

COMPARACIÓN DE REGISTROS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS POR DIVERGENCIA DE JENSEN SHANNON

Miguel A. Ré^{a,b}, Juan M. Díaz^c y Guillermo G. Aguirre Varela^b

^a*Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional, Maestro López y Cruz Roja
Argentina, Ciudad Universitaria, 16000 Córdoba, Argentina, mgl.re33@gmail.com*

^b*Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, Universidad Nacional de Córdoba, Haya
de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, 16000 Córdoba, Argentina, re@famaf.unc.edu.ar,
guiava@gmail.com*

^c*Instituto Argentino de Ciencias de la Conducta (IACCo), Entre Ríos 419, 5000 Córdoba, Argentina,
elhornero000@gmail.com*

Palabras Clave: Distancia entrópica, Divergencia Jensen Shannon, Electroencefalograma, epilepsia.

Resumen. En este trabajo presentamos un método de análisis y comparación de Electroencefalogramas (EEG) basado en la Divergencia de Jensen Shannon, una medida de distancia entrópica entre distribuciones de probabilidad. Para el análisis de los EEG se divide el registro en segmentos de un minuto de duración. En cada segmento aproximamos una densidad de probabilidad a partir de los valores en el registro mediante el método del kernel de densidad. Comparamos entre sí los registros de EEG de pacientes sin patologías diagnosticadas, tomados como referencia, y con el registro de un paciente diagnosticado con Epilepsia Generalizada Idiopática CIE –10 G 40.3 antes y después de un tratamiento farmacológico. Encontramos que la distancia del EEG en el paciente con epilepsia luego del tratamiento es menor que la distancia medida antes del tratamiento, lo que sugiere que dicho tratamiento ha tenido un efecto positivo.

1. INTRODUCCIÓN

El análisis de series temporales presenta interés en diversas áreas. En particular el electroencefalograma (EEG) es una de las técnicas más antiguas en uso en neurofisiología clínica. El análisis convencional de los registros de EEG descansa principalmente en la inspección visual y el reconocimiento de grafoelementos específicos. Sin duda este método de análisis ha resultado de gran utilidad aunque presenta un carácter subjetivo que dificulta su sistematización y lo hace dependiente del operador. En la búsqueda de una mejora en la objetividad del análisis buscamos la definición de medidas cuantitativas (Niedermeyer y Lopes da Silva, 1999; Tong y Thakor, 2009; Burbea y Rao, 1982; Mammone et al., 2015) que permitan reconocer las características de la actividad cerebral.

Puede considerarse que el EEG refleja la actividad de conjuntos de generadores neuronales que producen señales eléctricas en distintos rangos de frecuencia. Muchas técnicas de análisis de series temporales descansan en la hipótesis de ergodicidad, que requiere el carácter estacionario de la señal. Sin embargo la señal correspondiente al EEG puede aproximarse a esta condición en intervalos de tiempo breves y precisamente el apartamiento de la estacionariedad presenta un interés clínico, como en el caso de crisis epilépticas por ejemplo. Por lo tanto será de interés el desarrollo de herramientas que permitan analizar la evolución temporal de la señal fisiológica y en particular distinguir la presencia de artificios eléctricos. También consideramos de interés la comparación de registros de EEG entre distintos pacientes.

La divergencia de Jensen Shannon (DJS), una medida de distancia (Deza y Deza, 2006) entre distribuciones de probabilidad introducida inicialmente por Burbea y Rao (Pereyra et al., 2007) y Lin (Lin, 1991) como una versión simetrizada de la divergencia de Kullback-Leibler (Cover y Thomas, 2006), es una herramienta de uso difundido en el análisis de series y/o secuencias. La DJS puede identificarse de esta forma con la Información Mutua (Grosse et al., 2002), una herramienta de Teoría de Información, lo que da una base teórica bien establecida. Nos proponemos aquí utilizar esta herramienta para la comparación de registros de EEG, dividiéndolos en segmentos de longitud (temporal) fija preestablecida. A tal fin resulta necesario asociar una distribución de probabilidad a cada uno de los segmentos a comparar, de tal manera que mientras mayor sea la distancia entre estas distribuciones de probabilidad, medida a través de la DJS, mayor diferencia habrá entre los segmentos en comparación. Para establecer esta asociación usamos la aproximación del Kernel de densidad (Silverman, 1986).

En este trabajo comparamos el registro de EEG correspondientes a cinco pacientes sin antecedentes médicos entre sí y con dos registros de un paciente diagnosticado con Epilepsia Generalizada Idiopática CIE –10 G 40.3 a dos tiempos distintos correspondientes a dos etapas en su tratamiento. En particular buscamos cuantificar la diferencia entre los registros del paciente epiléptico y los registros de los pacientes sin antecedentes. Para establecer la comparación se elige un segmento de referencia en el registro de uno de los pacientes sin antecedentes y se compara segmento a segmento con el resto del registro de este paciente, de los demás pacientes sin antecedentes y de los registros del paciente con la patología diagnosticada.

