



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 576**

(51) Int. Cl.:
G06F 17/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98941221 .8**

(86) Fecha de presentación : **24.08.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1005677**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2000**

(54) Título: **Sistema y método para la Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria del cerebro y el corazón.**

(30) Prioridad: **22.08.1997 CU 87/97**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Avenida 25, nº 15819, Cubanacan, Playa
Ciudad de la Habana 12100, CU**

(72) Inventor/es: **Valdes Sosa, Pedro Antonio;
Bosch Bayard, Jorge Francisco;
Aubert Vazquez, Eduardo Francisco;
Virues, Alba;
Morales Aguilera, Frank;
Trujillo Barreto, Nelson Jesus;
Fuentes Montero, Maria Elena;
Soler McCook, Jorge Miguel y
Riera Diaz, Jorge Javier**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Sistema y método para la Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria del cerebro y el corazón.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un sistema y un método para obtener Imágenes por Tomografía de las Corrientes Eléctricas Primarias (CEP) producidas por las neuronas del cerebro y las células musculares del corazón.

10 **Fundamento**

En esta invención se hará referencia a expresiones y terminologías usadas de la técnica que se definirán como sigue.

15 Los vectores se indicarán con letras minúsculas en negrita y las matrices con letras en negrita mayúsculas. 1_N es el vector de dimensión N de las unidades, I_n indica la matriz identidad de orden n, $\otimes$ el producto de Kronecker de la matriz; “.” el producto de Hadamaard y o representa el producto diádico entre vectores. Si x es una matriz o un vector, x^t indica x transpuesta de x; x^* indica transpuesta conjugada de x. La operación vech(X) aplicada a X consiste en formar un vector con las columnas de X, eliminando elementos repetidos o los considerados constantes en el contexto del problema.

La Corriente Eléctrica Primaria (CEP) $j_p(r,t)$: es la magnitud macroscópica obtenida por la media espacial y temporal de la actividad posináptica de un grupo de células nerviosas o cardíacas en la posición $\vec{r}$ y el instante de tiempo t.

25 Conductor de Volumen Ω_v : región en el interior del cuerpo que será objeto de estudio, la cabeza o el torso.

Volumen Generador Ω_g : subconjunto de Ω_v donde se origina la CEP, que consiste en bien el cerebro o el corazón.

30 Red del Conductor de Volumen $\mathcal{R}_v$: grupo discreto de N_v puntos $r_v \in \Omega_v$

Red del volumen Generador $\mathcal{R}_g$: grupo discreto de N_g puntos $r_g \in \Omega_g$

35 Intervalo de análisis $\mathcal{I} = [0, T]$ es el periodo definido desde una referencia fijada arbitrariamente en el instante 0 hasta el tiempo T.

Imagen por Tomografía CEP (TPEC, por sus siglas en inglés): vector $j(t) = [j_p(\vec{r}_g, t)]_{1 \leq g \leq N_g}$ definido en los puntos $r_g \in \Omega_g$ y para cada instante $t \in \mathcal{I}$ de tiempo.

40 Electroencefalograma (EEG, por sus siglas en inglés) y Electrocardiograma (EKG, por sus siglas en inglés): series de tiempo obtenidas midiendo la diferencia de potencial $V_{er}(t)$ que se crea en un par de electrodos localizados en el cuerpo en las posiciones r_e (electrodo registrador) y r_r (referencia) en la cabeza y el tórax, respectivamente. $V_{er}(t)$ se mide en N_e sitios en el cuerpo. Un vector de mediciones de este tipo se indicará por $v(t)$.

45 Magnetoencefalograma (MEG) y Magnetocardiograma (MKG, por sus siglas en inglés): series de tiempo obtenidas midiendo la proyección $b_{cn}(t)$ del vector densidad de campo magnético en el centro r_c de un arrollamiento simple en n_c , el vector perpendicular al plano que lo contiene. Estos arrollamientos simples están conectados a Dispositivos de Interferencia Cuántica Superconductora (SQUID cc, por sus siglas en inglés) por medio de un grupo de transformadores de detección de flujo magnético, se miden $b_{cn}(t)$ en sitios N_c del cuerpo. El vector de mediciones de este tipo se indicará por $b(t)$.

55 Imágenes anatómicas: tipo de imágenes médicas que ofrecen información estructural acerca del cuerpo tales como la Tomografía Axial Computerizada (CAT, por sus siglas en ingles) de Imágenes por Resonancia Magnética (MRI, por sus siglas en inglés), secciones posmortem de la cabeza usando criotomía, etc.

Atlas anatómico: es una imagen anatómica del cerebro o del corazón en un sistema de referencia de la cabeza o el torso, respectivamente. Un ejemplo particular de un sistema de referencia para el cerebro es el sistema internacional “Talairach”. Son tipos posibles de atlas anatómicos:

60 Imágenes estructurales, individuales, del individuo en estudio (Figura 1).

Probabilística: una imagen estadística de material compuesto que resume la variabilidad interindividual de morfologías normales o patológicas de imágenes anatómicas en una población dada (Valdés P. y Biscay R. The statistical analysis of brain images. En: Machinery of the Mind, E. Roy John *et al.* la. (ed) (1.990). Birkhauser, págs. 405-434; Collins DL, Neelin P, Peter MT, Evans AC (1.994) Automatic 3D registration of MR volumetric dates in standardized talairach space. JComput Assist Tomogr 18(2): 192-205, Czanner S *et al.*: “Correlation of the Talairah atlas based on the proportional grid system”, Libro de Actas del décimo Simposio IEEE sistemas médicos basados en ordenadores, Maribor Slovenia, 11-13 de junio de 1.997, páginas 109-113; Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL,

Peters MT (1.993) 3D statistical neuroatomical models from 305 MRI volumes. Libro de A. IEEE-Simposio sobre ciencia Nuclear y Conferencia sobre Imagen Médica: 1.813-1.817; Evans A.C.; Collins, D.L., Neelin, P., MacDonald, D., Kambei, M. y Marret, T.S. (1.994). Three dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. En R. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. Roy John y M. Huerta (Eds.) Functional neuroimaging technological foundations. Academic Press).

Imágenes funcionales: tipos de imágenes médicas que ofrecen información sobre el metabolismo corporal hemodinámico tales como: Resonancia Magnética Funcional (fMRI, por sus siglas en inglés), Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la Tomografía por Emisión de Fotones Simples (SPECT, por sus siglas en inglés)

Observaciones $o(t) = [o(t)_m]_{1 \leq m \leq M}$: el grupo de M mediciones de diferentes modalidades (EEG, MEG e imagen funcional) que se usará para la construcción de la TPEC. Todas las mediciones se refieren al sistema de referencia del atlas anatómico seleccionado. El EEG/EKG ($o_1(t)$) y/o el MEG/MKG ($o_2(t)$) y opcionalmente la fMRI, la PET y la SPECT ($o_m(t)$, $m > 2$) siempre estarán incluidas en $o(t)$, definiéndose estas observaciones para las coordenadas $y \in \Delta_m$ donde Δ_m es el Espacio de Medición de la modalidad m .

La Transformada Z Multivariante del vector de variables aleatorias $x \in \Theta_x = \{\mu_x, \Sigma_x\}$, su vector medio y su matriz de covarianzas de población se define $z^x = (x - \mu_x) \cdot \Sigma_x^{-1/2}$. En esta última expresión se selecciona una de las raíces cuadradas de Σ_x y si ésta no es de rango total se usa una pseudoinversa. En el caso de que x sea de dimensión 1, su Transformada Z tiene la expresión simple: $z^x = \frac{x - \mu_x}{\sigma_x}$.

Distribución Gaussiana Generalizada $N_t^{k,p}(\mu_x, \Sigma_x)$: es una densidad de probabilidad proporcional a $\exp(-\beta \|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p)$, donde k es la dimensión de la distribución, p el orden de la norma en el exponente $\|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p = |z_x|^p$, β una constante de proporcionalidad y t el tipo de variable numérica (R real; C compleja). Por ejemplo, la notación $x \sim N_R^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$ se usa para expresar que x es una muestra de una distribución gaussiana real multivariante.

Espacio funcional: es una serie de funciones con propiedades comunes (Triebel, H. 1.990. Theory of Function Spaces II. Basel: Birkhauser). La pertenencia en un espacio funcional se usa para especificar propiedades deseables en la TPEC que se está considerando. Se considera que los espacios funcionales consisten en la combinación de átomos.

Diccionario de Átomos: es una colección de átomos con propiedades de manera que todo elemento de un espacio funcional se pueda expresar como $f = \sum_k F_k \cdot \Psi_k$, donde Ψ_k son los átomos.

Son ejemplos: "Wavelets" (Meyer, Y. 1.992. Wavelets and Operators. Cambridge: Cambridge University Press), la base de Fourier de exponencial compleja, la colección de deltas de Dirac en un espacio de funciones generalizadas, etc. Un megadiccionario está siendo la unión de diversos diccionarios de átomos.

Espacio de Besov $B_{n,s}^m(\Omega \rightarrow \mathbb{R}^n)$: es una colección de funciones definidas en el espacio Ω y tomando valores en $\mathbb{R}^n$ que poseen un grado de homogeneidad especificado por medio del triple (m, n, s) (Triebel, H. 1.990. Theory of Function Spaces II. Basel: Birkhauser). El requerimiento de que cualquier función f dada pertenezca a $B_{n,s}^m$ se impondrá por medio de penalización con la métrica $\|f\|_{B_{n,s}^m} = \|f\|_{B_{n,s}^m} = \sum_k a_k \cdot \|F_k\|^m$, es decir la norma de la combinación de los pesos de los átomos (De Vore R. A. y Popov V. (1.988) Interpolation of Besov Spaces. Transactions of the American Mathematical Society 305, 397-414). Estos espacios permiten la representación con modelo de funciones con grado controlable de inhomogeneidad espacial. Son casos particulares:

Espacio de Sobolev $B_{2,2}^m = H^m$, de homogeneidad máxima (con respecto a derivadas de orden m).

El "álgebra de choques" $B_{1,s}^1$ (Meyer Y. (1.992) Wavelets and Operators. Cambridge: Cambridge University Press) que permite la representación con modelo de tanto fuentes puntuales (dipolos) como fuentes distribuidas en una estructura común.

Grupo de referencia: consiste en un grupo de referencia, la pertenencia al cual se tiene que establecer para un Imagen por TPEC dada.

Electrofisiología cuantitativa clásica (qEEG/qEKG)

Esta invención tiene como antecedentes el trabajo dirigido a cuantificar y hacer objetiva la detección de estados anormales del cerebro y el corazón aplicando análisis estadístico multivariante al EEG y EKG. Estos métodos son conocidos como electroencefalografía y electrocardiografía cuantitativa (abreviado respectivamente como qEEG y qEKG). Se describieron sistemas y métodos para qEEG en las patentes de EE.UU. 4.846.190, la patente de EE.UU. 4.913.160, la patente de EE.UU. 5.282.474 y la patente de EE.UU. 5.083.571. Los métodos para qEKG se describieron en la patente de EE.UU. 4.974.598. Estas patentes especifican:

Registrar el EEG y/o EKG ($v(t)$) por medio de una pluralidad de sensores.

Opcionalmente, en vez de analizar el $v(t)$ registrado originalmente, se obtienen series procesadas previamente (SPP) por medio del cálculo de la función covarianza cruzada de $v(t)$ con respecto a una serie de tiempo $s(t)$, marcador de pruebas externas. En el caso del EEG, se puede tomar $s(t)$ como una secuencia de funciones delta de Dirac, indicativo de los momentos en los que se presentan ciertos estímulos al individuo examinado. La serie de tiempo resultante se conoce como el Potencial Evocado Medio (AEP, por sus siglas en inglés). En el caso del EKG, $s(t)$ puede indicar la presencia de la onda R del EKG mismo y el SPP resultante es el EKG medio (AEKG, por sus siglas en inglés).

La extracción de Parámetros Descriptivos (PD) de estas series de tiempo, siendo éstas resúmenes estadísticos de las series de tiempo registradas diseñadas para reflejar variaciones en la actividad fisiológica normal y patológica.

En las patentes mencionadas los PD especificados para el EEG son las medias en bandas amplias de la frecuencia del espectro, estando incluidas también transformaciones elementales de estos PD. Los PD del Análisis Espectral de Banda Ancha (BBSA, por sus siglas en inglés) se definen formalmente como sigue: sea $S_o(\omega)$ el espectro cruzado o matrices de varianza y covarianzas de los coeficientes de Fourier de $V(t)$ (donde ω indica frecuencia). Los PD-BBSA son: $\int_a^b s_{o,ij}(\omega) d\omega$, donde a y b especifican los límites de la amplia banda y $s_{o,ij}(\omega)$ es el elemento i, j de la matriz $S_o(\omega)$.

En las patentes citadas los PD para el AEP y AEKG se definen como los coeficientes de una base de Karhunen-Loeve. Estos parámetros se conocen como cargas de Análisis Factorial.

En las patentes citadas, se llevan a cabo transformaciones de los PD para garantizar su carácter gaussiano. En la descripción de esta invención se indicarán PD escalares transformados genéricos con la letra $x = T(PD)$ y un vector con la notación $x = T(PD)$, después de la transformación $x \sim N_R^{z-p}(\mu_x, \Sigma_x)$.

En las patentes citadas, se lleva a cabo una comparación de los PD con respecto a la variabilidad normal (deducida de bases de datos normativas) por medio de la transformada z univariante que expresa los PD como una desviación medida en unidades de desviación estándar σ_x con respecto a la μ_x media poblacional. En el cálculo de la z_x basado en la base de datos normativa, el efecto de variables concomitantes que originan variabilidad que no sea de interés para diagnóstico (como es el caso de la edad del individuo) se elimina por medio de regresión polinómica homoscedástica.

La construcción de Mapas Topográficos (MT) del cerebro y el corazón. En estos MT el grado de desviación del individuo con respecto a la normal está codificado por medio de una escala de color. El MT es una imagen interpolada entre las mediciones de los sensores, que representan una proyección bidimensional esquemática de la cabeza o del torso.

El uso de análisis de grupos para definir grupos de individuos similares de acuerdo con los valores de su PD (patente de EE.UU. 5.083.571).

El uso de análisis discriminante lineal para clasificar a un individuo examinado como perteneciente a un grupo de ensayo o un grupo de ensayo que se definió previamente por análisis de grupos sobre la base de valores predefinidos de sus PD (patente de EE.UU. 5.083.571).

La medición de las distancias estadísticas de un individuo con respecto a sus propios estados previos se llevó a cabo en momentos seleccionados. Esto ofrece información sobre el estado fisiológico del individuo, por ejemplo, en las siguientes condiciones: durante una operación, mientras se sigue tratamiento intensivo o mientras se está evaluando el desarrollo de la patología (patentes de EE.UU. 4.545.388, 4.447.270, 4.815.474, 4.844.086 y 4.841.983). La utilidad de estos métodos se ha confirmado en diversos estudios (John, E. R.; Harmony, T. Valdés-Sosa y P. (1.987b): The uses of statistics in electrophysiology. En: Gevins, A. S. y Rémond, A. (Eds.). Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Serie Revisada. Volumen 1, Elsevier, Países Bajos, 497-540 y John, E. R.; Pritchep, L. S. y Easton, P. (1.987a): Normative data bases and neurometrics. Basic concepts, methods and results of norm construction. En: Gevins, A. S. y Rémond, A. (Eds.), Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Serie Revisada. Volumen 1, Elsevier, Países Bajos, 449-496). Sin embargo, estos métodos presentan las siguientes limitaciones:

Los PD-BBSA son insuficientes como parámetros descriptivos para la cuantificación de muchos tipos de actividades del EEG. Esto es debido a la pérdida de resolución causada por el establecimiento de una media sobre bandas en frecuencia, con la pérdida resultante de sensibilidad y especificidad en los diagnósticos (Szava, S., Valdés, P.; Biscay, R.; Galán, L.; Bosch, J.; Clark, I. y Jiménez, J. C.: High Resolution Quantitative EEG Analysis. Brain Topography, Vol. 6, N° 3, 1.994, págs. 211-219).

El análisis de un grupo de PD por el uso de MT está impedido por la alta correlación entre las variables. Para superar esta dificultad, Galán *et al.* (Galán, L.; Biscay, R.; Valdés, P.; Neira, L. y Virués T. (1.994): Multivariate Statistical Brain Electromagnetic Mapping. Brain Topography, vol. 7, N° 1) introdujeron el MT Multivariante por medio del uso de la transformada Z multivariante.

La evaluación de la normalidad del MT se lleva a cabo por medio de estadística univariante sin tener en cuenta la necesidad del control de errores de Tipo I causados por las múltiples comparaciones para todo punto del mapa. Esto incrementa a niveles incontrolables la probabilidad de detección de falsas anomalías.

- 5 El procedimiento para la clasificación estadística de individuos está basado en la hipótesis de que $x \sim N_R^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$. Esto implica que las fronteras de decisión entre los grupos son lineales, que es demasiado restrictivo. Además, no se han aplicado procedimientos óptimos para la selección de los PD con la más alta facultad de clasificación.

10 No se incluye el uso de mediciones magnéticas $b(t)$, a pesar del hecho de que éstas añaden información adicional a las proporcionadas por $v(t)$.

15 El análisis de la información fisiológica está limitado a $v(t)$ sin que haya ninguna interferencia acerca de $j(t)$. Por lo tanto, ninguno de estos métodos constituye una modalidad de TPEC. Hay simplemente un análisis de proyecciones de $j(t)$ en la superficie del cuerpo después de que haya sido deformada por los tejidos del individuo interpuestos entre los generadores de la CEP neural/cardíaca y los sensores. De hecho, la relación entre la CEP y el EEG/MEG/EKG/MKG depende de las propiedades del conductor de la cabeza y el torso (por ej., geometría, conductividad, permeabilidad eléctrica y magnética, etc.).

20 *Mapas Estadísticos Multivariantes de Cerebro y Corazón*

Algunas de estas limitaciones se superaron por la patente de EE.UU. 5.282.474 de Pedro Valdés-Sosa *et al.* En esta patente se reivindica el uso de métodos estadísticos para la evaluación de la actividad anormal del cerebro y del corazón con las siguientes innovaciones:

- 25 Se añade $b(t)$ como una fuente opcional de información fisiológica. En lo que sigue el uso de PD obtenido tanto a partir de $v(t)$ como de $b(t)$ se incluirá en la definición de qEEG y qEKG.

30 Se incluyen componentes adicionales de la serie de tiempo $s(t)$ en la forma de marcadores de pruebas externas de tipo más general tal como puede provenir de la propia voluntad o de reacciones involuntarias, del individuo o las obtenidas por el análisis de su propia $o(t)$. La serie proveniente por tal proceso previo se denominará los Componentes Relacionados con la Prueba (ERC, por sus siglas en inglés) procedentes de $o(t)$.

35 Extensión de los ERC en tensores producto de bases espacio - tiempo funcionales. Estas incluyen no sólo las bases de Fourier, sino también trenes de ondas (para la descripción de procedimientos no estacionarios) entre otras series de PD que incrementen la flexibilidad en la descripción de procedimientos fisiológicos.

Resumen inclusive de estos PD por medio del uso de momentos estadísticos de orden superior y diferentes modelos de series de tiempo paramétricos. En particular, se incluyen los coeficientes de autorregresión lineal.

- 40 La introducción como PD de Análisis Espectral de Alta Resolución (HRSA, por sus siglas en inglés) consecuente en el uso de $S_0(\omega)$ para todas las frecuencias ω de acuerdo con una transformada de Fourier discreta.

45 La introducción en el MT de escalas de color basadas en la distribución de probabilidad empírica de los máximos globales y los mínimos globales de los PD. Esta escala ejerce un control eficaz de la probabilidad de detección de falsa patología.

Se ejemplificaron las mejoras para la evaluación de actividad cerebral introducida en esta patente.

- 50 Por medio de la construcción de normas de HRSA para la población cubana de 5 a 97 años (Valdés, P.; Biscay, R.; Galán, L.; Bosch, J.; Szava, S. y Virues, T.: High Resolution Spectral EEG norms for topography. Brain Topography, 1.990, vol. 3, págs. 281-282 y Valdés, P.; Bosch, J.; Serious of it Banks, R.; Hernández, J. L.; Pascual, R. y Biscay, R.: Frequency domain models for the EEG. Brain Topography, 1.992a, vol. 4, págs. 309-319).

