

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 588**

51 Int. Cl.:

G16H 50/20 (2008.01)

G16H 50/70 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2020 PCT/EP2020/064532**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2020 WO20239742**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2020 E 20734465 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 3977478**

54 Título: **Método implementado por ordenador y productos de programa informático para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos**

30 Prioridad:

27.05.2019 EP 19382423

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.05.2025

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT POMPEU FABRA (100.00%)
Plaça de la Mercè, 10-12
08002 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**VILA VIDAL, MANEL y
TAUSTE CAMPO, ADRIÀ**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 3 021 588 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método implementado por ordenador y productos de programa informático para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos

Campo técnico

5 La presente invención versa sobre un método implementado por ordenador y sobre productos de programa informático para identificar características distintivas de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos. En particular, la invención se puede usar para extraer las características espectrales de los patrones electrofisiológicos de inicio de crisis y para predecir el foco epiléptico.

Antecedentes de la invención

10 Recientes avances tecnológicos en las modalidades de registro cerebral han incrementado enormemente la cantidades de datos cerebrales disponibles muestreados a diversas escalas espaciales y temporales. Esto abre la posibilidad de desarrollar procedimientos algorítmicos que lean estos datos y extraigan información relevante tanto para la investigación científica como para la práctica clínica. En este contexto, pueden analizarse en términos similares diversos problemas clínicos y de investigación básica que están asociados a un evento temporal específico en el que
15 está perturbada la actividad cerebral, ya sea externamente (por ejemplo, estimulación eléctrica, administración de fármacos) o internamente (por ejemplo, crisis epilépticas), mediante una única metodología que saca a la luz patrones de señales fisiológicas para determinar su extensión espacial, temporal y frecuencial.

20 Específicamente, en un trastorno cerebral como la epilepsia, hay una tercera parte de los pacientes que es resistente a los fármacos, para el cual el éxito de la cirugía resectiva depende de forma crítica de la definición espacial precisa de la zona epileptogénica (EZ, por sus siglas en inglés). En casos particularmente difíciles, podría requerirse el uso de técnicas invasivas de registro para monitorizar la actividad de electroencefalografía intracraneal (iEEG, por sus siglas en inglés) durante la evaluación prequirúrgica para determinar las zonas corticales que hayan de ser extirpadas.

25 En las últimas décadas, se ha venido realizando un esfuerzo creciente para desarrollar herramientas cuantitativas para el análisis por iEEG para caracterizar y entender mejor cómo se generan y propagan las crisis epilépticas, problema complejo que implica variables tanto temporales como espaciales. En el dominio temporal, por ejemplo, varios estudios han buscado diseñar procedimientos que puedan detectar de manera eficiente y automática oscilaciones de alta frecuencia de picos interictales o que puedan incluso predecir crisis. En cambio, el desarrollo de procedimientos automatizados para delinear la localización espacial de la zona de inicio de la crisis (SOZ, por sus siglas en inglés) sigue suponiendo un reto debido a distintas razones. La compleja localización de la SOZ, el número
30 y la topología variables de las crisis durante el periodo de monitorización y la variedad de patrones electrofisiológicos del inicio de las crisis que pueden presentarse incluso en un solo paciente representan retos importantes de cara a diseñar un algoritmo de detección que sea universalmente válido para todos los pacientes.

35 Aunque el patrón más importante en la identificación de la SOZ sigue siendo la inspección visual retrospectiva de los registros de iEEG, se han propuesto varios biomarcadores para caracterizar la epileptogenicidad de las estructuras cerebrales monitorizadas (Bartolomei y otros, 2008; David y otros, 2011; Gnatovskiyetal., 2011, 2014; Andrzejaketal., 2015; Vila-Vidal y otros, "Detection of recurrent activation patterns across focal seizures: Application to seizure onset zone identification", CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, Países Bajos, vol. 128, nº 6, 3 de abril de 2017 (2017-04-03), páginas 977-985, ISSN: 1388-2457, DOI: 10.1016/ J.CLINPH.2017.03.040). Estos biomarcadores cuantifican características espectrales preseleccionadas de las señales de iEEG para evaluar el grado
40 de implicación de cada región en el proceso de la crisis. Aunque la SOZ podría ser delineada indirectamente en función de la epileptogenicidad de cada estructura cerebral, ninguno de los estudios citados buscan explícitamente diseñar o implementar algoritmos completamente desprovistos de supervisión. Estudios más recientes han propuesto procedimientos automáticos basados en oscilaciones de alta frecuencia (HFO, por sus siglas en inglés) en periodos interictales o perictales, o en las propiedades estocásticas de las señales de iEEG en ventanas de frecuencia predefinidas (Geertsema y otros 2015; Liu y otros, 2016; Murphy y otros, 2017; Varatharajah y otros, 2017).

También se conocen algunas patentes o solicitudes de patente en este sector.

45 El documento US 9326698-B2 da a conocer un método que detecta señales oscilatorias representativas de eventos individuales en el cuerpo de un paciente. Las señales detectadas pueden ser estudiadas en el contexto de la actividad circundante en segundo plano para identificar eventos fisiológicos individuales anómalos que sean suficientemente diferentes de la actividad circundante en segundo plano. Los eventos fisiológicos individuales anómalos que tengan características morfológicas, temporales o de localización correlativas pueden ser agrupados automáticamente y pueden determinarse grupos de eventos fisiológicos anómalos que sean indicativos de al menos una región del cuerpo del paciente que está asociada con una afección médica.

55 El documento US 6678548-B1 da a conocer un método para predecir y detectar inicios de crisis epilépticas en un marco probabilístico multiresolución unificado que permite que una parte del dispositivo administre automáticamente una progresión de múltiples terapias, que varían entre benignas y agresivas, según lo justifiquen las probabilidades

de crisis. Basándose en nuevos algoritmos de inteligencia informática, se sintetiza periódicamente una función de probabilidad posterior realista $P(St|x)$ que representa la probabilidad de que se inicien una o más crisis en los T minutos siguientes, dadas las observaciones x derivadas de señales de iEEG u otro tipo, para múltiples horizontes temporales de predicción. Cuando se combina con umbrales determinados de forma óptima para la activación de la alarma o la terapia, las probabilidades de esta manera definidas proporcionan una localización temporal anticipada de eventos en una matriz sinérgica de tipo logarítmico de resoluciones temporales, soslayando así de manera efectiva la solución de compromiso de rendimiento frente a horizonte de predicción de los sistemas de resolución única. Se hace que las escalas de tiempo de predicción más largas y más cortas correspondan a terapias benignas y agresivas, respectivamente. La inminencia de las convulsiones sirve para modular la dosificación y otros parámetros de tratamiento durante el control en bucle abierto o retroalimentación de la crisis una vez que se desencadena la activación. La rápida detección del inicio de la crisis se unifica en el marco como una forma degenerada de predicción en el horizonte temporal más corto, o incluso negativo.

El documento US 2012245481-A1 da a conocer un método para identificar automáticamente eventos fisiológicos individuales, como oscilaciones de alta frecuencia en el cuerpo humano y clasificar tales eventos para fines diagnósticos. El método puede detectar y clasificar señales oscilatorias representativas de eventos individuales en el cuerpo de un paciente usando un detector de alta sensibilidad y baja especificidad. Las señales detectadas pueden ser estudiadas en el contexto de la actividad circundante en segundo plano para identificar eventos fisiológicos individuales anómalos que sean suficientemente diferentes de la actividad circundante en segundo plano. Los eventos fisiológicos individuales anómalos pueden ser agrupados automáticamente en grupos de eventos fisiológicos anómalos que tengan características morfológicas, temporales o de localización correlativas. Puede determinarse al menos un grupo de eventos fisiológicos anómalos que sea indicativo de al menos una región del cuerpo del paciente que esté asociada con una afección médica.

Se conocen otros métodos por los documentos US 2016045127-A1, US 2016287118-A1, WO 2018005981-A1 y US 6594524- B2.

En la mayoría de los estudios y las patentes mencionados anteriormente, los biomarcadores propuestos se construyen críticamente en torno a características espectrales que están confinadas a bandas de frecuencia predefinidas (ya sean de alta frecuencia o de espectro completo) y podrían no llegar a captar los patrones de inicio de crisis específicos al paciente. No obstante, no hay ningún algoritmo adaptativo que extraiga las características más relevantes para la localización de la SOZ antes de proceder a la localización propiamente dicha. Además, estos biomarcadores son normalmente aplicados de forma individual a cada señal valiéndose de sus muestras de tiempo (por ejemplo, los documentos US 9326698-B2 y US 2012245481-A1), a diferencia de un biomarcador que genere una decisión dependiendo simultáneamente de las muestras de tiempo de todas las señales.

Por ende, y de una forma más general, existe la necesidad de desarrollar herramientas metodológicas que sean capaces de extraer las características de tiempo-frecuencia de las señales fisiológicas asociadas con la aparición de un evento fisiológico predefinido y que detecten conjuntamente las señales fisiológicas relevantes que manifiesten con máxima prominencia estos patrones usando simultáneamente la información disponible de todas las señales. Estas herramientas podrían usarse entonces para determinar los sitios cerebrales que subyagan a un fenómeno patológico o cognitivo en un contexto específico al paciente y al evento.

Descripción de la invención

Con ese fin, las realizaciones de la presente invención aportan, según un primer aspecto, un método implementado por ordenador para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos, según se expone en la reivindicación 1. El método propuesto comprende recibir, mediante un sistema informático que tenga al menos una memoria y uno o más procesadores, un periodo de tiempo en el que se produjo un evento fisiológico; un conjunto de señales fisiológicas asociadas con dicho evento fisiológico, correspondiendo cada señal del conjunto a una localización espacial diferente de una parte corporal de un ser vivo, ya sea un ser humano o un animal; una región de tiempo-frecuencia de interés; y una pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia definidas en la región de tiempo-frecuencia de interés.

La citada región de tiempo-frecuencia está definida por un instante de tiempo mínimo y uno máximo y una frecuencia mínima y una máxima, en donde dichos instantes de tiempo mínimo y máximo están comprendidos en dicho periodo de tiempo en el que se produjo el evento fisiológico y dicha frecuencia máxima es menor o igual que la frecuencia de muestreo de las señales fisiológicas (por ejemplo, menor o igual que la frecuencia de Nyquist de las señales fisiológicas).

Una vez recibidos los datos anteriores, el sistema informático acomete el filtrado del conjunto de señales fisiológicas dentro de cada ventana de dicha pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia, obteniendo como resultado un conjunto filtrado de señales fisiológicas para cada ventana de tiempo-frecuencia. A continuación, el sistema informático calcula, para cada ventana definida de tiempo-frecuencia, una característica dada para el conjunto filtrado de señales fisiológicas, teniendo cada una de las señales un valor de la característica dada, proporcionando para cada ventana de tiempo-frecuencia un conjunto de valores de la característica. Para cada ventana de tiempo-frecuencia, el sistema informático también calcula, acto seguido, un primer cuantificador definido como una función del conjunto de valores

de características y/o un segundo cuantificador definido como una función de una distribución empírica del conjunto de valores de características.

5 Si se calcula el primer cuantificador, el primer cuantificador es comparado entonces con un primer umbral dado. En este caso, el sistema informático puede seleccionar las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el primer umbral (es decir, que estén ya sea por encima o por debajo del umbral). Si se calcula el segundo cuantificador, el segundo cuantificador es comparado entonces con un segundo umbral dado. El sistema informático puede seleccionar entonces las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el segundo umbral. En particular, los umbrales primero y segundo son diferentes.

10 Según la presente invención, el evento fisiológico puede ser una crisis epiléptica, la fase de preparación preictal, la respuesta del cerebro a un estímulo cognitivo o eléctrico administrado, la respuesta del cerebro a la administración de un fármaco, etc. Las señales fisiológicas pueden en particular comprender señales de electroencefalografía intracraneal (iEEG).

15 Según una realización, la característica dada define un atributo intrínseco de cada señal del conjunto filtrado de señales fisiológicas. El atributo intrínseco puede incluir la potencia en banda (PIB, por sus siglas en inglés) de cada señal en cada ventana de tiempo-frecuencia o la activación media (MA, por sus siglas en inglés). En particular, la MA se define como la activación instantánea de cada señal promediada dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia, siendo dicha activación instantánea una potencia continua (obtenida, por ejemplo, mediante la transformada de Hilbert) expresada como una puntuación z con respecto a una distribución preictal común de referencia definida agrupando los valores de potencia de todas las señales dentro de esa banda.

