cada cálculo a realizar relativamente bajo. Esto dificulta el uso de algoritmos de más alto orden, que necesitan una mayor cantidad de muestras para realizar la diferenciación sobre cada punto.

A diferencia de otros enfoques, donde la diferenciación y el filtrado paso-bajo se realizan en etapas independientes, colocadas en cascada, en este caso se realiza el suavizado y diferenciación en una única operación, empleándose filtro simétrico de respuesta finita al impulso, para asegurar que no existan distorsiones de fase ni demoras de tiempo dentro del ancho de banda. Este tipo de filtros no recursivos tienen la ventaja adicional de no tener problemas de estabilidad.

La implementación de la diferenciación por filtro digital paso-bajo se realiza según la ecuación 8, que calcula la diferencia central del promediado realizado en el entorno cercano de dos puntos situados simétricamente del punto analizado.

$$f'(t) = \frac{1}{NT(2L+1)} \sum_{n=-L}^L \frac{X_{t+n+N} - X_{t+n-N}}{2} \quad (8)$$

Donde:

L : subconjunto de muestras sobre las que se realiza el promediado.

N : Paso empleado para la diferencia central de dos puntos.

T : Período de muestreo.

Este trabajo muestra que este tipo de filtro logra resultados comparables a los de otros filtros digitales por medio de un algoritmo muy sencillo y de muy bajo costo de computación.

Por su parte Wyatt, en la detección de sácadas utilizando el jerk [55], realiza un ajuste por tramos a polinomios en el entorno del punto. EL orden del polinomio utilizado está determinado por el orden de la diferenciación más uno, la cantidad de puntos que se utilizan es la cantidad impar por exceso más cercana al orden del polinomio, centrados en el punto que se está calculando. Para el cálculo de la primera derivada se utilizan por lo tanto tres puntos para realizar el ajuste, y se evalúa la primera derivada del polinomio

obtenido en ese punto.

Este autor reporta que se obtienen resultados adecuados empleando este método para una frecuencia de muestreo de 167 muestras/s.

Diferencia central de dos puntos.

En los dos trabajos analizados anteriormente se concluye, a pesar de enfocar el problema desde métodos de diferenciación distintos, que el algoritmo que emplea la diferencia central de dos puntos es adecuado para el cálculo de la primera derivada en señales biológicas.

Este es uno de los métodos de más frecuente utilización en el cálculo de la velocidad de los movimientos oculares.

$$y' (kT) = \frac{y ([k + n] T) - y ([k - n] T)}{2nT} \quad (9)$$

Donde:

T : intervalo de muestreo (en segundos).

n : cantidad de muestras del paso de diferenciación.

k : índice del valor que se calcula.

Un análisis muy completo de este método para el procesamiento de movimientos oculares de persecución suave y sacádicos fue realizado por Bahill y McDonald [56]. A partir de las características espectrales de los movimientos sacádicos en sujetos sanos, el ruido biológico y el ruido de cuantificación de un convertidor analógico-digital de 12 bits, llegan a la conclusión de que el paso óptimo que para la diferenciación por el método de la diferencia central de dos puntos, para una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, es de 3 ms, que se corresponden con un ancho de banda de 74 Hz. Este ancho de banda es el mínimo adecuado para la determinación de los parámetros asociados a los movimientos oculares sacádicos.

Posteriormente Inchingolo y Spanio [34], en un análisis de los resultados de Bahill y McDonald citados antes, establecen que una frecuencia de muestreo de 200 Hz, es

adecuada en el procesamiento de señales de movimientos oculares sacádicos de amplitud mayor que 5°. Esto es válido para la determinación de los parámetros más significativos de las sácadas, incluyendo la velocidad máxima sacádica, la determinación de los puntos de comienzo y fin, duración y amplitud, entre otros.

Plantean el uso de algoritmos de diferencia central para el cálculo de la velocidad según la ecuación 10.

$$v_y(i) = f_s \sum_{n=1}^m a_n \{ y(i+n) - y(i-n) \} \quad (10)$$

Donde:

f_s : frecuencia de muestreo.

a_n : coeficiente para cada valor de n .

Determinan que para obtener un ancho de banda de 74 Hz en el canal de velocidad, para el caso de una frecuencia de muestreo de 200 Hz, es necesario utilizar un algoritmo de diferencia central de 8 puntos, con los valores:

$m = 4$; $a_1 = 0.8024$; $a_2 = -0.2022$; $a_3 = 0.03904$; $a_4 = -0.003732$;

Enderle y Hallowell, realizaron un estudio de tres filtros diferentes para el cálculo de la velocidad en movimientos sacádicos [57]. Ellos compararon la exactitud de los algoritmos de derivación por diferencia central de dos puntos, filtro lineal limitado en banda y filtro de medianas, para ello utilizaron simulaciones de sácadas contaminadas con ruido, y evaluaron las formas de onda de velocidad y aceleración obtenidas.

El filtro derivativo de medianas, dio los mejores estimados de la velocidad a partir de la señal de posición ocular, este filtro tiene la ventaja de no presentar ninguna función de respuesta al impulso, no tiene el inconveniente del llamado fenómeno de Gibbs, que provoca la aparición de oscilaciones en la respuesta de filtros pasobajo y es muy fácil de implementar [57].

En este filtro, que es no lineal, de tipo estadístico, no se puede hablar de respuesta al impulso ni de función de transferencia, y no le son aplicables los términos de respuesta frecuencial ni de ancho de banda [58]. Esquemáticamente este filtro se puede

representar como un banco de filtros lineales (Figura 11), en este caso filtros derivativos de diferencia central de dos puntos seguidos de una operación de mediana.

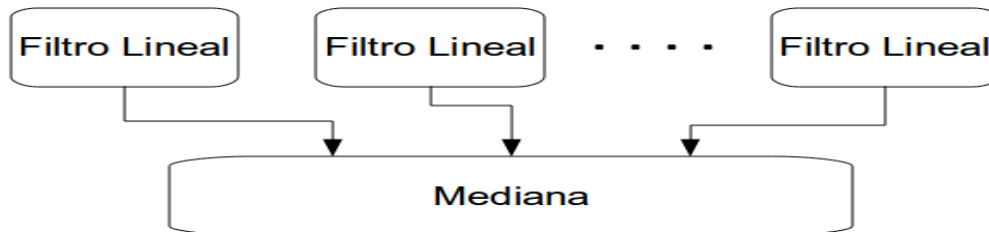


Figura 11: Esquema del filtro derivativo de medianas.

Empleando filtros derivativos de diferencia central de dos puntos, como propone Enderle, la implementación sería la que se muestra en la ecuación 11.

$$v(kT) = \frac{1}{2nT} \text{MEDIANA} \left[\begin{array}{c} y((k+6)T) - y(kT), y((k+5)T) - y((k-1)T) \\ y((k+4)T) - y((k-2)T), y((k+3)T) - y((k-3)T), \\ y((k+2)T) - y((k-4)T), y((k+1)T) - y((k-5)T), \\ y(kT) - y((k-6)T) \end{array} \right] \quad (11)$$

Donde:

k : índice del punto a calcular.

T : período entre muestras

n : paso del filtro de derivación, en este caso $n = 3$

Utilización del método de la diferencia central de dos puntos en el cálculo de la velocidad en movimientos oculares sacádicos.

Existen gran cantidad de referencias al empleo del método de la diferencia central de dos puntos en el cálculo de la velocidad en los movimientos oculares, tanto en trabajos realizados ya hace algunos años, como en investigaciones muy recientes. Este método se emplea no solamente en señales oculares, también en la diferenciación de otras señales biomédicas, como puede ser el pulso cardíaco [59], entre otras.

En varios trabajos muy recientes, Niemelento utiliza este método para diferenciar la señal de movimiento ocular, en la detección de movimientos sacádicos por medio de un

detector de razón constante de falsas alarmas [60–62], utilizando un paso de diferenciación de 3 ms, basado en el trabajo de Bahill y McDonald [56], para la determinación del paso óptimo y las características frecuenciales de este método.

Igualmente Smitt et al [63], basándose en Bahill y McDonald emplean este mismo algoritmo de cálculo de la primera derivada. Schworm et al, también la utilizan para el cálculo de la velocidad y la aceleración [64], realizando a continuación un filtrado paso bajo por medio un filtro gaussiano con una frecuencia de corte de 28 Hz. Un algoritmo derivativo de diferencia central de dos puntos de cuarto orden ha sido empleado por Wang y DellOsso, en un trabajo reciente [65]

Por su parte Van Beers, al analizar las fuentes de la variabilidad en los movimientos oculares sacádicos también emplea el método de la diferencia central, en este caso de 3 puntos [66]. También Blohm et al, cuando analizan el comportamiento de sácadas memorizadas durante la persecución suave, utilizan este mismo método para el cálculo de la velocidad y la aceleración [67].

Para el estudio de movimientos de vergencia, incluyendo la utilización en algunos de ellos del análisis de componentes independientes, se ha utilizado este método para el cálculo de la velocidad [68–71].

Determinación de la asimetría en el perfil de velocidad.

Van Opstal y Van Gisbergen emplean el método para la determinación de la asimetría en el perfil de velocidad del ajuste a una función gamma, comparando los resultados obtenidos con los del cálculo por medio de cuatro alternativas distintas [27]:

1. Ajuste a una función beta.
2. Considerando la data de velocidad como una distribución, el tercer momento de esta es precisamente la medida de su asimetría.
3. Ajuste a un polinomio de orden 6.
4. Razón entre la duración de la fase de aceleración y la de la sácada completa.

Para los cinco métodos los resultados numéricos obtenidos son comparables. Estos investigadores llegan a la conclusión de que el método más adecuado es el de ajuste a

una función gamma, debido a su inmunidad al ruido, su similitud con el perfil de velocidad real, la rapidez y eficacia del ajuste, entre otras razones [27].

Smit et al [63], se basan en el trabajo de Van Opstal y Van Gisbergen [27], para calcular este parámetro, utilizan también el ajuste a una función gamma mediante un procedimiento iterativo. Para evitar aberraciones introducidas por sácadas correctivas y otros artefactos que puedan ocurrir luego de concluida la sácada analizada, al transcurrir 8 ms de detectado el punto de fin de sácada el perfil de velocidad es conmutado a cero.

En ambos trabajos se concluye que existe una mayor correlación de la asimetría con la duración de las sácadas que con su amplitud. También se señala la importancia de la asimetría como parámetro que describe el comportamiento del sistema sacádico, además de los relacionados con la secuencia principal, o sea, duración, amplitud y velocidad máxima [27,63,72].

III.5.2 Detección de los puntos de comienzo y fin de sácada.

La identificación de las sácadas y la detección de sus puntos de comienzo y fin, son elementos de gran importancia en el cálculo de los principales parámetros asociados a estos movimientos oculares, entre estos, la latencia, duración y amplitud de las sácadas estarán fuertemente afectados por la exactitud en la determinación de estos puntos.

Los movimientos oculares sacádicos pueden estudiarse con fines diversos, que van desde la interacción entre el ordenador y las personas, la construcción de dispositivos que respondan a estos movimientos, con el fin de ayudar a personas con discapacidades, hasta los trabajos relacionados con el funcionamiento de diversos sistemas neurológicos y funciones cognitivas, en sujetos sanos o enfermos, con fines médicos.

Taxonomía de Salvucci-Golberg.

En este aspecto, resulta interesante la taxonomía propuesta por Salvucci y Golberg para los algoritmos de identificación de fijaciones y sácadas [73], que clasifica a estos en términos de cómo utilizan la información espacial y temporal, y describen cinco algoritmos empleando esta taxonomía.

Los algoritmos se clasifican de acuerdo a su comportamiento espacial y temporal:

1. Espacial:

- d) Basados en la velocidad: Se basan en la apreciable diferencia de la velocidad en las sácadadas (alta velocidad) y las fijaciones (nula o baja velocidad).
- e) Basados en la dispersión: Enfatizan el hecho de que los puntos de una fijación están por lo general muy cercanos unos de otros.
- f) Basados en el área: Identifican puntos dentro de áreas de interés predeterminadas que representan objetivos visuales relevantes.

2. Temporal:

- g) Sensibles a la duración: Basados en la diferencia considerable entre la duración de las fijaciones y de las sácadadas.
- h) Localmente adaptativos: Tienen en cuenta para la identificación de un punto el comportamiento de los puntos cercanos a él temporalmente.

Estos autores analizan cinco algoritmos que consideran representativos de las clases definidas por su taxonomía:

1. I-VT: Identificación por el umbral de velocidad.

Es el más simple de los métodos de identificación, separa a las fijaciones y las sácadadas en base a sus velocidades punto a punto. Requiere de la especificación de un parámetro: la velocidad umbral para considerar que se está en presencia de una sácadada.

2. I-HMM: Identificación por el modelo Hidden-Markov.

Se basa en máquinas de estados probabilísticos finitos, en las cuales los estados representan las distribuciones de velocidad para los puntos de sácadada y fijación. Se emplea una máquina HMM de dos estados, en la cual los estados representan las distribuciones de velocidad para los puntos de sácadada y fijación.

3. I-DT: Identificación por umbral de la dispersión.

Se basa en el hecho de que los puntos de las fijaciones, dada su baja velocidad tienden a agruparse muy cercanamente, se identifican las fijaciones como grupos de puntos consecutivos dentro de una dispersión o máxima separación prefijada.

4. I-MST: Identificación por árboles de segmentos mínimos.

Se basa en construir árboles conectando un conjunto de puntos, de forma tal que la longitud total de los segmentos que forman el árbol sea mínima.

5. I-AOI: Identificación por áreas de interés.

Se emplea para identificar las fijaciones que ocurren en determinadas áreas del campo visual, estas áreas se consideran regiones rectangulares que representan unidades de información en el campo visual, se emplea asimismo un umbral de duración para distinguir entre las fijaciones en cada área y las sácadas que ocurren para pasar de un área a otra.

La Tabla 2 muestra un resumen de la clasificación de estos algoritmos en dependencia de sus criterios espaciales y temporales.

Criterio	Algoritmos representativos					
		I-VT	I-HMM	I-DT	I-MST	I-AOI
Espacial	Velocidad	X	X			
	Dispersión			X	X	
	Área					X
Temporal	Sensible a la duración			X		X
	Localmente adaptativos		X	X	X	

Tabla 2: Clasificación de algoritmos de detección de sácadas

III.5.3 Algoritmos de detección de los puntos de comienzo y fin de sácada.

En las pruebas sacádicas clínicas que se aplican para el diagnóstico y evolución de la ataxia en el CIRAH se emplea un patrón de estimulación con dos estados de fijación (estímulo a la izquierda y estímulo a la derecha) y transiciones que pueden considerarse instantáneas entre estos dos estados (el punto desaparece de una posición y reaparece en la otra). Para sujetos normales esto debería generar una respuesta con dos estados de fijación muy bien definidos, con una separación espacial constante y de gran amplitud, con transiciones abruptas, de poca duración, que siguen una ley de incremento progresivo de la velocidad desde el comienzo de la sácada hasta un punto máximo que debe estar ubicado en el entorno de la zona media entre las dos fijaciones (tanto espacial como temporalmente), a partir del cual debe comenzar a disminuir la velocidad para arribar a la fijación de destino y detenerse.

Sin embargo deben tomarse en consideración características específicas de estos pacientes que pueden dificultar sustancialmente la identificación de las sácadas y fijaciones con respecto a la de personas sanas:

- La disminución de las velocidades sacádicas que puede hacer que no se alcancen los umbrales de velocidad definidos para personas normales.
- Las transiciones entre sácadas y fijaciones tienden a ser más suaves.
- Disminución de la amplitud de las sácadas y por lo tanto de la diferencia espacial entre las fijaciones.
- Aparición de sácadas y otros movimientos oculares que no respondan al estímulo, por lo que no deben tomarse en cuenta e incluso pueden inutilizar la sácada que le sigue.
- Temblor que puede ser muy intenso en pacientes que se encuentren en etapas avanzadas de la enfermedad, que se superpone como ruido a la señal electro-oculográfica.
- Incrementos de las latencias y la duración de las sácadas.

A partir de estos elementos se revisaron desarrollos específicos que implementan algunos de los algoritmos vistos en este epígrafe.

La revisión realizada permitió constatar que con mucha frecuencia se emplea algún criterio del cruce por un umbral de velocidad para la detección de los puntos de comienzo y fin de sácadas [24,27,33,51,63,74–90]. También fueron encontradas referencias al uso de un umbral de aceleración [91–94], o del jerk (que es la tercera derivada de la posición) [55], o incluso manualmente por medio de la inspección visual [95,96].

Entre los trabajos que emplean un umbral de velocidad, existe una gran diversidad de criterios en cuanto a la manera en que se realiza esta comparación. La velocidad puede calcularse, a partir de la señal de posición, por medio de diferentes métodos. También hay variaciones significativas en la elección del valor del umbral a emplear y en criterios adicionales, como pueden ser los asociados a la temporización, el ruido, entre otros.

Bahill et al. emplean el método del umbral de velocidad en la señal de posición, derivada

por el método de diferencia central de dos puntos, buscan puntos de máxima velocidad, que estarán situados básicamente en el área central de la sácada, a continuación recorren la sácada a partir de este punto en ambos sentidos, buscando el punto en que la velocidad arriba a un umbral de velocidad de 5 %/s, cuando el valor de velocidad se mantiene dentro de la banda de ruido de ± 5 %/s consideran que se ha arribado al comienzo o finalización de esa sácada [33].

Un enfoque muy interesante es el empleado por Gitelman [97], en el desarrollo de su sistema de análisis de movimientos oculares, conocido como ILAB, en el que se emplea una variante del algoritmo planteado por Fischer et al [98], como se detalla a continuación:

1. Buscar los intervalos en los que la velocidad ocular excede un umbral predeterminado (por ejemplo, 30-40 %/s), con el objetivo de localizar las sácadas.
2. Dentro de cada intervalo se determina la velocidad máxima alcanzada, los puntos definitivos de comienzo y fin de sácada se calculan utilizando un nuevo umbral cuyo valor se define como el 15% de la velocidad máxima en el intervalo.

También se encontraron trabajos en los que se detectan los puntos de inicio y fin de sácadas manualmente, como el de Abadi y Gowen [95] y en el de Malinov y otros [96], en este último caso debido a la dificultad para desarrollar algoritmos capaces de detectar sácadas en un rango de amplitudes desde 5 minutos hasta 100°. En este caso los puntos fueron detectados por tres especialistas entrenados, utilizando un criterio de consenso.

Se ha estudiado que específicamente para sácadas lentas la elección de un umbral de velocidad no adecuado puede ocasionar que la duración de la sácada se calcule incorrectamente, obteniéndose valores menores que los reales [34].

El método desarrollado por Baloh y otros investigadores de la Universidad de California [25], utiliza la velocidad como parámetro que define la ocurrencia de una sácada; cuando se arriba a un valor por encima del umbral y se mantiene esta condición durante un tiempo mínimo. Según la taxonomía de Salvucci y Goldberg puede considerarse como basado en la velocidad de acuerdo a su comportamiento espacial y localmente adaptativo en su dimensión temporal.

III.5.4 Exclusión de sácadas

La revisión realizada muestra una gran diversidad de criterios en la selección de cuáles sácadas excluir para su procesamiento. En general, luego de la detección de los puntos de inicio y fin de sácadas, se hace necesario un proceso de edición manual que realice la validación de dichos puntos y excluya las sácadas consideradas como no aptas.

Básicamente los especialistas excluyen, por medio de la observación visual, aquellas sácadas que:

1. Presenten artefactos tales como parpadeos, ruido exagerado, etc.
2. En el período anterior a la ocurrencia del estímulo se observen anomalías en la fijación.
3. La fijación que sigue a la sácada presente anomalías.

Además de esta observación visual cualitativa, que es realizada por el personal médico en la etapa de pre-procesamiento de los registros, se establecen algunos criterios cuantitativos que se basan fundamentalmente en la latencia, duración y amplitud de las sácadas.

Aquellas sácadas que ocurren con latencia inferior a cierto umbral pueden considerarse como anticipatorias y no como una respuesta directa a la ocurrencia del estímulo. Las latencias anormalmente grandes pueden asociarse a una reacción tardía, debida a la no percepción correcta del estímulo en su momento de ocurrencia, por lo que también deberán ser excluidas del análisis.

Schworm et al, utilizan el criterio de que la latencia esté entre 100 y 300 ms, para considerar que la sácada no es anticipatoria al cambio de posición en el estímulo ni generada espontáneamente; en otro trabajo muy reciente, un criterio utilizado es excluir aquellas sácadas con latencias fuera del intervalo entre 100 y 400 ms [99,100] otros criterios encontrados excluyen sácadas con latencias menores a 100 ms [89] y 80 ms [81]. También se han empleado medidas relativas rechazando aquellas sácadas con latencias inferiores a 100 ms o las que sobrepasen 2.5 desviaciones estándar por encima del valor medio de la latencia.

III.5.5 Perfil de velocidad de movimientos oculares sacádicos.

Experimentalmente se ha demostrado que es posible describir la forma del perfil de velocidad de una sácada por medio de la llamada función de densidad de la distribución gamma [27], como se muestra en la ecuación 12.

$$v(t)=\alpha\left[\frac{t}{\beta}\right]^{\gamma-1} e^{-\frac{t}{\beta}} \quad t \geq 0; \quad \beta > 0; \quad \gamma \geq 1; \quad (12)$$

En este caso α y β son constantes de escala asociadas a la velocidad y la duración respectivamente, mientras que γ es el parámetro de forma que determinará el grado de asimetría. El efecto del parámetro gamma sobre la forma del perfil se observa en la Figura 12.

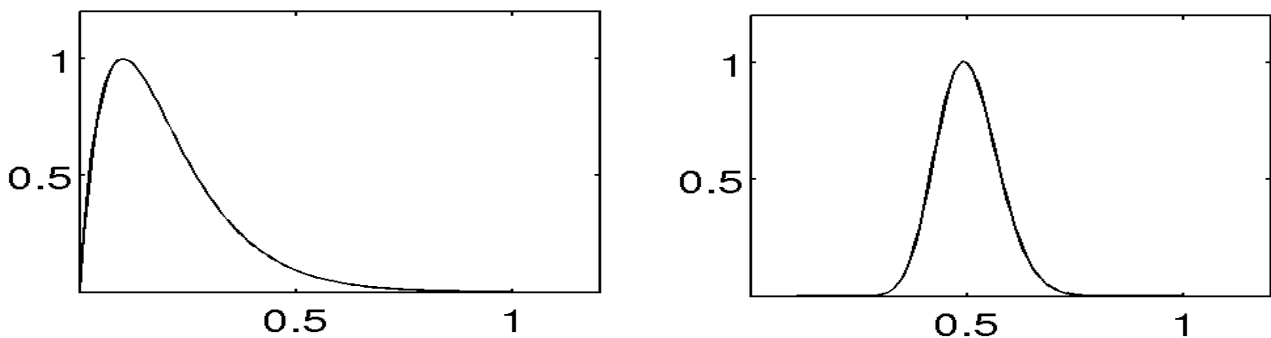


Figura 12: Perfil de velocidad para $\gamma = 2$ (izquierda) y $\gamma = 50$ (derecha)

Este perfil, fue propuesto inicialmente por Van Opstal y Van Gisbergen [27], en un trabajo donde además analizan la utilización de polinomios entre otros métodos para estimar la asimetría, llegando a la conclusión de que la función gamma es la más adecuada.

El uso de la función gamma ha sido ampliamente aceptado, y continúa siendo utilizada mayoritariamente en los trabajos que se han realizado recientemente relacionados con los movimientos sacádicos.

IV Análisis de Componentes Independientes

IV.1 Ámbito de la Separación Ciega de Señales

La separación ciega de señales es un problema importante en el campo del procesamiento de la señal. Por regla general, las señales captadas por sensores son mezclas de varias fuentes, en principio independientes, las cuales se ven alteradas al transmitirse por la actuación sobre ellas de un medio material que las perturba. El objetivo de la separación de fuentes consiste en recuperar las señales originales partiendo de estas mezclas. Esta técnica puede ser aplicada en campos tales como el procesamiento de señales en radar, sonar y en la voz, para realzar la señal original perturbada sobre otras señales (tales como otras voces, ruidos de motores, etc...).

Inicialmente, este problema fue planteado en 1985 por Jutten et al [101], como aplicación a la neurofisiología. Empleando un modelo simplificado del movimiento en la contracción de un músculo, se cuantifica dicha contracción mediante dos sensores (mezclas). A partir de las señales obtenidas, los autores tratan de obtener las fuentes, determinadas como la posición angular y la velocidad de movimiento de una articulación.

En la actualidad, el área de la Separación Ciega de Señales es aplicable a multitud de aplicaciones reales, especialmente en el campo de la ingeniería biomédica, reconocimiento y mejora de voz, econometría, sismología, minería de datos, etc. Las técnicas basadas en separación ciega de señales no necesitan un conjunto de datos de entrenamiento y no asumen ningún tipo de conocimiento a priori. Uno de los factores que hacen a esta técnica más interesante es la continua concordancia necesaria entre las ideas y conceptos más heurísticos con las rigurosas definiciones y propiedades matemáticas.

Lógicamente, los términos “análisis de componentes independientes” y “separación ciega de señales” no aparecieron inmediatamente. Como se mencionó anteriormente, la investigación en esta área comenzó en Francia, a mediados de la década de los 80, principalmente por J. Héroult et al [101], pero el término “ICA” o “análisis de componentes independientes” no fue definido formalmente hasta 1990 por P. Comon [102] y ya en la comunidad internacional en 1994 [103].

IV.1.1 La independencia estadística como principio de separación

Puede parecer que la separación ciega de señales, esto es, la recuperación de las señales originales partiendo únicamente de un conjunto de mezclas, sin ningún conocimiento adicional sobre las señales buscadas contiene un componente “mágico”, en el sentido de que, a primera vista, la información disponible aparenta ser insuficiente. Sin embargo, como veremos más adelante, la separación no es tan “ciega” como se intenta inducir con el propio nombre del problema, puesto que es necesario establecer una serie de hipótesis para conseguir que las salidas de nuestro sistema tengan alguna relación con las señales originales que estamos buscando.

La hipótesis sin duda esencial que determina los algoritmos de separación ciega de señales es la independencia estadística de las fuentes: los valores de las señales originales no dan ninguna información acerca de los valores del resto de fuentes. Esta exigencia es considerablemente restrictiva desde el punto de vista estadístico, sin embargo no así en la práctica, ya que en la mayor parte de las situaciones es bastante factible suponer que señales s_i generadas por distintos procesos serán independientes entre sí.

De forma sorprendentemente rápida, ya estamos en disposición de dar una solución al problema de la separación ciega de señales considerando simplemente la independencia estadística de las señales originales e imponiendo que no más de una de éstas tenga una función de distribución gaussiana: buscaremos un conjunto de coeficientes que transformen las señales mezcladas u observadas x en un conjunto de estimaciones y tales que dichas estimaciones sean independientes. Podemos declarar que dichas estimaciones son equivalentes a las señales originales o fuentes, sujeto a ciertas indeterminaciones (permutaciones y escalados invertibles).

En cualquier caso, debe quedar claro que el concepto de independencia estadística es mucho más restrictivo que el de decorrelación. En efecto, existen diversas técnicas, como el análisis de componentes principales (PCA, Principal Component Analysis) o el análisis de factores basados en estadísticos de segundo orden que pueden decorrelacionar un conjunto de señales, expresadas como vectores de coeficientes reales, lo cual no implica que las señales finales sean independientes. Existe un importante caso en que

decorrelación e independencia son equivalentes, y es en la situación en que las variables tienen distribuciones conjuntas gaussianas. De hecho, uno de los casos en que la técnica del análisis de componentes independientes es inservible corresponde a la separación de señales gaussianas.

Volviendo al problema de la separación ciega de señales y partiendo de la hipótesis de independencia estadística de las señales originales (fuentes), podríamos encontrar un gran número de modificaciones de las señales observadas que nos llevaran a soluciones incorreladas no independientes y que no separarían las mezclas.

La situación en que dos variables están incorreladas pero no son independientes puede quedar clara con el siguiente ejemplo. Supongamos que las señales originales s_i tienen distribuciones uniformes, tal como se muestra en la Figura 13 (izquierda). Éstas pueden ser mezcladas linealmente mediante una matriz de rotación como la indicada en la ecuación 13.

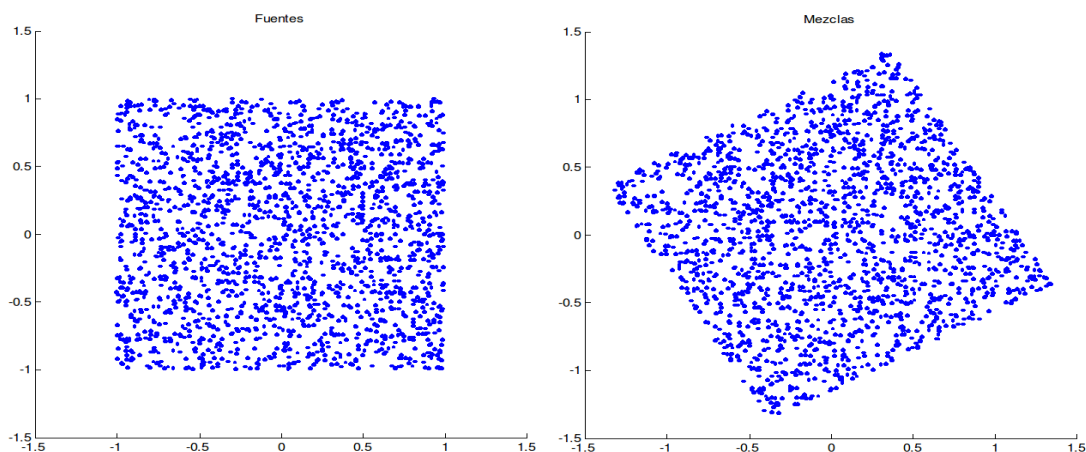


Figura 13: Gráfico enfrentado de dos variables de distribución uniforme independientes (izquierda) y mezclas tras una rotación de $\pi/6$ radianes (30°), cuyas componentes están incorreladas pero no son independientes (derecha).

Las señales mezcladas resultantes, si bien están incorreladas, no son independientes, puesto que un valor dado en el eje de las abscisas (por ejemplo, cercano a la esquina izquierda o derecha) restringe el conjunto de valores que la componente vertical puede tomar.

$$E = \begin{bmatrix} \cos \frac{\pi}{6} & -\sin \frac{\pi}{6} \\ \sin \frac{\pi}{6} & \cos \frac{\pi}{6} \end{bmatrix} \quad (13)$$

IV.1.2 El análisis de componentes independientes y la separación ciega de señales

La independencia estadística como principio básico para la resolución del problema de la separación ciega de señales relaciona estrechamente dicho problema con el uso de la técnica de análisis de componentes independientes (Independent Component Analysis, ICA).

Podemos definir el análisis de componentes independientes del vector aleatorio x en su forma más genérica como la técnica de búsqueda de la transformación lineal $s = W * x$ tal que las componentes s_i son lo más independientes posible, en el sentido de maximizar una determinada función $F(s_1, s_2, \dots, s_m)$ que cuantifica la independencia [104].

Se debe incidir en la generalidad de esta definición, puesto que no se establecen las hipótesis sobre el conjunto de datos y sobre el medio de mezcla. Esta técnica, como ya se ha mencionado anteriormente, es relativamente reciente, siendo introducida por primera vez en los primeros años de la década de los 80 y experimentando un gran auge a mediados de los 90.

El uso extensivo de la técnica de análisis de componentes independientes para el problema de la separación ciega de señales, hace que dichos conceptos a veces se confundan. No obstante, debe quedar claro que el análisis de componentes independientes tan sólo es la herramienta o técnica que nos permite resolver un problema (el de la separación ciega de señales) en el caso concreto en que asumimos que las señales originales son estadísticamente independientes. De hecho, existen numerosas líneas de investigación que van más allá de esta aparente equivalencia entre el análisis de componentes independientes y la separación ciega de señales, como es el caso que estudiaremos en este trabajo de investigación de mezclas no lineales y otros enfoques como la separación de señales dependientes.

IV.1.3 Hipótesis para el análisis de componentes independientes

Una vez introducido el concepto general del análisis de componentes independientes, debemos establecer claramente ciertas hipótesis sobre los datos y el modelo de mezcla, de forma que podamos estimar satisfactoriamente las componentes independientes y que éstas coincidan con las fuentes originales desconocidas.

1. Las componentes independientes se asumen estadísticamente independientes.

Como ya se ha mencionado en la sección anterior, ésta es la hipótesis fundamental sobre la que se establece la técnica del análisis de componentes independientes. De manera intuitiva, queda claro que un conjunto de variables aleatorias y_1, y_2, \dots, y_n se dice que son independientes si la información que proporciona cualquiera de las variables y_i no proporciona a su vez ninguna información acerca de los valores de y_j para $i \neq j$. Podemos formular matemáticamente la independencia estadística a partir de las densidades de probabilidad. Denotemos mediante $p(y_1, y_2, \dots, y_n)$ la función de densidad de probabilidad conjunta de y_1, y_2, \dots, y_n y $p_i(y_i)$ la función de densidad de probabilidad marginal de y_i . Decimos que los y_i son independientes si y sólo si la función de densidad de probabilidad conjunta se puede factorizar de la siguiente manera:

$$p(y_1, y_2, \dots, y_n) = p(y_1) * p(y_2) * \dots * p(y_n) \quad (14)$$

2. Las componentes independientes no tienen distribuciones gaussianas. Si las componentes originales siguen distribuciones gaussianas, las mezclas generadas se pueden separar simplemente mediante métodos de decorrelación. Sin embargo, el análisis de componentes independientes emplea estadísticos de alto orden para los cuáles una variable que sigue una distribución normal toma valores nulos, por lo que no podría ser aplicada la técnica a este tipo de distribuciones.

3. Asumimos por simplicidad que la matriz de mezcla es cuadrada, es decir, que el número de observaciones o mezclas es igual al de componentes independientes a estimar. Esta hipótesis, puede ser eliminada por otras variantes como el análisis de

componentes independientes sobrecompleto (overcomplete ICA) en el cual el número de observaciones es menor que el de componentes independientes [105,106].

4. La matriz de mezcla es invertible. Si este no fuera el caso, alguna de las mezclas sería redundante y podría ser eliminada, volviendo al caso de un número diferente de mezclas y fuentes, que fue descartado por la tercera hipótesis .

Mediante este conjunto de restricciones podemos decir que el modelo ICA es identificable [104], esto es, que se puede estimar la matriz de mezcla y las componentes independientes salvo algunas indeterminaciones triviales de escalado y permutaciones. Dichas indeterminaciones consisten en:

1. Escalado: no es posible determinar la amplitud de las señales independientes. Efectivamente, si un conjunto de variables y_1, y_2, \dots, y_n es independiente, dicha independencia se mantiene si multiplicamos las variables aisladamente por un coeficiente real. Nótese que incluso los escalados pueden ser invertibles, con lo que damos por válidas soluciones en las que no sólo cambia la magnitud de las señales estimadas respecto a las originales, sino también su signo. No obstante, esta indeterminación no suele ser un problema mayor en el ámbito de la separación ciega de señales, puesto que el objetivo real de la separación es recuperar la forma de las señales originales, sin tener demasiada importancia sus respectivas magnitudes. En cualquier caso, se suelen fijar las magnitudes de las estimaciones, usualmente normalizando las señales para que posean varianza unidad: $E(y_i^2) = 1$.
2. Permutación: no es posible restablecer el orden de las componentes independientes. Obviamente, se puede permutar el orden de las componentes independientes estimadas y éstas seguirán manteniendo la propiedad de independencia. Como el análisis de componentes independientes tan sólo parte del conocimiento del conjunto de observaciones, resulta imposible obtener la estimación de las fuentes en el mismo orden que las originales.

Por lo anterior, no debe extrañar que con frecuencia las señales recuperadas aparezcan en orden distinto a las señales originales y afectadas por un factor de escala que las aumenta o disminuye. Esto es un hecho aceptado por la comunidad investigadora en separación ciega de fuentes [103,107], y se considera válida la separación aún cuando

concurran estas dos indeterminaciones.

IV.2 Principios matemáticos

En esta sección se definen algunos conceptos matemáticos, estadísticos y de la teoría de la información necesarios para entender los rigurosos principios sobre los que se basa la técnica del análisis de componentes independientes.

