



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Título: Caracterización de series de tiempo para coadyuvar al diagnóstico de electroencefalogramas.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

Maestría en Física Aplicada

Por

Cristian Cruz Pérez Águila

Asesorado por

Dr. J. Fernando Rojas
Dr. Jorge Velázquez Castro

PUEBLA, PUE.

6 de Agosto del 2018

Dedicatoria.

Dedicado a mi familia.

Agradecimientos

Le agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo para poder realizar este trabajo de investigación. De la misma manera agradezco a los asesores Dr. J. Fernando Rojas R. y al Dr. Jorge Velázquez Castro, por sus valiosas observaciones en la realización de la tesis.

Índice general

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Objetivos	V
Introducción	VI
1. Anatomía del cerebro.	1
1.1. Cerebro.	1
1.2. Neurona.	4
2. Epilepsia.	10
2.1. Epilepsia focal.	11
2.3. Epilepsia no focal.	13
2.4. Epilepsia continua.	13
3. Electroencefalograma.	15
3.1. Electroencefalograma normal.	16
3.2. Electroencefalograma epiléptico.	19
4. Marco Teórico.	22
4.1. Espacio fase.	22
4.2. Gráfica de recurrencia.	24
4.3. Medidas.	26
4.3.1. Medida de recurrencia.	27
4.3.2. Histograma de vecinos cercanos.	27
4.3.3. Prueba de hipótesis.	28
4.3.4. Transformación de datos.	29

5. Parámetros.	31
5.1. Tiempo de retardo.	31
5.2. Dimensión mínima de inserción.	33
5.3. Distancia umbral.	36
6. Resultados.	39
7. Conclusiones.	47
Apéndice.	49
A. Señales no focales.	49
B. Señales focales.	60
C. Histogramas de vecinos cercanos.	71
Bibliografía	74

Objetivos

Objetivo general.

Caracterizar series de tiempo (EEG), de pacientes que presentan epilepsia.

Objetivos específicos.

- Estudiar a los electroencefalogramas usando gráficas de recurrencia.
- Calcular los parámetros necesarios para generar las correspondientes gráficas de recurrencia.
- Establecer criterios sobre los parámetros calculados y con las estructuras de las gráficas de recurrencia, para establecer si una electroencefalograma proviene de una zona epiléptica o de una zona sana.
- Calcular el porcentaje de recurrencia a cada gráfica, como una medida para complementar la caracterización de electroencefalogramas.

Introducción

La necesidad de estudiar series de tiempo, se debe a que aparecen en diversas áreas de conocimiento, tales como medicina, economía, física, etc., hay varias maneras de analizarlas por ejemplo, calcular estadística descriptiva, establecer modelos para predecir los valores de una serie de tiempo, como son los modelos ARIMA, además de técnicas gráficas. Principalmente usaremos técnicas gráficas en este trabajo.

Consideramos que aplicar gráficas de recurrencia al análisis de datos es relevante debido a que aportan información para distinguir ciertas características. Las gráficas de recurrencia se aplicaran a situaciones donde las personas presentan alguna enfermedad o trastorno. Para poder tener una herramienta más en su diagnóstico, específicamente estudiaremos electroencefalogramas de pacientes con epilepsia, situación clínica de gran importancia [36].

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades. La organización mundial de la salud (OMS) reconoce que la epilepsia es un problema en la salud pública. En todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, esto implica, que es uno de los trastornos neurológicos más comunes. Cerca del 80 % de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos, además de que aproximadamente 70 % de los casos responden al tratamiento.

En el capítulo 1, se estudia la anatomía del cerebro, sus principales elementos y algunas de sus funciones como son los lobulos frontal, parietal, temporal y occipital, además del Talamo, Hipotálamo. De manera muy general se menciona la estructura de las neuronas que son parte fundamental en el funcionamiento del cerebro, además se incluye información sobre el modelo de Hodgkin y Huxley.

En el capítulo 2, se consideran algunos casos de epilepsia, tales como epilepsia focal, epilepsia no focal y epilepsia continua, además del proceso que debe ocurrir para que se lleve a cabo, aunque son cuestiones que no se comprenden en su totalidad.

En el capítulo 3, hacemos una revisión de manera general sobre los electroencefalogramas, además de mencionar algunas diferencias que hay con los

electroencefalogramas en epilepsia.

En el capítulo 4, se estudia la teoría necesaria para poder abordar el tema de gráficas de recurrencia, por ejemplo conocer el espacio fase del sistema, la manera en que se construye la gráfica de recurrencia de un sistema en particular, y se establece una propuesta para realizar la caracterización de la serie de tiempo.

El capítulo 5, se muestra la manera en que se obtienen los parámetros necesarios para generar gráficas de recurrencia, los parámetros necesarios son: el tiempo de retardo, la dimensión de inserción y distancia umbral.

El capítulo 6, se mencionan las características importantes de los datos que se utilizan en este trabajo y como estan catalogadas las series de tiempo.

Capítulo 1

Anatomía del cerebro.

Este órgano del cuerpo humano es el responsable de múltiples y diferentes acciones tanto conscientes como inconscientes, que nos permite responder a un mundo que cambia constantemente y que demanda respuestas rápidas y precisas. Es un sistema muy complejo, compuesto de neuronas interconectadas, donde su función es: recibir, procesar y transmitir información a cientos de otras neuronas. El cerebro es parte del sistema nervioso central y además, es responsable de interpretar la información recibida del medio ambiente [30].

1.1. Cerebro.

Se considera *cerebro* a todo el encéfalo, comprendiendo los dos hemisferios cerebrales, el diencefalo, el tronco encefálico y el cerebelo [9]. El encéfalo está alojado en la cavidad craneal que lo protege con su cubierta ósea del exterior. El cerebro tiene dos hemisferios, unidos por varios puentes, el mayor es el cuerpo caloso con millones de fibras nerviosas que comunican ambos lados.

Cada hemisferio cerebral tiene áreas bien definidas como lóbulos cerebrales delimitados por grandes surcos. Estos lóbulos son: el frontal, parietal, temporal y occipital, como se muestra en la figura 1.1. Estos son responsables en el control motor además de, funciones de cognición y memoria [5].

Hay diferencias en sus funciones, entre cada uno de ellos. Sin embargo estas funciones se complementan para que el ser humano, pueda relizar diferentes

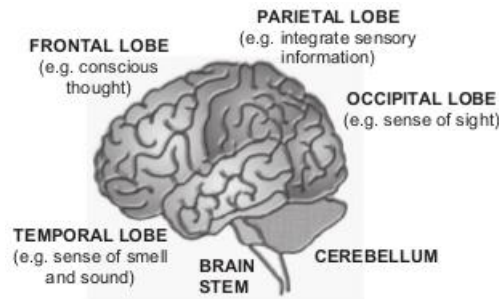


Figura 1.1: Ubicación del lóbulo temporal, frontal, parietal y occipital.

actividades cotidianas.

- Lóbulo temporal es una parte del cerebro, localizada frente al lóbulo occipital, aproximadamente detrás de cada sien. Desempeña un papel importante en tareas visuales complejas, como el reconocimiento de caras. Es la corteza primaria de la audición del cerebro. Se ocupa de varias funciones, incluido el lenguaje, cuando se escucha música o habla a alguien esta región está tratando de descifrar la información. El proceso de información de audio y memoria auditiva se gestiona aquí. Es decir, recibe y procesa información procedente de los oídos, también contribuye al equilibrio y regula emociones y motivaciones como la ansiedad, el placer y la ira [25].
- Lóbulo frontal es una área de la corteza cerebral de los vertebrados. Los lóbulos temporales están localizados debajo y detrás de los lóbulos frontales. También están muy implicados en los componentes motivacionales y conducta del sujeto; por lo que si se produce un daño en esta estructura puede suceder que el sujeto mantenga una apariencia de normalidad al no existir déficits motrices, de habla, de memoria o incluso de razonamiento, existiendo sin embargo un importante déficit en las capacidades sociales y de conducta [14].
- Lóbulo parietal es uno de los cuatro mayores lóbulos de la corteza cerebral. Se trata de la zona cerebral que está encargada especialmente de recibir las sensaciones de tacto, calor, frío, presión, dolor y coordinar el equilibrio. Cuando se lesiona, da anestesia en el brazo y pierna del lado opuesto, a veces con dolores y epilepsias sensitivas y desequilibrios de balance. La lesión del

lado izquierdo da trastornos en el lenguaje, dificultad para leer y dificultad para realizar cálculos matemáticos [8].

- **Lóbulo occipital** son el centro de nuestro sistema visual de la percepción. No son particularmente vulnerables a lesiones debido a su localización en la parte posterior del cerebro, aunque cualquier trauma significativo en el cerebro podría producir cambios sutiles en nuestro sistema visual-perceptivo, lo que genera defectos del campo de visión. Los trastornos del lóbulo occipital pueden causar alucinaciones e ilusiones visuales (imágenes visuales sin estímulos externos) pueden causarse por lesiones en la región occipital o asimetrías temporales del lóbulo. Las ilusiones visuales (percepciones torcidas) pueden tomar la forma de objetos que parecen más grandes o más pequeños de lo que son realmente, objetos que carecen de color u objetos que tienen coloración anormal [14].

Pero los dos hemisferios cerebrales no hacen lo mismo, en los seres humanos se reconoce una especialización de funciones. El hemisferio que contribuye al lenguaje, lógica, números, secuencias y control de la mano derecha, entre otros aspectos, es habitualmente el hemisferio izquierdo [30]. El hemisferio derecho contribuye en aspectos como la música, arte, creatividad, control de la mano izquierda, etc.

La información sensorial es pasada sobre la corteza cerebral de un sistema subcortical conocido como Tálamo. El Tálamo también juega un rol importante en la regulación de la interacción entre diferentes regiones del cerebro, también es la estructura que sirve de estación para el procesamiento de información sensitiva, motora e interviene en el nivel de atención y alerta, se muestra en la figura 1.2.

La materia gris corresponde a la corteza donde se localizan las neuronas, entre la corteza y subcorteza esta la materia blanca, una región compuesta en su mayor parte de conexiones hechas entre diferentes áreas del cerebro. La mayoría de estas conexiones están entre diferentes regiones corticales, pero sistemas subcorticales, tales como el Tálamo también comunican con la corteza a través de la materia blanca, muy pocas neuronas pueden encontrarse en esta región [9].

El diencefalo está debajo de los dos hemisferios, formado por el Tálamo y el

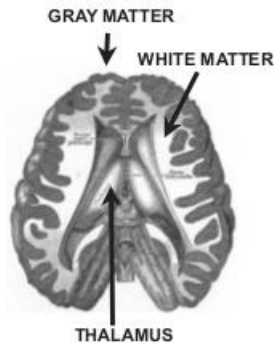


Figura 1.2: Ubicación del tálamo.

Hipotálamo. El Hipotálamo, siguiendo hacia abajo, tiene un rol central en la integración y regulación de las funciones autonómica y hormonal [30].

Finalmente el cerebelo está ubicado por detrás y debajo del cerebro. Conectando con el tronco cerebral, y a través de este con el cerebro y la medula espinal, se encarga fundamentalmente de la coordinación motora, determinando el ritmo y ajuste perfecto de nuestros movimientos, así como el aprendizaje motor.

1.2. Neurona.

Una parte importante en el funcionamiento del cerebro son las neuronas, estas son células funcionales del tejido nervioso. En un cerebro humano hay más de 86 mil millones neuronas. Las neuronas se interconectan formando redes de comunicación, es decir, transmiten señales entre si por zonas definidas del sistema nervioso. Todas las funciones del sistema nervioso son consecuencia de la interacción entre redes de neuronas, y no el resultado de la actividad de una sola neurona [21].

La forma y estructura de cada neurona se relaciona con su función específica, como son [5]:

- Recibir señales desde receptores sensoriales.
- Conducir estas señales como impulsos nerviosos.

- Transmitir las señales a otras neuronas.

Las partes de la neurona, de manera muy general son:

- Cuerpo celular (soma), es la zona de la célula, donde se ubica el núcleo y desde el cual nacen dos tipos de prolongaciones: axón y dendritas.
- Axón: Conduce el impulso nervioso de esa neurona hacia otras células. Y forman parte funcional de las fibras nerviosas.
- Dendritas: Superficie celular disponible para recibir información desde los terminales axónicos de otras neuronas.
- Terminales sinápticas o terminales del axón: Superficie celular para transmitir información a otra neurona o célula.

Como puede observarse en la figura 1.3.

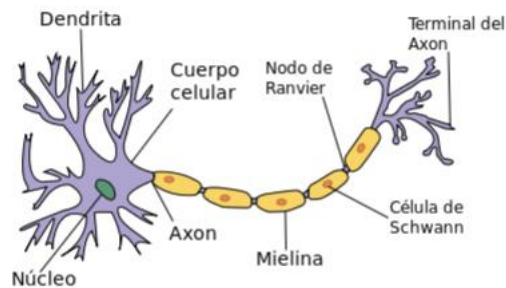


Figura 1.3: Componentes principales de una neurona.

Las neuronas pueden clasificarse según el número y la distribución de sus prolongaciones en [30]:

Seudo-unipolares: Tienen solo una prolongación que se bifurca y se comporta funcionalmente como un axón salvo en sus extremos ramificados, en que la rama periférica reciben señales y funcionan como dendritas, estas transmiten el impulso sin que este pase por el soma neuronal.

Bipolares: Además del axón tienen solo una dendrita y se las encuentra asociadas a receptores en la retina y en la mucosa olfatoria.

Multipolares: Corresponden a las que además del axón, nacen con dos a más de mil dendritas lo que permite recibir terminales axonicos desde múltiples neuronas distintas, la mayoría de las neuronas son de este tipo.

Cuando la neurona conduce un impulso de una parte del cuerpo a otra, están implicados fenómenos químicos y eléctricos. La conducción eléctrica ocurre cuando el impulso viaja a lo largo del axón, la transmisión química está implicada cuando el impulso se transmite al otro lado de la sinapsis, desde una neurona a otra. Una sinapsis es en realidad el espacio que existe entre las terminales sinápticas y las dendritas de una segunda neurona o la superficie receptora del musculo o célula glandular [21], como se observa en la figura 1.4.

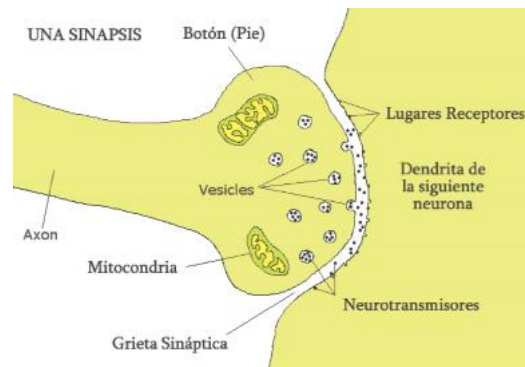


Figura 1.4: Terminales sinápticas y neurotransmisores.

En general un impulso nervioso se define como una onda de propagación eléctrica que viaja a lo largo de la membrana neuronal.

La carga eléctrica del interior de la neurona es diferente a la del exterior, debido a la distribución desigual de los iones sodio (Na) y potasio (K). Esto crea una diferencial de potencial [3].

Si un estímulo supera un umbral se dispara el llamado *potencial de acción*. Cuando se alcanza un potencial de acción se produce, de forma ordenada, movimientos de iones a través de la membrana neuronal. Esto genera cambios transitorios de potencial, como se puede observar en la figura 1.5.

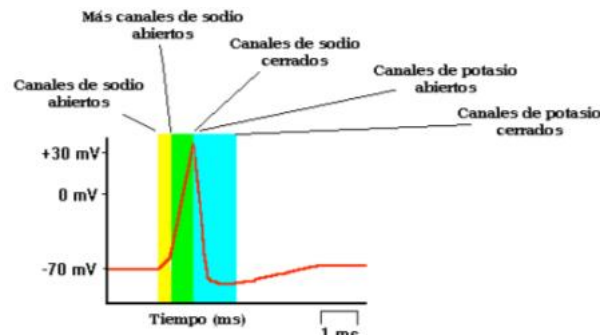


Figura 1.5: Forma gráfica del potencial de acción.

El modelo de Hodgkin y Huxley, describe los potenciales de acción en la neurona. Se basa en la idea de que las propiedades eléctricas de un segmento de membrana nerviosa pueden ser modeladas como un circuito eléctrico [3].

Cuando la célula no está estimulada por corrientes de iones se dice que se encuentra en un potencial de membrana en reposo, normalmente a -90 mV. La membrana celular se comporta como un condensador, esto permite la mantención del potencial de membrana a lo largo del tiempo. Los cambios en la permeabilidad de la membrana, el establecimiento y cese de corrientes iónicas durante el potencial de acción refleja la apertura y cierre de los canales iónicos que forman zonas de paso a través de la membrana para los iones, las proteínas que regulan el paso de iones a través de la membrana responden a los cambios de potencial de membrana. La evolución del potencial se muestra en la figura 1.6, que corresponde a la solución numérica al modelo de Hodgkin y Huxley.

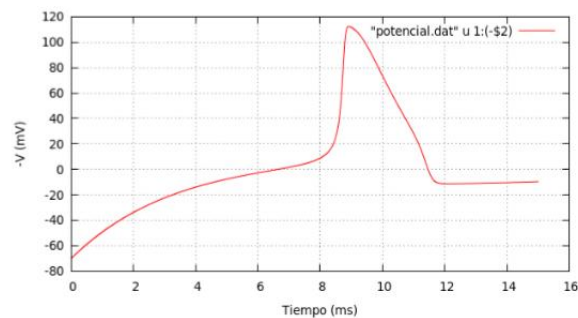


Figura 1.6: Solución numérica al modelo de Hodgkin y Huxley para el voltaje.

En el potencial de acción hay tres fases [3]:

La primera fase es la fase de reposo, la célula esta polarizada con un voltaje de -90 mV (en el interior es negativa y positiva en el exterior), los canales de sodio en esta fase permanecen cerrados, es decir, no ingresa sodio al interior de la célula, los canales de potasio en la parte interna del canal está cerrada y no permite la salida del potasio.

La segunda fase es la despolarización, debida a la entrada rápida del sodio al interior de la célula, entonces el potencial en el interior aumenta. Hay un cambio en la permeabilidad en la membrana, aumentar el potencial, debe superar los -65 mV para que exista un potencial de acción (valor umbral), en este momento la compuerta externa de los canales de sodio se abren para que ingrese sodio.

La tercera fase es la repolarización aquí el potencial disminuye en el interior de la célula, debida a la salida de potasio.

En esta fase al alcanzar el voltaje máximo se cierra la compuerta de inactivación (puerta interna) para cesar la entrada de sodio, pero los canales de potasio se abren para la salida de potasio.

Un ejemplo de la dinámica de estas compuertas se muestra en la figura 1.7.

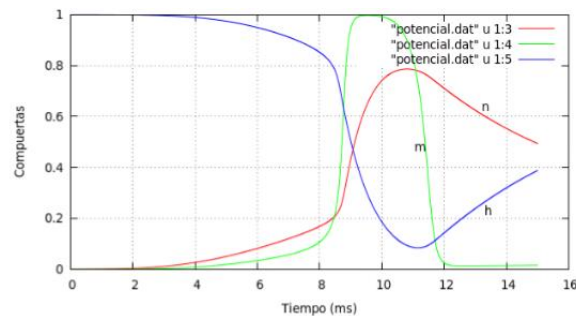


Figura 1.7: Dinámica de las compuertas en el modelo de Hodgkin y Huxley.

n representa la proporción de activación de las partículas de potasio en el interior de la membrana. m es la proporción de la activación de las moléculas de sodio sobre el interior. h corresponde a la proporción de inactivación de

las moléculas de sodio sobre el exterior. El retorno al potencial de reposo se debe a la acción de la bomba Na/K que devuelve los iones a su estado inicial.

El proceso se repite a lo largo del axón, generándose un nuevo potencial de acción en cada segmento de la membrana.

Las dendritas y el cuerpo celular de una unidad nerviosa pueden ser estimulados o excitados por estímulos débiles, pero no generan un potencial de acción [21].

Cuando el potencial de acción alcanza el extremo de la neurona provoca la liberación de ciertas moléculas llamadas neurotransmisores, que están acumulados en vesículas sinápticas.

Un neurotransmisor es una sustancia química liberada selectivamente de una terminación nerviosa por la acción de un potencial de acción, que interacciona con un receptor específico en una estructura adyacente y que, si se recibe en cantidad suficiente, produce una determinada respuesta fisiológica.

La neurotransmisión puede aumentar o disminuir para generar una función o para responder a los cambios fisiológicos. Muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos, (por ejemplo la epilepsia que corresponde al tema de estudio en este trabajo) son debidos a un aumento o disminución de la actividad de determinados neurotransmisores y muchas drogas pueden modificarla como los alucinógenos que producen problemas adversos, y otras pueden corregir algunas disfunciones patológicas por ejemplo los antipsicóticos [14].

Capítulo 2

Epilepsia.

La epilepsia es una condición resultante de anomalías fisiológicas en el cerebro, y los síntomas que se presentan en una persona con esta condición son los “convulsiones” en diferentes grados de “agresividad” como puede ser el tiempo que dura dicho ataque, pero generalmente esto depende de la región del cerebro que este afectada. El transcurso de este lapso de tiempo recibe por nombre periodo *ictal*, además de ser un fenómeno infrecuente, es decir, no se conoce en que momento ocurrirá [34].

Fisiológicamente hablando, las convulsiones son fenómenos de gran escala en la cual, una red de neuronas tiene actividad anormal. La población en la red de neuronas debe ser suficientemente grande, además de estar densamente interconectadas. Las convulsiones son el resultado de una anormalidad en esta red.

Esta actividad anormal se extiende o generaliza a otras regiones del cerebro, lo cual puede considerarse como una condición degenerativa.

Una opción de que las convulsiones terminen es, porque el oxígeno suministrado a las neuronas es reducido, pero otros mecanismos tales como los cambios en la concentración de químicos en el sistema, por ejemplo acumulación de adenosina pueden influir [6] a que terminen las convulsiones.

Hay diferentes tipos de epilepsia con diferentes causas, síntomas y efectos, que es difícil categorizarlos para todos los casos. Un sistema propuesto en 1981 (Clasificación Internacional de Tipos de Ataques) están basados en observaciones de fenómeno clínico. El sistema incluye más de 15 diferentes sub-

categorías pero solamente tres amplias clasificaciones están hechas: ataques parcial o focal, generalizado o no focal y continuas.

La epilepsia en cada grupo son generados por mecanismos similares.