20 En otra realización, la característica dada define un atributo que indica cómo está relacionada cada señal del conjunto filtrado de señales fisiológicas con respecto a las otras señales del conjunto filtrado. Por ejemplo, el atributo puede ser calculado usando una medida de la intensidad de correlación (por ejemplo, la correlación de Pearson promedio o la información mutua), la medida de centralidad de intermediación y una medida del grado nodal, entre otras.

25 El primer cuantificador puede comprender cualquiera de: la media, la desviación típica, el máximo, la activación global (GA, por sus siglas en inglés), el mínimo, o la inactivación global (GI, por sus siglas en inglés) del conjunto de valores de características. La GA se define como la media ponderada del conjunto de valores positivos de la característica, ponderándose por sí mismo cada valor de la característica. La GI se define como la media ponderada del conjunto de valores negativos de la característica, ponderándose por sí mismo cada valor de la característica.

30 El segundo cuantificador puede comprender la entropía de Renyi, la información de Fisher o la entropía de activación (AE, por sus siglas en inglés) de una distribución empírica del conjunto de valores de características. La AE se define como la entropía de Shannon de dicha distribución empírica.

35 El sistema informático puede comparar, además, el conjunto de valores de características con un tercer umbral dado para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, definiendo así, para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, un subconjunto del conjunto filtrado de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas filtradas relevantes; y acumular todas las señales fisiológicas filtradas relevantes en todas las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan los umbrales primero y/o segundo, definiendo así un subconjunto del conjunto de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas relevantes.

40 Según el método propuesto, las ventanas de tiempo-frecuencia pueden solaparse o no solaparse entre sí. Asimismo, las ventanas de tiempo-frecuencia pueden tener una anchura igual o diferente. Las ventanas de tiempo-frecuencia pueden ser incluso ventanas anidadas, con el límite inicial fijado en dicho instante de tiempo mínimo y con un límite final creciente.

45 Para una realización particular, las señales registradas son señales de electroencefalografía intracraneal (iEEG), el evento fisiológico es una crisis epiléptica, la característica dada es la activación media (MA), los cuantificadores primero y segundo son la activación global (GA) y la entropía de activación (AE), respectivamente, y los umbrales primero y segundo son un umbral inferior para la GA y un umbral superior para la AE, respectivamente. En este caso, se calculan ambos cuantificadores y el sistema informático acomete, además, la identificación de las señales fisiológicas relevantes según se ha descrito anteriormente. Como resultado, las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfacen tanto el primer umbral como el segundo producen activaciones espectrales máximas y confinadas espacialmente, garantizando así que la propagación no se haya iniciado y que los contactos de la SOZ puedan discriminarse de forma natural de otros sitios. Las ventanas de tiempo-frecuencia seleccionadas reflejan las características temporo-espectrales de los patrones de inicio ictal y las señales fisiológicas relevantes identifican el foco de la crisis. En una realización similar, las señales registradas pueden ser señales de electroencefalografía (EEG, por sus siglas en inglés) del cuero cabelludo y el sistema informático detectaría los patrones de inicio ictal y los electrodos en el cuero cabelludo en los que se manifieste la crisis en primer lugar.

55 En otras realizaciones, las señales registradas son también señales de electroencefalografía intracraneal (iEEG) de seres humanos o animales y el evento fisiológico es la respuesta del cerebro a un estímulo administrado o la respuesta

del cerebro a la administración de un fármaco. El sistema informático detectaría y localizaría la respuesta del cerebro a estas perturbaciones.

5 En algunas realizaciones, los umbrales (primero, segundo y/o tercero) pueden ser objeto de aprendizaje automático usando un conjunto controlado de señales en el que los verdaderos patrones y contactos de la SOZ son conocidos a priori (por ejemplo, han sido validados ampliamente por variables clínicas, incluyendo el resultado posquirúrgico) y usando un algoritmo de aprendizaje automático, tal como clasificadores discriminantes lineales o de máquinas de vectores de soporte con validación cruzada, entre otros.

10 Otras realizaciones de la invención proporcionan, según otros aspectos, un sistema y productos de programa informático que incluyen instrucciones incorporadas en un soporte no transitorio legible por ordenador que, cuando son ejecutadas por un procesador, hacen que el procesador identifique características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos y, si se desea, la localización de esos eventos.

15 Por ende, las realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una metodología completamente desprovista de supervisión (así como supervisada si los umbrales se aprenden en conjuntos anotados) y una metodología automática para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos, como el inicio de una crisis epiléptica, sitios epileptogénicos que responden a la estimulación eléctrica, sitios cerebrales que responden a la administración de fármacos, sitios cerebrales que responden a cualquier tipo de estimulación cognitiva durante un paradigma de tareas, etc.

20 El método propuesto comporta costes mínimos de cálculo. Aunque el método depende de la detección a priori del evento fisiológico (por ejemplo, el instante del inicio de la crisis, definido por el neurofisiólogo clínico), no requiere información alguna sobre las ventanas frecuenciales y temporales de interés, dos parámetros que se extraen automáticamente de las propiedades espectrales de la señal. Por último, y de mayor importancia, la automatización lograda del método no se produce a expensas de su interpretabilidad. El resultado del análisis (las ventanas de tiempo-frecuencia y las señales fisiológicas relevantes) puede ser entendido con facilidad como la descripción de las propiedades espectrales (frecuencia característica, duración y localización espacial) de un patrón electrofisiológico durante un evento de interés. En el contexto de los diagnósticos de epilepsia, el método propuesto es particularmente adecuado para ser usado como herramienta complementaria durante la evaluación y la planificación prequirúrgicas y que podrían contribuir a identificar e interpretar mejor las regiones implicadas en la generación y la propagación de la crisis.

Breve descripción de los dibujos

30 Las anteriores y otras ventajas y características se entenderán más plenamente a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones, con referencia a las figuras adjuntas, que deben ser consideradas de manera ilustrativa y no limitante, en las cuales:

La Fig. 1 es un diagrama de flujo que ilustra un método para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos según una realización de la presente invención.

35 Las Figs. 2A-2C ilustran gráficamente una realización del método para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos.

Las Figs. 3A-3C son una exploración de activaciones espectrales en diferentes ventanas de tiempo-frecuencia de interés realizadas en torno al inicio de la crisis.

La Fig. 4 ilustra las etapas de procesamiento desde las señales de iEEG hasta la detección de la SOZ.

40 Las Figs. 5A-5B ilustran las etapas de procesamiento de una realización del método para identificar cambios espectrales en registros cerebrales provocados por la administración de un fármaco.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

45 La Fig. 1 ilustra una visión general de un método para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos. El método es implementado/ejecutado por un ordenador y es aplicado a un conjunto de señales fisiológicas asociadas con un evento fisiológico, correspondiente cada señal de dicho conjunto a una localización espacial diferente de una parte corporal de un ser vivo, ya sea un ser humano o un animal.

50 El propósito general del método es: 1) identificar la escala temporal y frecuencial característica de los cambios espectrales en dichas señales fisiológicas asociadas (precedentes, subsiguientes y/o concurrentes) con un evento particular para el cual se conocen (aproximadamente) los límites temporales, y 2) determinar, si se desea, su localización espacial, es decir, la región en la que se produjo. En una realización particular, como se detallará posteriormente, es: 1) identificar las propiedades espectrales de los patrones de inicio ictal en las señales eléctricas procedentes del cerebro tras el inicio de la crisis (SO, por sus siglas en inglés), y, 2) cuando el inicio de la crisis está confinado espacialmente, identificar la zona de inicio de la crisis (SOZ). En otras realizaciones, como se detallará posteriormente, es: 1) identificar las propiedades espectrales de los patrones provocados en las señales eléctricas del

cerebro por la administración de un fármaco o por una estimulación eléctrica directa localizada; y 2) identificar regiones del cerebro afectadas por esos cambios.

Con ese fin, además de las señales fisiológicas, como entrada al método también se precisa un periodo de tiempo en el que se produjo el evento fisiológico; una región de tiempo-frecuencia de interés definida por un instante de tiempo mínimo y uno máximo comprendido en el periodo de tiempo en el que se produjo el evento fisiológico, y una frecuencia mínima y una máxima, estando esta limitada por la frecuencia de muestreo de cada señal (que es, en particular, menor o igual que la frecuencia de Nyquist de las señales fisiológicas); y múltiples ventanas de tiempo-frecuencia definidas en la región de tiempo-frecuencia de interés.

Debería observarse que las múltiples ventanas de tiempo-frecuencia pueden solaparse o no entre sí y pueden tener tienen una anchura igual o desigual. Además, en algunos casos podría ser preferible usar ventanas de tiempo-frecuencia anidadas para cuantificar la acumulación de actividad; es decir, ventanas con el límite inicial fijado en dicho instante de tiempo mínimo y con un límite final creciente.

Con referencia de nuevo a la Fig. 1, en la etapa 1002, el ordenador filtra el conjunto de señales fisiológicas dentro de cada una de las ventanas de tiempo-frecuencia, obteniendo como resultado un conjunto filtrado de señales fisiológicas para cada ventana de tiempo-frecuencia. En la etapa 1003, el ordenador calcula, para cada ventana definida de tiempo-frecuencia, una característica dada para el conjunto filtrado de señales fisiológicas, teniendo cada señal del conjunto filtrado un valor de la característica dada, proporcionando para cada ventana de tiempo-frecuencia un conjunto de valores de la característica. Por ejemplo, en una realización, la característica dada es un atributo intrínseco de cada señal del conjunto filtrado de señales fisiológicas, incluyendo la potencia en banda (PIB) o la activación media (MA) de cada señal dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia. En particular, la MA se define como la activación instantánea de cada señal promediada dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia, siendo dicha activación instantánea una potencia continua (obtenida, por ejemplo, mediante la transformada de Hilbert) expresada como una puntuación z con respecto a una distribución preictal común de referencia definida agrupando los valores de potencia de todas las señales dentro de esa banda. La PIB puede calcularse usando el método de la transformada de Hilbert en bandas estrechas, la transformada ondulatoria o la transformada de Fourier. En otra realización, la característica dada define un atributo que indica cómo está relacionada cada señal del conjunto filtrado con respecto a las otras señales del conjunto filtrado. Por ejemplo, pueden usarse medidas de red como la fuerza nodal o centralidad en la red construida sobre acoplamientos dentro de la frecuencia o un acoplamiento entre frecuencias.

A continuación, para cada ventana de tiempo-frecuencia, el ordenador puede calcular un primer cuantificador definido como una función del conjunto de valores de la característica (etapa 1004), tal como la media, la desviación típica, el máximo, la activación global (GA), el mínimo, o la inactivación global (GI). En particular, como se detallará posteriormente, la GA y la GI se centran en las activaciones e inactivaciones mayores en las ventanas de tiempo-frecuencia, respectivamente. Además, para cada ventana de tiempo-frecuencia el ordenador puede calcular un segundo cuantificador, definido como una función de una distribución empírica del conjunto de valores de características (etapa 1007), tal como la información de Fisher, la entropía de Renyi o la entropía de activación (AE), que cuantifique la estructura o el confinamiento del conjunto de valores de la característica en las ventanas de tiempo-frecuencia. Debería observarse que en otras realizaciones pueden calcularse tanto el primer cuantificador como el segundo (es decir, pueden ejecutarse ambas etapas 1004 y 1007).

Tras la etapa 1004, el primer cuantificador calculado es comparado, en la etapa 1005, con un primer umbral. Por último, en la etapa 1006, el ordenador selecciona únicamente las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el umbral. Pasa lo mismo para el segundo cuantificador, como se muestra en las etapas 1008 y 1009.