IV.2.1 Función de Distribución de Probabilidad

Supongamos que x es una variable aleatoria que toma valores reales. La función de distribución acumulada (*cdf*, cumulative distribution function), $F_x(x_0)$ de la variable x en el punto x_0 queda determinada por la siguiente expresión:

$$F_x(x_0) = P(x \leq x_0) \text{ para } x_0 \in \mathbb{R} \quad (15)$$

Propiedades:

1. F_x es no negativo, $F_x(x_0) = P(x \leq x_0)$ para $x_0 \in \mathbb{R}$
2. F_x es no decreciente, si $x_0 \leq x_1 \rightarrow F_x(x_0) \leq F_x(x_1)$
3. $0 \leq F_x(x_0) \leq 1 \quad \forall x_0 \in x$
4. $F_x(\infty) = 1$
5. $F_x(-\infty) = 0$

IV.2.2 Función de Densidad de Probabilidad

Podemos relacionar de manera simple la función de densidad de probabilidad (*fdp*, pdf, probability density function), $p_x(x_0)$, de una variable aleatoria continua con la función de distribución de probabilidad:

$$p_x(x_0) = \left. \frac{dF_x(x)}{dx} \right|_{x=x_0} \quad (16)$$

De manera análoga, podemos relacionar de forma inversa ambas funciones:

$$F_x(x_0) = \int_{-\infty}^{x_0} p_x(t) dt \quad (17)$$

Propiedades:

1. p_x es no negativo, $p_x(x_0) \geq 0 \forall x_0 \in X$

2. $0 \leq p_x(x_0) \leq 1 \forall x_0 \in X$

3. $\int_{-\infty}^{\infty} p_x(x) dx = 1$

IV.2.3 Funciones de distribución y densidad de variables multivariadas

supongamos que x e y son variables aleatorias de un mismo experimento estadístico que toman valores en \mathbb{R} . De esta forma $z=(x,y)$ es un vector aleatorio que toma valores en un subconjunto de \mathbb{R}^2 . La función de distribución de probabilidad del vector aleatorio z es:

$$F_{z=(x,y)}(x_0, y_0) = P(x \leq x_0, y \leq y_0) \quad (18)$$

Al igual que en el caso de una sola variable, la distribución de z queda completamente determinada por la función de distribución de probabilidad acumulada. La relación de la función de densidad de probabilidad en el caso multivariado con la función de distribución de probabilidad se puede extender, a partir de la ecuación 16, mediante derivadas parciales respecto a cada una de las variables:

$$P_{z=(z_1, z_2, \dots, z_n)}(Z_{1_0}, Z_{2_0}, \dots, Z_{n_0}) = \left. \frac{\delta F_z(z)}{dz_1} \right|_{z_1=z_{1_0}} \left. \frac{\delta F_z(z)}{dz_2} \right|_{z_2=z_{2_0}} \dots \left. \frac{\delta F_z(z)}{dz_n} \right|_{z_n=z_{n_0}} \quad (19)$$

IV.2.4 Funciones de distribución y densidad conjuntas y marginales

Al tratar con dos vectores de variables aleatorias diferentes (x,y) , podemos aplicar los conceptos anteriores para definir las funciones de distribución y densidad conjuntas. Dichos vectores pueden tener dimensiones diferentes.

$$F_{x,y} = P(x \leq x_0, y \leq y_0) \quad (20)$$

$$p_{x,y}(x_0, y_0) = \left. \frac{\delta F_x(x)}{dx} \right|_{x=x_0} \left. \frac{\delta F_y(y)}{dy} \right|_{y=y_0} \quad (21)$$

Donde x_0 e y_0 denotan un vector constante de valores concretos del conjunto de variables que forman x e y , respectivamente.

Las funciones de densidad marginales, $p_x(x)$ de x y $p_y(y)$ de y se obtienen mediante la integración de la correspondiente variable del vector aleatorio en su función de densidad de probabilidad conjunta $p_{x,y}(x,y)$:

$$p_x(x) = \int_{-\infty}^{\infty} p_{x,y}(x,t) dt \quad (22)$$

$$p_y(y) = \int_{-\infty}^{\infty} p_{x,y}(u,y) du \quad (23)$$

IV.2.5 Esperanzas y momentos

La formulación exacta de las funciones de distribución o densidad descritas en la sección anterior rara vez está disponible en la práctica, por lo que debemos encontrar alguna manera de estimar las densidades de las funciones en cuestión o alguna serie de magnitudes que nos permitan realizar estudios y análisis similares.

A través de las esperanzas podemos realizar estudios sobre las variables simplemente mediante la observación directa de dichas variables, si bien se definen a partir de las funciones de densidad. Si $g(x)$ denota una cierta magnitud derivada del vector aleatorio x , se define la esperanza de $g(x)$ como:

$$E[g(x)] = \int_{-\infty}^{\infty} g(x) p_x(x) dx \quad (24)$$

Dentro del grupo de operadores de esperanzas definimos los momentos como aquellas esperanzas en que $g(x)$ consiste en el producto de componentes del vector aleatorio x . De esta forma el primer momento de x corresponde al vector media m_x en el caso en que $g(x) = x$:

$$m_x = E[x] = \int_{-\infty}^{\infty} xp_x(x) dx \quad (25)$$

El segundo momento define la correlación entre pares de componentes del vector de variables aleatorias x :

$$\text{Corr}(x_i, x_j) = r_{ij} = E[x_i x_j] = \int_{-\infty}^{\infty} x_i x_j p_{x_i x_j}(x_i x_j) dx_i x_j \quad (26)$$

La matriz de correlación del vector x corresponde a todos los pares posibles de correlaciones entre sus componentes:

$$\text{Corr}(x) = R_x = E[xx^T] \quad (27)$$

Si centramos los momentos, restando la media a los valores obtenidos, estaremos tratando con los momentos centrales. Obviamente, el momento centrado de primer orden es cero para cualquier variable. Correspondiendo al momento de segundo orden, correlación, se denomina al momento centrado de segundo orden covarianza. La correspondiente matriz de covarianza se calcula como sigue:

$$\text{Cov}(x) = C_x = E[(x - m_x)(x - m_x)^T] \quad (28)$$

Como práctica usual de preprocesamiento al aplicar la técnica de análisis de componentes independientes se suele restar la media a las variables aleatorias tratadas, con lo que los valores de correlación y covarianza coinciden.

Al tratar con diferentes vectores de variables aleatorias nos referimos a la función de densidad de probabilidad conjunta y podemos extender el concepto de esperanza al de esperanza cruzada, formulándolo de la siguiente manera:

$$E[g(x, y)] = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} g(x, y) p_{x,y} dy dx \quad (29)$$

Análogamente, definimos la matriz de correlaciones cruzadas y covarianzas cruzadas respectivamente como:

$$\text{Corr}(x, y) = R_{x,y} = E[xy^T] \quad (30)$$

$$\text{Cov}(x, y) = C_{xy} = E[(x - m_x)(y - m_y)^T] \quad (31)$$

Las correlaciones y covarianzas se emplean como herramientas estadísticas para

determinar las posibles dependencias lineales entre distintas variables aleatorias. Hasta ahora, todas las fórmulas de momentos se han determinado basándose en el conocimiento de la función de densidad de probabilidad. Como ya se comentaba al principio de este apartado, normalmente no conocemos dicha función. No obstante, es posible realizar una estimación de dichos valores si conocemos un conjunto de los valores que toma el conjunto de variables que forman el vector aleatorio x .

IV.2.6 Decorrelación y blanqueado

Decimos que dos vectores x e y están incorrelados si su matriz de covarianzas cruzadas, $Cov(x,y)$, es la matriz nula. De forma equivalente, podemos decir que dichos vectores x e y están incorrelados si su matriz de correlaciones cruzadas $Corr(x,y) = m_x m_y^T$.

Si nos referimos al concepto de decorrelación entre las componentes de un mismo vector aleatorio x , nos referimos a la matriz de covarianzas definida en la ecuación 28. Obviamente, cada una de las componentes x_i de x está perfectamente correlada consigo mismo, por lo que la condición de decorrelación relativa a la matriz de covarianza es:

$$x \text{ está decorrelado sii } Cov(x=(x_1, x_2, \dots, x_n)^T) = C_x = \begin{bmatrix} \sigma_{x_1}^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_{x_2}^2 & 0 & \vdots \\ \vdots & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \sigma_{x_n}^2 \end{bmatrix} \quad (32)$$

Donde $\sigma_{x_i} = E[(x_i - m_{x_i})^2]$ corresponde al momento central de segundo orden, la varianza.

Como caso particular, se dice que un vector aleatorio está blanqueado si su media es cero para todas sus componentes y su matriz de covarianzas es la matriz identidad I . Al imponer que la media sea cero, lógicamente la matriz de correlación coincide con la de covarianzas.

$$x \text{ está blanqueado sii } m_x = 0, Cov_x = Corr_x = I \quad (33)$$

El blanqueo de las señales suele ser un paso habitual de preprocesamiento de los datos en el análisis de componentes independientes, en muchos casos necesario para realizar estimaciones correctas de independencia.

IV.2.7 Independencia estadística

Decimos que un vector aleatorio x es independiente si la función de densidad de probabilidad conjunta de x es factorizable en el producto de las funciones de densidad de probabilidad marginales de sus componentes:

$$x \text{ es independientes sii } p_x(x) = p_{x_1}(x_1) \cdot p_{x_2}(x_2) \cdot \dots \cdot p_{x_n}(x_n) = \prod p_{x_i}(x_i) \quad (34)$$

De igual manera, se podría expresar la propiedad de independencia si la función de distribución de probabilidad conjunta de x se puede factorizar en el producto de las funciones de distribución de probabilidad marginales de sus componentes, si bien es más habitual emplear la expresión 34.

Claramente la condición de independencia expresada es mucho más restrictiva que la de decorrelación. De hecho, es posible definir la independencia como la decorrelación no lineal [108], es decir, si dos variables x e y son independientes, entonces cualesquiera transformaciones no lineales $g(x)$ y $g(y)$ están incorreladas entre sí.

En el caso especial de que las variables tengan distribuciones gaussianas, sí coinciden los conceptos de decorrelación e independencia, razón por la cual el análisis de componentes independientes no es aplicable a este tipo de variables, como se asumió en las hipótesis para la separación ciega de señales (Sección IV.1.3).

IV.2.8 Distribuciones de probabilidad típicas

En esta sección mostraremos algunas de las funciones de densidad de probabilidad más comunes tratadas en el procesamiento de la señal.

Distribución uniforme

En las variables que siguen una distribución uniforme existe un determinado intervalo de

la recta real en que todos los valores comprendidos tienen la misma probabilidad, mientras que fuera de dicho intervalo, la probabilidad de que se dé un valor concreto es 0.

Por ejemplo, la función de densidad de probabilidad de la variable cuya *fdp* se representa en la Figura 14 es:

$$p_x(x) = \begin{cases} \frac{1}{b-a} & \text{si } x \in [a, b] \\ 0 & \text{si } x \notin [a, b] \end{cases} \quad (35)$$



Figura 14: Función de densidad de probabilidad de una variable uniforme acotada en el intervalo $[a, b]$

En la Figura 15 se muestra la distribución conjunta de dos variables con distribución uniforme en el intervalo $[-3, 3]$ y $[-2, 2]$, respectivamente.

Distribución gaussiana o normal

En muchas ocasiones, las variables observadas en experimentos estadísticos siguen una distribución normal o gaussiana, en la que su función de densidad de probabilidad concentra sus valores más altos alrededor de la media y decrece de forma suave hacia las colas. La importancia de este tipo de función de densidad de probabilidad reside también en el hecho de que la suma de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas converge a una distribución gaussiana, como se enunciará de

manera más rigurosa en la Sección IV.2.9 con el teorema del límite central.

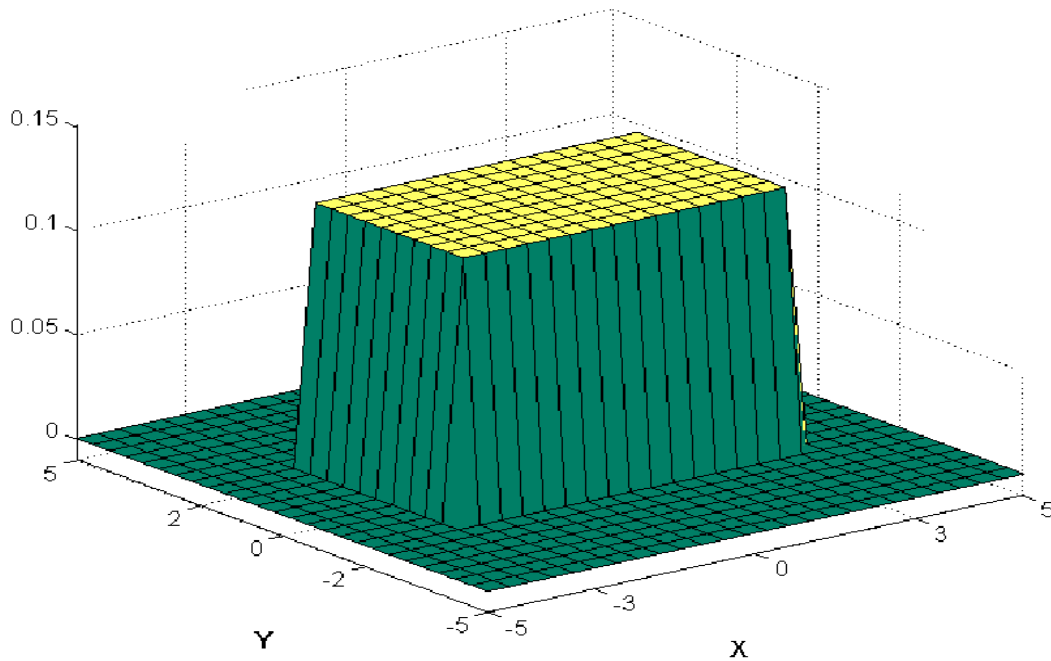


Figura 15: Función de densidad de probabilidad conjunta de dos variables uniformes ($x_a = -3, x_b = 3;$
 $y_a = -2, y_b = 2$)

La función de densidad de probabilidad de una distribución gaussiana viene determinada por la siguiente expresión:

$$p_x(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_x^2}} \exp\left(\frac{(x-m_x)^2}{-2\sigma_x^2}\right) \quad (36)$$

En la Figura 16 se muestra la función de densidad de probabilidad conjunta de dos variables con distribución gaussiana de media 0 y desviación típica 2.

Distribución laplaciana

Este tipo de funciones de densidad de probabilidad se pueden modelar mediante la fórmula de densidad laplaciana descrita a continuación:

$$p_x(x) = \frac{\lambda}{2} \exp(-\lambda x) \quad (37)$$

Las señales de voz tienen esta distribución característica con una gran concentración de valores en el cero y sus alrededores (suponemos que la media de la señal en cuestión es precisamente cero).

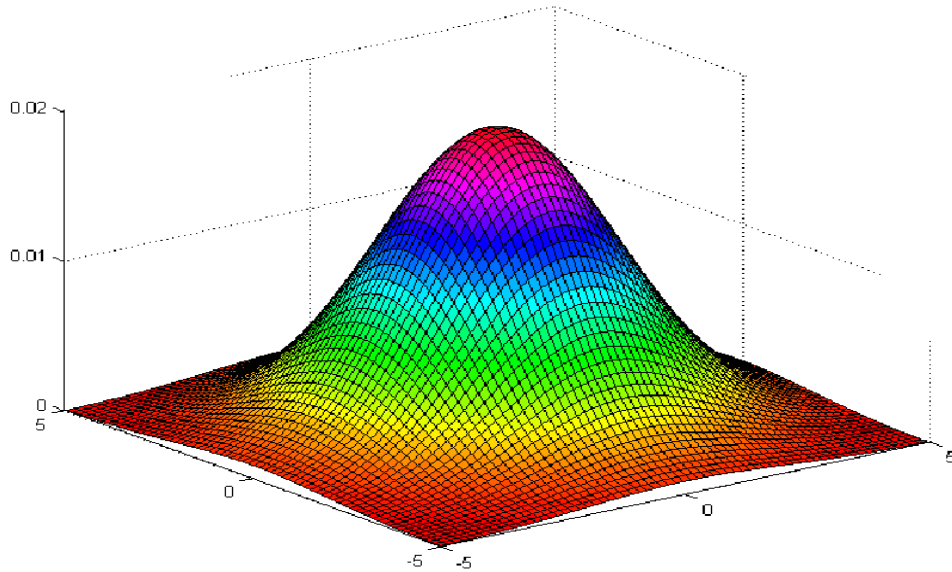


Figura 16: Función de densidad de probabilidad conjunta de dos variables gaussianas ($m_x = m_y = 0$; $\sigma_x = \sigma_y = 2$)

En la Figura 17 se representa la función de densidad de probabilidad conjunta de dos variables que siguen una distribución laplaciana con $\lambda = 0.5$ en ambos casos.

IV.2.9 Teorema del límite central

Supongamos que el vector x_k corresponde a la suma de la secuencia de variables aleatorias idénticamente distribuidas z_i :

$$x_k = \sum_{i=1}^{k_i} z_i \quad (38)$$

Si normalizamos dicha suma parcial, restándole la media y dividiendo por la desviación típica obtenemos y_k :

$$y_k = \frac{x_k - m_{x_k}}{\sigma_{x_k}} \quad (39)$$

El teorema del límite central afirma que la distribución y_k deconverge a una distribución gaussiana de media cero y varianza unidad cuando $k \rightarrow \infty$. Este teorema es la razón por la cual muchas de las variables observadas en el mundo real se asume que siguen una distribución gaussiana, ya que al ser la suma de un conjunto suficiente de otras variables desconocidas, sin importar sus respectivas funciones de densidad de probabilidad, podemos asegurar que la variable que corresponde a la suma sigue una distribución similar a la normal.

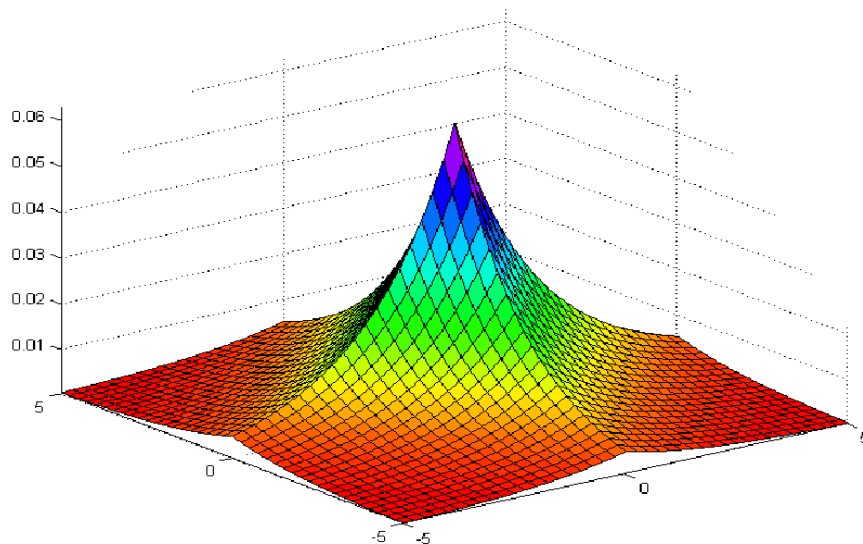


Figura 17: Función de densidad de probabilidad conjunta de dos variables laplacianas ($\lambda x = \lambda y = 0.5$)

Las consecuencias del teorema del límite central en la separación ciega de señales son cruciales, puesto que podemos asumir que con un número suficiente de señales interviniendo en la mezcla, ésta tenderá a ser gaussiana, por lo que un primer método intuitivo para recuperar las señales que dieron origen a la mezcla es tratar de alejar las distribuciones de las estimaciones lo más posible de la distribución gaussiana, es decir, aumentar la no-gaussianidad. Este teorema deja clara una razón más por la que los métodos basados en el análisis de componentes independientes para la separación ciega

de señales no pueden recuperar más de una fuente gaussiana.

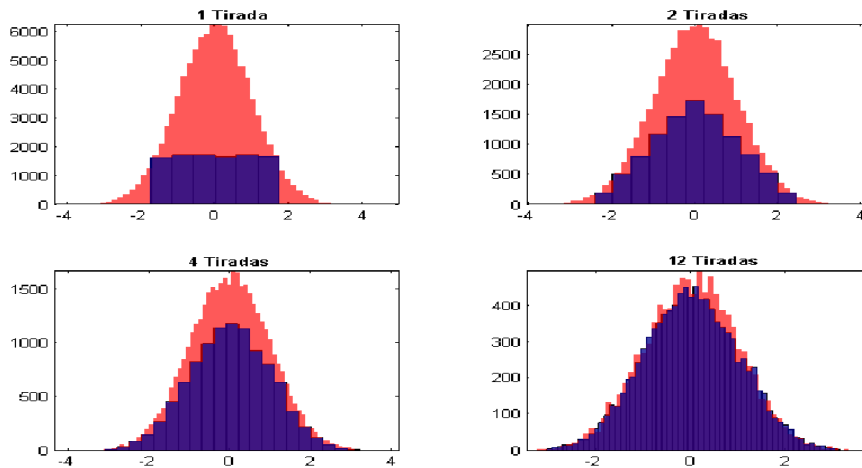


Figura 18: Histogramas correspondientes a la suma normalizada de experimentos del tipo del lanzamiento de un dado de 6 caras, repetido 10000 veces, donde se han sumado 1, 2, 4 y 12 tiradas del dado respectivamente. En el fondo, se superpone el histograma de una variable aleatoria de distribución gaussiana.

La Figura 18 muestra una aplicación del teorema del límite central sobre variables de distribución uniforme. Supongamos un experimento consistente en lanzar un dado de 6 caras un número determinado de veces. La probabilidad de que el dado se detenga en cualquiera de sus caras es la misma, por lo que dicha variable aleatoria discreta sigue una distribución uniforme, con valores discretos comprendidos entre el 1 y el 6.

Si realizamos diversos experimentos independientes del mismo tipo (lanzar un dado) y los sumamos, el teorema del límite central nos dice que la distribución de la variable que suma los valores tiende a ser gaussiana conforme el número de variables aleatorias k (en nuestro ejemplo concreto, lanzamientos de dados) crezca. La Figura 18 muestra que ya con un número k pequeño (4 dados) la distribución empírica (histograma) se asemeja considerablemente a una distribución gaussiana cualquiera, que se muestra en el fondo en cada uno de los histogramas a la distribución de la suma de las k variables.

IV.2.10 Estadísticos de alto orden

Los estadísticos que se han descrito hasta ahora corresponden a momentos de primer o

segundo orden (media, varianza, correlación, covarianza). Nos referimos a estadísticos de alto orden cuando se emplean momentos de orden mayor que dos. Éstos contienen información del tipo de la desviación de la distribución de una determinada variable respecto de la de una distribución gaussiana o del grado de simetría de la función de densidad de probabilidad. Normalmente, el conocimiento de un conjunto finito de momentos de una determinada variable aleatoria es, para la mayoría de tipos de distribuciones, equivalente al conocimiento de la función de densidad de probabilidad [109].

Coefficiente de asimetría

El coeficiente de asimetría o apuntamiento corresponde al momento central de tercer orden sobre una variable aleatoria:

$$\mu_3 = E\{(x - m_x)^3\} \quad (40)$$

El coeficiente de asimetría vale 0 para funciones de densidad de probabilidad simétricas respecto a la media, mientras que un valor negativo indica que la distribución está descompensada hacia la izquierda respecto a la media y un valor positivo indica desplazamiento a la derecha.

Kurtosis

La kurtosis se calcula en relación al momento de cuarto orden de acuerdo a la siguiente expresión:

$$kurt(x) = m_4 - 3\sigma^4 = E\{x^4\} - 3[E\{x^2\}]^2 \quad (41)$$

En realidad existen diversas formulaciones para la kurtosis, según esté normalizada o no, pero lo que realmente interesa de esta magnitud es su cercanía al cero, puesto que es una medida de no-gaussianidad. De esta forma, queda patente su importancia para la separación ciega de señales y el análisis de componentes independientes, al relacionarse la no-gaussianidad con la separación efectiva de las fuentes (Sección IV.2.9).

Una variable aleatoria cuya kurtosis sea cero, tiene una distribución mesocúrtica, probablemente gaussiana. Si la kurtosis es negativa, la distribución es platicúrtica o subgaussiana (por ejemplo, la distribución uniforme). Por último, si la kurtosis es positiva, su respectiva distribución se dice que es leptocúrtica o supergaussiana (por ejemplo, la distribución laplaciana).

Cumulantes.

Es posible obtener una función genérica para la generación de momentos de cualquier orden mediante la transformada de Fourier continua de la función de densidad de probabilidad de x . A dicha función la denominamos función generadora de momentos:

$$\varphi(\omega) = E\{\exp(i\omega x)\} = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(i\omega x) p_x(x) dx \tag{42}$$

Donde $i = \sqrt{-1}$ y ω corresponde a la variable x tras la transformación.

Los cumulantes corresponden a otro tipo de estadísticos de alto orden derivados a partir del logaritmo neperiano de la función generadora de momentos, de la misma forma que los momentos se pueden obtener de dicha función:

$$\phi(\omega) = \ln(\varphi(\omega)) \tag{43}$$

Para una variable aleatoria x de media 0, los primeros 4 cumulantes son:

$$\begin{aligned} k_1 &= 0, \\ k_2 &= E\{x^2\}, \\ k_3 &= E\{x^3\}, \\ k_4 &= E\{x^4\} - 3[E\{x^2\}]^2 \end{aligned} \tag{44}$$

Queda claro que los tres primeros cumulantes coinciden con sus respectivos momentos, mientras que el cuarto corresponde a la kurtosis definida en el apartado anterior.

En el caso multivariado, es decir, cuando tratamos un vector x de variables aleatorias, extrapolamos las fórmulas de los cumulantes, obteniendo los cumulantes

cruzados. El segundo y tercer cumulante cruzado coincide con sus respectivos momentos cruzados. La expresión del cumulante cruzado de cuarto orden cambia respecto a su correspondiente momento cruzado:

$$\begin{aligned}
 cum(x_i, x_j) &= E\{x_i x_j\}, \\
 cum(x_i, x_j, x_k) &= E\{x_i x_j x_k\}, \\
 cum(x_i, x_j, x_k, x_l) &= E\{x_i x_j x_k x_l\} - E\{x_i x_j\} E\{x_k x_l\} \dots \\
 &\dots - E\{x_i x_k\} E\{x_j x_l\} - E\{x_i x_j\} E\{x_k x_l\}
 \end{aligned} \tag{45}$$

Obviamente, al poder obtener los cumulantes a partir de los momentos, ambos contienen la misma información estadística. Sin embargo, es preferible tratar con cumulantes puesto que presentan una serie de propiedades deseables que no se encuentran en los momentos, entre ellas la de que todos los cumulantes de orden mayor que dos de un vector aleatorio x de distribución gaussiana son nulos.

IV.2.11 Teoría de la Estimación: máxima verosimilitud

La teoría de la estimación tiene como objetivo aproximar, lo más posible, una serie de parámetros poblacionales mediante estimadores partiendo de un conjunto finito de medidas. Existen diversas técnicas de estimación que se adaptan a distintas situaciones, variando en exactitud y complejidad computacional.

Supóngase que disponemos de T medidas escalares $x(1), x(2), \dots, x(T)$ que contienen información sobre las m cantidades de interés $\theta = \theta_1, \theta_2, \dots, \theta_m$ que deseamos estimar. Las cantidades $\theta = \theta_1, \theta_2, \dots, \theta_m$ se denominan parámetros y θ el vector de parámetros.

Definimos un estimador $\hat{\theta}$ de θ como la expresión matemática por la cual pueden ser estimados los parámetros a partir de las medidas escalares:

$$\hat{\theta} = h(x_T) = h(x(1), x(2), \dots, x(T)) \tag{46}$$

Como propiedades deseables e importantes de un estimador destacamos:

- Insesgadez. Se dice que un estimador $\hat{\theta}$ es insesgado si $E\{\hat{\theta}\} = E\{\theta\}$.

– Error Cuadrático Medio. Sean $\hat{\theta}_1$ y $\hat{\theta}_2$ dos estimadores de θ , preferimos $\hat{\theta}_1$ a

$\hat{\theta}_2$ si: $ECM(\hat{\theta}_1) \leq ECM(\hat{\theta}_2) \forall \theta$ y $ECM(\hat{\theta}_1) \leq ECM(\hat{\theta}_2)$ para algún θ .

– Eficiencia. Se dice que un estimador insesgado $\hat{\theta}$ es eficiente si proporciona la menor matriz de covarianza de error de entre todos los estimadores insesgados.

– Suficiencia. Se denomina suficiencia a la capacidad de un estimador para conservar toda la información que contiene la muestra.

– Robustez. Se denomina robustez a la tolerancia a fallos en las medidas de un estimador.

A continuación se describen brevemente los métodos más habituales de estimación en relación a su posible aplicación en el análisis de componentes independientes.

Método de los momentos.

Este es el método de estimación más simple e intuitivo. La idea principal es la de igualar momentos poblacionales teóricos con los muestrales. Sin embargo, los estimadores obtenidos, no cumplen la propiedad de eficiencia, ni son insesgados. Además no aprovechan toda la información disponible. Estos problemas se trasladan a aquellos métodos de análisis de componentes independientes basados en el cómputo de momentos y cumulantes cruzados de cuarto orden.

Método de máxima verosimilitud.

El principio de máxima verosimilitud supone que la muestra es representativa de la población y que los parámetros desconocidos θ son constantes o que no existe información a priori de ellos. El estimador de máxima verosimilitud posee ciertas propiedades de optimalidad asintóticas que lo hacen un estimador adecuado, sobre todo cuando el número de muestras es grande.

Dado un conjunto de medidas escalares $x(1), x(2), \dots, x(T)$ extraída de una variable

aleatoria x , cuya función de densidad de probabilidad es $f(x, \theta)$, llamaremos función de verosimilitud de la muestra a:

$$L(\theta; x) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta) \quad (47)$$

A partir de la función de verosimilitud (que coincide con la función de densidad de probabilidad conjunta), el método consiste en calcular el valor de θ que maximiza la función anterior.

Normalmente, debido a que las funciones de densidad de probabilidad suelen incorporar un término exponencial, se suele usar la función de verosimilitud logarítmica $\ln(L(\theta; x))$. Los estimadores de máxima verosimilitud cumplen diversas propiedades deseables como la consistencia, eficiencia y robustez.

IV.2.12 Teoría de la Información: entropía e información mutua

La teoría de la información es la disciplina científica que estudia la información y todo lo relacionado con ella. La información es tratada como una magnitud física y el objetivo es codificar las observaciones de la manera más conveniente. Los problemas que plantea Claude E. Shannon, quien formuló esta teoría en 1940, tienen que ver con la cantidad de información, la capacidad del canal de comunicación, el proceso de codificación que puede utilizarse para cambiar el mensaje en una señal y los efectos del ruido.

Entropía

Dada una variable aleatoria discreta X que tiene una determinada distribución de probabilidades, $p(X)$, la entropía de X se define como:

$$H(X) = - \sum_{x \in X} p(x) \log_b p(x) \quad (48)$$

De esta forma, la entropía de una variable aleatoria se puede interpretar como la cantidad de información que proporciona la observación de dicha variable. Bajo otro punto de vista, también es una medida del 'desorden' de una variable, puesto que cuanto más

impredicible sea el valor de una instancia determinada de la variable, mayor será su entropía. La unidad en que se mide la información depende de la base del logaritmo utilizada. Si la base es 2, entonces la unidad de medida es el BIT, o si la base es el número e , la unidad correspondiente es el NAT. No obstante, para el análisis de componentes independientes no es relevante la base que empleemos puesto que tan sólo cambia la escala de medida.

Entropía diferencial

La definición anterior y la expresión 48 pueden ser generalizadas para variables aleatorias continuas y vectores de variables aleatorias continuas, en cuyo caso se suele denominar a esta medida entropía diferencial:

$$H(x) = - \int p(x) \log_b p(x) \quad (49)$$

Teorema de disminución de la entropía

La entropía de una variable x condicionada por otra y es menor o igual que la entropía de x , alcanzándose la igualdad si y sólo si las variables x e y son independientes.

$$H(x|y) \leq H(x) \quad H(x|y) = H(x) \Leftrightarrow x \text{ e } y \text{ son independientes} \quad (50)$$

En términos intuitivos podemos interpretar el teorema afirmando que el conocimiento de una experiencia sólo puede disminuir nuestra incertidumbre sobre otra cualquiera, siendo esta reducción efectiva siempre y cuando ambas experiencias no mantengan alguna relación de dependencia.

Corolario.- Como importante corolario para el entorno del análisis de componentes independientes obtenemos que la entropía de una variable aleatoria n -dimensional es menor o igual que la suma de las entropías marginales de sus componentes, alcanzándose la igualdad si y sólo si éstas son independientes.

$$H(x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}) \leq \sum H(x_i) \quad (51)$$

Negentropía

Entre todas las variables aleatorias con una matriz de covarianza fija, la función de densidad de probabilidad de una variable gaussiana tiene entropía máxima. De esta forma, podemos entender la entropía como una medida de gaussianidad, siendo la distribución gaussiana la más desestructurada o más aleatoria.

Se define el concepto de negentropía a partir del de entropía para determinar aquella medida no negativa, que es cero para una variable gaussiana, determinada por la siguiente expresión:

$$J(x) = H(x_{gauss}) - H(x) \quad (52)$$

donde x_{gauss} es una variable gaussiana con la misma matriz de covarianza que x . La negentropía posee una serie de propiedades que la hacen preferible a la entropía, principalmente es invariante frente a transformaciones lineales:

$$J(Mx) = J(x) \quad (53)$$

donde M es una matriz de coeficientes reales.

Información mutua

La información mutua se emplea como una medida de la cantidad de información que las variables de un vector aleatorio tienen sobre el resto de las variables del conjunto. Se puede expresar a partir del concepto de entropía como:

$$I(x = x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n H(x_i) - H(x) \quad (54)$$

A partir del corolario, de la expresión 54 resulta obvio que la información mutua es siempre mayor o igual que cero, siendo cero si y sólo si las variables son independientes.

Respecto a su aplicación en el análisis de componentes independientes, la información mutua mide la dependencia estadística de varias variables aleatorias y da una idea de la información que comparten entre ellas. De este modo, habría que minimizar la

información mutua de las salidas para conseguir las componentes independientes.

IV.2.13 Análisis de Componentes Principales

El Análisis de Componentes Principales (Principal Component Analysis, PCA) es una técnica matemática que permite proyectar un espacio de datos en un espacio de características donde los ejes son ortogonales, como el espacio original, de forma que la varianza de las proyecciones de los datos en dichos ejes es mayor que en cualesquiera otros ejes ortogonales posibles. El objetivo es, por tanto, encontrar un conjunto de variables menor eliminando la redundancia de los datos. Para realizar esta transformación se impone la condición de que las nuevas señales estén incorreladas.

Normalmente el análisis de componentes principales se emplea en el problema de la separación ciega de señales como un preprocesamiento de los datos en el que se decorrelacionan las señales. Dicho proceso se denomina blanqueo de las señales (Sección IV.2.6). El blanqueo consiste en someter al vector de variables aleatorias x a una transformación lineal v de forma que se obtenga un nuevo vector de variables aleatorias y :

$$y = V \cdot x \quad (55)$$

tal que:

$$\text{Corr}(y) = E(y \cdot y^T) = I \quad (56)$$

Donde I es la matriz diagonal.

La matriz v puede ser estimada a partir de una muestra del vector x , calculando de alguna forma su matriz de covarianza y después normalizando, utilizando los valores propios. También el blanqueo puede realizarse mediante una red neuronal artificial.

Inicialmente se impone que las componentes (variables) del vector x tengan media cero. Esto se logra sin más que restarles su media. De esta forma, los datos se normalizan con respecto a la estadística de primer orden. Seguidamente, los efectos de la estadística de segundo orden se eliminan mediante la transformación 55. Las componentes del vector

blanqueado y resultan estar incorreladas y normalizadas de forma que su varianza es la unidad. Aplicando esta técnica al problema de la separación ciega de señales, se obtienen unas señales estandarizadas a partir de las observaciones formadas por componentes incorreladas y de la misma potencia. La decorrelación es un prerequisite necesario (pero no suficiente) para obtener la independencia estadística, como ya se mostró en las Secciones IV.2.6 e IV.2.7.

Con frecuencia los métodos de blanqueo se basan en la realización de un análisis de componentes principales (PCA), ya que con él simultáneamente pueden conseguirse diversos objetivos:

1. Comprimir la información, en el sentido de optimizar el error cuadrático medio. El PCA permite transformar un espacio de datos (q -dimensional) en un espacio de características (p -dimensional, $p < q$), ya que los datos iniciales pueden quedar representados adecuadamente por características (números) que mantienen la información intrínseca. En el contexto de la separación de fuentes, si se desconoce el número p de fuentes y el número de sensores es $q > p$, el PCA puede seleccionar automáticamente las p componentes más relevantes o independientes.
2. Filtrar el posible ruido gaussiano contenido en las señales.
3. Decorrelacionar las señales con objeto de blanquearlas para un posterior algoritmo de análisis de componentes independientes.
4. Realizar la separación de las fuentes con un procedimiento PCA no lineal, propuesto por Oja [110].

El análisis de componentes principales parte de las variables de x de media nula y trata de buscar una matriz ortogonal Q tal que las componentes y_i de la ecuación:

$$y = Q \cdot x \quad (57)$$

estén incorreladas, es decir:

$$Corr(y) = E(y \cdot y^T) = D \quad (58)$$

siendo D una matriz diagonal.

Podemos lograr esta condición mediante la matriz de correlación de los datos de entrada, expresada en 27. Debido a que Q es una transformación lineal, la matriz de correlación de salida puede expresarse como:

$$\text{Corr}(y) = E(y \cdot y^T) = E(Qx \cdot Q^T x^T) = Q \cdot \text{Corr}(x) \cdot Q^T = D \quad (59)$$

donde la matriz diagonal D contiene los P valores propios, λ_j (autovalores), mayores de $\text{Corr}(x)$, ordenados de mayor a menor y Q es una matriz cuyas columnas q_j , son los vectores propios de $\text{Corr}(x)$ (autovectores), correspondiendo en el mismo orden a sus respectivos valores propios, λ_j , incluidos en D .

La matriz D es ortogonal ya que sus columnas satisfacen la condición de ortonormalidad, es decir:

$$\begin{aligned} q_i^T \cdot q_j &= 1 \quad \text{si } i = j \\ q_i^T \cdot q_j &= 0 \quad \text{si } i \neq j \end{aligned} \quad (60)$$

con lo que:

$$Q^T Q = I \text{ y } Q^T = Q^{-1} \quad (61)$$

De acuerdo con la definición de la matriz de correlación en la ecuación 27 y como los vectores q_i son unitarios, se puede escribir:

$$q_j^T \cdot R_x \cdot q_k = \sigma_j^2 \quad (62)$$

Donde σ_j^2 es la varianza de la señal x_j .

