

ESTUDIO SOBRE LA PREDICCIÓN DE ATAQUES EPILÉPTICOS

*Rafael Ignacio Barbosa Mier**

Resumen

Durante mucho tiempo la comunidad médica creyó que los ataques epilépticos comenzaban súbitamente pero en los últimos años se ha encontrado una fuerte evidencia, basada en estudios cuantitativos de electroencefalogramas (EEG) digitales de larga duración, que los ataques se desarrollan segundos, incluso minutos antes del comienzo del ataque clínico. En este artículo se presenta un análisis sobre la predicción de ataques epilépticos empleando varias características extraídas de las señales electroencefalográficas (EEG), de tres pacientes adultos que presentan crisis parciales complejas (CPC), usando como clasificador una red neural probabilística (PNN).

Palabras clave: predicción de ataques epilépticos, extracción de características.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia, el segundo desorden neurológico más común después de la enfermedad cerebro-vascular, afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Dos tercios de las personas afectadas tienen ataques que son controlados por medicamentos, y un 7% a 8% de los afectados son potencialmente curables por medio de cirugía. De tal manera que cerca de un 25% (15 millones de personas) no responden a terapias disponibles¹.

En la mayoría de las personas que sufren de esta enfermedad los ataques comienzan repentinamente. La naturaleza aparentemente impredecible de los ataques puede, en el peor de los casos, producir la muerte del paciente si estos ocurren cuando él (ella) atraviesa una calle, nada en una piscina, etc. La posibilidad de pronosticar los ataques epilépticos y de esta forma permitir la aplicación de medidas preventivas, disminuiría el riesgo de mortalidad de la enfermedad y mejoraría la calidad de vida de muchos pacientes, ya que se

* Magíster en Ingeniería Electrónica. Universidad Javeriana.

aliviarían las restricciones que tienen estas personas en su vida diaria (familiar, social, educativa, etc.) y se evitarían molestias secundarias del comportamiento. El conocer previamente la ocurrencia de un ataque aumentaría las opciones terapéuticas en forma notoria.

Durante más de 40 años se creyó que los ataques epilépticos comenzaban de forma abrupta pero en los últimos años se ha encontrado evidencia que los ataques se desarrollan segundos, incluso minutos antes del comienzo del ataque clínico². Basándose en estos estudios recientes, se llevó a cabo una investigación sobre la predicción de ataques epilépticos.

En este estudio se entenderá por predicción, la identificación de un tiempo en el que un ataque está probablemente aproximándose, sin conocimiento del tiempo exacto en que ocurrirá³.

Los estudios sobre predicción de ataques epilépticos comenzaron en 1970, y se han venido desarrollando desde entonces enfocándose principalmente en el análisis de una sola característica (el exponente principal de Lyapunov, la dimensión de correlación, la similaridad dinámica, etc.) de las señales EEG.

Desde 1998, Echauz y Litt, en colaboración con investigadores del Instituto Tecnológico de Georgia, la Universidad de Pennsylvania y la Universidad de Puerto Rico en Mayagüez, han comenzado a aplicar técnicas de sistemas inteligentes para la predicción de ataques usando varias características extraídas de los EEG intracraneales⁴.

De acuerdo con Witte et al.⁵, el procedimiento adaptativo presentado por Iasemidis et al., en 2003, se considera el primer algoritmo 'verdadero' de predicción de ataques. Este algoritmo en línea trabaja sobre flujos de datos continuos de un EEG multicanal, y requiere únicamente como entrada el tiempo de ocurrencia del primer ataque. El algoritmo está basado en la convergencia progresiva de los exponentes máximos de Lyapunov de sitios del cerebro que son seleccionados adaptativamente en línea a través de una metodología de optimización global⁶.

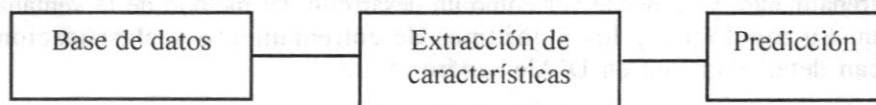
La línea de investigación que se siguió fue la de Echauz y Litt, ya que se considera que al utilizar diferentes características extraídas de una señal EEG se puede lograr más fácilmente la predicción de un ataque. En caso de que una característica falle en detectar un evento, otra de las características podría predecirlo.