El trabajo está organizado de la siguiente manera: en la sección 2 presentamos en forma resumida la definición de la DJS y el método de aproximación para el cálculo. El método de comparación se describe en la sección 3. En la sección 4 presentamos los resultados obtenidos a partir de los casos analizados, antes mencionados. Incorporamos además una descripción de la clínica del paciente con diagnóstico de Epilepsia y una discusión de los resultados obtenidos. Finalmente en la sección 5 damos las conclusiones a que llegamos en esta presentación.

2. DIVERGENCIA DE JENSEN SHANNON

La DJS con pesos para dos densidades de probabilidad, denotadas aquí como $\mu_i(y)$, con y una variable de rango continuo e $i = 1, 2$ se define por

$$D[\mu_1, \mu_2] = H \left[\sum_x \pi_x \mu_x(y) \right] - \sum_x \pi_x H[\mu_x(y)] \quad (1)$$

donde

$$H[\mu(y)] = - \int dy \mu(y) \ln[\mu(y)] \quad (2)$$

es la entropía de Gibbs-Shannon de la densidad de probabilidad $\mu(y)$ y π_i es el peso asignado a cada densidad de probabilidad en el cálculo de la divergencia, que debe cumplir con la condición $\pi_1 + \pi_2 = 1$.

Mencionamos a continuación las propiedades matemáticas de la DJS relevantes para este trabajo (Cover y Thomas, 2006):

1. A partir de la desigualdad de Jensen se verifica

$$D[\mu_1, \mu_2] \geq 0 \quad (3)$$

con la igualdad $D[\mu_1, \mu_2] = 0$ si y sólo si $\mu_1(y) = \mu_2(y)$.

2. D es simétrica en sus argumentos

$$D[\mu_1, \mu_2] = D[\mu_2, \mu_1] \quad (4)$$

3. D está definida aún cuando μ_1 y μ_2 no sean absolutamente continuas, *i.e.* aún cuando μ_1 se anule en regiones del dominio donde no se anula μ_2 o viceversa.

Mencionamos además que la DJS puede generalizarse a más de dos densidades de probabilidad preservando las propiedades enumeradas aún cuando esta propiedad no será de interés por el momento.

La DJS puede identificarse con la IM (Grosse et al., 2002), una medida del grado de interdependencia de dos variables aleatorias al comparar sus distribuciones de probabilidad. Sean dos variables aleatorias: X de rango discreto e Y de rango continuo con una densidad de probabilidad conjunta $\mu(x, y)$ a partir de la cual definimos las probabilidades marginales

$$p(x) = \int dy \mu(x, y) \quad \phi(y) = \sum_x \mu(x, y) \quad (5)$$

la IM queda definida por

$$I(X, Y) = \sum_x \int_{-\infty}^{\infty} dy \mu(x, y) \ln \left[\frac{\mu(x, y)}{p(x) \phi(y)} \right] \quad (6)$$

y coincide con la DJS en (1) identificando los pesos en D con la probabilidad para la variable discreta en I : $\pi_x = p(x)$ y las densidades de probabilidad comparadas en D con las densidades de probabilidad condicionales en I : $\mu_x(y) = \mu(x, y) / p(x)$.

2.1. Aproximación del kernel de densidad

Una vez digitalizado el registro del EEG obtenemos una secuencia de valores por cada canal del registro (20 canales en el caso de los registros aquí analizados). Como ya anticipamos, nuestra propuesta es comparar los registros a partir de la DJS, para lo cual es necesario determinar una densidad de probabilidad a partir de los valores del registro. Para estimar estas densidades de probabilidad recurrimos a la aproximación del kernel de densidad, que resumimos a continuación.

Consideremos el segmento x (correspondiente al minuto de referencia o al de comparación) del registro del EEG conteniendo n_x valores que suponemos generados a partir de la densidad de probabilidad $\mu_x(y)$ en (1). Podemos aproximar esta densidad a partir de los valores registrados mediante

$$\tilde{\mu}_x(y) = \frac{1}{n_x h_x} \sum_{j=1}^{n_x} K\left(\frac{y - y_{j,x}}{h}\right) \quad (7)$$

donde $y_{j,x}$ representa el conjunto de valores en el segmento x . La función del kernel $K(y)$ sólo debe satisfacer la condición de normalización

$$\int_{-\infty}^{\infty} dy K(y) = 1 \quad (8)$$

A su vez h_x es un parámetro de suavizado para cada segmento que filtra la estructura fina espúrea.

