

Diagnóstico de la epilepsia a partir de la reconstrucción del atractor a del EEG

Diagnosis of epilepsy from the reconstruction of the attractor of EEG

S. Elena Tellez F.^a, Fernando R. Alatraste^{a,b}

^aUniversidad Autónoma de la Ciudad de México, México

^bCentro de Ciencias de la Complejidad, Unam, México

Recibido: 17/11/2015; revisado: 29/01/2016; aceptado: 23/03/2016

S. Elena Tellez F., Fernando R. Alatraste: Diagnóstico de la epilepsia a partir de la reconstrucción del atractor a del EEG. *Jou.Cie.Ing.* 8 (1): 13-20, 2016. ISSN 2145-2628.

Resumen

En este trabajo se realizó un análisis ANOVA de la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo que son parte de las medidas que intervienen en la reconstrucción del atractor de series de tiempo no lineales de electroencefalogramas de señales alpha en pacientes sanos y epilépticos. Se encontró que en los dos tipos de pacientes existen diferencias significativas con $p = 0,05$ en la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo. Esto permite concluir que en presencia de la enfermedad, la dinámica de las señales tiene menos grados de libertad que en ausencia de ella. Los resultados permitirán considerar la creación de programas de cómputo de uso médico de rutina para ayudar al diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras Clave: Series de tiempo, método no lineal, EEG, epilepsia, dimensión de correlación, tiempo de retardo, ANOVA.

Abstract

In this work, we performed an ANOVA analysis of the embedding dimension and the delay time, which form part of the measurements intervening in the reconstruction of the attractor of non linear time series corresponding to electroencephalogram including alpha signals of both healthy and epileptic patients. We found that for both kinds of patient, there are significative differences, with $p = 0,05$ in the embedding dimension and the delay time. We conclude that, in the presence of the disease, the dynamics of the signals has less degrees of freedom than in its absence. The results could allow considering the creation of software for medical routine use, that helps in the diagnosis of the disease.

Keywords: Time series, non-linear method, EEG, epilepsy, correlation dimension, delay time, ANOVA.

1. Introducción

El análisis de series de tiempo no lineales es una herramienta útil para estudiar el comportamiento de un sistema dinámico que podría presentar propiedades emergentes o caos [1,2]. Las aplicaciones se extienden a diferentes áreas de estudio como la física, biología y medicina. En la actualidad, nuevas técnicas de análisis y el

uso de programas de computo han permitido investigar propiedades no evidentes de las series de tiempo a partir de criterios cualitativos [3]. Las aplicaciones del análisis de series de tiempo para caracterizar la dinámica de un sistema se utilizan con frecuencia en neurología. Las investigaciones más usuales se enfocan al estudio de patologías del sistema nervioso central, como la epilepsia, enfermedades psiquiátricas y de cognición [4]. En el mundo existen alrededor de 50 millones de personas

enfermas de epilepsia (1 % de la población mundial), que afecta a personas de todas las edades. Los pacientes responden a los tratamientos en 70 % de los casos, pero para ello necesitan ser diagnosticados oportunamente [5]. La epilepsia es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central, que se caracteriza por convulsiones recurrentes no provocadas. Los episodios de crisis se miden a través de electrodos que se ubican en diferentes zonas del cerebro para registrar la intensidad de los potenciales eléctricos de las neuronas [6]. Desde la década de los 1980's se han realizado análisis de series de tiempo obtenidas de electroencefalogramas (EEG) [3]. Algunos trabajos enfocándose en la comparación de la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo [7], otros utilizando el método diferencial de entropía [8] o el caótico [9].

Actualmente se continúan adaptando y mejorando las técnicas del análisis no lineal. En este sentido, las herramientas de las ciencias de la complejidad son diversas y enfocadas a la naturaleza de los datos, por ello son una opción que permitiría anticipar cuadros epilépticos de forma no invasiva. La caracterización de las medidas que intervienen en la construcción del atractor y sus propiedades tienen como finalidad, obtener un diagnóstico oportuno de la epilepsia u otras enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central [4, 10].