55 Mostrando que los PD-HRSA consiguen una sensibilidad y especificidad mayores que los PD-BBSA para la detección de patología neurológica y psiquiátrica (Szava, S.; Valdés, P.; Biscay, R.; Galán, L.; Bosch, J.; Clark, I. y Jiménez, J. C.: High Resolution Quantitative EEG Analysis. Brain Topography, Vol. 6, Nº 3, 1.994, págs. 211-219). Sin embargo, la construcción de PD de $o(t)$ usado en la patente citada está limitada a dichos modelos paramétricos como los PD-HRSA. Sólo hay una descripción completa de $o(t)$ para señales estocásticas estacionarias y lineales o aquéllas con tipos limitados de no linealidad. La insuficiencia de dicho PD para el estudio de la EEG de algunos tipos de paciente (en particular los que tienen epilepsia) se demostró por Hernández, Valdés-Sosa y Vila (Hernández, J. L.; Valdés, P. A. y Vila, P. (1.996) EEG spike and wave modeled by to stochastic limit cycle. Neuroreport, 7: 2.246-2.250).

65 Los métodos qEEG y qEKG no se aplican a estimaciones de $j(t)$, por esta razón no son verdaderas variantes de TPEC.

Tomografía de Corrientes Eléctricas Primarias de Cerebro y Corazón

Como en todos los tipos de Tomografía, el punto de partida para el desarrollo de la TPEC es el establecimiento de un modelo que relacione los datos observados con la cantidad que se tiene que estimar, conocido este modelo como el Problema Directo. En la TPEC el problema directo postula cómo la $o(t)$ se genera de $j(t)$. Este modelo tiene dos componentes:

El modelo específico de Conductor de Volumen asumido, es decir, de las propiedades conductoras de la cabeza y el torso, en particular su geometría, su conductividad, su permeabilidad eléctrica y magnética, etc.

El modelo que se asume para $j(t)$ o modelo fuente.

Las propiedades del Conductor de Volumen se resumen en los Campos * Conductores (LF, por sus siglas en inglés) eléctrico $k^E(r)$ y magnético $k^M(r)$. Estos son los núcleos de ecuaciones integrales de Fredholm de la primera clase que establecen relaciones directas entre la CPE $j_p(r, t)$ con $V_{er}(t)$ y $b_{cn}(t)$.

$$V_{er}(t) = \int_{\Omega_v} k^E(r) \cdot j_p(r, t) dr^3 \quad (1)$$

$$b_{cn}(t) = \int_{\Omega_v} k^M(r) \cdot j_p(r, t) dr^3 \quad (2)$$

La discretización de los términos expresados en las ecuaciones (1) y (2) conduce a la siguiente formulación del problema directo:

$$o(t) = K \cdot j(t) + e(t) \quad (3)$$

donde K es el LF discretizado y $e(t) \sim N_t^{k,p}(0, \Sigma_{EE})$, siendo introducido el error en los sensores en el momento de la medición.

El uso de los LF para formular el Problema Directo en vez de usar la formulación de Green clásica da como resultado notables ventajas de acuerdo con Rush y Driscoll (Rush S. y Driscoll D. A. EEG electrode sensitivity - an application of reciprocity. IEEE Trans. on Biomed. Eng. vol. BME-16, págs. 15-22, 1.969) y Plonsey (Plonsey R. Capability and limitations of electrocardiography and magnetocardiography. IEEE Trans. Biomed. Eng. vol. BME-19, n°. 3, págs. 239-244, 1.972). Esto es principalmente debido a que se pueden resumir todas las propiedades conductoras de la cabeza o el tórax, en estas magnitudes sin asumir un modelo específico para la CEP. Sin embargo, se sabe bien que la conductividad en el cuerpo no es homogénea y no es isotrópica (Hoeltzell P. B. y Dykes R. W. Conductivity in the somatosensory cortex of the cat. Evidence for cortical anisotropy. Brain Research, 117, págs. 61-82, 1.979), un hecho que complica el cálculo de los LF considerablemente. Sin embargo, es posible una simplificación substancial cuando la conductividad se considere constante e isotrópica en cada tipo de tejido, que constituye una división (Schwan H. P. y Kay C. F. The conductivity of living tissues. Ann. N.Y. Acad. Sci. vol. 65, págs. 1.007-1.013, 1.957). Este modelo de Conductor de Volumen se denomina Conductor de Volumen Homogéneo Isotrópico y por Tramos (IPHC, por sus siglas en inglés). En general, están en uso dos tipos de IPHC modelo para la cabeza o el torso:

Esférico: el modelo más simple que especifica que las superficies que definen las diferentes divisiones son esferas concéntricas. Para este modelo existe fórmula explícita para evaluar K . Este modelo es fácil de evaluar pero no es muy exacto, principalmente para las regiones temporales de la cabeza.

Realista: en que las superficies de las divisiones se obtienen de un atlas anatómico. Para este modelo, se han desarrollado métodos numéricos por Fletcher *et al.* (Fletcher D. J., Amir A., Jewett D. L. y Fein G. Improve method for the calculation of potentials in a realistic head shape model. IEEE Trans. Biomed. Eng. vol 42, not. 11, págs. 1.094-1.104, 1.995) y Oostendorp y van Oosterom (Oostendorp T. y van Oosterom A. The potential distribution generated by surface electrodes in homogeneous volume conductive of arbitrary shape. IEEE Trans. Biomed. Eng. vol. BME-38, págs. 409-417, 1.991). Sin embargo, este procedimiento está basado en un método de elementos límite (BEM, por sus siglas en inglés) para el cálculo de la diferencia de potencial en las superficies que limitan las divisiones producidas activando los sensores.

La expresión:

$$R_o = \|o(t) - K \cdot j(t)\|_{L_2}^2 \quad (4)$$

es el funcional del Problema Directo en la norma p_0 . $|(o(t)|j(t), \Sigma_{EE}) = C_0 \exp[-R_0]$ se define como la probabilidad que corresponde a la ecuación (3), siendo C_0 la constante de normalización de la densidad. En lo que sigue, a menos que se indique de otro modo, $p_0 = 2$.

5 El objetivo central de la TPEC es la estimación de $j(t)$ por medio de la minimización de (4), que es el “Problema Inverso”. Se sabe bien que (4) carece, en general, de una única solución puesto que el operador LF tiene un espacio nulo no trivial, incluso cuando están disponibles mediciones eléctricas y magnéticas simultáneas.

10 La estimación de la CEP es posible sólo si se aporta una información *a priori* en la forma de un modelo para $j(t)$ que imponga una serie de restricciones. Estas se pueden clasificar como:

Extrínsecas: que consisten en requerir la compatibilidad de la solución deseada con información proporcionada a partir de otros tipos de neuroimágenes. Acerca de las neuroimágenes anatómicas cerebrales los requerimientos típicos son:

15 Que $j(t)$ se estime sólo en el interior del Conductor de Volumen esférico que represente con modelo la cabeza.

20 Que $j(t)$ esté restringido a la superficie cortical del individuo con una orientación perpendicular a dicho córtex (Dale, A. M. y Sereno y M. I., J. Cognit. Neurosc., 1993, 5:2, págs. 162-176).

25 Intrínseco: que consiste en requerimientos acerca de la conformación y extensión de áreas de tejido activado. Se requiere que las áreas activadas sean tan pequeñas como sea posible mientras se mantenga la compatibilidad del modelo con los datos (simplicidad). En cuanto a la variación en la conformación en el espacio, $j(t)$, este requerimiento ha oscilado desde homogeneidad mínima (colecciones de deltas de Dirac que corresponden a dipolos de corriente eléctrica) a funciones que tienen homogeneidad máxima.

Todas las condiciones indicadas anteriormente se imponen en la solución de dos maneras equivalentes:

30 Regularización: Añadir a (4) un funcional no negativo $R_j = R_j(j(t)\theta)$ y minimizar

$$R_0 + \lambda \cdot R_j(j(t)\theta) \quad (5)$$

35 Estimación Bayesiana: Maximizar la distribución *a posteriori*

$$P(j(t), \Sigma_{EE} | o(t)) \propto l(o(t) | j(t), \Sigma_{EE}) \cdot \pi(j(t)\theta) \quad (6)$$

40 donde $\pi(j(t)\theta) = C_j \exp [-R_j]$ es la probabilidad *a priori* de $j(t)$.

Las diferencias fundamentales en los diferentes métodos que se han desarrollado para estimar los generadores de $o(t)$ están en el modelo especificado para $j(t)$. Estas están revisadas como sigue:

45 Cuando $R_j(j(t)\theta)$ es un funcional que garantiza que $N_g < \theta_0$, siendo θ_0 una constante que asegura la unicidad de la solución de la ecuación (4). Esta clase de modelos para $j(t)$ se denomina dipolos de corriente eléctrica (Scherg, M. y Ebersole, J. S. (1993): Models of Brain Sources. Brain Topography. Vol. 5, N° 4, págs. 419-423).

$$j(r, t) = \sum_{g=1}^{N_g} \alpha_g(t) \mu_g(t) \delta(r - r_g) \quad (7)$$

50 Donde $\alpha_g(t)$ es la actividad del generador g y $\mu_g(t)$ su orientación. Un modelo de este tipo se describió en las patentes de EE.UU. 4.949.725, 5.285.385, 5.524.086 y 5.361.774. Las ventajas de estos modelos son:

Son eficaces para representar con modelo situaciones en que un pequeño grupo de regiones esté produciendo CEP, todas de pequeña extensión.

60 La formulación conduce a métodos de estimación por mínimos cuadrados simple.

La serie de PD resultantes de las estimaciones es muy compacta, comprendiendo las posiciones y orientaciones de cada dipolo de corriente eléctrica.

65 Debido a la simplicidad del modelo, es fácil incluir restricciones adicionales a la estimación de este modelo de CEP (Scherg, M. y Ebersole, J. S. (1993): Models of Brain Sources. Brain Topography. Vol. 5, N° 4, págs. 419-423). Por ejemplo se puede imponer un cierto grado de homogeneidad en $\alpha_g(t)$ y el requerimiento que $\mu_g(t) = \mu_g$ no dependa del tiempo. Estos requerimientos estabilizan los PD estimados.

Sin embargo, los modelos dipolares discutidos tienen las siguientes limitaciones:

5 Cuando el número de generadores posibles de CEP (N_g) llega a ser demasiado grande, este tipo de modelo requiere una excesiva intervención manual del operador. Para este caso, el problema inverso llega a estar de nuevo mal determinado. De hecho, estos modelos no incluyen una aproximación estadística para determinar N_g .

Cuando las diferentes regiones de tejido que generan CEP se distribuyen en áreas extensas, el modelo dipolar estima un dipolo equivalente localizado en el centro de masas de la región real y produce por lo tanto un artificio.

10 La homogeneidad de $\alpha_g(t)$ se ha impuesto por el uso de una base *spline*, que limita sus posibles formas de la amplitud de la actividad para pertenecer a un Espacio funcional de Sobolev $W^2(L^2)$, (segunda derivada integrable Lebesgue).

Este tipo de modelo se ha usado sólo para describir el AEP o AEKG.

15 Este modelo para generadores se ha aplicado usando modelos esféricos y realistas del Conductor de Volumen. Sin embargo, no se ha usado la metodología LF, que necesita el uso de algoritmos numéricos para el caso realista que no sea muy práctico puesto que requiere la evaluación de una etapa del BEM en cada iteración.

20 Se propuso una TPEC por primera vez en la patente de EE.UU. 5.307.807 de Valdés-Sosa *et al.*, dando lugar a una nueva modalidad de imagen médica. Esta invención consiste en un método y un sistema para crear mapas tridimensionales de la amplitud, la orientación y la conectividad de los generadores de CEP neural/cardíaco con las siguientes innovaciones:

25 Se lleva a cabo una estimación de $j(t)$ en una red tridimensional en el interior del cuerpo.

Se consideran los PD de la CEP del CRE.

30 La información disponible de otros tipos de Imágenes Médicas Estructurales se usa para especificar las propiedades conductoras del cuerpo del individuo. También se usa para definir la extensión espacial de una red para la que se define CEP (limitando así los sitios posibles donde se tenga que estimar la CEP) y para determinar la orientación de la CEP. Las características geométricas corporales del individuo se incorporan en la TPEC de una manera cuantitativa con el uso de modelos paramétricos.

35 El uso de información en el metabolismo del individuo en estudio, disponible de otros tipos de imágenes médicas funcionales para limitar incluso además la red en que se tenga que estimar $j(t)$.

40 Los generadores que se representan por modelos incluyen no sólo fuentes discretas (dipolos) sino también generadores difusos que describen ruido generador de fondo, en ocasiones de amplitud superior que los generadores discretos.

La estimación del dominio de frecuencia se introduce para los generadores de CRE, en particular se introduce la matriz espectral cruzada $S_j(\omega)$ de los generadores.

45 Las mejoras para la evaluación de actividad cerebral introducidas en esta patente se verificaron más tarde por estudios en el origen de actividades eléctricas anormales en el paciente con lesiones neurológicas focales. Véase por ejemplo Harmony, T.; Fernández-Bouzas, A.; Marosi, E.; Fernández, T.; Valdés, P.; Bosch, J.; Riera, J.; Rodríguez, M.; Reyes, A.; Silva, J.; Alonso, M y Sánchez, J. M. (1.995). Frequency Source Analysis in Patients with Brain Lesions, Brain Topography, vol. 8, Nº 2. Sin embargo, los trabajos clínicos mencionados previamente y otros (Valdés, P.; Carballo, J. A.; Alvarez, A.; Díaz, G. F.; Biscay R.; Pérez, M. C.; Szava, S.; Virués, T y Quesada, M. E.: qEEG en to public Health System, Brain Topography, Vol. 4, Nº 4, 1.992 b, págs. 259-266) mostraron que las invenciones descritas en las patentes de EE.UU. 5.282.474 y la patente de EE.UU. 5.307.807 no tienen en cuenta los siguientes aspectos, necesariamente para una elaboración metodológica más completa de la TPEC.

55 Los procedimientos estadísticos descritos en la patente de EE.UU. 5.282.474 no se extendieron para su uso en la TPEC. En particular, el espacio de muestra de la TPEC es un campo estocástico definido en una variedad espacio tiempo de 4 dimensiones, requiriendo así para su análisis métodos específicos que no se tuvieron en cuenta en dicha patente.

60 Los métodos de regresión usados en la patente de EE.UU. 5.282.474 para eliminar el efecto de variables concomitantes experimentales son de un tipo polinómico global paramétrico. Estos no son suficientemente flexibles para la descripción de las variaciones en múltiples escalas típicas para datos electrofisiológicos.

65 En el caso de la patente de EE.UU. 5.307.807, el único recurso de regularización consiste en el control del número de dipolos cuyos parámetros se consideran. Esto es un uso implícito del funcional $R_j(j(t)\theta)$ que garantiza que $N_g < \theta_0$ que no es muy flexible y requiere una excesiva intervención humana.

En el caso de la patente de EE.UU. 5.307.807, la solución para el problema directo que relaciona la actividad de los generadores con las señales observables se consigue con deconvolución anatómica. Este método no se adapta a configuraciones generales de generadores y es sólo una aproximación numérica inexacta a la solución óptima.

En el caso de la patente de EE.UU. 5.307.807, la descripción paramétrica empleada para caracterizar la geometría del cuerpo del individuo está basada en el uso de descripciones cuantitativas de una forma funcional que no es suficientemente flexible para describir adecuadamente variabilidad morfométrica interindividual. En particular este método no permite la inclusión de información anatómica probabilística en los casos para los que la adquisición de imágenes estructurales del individuo particular en estudio sea bien no deseable o impracticable.

En el caso de la patente de EE.UU. 5.307.807, la información metabólica disponible de otras modalidades de imagen sólo está integrada como una restricción a las regiones en que se permitirán dipolos activos. Así esta información no se usa en un procedimiento de estimación estadísticamente óptima.

Desde la publicación de las dos patentes mencionadas ha aparecido una serie de trabajos que aunque no resuelven los problemas indicados en líneas generales anteriormente, totalmente, han contribuido a la elaboración de las soluciones que se reivindican en la presente invención. Los desarrollos pertinentes se enumeran a continuación, acompañados por una evaluación de sus ventajas e insuficiencias.

Los PD usados en la construcción de todas las TPEC hasta el momento son bien los datos a tratar o estadística suficiente, procedente de los datos, casi siempre algunos de los momentos estadísticos de orden inferior en el dominio del tiempo o la frecuencia. Trabajos recientes (Hernández, J. L.; Valdés, P. A.; y Vila P. (1.996) EEG spike and wave modeled by to stochastic limit cycle. NeuroReport, 7: 2.246-2.250) demuestran la necesidad de descripciones no paramétricas flexibles para la secuencia temporal del EEG/MEG/EKG/MKG que permita la descripción de la actividad dinámica, esencialmente no lineal, que es característica de masas de tejido neural y cardíaco.

El caso $R_j(j(t)\Theta) = \|j(t)\|_{\Sigma_j}^{p_j}$ incluye regularización clásica, que permite modelos de $j(t)$ en que las áreas activadas puedan ser extensas y con contornos homogéneos. En particular las Soluciones Distribuidas Lineales están limitadas a estimar $j(t)$ para cada tiempo t separadamente. Se asume que $R(t) \sim N_R^{k,p_0}(0, \Sigma_{EE})$ y que $j(t) \sim N_R^{k,p_1}(0, \Sigma_j)$ con p_0 y $p_1=2$. En consecuencia, la estimación de TPEC genérica se formula como una solución de tipo *Spline* (Riera, J. J.; Aubert, E.; Valdés, P., Casanova, R y Lins, O. Discrete Spline Electric-Magnetic Tomography (DSPET) based on Realistic Neuronatomy. Para aparecer en el Libro de Actas en La Décima Conferencia Internacional en Biomagnetismo, BIOMAG'96, Santa Fe, Nuevo México, Febrero de 1.996) donde la homogeneidad de la solución se especifica por la matriz Σ_j . La estimación de la CEP tiene, en este caso, una expresión explícita que es:

$$\hat{j}(t) = \Sigma_j \cdot K' \cdot (K \cdot \Sigma_j \cdot K' + \Sigma_{EE})^{-1} \cdot v(t) \quad (8)$$

Los más significativamente representativos en esta familia de TPEC se caracterizan por asumir que $\Sigma_{EE} = \sigma_{EE}^2 I$, donde σ_{EE}^2 es una varianza común a los sensores del mismo tipo. Las diferentes soluciones lineales se caracterizan por el Σ_j postulado como se indica a continuación.

TPEC (NM) de la Norma Mínima para la que $\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot I_{3 \cdot N_g}$. Esta solución requiere que la configuración de los generadores tenga energía mínima (Wang, J. Z., Williamson, S. J. y Kaufman L. Magnetic source images determined by lead-field analysis: the unique minimum-norm least squares estimation. IEEE Trans. Biomed. Eng., 39, 7, 665-667, 1.992) compatible con la probabilidad. Este método produce estimaciones espacialmente extendidas que no localizan fuentes discretas correctamente. Se presentaron variantes de esta metodología en la patente de EE.UU. 5.228.443.

TPEC de la Norma Mínima Ponderal (NMP), $\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot W^{-2} \otimes I_3$, donde la matriz $W = \text{diag}(w_j)$

$$w_i = \sqrt{\sum_{a=1}^{N_A} |K_{i,a}|^2}$$

W es diagonal y contiene pesos. Esto contrarresta un sesgo que presentan las soluciones distribuidas de soluciones de concentración cerca de los sensores (George, J. S.; P. S. Lewis, H. A. Schlitt, L. Kaplan, I. y C. C. Wood (1.993). Strategies for source space limitation in tomographic inverse procedures. En: Libro de A. 9ª Conf. Int. En Biomagnetismo, Viena). Se ha demostrado que este método evita soluciones superficiales falsas pero no localiza fuentes discretas con más precisión.

Tomografía eléctrica de baja resolución (LORETA) donde:

$$\Sigma_j = \sigma_j^2 \cdot (\Lambda_m \cdot L^2 \cdot \Lambda_m)^{-1} \otimes I_3$$

$\Lambda_m = W$, $L_3 = L \otimes I_3$, siendo L la matriz de la Laplaciana discretizada. Esta solución impone la homogeneidad espacial máxima compatible con el término de probabilidad (Pascual-Marqui, R. D., 1.994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain, Int. J. Psychophysiol. 18: 49-65. LORETA). Este método localiza una fuente puntual única con exactitud en cualquier parte del cerebro o el corazón. Se ha extendido LORETA para la estimación del espectro cruzado de los generadores del EEG. Véase el documento por Casanova *et al.* (Casanova, R.; Valdés P., García F. M., Aubert. E., Riera, J. J., Korin, W y Lins O. Frequency domain distributed inverse solutions. Para aparecer en los libros de Actas de la Décima Conferencia Internacional en Biomagnetismo, BIOMAG'96, Santa Fe, Nuevo México, febrero de 1.996). Esto se basa en la siguiente estimación:

$$\mathbf{S}_j^T(\omega) = \Sigma_j \cdot \mathbf{K}' \cdot (\mathbf{K} \cdot \Sigma_j \cdot \mathbf{K}' + \Sigma_\epsilon)^{-1} \cdot \mathbf{S}_j^T \quad (9)$$

Sin embargo, (9) no corresponde con un modelo Bayesiano completo, puesto que se especifica una probabilidad *a priori* para $j(t)$, pero no para Σ_j .