En este trabajo usamos un kernel Gaussiano con el valor óptimo del parámetro de suavizado (Sheather, 2004)

$$h_x \simeq 1,06 s_x n_x^{-1/5} \quad (9)$$

siendo s_x^2 la varianza de la muestra en el segmento x .

Definimos los pesos en (1) como

$$\pi_x = \frac{n_x}{n} \quad (10)$$

con n el número total de elementos en los dos segmentos en comparación ($n = n_1 + n_2$). Para efectuar el cálculo reescribimos (1) como

$$D[\mu_1, \mu_2] = \sum_x \frac{n_x}{n} \int_{-\infty}^{\infty} dy \tilde{\mu}_x(y) \ln \left[\frac{\tilde{\mu}_x(y)}{\tilde{\phi}(y)} \right] \quad (11)$$

usando la forma explícita de la entropía, reemplazando las aproximaciones calculadas para las densidades de probabilidad y denotando por

$$\tilde{\phi}(y) = \sum_x \pi_x \tilde{\mu}_x(y) \quad (12)$$

a la densidad de distribución pesada en el primer término de la definición (1)

2.2. Aproximación del valor de expectación

Habiendo aproximado las densidades de probabilidad, para completar el cálculo en (11) debemos obtener el valor de las integrales. Reconocemos en estas integrales el valor de expectación

$$\left\langle \ln \frac{\mu_x(y)}{\phi(y)} \right\rangle = \int_{-\infty}^{\infty} dy \mu_x(y) \ln \left[\frac{\mu_x(y)}{\phi(y)} \right] \quad (13)$$

que podemos aproximar por el promedio sobre la muestra en el segmento (Steuer et al., 2002)

$$\left\langle \ln \frac{\mu_x(y)}{\phi(y)} \right\rangle \simeq \frac{1}{n_x} \sum_{j_x=1}^{n_x} \ln \left[\frac{\tilde{\mu}_x(y_{j_x})}{\tilde{\phi}(y_{j_x})} \right] \quad (14)$$

Notar que aquí la suma está restringida a los valores en el subconjunto x .
Sustituyendo todas las aproximaciones obtenemos finalmente

$$\tilde{D}[\mu_1, \mu_2] \simeq \frac{1}{n} \sum_{x=1}^2 \sum_{j_x=1}^{n_x} \ln \left[\frac{\tilde{\mu}_x(y_{j_x})}{\tilde{\phi}(y_{j_x})} \right] \quad (15)$$

3. MÉTODO

Se analizan las secuencias de EEG registradas con electrodos sobre el cráneo con referencia bimastróidea conforme al sistema internacional 10-20 propuesto por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica. La distribución de los 20 electrodos se ilustra en la Fig. 1. La señal eléctrica de cada canal se registra digitalmente con una frecuencia de muestreo de baja resolución (65hz), generándose así la secuencia digital a analizar. El método de registro descrito se corresponde con el usual en la práctica hospitalaria diaria del ámbito local.

Se comparan las secuencias de EEG de los distintos pacientes en busca de cuantificar su simili-

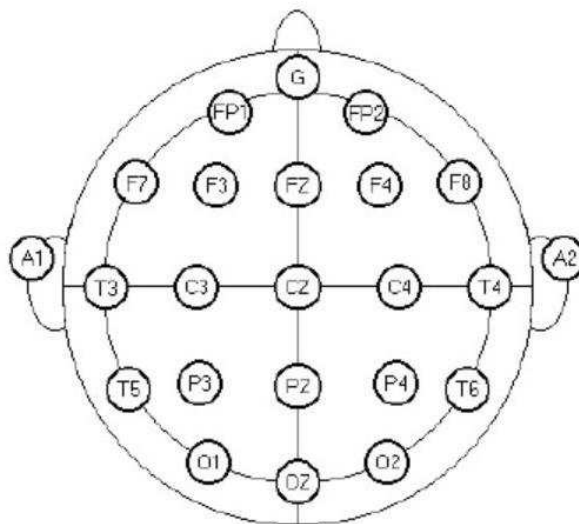


Figura 1: Ilustración de la distribución de electrodos en el sistema 10-20.

tud o diferencia. La comparación se realiza tomando el registro de un paciente sin antecedentes clínicos como referencia y de este registro se elige un segmento de un minuto de duración. Llamaremos a este segmento el “minuto de referencia”. El minuto de referencia se elige bajo la condición de que no contenga grafoelementos patológicos, artificios o artefactos en ninguno de los canales registrados. Dividimos el resto del registro en segmentos de igual longitud y establecemos la comparación por canal de cada segmento con el minuto de referencia de ese mismo

canal mediante la DJS como se explicó en la sección anterior. Seguidamente se comparan los registros de los otros pacientes sin patología diagnosticada mediante el mismo procedimiento: se dividen en segmentos de igual longitud que en el registro de referencia y se compara cada segmento con el minuto de referencia. Se genera así un conjunto de valores de referencia para la comparación con registros de pacientes con patología diagnosticada, comparando siempre los mismos canales entre sí.