En este trabajo aplicamos el análisis de varianza de un factor conocido como ANOVA [11] entre la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo de las series de tiempo suavizadas, para pacientes sanos versus epilépticos. Con los resultados anteriores buscaremos confirmar que existen diferencias significativas entre la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo a partir de métodos menos rigurosos, para los cuales los pacientes se podrían diagnosticar como paciente epiléptico o no, según sea el caso.

2. Marco Teórico

2.1. Análisis no lineal para series de tiempo

Cuando estudiamos un sistema donde sólo se dispone de una variable, las series de tiempo son una herramienta que proporciona información suficiente para la caracterización del mismo. El análisis no lineal de series de tiempo consiste en la reconstrucción del espacio fase de embebimiento de un sistema dinámico, y se basa en la aplicación del teorema de Takens de embebimiento [12]. Éste garantiza que ambos sistemas sean topológicamente equivalentes.

Para obtener las medidas involucradas en el análisis

no lineal de series de tiempo, se utilizó el programa VISUAL (VRA) [13]. Los cálculos se realizaron en pares (correspondientes a los datos originales y los suavizados). La definición de los componentes (I-V) de nuestro análisis, se describieron según la sección teórica de VRA y se complementaron con las fuentes [1, 14, 15].

- Todas las gráficas de series de tiempo se graficaron utilizando GNUPLOT [16].
- La información mutua que proporciona el valor óptimo del tiempo de retraso para construir el espacio fase embebido. Ésta corresponde a la probabilidad de conocer la ubicación de un número promedio de puntos de la serie de tiempo original a partir de la serie embebida. Para ello se utiliza la función $I(\tau)$ que se define a continuación.

$$I(\tau) = \sum_{k=1}^n P(x_k, x_{k+\tau}) \log_2 \frac{P(x_k, x_{k+\tau})}{P(x_k)P(x_{k+\tau})} \quad (1)$$

Donde $P(x_k)$ es la probabilidad de encontrar al punto x_k en la posición k-ésima, $P(x_{k+\tau})$ es la probabilidad de encontrar al punto $x_{k+\tau}$ en la posición (k+τ)-ésima, y $P(x_k, x_{k+\tau})$ es la probabilidad de encontrar a los puntos x_k y $x_{k+\tau}$, con $k \in \mathbf{R}$.

- El método de los falsos vecinos, FNN, indica qué tan cercanos se encuentran los vecinos de los puntos de la serie de tiempo original comparados con los vecinos cercanos de los puntos de la serie de tiempo embebida, conservando sus propiedades topológicas. Es decir, cada punto de la serie de tiempo original está definido por un vector $X = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$; que será comparado con su homólogo $Y = (y_1, y_2, y_3, \dots, y_n)$ de la serie embebida en un espacio n-dimensional. Al iterar ambos puntos se calculará la distancia:

$$R(n) = \|x_{n+1} - y_{n+1}\| \quad (2)$$

Donde $R(n)$ es la distancia entre las imágenes de los vectores X y Y , y la norma $\| \cdot \|$ es la euclidiana. Se dice que el punto Y es un falso vecino, si se satisface la siguiente igualdad: $R(n) = \|x_{n+1} - x_{n+1}\|$.

- La dimensión de embebimiento está asociada a la presencia de atractores en la dinámica de un sistema. Donde los subconjuntos de dimensión finita del atractor del espacio reconstruido, también lo son del espacio fase original. Al incrustar dichos subconjuntos utilizando las hipótesis del teorema de Takens se obtiene la dimensión del espacio fase reconstruido.
- El espacio fase de un sistema permite identificar las características cualitativas del atractor reconstruido. Los diferentes estados de un sistema en el tiempo se describen en el espacio fase, y su construcción es

una forma de identificar cómo cambia la dinámica del sistema en un tiempo dado. De tal modo que el atractor de un sistema dinámico es un subconjunto

de su espacio fase. En las Figuras 1 y 2 se muestran los atractores suavizados, correspondientes a los datos de dos pacientes del tipo N y F.