Con referencia a las Figs. 2A-2C, en ellas se muestra gráficamente una realización del método propuesto. La Fig. 2A representa gráficamente (1) un conjunto de señales fisiológicas obtenidas de 5 sensores; y (2) el periodo de tiempo (caja resaltada) en el que se produjo el evento fisiológico, en este caso 0-38 segundos. La Fig. 2B ilustra (3) la región de tiempo-frecuencia de interés definida por el usuario (0-30 segundos, 1-150 Hz); y (4) la pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia definidas en la región de tiempo-frecuencia de interés (ventanas anidadas; se muestran 4 ventanas ejemplares como cajas resaltadas). En la columna de la izquierda (o parte inferior) de la Fig. 2C se ilustran las diferentes señales filtradas dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia. Luego, en la columna central se ilustra cómo se calcula la característica dada de cada una de las señales filtradas. En este ejemplo, la característica dada es la MA. Para cada señal, la MA se define como la activación instantánea promediada dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia, siendo dicha activación instantánea la potencia continua (obtenida, por ejemplo, mediante la transformada de Hilbert) expresada como una puntuación z con respecto a una distribución preictal común de referencia definida agrupando los valores de potencia de todas las señales dentro de esa banda. En la columna de la derecha (o parte superior) de la Fig. 2C, se muestra cómo se calcula el cuantificador cada ventana y se lo compara con un umbral. En este ejemplo, el cuantificador usado es el máximo de todos los valores de la característica dentro de cada ventana, y se usa un umbral común de 100. Se seleccionan ventanas con $\max(MA) > 100$. La selección de ventanas revela que el evento fisiológico definido por la caja resaltada en la Fig. 2A se caracteriza por HFO (107-130 Hz) iniciales que duran 100 ms (invisibles a simple vista). Este patrón de las HFO desaparece cuando se consideran periodos de tiempo mayores (0-10 s). La selección de ventanas también revela que el evento se caracteriza por un patrón prominente de descargas en la banda beta (12-31 Hz) en una escala temporal más larga de aparición (0-20 s). Obsérvese que, en

este ejemplo, el sistema no seleccionó ventanas de tiempo-frecuencia en la banda beta (12-31 Hz) ni lapsos de tiempo de aproximadamente 0-5 s (estas ventanas no se muestran en la figura), reflejando que los patrones en la banda beta aparecen progresivamente unos segundos después del inicio del evento (compárese con la Fig. 2A).

Aplicación a la EEG intracraneal para la detección del foco de la crisis:

5 A continuación, se detallará una realización particular del método propuesto para la identificación de patrones de inicio de la crisis y predicción del foco epiléptico (zona de inicio de la crisis, SOZ). Esto es de particular importancia en pacientes con epilepsia resistente a los fármacos, ya que la localización precisa de la SOZ es crucial para planificar una cirugía coronada por el éxito. En esta realización, el evento fisiológico de interés es la crisis epiléptica (y en particular el inicio de la crisis) y las señales fisiológicas son registros de EEG obtenidos por electrodos intracraneales.
10 Se proporciona al sistema el instante del inicio de la crisis, y una región de tiempo-frecuencia de interés en torno a ese instante, con la pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia que deban ser exploradas.

Para comprobar el método, se seleccionaron diez pacientes con epilepsia resistente a los fármacos. Estos pacientes se sometieron a un diagnóstico prequirúrgico mediante EEG estereotáxica en la Unidad de Epilepsia del Hospital del Mar, Barcelona, España. Como parte del protocolo de validación, las épocas de EEG que contenían un total de 67 crisis fueron seleccionadas, anotadas y documentadas por epileptólogos capacitados de esta unidad y su Grupo de Investigación de la Epilepsia asociado, dentro del programa de Neurociencias del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España. Dos epileptólogos registraron de forma independiente el inicio y el final de cada crisis.
15

La inclusión de pacientes se basó en los criterios siguientes: a) que el foco de la crisis hubiera sido identificado por los epileptólogos y b) que el inicio ictal estuviera confinado a un número reducido de contactos. Tras la implantación y la monitorización de los electrodos, los neurólogos identificaron la SOZ usando inspección visual. Se planificó una extirpación quirúrgica o una termocoagulación por radiofrecuencia (RFTC, por sus siglas en inglés) en función de evaluaciones individuales de estereoelectroencefalografía (SEEG, por sus siglas en inglés). Se obtuvieron registros de EEG intracraneal usando de 5 a 21 electrodos intracerebrales de contacto múltiple que fueron implantados estereotáxicamente usando guiado robótico. Las señales se registraron usando un sistema estándar de EEG clínica con 500 Hz de frecuencia de muestreo, salvo para el paciente 3, en el que se usó una frecuencia de muestreo de 250 Hz.
20

El ordenador seleccionó para cada crisis la época ictal marcada junto con 60 segundos de actividad preictal de referencia. Los canales con interferencias fueron identificados mediante inspección visual y fueron eliminados antes del análisis de los datos. Se usó un filtro de paso de banda de respuesta finita al impulso (paso de banda FIR [1,165] Hz) para eliminar las derivas lentas y los efectos de solapamiento. También se usó un filtro FIR de muesca a 50 Hz y sus frecuencias armónicas para eliminar la interferencia de corrientes alternas.
25

Aquí, se definió la región de tiempo-frecuencia de interés con los siguientes parámetros: de 0 a 30 s después del inicio de la crisis (SO) y de 1 a 150 Hz. Para explorar sistemáticamente diferentes ventanas para la identificación del patrón de inicio ictal y para la detección de la SOZ, se definió la siguiente cuadrícula de tiempo-frecuencia para la exploración. El espectro de frecuencias se dividió en un conjunto de 10 bandas no solapadas. Se consideró un conjunto de ventanas de tiempo anidadas obtenidas fijando el límite izquierdo en el SO y variando el límite derecho. Específicamente, el espectro de frecuencias se dividió en 10 bandas no solapadas usando los siguientes puntos de corte: 1, 4, 2, 8, 12, 31, 50, 73, 88, 107, 130 y 150 Hz. En el dominio temporal, se consideraron ventanas con límite derecho de 100 ms a 30 s después de usar pasos de 100 ms desde 100 ms hasta 5 s y pasos de 1 s desde 5 hasta 30 s (es decir, desde el SO hasta el SO+0,1s, desde el SO hasta el SO+0,2s, ..., desde el SO hasta el SO+4,9s, desde el SO hasta el SO+5s, desde el SO hasta el SO+6s, ..., desde el SO hasta el SO+30s).
30

Para cada ventana de tiempo-frecuencia, el sistema calculó la activación media (MA) (Vila-Vidal y otros, 2017) de cada señal registrada y la usó como característica intrínseca de esa señal. La MA cuantifica la activación instantánea promedio de cada estructura cerebral diana para una frecuencia y ventanas de tiempo de interés predefinidas. La activación instantánea es la potencia continua de cada señal (obtenida, por ejemplo, mediante la transformada de Hilbert) en una banda específica expresada como una puntuación z con respecto a una distribución preictal única de referencia definida agrupando los valores de potencia de todas las señales dentro de esa banda.
35

Esta cantidad se estima a partir de las señales de EEG usando un método de dos etapas, descrito en el párrafo siguiente.
40

Denote $x(t)$ una señal de EEG de un solo canal, y supóngase que la ventana de tiempo-frecuencia de interés está definida por el intervalo de frecuencias $[f_1, f_2]$ y por los puntos de tiempo t_1 y t_2 . En la práctica, $x(t)$ es una serie temporal discreta denotada por $x[k] = x(t)$, $t = k\delta$, $k = 1, \dots, K$, donde δ es el periodo de muestro y K es el número total de muestras contenidas en el registro. Usando esta notación, los puntos de tiempo t_1 y t_2 se indexan como las muestras k_1 y k_2 , respectivamente. En la primera etapa, se obtiene una activación espectral variable en el tiempo en el intervalo de frecuencias de interés usando el método de la transformada de Hilbert. La señal $x[k]$ es filtrada mediante un filtro de paso de banda en bandas no solapadas de frecuencia estrecha espaciadas logarítmicamente $[f, f + \Delta f]$ (se usó $\Delta f = 0,1$) que cubren todo el intervalo de frecuencias interés $[f_1, f_2]$. La potencia de la señal en cada banda [estrecha se
45

obtiene elevando al cuadrado la envolvente de la señal (módulo de la señal analítica). Se efectúa la suma de la potencia de la señal en todas las bandas de frecuencia estrechas para obtener la potencia dependiente del tiempo de la señal de EEG de cada región en la frecuencia de interés deseada $[f_1, f_2]$ (PIB). Los valores resultantes reciben una puntuación z con respecto a una distribución de referencia definida por los valores de potencia de todos los contactos en una época no ictal (en este caso, de 60 a 20 segundos antes del inicio ictal) para obtener una serie $A[k]$ de tiempos de activación que puede ser interpretada como una medida del cambio de potencia desde el estado preictal en cualquier punto dado. Obsérvese que $A[k]$ puede tomar valores tanto positivos como negativos. En la segunda etapa, las activaciones son promediadas en la ventana de tiempo de interés para obtener la MA para cada sitio de registro. Para la estimación precisa de las activaciones promediadas en el tiempo debería eliminarse en primer lugar el ruido inducido por las interferencias. Se detectan sellos de tiempo con interferencias específicas a la frecuencia que afectan simultáneamente a la mayoría de las señales de EEG con un análisis de ventana móvil (anchura de 200 muestras, paso de 1 muestra), realizado de forma independiente en las épocas preictal e ictal. Las ventanas de tiempo en las que el producto de la correlación media y la potencia de la señal promedio del contacto es dos desviaciones típicas mayor que la mediana son consideradas interferencias y son descartadas en el análisis subsiguiente. Por último, para un sitio de registro dado, se obtiene la activación media (MA) en el intervalo de frecuencias $[f_1, f_2]$ y en el periodo de tiempo $[t_1, t_2]$ promediando la activación $A[k]$ en la ventana de tiempo de interés (Vila-Vidal y otros, 2017):

$$MA = \frac{1}{k_2 - k_1} \sum_{k=k_1}^{k_2} A[k]$$

Aplicando este método a cada señal registrada dentro de una ventana dada de tiempo-frecuencia, se obtiene un conjunto de valores de MA, uno para cada señal fisiológica. Repitiendo el cálculo dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia de la cuadrícula de tiempo-frecuencia, el sistema informático obtiene un conjunto de valores de MA para cada ventana. Se denotará y calculará la MA de una señal dada j en la banda de frecuencias $[f, f + \Delta f]$ en una ventana de tiempo que abarca desde el inicio de la crisis hasta el instante t con la notación siguiente: $MA_j(f, t)$.

Para la detección óptima del foco debe garantizarse que haya una activación jerárquica y selectiva únicamente de los contactos de la SOZ. Un elemento central del planteamiento propuesto es la definición de dos nuevos cuantificadores, concretamente la GA (activación global) y la AE (entropía de activación), que en este caso particular se optimizan conjuntamente para hallar ventanas de tiempo-frecuencia de interés en las que la actividad ictal sea máxima con respecto a un periodo preictal de referencia, a la vez que espacialmente confinadas a algunos contactos. Las Figs. 3A-3C ilustran cómo se calculan y usan estos cuantificadores para evaluar la cantidad de información contenida en cada ventana de interés. Para cada ventana de tiempo-frecuencia, la GA cuantifica la magnitud de las activaciones espectrales más relevantes con respecto al estado preictal de referencia. Se define como la media ponderada del conjunto de valores de MA en todos los contactos con MA positiva, siendo ponderada por su valor de MA la aportación de cada contacto, garantizando así que las regiones de máxima actividad tengan un mayor impacto sobre el valor final (Fig. 3A):

$$GA(f, t) = \frac{\sum_{j=1}^N w_j * MA_j(f, t)}{\sum_{j=1}^N w_j},$$

siendo

$$w_j = MA_j(f, t) \text{ si } MA_j(f, t) > 0, \text{ y } w_j = 0, \text{ si } MA_j(f, t) \leq 0.$$

Para cada ventana de tiempo-frecuencia, la AE caracteriza la dispersión espacial de estas activaciones espectrales. Es definida como la entropía de una distribución empírica obtenida definiendo varios intervalos individuales de activación en el conjunto de valores de MA. En primer lugar, se calcula un histograma en el conjunto de valores de MA usando h colectores separados de manera homogénea entre los valores de MA mínimo y máximo (aquí se usó $h = 10$). Se hallan valores de probabilidad para cada colector (p_i para $i = 1, \dots, 10$) como la fracción de los contactos que se encuentran dentro del correspondiente colector de MA (Fig. 3A). El sistema informático calcula a continuación entropía de Shannon de esta distribución empírica usando la fórmula:

$$AE(f, t) = - \sum_{i=1}^{10} p_i * \log p_i.$$

Para cada ventana de tiempo-frecuencia en la cuadrícula de exploración, el sistema informático extrajo los cuantificadores GA y AE del conjunto de valores de MA. Las Figs. 3B y 3C muestran, respectivamente, los cuantificadores GA y AE para un ejemplo de crisis.