Es importante mencionar que en este momento la única tecnología disponible comercialmente para controlar ataques epilépticos es el estimulador de nervio Vagal, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Este es un sistema de lazo abierto que suministra terapia adjunta al aplicar estimulación en promedio por 30 segundos cada 5 minutos, logrando menos del 41% de eficacia en la predicción de ataques⁷.

DESCRIPCIÓN

En la figura 1 se presenta el diagrama en bloques usado en esta investigación:

Figura 1. Diagrama en bloques.



1. *Base de datos*: la base de datos utilizada en este estudio fue desarrollada por Castilla y Torrado para la Liga Central Contra la Epilepsia (LICCE)⁸.

2. *Extracción de características*: la señal EEG es una señal compleja cuyas propiedades estadísticas dependen a la vez de tiempo y espacio. Si se observan las características temporales, las señales EEG no son estacionarias, y desde el punto de vista dinámico, las señales son caóticas⁹.

Para evaluar la mayoría de las características que se pueden extraer de una señal EEG es importante mantener la estacionaridad del segmento de datos a analizar: para llevar esto a cabo se tuvo en cuenta el criterio de estacionaridad débil presentado en Blanco et al.¹⁰. En ese artículo pruebas estadísticas revelan cuasi-estacionaridad de la señal EEG, en cualquier parte, desde 1 s (200 puntos) a muchos minutos.

La extracción de las diferentes características se realizó por medio de una ventana deslizante que se mueve a través de los datos a medida que las características son calculadas. Para determinar la longitud de la ventana tuvieron en cuenta la estacionaridad de los datos, la longitud requerida para computar las características, etc.^{11,12}. A continuación se presentan las características extraídas de las señales EEG para este estudio:

2.1 *Energía*^{12,13}. Si se denota $x(n)$ como la secuencia de entrada, entonces, la energía instantánea de $x(n)$ está dada por $x^2(n)$. Considerando que una ventana deslizante es usada, la energía de la señal se convierte en la potencia promedio sobre la ventana.

2.2 *Energía acumulada*¹². La energía acumulada (AE) contiene información histórica, y representa una integral discreta de la energía en el tiempo. Se calcula de la siguiente manera: una ventana promedio de N puntos se desliza a través del registro de energía de la señal con un solapamiento de D puntos, y se obtiene una nueva secuencia como resultado de la suma acumulada de estos valores.

3. *Predicción*: En esta investigación se utilizó un análisis retrospectivo de los datos para detectar la transición pre-ataque; es decir, después de la ocurrencia de un ataque se trabajó de regreso en tiempo y se intentó identificar los cambios de las medidas estimadas del EEG en la vecindad del ataque, comparándolas con las de un segmento de EEG de referencia^{3,6}.

Para la clasificación se empleó la Red Neural Probabilística (PNN), ya que las regiones de decisión son no lineales y no explícitamente definidas¹³. La

PNN aprende a aproximar la función de densidad de probabilidad de los ejemplos de entrenamiento, y se puede ver como un desarrollo del método de la ventana de Parzen. Su topología, y los algoritmos de entrenamiento y clasificación se explican detalladamente en D'Alessandro et al.¹⁴.

PROCEDIMIENTO

1. *Obtención de las señales:* la base de datos cuenta con 114 sesiones de telemetría (83 pacientes y 29 tipos de eventos epilépticos), y le permite acceder al usuario a los archivos de video y de EEG de dichas sesiones. Las características de las señales EEG digitalizadas son: formato binario (116), resolución de 12 bits por canal (4.88mV), tamaño del archivo de 20 minutos 9.15 MB, el archivo .DAT contiene los 16 canales multiplexados (sin encabezado), los valores máximos y mínimos son 10 y -10 V respectivamente (representados por 12 bits) y la frecuencia de muestreo fue de 250 Hz.

Los archivos de video no incluyen audio, están en escala de grises (256 niveles) y se encuentran comprimidos en formato .avi. Estos archivos tienen un tamaño de 40 o 70 MB dependiendo de la tasa de compresión utilizada.

Con la colaboración del Dr. Gustavo Castro, Neurólogo del Hospital de San José, se determinó escoger señales con Crisis Parciales Complejas (CPC) ya que este tipo de epilepsia se presenta muy frecuentemente en el país y, además, es predecible por una persona entrenada al observar un EEG sin la necesidad de ver al paciente (o una grabación del mismo).