En algunos casos, se pueden imponer restricciones adicionales para obtener la solución de Backus y Gilbert bien conocida como se describe en la patente de EE.UU. 4.977.896.

Todos estos métodos de *Spline* especifican la pertenencia de $j(t)$ a un Espacio de Sobolev $H^q(L^2)$, para el número entero q , que es demasiado restrictivo pues no está permitida la estimación de tipos dipolares de CEP. De hecho, el límite de Raleigh es válido, que indica la imposibilidad de discriminar fuentes puntuales cercanas. Este límite es la causa, adicionalmente, de la aparición de soluciones “fantasma” que son artificios de interferencia debido a la resolución limitada de métodos lineales.

En la investigación de soluciones menos generales, diversos autores han propuesto estimaciones no lineales de $j(t)$. Entre éstos 1) Matsuura y Okabe (Matsuura K y Okabe Y. (1.995) Selective Minimum-Norm Solution of the Biomagnetic Inverse Problem. IEEE Trans. BME Vol. 43 not. 6, págs., 608-615) han variado de p_0 y p_j en las distribuciones gaussianas Generalizadas que definen el problema inverso con la consecuencia que la solución inversa no se debe estimar ahora no linealmente. 2) Gorodnitsky y Bhaskar (Gorodnitsky, I. y Bhaskar D. R. 1.997. Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS: a reweighted minimum norm algorithm. IEEE Trans. Signal Proc. Vol. 45 (3) págs. 600-616) han propuesto aplicar iterativamente la estimación de la ecuación (5) pesando cada punto de la red proporcionalmente al valor de $j(t)$ estimado en la etapa previa. Ambas propuestas convergen algorítmicamente a un número de generadores discretos iguales al número de sensores, siendo por lo tanto en efecto una forma más elaborada de ajuste del dipolo. En consecuencia, comparten con estos modelos dipolares el defecto que no pueden estimar fuentes distribuidas espacialmente. Philips *et al.*, (Philips JW, Leahy RM y Mosher JC. MEG based imaging of focal neuronal current sources (1.997). IEEE trans Medical Imaging, Volumen 16: 338-348 y Philips JW *et al.*: “Imaging neutral activity using MEG and EEG”. IEEE Engineering in medicine and Biology Magazine, vol. 16, n° 3, mayo de 1.992, páginas 34-42) introducido para el modelo (6) el funcional

$$R_j(j(t)|\Theta) = \|\psi(t)\|_{\Sigma_\Psi}^2 + V(z(t)) \quad (10)$$

donde $j(t) = \Psi(t) \cdot (z(t) \otimes I_3)$. Este funcional penaliza la carencia de homogeneidad de $\Psi(t)$ en la métrica de $\Sigma\Psi\Psi$. También impone el requerimiento adicional que hay pocos Z_j activos (que se controla por los pesos α_1) que se concentrarán en vecinos ξ_1 (cuya dispersión se controla por medio de los parámetros Q y los pesos β_1). Esto se lleva a cabo por medio del término $\pi_\mu(\mu|i) = N_{R^{3 \times N_{sp}}}(0, \Lambda_m \cdot D \cdot Z \cdot D \cdot \Lambda_m)$. El modelo jerárquico Bayesiano resultante se estima usando el método de “Reconocimiento de Campo Medio”. Este modelo, aunque potencialmente muy flexible sólo se ha descrito para el caso $\Sigma_\Psi = \sigma_\Psi^2 \cdot W^{-2} \otimes I_3$.

Ninguno de los métodos descritos anteriormente representa con modelo las dependencias temporales de $j(t)$, que es igual al uso de la hipótesis implícita de que $j(t)$ es independiente para cada t . Esta hipótesis puede causar considerable sesgo en las estimaciones estadísticas.

Se debería mencionar que numerosos trabajos llevan a cabo procesamiento de imágenes de $o(t)$, teniendo en cuenta a veces información aportada por otras modalidades de neuroimagen, que sin embargo no tienen como objetivo la estimación y uso ulterior de $j(t)$. Tal es el caso de la patente de Finlandia 925.461 y la patente de EE.UU. 5.331.970. Puesto que estas patentes no tienen como objetivo la obtención de una TPEC, estos tipos de antecedentes no se incluirán en este análisis de la técnica.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un sistema y un método para calcular una estimación de $j(t)$ basada en $o(t)$, indicándose dicha estimación como TPEC. Cuando se hace referencia al estudio del cerebro, específicamente Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria Cerebral, el procedimiento se indicará (TPECc) y en el caso del corazón, como Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria del Corazón, (TPECk).

El mapa es la solución inversa del problema de EEG/MEG/EKG/MKG basado en: a) la restricción de la solución a las estructuras con alta probabilidad de generar actividad eléctrica usando para esta restricción un Atlas Anatómico y b) imponer que la solución pertenezca a un espacio funcional especificado previamente de tipo Besov o se defina por un Megadiccionario. La probabilidad determina que este mapa o un subconjunto del mismo, pertenece a un grupo de ensayo. Para esta determinación, las correlaciones espacial y temporal del mapa están representadas con modelo así como su dependencia en covariables experimentales. Las probabilidades resultantes están codificadas en una escala pseudocolor y están superpuestas en un Atlas Anatómico para su visualización tridimensional interactiva. Los Atlas usados en la solución del problema inverso y para visualización, pueden ser Neuroimágenes Estructurales individuales, Atlas Probabilísticos o deformaciones plásticas de un Atlas Probabilístico a la morfología de un individuo.

Uno de los aspectos de la presente invención consiste entonces en, un Sistema para la Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria (TPEC) del cerebro (TPECc) y del corazón (TPECk) que comprende los siguientes elementos:

- una pluralidad de sensores externos de campos eléctricos y/o magnéticos situados en la proximidad del cuerpo del individuo que está conectado al subsistema de amplificación, estando colocados dichos sensores, en el caso de TPECc, en la proximidad del cráneo del individuo y estando colocados dichos sensores, en el caso de TPECk, en la proximidad del torso del individuo;

- un subsistema de amplificación que consiste en preamplificadores y amplificadores electrónicos que registran las señales detectadas por dichos sensores y llevan a cabo el acondicionamiento previo de dichas señales para su conversión analógica a digital;

- un subsistema de conversión de analógico a digital que transforma las señales amplificadas en una secuencia de números binarios $o(t)$ y almacena dicha secuencia en la memoria de un ordenador digital de propósito general que sirve como una unidad de control (UC), en el caso de las TPECc la serie de tiempo obtenida a partir de los sensores eléctricos es el Electroencefalograma (EEG) y la serie de tiempo obtenida a partir de los sensores magnéticos el magnetoencefalograma (MEG), mientras en el caso de la TPECk, la serie de tiempo obtenida a partir de los sensores eléctricos es el electrocardiograma (EKG) y la serie de tiempo obtenida de los sensores magnéticos el magnetocardiograma (MKG);

- un subsistema de almacenamiento digital externo acoplado a la UC que permite la entrada de un Atlas Anatómico del cerebro o del corazón en un sistema de referencia de la cabeza o del torso, respectivamente, así como los valores de conductancia, permitividad eléctrica y magnética asociada a los tejidos descritos en este atlas, siendo un ejemplo particular pero no exclusivo de sistema de referencia para el cerebro, el sistema internacional "Talairach".

- un subsistema de almacenamiento digital externo acoplado a la UC, donde la UC permite la entrada de imágenes de estados funcionales del cerebro o el corazón de un individuo obtenidas por otros procedimientos biofísicos tales como: Resonancia Magnética Funcional (fMRI), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Fotones de Tomografía por Emisión de Fotones Simples (SPECT), definiéndose dichas imágenes funcionales en el sistema de referencia de la cabeza o del torso;

- un dispositivo para detectar la posición de sensores que emitan en forma digital, las coordenadas de estos sensores así como las coordenadas de estructuras anatómicas externas de la cabeza o del torso del individuo. Estas coordenadas se definen en el sistema de referencia de la cabeza o el torso y se almacenan en la UC;

- una pluralidad de dispositivos de estimulación conectados con la UC que emite auditoría, estímulos sensoriales visuales, así como calor, pulsos eléctricos y magnéticos para el propósito de estimular el sistema nervioso o cardiovascular del individuo;

- una pluralidad de dispositivos sensores conectados a la UC que mide el motor, las reacciones fisiológicas y verbales del individuo en estudio;

- una UC en cuya memoria reside un grupo de instrucciones o programas, para el control de la realización de los estudios, estando entre otros propósitos el campo de acción de este programa, la activación de los dispositivos de estimulación de acuerdo con un diseño preprogramado, el control de la adquisición del EEG/MEG/EKG/MKG, la determinación de las posiciones de los sensores, el registro de la actividad del individuo en estudio, la adquisición de las imágenes que llegan de otras modalidades biofísicas y el procesamiento digital de toda la información adquirida en un estudio de un individuo para la construcción de mapas estadísticos tridimensionales del desarrollo temporal de los estados funcionales del cerebro o el corazón.

Adicionalmente la presente invención proporciona un método de cálculo que se usará junto con el sistema mencionado y que comprende las siguientes etapas:

- a) Conversión de las coordenadas de los sensores al sistema de referencia del atlas anatómico (Figura 4). Esto se consigue por medio de la aplicación de una deformación viscoelástica (lo más generalmente, no lineal) que pone en correspondencia las coordenadas de los marcadores anatómicos externos del individuo con el atlas anatómico almacenado en la UC.
- b) Cálculo de los operadores lineales (Núcleo eléctrico y Núcleo magnético) que predice el EEG/MEG/EKG/MKG que se produciría en el individuo con la presencia de CEP en cualquier parte del cerebro o el corazón. Este Núcleo se calcula para la red $\mathcal{R}_V$ usando el principio eléctrico o magnético de reciprocidad. Este principio establece una relación lineal entre los LF eléctricos y magnéticos con el campo eléctrico que aparece cuando los sensores se activan con una corriente continua o alterna de baja frecuencia, respectivamente. Por lo tanto, este campo eléctrico resume todas las propiedades conductoras de la cabeza o el tórax independientes del aspecto de un CEP arbitrario. Teorema de Reciprocidad: Sea δr^3 un elemento de volumen en el interior del conductor Ω_V . Una fuente puntual de corriente primaria $j_P(t)\delta r^3$ en la posición r_g en el interior del conductor se refleja como una diferencia de potencial elemental $\delta V_{er}^g(t)$ en el electrodo conductor localizado en el cuero cabelludo y como una proyección elemental del campo magnético $\delta b_{cn}^g(t)$ en la dirección normal a un arrollamiento simple externo a la cabeza (Figura 5). En condiciones pasivas (CEP igual a cero en el conductor), las dos situaciones indicadas a continuación producirán diferentes distribuciones de campo eléctrico en el conductor completo. 1) Para el EEG una corriente continua I_{er} (saliendo del conductor por el electrodo de registro y entrando por la referencia) aplicada al mismo electrodo conductor (Figura 6a). El teorema eléctrico de reciprocidad establece: $\frac{e(r_g) \cdot j_P(t)\delta r^3}{I_{er}} = -\delta V_{er}^g(t)$. 2) para el MEG una corriente alterna $I_c(\omega)$ (a una frecuencia específica ($0 \leq \omega \leq 100$) Hz) circulando en el mismo arrollamiento (Figura 6b). El teorema de reciprocidad establece: $\frac{e(r_g, \omega) \cdot j_P(t)\delta r^3}{i\omega I_c(\omega)\Delta S_c} = -\delta b_{cn}^g(t)$. El cálculo de los campos eléctricos $e(r_g)$ y $e(r_g, \omega)$ en las dos situaciones descritas previamente se debería calcular para obtener finalmente los LF eléctrico y magnético. Este cálculo se puede llevar a cabo sobre la base de un modelo de las características físicas realistas de la cabeza o el torso del individuo como conductor. El uso del Método De los Elementos Finitos (FEM, por sus siglas en inglés) o Diferencia Finita (FDM, por sus siglas en inglés) (Ramírez, S., Eisenberg, J. Lehr y F. Schoen. Effects of cardiac configuration, paddle placement and paddle size on defibrillation current distribution: A finite element mode. Med. Biol. Eng. Comput., vol. 27, págs. 587-594, 1989; Fahy, J., Kim Y y Ananthaswamy A., Optimal electrode configurations for external cardiac pacing and defibrillation: An inhomogeneous study. IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BEM-34, págs. 743-748, 1987), permite representar con modelo un Conductor de Volumen que es inhomogéneo y anisótropo. Para este caso, $\mathcal{R}_V$ consiste en tetraedros. Si el Conductor de Volumen se considera un IHPC, se usa el Método de los Elementos Límite (BEM, por sus siglas en inglés) (Oostendorp T. y van Oosterom A. The potential distribution generated by surface electrodes in homogeneous volume conductive of arbitrary shape. IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-38, págs. 409-417, 1991). Para este caso particular también se usan tetraedros para discretizar el volumen, pero con la diferencia de que estos tetraedros cuando entrecruzan las superficies que separan divisiones sucesivas, forman triángulos, discretizándose estas superficies por medio de una red. Todos estos métodos se han desarrollado basándose en la formulación de un problema de límite escalar para el potencial eléctrico. Estos conducen a un problema mal planteado (desde el punto de vista físico) debido a la incertidumbre en la determinación del potencial eléctrico hasta una constante espacial. Una vez que se calcula el potencial eléctrico, entonces se usa algún tipo de gradiente numérico para calcular el potencial eléctrico en las situaciones formuladas previamente. El método propuesto por Fletcher *et al.*, (Fletcher D. J., Amir A., Jewett D. L., y Fein G. Improve method for calculation of potentials in to realistic head shape model. IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 42, n° 11, págs. 1.094-1.104, 1995), denominado Análisis de Campo Conductor (LFA, por sus siglas en inglés) también está basado en la solución de un problema de BEM para el potencial eléctrico. La principal dificultad de esta metodología es que las matrices originadas por todos estos métodos son singulares y por lo tanto se necesita el uso de un método de deflaciones múltiples para obtener una solución particular (Lynn M. S. y Timlake W. P. The uses of multiple deflations in the numerical solution of singular systems of equations, with application to potential theory. SIAM J. Numer. Anal. vol. 5, not. 2, 1.968). Además, cuando se incrementa o disminuye la relación entre la conductividad de la capa exterior y del hueso, las matrices resultantes llegan a estar muy mal condicionadas. Los errores numéricos introducidos por dicho mal acondicionamiento se han reducido cuando se usa la formulación del problema aislado Hamalainen y Sarvas (Hamalainen M. S. y Sarvas J. 1989. Realistic conductivity model of the head for interpretation of neuromagnetic dates. IEEE Trans. Biomed. Eng. Vol. 36, págs. 165-171). Todos estos métodos se pueden extender al cálculo de estos campos eléctricos bajo la formulación de un problema de límites vectoriales para la densidad de corriente óhmica originada en ambas situaciones, conduciendo a versiones vectoriales del FEM, FDM y BEM. Al contrario de las versiones escalares las matrices que se originan de la discretización de las ecuaciones no son singulares, evitándose de esta manera el uso del método de deflaciones múltiples. El “escaso” mal acondicionamiento (cuando se incrementan o disminuyen las relaciones entre las conductividades) se refleja en dichas matrices por la presentación de una estructura de bloque. Es posible para la versión vectorial de BEM calcular las inversas por bloques, algo que no es posible en el caso escalar puesto que estas inversas no están definidas. Como

un ejemplo, el caso de un BEM vectorial se desarrolla en detalle a continuación. Dicho procedimiento origina sistemas de ecuaciones algebraicas de una gran escala. El uso de análisis multiresolución basado en el principio de umbral permite la conversión de estos enormes sistemas algebraicos de ecuaciones en un formato escaso, permitiendo de esta manera una reducción considerable del coste computacional y de los errores introducidos por redondeo (D. M. Bond y S. A. Vavasis. Fast wavelet transforms for matrices arising from boundary element methods, 1.994 y Glowinski R., Bread T. W., Wells R. O. y Zhou X. Wavelet and finite element solutions for Neumann problem using fictitious domains, 1.994).

- c) Determinación de los sitios posibles de presencia de generadores de CEP en la cabeza o el tórax por medio del uso de un Atlas Anatómico.

En el caso particular de un conductor de volumen homogéneo por tramos isotrópico (IPHC), dicho IPHC consiste en N divisiones ($R_1, R_2, \dots, R_N$) que no se entrecruzan y están ordenadas de manera que dichas divisiones se contengan unas a otras. El aire es, R_{N+1} por definición. Adicionalmente, σ_j representa el valor de la conductividad en la división R_j ($\sigma_{N+1}=0$). La superficie $S_{j,j+1}$ es la frontera que separa las divisiones R_j y R_{j+1} . El vector $n_j(r)$ indica el r normal a la superficie en la posición (Figura 7).

- 1) La densidad de corriente óhmica, $j_j(r)$ en cada división R_j para la situación (1) corresponde a un problema de límite vectorial y se puede calcular sobre la base de la segunda fórmula del vector de Green:

$$4\pi j_j(r) = 4\pi j_{-}(r) + \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' \times G(r, r')) \cdot (n_k(r) \times j_k(r')) dt'^2$$

(11)

donde:

$$j_{-}(r) = -\frac{1}{4\pi} \nabla \cdot (G(r, r_s) - G(r, r_r))$$

(12)

- 2) La densidad de corriente óhmica $j_j(r)$, en cada división R_j para la situación (2) también corresponde a un problema límite vectorial y se puede calcular directamente sobre la base de la segunda fórmula del vector de Green:

$$4\pi j_j(r, \omega) = 4\pi j_{-}(r, \omega) + \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' \times G(r, r')) \cdot (n_k(r) \times j_k(r', \omega)) dt'^2$$

(13)

donde:

$$j_{-}(r, \omega) = \frac{i\omega}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \oint_{S_{k,k+1}} G(r, r') \cdot (n_k(r') \times b_e(r', \omega)) dt'^2$$

(14)

Además, la densidad de campo magnético vectorial producida por un arrollamiento en un medio infinito y homogéneo se calcula de acuerdo con la expresión:

$$b_e(r, \omega) = \frac{\mu_0 I_e(\omega) \Delta S_e}{4\pi} \nabla \times \nabla \times (G(r, r_e) \cdot n_e)$$

(15)

Las ecuaciones (11) y (13) se resuelven analíticamente si la simetría de la IPHC permite una representación en un sistema de coordenadas curvilíneas que permita una separación de variables para la solución de la ecuación vectorial de Laplace. De otro modo, estos se deberían transformar a coordenadas Cartesianas y discretizarse. Obsérvese que para una frecuencia $\omega = \omega_0$ fijada en (13), estas ecuaciones sólo difieren en el término independiente $\{j_{\infty}(r), j_{\infty}(r, \omega_0)\}$.

Indiquemos el campo vectorial general como $c_k(r) = \{j_k(r), j_k(r, \omega_0)\}$. Se puede escribir entonces que para un término independiente $c_\infty(r)$ este campo vectorial general satisface la ecuación:

$$c_j(r) = c_\infty(r) - \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} q_k(r) \quad (16)$$

Donde:

$$q_k(r) = -\frac{1}{4\pi} \oint_{S_{k,k+1}} (\nabla' g(r, r')) \times (n_k(r') \times c_k(r')) d\tau'^2$$

Se obtiene un BEM vectorial basado en esta ecuación cuando se calcula el límite $r \rightarrow S_{jj+1}$ y cuando se discretiza la ecuación integral de Fredholm resultante del segundo tipo. Esto conduce a una serie de ecuaciones lineales algebraicas:

$$Dc = c_\infty - \Gamma c \quad (17)$$

Donde $c_\infty = (c_{1\infty}, \dots, c_{N\infty})$, $c = (c_1, \dots, c_N)$ y las matrices:

$$\Gamma = \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{11} & \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{12} & \dots & \Gamma_{1N} \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{21} & \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{22} & \dots & \Gamma_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{N1} & \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{N2} & \dots & \Gamma_{NN} \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} \alpha_1 I_{N_{11}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & 0 & \vdots \\ \vdots & 0 & \alpha_{N-1} I_{N_{N-1,N}} & 0 \\ 0 & \dots & 0 & I_{N_{N,N+1}} \end{pmatrix}$$

Los $(3N_{jj+1} \times 1)$ vectores $c_{j\infty}$ y c_i se forman por la evaluación de $c_{j\infty}(r)$ y $c_j(r)$ en los centros de masa de los triángulos de la superficie S_{jj+1} . c_k es un $(3N_{k,k+1} \times 1)$ vector construido por la evaluación en los centros de masa de los triángulos de la superficie $S_{k,k+1}$. La matriz Γ_{jk}^k , $(3N_{jj+1} \times 3N_{k,k+1})$, contiene la evaluación numérica de $\Gamma_n^k(r)$ en los centros de masa de los triángulos de la superficie S_{jj+1} .

$$\Gamma_k^k = \begin{pmatrix} \Gamma_1^k(r_1') & \dots & \Gamma_{N_{1,N}}^k(r_1') \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Gamma_1^k(r_{N_{1,N}}') & \dots & \Gamma_{N_{1,N}}^k(r_{N_{1,N}}') \end{pmatrix}$$

Donde $\Gamma_n^k(r) = \Omega_n^k(r) I_3 - (n_n^k \circ \lambda_n^k(r))$:

La solución del sistema de ecuaciones (17) algebraicas se obtiene invirtiendo la matriz del sistema: $c_{est} = (D + \Gamma)^{-1} c_\infty$. Este sistema de ecuaciones algebraicas no presenta problemas de singularidad puesto que la densidad de corriente óhmica no depende de la especificación de una referencia cualquiera.