2.1. Epilepsia focal.

Es causada por una anormalidad en una parte específica del cerebro, usualmente en forma de una red de neuronas dañadas o neuronas anormales. Los ataques no necesariamente empiezan en el area focal, pero son el resultado de esta presencia. Si un ataque focal se extiende a una gran porción del cerebro, se dice que llega a ser secundariamente generalizada [26].

La iniciación y propagación de tales ataques son una transición progresiva. Esta transición puede algunas veces ser abrupta porque la propagación ocurre muy rápidamente [5].

Las propiedades de la red de neuronas en el foco varia de un cerebro normal [6] en su morfología, es decir neuronas más alargadas, en su conectividad, una distribución anormal de conexiones en las dendritas, en ocasiones reduce la inhibición de sinapsis y excitabilidad, es decir, las neuronas anormales son más propensas a potenciales de acción altos o su respuesta es mayor que en neuronas normales.

Por lo tanto dos procesos deben ser mencionados:

Iniciación: En este proceso aún no se conoce en su totalidad, porque hay cuestiones tales como: ¿Que causa que el foco llegue a ser epiléptico?, ¿Es un desbalance químico?. Los mecanismos de inhibición, ellos mismos pueden causar sincronización en las neuronas anormales, así el proceso inhibición podría por lo menos en algunas epilepsias ser responsable para ambos, el control y la causa del ataque.

Generalización: Se refiere a la propagación de un mal funcionamiento en el cerebro o mejor dicho en la red de neuronas. La propagación es el resultado de la interconectividad que permite al cerebro funcionar normalmente.

Los efectos de la epilepsia focal puede variar, como son los llamados *ataques simples* que causan relativamente cognición leve y no interrumpe la conciencia. *Ataques complejos* son los ataques que se propagan y causan estados de alteración de conciencia, comportamiento automático complejo o convulsivo. La localización del foco epiléptico afecta la experiencia del ataque. Por ejemplo si el foco está localizado en la región del cerebro responsable del olfato, entonces esta sensación es afectada durante un ataque.

Los lóbulos temporales de los hemisferios izquierdo y derecho son especialmente vulnerables a la actividad convulsiva. Hay muchos tipos de ataques, los tipos que más se asocian con la malformación cavernosa del lóbulo temporal son el ataque parcial simple y el ataque parcial complejo.

- Ataque parcial simple: un ataque durante el cual, el paciente no pierde el conocimiento pero no puede controlar sus experiencias ni acciones. Estas acciones dependen de la región afectada del cerebro. El ataque puede causar experiencias como emociones intensas, movimientos no controlados, o problemas de vista o habla. Más comúnmente, los ataques parciales simples del lóbulo temporal causan emociones intensas e inexplicables [5].
- Ataque parcial complejo: Un ataque durante el cual el paciente no es consciente de sus acciones y hace movimientos repetitivos e involuntarios como el masticar sin razón, tragar saliva, tocarse la ropa o rascarse. Los ataques pueden generalizarse, es decir, el paciente pierde el conocimiento y tiene convulsiones mientras el ataque parcial se extiende por otras partes del cerebro [5].

Existen en el cerebro de cada persona unas zonas que se llaman epileptógenas, las cuales pueden causar ataques cuando están irritadas. Para cada individuo, estas zonas existen en regiones diferentes del cerebro y normalmente son bastante pequeñas. Además, la ubicación de esta zona dentro del cerebro no cambia con el tiempo. Es decir, si se pudiera utilizar un electroencefalograma (EEG), para delimitar la zona epileptógena de un paciente, esta zona no cambiaría. Sin embargo, las limitaciones de los EEG, específicamente la colocación de los electrodos, impiden que se determine los límites exactos de esta zona.

Los ataques afectan a más que la zona epileptógena. La actividad convul-

siva se extiende por una región más grande del cerebro, la cual se puede localizar con un EEG. El localizar estas áreas es útil para generalizar la ubicación de la zona epileptógena y así determinar el origen general del ataque epiléptico. Es análogo al proceso de localizar el epicentro de un terremoto, si consideramos que un ataque epiléptico es como un terremoto en el cerebro.

2.3. Epilepsia no focal.

La epilepsia no focal o generalizada principalmente tiene ataques cuyo comienzo se manifiesta a través de todo el cerebro. El tiempo en el cual, el brusco cambio de normal a actividad epiléptica puede ser comparado a un punto de bifurcación porque en este tiempo el comportamiento del sistema llega a ser cualitativamente diferente. El mecanismo que explica como el cerebro alcanza este punto de bifurcación es menos entendido que para ataques focales [5].

Iniciación: En este tipo de epilepsia resulta más complejo establecer como se inicia este proceso, sin embargo lo más probable para que este proceso ocurra es que, la actividad en el cerebro que es responsable de la iniciación de un ataque es una combinación de (a) balance de químicos en el sistema y (b) fisiología (conectividad de la red de neuronas).

Propagación y generalización: Es posible que cambios dentro del cerebro y estímulos externos conducen a este cambio rápido en el estado del sistema, es decir, que el cerebro alcance un punto de bifurcación. Algunos creen que el origen de ataques generalizados es el tálamo, porque está muy bien conectado a todas las partes del cerebro y así permite para un instante la propagación instantánea. Sin embargo estas preguntas permanecen aún sin una respuesta contundente.

La variedad de ataques generalizados sugiere que su causa es debido a propiedades intrínsecas del cerebro como un todo en vez de una consecuencia de un subconjunto de neuronas. Por ejemplo, la falta de ataques usualmente causa una muy corta interrupción de conciencia y estos aparecen como un periodo de vacío en la epilepsia. Este tipo de ataques son más comunes en niños y una posible causa es la re-estructuración de conexiones entre las neuronas, al crecer.

2.4. Epilepsia continua.

La epilepsia continua, descrita por Kozevnikov en 1894, es una forma infrecuente de estatus epiléptico. Se caracteriza por ataques repetidos de manera casi continua, durante largos periodos, es decir, el sistema describe estados en los cuales no hay una recuperación observable entre ataques. Podría tener varias causas que la generan como son infecciosas, patología vascular cerebral, neoplasias, desordenes metabólicos [24].

La epilepsia continua es muy peligrosa para la persona que la padecen porque atenta contra la vida, debido a que inhabilita las sustancias metabólicas demandadas como son oxígeno, azúcar y puede causar daños en el cerebro. Más de 30 minutos de convulsiones puede conducir a la muerte [21].

Capítulo 3

Electroencefalograma.

Un electroencefalograma (EEG) es una prueba que nos permite detectar la actividad eléctrica del cerebro y, por tanto posibilita el estudio de cualquier anomalía en su funcionamiento [5].

La obtención del electroencefalograma es por medio de electrodos que miden el voltaje, ubicados sobre el cuero cabelludo o de manera intracraneal por medio de una cirugía, algunas ventajas y desventajas son:

Electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo, la señal debe propagarse a través de varias capas de tejido no neuronal, es decir fluido cerebroespinal, cráneo y el cuero cabelludo, estos afectan a la señal de diferentes maneras. Las grabaciones en el cuero cabelludo son atenuadas y regiones grandes del cerebro deben ser activamente sincronizadas para poder registrar una señal de EEG. El procedimiento es fácil y se usa como una herramienta para diagnóstico, algunas veces es capaz de proporcionar suficiente información, pero otras veces como un paso preliminar en las grabaciones intracraneales. La ubicación de los electrodos es establecida por el sistema internacional 10-20, como se muestra en la figura 3.1.

Electrodos ubicados de manera intracraneal, las grabaciones pueden ser tomadas de *electrodos corticales*, ubicados sobre la corteza cerebral o *electrodos de profundidad*. Este tipo de electrodos penetran al sistema subcortical tales como el Tálamo. Las grabaciones intracraneales son frecuentemente obtenidas para análisis pre-quirúrgico a determinar regiones del cerebro afectadas. Tal procedimiento son relativamente raros y datos de esta naturaleza son difíciles de obtener. La ubicación de los electrodos no es estandarizada, cam-

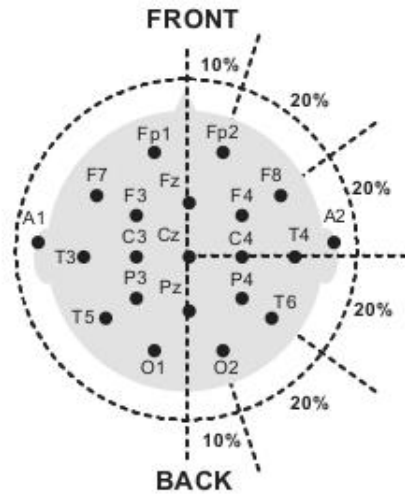


Figura 3.1: Nomenclatura en la ubicación de electrodos, sobre el cuero cabelludo.

bia dependiendo de la situación del paciente.

Miles de neuronas ($10^4 - 10^7$), deben comportarse en sincronía para generar una señal que se registra sobre el EEG [21]. En todos los casos la señal generada por el cerebro pasan por una interfaz que amplifica, filtra y digitaliza los datos.

Un EEG es útil en reflejar la dinámica global de la actividad eléctrica de una gran población de neuronas, esto nos puede ayudar en el diagnóstico de epilepsia [26].

Al registrar un EEG, se pueden usar uno o dos electrodos para registrar el voltaje que cambia en el tiempo, como se muestra en la figura 3.2, de manera muy ilustrativa y sobre todo simplificada.

3.1. Electroencefalograma normal.

La interpretación de un EEG, no es tan sencilla, porque hay cambios evidentes para diferentes actividades que se realizan. Un aspecto muy importante son los diferentes niveles de conciencia, es decir, estar dormido o estar despierto, así como diferentes modos de comportamiento como, tener los ojos

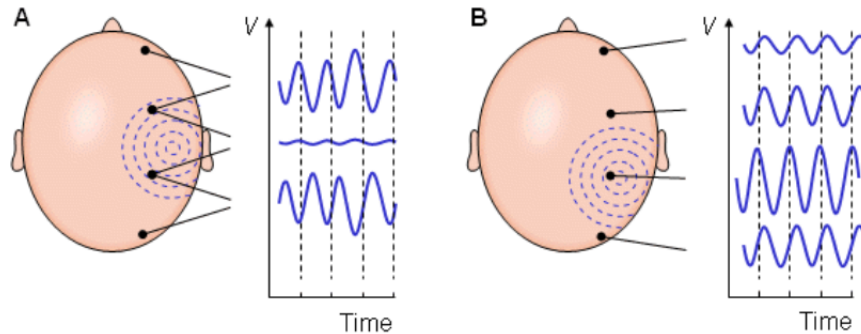


Figura 3.2: (A) Electrodos bipolares y (B) electrodos unipolares.

abiertos o tener los ojos cerrados, etc. Por la simple inspección de un EEG no es suficiente, para diagnosticar alguna anomalía en la mayoría de los casos, por esta razón se recurren a otras técnicas de estudio para complementar el diagnóstico [1].

Un profesional en neurofisiología puede visualmente reconocer patrones generales en un EEG, figura 3.3, estos aparecen muy frecuentemente en la mayoría de las personas. Es importante recordar que la ausencia de tales patrones no necesariamente implica anormalidad.

Un EEG puede variar, como se puede observar en las figuras 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, donde solo se muestra un segmento de 10 segundos o menos, un intervalo de tiempo pequeño en comparación con un EEG completo. En cada imagen se grafica el voltaje registrado por cuatro electrodos. Actividades o patrones han sido identificados en el EEG normal, los más comunes de estos, son la actividad alfa (figura 3.3), es una actividad con frecuencia de 8 a 13 Hz ocurriendo durante desvelo, registrada sobre las regiones posteriores de la cabeza [5]. Esta actividad se observa mejor en un EEG cuando la persona tiene los ojos cerrados, la actividad alfa está presente en adultos sanos. Hay casos de adultos perfectamente saludables donde no se encuentra actividad alfa observable en un EEG [7].

Los diferentes estados de sueño producen un EEG que es muy diferente, a estados de alerta (cuando la persona se encuentra despierta) como se puede observar en las figuras 3.4, 3.5. Durante el sueño, la forma de las ondas

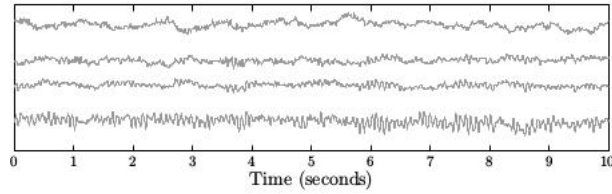


Figura 3.3: Actividad alfa en un EEG [5].

corresponden a frecuencias bajas y los canales son más parecidos a otros, aunque hay casos en la cual la rápida actividad y repentinos picos en el voltaje registrado, son observados cuando la persona esta soñando. Estos son fenómenos normales pero interfieren con la identificación de diferentes estados.

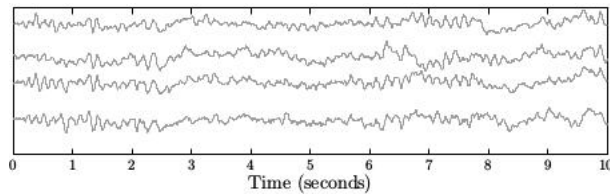


Figura 3.4: EEG durante sueño prematuro [5].

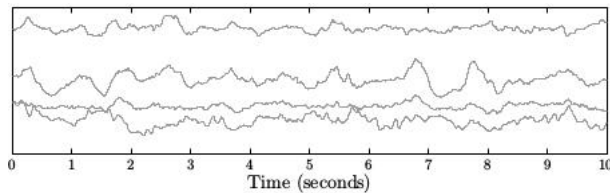


Figura 3.5: EEG registrado durante el sueño profundo [5].

En la obtención de un EEG, la señal contiene *artefactos* que corresponden a ruido en la señal, particularmente en grabaciones sobre cuero cabelludo, causado por actividad que no se origina en el cerebro pero que no puede ser removido en el tiempo de grabación de un EEG. Estos pueden ser externos, por ejemplo, la interferencia electromagnética del ambiente, la colocación inapropiada de los electrodos en el cuero cabelludo también el parpadeo de los ojos, masticar, movimiento de extremidades y menos comúnmente los latidos del corazón [5], ejemplos de tales fenómenos se muestran en las figuras

3.6, 3.7. Al aplicar filtros a un EEG, la eliminación de artefactos presenta un desafío muy importante porque es difícil separar el artefacto (ruido puro) sin afectar la medición de la actividad (señal verdadera) .

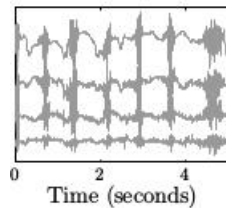


Figura 3.6: EEG registrado al masticar [5].

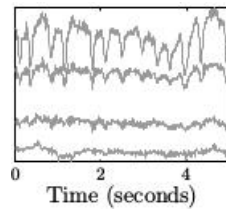


Figura 3.7: EEG característico mientras se parpadea [5].

3.2. Electroencefalograma epiléptico.

La obtención de un EEG durante convulsiones no es muy común por ser un fenómeno infrecuente, pero imágenes tomadas del libro “Epileptic Seizures and the EEG. Measurement, Models, Detection and Prediction” [5], se muestran unos ejemplos. En un paciente con algún tipo de epilepsia, la forma del EEG cambia, debido a situaciones como sincronización en el sistema [1]. La tendencia general que ocurre durante un ataque que han sido identificados son:

- Sincronización: Los canales de EEG llegan a comportarse de manera similar, porque la actividad neuronal es similar a través de una gran área de la corteza cerebral. Esto puede ocurrir en pequeñas y grandes escalas [6].

- Gran amplitud: Después del comienzo de un ataque, el EEG puede llegar a ser muy grande en amplitud que antes de un ataque. Esto puede ser porque la corteza llega a ser hiper-excitable, es decir, más neuronas son activadas o simplemente una consecuencia en el incremento en la sincronización entre los canales.
- Oscilaciones: Cada señal frecuentemente, llega a ser más oscilatorio en comparación con un EEG normal, porque interactúan regiones del cerebro.

Con las características antes mencionadas de un EEG epiléptico, en la figura 3.8, se muestran las señales de cuatro electrodos y se puede observar los cambios significativos en el EEG cuando empieza un ataque (convulsiones) en el paciente.

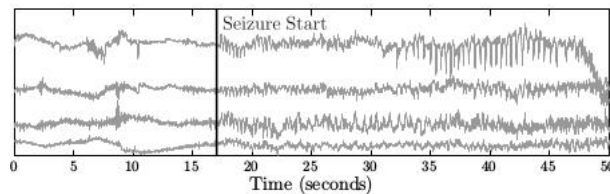


Figura 3.8: Registro de un EEG cuando empieza un ataque (convulsiones) [5].

Como esta situación dura varios segundos, en la figura 3.9 se puede observar la evolución del EEG durante las convulsiones, muy posiblemente las líneas cortas horizontales que se observan en las señales antes del segundo 75, se deben a que se desconectaron los electrodos debido a los movimientos involuntarios del paciente. El tiempo de las grabaciones tiene una duración de 150 segundos.

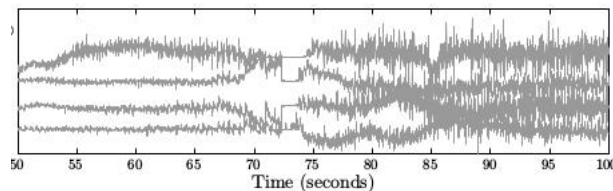


Figura 3.9: EEG durante las convulsiones [5].

Al finalizar las convulsiones en el paciente, el EEG regresa a su estado nor-

mal, donde la amplitud y las oscilaciones de la señal, disminuyen como se puede apreciar en la figura 3.10.

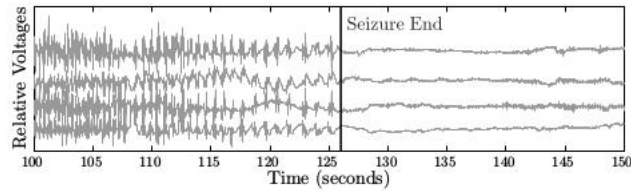


Figura 3.10: Cambios significativos en un EEG cuando terminan las convulsiones [5].

Con el ejemplo mostrado anteriormente, no indica que todas señales de un EEG siempre tendrán la misma forma. Algunas otras formas de un EEG durante un ataque, se observan en la figura 3.11.

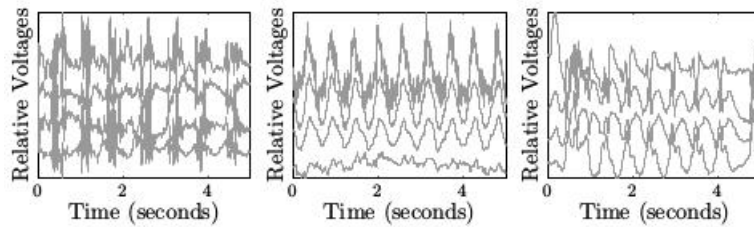


Figura 3.11: Diferentes tipos de señales características durante convulsiones [5].

Capítulo 4

Marco Teórico.

En este capítulo se explicará la teoría necesaria para realizar la caracterización de las series de tiempo (EEG), con el método de gráficas de recurrencia, que corresponde a conocer el espacio fase del sistema y la matriz de recurrencia, para desarrollar el tema de manera adecuada.

4.1. Espacio fase.

Un sistema que evoluciona en el tiempo se puede estudiar con la gráfica del espacio fase correspondiente.

El espacio fase es el conjunto de todos los posibles estados de un sistema. Cada estado del sistema corresponde a un único punto en la gráfica del espacio fase [20].

Un ejemplo es un péndulo simple con fricción, la ecuación diferencial que describe este sistema, es la siguiente:

$$\ddot{\theta} + \alpha\dot{\theta} + \theta = 0 \tag{4.1}$$

donde θ es el desplazamiento angular y α es una constante, al resolver numéricamente la ecuación con condiciones iniciales $\theta_0 = 0.5$ y $\dot{\theta} = -4.6$, el espacio fase es una gráfica en el plano donde los ejes son la posición (θ) y la velocidad ($\dot{\theta}$) como se muestra en la figura 4.1, con $\alpha = 0.07$. Las componentes de cada vector en el espacio fase está formado por $(\theta, \dot{\theta})$.

Otro ejemplo de espacio fase es el sistema de Lorenz [11], que se obtiene

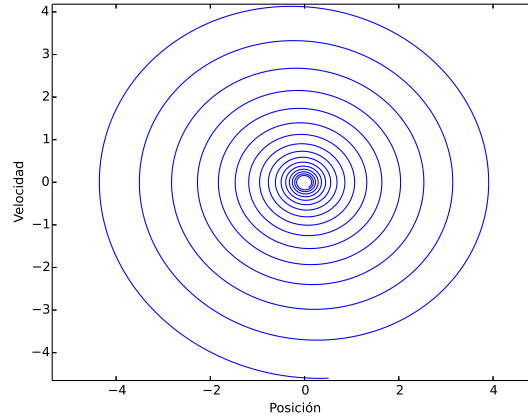


Figura 4.1: Espacio fase de un péndulo simple con fricción.

resolviendo un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas que se muestra en la ecuación 4.2, donde las componentes de un vector en el espacio fase son de la forma (x, y, z) . El espacio fase correspondiente a este sistema se muestra en la figura 4.2, con los parámetros $\sigma = 10$, $r = 28$ y $b = 8/3$.

$$\begin{cases} \dot{x} = -\sigma(x - y) \\ \dot{y} = -xz + rx - y \\ \dot{z} = xy - bz \end{cases} \quad (4.2)$$

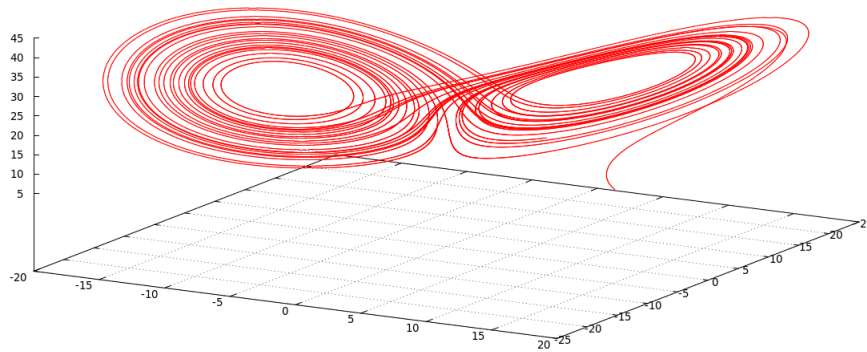


Figura 4.2: Espacio fase para el sistema de Lorenz.

