



APLICAÇÃO DA TRANSFORMADA DE HILBERT E SEPARAÇÃO EM BANDAS
CLÍNICAS PARA REDUÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA DE LONGA DURAÇÃO

Thiago Marques de Melo

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Engenharia
Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi
Maurício Cagy

Rio de Janeiro
Setembro de 2015

APLICAÇÃO DA TRANSFORMADA DE HILBERT E SEPARAÇÃO EM BANDAS
CLÍNICAS PARA REDUÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA DE LONGA DURAÇÃO

Thiago Marques de Melo

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Antonio Fernando Catelli Infantosi, Ph.D.

Prof. Maurício Cagy, D.Sc.

Prof. Paulo José Guimarães da Silva, D.Sc.

Prof. Soniza Vieira Alves-Leon, D.Sc.

Prof. Eduardo Jorge Custódio da Silva, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
SETEMBRO DE 2015

Melo, Thiago Marques de

Aplicação da Transformada de Hilbert e Separação em Bandas Clínicas para Redução do Eletroencefalograma de Longa Duração/ Thiago Marques de Melo. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

X, 60 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi

Maurício Cagy

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 55-58.

1. Transformada de Hilbert. 2. Redução de dados. 3. Eletroencefalografia. I. Infantosi, Antonio Fernando Catelli *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, meus orientadores e colegas do PEB.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, Maurício Cagy e Antonio Fernando Catelli Infantosi, pelo apoio, paciência e sabedoria compartilhada.

Agradeço ao Alexandre Jacobina, por me lembrar dos prazos e me ajudar com os compromissos atrasados.

Agradeço aos meus colegas do PEB, pelos momentos divertidos.

Agradeço à Leticia Raposo, pela ajuda com as rotinas de *bootstrap*.

Agradeço às agências de financiamento, CNPq e FAPERJ.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

APLICAÇÃO DA TRANSFORMADA DE HILBERT E SEPARAÇÃO EM BANDAS CLÍNICAS PARA REDUÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA DE LONGA DURAÇÃO

Thiago Marques de Melo

Setembro/2015

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi
Maurício Cagy

Programa: Engenharia Biomédica

Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) podem apresentar crises e *status epilepticus* não convulsivos, os quais, sem diagnóstico adequado, podem ocasionar agravamento da lesão cerebral e estadia prolongada na UTI. Devido à esparsidade das crises, o eletroencefalograma (EEG) de longa duração (≥ 24 h) é essencial para sua identificação. No entanto, o sinal de longa duração demanda métodos objetivos para redução e transmissão de dados. Este trabalho tem como objetivo desenvolver um método de redução de EEG multicanal baseado na técnica *amplitude-Integrated EEG* (aEEG), incluindo filtragem em bandas clínicas e obtenção da envoltória do sinal pela Transformada de Hilbert, sendo, portanto, denominado HaEEG. Usando registros de EEG publicamente disponíveis, o sinal reduzido foi obtido pela segmentação da envoltória do EEG, filtrado paralelamente em 2-15 Hz e nas bandas clínicas, com obtenção dos percentis 10 e 90 de cada segmento. A identificação de padrões de crise foi realizada por inspeção visual e ajuste dos dados em um modelo de regressão logística. O HaEEG, comparado ao aEEG na banda de 2-15 Hz, permitiu um maior realce de crises eletrográficas, enquanto o uso de bandas clínicas permitiu identificar padrões de crise específicos por indivíduo e tipo de crise. O modelo logístico indicou que o uso de bandas clínicas aumenta significativamente a relação sensibilidade-especificidade na identificação de crises, além de sugerir parâmetros para inspeção destas bandas no HaEEG. Estes resultados indicam uma aplicação promissora deste método na identificação de segmentos ictais no EEG de pacientes de UTIs e na transmissão remota de dados.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

LONG-TERM ELECTROENCEPHALOGRAM REDUCTION USING HILBERT
TRANSFORM AND CLINICAL BANDS SEPARATION

Thiago Marques de Melo

September/2015

Advisors: Antonio Fernando Catelli Infantosi
Maurício Cagy

Department: Biomedical Engineering

Intensive Care Unit (ICU) patients may develop non-convulsive seizures and *status epilepticus*, which, without adequate diagnosis, may lead to cerebral lesion worsening and longer stay in ICU. Moreover, seizure events, because of their sparsity, make long-term electroencephalogram (EEG) monitoring (≥ 24 h) essential for their identification. However, long-term signals demand objective methods for data reduction and transmission. The objective of this work is to develop a method of multichannel EEG reduction based on the amplitude-integrated EEG (aEEG) technique, but including clinical band filtering and obtaining the signal envelope by the Hilbert Transform, hence named HaEEG. Using data from public EEG databases, the reduced signal was obtained by EEG envelope segmentation, filtered in parallel at 2-15 Hz and at clinical bands, with 10 and 90 percentiles obtained for each segment. Identification of seizure patterns was performed by visual inspection and fitting the data into a logistic regression model. Compared to aEEG at 2-15 Hz, HaEEG allowed greater highlighting of electrographic seizures, while clinical bands application allowed subject and type specific seizure pattern identification. The logistic model indicated that clinical bands application gives a sensibility-specificity increase for seizure identification, and suggests parameters to inspect these bands in the HaEEG. These results indicate a promising application of this method to identify ictal segments in the EEG of ICU patients and for remote data transmission.

Sumário

Lista de símbolos e abreviaturas.....	x
1.Introdução.....	1
1.1.Objetivos.....	2
1.1.1.Objetivo geral.....	2
1.1.2.Objetivos Específicos.....	2
2.Fundamentos Teóricos.....	4
2.1.Epilepsia e crises.....	4
2.2.Amplitude-Integrated EEG (aEEG).....	6
2.3.Transformada de Hilbert e Sinal Analítico.....	10
2.4.Regressão logística.....	14
2.5.Método Stepwise.....	15
2.6.Método Bootstrap.....	15
2.7.Avaliação de Classificadores.....	16
2.7.1.Acurácia, Sensibilidade e Especificidade.....	16
2.7.2.Curva ROC.....	16
3.Revisão da Literatura.....	18
4.Materiais e Métodos.....	20
4.1.Casuística.....	20
4.2.Pré-processamento.....	22
4.2.1.Filtragem dos sinais.....	22
4.2.2.Obtenção do envelope.....	24
4.2.3.Redução do envelope.....	25
4.3.Seleção de trechos de não- crise.....	27
4.4.Seleção de variáveis.....	27
4.5.Comparação dos resultados.....	28
4.6.Software.....	29
5.Resultados.....	30
5.1.Comparação entre aEEG e HaEEG.....	30
5.2.Identificação de crises no HaEEG multicanal.....	33
5.3.Distinção entre crises e não- crises pelo HaEEG multibanda.....	35
5.4.Parâmetros gerais na identificação de eventos de crise.....	40

6.Discussão.....	48
7.Conclusão.....	53
7.1.Perspectivas.....	53
Referências Bibliográficas.....	55
Anexo.....	59

Lista de símbolos e abreviaturas

aEEG	-	<i>amplitude-integrated EEG</i>
AIC	-	<i>Akaike Information Criterion (critério de informação de Akaike)</i>
AUC	-	<i>Area Under Curve</i> (área sob a curva ROC)
EEG	-	Eletroencefalograma
FFT	-	<i>Fast Fourier Transform</i>
HaEEG	-	<i>Hilbert amplitude-integrated EEG</i>
MFC	-	Monitor de Função Cerebral
ROC	-	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (curva ROC)
SEF	-	<i>Spectral Edge Frequency</i> (frequência de borda espectral)
TDH	-	Transformada Discreta de Hilbert
TH	-	Transformada de Hilbert
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
α	-	banda alfa do EEG
β_1	-	banda beta1 do EEG
β_2	-	banda beta2 do EEG
δ	-	banda delta do EEG
θ	-	banda teta do EEG
ΔHI	-	diferença entre limiar superior do HaEEG e sua linha de base
ΔLO	-	diferença entre limiar inferior do HaEEG e sua linha de base

1. Introdução

Crises e *status epilepticus* não convulsivos podem manifestar-se de forma intermitente e imprevisível, o que diminui a chance de serem detectados pelo Eletroencefalograma (EEG) de rotina, com duração de 30-60 minutos (SCHEUER, 2002). Pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam uma maior propensão a este tipo de crise devido a limitações motoras relacionadas ao uso de sedativos e medicações anticonvulsivas. (KENNEDY e GERARD, 2012; SCHEUER, 2002). Nestes pacientes, a identificação das crises é importante para tomada de decisão referente à administração de medicamentos anti-epilépticos e necessidade de exames adicionais, como neuroimagem. Desta forma, diminui-se o risco de dano cerebral e o tempo de estadia na UTI (SCHEUER, 2002).

Isso torna importante o monitoramento do EEG contínuo, de longa duração, para detecção de crises subclínicas (KENNEDY e GERARD, 2012; SCHEUER, 2002). Entretanto, surgem dificuldades de avaliação do EEG para o especialista devido ao grande volume de dados. Técnicas de detecção automática de eventos e redução de dados têm-se mostrado ferramentas complementares promissoras para lidar com esse problema (KENNEDY e GERARD, 2012; SCHEUER, 2002).

Como forma de redução, o sinal pode ser segmentado no tempo e cada um destes ser representado por medidas sumárias. Esta representação reduzida facilita a observação de tendências e pode revelar padrões associados a estados fisiológicos e patologias. Com esses padrões, essa representação pode servir de entrada para algoritmos de detecção automática e possivelmente apresentar simplicidade suficiente para ser avaliada por um não especialista. Para um especialista, o sinal reduzido serve como ferramenta complementar, de forma a auxiliar na localização de épocas de interesse no EEG bruto. Com o uso de recursos computacionais para redução combinada com detecção automática de eventos, é possível uma visão panorâmica do sinal, com marcação de eventos detectados e ampliação dinâmica de regiões de interesse.

Outra vantagem relacionada à redução do sinal de longa duração é facilitar a sua transmissão à distância. Essa característica é importante em locais sem a presença de um especialista na análise do EEG. A transmissão de dados para centrais

remotas com especialistas permite aliviar o problema de distribuição inadequada dos mesmos nas UTIs.

Um dos parâmetros dinâmicos de um sinal é a amplitude, a qual, ao longo do tempo, forma a envoltória deste sinal. Um método tradicional de redução do EEG que utiliza a envoltória do sinal é o *amplitude-integrated* EEG (aEEG), que tem origem no Monitor de Função de Cerebral (MAYNARD *et al.*, 1969). Originalmente empregado na monitoração de pacientes que sofreram parada cardíaca (MAYNARD *et al.*, 1969), o aEEG encontra aplicação proeminente na medicina neonatal (EL-DIB *et al.*, 2009; HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006).

Uma forma de obter a envoltória de um sinal é através da sua Transformada de Hilbert (TH). A partir do módulo da soma de um sinal com a sua TH como parte imaginária, obtém-se uma estimativa do envelope. Uma vantagem deste método, comparado a métodos tradicionais de filtragem passa-baixas que dependem de uma frequência de corte, é uma melhor estimativa do envelope para sinais que apresentam componentes de alta frequência. Outra vantagem da TH é permitir o cálculo da frequência instantânea a qual, em conjunto com o envelope, tem sido empregada na detecção automática e classificação de pontas de crise epiléptica (HOFFMANN *et al.*, 1996; WITTE *et al.*, 1991).

Além da aplicação da TH, outra proposta deste trabalho é o uso de filtragem em bandas clínicas na redução do EEG. Em conjunto com a TH, este método é caracterizado como Hilbert aEEG (HaEEG) (DE MELO *et al.*, 2014). Este método foi indicado como sendo capaz de distinguir crises e eventos semelhantes a crise presentes na banda de 2-15 Hz, tradicionalmente utilizada no aEEG, pela presença de padrões nas bandas clínicas.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo geral

Aplicar a Transformada Discreta de Hilbert em sinais de EEG de longa duração, provenientes de indivíduos em condição patológica, com vistas à identificar padrões ictais e promover a redução do sinal.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Comparar os métodos aplicados na redução e identificação de padrões de sinais de EEG: aEEG e HaEEG;

- Avaliar a capacidade de identificação de padrões ictais e EEG de fundo no HaEEG;
- Avaliar a capacidade de distinção entre padrões ictais e padrões semelhantes a crises utilizando as bandas clínicas do HaEEG.

2. Fundamentos Teóricos

2.1. Epilepsia e crises

Uma definição de crise epiléptica é a “ocorrência transiente de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal encefálica anormalmente síncrona ou excessiva” (FISHER *et al.*, 2005), cuja “manifestação clínica consiste de fenômenos anormais súbitos e transitórios que podem incluir alterações de eventos da consciência, motores, sensoriais, autonômicos, ou psíquicos, percebidos pelo paciente ou por um observador” (ILIESCU e CRAIU, 2013). O termo crise, neste contexto, pode ser usado como sinônimo de crise epiléptica.

Crises epilépticas apresentam dois tipos principais, de acordo com o local de origem: generalizada, de origem bilateral e variável de crise para crise; e focal ou parcial, com origem limitada em um dos hemisférios, cujo local é consistente de uma crise para outra (BERG *et al.*, 2010). Crises epilépticas generalizadas apresentam os subtipos: tônica (com aumento do tônus muscular), clônica (espasmos repetitivos), tônico-clônica, atônica (perda do tônus muscular), mioclônica (espasmos breves) e de ausência (perda breve de consciência) (BERG *et al.*, 2010). Uma classificação anterior, não mais encorajada, separa crises epilépticas focais nos seguintes subtipos: parcial simples (sintomas motores), parcial complexa (sintomas cognitivos e sensoriais) e parcial com generalização secundária (evolui para crise generalizada) (BERG *et al.*, 2010).