El valor de $c_j(r)$ en un punto r interior de la división R_j se obtiene sustituyendo, el campo vectorial general estimado en las superficies, en la siguiente expresión:

$$c_j(r) = c_\infty(r) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{n=1}^{N_{k,k+1}} \Gamma_n^k(r) c_{n,k}$$

Términos independientes EEG/MEG

Para el EEG

- 5 Concentrándose en el hecho de que la corriente inyectada se considera constante por los triángulos marcados en el cuero cabelludo, correspondiendo con los electrodos se obtiene lo siguiente:

$$10 \quad \mathbf{c}_-(\mathbf{r}) = \frac{I_c}{4\pi} \left(\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s|^3} - \frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_r)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_r|^3} \right)$$

Para el MEG

- 15 Si se considera a la frecuencia fija $\omega = \omega_0$, que la densidad vectorial de campo magnético es constante en cada triángulo e igual a su valor en el centro de masa, obtenemos:

$$20 \quad \mathbf{c}_-(\bar{\mathbf{r}}) = \mathbf{J}_-(\mathbf{r}, \omega_c) = -\frac{i\omega_c}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \sum_{n=1}^{N_{k,k+1}} \mathbf{n}_n^k \times \mathbf{b}_{c,n}^k \eta_n^k(\mathbf{r})$$

donde:

$$25 \quad \eta_n^k(\mathbf{r}) = \int_{\Delta_n^k} \frac{d\mathbf{r}'^2}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

- 30 Obsérvese que es necesario especificar el componente transversal de la densidad vectorial de campo magnético en cada uno de los triángulos que forman cada superficie. Para esto, sólo es necesario evaluar la expresión mencionada a continuación en cada uno de los centros de masas de los triángulos.

$$35 \quad \mathbf{b}_{c,n}^k = \mathbf{b}_c(\mathbf{r}_n^k, \omega_c) = \frac{\mu_0 I_c(\omega_c) \Delta S_c}{4\pi} \left(\frac{3\mathbf{m}_c \cdot (\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c) (\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c)}{|\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c|^5} - \frac{\mathbf{n}_c}{|\mathbf{r}_n^k - \mathbf{r}_c|^3} \right)$$

40 *Cálculo de la solución inversa*

- La solución al problema inverso está basada en la formulación de un modelo Bayesiano Jerárquico para fusión de la imagen (Hum, 1.996; Mardia, 1.996). En el nivel más básico en el modelo se postula la existencia de una activación
45 $A(t)$ de tejido del cerebro o del corazón, no observable.

El modelo comprende los siguientes componentes:

- Términos I_{0m} de probabilidad para cada modalidad m basada en el correspondiente problema directo
- 50

$$18) \quad \mathbf{o}_m(t) = \mathbf{K}_m \cdot \mathbf{f}_m(t) + \mathbf{e}_m(t)$$

- 55 La expresión (18) se refiere a las observaciones $\mathbf{o}_m(t)$ con los indicadores funcionales, $F_m(x, t)$ siendo estos degradados por la convolución con, $\mathbf{K}_m$, un núcleo que captura la resolución espacial y temporal de la modalidad m de la imagen. También se asume un error instrumental aditivo, $\mathbf{e}_m(t) - I_{0m}(\mathbf{o}_m(t) - \mathbf{K}_m * \mathbf{f}_m(t) | \Theta_{0m})$. Se usará la notación $\mathbf{f} = [\mathbf{f}_m]_{1 \leq m \leq M}$. Obsérvese que para el EEG y MEG, $\mathbf{f}_m(t) = \mathbf{j}(t)$.
- 60

- Probabilidades, π_{fm} , *a priori* para cada actividad $F_m(x, t)$ funcional, condicionada a un grado de activación $A(x, t)$ cerebral de acuerdo con la relación

$$65 \quad \mathbf{f}_m(t) = \mathbf{H}_m \cdot \mathbf{A}(t) + \beta_m(t) \quad (19)$$

que expresa la forma en que se proyecta $A(x, t)$ de acuerdo con algún mecanismo H_m para producir los indicadores funcionales. También se asumen variaciones aleatorias de los indicadores funcionales, $\beta_m(t) = \pi_{f_m}(f_m(t) - H_m \circ A(t) | \Theta_{\beta_m})$. Se usará la notación $\Theta_\beta = \bigcup_{1 \leq m \leq M} \Theta_{\beta_m}$.

- Una probabilidad π_A *a priori* de la activación del cerebro o el corazón $A(t) \sim \pi_A(A(t) | \Theta_A)$.
- Probabilidades *a priori* para los hiperparámetros

$$\Theta_A \sim \pi_{\Theta_A}(\Theta_A)$$

$$\Theta_{f_m} \sim \pi_{\Theta_{f_m}}(\Theta_{f_m})$$

$$\Theta_{\beta_m} \sim \pi_{\Theta_{\beta_m}}(\Theta_{\beta_m})$$

Todo lo cual conduce a la probabilidad *a posteriori* básica siguiente:

$$P(A, \Theta_A, f, \Theta_f, \Theta_\beta | o) \propto \prod_{m=1}^M L_{\beta_m}(o_m(t) - K_m * f_m(x, t) | \Theta_{\beta_m}) \times \prod_{m=1}^M \pi_{f_m}(f_m(t) - H_m \circ A(t) | \Theta_{f_m}) \times \prod_{m=1}^M \{\pi_{\Theta_{\beta_m}}(\Theta_{\beta_m}) \cdot \pi_{\Theta_{f_m}}(\Theta_{f_m})\} \times \pi_A(A(t) | \Theta_A) \quad (20)$$

La estimación de todos los parámetros $A, \Theta_A, F, \Theta_\beta, \Theta_E$ del modelo se llevará a cabo por el método de Máximos un método *a Posteriori* (MAP). Para algunas realizaciones de la invención, existirán estimadores explícitos. De otro modo la estimación se obtendrá por uno de los siguientes métodos iterativos, tomando como valores iniciales los estimados de un modelo más simple o valores aleatorios simplemente:

Maximización Sucesiva de (20) para subconjuntos de los parámetros $A, \Theta_A, F, \Theta_\beta, \Theta_E$ mientras se están manteniendo fijos los demás “Maximización Condicional Iterada” (ICM; Winkler, G. (1995) Image Analysis, Random Fields and Dynamic Carlo Methods Mounts, Springer).

A. Maximización Sucesiva de (20) para subconjuntos de los parámetros, fijando los otros parámetros a su valor esperado, “Maximización Esperada” (ME; Tanner, 1.996).

B. Elegir el modo de la distribución de Monte Carlo de (20) obtenida por medio de métodos de Cadena de Markov Monte Carlo (MCMC, Tanner M. 1.996 Tools for Statistical Inference. Tercera edición, Springer).

La ventaja de la formulación (20) es que permite la combinación, de una manera estadísticamente óptima, de información proporcionada por modalidades de imagen con diferente resolución temporal y espacial. El peso que se debería asignar a cada modalidad se obtiene en un automático. En particular, es posible encontrar los pesos óptimos relativos con que se deberían combinar el EEG y MEG.

La forma de la probabilidad se especifica por medio de la forma del Riesgo:

$$R_{\Theta_{\beta_m}}[\Theta_{\beta_m} | \Theta_{\beta_m}] = -\ln L_{\beta_m}(o_m(t) | \Theta_{\beta_m}) + \ln[C_o] \quad (21)$$

La siguiente notación se introduce para cualquier serie de variable x . Sean los parámetros más importantes de la distribución la media y la matriz de covarianzas $\Theta_x = \{\mu_x, \Sigma_x\}$. Entonces $R_x^p[X | \Theta_x]_{\varepsilon, p} = \sum_{i=1}^{N_x} C_{\varepsilon, p}[z_i^x]$ define un riesgo polinómico de orden p , con (ε insensible)

$$C[y]_{L_p} = \begin{cases} 0 & |y| \leq \varepsilon \\ \left| \frac{y}{p} \right| - \varepsilon & |y| > \varepsilon \end{cases} \quad (22)$$

Esta clase de riesgos incluye las normas (L_p) de orden $p > 1$ usadas previamente:

$$R_x^p[x|\Theta_x] = \|x - \mu_x\|_{L_p}^p = \sum_{i=1}^{N_x} C_{0,p}[x_i^x]. \quad (23)$$

Además, los riesgos que son más generales $R_x^C[X|\Theta_x] = \sum_{i=1}^{N_x} C_{\varepsilon,p,\sigma}[z_i^x]$ se usarán donde:

$$C[w]_{L_{p,\sigma}} = \begin{cases} 0 & |w| \leq \varepsilon \\ C_{p,\sigma}(w) - \varepsilon & |w| > \varepsilon \end{cases} \quad \text{and} \quad C_{p,\sigma}(z) = \begin{cases} \sigma^{1-p} \cdot \frac{z^p}{p} & z \leq \sigma \\ z + \left(\frac{1}{p} - 1\right)\sigma & z > \sigma \end{cases} \quad (24)$$

Este tipo de riesgo incluye muchos casos particulares usados en otros contextos. Cuando $\varepsilon=0$ y $p=2$ el riesgo corresponde al de Huber que define estimadores robustos. El caso $\varepsilon=0$ y $\sigma=0$ reduce a la norma L_1 mencionada previamente. Finalmente, si $\sigma=0$ la norma es el riesgo ε insensible de Vapnik (1.995).

Para obtener el estimador MAP de (20) usando ICM, EM o MCMC una etapa esencial es la minimización de expresiones del tipo $R_0 + \lambda R_1(j(t)|\Theta)$ (ecuación 5). Definimos R_0 como $R_x^p[X|\Theta_x]_{\varepsilon,p}$ o $R_x^C[X|\Theta_x]$ y $R_1(j(t)|\Theta)$ como $\|x - \mu_x\|_{\Sigma_x}^p$. La solución parcial (Smola, 1.966) es equivalente a la regresión con Máquinas Vectoriales Soporte (MVS). Permitiendo además una minimización eficiente, indicada como un problema de programación cuadrática, también las soluciones obtenidas son robustas para datos contaminados con valores atípicos. Adicionalmente la CEP estimada será una función de un número reducido de elementos de K_m que garantice simplicidad de la TPEC.

Para tanto el EEG como el MEG $f_m(t) = j(t)$, la CEP. El modelo para la CEP se detalla además como:

$$f(r_g, t) = \mu(r_g) \cdot \gamma(r_g, t) + \xi(r_g, t) \quad (25)$$

donde $\mu(r_g) : \Omega_g \rightarrow R^3$ es el campo de orientaciones de los generadores de la CEP, $\gamma(x, t) : \Omega_g \times \mathcal{T} \rightarrow R$ el campo de intensidad de los generadores de la CEP y $\xi(t) : \Omega_g \times \mathcal{T} \rightarrow R^3$ el componente aleatorio aditivo $\beta_m(x, t)$ asociado con $j(t)$. Dicho componente aleatorio, que sin pérdida de generalidad en una realización particular, se especificará como $\xi(x, t) \sim N_R^{3,2}(0, \sigma_\xi^2 \cdot I_3)$. La ecuación (25) extiende al TPEC la representación con modelo espacio temporal introducido inicialmente para dipolos cerebrales (ecuación 7; Scherg, 1.993):

$$j(t) = M \cdot G(t) + \xi(t)$$

La especificación de la orientación e intensidad de los generadores se lleva a cabo definiendo las siguientes probabilidades *a priori*:

$$\mu = \text{vec}(\mathbf{M}) \sim \pi_\mu(\mathbf{A}, B_{\mu,\mu}^m(\Omega_\mu \rightarrow R^3) \Theta_\mu) \quad (26)$$

$$\gamma(t) \sim \pi_\gamma(\mathbf{A}, B_{\gamma,\gamma}^m(\Omega \rightarrow R) \Theta_\gamma) \quad (27)$$

de manera que la compatibilidad se imponga con la activación A cerebral y una homogeneidad funcional predefinida por un espacio de Besov. Seleccionar en este caso un Espacio de Besov con índice (1,1,s) conduce a un TPEC de Resolución de Variable (VARETA). VARETA permite la estimación de tanto generadores de fuente puntual como generadores de fuente distribuida en la misma estructura. Así, se elimina la absoluta dicotomía entre ambos tipos de representación con modelo, existente hasta ahora. En VARETA se permite que la cantidad de homogeneidad impuesta en la solución sea variable desde un punto a otro en el interior del volumen generador. De ese modo la denominación “Resolución de Variable”. Esta resolución de variable permite estimaciones no lineales espacialmente adaptativas de las fuentes de corriente que eliminan las soluciones “fantasma” presentes en las soluciones distribuidas lineales usuales. También permite la realización de “superresolución”, la capacidad para distinguir fuentes discretas muy cercanas entre sí. Son realizaciones particulares, pero no exclusivas, de las probabilidades *a priori* de la ecuación (26):

1. $\log \pi_{\mu} \propto \|\Lambda_s \cdot \mu \cdot \Lambda_m\|_{B_{n,s}^m}$ donde Λ_s especifica el grado de homogeneidad que se impondrá a cada punto de la red y $\Lambda_m = W \cdot p_g$ donde W se ha definido ya y p_g es una matriz en cuya diagonal las probabilidades se colocan tal que la sustancia gris exista en el punto de la red.
2. $\pi_{\mu}(\mu | i) = N_R^{3 \cdot N_{g,p}}(0, \Lambda_m \cdot D \cdot Z \cdot D \cdot \Lambda_m)$, donde los valores en la diagonal de D toman valores σ_A^2 grandes o valores σ_A^2 pequeños de acuerdo con el valor de una variable indicadora i definida para la red de manera que dicho indicador tome el valor 1 si se admite actividad en un punto y 0 de otro modo. En otras palabras se toma un modelo de mezcla para la distribución marginal de manera que $\pi_{\mu}(\mu, | i) = i \cdot N(0, \sigma_A^2) + (1 - i) \cdot N(0, \sigma_B^2)$ y, a su vez, la i se obtiene como muestras de un multinomio con probabilidades p_g .

Son evidentes expresiones similares para la ecuación (27). Obsérvese que la dependencia de p_g permite la restricción probabilística de estimadores para CEP para puntos de la red debido a nuestro conocimiento *a priori*. En particular, si p_g sólo toma los valores 0 y 1 esta restricción para la localización de la CEP llega a ser determinista.

Evaluación estadística

Determinación de la pertenencia a un Grupo de Ensayo

Una vez hecha, para un individuo dado, la estimación de $j(x, t)$ y $\gamma(x, t)$ y de los hiperparámetros, una selección de éstos se compone de un vector de PD. Este vector se usa para determinar si se puede clasificar la TPEC obtenida, usando métodos de estadística no paramétrica (Ripley B. D. (1966) Pattern Recognition and Neural Networks. Cambridge University Press) en una de una multiplicidad de grupos de ensayo. Los grupos de ensayo que representan diferentes realizaciones de esta invención son:

- Grupos de individuos definidos como normales por medio de criterios externos a su TPEC. Estos grupos se especificarán implícitamente por medio de una muestra de PD de TPEC de individuos normales contenidos en una base de datos. El objetivo del análisis estadístico en este caso, es determinar la probabilidad de que el PD de la TPEC evaluada se obtenga de un individuo sano.
- Grupos de individuos definidos con patologías predefinidas por criterios externos a la TPEC se especificarán implícitamente por medio de muestras de los PD de TPEC de pacientes con las patologías contenidas de interés en una base de datos. El objetivo del análisis estadístico en este caso es determinar la probabilidad de que la TPEC se obtenga a partir de un individuo con las enfermedades especificadas.
- Grupos determinados por métodos de Reconocimiento de Modelos No Supervisados la base de los PD de la TPEC de una muestra de individuos normales y/o patológicos tienen en común características fisiológicas de interés. El objetivo del análisis estadístico en este caso es determinar la probabilidad de que se obtenga un individuo de TPEC con las características fisiológicas.
- Grupos que consisten en una muestra de PD de TPEC obtenida en momentos previos del individuo en estudio. El grupo de los PD para cada momento del análisis constituye una serie de tiempo vectorial. El objetivo del análisis estadístico de esta serie de tiempo vectorial es dos veces

1. Determinar los cambios con el tiempo en el funcionamiento de partes predeterminadas del cerebro o el corazón, como se refleja en cambios del PD, con el objetivo, por ejemplo, de controlar los estados del cerebro durante una operación.
2. Llevar a cabo predicciones acerca de la probabilidad de que un vector de PD que refleje el estado funcional del cerebro o corazón tomado en una serie dada de valores en un momento posterior al examen actual.

Para el cálculo de las probabilidades previas, se requiere tener la media $\mu_x(v)$ y la varianza $\sigma_x(v)$ de cada Grupo de ensayo para cada uno de los parámetros en cada punto de la red del volumen generador. Estas medias y varianzas se pueden expresar como una función de variables de control, v, por medio de regresión no paramétrica (Hastie, T. J. y Tibshirani, R. J. (1990): Generalized additive models. Chapman and Hall, págs. 18-20; ISBN 0-412-34390-8 y Fan J. y Gijbels I. Local Polynomial Modeling and its Applications, 1996):

$$T(x) = \mu_x(v) + \varepsilon_x(v), \quad (28)$$

Se llevan a cabo las siguientes transformaciones, también, en los PD:

1. Transformación hacia una distribución objetivo por medio de una función no lineal $x = T(PD)$, para asegurar que el vector x tenga una distribución próxima a una seleccionada, t , especificada con antelación.
2. Cálculo de la transformación z_x usando la variante univariante.
3. Cálculo de la probabilidad de que todo o parte de z_x alcance un valor máximo o mínimo especificado previamente. Este cálculo se debería llevar a cabo con la corrección del efecto de las múltiples correlaciones espacial y temporal. Estas son tanto una consecuencia del proceso de estimación como de la fisiología del cerebro y el corazón, siendo por todo efecto el incremento del error tipo i en la identificación de estados patológicos.

La complejidad de este problema descansa en la naturaleza de z_x como una función aleatoria definida en una variedad de cuatro dimensiones, tres dimensiones para espacio y una para tiempo (definido así sin pérdida de generalidad, aunque se pueda referir la dimensión tiempo a una expansión en una base de un Megadiccionario; definiéndose así también posiblemente una dimensión de frecuencia o frecuencia de tiempo). Se han desarrollado métodos estadísticos para este tipo de variable aleatoria definida como procedimientos estocásticos en una variedad n -dimensional (Worsley, K. J.; Marrett, S.; Neelin, P.; Vandal, A. C.; Friston, K. J. y Evans, A. C. (1.995): A unified statistical approximation for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4: 58-73). Estos procedimientos estadísticos se han aplicado al estudio de imágenes estructurales (CAT, MRI), así como imágenes funcionales (fMRI, SPECT y PET). Dichos métodos no se han aplicado aún al campo qEEG/qEKG o al TPEC. En particular estos resultados calculan la probabilidad P de que $z_{\max}$, el valor máximo de z observado en una región de interés C (o conformación arbitraria) exceda el de un umbral U dado.

$$P_{i,\max}(z_{\max} > U) = \sum_{d=0}^D p_{\max}(f)_d \cdot R_d(C)$$

$$P_{i,\min}(z_{\max} < U) = \sum_{d=0}^D p_{\min}(f)_d \cdot R_d(C)$$

donde $p_{\max}(f)_d$ y $p_{\min}(f)_d$ dependen del tipo f de campo aleatorio que se postule (Gaussiana, t , F , χ^2 , etc) y el R_d caracteriza la geometría de C que se está expresando en términos de la FWHM del campo estocástico. $FWHM = \sqrt{4 \log_2(\det(\Lambda))^{-1/2D}}$, donde $\Lambda = \text{Var}\left(\frac{\partial Z}{\partial x}\right)$ es la varianza de la derivada del campo estocástico y D es la dimensión de C . Obsérvese que, en el caso general, la probabilidad expresada previamente sólo dependerá del tipo de campo aleatorio que se esté evaluando pero también de los grados de libertad de la imagen estadística. z_x se representará gráficamente de las siguientes maneras:

- Como gráfica unidimensional, donde z_x se representará gráficamente como una función para un punto fijado de la red. Este tipo de gráfica se denomina una curva z (o en el caso del dominio de frecuencia, espectro z de la TPEC).
- Como una imagen bi o tridimensional, donde z_x se representará gráficamente para un instante de tiempo fijado. Este tipo de gráfica se denomina imagen z de la TPEC. La gráfica se realizará de acuerdo con un código de color que indique el grado de desviación de la TPEC a partir de valores normativos. Esta gráfica está superpuesta en un atlas anatómico, que constituye el fundamento de la imagen.