En estos dos ejemplos, se conoce el modelo que describen a estos sistemas y así se pueden construir el espacio fase correspondiente. En el caso de una serie de tiempo (EEG para un electrodo) donde solo se tiene el valor de una variable (voltaje) que cambia en el tiempo, el espacio fase tiene que ser reconstruido ([18], [41]). La manera que se eligió, es formar los vectores del espacio fase, con los elementos de la serie de tiempo de la siguiente manera:

Sean los elementos de una serie de tiempo dados por (x_1, x_2, \dots, x_N) , los vectores en el espacio fase son:

$$y_i(d) = (x_i, x_{i+\tau}, \dots, x_{i+(d-1)\tau}) \quad (4.3)$$

para $i = 1, 2, \dots, N - (d - 1)\tau$; el parámetro d representa la dimensión de inserción, τ el tiempo de retardo para la serie de tiempo y N es el total de datos en la serie. Un ejemplo es, si $N = 5$, $d = 4$ y $\tau = 1$, entonces $N - (d - 1)\tau = 2$ de esta manera $i = 1, 2$, es decir, se tienen dos vectores de dimensión 4 en el espacio fase. La manera para determinar los parametros d y τ se establecerá más adelante. Se eligió esta manera porque al construir los vectores del espacio fase no genera errores numéricos.

4.2. Gráfica de recurrencia.

La gráfica de recurrencia es una herramienta de análisis que revela la existencia de patrones recurrentes e intermitentes en series de tiempo. Para obtener la gráfica de recurrencia de un sistema es necesario conocer el espacio fase correspondiente a dicho sistema, además de calcular la norma entre dos vectores pertenecientes al espacio fase. Al realizar esta operación podemos considerar tres posibilidades: La norma L_1 , L_2 y L_∞ , que se definen de la siguiente manera:

Supondremos que $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ es un vector en R^n .

Norma L_1 :

$$\|\vec{x}\| = \sum_{i=1}^n |x_i| \quad (4.4)$$

Norma L_2 o norma Euclidiana:

$$\|\vec{x}\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (4.5)$$

Norma L_∞ :

$$\|\vec{x}\| = \max_{1 \leq i \leq n} |x_i| \quad (4.6)$$

En el trabajo [27], proponen utilizar la norma L_∞ debido a que se pueden obtener resultados analíticos, pero en este trabajo se utilizará la norma L_2 (norma Euclidiana).

Consideremos que tenemos una trayectoria en el espacio fase descrita por los vectores $\{\vec{y}_i\}_{i=1}^N$ los cuales corresponden a un sistema particular, donde el índice i esta implícitamente asociado con el tiempo en que ocurre determinado vector.

Para la gráfica de recurrencia se debe calcular una matriz $R_{i,j}(\epsilon)$ llamada matriz de recurrencia, definida de la siguiente manera [18]:

$$R_{i,j}(\epsilon) = \theta(\epsilon - \|\vec{y}_i - \vec{y}_j\|) \quad (4.7)$$

para $i, j = 1, 2, \dots, N$, donde N es el total de vectores en el espacio fase y θ es la función de Heaviside como se define en la ecuación 4.8, ϵ es una distancia umbral y $\|\cdot\|$ corresponde a la norma entre los vectores \vec{y}_i, \vec{y}_j .

$$\theta(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x \geq 0 \\ 0, & \text{si } x < 0 \end{cases} \quad (4.8)$$

La matriz $R_{i,j}$ compara estados en el espacio fase, si los estados de un sistema son similares o cercanos en el espacio fase (la distancia entre vectores sean menor a ϵ), se marca con un 1 en la matriz y si los estados son diferentes o estan alejados (la distancia entre vectores sea mayor a ϵ) en el espacio fase se indica con un 0, esta matriz tiene la propiedad de ser simétrica.

Al graficar la matriz de recurrencia (se asignara un punto negro, si el elemento de la matriz es un 1 y con un punto blanco, si el elemento es un 0) se obtiene una gráfica en el plano R^2 , además de que contiene una diagonal para cualquier sistema, que se conoce como linea de identidad para el caso $\vec{y}_i = \vec{y}_j$.

Un ejemplo de una gráfica de recurrencia, se muestra en la figura 4.3, que corresponde al sistema de Lorenz, donde se puede observar una estructura

muy particular para este sistema, además de que la gráfica es simétrica con respecto a la línea de identidad, debido a que la matriz de recurrencia es simétrica.

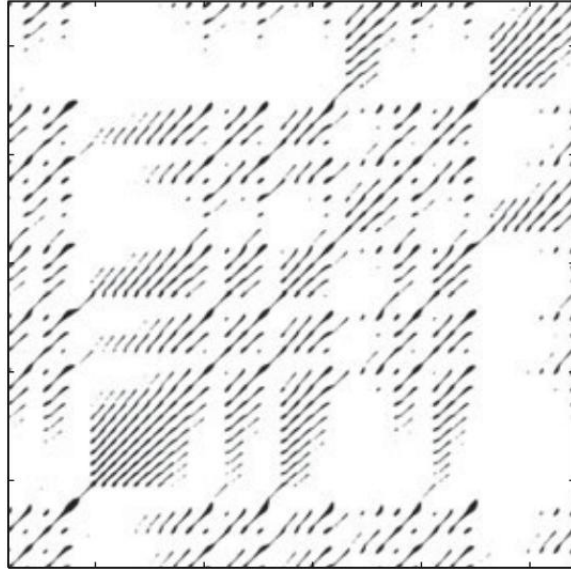


Figura 4.3: Gráfica de recurrencia para el sistema de Lorenz.

La estructura de este tipo de gráficas, depende del sistema que se considere. Algunas estructuras en las gráficas de recurrencia son:

- Homogénea: Esta estructura es típica de un sistema estacionario, por ejemplo la serie de tiempo de una variable aleatoria con valor constante de la media y la desviación estándar.
- Periódicas: Corresponden a sistemas con movimiento periódico oscilatorio.
- Cúmulos de puntos, áreas blancas o bandas: En las gráficas de recurrencia indica cambios abruptos en la dinámica además de eventos extremos.

En las figuras (4.4, 4.5, 4.6), se muestran ejemplos de las estructura en las gráficas de recurrencia [18].

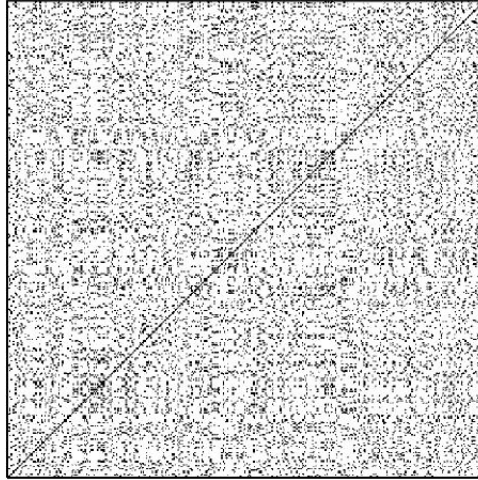


Figura 4.4: Gráfica de recurrencia homogénea en su estructura.

4.3. Caracterización.

Para complementar el estudio de las series de tiempo por medio de las gráficas de recurrencia, mencionamos algunas herramientas para realizar la caracterización.

4.3.1. Porcentaje de recurrencia.

Una vez obtenida la gráfica de recurrencia para una determinada serie de tiempo, es necesario calcular un parámetro que indique algo sobre la estructura que se obtiene en la gráfica, la cantidad que se eligió es el porcentaje de recurrencia [10], esta cantidad está asociada con la densidad de puntos negros en toda la gráfica de recurrencia. Esta medida se determina por medio de la ecuación 4.9.

$$PR(\epsilon) = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}(\epsilon) \quad (4.9)$$

El porcentaje de recurrencia es una cantidad escalar, para un valor fijo de ϵ y tomo valores en el intervalo $(0, 1)$, si el porcentaje de recurrencia está muy cercano al 0 indica que no hay recurrencia y si el valor es cercano a 1, indica que la recurrencia es alta en el espacio fase.

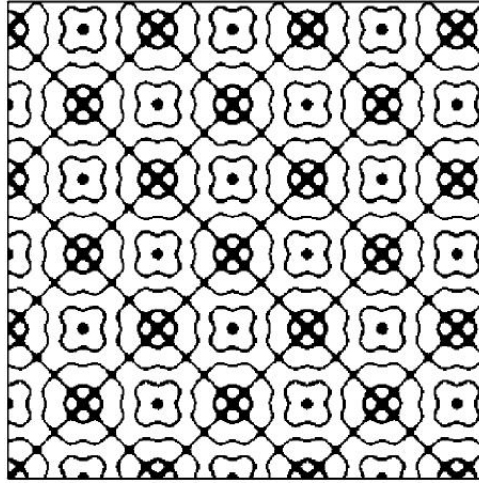


Figura 4.5: Gráfica de recurrencia periódica en su estructura.

4.3.2. Histograma de vecinos cercanos.

Una herramienta estadística que se utilizará son los histogramas. Consiste en contar los vecinos (los estados que están cerca en el espacio fase) que tiene un vector en el espacio fase para un determinado ϵ . Esto de manera indirecta nos proporciona información sobre la estructura de las gráficas de recurrencia, principalmente nos indicaría sobre cúmulos de puntos en las gráficas.

4.3.3. Prueba de hipótesis.

Una prueba de hipótesis que se realizará es para bondad de ajuste. Esta situación es para saber si los datos se distribuyen normalmente, se usará el estadístico de Anderson-Darling (AD) y el valor P correspondiente. Las hipótesis son:

$$H_0 : \text{Los datos siguen una distribución normal.}$$

$$H_1 : \text{Los datos no siguen una distribución normal.}$$

El valor del estadístico AD, entre más pequeño es el valor mejor se ajusta a una distribución normal. Para tomar la decisión se considerará el valor P, si este es mayor a 0.05 (nivel de significancia), se aceptará la hipótesis nula (H_0), si es menor a 0.05 se rechazará la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alternativa (H_1).

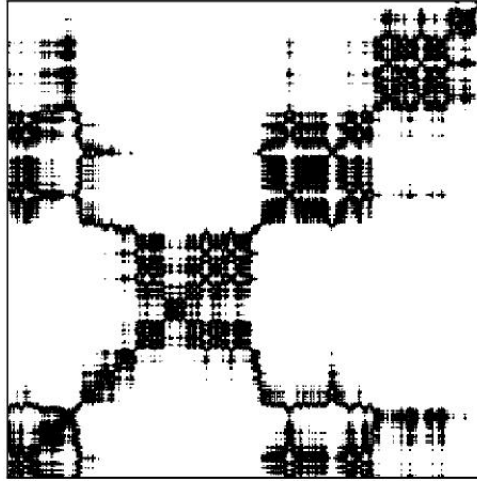


Figura 4.6: Gráfica de recurrencia con cúmulos de puntos en su estructura.

Pruebas no paramétricas.

Para establecer si los datos provienen de muestras diferentes, se utilizarán pruebas no paramétricas o de distribución libre, debido a que no es necesario conocer la distribución que siguen los datos obtenidos.

La prueba de Mann-Whitney es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Se usará para comprobar si dos muestras pertenecen a la misma población (medias independientes). Las hipótesis son:

$$\begin{aligned}H_0 &: \mu_1 = \mu_2 \\H_1 &: \mu_1 \neq \mu_2\end{aligned}$$

Y para decidir sobre las hipótesis nula o alternativa, también se usará el valor P con el mismo criterio mencionado anteriormente.

4.3.4. Transformación de datos.

La transformación de datos se efectúa para asegurarse que estos tienen una distribución normal y las transformaciones que se consideran son Box-Cox y Johnson.

Transformación Box-Cox.

La transformación Box-Cox eleva los datos originales y_i a la potencia λ , a menos que $\lambda = 0$, en este caso se toma el logaritmo natural en los datos originales. La transformación estima valores de λ que minimiza la desviación estandar de una variable transformada estandarizada. El resultado de la transformación es y_i^λ cuando $\lambda \neq 0$ y $\ln(y_i)$ si $\lambda = 0$

Transformación de Johnson.

La función de transformación de Johnson se selecciona entre tres tipos de funciones del sistema Johnson. Debido a que las funciones cubren una amplia variedad de distribuciones al cambiar los parámetros, las tres funciones son:

$$\begin{cases} S_B = \gamma + \eta \ln[(x - \varepsilon)/(\lambda + \varepsilon - x)] \\ S_L = \gamma + \eta \ln(x - \varepsilon) \\ S_U = \gamma + \eta \text{Sinh}^{-1}[(x - \varepsilon)/\lambda] \end{cases} \quad (4.10)$$

donde $\text{Sinh}^{-1}(z) = \ln[z + \sqrt{1 + z^2}]$. Los parámetros deben cumplir que $\lambda, \eta > 0$, $-\infty < \varepsilon < \infty$ y $-\infty < \gamma < \infty$

Capítulo 5

Parámetros.

En esta sección se mostrará la manera en que se van a determinar los parámetros necesarios para la elaboración de las gráficas de recurrencia, que se mencionaron en el capítulo anterior.

5.1. Tiempo de retardo.

El tiempo de retardo (τ), nos indica como depende un valor de la serie de tiempo con valores anteriores de la misma serie. Hay dos métodos para determinar este parámetro como son las funciones de autocorrelación y el método de información mutua [4]. En este trabajo se utilizarán las funciones de autocorrelación y autocorrelación parcial.

Función de autocorrelación (FAC).

Esta función mide que tan bien se correlacionan entre si las observaciones de una serie de tiempo en diferentes puntos temporales [37]. La FAC se basa en la función de autocovarianza que se define de la siguiente manera:

La función de autocovarianza [37] de una serie de tiempo es:

$$\gamma(h) = E[(x_{t+h} - \mu)(x_t - \mu)] \quad (5.1)$$

donde x_t son los elementos de la serie de tiempo, $\mu = E(x_t)$ es la media de la serie de tiempo y h corresponde al valor del retardo en los elementos de la

serie. La función de autocorrelación (FAC) de una serie de tiempo es:

$$\rho(h) = \frac{\gamma(t+h, t)}{\sqrt{\gamma(t+h, t+h)\gamma(t, t)}} = \frac{\gamma(h)}{\gamma(0)} \quad (5.2)$$

Los valores de FAC se encuentran en el intervalo $-1 \leq \rho(h) \leq 1$. Las funciones antes mencionadas corresponden a las definiciones teóricas. Como se trabajarán con datos numéricos, es por esta razón que se usarán estimadores estadísticos de estas funciones.

Supongamos que los elementos de una serie son $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. Utilizando el estimador $\hat{\gamma}(h)$ para la función de autocovarianza definida de la siguiente manera [37]:

$$\hat{\gamma}(h) = n^{-1} \sum_{t=1}^{n-h} (x_{t+h} - \bar{x})(x_t - \bar{x}) \quad (5.3)$$

para $h = 0, 1, \dots, n-1$ y $\bar{x} = n^{-1} \sum_{t=1}^n x_t$, es el promedio de la serie. Por lo tanto el estimador para la función de autocorrelación es:

$$\hat{\rho}(h) = \frac{\hat{\gamma}(h)}{\hat{\gamma}(0)} \quad (5.4)$$

en esta función $h = 1, 2, \dots, n-1$.

Función de autocorrelación parcial (FACP).

Esta función es una medida de la correlación entre observaciones de una serie de tiempo que se encuentran separadas por k unidades de tiempo (x_t y x_{t-k}). Para estimar la FACP se basan en los coeficientes obtenidos de la FAC y el método que se utilizará son las ecuaciones de Yule-Walker [37], definidas como:

$$\hat{\phi} = \hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{p}}^{-1} \rho_{\mathbf{p}} \quad (5.5)$$

donde $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{p}} = \{\hat{\rho}(k-j)\}_{j,k=1}^p$ es una matriz simétrica de tamaño $p \times p$ y $\rho_{\mathbf{p}} = (\hat{\rho}(1), \dots, \hat{\rho}(p))^T$ es un vector de tamaño $p \times 1$. Los elementos de la FACP, corresponden al elegir, el elemento p del vector $\hat{\phi}$ para $p = 1, 2, \dots, n-1$.

Para saber si los coeficientes estimados de FAC y FACP son estadísticamente

significativos [37], no deben pertenecer al intervalo $\left[\frac{-2}{\sqrt{n}}, \frac{2}{\sqrt{n}} \right]$. Este intervalo es una aproximación de la varianza de cada coeficiente definida como:

$$\text{var}(\hat{\rho}(h)) \cong \frac{1}{n} \left(1 + 2 \sum_{s=1}^{h-1} \rho_s^2 \right) \quad (5.6)$$

Un ejemplo de las gráficas para FAC y FACP se muestran en las figuras 5.1, 5.2 y los datos que se usaron se muestran en la tabla 5.1.

2872.8	2860.3	2896.6	2873.7	2942.9
2947.4	2966	2980.8	3037.3	3089.7
3125.8	3175.5	3253.3		

Tabla 5.1: Ejemplo de datos para calcular FAC y FACP.

De las gráficas se observan que solo hay un punto fuera de los límites de significancia, para cuando $h = 1$ y todos los demás puntos no son significativos. En este caso la función de autocorrelación parcial (FACP), proporciona información mas clara sobre la dependencia de los valores de serie, con los valores pasados (retardos). De esta manera se obtiene que $\tau = 1$, es decir, que los valores de serie de tiempo solo dependen del valor anterior para caso particular de la Tabla 5.1.

5.2. Dimensión mínima de inserción.

La dimensión de inserción es la dimensión más pequeña requerida para “incrustar” un objeto (por ejemplo un atractor). En otras palabras, esta es la dimensión mínima del espacio en el que se reconstruye un retrato de fase a partir de sus mediciones y en el que la trayectoria no se cruza, es decir, en la que se verifica el determinismo. Por supuesto, esta es una medida estadística, lo cual implica que se puede tener algunos “raros” auto-cruces.

El valor adecuado para d es, si los puntos en el espacio fase del sistema son “*vecinos verdaderos*”, es decir, si d es la dimensión de inserción, entonces cualquiera dos puntos que se encuentren cercanos en el espacio fase

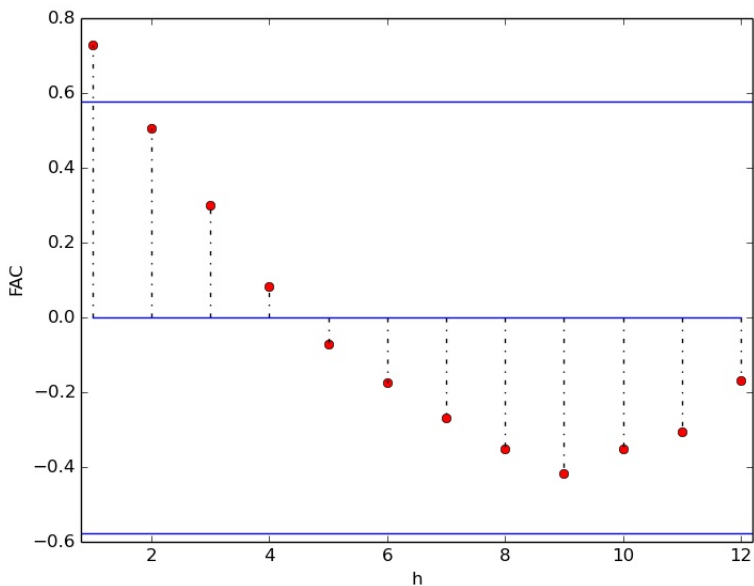


Figura 5.1: Función de autocorrelación para la tabla 5.1.

d -dimensional reconstruido, serán aún cercanos en el espacio fase $(d+1)$ -dimensional reconstruido. A tales puntos se les llama vecinos verdaderos y en otro caso son llamados vecinos falsos.

Para la determinación del parámetro de dimensión de inserción d , nos basamos en el método propuesto por L. Cao [22]. En este método algunas de sus ventajas son: (1) el único parámetro que se requiere conocer es el valor numérico de τ (tiempo de retardo de la serie), (2) funciona para series de tiempo con alta dimensión en el espacio fase y (3) es computacionalmente eficiente.

Supongamos que se tiene una serie de tiempo con elementos $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$, los vectores del espacio fase reconstruido son:

$$y_i(d) = (x_i, x_{i+\tau}, \dots, x_{i+(d-1)\tau}), \quad i = 1, 2, \dots, N - (d-1)\tau \quad (5.7)$$

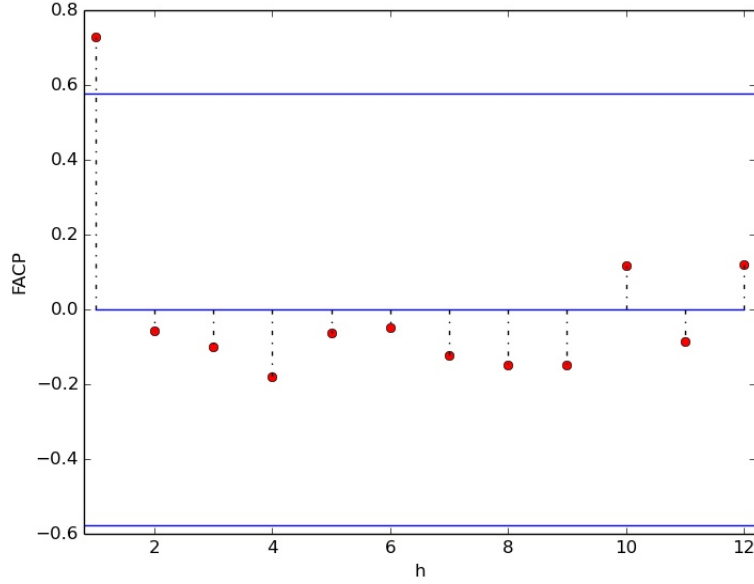


Figura 5.2: Función de autocorrelación parcial para la tabla 5.1.

Este vector $y_i(d)$ es el i -ésimo vector reconstruido con dimensión de inserción d , con estos vectores se definen las siguientes cantidades:

$$a(i, d) = \frac{\|y_i(d+1) - y_{n(i,d)}(d+1)\|}{\|y_i(d) - y_{n(i,d)}(d)\|}, \quad i = 1, 2, \dots, N - d\tau \quad (5.8)$$

la operación $\|\cdot\|$ corresponde a la norma entre dos puntos y en este trabajo utilizaremos la norma Euclidiana.

El término $n(i, d)$ es un entero tal que $1 \leq n(i, d) \leq N - d\tau$; e indica que $y_{n(i,d)}(d)$ es el vecino más cercano de $y_i(d)$ en el espacio fase d -dimensional reconstruido.