No entanto, também existem eventos de natureza não-epiléptica que podem ser confundidos com crises epilépticas, definidos por “manifestações clínicas supostamente não relacionadas à descarga anormal e excessiva de neurônios encefálicos, incluindo: distúrbios na função cerebral (vertigem ou tonteira, síncope, distúrbios do sono e de movimentos, amnésia global transiente, enxaqueca, enurese e pseudocrises (súbitos episódios não-epilépticos de origem supostamente psicogênica, os quais podem coexistir com crises epilépticas verdadeiras)” (ILIESCU e CRAIU, 2013).

Outra definição importante é a de *status epilepticus*, sendo, classicamente, “uma única crise epiléptica com mais de 30 minutos de duração ou uma série de crises, sem retomada de funções basais do SNC e com duração interictal de mais de

30 minutos” (ILIESCU e CRAIU, 2013). Uma definição operacional para uma série de crises epiléticas, utilizada em neonatos, é a soma de várias crises que excedem 50% do traçado de EEG (EL-DIB *et al.*, 2009). No entanto, no intuito de permitir uma imediata intervenção terapêutica e considerando-se que crises epiléticas (tônico-clônicas) isoladas em adultos não duram mais que poucos minutos, foi proposto que crises com mais de 5 minutos ou duas ou mais crises, com perda completa de consciência entre elas, já sejam tratadas como *status epilepticus* (LOWENSTEIN e ALLDREDGE, 1998).

Com base nessas definições, a epilepsia pode ser definida, operacionalmente, como “condição caracterizada por crises recorrentes (duas ou mais), não-provocadas por qualquer causa imediatamente identificável. Um episódio de *status epilepticus* é considerado um único evento” (ILIESCU e CRAIU, 2013).

Um dos padrões de crises epiléticas observados no EEG são as espículas interictais. Sua morfologia é caracterizada por pontas agudas, largas e de curta duração (80-200 ms) que ocorrem de forma isolada e são comumente associados e crises epiléticas focais e tônico-clônicas (MCCORMICK e CONTRERAS, 2001). Outro tipo de padrão são os complexos ponta-onda, comumente associado a epilepsia de ausência e cujo aspecto é um trem de espículas com frequência de 2,5 a 4 Hz.

Dois mecanismos gerais propostos para explicar as crises epiléticas envolvem distorções dos ritmos naturais presentes no sistema nervoso (MCCORMICK e CONTRERAS, 2001) e o desbalanceamento entre os mecanismos de excitação e inibição, gerando um estado de hiperexcitabilidade neuronal (BAZHENOV *et al.*, 2008; MCCORMICK e CONTRERAS, 2001). Este desbalanceamento está relacionado tanto à diminuição de mecanismos inibitórios quanto ao aumento de mecanismos excitatórios (BAZHENOV *et al.*, 2008; MCCORMICK e CONTRERAS, 2001).

Um desses mecanismos está relacionado com a geração de interações excitatórias recorrentes e hiperpolarização de neurônios piramidais no córtex e hipocampo, ocasionando o fenômeno das espículas interictais (MCCORMICK e CONTRERAS, 2001). O outro mecanismo geral envolve um desbalanceamento entre excitação e inibição no tálamo e córtex (MCCORMICK e CONTRERAS, 2001). Um exemplo de ocorrência desse último é a distorção de ondas lentas, as quais são associadas a sono profundo e estado anestésico, em complexos ponta-onda (MCCORMICK e CONTRERAS, 2001).

Crises epiléticas e o *status epilepticus* podem manifestar-se de forma subclínica, sem sintomas convulsivos (KENNEDY e GERARD, 2012; SCHEUER, 2002). O uso do EEG de longa duração nas UTIs tem revelado uma ocorrência significativa de crises subclínicas em pacientes críticos, em coma, sob efeito de

sedação ou anticonvulsivos (KENNEDY e GERARD, 2012; SCHEUER, 2002). O maior risco relatado de crises subclínicas é para pacientes adultos que apresentaram *status epilepticus* convulsivo, com 50% de chance de ocorrência, seguido por risco de aproximadamente 20% para pacientes adultos com hemorragia intracerebral ou subaracnoide, infecção do sistema nervoso central ou com traumatismo cerebral (KENNEDY e GERARD, 2012). O diagnóstico tardio, normalmente 24 h depois, ou a falta do mesmo, está associado a diminuição da resposta a medicamentos anti-epilépticos (SCHEUER, 2002), aumento do dano cerebral e mortalidade (KENNEDY e GERARD, 2012). Durações recomendadas para registro de EEG, com sensibilidade maior que 90% para detecção de crises eletrográficas, são de 48-72 h para pacientes em coma e 24 h caso contrário (KENNEDY e GERARD, 2012).

No entanto, a necessidade de análise de um grande volume de dados de EEG, preferencialmente em tempo real, é uma tarefa desafiante para o especialista. Associado a este problema está a falta de pessoal especializado nas UTIs. O uso da telemedicina para transmissão dos dados, via internet, para análise por especialistas em locais remotos é uma ferramenta promissora para lidar com este problema. No entanto, esta abordagem demanda compressão ou redução apropriada dos dados para armazenamento e transmissão. Um método proposto para compressão de dados de EEG utiliza Transformada de *Wavelets* e redes neurais (SRIRAAM, 2012). Para redução do EEG, métodos comumente empregados são o espectrograma (SCHEUER, 2002) e o *amplitude-integrated* EEG (aEEG), que será visto com mais detalhes adiante.

2.2. Amplitude-Integrated EEG (aEEG)

O aEEG é uma técnica de redução de dados que tem origem no Monitor de Função Cerebral (MFC). O MFC foi originalmente utilizado para avaliar o dano cerebral a partir do EEG de longa duração para predição de sobrevivência em pacientes adultos que sofreram parada cardíaca (MAYNARD *et al.*, 1969). Uma aplicação subsequente e bem sucedida do MFC foi em neonatos, especialmente no prognóstico após asfixia perinatal (BJERRE *et al.*, 1983; HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 1995; TOET *et al.*, 1999, 2006).

O MFC foi motivado pela necessidade de apresentar o EEG de longa duração de forma reduzida e simplificar a manutenção dos eletrodos, devido ao dispêndio de tempo e recursos para gerar e analisar longos traçados de EEG em papel. O MFC clássico contém somente um canal, com um par de eletrodos parietais e simétricos (P3-P4), junto com aparato para registrar a impedância e monitorar o contato dos

mesmos (MAYNARD *et al.*, 1969). Versões posteriores do MFC incluem a opção de usar dois pares simétricos de eletrodos parietais (C3-P3 e C4-P4), o que facilita a identificação de crises eletrográficas focais ou assimétricas (EL-DIB *et al.*, 2009). Uma motivação para escolha de derivações centrais e parietais é por serem menos afetadas por atividade muscular do escalpo e artefatos de movimento ocular quando comparadas às derivações temporais e frontais (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008).

Para redução do sinal, o MFC aplica um método que passou a ser posteriormente conhecido como aEEG e que apresenta as seguintes etapas gerais (Figura 2.1): filtragem de ênfase passa-bandas de 2-15 Hz; retificação; obtenção do envelope; compressão de amplitude em escala semilogarítmica; e compressão temporal (MAYNARD *et al.*, 1969).

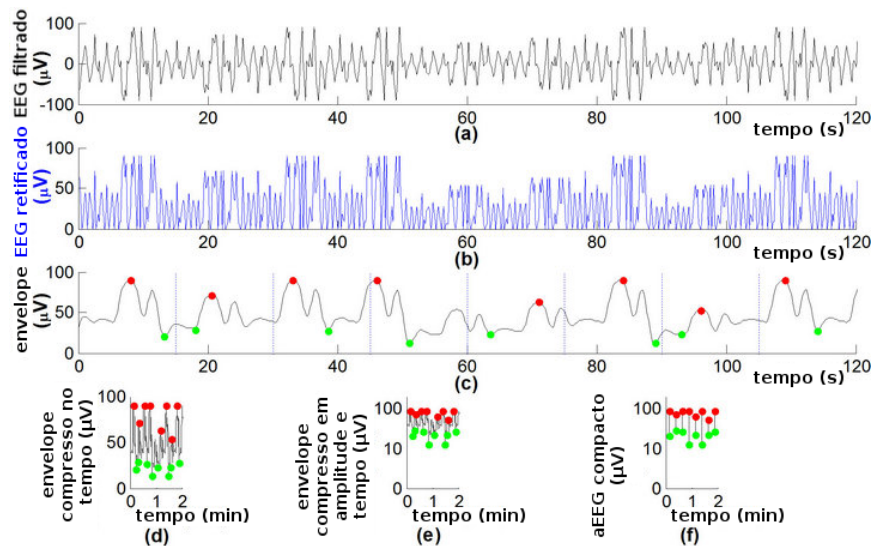


Figura 2.1: Diagrama esquemático de sinais processados por cada etapa do aEEG. (a) Filtragem assimétrica de 2-15 Hz; (b) Retificação; (c) Envelope do sinal retificado, com pontos máximos (vermelho) e mínimos (verde) para cada segmento de 15 s; (d) Envelope comprimido no tempo; (e) Envelope comprimido em amplitude e tempo; (f) Traçado compacto do aEEG. (Adaptado de ZHANG e DING, 2013, sob a licença Creative Commons Attribution)

Com a observação de que componentes de frequência não-rítmicos apresentam atenuação no EEG (aproximadamente 12 dB/década), implementações do MFC utilizam um filtro passa-banda assimétrico (Figura 2.2), com ganho crescente na faixa de 2 a 15 Hz (ZHANG e DING, 2013). Com isso, a perda de energia dos componentes não-rítmicos é compensada e é obtida uma resposta plana de energia.

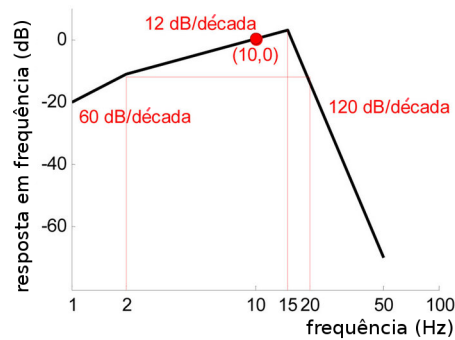


Figura 2.2: Resposta em frequência do filtro assimétrico utilizado no aEEG. (Adaptado de ZHANG e DING, 2013, sob a licença Creative Commons Attribution)

O processo de detecção de envelope é realizado no MFC tradicional por um filtro analógico passa-baixas que consiste de um resistor associado a um capacitor com constante de tempo de 0,5 s (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008). Uma implementação digital utiliza um filtro *butterworth* passa-baixas de 5ª ordem para este mesmo efeito (ZHANG e DING, 2013).

Para compressão temporal, o MFC registra o traçado em papel com velocidade de 5-6cm/h. Isso faz com que ele apresente máximos e mínimos de amplitude de forma densa ao longo do tempo. Implementações digitais do aEEG calculam o máximo e mínimo em janelas de tempo para simular este efeito (ZHANG *et al.*, 2008; ZHANG e DING, 2013). A diferença entre esses limiares superior e inferior é comumente denominada de largura de faixa no aEEG (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006). A compressão de amplitude é realizada pelo registro de amplitude pico-a-pico em escala linear de 0 a 10 μ V e logarítmica de 10 a 100 μ V (MAYNARD *et al.*, 1969).

Dentre os diversos modelos de classificação de padrões aEEG, alguns utilizam termos convencionais relacionados ao traçado do EEG, como contínuo/descontínuo, alta/baixa tensão elétrica, surto-supressão e plano. Dentro deste esquema, Olischar apresentou uma classificação que categoriza segmentos de 10 minutos de aEEG neonatal como: baixa-tensão e descontínuo; alta-tensão e descontínuo; contínuo, e *bursts* (surtos) (OLISCHAR *et al.*, 2004). Os padrões descontínuos apresentam largura de faixa irregular e variações acentuadas de amplitude. O padrão de baixa-tensão apresenta limiar inferior menor que 3 μ V e limiar superior entre 15 e 30 μ V. O de alta-tensão apresenta limiar inferior entre 3 e 5 μ V e limiar superior entre 20 e 40 μ V. O padrão contínuo apresenta largura de faixa regular, sem variações acentuadas de amplitude, limiar inferior maior que 5 μ V e limiar superior entre 20 e 40 μ V. Já o padrão de *bursts* apresenta amplitudes maiores que 100 μ V.

Hellström-Westas propôs um modelo de classificação com o intuito de apresentar aplicação mais geral (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006). Dentro deste esquema, o padrão de fundo é classificado como: contínuo, descontínuo, surto-supressão, baixa tensão e inativo/plano. O padrão contínuo apresenta amplitude mínima entre 5 e 10 μV e máxima entre 10 e 50 μV ; o descontínuo apresenta amplitude mínima variável, inferior a 5 μV , e amplitude máxima superior a 10 μV ; o de surto-supressão apresenta atividade de fundo descontínua, com amplitude mínima constante entre 0 e 2 μV e *bursts* com amplitude maior que 25 μV . O de baixa-tensão apresenta atividade de fundo contínua e com amplitude em torno ou menor que 5 μV ; o padrão inativo equivale a um sinal isoeletrico e com amplitude menor que 5 μV .

Ciclos de sono-vigília podem ser observados como variações semiperiódicas de amplitude e continuidade do aEEG (OLISCHAR *et al.*, 2004). Nesse sentido, Hellström-Westas classifica o traçado como: sem ciclo, de ciclo iminente/imaturo e com ciclo desenvolvido (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006).

Crises epilépticas são observadas por um aumento de amplitude, muito mais acentuado no envelope inferior, com encurtamento da largura de faixa do aEEG (Figura 2.3) (EL-DIB *et al.*, 2009; HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006). Dentro da classificação proposta por Hellström, as crises epilépticas são classificadas como singular, repetitiva (crises singulares frequentes, com intervalo menor que 30 minutos) e *status epilepticus* (crises contínuas com duração maior que 30 minutos). Em raros casos, crises eletrográficas também podem apresentar uma diminuição do envelope que é refletida no aEEG (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008).