Sustituyendo en 59, se tiene:

$$d_{ij} = \lambda_j = \sigma_j^2 \quad (63)$$

De acuerdo con las expresiones anteriores se puede deducir que:

1. Los vectores propios de la matriz de correlación correspondientes al vector de variables de entrada x , de media cero, definen vectores unitarios representando las

direcciones principales a lo largo de las cuales las varianzas toman sus valores máximos.

2. Los valores propios asociados definen los valores máximos de esas varianzas.
3. Si se considera un número de valores propios y vectores propios p , menor que el número de componentes q , de los vectores de entrada, se consigue una compresión de datos ($p < q$). Recuérdese que en la matriz D se ordenan los valores propios de mayor a menor, con lo que queda garantizado que se seleccionan las componentes principales (los que tienen mayor varianza), y por tanto los de mayor contenido de información. Desde otro punto de vista, la compresión de datos se realiza de forma que el error cuadrático medio resulta ser mínimo.
4. El análisis de componentes principales proporciona datos incorrelados.

Según 59 el PCA decorrelaciona las señales, pero como $d_{ij} \neq 1$, no quedan blanqueadas (varianza = 1). Para producir el blanqueo, la matriz de transformación V a partir de la matriz Q obtenida mediante PCA debe ser:

$$V = \sqrt{D^{-1}} Q^T \quad (64)$$

ya que de esta forma:

$$\text{Corr}(y) = E(y \cdot y^T) = I \quad (65)$$

IV.2.14 Funciones de Contraste

Como práctica común para la estimación del modelo del análisis de componentes independientes, se formula una función objetivo que se trata de maximizar o minimizar. A dicha función la denominaremos función de contraste si posee una serie de propiedades deseables para la correcta estimación del modelo.

Una función de contraste es una correspondencia Ψ que asigna a cada función de densidad de probabilidad de un proceso aleatorio multidimensional asociado al vector

aleatorio Y un número real $\Psi(Y)$ que cumple las propiedades siguientes [103]:

1. $\Psi(Y)$ es invariante frente a escalados invertibles.
2. $\Psi(Y)$ depende únicamente de la función de densidad de probabilidad de Y .
3. $\Psi(Y)$ sólo alcanza su máximo cuando todas las componentes de Y son independientes.

De esta forma, parece claro que el problema de la separación de fuentes se puede traducir en un problema de búsqueda del máximo global de esta función. Nótese que el hecho de maximizar o minimizar es irrelevante, puesto que la minimización de una función $f(x)$ puede considerarse como la maximización de $1/f(x)$. Podemos decir que el análisis de componentes independientes se compondrá de una función de contraste más un método de optimización para dicha función [104].

Las funciones de contraste estarán normalmente basadas en diferentes estimadores de independencia, como la información mutua, máxima verosimilitud, estadísticos de alto orden, PCA no lineal, etc. En cualquier caso, puesto que todos estos principios son, en su esencia, equivalentes [111], las funciones de contraste también deberían serlo en el caso irreal de que dichas funciones de contraste fueran perfectos estimadores de la independencia.

IV.3 Modelos de mezcla lineales

Podemos asumir que los datos de los que disponemos son un conjunto de variables que recibimos conjuntamente. Sea n el número de variables y T el número de observaciones. Denotamos los datos disponibles como $x_i(t)$ donde los índices toman los valores $i=1,\dots,n$ y $t=1,\dots,T$. Suponemos, por simplicidad, que el número de observaciones, $x_i(t)$, es igual al número de fuentes, $s_i(t)$.

IV.3.1 Modelo de mezcla lineal instantáneo

El modelo de mezcla instantáneo y lineal (o llamado también lineal sin memoria) es el más sencillo de los propuestos, pero también y de momento, ha sido el más tratado por los autores. Este modelo supone que el valor de las observaciones ($x_i(t)$) en un instante

dato es una función lineal de los valores de las fuentes originales ($s_i(t)$) en ese mismo instante de tiempo y no influyen en la mezcla en ningún caso los valores de las fuentes en instantes de tiempo anteriores.

Una función lineal sobre un conjunto de variables se reduce a un conjunto de coeficientes reales que multiplican a los datos originales. De esta forma, se puede describir este modelo matemáticamente mediante la siguiente expresión:

$$x_i(t) = a_{i1}s_1(t), \dots, a_{ij}s_j(t), \dots, a_{ip}s_p(t) \quad i = 1, \dots, q \quad (66)$$

o de forma resumida, utilizando vectores de variables y una matriz de coeficientes reales:

$$x(t) = A \cdot s(t), \quad \text{donde } A = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1i} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{i1} & \dots & a_{ii} \end{bmatrix} \quad (67)$$

La matriz A se denomina matriz de mezcla, y es claramente la encargada de realizar la combinación lineal de las fuentes s . Al asumir que el número de observaciones o mezclas es igual al de fuentes, la matriz de mezcla A es cuadrada, tal y como se muestra en la expresión 67. Este modelo se muestra gráficamente en la Figura 19.

Por tanto, el problema de la separación ciega de señales lineal e instantáneo se podría resolver si se obtuviera una matriz W llamada matriz de separación cuya inversa es equivalente a la matriz de mezcla A y de sus mismas dimensiones, con lo que, multiplicándola por las señales mezcladas se podría obtener una reconstrucción o estimación $y(t)$ de las fuentes originales. Naturalmente, es necesario que la matriz de separación W sea no singular. De esta forma, la ecuación del modelo para la separación es:

$$y(t) = W \times x(t) \quad (68)$$

Reduciendo el problema de la separación ciega de señales lineal e instantánea mediante la aplicación del análisis de componentes independientes, recordemos que la solución será válida si las estimaciones $y(t)$ son equivalentes a las fuentes $s(t)$ salvo permutaciones y escalados invertibles (Sección IV.1.3).

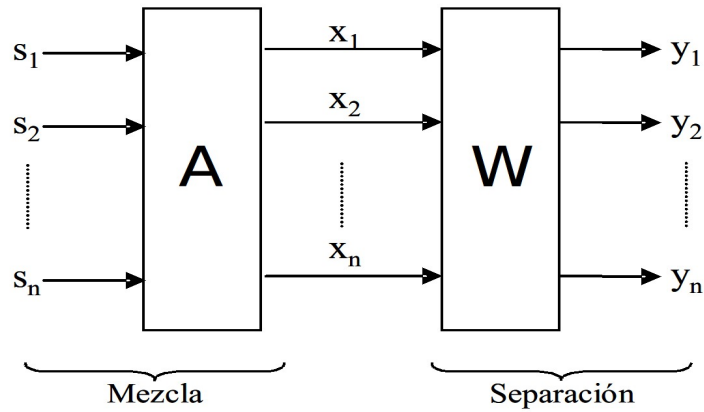


Figura 19: Modelo de mezcla y de separación en el caso lineal e instantáneo.

La separación ciega de señales en medios lineales e instantáneos se reduce según la ecuación 68 a la obtención de los coeficientes de la matriz de separación W . Las dos indeterminaciones intrínsecas en el análisis de componentes independientes implican que W es válida para recuperar las fuentes, aunque sus filas estén en distinto orden y multiplicadas por constantes arbitrarias, respecto a las filas de la matriz inversa a la original de mezcla A .

Formalmente, diremos que la matriz de separación W proporciona una solución al problema de la separación ciega de señales que preserva la forma de las señales originales (aunque probablemente no el orden, ni sus magnitudes) si:

$$W \times A = \Lambda \times P \tag{69}$$

donde Λ es una matriz diagonal no singular y P es una matriz de permutación (matriz con un único 1 por fila y columna).

Podemos definir una relación “ \sim ” denominada “relación de preservación de la forma de onda” entre dos matrices para el caso en que se cumple la expresión 69, es decir $W \times A$. Se puede demostrar que dicha relación es una relación de equivalencia [112]. En estos

términos, el objetivo de la separación ciega de señales en el caso de mezclas lineales instantáneas es el de encontrar la clase de equivalencia de la cual (A,s) forma parte.

IV.3.2 Modelo de mezcla lineal convolutivo

En el modelo de mezcla convolutivo, llamada también mezcla con memoria o con retardos, se supone que el valor de las observaciones $(x_i(t))$ en un instante dado es una función de los valores de las fuentes originales $(s_i(t))$ en ese mismo instante de tiempo y de valores de las fuentes en instantes de tiempo anteriores [113]. Matemáticamente, se podría representar este modelo en el caso general (lineal y no lineal) mediante una serie de funciones como sigue:

$$x(t) = F(s(t), s(t-1), s(t-2), \dots, s(t-n)) \quad (70)$$

Esta ecuación trata de modelar fenómenos reales como ecos en comunicaciones y reverberaciones de las señales. Hay modelos de mezcla convolutiva [113] que consideran que el medio de propagación actúa como un filtro con p entradas (las fuentes) y q salidas (las señales detectadas por los sensores). Usualmente se admite que este filtrado, introducido por el medio y los sensores, es lineal y estacionario. De esta manera las señales captadas pueden expresarse de la forma:

$$x_i(t) = \sum_{j=1}^p \int a_{ij}(t-\tau) \cdot s_j(\tau) d\tau + n_i(t) \quad \forall i=1, \dots, q \quad (71)$$

donde $a_{ij}(t)$ representa la respuesta a un impulso de un filtro que modela la propagación entre la fuente i y el sensor j . El término $n_i(t)$ corresponde a un posible ruido aditivo, que no siempre tiene por qué estar presente.

En el dominio de la frecuencia, ν , la ecuación 71 puede escribirse como:

$$x_i(\nu) = \sum_{j=1}^p A_{ij}(\nu) \cdot s_j(\nu) + n_i(\nu); \quad \forall i=1, \dots, q \quad (72)$$

donde la matriz $A(\nu)$, de dimensión $p \times q$, contiene todas las funciones de transferencia

entre las p fuentes y los q sensores. De esta manera, el problema pasaría a ser lineal, pero en el dominio de la frecuencia.

Los algoritmos de separación ciega de fuentes que se basan en el modelo de mezcla convolutiva tratan de explotar principalmente la llamada diversidad espacial que es el fenómeno que se produce por el hecho de la separación física de los distintos sensores, lo que hace que cada uno de ellos capte, en cada instante de tiempo, distintas mezclas de las fuentes.

Por otra parte, los modelos convolutivos se proponen con objeto de aprovechar la diversidad espectral, aunque el enfoque fundamental de la separación de fuentes es esencialmente espacial y busca la estructura a través de los sensores, no a lo largo del tiempo.

IV.3.3 Modelos con distinto número de mezclas y fuentes

En aplicaciones reales, el número de fuentes puede ser desconocido e incluso variable en el tiempo. No obstante, la mayoría de los algoritmos de separación de señales son particularmente eficientes si el número de sensores es igual al número de fuentes y parten, de hecho, de esta hipótesis. Si denominamos como p al número de fuentes y q al número de observaciones o de sensores, en caso de que no se verifique la igualdad $p = q$ hay dos posibilidades:

1. Más observaciones que fuentes ($q > p$): En este caso puede usarse una etapa previa de blanqueo (Sección IV.2.6) que transformará las q observaciones en las p señales incorreladas con mejor relación señal/ruido. Esta reducción dimensional se puede realizar con un Análisis de Componentes Principales (PCA) (Sección IV.2.13). Primero se estima la matriz de covarianza de las observaciones y después se calculan sus valores propios. Las p señales proyectadas sobre los vectores propios correspondientes a los p valores propios mayores resultan ser las más adecuadas (las $q - p$ señales resultantes pueden considerarse ruido).
2. Menos observaciones que fuentes ($q < p$): Esta situación se suele denominar separación ciega de señales sobrecompleta (overcomplete blind source separation).

El problema resulta, en principio, irresoluble ya que las q observaciones no contienen información suficiente para separar exactamente las p fuentes. Se podría hacer un símil matemático de intentar resolver un sistema de ecuaciones con más incógnitas que ecuaciones. Se pueden estimar las p señales más potentes, pero con una distorsión provocada por las otras $p - q$ señales. Se ha estudiado teóricamente este problema consiguiendo separar las p fuentes en q grupos distintos y se obtuvieron las fuentes casi puras o combinaciones lineales de ellas. Se pueden encontrar algunos resultados experimentales con el algoritmo PCA-no lineal. Asimismo, según recientes investigaciones con métodos geométricos pueden detectarse las p componentes independientes [114].

IV.3.4 Mezclas no estacionarias

Usualmente, hemos supuesto que los elementos a_{ij} de la matriz de mezcla son constantes en el tiempo, lo que da lugar a las denominadas mezclas estacionarias. No obstante, puede ocurrir que las características del medio material donde se produce la mezcla varíen con el tiempo, o bien que la distribución de los sensores donde se captan las observaciones también varíe. Para modelar uno u otro fenómeno, los elementos de la matriz de mezcla A , han de cambiar en el tiempo ($A = A(t)$). También puede ocurrir que las fuentes cambien, por ejemplo su densidad de probabilidad. Todos estos factores complican el problema de la separación ciega de señales. Por este motivo, es importante en la práctica que los algoritmos de separación puedan adaptarse a cambios de los coeficientes de la mezcla, e incluso de la distribución estadística de las fuentes.

Dadas las peculiaridades de las redes neuronales artificiales [114,115], la utilización de éstas para implementar sistemas no estacionarios de separación de fuentes puede resultar muy eficiente. En efecto, es posible conseguir que los elementos de matriz estimada se auto-adapten en el tiempo a los cambios de la matriz de mezcla, aplicando constantemente la regla de aprendizaje y seleccionando adecuadamente el parámetro de ganancia de aprendizaje en el tiempo. Algunos autores [116,117] proponen una red neuronal que considera la no estacionalidad de las fuentes. Cichocki et al. [118,119] proponen un algoritmo auto-adaptativo para entornos no estacionarios, basado en la adecuada modificación de la ganancia de aprendizaje a lo largo del tiempo.

IV.3.5 Otros modelos de mezcla lineales

Presencia de ruido

El ruido suele considerarse, dentro del problema de separación de fuentes, bajo tres perspectivas distintas:

1. El ruido incide en el medio como una señal más. En este caso, los algoritmos que se proponen consideran al ruido como una de las p señales y lo representan correctamente como si se tratara de una fuente cualquiera, realizando la separación, si es posible.
2. Las señales originales están afectadas por ruido. En esta situación, los algoritmos de separación actúan transparentemente con respecto al ruido, sin incrementarlo ni reducirlo, recuperándose las señales con la misma relación señal-ruido original.
3. El ruido corrompe las señales ya mezcladas en el interior del medio o de los sensores. Este es un caso en el que el ruido debe ser tenido en cuenta por las técnicas de separación para reducirlo y, si es posible, eliminarlo. Para modelar este caso, se suele considerar que el ruido es aditivo y acotado [103,120].

La mayoría de los autores consideran el ruido como una fuente desconocida más, denotándolo a veces por $n(t)$. En cualquier caso se observa que la presencia de ruido empeora notablemente las prestaciones de los algoritmos de separación, complicándolos a su vez. Lo ideal sería disponer de un modelo de separación ciega de fuentes que permitiese eliminar totalmente el ruido en las observaciones. J.F. Cardoso [121] afirma que es una cuestión abierta determinar los dominios de aplicación donde realmente es de interés considerar modelos de ruido. Es usual modelar el ruido, $n(t)$, mediante [122]:

1. Una señal aleatoria con densidad de probabilidad uniforme. Este ruido se denomina ruido aleatorio uniforme o ruido subgaussiano.
2. Una señal con densidad de probabilidad normal o gaussiana. Este ruido se denomina ruido aleatorio gaussiano.
3. Una señal con densidad de probabilidad laplaciana. Este ruido se denomina ruido

aleatorio supergaussiano.

Conocimiento de las fuentes

Cualquier información sobre las fuentes puede dar lugar a simplificaciones en el algoritmo de separación o a mejorar notablemente los resultados. En este caso, ya no se podría hablar de separación ciega de fuentes de manera estricta, puesto que disponemos de un conocimiento concreto sobre algún aspecto de las fuentes. En cuanto a la información que se puede tener sobre las fuentes esta puede ser:

1. Conocimiento sobre las distribuciones de probabilidad de las fuentes [123,124]
2. Conocimiento sobre la naturaleza discreta de los datos (binarios o multivaluados), en cuyo caso se pueden utilizar algoritmos muy eficientes [125,126].
3. En general saber también que las fuentes estén acotadas (hipótesis comúnmente aplicada, ya que responde a la realidad) y conocer los rangos máximo y mínimo entre los cuales pueden estar limitadas en amplitud [127].

IV.4 Aplicaciones de la separación ciega de señales biomédicas

En relación con las señales biomédicas, el análisis de componentes independientes es empleado con mucha frecuencia. Existen aplicaciones conocidas en el procesamiento de imágenes médicas, como la tomografía y la resonancia magnética nuclear entre otras; también es posible encontrar muchas referencias a su aplicación en electroencefalogramas (EEG) y electrocardiogramas (ECG).

Para los médicos e investigadores en esta área es de gran beneficio si fuese posible al automatización del análisis de señales biomédicas con el objetivo de separar y aislar el conjunto de mediciones biomédicas en las fuentes que realmente las componen, obteniendo información del número y la distribución espacial a lo largo del tiempo de cada una de estas fuentes, así como de los cambios que ocurren en su morfología [128].

IV.4.1 Aplicación del análisis de componentes independientes en el procesamiento de electrocardiogramas (ECG).

Es posible ilustrar algunos de los aspectos fundamentales de la aplicación de ICA a las señales biomédicas por medio del análisis de las señales del corazón. Las señales captadas en la piel del abdomen y el pecho, que provienen de los latidos del corazón, son utilizadas por los médicos con el objetivo de diagnosticar las enfermedades asociadas al mismo.

Las diferentes partes del corazón, como las aurículas y los ventrículos producen patrones espaciales y temporales de la actividad eléctrica en la superficie del cuerpo. Comúnmente los datos se toman de diferentes lugares, cada uno de los cuales constituye una mezcla de las componentes cardíacas.

Los ECG satisfacen algunas de las condiciones necesarias para la aplicación de ICA [129]:

1. Las señales de las diferentes fuentes están mezcladas en cada uno de los electrodos.
2. Las demoras de tiempo entre las señales son despreciables.
3. Hay menos fuentes que mezclas.
4. Las fuentes tienen distribuciones no gaussianas.

Sin embargo, los movimientos del corazón durante los latidos violan la suposición de la estacionalidad espacial de las fuentes para aplicar ICA. Esto puede conducir a que la actividad de una de las cámaras del corazón pueda ser tomada como varias fuentes [129]

Un ejemplo de la utilización de ICA en ECG es la separación de los latidos del feto y de la madre [129,130]. Los canales 1 al 5 de un registro electrocardiográfico fueron tomados de la región abdominal de la madre, mientras que del 6 al 8 se corresponden con el pecho. En los canales abdominales los latidos del feto son apenas visibles, y son completamente imposibles de distinguir en la región del pecho. Estos canales se tomaron como mezclas independientes de distintas fuentes del ECG.

En la Figura 20 se observan tanto las 8 mezclas correspondientes a los canales de ECG, como las estimaciones de fuentes independientes obtenidas luego de la aplicación de ICA.

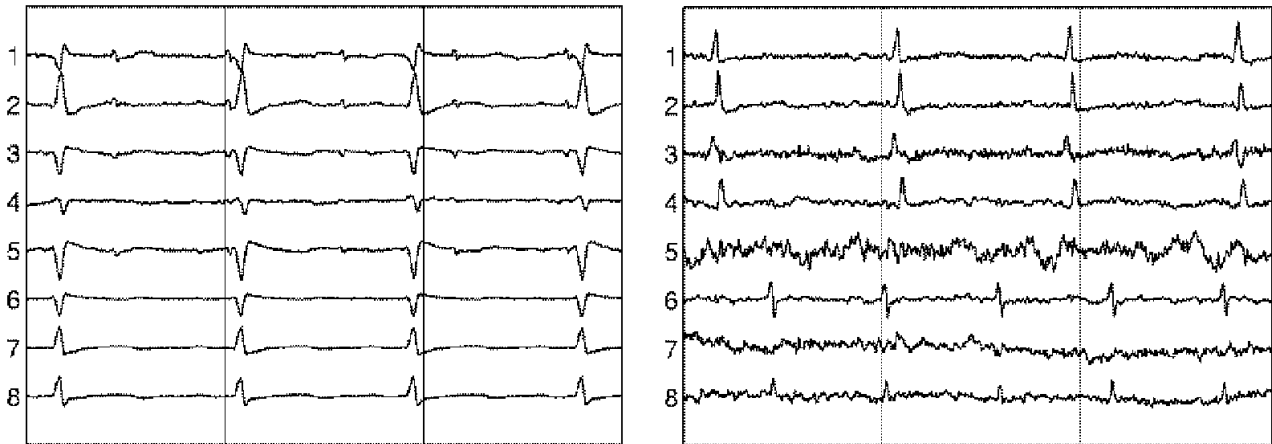


Figura 20: Descomposición de ECG utilizando ICA. Señales captadas por los 8 electrodos (izquierda) y estimaciones obtenidas por ICA (derecha)

Es posible percatarse de que las estimaciones 1 a la 4 se corresponden con los latidos de la madre, mientras que en las estimaciones 6 y 8 están presentes los latidos de mayor frecuencia del feto. Debido a la relación señal-ruido tan deteriorada para los latidos del feto en las señales originales, la aplicación de el promediado, que es la técnica de elección en el procesamiento tradicional de estas señales no es capaz de separar la señal del feto del resto de las señales y artefactos presentes.

La capacidad de ICA de separar señales vitales de pequeño valor de las señales cardíacas dominantes hacen de esta técnica una prometedora herramienta en el diagnóstico de enfermedades cardíacas [129].

Rieta et al. Utilizan ICA en el estudio de episodios de fibrilación auricular [131], por su parte Yu et al. Realizan la clasificación de ECG por medio de la extracción de características relevantes empleando ICA [132] y Guilhon et al. Por su parte realizan la compresión de señales de ECG por medio de su procesamiento con ICA. Castell et al. Realizan una revisión acerca de esta temática, mostrando la utilidad de ICA en la extracción de los latidos fetales, el análisis de la fibrilación auricular, la extracción de ruido y la eliminación de los artefactos debidos a la implantación de marcapasos [133].

IV.4.2 Aplicación del análisis de componentes independientes en el procesamiento de electroencefalogramas (EEG).

Este es uno de los campos en los que más se ha utilizado el análisis de componentes independientes, encontrando cientos de referencias a estudios de EEG procesados con alguna implementación de ICA.

Particular interés tiene lo relacionado con los potenciales relacionados con eventos (ERP), que constituyen respuestas estereotipadas a estímulos. Estos estímulos pueden ser visuales, como en el caso de los estudios de sacádicos, auditivos o de otro tipo.

Existen 4 características de las series temporales de señales de EEG en estudios de ERP que hacen apropiado el uso de ICA:

1. Las proyecciones espaciales de las componentes son fijas a lo largo del tiempo.
2. Los tiempos de conducción de las señales son iguales, y la suma de las corrientes en los electrodos es lineal. Ambas son suposiciones razonables para las corrientes que circulan por el cráneo [134].
3. Las activaciones de las diferentes fuentes en los datos de entrada son independientes en el tiempo unas de otras.
4. Las distribuciones estadísticas de los valores en las activaciones de las componentes son no gaussianas.

Las fuentes en los procesos de ERP, que reflejan el procesamiento de información relacionada con eventos, se asume generalmente como la suma de la actividad de generadores espacialmente estacionarios. Los resultados obtenidos [129] sugieren que la mayoría de las oscilaciones en el EEG, son modeladas mejor como compuestas de islas temporalmente independientes de actividad cortical coherente.

El análisis utilizando ICA también presupone que las fuentes también deben ser temporalmente independientes. La independencia de las fuentes en el EEG puede ser propiciada por medio de la variación sistemática del estímulo y las condiciones en que este es aplicado. Afortunadamente esto coincide mayoritariamente con los requisitos de diseño experimental en los estudios de ERP.

Con respecto a la distribución que siguen las fuentes, las mezclas que aparecen distribuidas normalmente en realidad pueden ser la suma de fuentes que en sí mismas no son gaussianas. En teoría varios procesos gaussianos no pueden ser separados por ICA.

La suposición de fuentes con distribuciones super-gaussianas es compatible con la suposición fisiológicamente plausible de que un ERP estará compuesto de una o más series solapadas de activaciones relativamente cortas dentro de áreas espacialmente fijas que realizan etapas separables del procesamiento de la información.

En la práctica componentes sub-gaussianas aparecen raramente en los estudios de ERP o en los registros de EEG espontáneos. Probablemente la estadística super-gaussiana de la actividad del EEG sea compatible con la máxima flexibilidad del cerebro en el procesamiento de la información [129].

IV.5 Aplicación del análisis de componentes independientes a los movimientos oculares sacádicos.

Dentro del campo de la neurofisiología no hemos encontrado muchas referencias al empleo de ICA en el procesamiento de los movimientos oculares, a diferencia de otros tipos de estudios como pueden ser el EEG espontáneo y los ERP, en los que se encuentran centenares de trabajos de investigación realizados.

Con mayor frecuencia se han realizado trabajos que emplean ICA para separar los artefactos provocados por los movimientos oculares en estudios de EEG, que pueden tener amplitudes muy grandes en comparación con el resto de las fuentes presentes en los canales de EEG [135–139].

Fundamentalmente se han encontrado los trabajos realizados en el estudio de los movimientos sacádicos de vergencia realizados por Semmlow en colaboración con otros autores [68,69,140–143]. Además de ser pionero en esta área, desarrollando una metodología para la aplicación de ICA a este tipo de movimientos oculares, este grupo de trabajo realizó la comprobación de la validez de su enfoque, por medio de la simulación.

En los trabajos citados se realiza la separación de las componentes pulso y escalón. Este modelo del sistema sacádico compuesto por el par de componentes pulso y escalón, fue explicado en el Capítulo I, a partir de los trabajos realizados anteriormente acerca de los

mecanismos de generación de sácadas [14–16].

Las sácadas de vergencia fueron simuladas realizando la suma de las componentes pulso y escalón generadas utilizando un modelo implementado por ellos. Ellos definieron un grupo de 7 parámetros que describen al pulso y al escalón, realizando la variación aleatoria de estos valores, con el objetivo de generar el conjunto de sácadas necesarias.

Luego de aplicar ICA, determinaron la correspondencia entre las componentes obtenidas y las utilizadas en la generación de las sácadas, comprobando que los resultados se correspondían, por lo que se puede afirmar que ICA es capaz de realizar la extracción de estas dos componentes a partir de un conjunto de sácadas [142].

Lin et al. por su parte se basan en los trabajos de Semmlow para realizar la descomposición de señales sacádicas empleando ICA [144], también es de señalar en este sentido el estudio de Chen et al. para movimientos sacádicos [145].

En todos los casos se realizan secuencias de seguimiento de un estímulo, que conforma sácadas o movimientos sacádicos de vergencia. Luego cada sácada es aislada y considerada como una fuente independiente, para la aplicación del análisis de componentes independientes, que realiza la extracción de las componentes pulsos y escalón presentes en la programación de los movimientos sacádicos.

Esta aplicación de ICA se corresponde con el caso de tener más observaciones que fuentes, teniendo en cuenta que cada una de las sácadas empleadas se corresponde con una observación, y la evidencia médica anterior establece la existencia de solamente 2 componentes neuronales subyacentes en la generación de las sácadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

V Programa de procesamiento de los registros oculares sacádicos.

Se elaboró un programa escrito en el lenguaje Matlab, con el objetivo de realizar el procesamiento de los registros electro-oculográficos, desde la adquisición de los datos de los ficheros ASCII de cada uno, hasta la determinación de los puntos significativos y el cálculo de los parámetros fundamentales asociados a las sácadas.

Este proceso sirve de pre-procesamiento para la aplicación del análisis de componentes independientes a los movimientos oculares sacádicos. Por otro lado, debe señalarse que este programa es el que se ha utilizado durante unos dos años en el procesamiento de los estudios y ensayos clínicos realizados en el Centro de Investigación y Restauración de las Ataxias Hereditarias de Holguín. Actualmente se emplea en dicho centro una versión en C++, realizada por estudiantes de la Universidad de Holguín, bajo la dirección del autor de este trabajo.

A continuación se explican las funcionalidades presentes en este programa y los métodos empleados en su determinación.

V.1 Protocolo de realización de las pruebas

Se realizaron utilizando un electronistagmógrafo, con una frecuencia de muestreo de 200 Hz y un filtro pasa alto a 100 Hz. Los electrodos se colocaron en las regiones bitemporales para los movimientos horizontales, con un registro vertical para detectar los artefactos de parpadeos. Para este fin se colocó un par de electrodos de superficie en la piel, previa limpieza con pasta abrasiva a nivel del margen temporal de la órbita y otro par arriba y abajo del ojo derecho, cuidando la orientación ortogonal de los ejes de medición para evitar artefactos.

El análisis se concentró en los movimientos sacádicos horizontales, ya que los sacádicos verticales en EOG no se pueden determinar con suficiente precisión debido a artefactos de parpadeo. Los movimientos sacádicos se provocaron con un estimulador en forma de televisor (80 cm diagonal de pantalla, saltos de mirada a ángulos diferentes predeterminados, que son ofrecidos de manera aleatoria). Los datos registrados fueron digitalizados y analizados posteriormente. Con un algoritmo de detección se identificaron

los movimientos sacádicos y se determinó la velocidad máxima de manera automatizada.

Antes del análisis se hizo la preparación usual (limpiar la piel en los puntos donde se colocaron los electrodos, posteriormente ya con electrodos colocados se mantuvo al sujeto durante 15 minutos en la habitación en semipenumbras para lograr la adaptación del individuo al ambiente) y un paradigma para normalizar los ángulos, con saltos de mirada por 30° de la posición primaria. Después del análisis se repitió la normalización.

Luego de la calibración inicial se provocaron movimientos sacádicos centrifugales y centripetales con una amplitud de 10°, 20°, 30° y 60° en ambas direcciones horizontales, empezando de manera centrifugal desde la posición primaria. Para evitar movimientos sacádicos anticipatorios, los intervalos entre dos movimientos sacádicos también fueron aleatorios (1500 a 3000 ms). De cada amplitud y de cada dirección se registraron por lo menos 24 saltos.

Consideraciones éticas.

Se contó con el consentimiento oral y escrito de los casos que resultaron seleccionados, para lo cual se confeccionó una planilla. Se mantuvo la confidencialidad de los datos recogidos en las entrevistas y dicha información obtenida sólo ha sido y será utilizada con fines investigativos.

V.2 Características del equipo de medición

Electronistagmógrafo (*Otoscreen AC electronystagmograph. Jaeger-Toennies, D-97204 Höchberg, Germany*), con las siguientes características:

Cantidad de canales: 2

Ancho de banda (Filtrado analógico del equipo): 0.02 a 70 Hz.

Resolución del convertidor analógico digital: 17 bits.

Frecuencia de muestreo: 200 s⁻¹.

Estímulo empleado: Círculo de color blanco.

Dimensión angular del estímulo: 0.7°.

La información de la resolución del convertidor analógico digital no es suministrada por el fabricante, fue necesario escribir un pequeño programa en Matlab que realizó la búsqueda, en los ficheros de pacientes disponibles, del valor máximo positivo (V_{mx}) y el mínimo negativo (V_{mn}), así como la diferencia mínima encontrada entre dos valores de la señal (D_{mn}), para determinar la cantidad de valores posibles (C_n) en el rango de medición del equipo:

$$V_{mx} = 6875 \mu V; V_{mn} = -6875 \mu V; D_{mn} = 0.0525 \mu V;$$

$$C_n = \frac{(V_{mx} - V_{mn})}{D_{mn}}$$
$$C_n = \frac{(6875 + 6875)}{0.0525}$$
$$C_n = 261905$$

La potencia de 2 más cercana por encima de este valor es 18, por lo que razonablemente se puede estimar que la resolución del convertidor es de al menos 17 bits.

V.3 Lectura del fichero de datos

V.3.1 Estructura de los ficheros datos del OtoScreen.

La primera tarea fue la determinación de la estructura de los ficheros de datos de las pruebas realizadas por el equipo, para poder realizar su procesamiento, ya que esta información no es entregada por el fabricante, se trata de ficheros en codificación ASCII, lo cual facilitó dicho trabajo, obteniéndose, como resultado:

La información está organizada en líneas, que terminan con Tab (09H) y CR (0DH).

El separador empleado entre términos de una misma línea es el Tab (09H).

El fichero comienza con un encabezamiento con los siguientes campos, los tres signos de interrogación (???) significan campos sin identificar su significado:

PatId: Código de identificación del paciente.

Method: Tipo de examen realizado.

Program: Identificación de la serie de pruebas.

Posteriormente hay un encabezamiento para cada una de las pruebas realizadas:

Sequenz: Tipo de prueba realizada, para el caso de las pruebas sacádicas las opciones son:

Calibration hor: Prueba de calibración horizontal.

Saccade Test: Pruebas sacádicas a diferentes ángulos.

Add : Para las pruebas sacádicas es la amplitud de la prueba en grados.

Stimulator: Tipo de estimulación empleada.

OKN target: Tipo de objetivo a utilizar.

OKN target size: Tamaño del objetivo a emplear, expresado en grados.

OKN type: Tipo de movimiento del estímulo.

OKN direction: Dirección de movimiento del estímulo.

OKN angle: Amplitud del movimiento del estímulo en grados.

OKN angle_C: ???

Channel: Canal al que corresponde la data.

Sensitivity: Sensibilidad del canal.

High-cut: Frecuencia de corte superior.

Low-cut: Frecuencia de corte inferior.

Input: ???

Offset: ???

Rectifier: ???

Cada prueba puede contener más de un bloque de datos, cada uno de los cuales tiene el encabezamiento siguiente:

C1 ???
C2 ???
C3 ???
C4 ???
C5 ???
C6 ???

Zeit: Tiempo de duración del bloque de datos.

Points: Cantidad de puntos del bloque de datos.

Luego están los datos de ese bloque, organizados en líneas con tres campos, el número de orden, el valor de voltaje del punto y la unidad de medida, tal como se muestra:

0	8.497300	μV
1	3.147148	μV
2	-1.835836	μV
...		
1023	400.579495	μV

V.3.2 Secuencia de lectura del fichero de datos.

1. Cargar el encabezamiento del fichero.
2. Buscar encabezamientos de pruebas hasta llegar al fin de fichero.
3. Si encuentra un encabezamiento, determina si corresponde a alguno de los siguientes casos:
 - Calibración horizontal
 - Sácada 10°.
 - Sácada 20°.

- Sácada 30°.
- Sácada 60°.
- Réplica de la calibración horizontal.

En cada caso se procede a cargar la data de esa prueba almacenando los valores de voltaje leídos y los valores de tiempo calculados para cada punto.

Todas las pruebas incluyen luego de la data de la medición, la data del estímulo, con la misma estructura y la misma cantidad de puntos de medición, con una correspondencia uno a uno, entre ambas datas.

Algunas pruebas tienen también la data correspondiente al canal de movimientos oculares verticales, la cual es cargada y visualizada en las opciones gráficas, aunque no se realiza ningún procesamiento con ella.

1. Cargar la data de la prueba correspondiente, para ello se lee un bloque de datos y al final de este se determina si le sigue un bloque de datos de esta misma data, una nueva data u otra prueba, por lo que la prueba actual ha concluido.
2. Cálculo de los tiempos de cada punto, a partir de la duración y la cantidad de puntos de cada bloque.

V.4 Filtrado de la señal

La revisión realizada permitió elegir como filtro adecuado para la señal de movimientos sacádicos el de medianas. Dos ventajas muy importantes de este filtro son su capacidad de preservar bordes abruptos de la señal, a diferencia de los filtros lineales que tienden a suavizarlos, y su eficiencia en el suavizado de ruido impulsivo.

Ya que el filtro de mediana preserva la forma de la señal y no causa desplazamientos de fase, la amplitud, latencia y duración de las sácadas no son afectadas de manera significativa por el este filtrado.

Para esto se empleó la función `medfilt1`, que viene implementada en Matlab para el filtrado de vectores de una sola dimensión. En realidad este filtro se utiliza fundamentalmente para la visualización de los registros y en los casos que sea necesaria

la eliminación de aberraciones de la señal de duración limitada, como los parpadeos y ruidos de carácter impulsivo, preservando la forma de la señal. Esto es importante para el cálculo de parámetros directamente dependientes del valor de la señal, como la amplitud de las sácadas, que no debe ser alterada por alguna clase de interferencia impulsiva.

Para la visualización se utiliza un paso de 50 ms, que fue determinado por observación visual de los registros al aplicar este filtro. Este mismo filtro se utiliza para el cálculo de la amplitud de las sácadas.

Para el cálculo de los parámetros de temporización como la latencia y la duración de las sácadas, estos se calculan utilizando la ubicación temporal de los puntos de comienzo y fin de sácada, para los cuales se emplea un ajuste por polinomios que no necesitan del filtrado previo de la señal, preservando al máximo las temporizaciones de estos puntos.

En los casos que se emplee este filtro en otros momentos de este trabajo se explica la manera en que se utiliza en la sección correspondiente.

V.5 Determinación de los puntos significativos de cada sácada.

A partir de la data leída para cada prueba, consistente en un conjunto de duplas de tiempo y voltaje correspondientes a cada punto de medición se realiza el procesamiento para la determinación de los puntos de comienzo y fin de cada sácada, siguiendo la secuencia siguiente:

1. Encontrar los puntos de transición del estímulo.
2. Buscar los puntos medios de cada sácada.
3. Determinar los puntos de comienzo y fin de cada sácada.