Ahora se calcula el valor medio de todos los términos para $a(i, d)$.

$$E(d) = \frac{1}{N - d\tau} \sum_{i=1}^{N-d\tau} a(i, d) \quad (5.9)$$

Para saber si hay variación en los vecinos del espacio fase de dimensión d

a $d + 1$, se define la siguiente cantidad

$$E1(d) = \frac{E(d+1)}{E(d)} \quad (5.10)$$

En el artículo [22] se argumenta que $E1(d)$ se estabiliza cuando d es mayor que algún valor d_0 . Entonces $d_0 + 1$ es la dimensión de inserción.

También se calculará otra cantidad que es útil para distinguir señales deterministas y además permite determinar el parámetro d , de la siguiente manera

$$E^*(d) = \frac{1}{N - d\tau} \sum_{i=1}^{N-d\tau} |x_{i+d\tau} - x_{n(i,d)+d\tau}| \quad (5.11)$$

la operación $|\cdot|$ indica valor absoluto. Para calcular la variación de la dimensión d a $d + 1$, se define

$$E2(d) = \frac{E^*(d+1)}{E^*(d)}. \quad (5.12)$$

Al graficar las cantidades $E1(d)$ y $E2(d)$ en función de la dimensión de inserción, por inspección se elige el valor numérico d , de tal manera que ya no se observen cambios significativos en las gráficas obtenidas.

Un ejemplo de estas gráficas es la que se muestra en la figura 5.3, donde los datos que se utilizaron corresponden a la solución numérica de un péndulo simple con fricción y las condiciones iniciales que se eligieron son $\theta = 0.5, \dot{\theta} = -4.6$ con un $\Delta t = 0.01$, $n = 1000$ correspondiente al número de puntos. En la gráfica se observa que la dimensión de inserción es 2, por que apartir de este valor ya no se observan cambios significativos en los valores de $E1(d)$ y $E2(d)$. Principalmente la función que proporciona mas información sobre la dimension de inserción es $E2$, debido a que los datos corresponden a un caso determinista. Como se sabe, este valor obtenido es igual a la dimensión del espacio fase de este sistema.

5.3. Distancia umbral.

Un parámetro muy importante para la generación de gráficas de recurrencia es la distancia umbral (ϵ), porque la estructura que se obtiene en las

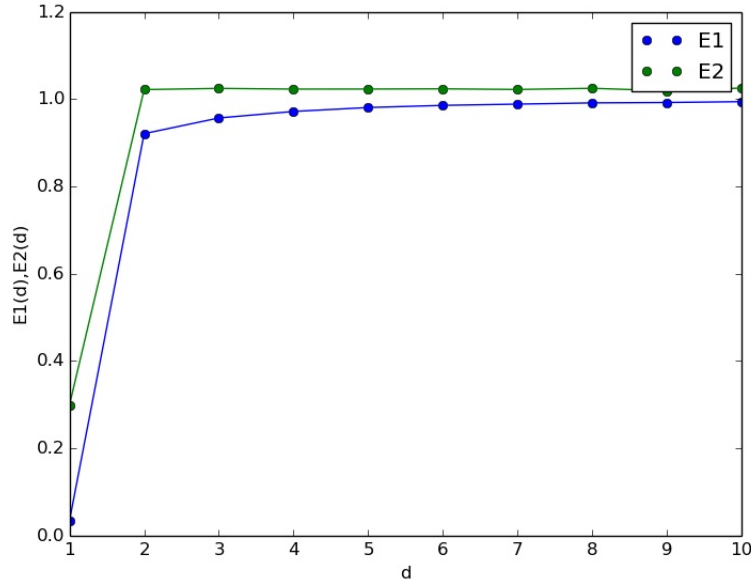


Figura 5.3: Dimensión mínima de inserción para datos numéricos de un péndulo simple.

gráficas de recurrencia dependen fuertemente de este valor.

Los criterios para elegir el valor de ϵ :

- El valor de ϵ es constante para cada punto en el espacio fase. En [13] propone que este valor debe ser un cierto porcentaje del diámetro máximo del espacio fase. La manera para calcular esto es: $\epsilon \approx 10^{-2} \{ \max(x_i) - \min(x_i) \}$, donde $\max(x_i)$ es el valor máximo de la serie de tiempo y $\min(x_i)$ es el valor mínimo de la serie de tiempo.
- Fijar la cantidad de vecinos en el espacio fase para cada punto, es decir, $\epsilon = \epsilon(\vec{x}_i)$, con esto la distancia umbral en cada punto es diferente.
- La serie de tiempo que se observa, está compuesta de una señal real con desviación estándar $\hat{\sigma}$ y algún tipo de ruido con desviación estándar σ . Con esta consideración la elección de ϵ debe ser de tal manera que $\epsilon > 5\sigma$ o

$$\epsilon < \frac{1}{10} \hat{\sigma} \text{ [28].}$$

En el desarrollo de este trabajo se considera que este valor debe depender de la serie de tiempo. Por esta razón para determinar el valor numérico, se utilizará el hecho que $\epsilon \approx 10^{-2} \{ \max(x_i) - \min(x_i) \}$ o $\epsilon < \frac{1}{10} \hat{\sigma}$, y elegir con base en las gráficas de recurrencia el valor adecuado para el análisis de EEG.

Capítulo 6

Resultados.

Los datos correspondientes que se utilizaron para el desarrollo de este trabajo son los utilizados en [36]. Estos datos corresponden a señales de electroencefalogramas intracraneales de pacientes que presentan epilepsia.

Estas grabaciones se realizaron antes e independientemente del artículo [36], como parte de los diagnósticos de epilepsia. El propósito clínico de estas grabaciones fue delinear las áreas del cerebro para ser removidas quirúrgicamente en cada paciente, con el fin de lograr el control de las convulsiones.

Con este criterio, se puede definir dos conjuntos distintos de señales: un conjunto de señales grabadas desde las áreas cerebrales, donde se detectaron los primeros cambios ictales de señal EEG (“señales focales”) y un conjunto de señales registradas en áreas del cerebro que no estuvieron involucrados en el inicio del ataque (“señales no focales”). Esta parte se realizó de manera clínica por personal especializado.

La frecuencia de muestreo con que se registró la señal es de 512 Hz. El preprocesamiento de las señales, lo realizaron con un filtro pasa bandas entre 0.5 y 150 Hz usando un filtro Butterworth de cuarto orden.

El análisis usando las gráficas de recurrencia fueron para datos de señales focales y no focales en el caso de epilepsia, considerando 2 segundos en las series de tiempo. En este capítulo solo mostramos los resultados que consideramos representativos para señales focales y no focales. Todos las demás gráficas de las señales que se usaron se muestran en el apéndice A, B y C.

Para determinar el valor de la distancia umbral (ϵ), el cual, es un parámetro muy importante debido a que, nos determinará si en la gráfica de recurrencia se obtiene alguna estructura en particular para las series de tiempo. Lo que realizamos fue calcular una matriz donde los elementos son las distancias de los puntos del espacio fase, como se muestra en la figura 7.1. Esta gráfica nos indica que podemos establecer un valor para ϵ , que reproduzca la parte de color azul, indicando que son los puntos más cercanos en el espacio fase.

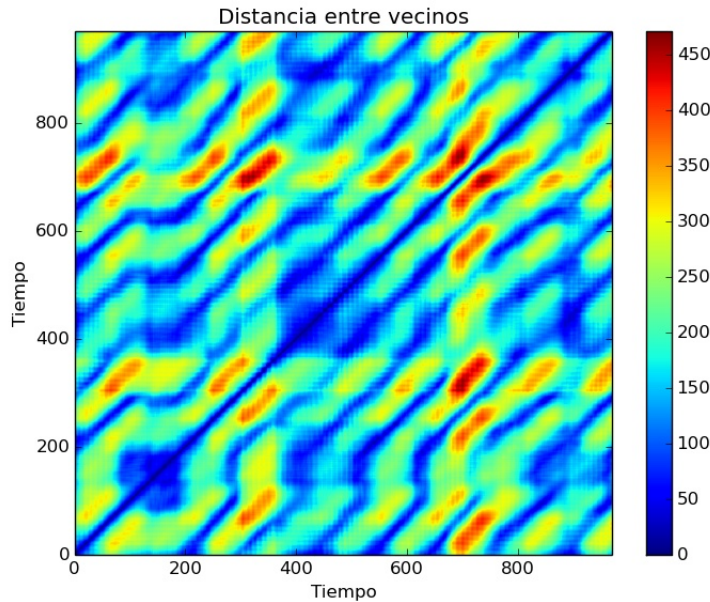


Figura 6.1: Distancias entre los puntos del espacio fase.

De esta manera, el valor más adecuado para la distancia umbral es el 30% del diámetro máximo del espacio fase, es decir, $\epsilon = 0.3\{max(x_i) - min(x_i)\}$.

En las señales no focales, una estructura representativa son las líneas rectas en la gráfica de recurrencia, como se muestra en la figura 7.3, con la respectiva serie de tiempo (figura 7.2), en este caso los parámetros obtenidos (las gráficas para estos parámetros se muestran en el apéndice A) son $\tau = 11$, $d = 8$ y el porcentaje de recurrencia (PR) es 0.063, esto indica que

hay poca recurrencia en el espacio fase para este caso en particular.

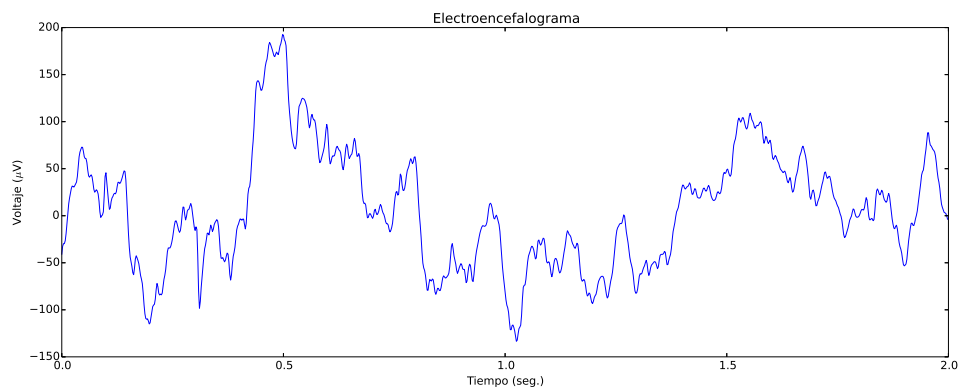


Figura 6.2: Electroencefalograma para una señal no focal.



Figura 6.3: Gráfica de recurrencia de una señal no focal.

En las señales focales, una estructura representativa son los cúmulos de puntos en la gráfica de recurrencia, como se muestra en la figura 7.5, con la

respectiva serie de tiempo (figura 7.4), en este caso los parámetros obtenidos (las gráficas para estos parámetros se muestran en el apéndice B) son $\tau = 7$, $d = 7$ y $PR = 0.1312$.

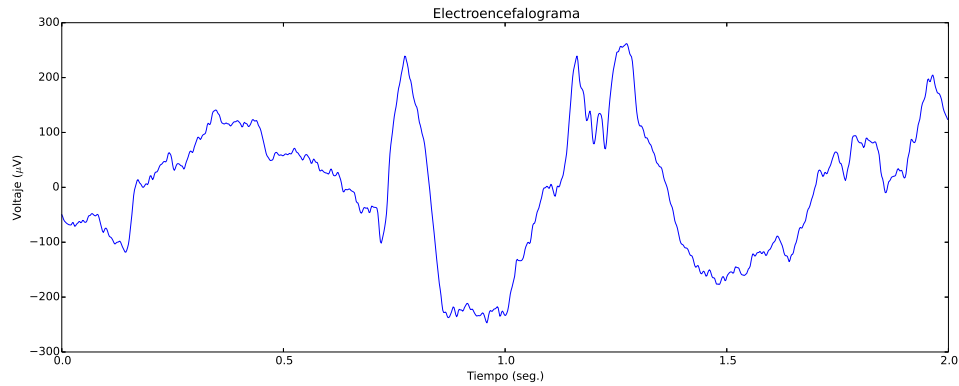


Figura 6.4: Electroencefalograma para una señal focal.

Como se mencionó anteriormente, este procedimiento se realizó con series de tiempo de 2 segundos de duración (1024 datos). La idea original era trabajar con series de 20 segundos (10240 datos) pero se tiene el problema de graficar matrices demasiado grandes, por esta razón utilizamos los histogramas de vecinos cercanos con 32 intervalos, que se mencionó en capítulos anteriores, como se observa en la figura 7.6 para series de 20 segundos. En el apéndice C se pueden observar histogramas para señales focales y no focales.

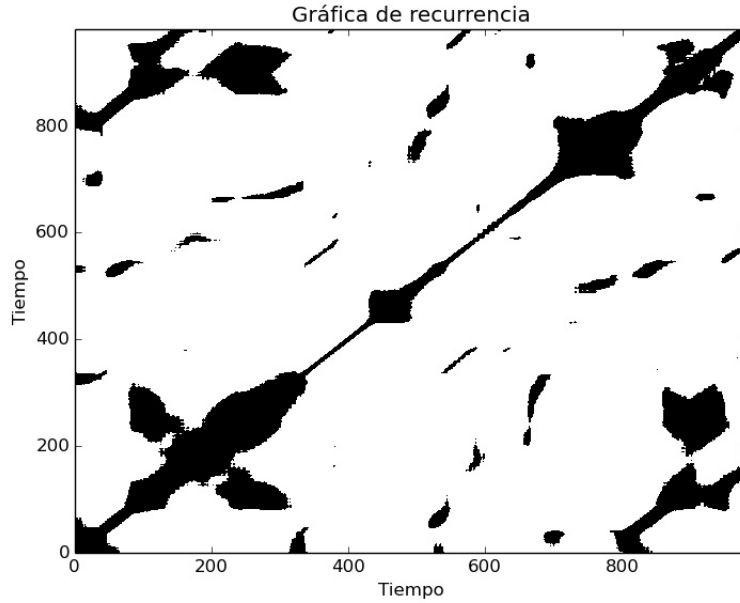


Figura 6.5: Gráfica de recurrencia de una señal focal.

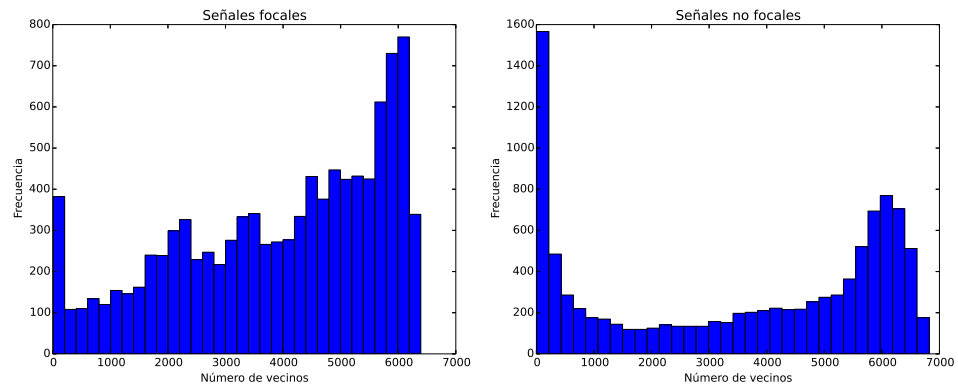


Figura 6.6: Histogramas para señales focales y no focales.

Esto indica que para señales focales hay muchos puntos en el espacio fase con varios vecinos, es decir, en las señales de 20 segundos presentan características de cúmulos de puntos en las gráficas de recurrencia. En el caso de señales no focales hay muchos puntos con pocos vecinos en el

espacio fase, es decir, en las señales de 20 segundos aparecen puntos dispersos en la estructura de las gráficas de recurrencia.

Sobre los parámetros, se observan algunas diferencias en los dos tipos de señales, por esta razón se realizó, prueba de hipótesis para comparar las medias poblacionales sobre estos valores, para determinar si las diferencias observadas son estadísticamente significativas, así que se calcularon estos valores para un mayor número de muestras, en total se analizaron 1000 EEG, con una duración de 2 segundos cada una.

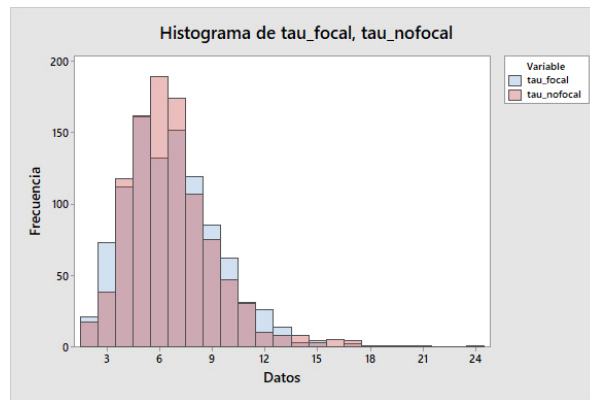


Figura 6.7: Histograma para el parámetro τ .

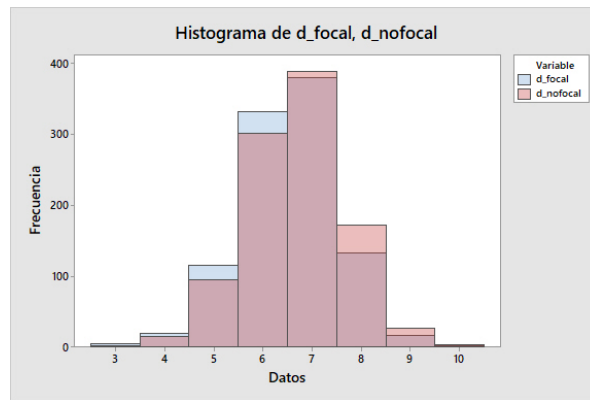


Figura 6.8: Histograma para el parámetro d .

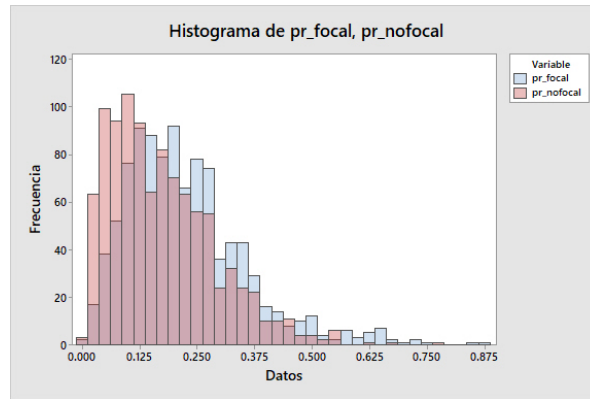


Figura 6.9: Histograma para el parámetro PR .

En los histogramas (figuras 7.7, 7.8 y 7.9) se observan que los parámetros calculados τ , d y PR , se encuentran en el mismo intervalo para los dos tipos de señales. Pero en los histogramas de la dimension de inserción (figura 7.8) y porcentaje de recurrencia (figura 7.9), se puede observar que los datos siguen la misma distribución pero con un ligero desplazamiento, en el caso de la dimensión hay mas datos con dimensión alta para señales no focales y dimensiones bajas es más frecuente para señales focales. En señales focales es más frecuente porcentajes de recurrencia más altos en comparación con señales no focales.

Ahora, se requiere comprobar si las diferencias observadas son significativas, realizando prueba de hipótesis. Primero es necesario saber si los datos obtenidos se distribuyen normalmente. En la tabla 7.1, se muestran los resultados usando el estadístico de Anderson-Darling (AD) y el valor P .

Debido a que el valor del estadístico son valores altos y el valor de P es menor a 0.05, se concluye que los datos τ , d y PR no se distribuyen normalmente.

Como los datos no se distribuyen normalmente y no se conoce la distribución, entonces se realiza la prueba de Mann-Whitney para el parámetro τ , se obtiene que $P = 0.8309$, es decir, las medias de las dos muestras es la misma. Para el parámetro d , se obtiene que $P = 0.0011$, es decir, las medias de las dos muestras son diferentes. En el parámetro PR , se obtiene $P = 0$,

Parámetros	AD	Valor P
τ focal	11.127	< 0.005
τ no focal	20.697	< 0.005
d focal	41.603	< 0.005
d no focal	40.231	< 0.005
PR focal	15.626	< 0.005
PR no focal	15.057	< 0.005

Tabla 6.1: Estadística de Anderson-Darling (AD) y su correspondiente valor P.

por lo tanto las dos muestras son diferentes.

Otro resultado, es que realizando transformaciones en los datos de porcentaje de recurrencia, se pueden aproximar a una distribución normal, en particular el de señales focales, como se muestra en la siguiente tabla.

	Transformación Box-Cox	Transformación de Johnson
PR focal	AD=0.414 (P=0.335)	AD=0.32 (P=0.531)
PR no focal	AD=1.429 (P=0.005)	

Tabla 6.2: Estadística de Anderson-Darling para la transformación de datos.

Capítulo 7

Conclusiones.

Este trabajo muestra que, es posible con el análisis de datos realizar una caracterización de electroencefalogramas principalmente por medio de gráficas de recurrencia que fue el objetivo principal del trabajo.

De los resultados numéricos obtenidos en las señales no focales, la principal estructura en las gráficas de recurrencia son líneas rectas o puntos dispersos. Hay poca recurrencia en el espacio fase, en promedio el porcentaje de recurrencia es de 0.1754.

En el caso de las señales focales, la estructura de las gráficas de recurrencia son curvas o estructuras con cumulos de puntos. Hay mayor recurrencia en el espacio fase en comparación con las señales no focales. En promedio el porcentaje de recurrencia es de 0.22474.

Realizando estadística sobre los parámetros obtenidos τ , d y PR , se demuestra que realizando pruebas de hipótesis, es posible distinguir si provienen de señales diferentes principalmente en los parámetros d y PR con un nivel de confianza del 95 %. Otro hecho que comprueba esto es que, los datos de PR para señales focales se puede aplicar una transformación Box-Cox y de esta manera ajustarse a una distribución normal con un nivel de confianza del 95 %, situación que no se cumple para las señales no focales.

Todas las características antes mencionadas son herraminetas que pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico de epilepsia, por la fácil interpretación de las gráficas de recurrencia, además consideramos que es de gran impor-

tancia la intervención de especialistas para complementar un diagnóstico.