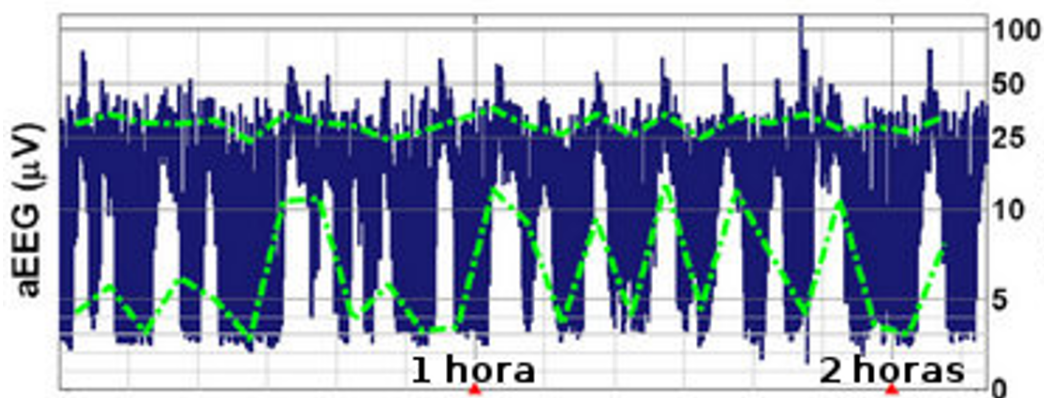


Figura 2.3: Exemplo de aEEG de indivíduo com crises epilépticas causadas por deficiência de carnitina. Em azul é o traçado próprio do aEEG. As linhas tracejadas em verde são a mediana móvel de 5 min dos limiares superior e inferior do aEEG. Idade do indivíduo: 45 semanas pós-menstrual. (Adaptado de ZHANG e DING, 2013, sob a licença Creative Commons Attribution).

No entanto, erros de interpretação do aEEG podem ocorrer devido a artefatos como distância entre os eletrodos, alta impedância, edemas no escalpo, eletrocardiograma e ventilação mecânica (EL-DIB *et al.*, 2009; HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006). Por exemplo, a ventilação com alta frequência de oscilação pode ocasionar um aEEG com padrões semelhantes a crises eletrográficas (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2006). A presença desses artefatos, assim como diferenças de protocolos experimentais, demandam cautela em relação a valores exatos utilizados na classificação do aEEG.

2.3. Transformada de Hilbert e Sinal Analítico

A Transformada de Hilbert (TH) é uma operação linear que gera como saída uma função no mesmo domínio e ortogonal à função de entrada. Para sinais contínuos, a TH pode ser definida como (BENDAT e PIERSOL, 2010):

$$\tilde{x}(t) = \mathcal{H}[x(t)] = x(t) * \frac{1}{\pi t} = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{\pi(t - \tau)} d\tau \quad , \text{ (Equação 2.1)}$$

Como a integral é imprópria, é necessário calcular o valor principal de Cauchy. Para sinais discretos esta preocupação não é necessária, já que a operação de integração passa a ser de somatório (OPPENHEIM, 2010).

A TH também pode ser definida a partir de um sinal analítico. Um sinal analítico é um sinal que não apresenta componentes negativos de frequência e que, por consequência, é complexo no tempo (Figura 2.4).

É possível demonstrar a relação entre a TH e o sinal analítico. Aplicando o teorema da convolução à equação 2.1:

$$\mathcal{F}\{\tilde{x}(t)\} = \mathcal{F}\{x(t)\} \mathcal{F}\left\{\frac{1}{\pi t}\right\}$$

$$\tilde{X}(f) = -iX(f)\text{sgn}(f) \quad , \quad \text{ (Equação 2.2)}$$

em que sgn é a função sinal:

$$\text{sgn}(x) = \begin{cases} -1, & x < 0 \\ 0, & x = 0 \\ 1, & x > 0 \end{cases} \quad . \quad \text{ (Equação 2.3)}$$

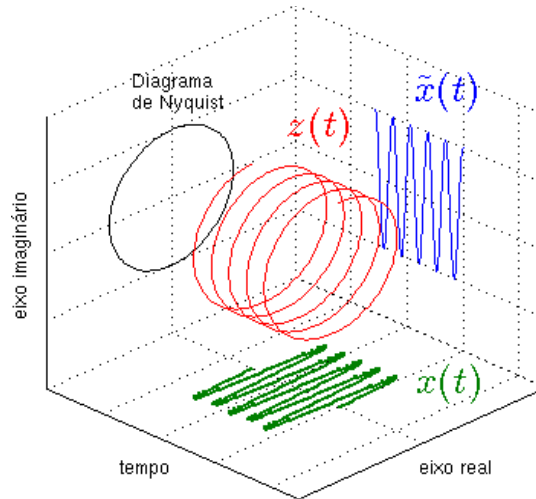


Figura 2.4: exemplo de sinal analítico. Neste esquema, o sinal complexo (em vermelho) é definido por $z(t) = x(t) + \tilde{x}(t) = \cos(t) + i\sin(t)$, cujas projeções real (em azul) e imaginária (em verde) estão destacadas. A projeção do sinal no plano real-imaginário corresponde ao seu diagrama de Nyquist (em preto).

Substituindo a definição de sgn na equação 2.2:

$$\tilde{X}(f) = \begin{cases} iX(f), & f < 0 \\ 0, & f = 0 \\ -iX(f), & f > 0 \end{cases} \quad (\text{Equação 2.4})$$

Logo:

$$\tilde{X}(f) = -iX(f_+) + iX(f_-) \quad (\text{Equação 2.5})$$

Multiplicando ambos os lados da equação 2.5 por i :

$$i\tilde{X}(f) = i[-iX(f_+) + iX(f_-)],$$

$$i\tilde{X}(f) = X(f_+) - X(f_-) \quad (\text{Equação 2.6})$$

Somando $X(f)$ em ambos os lados da equação 2.6:

$$X(f) + i\tilde{X}(f) = X(f) + X(f_+) - X(f_-) \quad (\text{Equação 2.7})$$

Substituindo $X(f)$ por $X(f_-) + X(f_0) + X(f_+)$ no lado direito da equação 2.7:

$$X(f) + i\tilde{X}(f) = X(f_-) + X(f_0) + X(f_+) + X(f_+) - X(f_-),$$

$$X(f) + i\tilde{X}(f) = X(f_0) + 2X(f_+) \quad (\text{Equação 2.8})$$

Observa-se que o lado direito da equação 2.8 não possui componentes negativos de frequência, o que está de acordo com a definição de sinal analítico. Sendo:

$$Z(f) = \begin{cases} 2X(f) & , f > 0 \\ X(f) & , f = 0 \\ 0 & , f < 0 \end{cases} \quad (\text{Equação 2.9})$$

e

$$z(t) = \mathcal{F}^{-1}[Z(f)] . \quad (\text{Equação 2.10})$$

Aplicando a definição da equação 2.9 no lado direito da equação 2.8:

$$X(f) + i\tilde{X}(f) = Z(f) , \quad (\text{Equação 2.11})$$

e, calculando-se a Transformada Inversa de Fourier na equação 2.11:

$$\mathcal{F}^{-1}[X(f)] + i\mathcal{F}^{-1}[\tilde{X}(f)] = \mathcal{F}^{-1}[Z(f)]$$

$$x(t) + i\tilde{x}(t) = z(t) . \quad (\text{Equação 2.12})$$

Aplicando a definição da equação 2.1 na 2.12:

$$x(t) + i\mathcal{H}[x(t)] = z(t) . \quad (\text{Equação 2.13})$$

Observa-se que o sinal é complexo e que sua parte imaginária corresponde à TH de sua parte real.

Um sinal puramente real possui transformada de *Fourier* simétrica. Sendo assim, ele pode ser representado como um sinal analítico anulando-se os componentes de frequência negativa, de acordo com a equação 2.9. Observa-se que a energia do sinal analítico resultante é mantida, já que o valor dos componentes positivos de frequência são multiplicados por 2.

A partir do sinal analítico, é possível calcular a amplitude instantânea do sinal:

$$A(t) = \sqrt{x^2(t) + \tilde{x}^2(t)} , \quad (\text{Equação 2.14})$$

e a fase instantânea, definida por:

$$\theta(t) = \text{arctg} \left[\frac{\tilde{x}(t)}{x(t)} \right] . \quad (\text{Equação 2.15})$$

Para sinais de banda-estreita, a amplitude instantânea pode ser interpretada como o envelope do sinal.

Outro atributo que pode ser obtido a partir do sinal analítico é a frequência instantânea, definida por:

$$\omega(t) = \frac{d\theta(t)}{dt} \quad (\text{Equação 2.16})$$

em radianos por segundo, ou:

$$F(t) = \frac{1}{2\pi} \frac{d\theta(t)}{dt} \quad (\text{Equação 2.17})$$

em Hertz.

Existem divergências na interpretação do conceito de frequência instantânea (HUANG *et al.*, 1998). De acordo com a definição dada acima, em um dado instante, existe apenas um componente de frequência. Para alguns autores, este conceito só tem sentido físico para sinais monocomponentes, definidos como sinais que possuem apenas valores positivos de frequência instantânea (HUANG *et al.*, 1998).

Para lidar com essa limitação, foram desenvolvidos métodos para separar um sinal multicomponente em seus constituintes monocomponentes, como a Transformada de Huang-Hilbert (HUANG *et al.*, 1998) e a decomposição de vibrações (FELDMAN, 2006), este último aplicado apenas em sinais periódicos e quasi-periódicos. A restrição de um sinal como banda estreita também é uma condição suficiente para que o mesmo seja monocomponente. Freeman propõe como ferramenta mais adequada para o EEG a “Decomposição de Modo Clínico”, que consiste na “decomposição do sinal nos componentes de frequência correspondentes às divisões do espectro clínico” (FREEMAN, 2007).

A definição da TH a partir do sinal analítico é útil pois permite a implementação da TDH a partir da Transformada Rápida de Fourier (FFT) (MARPLE, 1999). Esta implementação é a mesma utilizada na função hilbert do programa MATLAB (MATHWORKS, 2014).

Para um sinal com número par de elementos, temos:

$$Z[k] = \begin{cases} X[k] & , k = 0 \text{ e } k = \frac{N}{2} \\ 2X[k] & , 1 \leq k \leq \frac{N}{2} - 1 \\ 0 & , \frac{N}{2} + 1 \leq k \leq N - 1 \end{cases} \quad (\text{Equação 2.18})$$

e, para um número ímpar de elementos, temos:

$$Z[k] = \begin{cases} X[k] & , k = 0 \\ 2X[k] & , 1 \leq k \leq \frac{N-1}{2} \\ 0 & , \frac{N+1}{2} \leq k \leq N - 1 \end{cases} \quad (\text{Equação 2.19})$$

O valor de $X[0]$ e, adicionalmente, o ponto de Nyquist em $X[\frac{N}{2}]$ para sinais com número par de elementos, não é multiplicado por 2 porque, nesses pontos, a energia é compartilhada entre a parte positiva e negativa do sinal (MARPLE, 1999).

Na versão discreta, a amplitude e frequência instantânea são calculadas por (LONG, 2004):

$$A[n] = \sqrt{x^2[n] + \tilde{x}^2[n]}, \quad (\text{Equação 2.20})$$

$$F[n] = \frac{\tilde{x}'[n]x[n] - \tilde{x}[n]x'[n]}{x[n] + \tilde{x}^2[n]}, \quad (\text{Equação 2.21})$$

em que $x'[n]$ e $\tilde{x}'[n]$ são a primeira derivada de $x[n]$ e $\tilde{x}[n]$, respectivamente, obtidas por cálculo numérico:

$$x'[n] = \frac{x[n+1] - x[n]}{T_s}, \quad (\text{Equação 2.22})$$

$$\tilde{x}'[n] = \frac{\tilde{x}[n+1] - \tilde{x}[n]}{T_s}, \quad (\text{Equação 2.23})$$

em que T_s é o período de amostragem.

A TDH também pode ser calculada no domínio do tempo, deslocando-se a fase de cada componente do sinal em 90° . Um filtro FIR de deslocamento de fase, em conjunto com um filtro de atraso do sinal original, pode ser utilizado para este fim (OPPENHEIM, 2010).

2.4. Regressão logística

A regressão logística é um tipo de modelo linear generalizado (GLM) em que a variável dependente é binária (e.g., falso ou verdadeiro, 0 ou 1, negativo ou positivo, etc).

Sendo um GLM, este modelo apresenta uma função de ligação que mapeia os valores esperados das observações às variáveis independentes, de forma que esses valores possam ser utilizados em uma regressão linear. No caso da regressão logística, para mapear a probabilidade p de ocorrência de um evento, cujos valores são entre 0 e 1, para valores reais entre $-\infty$ e $+\infty$, é utilizada a função *logit* (KRZANOWSKI, 1998):

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right), \quad (\text{Equação 2.24})$$

em que $\frac{p}{1-p}$ também é conhecido como a chance de um evento. Dessa forma, temos:

$$\text{logit}(p) = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n, \quad (\text{Equação 2.25})$$

em que x_i ($i = 1, \dots, n$) são as variáveis independentes e b_j ($j = 0, 1, \dots, n$) são os coeficientes do modelo. Estes coeficientes são estimados por máxima verossimilhança, utilizando métodos numéricos iterativos (KRZANOWSKI, 1998).

2.5. Método *Stepwise*

A partir de um conjunto de variáveis explicativas, a seleção de um subconjunto que melhor explique a variável resposta é desejável. O método *stepwise* é um método de seleção de variáveis em que, a cada etapa, uma das variáveis é adicionada ou removida do modelo. Após a adição ou remoção, um teste é realizado para verificar se a variável é significativa no modelo. Variáveis não significativas são excluídas e o processo se repete até que mais nenhuma variável possa entrar ou sair do modelo (KRZANOWSKI, 1998).