Encontrar los puntos de transición del estímulo.

La señal del estímulo para las pruebas sacádicas es una data generada por el equipo de medición, por lo que carece de ruido y solamente tiene tres valores diferentes posibles:

El estímulo está a la izquierda, se corresponde con un valor negativo extremo, de acuerdo al ángulo de la prueba.

El estímulo está en el centro, se corresponde con 0 μV , solamente ocurre al comienzo o al final de la data.

El estímulo está a la derecha, se corresponde con un valor positivo extremo, de acuerdo al ángulo de la prueba.

Por lo que es muy sencillo encontrar las transiciones, solamente hay que comparar cada valor con el valor siguiente, en el momento que exista un cambio del valor, habrá ocurrido una transición.

Buscar los puntos medios de cada sácada.

Este método se basa en la suposición de que debe haber una diferencia apreciable entre el valor medio de las fijaciones a la izquierda y las fijaciones a la derecha, para ello se realiza la siguiente secuencia de acciones:

1. Cálculo del valor promedio de una fijación, considerando que esta comienza un tiempo después de ocurrida la transición del estímulo y termina en la próxima transición del estímulo, este tiempo inicial de exclusión está determinado por una variable configurable.
2. Calcular el valor promedio de dos fijaciones consecutivas.
3. Buscar a partir de la transición del estímulo y un tiempo de exclusión la ocurrencia de un punto que se considerará como el punto central de una sácada.
4. Repetir el cálculo considerando que las fijaciones comienzan y terminan en los puntos medios determinados en el paso 3.
5. Tomar estos nuevos puntos medios como los puntos centrales de la ocurrencia de las sácadas.

En la Figura 21 se observa a la izquierda la señal medida a un sujeto sano mientras que a la derecha se muestra la correspondiente a uno con afectación severa de ataxia, los puntos medios están marcados con cruces.

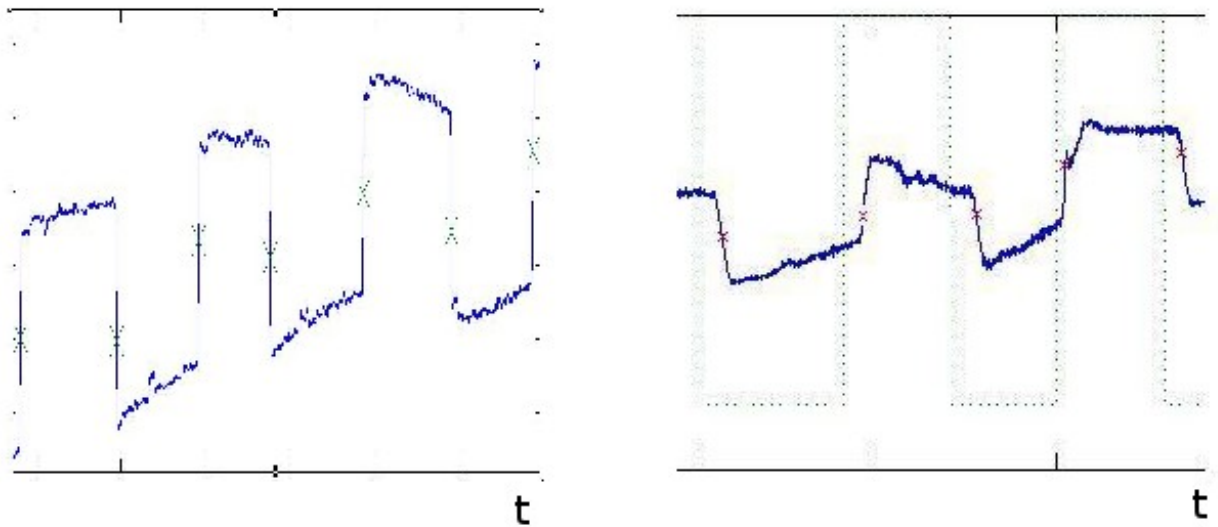


Figura 21: Determinación de los puntos medios en un sujeto sano y un paciente afectado severamente de ataxia

Determinación de los puntos de comienzo y fin de cada sácada.

Tomando como puntos centrales de cada sácada los puntos medios calculados en el paso anterior, se buscan los puntos de comienzo y fin de sácada, para esto se realiza el ajuste del tramo correspondiente a una sácada a un polinomio, de acuerdo a la secuencia siguiente:

1. Se definen los tiempos de inicio y fin de ajuste de la sácada, de acuerdo a un tiempo máximo de duración de una sácada predefinido y configurable.

$$\begin{aligned}
 T_{Inicio} &= T_{PuntoMedio} - \frac{T_{MaxSac}}{2} \\
 T_{Final} &= T_{PuntoMedio} + \frac{T_{MaxSac}}{2}
 \end{aligned}
 \tag{73}$$

2. Se realiza un ajuste a un polinomio de orden 9 de los puntos comprendidos en este intervalo, obteniéndose como resultado los coeficientes de una ecuación del tipo:

$$y = ax^9 + bx^8 + cx^7 + dx^6 + ex^5 + fx^4 + gx^3 + hx^2 + ix + j
 \tag{74}$$

Por lo que la primera derivada se expresará como:

$$y=9ax^8+8bx^7+7cx^6+6dx^5+5ex^4+4fx^3+3gx^3+2hx+i \quad (75)$$

3. Se recorre la primera derivada de dicho polinomio, partiendo del punto medio, hacia la izquierda y la derecha para buscar los puntos potenciales de inicio y fin de la sácada, buscando en ambos sentidos los puntos en que su valor (correspondiente a la velocidad) caiga por debajo de un umbral predeterminado. En este paso debe obtenerse una ventana que incluya a la sácada y puntos residuales a ambos lados de la misma.

El ajuste a este polinomio tiende a suavizar la curva, lo cual hace que por lo general los puntos de inicio queden antes del comienzo real de la sácada y los puntos finales después de la terminación real de esta.

4. Los puntos potenciales de comienzo y fin de sácada se toman para definir un nuevo intervalo de ajuste de la curva de la sácada, el cual se hace en dos partes, se realiza un ajuste a un polinomio de orden 9 desde el punto medio hacia el comienzo de la sácada y otro desde el punto medio hasta el final de la sácada.

5. Se recorre la primera derivada de cada uno de estos polinomios , partiendo del punto medio, en un caso hacia la izquierda y en el otro a la derecha para buscar los puntos en que su valor (correspondiente a la velocidad) caiga por debajo de un umbral predeterminado, los cuales serán entonces los puntos de comienzo y fin de las sácadas.

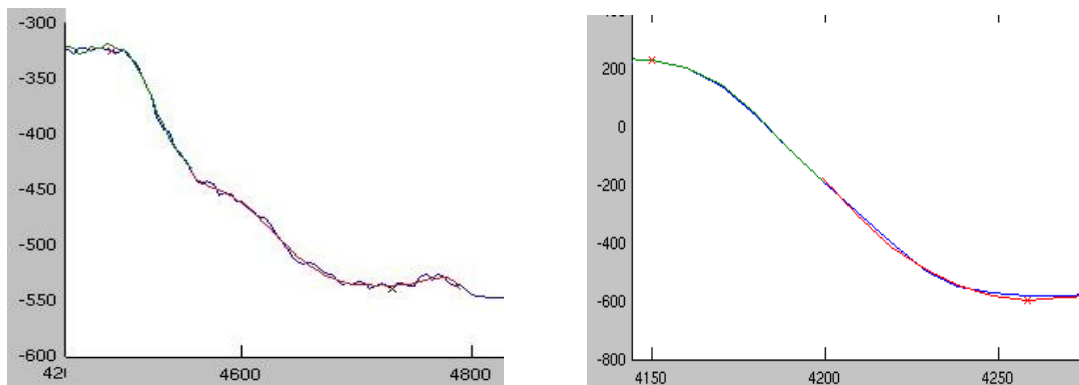


Figura 22: Segundo ajuste, en verde y rojo las dos partes del ajuste. A la izquierda para un paciente con ataxia severa y a la derecha para un sujeto sano.

Este ajuste en dos partes de la sácada ha demostrado ser muy exacto en la práctica,

tanto para pacientes sanos como enfermos, lo cual es especialmente importante para el cálculo de las latencias de las sácadas, pues dadas las frecuencias de muestreo empleadas puede que la latencia de una sácada y su duración, representen unos pocos puntos de la data.

En la Figura 22 se muestran los resultados para una sácada de un sujeto sano y otro con afección severa de la enfermedad, en ambos casos se aprecia visualmente la bondad de dicho ajuste.

V.6 Procesamiento de los puntos significativos de sácada.

Edición de los puntos significativos.

Se desarrolló una interfaz gráfica que por medio del ratón permite la edición manual de los puntos de inicio y fin de sácada determinados manualmente por el programa.

Se permite realizar zoom independiente en los ejes coordenados, mover la gráfica y realizar operaciones con los puntos de inicio y fin de sácada tales como eliminar, crear o mover. Además se distinguen las sácadas válidas por medio de su color, siendo suficiente que uno de sus puntos no sea válido o no exista para marcarla como error.

Cálculo de los parámetros de la prueba.

Los parámetros que se calculan para cada sácada son:

1. Amplitud.
2. Velocidad máxima sacádica.
3. Latencia
4. Desviación

Amplitud: Valor absoluto de la diferencia de voltaje entre el punto final y el punto inicial de cada sácada, el cual se multiplica por el coeficiente que relaciona dicho voltaje con el ángulo de desviación ocular.

Velocidad máxima sacádica: El procedimiento de cálculo de este parámetro se detalla en

el epígrafe siguiente.

Latencia: Diferencia de tiempo entre la transición del estímulo y el punto de inicio de la sácada correspondiente.

Desviación: Razón entre el exceso o defecto de la amplitud de una sácada y dicha amplitud expresada en porciento.

Además del cálculo de estos parámetros para cada una de las sácadas, también se determinan para cada prueba un grupo de estadígrafos que describen su comportamiento, de acuerdo a las necesidades expresadas por el equipo médico, como son la media, mediana, máximo, mínimo y desviación estándar.

Cálculo de la velocidad máxima sacádica.

A partir de la revisión realizada, se constató que el cálculo de este parámetro es crítico, teniendo en cuenta la frecuencia de muestreo empleada en los registros realizados con el equipamiento existente, que solamente permite 200 muestras por segundo como frecuencia máxima.

Se utilizó el criterio de Inchingolo y Spanio [34], que establecen que una frecuencia de muestreo de 200 Hz, es adecuada en el procesamiento de señales de movimientos oculares sacádicos de amplitud mayor que 5° y sugieren el uso del método de diferencia central.

Nosotros hemos utilizado, de acuerdo a los resultados expuestos por estos investigadores, este método de diferencia central para el cálculo de la velocidad según la ecuación:

$$v_y(i) = f_s \sum_{n=1}^m a_n \{ y(i+n) - y(i-n) \} \quad (76)$$

Donde:

f_s : frecuencia de muestreo.

a_n : coeficiente para cada valor de n .

Con los valores:

$$m = 4; a_1 = 0.8024; a_2 = -0.2022; a_3 = 0.03904; a_4 = -0.003732;$$

Esto se corresponde con un algoritmo de diferencia central de 8 puntos, que permite un ancho de banda de 74 Hz en el canal de velocidad, para una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Este ancho de banda es el que se determinó en estudios anteriores, como adecuado para calcular la velocidad máxima sacádica [56].

El perfil de velocidad es determinado para el intervalo comprendido entre los puntos de comienzo y fin de cada sácada, y el valor de la velocidad máxima sacádica se encuentra calculando el máximo de este perfil, que normalmente se encuentra en su zona central.

V.7 Interfaz de usuario del programa.

Se utiliza una interfaz única con tres menús para la selección de las acciones a realizar, solamente se despliega una ventana adicional para la visualización de los resultados de la prueba.

Menús empleados:

- Archivo : Para el manejo de los ficheros de datos
- Prueba: Para la edición de los puntos de inicio y fin de sácada.
- Parámetros: Para la visualización de los resultados.

Menú Archivo.

- Cargar Fichero: Carga un fichero de datos.
- Cargar Puntos: Carga un fichero que contiene puntos de inicio y fin de sácadas ya editados anteriormente.
- Salir: Sale del programa.

Menú Prueba.

Permite la edición de los puntos de comienzo y fin de sácada, en la Figura 23 se observa esta interfaz, con los botones para realizar zoom en los ejes X y Y, desplazar la figura y

editar puntos. En rojo aparecen los tramos considerados como sácadás.

- Calibración Horizontal: Edición de los puntos de calibración horizontal.
- Sácada 10°: Edición de los puntos de la prueba de sácada a 10°.
- Sácada 20°: Edición de los puntos de la prueba de sácada a 20°.
- Sácada 30°: Edición de los puntos de la prueba de sácada a 30°.
- Sácada 60°: Edición de los puntos de la prueba de sácada a 60°.
- Recalibración Horizontal: Edición de los puntos de la recalibración horizontal.
- Salvar Puntos: Salva en un fichero los puntos ya editados.

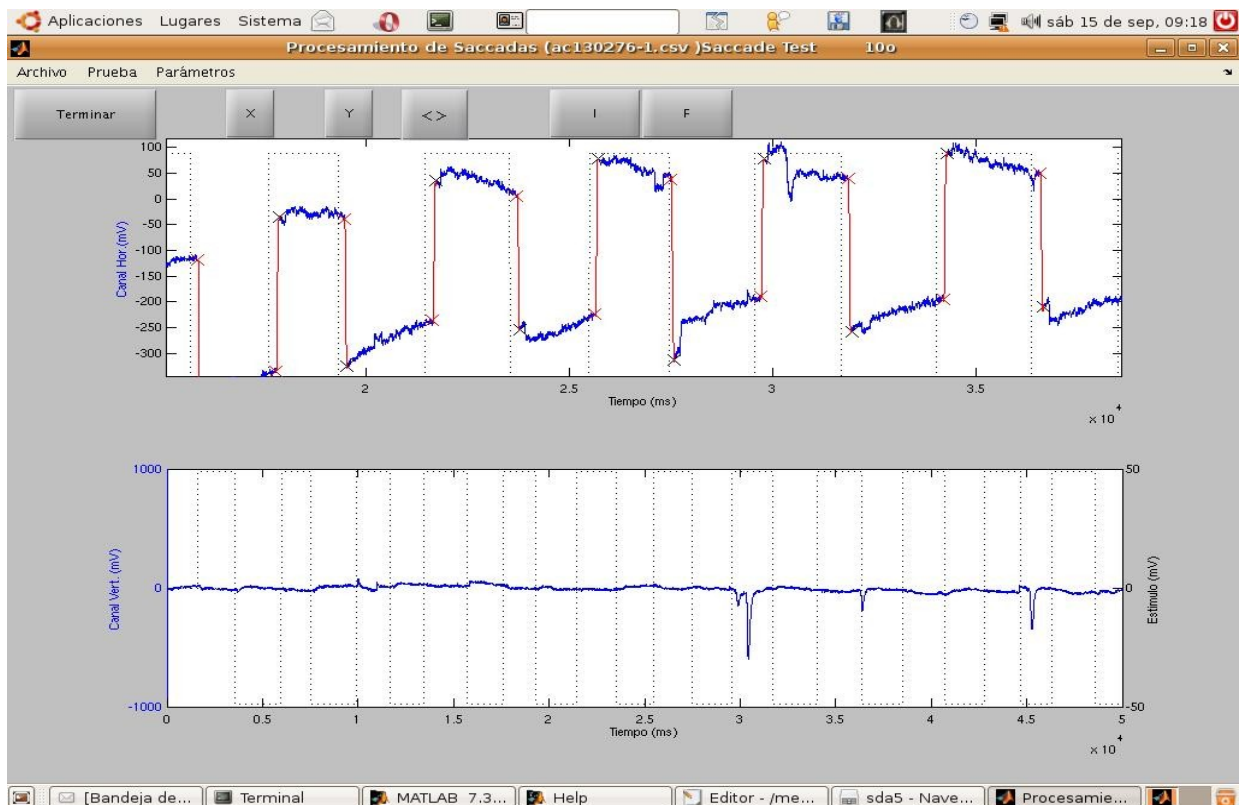


Figura 23: Interfaz del menú Prueba.

Menú Parámetros.

Permite la visualización de los resultados, tal como se muestra en la Figura 24.

- Calibración Horizontal: Muestra los resultados de la calibración horizontal.
- Sácada 10°: Muestra los resultados de la prueba de sácada a 10°.

- Sácada 20°: Muestra los resultados de la prueba de sácada a 20°.
- Sácada 30°: Muestra los resultados de la prueba de sácada a 30°.
- Sácada 60°: Muestra los resultados de la prueba de sácada a 60°.
- Recalibración Horizontal: Muestra los resultados de la recalibración horizontal.
- Salvar resultados: Salva en un fichero, en formato de Microsoft Excel los resultados obtenidos para su procesamiento estadístico posterior.

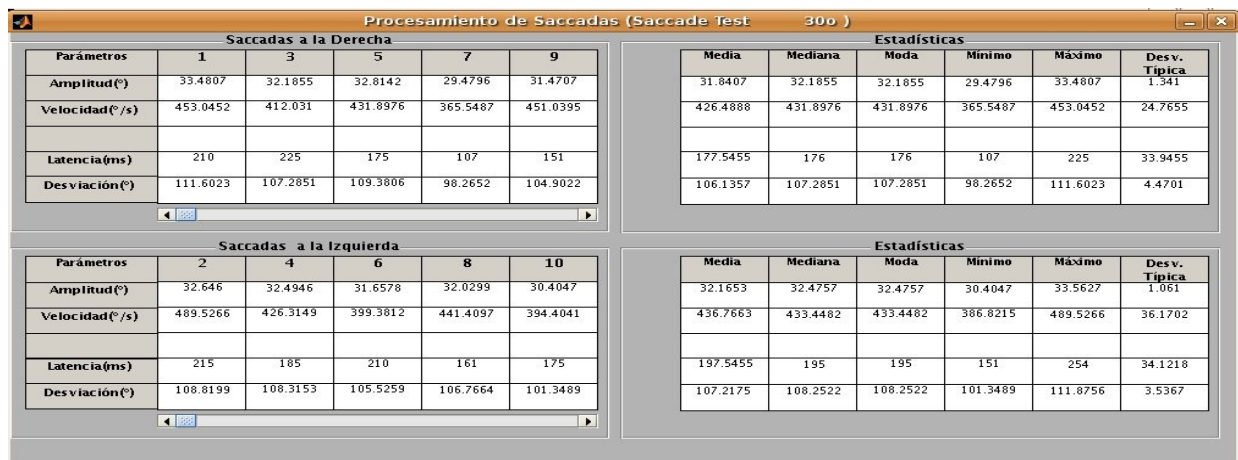


Figura 24: Visualización de los resultados de una prueba.

V.8 Validación del método de detección de puntos propuesto.

Para validar la efectividad del método empleado en la detección de los puntos de inicio y fin de sácada, se implementaron los algoritmos definidos por Baloh y Kumar, referidos anteriormente, además del algoritmo propuesto en este trabajo y se procesaron 5 sujetos sanos y 5 con afectaciones severas de ataxia.

Método desarrollado por Baloh.

De acuerdo a sus autores [25], en su implementación original se realiza la conversión análogo-digital a una razón de 200 muestras por segundo utilizando una computadora PDP-11/20. La señal es calibrada midiendo el voltaje correspondiente a un desplazamiento conocido del ojo (15° de desviación angular horizontal), en la medida que se leen los datos son pasados por un filtro digital armónico simple de la forma:

$$Y_i = 0.25 * Y_{i-1} + 0.5 * Y_i + 0.25 * Y_{i+1} \quad (77)$$

La velocidad es calculada para cada intervalo entre dos muestras suavizadas, las sácadas se identifican al establecer una velocidad y duración mínimas (usualmente 40°/s y 0.03 s). Para cada sácada se calculan:

1. Tiempo de comienzo y fin.
2. Amplitud.
3. Velocidad promedio.
4. Velocidad máxima
5. Tiempo de la velocidad máxima.

La secuencia es entonces visualizada con marcas que identifican el fin de cada sácada como se observa en la Figura 25, los artefactos tales como el parpadeo son eliminados (señalados por las flechas) o bien por los parámetros de rechazo (por ejemplo la velocidad mínima y el tiempo de duración) o manualmente por el operador de la computadora.

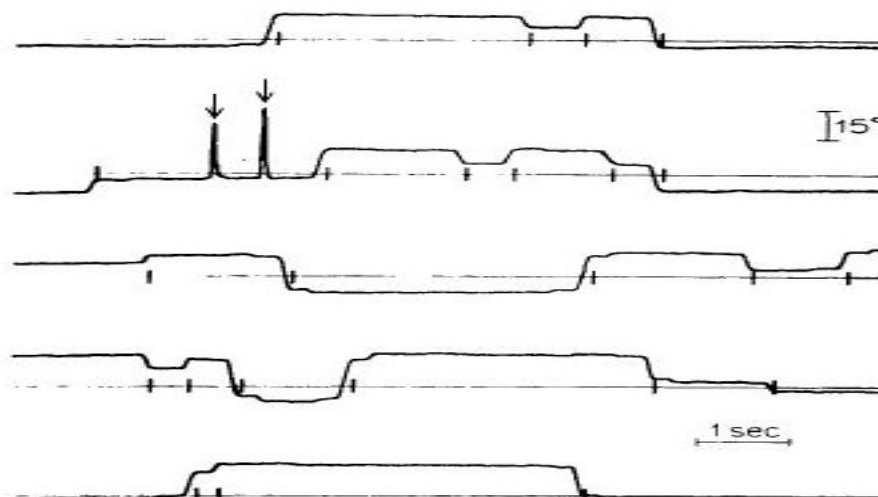


Figura 25: Visualización de las sácadas en el monitor de la computadora

Método desarrollado por Kumar de la Universidad de Stanford.

Este método está descrito en un reporte de la Universidad de Stanford [146], puede considerarse como basado en la dispersión dado su criterio espacial de identificación y

localmente adaptativo de acuerdo a su comportamiento temporal.

Se plantea que para suavizar la data del sistema de sensado del ojo e identificar las sácdas, es necesario determinar si los puntos más recientes pertenecen al comienzo de una sácada, son una continuación de la fijación actual o si constituyen una aberración de esta. Antes de retornar un punto de datos este algoritmo busca en los puntos subsecuentes para tomar decisiones en este sentido, y de ser una aberración realizar su ajuste.

El algoritmo mantiene dos conjuntos de puntos: la ventana de la fijación actual y la ventana de una fijación potencial. Si un punto está cerca (dentro del umbral de sácada) de la fijación actual, entonces se añade a la ventana de la fijación actual. La nueva fijación actual es calculada a partir de la media ponderada la cual favorece a los puntos más recientes.

Cuando el nuevo punto de medición está disponible, si es más cercano a la fijación actual, entonces se añade a la fijación corriente y se desecha la fijación potencial como ruido o aberración. Si está más cercano a la fijación potencial, entonces se añade a la fijación potencial y se toma esta como la nueva fijación actual.

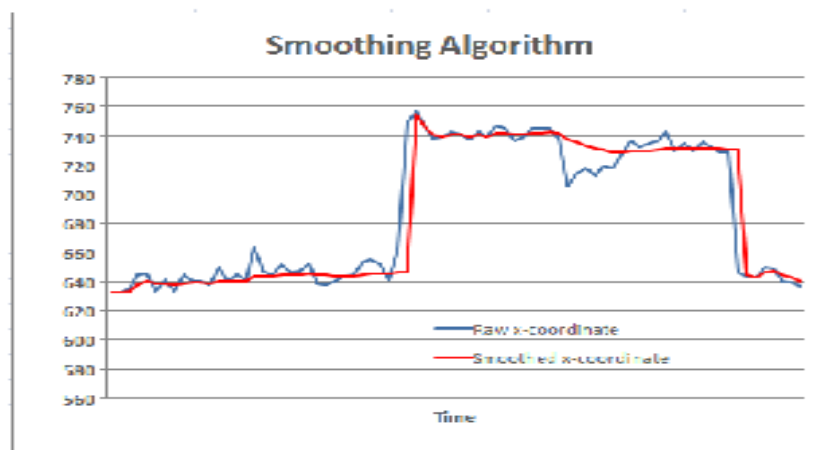


Figura 26: Datos captados y suavizados según el método de Kumar

El punto de fijación se calcula como la media ponderada del conjunto de puntos en la ventana de fijación, el peso dependerá de su posición en la ventana. Para una ventana con n puntos (P_0, P_1, \dots, P_{n-1}) se utilizará entonces la siguiente ecuación:

$$P_{\text{fijación}} = \frac{1P_0 + 2P_1 + \dots + nP_{n-1}}{(1+2+\dots+n)} \quad (78)$$

El gráfico de la Figura 26 muestra la salida del algoritmo de suavizado, la línea azul muestra la data tal como es captada mientras la roja corresponde al resultado suavizado, basado en el algoritmo anterior.

Debe notarse que cuando ocurre una sácada, la data suavizada se retrasa un punto con respecto a los valores captados debido a la necesidad de esperar por el siguiente punto para confirmar si el punto anterior era una aberración o el comienzo de una sácada.

Algoritmo de Kumar para la detección de las sácadas y el suavizado de las fijaciones :

punto FiltrarData(punto)

si la fijación actual está vacía añadir el punto a la fijación actual y retornar

si la fijación actual tiene puntos y la fijación potencial tiene puntos

calcular la distancia del punto a cada una de las fijaciones

si el nuevo punto está más cercano a fijación actual

si la distancia es menor que el umbral de sácada

añadir el punto a la fijación actual

limpiar la fijación potencial

retornar la nueva fijación actual

sino

limpiar la fijación potencial

añadir el punto a la fijación potencial

retornar la fijación actual

sino

si la distancia es menor que el umbral de sácada

añadir el punto a la fijación potencial

hacer de la fijación potencial la nueva fijación actual

limpiar la fijación potencial

sino

salvar la fijación potencial

limpiar la fijación potencial

añadir el punto a la fijación potencial

retornar la fijación potencial salvada

sino

si el punto está más allá del umbral de sácada de la fijación actual

añadir el punto a la fijación potencial

retornar la fijación actual

sino

añadir el punto a la fijación actual

retornar la fijación actual

Fin

VI Metodología para la aplicación del Análisis de Componentes Independientes

VI.1 Caracterización de los registros de pruebas oculares sacádicas utilizados

Para este trabajo fue necesario utilizar los registros de otros ensayos clínicos realizados en el Centro de Investigación y Restauración de las Ataxias Hereditarias de Holguín. Este centro normalmente no tiene a los pacientes ingresados en la institución, estos se encuentran distribuidos por los diferentes municipios de la provincia, lo cual implica que la realización de pruebas a un grupo de pacientes se puede tornar complicada, más aún en la complicada situación que tiene el país, teniendo en cuenta la situación económica mundial.

A esto se une que realmente hay una coincidencia en el protocolo de realización de los ensayos clínicos anteriores y el adecuado para los objetivos del presente trabajo. Por estas razones se utilizaron los registros existentes, de pruebas realizadas con anterioridad, tanto a pacientes como a sujetos de control.

La limitación más importante encontrada está relacionada con la cantidad de sácadas que es posible utilizar por cada registro. Los registros utilizados fueron realizados con un total de 25 sácadas, de estas se desechan las que presentan artefactos o se consideran no relacionadas con la aparición del estímulo. Esto hace que el número de sácadas que pueden emplearse por cada registro sea siempre inferior a 25.

Hubiese sido conveniente que los registros se hubiesen realizado con un mayor número de sácadas, lo cual implica un estudio médico previo que determine si el protocolo de 25 sácadas puede ser incrementado para los pacientes de ataxia, que tienen limitaciones serias en su sistema oculomotor y por lo tanto son proclives a cansarse antes.

Por otro lado, en este período el Centro de Investigación y Restauración de las Ataxias Hereditarias, ha estado realizando importantes cambios organizativos, que han incluido la descentralización de sus servicios a causa de la reorganización del sistema de salud cubano, dada la compleja situación económica actual, que han hecho imposible la

realización de un nuevo pesquisaje, orientado específicamente a la aplicación de ICA.

VI.1.1 Selección de sujetos de control y pacientes de ataxia

Se realizó una cuidadosa revisión de los registros oculares y las características de cada paciente y sujeto de control. En el caso de los controles, en el momento de seleccionarlos para los estudios anteriores, ya se había tenido en cuenta que fuesen personas sanas, que no padecieran de otras enfermedades que pudiesen modificar el comportamiento del sistema oculomotor.

Igualmente se seleccionaron pacientes con una trayectoria de varios años desde que debutaron con la enfermedad, y que no hubiesen padecido de otras afecciones que repercutan en su comportamiento ante estímulos visuales de tipo sacádico. Posteriormente se hizo la revisión de los registros, para eliminar aquellos que sus afectaciones por la enfermedad fuesen tan severas que no fuese posible identificar al menos un conjunto mínimo de sácadas válidas para su estudio.

En el proceso de análisis de los datos para su utilización se pudo comprobar que para las amplitudes sacádicas de 10°, 20° y 60°, no era posible contar con la cantidad de registros necesarios que tuviesen al menos 10 sácadas válidas por cada paciente, por lo que fue necesario restringir este trabajo a los registros de 30°.

Una vez realizado este proceso fue posible utilizar un conjunto de 10 registros de pacientes, que tenían las características antes señaladas, y se seleccionaron 10 registros de sujetos de control para poder establecer las comparaciones entre ambos grupos.

VI.1.2 Descripción de los registros utilizados

Fueron seleccionados estudios realizados con estímulos visuales sacádicos de amplitud angular de 30°, con sácadas bien conformadas. El registro de los movimientos oculares sacádicos y el estímulo visual, realizados a un sujeto sano son mostrados en la Figura 27. En esta figura, los valores angulares mostrados en realidad carecen de correspondencia con la posición de los ojos, lo que tiene significado son las variaciones relativas de esta posición, como ocurre cuando se realiza una sácada.

Estos registros exhiben sácadas muy bien definidas. Las latencias son inferiores a los

enfermos, y muestran mucha menor variación en sus valores para cada uno de los sujetos, de manera similar ocurre con la duración de las sácadas. Las pendientes de cambio de estado son más abruptas, en correspondencia con valores mayores de la velocidad máxima sacádica.

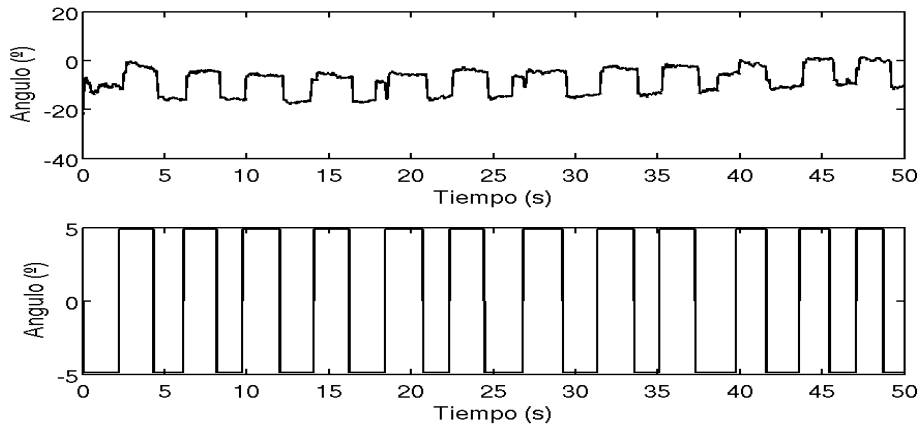


Figura 27: Registro de una prueba sacádica a un sujeto sano (arriba) con la señal de estímulo (debajo).

La Figura 28 muestra más detalladamente un fragmento de este mismo registro.

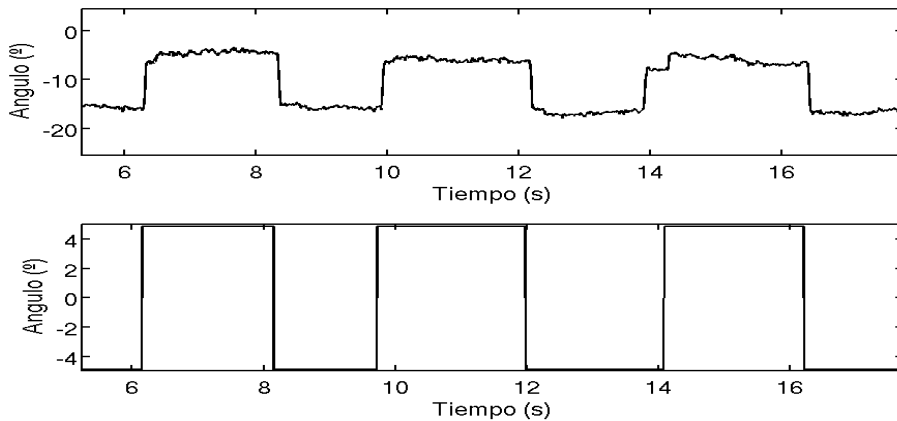


Figura 28: Detalle del registro de una prueba sacádica a un sujeto sano (arriba) con la señal de estímulo (debajo).

Se eligieron registros correspondientes a sujetos enfermos de ataxia, con varios años de curso de la enfermedad, que no tuviesen otras enfermedades que pudiesen modificar el comportamiento de su sistema oculomotor.

También se tuvo en cuenta que el grado de afectación de la enfermedad no llegase a imposibilitar la realización de las sácadas.

El registro de los movimientos oculares sacádicos y el estímulo visual, realizados a un enfermo de ataxia son mostrados en la Figura 29. Estos registros se caracterizan por presentar sácadas peor conformadas, con latencias y duración mucho mayores, así como menor velocidad máxima sacádica. En todos los parámetros existe una mayor variabilidad.

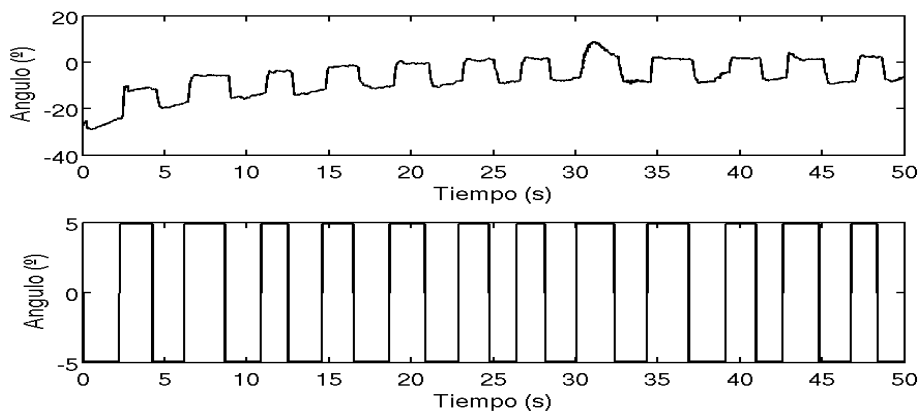


Figura 29: Registro de una prueba sacádica a un enfermo de ataxia (arriba) con la señal de estímulo (debajo).

Se observan muchos movimientos espurios, realizados por el paciente de forma involuntaria, que no se corresponden con la posición del estímulo. En dependencia del grado de afectación de la enfermedad, estos fenómenos se hacen más notorios.

La Figura 30 muestra más detalladamente un fragmento de este mismo registro, en la que se puede apreciar las características señaladas anteriormente.

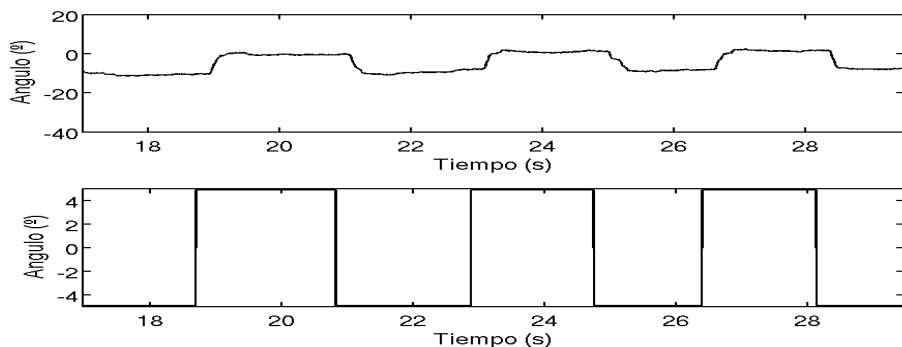


Figura 30: Detalle del registro de una prueba sacádica a un enfermo de ataxia (arriba) con la señal de estímulo (debajo).

VI.1.3 Descripción del estímulo

El estímulo es generado por el propio equipo de medición, consiste en un círculo de color blanco, proyectado en una pantalla de televisión.

En el registro digital de la prueba queda almacenado el valor de la señal de estímulo en μV , con un factor de escala de 1:10, con respecto al ángulo de desviación del círculo en la pantalla. Tomando cuando está en el centro de la pantalla.

Los tiempos entre variaciones del estímulo para provocar una sácada, son generados aleatoriamente con el fin de que el paciente no pueda predecir el momento de ocurrencia de la sácada. Para esto se especifican los valores máximos y mínimos que pueden tener los períodos inter-sacádicos.

La Tabla 3 muestra rangos de los valores empleados en los registros utilizados en este trabajo, para cada una de las amplitudes sacádicas.

En el caso de los sujetos de control el tiempo mínimo del período inter-sacádico en el estímulo fue de 1494 ms. Para los registros de pacientes de ataxia en algunos registros se encontraron períodos mínimos de 1499 ms y en otros de 2000 ms.