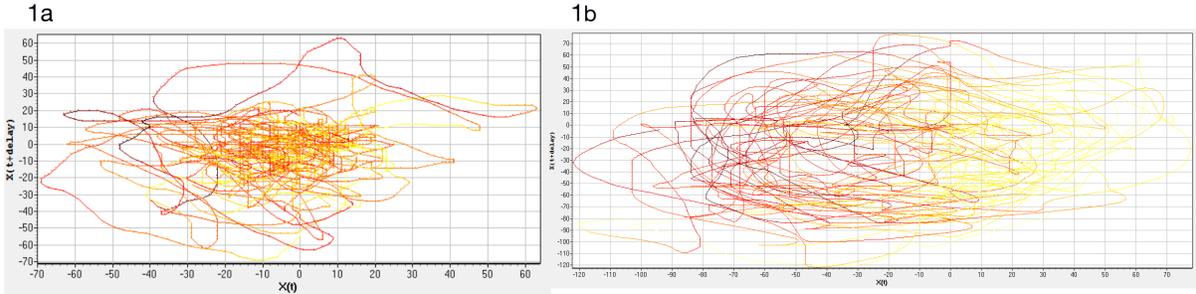


Figura 1. La imagen 1a muestra el atractor suavizado del paciente del tipo N, con dimensión de embebimiento 6. En 1b se muestra el atractor suavizado correspondiente al paciente del tipo F, cuya dimensión de embebimiento es también 6.

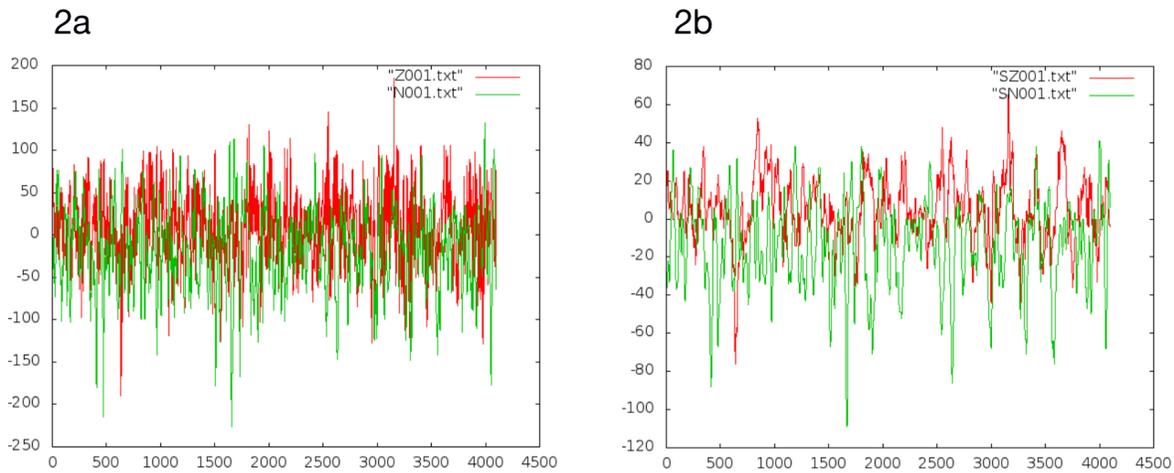


Figura 2. En la imagen 2a, la serie de tiempo en color rojo corresponde al EEG estándar de un paciente sano con los ojos abiertos, y la serie de tiempo en color verde corresponde a un EEG intracraneal de un paciente diagnosticado epiléptico, a través de un método prequirúrgico. Las series de tiempo en la imagen 2b son las mismas de la imagen 2a, pero después de ser suavizadas.