Um dos testes utilizados para calcular a importância de variáveis em um modelo é o Critério de Informação de Akaike (*Akaike Information Criterion*, AIC) (AKAIKE, 1974), dado por:

$$AIC = -2\ln(L) + 2k \quad (\text{Equação 2.26})$$

em que k é o número total de parâmetros e L a função de máxima verossimilhança do modelo. Valores menores de AIC são desejáveis. Dessa forma, o AIC penaliza modelos com muitas variáveis.

2.6. Método *Bootstrap*

A técnica de *Bootstrap* equivale à reamostragem com reposição: novos conjuntos amostrais são gerados, do mesmo tamanho do original, através do sorteio aleatório das amostras originais, com possível repetição de cada amostra (EFRON, 1979). Este processo pode ser repetido várias vezes e, para cada conjunto amostral gerado, parâmetros estatísticos de interesse podem ser calculados. Estes parâmetros podem então ser resumidos para todos os conjuntos amostrais (e.g, frequência de um parâmetro em todos os conjuntos). Este método também pode ser utilizado na estimativa de parâmetros da população para amostras pequenas.

2.7. Avaliação de Classificadores

2.7.1. Acurácia, Sensibilidade e Especificidade

Baseado no resultado de um classificador, é possível separar os resultados, positivos (P) ou negativos (N) em quatro tipos, de acordo com a tabela 2.1.

Tabela 2.1: Tipos de resultados de um classificador

tipo de resultado	classificado como	grupo a que pertence
Verdadeiro Positivo (VP)	P	P
Verdadeiro Negativo (VN)	N	N
Falso Positivo (FP)	P	N
Falso Negativo (FN)	N	P

A partir dessas definições, algumas medidas comuns de desempenho de classificadores podem ser calculadas:

- Acurácia, definida pela razão entre o total de acertos e o total de resultados:

$$A = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}; \quad (\text{Equação 2.27})$$

- Sensibilidade, definida pela razão entre o total de verdadeiros positivos e o total de positivos:

$$S = \frac{VP}{VP + FN}; \quad (\text{Equação 2.28})$$

- Especificidade, definida pela razão entre o total de verdadeiros negativos e o total de negativos:

$$E = \frac{VN}{VN + FP}. \quad (\text{Equação 2.29})$$

2.7.2. Curva ROC

Se um teste ou modelo para classificação binária apresenta saída dentro de uma faixa ordenada de valores, é preciso definir um ponto de corte a partir do qual os valores de saída que excedem esse ponto serão classificados como positivos ou, caso contrário, negativos. A curva ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) é obtida traçando-se, para cada ponto de corte de um classificador, pares cartesianos de sensibilidade e especificidade (ZWEIG e CAMPBELL, 1993). O melhor ponto de corte para o classificador, aquele que maximiza a relação sensibilidade e especificidade,

pode ser obtido a partir desta curva. Considerando que os valores de sensibilidade e especificidade são normalizados (variam entre 0 e 1), a área sob a curva ROC (AUC) apresenta valor entre 0,5 e 1, que pode ser utilizado para avaliar o desempenho do classificador: valores próximos de 1 indicam melhor qualidade, enquanto valores próximos de 0,5 indicam menor qualidade. Uma AUC de 0,5 indica que um classificador opera no nível de chance.

Um método estatístico usado para comparar curvas ROC relacionadas (i.e., obtidas a partir dos mesmos casos) é o método de DeLong (DELONG *et al.*, 1988). Este é um método não-paramétrico que envolve uma estimativa das variâncias e covariâncias das AUCs, o que permite o cálculo do intervalo de confiança da diferença entre elas (HANLEY e HAJIAN-TILAKI, 1997).

3. Revisão da Literatura

Alguns trabalhos sugerem que o aEEG possui baixa sensibilidade na identificação de crises epiléticas. Utilizando a derivação C3-C4, Shellhaas notou que, apesar de 94% dos EEGs apresentarem crises eletrográficas visíveis nesta derivação, neonatologistas foram capazes de identificar crises no aEEG em apenas 22 a 57% dos registros apresentados, e apenas de 12 a 38% eventos de crise no total (SHELLHAAS *et al.*, 2007). Em outro trabalho, a identificação de crises eletrográficas no aEEG por médicos de UTI, sem experiência prévia na análise do aEEG, apresentou sensibilidade média de 40% e especificidade média de 89% (NITZSCHKE *et al.*, 2011). Em ambos os trabalhos, foi sugerido que o aEEG fosse utilizado em conjunto como o EEG para identificação de eventos ictais.

No entanto, um algoritmo para detecção automática de crises eletrográficas em neonatos utiliza como base o aEEG (LOMMEN *et al.*, 2007). Neste algoritmo, foi considerado como característica de crise epilética um aumento do limiar inferior do aEEG em relação a sua linha de base, calculada por uma média móvel ponderada de 6 minutos. Neste trabalho foi reportado, com cinco de oito registros, uma sensibilidade maior que 90% e taxa de 1 falso positivo por hora. Apenas crises eletrográficas com duração ≥ 30 s foram utilizadas na validação deste algoritmo.

A matriz de densidade espectral, ou espectrograma, é uma outra ferramenta utilizada na identificação de eventos de crise epilética. Alguns MFCs exibem o espectrograma de forma auxiliar, no qual é possível observar picos transientes tanto neste quanto no aEEG durante eventos de crise epilética (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008).

Em um trabalho de Stewart, na avaliação de crises epiléticas de pacientes pediátricos de UTI por espectrograma e aEEG, a identificação de crises por neurofisiologistas apresentou mediana da sensibilidade de 83,3% para o espectrograma e 81,5% para o aEEG (STEWART *et al.*, 2010).

Uma outra forma de obter informação relacionada aos componentes de frequência de um sinal é pela TH, através do seu parâmetro frequência instantânea. Witte observou que pontas de crise epilética apresentam não só aumento da amplitude do envelope, calculado pelo módulo da TH, mas também apresentam componentes de frequência instantânea de baixa variância em relação ao EEG de

fundo (WITTE *et al.*, 1991). No entanto, devido às limitações da TH, apenas em sinais de banda estreita era possível uma boa estimativa na detecção automática de pontas de crise epiléptica (WITTE *et al.*, 1991). Em trabalho similar, a TH foi aplicada na classificação de pontas interictais em crianças com epilepsia parcial benigna (HOFFMANN *et al.*, 1996).

Outra variável que fornece informação sobre as crises epiléticas é a frequência de borda espectral (*Spectral Edge Frequency*, SEF), definida como aquela na qual abaixo dela se encontra um determinado percentual (comumente 90 ou 95) da energia do espectro para uma determinada janela. No estudo de Kobayashi, o aEEG foi utilizado em conjunto com a SEF do EEG (KOBAYASHI *et al.*, 2011). Neste trabalho, o envelope do sinal foi calculado pela TH, com máximos e mínimos calculados em janelas de 1 ou 15 s. O traçado do aEEG foi colorido de acordo com a SEF de 90% na faixa de 0 a 20 Hz. Os sinais analisados eram compostos por crises eletrográficas focais, com ocorrência mínima de artefatos, registradas em 2 neonatos e 5 bebês com distúrbios epiléticos. A avaliação dos sinais foi realizada por 8 revisores, compostos por neurologistas pediátricos e neurofisiologistas, sem experiência prévia na análise de aEEG. Um conjunto de 12 registros contendo crises eletrográficas e 12 registros interictais, com eventos de 10 s demarcados para identificação, foram apresentados em 3 formas: aEEG apenas, espectrograma com SEF demarcada e aEEG colorido de acordo com a SEF. A mediana de crises identificadas foi de 7 no aEEG, 8 no espectrograma e 10 para aEEG com SEF.

Outro método que utiliza a TH na redução de sinais é o HaEEG (DE MELO *et al.*, 2014). Este método é uma extensão do aEEG que utiliza a TH para cálculo do envelope do sinal. Adicionalmente, além da banda assimétrica de 2-15 Hz, é utilizado um banco de filtros nas bandas clínicas: delta (0,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-20 Hz) e beta2 (20-30 Hz). Diferente do método utilizado por Kobayashi, foram obtidos os percentis de 10 e 90 para janelas de 5 s na redução do envelope. Para um evento de crise eletrográfica de um indivíduo com epilepsia do lobo mesial temporal, foram observados aumentos de amplitude nas bandas delta, beta1 e beta2 do HaEEG. Eventos semelhantes a crises epiléticas, como observados na banda de 2 a 15 Hz, apresentaram padrões diferentes das crises nas bandas clínicas, indicando que o método permite fazer a distinção entre eventos de crise e não-crisis.

4. Materiais e Métodos

4.1. Casuística

Os registros de EEG utilizados neste trabalho fazem parte da base de dados CHB-MIT (SHOEB, 2009), disponíveis publicamente pelo serviço PhysioNet (GOLDBERGER *et al.*, 2000). Esta base de dados consiste em 23 casos de 22 pacientes pediátricos do *Boston Children's Hospital* e 1 caso de 1 paciente adulto do *Beth Israel Deaconess Medical Center*. Os pacientes tinham idade entre 1,5 e 24 anos (média \pm d.p. = 10.56 ± 6.25), sendo 6 do gênero masculino e 17 do gênero feminino. Estes registros foram amostrados à frequência (F_s) de 256 Hz. A Figura 4.1 apresenta um exemplo de sinal deste banco de dados.

Adicionalmente, dois registros de EEG de dois indivíduos com epilepsia do lobo mesial temporal foram utilizados. Estes registros foram disponibilizados publicamente (GÓMEZ-HERRERO, 2008) pelo grupo BIOMED e pelo departamento de Neurologia Clínica e Experimental, ambos da *Katholieke Universiteit Leuven* (DE CLERCQ *et al.*, 2006; VERGULT *et al.*, 2007). Estes sinais apresentam 21 canais de EEG, posicionados de acordo com o sistema 10-20, com a adição de eletrodos T1 e T2 na região temporal e um canal de ECG. Estes registros foram amostrados à frequência (F_s) de 250 Hz. A Figura 4.2 apresenta um exemplo de sinal deste banco de dados.

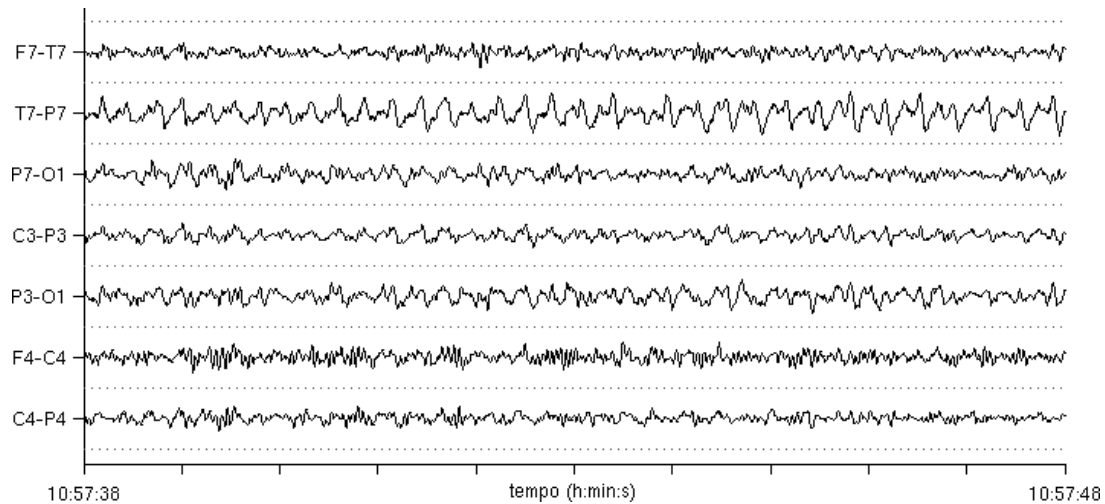


Figura 4.1: Trecho de 10 s de duração de EEG multicanal, representativo de crise, do indivíduo 15 do banco de dados CHB-MIT. As linhas tracejadas representam uma faixa de excursão de -50 a $50 \mu\text{V}$ para cada derivação. Este sinal foi filtrado de 2 a 70 Hz.

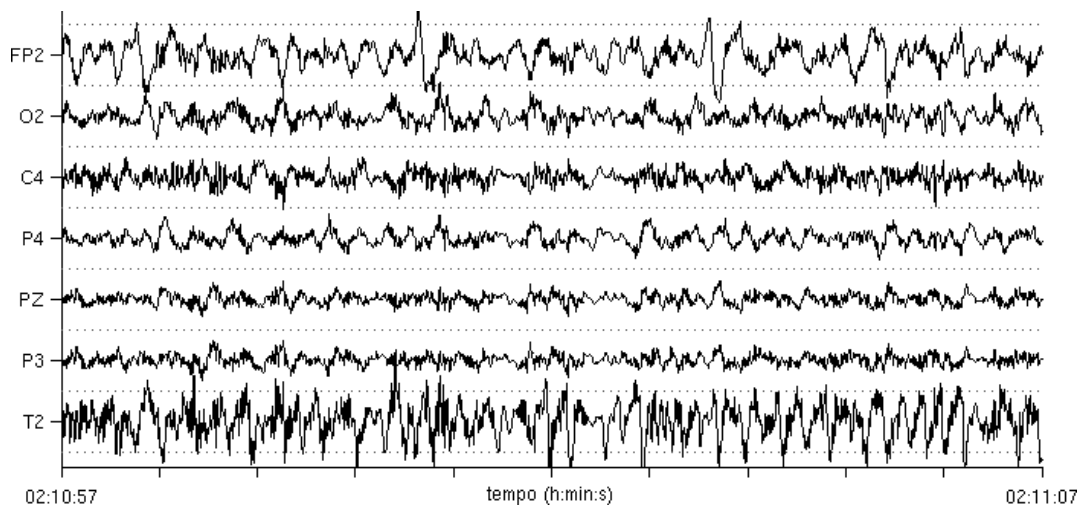


Figura 4.2: Trecho de 10 s de duração de EEG multicanal, representativo de crise, do indivíduo 1 com epilepsia do lobo mesial temporal. As linhas tracejadas representam uma faixa de excursão de -50 a $50 \mu\text{V}$ para cada derivação. Este sinal foi filtrado de 2 a 70 Hz.