Para este trabajo se efectuaron dos comparaciones dividiendo los registros en segmentos de un minuto de duración: el método directo donde se comparan los valores registrados en el EEG y el método de diferencias. En este último caso a partir de las secuencias originales se generan nuevas secuencias con las diferencias entre valores consecutivos. En particular el método de diferencias resulta de interés para obviar las diferencias introducidas por artificios como corrimientos en el nivel de continua de la señal registrada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección presentamos los resultados obtenidos de la comparación entre los registros de cinco pacientes sin patología asociada identificados como casos 29, 30, 64, 65 y 74 y con los registros del paciente diagnosticado con Epilepsia antes y después de un cambio en la medicación de tratamiento habiendo transcurrido un período de aproximadamente siete meses. Identificamos estos dos últimos registros como casos 2 y 3. El minuto de referencia se seleccionó del registro correspondiente al caso 29. A continuación damos una breve descripción clínica del caso de referencia y del caso con diagnóstico de Epilepsia.

4.1. Descripción clínica

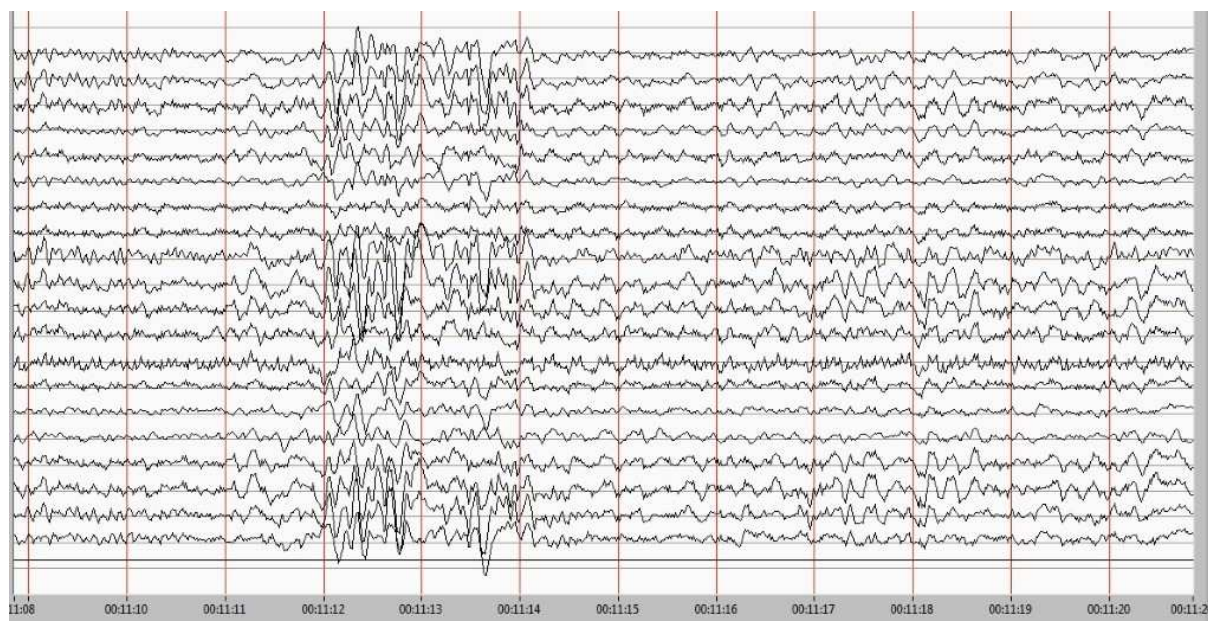


Figura 2: Fragmento del registro de EEG para el caso 2 - estudio T0

El caso 29, tomado como referencia, corresponde a un hombre de 24 años, sin antecedentes médicos. El estudio se realizó sin intervención farmacológica y tuvo una duración de 50 minu-

tos. Por protocolo se realizó en condición de vigilia con ojos cerrados. Se puede observar que en la región correspondiente a tiempos menores que los 22:40 minutos del registro el trazado muestra un patrón correspondiente a la Fase I del Sueño No-REM, mientras que para tiempos mayores se observa la presencia de ritmo alfa, que refleja el incremento del estado de alerta y la recuperación del estado de vigilia. También se pueden observar patrones correspondientes a actividad neuromuscular del brazo derecho.