Apéndice A

Señales no focales.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

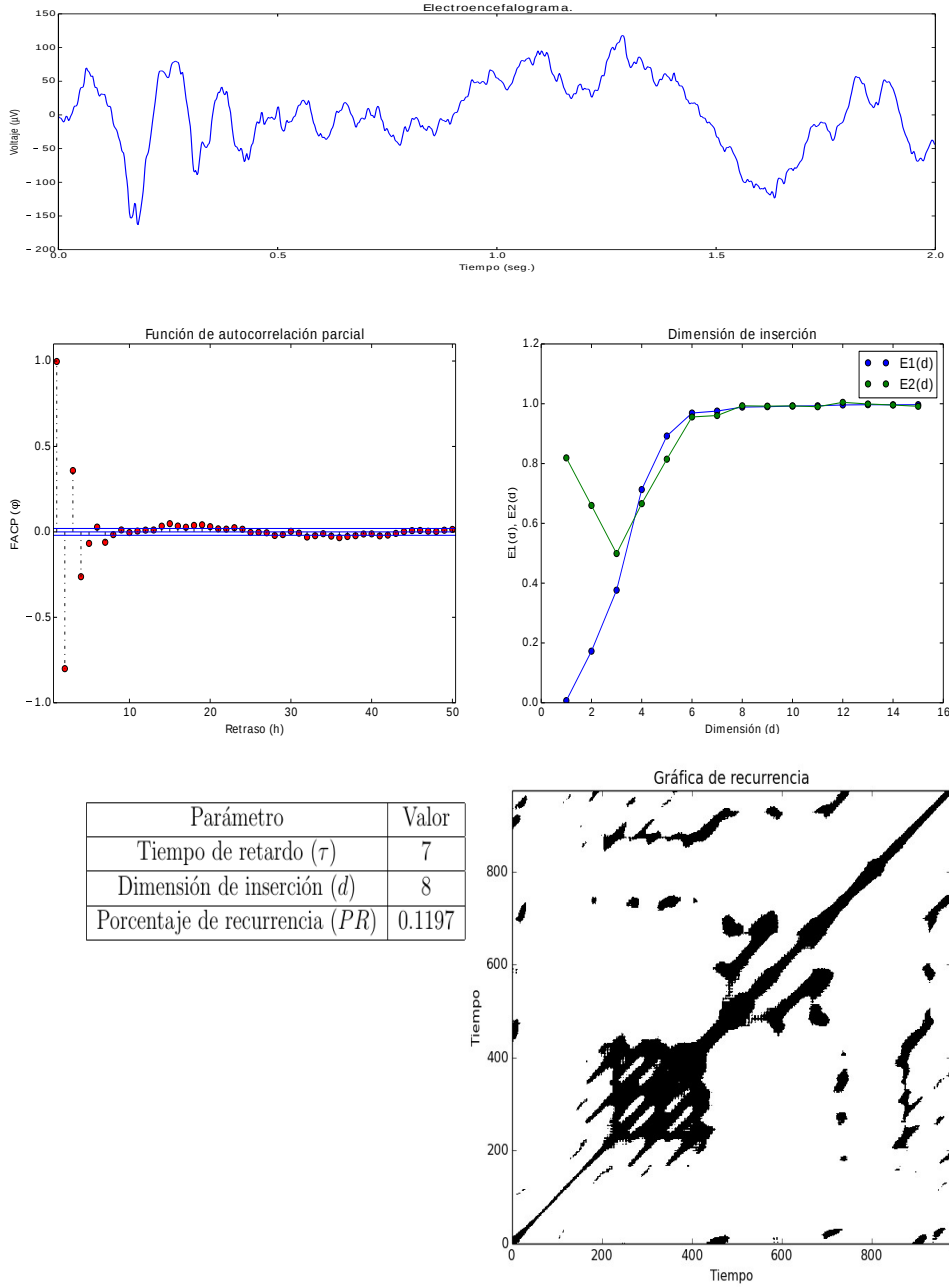


Figura A.1: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

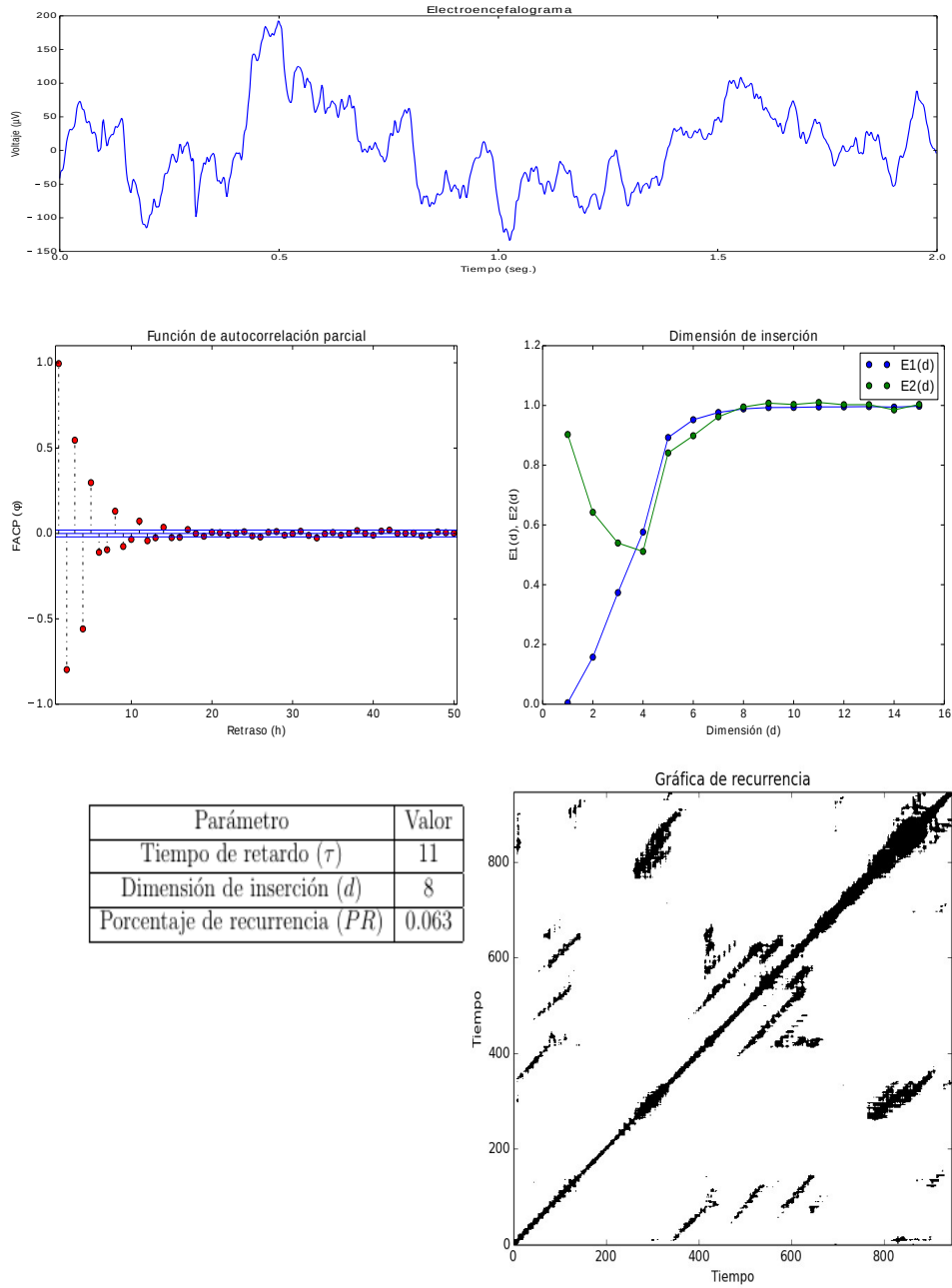


Figura A.2: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

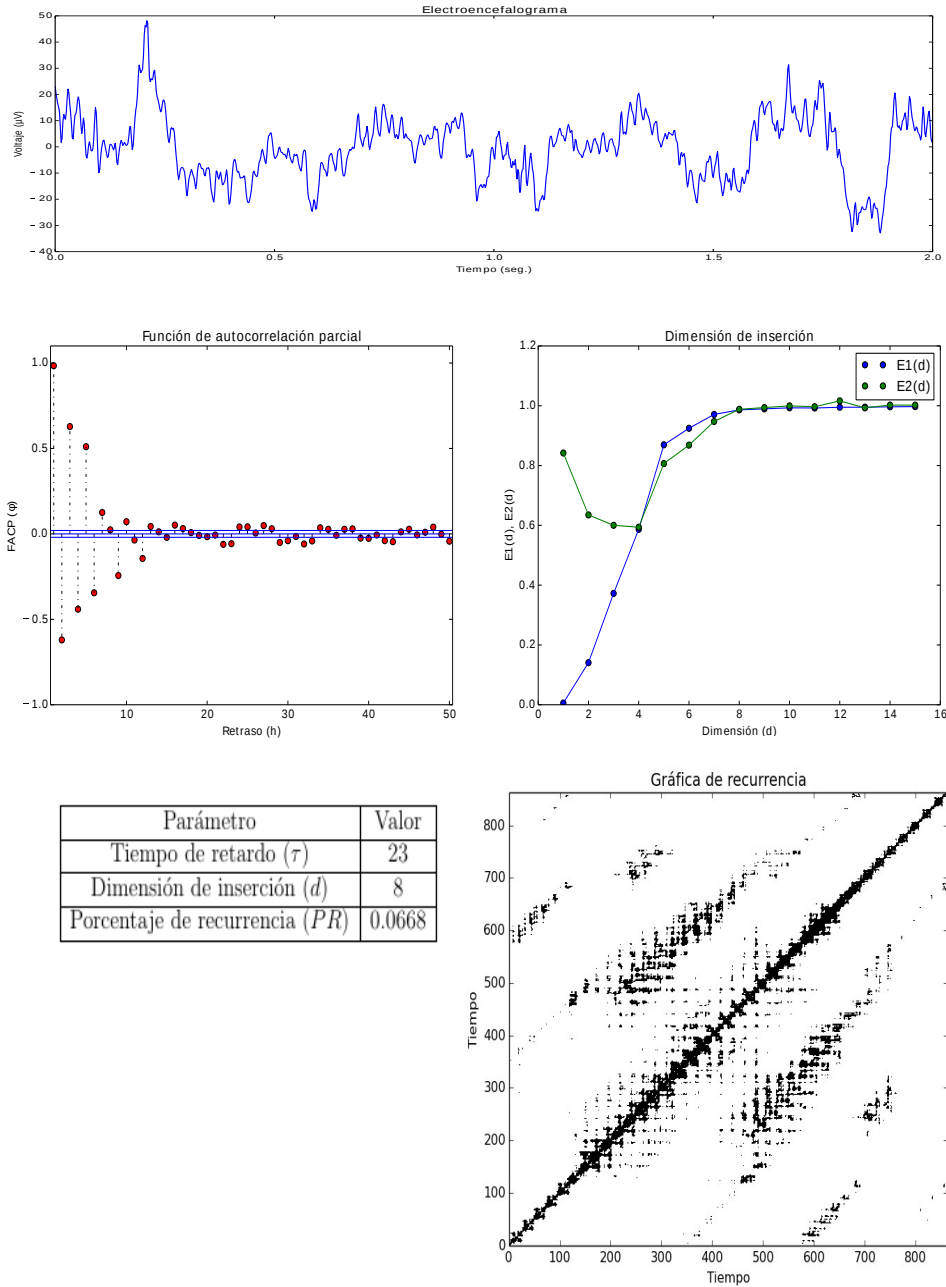


Figura A.3: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

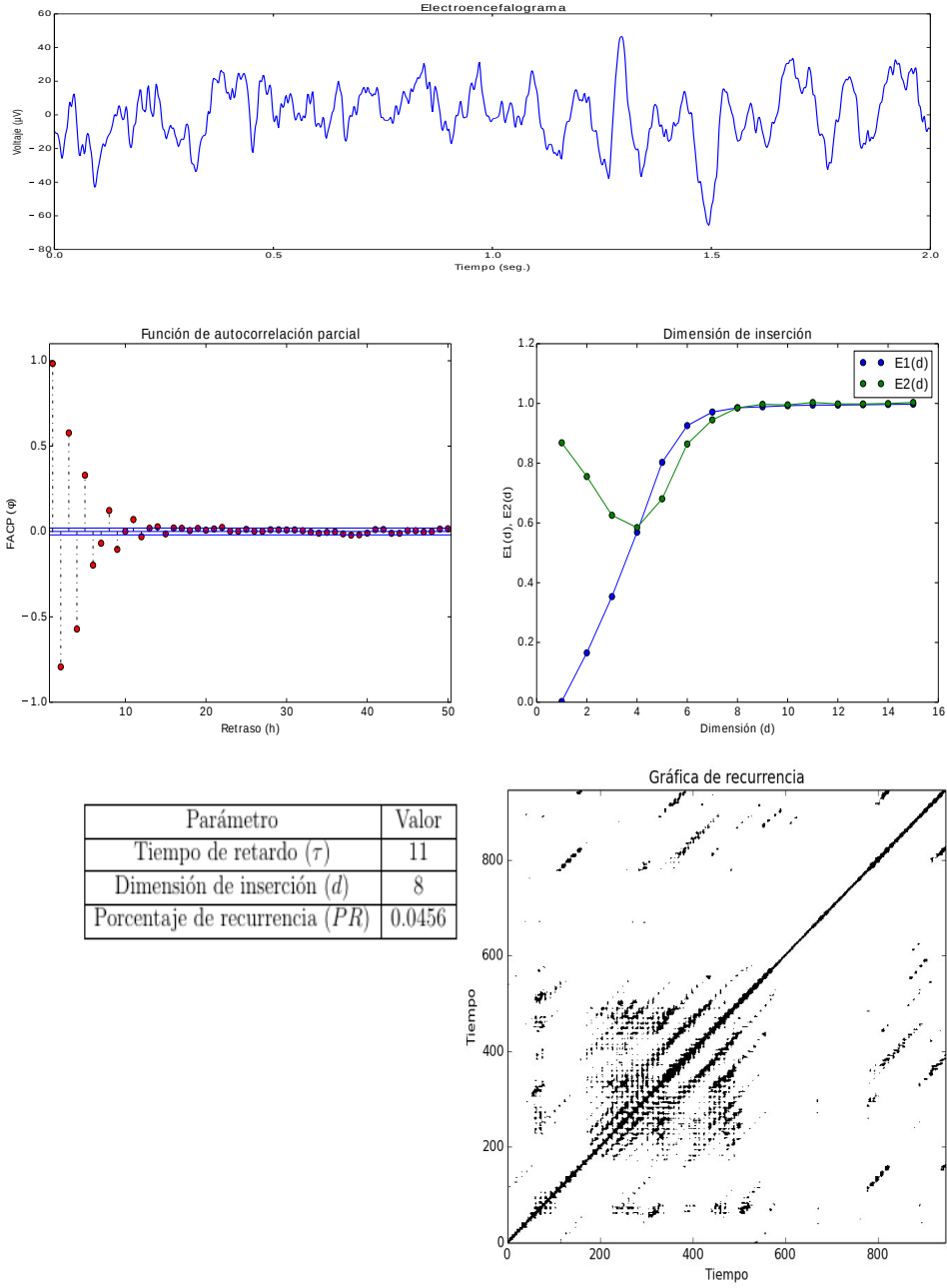


Figura A.4: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

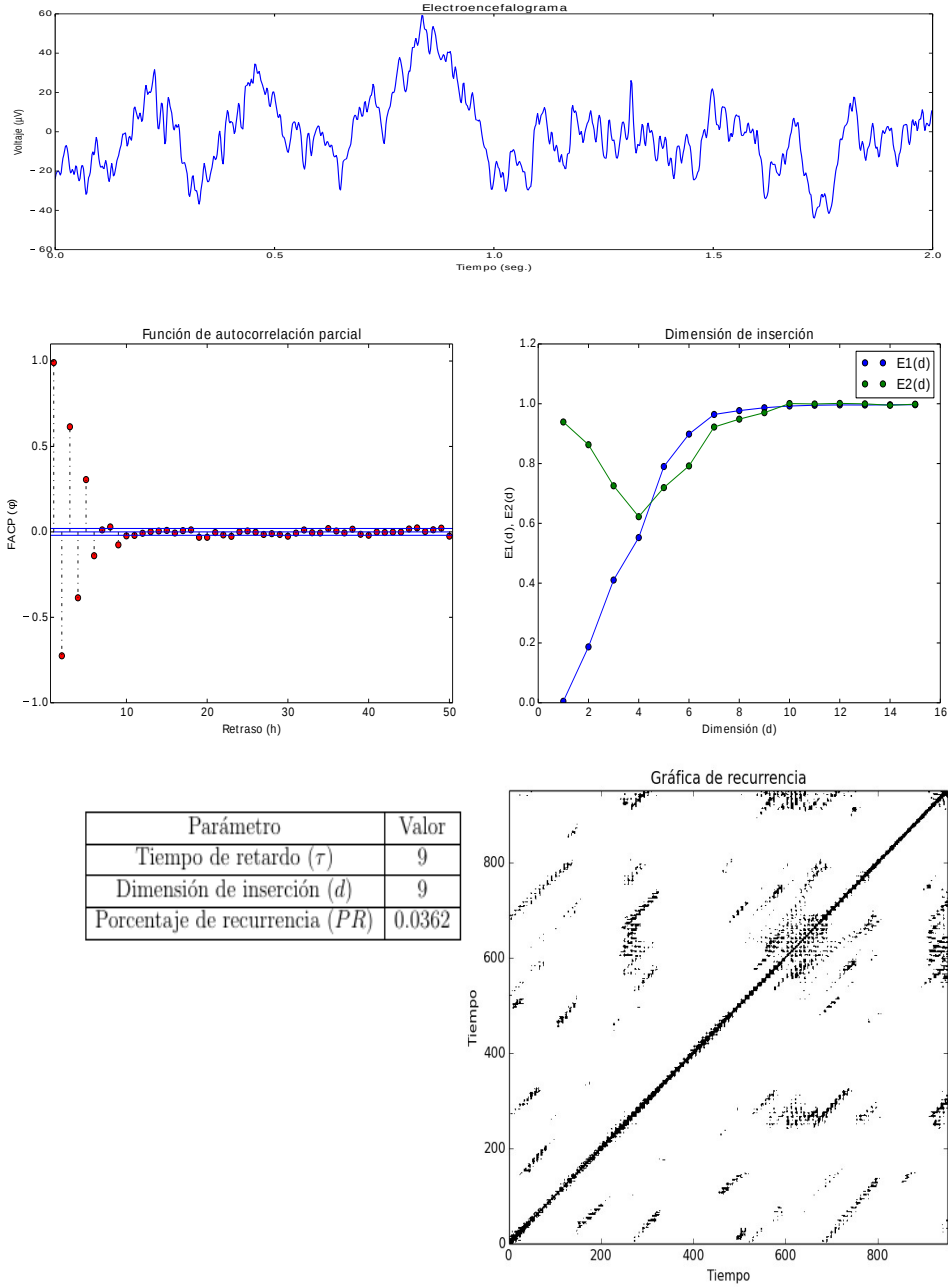


Figura A.5: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