La Fig. 4 resume las etapas de procesamiento para obtener las ventanas de tiempo-frecuencia óptimas para la detección de la SOZ (denominadas ventanas de inicio de crisis, SOW, por sus siglas en inglés) y la SOZ. Las señales

de EEG intracraneal en el periodo periictal fueron filtradas mediante filtro de paso de banda en bandas predefinidas de interés que abarcan todo el espectro (Fig. 4A). A continuación, para cada banda, se obtuvieron MA para todas las posibles ventanas de tiempo de interés (Fig. 4B). Para cada ventana de tiempo-frecuencia en la cuadrícula de exploración, el ordenador extrajo la GA y la AE del conjunto de valores de MA (Fig. 4C).

- 5 La detección de la ventana de inicio de crisis (SOW) se logró encontrando ventanas de tiempo-frecuencia que maximizaban la GA bajo la restricción de una AE baja para garantizar que las activaciones espectrales estuvieran confinadas a solo algunos contactos. Se consideraron todos los pares (f, t) mediante el sistema informático y se establecieron dos condiciones de umbral, una por variable. Con respecto a la primera variable, se fijó un umbral primero o inferior en el percentil 95 de la distribución de GA. Para considerar las ventanas de tiempo-frecuencia, se requirió que tuvieran además una GA por encima de 3 para garantizar activaciones globales significativas con respecto al estado preictal. Además, se fijó en la AE un umbral segundo o superior de 0,5. Todas las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfacían ambas condiciones fueron preseleccionadas como candidatas a ser SOW. Finalmente, para cada banda de frecuencias solo se mantuvieron las primeras ventanas de tiempo que satisfacían la condición. Por último, para cada banda de frecuencias solo se mantuvo el primer conjunto de ventanas consecutivas de tiempo que cumplían los criterios requeridos. La Fig. 4D muestra las SOW seleccionadas para la primera crisis del paciente 1.

El método antes descrito fue aplicado secuencialmente a las 67 crisis incluidas en la validación. En cada crisis, se descubrió cualitativamente que las SOW establecían con exactitud la frecuencia característica y las ventanas de tiempo de los patrones de inicio de crisis. Como ejemplo, en la primera crisis del paciente 1, el algoritmo seleccionó las siguientes SOW: 107-130 Hz durante los primeros centenares de milisegundos y 12-31 Hz entre 10 y 20 s. Se seleccionaron regiones de los hipocampos posterior y anterior para estar dentro de la SOZ. La inspección de la actividad electrofisiológica en torno al inicio de la crisis por parte de epileptólogos reveló que la salida del método describía cualitativamente los patrones de inicio de crisis. Como se ve en la Fig. 4E, la crisis se inicia a nivel del hipocampo con rápidas descargas (~110 Hz) de muy baja amplitud en los primeros centenares de milisegundos después del inicio de la crisis, combinadas con una onda despolarizante invertida. Estas descargas son particularmente claras en HP1 y son seguidas por una drástica disminución en la frecuencia que evoluciona a una actividad rápida a baja tensión (LVFA, por sus siglas en inglés) a 12-31 Hz que se vuelve visible 5 segundos después del inicio de la crisis y que aumenta en amplitud a medida que avanza la crisis. En este caso, las activaciones identificadas a 12-31 Hz son, de hecho, un efecto combinado de la actividad LVFA (~30 Hz) junto con picos rítmicos (RS, por sus siglas en inglés) lentos de gran amplitud, observables en particular entre 10 y 20 s.

En cada SOW, se hallaron los canales relevantes de iEEG aplicando un tercer umbral sobre el conjunto de valores de MA. En este caso, el tercer umbral fue inducido por el umbral aplicado sobre el cuantificador de AE. Un umbral superior de 0,5 sobre el cuantificador de AE implica que, para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga el umbral, al menos el 80% de los contactos se encuentra dentro del mismo colector de MA. Para cada SOW, el sistema informático identificó el colector de MA altamente poblado (que tenía al menos un 80% de los contactos), que se usó para definir el tercer umbral. Se consideró que los contactos por encima de este colector formaban parte de la SOZ. Se repitió este procedimiento para todas las SOW seleccionadas, y se acumularon los contactos de la SOZ, obteniendo así una sola SOZ por crisis (Fig. 4F).

Para cada paciente, la SOZ se definió acumulando todas las regiones SOZ detectadas específicas a la crisis. A continuación, se usó la SOZ definida por epileptólogos como marco real para evaluar el rendimiento del método propuesto. Para cada paciente, se calcularon la sensibilidad y la especificidad de la selección. La sensibilidad promedio del método entre pacientes fue de $0,94 \pm 0,09$ (media \pm desviación típica), con una especificidad promedio de $0,90 \pm 0,09$ (media \pm desviación típica). En 7 pacientes todas las regiones SOZ fueron identificadas por el método (sensibilidad=1). En los 3 casos restantes de falsos negativos (contactos de la SOZ erróneamente marcados como no SOZ) se encontraba separado, como máximo, en 1 contacto (es decir, 1,5 mm) con respecto a los verdaderos positivos (regiones correctamente marcadas como SOZ).

Se estudió la robustez del método frente a las elecciones particulares de los umbrales calculando una curva ROC (acrónimo inglés de característica operativa de receptor) a medida que variaban los umbrales. No se halló que pequeñas fluctuaciones en el umbral de GA (percentil 95) y en el umbral de AE (0,5) alteraran significativamente la sensibilidad y la especificidad de los resultados. A medida que se relajan las condiciones sobre la GA y la AE, se escogen más sitios no SOZ. A pesar de estar fuera de la SOZ, se planteó la hipótesis de que estos sitios pudieran tener un papel crítico en el sostenimiento y la propagación de la actividad epiléptica en las primeras fases de la crisis.

También se evaluó la cantidad de previsibilidad de la SOZ contenida en la actividad preictal. Para hacerlo, también se consideraron ventanas de tiempo que abarcaban desde el inicio de la crisis adentrándose en el pasado, es decir, con el límite final en el inicio de la crisis, y oscilando el límite inicial de 30 s a 0,1 s antes del inicio de la crisis, con el mismo espaciado que antes. Las sensibilidades y las especificidades promedio del método entre pacientes en el periodo preictal fueron menores que en el periodo ictal: $0,77 \pm 0,32$ (media \pm desviación típica) y $0,77 \pm 0,12$, respectivamente. Aunque el método tiene un mejor rendimiento en el periodo ictal, las sensibilidades y las especificidades elevadas indican que el periodo preictal contiene suficiente información para la predicción de la SOZ.

Por último, para relacionar los resultados del método propuesto con la información postoperatoria validada, se subseleccionó a los pacientes que se sometieron ya fuera a cirugía (n=5) o a RFTC (n=4) y se cuantificó el grado de solapamiento entre la SOZ prevista y las áreas tratadas. La validación cruzada con resultado postoperatorio demostró que la fracción de las regiones de SOZ previstas que se trataron tendía a ser más alta en pacientes que lograban verse libres de crisis después de un periodo de seguimiento suficientemente largo que en aquellos que presentaban una recaída en los síntomas después del tratamiento, siendo esta tendencia mayor en la cirugía que en la RFTC. No obstante, la proporción de las regiones SOZ tratadas se encuentra en el intervalo 0,25-0,85, lo que pone de manifiesto la relación no trivial entre la SOZ y la zona epileptogénica.

El método para la identificación de patrones de inicio de crisis y la predicción de focos epilépticos también se comprobó con 9 pacientes con epilepsia resistente a los fármacos ingresados en el Hospital Clinic para la monitorización por vídeo-EEG intracraneal entre enero de 2017 y marzo de 2019, incluyendo pacientes con epilepsia en el lóbulo extratemporal. Estos pacientes fueron sometidos a diagnóstico prequirúrgico estereotáxico-EEG en el laboratorio de EEG de la Unidad de Epilepsia del Hospital Clinic, Barcelona, España. Se obtuvieron registros de EEG intracraneal usando electrodos intracerebrales de contacto múltiple que fueron implantados estereotáxicamente usando guiado robótico. Las señales se registraron usando un sistema estándar de EEG clínica con 1024 o 2048 Hz de frecuencia de muestreo.

Como parte del protocolo de validación, las épocas de EEG que contenían un total de 44 crisis fueron seleccionadas, anotadas y documentadas por epileptólogos capacitados de esta unidad. El sistema procesó todas las crisis usando la misma configuración y el mismo método usados con pacientes del Hospital del Mar sin adaptación o ajuste adicionales algunos. Tras la revisión con médicos clínicos, se halló cualitativamente que el sistema establecía con exactitud los patrones de inicio ictal en una proporción significativa de crisis (73%). Un análisis preliminar mostró que el sistema identificó correctamente la SOZ en 6 de los 9 pacientes cuando se ejecutaba a ciegas.

Aplicación a la EEG del cuero cabelludo para la detección del foco de la crisis:

En otra realización, se usa el método para identificar patrones de inicio ictal en la EEG del cuero cabelludo y para identificar con exactitud los electrodos en los que se registraron inicialmente esos patrones. En este caso, el evento fisiológico de interés también es el inicio de una crisis epiléptica, pero las señales fisiológicas son registros de EEG obtenidos de electrodos en el cuero cabelludo. La presente invención se aplicó para la identificación de patrones del inicio de crisis en registros de EEG del cuero cabelludo. Con este fin, se seleccionó a 2 pacientes que se sometieron a monitorización no invasiva a largo plazo mediante vídeo-EEG en 2017 en la Unidad de Epilepsia del Hospital Clinic, Barcelona, España. El vídeo-EEG se realizó usando un amplificador Neurolink 64 Inbox-1166A de 64 canales y se registró a 1024 Hz usando el soporte lógico NeuroWorks (Natus Medical Inc.). Se situaron electrodos superficiales utilizando el sistema internacional 10/20, usando electrodos adicionales en las regiones frontotemporales según el sistema 10/10. La monitorización por vídeo-EEG se llevó a cabo en la Unidad de Epilepsia durante 5 días, y se redujeron los fármacos antiépilépticos cuando fue necesario para facilitar la aparición de crisis.

Las épocas de EEG que contenían un total de 4 crisis (2 por paciente) fueron seleccionadas, anotadas y documentadas por epileptólogos capacitados de esta unidad. El sistema procesó todas las crisis usando la misma configuración y el mismo método usados con la EEG intracraneal, salvo para el umbral de AE, que fue fijado a 0,7. En todos los casos, el sistema identificó ritmos gamma iniciales tras el inicio de la crisis que duraron unos segundos antes de su propagación. En particular, el sistema mostró que en algunos casos también estaban presentes en los primeros milisegundos después del inicio de la crisis HFO (>130 Hz) que no habían sido identificadas en la inspección visual por parte de los médicos clínicos.

Aplicación a la EEG intracraneal para la detección de respuestas cerebrales evocadas por la estimulación eléctrica directa:

En otra realización, el sistema se usa para detectar patrones espectrales provocados por estimulación eléctrica aplicada con electrodos invasivos o no invasivos y para identificar los contactos en los que se producen estos patrones. Para comprobar esta realización se usaron datos de EEG intracraneal recopilados de un paciente epiléptico que se sometió a una sesión de estimulación eléctrica directa como parte de su diagnóstico prequirúrgico en la Unidad de Epilepsia del Hospital del Mar, Barcelona. En este paciente analizado, se implantaron siete electrodos con un total de 80 canales. La frecuencia de muestreo de los datos de EEG fue de 500 Hz. Específicamente, se aplicó el método para analizar el efecto posterior a la estimulación que tuvo sobre todos los canales registrados una estimulación eléctrica administrada por un par específico de canales en el área cingulada frontal, y que duró 25 segundos.