Para la evaluación estadística más clara de la imagen z se define la siguiente transformación:

$$\begin{cases} z_w = F^{-1}(P_{i,\max}(z)) & \text{si } z \geq U_{\max} \\ z_w = 0 & \text{si } U_{\min} < z < U_{\max} \\ z_w = F^{-1}(P_{i,\min}(z)) & \text{si } z \leq U_{\min} \end{cases}$$

donde la región de interés seleccionada es la imagen completa, F^{-1} es la función de distribución Gaussiana inversa. $U_{\max}$, $U_{\min}$ son límites elegidos por el usuario, siendo una posible selección $U_{\min} = -U_{\max}$. La resultante es una escala de probabilidad que corresponde a una distribución gaussiana univariante. La ventaja de esto es que el usuario puede hacer una evaluación sin que tenga que concentrarse en el tipo f de distribución o los grados correspondientes de libertad.

Ejemplos de realizaciones preferidas

TPECc en el dominio de frecuencia

Una realización preferida, pero no exclusiva, de esta invención será la TPECc en el dominio de frecuencia para el EEG. Esta realización se desarrolla para situaciones en que no es conveniente obtener un MRI individual y por lo tanto llega a ser necesario el uso de Atlas Cerebral Probabilístico. Las observaciones se toman ahora como el EEG para el i individual, segmento j , que se representa con modelo (Valdés, P.; Bosch, J.; Grave de Peralta, R.; Hernández, J. L.; Pascual, R. y Biscay, R.: Frequency domain models for the EEG. Brain Topography, 1.992a, vol. 4, págs. 309-319) como:

$$O_{i,j}(t) = \kappa_j \cdot V_{i,j}(t) - \beta_{i,j}(t) \cdot 1_{Nd}, \quad (29)$$

En otras palabras, se asume que el EEG observado es la distorsión de un EEG registrado ideal $v_{i,j}(t)$ por multiplicación con un factor κ_i de escala (individual y aleatorio) y también por sustracción de la actividad del electrodo de referencia $p_{ij}(t)$. Por medio de inspección visual, se garantiza que los segmentos conformen las hipótesis de estacionariedad y “mezclamiento” (Brillinger, D. R., (1.975): Time series Date Analysis and Theory). Esto garantiza que la transformada de Fourier de los segmentos $o_{i,j}(\omega) \sim N_c^{ad}(0, \Sigma_0(\omega))$ donde ω indica frecuencia y la matriz de espectro cruzado o covarianza del EEG que se estima como:

$$S_{o,i}(\omega) = \frac{1}{N_{seg}} \sum_{j=1}^{N_{seg}} o_{i,j}(\omega) \cdot o_{i,j}^*(\omega) \quad (30)$$

Valdés-Sosa (Valdés-Sosa, P., (1.984): Statistical Bases. Capítulo 7. Neurometric assessment of brain dysfunction in neurological patients. En: T. Harmony. Functional Neuroscience, vol. 3. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, Nueva Jersey, págs. 141-254). Por consiguiente el estimador de la muestra de la matriz de covarianzas $\Sigma_i(\omega)$ es:

$$S_{v,i}(\omega) = \frac{1}{\kappa_i^2} H \cdot S_{o,i}(\omega) \cdot H_i \quad (31)$$

donde H indica la matriz de centrado que transforma los datos a la referencia media (Mardia KV, Kent JT y Bibby JM. (1979): Multivariate Analysis. Academic Press Inc. Londres Ltd) y el estimador de Probabilidad Máxima de κ se describe en Hernández *et al* (Hernández, J. L.; Valdes, P.; Biscay, R.; Virués, T.; Száva, S.; Bosch, J.; Riquenes, A y Clark, I. (1.995): A Global Scale Factor in Brain Topography. Intern. Journal of Neuroscience, 76: 267-278).

En este caso el objeto de interés primario es la estimación de $\Sigma_i(\omega)$, que se lleva a cabo eligiendo las probabilidades apropiadas *a priori*. En este caso, el procedimiento de estimación de MAP es equivalente para minimizar la siguiente expresión:

$$\sum_{i=1}^{N_{seg}} \left\{ (v_i(\omega) - \kappa \cdot l_r(\omega))^T \cdot \Sigma_i^{-1}(\omega) \cdot (v_i(\omega) - \kappa \cdot l_r(\omega)) + l_r^T \cdot \Sigma_i^{-1} \cdot l_r \right\} + (m + N_{seg}) \cdot \ln |\Sigma_i(\omega)| + \frac{1}{2} \text{Tr} \left[\Sigma_i^{-1}(\omega) \cdot G \right] \quad (32)$$

que se consigue calculando iterativamente la etapa k

$$\begin{aligned} 1. - A_i(\omega)^{(k)} &= \hat{\Sigma}_i(\omega)^{(k-1)} \cdot K^T \cdot \left(K \cdot \hat{\Sigma}_i(\omega)^{(k-1)} \cdot K^T + \Sigma_{\kappa_i}(\omega) \right)^{-1} \cdot S_i^T(\omega) \\ 2. - \hat{\Sigma}_i(\omega)^{(k)} &= \frac{N_{seg} A_i(\omega)^{(k)} \cdot A_i(\omega)^{(k)} + \frac{1}{2} G}{m + N_{seg}} \end{aligned} \quad (33)$$

Estas etapas se repiten hasta que converge el estimador.

En la ecuación (32) el primer término corresponde a la probabilidad, el segundo término $\sum_{r=1}^{Nrg} j_{ir}(\omega)^l \cdot \Sigma_{ji}^{-1}(\omega) \cdot j_{ir}(\omega)$ al término de regularización usual con la matriz de hiperparámetros. El tercer término corresponde al conjugado natural *a priori* para la Matriz de Wishart para el hiperparámetro $\Sigma_{ji}(\omega)$, proporcional a:

$$\mathbf{G} = (\Lambda_m \cdot \mathbf{L}' \cdot \Lambda_s^{-2} \cdot \mathbf{L} \cdot \Lambda_m)^{-1} \otimes \mathbf{I}_2$$

donde la matriz Λ_s diagonal especifica el grado de homogeneidad que se impondrá en cada punto de la red, en este caso cero para las fronteras de la sustancia gris. Λ_m pesa la magnitud permisible de la CEP en cada punto de la red

$\Lambda_m = W \cdot \Lambda_G^{-2}$, donde la matriz Λ_G diagonal contiene un estimador de la probabilidad de que cualquier cerebro normal tenga materia gris en esa posición. Estas probabilidades por ejemplo se pueden obtener usando un Atlas Probabilístico Braini (Evans, A. C.; Collins, D. L.; Neelin, P.; MacDonald, D.; Kambei, M. y Marret, T. S. (1.994) Three dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. En R. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. Roy John y M. Vegetable garden (Eds.) Functional neuroimaging technological foundations. Academic Press; Mazziotta JC, Gown TO, Evans AC, Fox P, Lancaster J (1.995). A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. Neuroimage 2: 89-101).

En una realización particular de esta invención, las diagonales de todos los $\Sigma_{ji}(\omega)$ se toman como PD, indicado como $S_j(\omega)$. La ecuación (28) se aplica a cada uno de estos parámetros descriptivos usando el logaritmo natural como T. La media y la varianza por frecuencia y para cada punto de la red se obtienen previamente por el modelo de regresión:

$$\ln(S_{j_i}(\omega)) = \mu_i(\omega; edad) + \sigma_i(\omega; edad),$$

(34)

donde la población la media $\mu_i(\omega, edad)$ y la desviación estándar $\sigma_i(\omega, edad)$ para cada punto de la red j y cada edad, se obtienen por regresión no paramétrica heteroscedástica (Hastie, T. J. y Tibshirani, R. J. (1.990): Generalized additive models. Chapman and Hall, págs. 18-20; ISBN 0-412-34390-8; Fan J. y Gibjels, I. Local Polynomial Modeling and its Applications. Chapman and Hall). La serie completa de $\mu_i(\omega, edad)$ constituye entonces una generalización de las superficies desarrolladas descritas en Valdés *et al.* (Valdés, P.; Biscay, R.; Galán, L.; Bosch, J.; Szava, S. y Virues, T.: High Resolution Spectral EEG norms for topography. Brain Topography, 1.990, vol. 3, págs. 281-282) y ahora extendido a TPEC. En la Figura 9 se pueden observar estas superficies de regresión (obtenidas de la Base de Datos de EEG de la Normativa Cubana). En la figura, se conocen superficies tridimensionales para diversos puntos de la red generadora, en que el eje z es $\mu_i(\omega, edad)$ el eje y es frecuencia y el eje x es edad.

La gráficas bi o tridimensionales de los valores de z obtenidos de esta manera a partir de $S_j(\omega)$ constituyen un ejemplo de imágenes z de la TPEC. La representación gráfica se lleva a cabo con un código de color que indica la desviación de la imagen calculada de los valores de la normativa. Esta gráfica está superpuesta en un atlas cerebral en coordenadas de Talairach, que constituye el fundamento de la imagen. Para la evaluación estadística de imágenes z de ello se asume que son muestras de un campo aleatorio gaussiano de cuatro dimensiones (3 dimensiones espacio y 1 dimensión frecuencia). En este caso se aplica la teoría descrita por Worsley *et al.*, (Worsley, K. J.; Marrett, S.; Neelin, P.; Vandal, A. C.; Friston, K. J., y Evans, A. C. (1.995): A unified statistical approximation for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4:58-73). Esto permite la evaluación de la probabilidad de que un máximo o un mínimo de la imagen z tome un valor dado. La transformación z_w descrita anteriormente se adopta para el rendimiento a escala de probabilidad correspondiendo a una distribución gaussiana univariante.

Ejemplo clínico 1

En la Figura 10 a) se muestra la imagen Z de la TPECc en el dominio de frecuencia, obteniéndose dicha imagen de una paciente hembra de 27 años para la que se había diagnosticado un astrocitoma en la región frontoparietal izquierda. Para propósitos de comparación también se conocen en esta figura el b) CAT espiral, c) MRI T1, d) SPECT y e) MRI T2.

Ejemplo clínico 2

Se seleccionó un grupo de 11 pacientes neurológicos de admisión reciente basándose en un diagnóstico de accidentes Cerebrovasculares (CVA, por sus siglas en inglés) de origen isquémico, debido a la oclusión de la Arteria Cerebral Media Izquierda (LCMA) o Derecha (RCMA) (ambas por sus siglas en inglés). Se aplicaron a todos los pacientes el dominio de la frecuencia TPECc y el CAT. Los ejemplos de la TPECc-FD obtenidos se muestran en la Figura 11,

habiendo una correspondencia completa con el diagnóstico clínico. Todos los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1. Se puede observar que en 7 casos la TPECc-DF fue superior al CAT, en 3 igual y sólo en 1 peor en términos de precisión de localización. El CAT es hasta la fecha el método de formación de imagen de elección para la evaluación de CVA a pesar de su naturaleza invasiva.

TABLA 1

PACIENTE	EDAD EN AÑOS	MOMENTO DEL ESTUDIO EN HORAS	DIAGNÓSTICO	TPECc-DF	CAT
01-Fg.11a	48	12	LCMA	SI	NO
021	75	24	LCMA	SI	NO
03	44	48	LCMA	SI	NO
04	71	24	LCMA	SI	NO
05	49	48	LCMA	SI	NO
06	65	22	RCMA	SI	NO
07-Fig. 11b	72	16	RCMA	SI	NO
08 r	62	24	RCMA	SI	SI
09	69	48	LCMA	SI	SI
10	48	48	LCMA	SI	SI
11*	66	24	LCMA	NO	SI

Análisis no lineal de $\gamma(x, t)$

Otra realización preferida, pero no exclusiva, de esta invención es la TPECc en el dominio tiempo. En este caso el método se usa para identificar regiones cerebrales activadas y sus conexiones funcionales cuando se tiene un atlas cerebral anatómico individual para el individuo en estudio. Una vez que se estima el $\gamma(x, t)$, se analizan como series de tiempo no lineales. Los valores de $\gamma(x, t)$ se agrupan en un vector $\gamma_t = [\gamma(x_j, t)]_{1 \leq j \leq N_g}$ al que se fija un Modelo Autorregresivo No Lineal No Paramétrico (NNAM, por sus siglas en inglés);

$$\gamma_t = F(\Gamma_t^q, t) + \varepsilon(\Gamma_t^q, t)$$

donde $\Gamma_t^q = [\gamma_{t-k}]_{1 \leq k \leq N_q}$ es la matriz de valores antiguos que constituye el estado previo del sistema Markoviano (q es el orden máximo del valor antiguo incluido). Tanto la función F Autorregresiva como la matriz de covarianzas, $\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t)$ de $\varepsilon(\Gamma_t^q, t)$ dependen tanto del estado previo como del instante de tiempo t , razón por la cual el modelo es también no estacionario y heteroscedástico. Tanto la función F Autorregresiva como la matriz de covarianzas $\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t)$ se estiman usando métodos no paramétricos (Hastie y Tibshirani, 1.990) en forma de Splines (Wahba, 1.990) polinomios locales (Fan J. y Gijbels, I.; Local Polynomial Modeling and its Applications. Chapman and Hall), SVM (Smola A., (1.996) Regression Estimation with Support Vector Machines. Dr. en Dissertation Physik Department, Technische Universität München) o regresión en Megadicionarios.

La evaluación de F en el soporte de la serie de tiempo γ_t genera un vector x_γ^{NL} de PD que contiene información acerca de la morfología de los grafoelementos de la serie fisiológica que se ha demostrado que es más informativa que la proporcionada por poliespectros para el reconocimiento de la actividad de actividad ictal en el EEG de epilépticos (Hernández, J. L.; Valdés, P. A. y Vila, P. 1.996) EEG spike and wave modeled by to stochastic limit cycle. NeuroReport, 7: 2.246-2.250). El análisis de grupo y el reconocimiento del modelo del EEG se lleva a cabo ahora con x_γ^{NL} , usando para este propósito no sólo métodos lineales simples sino también métodos no paramétricos (Ripley B. D. (1.966) Pattern Recognition and Neural Networks. Cambridge University Press).

Adicionalmente, la estimación de F permite el cálculo de estimaciones de causalidad de Granger entre generadores de CEP por medio de la siguiente generalización no lineal y no estacionaria de mediciones de influencia introducidas

por Geweke (1.984). Indíquense A, B y C como subconjuntos (sin intersección) de la serie de tiempo que comprende γ_t . Definamos la matriz de covarianzas $\Sigma_\gamma (\Gamma_t^q, t, A | B, C)$ como la obtenida de A cuando se elimina la influencia de B por regresión no paramétrica condicional en C. Entonces la influencia (dirigida) de B en A, condicional a C como el logaritmo natural de las relaciones de determinantes:

$$I_{B \rightarrow A|C} = \ln \left(\frac{|\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t, A | C)|}{|\Sigma_\gamma(\Gamma_t^q, t, A | B, C)|} \right)$$

Ahora se ilustra la utilidad potencial de las mediciones de influencia combinadas con la TPECc en la evaluación de la patología epiléptica. Los estimadores de γ_t se obtuvieron basándose en el registro de EEG de un paciente con una convulsión parcial compleja (de origen focal y propagación secundaria que resulta en pérdida de consciencia). El paciente fue una chica de 11 años cuyo registro se muestra en la Figura 12. En la Figura 13, se muestra la varianza estimada de γ_t siendo posible observar cuatro sitios activos (indicados con las letras A a D en la figura). El cálculo de las mediciones de influencia indicó la dirección de flujo de la información entre presumidos focos epilépticos. Como se puede ver el foco A influyó todos los otros focos presumidos y otros no influyeron. El lugar de la mayor actividad y el origen primario presumido de la crisis se consideró como A, que correspondió al diagnóstico clínico.

Breve descripción de las figuras

Figura 1

Atlas anatómico cerebral basado en una imagen estructural individual. a) Módulo axial de un MRI, al que se aplica un procedimiento de detección de contorno; b) Señalar en líneas generales la capa exterior detectada; c) reconstrucción en 3D de la formación de triángulos de la superficie de la capa exterior usando los contornos detectados en todos los módulos.

Figura 2

Atlas anatómico cerebral basado en una imagen estructural probabilística en el sistema de referencia de Talairach, a) Módulos axiales de la imagen media; b) imagen de la probabilidad de presentación de sustancia gris; c) imagen de la probabilidad de presentación de la sustancia gris del lóbulo occipital; d) segmentación de diferentes estructuras de la sustancia gris representada por una escala discreta de colores.

Figura 3

Esta figura es un diagrama que muestra un Sistema para obtener la TPEC, que comprende las siguientes partes presentadas en la presente memoria, sin pérdida de generalidad, para la realización particular para la TPECc. Estos elementos son los descritos a continuación y se designan por las letras usadas para su identificación: a) Una pluralidad de sensores externos de campos eléctricos y/o magnéticos que se colocan en la proximidad del cuerpo del individuo. En el caso de la TPECc, dichos sensores están colocados en la proximidad de la cabeza del individuo. En el caso de TPECK, dichos sensores están colocados en la proximidad del torso del individuo. Estos sensores están conectados al subsistema de amplificación b) que consiste en preamplificadores electrónicos y amplificadores que registran las señales recogidas por dichos sensores y que llevan a cabo el acondicionamiento previo de estas señales para su conversión más tarde de analógicas a digitales. El subsistema de amplificación se conecta al subsistema de conversión de analógico a digital (1-c) que transforma las señales amplificadas en una secuencia de números binarios. Dicho subsistema de conversión de analógico a digital está conectado a un ordenador digital de propósito general que actúa como una unidad de control (UC). (i) Las señales digitalizadas se almacenan en la memoria de la UC, que está, a su vez, acoplada a subsistemas externos para almacenamiento digital d) y que permite la lectura y el almacenamiento de:

- Atlas anatómico del cerebro o del corazón en el sistema de referencia de la cabeza o del torso, respectivamente.

• Imágenes funcionales del cerebro o el corazón de un individuo obtenidas por otros procedimientos biofísicos y definidas en el sistema de referencia de la cabeza o del torso.

El sistema también comprende un dispositivo para detectar la posición de los sensores (f) que emite en forma digital, las coordenadas de estos sensores así como las coordenadas de estructuras anatómicas externas de la cabeza o el torso del individuo. Estas coordenadas se definen en dicho sistema de referencia y se almacenan en la UC. Adicionalmente, el sistema comprende una pluralidad de dispositivos estimulantes (g) conectados con la UC que emite, estímulos sensoriales visuales, auditivos, así como calor, pulsos eléctricos y magnéticos para el propósito de estimular el sistema nervioso o cardiovascular del individuo. A la UC también está conectada una pluralidad de dispositivos (h) sensores que miden el motor, reacciones fisiológicas y verbales del individuo en estudio (Respuestas del individuo). La UC (i) es un ordenador de propósito general en cuya memoria reside un grupo de instrucciones (Programas) para el control de la realización de estudios. Las actividades del sistema para TPEC que se controlan por este programa incluyen: la activación de los dispositivos estimulantes de acuerdo con un diseño preestablecido (concebido con el propósito de explorar reacciones del individuo); el control de la adquisición del EEG/MEG/EKG/MKG; la determinación

de las posiciones de los sensores; el registro de la actividad del individuo en estudio en el mismo sistema de referencia de tiempo como el del EEG/MEG/EKG/MKG; la adquisición de las imágenes funcionales que vienen de otras modalidades biofísicas y el procesamiento digital de toda la información adquirida en un estudio de un individuo para la construcción de mapas estadísticos tridimensionales del desarrollo temporal de los estados funcionales del cerebro.

Figura 4

Electrodos del sistema patrón 10/20 para el registro del EEG mostrado en la capa exterior del atlas cerebral probabilístico en sistema de referencia de Talairach.