2.2. Suavizado de series de tiempo

Cualquier conjunto de datos está expuesto a contaminarse con ruido. El análisis de ruido en datos se divide en dos, el observacional y el dinámico [17]. Entre los trabajos publicados, las investigaciones muestran cómo se detecta el ruido dinámico en una serie de tiempo de EEG [18].

En las series de tiempo que estamos analizando, este no será un factor que altere la dinámica del sistema,

ya que lo tomaremos como una variable independiente [19]. Aplicaremos el método exponencial simple [20], para reducir el ruido a partir una función de suavidad iterativa que se define a $S_0 = x_0$ como su primer elemento y $S_t = \alpha x_{t-1} + (1 - \alpha)S_{t-1}$, con $0 < \alpha < 1$. Donde $\alpha = 0,05$ es el factor de suavizado, x_{t-1} es la serie de tiempo de la observación $t - 1$, S_{t-1} es el promedio de las $t - 1$ observaciones de la serie de tiempo x_t , y S_t es el ajuste de las observaciones de la serie de tiempo x_t . Las gráficas de la figura 2A y 2B se gene-

raron en GNU PLOT, y muestran un ejemplo donde se contrastan los datos suavizados, los cuales se realizaron en un programa hecho en FORTRAN [21].

3. Metodología

3.1. Datos

Los datos utilizados en nuestro análisis no lineal de series de tiempo forman parte de la base de datos del Epilepsy Center ¹ que se encuentra en la ciudad de Bonn, Alemania. Se utilizaron cuatro tipos de segmentos de un solo canal con duración de 23.6 segundos, tomados de un EEG continuo multicanal para garantizar la estacionariedad de las series de tiempo.

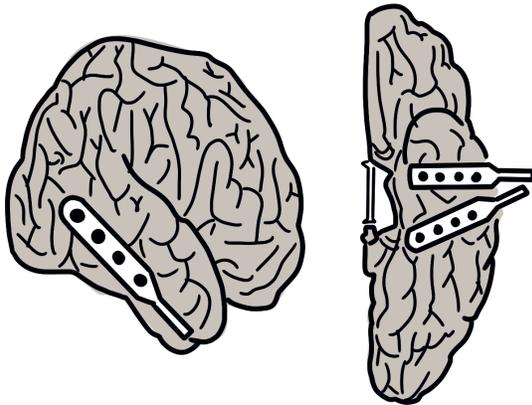


Figura 3. Ubicación de los nodos intracraneales correspondientes a la zona de la neocorteza lateral (izquierda) y la neocorteza basal (derecha). Todas las mediciones del tipo F y N se realizaron en las regiones de la neocorteza. Imagen obtenida de Epilepsy Center.

Los segmentos se clasificaron en dos grupos de acuerdo a las características de los individuos, sin considerar la edad y género del paciente. El primer grupo corresponde a un EEG normal integrado por voluntarios sanos con los ojos abiertos (Tipo Z) y por voluntarios sanos con los ojos cerrados (Tipo O). El segundo grupo corresponde a un EEG intracraneal integrado por un paciente epiléptico libre de crisis cuya medición se realiza en la parte hipocámpica (Tipo N) y por un paciente epiléptico libre de crisis cuya medición se realiza en la parte epileptogénica- (Tipo F). La ubicación de los nodos de los EEG mencionados se indica en las figuras 3 y 4 [22]. Los datos de cada grupo se encuentran divididos

en segmentos de EEG compuestos por cien mediciones por cada tipo de paciente [23].

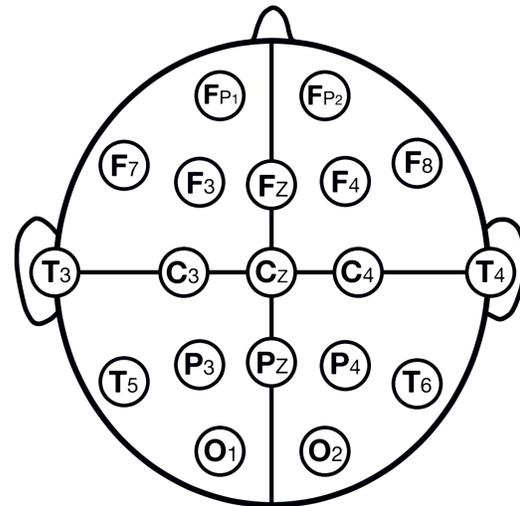


Figura 4. Ubicación de los nodos en el EEG normal del tipo: F = frontal, F_p = frontal parietal, F_z = frontal medio, T = temporal, C = central, C_z = central medio, O = occipital y P = parietal. Imagen obtenida de Epilepsy Center.