Los registros de los casos identificados como 2 y 3 corresponden a una paciente mujer de 22 años de edad con un diagnóstico clínico de Epilepsia Generalizada Idiopática CIE –10 G 40.3. Se consideran aquí dos registros en diferentes condiciones de tratamiento. Las referencias de dichos estudios serán T0 y T1, respetando el orden cronológico en el que fueron realizados. Ambos estudios fueron realizados en igualdad de condiciones, vigilia, ojos cerrados, con igual frecuencia de muestreo y en el mismo laboratorio. Además ambos estudios corresponden a registros intercríticos por no presentar crisis convulsivas durante los mismos.

La primera condición de tratamiento (T0 - 9 de Enero de 2014) es cuando comienza la descripción del caso. A esa fecha la paciente se encontraba con un esquema farmacológico con 400mg/día de carbamazepina y 1000mg/día de ácido valproico. Este esquema se había mantenido en dosis equivalente por más de 90 días, lo que clínicamente corresponde a una situación de estabilidad farmacológica. Se muestra una fracción del registro de EEG para este estudio en la Fig. 2. Con este esquema se logró controlar las crisis convulsivas a una frecuencia de dos convulsiones por mes.

Sin embargo la decisión terapéutica fue buscar reducir aún más las frecuencias de crisis por lo que se cambió a un nuevo esquema farmacológico dado por Lamotrigina 400mg/día y 1500mg/día de Levetiracetam. Este cambio tuvo un impacto significativo en la clínica del paciente pues logró disminuir la frecuencia de crisis a una convulsión cada tres meses. Transcurrido un lapso de aproximadamente siete meses se efectúa un segundo estudio (T1 - 1 de Agosto de 2014). Se ilustra este estudio con una fracción del registro de EEG en la Fig. 3

Sin embargo se produjo aquí una controversia entre los médicos intervinientes cuando ambos

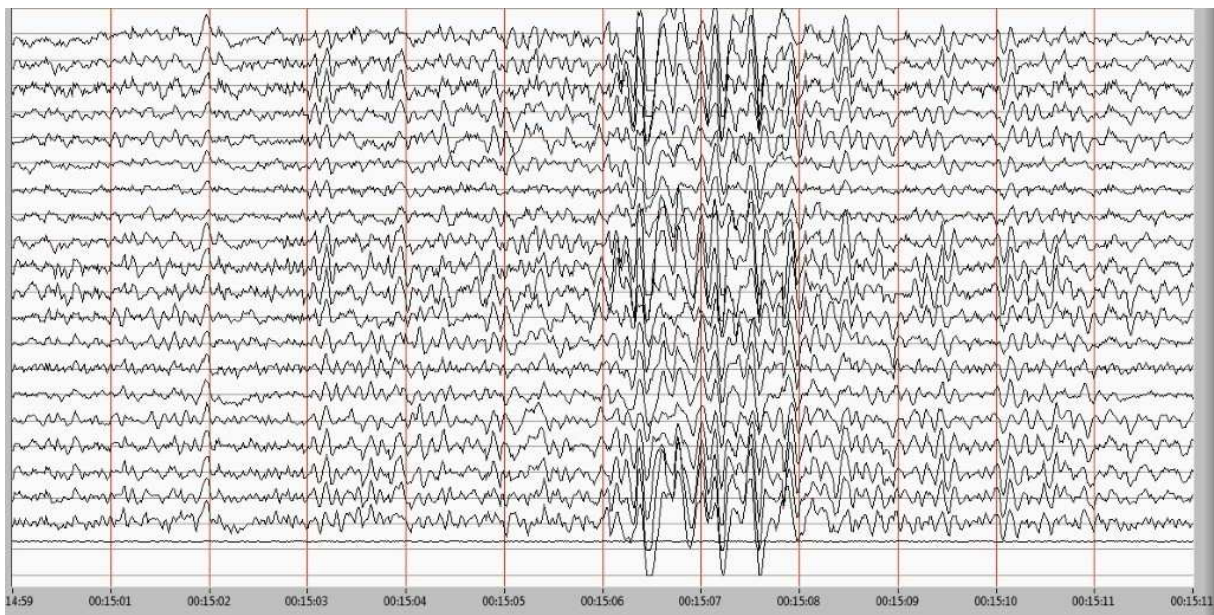


Figura 3: Fragmento del registro de EEG para el caso 3 - estudio T1

trazados fueron informados de manera similar como una “Desorganización Bilateral Modera-

da". Se señaló además en el informe que no se encontraron cambios significativos en su aspecto evolutivo en la comparación retrospectiva, habiendo analizado los EEG de la manera tradicional (método visual).