Figura 5

Ilustración del principio de reciprocidad para una división R_j rodeada por una superficie S de conformación arbitraria. Diferencia de potencial elemental $\delta V_{er}^E(t)$ y proyección del campo vectorial magnético $\delta b_{en}^E(t)$ que aparece debido a la presencia de una CEP puntual $j_p(t)\delta r^3$ en el interior de la división R_j .

Figura 6

Ilustración del principio de reciprocidad para una división rodeada por una superficie S de conformación arbitraria. Las densidades de corriente óhmicas que aparecen en el interior de la división R_j en ausencia de CEP activa, como resultado de activar los: a) sensores eléctricos con una corriente I_{er} continua y b) los sensores magnéticos con una corriente $I_c(\omega)$ alterna de baja frecuencia.

Figura 7

Representación gráfica de un conductor de volumen homogéneo por tramos isotrópico (IPHC).

Figura 8

Secuencia de operaciones con el individuo. El uso del sistema descrito para obtener TPEC consiste en las siguientes operaciones: Colocación del individuo en posición sentado o tumbado en la proximidad del sistema descrito. Colocar un grupo de sensores (electrodos y sensores magnéticos) para detectar y registrar las señales eléctricas y magnéticas que representen la actividad fisiológica cerebral y cardíaca en forma de registros de EEG/MEG/EKG/MKG. Uso del dispositivo para la medición de las coordenadas de los sensores y las estructuras anatómicas externas de la cabeza o del torso para su almacenamiento en la memoria de la UC. La iniciación de la colección de datos del individuo, controlado por los programas almacenados en la memoria de la UC. Recogida y conversión de analógica a digital de la actividad eléctrica y/o magnética del cerebro o del corazón del individuo por el uso de los sistemas para la amplificación y conversión de analógica a digital. Esta etapa puede estar acompañada opcionalmente por la presentación de estímulos usando los dispositivos descritos y la adquisición de las Respuestas del individuo. Las señales recogidas se almacenan en forma de series cronológicas de EEG/MEG/EKG/MKG. Eliminación del individuo del sistema. Procesamiento previo de las señales registradas del individuo para la eliminación de artificios y de componentes de frecuencia no fisiológicos.

Secuencia de operaciones usadas por el Programa

Entrada de las observaciones (EEG/EKG; MEG/MKG; opcionalmente de imágenes funcionales tales como fMRI, PET, SPECT).

Entrada de las posiciones de los sensores.

Entrada de un atlas anatómico, esto puede ser una imagen estructural bien individual o una probabilística.

Conversión de la posición de los sensores al sistema de referencia del atlas anatómico.

Cálculo de las probabilidades *a priori* obtenidas del atlas anatómico.

Entrada de las propiedades conductoras.

Cálculo de los LF eléctrico y magnético usando las posiciones de los sensores modificados.

Cálculo de $j(t)$ de la CEP.

Cálculo de parámetros descriptivos observables (PD) de las señales procesadas ya previamente. Estos PD son estadística suficiente de modelos de procedimientos estocásticos. Ejemplos particulares, pero no exhaustivos, de esta estadística son:

- Promedios, varianzas y covarianzas o acumulantes de orden superior calculados como invariantes en el tiempo o alternativamente, como no estacionarios.

- Poliespectros cruzados de todos los canales de EEG/EKG y MEG/MKG, registrados, calculados como invariantes en el tiempo o alternativamente, como no estacionarios;
- Funciones Autorregresivas Multivariantes fijadas al EEG/EKG y MEG/MKG, ambos paramétricos (lineal, cuadrático) así como no paramétricos.
- Mediciones de correlación, información mutua, causalidad de Granger entre canales de EEG/EKG y MEG/MKG.
- Coeficientes de regresión de uno cualquiera de los tipos previos de parámetros con respecto a bien los estímulos emitidos por el sistema o a las respuestas del individuo.

Figura 9

Ilustra las ecuaciones que describen la variación normal de la TPECc en el dominio de frecuencia. Cada subgráfica muestra, para puntos de la red cerebral representativa, la superficie de regresión del logaritmo del espectro de la CEP (eje z) con respecto a la frecuencia (x) y la edad (z).

Figura 10

Imagen z de la TPECc en el dominio de frecuencia de una paciente hembra de 27 años a la que se le diagnosticó que tenía un astrocitoma en la región parietal frontal izquierda del cerebro. Para propósitos de comparación se muestran otras modalidades de formación de imagen para este paciente, en: b) CAT espiral, c) MRI T1, D) SPECT y) MRI T2.

Figura 11

Proyección de Intensidad Máxima de la transformada Z del logaritmo de la TPECc en el dominio de frecuencia de dos pacientes con Accidente Cerebrovascular de la a) Arteria Cerebral Media Izquierda y b) Derecha.

Figura 12

Registro de EEG de un paciente con epilepsia parcial compleja. El registro presenta actividad de picos y ondas.

Figura 13

TPECc en el dominio de tiempo del registro de la Figura 12 en que se indican las fuentes principales de CEP así como la dirección de flujo de información cuando se determina por las mediciones de influencia no lineal, no estacionarias.

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener una Tomografía de la Corriente Eléctrica Primaria (CEP) a partir de las señales originadas bien a partir del cerebro o del corazón usando una serie de sensores eléctricos y biomagnéticos externos y una serie de imágenes anatómicas y médicas, comprendiendo el método las etapas de:

- a) Medir las señales eléctricas y/o magnéticas de un individuo de ensayo a partir de la serie de sensores, definiendo observaciones para un tiempo t común, designando el EEG/EKG como $o_1(t)$ y el MEG/MKG como $o_2(t)$, respectivamente, obteniendo como resultado una serie de tiempo vectorial definida en el intervalo de tiempo $\mathcal{T}=[0,T]$.
- b) Especificar las coordenadas de los sensores en la serie de sensores para el individuo de ensayo como con respecto al sistema de referencia de la cabeza o el torso, designándose dicha serie de coordenadas $\mathcal{N}_1$ y $\mathcal{N}_2$ para el EEG/EKG y el MEG/MKG, respectivamente.
- c) Seleccionar una imagen anatómica, sea del individuo de ensayo o una imagen de referencia adecuada y especificar las coordenadas Cartesianas en el sistema de referencia común, de sus elementos de imagen volumétrica, constituyentes, como la red del conductor de volumen $\mathcal{R}_V$.
- d) Especificar para cada punto r_v de $\mathcal{R}_V$ de un tipo "s" de tejido dado definiendo así un Atlas Anatómico.
- e) Marcar cada punto r_v de la red del conductor de volumen con el tipo de tejido.
- f) Especificar para cada punto r_v de la red del conductor de volumen $\mathcal{R}_V$ el valor de la conductividad que corresponde a la marca s_v de tejido, tomándose dichos valores de una serie predefinida de conductividades, designadas como el perfil σ de conductividad.
- g) Seleccionar los puntos del $\mathcal{R}_V$ generador para definir la serie $\mathcal{R}_g$ de N_g con puntos r_g , el volumen generador.
- h) Calcular las matrices de campo conductor eléctrico K_1 y magnético K_2 por las versiones de vector del Método de Elementos Finitos (FEM) o Método de Diferencias Finitas (FDM) que para un conductor de volumen inhomogeneo y anisótropo tal como σ , $\mathcal{N}_1$, $\mathcal{N}_2$, $\mathcal{R}_g$ y $\mathcal{R}_V$, dados, soportan las siguientes ecuaciones: $o_1(t)=K_1f_1(t)$, $o_2(t)=K_2f_2(t)$, donde $f_1(t)$ y $f_2(t)$ se usan de forma intercambiable para indicar la CEP.
- i) Seleccionar, cuando esté disponible, una o más de las imágenes de las siguientes modalidades funcionales: Resonancia magnética funcional (fMRI) Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Tomografía Computarizada de Emisión de Fotones Simples (SPECT) definiendo las observaciones $o_3(t)$, $o_4(t)$ y $o_5(t)$, respectivamente, siendo las del individuo de ensayo o alguna imagen de referencia adecuada.
- j) Especificar las posiciones de los elementos de imagen volumétrica como la serie de coordenadas Cartesianas, en el sistema de referencia común, para cada imagen funcional seleccionada, designándose dicha serie de posiciones $\mathcal{N}_3$, $\mathcal{N}_4$ y $\mathcal{N}_5$, para fMRI; PET y SPECT, respectivamente.
- k) Especificar los instantes de tiempo para los cuales se ha muestreado cada imagen m funcional seleccionada, en una escala de tiempo común, para fMRI, PET y SPECT, respectivamente.
- l) Calcular el núcleo K_m que expresa nuestro conocimiento de que el indicador $f_m(t)$ funcional ideal, asociado a la modalidad de imagen m -th ($m=3, 4, 5$) definida en $\mathcal{R}_V$ y se modifica para los instantes de tiempo muestreados por el procedimiento de formación de la imagen de acuerdo con la transformación $o_m(t) = K_m * f_m(t)$ que:
 - Reduce la resolución espacial de $f_m(t)$ a partir del de $\mathcal{R}_V$ al de $\mathcal{N}_m$
 - Reduce la resolución temporal de $f_m(t)$ a partir de los datos electrofisiológicos ($m=1$) a esa o cualquier otra modalidad m .
- m) Calcular el operador H_m fisiológico que exprese nuestro conocimiento de que la activación $A(t)$ de tejido neural o cardíaco definido en $\mathcal{R}_g$ y $\mathcal{T}_m$ produce procedimientos fisiológicos asociados a la modalidad de imagen m -th ($m= 1, 2, 3, 4, 5$) de acuerdo con la transformación $f_m(t) = H_m \circ A(t)$.
- n) Calcular estimaciones de la CEP por estimación de unión de todas las $f_m(t)$ y de $A(t)$ para todo m observado, comprendiendo dicha estimación las etapas de:
 - i. Asignar arbitrariamente valores iniciales a la $f_m(t)$ y $A(t)$
 - ii. Modificar iterativamente los valores de $f_m(t)$ y $A(t)$.

iii. Calcular una medición p de probabilidad que se incremente cuando los valores de $f_m(t)$ y $A(t)$, simultáneamente

- Reconstruyan el $o_m(t)$ con pequeño error cuando se cuantifique por una función de riesgo y
- Tengan una pequeña norma en un espacio de Besov dado.

iv. Continuar la etapa ii hasta que la medición p no se incremente.

o) Calcular los siguientes parámetros descriptivos.

- $\gamma_m(t) = f_m(t)$ $m=1,2,3,4,5$ y $\gamma_6(t) = A(t)$; para $r_i \in \mathcal{R}_g$
- un valor $I_{B \rightarrow NC}$ que cuantifique la influencia directa de la región B del cerebro o el corazón en la región A que no sea debido a la actividad que viene de la región C.

p) Especificar grupos de referencia de individuos para los cuales se han resumido estadísticamente parámetros descriptivos y calcular:

- Las probabilidades $p(\gamma_m)$ que los parámetros descriptivos medidos obtenidos en la reivindicación 1 -o para el individuo de ensayo sean típicas de un grupo de referencia dado.
- Las probabilidades $p(I_{A \rightarrow BIC}^m)$ que los parámetros descriptivos medidos obtenidos en la reivindicación 1-o para el individuo de ensayo y sean típicas de un grupo de referencia dado.

q) Codificar los valores de $p(\gamma_m)$ y $p(I_{A \rightarrow BIC}^m)$ por medio de una escala de color y visualizar dichos códigos cubiertos en la imagen anatómica seleccionada destacando regiones estadísticamente significativas por establecimiento de umbral en cero de los valores por debajo de un nivel de significación elegido para obtener un mapa paramétrico estadístico para la Tomografía de CEP.

2. El método definido en la reivindicación 1, en el que el sistema de referencia común es el sistema de coordenadas de Talairach.

3. El método definido en la reivindicación 1, en el que el atlas anatómico se obtiene de acuerdo con una de las siguientes variantes:

- a) Por la extracción de probabilidades de tejido de imágenes anatómicas obtenidas para el individuo específico en estudio siendo éstas una cualquiera de los siguientes tipos: Tomografía Axial Computada (CAT), Formación de Imágenes por Resonancia Magnética (MRI), secciones posmortem de la cabeza obtenidas por criotomía, etc., designándose dicho atlas como un Atlas Anatómico individual.
- b) Por una transformación rígida o elástica de la red conductora de volumen del individuo para asegurar la mejor correspondencia posible a una red conductora de volumen canónica para la cual se haya obtenido una distribución de probabilidad de tejidos a partir de una muestra de imágenes anatómicas normales o patológicas, designándose dicho atlas como un Atlas Anatómico Probabilístico.

4. El método definido en la reivindicación 1, en el que el cálculo de las matrices de Campos Conductores Eléctrico y Magnético por las versiones vectoriales del Método de los Elementos Finitos (FEM) o Método de las Diferencias Finitas (FDM) para un conductor de volumen inhomogéneo y anisótropo que comprende las siguientes etapas:

- a) Especificar las posiciones de los sensores para la red de modalidad de EEG/EKG y MEG/MKG $\mathcal{S}_1$ y $\mathcal{S}_2$ respectivamente, como se define en la reivindicación 1-b.
- b) Especificar las posiciones r_g y r_v en la red del volumen $\mathcal{R}_g$ generador y del conductor $\mathcal{R}_v$ de volumen, respectivamente, como se define en las reivindicaciones 1-c y 1-f.
- c) Especificar el perfil de conductividad como se define en la reivindicación 1-g, usando una aproximación de manera que cada serie de marcas de tejido constituya una colección de N regiones embebidas para lo cual el valor de la conductividad es constante, $\sigma = \{\sigma_1, \dots, \sigma_N\}$.
- d) Calcular numéricamente las densidades de corriente óhmicas $j_{kv} = j_k(r_v)$ y $j_{kv}^\omega = j_k(r_v, \omega)$ en cada punto r_v de la red del conductor $\mathcal{R}_v$ de volumen, que pertenece a las superficies que limitan las regiones por medio de los siguientes Sistemas Algebraicos Lineales de Ecuaciones: $Dc = c \infty - \Gamma c$; en las que $c = (c_1, \dots, c_N)$; dicho $c_k = \{j_{kv}, V=1, \dots, N_{k,k+1}\}$ para el EEG/EKG o $c_k = \{j_{kv}^\omega, V=1, \dots, N_{k,k+1}\}$ para el MEG/MKG, $N_{k,k+1}$ es el punto r_v numérico que pertenece a la superficie que separa las regiones k y $k+1$. Las matrices Γ y D se definen como:

e)

$$\Gamma = \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{11} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_1)}{\sigma_2} \Gamma_{12} & \dots & \Gamma_{1N} \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{21} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_1)}{\sigma_2} \Gamma_{22} & \dots & \Gamma_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)}{\sigma_1} \Gamma_{N1} & \frac{(\sigma_2 - \sigma_1)}{\sigma_2} \Gamma_{N2} & \dots & \Gamma_{NN} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} \alpha_1 \mathbf{I}_{N_{1,1}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \alpha_N \mathbf{I}_{N_{N,N}} \end{pmatrix};$$

f) donde

$$\alpha_j = \frac{(2\sigma_j + \sigma_{j+1})}{3\sigma_j}; \quad \Gamma_{jk} = \begin{pmatrix} \Gamma_1^k(\mathbf{r}'_1) & \dots & \Gamma_{N_{k,j+1}}^k(\mathbf{r}'_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Gamma_1^k(\mathbf{r}'_{N_{j,j+1}}) & \dots & \Gamma_{N_{k,j+1}}^k(\mathbf{r}'_{N_{j,j+1}}) \end{pmatrix};$$

r_i^j marca el punto i-th de $\mathcal{R}_v$ que pertenece a la superficie j-th: $c_\infty = (c_\infty^1; \dots; c_\infty^N)$; con $c_\infty^k = \{j_{kv}^\infty, V = 1, \dots, N_{k,k+1}\}$ para el EEG/EKG y $c_\infty^k = \{j_{kv}^{\omega\infty}, V = 1, \dots, N_{k,k+1}\}$ para el MEG/MKG. Las magnitudes $j_{kv}^\infty = j_{k\infty}(r_v)$ y $j_{kv}^{\omega\infty} = j_{k\infty}(r_v, \omega)$ se evalúan a partir de las expresiones:

$$g) \quad j_{k\infty}(r) = -\frac{I_{er}}{4\pi} \nabla \cdot (g(r, r_e) - g(r, r_r))$$

h)

$$\mathbf{j}_{k\infty}(r, \omega) = \frac{i\omega}{4\pi} \sum_{k=1}^N (\sigma_k - \sigma_{k+1}) \oint_{\mathcal{A}_{k,k+1}} \mathbf{g}(r, r') \cdot (\mathbf{n}_k(r') \times \mathbf{b}_e(r', \omega)) d\mathbf{r}'^2$$

Siendo $\mathbf{b}_e(r', \omega)$ el campo magnético generado por la corriente ac de baja frecuencia que pasa por un único arrollamiento en un conductor de volumen infinito y homogéneo.

i) La función

$$\Gamma_k^k(r) = \int_{\mathcal{A}_k^+} \nabla' g(r, r') \cdot d\mathbf{r}'^2 - \int_{\mathcal{A}_k^-} \nabla' g(r, r') \cdot d\mathbf{r}'^2$$

donde $g(r, r')$ es la Función de Green del dominio infinito.

j) Calcular el Campo Conductor Eléctrico y Magnético en cada división de un IPHC usando los teoremas de reciprocidad: $k_{cg} = -\frac{j_j(r_g)}{\sigma_j I_{er}}$ en el electrodo conductor “er” y $k_{cg} = -\frac{j_j(r_g, \omega)}{i\omega \sigma_j I_c(\omega) \Delta S_c}$ en el arrollamiento “co”, respectivamente. Las densidades de corriente óhmica se evalúan en cualquier punto r_g de la red del volumen generador $\mathcal{R}_g$ por el uso de las siguientes expresiones:

k) Campo Conductor Eléctrico:

$$\mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g) = \mathbf{j}_{km}(\mathbf{r}_g) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{v=1}^{N_{k+1}} \Gamma_v^k(\mathbf{r}_g) \mathbf{j}_{kv}$$

l) Campo Conductor Magnético:

$$\mathbf{j}_j(\mathbf{r}_g, \omega) = \mathbf{j}_{km}(\mathbf{r}_g, \omega) - \frac{1}{4\pi} \sum_{k=1}^N \frac{(\sigma_k - \sigma_{k+1})}{\sigma_k} \sum_{v=1}^{N_{k+1}} \Gamma_v^k(\mathbf{r}_g) \mathbf{j}_{kv}^\omega$$

m) Calcular las matrices de los Campos Conductores Eléctrico $K_1 = \{k_{cg}^t\}$ y Magnético $K_2 = \{k_{cg}^t\}$ especificando una fila de dichas matrices para cada sensor (EEG/EKG $e = 1, \dots, N_e$ y MEG/MKG $c = 1, \dots, N_c$) y una columna para cada punto de la red del volumen generador $\mathbf{r}_g \in \mathcal{R}_g$.

5. El método definido en la reivindicación 1, en el que el cálculo del operador núcleo k_m se especifica estando la resolución espacial y temporal asociada a la modalidad de imagen m-th ($i=3, 4, 5$).