Ambos bancos de dados contêm anotações que indicam o início e o término dos segmentos contendo crises eletrográficas. Os registros do banco de dados CHB-MIT, em particular, são separados em vários arquivos com duração, em geral, de 1 h. Cada um desses arquivos é anotado como contendo ou não crises.

A tabela 4.1 contém um resumo dos dados dos pacientes, incluindo o total de segmentos de crises eletrográficas anotadas e a duração média destes segmentos. Os pacientes com código contendo inicial “chb” são referentes ao banco de dados CHB-MIT, enquanto os de inicial “kul” são referentes ao segundo banco de dados.

Tabela 4.1: Resumo dos dados dos pacientes

sujeito	gênero	idade (anos)	nº de crises	duração das crises (s), ± d.p.
chb01	F	11	7	63,1 (30,5)
chb02	M	11	3	57,3 (41,9)
chb03	F	14	7	57,4 (8,4)
chb04	M	22	4	94,5 (30,9)
chb05	F	7	5	111,6 (9,4)
chb06	F	1,5	10	15,3 (2,9)
chb07	F	14,5	3	108,3 (30,4)
chb08	M	3,5	5	183,8 (49,2)
chb09	F	10	4	69,0 (7,7)
chb10	M	3	7	63,9 (17,2)
chb11	F	12	3	268,7 (418,6)
chb12	F	2	40	36,9 (16,2)
chb13	F	3	12	44,6 (21,5)
chb14	F	9	8	21,1 (8,7)
chb15	M	16	20	99,6 (53,6)
chb16	F	7	10	8,4 (2,3)
chb17	F	12	3	97,7 (15,0)
chb18	F	18	6	52,8 (14,4)
chb19	F	19	3	78,7 (2,1)
chb20	F	6	8	36,8 (6,3)
chb21	F	13	4	49,8 (28,5)
chb22	F	9	3	68,0 (8,7)
chb23	F	6	7	60,6 (32,6)
chb24	M	24	16	56,9 (110,7)
kul01	M	35	1	75
kul02	M	35	1	84

4.2. Pré-processamento

4.2.1. Filtragem dos sinais

Os sinais do banco de dados CHB-MIT, por serem amostrados à frequência de 256 Hz, apresentam artefatos proeminentes de *aliasing* da frequência de rede (60 Hz) em frequências múltiplas de 16 Hz. Para filtrar este artefato na faixa de frequências de interesse, filtros *notch* de 16 e 32 Hz foram aplicados no sinal (Figura 4.3a).

Para filtragem na banda de ganho assimétrico de 2-15 Hz (Figura 4.3b), um filtro IIR multibanda de 8ª ordem foi projetado, cuja resposta em frequência se aproxima dos parâmetros ideais especificados (ANTONIOU, 1993). Como parâmetros, foram utilizadas bandas de 0 a 1, 2 a 15, 19 a 20 e 60 a $F_s/2$ Hz, com ganho de 60 dB/década de 0 a 2 Hz, 12 dB/década de 2 a 15 Hz, -120 db/década a partir de

15 Hz, com pico de 6 dB em 15 Hz (ZHANG e DING, 2013). A resposta em frequência ideal e a obtida deste filtro estão representadas na Figura 4.4.

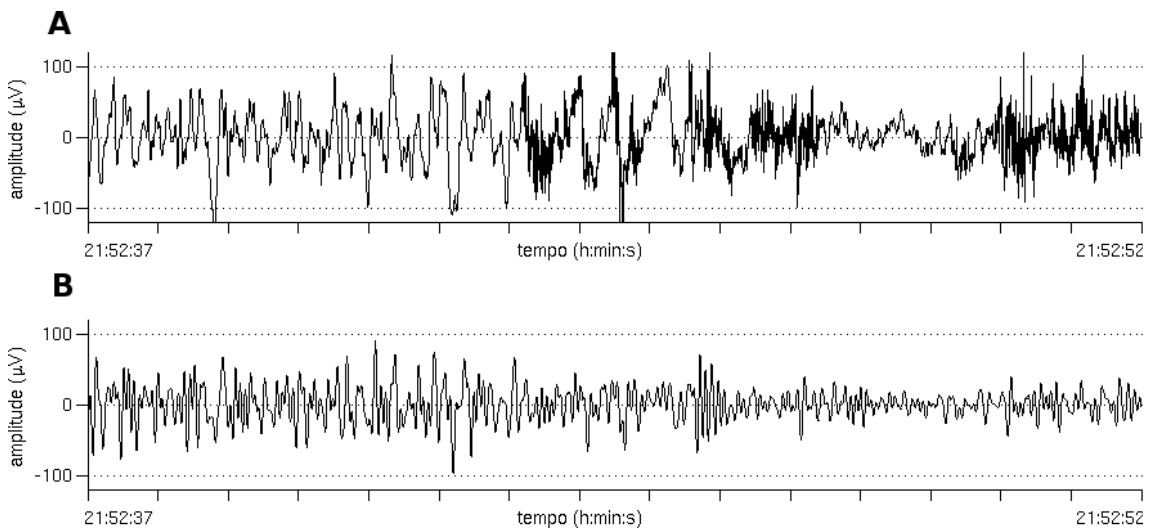


Figura 4.3: Exemplo de filtragem de trecho de 15 s de crise de EEG do indivíduo chb11, derivação C3-P3: (a) Sinal após filtragem por filtro notch; (b) Sinal após filtragem na banda assimétrica de 2-15 Hz.

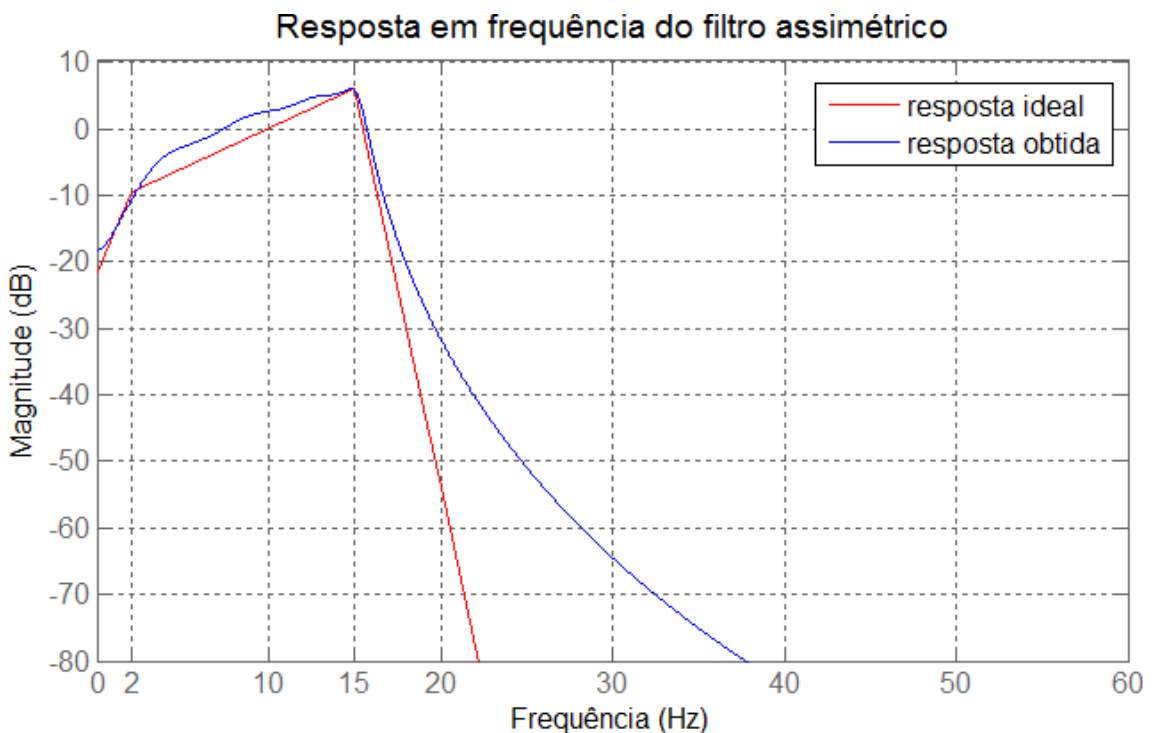


Figura 4.4: Resposta em frequência do filtro assimétrico do aEEG.

Em paralelo com a filtragem assimétrica, os sinais foram filtrados nas frequências clínicas tradicionais do EEG: delta (0,25-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-20 Hz) e beta2 (20-30 Hz) . Cada um destes filtros foi implementado como um passa-faixa do tipo *Butterworth* de 4ª ordem. Esta filtragem tem dois propósitos: limitar o sinal em banda para a TH e analisar as mudanças que ocorrem em cada banda durante as crises eletrográficas.

4.2.2. Obtenção do envelope

Dois procedimentos foram empregados para se obterem os envelopes. No primeiro, de acordo com o método tradicional do aEEG, o envelope foi obtido por um filtro passa-baixas aplicado no módulo real dos sinais (Figura 4.5a). Este filtro passa-baixas foi implementado como um *Butterworth* de 2ª ordem, com frequência de corte de 0,3183 Hz, a qual equivale a uma constante de tempo de 0,5 s (ZHANG e DING, 2013).

No segundo método, HaEEG (Figura 4.5b), o envelope foi obtido a partir do módulo do sinal original e a sua TDH (Equação 2.20), calculada no domínio da frequência (Equações 2.18 e 2.19).

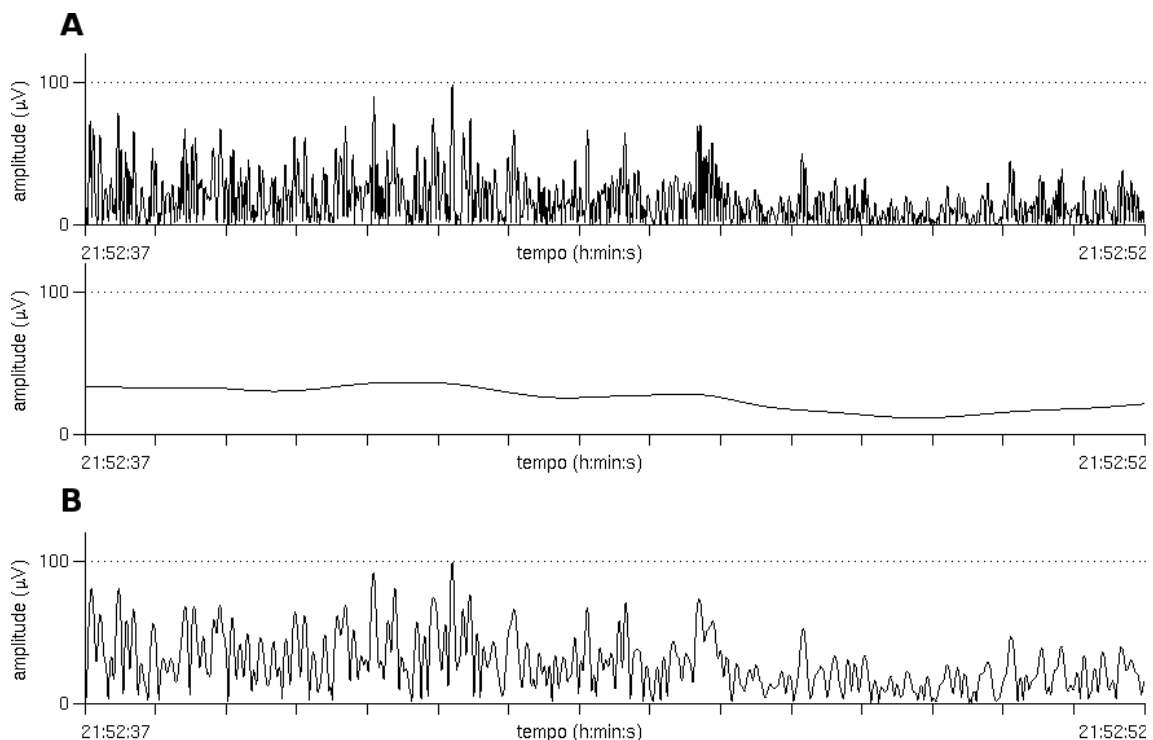


Figura 4.5: Exemplo de obtenção de envelope de trecho de 15 s de crise de EEG do indivíduo chb11, derivação C3-P3: (a) sinal retificado (acima) e filtrado por passa-baixas para obtenção do envelope (abaixo); (b) envelope obtido via TH. Este trecho é o mesmo apresentado na Figura 4.3.

4.2.3. Redução do envelope

Após o cálculo do envelope, o sinal resultante foi segmentado em trechos de 15 s (Figura 4.6). Em cada trecho, os percentis de 10 e 90 do envelope foram obtidos a partir da ordenação dos valores. Estes percentis foram utilizados, em vez dos valores mínimos e máximos, para evitar artefatos causados por valores extremos. Os segmentos formados pelos valores consecutivos dos percentis de 10 e 90 formam os limiares inferior e superior do envelope reduzido, respectivamente (Figura 4.7).

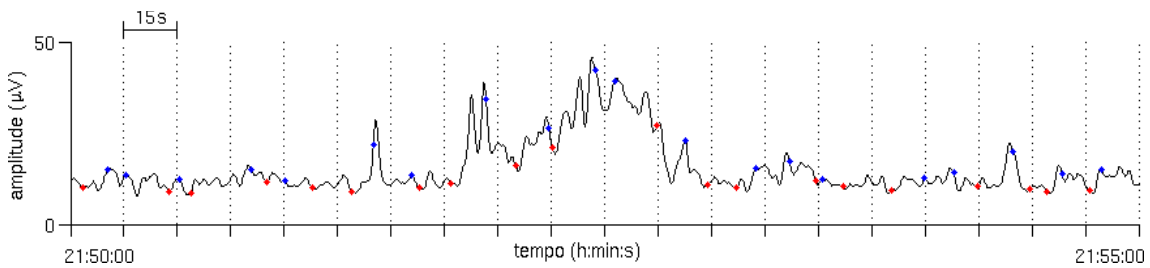


Figura 4.6: Exemplo de redução do envelope (aEEG) de trecho de 5 min de EEG do indivíduo chb11, derivação C3-P3, contendo parte pré-ictal, ictal e pós-ictal. Os pontos vermelhos e azuis indicam os percentis de 10 e 90 de cada janela de 15 s. O trecho de envelope apresentado na Figura 4.5a está contido neste intervalo.