4.2. Comparación de segmentos 1 - Método directo

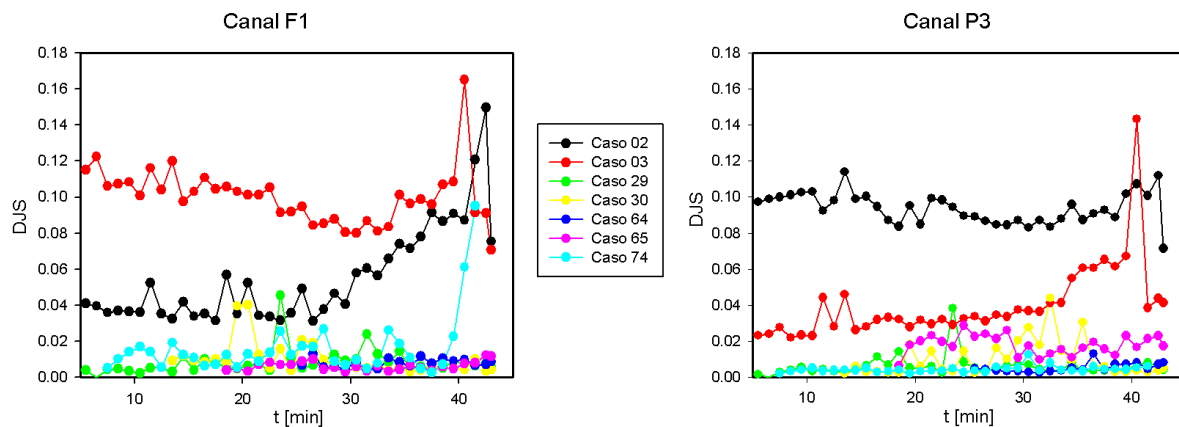


Figura 4: Resultado de la comparación de los casos seleccionados mediante el cálculo de la DJS para los canales F1 y P3 del EEG

Presentamos en este apartado los resultados obtenidos de la comparación por el método directo. A modo de ilustración incluimos en la Fig. 4 un gráfico con los valores de DJS obtenidos en la comparación para dos canales: F1 y P3. Las líneas se han incluido al sólo efecto de facilitar la visualización de los resultados pero sólo los puntos corresponden a valores calculados. Notamos aquí dos situaciones distintas: aún cuando los valores de comparación para los casos 2 y 3 (correspondientes al mismo paciente) se apartan de manera apreciable de los valores de comparación para los casos sin patología vemos que en el canal F1 la distancia del caso 3 es mayor que la del caso 2 en tanto que para el canal P3 la situación se invierte.

Resumimos los resultados obtenidos para los veinte canales en la Fig. 5 donde presentamos el promedio de los valores de distancia por canal y por caso. En la figura de la izquierda las líneas se han incluido a fin de facilitar su interpretación pero los valores calculados corresponden a los puntos. También incluimos el promedio de los valores promedio para los cinco casos sin patología diagnosticada

$$P_c = \frac{1}{5} \sum_{p'} P_{c,p'} \quad (16)$$

donde $P_{c,p}$ es el promedio de los valores de distancia del canal c para el paciente p . La suma es en el conjunto de los cinco casos sin patología. Puede apreciarse que los valores promedio de distancia de los caso 2 y 3 están por encima de los valores para los casos de referencia. En el gráfico de la derecha de la Fig. 5 hemos incluido como barras verticales los valores promedio en (16) por canal. Notamos aquí que en diez canales del caso 2 los valores de distancia se distinguen del valor del promedio, en tanto que para el caso 3 la distinción se da en siete canales. Este resultado sugiere que el caso 3 está más próximo a los casos de referencia que el caso 2. Corroboramos esta conclusión mediante el cálculo de una distancia cuadrática media para cada