3.2. Series de tiempo a partir de EEG

En este trabajo analizamos series de tiempo univariadas a partir de las señales alpha de EEG. Se aplicó el programa VISUAL a las mediciones del tipo Z, O, F y N para realizar el análisis no lineal de los segmentos de un solo canal de pacientes epilépticos vs. voluntarios sanos. Este programa utiliza el método de Análisis de Recurrencia Cuantificada (RQA) [24] y el de Análisis de Recurrencia (RA) [25] de forma simultánea. Después de suavizar las series de tiempo, se realizó el análisis no lineal y la comparación entre la dimensión de embestimiento y el tiempo de retardo.

3.3. Análisis ANOVA

El análisis de varianza conocido como ANOVA se utiliza para determinar si dos o más conjuntos de datos tienen diferencias significativas. Se calcula mediante el análisis de varianza porque a partir de este se conoce la inferencia sobre las medias de la muestra de forma general. Los factores independientes se denominan *efec-*

¹ La base de datos se encuentra disponible en: <http://www.meb.unibonn.de/epileptologie/science/physik/eegdata.html>

tos, la variable dependiente *respuesta* y el valor *p* indica las singularidades estadísticas [11,26].

El análisis fue de un solo factor y se aplicó a la dimensión de correlación y el tiempo de embestimiento del paciente Z con respecto a los pacientes N y F; y el paciente del tipo O con respecto a los N y F.

El valor de significancia que utilizamos fue de $p = 0,05$, para determinar si la hipótesis nula H_0 o la hipótesis alterna H_1 es verdadera o falsa. Antes de aplicar ANOVA se verificaron las propiedades de normalidad a partir del método de Anderson-Darling; para comparar las varianzas de los datos se utilizó la prueba F ya que los datos son del tipo asimétrico. No se consideró ninguna prueba de independencia de datos, ya que corresponden a dos tipos de pacientes diferentes cuyas

mediciones son aleatorias [27].

3.4. Resultados

Encontramos que la dimensión de embestimiento del paciente sano tipo Z y el contraste con los pacientes tipo N y F; y el paciente del tipo O vs. F son los únicos que satisfacen los tres supuestos que se necesitan para que el análisis ANOVA tenga validez (ver sección 3.2). El test de normalidad para las dimensiones de embestimiento (Figura 5, a y b) y el tiempo de retardo se realizaron en el programa MiniTab17 [28]; la prueba F y el ANOVA para la dimensión de embestimiento (Tablas 1, 2, 3 y 4) y el tiempo de retardo se hicieron en una hoja de cálculo.