La base de datos no cuenta con más de tres grabaciones de un mismo paciente para el tipo de crisis seleccionado por lo que se escogieron seis señales EEG de adultos que presentarían el mismo tipo de ataques: tres pacientes con dos señales cada uno. Estas señales corresponden a sesiones de telemetría en las que se utilizó siempre el montaje doble banana para registrar la actividad EEG. Con tres de las señales se realizó el entrenamiento del clasificador y con las otras tres se efectuó la prueba.

Los nombres de los archivos de la base de datos escogidos se presentan en la Tabla 1.

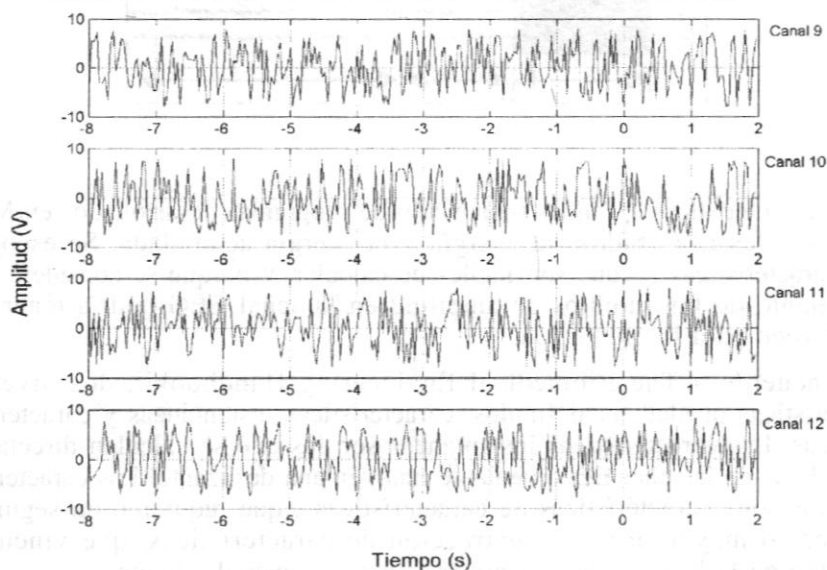
Tabla 1. Archivos escogidos de la base de datos.

Archivo (.DAT)	Tipo de problema	Momento (Min:Seg)
0014E1	Interictal/Ictal	16:11
0014E3	Interictal/Ictal	15:03
0298	Interictal/Ictal	10:25
0299	Interictal/Ictal	15:00
0319	Ictal	14:00
0319E1	Ictal	14:45

Se desarrolló un programa en Matlab para el despliegue de las señales EEG escogidas, teniendo en cuenta el formato binario I16 de los archivos .DAT (en donde cada dato consiste de 2 bytes), y que los 16 canales de EEG se encuentran multiplexados en el archivo (sin encabezado), es decir, los primeros 2 bytes corresponden a la primera muestra del primer canal, los segundos 2 bytes a la primera muestra del segundo canal y así hasta completar los 16 canales. Luego, los siguientes 2 bytes pertenecen a la segunda muestra del primer canal y así sucesivamente hasta completar el tiempo total de adquisición.

Posteriormente se verificó que las seis señales escogidas pertenecieran realmente a este tipo de epilepsia, y con la ayuda del neurólogo se determinó el canal o los canales predominantes, el comienzo electrográfico inequívoco, y se comprobó que el momento de inicio del evento especificado en la base de datos fuera correcto para cada una de las señales.

Figura 2. Canales 9-12 de la señal EEG del archivo 0299.DAT



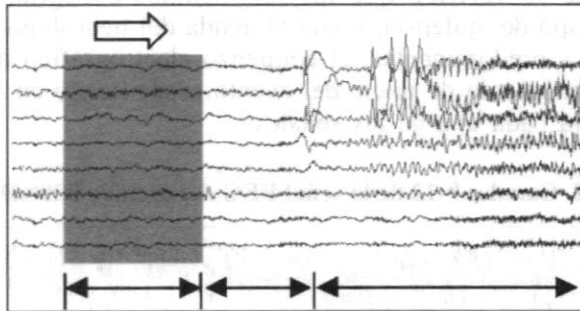
En la anterior figura se muestran los canales 9 al 12 del archivo 0299.DAT, en una época de 10 segundos, en donde se encuentra marcado el comienzo clínico como tiempo 0 segundos:

2. *Extracción de características:* para evaluar las diferentes características de la señal EEG se tuvo en cuenta el criterio de estacionaridad débil presentado en Blanco et al.¹⁰.