Os limiares inferior e superior do envelope decimado foram traçados densamente em escala linear de 0 a 10 μV e em escala log de 10 a 100. A escala do gráfico é apresentada de forma que a distância de 0 a 10 μV seja a mesma de 10 a 100 μV , através da seguinte relação:

$$g(y) = \begin{cases} y & , y \leq 10 \\ \log(y) \times 10 & , y > 10 \end{cases} \quad , \text{(Equação 4.1)}$$

em que y é a amplitude do sinal em μV e $g(y)$ a amplitude do sinal em unidades gráficas. Dessa forma, a escala de 0 a 100 μV equivale a uma faixa de 0 a 20 em unidades gráficas.

A partir daqui, esta representação caracteriza o sinal reduzido do aEEG e do HaEEG. Por tradição, neste gráfico, são traçadas linhas horizontais para 10, 25 e 50 μV (Figura 4.7).

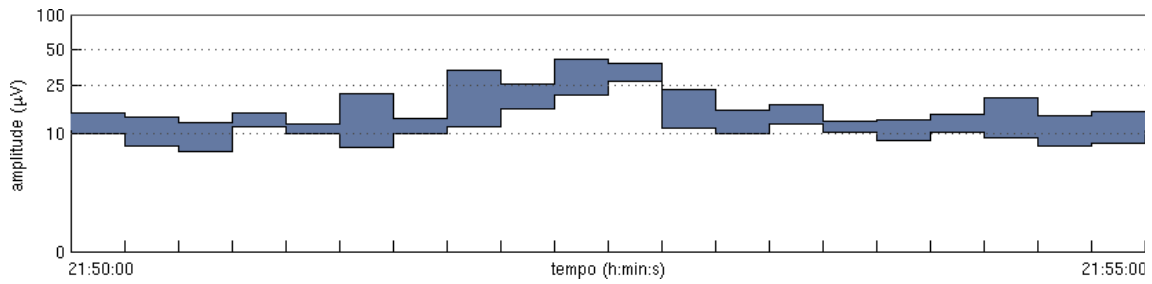


Figura 4.7: Exemplo de 5 min de aEEG do indivíduo chb11, derivação C3-P3, contendo parte pré-ictal, ictal e pós-ictal. Este trecho equivale à forma reduzida do envelope apresentado na Figura 4.6.

Utilizando este método, a taxa de redução do sinal é calculada por $\frac{2}{T \times F_s}$, em que T é o intervalo de redução em segundos e F_s , a frequência da amostragem em Hz. Para $T=15$ s, as taxas de redução para $F_s = 250$ e 256 Hz são 0,053 e 0,052 %, respectivamente.

Na Figura 4.8, estão representados diagramas de blocos das etapas de cada método de redução do sinal.

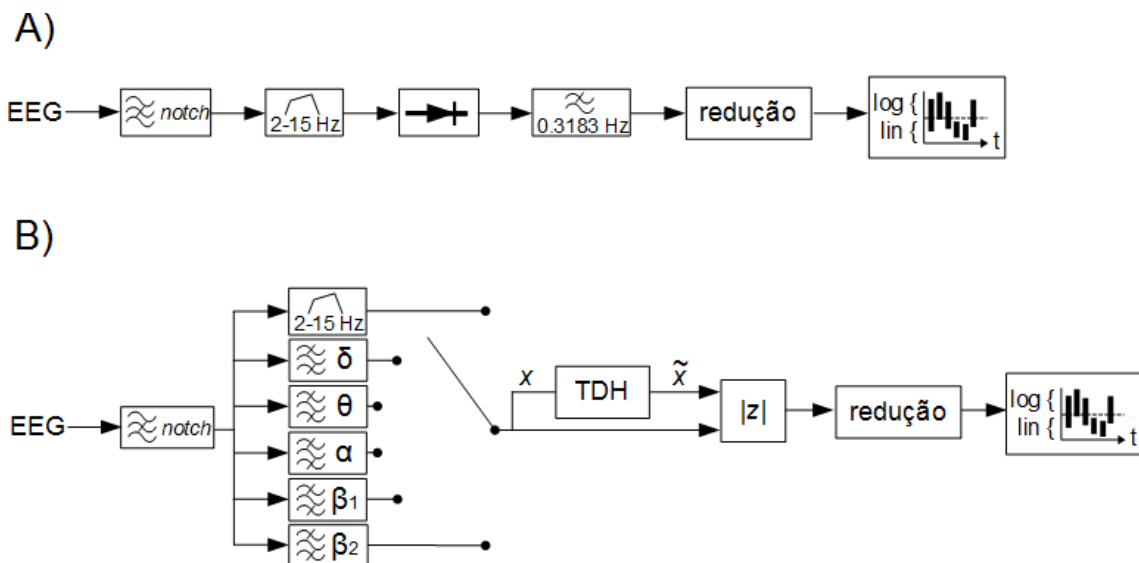


Figura 4.8: Diagramas de blocos dos métodos de redução de EEG. (a) Redução pelo método aEEG. (b) Redução pelo método HaEEG, com filtragem em bandas clínicas.

4.3. Seleção de trechos de não-crise

Para complementar os trechos de crise epiléptica previamente anotados por especialistas, trechos dos sinais reduzidos contendo padrão semelhante ao de crises foram anotados. O critério utilizado foi o aumento acentuado do limiar inferior do envelope na banda assimétrica. Estes trechos foram considerados como sendo de não-crise e utilizados para comparação com os trechos contendo crises. Nos registros do banco de dados CHB-MIT, estes trechos foram demarcados apenas nos arquivos que declaradamente não contêm crises.

4.4. Seleção de variáveis

A modelagem estatística foi utilizada para indicar quais bandas e quais de seus aspectos são relevantes na distinção entre crises e não-criSES no sinal reduzido. A regressão logística foi selecionada para modelagem dos dados, tendo em vista que a variável a ser predita é binária (ocorrência ou não de crise) e por fornecer coeficientes úteis para interpretar a influência de cada banda na predição.

Como variáveis preditoras, os seguintes parâmetros dos eventos (crise ou não crise) do HaEEG foram utilizados (Figura 4.9):

- diferença entre o limiar superior e a sua linha de base (ΔHI),
- diferença entre o limiar inferior e a sua linha de base (ΔLO),

ambos em unidades gráficas.

As linhas de base em cada evento foram calculadas pela mediana dos 5 min que antecedem o início de sua anotação.

Para cada evento, o segmento de 15 s contendo, na banda de 2-15 Hz, o maior valor de ΔLO , entre todos os canais, foi selecionado. Em cada um destes trechos selecionados, os parâmetros ΔHI e ΔLO foram calculados para cada uma das bandas do HaEEG: banda assimétrica (A_{HI} , A_{LO}), delta (δ_{HI} , δ_{LO}), teta (θ_{HI} , θ_{LO}), alfa (α_{HI} , α_{LO}), beta1 (β_{1HI} , β_{1LO}) e beta2 (β_{2HI} , β_{2LO}).

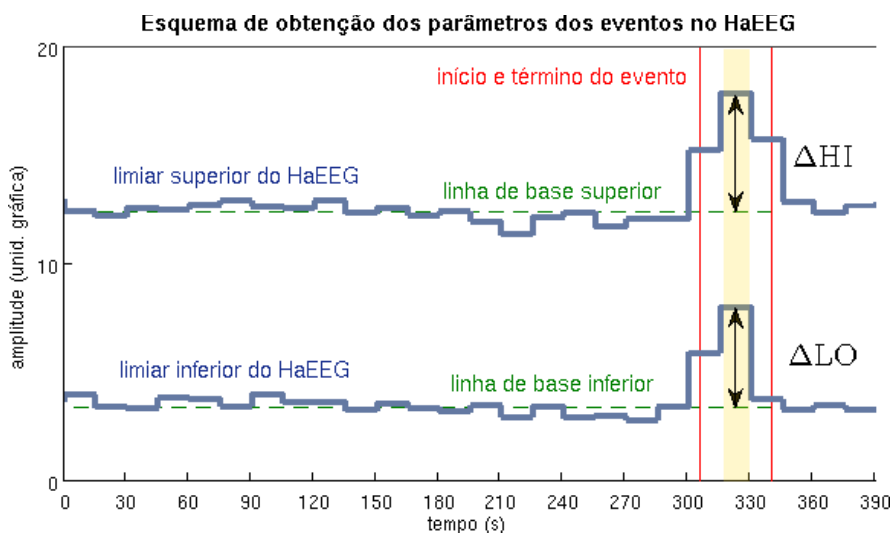


Figura 4.9: Esquema dos parâmetros dos eventos no HaEEG. A região destacada em amarelo indica o trecho de 15 s que apresenta a maior distância entre o limiar inferior (azul, abaixo) e a sua linha de base (verde, abaixo). As setas indicam as diferenças entre os limiares deste trecho e as respectivas linhas de base (ΔHI e ΔLO).

Utilizando o banco de dados CHB-MIT, dois modelos foram ajustados a partir dessas variáveis: um utilizando todas as bandas do HaEEG e um a partir apenas das variáveis da banda assimétrica do HaEEG.

Como critério adicional, apenas eventos com duração mínima de 15 s foram utilizados. No total, 179 amostras de eventos de crise e um mesmo número de amostras de não-crise foram utilizadas na modelagem. Para cada indivíduo, aproximadamente dois terços dos segmentos de crise e um número equivalente de segmentos de não-crise foram utilizados para o treinamento dos modelos, totalizando 113 amostras para cada tipo de evento. O restante dos dados (66 amostras para cada tipo) foi utilizado para teste dos modelos.

A seleção de variáveis foi realizada com o auxílio do método de *bootstrap* com 1000 reamostragens. Para cada reamostragem, um modelo foi ajustado com o método *stepwise* para adição e remoção de variáveis. As variáveis presentes em pelo menos 50% destes 1000 modelos foram consideradas para ajuste dos modelos finais.

4.5. Comparação dos resultados

A comparação dos modelos de regressão logística foi feita mediante análise de sensibilidade e especificidade com o uso de curva ROC e o teste estatístico de DeLong para comparação de diferença entre AUCs. O melhores pontos de corte de

cada curva ROC foram definidos como aqueles que apresentam a maior soma dos valores de sensibilidade e especificidade.

Para inspeção visual dos sinais reduzidos, foram selecionados, do grupo de teste, registros ictais contendo um segmento representativo de crise epiléptica e registros interictais contendo um segmento representativo de padrão semelhante à crise. As variáveis selecionadas nos modelos de regressão logística foram utilizadas como referência na avaliação destes sinais.

Na Figura 4.10, está representado um diagrama de cada etapa da modelagem estatística.

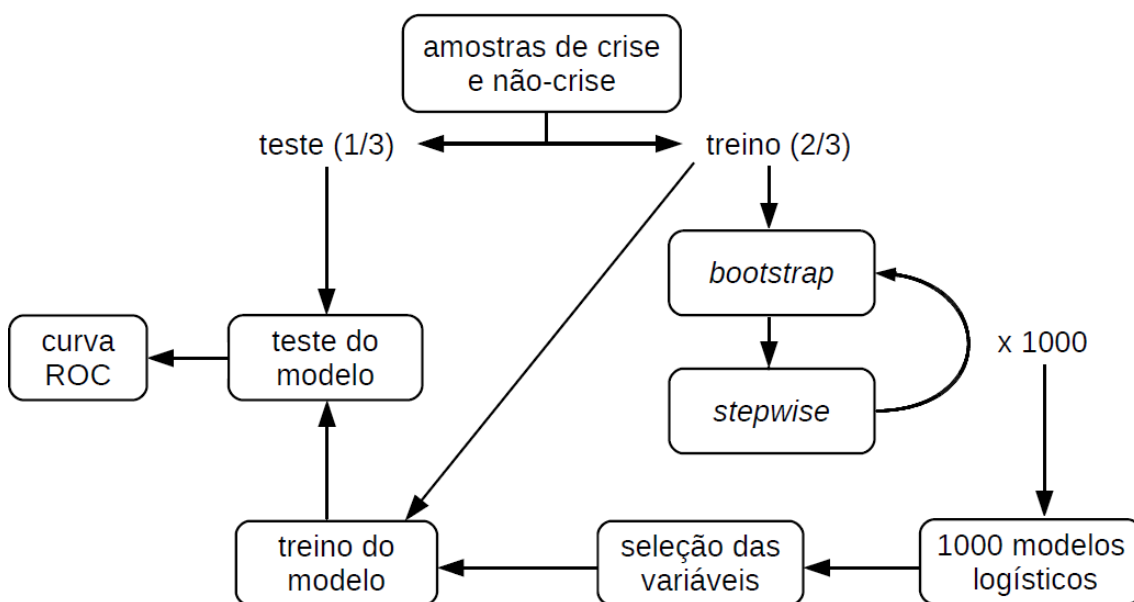


Figura 4.10: Diagrama esquemático das etapas de modelagem estatística.

4.6. Software

Os cálculos utilizados no pré-processamento e processamento dos sinais de EEG foram desenvolvidos no programa MATLAB® (Mathworks Inc.) versão R2013a. Para abertura dos sinais de EEG no formato EDF, foi utilizada a biblioteca biosig (<http://biosig.sf.net/>) versão 2.90 para MATLAB®.

Para seleção de variáveis, a regressão logística e a curva ROC foram realizadas com o programa R versão 3.1.0.