Ángulo (°)	Valor Mínimo (ms)	Valor Máximo (ms)	Desviación Estándar
10	1499	3000	291
20	1494	3000	273
30	1499	3000	287
60	1499	3000	275

Tabla 3: Períodos inter-sacádicos en la señal de estímulo.

El criterio empleado por los especialistas en cada caso está relacionado con el avance de la enfermedad que ralentiza los tiempos de reacción, lo cual hace necesarios períodos mayores entre cambios sucesivos del estímulo, para obtener una adecuada respuesta del paciente.

Los sujetos sanos, tienen un mejor comportamiento, las latencias son menores, se alcanza más rápidamente la nueva fijación y es también inferior el tiempo necesario para reaccionar ante un nuevo cambio del estímulo.

VI.2 Marco teórico en la aplicación de ICA para la separación de las componentes pulso y escalón en los movimientos oculares sacádicos

El modelo de generación de sácadas, que plantea la existencia de dos centros neuronales independientes, que se activan en diferentes instantes de tiempo, después de la aparición de un estímulo visual, generando una componente tipo pulso no controlada y otra componente sostenida con forma de escalón, plantea la posibilidad de realizar la separación de ambas componentes a partir de un conjunto de observaciones utilizando el análisis de componentes independientes.

VI.2.1 Requisitos para la aplicación de ICA

Para la aplicación de ICA a los movimientos oculares sacádicos, es necesario la obtención de un conjunto de sácadas en respuesta a un estímulo visual, posteriormente cada una de estas sácadas será tratada como una observación. En este caso, las señales producidas por los componentes neuronales de tipo pulso y escalón, constituirán las variables latentes s y la matriz de mezcla A se determinará a partir de la variabilidad presente en cada una de las respuestas.

En este caso la aplicación de ICA se puede realizar a partir del cumplimiento de los siguientes requisitos:

- 1. Independencia de las fuentes:** El modelo que se utiliza se basa en la existencia de dos centros neuronales independientes en la generación de las componentes transitoria (tipo pulso) y sostenida (con forma de escalón), del mecanismo de generación de las sácadas. Aunque estas fuentes neuronales son independientes, la sincronización debida a que ambas se producen a consecuencia del mismo estímulo puede generar algún tipo de correlación temporal en el tramo inicial de las mismas. En la medida que la respuesta continúa este efecto debido al estímulo va disminuyendo, de modo que las componentes se convierten en totalmente independientes. La solución comúnmente adoptada para evitar esta posible correlación debida a la sincronización a causa del estímulo es realizar la evaluación de la matriz de mezcla sin tomar en cuenta la parte inicial de las respuestas [140,142,144].

2. **Fuentes no gaussianas:** Las dos componentes neuronales que están presentes según el modelo pulso-escalón, no tienen distribución gaussiana [142], siendo este uno de los requisitos para la aplicación de ICA.
3. **Mezcla lineal instantánea:** Al considerar los centros generadores de las componentes pulso y escalón, como dos elementos neuronales diferentes que se activan de manera independiente, es razonable considerar que en los electrodos estará presente una combinación lineal e instantánea de ambos, a partir de la suficiente evidencia científica que existe al respecto [128,129,134].
4. **Estacionalidad espacial de las fuentes:** Los centros neuronales involucrados no constituyen partes móviles en las estructuras del sistema nervioso central ubicadas en la cabeza. Los electrodos son fijados en zonas donde tampoco hay movimientos apreciables de la piel. También existe evidencia científica anterior del cumplimiento de esta condición [128,129], que confirma que las proyecciones espaciales de las componentes se mantienen invariables a lo largo del tiempo, más específicamente en el caso de las fuentes que reflejan el procesamiento de información relacionada con eventos, se asume generalmente como la suma de la actividad de generadores espacialmente estacionarios [129].
5. **Menor cantidad de fuentes que de observaciones:** Como se ha planteado anteriormente, se toman como observaciones cada una de las respuestas al estímulo, para obtener solamente las dos componentes independientes asociadas a la generación de las sácadas.

VI.2.2 Descripción del método

Extracción de las sácadas

Para conformar el ensamblaje de sácadas a utilizar, se toma como referencia el momento de ocurrencia de la transición del estímulo, dejando un margen de tiempo para tratar de evitar la falta de independencia estadística inicial, a consecuencia de la sincronización provocada por el estímulo.

En cuanto al tiempo de la ventana de datos a utilizar en los trabajos anteriores se

emplean tiempos entre 0.4 segundos y 2 segundos para considerar la respuesta sostenida del sistema oculomotor [140,142,144].

Cantidad de componentes presentes en los movimientos oculares sacádicos

Los estudios precedentes en la aplicación de ICA para la determinación de la cantidad de componentes que conforman los movimientos oculares sacádicos coinciden en utilizar el llamado método de Scree [140,142,144], en el cual se realiza primero una aplicación del análisis de componentes principales (PCA) a los datos.

Para aplicar este método se hace un gráfico que muestra la fracción de la varianza total que es representada por cada una de las componentes principales, utilizando los valores singulares de la matriz de correlación de las componentes. Las componentes son ordenadas, y por definición se les asigna un número de orden, en sentido decreciente a su contribución a la varianza total, como se observa en la Figura 31.

Las componentes que quedan a la izquierda del punto donde dicha curva tiene su codo, son los que se consideran que contienen la mayor parte de la información de la señal, y son por lo tanto los que deben tenerse en cuenta [147].

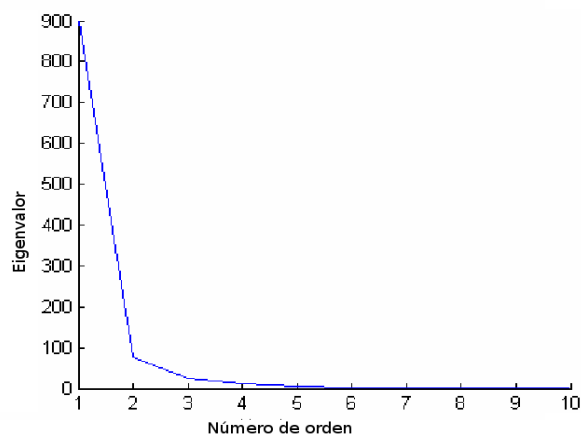


Figura 31: Gráfico de Scree que se corresponde con dos componentes significativas.

Los trabajos realizados por los autores citados anteriormente muestran en todos los casos la existencia de dos componentes, tanto en los movimientos sacádicos como en los de vergencia.

Aplicación de ICA.

Para realizar la aplicación de ICA se conforma un ensamblaje de las sácadas extraídas, tomando como referencia el punto de comienzo de las mismas. Este punto se toma como valor de cero para todas las sácadas y estas son superpuestas, como se muestra en la Figura 32, como se dijo anteriormente cada una de estas sácadas es considerada como una observación.

Los trabajos de Semmlow y otros autores [140,141,144], en la aplicación de ICA a movimientos oculares sacádicos y de vergencia, establecen la validez del mismo a partir del uso de la simulación.

Para conformar la matriz de sácadas a las que se les aplicará ICA, se generan un conjunto de estas utilizando para ello el modelo pulso-escalón anteriormente citado. Realizándose la suma de las dos componentes para cada una de las sácadas a simular.

La variabilidad de estas componentes fue simulada mediante la variación aleatoria de siete parámetros del modelo asociados con las dos componentes. En el caso de la componente transitoria (tipo pulso), los parámetros aleatoriamente modificados fueron el momento de comienzo, el ancho del pulso, y la amplitud del pulso. Las variaciones en la componente sostenida se realizaron sobre su momento de comienzo, su dinámica (la pendiente de subida), y la amplitud. Adicionalmente la constante de tiempo principal del sistema motor fue variada dentro de los rangos fisiológicos conocidos. Los rangos de variación de estos parámetros fueron seleccionados tratando de que se ajustaran a la variabilidad observada en los datos experimentales [142].

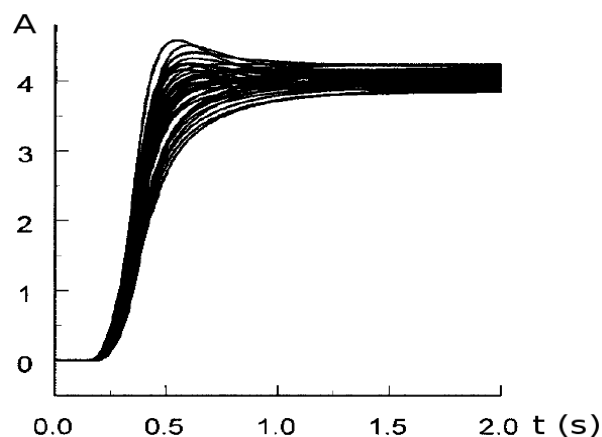


Figura 32: Ensamblaje de sácadas, obtenidas por medio de simulación, para la aplicación de ICA.

La Figura 33 muestra las componentes sostenida y transitoria de una sácada, tanto para los valores que fueron generados por la simulación, como por los obtenidos al aplicar ICA, observándose la eficiencia de ICA en obtener estas componentes a partir de las señales sacádicas.

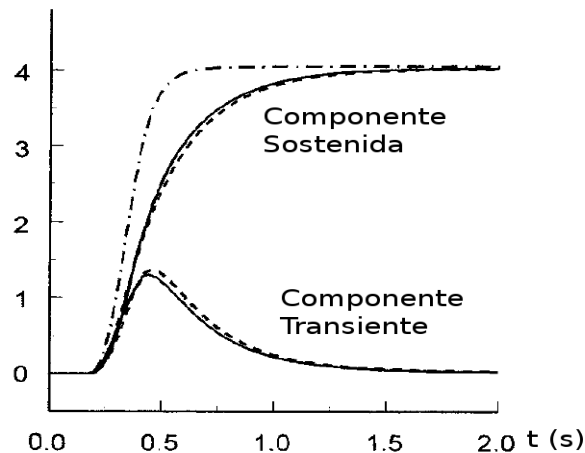


Figura 33: Ensamblaje de las componentes transitoria y sostenida, generadas por medio de la simulación (líneas sólidas), obtenidas por ICA (líneas de puntos) y respuesta total (línea de puntos y rayas).

La aplicación de ICA al ensamblaje de sácaras permite obtener la matriz de desmezclado, que puede ser aplicada a cada una de las sácaras independientemente, para obtener las componentes sostenida y transitoria de cada una de las respuestas.

En este trabajo también se establece que si bien para las simulación se obtiene una distorsión en la fase temprana de las componentes obtenidas al aplicar ICA, asociada a la pérdida de independencia estadística de las fuentes, debido a la sincronización producida por el estímulo, este fenómeno no está presente al realizarse la aplicación de ICA sobre los datos experimentales [142].

Parámetros a medir en las componentes obtenidas

Una revisión de los trabajos precedentes en la aplicación de ICA a los movimientos oculares, específicamente en la extracción de las componentes pulso y escalón que subyacen en el sistema sacádico y de vergencia, permite constatar que no se cuenta con referencias justificadas científicamente de la elección y modo de cálculo de los parámetros que mejor pueden describir las características de estas componentes.

En uno de los trabajos [141], se realiza la evaluación de la modificación de estas componentes después de la adaptación de sujetos sanos, por medio del entrenamiento, a las variaciones en el estímulo en sácadas de vergencia; en este caso se utilizan como criterios de evaluación la amplitud de la componente pulso, por medio de la proporción entre los valores antes y después de la adaptación, y su constante de tiempo, definida como el tiempo necesario para alcanzar el 63% de su valor máximo.

Lin et al., establecen que en sujetos sanos con altas velocidades sacádicas, se observa una mayor componente tipo pulso, relacionada además con la presencia de sácadas hipermétricas y de doble escalón [144]. Sin embargo no se hacen referencias al cálculo de parámetros que describan este comportamiento.

En el estudio de la asimetría en movimientos oculares de vergencia, Semmlow et al. [148], calculan el cociente entre las amplitudes de las componentes pulso y escalón, empleándolo como criterio de comparación, aunque tampoco describen la manera de calcular estos valores.

Estas son las únicas referencias que hemos encontrado, donde se menciona la utilización de algunos de los parámetros que pueden describir a estas componentes, en todos los casos solamente se mencionan los resultados sin explicar criterios de cálculo. En este sentido, puede considerarse que no se han obtenido elementos de juicio para poder establecer referencias o comparaciones, con respecto a los resultados obtenidos por otros especialistas de esta área.

VI.3 Aplicación de ICA a los registros de movimientos oculares sacádicos

Para la aplicación del análisis de componentes independientes a los registros de movimientos oculares sacádicos se estableció una secuencia de pasos lógicos que permitiesen la conformación del conjunto de observaciones necesarias.

VI.3.1 Procesamiento de las sácadas

Los datos de los registros oculares, previamente procesados por el programa que identifica los puntos de comienzo y fin de las sácadas, posteriormente es editada por los especialistas médicos, que marcan como no válidas las sácadas que no cumplen con los

requisitos de presentar pestañeos, ruido excesivo, movimientos del paciente entre otros.

En esta data, como primer paso se excluyen las sácadas que presentan alguno de los siguientes problemas.

- Marcadas como no válidas.
- Solamente se ha detectado su punto de inicio o de fin.
- Tienen latencias inferiores a 100 ms.
- Presentan aberraciones en la fijación posterior a esa sácada.

Período de cada observación

Para aislar cada una de las sácadas se tomó como referencia el punto ocurrencia de la transición del estímulo. Teniendo en cuenta que se han desechado las sácadas de latencia menor que 100 ms, se considera para el comienzo de la observación, un período de 50 ms, que es inferior a la latencia mínima aceptada, y provee de un tiempo prudencial para disminuir la posible falta de independencia estadística debido a la sincronización con el estímulo.

$$t_i = t_{si} + t_p \quad (79)$$

Donde:

t_i : Tiempo de inicio de la observación

t_{si} : Tiempo de ocurrencia de la transición del estímulo.

t_p : Tiempo de espera adicional.

La duración de la observación fue establecida a partir de los períodos entre dos variaciones consecutivas del estímulo. Como se ha planteado anteriormente, con el objetivo de evitar la predicción, por parte del sujeto, del momento de ocurrencia del cambio del estímulo, estos tiempos son variados aleatoriamente por el equipo, entre unos valores mínimos y máximos establecidos.

Para obtener observaciones que incluyan toda la respuesta del sujeto al estímulo se tomó

en cuenta el período mínimo entre dos variaciones sucesivas del estímulo, para el registro que se está procesando.

Los registros de pacientes de ataxia, que presentan respuestas sacádicas mucho más lentas, fueron realizados con tiempos mínimos entre 2500 y 3000 ms, mientras que en los sujetos de control se emplearon tiempos mínimos de 1500 ms.

El criterio utilizado es:

$$t_f = 1200 \text{ ms} \quad \text{si } t_e < 2000 \text{ ms}$$

$$t_f = 2000 \text{ ms} \quad \text{si } t_e \geq 2500 \text{ ms}$$

Donde:

t_f : Tiempo hasta el final de la observación.

t_e : Tiempo mínimo entre dos sácadas consecutivas en un registro.

Evaluación de las fijaciones

Para la evaluación de las fijaciones se parte del criterio de que las mismas deben comportarse como una línea recta, de pendiente cero, toda vez que se corresponden con una posición fija de los ojos durante su tiempo de ocurrencia.

Por medio de regresión lineal, se realiza un ajuste a una línea recta desde el punto de fin de sácada hasta el punto en que se toma como fin de la observación.

Paralelamente se aplica un filtro de mediana con una constante de tiempo de 200 ms a la fijación, este tiempo se encontró empíricamente que es adecuado para eliminar cualquier ruido impulsivo de la misma, preservando su forma.

La determinación de la validez de la fijación se realiza restando cada punto de los valores de la fijación a los que se ha aplicado el filtro de medianas a los puntos correspondientes de la recta, en el caso de que se detecten variaciones superiores a un umbral determinado se descarta esa fijación.

También empíricamente se encontró que empleando un umbral del 25% del valor de la

fijación en su punto de comienzo, se obtiene un número razonable de sácadas bien conformadas para la aplicación del análisis de componentes independientes.

El intervalo considerado como de una fijación, para realizar el ajuste, es tomado desde el punto de fin de la sácada hasta el momento de fin de la observación:

$$t_{fij} = t_f - t_{fs} \quad (80)$$

Donde:

t_{fij} : Período de la fijación.

t_f : Tiempo final de la observación.

t_{fs} : Tiempo de finalización de la sácada.

En realidad la presunción de pendiente cero no se corresponde con la realidad. Existen dos razones principales para esto:

1. El equipo que realiza la adquisición de las señales oculares no tiene acoplamiento de corriente directa con los electrodos, por lo tanto existe una deriva hacia cero de cualquier valor constante debida a este tipo de acoplamiento. Este fenómeno se puede observar en la Figura 34.

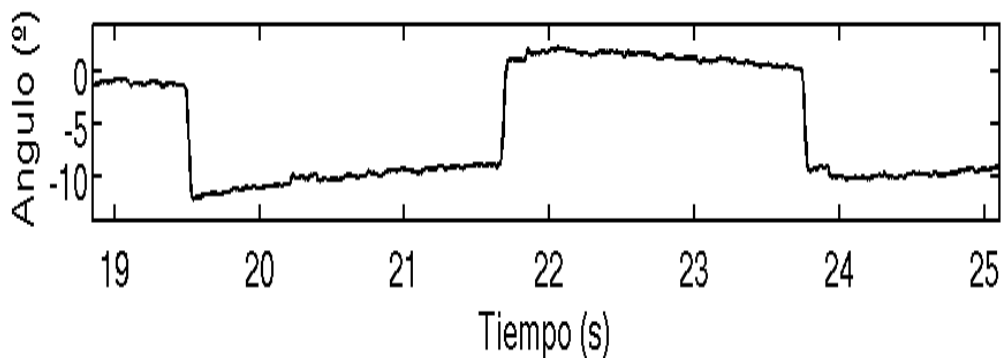


Figura 34: Detalle de un fragmento de registro sacádico, se observa la deriva en las fijaciones debida al acoplamiento del equipo con los electrodos.

2. Es frecuente encontrar en los registros importantes modificaciones de la línea base de la señal ocular como se muestra en la Figura 35.

Es importante entonces la eliminación de las posibles modificaciones debidas a ambos fenómenos, que pueden conducir a un inadecuado resultado en las componentes obtenidas debido a la variabilidad en el ensamblaje de sácadas que a pesar de ser similares están modificadas por estos fenómenos.

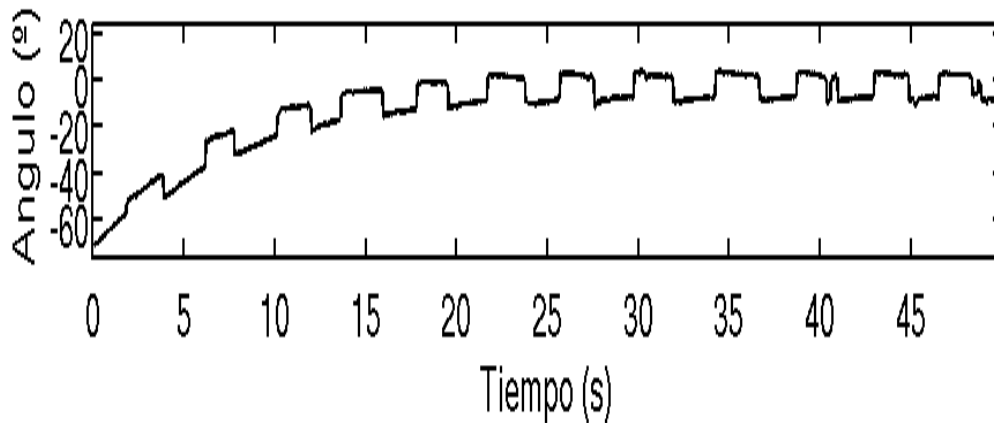


Figura 35: Registro sacádico que presenta deriva de la línea base.

El método empleado consiste en la extensión de la recta obtenida en el ajuste por regresión lineal realizado a la fijación, a todo el período de la observación. Los valores de la observación son restados punto a punto con los de esta recta, eliminando de esta forma el efecto de ambos fenómenos de deriva, como se muestra en la Figura 36.

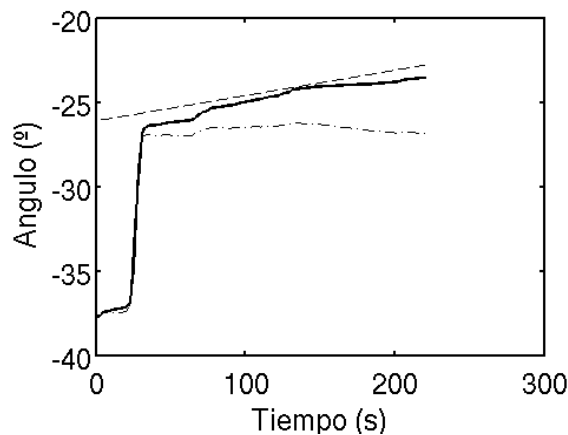


Figura 36: Sácada con deriva en la línea base (línea sólida), recta obtenida por medio del ajuste de la fijación (línea de rayas) y la sácada corregida (línea de puntos y rayas).

Aplicación de ICA

Antes de realizar la aplicación de ICA se realizó un análisis de componentes principales a cada una de las datas procesadas, con el objetivo de comprobar experimentalmente la

presunción inicial de que solamente existen dos componentes con un aporte significativo, utilizando el llamado Test de Scree.

Una vez seleccionadas las sácadas válidas y realizada la corrección de la deriva, las sácadas son ensambladas en una matriz S de vectores verticales, en la cual cada una de n las columnas se corresponde con una observación, compuesta por las m filas correspondientes a los puntos de cada observación.

$$S = \begin{bmatrix} s_{11} & s_{12} & \dots & s_{1n} \\ s_{21} & s_{22} & \dots & s_{2n} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ s_{m1} & s_{m2} & \dots & s_{mn} \end{bmatrix} \quad (81)$$

En la Figura 37 se observa un ensamblaje de sácadas para un sujeto sano, listo para la aplicación del análisis de componentes independientes.

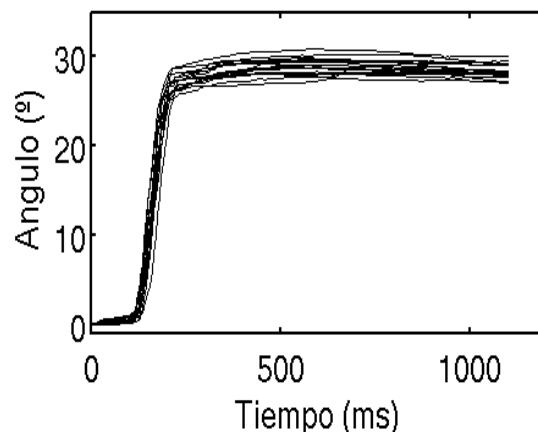


Figura 37: Ensamblaje de sácadas para aplicar ICA.

Se utilizó el método conocido como “infomax”, para la aplicación del análisis de componentes independientes, desarrollado por Bell y Sejnowski [1], empleándose la implementación desarrollada en Matlab por Thomas Kolenda, de la “Technical University of Denmark”, en su versión 1.5 de 2002.

A esta función se le pasó un parámetro adicional, que establece que solamente retorne las dos componentes de más alta contribución a la varianza total de los datos.

Escalado de las componentes

Una de las limitaciones del análisis de componentes independientes es que no es posible determinar la amplitud de las señales independientes. Efectivamente, si un conjunto de variables es independiente, dicha independencia se mantiene si multiplicamos las variables aisladamente por un coeficiente real. Nótese que incluso los escalados pueden ser invertibles, con lo que damos por válidas soluciones en las que no sólo cambia la magnitud de las señales estimadas respecto a las originales, sino también su signo.

Para poder estimar las magnitudes de las componentes independientes, se obtuvo una observación promedio de todas las observaciones utilizadas en la aplicación de ICA.

$$y_{promedio} = \sum_{i=1}^n S_i \quad (82)$$

Donde:

$y_{promedio}$: Observación promedio.

S_i : Cada uno de los vectores que constituyen observaciones.

n : Cantidad de observaciones utilizadas.

Se calcularon entonces los coeficientes de las 2 componentes obtenidas que mejor se ajustan a esta sácada promedio.

$$y = k_1 * x_1 + k_2 * x_2 \quad (83)$$

Donde:

y : Resultado de la suma de ambas componentes

k_1 y k_2 : Coeficientes de escalado de las componentes.

x_1 y x_2 : Componentes obtenidas.

Para esto se empleó la función implementada en Matlab, fminsearch. Esta función encuentra el mínimo de una función escalar de varias variables, comenzando desde un estimado inicial. Para ello utiliza el método de simplex de búsqueda directa de Nelder-

Mead.

La función a minimizar se define en la ecuación 84, esta función es pasada como un parámetro a la función `fminsearch` de Matlab.

$$f = y - y_{promedio} \quad (84)$$

Sustituyendo de las ecuaciones 4 y 5 se obtiene:

$$f = (k_1 * x_1 + k_2 * x_2) - \sum_{i=1}^n S_i \quad (85)$$

Como resultado de esta operación se tienen los valores de k_1 y k_2 que constituyen el escalado de las componentes obtenidas, incluyendo la posibilidad de que se obtengan valores negativos de estos coeficientes, para el caso de que alguna de las componentes obtenidas presente alguna inversión de su signo.

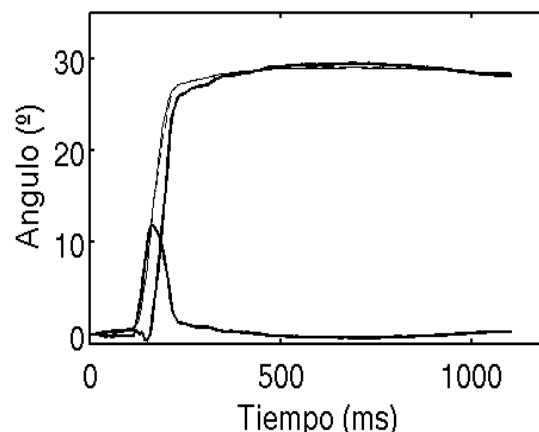


Figura 38: Componentes obtenidas al aplicar de ICA (líneas sólidas), suma de ambas (línea punteada) y observación promedio (línea sólida delgada).

Una de las componentes se corresponde con la componente sostenida del sistema sacádico, de tipo escalón, y la otra de tipo pulso, con la componente transitoria de este sistema. En la Figura 38 se muestra el resultado de la aplicación de ICA a un sujeto sano.

La Figura 39 muestra un nivel de detalle mayor, que permite observar mejor las diferencias entre la suma de las dos componentes obtenidas con ICA y la observación promedio. Visualmente es posible constatar una elevada correspondencia entre ambas formas de onda.

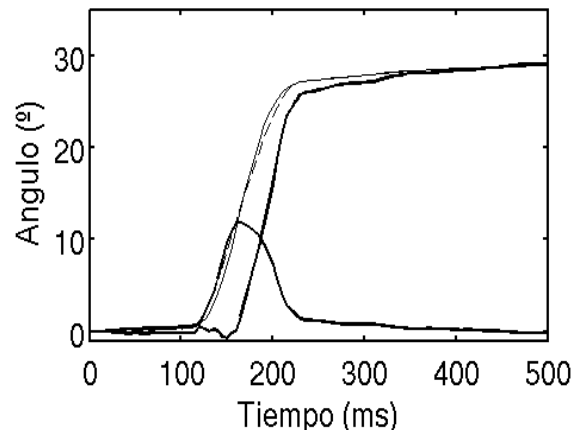


Figura 39: Detalle de las componentes obtenidas al aplicar de ICA (líneas sólidas), suma de ambas (línea punteada) y observación promedio (línea sólida delgada).

Parámetros a calcular de las componentes obtenidas

Como se planteó anteriormente, no se encontraron referencias que permitan una normalización de los criterios de cálculo de los valores significativos en las componentes pulso y escalón obtenidas. Se hace difícil establecer umbrales que permitan cuantificar para estas componentes aspectos como:

- El momento en que se activan, es decir cuando cambia de manera sustancial su razón de crecimiento.
- El momento en que la señal escalón llega a su valor estable.
- El momento en que la señal pulso retorna a la inactividad.

Mucho más sencillo resulta establecer el momento en que la señal escalón alcanza su velocidad máxima, o que la señal pulso llega a su valor máximo.

Una dificultad adicional la plantea la existencia de variaciones en la forma de la señal escalón en la zona que arriba a su valor final. En sujetos sanos sobre todo son comunes estrategias correctivas, en las cuales no se termina directamente en el punto de la fijación, sino que se producen sácadas que, o bien son de amplitud mayor o menor que la deseada, y aparece una segunda sácada, que realiza la corrección pertinente.

Para este caso no se han encontrado criterios en la información realizada, acerca del tratamiento adecuado a este tipo de sácadas en el momento de realizar los cálculos de

sus valores.

También debe señalarse la presencia de una oscilación en la zona temprana de la componente escalón que dificulta la determinación del comienzo de la activación de esta componente.

Estas razones condujeron a preferir la utilización de un ajuste de la señal escalón a una función sigmoide, que se corresponde con la forma que tiene esta señal, y trabajar entonces con los coeficientes de dicho ajuste, en lugar de utilizar directamente parámetros calculados a partir de los valores de la componente, conjuntamente con el momento y valor de la máxima velocidad de cambio de esta curva, que son parámetros que tampoco dependen de la definición arbitraria de umbrales, para realizar su cálculo.

Se utilizó la ecuación 86, que define a una sigmoide de 4 parámetros.

$$y = a + \frac{b}{1 + e^{\frac{-(x-c)}{d}}} \quad (86)$$

Estos parámetros pueden asociarse a determinadas características de la señal escalón: el parámetro a se corresponde con el valor inicial de esta componente, mientras que $a + b$ está asociado al valor final al que arribará esta señal, que estará determinado por la fijación siguiente a la sácada.

Por su parte c y d , están asociados a la pendiente de la zona central de la sigmoide, es decir, a la velocidad que alcanza esta componente en la zona que está ocurriendo la mayor dinámica de la sácada.

Para el cálculo de la velocidad se emplea derivación numérica simple, teniendo en cuenta que se trabaja sobre una curva ajustada, que estará libre de ruidos, interferencias u otras aberraciones.

De esta forma la evaluación del comportamiento de esta componente se realizó utilizando los coeficientes de la sigmoide que mejor ajusta a los datos obtenidos en esta componente. Teniendo en cuenta la correspondencia de cada uno de estos con alguna de las características de esta forma de onda, y el momento de la velocidad máxima de cambio.

En la Figura 40 se observa una componente tipo escalón, de un sujeto sano, para un registro sacádico de 30°, y el ajuste realizado a la sigmoide.

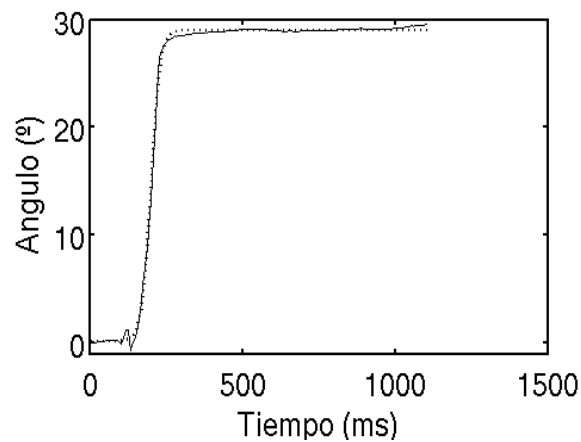


Figura 40: Componente tipo escalón (línea sólida) y el ajuste correspondiente a una sigmoide (línea de puntos).

La Figura 41 por su parte, muestra también la primera derivada de la sigmoide y la ubicación del punto en que esta alcanza su valor máximo.

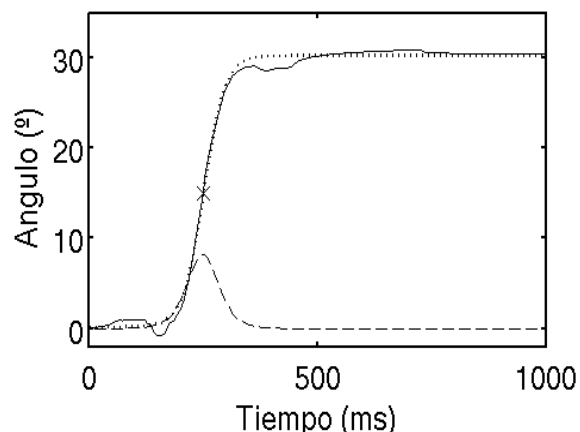


Figura 41: Componente tipo escalón (línea sólida) y el ajuste correspondiente a una sigmoide (línea de puntos), la primera derivada de esta (línea discontinua) y la ubicación de su máximo.

Para el caso de la componente tipo pulso existe un parámetro, que ha sido utilizado en trabajos previos, y que no necesita de la definición de un umbral, por lo que es fácilmente definible y calculable, que es el valor máximo de esta componente y conjuntamente el momento en que ocurre este valor máximo. Por estas razones, este fue el parámetro que se utilizó para la evaluación de esta componente.

Esta componente es mostrada en la Figura 42, se observa que es muy fácil la ubicación

de su punto máximo, como punto significativo.

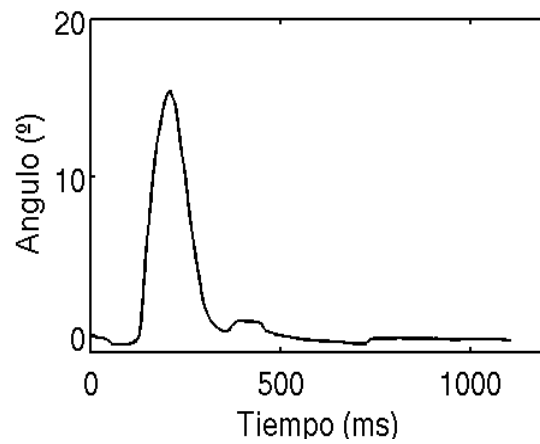


Figura 42: Componente tipo pulso.

En un trabajo posterior, será conveniente la definición, justificada desde el punto de vista médico, de otros parámetros que contribuyan a una mejor descripción de las características de estas curvas.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

VII Comparación del método empleado en la detección de puntos de inicio y fin de sácada con otros métodos.

Para validar la efectividad del método empleado en la detección de los puntos de inicio y fin de sácada, se implementaron los algoritmos definidos por Baloh y Kumar referidos anteriormente, además del algoritmo propuesto en este trabajo y se procesaron 5 sujetos sanos y 5 con afectaciones severas de ataxia, definiéndose los siguientes métodos:

- Método médico: Puntos definidos manualmente por el personal médico.
- Método Software I: Puntos determinados automáticamente por el método propuesto, sin edición posterior.
- Método Software II: Puntos determinados automáticamente por el método de Baloh, sin edición posterior.
- Método Software III: Puntos determinados automáticamente por el método de Kumar, sin edición posterior.

Las pruebas se hicieron para las amplitudes de sácada 10° , 20° , 30° y 60° , a las que nos referiremos como S10, S20, S30 y S60. Las tablas básicas son utilizadas para obtener algunas estadísticas de una variable cuantitativa o de una variable cuantitativa combinada con una o dos variables cualitativas. En este caso se trabajó con la variable cuantitativa error obtenido entre el resultado médico y el del software utilizado, para lo cual se restó el tiempo de cada punto obtenido por cada uno de los métodos menos el tiempo definido manualmente por el personal médico, tanto para el punto inicial como para el punto final de cada sácada; y con la variable cualitativa método utilizado (software I, software II y software III). Obteniéndose para los enfermos y sanos en S10, S20, S30 y S60 en las tablas básicas la media y la desviación estándar o típica, con el objetivo de analizar la media de la variable y la desviación típica o estándar cuantitativa para cada uno de los valores o niveles de la variable cualitativa.

Para probar estadísticamente si existen diferencias significativas entre las medias de la variable cuantitativa para el factor método con sus niveles software I, software II y software III, se utilizaron los modelos de análisis de varianza (ANOVA) con Medidas

Repetidas (MR).

Estos modelos se utilizan para estudiar el efecto de uno o más factores cuando al menos uno de ellos es un factor intra-sujetos. Un factor de este tipo o con MR se caracteriza porque todos los niveles del factor se aplican a los mismos sujetos.

Aquí se seleccionó un solo grupo de pacientes (5), con diferentes mediciones a cada uno, evaluando los errores con los tres métodos (software I, software II y software III), por lo que el método es un factor. Cuando se analiza solamente ese factor se está en presencia de un factor con tres niveles (software I, software II y software III) siendo el error obtenido la variable dependiente o la medida. Por lo que se aplicó un ANOVA de un factor con medidas repetidas. Cuando además del factor método con sus tres niveles (software I, software II y software III) se tiene en cuenta el factor puntos con dos niveles (iniciales y finales), siendo el error la variable dependiente o la medida. Se aplicó un ANOVA de dos factores con medidas repetidas.

En estos modelos de medidas repetidas debe cumplirse el supuesto de esfericidad, donde las varianzas entre cada dos niveles del factor con medidas repetidas hay que suponer que son iguales, es decir, comparando las diferencias dos a dos en el modelo de medidas repetidas de un factor se supone que las varianzas de esas combinaciones o variables son iguales. Este supuesto equivale a afirmar que la matriz de varianzas-covarianzas sea circular o esférica. La prueba de esfericidad W de Mauchly permite comprobarlo. Si el nivel crítico asociado al estadístico de W es mayor que 0,05 no se puede rechazar la hipótesis de esfericidad. Si el estadístico llevara al rechazo de la hipótesis de esfericidad se trabaja con soluciones alternativas, se utilizará el estadístico F univariado aplicando un índice de corrector ϵ que expresa el grado en que la matriz de varianzas y covarianzas se aleja de la esfericidad. En condiciones de esfericidad perfecta ϵ vale 1. Aunque las estimaciones de ϵ pueden ser la de Greenhouse-Geisser o la de Huynh-Feldt, la primera es la más conservadora. Para poder utilizar el estadístico F univariado en condiciones de no esfericidad es necesario corregir los grados de libertad de F multiplicándolos por el valor estimado de ϵ (tanto al numerador como al denominador).