6. El método definido en la reivindicación 1, en el que la estimación de la CEP $f, (t)$ para un individuo dado comprende las etapas de:

a) Asignar valores iniciales a las siguientes series de variables:

1. Activación de tejido $A(t) = [A(\mathbf{r}_g, t)]_{\mathbf{r}_g \in \mathcal{R}_g}$ para cada punto $\mathbf{r}_g$ de $\mathcal{R}_g$.
2. Indicadores funcionales $f_m(t) = [f_m(\mathbf{r}_g, t)]_{\mathbf{r}_g \in \mathcal{R}_g}$ para cada punto $\mathbf{r}_g$ de $\mathcal{R}_g$ donde $f(t) = [f_m(t)]_{1 \leq m \leq M}$ indica la totalidad de modalidades de medición obtenidas para el individuo.
3. Hiperparámetro de la activación Θ_A .
4. Hiperparámetro del ruido intrínseco de los indicadores funcionales $\Theta_\beta = [\Theta_{\beta m}]_{1 \leq m \leq M}$.
5. Hiperparámetro del ruido experimental $\Theta_\beta = [\Theta_{\beta m}]_{1 \leq m \leq M}$.

b) Calcular la probabilidad *a posteriori*:

$$P(\mathbf{A}(t), \Theta_A, f(t), \Theta_\beta, \Theta_e | \mathbf{p}(t)) \propto \prod_{m=1}^M l_{e_m}(\mathbf{o}_{e_m}(t) - \mathbf{K}_{e_m} * \mathbf{f}_{e_m}(t) | \Theta_{e_m}) \times \prod_{m=1}^M \pi_{e_m}(\mathbf{f}_{e_m}(t) - \mathbf{H}_{e_m} \circ \mathbf{A}(t) | \Theta_{e_m}) \times \prod_{m=1}^M \{\pi_{\Theta_{e_m}}(\Theta_{e_m}) \cdot \pi_{\Theta_{\beta m}}(\Theta_{\beta m})\} \times \pi_A(\mathbf{A}(t) | \Theta_A) \times \pi_{\Theta_A}(\Theta_A)$$

que comprende los siguientes términos multiplicativos:

- 1) Términos I_{om} de probabilidad para cada modalidad m $I_{om}(\mathbf{o}_m(t), \mathbf{K}_m * \mathbf{f}_m(t) | \Theta_{em})$
- 2) Las probabilidades *a priori* para los indicadores funcionales

$$\pi_{e_m}(\mathbf{f}_{e_m}(t) - \mathbf{H}_{e_m} \circ \mathbf{A}(t) | \Theta_{e_m})$$

- 3) La probabilidad *a priori* para la activación $\pi_A(\mathbf{A}(t) | \Theta_A)$
- 4) La probabilidad *a priori* para los hiperparámetros de la activación $\pi_{\Theta_A}(\Theta_A)$
- 5) Las probabilidades *a priori* para los hiperparámetros del ruido intrínseco de los indicadores funcionales $\pi_{\Theta_{\beta m}}(\Theta_{\beta m})$

6) Las probabilidades *a priori* para los hiperparámetros del ruido instrumental de $\pi_{\Theta_{em}}(\Theta_{em})$

7) Modificar iterativamente los parámetros $A(t)$, Θ_A , $f(t)$, Θ_β , Θ_e hasta que se consiga un valor máximo de la probabilidad *a posteriori*, llevándose a cabo dicha modificación de acuerdo con uno de los siguientes esquemas:

1. Maximización Sucesiva de $P(A(t), \Theta_A, f(t), \Theta_\beta, \Theta_e | I_o(t))$ para subconjuntos de los parámetros, mientras se mantienen fijos todos los demás "Maximización Condicional Iterada" (MCI).

2. Maximización Sucesiva de $P(A(t), \Theta_A, f(t), \Theta_\beta, \Theta_e | I_o(t))$ para subconjuntos de los parámetros, fijando los otros parámetros a su valor esperado. "Maximización Esperada" (ME).

3. Elegir el modo de la distribución de $P(A(t), \Theta_A, f(t), \Theta_\beta, \Theta_e | I_o(t))$ obtenida por medio de métodos de Cadena Markov de Monte Carlo (MCMC).

7. El método según la reivindicación 6, en el que las observaciones $o_m(t)$ $m = 1, 2$ electrofisiológicas para la estimación de $f_1(t)$ comprende una cualquiera de las siguientes combinaciones: EEG solo, MEG solo, EEG y MEG juntos.

8. El método según la reivindicación 6, en el que bien:

- Ninguna de las imágenes funcionales $o_m(t)$ $m = 3, 4, 5$ se usa para la estimación de $f_1(t)$ o alternativamente,
- Algunas de estas mediciones se usan en una cualquiera de las siguientes combinaciones: fMRI solo, PET solo, SPECT solo, fMRI y SPECT, fMRI y SPECT, PET y SPECT.

9. El método según la reivindicación 6, en el que el cálculo de las probabilidades $I_{om}(o_m(t) \cdot K_m * f_m(t) | \Theta_{em})$ comprenden las siguientes etapas:

- a) Seleccionar el uso de cualquier riesgo polinómico insensible ε o un riesgo polinómico generalizado $R_x[x | \Theta_x]$ para el propósito específico de evaluar probabilidades no gaussianas.
- b) Calcular el vector discrepancia $\Delta = o_m(t) - K_m * f_m(t)$.
- c) Reescalar el Δ como una función de los hiperparámetros Θ_{em} .
- d) Calcular $R_x^c[\Delta / \Theta_x]$, el riesgo de Δ .
- e) Calcular $I_{om}(\Delta | \Theta_{em}) = \exp(-BR_x^c[\Delta | \Theta_x])$ donde B es una constante preseleccionada.

10. El método según la reivindicación 6, en el que el cálculo de la probabilidad $\pi_{tm}(f_m(t) \cdot H_m \circ A(t) | \Theta_{\beta m})$ *a priori*, para los indicadores funcionales comprende las siguientes etapas:

- a) Seleccionar los índices m, n, s del espacio de Besov $B_{n,s}^m$ con el propósito de definir la homogeneidad del indicador funcional estimado, una elección particular pero no exclusiva siendo $m=1$, $n=1$, $s=1$, que define el "álgebra de choques".
- b) Calcular el vector discrepancia $\Delta = f_m(t) - H_m \circ A(t)$.
- c) Reescalar el Δ como una función de los hiperparámetros Θ_{em} .
- d) Calcular $\|\Delta\|_{B_{n,s}^m}$, la norma del Δ en $B_{n,s}^m$ llevándose a cabo dicho cálculo extendiendo primero Δ como $\Delta = \sum_k F_k \cdot \Psi_k$ donde el Ψ_k pertenece a un Diccionario de Átomos (ejemplos particulares pero no exhaustivos del cual son el diccionario de Wavelet, diccionario de Fourier, diccionario delta de Dirac o un megadiccionario definido por la unión de diversos diccionarios) y después calcular $\|\Delta\|_{B_{n,s}^m} \approx \sum_k a_k \cdot \|F_k\|^m$.
- e) Calcular $\pi_{tm}(\Delta | \Theta_{\beta m}) = \exp(-C\|\Delta\|_{B_{n,s}^m})$ donde C es una constante preseleccionada.

11. El método según la reivindicación 6, en el que el cálculo de la probabilidad *a priori* de la activación $\pi_A(A(t) | \Theta_A)$ comprende las siguientes etapas:

- a) Calcular una función $h(\square)$ no decreciente del atlas probabilístico $h(p_g)$.
- b) Calcular la norma $\|A(t)\|_{B_{n,s}^m}$ como se especifica en la reivindicación 10.

- c) Calcular $\pi_A(A(t) | \Theta_A) = \exp(-Dh(p(s, r_g)) - E\|A(t)\|_{B_{n,s}^m})$ donde D y E son constantes especificadas previamente.

12. El método según la reivindicación 6, en el que la probabilidad *a priori* para la CEP toma la siguiente forma específica:

$$\pi_r(f_1(t) - H_1 \circ A(t) | \Theta_{r_1}) = \pi_1(f_1(t) - M A(t) | \Theta_1) \pi_2(\mu | \Theta_2)$$

donde π_1 y π_2 son probabilidades *a priori* especificadas como en la reivindicación 10,

$$M = \begin{bmatrix} \mu_1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \mu_1 & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \mu_{N_r-1} & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \mu_{N_r} \end{bmatrix}, \quad \mu = \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \dots \\ \mu_{N_g} \end{bmatrix}$$

donde el μ_g son las orientaciones de la CEP para cada punto de $\mathcal{R}_g$.

13. El método según la reivindicación 6, en el que la probabilidad $\pi_2(\mu | \Theta_2)$ *a priori* definida según la reivindicación 12, se calcula por cualquiera de las siguientes expresiones:

•

$$\pi_2(\mu | \Theta_2) = \exp(-\|\Lambda_s \cdot \mu \cdot \Lambda_m\|_{\mathcal{R}_g})$$

donde Λ_s es una matriz diagonal que especifica el grado de homogeneidad que se impondrá en cada punto de $\mathcal{R}_g$ y $\Lambda_m = W \cdot P$, donde W es una matriz de pesos especificados previamente y P es una matriz diagonal que contiene p_g para todo r_g .

- Por medio de evaluación sucesiva de las distribuciones marginales de

$$\pi_2(\mu_x | \Theta_2) = p_x \cdot N(0, \sigma_A^2) + (1 - p_x) \cdot N(0, \sigma_B^2)$$

con $N(0, \sigma^2)$ la distribución gaussiana univariante con media cero y desviación estándar σ , siendo σ_A^2 y σ_B^2 constantes seleccionadas para que sean grande y pequeña, respectivamente, con respecto a la variación esperada de las orientaciones.

14. El método según la reivindicación 6, en el que los cálculos se llevan a cabo para $o_1(t)$ y/o $o_2(t)$ en el dominio de frecuencia especificando:

- Que las señales eléctricas se hayan sometido a la transformada de Fourier, indicando ahora t frecuencia.

•

$$l_{o_r}(o_r(t) - K_r * f_r(t) | \Theta_{r_r}) = N_r^{2,p}(0, \Sigma_r)$$

donde $N_R^{2,p}(\mu_x, \Sigma_x)$ indica la distribución gaussiana real multivariante con media y varianza (μ_x, Σ_x) .

•

$$\pi_r(f_r(t) - H_r \circ A(t) | \Theta_{r_r}) = N_r^{2,p}(0, 0), H_r = I$$

la matriz identidad

•

$$\pi_{\Lambda}(A(t)|\Theta_{\Lambda}) = N_{\Lambda}^{1/2}(\Theta_{\Lambda}, \Sigma_{\Lambda})$$

5

•

$$\pi_{\Theta_{\Lambda}}(\Theta_{\Lambda}) = |\Sigma_{\Lambda}|^{-\alpha/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}(\Theta_{\Lambda} \Sigma_{\Lambda}^{-1})\right)$$

10

una distribución *a priori* conjugada natural para matrices Wishart complejas donde α y Q se especifican previamente de acuerdo con conocimiento previo.

•

15

$$\pi_{\Theta_{\Lambda_1}}(\Theta_{\Lambda_1}) \text{ y } \pi_{\Theta_{\Lambda_2}}(\Theta_{\Lambda_2})$$

son constantes que definen previos incorrectos.

20

15. El método definido en la reivindicación 1, en el que el cálculo del elemento $I_{B \rightarrow NC}$ que cuantifica la influencia directa de la región cerebral o cardíaca B en la región A que no es debida a la actividad que procede de la región C, comprende las etapas de:

25

a) Definir regiones A, B, C como series de elementos de imagen volumétrica arbitrarios $r_i \in \mathfrak{R}_g$ elegidos del volumen generador.

b) Definir para cualquier modalidad m de imagen dada la matriz de valores antiguos como

30

$$\Gamma_t^q = [\gamma_{\alpha}(t-k)]_{1 \leq k \leq q}$$

c) Calcular los residuales $\varepsilon(\Gamma_t^q, t)$ de un modelo autorregresivo por cualquier cerebro dado fijando el modelo

35

$$\gamma_t = F(\Gamma_t^q, t) + \varepsilon(\Gamma_t^q, t)$$

por medio de una función F no paramétrica y usar la expresión:

40

$$\varepsilon(\Gamma_t^q, t) = F(\Gamma_t^q, t) - \gamma_t$$

45

d) Calcular la matriz $\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | B, C)$ como la covarianza de los residuales del modelo autorregresivo no paramétrico por la unión de la serie de las regiones A, B y C.

e) Calcular la matriz $\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | B, C)$ como la covarianza de los residuales del modelo autorregresivo no paramétrico por la unión de la serie de las regiones A y C, excluyendo B.

50

f) Calcular la influencia de la región A en B cuando se elimina la influencia de la región C como la expresión:

55

$$I_{B \rightarrow A/C} = \ln \left(\frac{|\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | \{ \} C)|}{|\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | B, C)|} \right)$$

como la relación logarítmica de los determinantes de las matrices $\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | B, C)$ y $\Sigma_{\gamma}(\Gamma_t^q, t, A | \{ \} C)$.

60

16. El método definido en la reivindicación 1, en el que los cálculos implicados comprenden las siguientes etapas:

a) Especificación de grupos de referencia de individuos para los que se han obtenido parámetros $\gamma_m(t)$ descriptivos y para los que se han medido ciertas covariantes. Dichas covariantes (un ejemplo específico pero no exclusivo del cual es la edad) se indican por ϖ .

65

b) Transformación hacia la Gaussianidad de los parámetros descriptivos de tanto el individuo de ensayo como los individuos en los grupos de referencia por medio de la expresión: $\gamma'_m(t) = T(\gamma_m(t))$ en que los parámetros $\gamma_m(t)$ descriptivos se transforman por una función T no lineal para obtener el vector $\gamma'_m(t)$.

c) Cálculo de la media condicional $\mu(\gamma'_m; \varpi)$ y la varianza $\sigma(\gamma'_m; \varpi)$ de cada uno de los parámetros descriptivos como una función de los parámetros ϖ de control en cada grupo de referencia por medio de una regresión no paramétrica;

d) Cálculo de la transformada z de cada parámetro descriptivo por medio de la expresión: $z = \left(\frac{\gamma'_m - \mu(\gamma'_m; \varpi)}{\sigma(\gamma'_m; \varpi)} \right)$ donde cada cantidad se evalúa en cada punto de la red $\mathfrak{R}_g$ generadora;

e) Cálculo de las probabilidades que $z_{\max}$ y $z_{\min}$ el valor máximo y el mínimo de z en una región de interés C respectivamente, exceda unos umbrales $U_{\max}$; $U_{\min}$ respectivamente dichos $U_{\max}$, $U_{\min}$ son umbrales elegidos de acuerdo con conocimiento previo;

f) Cálculo de las siguientes cantidades transformadas:

$$\begin{cases} z' = F^{-1}(P(z)) & \text{if } z \geq U_{\max} \\ z' = 0 & \text{si } U_{\min} < z < U_{\max} , \\ z' = F^{-1}(P(z)) & \text{si } z \leq U_{\min} \end{cases}$$

en que P^{-1} es la función gaussiana inversa;

g) Visualizar las curvas z , definidas como en gráficas dimensionales de z' representadas gráficamente para un punto fijado de la red $\mathfrak{R}_v$ generadora y como una función de bien el tiempo o la frecuencia; designando el último caso un espectro z de la tomografía de la CEP.

- Visualizar los valores z' como imágenes bi o tridimensionales para tiempo o frecuencia fijados denominándose dicha imagen, imagen z de la tomografía de la CEP haciéndose la imagen de acuerdo con un código de color que indica el grado de desviación de los valores de los grupos de referencia, superponiendo dicha imagen un atlas anatómico, que constituye el fundamento de la imagen.