5. Resultados

5.1. Comparação entre aEEG e HaEEG

Na Figura 5.1, estão representados, em escala linear, trechos de 15 s de envelopes representativos de crise epiléptica e de EEG de fundo, obtidos via TH ou retificação + filtragem passa-baixas (PB). Os valores do envelope foram ordenados para indicar como a escolha dos percentis dos limiares na redução afetam o aspecto do sinal reduzido. As inclinações dos envelopes obtidos via PB, comparadas às inclinações dos envelopes via TH, indicam que o aEEG tende a apresentar menor distância entre seus limiares inferiores e superiores, resultando em um sinal mais estreito que o HaEEG.

Observando-se a distância entre os envelopes de crise e EEG de fundo para cada método, nota-se que o PB tende a manter uma diferença constante entre os envelopes para todos os percentis selecionados. Os envelopes de crise e EEG de fundo obtidos via TH, por outro lado, apresentam maior variação da distância entre eles, de acordo com os percentis escolhidos. Isso ocorre de forma que, para percentis altos dos limiares, a TH tende a aumentar o ruído do sinal pela obtenção da amplitude de picos espúrios. Já para percentis baixos, há uma queda acentuada na diferença dos envelopes. Como as variações dos limiares inferiores são mais relevantes na identificação de segmentos de crise epiléptica, isto sugere que, comparado ao envelope via PB, a TH possui menor potencial de identificação dos mesmos.

Na Figura 5.2, os mesmos envelopes ordenados da Figura 5.1 estão representados em escala logarítmica (log) de 10 a 100 μV . Observa-se, neste caso, que a diferença entre os limiares inferiores do envelope de crise e EEG de fundo, via TH, é realçada, desde que percentis muito baixos não sejam utilizados. Este aspecto sugere que o HaEEG, comparado ao aEEG, apresenta um aumento potencial da identificação de crises eletrográficas, desde que limiares inferiores adequados do envelope sejam selecionados.

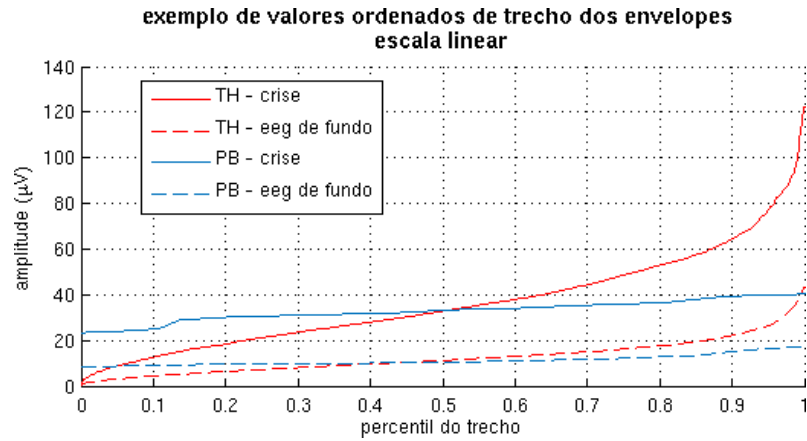


Figura 5.1: Exemplo de valores ordenados de trechos de envelopes de 15 s de crise e EEG de fundo, obtidos via TH ou retificação + filtragem passa-baixas (PB), em escala linear no eixo das ordenadas. Estes segmentos foram extraídos do indivíduo chb11, derivação C3-P3.

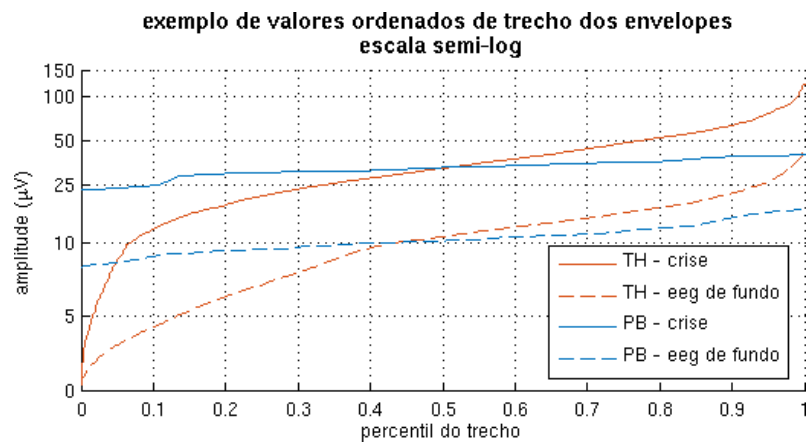


Figura 5.2: Exemplo de valores ordenados de trechos de envelopes de 15 s de crise e EEG de fundo, obtidos via TH ou retificação + filtragem passa-baixas (PB), dispostos em escala log de 10 a 100 no eixo das ordenadas. Estes segmentos são os mesmos apresentados em escala linear na Figura 5.1.

A Figura 5.3 apresenta um mesmo sinal reduzido pelos dois métodos, HaEEG e aEEG, e indica como a escolha dos percentis dos limiares na redução afeta o aspecto do HaEEG. Como sugerido na Figura 5.2, é possível selecionar os limiares de forma que o HaEEG apresente aspecto similar ao do aEEG.

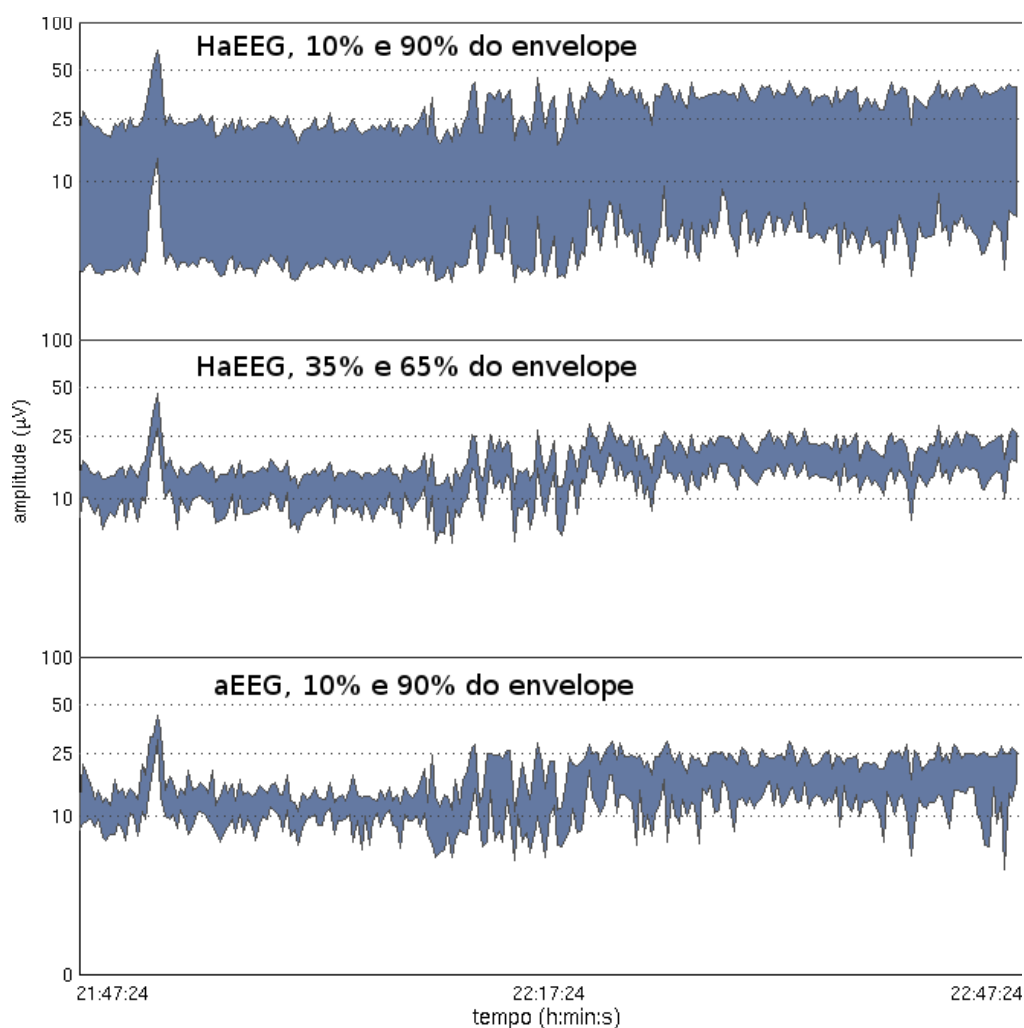


Figura 5.3: Exemplo de aEEG e HaEEG com diferentes percentuais do envelope. Estes sinais foram obtidos de um registro contendo crise do indivíduo chb11, derivação C3-P3.

As Figuras 5.4 e 5.5 contêm trechos representativos de artefato, reduzidos pelo método aEEG e pelo HaEEG (2-15 Hz), e indicam como diferentes tipos de artefatos são realçados por cada um dos métodos. Rajadas de longa duração no EEG, como as apresentadas na Figura 5.4, ocasionam um limiar inferior realçado no aEEG quando comparado ao HaEEG. No entanto, rajadas com alta amplitude e curta duração no EEG, como as apresentadas na figura 5.5, ocasionam um limiar inferior realçado no HaEEG quando comparado ao aEEG.

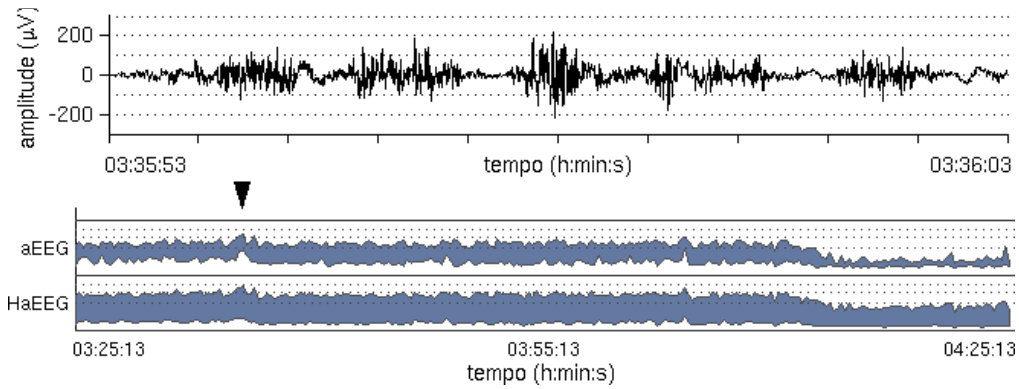


Figura 5.4: Exemplo comparativo de padrões de artefatos no aEEG e HaEEG (2-15 Hz). Estes sinais foram obtidos do sujeito chb3, derivação T8-P8. As setas indicam os trechos com ocorrência de artefato. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

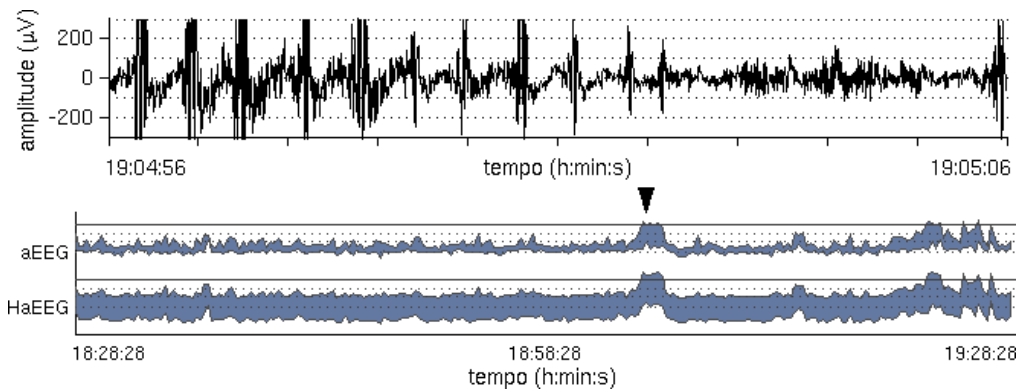


Figura 5.5: Exemplo comparativo de padrões de artefatos no aEEG e HaEEG (2-15 Hz). Estes sinais foram obtidos do sujeito chb7, derivação T8-P8. O EEG apresentado corresponde ao trecho com ocorrência de artefato indicado pela seta.

5.2. Identificação de crises no HaEEG multicanal

A Figura 5.6 apresenta um HaEEG multicanal, na banda assimétrica de 2-15 Hz, de registro contendo crise epiléptica do indivíduo chb15. Observa-se que o evento de crise indicado apresenta limiar inferior realçado na derivação T7-P7, enquanto derivações tradicionalmente utilizadas no aEEG, C3-P3 e C4-P4, apresentam pouca ou nenhuma variação relevante do envelope.

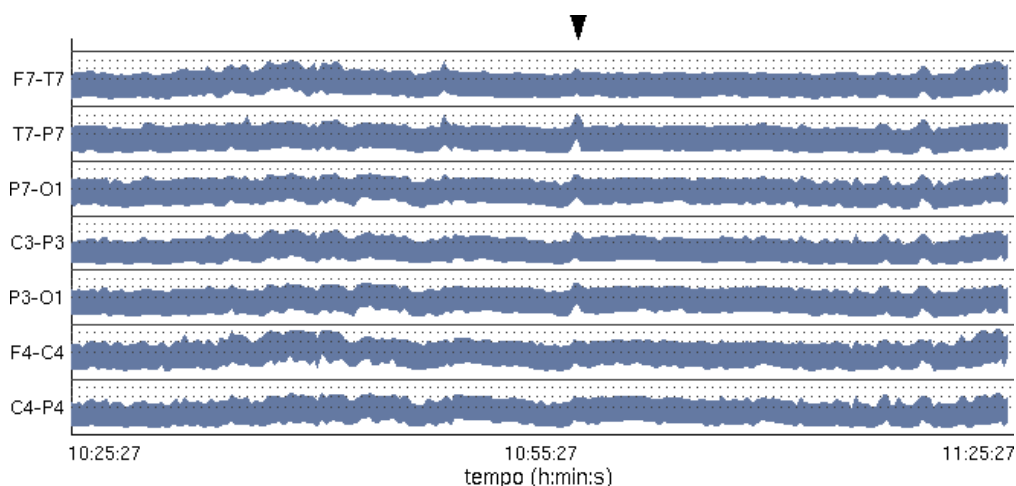


Figura 5.6: HaEEG de 2-15 Hz, multicanal, do indivíduo chb15. A seta em preto indica um evento de crise. Trechos de EEG correspondentes ao indicado pela seta estão apresentados na Figura 4.1.