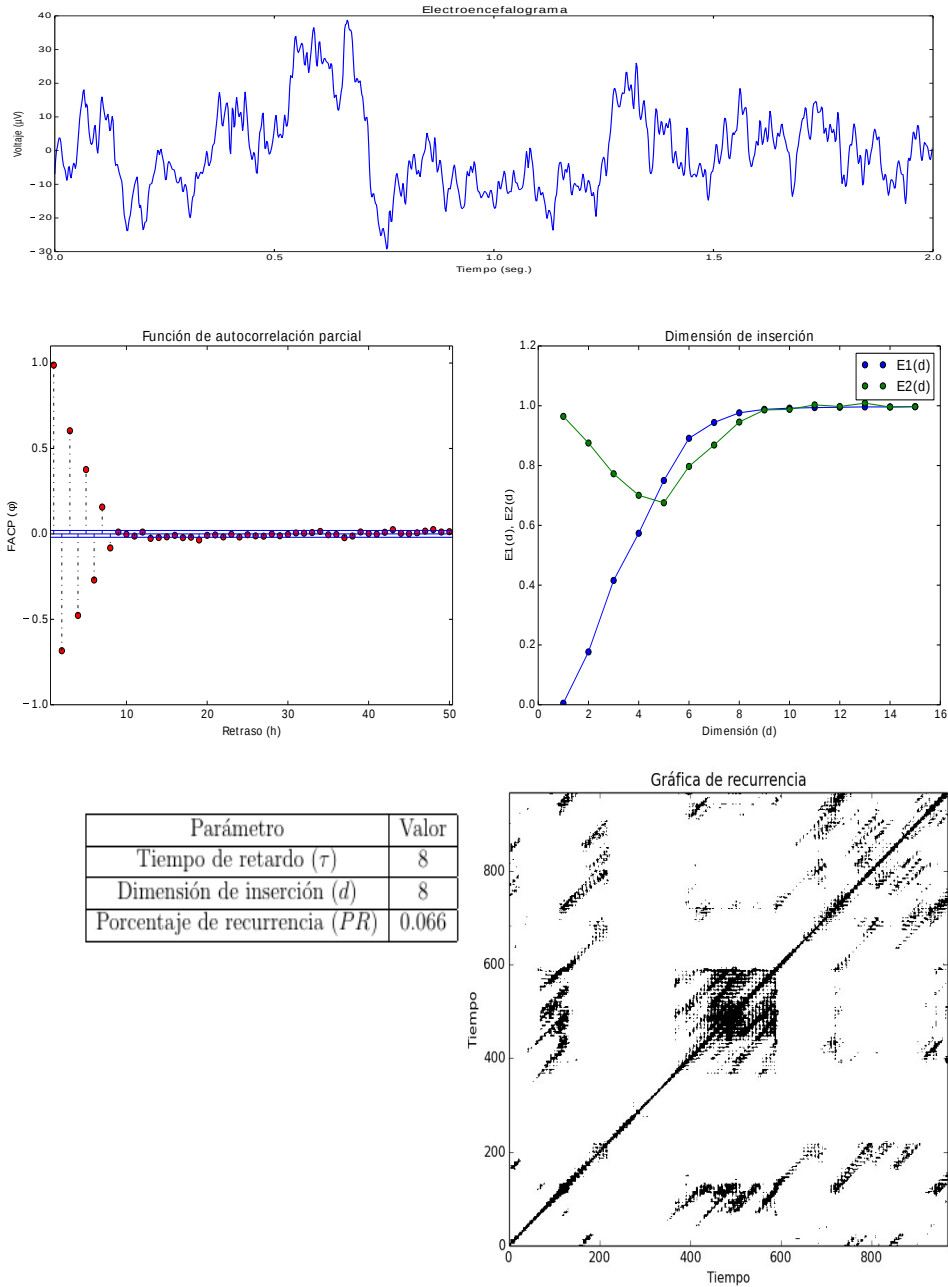


Figura A.6: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

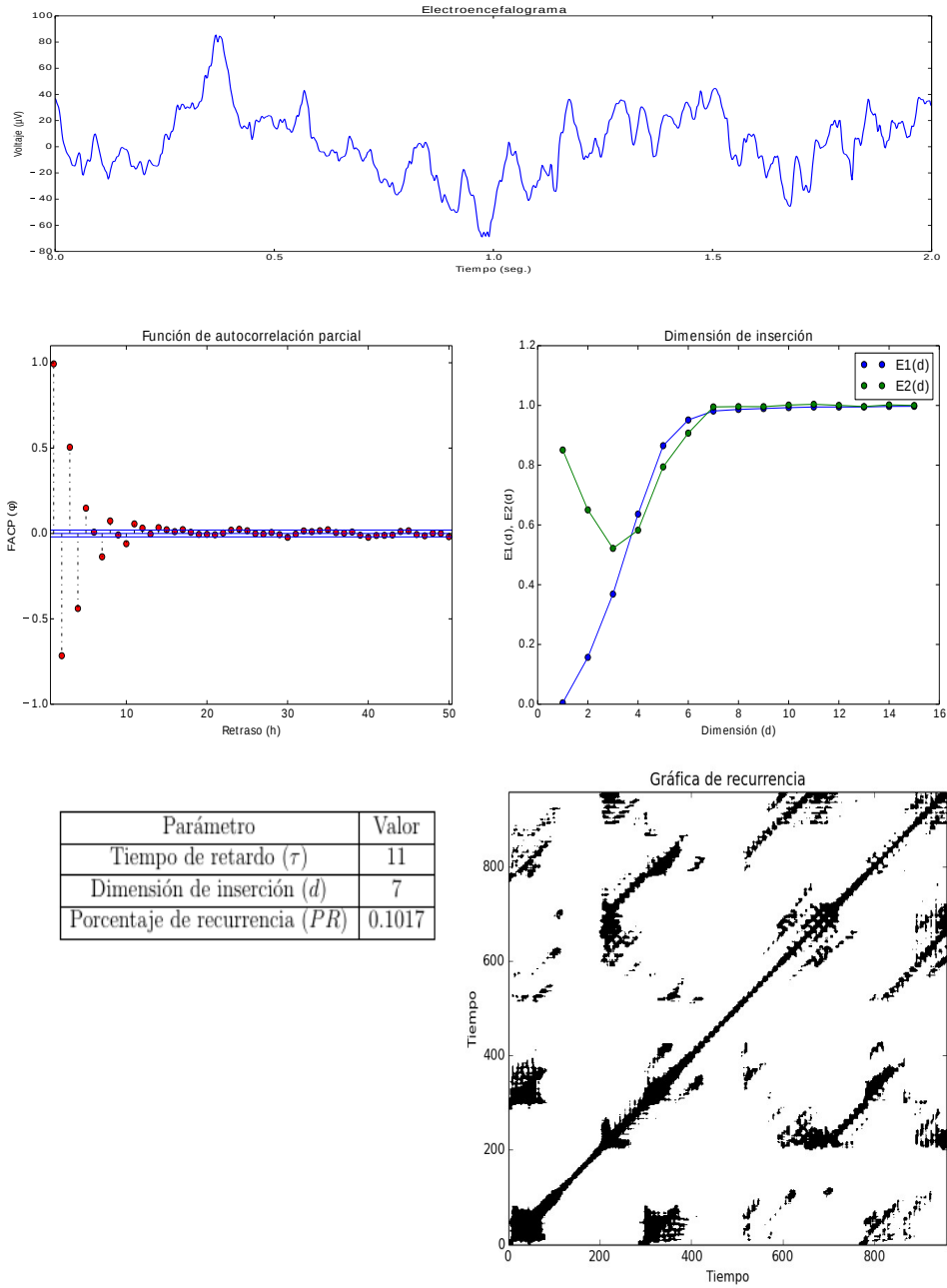


Figura A.7: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

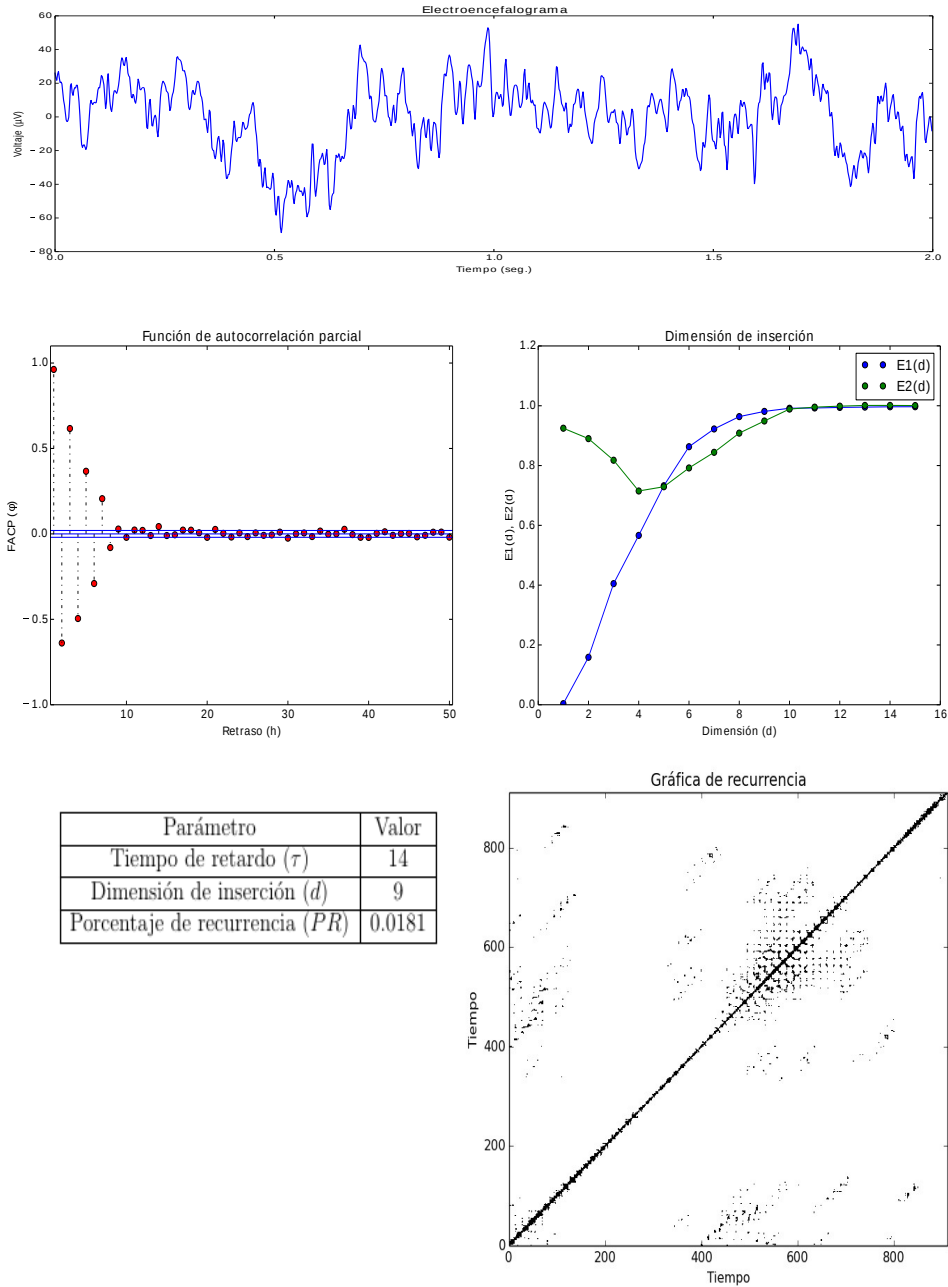


Figura A.8: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

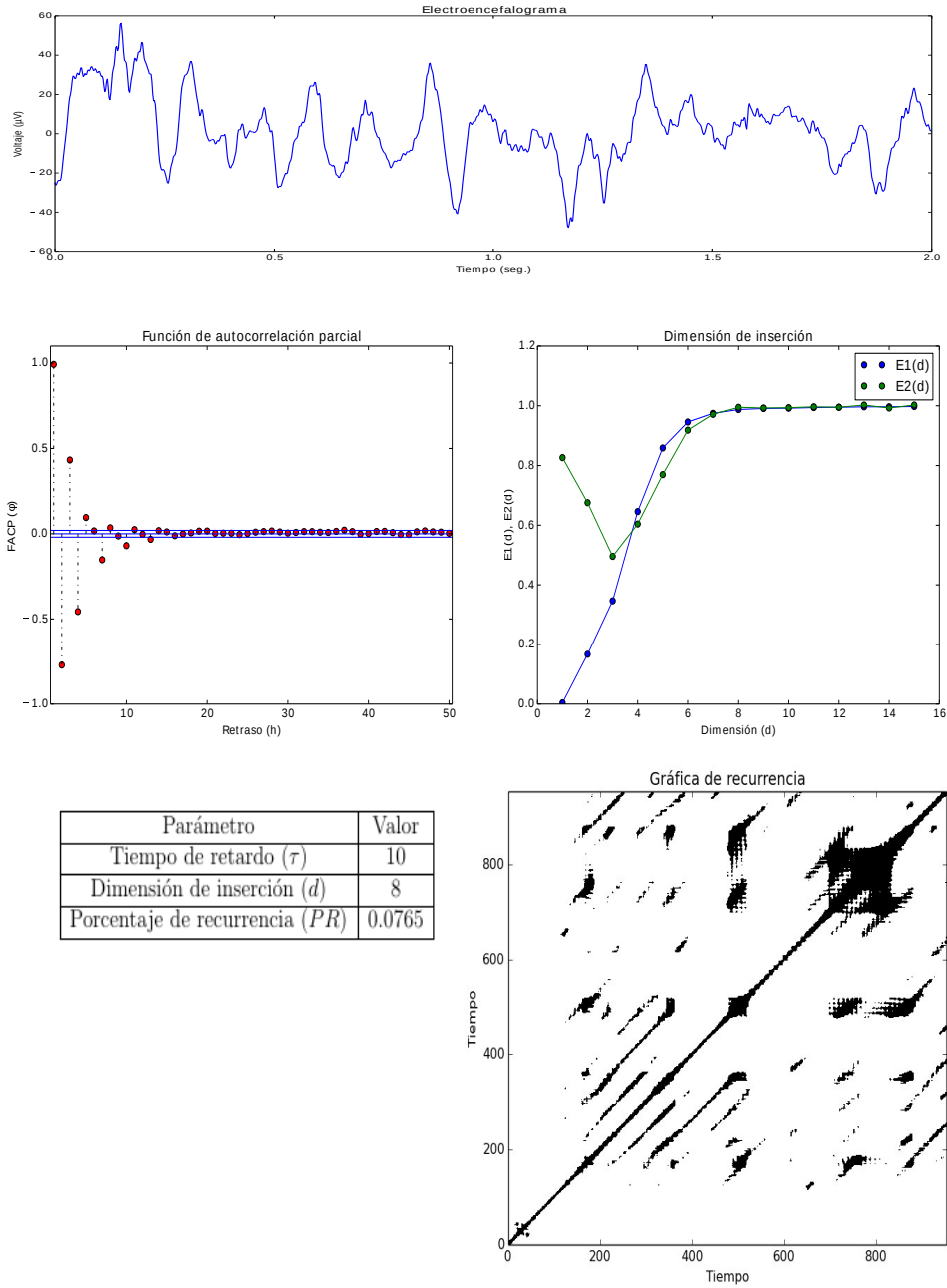


Figura A.9: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

APÉNDICE A. SEÑALES NO FOCALES.

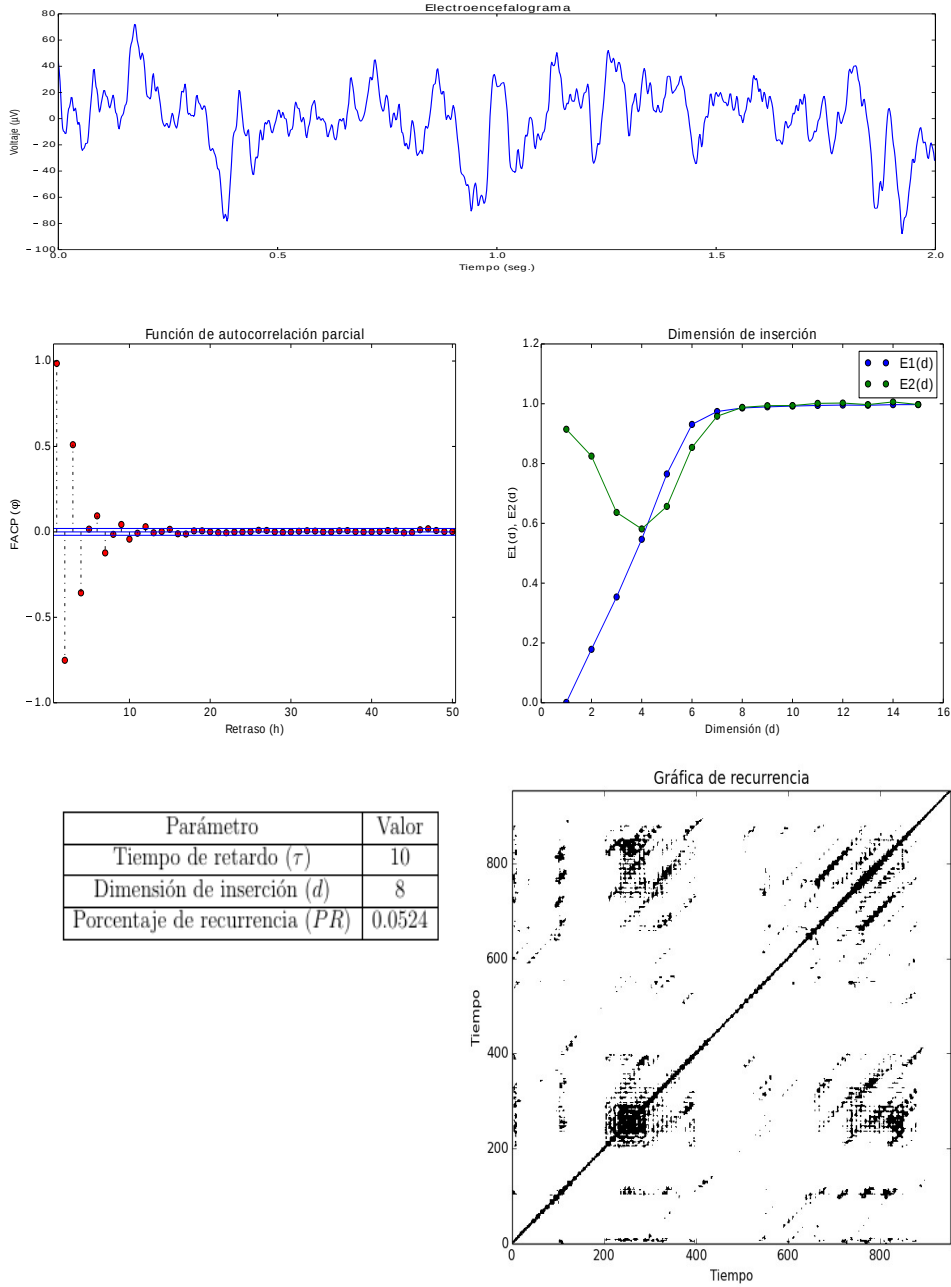


Figura A.10: Gráficas y determinación de parámetros para una señal no focal.

Apéndice B

Señales focales.