La estacionaridad débil de orden n consiste en que los momentos hasta algún orden n , dependen sólo de diferencias de tiempo. Entonces la estacionaridad de segundo orden ($n=2$), más una suposición que la distribución de probabilidad asociada con las mediciones es normal o Gaussiana, es suficiente para producir estacionaridad completa.

La extracción de las diferentes características se llevó a cabo mediante una ventana deslizante que se desplaza a través de los datos cuando las características son calculadas, como se muestra en la Figura 3. El área sombreada de la figura corresponde a la ventana de observación deslizante. Los puntos de datos dentro de esta ventana deslizante se utilizan para la generación de características a medida que la ventana se mueve a través de los datos¹².

Figura 3. Técnica de la ventana deslizante.



Las características extraídas (por medio de programas desarrollados en Matlab) de las señales EEG fueron la energía y la energía acumulada. Se escogieron estas características porque son fáciles de calcular, y porque se considera que el seguimiento de los cambios de amplitud en la señal EEG podría tener algún valor básico para la predicción.

De acuerdo a The Biomedical Engineering Handbook¹², dos niveles de características pueden ser definidos: características instantáneas y características históricas. Las características instantáneas son las que se calculan directamente de los datos de la señal EEG mediante una ventana deslizante. Las características históricas son “características de características”, que requieren un segundo (o un tercer o mayor) nivel de extracción de características, que vinculan la evolución en la historia de las características a través del tiempo.

La energía promedio corresponde a una característica instantánea y la energía acumulada a una característica histórica.

Para la extracción de la característica de energía, en el presente estudio, se utilizó una longitud de ventana de 2500 puntos (que equivalen a un intervalo de tiempo de 10 segundos); esta longitud de ventana también fue empleada por Bonilla y Manotas¹⁵ para los filtros predictores lineales y concuerda con el criterio de estacionaridad débil mencionado anteriormente. Además en The Biomedical Engineering Handbook¹² se dice que un segmento de decenas de segundos puede considerarse cuasi-estacionario dependiendo del estado de comportamiento del paciente.

En cuanto al desplazamiento de la ventana se desea que este sea tan pequeño como fuera posible de tal forma que no produzca demasiada variación en los

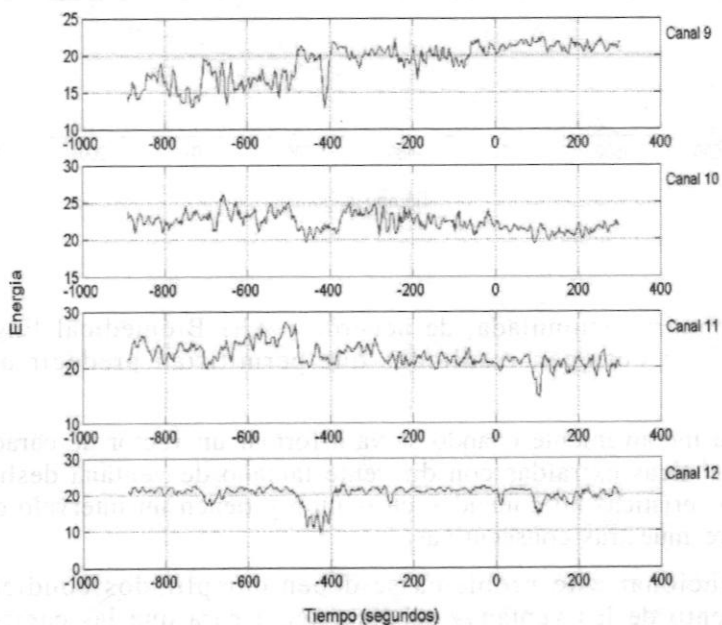
datos; esto, debido a que los ataques se propagan muy rápidamente. Bonilla y Manotas¹⁵ emplean un desplazamiento de 5 segundos, es decir, utilizan ventanas solapadas 50%. En este estudio se ha experimentado con valores entre 1 y 5 segundos y no se ha observado una gran variación en los resultados obtenidos.