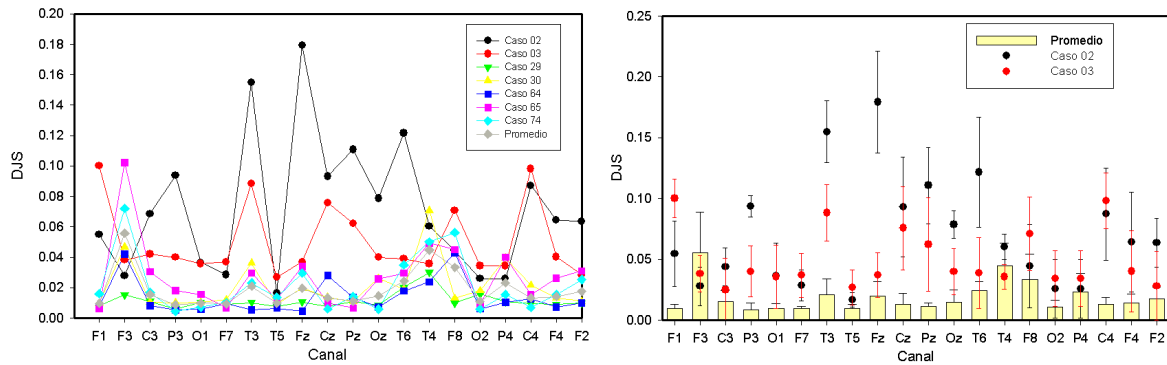


Figura 5: Valor promedio de la DJS para el método directo por canal y por caso registrado. El valor “Promedio” corresponde al promedio de valores promedio obtenidos para los casos no patológicos (o de referencia - ver texto). En el gráfico de la izquierda se muestran los valores promedio por canal para los casos registrados. En el gráfico de la derecha se muestran con barras verticales el valor del “Promedio” por canal para resaltar los canales en los que se diferencian los casos 2 y 3.

paciente definida por

$$d_p = \sqrt{\frac{1}{20} \sum_{\{c\}} (P_{c,p} - P_c)^2} \tag{17}$$

donde $P_{c,p}$ es el promedio de los valores del canal c correspondiente al paciente p en tanto que P_c es el promedio por canal calculado en (16). En este caso la suma es sobre el conjunto c de los canales en el registro del EEG (20 canales conforme el esquema ilustrado en la Fig. 1). El resultado obtenido se incluye en la tabla 1.

Notamos aquí que la distancia promedio de los casos 2 y 3 supera las distancias promedio de

	Caso 2	Caso 3	Caso 29	Caso 30	Caso 64	Caso 65	Caso 74
d_p	0.0700	0.0414	0.0122	0.0100	9.7531e-3	0.0137	8.4706e-3

Tabla 1: Diferencia promedio entre los promedios de cada caso y el promedio de los casos no patológicos, método directo.

los casos de referencia, reforzando la conjetura de que el paciente respondió positivamente al nuevo esquema farmacológico.

4.3. Comparación de segmentos 2 - Método de diferencias

Incluimos ahora los resultados obtenidos de la comparación por el método de diferencias. Los gráficos equivalentes a los de la Fig. 4 para el método de diferencias son similares y no serán incluidos aquí sino que mostramos el resumen de resultados en la Fig. 6 con el promedio de los valores de distancia por canal y por caso. Como para el método directo en el gráfico de la izquierda mostramos los valores promedio por canal y por caso en tanto que en el gráfico de la derecha presentamos el valor promedio de los casos sin patología y los promedios de distancia de los casos 2 y 3 para poder apreciar los canales en los que estos valores de distancia se diferencian de los valores promedio de referencia. Notamos aquí que se distinguen 7 canales del caso 2 y 3 canales del caso 3. En este método notamos que se distinguen menos canales pero aún así encontramos una diferencia entre el caso con epilepsia y el promedio de los casos de referencia. Este resultado se corrobora con el cálculo de la distancia promedio definida en (17), esta vez para los promedios de distancia calculadas por el método de diferencias en la tabla 2.

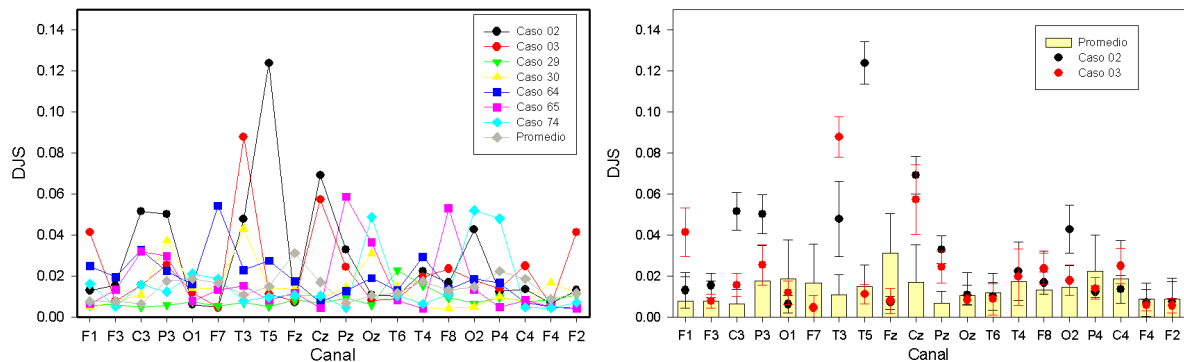


Figura 6: Valor promedio de la DJS para el método de diferencias por canal y por caso registrado. El valor “Promedio” corresponde al promedio de valores promedio obtenidos para los casos no patológicos (o de referencia - ver texto). En el gráfico de la izquierda se muestran los valores promedio por canal para los casos registrados. En el gráfico de la derecha se muestran con barras verticales el valor del “Promedio” por canal para resaltar los canales en lo que se diferencian los casos 2 y 3.