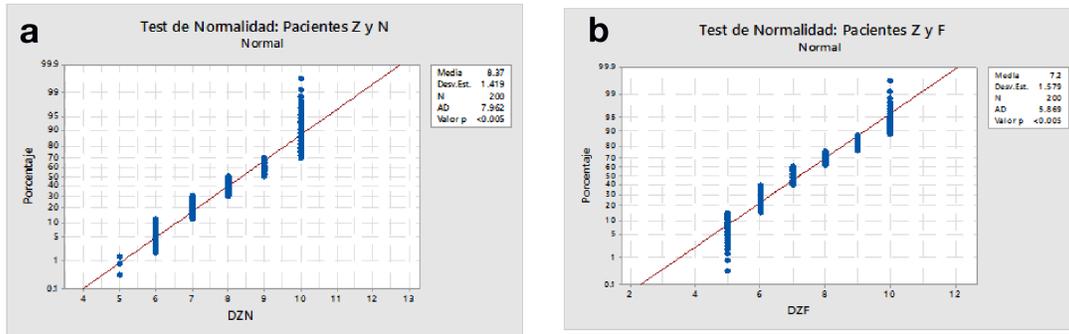


Figura 5. Se muestran las gráficas del test de normalización de Anderson-Darling de las dimensiones de embestimiento suavizadas de los pacientes N (a) y F (b). El valor que presenta *p* se encuentra dentro de los límites tolerados para considerar que los datos de la muestra son normales.

Dimensión	Z	N
Media	7.78	6.45
Varianza	1.910707071	2.694444444
Observaciones	100	100
Grados de libertad	99	99
F	0.709128397	
P(F≤f) una cola	0.044423979	
Valor crítico para F (una cola)	0.717328593	

Tabla 1: Prueba F para varianza de dos muestras. Se muestran los datos de las dimensiones de embestimiento de la prueba F del tipo Z vs N donde $p = 0,044423979$, que es una diferencia mínima respecto al valor de significancia $p = 0,05$, por lo que se aceptará como valor válido.

Dimensión	Z	N
Media	7.78	6.62
Varianza	1.91070707	2.41979798
Observaciones	100	100
Grados de libertad	99	99
F	0.78961429	
P(F≤f) una cola	0.12083661	
Valor crítico para F (una cola)	0.71732859	

Tabla 2: Prueba F para varianza de dos muestras. Los datos satisfacen la hipótesis nula de la prueba F para la dimensión de embebimiento del tipo Z vs F , donde $p = 0,12083661$.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedios de cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	88.445	1	88.445	38.41133	3.26438×10^{-9}	3.888852933
Dentro de los grupos	455.91	198	2.302575758			
Total	544.355	199				

Tabla 3: Análisis ANOVA para Z y N . Resultados para el valor $p = 3,26438 \times 10^{-9}$, que es menor que el valor de significancia $\alpha=0.05$. Esto indica diferencias significativas en la dimensión de embebimiento entre las mediciones Z y N .

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedios de cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	88.445	1	88.445	38.41133	3.26438×10^{-9}	3.888852933
Dentro de los grupos	455.91	198	2.302575758			
Total	544.355	199				

Tabla 4: Análisis ANOVA para Z y F . Se muestra que $0,05 > p = 8,0628 \times 10^{-8}$, esto indica la existencia de diferencias significativas entre las mediciones de embebimiento del tipo Z y F .

3.5. Discusión

La ausencia de homocedasticidad en la mayoría de los datos fue determinante para despreciar los resultados que arrojó ANOVA, éstos presentaron diferencias significativas en todos los casos excepto en el tiempo de retardo de los pacientes del tipo Z vs. N .

Este tipo de análisis ha sido utilizado anteriormente en el estudio de EEG para la obtención del parámetro de significancia cuando se aplica el análisis de características espectrales de orden mayor (HOS) [29]; y la caracterización de las crisis de pacientes epilépticos [30,31].

Por otro lado, encontramos que existe una diferencia significativa en la dimensión de embebimiento entre el paciente sano del tipo Z vs. N y Z vs. F , cuyos valores de significancia son $p_N = 3,26468 \times 10^{-9}$ y $p_F =$

$8,0628 \times 10^{-9}$, respectivamente. Ambos valores son menores al valor significativo $p = 0,05$, lo que indica que ambas muestras presentan diferencias significativas. En el tiempo de retardo se encontró que el paciente del tipo O vs. F tiene un valor $p_F = 2,10164548773004 \times 10^{-15}$ que es menor al valor de $p = 0,05$, indicativo de diferencias significativas entre ambas medidas. Lo anterior se podría aplicar para identificar en la dimensión de embebimiento cuando un paciente padece epilepsia siempre que el EEG se realice con los ojos abiertos. En el caso del tiempo de retraso, éste mostró que si el EEG se realiza con los ojos cerrados, entonces la zona de medición será el lugar exacto donde se inician las crisis epilépticas.