El procedimiento de medidas repetidas no permite realizar comparaciones post hoc entre los niveles de un factor, por eso se utiliza la opción de comparar los efectos principales

para dos a dos los distintos niveles del factor, para lo que se utilizará la opción Bonferroni. Para ello se observan los niveles críticos asociados a cada comparación para en base a ellos comparar los niveles.

VII.1 Análisis estadístico de los resultados.

Para el procesamiento de los resultados se empleó el paquete estadístico SPSS 13. En el caso de las tablas básicas en el punto inicial, para enfermos y sanos se observa (en el Anexo 1 se muestran las correspondientes a los enfermos) que para S10, S20, S30 y S60 la media del error es menor con el Software I que con los software II y III, aunque con una alta desviación que evidencia una gran dispersión de los errores con respecto al promedio. Con respecto al punto final (Anexo 4 para los enfermos) ocurre algo similar pero con la media del error y la desviación típica mucho mayor que en el punto inicial en los enfermos y en los sanos con excepción este último en el S20 para el caso de la media.

Teniendo en cuenta los resultados de la media y de la desviación estándar en los enfermos y en los sanos, pudiera decirse que el método I (software 1) es mejor que el II y III (software II y software III), pues la media de los errores con respecto al criterio médico con excepción del S20 para sanos es menor, sin embargo dado lo alto que dio en la mayoría de los casos la desviación estándar se decidió verificar estos resultados con un ANOVA de Medidas Repetidas.

Cuando se analiza el factor método, tanto en enfermos como en sanos para amplitudes de 10°, 20°, 30° y 60°, se plantea verificar las siguientes hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

H_1 : al menos uno diferente

Donde:

μ_1 : Media de los errores utilizando el método software I

μ_2 : Media de los errores utilizando el método software II

μ_3 : Media de los errores utilizando el método software III

Al aplicar el ANOVA de un factor con medidas repetidas con el SPSS 13, en los

Contrastes multivariados en el diseño intra - sujetos para el factor método aparecen cuatro estadísticos para poner a prueba la hipótesis nula referida al efecto del factor método. Si el nivel crítico asociado a cada uno es menor que el nivel de significación (0,05) se rechaza la hipótesis nula y se concluye que el error no es el mismo en los cuatro niveles del factor método.

En enfermos y sanos (Puntos iniciales)

En los Contrastes multivariados en el nivel crítico asociado a cada estadístico, en este caso el mismo para todos (0.000), es menor que 0,05 pudiendo rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en los tres niveles del factor método.

En la Prueba de esfericidad de Mauchly, puesto que el nivel crítico asociado al estadístico W para S10 (0,067) y S60 (0,113) en los enfermos no es menor que el nivel de significación (0,05) no se rechaza la hipótesis de esfericidad, mientras que para S20 (0,031) y S30 (0,001) en los enfermos y para S10 (0,000), S 20 (0,000), S30 (0,000) y S60 (0.004) en los sanos es menor que el nivel de significación por lo que es necesario utilizar el estadístico F univariado aplicando el índice corrector épsilon Greenhouse-Geisser o Huynh-Feldt. Según las Pruebas de efectos intra-sujetos en las cuatro versiones del estadístico F (la no corregida y las corregidas) se llega a igual conclusión en S20 y S30 en los enfermos y S10, S20, S30 y S60 en los sanos ($0,000 < 0,05$) por lo que se puede rechazar la hipótesis de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en las cuatro medidas obtenidas.

Se ilustra el análisis estadístico realizado en enfermos (Anexo 2).

En el resultado de la comparación de los efectos principales para comparar dos a dos los distintos niveles del factor. En el caso de S20 y S30 en enfermos y S10, S20, S30 y S60 en los sanos con la corrección Bonferroni se observa que según los niveles críticos asociados a cada comparación el momento o nivel 1 (Software I) es significativamente mejor que el resto de los momentos o niveles (Software II y Software III) en S10, S20, S30 y S60 de enfermos y en S10, S20, S30 y S60 de sanos, mejor el nivel 2 (Software II) que el nivel 3 (Software III) en S10 y S20 de enfermos y en S10 de sanos. En el Anexo 3 se ilustra este análisis para enfermos.

En enfermos y sanos (Puntos finales)

En los Contrastes multivariados en el nivel crítico asociado a cada estadístico, en este caso es el mismo para todos (0.000), es menor que 0,05 y se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en los tres niveles del factor método en S10, S20, S30 y S60 de enfermos y sanos.

En la Prueba de esfericidad de Mauchly puesto que el nivel crítico asociado al estadístico W en S30 (0,143) y S 60 (0,188) en los enfermos es mayor que el nivel de significación (0,05) no se rechaza la hipótesis de esfericidad, mientras que en S10 (0,002) y S20 (0,000) de los enfermos y S10 (0,000), S 20 (0,000), S30 (0,000) y S60 (0.001) de los sanos es menor que el nivel de significación se rechaza la hipótesis de esfericidad, por lo que es necesario utilizar el estadístico F univariado aplicando el índice corrector épsilon Greenhouse-Geisser o Huynh-Feldt,. Según las Pruebas de efectos intra-sujetos para S10 y S20 de enfermos y S10, S20, S30 y S60 de sanos se observa que en las cuatro versiones del estadístico F (la no corregida y las corregidas) se llega a igual conclusión ($0,000 < 0,05$) por lo que se puede rechazar la hipótesis de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en las cuatro medidas obtenidas.

Se ilustra el análisis estadístico realizado en enfermos S10 (Anexo 5).

En el resultado de la comparación de los efectos principales para comparar dos a dos los distintos niveles del factor en S30 y S60 y con la corrección Bonferroni en S10 y S20 en los enfermos y S10, S20, S30 y S60 en los sanos se observa que según los niveles críticos asociados a cada comparación el momento o nivel 1 (Software I) es significativamente mejor que el resto de los momentos o niveles (Software II y Software III) en S10, S20 y S30 en enfermos y sanos no así en S60 de enfermos que es mejor solamente que el nivel 2 (Software II) y mejor el nivel 2 (Software II) que el nivel 3 (Software III) en S10 y S60 de enfermos y S10 y S20 de sanos pero no en S20 y S30 de enfermos y S30 y S60 de sanos.

Este análisis estadístico realizado en enfermos se ilustra en el Anexo 6.

En enfermos y sanos (Puntos iniciales - finales)

En los Contrastes multivariados en el nivel crítico asociado a cada estadístico, en este

caso el mismo para todos (0.000), es menor que 0,05 y se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en los tres niveles del factor método en enfermos y sanos.

En la Prueba de esfericidad de Mauchly puesto que el nivel crítico asociado al estadístico W para método, pues punto solamente tiene dos niveles, en S10 (0,022), S30 (0,056) y S60 (0, 427) para enfermos es mayor que el nivel de significación (0,05) no se rechaza la hipótesis de esfericidad, mientras que en S20 (0,000) de enfermos y S10 (0,000), S20 (0,000), S30 (0,000) y S60 (0.002) en sanos es menor que el nivel de significación y se rechaza la hipótesis de esfericidad por lo que es necesario utilizar el estadístico F univariado aplicando el índice corrector épsilon Greenhouse-Geisser o Huynh-Feldt. Según las Pruebas de efectos intra-sujetos en S20 en los enfermos y S10, S20, S30 y S60 en los sanos se observa que en las cuatro versiones del estadístico F (la no corregida y las corregidas) se llega a igual conclusión ($0,000 < 0,05$) por lo que se puede rechazar la hipótesis de igualdad de medias y concluir que el error no es el mismo en las cuatro medidas obtenidas.

El gráfico de perfil representa el efecto de la interacción, el cual permite interpretar el efecto de interacción en el caso que resulte significativo. Según el gráfico de perfil los errores son crecientes del método 1 (software I), al método 2 (software II) y al método 3 (software III) en S 10 de enfermos y sanos tanto en los puntos iniciales como en los finales aunque más marcada en los últimos, existiendo una gran diferencia entre ellos. En S20 y S30 de los enfermos y en S20 de los sanos hay un incremento del método 1 (software I), al método 2 (software II) y al método 3 (software III) en los puntos iniciales siendo más marcado del primero al segundo, mientras que en los finales hay incremento del primero al segundo pero decremento de este al tercero, existiendo una gran diferencia entre ellos. En S60 de enfermos y S30 de sanos hay un incremento del método 1 (software I) al método 2 (software II) y un decremento de segundo al tercero tanto en los puntos iniciales como en los finales aunque no muy marcada en el último, existiendo una gran diferencia entre ellos. En S60 de sanos hay un incremento del método 1 (software I) al método 2 (software II) y un decremento de segundo al tercero en los puntos iniciales mientras que en los puntos finales son crecientes del método 1 (software I), al método 2 (software II) y al método 3 (software III), existiendo una gran diferencia entre ellos.

Se ilustra el análisis estadístico realizado en enfermos S10 (Anexo 7).

En el resultado de la comparación de los efectos principales para comparar dos a dos los distintos niveles del factor en S10, S30 y S60 de enfermos y con la corrección Bonferroni en S20 de enfermos y S10, S20, S30 y S60 de sanos se observa que según los niveles críticos asociados a cada comparación el momento o nivel 1 (Software I) es significativamente mejor que el momento o niveles 2 y 3 (Software II y Software III) en S10, S20, S30 y S60 de enfermos y sanos y mejor el nivel 2 (Software II) que el nivel 3 (Software III) en S 10 de enfermos pero no en S20, S30 y S60 de enfermos y sanos.

Se ilustra el análisis estadístico realizado en enfermos (Anexo 8).

De acuerdo a los resultados obtenidos puede decirse que el método 1 (Software I) es mejor que el método 2 (Software II) y que el método 3 (Software III) por ser aquel que al comparar sus resultados con el criterio médico dan los errores más pequeños en los enfermos y en los sanos, sin embargo este estudio se realizó con cinco pacientes con un mínimo de 20 réplicas a cada uno, por lo que es necesario seguir comprobando estos resultados en la medida que se vaya explotando el sistema.

Luego de realizado este análisis se valoró la efectividad de cada método en la detección de los puntos iniciales y finales de sácadas, con respecto al método médico. Para ello se tomaron las sácadas en las cuales este método detectó puntos válidos y se comprobó si los restantes métodos también eran capaces de detectar estos puntos (Anexo 9). Tanto en enfermos como sanos el método 1 fue significativamente mejor que los dos restantes, aunque se comporta mucho mejor para los sanos que para los enfermos.

Los resultados muestran que el algoritmo desarrollado en este trabajo en sentido general se comporta mejor que los otros dos, sin embargo si se tiene en cuenta que la latencia entre el estímulo y el comienzo de la sácada está entre 100 ms y 200 ms, y que su duración normalmente es inferior a 100 ms, se constata que los valores de las medias de los errores tienen valores significativos, como se muestra en los anexos, por lo que es necesario disminuir estos errores para considerar que el método es adecuado para su utilización clínica, y evitar la post edición de los puntos por el personal médico.

VIII Resultados en la aplicación de ICA.

La aplicación del análisis de componentes independientes a los 10 registros con ángulo de estimulación de 30° de control y los 10 de pacientes de ataxia, permitió en todos los casos la obtención de dos componentes con formas muy bien definidas de pulso y escalón.

Se analizaron estas componentes, con el objetivo de realizar su evaluación por medio de parámetros que permitiesen la descripción de sus características más relevantes y la diferenciación entre enfermos y sanos con fines de clasificación.

VIII.1 Aplicación del Test de Scree.

Se realizó la aplicación del Test de Scree a todos los registros empleados, con el objetivo de comprobar la validez de la presunción de existencia de 2 componentes. Como parámetro de evaluación se utilizó el cociente entre el valor singular de cada componente con la suma de todas las componentes, como criterio del aporte relativo de cada una de ellas a la variabilidad total de la data. La Tabla 4 muestra los valores de las 5 primeras componentes para los registros de sujetos sanos y pacientes de ataxia. Como se constata en esta tabla, las dos primeras componentes son mucho más significativas que las restantes.

	Sujeto																			
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
C1	0,96	0,97	0,96	0,97	0,94	0,93	0,98	0,97	0,95	0,94	0,94	0,98	0,98	0,94	0,95	0,96	0,94	0,96	0,97	0,95
C2	0,03	0,03	0,03	0,03	0,05	0,05	0,02	0,03	0,04	0,04	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05	0,03	0,04	0,04	0,02	0,04
C3	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01
C4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 4: Valores singulares del Test de Scree para todos los sujetos.

En todos los casos, en la inspección visual de los gráficos obtenidos, que se muestran en el los Anexos 10 y 11, se observa la existencia de dos componentes anteriores al codo de la gráfica de los valores singulares de la matriz de covarianzas, lo cual se corresponde con los resultados anteriores de otros investigadores y es congruente con la existencia de solamente dos componentes neuronales subyacentes en el sistema sacádico humano, tanto de sujetos sanos, como de pacientes de ataxia.

De hecho, no se manifiestan diferencias sustanciales en los valores de este parámetro, o en sus relaciones para ambos tipos de registros. La primera componente manifiesta de manera mayoritaria la variabilidad de la data de las sácadadas, justificado por la similitud en la forma de la componente tipo escalón y la sácada original. La segunda componente, que se correspondería con el pulso del sistema sacádico, muestra valores significativamente menores, y ya a partir de la tercera componente se observa un decrecimiento mucho mayor, muy cercano a cero.

VIII.2 Obtención de las componentes pulso y escalón por medio del análisis de componentes independientes.

A manera de ejemplo se muestran gráficamente los resultados obtenidos para un sujeto de control (Figura 43) y un paciente de ataxia (Figura 44).

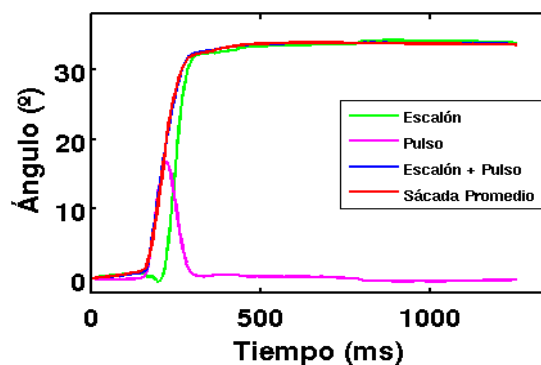


Figura 43: Componentes obtenidas para un sujeto sano.

En estas figuras están representadas las dos componentes obtenidas por medio del análisis de componentes independientes, la suma de ambas y el promedio de todas las sácadadas empleadas. El resto de las figuras de todos los pacientes y sujetos de control se observan en el anexo.

En primer lugar se destaca la correspondencia en la forma de las dos componentes con respecto a los resultados que se esperaban. Se definen claramente un escalón y un pulso, sin la presencia de aberraciones importantes en su forma.

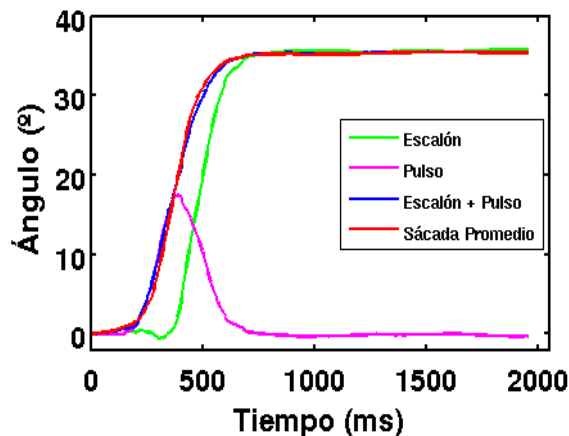


Figura 44: Componentes obtenidas para un paciente de ataxia.

En el caso del escalón se observa una ligera modificación en su segmento inicial, antes de su activación, que tiene la forma de una oscilación. Este fenómeno fue reportado por los estudios de Semmlow et al. [142] cuando realizan la aplicación del análisis de componentes independientes a conjuntos de sácadas generadas mediante la simulación del modelo pulso-escalón, y es atribuida a la falta de independencia en el segmento inicial, debida a la sincronización inducida por el estímulo.

Como se analiza a continuación, realmente esta oscilación no se corresponde con la forma real de la componente escalón, aunque en realidad no constituye una afectación importante en la valoración de la forma de onda y los parámetros que se utilizarán en su descripción.

Es evidente la correspondencia entre la suma de ambas componentes y la sácada promedio, evidenciando ya desde la simple observación visual, que estas dos componentes realmente se corresponden con fuentes subyacentes que se mezclan en la generación de las sácadas en el sistema oculomotor humano.

Es posible observar en las figuras del anexo, que en todos los casos las diferencias entre el promediado de todas las observaciones utilizadas para la aplicación del análisis de componentes independientes y la suma de las dos componentes obtenidas, es muy pequeña, y se manifiestan sobre todo en la zona temprana.

Para las dos categorías de pacientes de ataxia y sujetos sanos se muestran estos valores en la Tabla 5, mientras que la Tabla 6 muestra el valor medio y la desviación típica de los residuos entre ambas formas de onda, para cada uno de los registros empleados.

	Sanos	Pacientes
Media (°)	0,16	0,34
Desv. Típica (°)	0,32	0,46

Tabla 5: Residuales entre la observación promedio y la suma de las componentes resumidos por categoría.

Los valores obtenidos muestran diferencias entre la observación promedio y la suma de las componentes que son bastante bajas, si se tiene en cuenta que los registros empleados se corresponden con sácadadas de 30°.

	Sujetos Sanos									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Media (°)	0,20	0,11	0,20	0,14	0,14	0,12	0,14	0,15	0,14	0,22
Desv. Típica (°)	0,43	0,16	0,43	0,33	0,24	0,23	0,36	0,36	0,32	0,38
	Pacientes									
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
Media (°)	0,57	0,26	0,40	0,16	0,59	0,26	0,11	0,30	0,30	0,42
Desv. Típica (°)	0,72	0,26	0,57	0,26	0,73	0,43	0,08	0,33	0,48	0,72

Tabla 6: Residuales entre la observación promedio y la suma de las componentes.

Estos resultados, conjuntamente con la observación de la forma de onda de las componentes, que es consistente con el modelo biológico empleado, sostienen la afirmación de que las componentes obtenidas se corresponden con una descomposición de los registros oculares sacádicos en las señales neuronales independientes que activan a los músculos encargados de los movimientos horizontales de los ojos.

En todos los casos se observa que la componente pulso comienza en cero, se activa un tiempo antes que la componente escalón, creciendo de manera mucho más rápida, hasta alcanzar su valor máximo. Luego decrece algo más lentamente, hasta llegar al valor cero nuevamente, coincidiendo aproximadamente con el arribo de la componente escalón a su valor máximo.

Por su parte, la componente escalón también comienza en cero, posteriormente tiende a hacer una oscilación, que por lo visto no se corresponde con el comportamiento real del sistema sacádico en humanos, y que como se dijo anteriormente, es atribuida a la falta de independencia estadística en la zona temprana de la respuesta al estímulo. Su activación ocurre en un momento posterior a la activación de la componente pulso, creciendo con mayor lentitud hasta arribar a su valor máximo, en el cual se mantiene, durante el resto de la fijación corriente.

A simple vista, se observan diferencias sustanciales entre sujetos sanos y pacientes de ataxia, que manifiestan que estos últimos tienen, como características distintivas:

1. Latencias mayores en la activación de ambas componentes.
2. La componente pulso tiene una duración mayor, desde el momento en que se activa hasta el momento en que vuelve a cero.
3. La pendiente de la componente escalón es menor.

VIII.3 Parámetros obtenidos de las componentes pulso y escalón.

Se realizó el cálculo de un conjunto de parámetros que pudiesen servir de descriptores de las componentes obtenidas y candidatos a la clasificación de los registros, según su pertenencia a la categoría de enfermos o de sujetos sanos de control, de acuerdo a los criterios que se establecieron anteriormente, de selección de estos parámetros.

Sujeto	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	P1	P2
E1	-0,01	32,68	457,88	53,45	32,67	0,94	75	15,44	68
E2	-0,07	34,81	663,16	71,53	34,74	0,88	128	12,55	98
E3	-0,36	35,09	736,47	81,49	34,72	0,77	143	12,62	119
E4	-0,23	30,60	526,94	46,88	30,37	0,79	106	15,46	84
E5	0,00	28,32	646,73	67,53	28,32	0,70	117	12,26	99
E6	-0,22	35,72	490,47	48,68	35,50	1,06	82	17,42	78
E7	-0,30	28,71	440,02	44,72	28,41	1,06	79	15,03	69
E8	-0,69	24,74	632,47	108,92	24,05	0,48	115	13,41	86
E9	-0,34	29,54	588,41	63,03	29,20	0,90	108	15,77	94
E10	0,37	33,88	524,05	55,49	34,25	0,92	102	16,72	81
Media	-0,18	31,41	570,66	64,17	31,22	0,85	105,50	14,67	87,60
Desv. Típica	0,27	3,42	92,88	18,65	3,56	0,16	20,83	1,74	14,65

Tabla 7: Valores de los parámetros de las componentes escalón (S) y pulso (P) para los pacientes de ataxia.

La Tabla 7 muestra el comportamiento de los parámetros seleccionados de ambas componentes para los pacientes de ataxia, mientras que la Tabla 8 lo hace para los sujetos sanos.

Los parámetros S1 hasta S7 se corresponden con descriptores de la componente escalón, mientras que P1 y P2 se refieren a la componente pulso.

Sujeto	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	P1	P2
S1	0,09	31,94	256,00	20,42	32,03	1,94	51	12,84	43
S2	0,22	33,50	252,96	14,17	33,71	2,89	51	16,68	44
S3	0,09	31,94	256,00	20,42	32,03	1,94	51	12,84	43
S4	-0,10	29,37	222,01	18,84	29,26	2,20	42	13,61	37
S5	-0,07	29,43	258,05	20,37	29,37	1,79	49	11,52	43
S6	-0,01	30,47	250,49	21,25	30,46	1,61	49	11,33	40
S7	0,10	31,10	189,11	11,51	31,20	3,03	36	10,49	33
S8	-0,01	29,37	222,00	18,58	29,36	2,22	43	13,00	37
S9	-0,22	35,37	271,20	24,03	35,14	2,22	55	21,82	44
S10	-0,79	34,94	284,11	37,82	34,15	1,88	48	19,84	44
Media	-0,07	31,74	246,19	20,74	31,67	2,17	47,50	14,40	40,80
Desv. Típica	0,27	2,12	26,25	6,63	2,02	0,44	5,30	3,61	3,68

Tabla 8: Valores de los parámetros de las componentes escalón (S) y pulso (P) para los sujetos sanos.

Desde S1 hasta S4, se trata de los parámetros obtenidos al realizar el ajuste de la componente escalón a una sigmoide, según la ecuación 87.

$$y = a + \frac{b}{1 + e^{\frac{-(x-c)}{d}}} \quad (87)$$

Siendo: $S1 = a$; $S2 = b$; $S3 = c$; $S4 = d$;

De los restantes parámetros, S5 es el valor de la sigmoide en su último punto, S6 es el máximo de la primera derivada de la sigmoide, que se corresponde con la máxima velocidad de cambio de esta función y S7 es el tiempo transcurrido desde el comienzo de la observación hasta este punto. Por su parte P1 se refiere al valor máximo de la componente tipo pulso, y P2 es el tiempo transcurrido desde el comienzo de la observación.

Todos estos parámetros tienen en común, como se explicó anteriormente, que no necesitan de la definición de umbrales o criterios de determinación, de los que no existen referencias, validadas científicamente desde el punto de vista de su significado médico.

VIII.4 Clasificación de los registros por medio de los parámetros.

Al analizar un resumen de las medias y las desviaciones típicas para este conjunto de parámetros (Tabla 9), se observa que los parámetros candidatos a ser utilizados para la clasificación serían S3, S4, S6, S7 y P2; que muestran valores de su media y desviación típica que no tienen solapamientos evidentes entre sujetos sanos y pacientes.

	Sujeto	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	P1	P2
Media	Sanos	0,56	0,57	0,09	0,09	0,60	0,60	0,10	0,31	0,08
	Pacientes	0,47	0,55	0,63	0,49	0,56	0,13	0,58	0,33	0,57
Desv. Típica	Sanos	0,22	0,18	0,05	0,06	0,17	0,16	0,05	0,30	0,04
	Pacientes	0,22	0,30	0,16	0,18	0,29	0,06	0,18	0,15	0,16

Tabla 9: Resumen de los parámetros para las componentes escalón y pulso.

A causa del fenómeno conocido como la maldición de la dimensionalidad, el hecho de tener solamente 20 sujetos para ser utilizados, impide pensar en la utilización de 3 ó más variables a los efectos de clasificación, toda vez que el hiperespacio disponible estaría prácticamente vacío. Por esta razón se intenta realizar un análisis del comportamiento de las variables seleccionadas, tomadas solamente en parejas.

A estas parejas se le aplicó el algoritmo conocido como k-medias, que está implementado en Matlab en la función k-means, la cual realiza el cálculo de la posición de los centroides de cada uno de los grupos, calcula las distancias euclidianas de cada punto con respecto a cada uno de los centroides, conjuntamente con la sumatoria de estas distancias para cada uno de los grupos, y el grupo al cual pertenece cada uno de los puntos. En ambos casos se le pasó como parámetro a la función que la cantidad de grupos era 2.

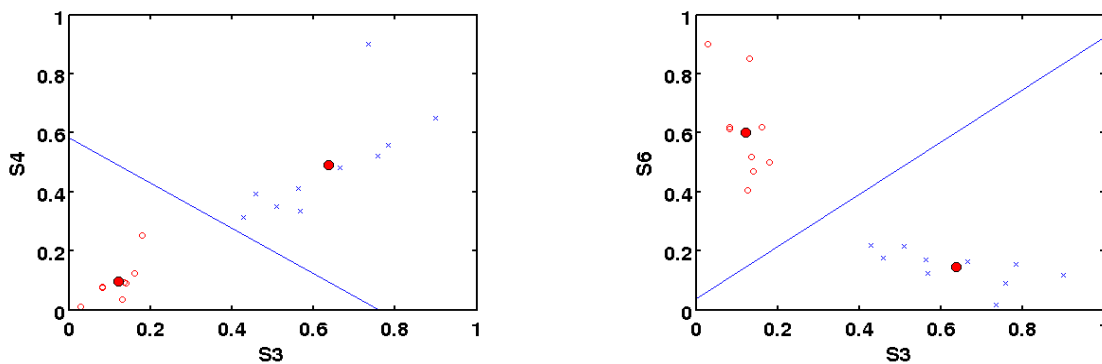


Figura 45: Parámetros S3 vs S4 y S3 vs S6, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

Se realizaron los gráficos por pares entre los parámetros correspondientes, con el fin de identificar visualmente la existencia de dependencias entre ellos, de forma que nos ayude a seleccionar el o los parámetros que mejor pueden utilizarse para la clasificación.

Estos gráficos muestran la partición de Boronói en un plano de dos dimensiones, con las regiones definidas por los puntos con distancias euclidianas iguales a cada uno de los centroides, que en el caso analizado de dos centroides se corresponde con una línea

recta, perpendicular al segmento que une a ambos centroides, y que pasa por el punto medio de dicho segmento.

De estos gráficos, la Figura 45 exhibe una fuerte dependencia lineal entre S3 y S4, con un solo caso, correspondiente a un enfermo, que se encuentra situado significativamente lejos de esta recta.

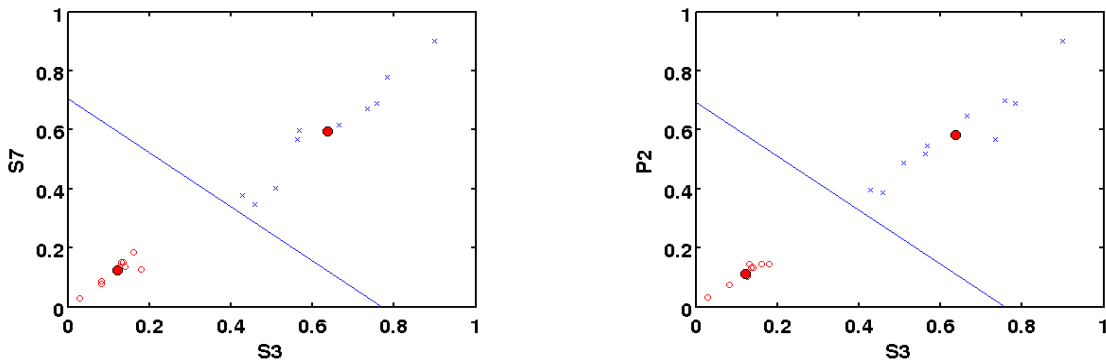


Figura 46: Parámetros S3 vs S7 y S3 vs P2, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

De la misma manera se observa este fenómeno entre S3 y S7 (Figura 46), con una dependencia lineal aún más marcada y sin la presencia de ningún caso fuera de la recta, en el caso de S3-P2, en esta misma figura, también se observa la presencia de una posible correlación lineal, aunque existen más casos fuera de la posible línea recta.

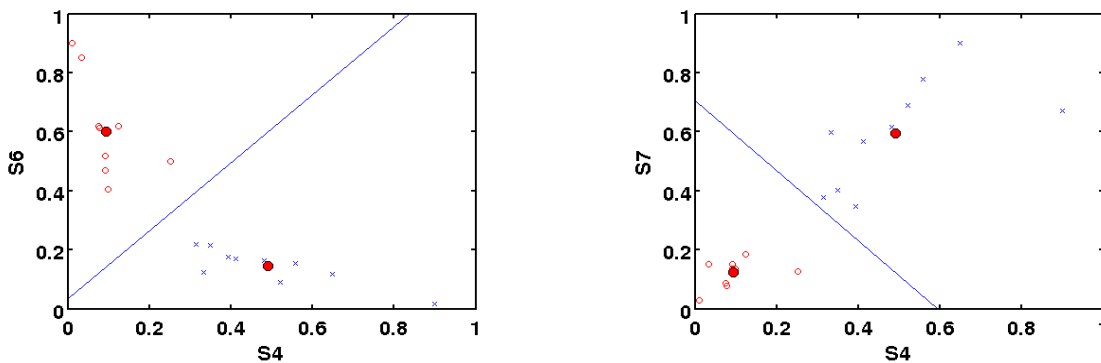


Figura 47: Parámetros S4 vs S6 y S4 vs S7, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

Este fenómeno no sucede entre S4-S6 (Figura 47), donde no es posible constatar por observación visual la existencia de una dependencia lineal entre ambas variables.

También se observa en las gráficas anteriores una separación en la formación de un grupo relativamente compacto, situado en una zona bien definida, que se corresponde con los sujetos sanos, mientras los enfermos presentan una gran dispersión, en otra zona

mucho más amplia, que pensamos pudiera ser a causa de que se encuentren en etapas diferentes de la enfermedad, o a la diversidad en la manera en que esta afecta al sistema oculomotor sacádico en individuos diferentes.

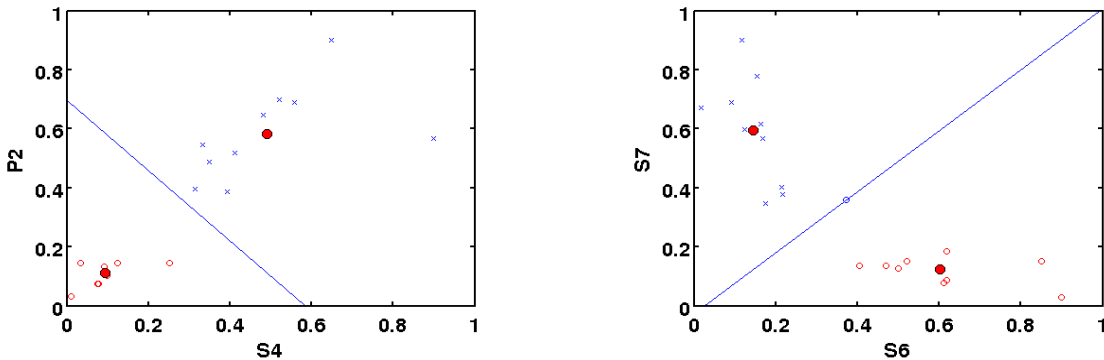


Figura 48: Parámetros S4 vs P2 y S6 vs S7, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

Solamente en la gráfica S3-S6, se observa un mayor agrupamiento de los datos, en dos zonas mejor definidas que separan a sanos de enfermos.

En los gráficos correspondientes a S4 con el resto de los parámetros, y S7 con P2, se observan comportamientos similares a los descritos en alguno de los casos anteriores ya descritos.

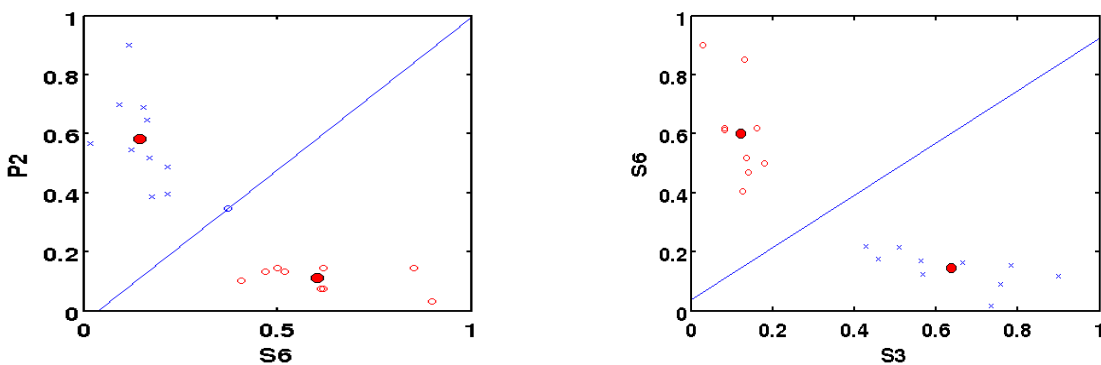


Figura 49: Parámetros S6 vs P2 y S3 vs S6, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

Donde sí se observa una separación en dos grupos con centroides alejados y una mejor concentración de los miembros correspondientes a cada uno de los grupos es en el gráfico de S6-P2 (Figura 49).

A simple vista puede observarse una división de ambos grupos de registros, que

prácticamente los ubica en dos mitades diferentes del espacio total que cubren estas variables, incluso al parecer con un mejor agrupamiento y mayores distancias entre centroides que en S3-S6.

A partir de estos resultados, las parejas de parámetros S6-P2 y S3-S6, parecen ser las que mejor comportamiento exhiben a la hora de establecer una clasificación entre sanos y enfermos.

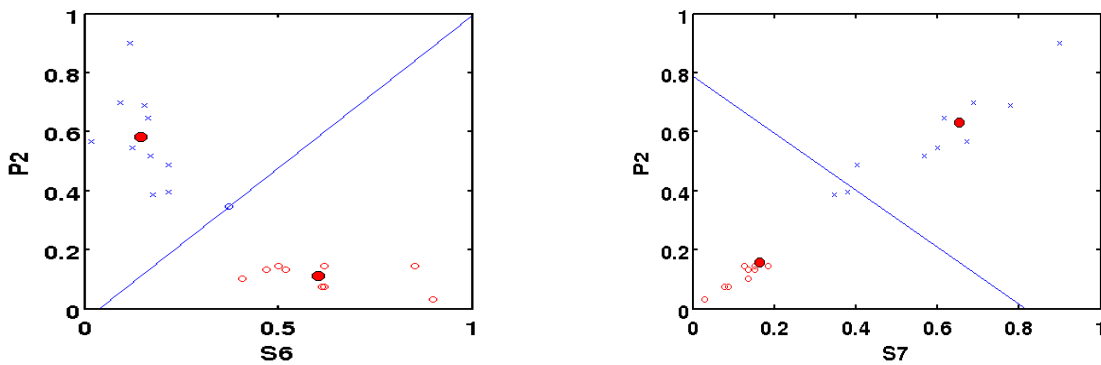


Figura 50: Parámetros S6 vs P2 y S7 vs P2, para sujetos sanos (rojo) y pacientes (azul).

En ambos casos existe una diferencia evidente en la distancia euclidiana desde cada uno de los centroides con respecto a los miembros de su grupo, si se compara con la distancia a los miembros del otro grupo, esto evidencia la facilidad en realizar la clasificación de los datos utilizando cualquiera de estas dos parejas de parámetros.

Concluimos que tanto la pareja formada por la posición del punto de velocidad máxima de cambio de la componente escalón (S6) con la posición del valor máximo de la componente pulso, como la pareja formada por el parámetro del ajuste a la sigmoide de la componente escalón (S3), asociado a la velocidad de cambio de dicha componente y la posición del punto de velocidad máxima de cambio de la componente escalón; sirven como criterios de agrupamiento para la clasificación de los registros sacádicos en enfermos de ataxia o no.

De estas dos parejas de parámetros nos inclinamos por S6-P2, teniendo en cuenta que en este caso se estarían empleado para la clasificación criterios que involucran a las dos componentes neuronales independientes obtenidas a partir de la aplicación de ICA, asimismo tiende a observarse un mayor dispersión en el gráfico de S3-S2, orientada hacia el espacio situado entre los dos centroides, una razón más para la elección

realizada.