	Caso 2	Caso 3	Caso 29	Caso 30	Caso 64	Caso 65	Caso 74
d_p	0.0329	0.0235	9.0947e-3	0.0123	0.0135	0.0189	0.0152

Tabla 2: Diferencia promedio entre los promedios de cada caso y el promedio de los casos no patológicos, método de diferencias.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo hemos propuesto y evaluado un método de análisis y comparación de registros de EEG. Con este método se han evaluado cinco casos de pacientes sin un diagnóstico de patología y un caso de un paciente diagnosticado por Epilepsia Generalizada Idiopática CIE –10 G 40.3 (casos 2 y 3 correspondientes al mismo paciente) con dos EEG en dos etapas de su tratamiento: antes y después de un cambio en la farmacología indicada. La propuesta se basa en la elección de un minuto en el registro de EEG de uno de los casos no patológicos como referencia contra el que se comparan mediante la medida de distancia el resto de los registros. La comparación se realiza canal por canal dividiéndose los registros en intervalos de un minuto de duración. Para la comparación se recurre a la DJS y al método del kernel de densidad para la aproximación de una densidad de probabilidad en cada segmento a comparar.

De los resultados obtenidos encontramos que los casos 2 y 3 se diferencian de los casos tomados como referencia al calcular la distancia al minuto de referencia. Ésto se ha ilustrado en las Fig. 5 y 6 correspondientes al cálculo mediante el método directo y el método de diferencias respectivamente. Esta conclusión se ve reforzada en el cálculo de la diferencia cuadrática media definida en la Eq. (17) y cuyos resultados se incluyen en las tablas 1 y 2.

En el diagnóstico del paciente de los casos 2 y 3 había surgido una discrepancia entre el criterio del médico tratante, quien verifica una reducción en el número de crisis con el cambio de medicación, y el médico informante de los EEG, quien no encuentra diferencias significativas entre los registros antes y después del tratamiento. Los resultados obtenidos en este trabajo por el método de comparación muestran una diferencia entre los EEG antes y después del tratamiento al comparar sus distancias con el promedio de casos no patológicos en consonancia con las conclusiones del médico tratante.

Queda pendiente el análisis de un mayor número de casos para confirmar estas conclusiones

que serán motivo de futuras comunicaciones.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la dirección del IACCo, Dra. Graciela Lucatelli y Dr. Atilio Bollo, el apoyo recibido para este trabajo.

Agradecemos a SeCyT-UTN el financiamiento parcial de este proyecto.

REFERENCIAS

- Burbea J. y Rao C.R. On the convexity of some divergence measures based on entropy functions. *IEEE Trans. Inform. Theory*, 28:489–495, 1982.
- Cover T. y Thomas J. *Elements of Information Theory*. Wiley, New York, 2006.
- Deza E. y Deza M.M. *Dictionary of Distances (First Edition)*. Elsevier B. V., 2006.
- Grosse I., Bernaola-Galván P., Carpena P., Román-Roldán R., y Stanley J. Analysis of symbolic sequences using the jensen-shannon divergence. *Phys. Rev. E*, 65:041905, 2002.
- Lin J. Divergence measures based on the shannon entropy. *IEEE Trans. Inform. Theory*, 37:145–151, 1991.
- Mammone N., Duun-Henriksen J., Kjaer T., y Morabito F.C. Differentiating interictal and ictal states in childhood absence epilepsy through permutation r enyi entropy. *Entropy*, 17:4627–4643, 2015.
- Niedermeyer E. y Lopes da Silva F.H. *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Field, 4th ed.* Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999.
- Pereyra M.E., Lamberti P.W., y Rosso O.A. Wavelet jensen-shannon divergence as a tool for studying the dynamics of frequency band components in eeg epileptic seizures. *Phys. A*, 379:122–132, 2007.
- Sheather S.J. Density estimation. *Stat. Sci.*, 19:588–597, 2004.
- Silverman B.W. *Density Estimation for Statistics and Data Analysis*. Chapman and Hall, London, 1986.
- Steuer R., Kurths J., Daub C.O., Weise J., y Selbig J. The mutual information: Detecting and evaluating dependencies between variables. *Bioinformatics*, 18:S231–S240, 2002.
- Tong S. y Thakor N.V.e. *Quantitative EEG Methods and Clinical Applications*. ARTECH HOUSE, Norwood, 2009.