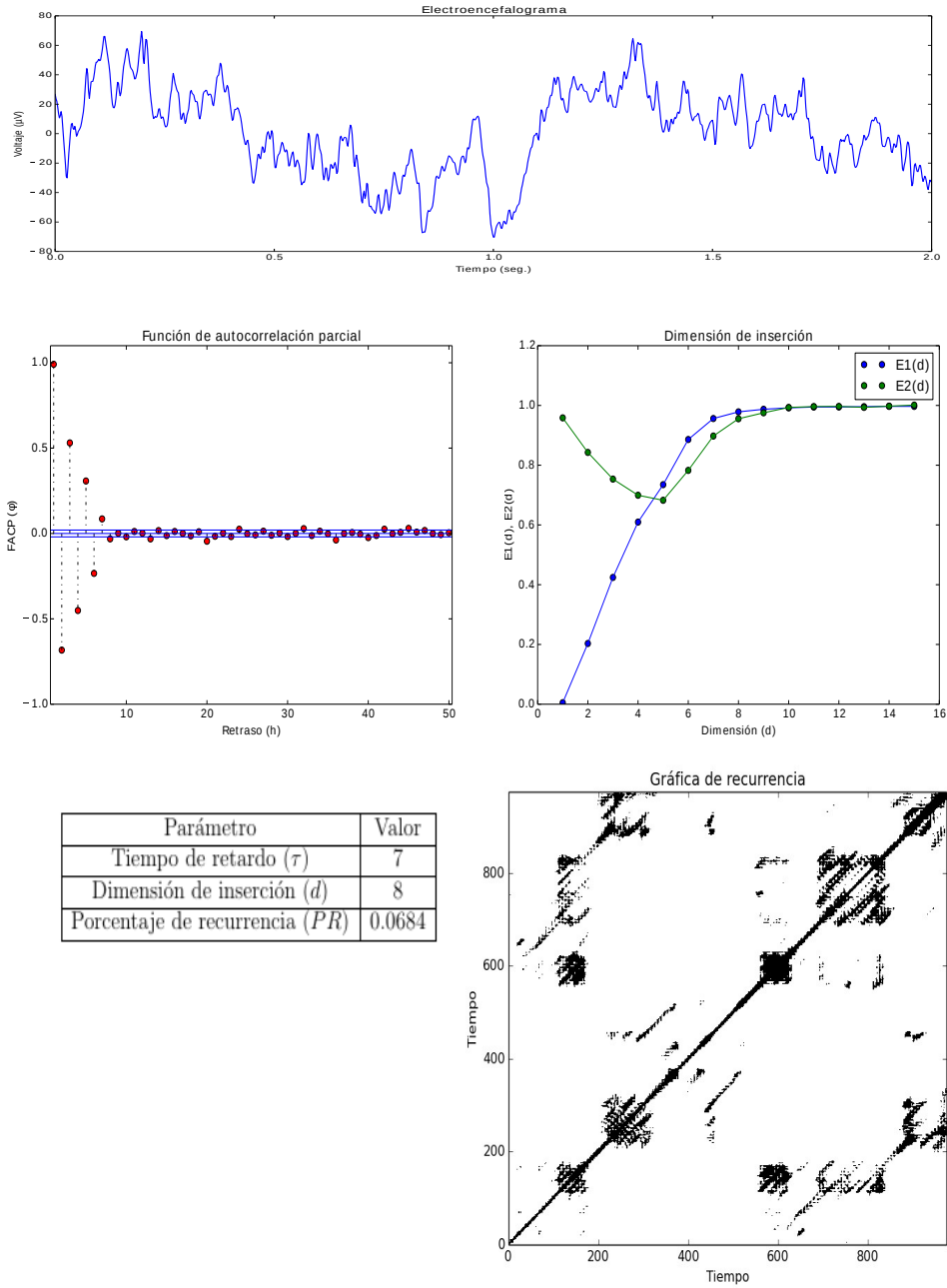


Figura B.1: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

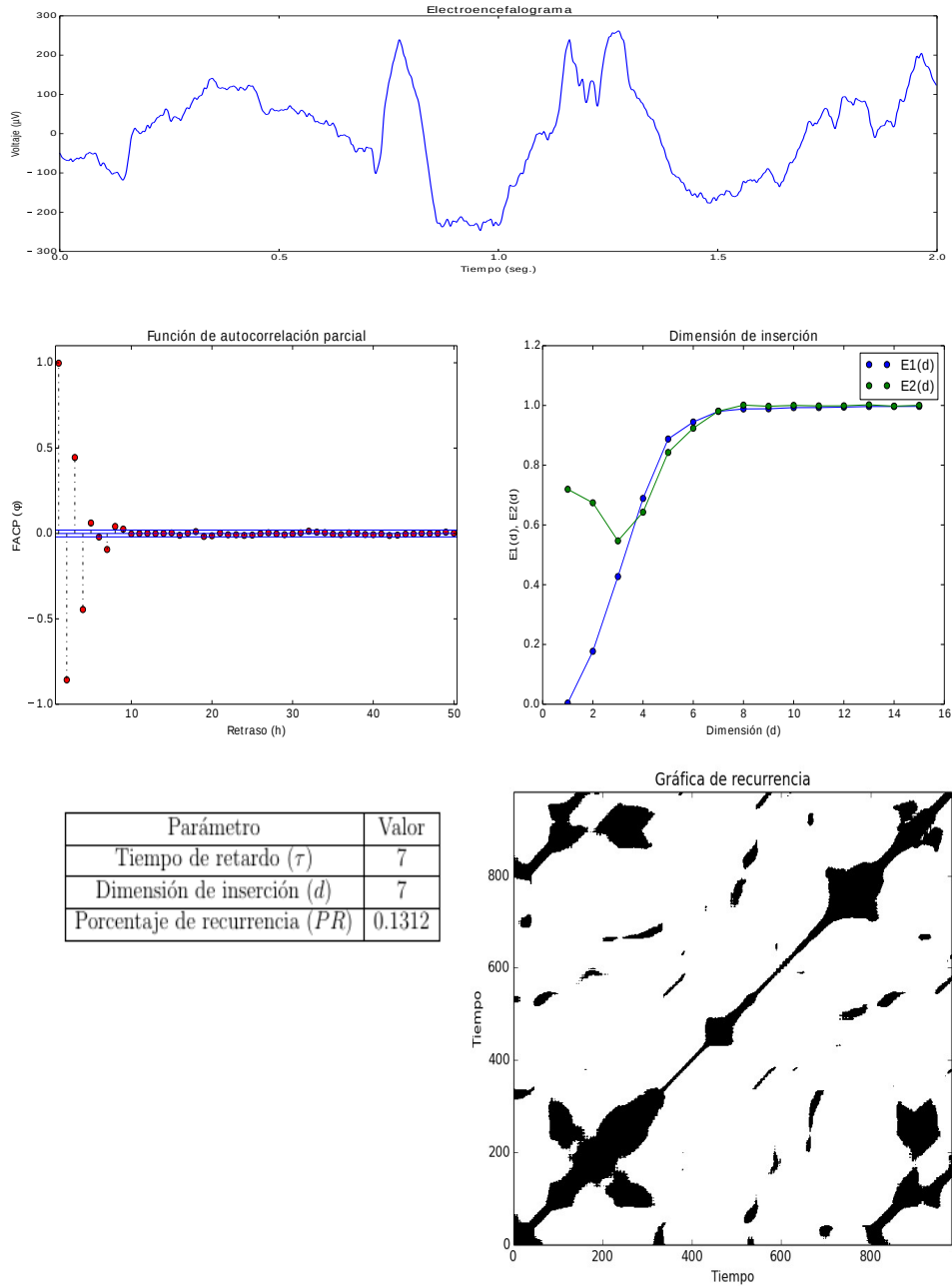


Figura B.2: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

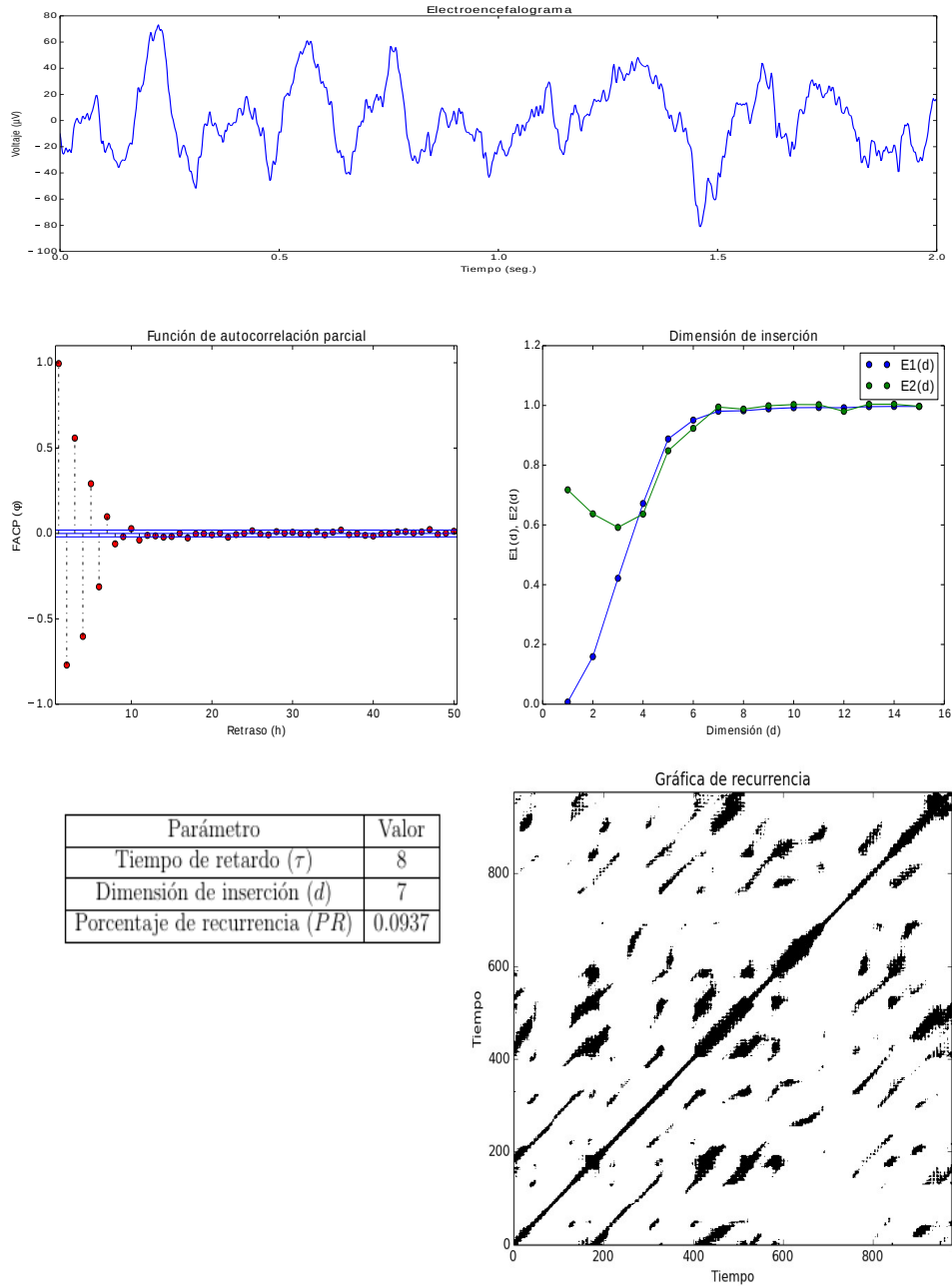


Figura B.3: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

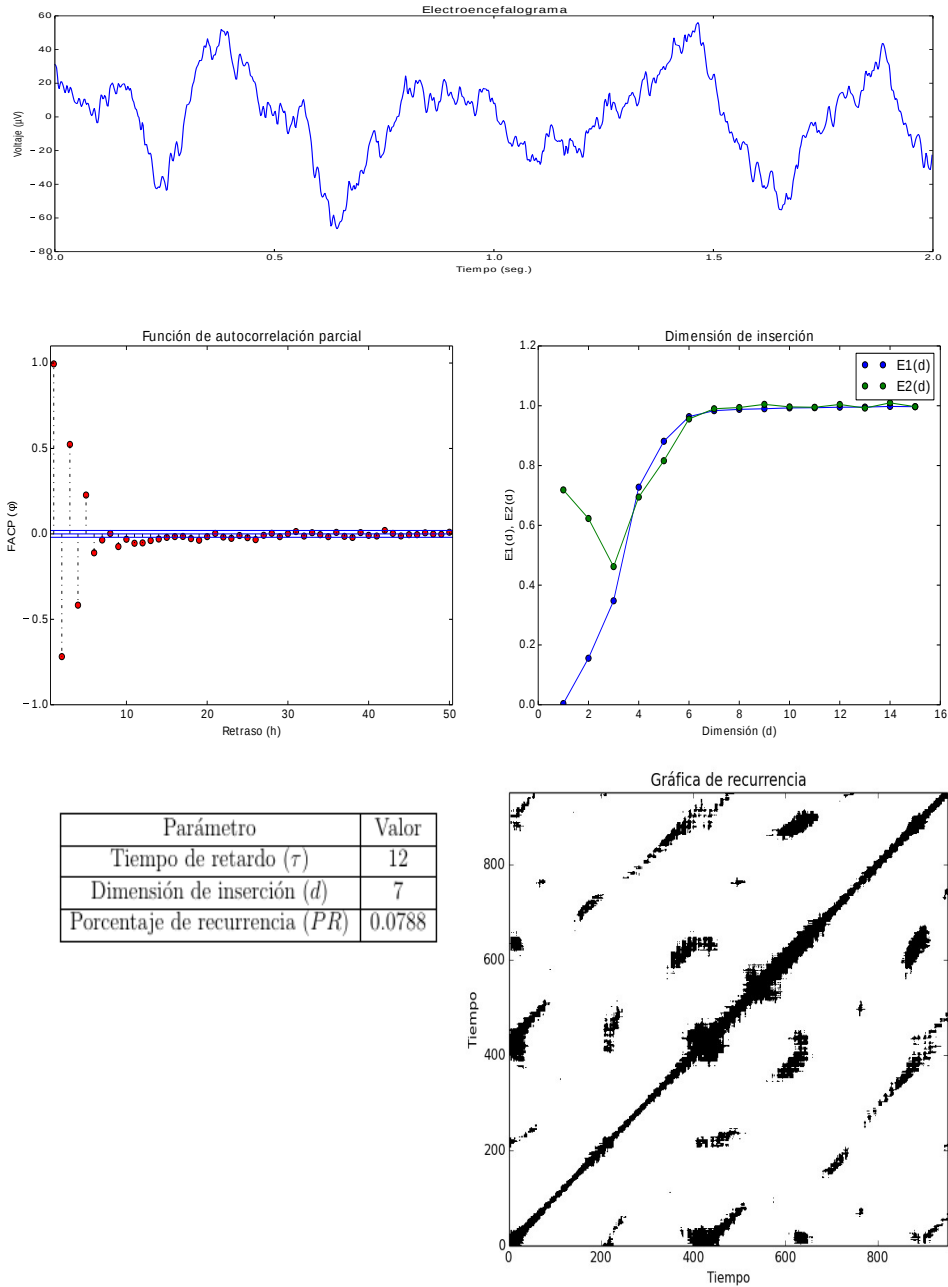


Figura B.4: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

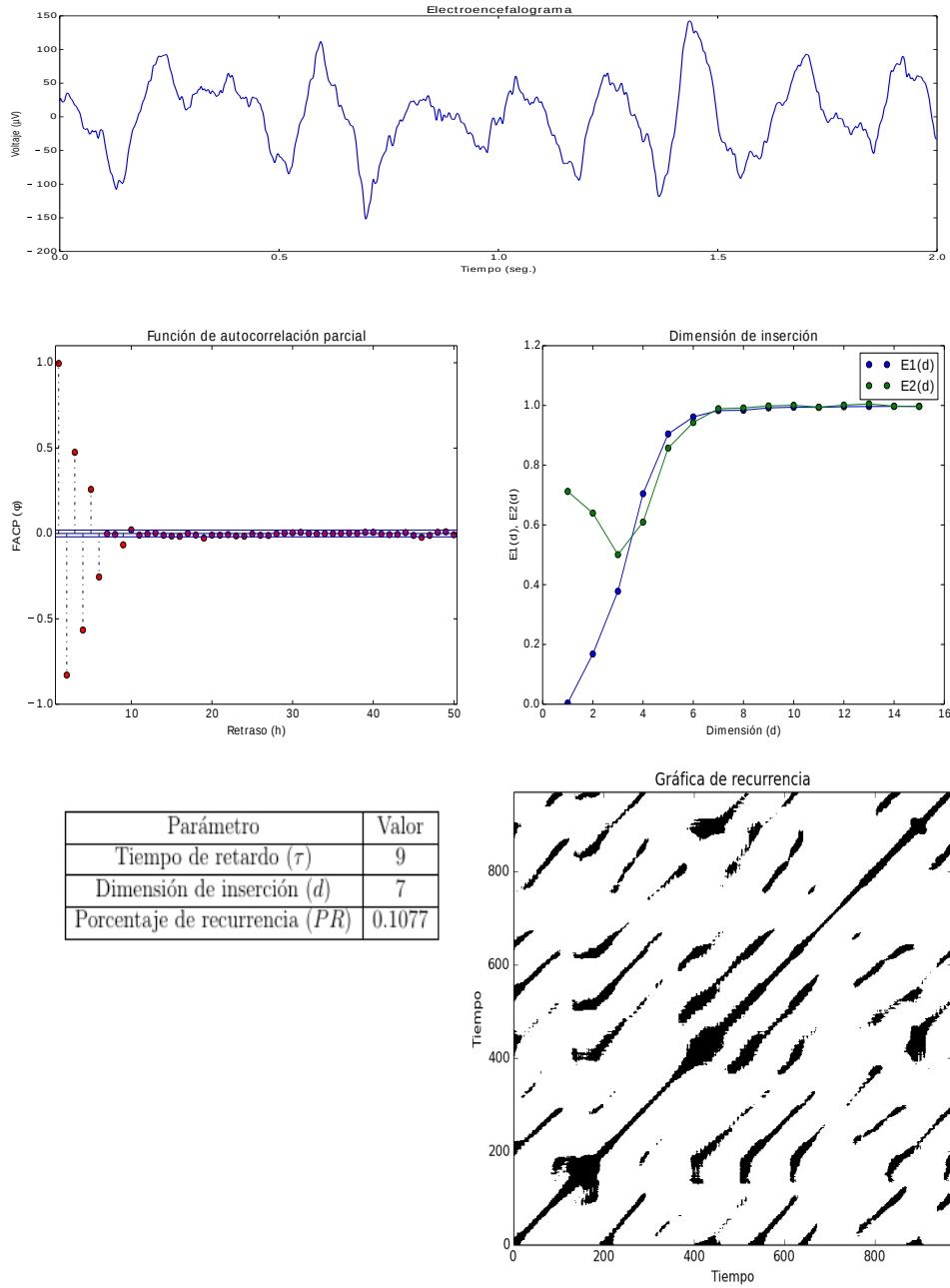


Figura B.5: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

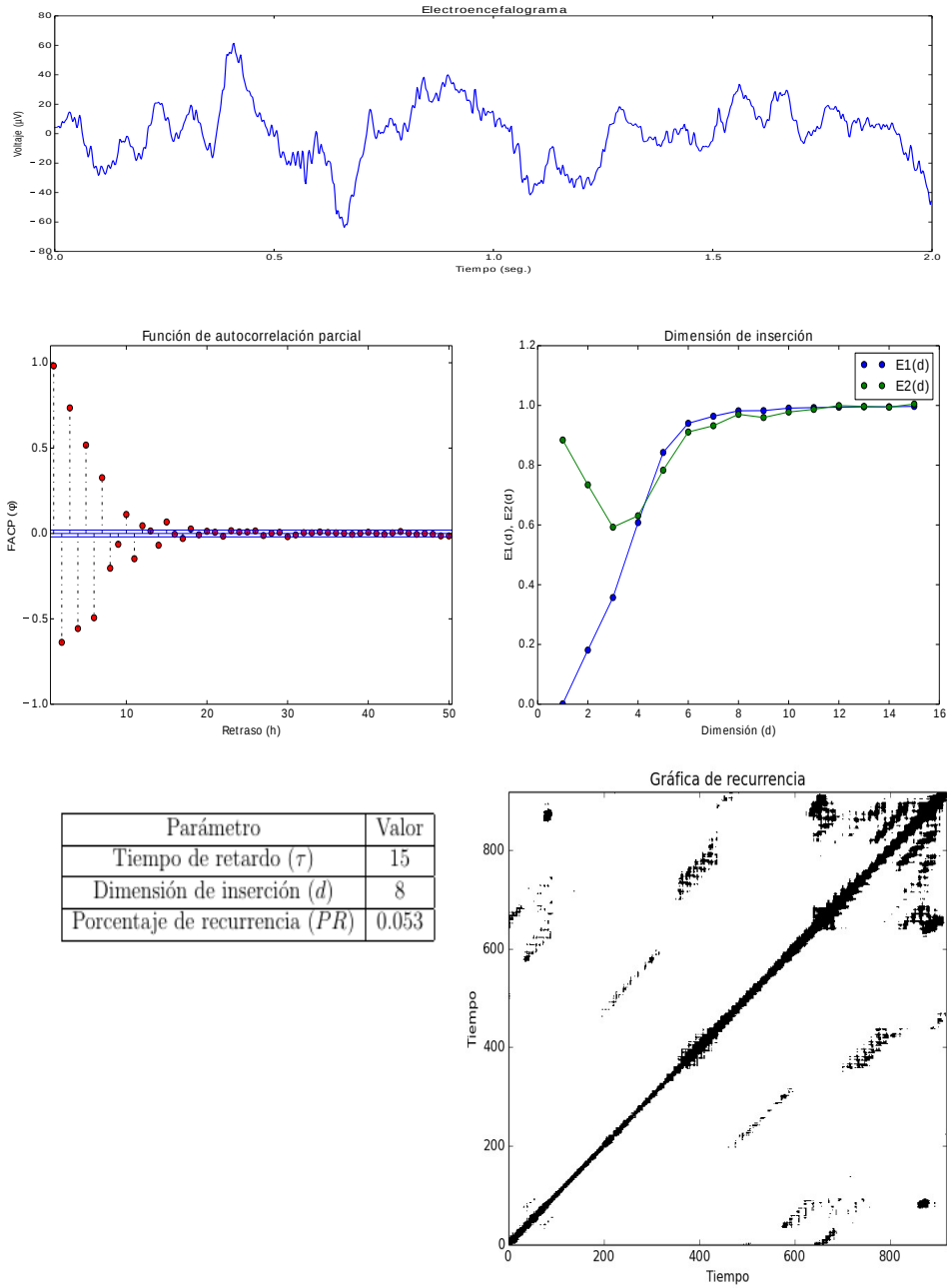


Figura B.6: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

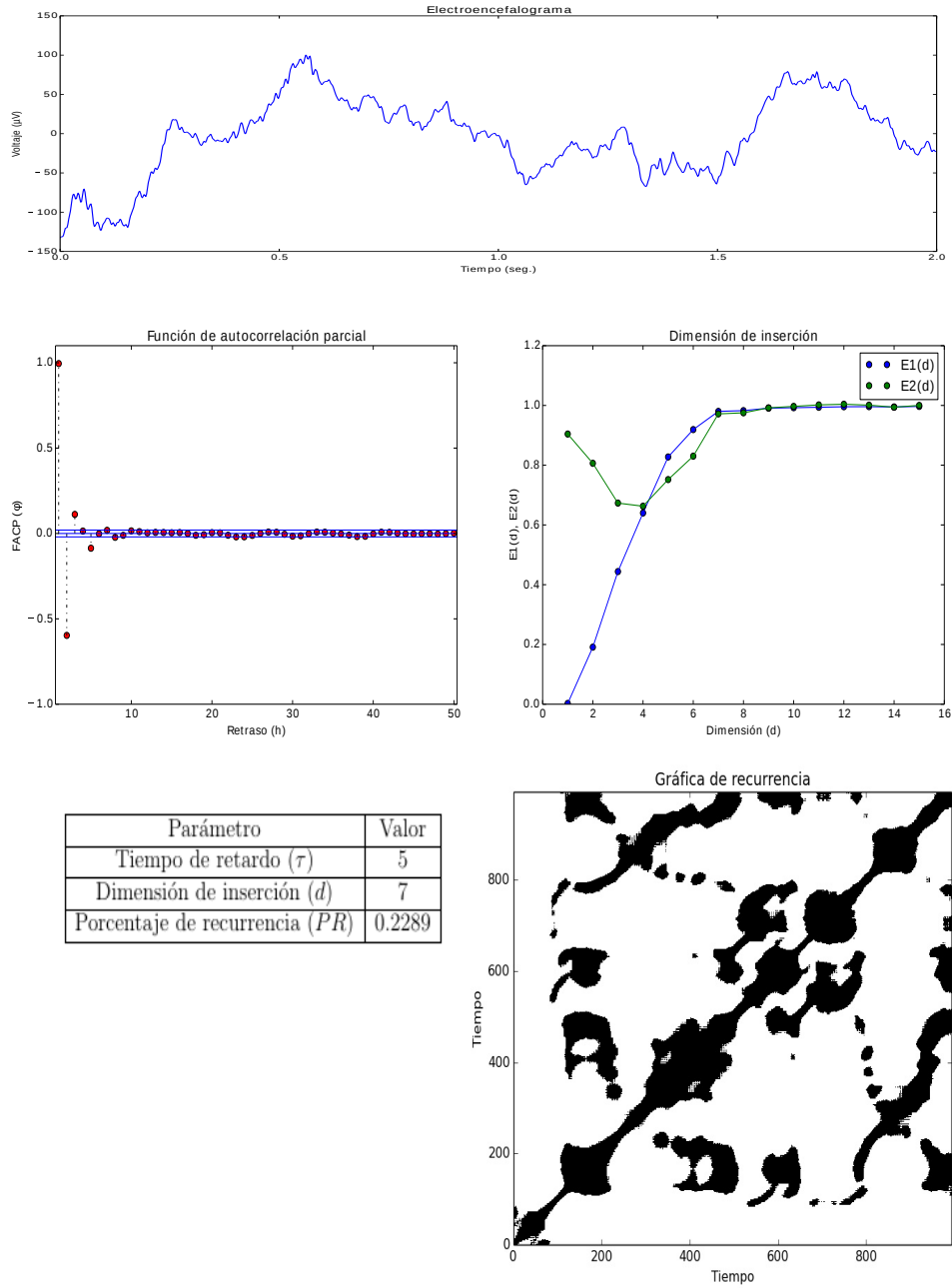


Figura B.7: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

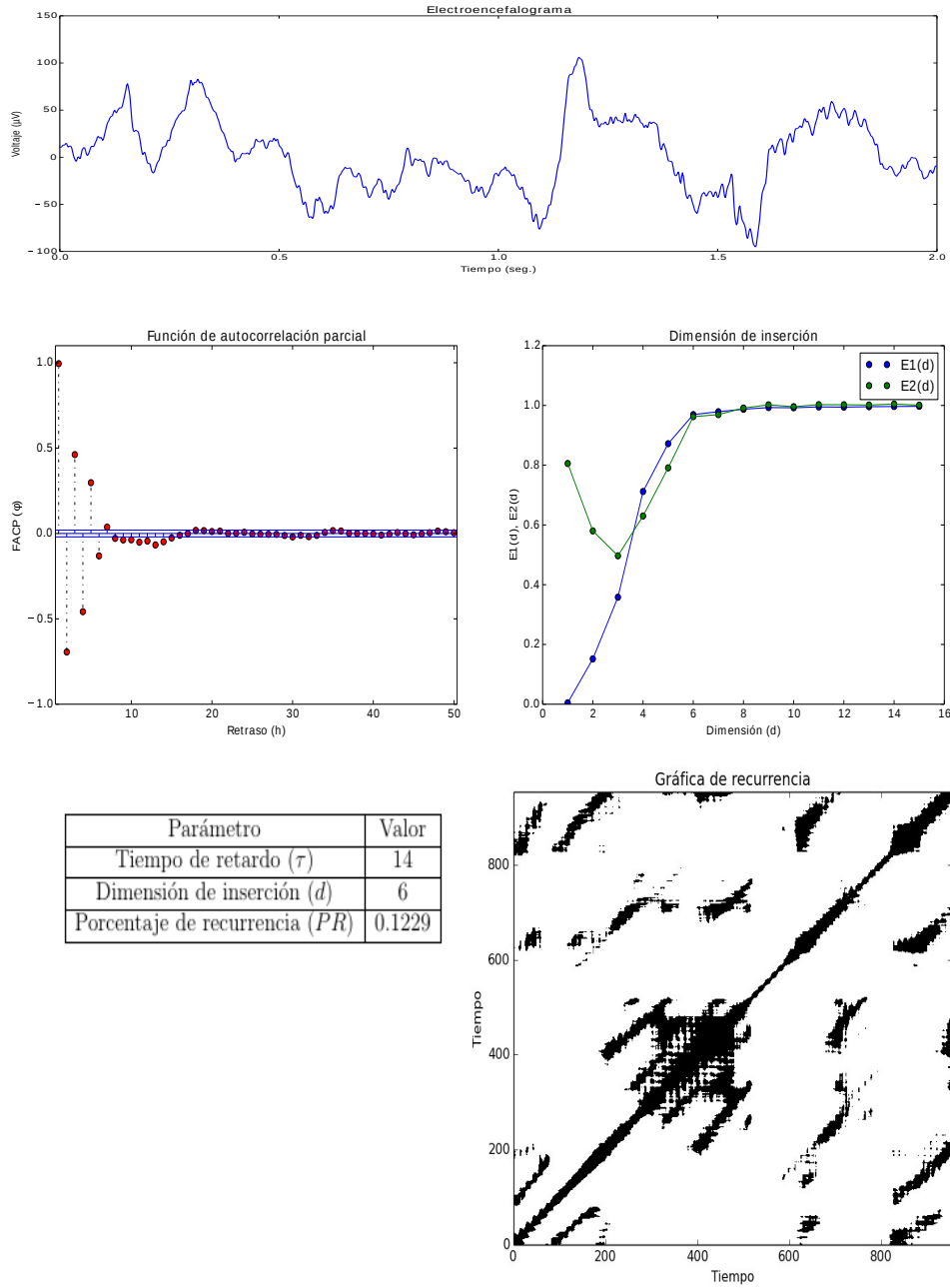


Figura B.8: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

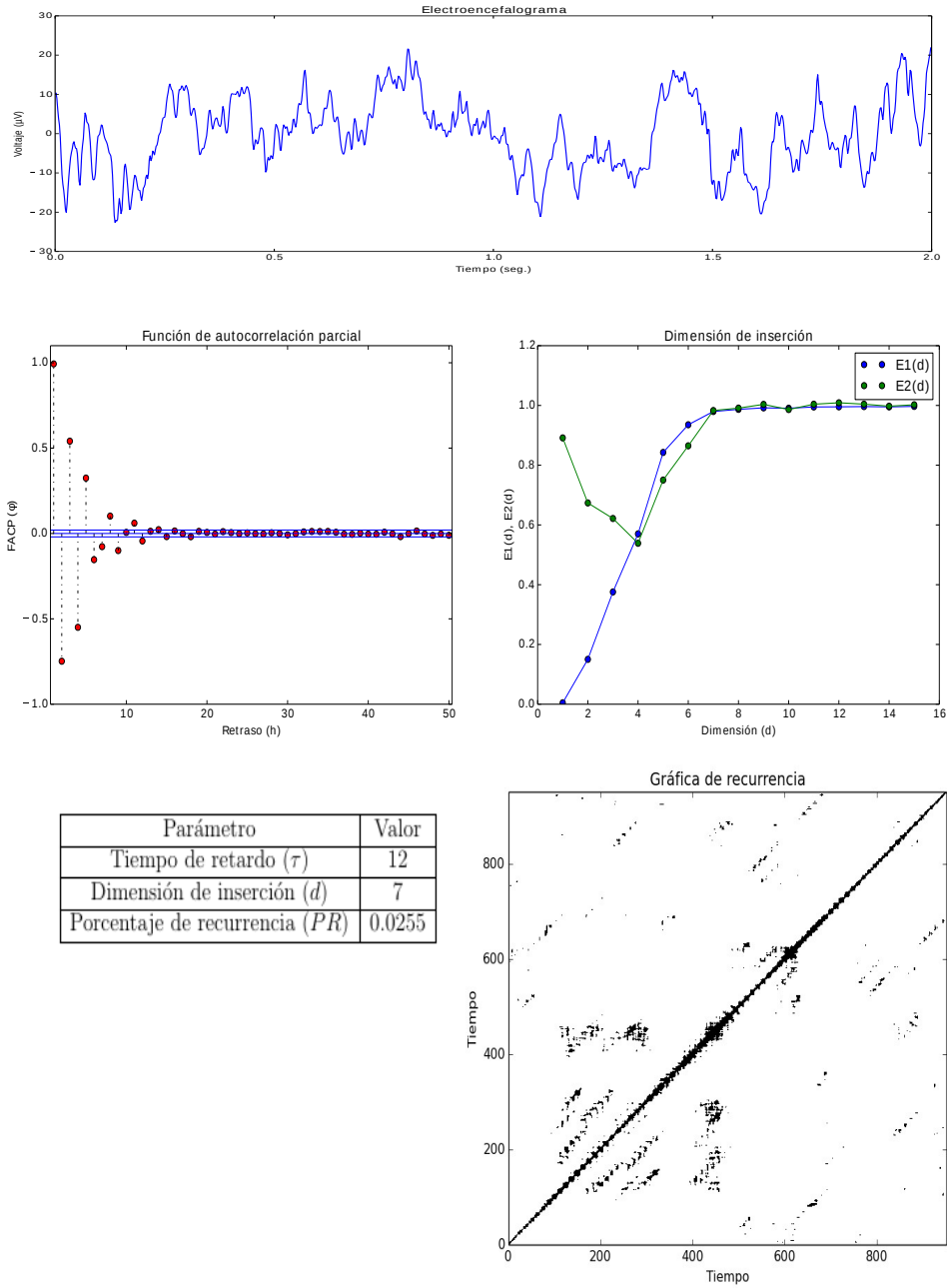


Figura B.9: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

APÉNDICE B. SEÑALES FOCALES.

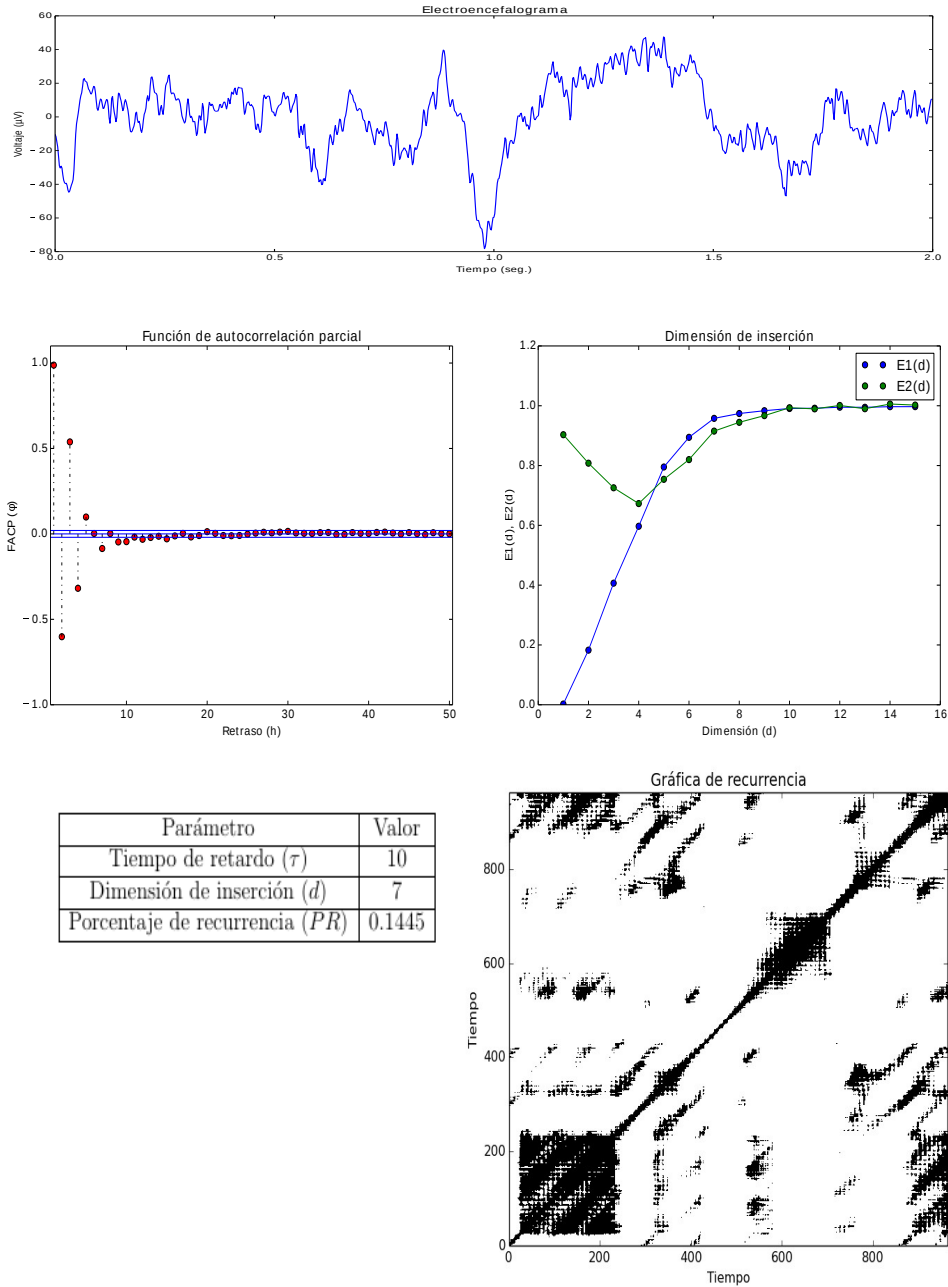


Figura B.10: Gráficas y determinación de parámetros para una señal focal.

Apéndice C

Histogramas de vecinos cercanos.

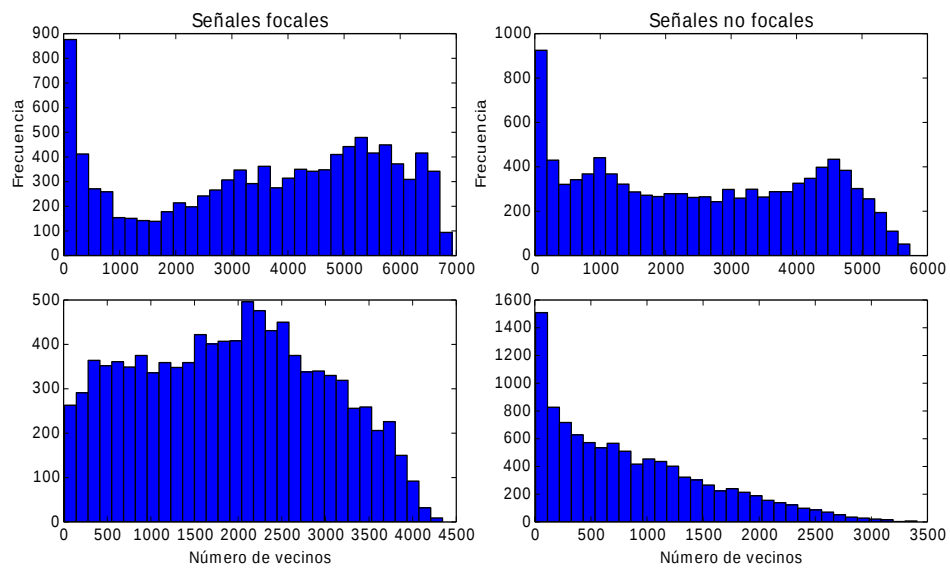


Figura C.1: Histogramas para señales focales y no focales.

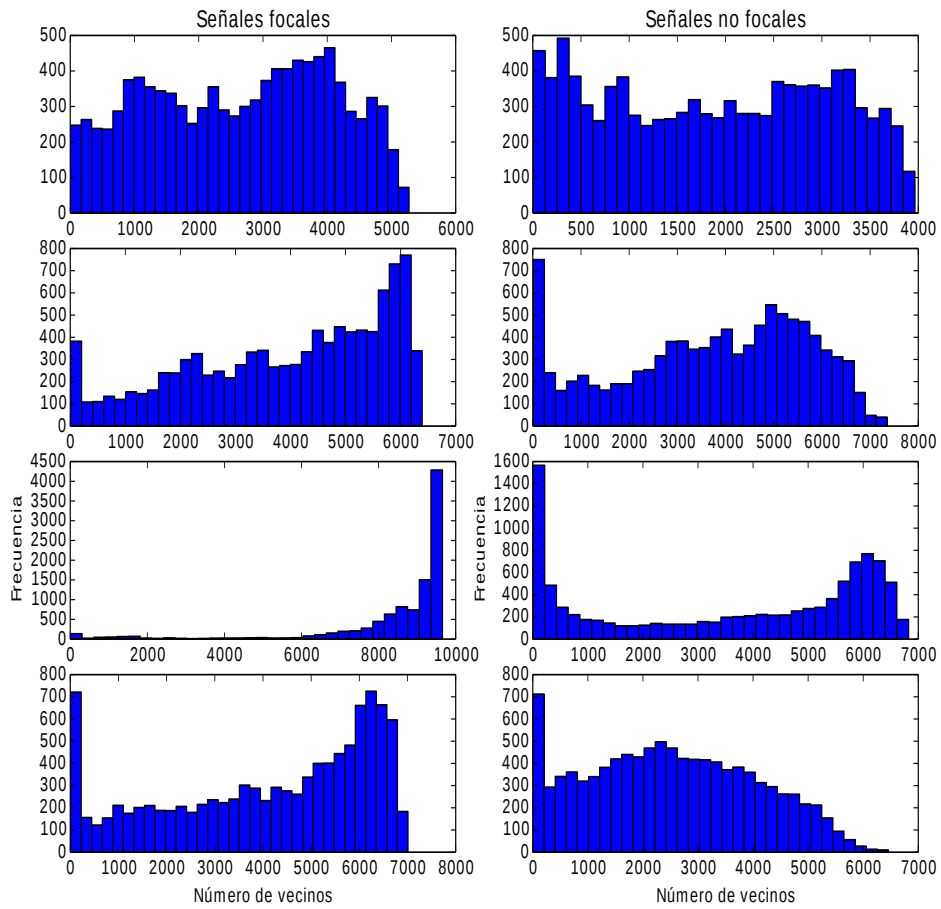


Figura C.2: Histogramas para señales focales y no focales.

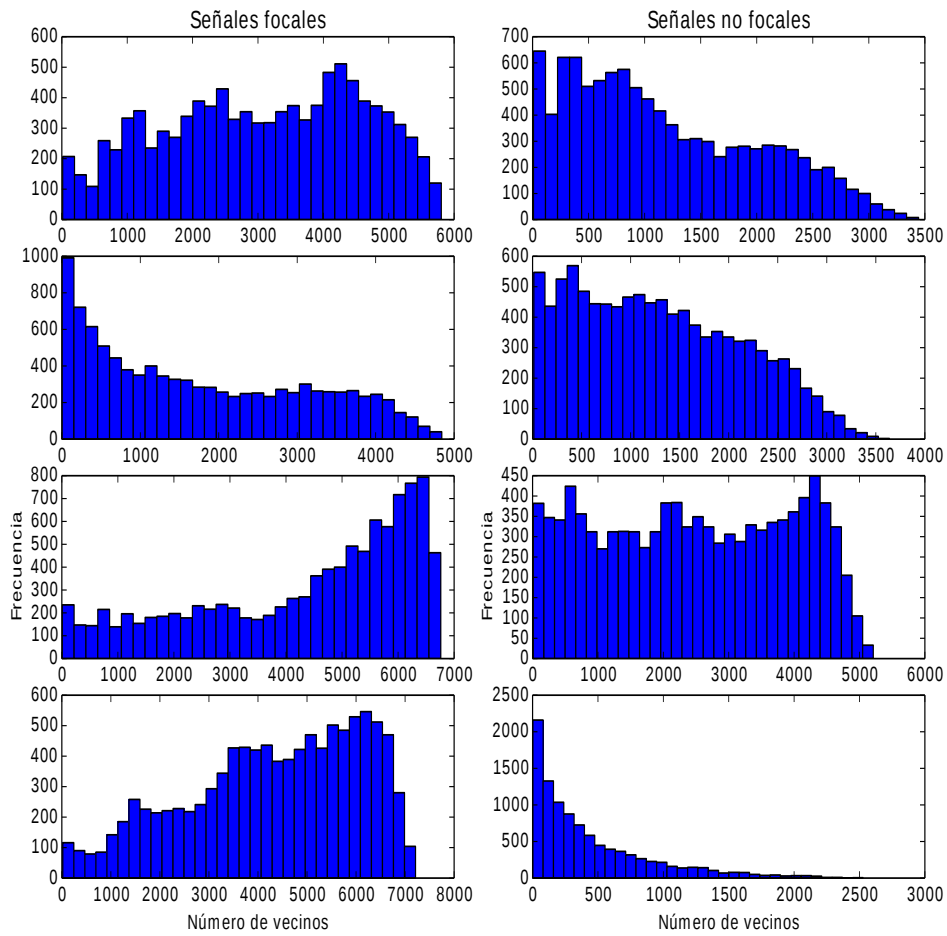


Figura C.3: Histogramas para señales focales y no focales.

Bibliografía

- [1] A. Babloyantz, Evidence for slow brain waves: a dynamical approach, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78 (5) (1991) 402–405.
- [2] A. Facchini, H. Kantz, E. Tiezzi, Recurrence plot analysis of nonstationary data: the understanding of curved patterns, *Phys. Rev. E* 72 (2005) 021915.
- [3] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.* (1952) 117, 500-544.
- [4] A. M. Fraser, H. L. Swinney, Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys. Rev. A* 33(2), 1134-1140 (1986).
- [5] Andre Varsavsky, Iven Mareels, Mark Cook. *Epileptic Seizures and the EEG. Measurement, Models, Detection and Prediction.* CRC Press, 2011.
- [6] Avoli, M., Louvel, J., Pumain, R., and Kohling, R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in Neurobiology* 77 (2005), pp. 166-200.
- [7] Bien CG, Elger CE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord* 2008; 10 (1):3-7.
- [8] Bryan Kolb, Ian Q. Whishaw, *Neuropsicología Humana*, Panamericana, 2006.
- [9] Carpenter, Malcolm B., *Neuroanatomía: Fundamentos*, Médica Panamericana, 1994, 4. ed.
- [10] C.L. Webber Jr., *Recurrence Quantification Analysis*, 2003.

-
- [11] E. N. Lorenz, Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* 20, 120-141 (1963).
- [12] G. Cappiello, S. Das, E. B. Mazomenos, K. Maharatna, G. Koulaouzidis, J. Morgan and E. Puddu, A statistical index for early diagnosis of ventricular arrhythmia from the trend analysis of ECG phase-portraits. *36* (2016) 107-131.
- [13] G. M. Mindlin, R. Gilmore, Topological analysis and synthesis of chaotic time series, *Physica D* 58 (1-4)(1992) 229-242.
- [14] Habib, Michel, *Bases neurológicas de las conductas*, Masson, 2a. ed, 1994.
- [15] H. Kantz, T. Schreiber. *Nonlinear Time Series Analysis*, University Press, Cambridge, 1997.
- [16] J.A. Holyst, M. Zebrowska, K. Urbanowicz. Observations of deterministic chaos in financial time series by recurrence plots, can one control chaotic economy?, *Eur. Phys. J. B* 20 (2001) 531-535.