	Centroide 1		Centroide 2	
	x	y	x	y
S6-P2	0,60	0,11	0,14	0,58
S3-S6	0,64	0,14	0,12	0,60

Tabla 10: Posición de los centroides de cada uno de los grupos para las dos parejas de parámetros.

Por lo tanto se utilizará un clasificador simple, utilizando como entradas los parámetros S6, que es el valor máximo de la razón de cambio de la componente escalón, y el parámetro P2 de la componente tipo pulso, que es el tiempo transcurrido desde la ocurrencia de la activación del estímulo, hasta que se alcanza el valor máximo de la componente tipo pulso.

Se utilizarán para la clasificación los dos centroides obtenidos, que se muestran en la Tabla 10, determinándose la pertenencia al grupo enfermos o al grupo sanos, por medio de la determinación del vecino más cercano, a partir de su distancia euclidiana al centroide de cada uno de los grupos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En este trabajo se aborda el procesamiento de los registros electro-oculográficos de movimientos oculares sacádicos, en pacientes de ataxia espino-cerebelosa hereditaria tipo II, constituyendo una contribución al estudio e investigación de esta enfermedad, que en la región de procedencia del autor, presenta los índices más elevados de prevalencia que se han reportado internacionalmente.

Esta enfermedad, con la excepción de la provincia de Holguín, en la región oriental de Cuba, tiene niveles de afectación muy bajos, siendo esta una de las causas de que no se encuentren reportes abundantes de investigaciones que conduzcan a su curación o al menos a elevar la calidad de vida del paciente hasta su fallecimiento a causa de ella, luego de varios años de deterioro progresivo, que es el curso normal de una buena parte de los afectados.

La obtención de información relevante acerca de sus afectaciones al sistema oculomotor, con vistas a la detección temprana de los portadores y pacientes que desarrollan la enfermedad, es un aporte de relevancia. Teniendo en cuenta que el diagnóstico definitivo se realiza a nivel molecular, por pruebas de ADN, que resultan de elevado costo en reactivos y equipamiento, y las dificultades de Cuba en su obtención, se hace difícil la realización de pesquisajes masivos, entre la población con posibilidades genéticas de padecer la enfermedad.

Por otro lado esta información sirve para la evaluación del curso de la enfermedad, el diseño de terapias de rehabilitación, para la elevación de la calidad de vida del paciente, y en la evaluación de ensayos clínicos de nuevos medicamentos y terapias, que se realizan por parte de los investigadores dedicados a este padecimiento.

La poca disponibilidad actual de registros con las características adecuadas para su procesamiento por medio del análisis de componentes independientes, ha limitado las posibilidades de realizar análisis estadísticos más profundos, y utilizar técnicas más elaboradas, que pudiesen permitir la evaluación con más precisión de la etapa de afectación de la enfermedad.

A nuestro juicio, existen tres factores que constituyen las principales limitaciones en cuanto a la información disponible:

1. Poca cantidad de registros de sujetos sanos y pacientes de ataxia.

2. Los registros disponibles necesitan tener más sácadadas de forma que al excluir las que tienen problemas, quede una cantidad de sácadadas que permitan la variabilidad estadística adecuada para la aplicación del análisis de componentes independientes.
3. Es conveniente la utilización de frecuencias de muestreo que permitan la existencia de mayor cantidad de puntos por observación, para la aplicación del análisis de componentes independientes.

A pesar de estas limitaciones, luego del trabajo realizado en esta investigación, es posible establecer algunas conclusiones, que pueden constituir un aporte al objetivo antes señalado:

1. Se elaboró un método, basado en el ajuste localizado a polinomios, para la detección de los puntos iniciales y finales de las sácadadas, y se demuestra su eficacia, al ser comparado con dos métodos que se han utilizado con frecuencia, anteriormente con este objetivo. Sobre todo en los registros de pacientes de ataxia, con sácadadas lentas, fuertemente modificadas en su forma, y la presencia de ruido, y fuertes movimientos extraoculares, que introducen distorsiones importantes en las señales obtenidas.
2. Se elabora una metodología completa para la realización del análisis de componentes independientes a los registros sacádicos, útil para el procesamiento de los registros fuertemente distorsionados de pacientes de ataxia con elevada afectación de la enfermedad.
3. Se realiza la comprobación de la existencia de dos componentes principales, asociadas a dos centros neuronales independientes, en los mecanismos de generación de las sácadadas en pacientes de ataxia, que coinciden con el modelo biológico anteriormente establecido para sujetos sanos.
4. Esta metodología permite la separación de estas dos componentes, por medio del análisis de componentes independientes, haciendo posible la evaluación de la enfermedad de manera particular sobre cada uno de los centros neuronales involucrados en la generación de las sácadadas.
5. Se establecen un grupo de parámetros, y la metodología para su cálculo, que son

independientes de la definición de umbrales o criterios de selección subjetivos, en un área donde no existen investigaciones previas que permitan establecer estos criterios. Esto hace posible la evaluación cuantitativa de aspectos significativos de las componentes obtenidas.

6. Se realiza la clasificación de los registros en las categorías de sano o enfermos, utilizando la evaluación cuantitativa de los parámetros obtenidos que mejor separan características de ambas categorías.

Como perspectivas para la continuación de este trabajo, consideramos que deben estar orientadas en primer lugar a una validación más exacta de los resultados alcanzados, a partir de la utilización de una mayor cantidad de registros, con una mayor cantidad de sácadas por cada registro, y frecuencias de muestreo superiores. Nos parece especialmente significativa la utilización de registros a 60°, en los que según la evidencia médica disponible se presentan las mayores diferencias entre sujetos sanos, portadores y enfermos de ataxia.

Esto estará condicionado por las posibilidades reales del Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias de Holguín, de realizar nuevos estudios, orientados directamente a los objetivos de este trabajo. Por otro lado, quedaría también la evaluación médica de la posibilidad de incrementar el número de sácadas a realizar por parte del personal médico, teniendo en cuenta las posibilidades físicas de prolongar las pruebas en pacientes con graves afectaciones.

En cuanto a la tercera condición, en la actualidad se realiza un trabajo conjunto entre la Universidad de Holguín y el CIRAH, con el objetivo de elaborar un módulo de pruebas sacádicas para el MEDICID-5, un electroencefalógrafo multicanal, que permite la adquisición con frecuencias de muestreo superiores a los 200 muestras por segundo del electronistagmógrafo del centro.

Otra perspectiva interesante, a partir de la disponibilidad de una data más amplia y de mayor calidad, es la clasificación de los estudios según el grado de afectación de la enfermedad, y en el caso de que fuese posible, incluso la determinación en individuos portadores, que aún no han desarrollado la enfermedad.

También es importante destacar que adicionalmente a las pruebas sacádicas, se realizan

asimismo otras evaluaciones electro-fisiológicas del sistema oculomotor, como la persecución suave, o el nistagmo. En estas pruebas es necesario separar diferentes eventos, como pueden ser para el primer caso la extracción de sácdas correctivas y parpadeos dentro de la persecución suave, o la separación de la fase lenta y la fase rápida del nistagmo, en las cuales el análisis de componentes independientes brinda posibilidades interesantes.

Consideramos que las anteriores pueden ser perspectivas válidas de continuación de este trabajo, que aporten al procesamiento por métodos automatizados de los registros oculares de pacientes de ataxia, contribuyendo a los esfuerzos en la cura de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez, Luis. Ataxia espino cerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evaluación de la enfermedad. Ediciones Holguín.; 2006.
2. Manto M-U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*. 2005 Mar 2;4(1):2-6.
3. Langaas T, Mon-Williams M, P. Wann J, Pascal E, Thompson C. Eye movements, prematurity and developmental co-ordination disorder. *Vision Research*. 1998 Jun;38(12):1817-1826.
4. Lukander K. Measuring gaze point on handheld mobile devices. 2004;
5. Barnes GR. Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements. *Brain and Cognition*. 2008 Dec;68(3):309-326.
6. Goffart L. Saccadic Eye Movements [Internet]. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press; 2009 [cited 2010 Feb 24]. p. 437-444. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B98GH-4TVBCX5-YV/2/aea673d7d084e8c143439f1e2cd07ecd>
7. Hutton SB. Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*. 2008;68(3):327-340.
8. Hutton SB, Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*. 2006 May;43(3):302-313.
9. Juhola M, Aalto H, Hirvonen T. Using results of eye movement signal analysis in the neural network recognition of otoneurological patients. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2007 Jun;86(3):216-226.
10. Enderle JD, Wolfe JW. Time-Optimal Control of Saccadic Eye Movements. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 1987;BME-34(1):43-55.
11. Isotalo, Elina. The Human Oculomotor System: A clinical, physiological and methodological study of voluntary eye movements. 1999;
12. Optican LM, Robinson DA. Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol*. 1980 Dec 1;44(6):1058-1076.
13. Robinson DA. The mechanics of human saccadic eye movement. *J Physiol*. 1964 Nov;174(2):245-264.
14. Luschei ES, Fuchs AF. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. *J. Neurophysiol*. 1972 Jul;35(4):445-461.
15. Henn V, Cohen B. Coding of information about rapid eye movements in the pontine reticular formation of alert monkeys. *Brain Res*. 1976 May 28;108(2):307-325.
16. Hepp K, Henn V. Spatio-temporal recoding of rapid eye movement signals in the monkey paramedian pontine reticular formation (PPRF). *Exp Brain Res [Internet]*. 1983 Sep [cited 2010 Sep 20];52(1). Available from: <http://www.springerlink.com/content/u422400502l1q151/>
17. Joseph D. Bronzino. *The Biomedical Engineering Handbook*. 2006.

18. Young LR, Stark L. Variable Feedback Experiments Testing a Sampled Data Model for Eye Tracking Movements. *Human Factors in Electronics, IEEE Transactions on.* 1963;HFE-4(1):38-51.
19. Wheelless LL, Boynton RM, Cohen GH. Eye-movement responses to step and pulse-step stimuli. *J Opt Soc Am.* 1966 Jul;56(7):956-960.
20. Becker W, Jürgens R. An analysis of the saccadic system by means of double step stimuli. *Vision Research.* 1979;19(9):967-983.
21. Zee DS, Optican LM, Cook JD. Slow saccades in spinocerebellar degeneration. *Archives of Neurology.* 1976;33(4):243-251.
22. Jürgens R, Becker W, Kornhuber HH. Natural and drug-induced variations of velocity and duration of human saccadic eye movements: Evidence for a control of the neural pulse generator by local feedback. *Biol. Cybern.* 1981 Jan;39(2):87-96.
23. Van Opstal AJ, Van Gisbergen JAM, Eggermont JJ. Reconstruction of neural control signals for saccades based on an inverse method. *Vision Research.* 1985;25(6):789-801.
24. Bahill AT, Clark MR, Stark L. The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Biosciences.* 1975;24(3-4):191-204.
25. Baloh RW, Sills AW, Kumley W, Honrubia V. Quantitative measurement of saccade amplitude, duration, and velocity. *Neurology.* 1975 Nov 1;25(11):1065.
26. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements.* Oxford University Press US; 1999.
27. Van Opstal AJ, Van Gisbergen JAM. Skewness of saccadic velocity profiles: A unifying parameter for normal and slow saccades. *Vision Research.* 1987;27(5):731-745.
28. Orozco G, Estrada R, Perry TL, Araña J, Fernandez R, Gonzalez-Quevedo A, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba: Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *Journal of the Neurological Sciences.* 1989 Oct;93(1):37-50.
29. John H. Anderson KCE, Christopher M. Gomez. Deficits in Ocular and Manual Tracking Due to Episodic Ataxia Type 2. *Movement Disorders [Internet].* 2004 [cited 2008 Oct 31];19. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/108064417/references>
30. Brown M, Marmor M, Vaegan, Zrenner E, Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006. *Doc Ophthalmol.* 2006 Nov;113(3):205-212.
31. Juhola M, Jäntti V, Pyykkö I. Effect of sampling frequencies on computation of the maximum velocity of saccadic eye movements. *Biological Cybernetics.* 1985 Dec 1;53(2):67-72.
32. Proakis JG, Manolakis DK. *Digital Signal Processing.* 4th ed. Prentice Hall; 2007.
33. Bahill AT, Brockenbrough A, Troost BT. Variability and development of a normative data base for saccadic eye movements. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 1981;21(1 II):116-125.

34. Inchingolo P, Spanio M. On the identification and analysis of saccadic eye movements. A quantitative study of the processing procedures. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1985;32(9):683-695.
35. Juhola M, Aalto H, Hirvonen T. Effects of Digital Filtering on the Parameters of Impulse-Like Eye Movements. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2000 May 1;16(4):287-294.
36. Juhola M. Effects of Digital Filtering on the Parameters of Sinusoidal Tracking Eye Movements. *Computers and Biomedical Research*. 1995 Aug;28(4):283-290.
37. Juhola M. Effects of digital low pass filtering on the parameters of nystagmus eye movements. *Med Prog Technol*. 1991;17(2):111-8.
38. Juhola M. The effect of digital lowpass filters on the maximum velocity of saccadic eye movements. *Computers in Biology and Medicine*. 1986;16(5):361-370.
39. Juhola M. Detection of nystagmus eye movements using a recursive digital filter. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 1988;35(5):389-395.
40. Juhola M, Jäntti V, Pyykkö I, Magnusson M, Schalén L, Åkesson M. Detection of saccadic eye movements using a non-recursive adaptive digital filter. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 1985 Nov;21(2):81-88.
41. Jantti V, Pyykko I, Juhola M. Effect of filtering in the computer analysis of saccades. *Acta Oto-Laryngologica*. 1984;98(SUPPL. 406):231-234.
42. Martínez M, Soria E, Magdalena R, Serrano AJ, Martín JD, Vila J. Comparative study of several Fir median hybrid filters for blink noise removal in Electrooculograms. *WSEAS Trans. Sig. Proc*. 2008;4(3):53-59.
43. Gu J, Meng M, Cook A, Faulkner MG. Analysis of eye tracking movements using FIR median hybrid filters [Internet]. In: *Proceedings of the 2000 symposium on Eye tracking research & applications*. Palm Beach Gardens, Florida, United States: ACM; 2000 [cited 2008 Oct 24]. p. 65-69. Available from: <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=355027>
44. Juhola M. Median filtering is appropriate to signals of saccadic eye movements. *Computers in Biology and Medicine*. 1991;21(1-2):43-49.
45. Bernholt T, Fried R, Gather U, Wegener I. Modified repeated median filters. *Statistics and Computing*. 2006 Jun 10;16(2):177-192.
46. Justusson B. Median Filtering: Statistical Properties [Internet]. In: *Two-Dimensional Digital Signal Processing II*. 1981 [cited 2008 Nov 14]. p. 161-196. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BFb0057597>
47. Wichman R, Astola JT, Heinonen PJ, Neuvo YA. FIR-median hybrid filters with excellent transient response in noisy conditions. *Acoustics, Speech and Signal Processing, IEEE Transactions on*. 1990;38(12):2108-2117.
48. Velázquez L, Medina EE. Electrophysiological characteristics of asymptomatic relations of patients with type 2 spinocerebellar ataxia. *Revista de Neurologia*. 1998;27(160):955-963.
49. Velázquez Pérez L, Sánchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodríguez Labrada R, Rodríguez Díaz J, Almaguer Mederos L, et al. Electrophysiological features in

- patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007 Dec 15;263(1-2):158-164.
50. Velázquez L. Neurophysiological clinical study of 70 patients with type 2 spinocerebellar ataxia. *Revista de Neurologia*. 2000;30(2):109-115.
 51. Engel KC, Anderson JH, Gomez CM, Soechting JF. Deficits in ocular and manual tracking due to episodic ataxia type 2. *Movement Disorders*. 2004;19(7):778-787.
 52. Juhola M, Grönfors T. A scheme of inference of regular grammars for the syntactic pattern recognition of saccadic eye movements. *Artificial Intelligence in Medicine*. 1991 Apr;3(2):87-93.
 53. Marble AE, McIntyre CM, Hastings-James R, Hor CW. A comparison of digital algorithms used in computing the derivative of left ventricular pressure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1981;28(7):524-529.
 54. Usui S, Amidror I. Digital Low-Pass Differentiation for Biological Signal Processing. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 1982;BME-29(10):686-693.
 55. Wyatt HJ. Detecting saccades with jerk. *Vision Research*. 1998;38(14):2147-2153.
 56. Bahill AT, McDonald JD. Frequency Limitations and Optimal Step Size for the Two-Point Central Difference Derivative Algorithm with Applications to Human Eye Movement Data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 1983;BME-30(3):191-194.
 57. Enderle JD, Hallowell MB. Saccade derivative filters and their clinical implications. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 1997;34:206-211.
 58. Enderle JD. *Horizontal Eye Movements*. Morgan & Claypool Publishers; 2010.
 59. Xu L, Zhang D, Wang K, Li N, Wang X. Baseline wander correction in pulse waveforms using wavelet-based cascaded adaptive filter. *Computers in Biology and Medicine*. 2007;37(5):716-731.
 60. Niemenlehto P-H. Constant false alarm rate detection of saccadic eye movements in electro-oculography. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2009 Nov;96(2):158-171.
 61. Niemenlehto P-H, Juhola M. Application of the cell averaging constant false alarm rate technique to saccade detection in electro-oculography [Internet]. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*. 2007 [cited 2010 Mar 5]. p. 586-589. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-57649177854&partnerID=40&md5=dd7b0226986c423fb0ec9856044dabe4>
 62. Pekka-Henrik Niemenlehto. *Detection of Physiological Events from Biomedical Signals Originating from Facial Landmarks*.
 63. Smit AC, Van Gisbergen JAM, Cools AR. A parametric analysis of human saccades in different experimental paradigms. *Vision Research*. 1987;27(10):1745-1762.
 64. Schworm HD, Heufelder AE, Kunze A, Welge E, Boergen K-P. Clinical Significance of Saccade Analysis in Early Active Graves' Ophthalmopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000 Jun 1;41(7):1710-1718.

65. Wang ZI, Dell'Osso LF. Being "slow to see" is a dynamic visual function consequence of infantile nystagmus syndrome: Model predictions and patient data identify stimulus timing as its cause. *Vision Research*. 2007 May;47(11):1550-1560.
66. van Beers RJ. The Sources of Variability in Saccadic Eye Movements. *J. Neurosci*. 2007 Aug 15;27(33):8757-8770.
67. Blohm G, Missal M, Lefevre P. Processing of Retinal and Extraretinal Signals for Memory-Guided Saccades During Smooth Pursuit. *J Neurophysiol*. 2005 Mar 1;93(3):1510-1522.
68. Gayed BA, Alvarez TL, Daftari A, Semmlow JL, Pedrono C. Independent component analysis reveals transient component of divergence varies with initial position [Internet]. In: *Bioengineering, Proceedings of the Northeast Conference*. 2005 [cited 2010 Apr 21]. p. 262-264. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-28444454426&partnerID=40&md5=c8fca8b6a42d1f90ac5d7f9b20ed42ab>
69. Alvarez TL, Semmlow JL, Ciuffreda KJ, Gayed B, Granger-Donetti B. Vergence transient component: An index to oculomotor learning modification [Internet]. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*. 2007 [cited 2010 Apr 21]. p. 4850-4853. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-57649195617&partnerID=40&md5=d0a79c48e3ffef8b12ac43b6fb60d22>
70. Semmlow JL, Hung GK, Ciuffreda KJ. Quantitative assessment of disparity vergence components. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1986;27(4):558-564.
71. Gayed BA, Alvarez TL. Quantitative Assessment of Divergence Eye Movements to Ramp Stimuli. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*. 2006. p. 3954-3957.
72. Grado en Ingeniería Informática. Plan de Estudios. Universidad de Granada. España. [Internet]. [cited 2010 May 4]; Available from: <http://secretariageneral.ugr.es>
73. Salvucci DD, Goldberg JH. Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols [Internet]. In: *Proceedings of the 2000 symposium on Eye tracking research \& applications*. Palm Beach Gardens, Florida, United States: ACM; 2000 [cited 2008 Oct 24]. p. 71-78. Available from: <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=355028&dl=GUIDE&coll=GUIDE&CFID=7866899&CFTOKEN=96229650>
74. ALBANO JE. Adaptive Changes in Saccade Amplitude: Oculocentric or Orbitocentric Mapping? *Vision Research*. 1996 Jul;36(14):2087-2098.
75. Gangemi PF, Messori A, Baldini S, Parigi A, Massi S, Zaccara G. Comparison of two nonlinear models for fitting saccadic eye movement data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 1991 Apr;34(4):291-297.
76. Juhola M. A syntactic method for analysis of saccadic eye movements. *Pattern Recognition*. 1986;19(5):353-359.
77. Kapoula Z, Robinson DA. Saccadic undershoot is not inevitable: Saccades can be accurate. *Vision Research*. 1986;26(5):735-743.
78. Zingale CM, Kowler E. Planning sequences of saccades. *Vision Research*. 1987;27(8):1327-1341.

79. Erkelens CJ, Sloot OB. Initial directions and landing positions of binocular saccades. *Vision Research*. 1995;35(23-24):3297-3303.
80. Fioravanti F, Inchingolo P, Pensiero S, Spanio M. Saccadic eye movement conjugation in children. *Vision Research*. 1995 Dec;35(23-24):3217-3228.
81. Pratt J. Visual fixation offsets affect both the initiation and the kinematic features of saccades. *Experimental Brain Research*. 1998 Jan 12;118(1):135-138.
82. Rottach KG, Das VE, Wohlgemuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Properties of Horizontal Saccades Accompanied by Blinks. *J Neurophysiol*. 1998 Jun 1;79(6):2895-2902.
83. Schor CM, Lott LA, Pope D, Graham AD. Saccades reduce latency and increase velocity of ocular accommodation. *Vision Research*. 1999 Nov;39(22):3769-3795.
84. Ditterich J, Eggert T, Straube A. Relation Between the Metrics of the Presaccadic Attention Shift and of the Saccade Before and After Saccadic Adaptation. *J Neurophysiol*. 2000 Oct 1;84(4):1809-1813.
85. Tipper SP, Howard LA, Paul MA. Reaching affects saccade trajectories. *Experimental Brain Research*. 2001 Jan 18;136(2):241-249.
86. van der Geest JN, Frens MA. Recording eye movements with video-oculography and scleral search coils: a direct comparison of two methods. *Journal of Neuroscience Methods*. 2002 Mar 15;114(2):185-195.
87. Smeets JBJ, Hooge ITC. Nature of Variability in Saccades. *J Neurophysiol*. 2003 Jul 1;90(1):12-20.
88. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of Saccade System Function in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2003 Sep 1;60(9):1272-1278.
89. Ogawa T, Fujita M. Adaptive modifications of human postsaccadic pursuit eye movements induced by a step-ramp-ramp paradigm. *Experimental Brain Research*. 1997;116(1):83-96.
90. Gezeck S, Timmer J. Detecting multimodality in saccadic reaction time distributions in gap and overlap tasks. *Biological Cybernetics*. 1998 May 7;78(4):293-305.
91. Kowler E, Blaser E. The accuracy and precision of saccades to small and large targets. *Vision Research*. 1995 Jun;35(12):1741-1754.
92. Collins CJS, Jahanshahi M, Barnes GR. Timing variability of repetitive saccadic eye movements. *Experimental Brain Research*. 1998 May 12;120(3):325-334.
93. Vishwanath D, Kowler E. Saccadic localization in the presence of cues to three-dimensional shape. *Journal of Vision*. 2004 May 25;4(6):445-458.
94. Ilg U, Jin Y, Schumann S, Schwarz U. Preparation and execution of saccades: the problem of limited capacity of computational resources. *Experimental Brain Research*. 2006 May 16;171(1):7-15.
95. Abadi RV, Gowen E. Characteristics of saccadic intrusions. *Vision Research*. 2004 Oct;44(23):2675-2690.
96. Malinov IV, Epelboim J, Herst AN, Steinman RM. Characteristics of saccades and vergence in two kinds of sequential looking tasks. *Vision Research*. 2000 Jul

- 1;40(16):2083-2090.
97. Gitelman DR. ILAB: A program for postexperimental eye movement analysis. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*. 2002;34(4):605-612.
 98. Fischer B, Biscaldi M, Otto P. Saccadic eye movements of dyslexic adult subjects. *Neuropsychologia*. 1993 Sep;31(9):887-906.
 99. Hamker FH, Zirnsak M, Lappe M. About the influence of post-saccadic mechanisms for visual stability on peri-saccadic compression of object location. *Journal of Vision*. 2008 Oct 23;8(14):1-13.
 100. Deubel H, Bridgeman B, Schneider WX. Immediate post-saccadic information mediates space constancy. *Vision Research*. 1998 Oct;38(20):3147-3159.
 101. HERAULT J, JUTTEN C, ANS B. Detection de grandeurs primitives dans un message composite par une architecture de calcul neuromimetique en apprentissage non supervise [Internet]. 1985 [cited 2010 Sep 2];Available from: <http://hdl.handle.net/2042/10937>
 102. Analyse en composantes indépendantes et identification aveugle [Internet]. [cited 2010 Sep 2];Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=5354473>
 103. Comon P. Independent component analysis, A new concept? *Signal Process*. 1994 Apr;36(3):287-314.
 104. Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E. *Independent component analysis*. John Wiley and Sons; 2001.
 105. Lee T-won, Lewicki MS, Girolami M, Sejnowski TJ, Member S. Blind source separation of more sources than mixtures using overcomplete representations. *IEEE SIG. PROC. LETT*. 1999;:87--90.
 106. Theis FJ, Lang EW, Westenhuber T, Puntonet CG. Overcomplete BSS with a Geometric Algorithm. [cited 2010 Sep 8];Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.16.7552>
 107. Puntonet CG, Prieto A. Geometric approach for blind separation of signals. *Electronics Letters*. 1997;33(10):835-836.
 108. Hyvärinen A. Survey on independent component analysis. *Neural Computing Surveys*. 1999;2:94-128.
 109. Nandi AK. *Blind estimation using higher-order statistics*. Springer; 1999.
 110. Oja E, Karhunen J, Wang L, Vigarío R. Principal and Independent Components in Neural Networks - Recent Developments. IN *PROC. VII ITALIAN WORKSHOP ON NEURAL NETS*. 1995;20:16--35.
 111. Cardoso JF. High-order contrasts for independent component analysis. *Neural Comput*. 1999 Jan 1;11(1):157-192.
 112. Caelen Jean NTHL. SÉPARATION AVEUGLE DE SOURCES À BANDE LARGE DANS UN MÉLANGE CONVOLUTIF: Application au rehaussement de la parole = BLIND SEPARATION OF SOURCES FOR LARGE BANDWIDTH SIGNALS IN THE CASE OF CONVOLUTIVE MIXTURES: Application to speech enhancement [Internet]. [cited 2010 Sep 8];Available from: <http://cat.inist.fr/?>

aModele=afficheN&cpsidt=154277

113. Thi H-LN, Jutten C. Blind source separation for convolutive mixtures. *Signal Processing*. 1995 Aug;45(2):209-229.
114. Prieto A, Puntonet CG, Prieto B, Rodríguez-Álvarez M. A Competitive Neural Network for Blind Separation of Sources Based on Geometric Properties [Internet]. In: *Proceedings of the International Work-Conference on Artificial and Natural Neural Networks: Biological and Artificial Computation: From Neuroscience to Technology*. Springer-Verlag; 1997 [cited 2010 Sep 8]. p. 1095-1106. Available from: <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=690297>
115. Haykin S. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation (2nd Edition)* [Internet]. Prentice Hall; 1998 [cited 2010 Sep 8]. Available from: <http://www.amazon.ca/exec/obidos/redirect?tag=citeulike09-20&path=ASIN/0132733501>
116. Simon C, Loubaton P, Jutten C. Separation of a class of convolutive mixtures: a contrast function approach. *Signal Processing*. 2001 Apr;81(4):883-887.
117. H. Marsman. A neural net approach to the source separation problem. 1995;
118. Cichocki A. Self-Adaptive Neural Networks For Blind Separation Of Sources. *PROC. IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CIRCUITS AND SYSTEMS, VOL.2*. 1996;2:157--160.
119. Cichocki A, Kasprzak W. Multi-layer neural networks with a local adaptive learning rule for blind separation of source signals. *PROC. INT. SYMP. NONLINEAR THEORY APP., LAS VEGAS, NV*. 1995;:61--65.
120. Karhunen J. Neural Approaches to Independent Component Analysis and Source Separation. *Proceedings of the 4th European Symposium on Artificial Neural Networks (ESANN'96)*. 1996;:249--266.
121. Cardoso J-F. Blind signal separation: Statistical principles. *Proceedings of the IEEE*. 1998;86(10):2009-2025.
122. Kaiser JF, Mitra SK. *Handbook for digital signal processing* [Internet]. New York, NY: Wiley; 1993 [cited 2010 Sep 9]. Available from: <http://cdsweb.cern.ch/record/269383>
123. Bell A, Sejnowski TJ. Fast Blind Separation Based on Information Theory. *IN PROC. INTERN. SYMP. ON NONLINEAR THEORY AND APPLICATIONS (NOLTA), LAS VEGAS*. 1995;1:43--47.
124. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *NEURAL COMPUTATION*. 1995;7:1129--1159.
125. C.G. Puntonet, M.R. Alvarez, B. Prieto. Separation of Speech Signals for Nonlinear Mixtures. In: *Lecture Notes in Computer Science*. 1999. p. 665-673.
126. Puntonet CG, Prieto A, Jutten C, Rodríguez-Alvarez M, Ortega J. Separation of sources: A geometry-based procedure for reconstruction of n-valued signals. *Signal Processing*. 1995 Oct;46(3):267-284.
127. M.R. Alvarez, C. G. Puntonet. A new Geometry-Based Procedure for Blind Separation of Sources. In: *Proceedings of the 2nd International ICSC Symposium on Engineering of Intelligent Systems (EIS'2000)*. 2000.

128. Christopher J James, Christian W Hesse. Independent component analysis for biomedical signals. *Physiol. Meas.* [Internet]. [cited 2009 Jan 12]; Available from: <http://iopscience.iop.org/0967-3334/26/1/R02>
129. Tzyy-Ping Jung, Scott Makeig, Te-Won Lee, Martin J. McKeown, Glen Brown, Anthony J. Bell, and Terrence J. Sejnowski. *Independent Component Analysis of Biomedical Signals*.
130. Sargolzaei S, Faez K, Sargolzaei A. Signal Processing Based for Fetal Electrocardiogram Extraction. In: *BioMedical Engineering and Informatics, 2008. BMEI 2008. International Conference on.* 2008. p. 492-496.
131. J. Rieta, F. Castells, J. Igual. Estudio de episodios de fibrilación auricular con ICA. La Coruña. Spain: 2003. p. 1055-1058.
132. Yu SN, Chou KT. Combining independent component analysis and backpropagation neural network for ECG beat classification. *Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference.* 2006;1:3090-3093.
133. Francisco Castells, Antonio Cebrián, José Millet. The role of independent component analysis in the signal processing of ECG recordings [Internet]. 2007 Feb 22 [cited 2009 Jan 21]; Available from: <http://www.reference-global.com/doi/abs/10.1515/BMT.2007.005>
134. Nunez PL, Srinivasan R. *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG.* Oxford University Press; 2006.
135. Ghandeharion H, Erfanian A. A fully automatic method for ocular artifact suppression from EEG data using wavelet transform and independent component analysis [Internet]. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings.* 2006 [cited 2010 Feb 24]. p. 5265-5268. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34047173521&partnerID=40&md5=00fe6a4074316eb5bd8c462aa6d19368>
136. Zhou W, Zhou J, Zhao H, Ju L. Removing eye movement and power line artifacts from the EEG based on ICA [Internet]. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings.* 2005 [cited 2009 Jan 21]. p. 6017-6020. Available from: <http://www.scopus.com/scopus/inward/record.url?eid=2-s2.0-33846922843&partnerID=40>
137. Flexer A, Bauer H, Pripfl J, Dorffner G. Using ICA for removal of ocular artifacts in EEG recorded from blind subjects. *Neural Networks.* 2005 Sep;18(7):998-1005.
138. Vigon L, Saatchi MR, Mayhew JEW, Fernandes R. Quantitative evaluation of techniques for ocular artefact filtering of EEG waveforms. *Science, Measurement and Technology, IEE Proceedings -.* 2000;147(5):219-228.
139. Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Babiloni F, Marciani MG, De Vico Fallani F, et al. Removal of ocular artifacts for high resolution EEG studies: a simulation study. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE.* 2006. p. 976-979.
140. Chen Y-F, Chen T, Semmlow JL. Decomposition of Control Signals for Saccade and Vergence Eye Movements Using Independent Component Analysis. *Journal of*

Medical and Biological Engineering. 2004;24(1):23-28.

141. Semmlow JL, Yuan W. Adaptive Modification of Disparity Vergence Components: An Independent Component Analysis Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002 Jul 1;43(7):2189-2195.
142. Semmlow JL, Weihong Yuan. Components of disparity vergence eye movements: application of independent component analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on.* 2002;49(8):805-811.
143. Alvarez TL, Daftari A, Semmlow JL. Independent Component Analysis of Divergence Eye Movements. In: *Neural Engineering, 2005. Conference Proceedings. 2nd International IEEE EMBS Conference on.* 2005. p. 608-611.
144. Lin H-H, Chen Y-F, Chen T, Lee Y-Y. Decomposition of saccadic pulse and step components by independent component analysis [Internet]. In: *Proceedings of the International Conference on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences, METMBS'04.* 2004 [cited 2008 Dec 3]. p. 124-128. Available from: <http://www.scopus.com/scopus/inward/record.url?eid=2-s2.0-11144264106&partnerID=40>
145. Chen Y-F, Lee Y-Y, Huang M-W, Du Y-C, Chen T. Analysis of decomposed saccadic pulses and steps by independent component analysis for patients with brain stem lesions [Internet]. In: *Proceedings of the 2005 International Conference on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences, METMBS'05.* 2005 [cited 2010 Apr 21]. p. 136-140. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-60749102465&partnerID=40&md5=280332fc43b9ad1a98fd8aee1ddb5383>
146. Kumar M, Klingner J, Puranik R, Winograd T, Paepcke A. Improving the accuracy of gaze input for interaction [Internet]. In: *Proceedings of the 2008 symposium on Eye tracking research & applications.* Savannah, Georgia: ACM; 2008 [cited 2010 Oct 27]. p. 65-68. Available from: <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=1344488>
147. Cattell R. The Scree Test For The Number Of Factors. *Multivariate Behavioral Research.* 1966;1(2):245-276.
148. Semmlow J, Yuan W, Alvarez T. Dynamic asymmetry in vergence eye movements: the underlying mechanism revealed by independent component analysis [Internet]. In: *Proceedings of the Second Joint 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society* [Engineering in Medicine and Biology. Houston, TX, USA: [cited 2010 Sep 17]. p. 2135-2136. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/Xplore/login.jsp?url=http%3A%2F%2Fieeexplore.ieee.org%2Fiel5%2F8123%2F22474%2F01053205.pdf%3Farnumber%3D1053205&authDecision=-203>

ANEXOS

I Tablas básicas de puntos iniciales de enfermos.

S10

Método	Media	Desviación típica
1	71.89	140.55
2	163.40	183.20
3	267.87	136.41

S20

Método	Media	Desviación típica
1	63.68	120.74
2	135.18	162.54
3	166.64	127.00

S30

Método	Media	Desviación típica
1	65.04	162.16
2	141.94	200.86
3	187.92	193.86

S60

Método	Media	Desviación típica
1	69.26	153.70
2	166.24	198.29
3	144.94	141.43

II Enfermos S10 (puntos iniciales).

Factores intra-sujetos.

Medida: ERROR

Método	Variable dependiente
1	MetsoftI
2	MetsoftII
3	MetsoftIII

Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación
Método	Traza de Pillai	.686	119.079	2.000	109.000	.000
	Lambda de Wilks	.314	119.079	2.000	109.000	.000
	Traza de Hotelling	2.185	119.079	2.000	109.000	.000
	Raíz mayor de Roy	2.185	119.079	2.000	109.000	.000

Prueba de esfericidad de Mauchly.

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Significación	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Método	.952	5.408	2	.067	.954	.970	.500

Medias marginales estimadas

Estimaciones

Método	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	71.892	13.341	45.454	98.330
2	163.396	17.389	128.935	197.857
3	267.874	12.948	242.215	293.533

Comparaciones por pares

(i) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Signific ación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-91.505*	13.482	.000	-124.282	-58.727
	3	-195.982*	12.741	.000	-226.956	-165.008
2	1	91.505*	13.482	.000	58.727	124.282
	3	-104.477*	15.274	.000	-141.610	-67.345
3	1	195.982*	12.741	.000	165.008	226.956
	2	104.477*	15.274	.000	67.345	141.610

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

III Enfermos S20, S30 y S60 (puntos iniciales).

Comparaciones por pares (S20)

(i) Método	(j) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Significa ción	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-71.500*	11.873	.000	-100.446	-42.554
	3	-102.957*	9.489	.000	-126.092	-79.823
2	1	71.500*	11.873	.000	42.554	100.446
	3	-31.457*	10.253	.008	-56.455	-6.460
3	1	102.957*	9.489	.000	79.823	126.092
	2	31.457*	10.253	.008	6.460	56.455

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S30)

(i) Método	(j) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Significa ción	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-76.899*	14.513	.000	-112.319	-41.479
	3	-122.876*	16.851	.000	-164.003	-81.750
2	1	76.899*	14.513	.000	41.479	112.319
	3	-45.978	20.255	.077	-95.412	3.457
3	1	122.876*	16.851	.000	81.750	164.003
	2	45.978	20.255	.077	-3.457	95.412

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S60)

(i) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I – J)	Error típico	Signific ación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-96.986*	19.170	.000	-144.024	-49.947
	3	-75.686*	18.522	.000	-121.134	-30.237
2	1	96.986*	19.170	.000	49.947	144.024
	3	21.300	22.480	1.000	-33.861	76.461
3	1	75.686*	18.522	.000	30.237	121.134
	2	-21.300	22.480	1.000	-76.461	33.861

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

IV Tablas básicas de puntos finales de enfermos.