En la Figura 4 se presenta la gráfica de la energía para los canales 9-12 del archivo 0299.DAT, usando una longitud de ventana de 2500 puntos (10 segundos) y un solapamiento de 1875 puntos (7.5 segundos), es decir, la ventana se desplaza 625 puntos (2.5 segundos).

Con excepción del canal 9, en el que la energía aumenta lentamente al acercarse el momento del evento, en los demás canales parece permanecer casi constante. A simple vista, no pareciera que la característica de energía nos fuera a suministrar un precursor de ataque epiléptico.

Este procedimiento se repitió para las demás señales en cuestión.

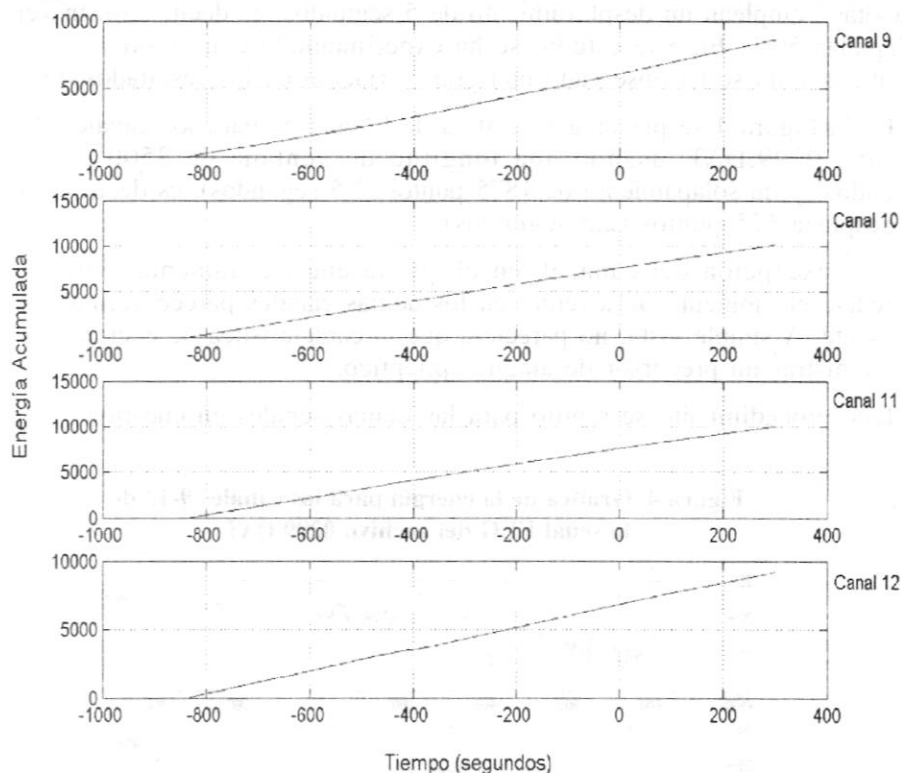
Figura 4. Gráfica de la energía para los canales 9-12 de la señal EEG del archivo 0299.DAT



Para la extracción de la característica de energía acumulada, de las señales EEG, se emplearon también diferentes longitudes de ventana y de desplazamiento.

En la Figura 5 se presenta la gráfica de la energía acumulada para los canales 9-12 del archivo 0299.DAT, usando una longitud de ventana de 24 puntos (1 minuto) y un desplazamiento de 1 punto (2.5 segundos).

Figura 5. Gráfica de los canales 9-12 de la señal EEG del archivo 0299.DAT



Con la energía acumulada, de acuerdo a The Biomedical Engineering Handbook¹², se obtienen resultados que permitirían predecir un ataque epiléptico.

Existe un inconveniente cuando se va a formar un vector de características con características extraídas con diferente tamaño de ventana deslizante, ya que las características no coinciden en tiempo y tienen un intervalo de tiempo distinto entre muestras consecutivas.

Para solucionar este problema se deben cumplir dos condiciones: el desplazamiento de las ventanas debe ser igual para que las características coincidan en tiempo, y se deben alinear las ventanas con respecto al borde derecho de la ventana de mayor duración para lograr de esta forma un alineamiento en tiempo. Como consecuencia de esto, el número de puntos que se solapan en cada ventana de observación cambiará para cada característica, mientras que el desplazamiento permanece constante.