4. Conclusiones

Los análisis de series de tiempo no lineales han desarrollado herramientas para reconstruir el atractor del sistema dinámico que las precede. Durante el proceso de reconstrucción del atractor, se obtienen medidas como el tiempo de retardo o la dimensión de embebimiento que pueden ser caracterizadas con distintos fines.

En este trabajo se analizó la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo para identificar si un paciente padece epilepsia o no, utilizando el método ANOVA. Se aplicó un análisis no lineal a las series de tiempo de los EEG de pacientes sanos y epilépticos, se suavizaron los datos y se obtuvieron las medidas antes mencionadas.

En los resultados se encontró que la dimensión de embebimiento en el paciente sano del tipo Z y los epilépticos de los tipos N y F presentaron valores de $p_N = 3,26468 \times 10^{-9}$ y $p_F = 8,0628 \times 10^{-9}$, respectivamente; y el tiempo de retardo del paciente O vs F presentó un valor de $p_F = 2,10164548773004 \times 10^{-15}$. En los tres análisis se utilizó un valor significativo de $p = 0,05$.

Éste podría ser un buen indicio para realizar una caracterización simple de los EEG de personas con posible diagnóstico de epilepsia, sin utilizar métodos invasivos. Estos resultados podrían ayudar al desarrollo de programas de cómputo para uso médico, que calculen los elementos aquí citados.

Si bien este trabajo utilizó métodos con menor rigor matemático en la obtención de la dimensión de embebimiento y el tiempo de retardo, los resultados son similares a los obtenidos con métodos más rigurosos [7, 32, 33]. Los cálculos podrían mejorarse con programas de licencia GNU por la adaptabilidad de uso.