Los canales con interferencias fueron identificados mediante inspección visual y fueron eliminados antes del análisis de los datos. después de la supresión del periodo de estimulación, se usó un filtro de paso de banda (paso de banda FIR [1,165] Hz) para eliminar las derivas lentas y los efectos de solapamiento en los periodos previos a la estimulación y posteriores a la estimulación, independientemente. También se usó un filtro FIR de muesca a 50 Hz y sus frecuencias armónicas para eliminar la interferencia de corrientes alternas. El sistema se alimentó con las señales de EEG. En este caso, se definió el evento de interés como la respuesta a la estimulación eléctrica durante 30 segundos. Aquí se usaron la misma región de tiempo-frecuencia de interés y la misma pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia que en la realización descrita para la detección de la SOZ con pacientes del Hospital del Mar. Específicamente, se definió

la región de tiempo-frecuencia de interés con los siguientes parámetros: de 0 a 30 s después del inicio de la crisis (SO) y de 1 a 150 Hz. El espectro de frecuencias se dividió en un conjunto de 10 bandas no solapadas. Se consideró un conjunto de ventanas de tiempo anidadas obtenidas fijando el límite izquierdo en el SO y variando el límite derecho. Específicamente, el espectro de frecuencias se dividió en 10 bandas no solapadas usando los siguientes puntos de corte: 1, 4, 8, 12, 31, 50, 73, 88, 107, 130 y 150 Hz. En el dominio temporal, se consideraron ventanas con límite derecho de 100 ms a 30 s después del cese de la estimulación (*stimulation offset* (SO), por sus siglas en inglés) usando pasos de 100 ms desde 100 ms hasta 5 s y pasos de 1 s desde 5 hasta 30 s (es decir, desde el SO hasta el SO+0,1s, desde el SO hasta el SO+0,2s, ..., desde el SO hasta el SO+4,9s, desde el SO hasta el SO+5s, desde el SO hasta el SO+6s, ..., desde el SO hasta el SO+30s).

10 En este caso, la característica usada para caracterizar cada señal de EEG dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia fue la potencia promedio de cada señal en una banda específica con puntuación z con respecto a la estadística de referencia de la señal (es decir, los datos se rebajaron por la media de referencia y luego se normalizaron mediante la desviación típica de referencia). Como referencia, el sistema usó un periodo de estimulación de 5 segundos libre de interferencias. Esta cantidad se estimó usando el siguiente método.

15 Para cada señal y banda de frecuencias de interés, el sistema estimó la potencia dependiente del tiempo usando la transformada de Hilbert. A continuación, los valores resultantes de cada contacto recibieron una puntuación z con respecto a la estadística de referencia para cada contacto y cada banda de frecuencias independientemente. Acto seguido, para cada ventana de tiempo-frecuencia de interés, el sistema calculó la potencia promedio con puntuación z en la ventana de tiempo de interés.

20 Para cada ventana de tiempo-frecuencia, el sistema calculó la GA y seleccionó ventanas con $GA > 3$, buscando incrementos de potencia. El sistema informó de incrementos generales en las ondas delta, zeta, alfa y beta (1-30 Hz) que duraron aproximadamente 30 segundos después del cese de la estimulación. No se encontró efecto alguno a mayores frecuencias. Además, el sistema calculó la AE y seleccionó ventanas con $GA > 3$ y $AE < 0,6$, buscando activaciones confinadas espacialmente provocadas por la estimulación. El sistema informó de un aumento en alfa (8-12 Hz) que duró aproximadamente 15 segundos y que fue visible no solo en el área cingulada frontal, sino también en contactos distantes de las circunvoluciones temporales, estableciendo con exactitud posibles vías de propagación a través de tractos fibrosos.

Aplicación a potenciales de campo local intracraneal para la detección de respuestas cerebrales evocadas por la administración de fármacos:

30 A continuación, se detallará otra realización de la tecnología propuesta para identificar cambios espectrales en los registros cerebrales provocados por la administración de un fármaco (ilustrados en las Figs. 5A-5C). En esta realización, el evento fisiológico de interés es la administración del fármaco, y las señales fisiológicas son registros de EEG obtenidos de electrodos del cuero cabelludo o intracraneales. Se proporciona al sistema el periodo de tiempo en el que se administra el fármaco, con una región de tiempo-frecuencia de interés después de ese instante, con una pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia que deban ser exploradas.

35 En particular, el método fue comprobado en datos electrofisiológicos intracraneales de un ratón sin restricciones de movimiento durante un experimento farmacológico documentado en una publicación anterior (Gener y otros, 2019). El paradigma experimental consistió en un periodo de referencia de 30 minutos, 30 minutos tras la administración de solución salina, 1 hora tras la administración del primer fármaco (agonistas y antagonistas), y un periodo de 1 hora tras la administración del segundo fármaco (antagonistas tras los agonistas únicamente). Durante cada experimento, se obtuvieron registros intracraneales muestreados a 30 kHz de varios electrodos implantados en la corteza prefrontal (PFC, por sus siglas en inglés) y el hipocampo (HPC). En Gener y otros, 2019, se proporciona una descripción completa del diseño experimental y de los registros de datos. Para comprobar el detector, se reutilizaron los potenciales de campo local (LFP, por sus siglas en inglés) de la PFC y el HPC en un ratón tras la administración de 1 mg de 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2 amino propano (DOI, agonista parcial de 5-HT_{2A/2CR}) como primer fármaco. En total se seleccionaron 3 contactos de la PFC y 3 contactos del HPC. Para obtener los LFP, las señales fueron muestreadas a la baja hasta 1 kHz, se les quitó la tendencia y se las filtró mediante filtro de muesca para eliminar las interferencias de la línea de ruido (50 y 100 Hz) con secuencias de ejecución personalizadas escritas en Python. Se usó un filtro de paso de banda (paso de banda FIR [1,250] Hz) para eliminar las derivas lentas y los efectos de solapamiento. Como parte del preprocesamiento, las señales también fueron normalizadas usando la puntuación z .

40 Para detectar la escala temporal-frecuencial en la que se producían cambios tras la administración de fármacos, se definió un conjunto de ventanas de tiempo-frecuencia. El espectro de frecuencias se dividió en un conjunto de 17 bandas no solapadas usando los siguientes puntos de corte: 1, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 y 150 Hz. En el dominio temporal, se consideró un conjunto de ventanas de tiempo anidadas obtenidas fijando el límite izquierdo en la administración de fármacos y variando el límite derecho. Se consideró un total de 120 ventanas de tiempo con un límite derecho desde 30 s a 1 hora tras la administración de fármacos (DA, por sus siglas en inglés), incrementando el tamaño de las ventanas en pasos de 30 s (es decir, desde DA hasta DA+30 s, desde DA hasta DA+60s, desde DA hasta DA+90s, ..., desde DA hasta DA+1h). En este caso, la característica usada para caracterizar cada señal de LFP dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia fue la potencia en banda (PIB) promedio

normalizada con respecto a la distribución de PIB de referencia de esa señal en esa banda de frecuencias particular. Se estimó esta cantidad usando una ventana de segmentación y un método de ahusamiento múltiple descritos en el párrafo siguiente.

5 Para cada señal, se construyó un espectrograma de 1 a 150 Hz usando una ventana de segmentación y un método de ahusamiento múltiple. Se usaron ventanas de segmentación (no confundir con ventanas de tiempo de interés) con un paso de ventana y una longitud de ventana igual a 30 s. Dentro de cada ventana de segmentación, se estimó una densidad espectral de potencia (PSD, por sus siglas en inglés) de 1 a 150 Hz usando secuencias esféricas prolatas discretas (DPSS, por sus siglas en inglés) con un ancho estandarizado de media banda fijado en 5 y órdenes que van a 1 o 9 (un total de 9 ahusamientos). La Fig. 5A muestra los espectrogramas para dos señales procedentes de la PFC y el HPC. A continuación, para cada banda de frecuencias definida anteriormente, se obtuvo la PIB sumando el espectrograma en las frecuencias contenidas en esa banda. Esto dio lugar a una PIB dependiente del tiempo, por señal y banda de frecuencias definida anteriormente para todo el registro (muestreado a 1/30 Hz). Para cada canal y cada banda de frecuencias, se dio a la evolución temporal de la PIB una puntuación z con respecto a la estadística de referencia (es decir, los datos se rebajaron por la media de referencia y luego se normalizaron mediante la desviación típica de referencia). Por ello, la PIB con puntuación z refleja el cambio de potencia de una señal dada en una banda de frecuencias provocado por la administración de un fármaco, reflejando los valores positivos (o negativos) aumentos (o disminuciones) en potencia con respecto a la actividad de referencia de ese contacto. La Fig. 5B muestra la evolución temporal de la PIB con puntuación z para dos bandas ejemplares que muestran cambios espectrales tras la administración de fármacos (4-8 Hz y 90-100 Hz). Por último, para una ventana dada de tiempo-frecuencia definida en el párrafo anterior, la característica de las señales de LFP se obtuvo promediando los valores de PIB con puntuación z en las ventanas de tiempo de interés. Obsérvese que, con un muestreo de 1 valor de PIB cada 30 s, la ventana de tiempo de interés i -ésima (desde DA hasta DA+ 30i) contiene un total de i muestras de PIB.

Aplicando este método a cada señal registrada dentro de una ventana dada de tiempo-frecuencia, se obtiene un conjunto de valores de PIB promediados con puntuación z , uno para cada señal fisiológica. Repitiendo el cálculo dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia de la cuadrícula de tiempo-frecuencia, el sistema informático obtiene un conjunto de valores de PIB para cada ventana. En aras de la claridad, el valor de PIB promediado con puntuación z de una señal dada j en la banda de frecuencias $[f, f + \Delta f]$ y calculado en una ventana de tiempo que abarca desde DA hasta el instante t es denotado con la siguiente notación: $Z_j(f, t)$.

Para cada ventana de tiempo-frecuencia se usaron dos versiones diferentes del método. En la primera versión, se usó la GA (definida anteriormente) calculada en Z como primer cuantificador. Cuando se la calcula en Z , la GA es el promedio del conjunto de valores Z en todos los contactos con Z positiva, ponderándose la aportación de cada contacto por la magnitud de su propio valor Z , garantizando así que las señales con un aumento en potencia con máxima prominencia tengan mayor impacto en el valor final:

$$GA(f, t) = \frac{\sum_{j=1}^N w_j * Z_j(f, t)}{\sum_{j=1}^N w_j},$$

siendo

$$w_j = Z_j(f, t) \text{ si } Z_j(f, t) > 0, \text{ y } w_j = 0, \text{ si } Z_j(f, t) \leq 0.$$

35 A continuación, se seleccionaron ventanas de tiempo-frecuencia con $GA > 1,24$ (3^{er} cuartil de la distribución de GA). Dentro de cada ventana que satisfizo esta condición, el método identificó además los contactos responsables de este aumento global en potencia aplicando un umbral en los valores Z . Se seleccionaron los contactos con $Z > 1,24$.

Para la segunda versión se introdujo la GI (inactivación global), nuevo primer cuantificador para calcular en Z . La GI se define como la media ponderada del conjunto de valores Z en todos los contactos con Z negativa, ponderándose la aportación de cada contacto por la magnitud de su propio valor Z , garantizando así que las señales con una disminución en potencia con máxima prominencia tengan mayor impacto en el valor final:

$$GI(f, t) = \frac{\sum_{j=1}^N w_j * Z_j(f, t)}{\sum_{j=1}^N w_j},$$

siendo

$$w_j = Z_j(f, t) \text{ si } Z_j(f, t) < 0, \text{ y } w_j = 0, \text{ si } Z_j(f, t) \geq 0.$$

En este caso, se seleccionaron ventanas de tiempo-frecuencia con una $GI < -1,7$ (1^{er} cuartil de la distribución de GI). Dentro de cada ventana que satisfizo esta condición, el método identificó además los contactos responsables de esta disminución global en potencia aplicando un umbral en los valores Z . Se seleccionaron los contactos con $Z < -1,7$.

La Fig. 5C muestra los cuantificadores usados en las dos versiones diferentes del sistema: la activación global (GA) se centra en los aumentos más prominentes en PIB con independencia del contacto en el que se produzcan, mientras que la inactivación global (GI) se centra en las disminuciones más prominentes en PIB con independencia del contacto en el que se produzcan. La administración de fármacos se produce a los 0 minutos.

5 Usando este método, el sistema informó de los siguientes resultados. Tras la administración de fármacos, se observó un aumento de potencia en la banda de 4-8 Hz en algunos contactos tanto de la PFC como del HPC que duraron hasta el fin del experimento. Además, se informó de un aumento en 40-50 Hz en el HPC durante los primeros 20 minutos tras la DA, que después evolucionó a un ritmo más lento a 12-20 Hz hasta el fin del experimento.