De esta forma se escogió la ventana para la característica instantánea con 2500 puntos (10 s) de duración y un solapamiento de 1875 puntos (7.5 s) y para

la característica histórica con 24 puntos de duración y un solapamiento de 23 puntos, lo que da un desplazamiento de 1 punto (2.5 s).

Una vez extraídas las características se hizo evidente la necesidad de compararlas con una señal normal, ya que no se observaban diferencias significativas en las señales con epilepsia. En la base de datos no se encuentran señales normales pero de acuerdo al neurólogo, se puede utilizar para la comparación una señal de evento tipo interictal que no presente ningún tipo de descarga en toda su duración.

Se escogió este tipo de señal de la base de datos, se realizó la extracción de características y al comparar con las otras señales se observó que el canal predominante no siempre es el que presenta mayores diferencias con respecto a la señal normal. De todas formas se decidió usar el canal predominante para realizar la extracción de características ya que es el comúnmente usado en los artículos sobre el tema.

Posteriormente se decidió realizar la extracción de dos características adicionales: la varianza (el valor cuadrático medio menos la media al cuadrado de la señal en el intervalo de tiempo bajo consideración) y el indicador de sexta potencia (en la ecuación (1) usar $x^6(k)$ en vez de $x^2(k)$), las cuales corresponden a características instantáneas. Para extraer estas características se empleó el método de ventana deslizante explicado anteriormente, con los valores de ventana ya mencionados.

3. Clasificador. Se utilizaron las herramientas de redes neurales que posee Matlab para realizar la clasificación por medio de la PNN, que asignó la salida del vector de características dentro de las clases de 'pre-ataque' o 'no-preataque'.

Se tomaron los cinco minutos previos al ataque de los archivos 0014E1, 0298 y 0319, y se formó el vector de características para el entrenamiento de la PNN. Es importante aclarar que no siempre el vector de características tuvo cuatro dimensiones, ya que se realizaron pruebas con diferentes combinaciones de características para determinar cuál aportaba más a la solución del problema.

También se formó el vector de salida deseada, asignando no-preataque desde la primera posición del vector (equivalente a 5 minutos antes del inicio del evento) hasta la posición equivalente al tiempo del comienzo electrográfico inequívoco, y asignando preataque desde esta posición hasta la posición del comienzo clínico.

Posteriormente, para la prueba del clasificador, se usaron los archivos 0014E3, 0299, 0319E1.

RESULTADOS

El resumen de los resultados obtenidos en este estudio se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados. FP= falsos positivos.

Característica utilizada	Señales de entrenamiento 0014E1, 0298, 0319	Señal 0014E3	Señal 0299	Señal 0319E1	Señal 0188 (Normal)
Energía acumulada PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción 1 FP	No predicción 1 FP	Predicción 7,5 s antes del ataque 1 FP	1 FP
Energía acumulada PNN ($s = 0,05$)	Clasificación sin error	No predicción No FP	No predicción 1 FP	Detección del ataque 1FP	No FP
Energía acumulada PNN ($s = 0,2$)	Clasificación sin error	Predicción 20s antes del ataque 1 FP	Predicción 5s antes del ataque 3 FP	Predicción 10s antes del ataque 1 FP	1 FP
Energía PNN ($s = 0,1$)	No clasifica preataque	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción No FP	No FP
Sexta potencia PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción 1 FP	No FP
Varianza PNN ($s = 0,1$)	No clasifica preataque	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción No FP	No FP
E. acumulada y energía PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción 1 FP	No predicción 1 FP	Predicción 7,5 s antes del ataque 1 FP	1 FP
E. acumulada y sexta potencia PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción No FP	No FP
E. acumulada energía y sexta potencia PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción No FP	No FP
E. acumulada energía, sexta potencia y varianza PNN ($s = 0,1$)	Clasificación sin error	No predicción No FP	No predicción No FP	No predicción No FP	No FP

Cuando el parámetro s (spread) es cercano a cero, la red se comporta como un clasificador del más próximo vecino, y cuando es grande, se toman en cuenta muchos vectores de diseño cercanos.