S10

Método	Media	Desviación típica
1	163.39	255.16
2	368.72	376.83
3	572.47	252.82

S20

Método	Media	Desviación típica
1	116.20	264.49
2	324.18	406.68
3	269.47	404.96

S30

Método	Media	Desviación típica
1	133.21	279.67
2	379.21	487.76
3	281.79	400.54

S60

Método	Media	Desviación típica
1	186.23	374.69
2	424.16	518.32
3	309.77	375.01

V Enfermos S10 (puntos finales).

Factores intra-sujetos

Medida: ERROR

Método	Variable dependiente
1	MetsoftI
2	MetsoftII
3	MetsoftIII

Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación
Método	Traza de Pillai	.687	119.545	2.000	109.000	.000
	Lambda de Wilks	.313	119.545	2.000	109.000	.000
	Traza de Hotelling	2.193	119.545	2.000	109.000	.000
	Raíz mayor de Roy	2.193	119.545	2.000	109.000	.000

Prueba de esfericidad de Mauchly

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Significación	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Método	.895	12.142	2	.002	.905	.919	.500

Pruebas de efectos intra-sujetos

Fuente		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Método	Esfericidad asumida	9287823.375	2	4643911.688	110.223	.000
	Greenhouse-Geisser	9287823.375	1.809	5133447.530	110.223	.000
	Huynh-Feldt	9287823.375	1.838	5053855.954	110.223	.000
	Límite-inferior	9287823.375	1.000	9287823.375	110.223	.000
Error (método)	Esfericidad asumida	9269024.625	220	42131.930		
	Greenhouse-Geisser	9269024.625	199.020	46573.248		
	Huynh-Feldt	9269024.625	202.155	45851.153		
	Límite-inferior	9269024.625	110.000	84263.860		

Medias marginales estimadas
Estimaciones

Método	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	163.387	24.219	115.391	211.384
2	368.721	35.768	297.838	439.604
3	572.468	23.997	524.913	620.024

Comparaciones por pares

(i) Método	(j) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Signific ación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-205.333*	31.062	.000	-280.849	-129.818
	3	-409.081*	27.818	.000	-476.712	-341.450
2	1	205.333*	31.062	.000	129.818	280.849
	3	-203.748*	23.210	.000	-260.174	-147.321
3	1	409.081*	27.818	.000	341.450	476.712
	2	203.748*	23.210	.000	147.321	260.174

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

VI Enfermos S20, S30 y S60 (puntos finales).

Comparaciones por pares (S20)

(i) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Signifi- cación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-207.979*	35.828	.000	-295.330	-120.628
	3	-153.266*	36.692	.000	-242.724	-63.808
2	1	207.979*	35.828	.000	120.628	295.330
	3	54.713	23.251	.062	-1.973	111.399
3	1	153.266*	36.692	.000	63.808	242.724
	2	-54.713	23.251	.062	-111.399	1.973

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S30)

(i) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Signifi- cación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-246.000*	43.379	.000	-351.870	-140.130
	3	-148.573*	36.155	.000	-236.812	-60.334
2	1	246.000*	43.379	.000	140.130	351.870
	3	97.427	41.505	.063	-3.870	198.724
3	1	148.573*	36.155	.000	60.334	236.812
	2	-97.427	41.505	.063	-198.724	3.870

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S60)

(i) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Signifi- cación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-237.929*	47.553	.000	-354.610	-121.247
	3	-123.543*	40.847	.010	-223.771	-23.314
2	1	237.929*	47.553	.000	121.247	354.610
	3	114.386*	40.449	.018	15.133	213.638
3	1	123.543*	40.847	.010	23.314	223.771
	2	-114.386*	40.449	.018	-213.638	-15.133

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

VII Enfermos S 10 (puntos iniciales – finales).

Factores intra-sujetos

Medida: Error

Método	Puntos	Variable dependiente
1	1	SoftI_Inic
	2	SoftI_Fin
2	1	SoftII_Inic
	2	SoftII_Fin
3	1	SoftIII_Inic
	2	SoftIII_Fin

Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación
Método	Traza de Pillai	.727	144.819	2.000	109.000	.000
	Lambda de Wilks	.273	144.819	2.000	109.000	.000
	Traza de Hotelling	2.657	144.819	2.000	109.000	.000
	Raíz mayor de Roy	2.657	144.819	2.000	109.000	.000
Puntos	Traza de Pillai	.592	159.591	1.000	110.000	.000
	Lambda de Wilks	.408	159.591	1.000	110.000	.000
	Traza de Hotelling	1.451	159.591	1.000	110.000	.000
	Raíz mayor de Roy	1.451	159.591	1.000	110.000	.000
Método Puntos	Traza de Pillai	.451	44.818	2.000	109.000	.000
	Lambda de Wilks	.549	44.818	2.000	109.000	.000
	Traza de Hotelling	.822	44.818	2.000	109.000	.000
	Raíz mayor de Roy	.822	44.818	2.000	109.000	.000

Prueba de esfericidad de Mauchly

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Significación	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Método	.973	3.030	2	.220	.973	.991	.500
Puntos	1.000	.000	0	.	1.000	1.000	1.000
Método Puntos	.823	21.234	2	.000	.850	.862	.500

Estimaciones

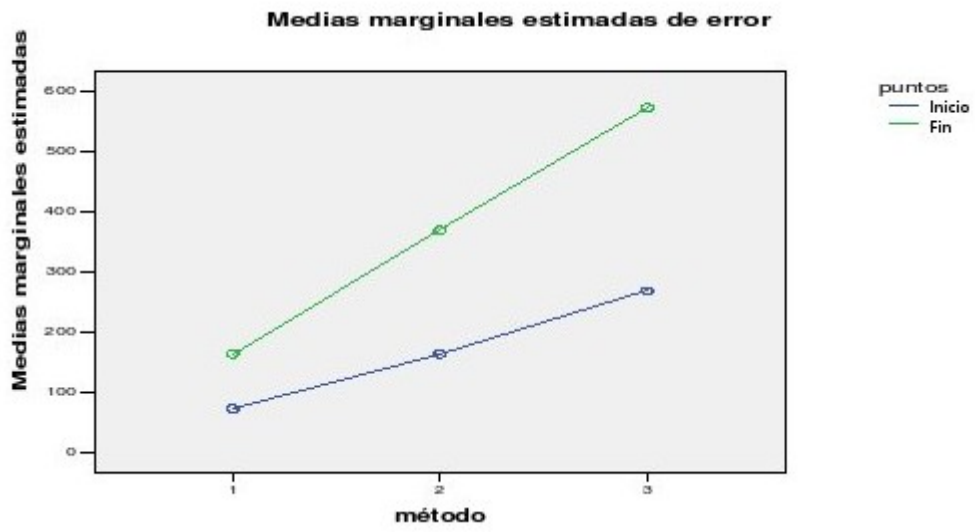
Método	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	117.640	18.090	81.789	153.490
2	266.059	25.148	216.222	315.895
3	420.171	16.193	388.081	452.262

Comparaciones por pares.

(I) método	(J) método	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia(a)	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-148.419*	19.937	.000	-196.888	-99.950
	3	-302.532*	17.943	.000	-346.152	-258.911
2	1	148.419*	19.937	.000	99.950	196.888
	3	-154.113*	17.482	.000	-196.615	-111.610
3	1	302.532*	17.943	.000	258.911	346.152
	2	154.113*	17.482	.000	111.610	196.615

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Gráfico de perfil.



VIII Resultados de enfermos S 20, S 30 y S 60 (puntos iniciales – finales).

Comparaciones por pares (S 20)

(I) método	(J) método	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia(a)	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-139.739*	22.367	.000	-194.271	-85.208
	3	-128.112*	20.847	.000	-178.938	-77.286
2	1	139.739*	22.367	.000	85.208	194.271
	3	11.628	11.713	.970	-16.929	40.184
3	1	128.112*	20.847	.000	77.286	178.938
	2	-11.628	11.713	.970	-40.184	16.929

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S 30)

(I) Método	(J) Método	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia(a)	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-161.449*	27.349	.000	-228.197	-94.702
	3	-135.725*	23.178	.000	-192.293	-79.157
2	1	161.449*	27.349	.000	94.702	228.197
	3	25.725	28.984	1.000	-45.014	96.464
3	1	135.725*	23.178	.000	79.157	192.293
	2	-25.725	28.984	1.000	-96.464	45.014

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones por pares (S 60)

(I) método	(J) método	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Signifi- cación	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia(a)	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-167.45*	31.947	.000	-245.846	-89.068
	3	-99.614*	27.858	.002	-167.971	-31.257
2	1	167.457*	31.947	.000	89.068	245.846
	3	67.843	29.968	.080	-5.691	141.376
3	1	99.614*	27.858	.002	31.257	167.971
	2	-67.843	29.968	.080	-141.376	5.691

* La diferencia de las medias es significativa al nivel .05.

IX Efectividad en la detección de puntos de cada método.

S10 Enfermos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	146	146	146	Total	146	146	146	Total	292	292	292
Fallos	14	41	103	Fallos	28	91	132	Fallos	42	132	235
%	9,59	28,08	70,55	%	19,18	62,33	90,41	%	14,38	45,21	80,48

S20 Enfermos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	133	133	133	Total	133	133	133	Total	266	266	266
Fallos	11	27	22	Fallos	17	13	122	Fallos	28	40	144
%	8,27	20,3	16,54	%	12,78	9,77	91,73	%	10,53	15,04	54,14

S30 Enfermos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	122	122	122	Total	122	122	122	Total	244	244	244
Fallos	4	25	10	Fallos	23	9	118	Fallos	27	34	128
%	3,28	20,49	8,2	%	18,85	7,38	96,72	%	11,07	13,93	52,46

S60 Enfermos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	126	126	126	Total	126	126	126	Total	252	252	252
Fallos	5	16	6	Fallos	5	14	5	Fallos	10	30	11
%	3,97	12,7	4,76	%	3,97	11,11	3,97	%	3,97	11,9	4,37

Resumen de Enfermos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	527	527	527	Total	527	527	527	Total	1054	1054	1054
Fallos	34	109	141	Fallos	73	127	377	Fallos	107	236	518
%	6,45	20,68	26,76	%	13,85	24,1	71,54	%	10,15	22,39	49,15

S10 Sanos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	76	76	76	Total	76	76	76	Total	152	152	152
Fallos	0	0	44	Fallos	0	0	44	Fallos	0	0	88
%	0	0	57,89	%	0	0	57,89	%	0	0	57,89

S20 Sanos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	95	95	95	Total	95	95	95	Total	190	190	190
Fallos	0	5	0	Fallos	0	4	0	Fallos	0	9	0
%	0	5,26	0	%	0	4,21	0	%	0	4,74	0

S30 Sanos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	92	92	92	Total	92	92	92	Total	184	184	184
Fallos	0	13	2	Fallos	0	11	1	Fallos	0	24	3
%	0	14,13	2,17	%	0	11,96	1,09	%	0	13,04	1,63

S60 Sanos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	97	97	97	Total	97	97	97	Total	194	194	194
Fallos	1	25	8	Fallos	1	25	7	Fallos	2	50	15
%	1,03	25,77	8,25	%	1,03	25,77	7,22	%	1,03	25,77	7,73

Resumen de Sanos

Puntos Iniciales				Puntos Finales				Puntos Iniciales y Finales			
	soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3		soft1	soft2	soft3
Total	360	360	360	Total	360	360	360	Total	720	720	720
Fallos	1	43	54	Fallos	1	40	52	Fallos	2	83	106
%	0,28	11,94	15	%	0,28	11,11	14,44	%	0,28	11,53	14,72

X Resultados del Test de Scree para sujetos sanos.

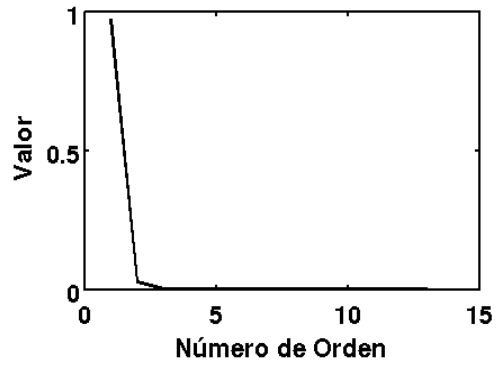
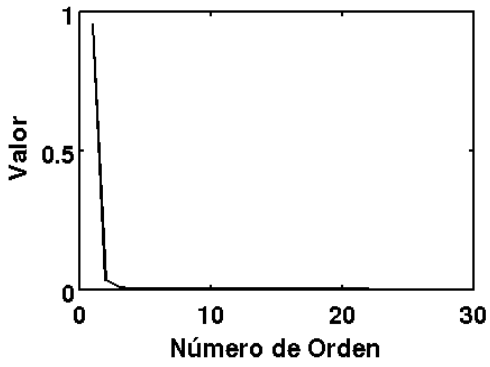


Figura 51: Test de Scree para los sujetos S1 y S2.

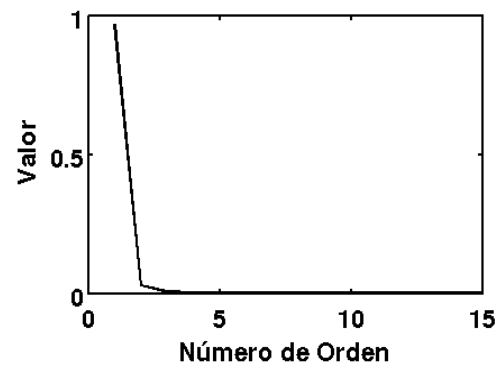
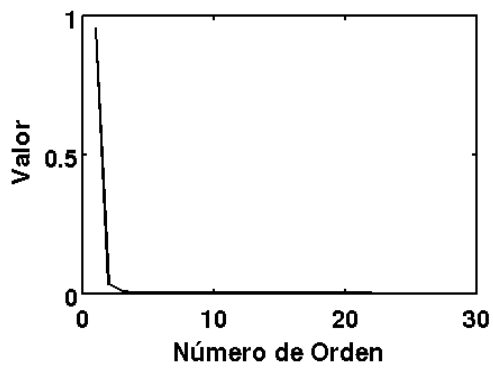


Figura 52: Test de Scree para los sujetos S3 y S4.

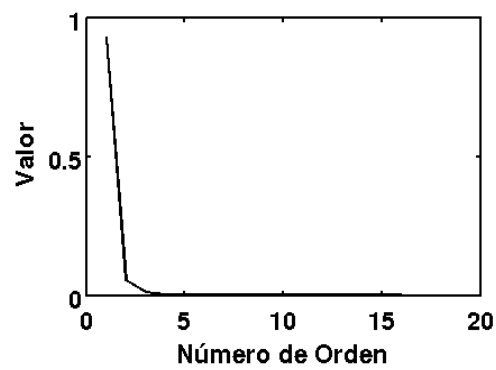
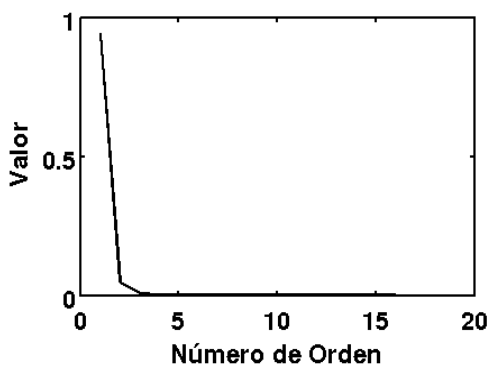


Figura 53: Test de Scree para los sujetos S5 y S6.

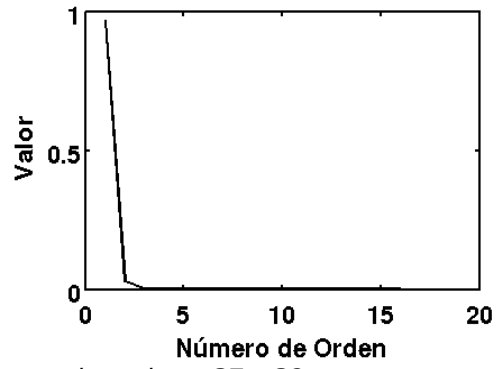
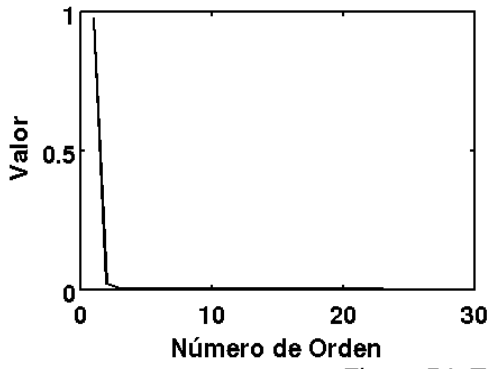


Figura 54: Test de Scree para los sujetos S7 y S8.

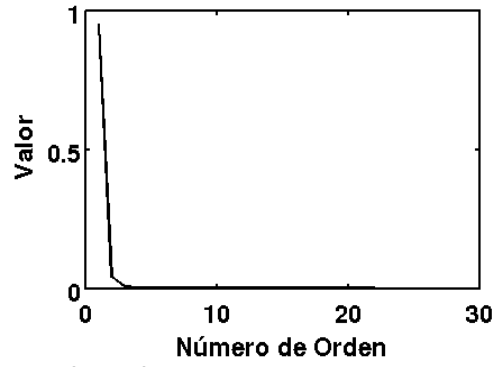
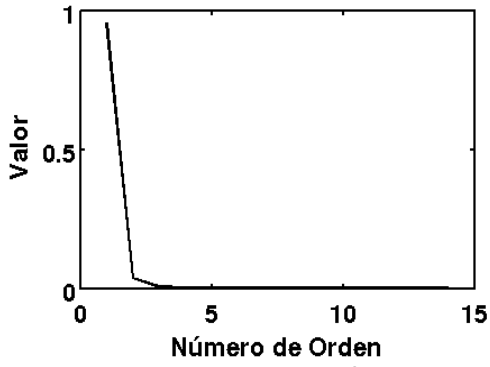


Figura 55: Test de Scree para los sujetos S9 y S10.

XI Resultados del Test de Scree para pacientes.

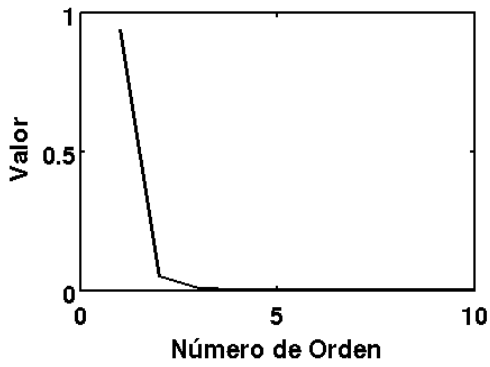


Figura 56: Test de Scree para los pacientes E1 y E2.

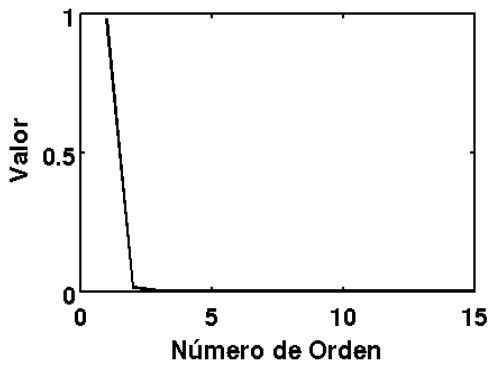
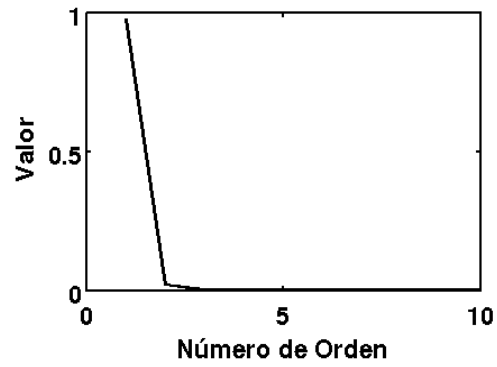


Figura 57: Test de Scree para los pacientes E3 y E4.

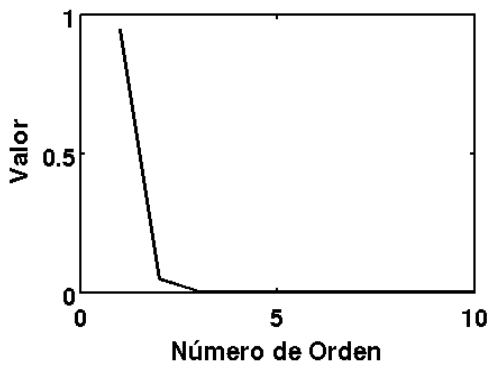
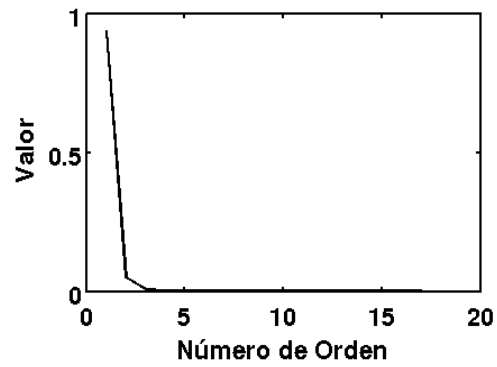


Figura 58: Test de Scree para los pacientes E5 y E6.

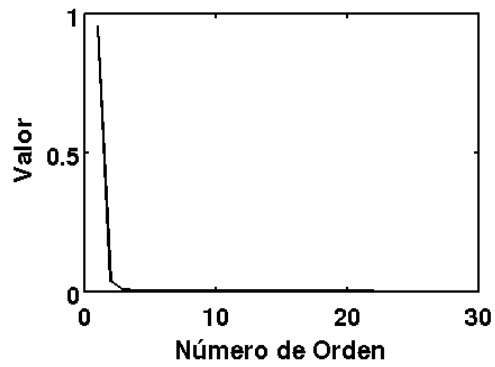
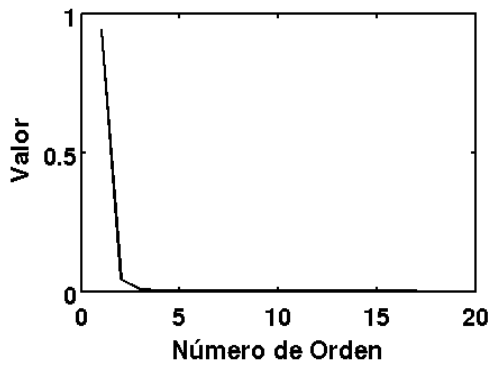


Figura 59: Test de Scree para los pacientes E7 y E8.

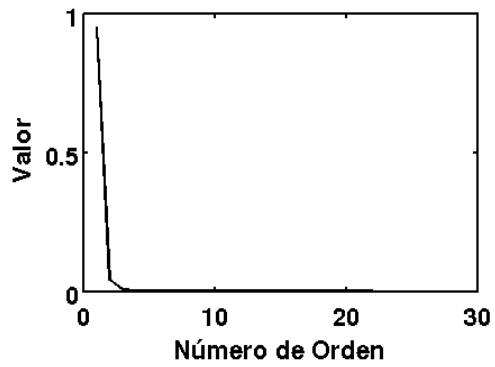
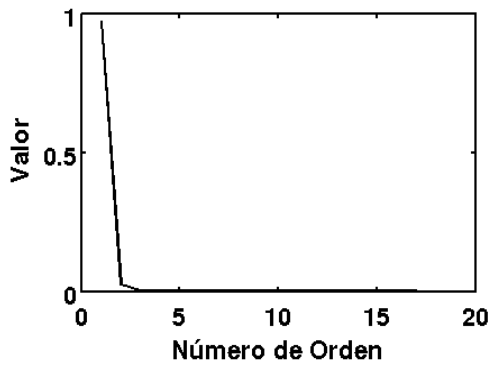


Figura 60: Test de Scree para los pacientes E9 y E10.

XII Resultados de la aplicación de ICA a sujetos sanos.

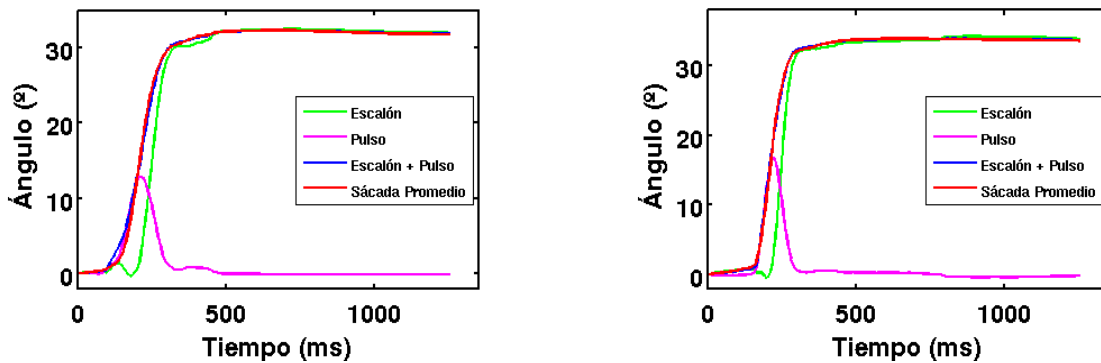


Figura 61: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los sujetos S1 y S2.

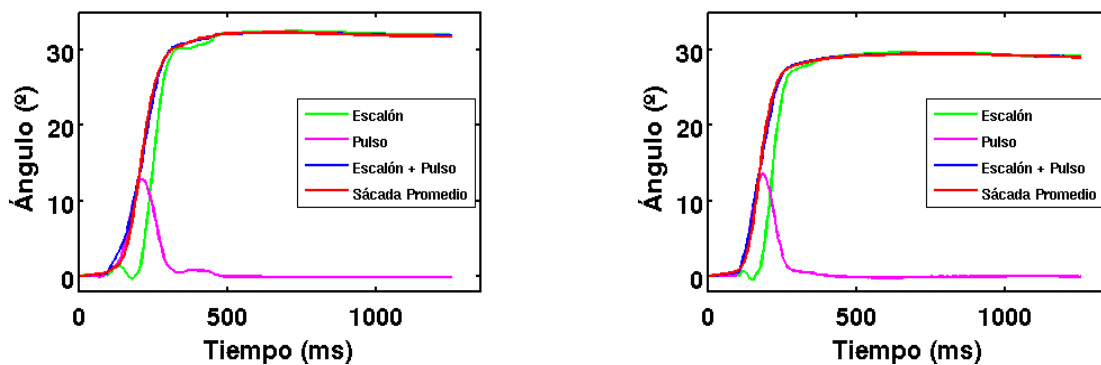


Figura 62: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los sujetos S3 y S4.

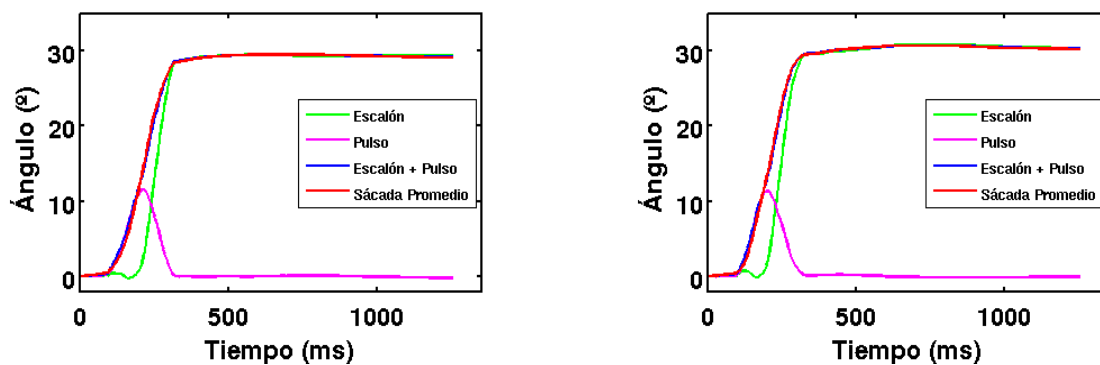


Figura 63: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los sujetos S5 y S6.

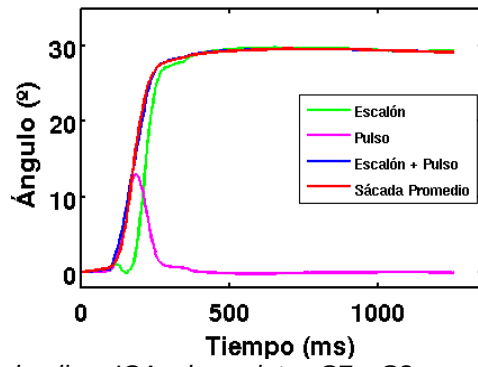
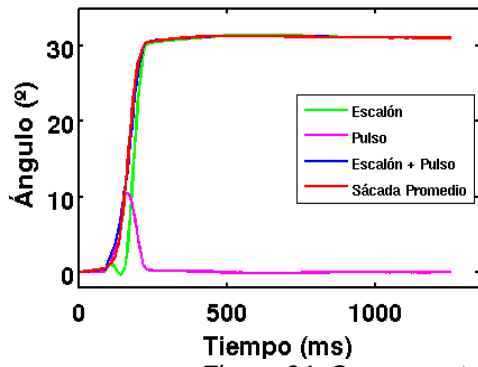


Figura 64: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los sujetos S7 y S8.

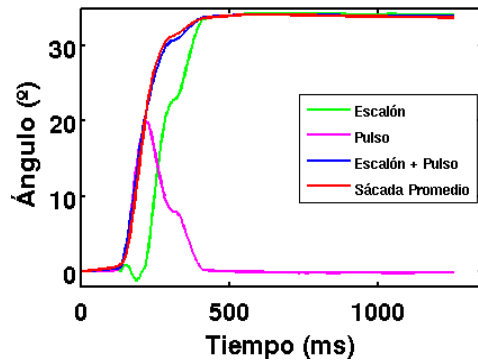
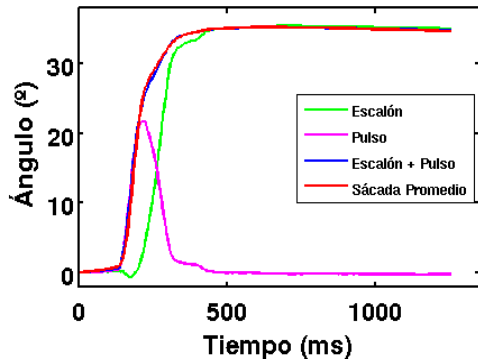


Figura 65: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los sujetos S9 y S10.

XIII Resultados de la aplicación de ICA a pacientes de ataxia.

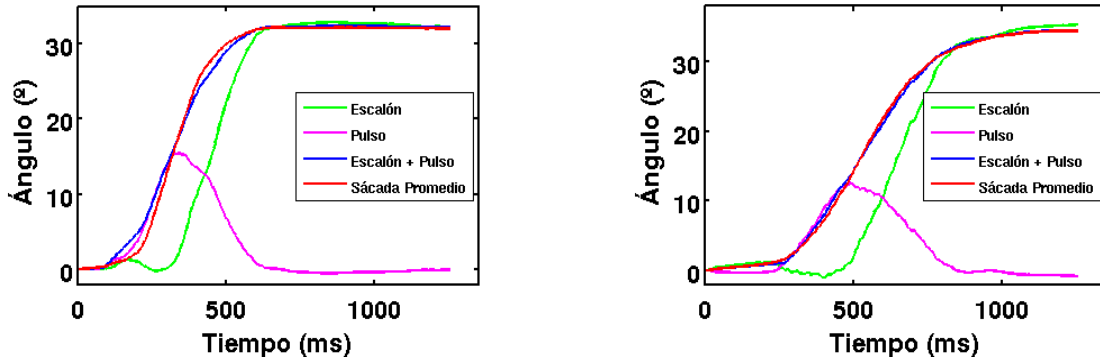


Figura 66: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los pacientes E1 y E2.

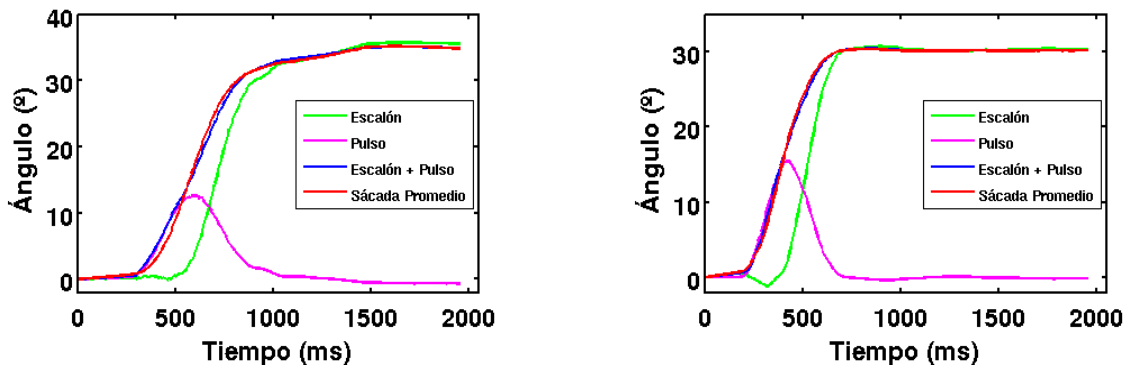


Figura 67: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los pacientes E3 y E4.

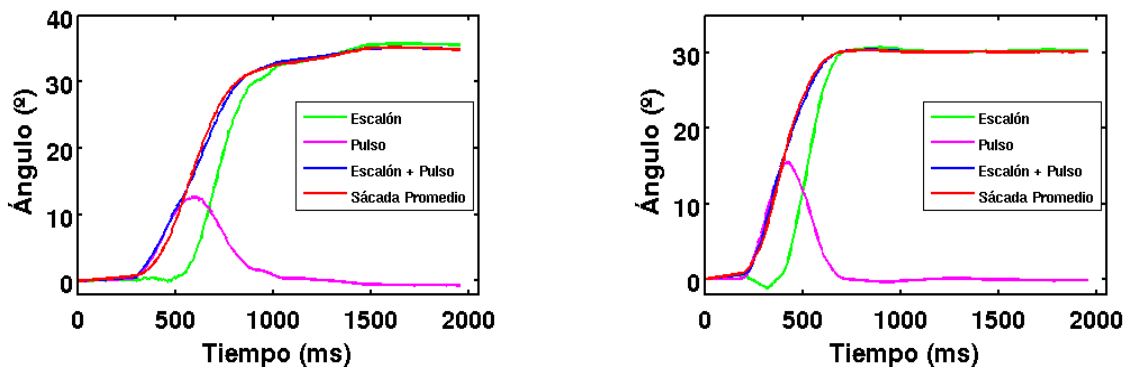


Figura 68: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los pacientes E5 y E6.

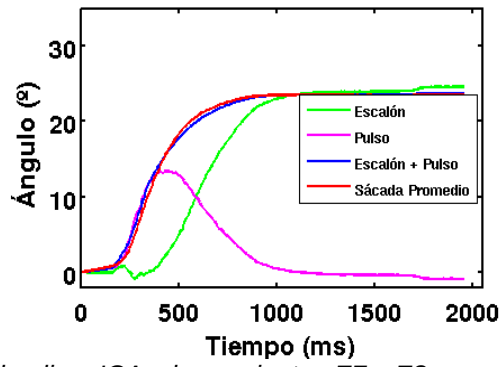
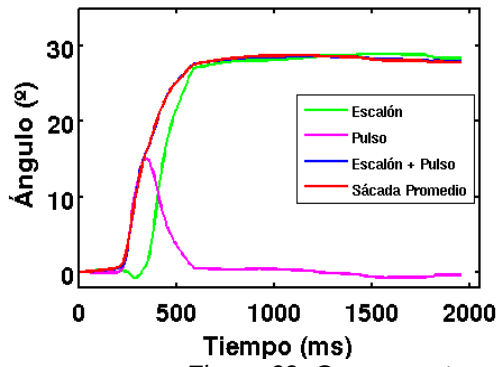


Figura 69: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los pacientes E7 y E8.

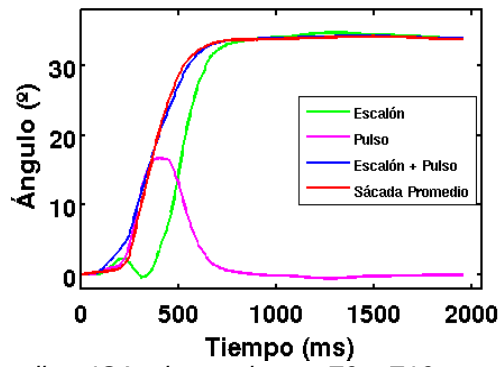
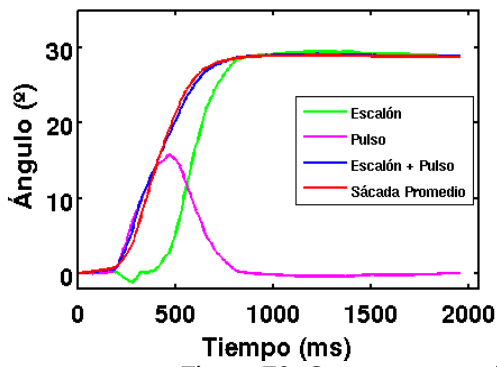


Figura 70: Componentes obtenidas al aplicar ICA a los pacientes E9 y E10.