10 Significativamente, se documentó un aumento de potencia en el intervalo gamma (80-110 Hz) en un contacto de la PFC, iniciándose 20 minutos después de la DA y durando hasta el fin del registro, en línea con los resultados descritos en el artículo de investigación. Este aumento de potencia en la PFC fue acompañado por una disminución de potencia en el HPC, iniciándose 5-10 minutos después de la DA y durando hasta el fin del registro.

15 La presente invención se ha descrito en detalle particular con respecto a realizaciones posibles específicas. Los expertos en la técnica apreciarán que la invención puede ser puesta en práctica en otras realizaciones. Además, el sistema y/o la funcionalidad de la invención pueden ser implementados por medio de diversas combinaciones de soporte lógico y soporte físico, como se ha descrito, o enteramente en elementos de soporte lógico. Además, las divisiones particulares de funcionalidad entre los diversos componentes en el presente documento son meramente ejemplares, y no obligatorias ni significativas. En consecuencia, las funciones llevadas a cabo por un solo componente puede ser realizadas, en otras realizaciones, por múltiples componentes, y las funciones llevadas a cabo por múltiples componentes pueden ser realizadas, en otras realizaciones, por un solo componente.

20 Ciertos aspectos de la presente invención incluyen etapas de proceso u operaciones e instrucciones descritas en el presente documento en forma algorítmica o de tipo algorítmico. Debería observarse que las etapas de proceso y/o las operaciones e instrucciones de la presente invención pueden implementarse en soporte lógico, soporte lógico inalterable y/o soporte físico, y que, cuando están implementadas en soporte lógico, pueden ser descargadas para que residan en diferentes plataformas usadas por sistemas operativos de red en tiempo real, y que funcionen desde las mismas.

25 El alcance de la presente invención se define en el siguiente pliego de reivindicaciones.

Referencias

30 Andrzejak RG, David O, Gnatkovsky V, Wendling F, Bartolomei F, Francione S, y otros Localization of epileptogenic zone on pre-surgical intracranial EEG recordings: toward a validation of quantitative signal analysis approaches. *Brain Topography* 2015; 28(6): 832-837.

35 Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008; 131 (7): 1818-1830.

David O, Blauwblomme T, Job AS, Chabardès S, Hoffmann D, Minotti L, y otros Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain* 2011; 134(10): 2898-2911.

40 Geertsema EE, Visser GH, Velis DN, Claus SP, Zijlmans M, Kalitzin SN. Automated seizure onset zone approximation based on nonharmonic high-frequency oscillations in human interictal intracranial eegs. *International Journal of Neural Systems* 2015, 25(05): 1550015.

45 Gener T, Tauste Campo A, Alemany-González M, Nebot P, Delgado-Salient C, Chanovas J, Puig MV. Serotonin 5-HT1A, 5-HT2A and dopamine D2 receptors strongly influence prefronto-hippocampal neural networks in alert mice: Contribution to the actions of risperidone *Neuropharmacology* 2019; 158: 107743. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107743>

50 Gnatkovsky V, Francione S, Cardinale F, Mai R, Tassi L, Lo Russo G, y otros Identification of reproducible ictal patterns based on quantified frequency analysis of intracranial EEG signals. *Epilepsia* 2011; 52(3): 477-488.

Gnatkovsky V, de Curtis M, Pastori C, Cardinale F, Lo Russo G, Mai R, y otros Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis. *Epilepsia* 2014; 55(2): 296-305.

55 Liu S, Sha Z, Sencer A, Aydoseli A, Bebek N, Abosch A, y otros Exploring the time-frequency content of high frequency oscillations for automated identification of seizure onset zone in epilepsy. *Journal of Neural Engineering* 2016; 13(2): 026026.

- Murphy PM, von Paternos AJ, Santaniello S. A novel HFO-based method for unsupervised localization of the seizure onset zone in drug-resistant epilepsy. In: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2017 39th Annual International Conference of the IEEE. IEEE, 2017. P. 1054-1057.
- 5 Varatharajah Y, Berry BM, Kalbarczyk ZT, Brinkmann BH, Worrell GA, e Iyer RK. Inter-ictal seizure onset zone localization using unsupervised clustering and bayesian filtering. In: Neural Engineering (NER), 2017 8th International IEEE/EMBS Conference on. IEEE, 2017. P. 533-539.
- 10 Vila-Vidal M, Principe A, Ley M, Deco G, Tauste Campo A, Rocamora R. Detection of recurrent activation patterns across focal seizures: Application to seizure onset zone identification. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128(6): 977-985.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos, el método comprende:
- 5 a) recibir, mediante un sistema informático:
- un periodo de tiempo en el que se produjo un evento fisiológico;
- 10 un conjunto de señales fisiológicas asociadas con dicho evento fisiológico, correspondiendo cada señal de dicho conjunto de señales fisiológicas a una localización espacial diferente de una parte corporal de un ser vivo;
- una región de tiempo-frecuencia de interés, estando definida dicha región de tiempo-frecuencia por un instante de tiempo mínimo y uno máximo y una frecuencia mínima y una máxima, en donde dichos instantes de tiempo mínimo y máximo están comprendidos en dicho periodo de tiempo en el que se produjo el evento fisiológico y dicha frecuencia máxima es menor o igual que la frecuencia de muestreo de las señales fisiológicas; y
- 15 una pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia definidas en la región de tiempo-frecuencia de interés;
- b) filtrar el conjunto de señales fisiológicas dentro de cada ventana de dicha pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia, obteniendo como resultado un conjunto filtrado de señales fisiológicas para cada ventana de tiempo-frecuencia;
- 20 c) calcular, mediante el sistema informático, para cada ventana definida de tiempo-frecuencia, una característica dada para el conjunto filtrado de señales fisiológicas, teniendo cada una de las señales del conjunto filtrado de señales fisiológicas un valor de la característica dada, proporcionando para cada ventana de tiempo-frecuencia un conjunto de valores de la característica; y
- 25 d) calcular, mediante el sistema informático, para cada ventana de tiempo-frecuencia, al menos uno de:
- 30 un primer cuantificador definido como una función de dicho conjunto de valores de características y comparar el primer cuantificador calculado con un primer umbral dado, seleccionando el sistema informático, además, las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el primer umbral; y/o
- 35 un segundo cuantificador definido como una función de una distribución empírica de dicho conjunto de valores de características y comparar el segundo cuantificador calculado con un segundo umbral dado, seleccionando el sistema informático, además, las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el segundo umbral.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicha característica dada calculada en la etapa c) define un atributo intrínseco de cada señal del conjunto filtrado de señales fisiológicas, incluyendo el atributo intrínseco al menos una de la potencia en banda (PIB) de cada señal en cada ventana de tiempo-frecuencia o la activación media (MA), definida como la activación instantánea de cada señal promediada dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia, siendo dicha activación instantánea una potencia continua expresada como una puntuación z con respecto a una distribución preictal común de referencia definida agrupando los valores de potencia de todas las señales dentro de esa banda.
- 40 3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha característica dada en la etapa c) define un atributo que indica cómo está relacionada cada señal del conjunto filtrado de señales fisiológicas con respecto a las otras señales del conjunto filtrado, incluyendo dicho atributo al menos una de la correlación de Pearson promedio, la información mutua promedio, y la centralidad de intermediación de cada señal con respecto a todas las demás señales dentro de cada ventana de tiempo-frecuencia.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer cuantificador comprende al menos uno de la media, la desviación típica, el máximo, una activación global GA, el mínimo, o una inactivación global GI del conjunto de valores de características, definiéndose la GA como la media ponderada del conjunto de valores positivos de la característica, ponderándose por sí mismo cada valor de la característica, y definiéndose la GI como la media ponderada del conjunto de valores negativos de la característica, ponderándose por sí mismo cada valor de la característica.
- 50 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo cuantificador comprende al menos una de la entropía de Renyi, la información de Fisher o una entropía de activación AE de una distribución empírica del conjunto de valores de características, definiéndose la AE como la entropía de Shannon de dicha distribución empírica.
- 55 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, en donde el primer cuantificador comprende una activación global GA, medida definida como la media ponderada del conjunto de valores positivos de la característica, ponderándose por sí mismo cada valor de la característica, y en donde el segundo cuantificador comprende una

entropía de activación AE, medida definida como la entropía de Shannon de una distribución empírica del conjunto de valores de características.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que, además, comprende:

5 comparar el conjunto de valores de características con un tercer umbral dado para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, definiendo así, para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, un subconjunto del conjunto filtrado de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas filtradas relevantes; y

10 acumular todas las señales fisiológicas filtradas relevantes en todas las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan los umbrales primero y/o segundo, definiendo así un subconjunto del conjunto de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas relevantes.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia se solapan o no se solapan entre sí y/o tienen una anchura igual o diferente.

15 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia son ventanas anidadas, con el límite inicial fijado en dicho instante de tiempo mínimo y con un límite final creciente.

20 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el evento fisiológico es una crisis epiléptica o la respuesta del cerebro a un estímulo administrado, y en donde las señales fisiológicas son señales de electroencefalografía intracraneal iEEG o de electroencefalografía EEG del cuero cabelludo.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los umbrales primero y/o segundo son iguales para todas las ventanas de tiempo-frecuencia.

25 12. El método de la reivindicación 1, en donde los umbrales primero y/o segundo se determinan usando un algoritmo de aprendizaje automático aplicado al conjunto de señales fisiológicas con información previa sobre las ventanas de tiempo-frecuencia de interés.

13. El método de la reivindicación 7, en donde los umbrales primero, segundo y/o tercero se determinan usando un algoritmo de aprendizaje automático aplicado al conjunto de señales fisiológicas con información previa sobre las ventanas de tiempo-frecuencia de interés y las señales fisiológicas relevantes.

30 14. Un medio legible por ordenador que contiene un producto de programa informático para identificar características de tiempo-frecuencia de eventos fisiológicos, el producto de programa informático comprende instrucciones de programa que en base en:

un periodo de tiempo en el que se produjo un evento fisiológico;

35 un conjunto de señales fisiológicas asociadas con dicho evento fisiológico, correspondiendo cada señal de dicho conjunto de señales fisiológicas a una localización espacial diferente de una parte corporal de un ser vivo;

40 una región de tiempo-frecuencia de interés, estando definida dicha región de tiempo-frecuencia por un instante de tiempo mínimo y uno máximo y una frecuencia mínima y una máxima, en donde dichos instantes de tiempo mínimo y máximo están comprendidos en dicho periodo de tiempo en el que se produjo el evento fisiológico y dicha frecuencia máxima es menor o igual que la frecuencia de muestreo de las señales fisiológicas; y

una pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia definidas en la región de tiempo-frecuencia de interés:

45 filtran el conjunto de señales fisiológicas dentro de cada ventana de dicha pluralidad de ventanas de tiempo-frecuencia, obteniendo como resultado un conjunto filtrado de señales fisiológicas para cada ventana de tiempo-frecuencia;

50 calculan, para cada ventana definida de tiempo-frecuencia, una característica dada para el conjunto filtrado de señales fisiológicas, teniendo cada una de las señales del conjunto filtrado de señales fisiológicas un valor de la característica dada, proporcionando para cada ventana de tiempo-frecuencia un conjunto de valores de la característica; y

calculan, para cada ventana de tiempo-frecuencia, al menos uno de:

55 un primer cuantificador definido como una función de dicho conjunto de valores de características y comparar el primer cuantificador calculado con un primer umbral dado, seleccionando las instrucciones de programa, además, las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el primer umbral; y/o

un segundo cuantificador definido como una función de una distribución empírica del conjunto de valores de características y comparar el segundo cuantificador calculado con un segundo umbral dado, seleccionando las instrucciones de programa, además, las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan el segundo umbral.

5 15. El medio legible por ordenador de la reivindicación 14, en donde las instrucciones de programa comprenden, además:

10 comparar el conjunto de valores de características con un tercer umbral dado para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, definiendo así, para cada ventana de tiempo-frecuencia que satisfaga los umbrales primero y/o segundo, un subconjunto del conjunto filtrado de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas filtradas relevantes; y

acumular todas las señales fisiológicas filtradas relevantes en todas las ventanas de tiempo-frecuencia que satisfagan los umbrales primero y/o segundo, definiendo así un subconjunto del conjunto de señales fisiológicas denominado señales fisiológicas relevantes.