- [17] J. -P. Eckmann, S. Oliffson Kamphorst, D. Ruelle, S. Ciliberto, Liapunov exponents from time series, *Phys. Rev. A* 34 (6) (1986) 4971-4979.
- [18] J. -P. Eckmann, S. O. Kamphorst, D. Ruelle, Recurrence plots of dynamical systems, *Europhys. Lett.* 5 (1987) 973-977.
- [19] J.P. Zbilut, C.L. Webber Jr., Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots, *Phys. Lett. A* 171 (3-4) (1992) 199-203.
- [20] J. W. Gibbs, *Elementary Principles in Statistical Mechanics*, Scribner, New York (1902).
- [21] Kandel, E., Schwartz, J., and Jessell, T. *Principles of neural science*, 4th ed. McGraw-Hill Companies, 2000.
- [22] L. Cao, Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series, *Physica D* 110 (1997) 43-50.

-
- [23] L. Huang, X. Ni, W. L. Ditto, M. Spano, P. R. Carney and Y. Lai, Detecting and characterizing high frequency oscillations in epilepsy – A case study of big data analysis. *Phys. Med.* 2016.
- [24] L. Ingeborg, G. Daniela, Q. Patricio y C. Luis, Estatus parcial continuo, causa de hiperintensidad de la corteza cerebral en la resonancia nuclear magnética. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50 (2): 112-116.
- [25] Larry R. Squire, Craig E. L. Stark y Robert E. Clark. El lóbulo temporal medial. *Annual Review of Neuroscience*, 27:279-306.
- [26] Milligan TA, Zamani A, Bromfield E. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure* 2009; 18 (2):104-8.
- [27] M. Thiel, M. C. Romano, J. Kurths, Analytical Description of Recurrence Plots of white noise and chaotic processes. *Appl. Nonlinear Dyn.* 11(3), 20-30 (2003).
- [28] M. Thiel, M.C. Romano, J. Kurths, R. Meucci, E. Allaria, F.T. Arecchi, Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis, *Physica D* 171 (3) (2002) 138–152.
- [29] N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, R. S. Shaw, Geometry from a time series, *Phys. Rev. Lett.* 45 (9) (1980) 712-716.
- [30] Nolte, John, *El cerebro humano: introducción a la anatomía funcional*, Madrid. 1994. 3a ed.
- [31] N. Marwan, J. Kurths, Line structures plots, *Phys. Lett. A* 336(4-5)(2005)349-357.
- [32] N. Thomasson, T.J. Hoeppepner, C.L. Webber Jr., J.P. Zbilut, Recurrence quantification in epileptic EEGs, *Phys. Lett. A* 279 (1–2) (2001) 94–101.
- [33] P. Faure, H. Korn, A new method to estimate the Kolmogorov entropy from recurrence plots: its application to neuronal signals, *Physica D* 122 (1–4) (1998) 265–279.
- [34] Penfield W. The evidence for a cerebral vascular mechanism in epilepsy. *Ann Intern Med* 1933; 7:303-10.

- [35] R. Acharya U., O. Faustand, N. Kannathal, T.L. Chua, S. Laxminarayan, Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages, *Comput. Meth. Programs Biomed.* 80 (1) (2005) 37–45.
- [36] R. G. Andrzejak, K. Schindler, C. Rummel, Nonrandomness, nonlinear dependence, and nonstationarity of electroencephalographic recordings from epilepsy patients, *Phys. Rev. E* 86, 046206 (2012).
- [37] Robert H. Shumway, David S. Stoffer, *Time Series Analysis and Its Applications With R Examples*, Springer, 2005.
- [38] R. Manuca, R. Savit, Stationarity and nonstationarity in time series analysis, *Physica D* 99 (2–3) (1996) 134–161.
- [39] S. Schinkel, N. Marwan, J. Kurths. Brain signal analysis based on recurrences. *Journal of Physiology.* 103 (2009) 315-323.
- [40] Stone JL, Hughes JR, Barr A, Tan W, Russell, Crowell RM. Neuroradiological and electroencephalographic features in a case of temporal lobe status epilepticus. *Neurosurgery* 1986; 18:212-6.
- [41] T.K. March, S.C. Chapman, R.O. Dendy, Recurrence plot statistics and the effect of embedding, *Physica D* 200 (1–2) (2005) 171–184.