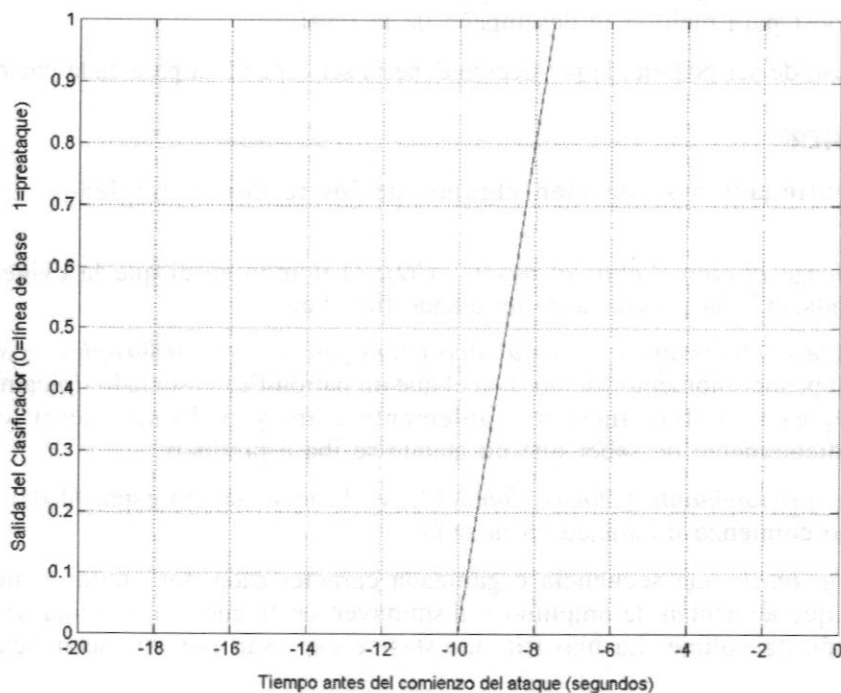
La característica con la que se obtuvo mejor desempeño fue la energía acumulada. Las características de energía y varianza ni siquiera pudieron realizar la correcta clasificación de los vectores de entrenamiento, mientras que el indicador de sexta potencia a pesar de hacer bien la clasificación de los vectores de entrenamiento, no logra predecir el ataque con los vectores de prueba.

En lo que se refiere a combinación de las características la mejor fue la utilización de la energía acumulada y la energía, que obtuvo un desempeño ligeramente superior al de la energía acumulada sola. Cuando se usaron las otras combinaciones de dos características, o se emplearon combinaciones de tres o cuatro, la red funcionó bien con los vectores de entrenamiento, mientras que con los vectores de prueba no presentó falsos positivos pero no pudo predecir los ataques, a pesar de variar el factor spread de la PNN.

No se cambió nunca el número de muestras extraído de las señales para realizar el entrenamiento.

La Figura 6 muestra la salida del clasificador para la señal 0319E1, usando la característica de la energía acumulada.

Figura 6. Salida del clasificador para la señal 0319E1, usando energía acumulada.



CONCLUSIONES

Se realizó un estudio sobre la predicción de ataques epilépticos empleando hasta cuatro características obtenidas de las señales EEG, de personas adultas, de la base de datos de la Liga Central Contra la Epilepsia.

Se considera que se escogió un tipo de epilepsia adecuado para la investigación, CPC, debido a que se presenta comúnmente en el país y es fácilmente predecible por una persona entrenada sin observar un video de la sesión.

Se piensa que se utilizó un predictor apropiado, PNN, debido a las características de las señales en cuestión, aunque pudo haberse probado primero un clasificador como el k-ésimo más próximo vecino.

Se comprobó que la característica de energía acumulada sirve para la predicción de ataques epilépticos usando el canal focal, a pesar de los falsos positivos que produce. La energía acumulada no es una característica práctica para un sistema de reconocimiento de patrones en tiempo real, ya que debe reinicializarse después del comienzo de un ataque.

Se sugiere el uso de otros métodos para la extracción de características, como la transformada wavelet y la energía no lineal, con los que se han obtenido mejores resultados de acuerdo a la literatura revisada.

También se debe considerar el empleo de algoritmos genéticos para la búsqueda de la mejor característica para llevar a cabo la clasificación, y el uso de adaboost para mejorar el desempeño de la PNN.

En caso de ser posible, la predicción debería ser específica para cada paciente.

APÉNDICE

A continuación se definen algunos de los términos empleados en el artículo:

Comienzo clínico (“*clinical onset*”, *CO*): el tiempo en el que la evidencia visual indicando la presencia de un ataque fue clara.