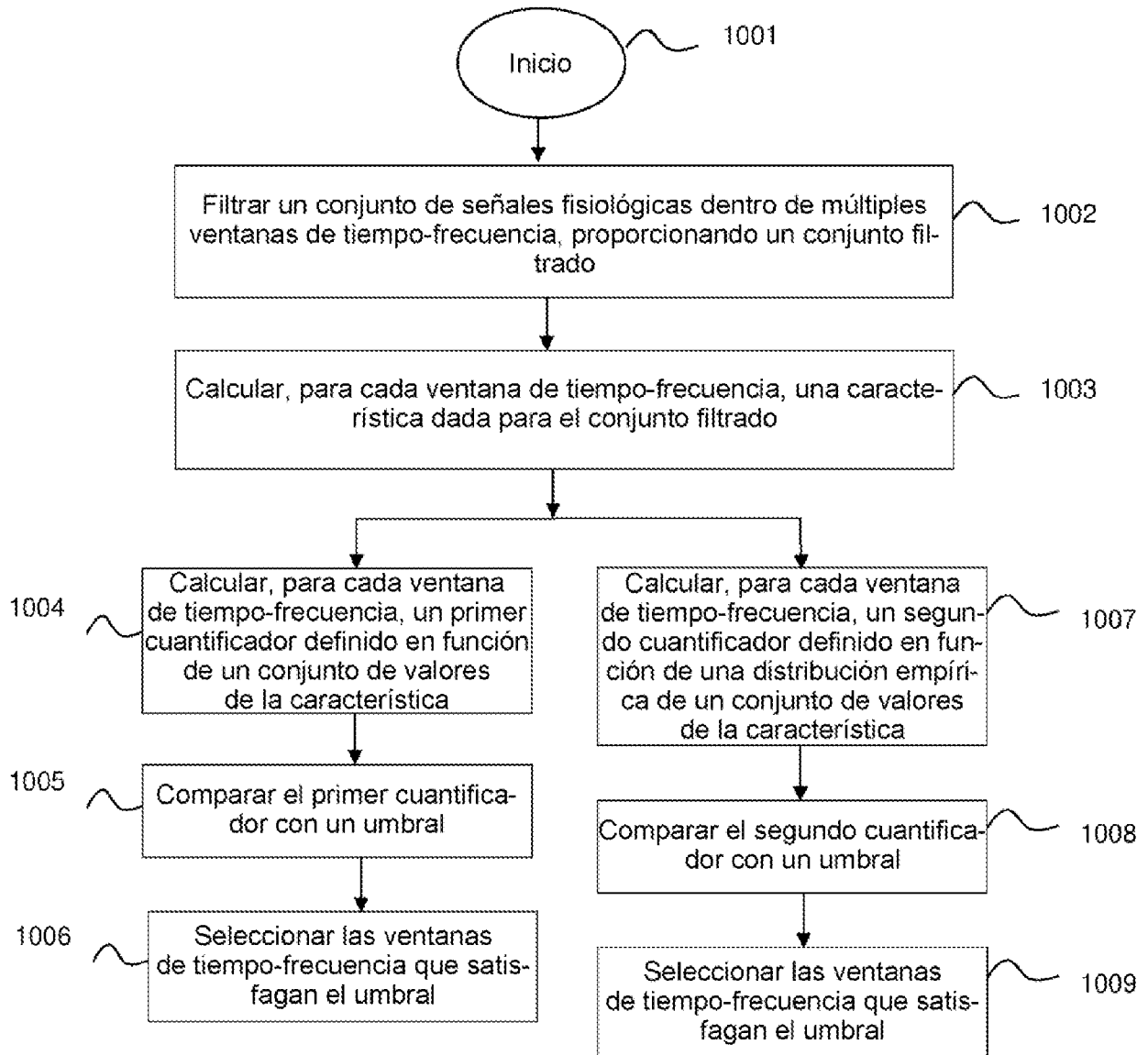


Fig. 1

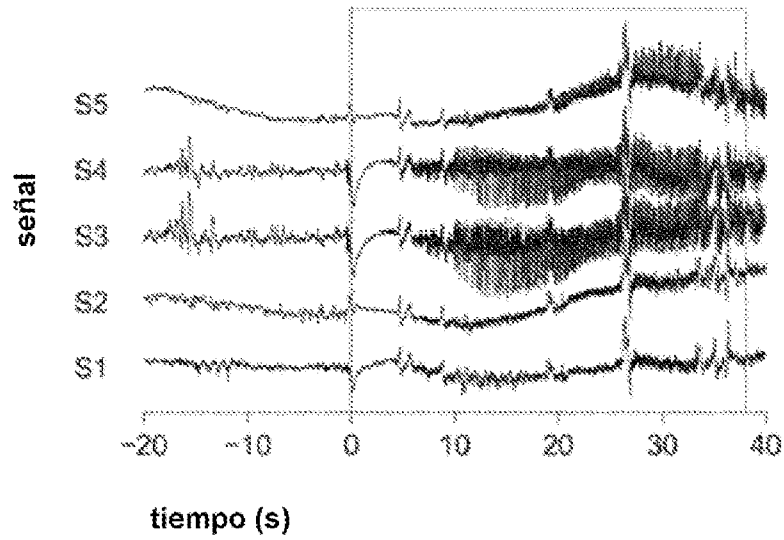


Fig. 2A

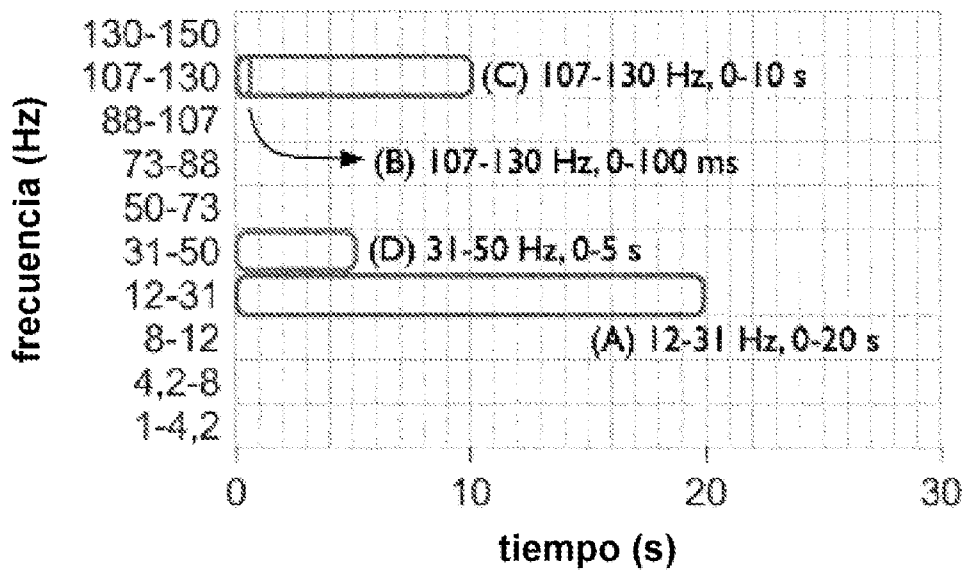
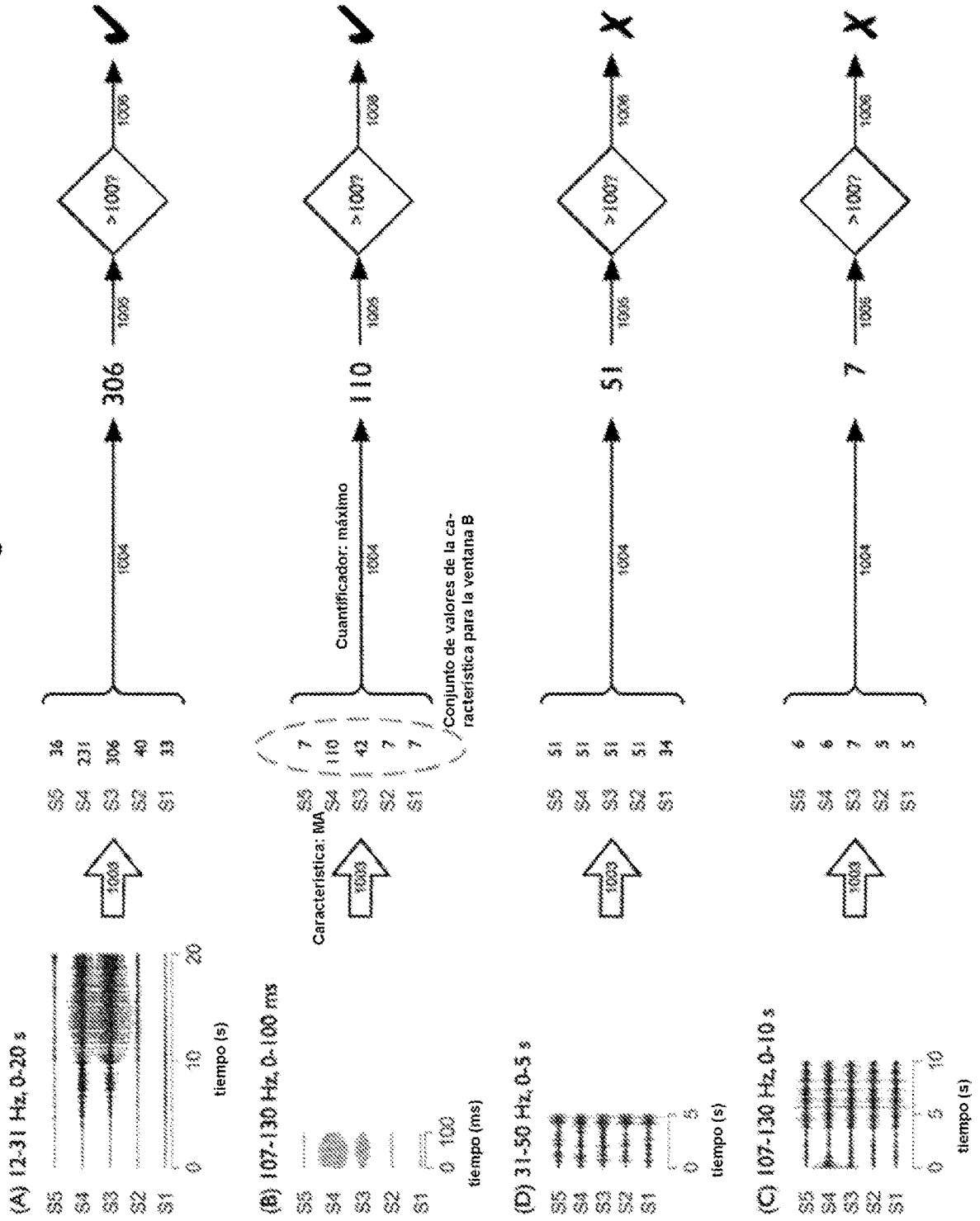