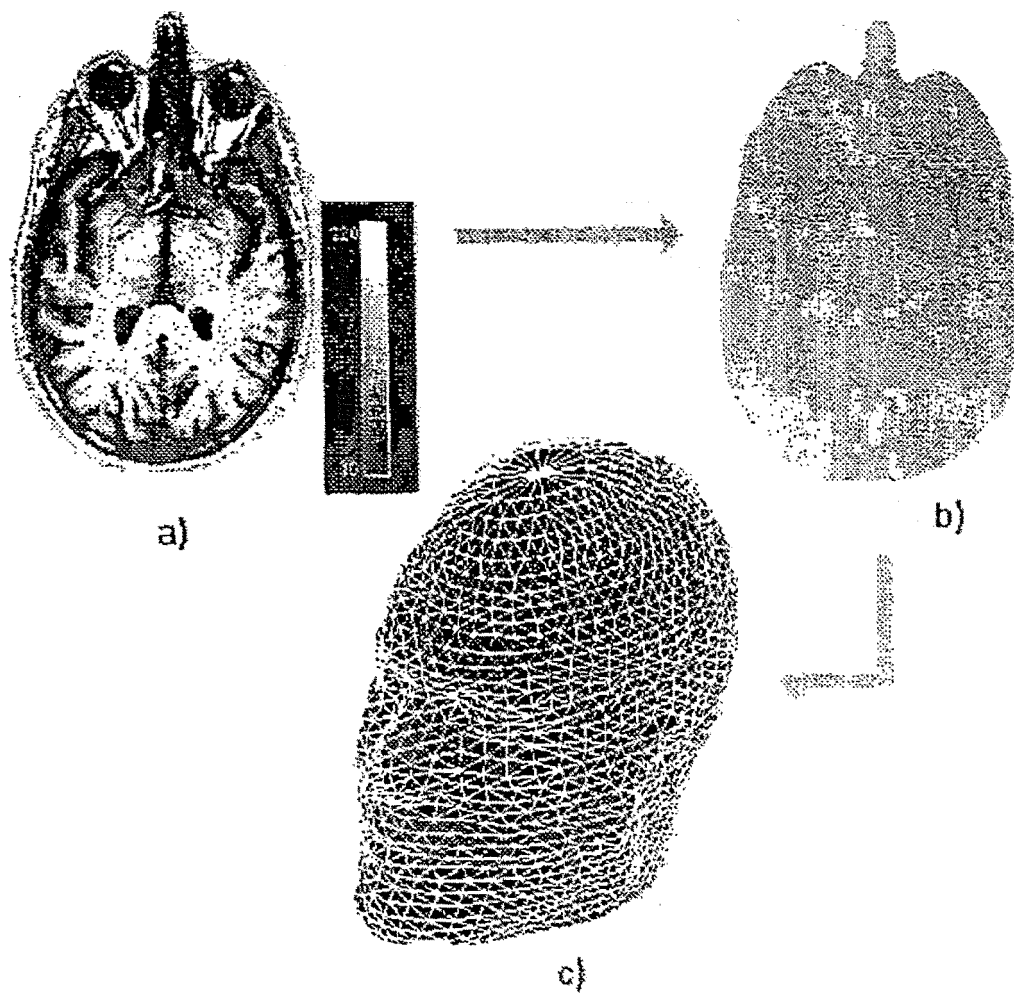


Fig. 1

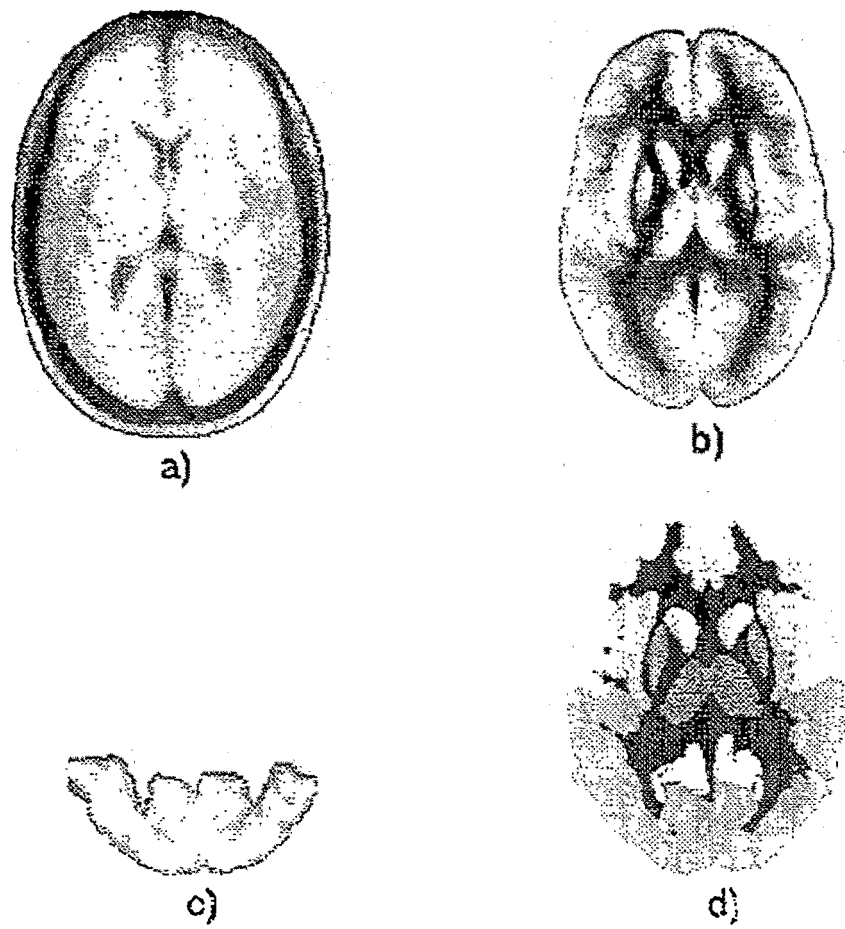


Fig. 2

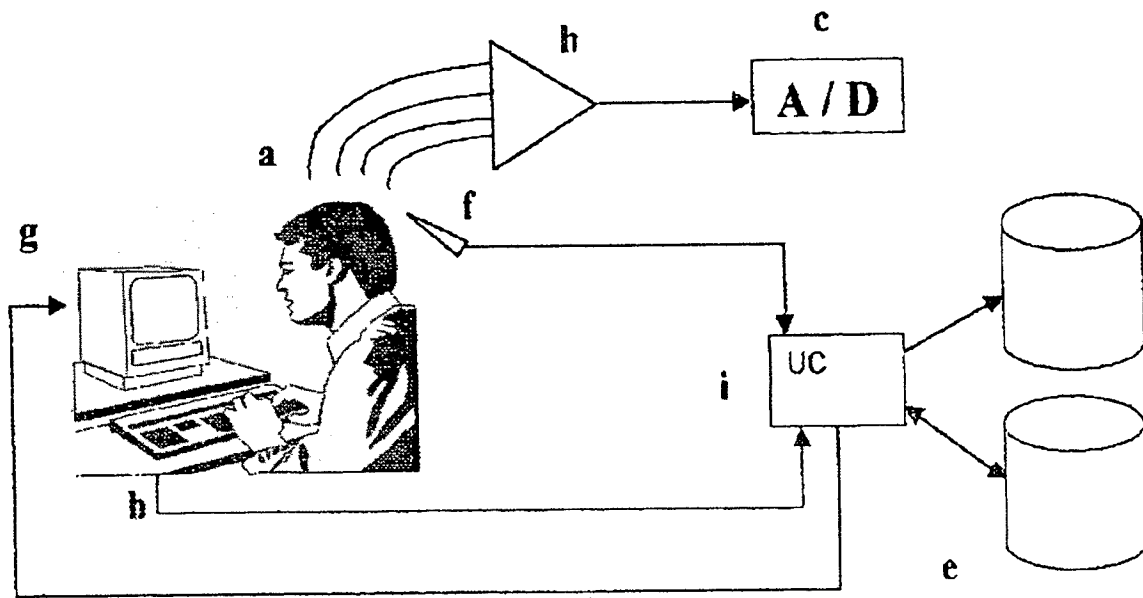


Fig. 3

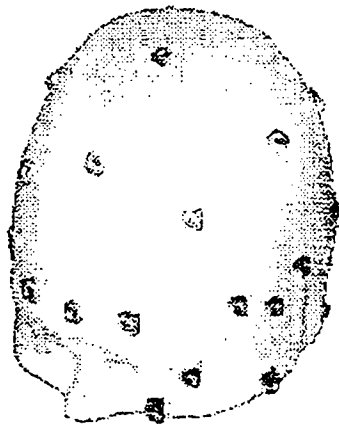


Fig. 4

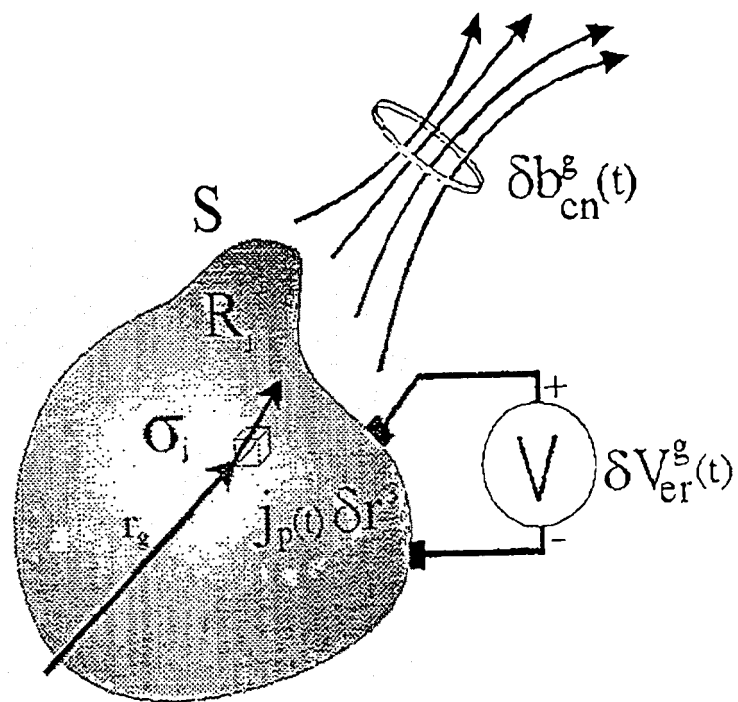


Fig. 5

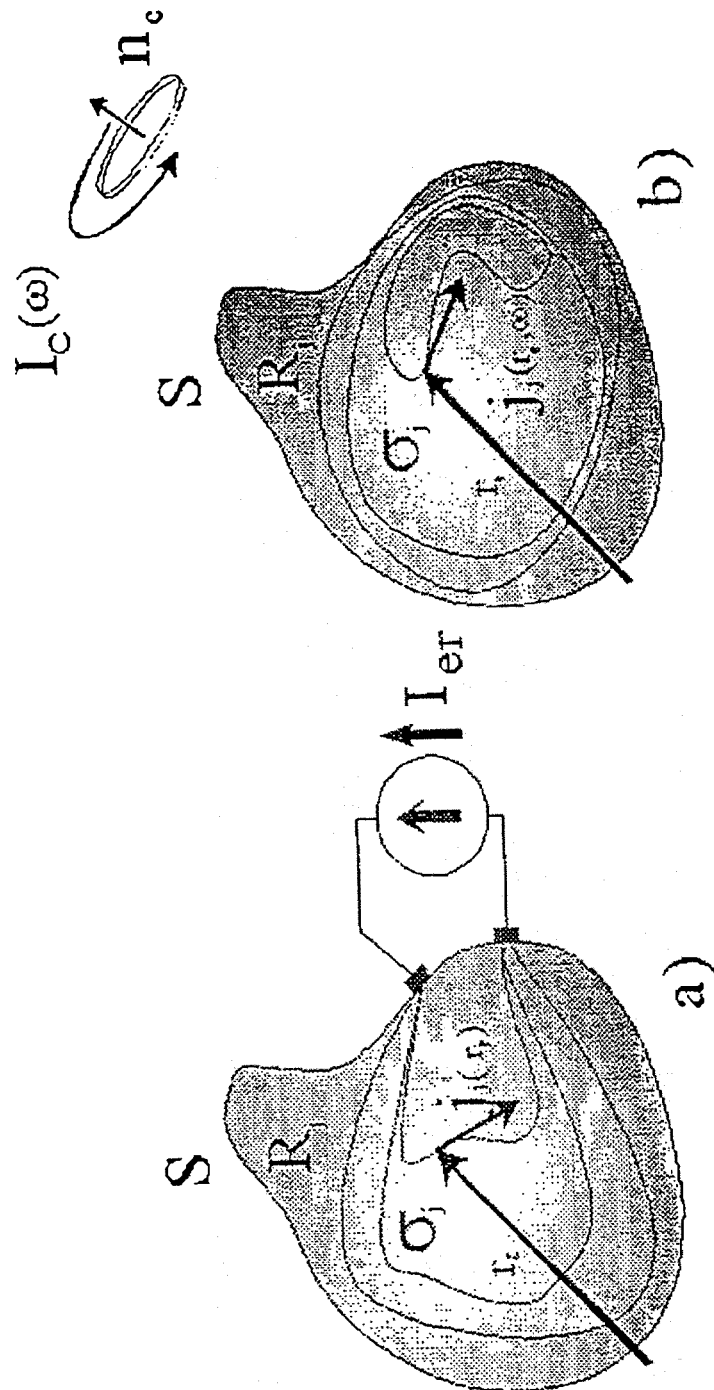


Figura 6

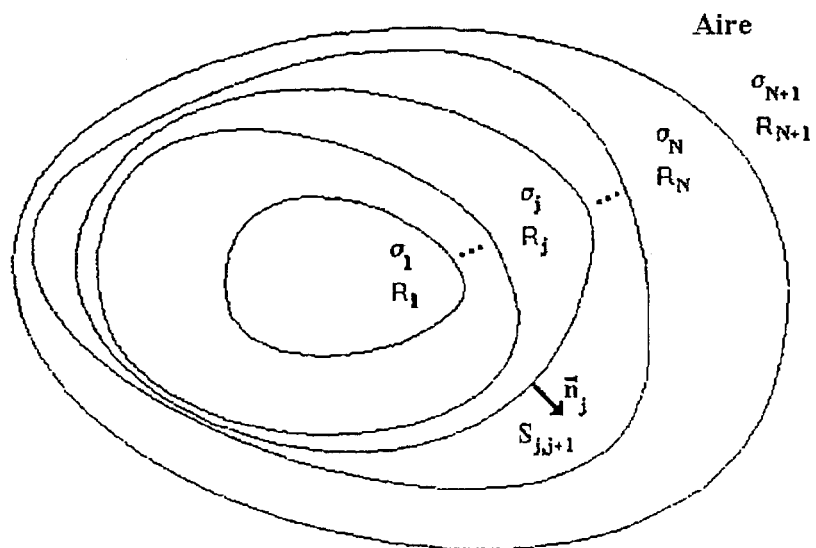


Fig. 7

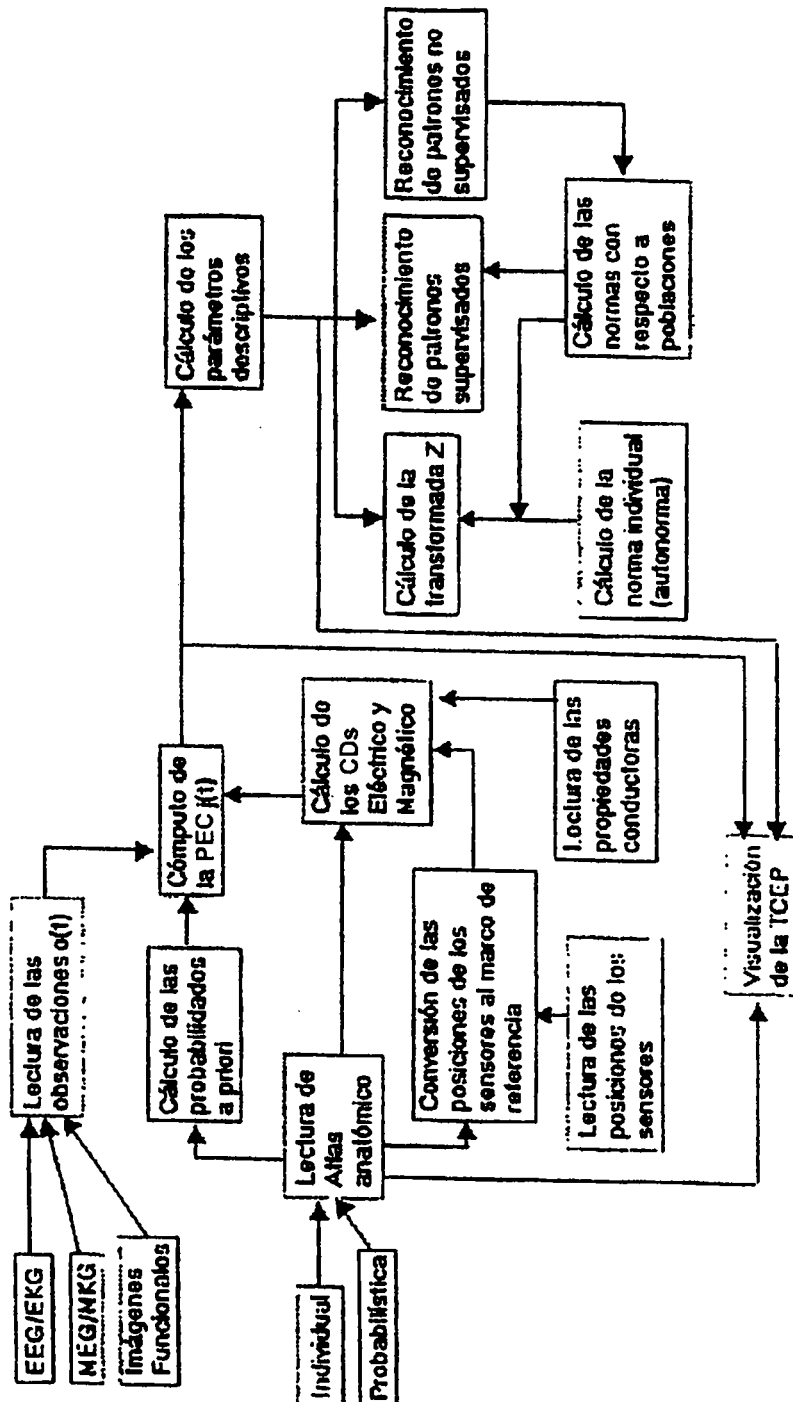


Fig. 8

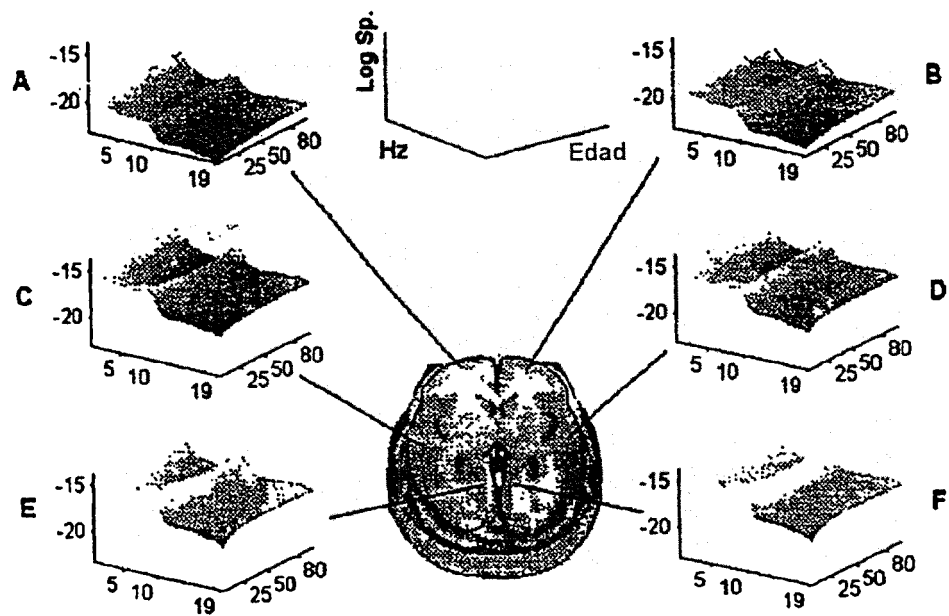


Fig. 9

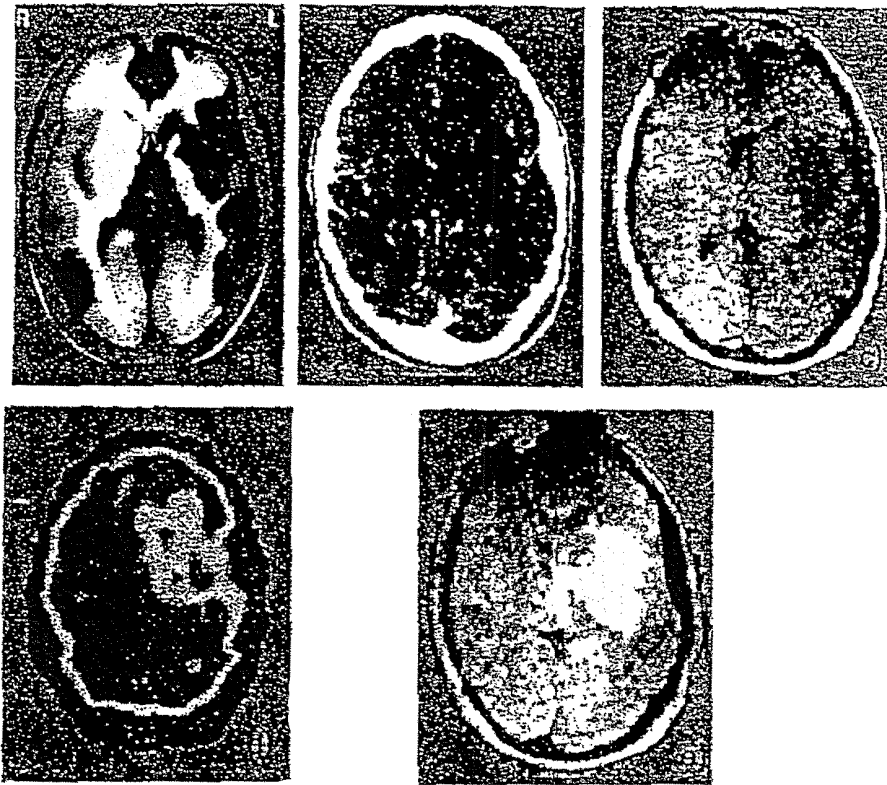


Figura 10

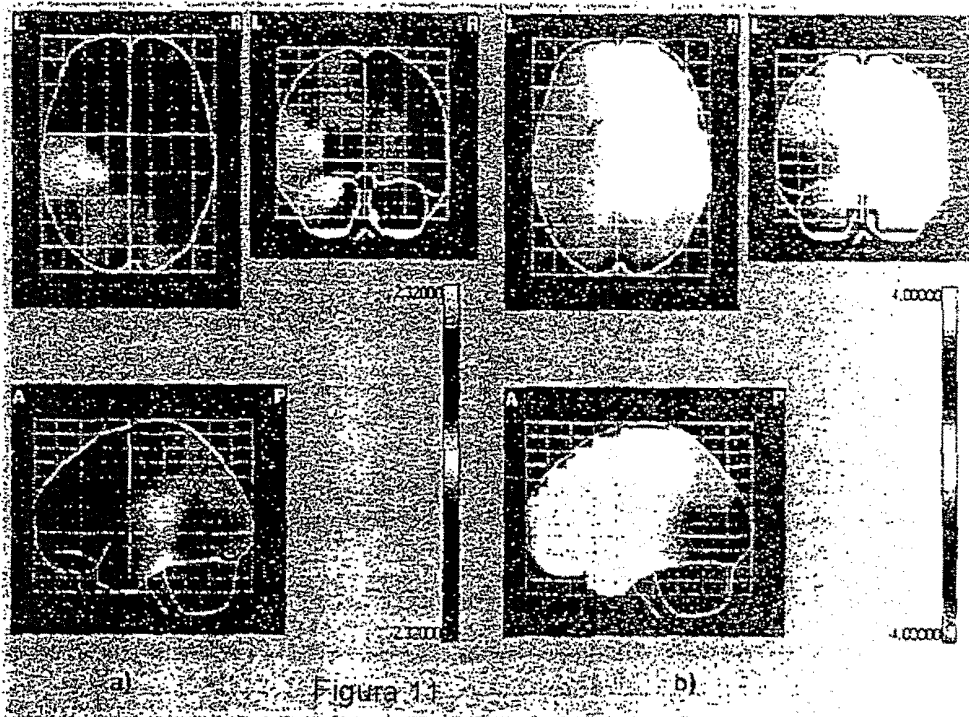


Figura 11

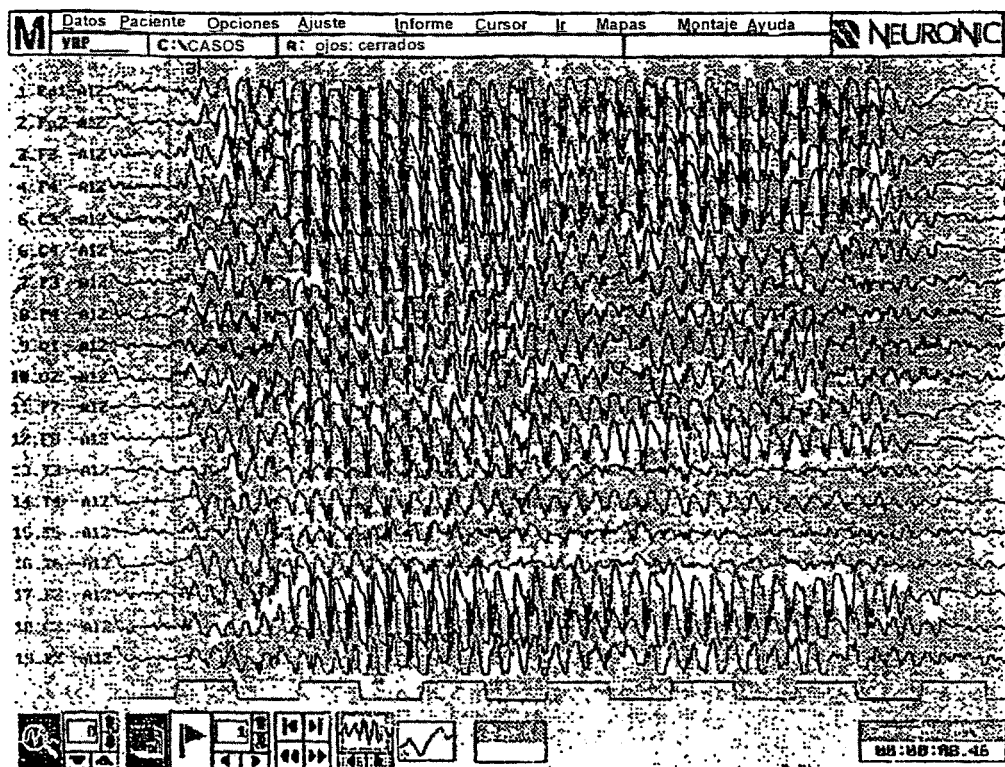


Fig 12



Fig 13