Comienzo electrográfico inequívoco (“*unequivocal electrographic onset*”, *UEO*): el primer momento (tiempo) en el que un patrón EEG asociado típicamente con ataques se volvió incuestionablemente claro y pudo ser identificado independientemente de saber que un ataque se iba a producir.

Canal predominante (“*focus channel*”): es la localización espacial del más temprano comienzo de ataque en la señal.

Evento Ictal: una secuencia organizada caracterizada por puntas rítmicas rápidas, que aumentan de amplitud y disminuyen de frecuencia, seguida de una atenuación de voltaje. La mayoría de éstas se expresan por una secuencia de eventos.

Evento Interictal: son descargas paroxísticas que aparecen como ondas polifórmicas agrupadas en uno o más componentes sobresalientes, así como ondas agudas o puntas. La otra forma en que aparece es como una onda lenta, irregular, de bajo voltaje. Su mayor manifestación está en la desorganizada coexistencia con las ondas agudas y las puntas más típicas en un periodo de tiempo corto.

RECONOCIMIENTO

El autor quiere expresar su más sincero agradecimiento al Dr. Gustavo Castro y a los ingenieros Iván Castilla y Eduardo Gerlein por la colaboración prestada para el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Epilepsy facts and figures. Landover, MD: Epilepsy Foundation of América, 1999.
2. LITT, B.; ESTELLER, R.; ECHAUZ, J., D'ALESSANDRO, M., SHOR, R.; HENRY, T.; PENNELL, P.; EPSTEIN, C.; BAKAY, R.; DICHTER, M. y VACHTSEVANOS, G. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: A report of five patients. En: *Neuron*. Vol. 30 (2001); págs. 51-64.
3. LITT, B. y ECHAUZ, J. Prediction of epileptic seizures. En: *The Lancet Neurology*. Vol. 1 (2002); págs. 22-30.
4. LITT, B.; VACHTSEVANOS, G.; ECHAUZ, J. y ESTELLER, R. Inventors. Method and apparatus for predicting the onset of seizures based on features derived from signals indicative of brain activity. International Patent Application (PCT) PCT WO 00/10455. Aug 24, 1998.
5. WITTE, H.; IASEMIDIS, L. y LITT, B. Special issue on epileptic seizure prediction. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 50 (2003); págs. 537-539.
6. IASEMIDIS, L.; SHIAU, D.; CHAOVALITWONGSE, W.; SACKELLARES, J.; PARDALOS, P.; PRINCIPE, J.; CARNEY, P.; PRASAD, A.; VEERAMANI, B. y TSAKALIS, K. Adaptive Epileptic.
7. Seizure Prediction System. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 50 (2003); págs. 616-627.
8. SCHACHTER, C. y SCHMIDT, D. Vagus Nerve Stimulation, 2001.
9. CASTILLA, I. y TORRADO, J. Diseño y desarrollo de la base de datos de registros electroencefalográficos y de video de la liga central contra la epilepsia (LICCE). Bogotá, 2003. Tesis (Ingeniero Electrónico). Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Ingeniería Electrónica.
10. BLANCO, S.; KOCHEN, S.; ROSSO, O. y SALGADO, P. Applying time-frequency analysis to seizure EEG activity. En: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. Vol. 16 (1997); págs. 64-71.
11. BLANCO, S.; GARCÍA, H.; QUIAN, R.; ROMANELLI, L. y ROSSO, O. Stationarity of the EEG series. En: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. Vol. 14 (1995); págs. 395-399.

12. The Biomedical Engineering Handbook. CRC Press: 1995.
13. ESTELLER, R. Detection of seizure onset in epileptic patients from intracranial EEG signals. Ph.D. dissertation. Georgia Institute of Technology. Atlanta, 2000.
14. D'ALESSANDRO, M.; ESTELLER, R.; VACHTSEVANOS, G.; HINSON, A.; ECHAUZ, J. y LITT, B. Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial EEG electrode contacts: A report of four patients. En: IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Vol. 50 (2003); págs. 603-615.
15. DUDA, R.; HART, P. y STORK, D. Pattern Classification. John Wiley, Second Edition, 2001.
16. BONILLA, J. y MANOTAS, A. Análisis de la actividad eléctrica cerebral en pacientes epilépticos. Bogotá, 2003. Tesis (Ingeniero Electrónico). Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Ingeniería Electrónica.