Fig. 2B

Fig. 2C



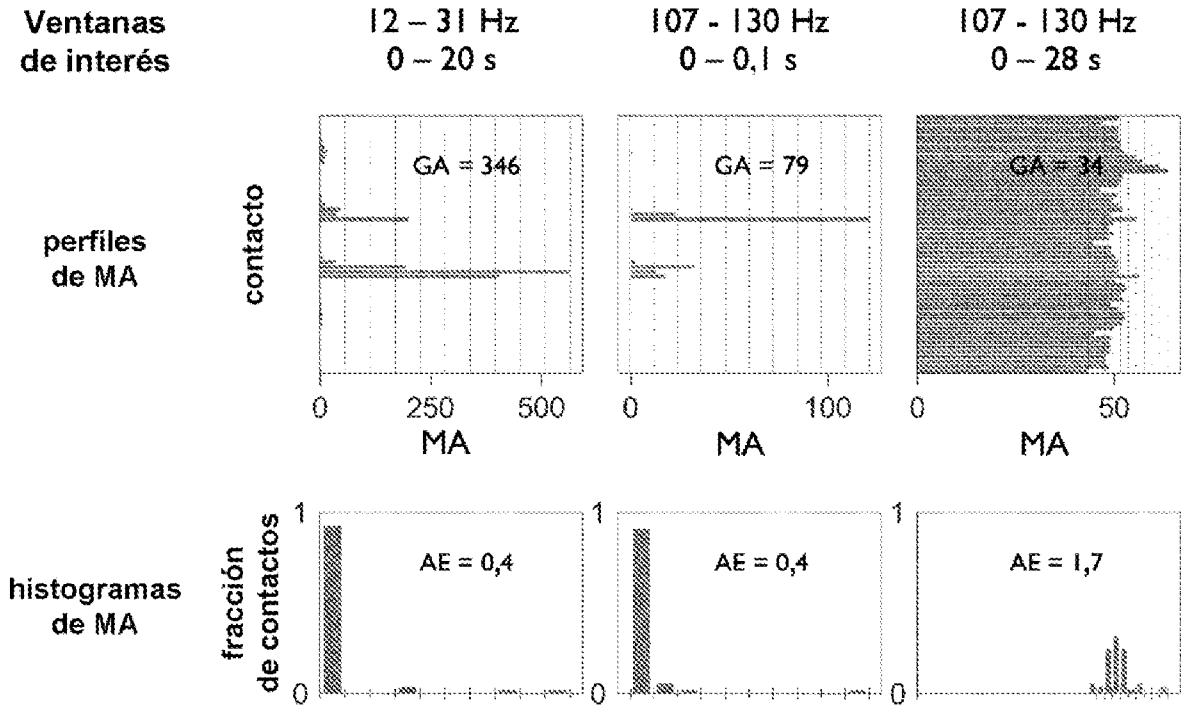


Fig. 3A

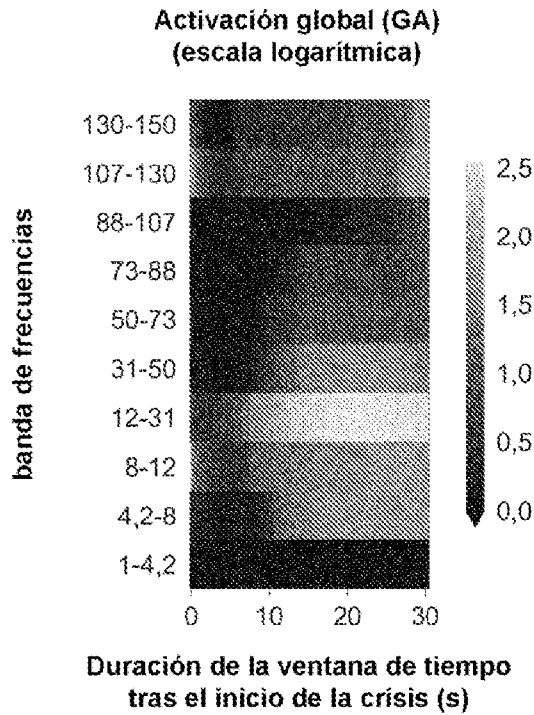


Fig. 3B

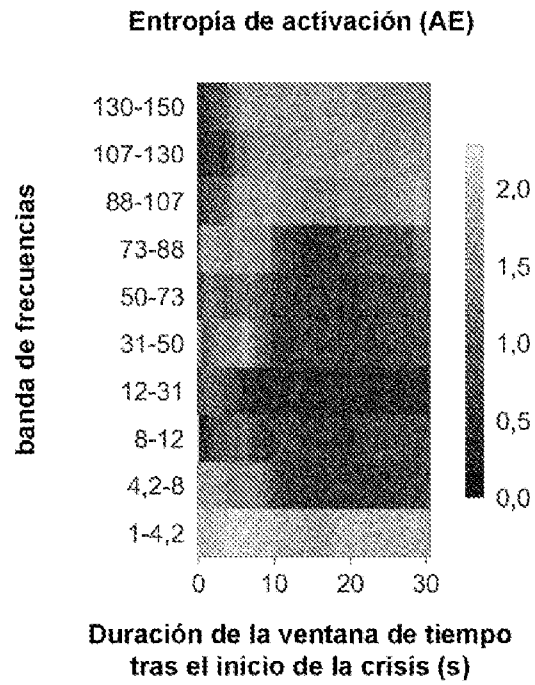
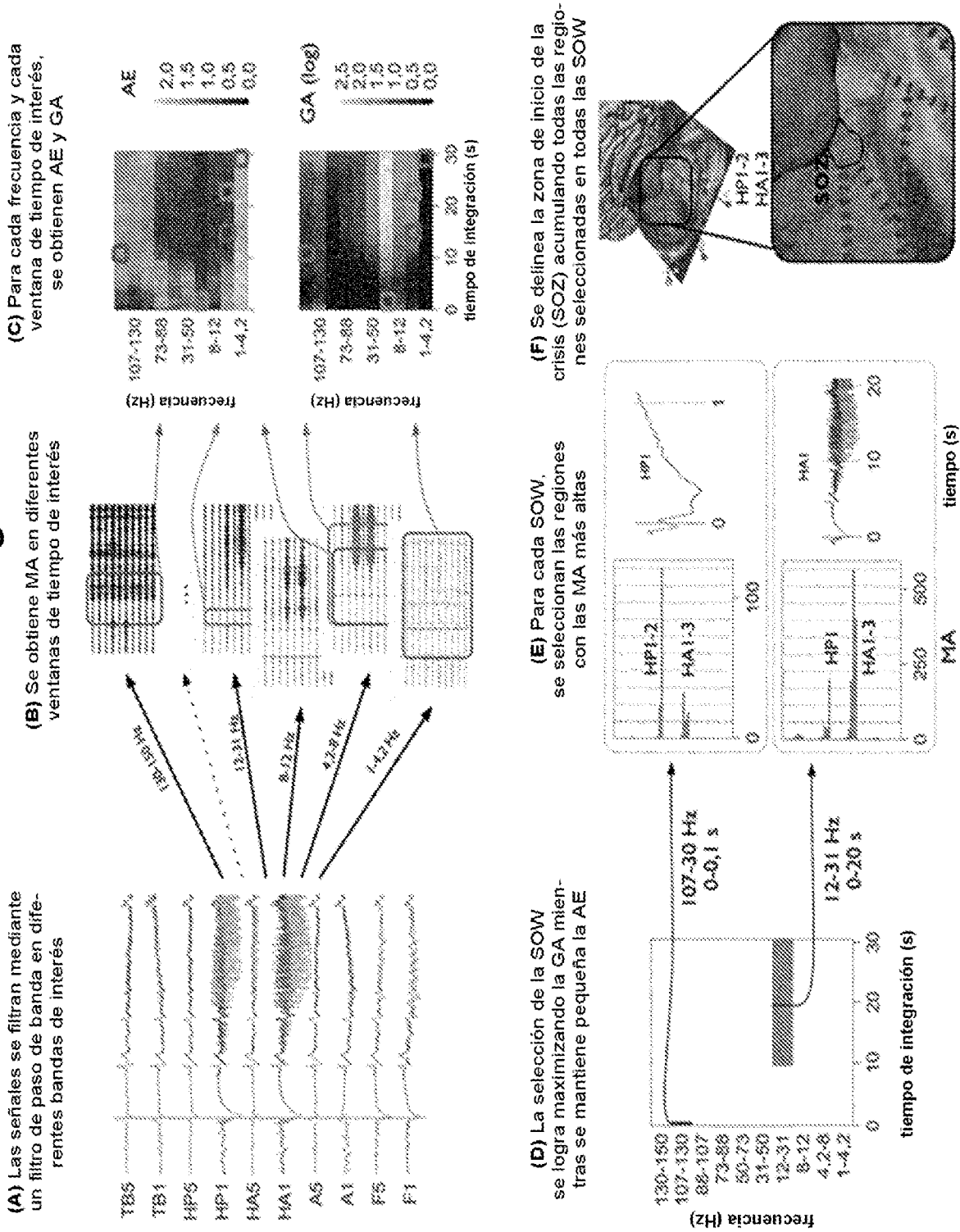


Fig. 3C

Fig. 4



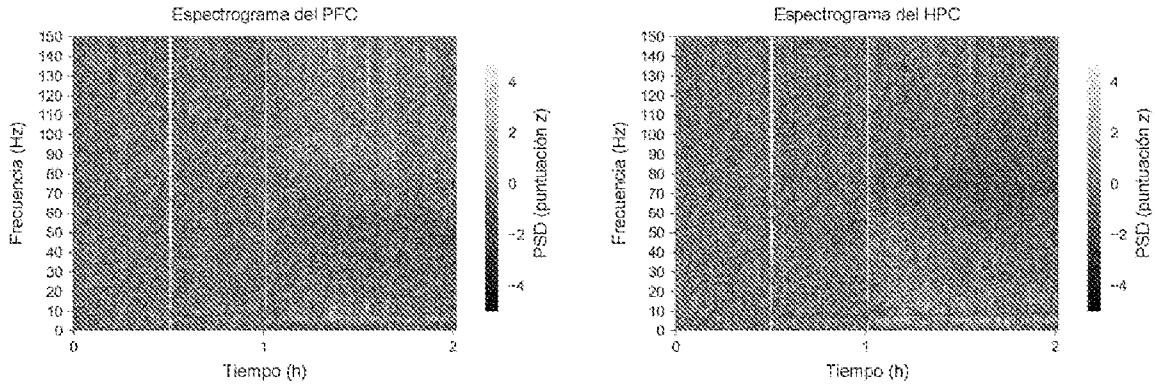


Fig. 5A

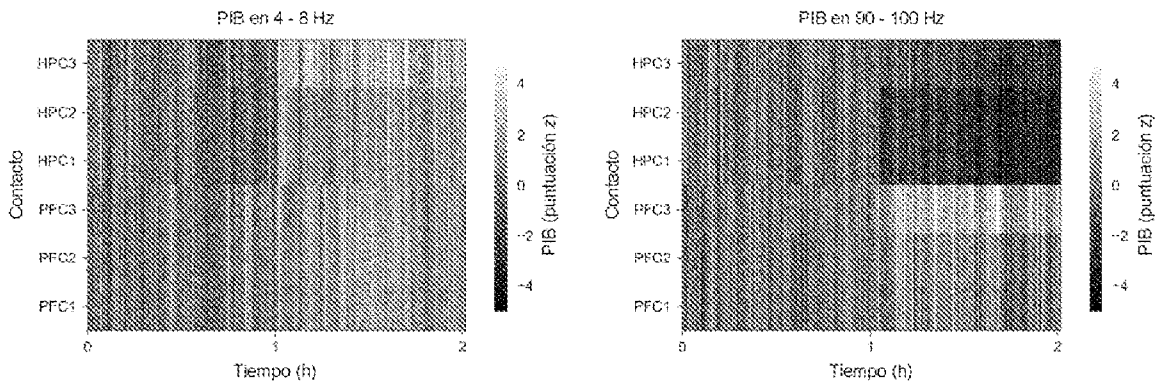


Fig. 5B

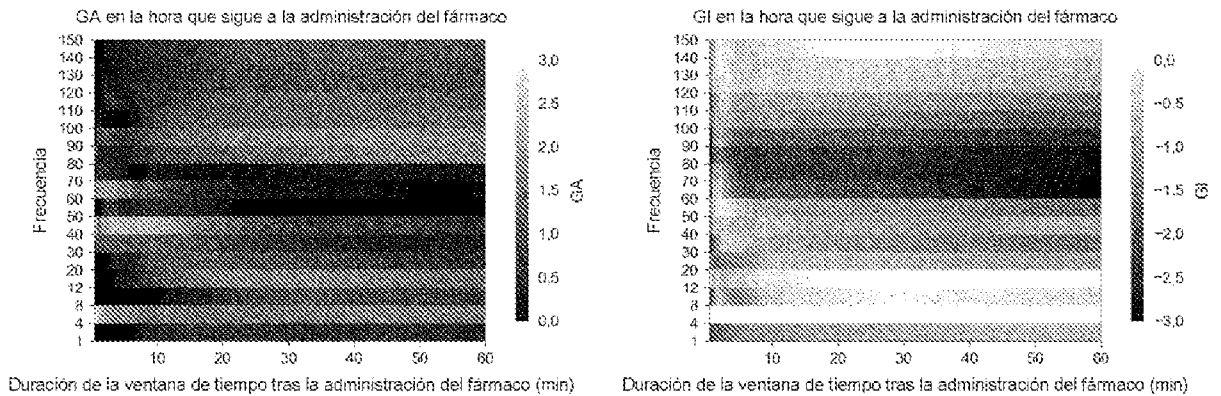


Fig. 5C