Referencias

- [1] H. Kantz and T. Schreiber. *Nonlinear Time Series Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 1997.
- [2] S. Strogatz. *Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering (Studies in Nonlinearity)*. Perseus Books, Massachusetts, United States, 2001.
- [3] A. Babloyantz and A. Destexhe. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (83):3513–3517, 1986. doi:10.1073/pnas.83.10.3513.
- [4] C.J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol.*, (116):2266–2301, 2005. doi:10.1016/j.clinph.2005.06.011.
- [5] OMS. *Epilepsia. Nota descriptiva*. Number 999. 2002. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>.
- [6] E.B. Bromfield, J.E. Cavazos, and J.I. Sirven. *An Introduction to Epilepsy*, American Epilepsy Society. American Epilepsy Society, United States, 2006.
- [7] Y. Yuan, Y. Li, and D.P. Mandic. *A comparison analysis of embedding dimensions between normal and epileptic EEG time series*. Number 58. 2008. doi:10.2170/physiolsci.RP004708.
- [8] T. Gautama, D.P. Mandic, and M.M. Van Hulle. A differential entropy based method for determining the optimal embedding parameters of a signal. *Engineering in Medicine and biology Society*, VI-29-32(58):29–32, 2003. doi:10.1109/ICASSP.2003.1201610.
- [9] X. Li and G. Ouyang. Nonlinear similarity analysis for epileptic seizures prediction. *Nonlinear Anal. Theory, Methods Appl.*, (64):1666–1678, 2006. doi:10.1016/j.na.2005.07.014.
- [10] F.S. Bao, J.-M. Gao, J. Hu, D.Y.-C. Lie, Y. Zhang, and K.J. Oommen. Automated epilepsy diagnosis using interictal scalp eeg. *Engineering in Medicine and biology Society*, pages 1–5, 2009. arXiv:0904.3808.
- [11] A. Gelman. Analysis of variance? why it is more important than ever. *Ann. Stat.*, 33:1–53, 2005. doi:10.1214/009053604000001048.
- [12] J. C Robinson. A topological delay embedding theorem for infinite-dimensional dynamical systems. *Nonlinearity*, 18:2135–2143, 2005. doi:10.1088/0951-7715/18/5/013.
- [13] E. Kononov. *VISUAL VRA*. 2005.
- [14] T. Schreiber. Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. 86, 1998. <http://arxiv.org/abs/chao-dyn/9807001> (accessed April 18, 2015).
- [15] J.P. Eckmann, S.O. Kamphorst, and D. Ruelle. Recurrence plots of dynamical systems. *Europhys. Lett.*, 4:973–977, 1987.
- [16] P. Janert, C. Kelley, and T. Williams. *Gnuplot In Action, Understanding data with graphs*. Manning Publications Co., Greenwich, United States of America., 2010.
- [17] T. Nakamura and M. Small. Nonlinear dynamical system identification with dynamic noise and observational noise. *Phys. D Nonlinear Phenom.*, 223:54–68, 2006. doi:10.1016/j.physd.2006.08.013.
- [18] J. Hu, J.B. Gao, and K.D. White. Estimating measurement noise in a time series by exploiting nonstationarity. *Chaos, Solitons & Fractals*, 22(4):807–819, nov 2004.
- [19] M.C. Mackey A. Beuter, L. Glass. *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine*. Springer, New York, United States of America, 2003.
- [20] R.G. Brown. *Smoothing, Forecasting and Prediction of Discrete Time Series*. Dover, New York, United States of America, 1963.
- [21] L. Richard Goldeberg, Sheldon F. Best, Harlan Herrick, Peter Sheridan, Roy Nutt, Robert Nelson, and Irving Ziller. *FORTTRAN 77*. 1957. <https://gcc.gnu.org/fortran/>.
- [22] N. Marwan, M. Carmenromano, M. Thiel, and J. Kurths. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys. Rev.*, 438:237–329, 2007. doi:10.1016/j.physrep.2006.11.001.
- [23] J.P. Zbilut, A. Giuliani, and C.C. Webber. Recurrence quantification analysis and principal components in the detection of short complex signals. *Phys. Lett. A.*, 327:131–135, 1998.
- [24] R. Andrzejak, K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David, and C. Elger. Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state. *Phys. Rev. E.*, 64:1–8, 2001. doi:10.1103/PhysRevE.64.061907.
- [25] Nonlinear Time Series Analysis Group. *EEG data base*. 2001. <http://ntsa.upf.edu/downloads/andrzejak-rg-et-al-2001-indications-nonlinear-deterministic-and-finite-dimensional>.
- [26] H. Scheffé. *The Analysis of Variance*. Wiley- Interscienc, New York, United States, 1950.

- [27] R. Rohlf, R. Sokal, and F. James. *Introduction to Biostatistics*. Dover Publications INC., New York, United States, 2 edition, 1969.
- [28] P.S. University. *MiniTab 17*. 1972.
- [29] C. Chua, V. Chandran, R. Acharya, and C. Lim. Higher order spectral (hos) analysis of epileptic eeg signals. *Proc. 29th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pages 6495–6498, 2007.
- [30] S.M.S. Alam and M.I.H. Bhuiyan. Detection of seizure and epilepsy using higher order statistics in the emd domain. *J. Biomed. Heal. Informatics*, 17:312–318, 2013. doi:10.1109/JBHI.2012.2237409.
- [31] L. Qin and Y. Wang. Nonparametric spectral analysis with applications to seizure characterization using eeg time series. *Ann. Appl. Stat.*, 2:1432–1451, 2008. doi:10.1214/08-AOAS185.
- [32] A. Mirzaei. Statistical analysis of epileptic activities based on histogram and wavelet-spectral entropy. *J. Biomed. Sci. Eng.*, 4:207–213, 2011. doi:10.4236/jbise.2011.43029.
- [33] P.E. McSharry, L.A. Smith, and L. Tarassenko. Comparison of predictability of epileptic seizures by a linear and a nonlinear method. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50:628–633, 2003. doi:10.1109/TBME.2003.810688.