A Figura 5.7 apresenta um HaEEG multicanal, na banda assimétrica de 2-15 Hz, de registro do indivíduo kul1. Observa-se que a variação do envelope inferior no trecho de crise indicado é mais realçada na derivação T2. Também é possível observar no trecho indicado à direita um padrão semelhante ao de crise, mais realçado na derivação Pz. Sem examinar o EEG de cada trecho, a banda de 2-15 Hz possui capacidade limitada de distinção entre eventos de crise e não-crise no sinal reduzido.

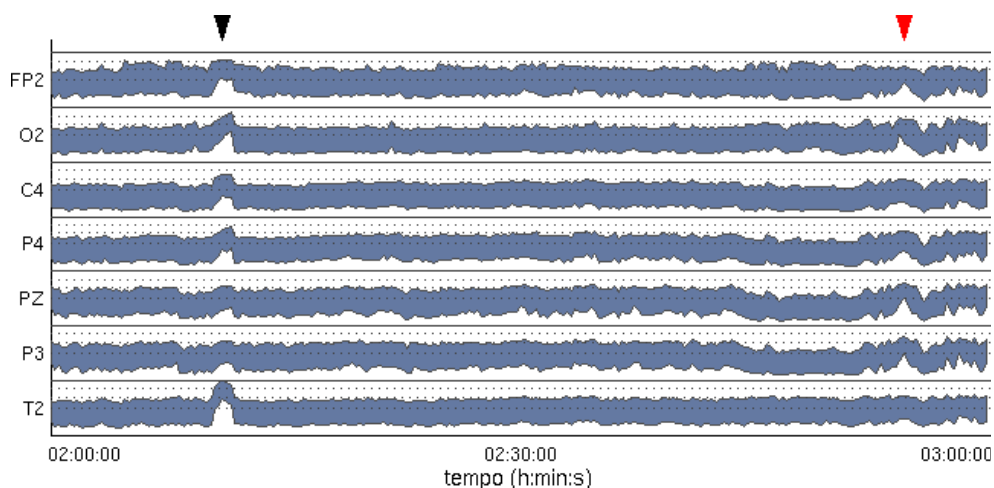


Figura 5.7: HaEEG de 2-15 Hz, multicanal, do indivíduo kul1. A seta em preto indica um evento de crise, enquanto a seta vermelha indica um trecho com padrão semelhante a crise. Trechos de EEG correspondentes ao indicado pela seta em preto estão apresentados na Figura 4.2.

5.3. Distinção entre crises e não-criSES pelo HaEEG multibanda

Na Figura 5.8, está apresentado o HaEEG multibanda na derivação T2 do mesmo registro apresentado na Figura 5.7. Observa-se, no trecho de crise, um aumento na amplitude dos limiares de todas as bandas clínicas, com um “salto” no limiar inferior da banda delta.

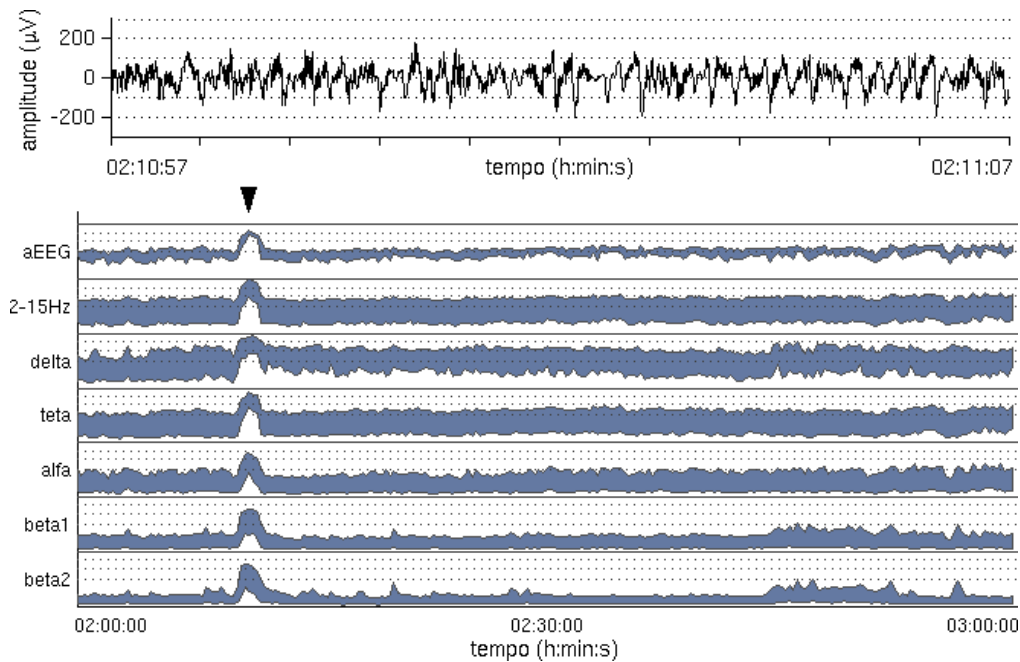


Figura 5.8: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo kul1, derivação T2. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

Na Figura 5.9, está representado um HaEEG multibanda na derivação Pz do mesmo registro apresentado na figura anterior. Observa-se, no trecho indicado, um padrão diferente nas bandas clínicas do HaEEG, comparado ao trecho de crise da Figura 5.8: ausência de aumento relevante de amplitude nas bandas delta, beta1 e beta2 e menor aumento na amplitude das bandas teta e alfa. No trecho de crise correspondente nesta derivação, mesmo sendo distante do foco na região temporal, observa-se o salto equivalente na banda delta e um pequeno aumento nas bandas beta1 e beta2.

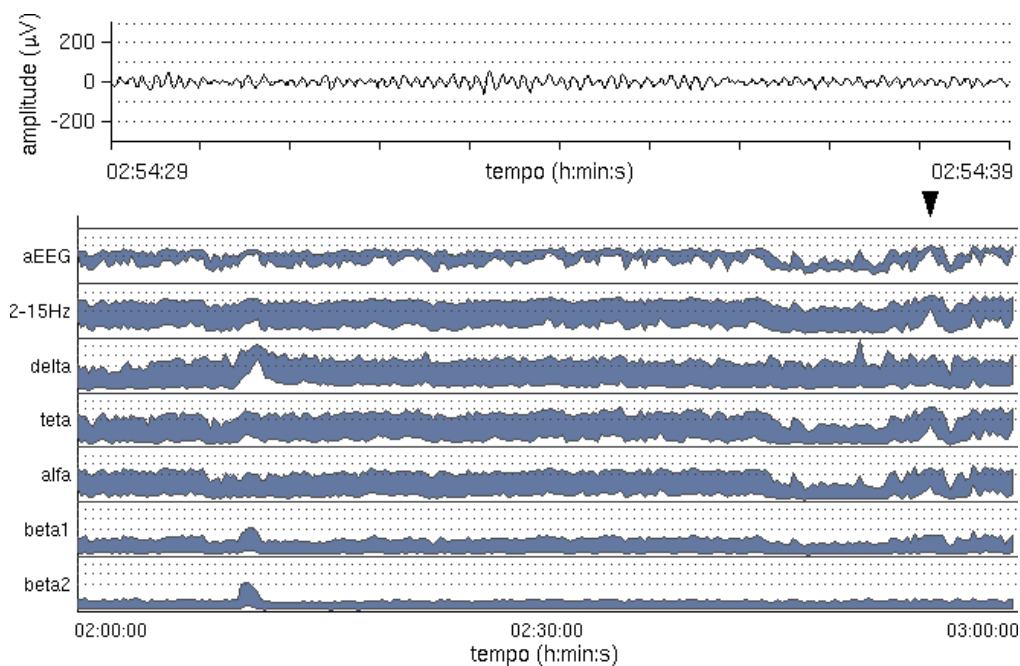


Figura 5.9: aEEG e HaEEG contendo padrão semelhante a crise na banda de 2-15 Hz, do indivíduo kul1, derivação Pz. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

A Figura 5.10 apresenta um HaEEG multibanda de registro com evento de crise do indivíduo kul2 na derivação T2. Assim como no indivíduo kul1 (Figura 5.8), observam-se os mesmos padrões no trecho de crise: um aumento generalizado nos limiares de todas as bandas, com um salto no limiar inferior da banda delta.

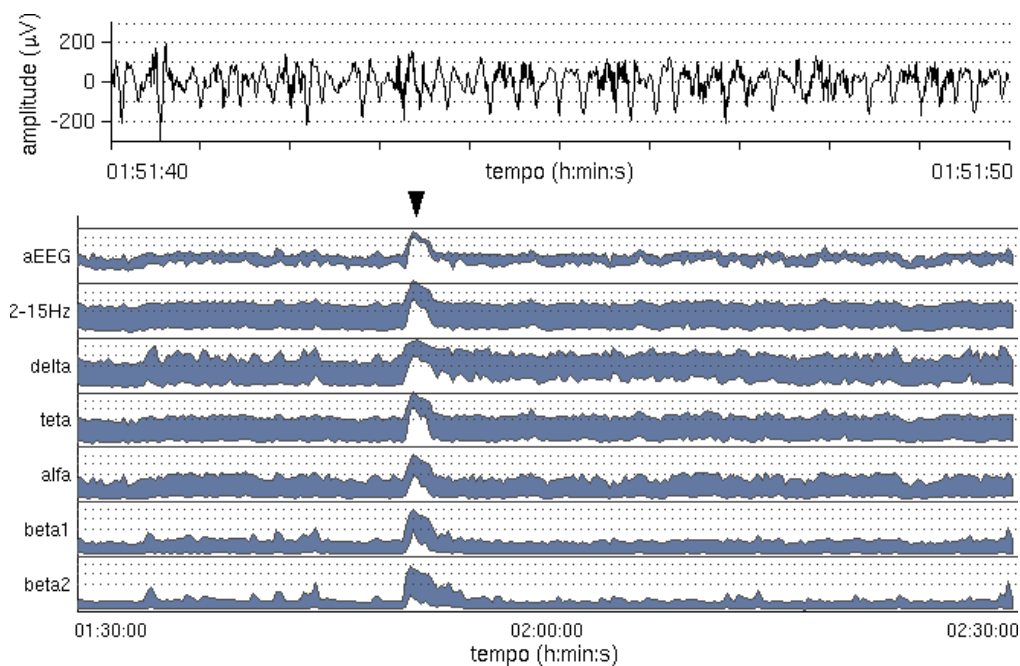


Figura 5.10: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo kul2, derivação T2. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

A Figura 5.11 apresenta um HaEEG de registro do indivíduo chb4, na derivação P7-T7. Assim como no HaEEG dos indivíduos kul1 e kul2, o trecho indicado apresenta aumento na amplitude de todas as bandas clínicas no HaEEG. No entanto, apesar da semelhança entre os padrões das bandas clínicas, o trecho indicado neste indivíduo não contém crises.

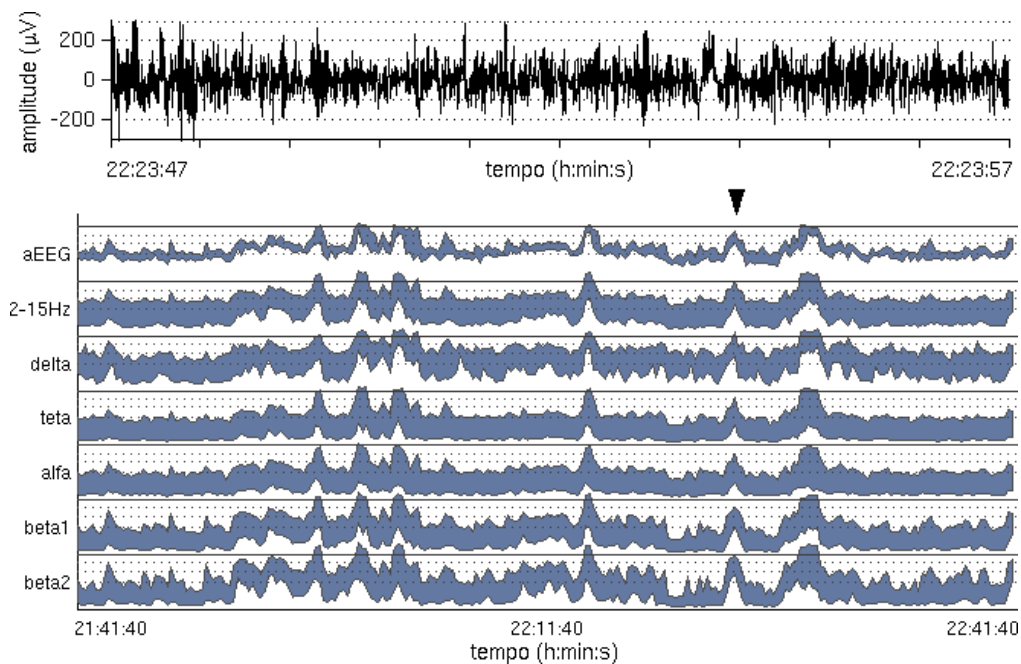


Figura 5.11: aEEG e HaEEG contendo padrões semelhantes a crise na banda de 2-15 Hz, do indivíduo chb4, derivação P7-T7. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

De forma equivalente, no HaEEG do indivíduo chb15, derivação T7-P7 (Figura 5.12), pode ser observado, no trecho de crise indicado, um aumento acentuado nos limiares inferiores de delta e teta e um pequeno aumento em alfa mas, diferente das crises dos indivíduos kul1 e kul2, não há um aumento relevante em beta1 ou beta2.

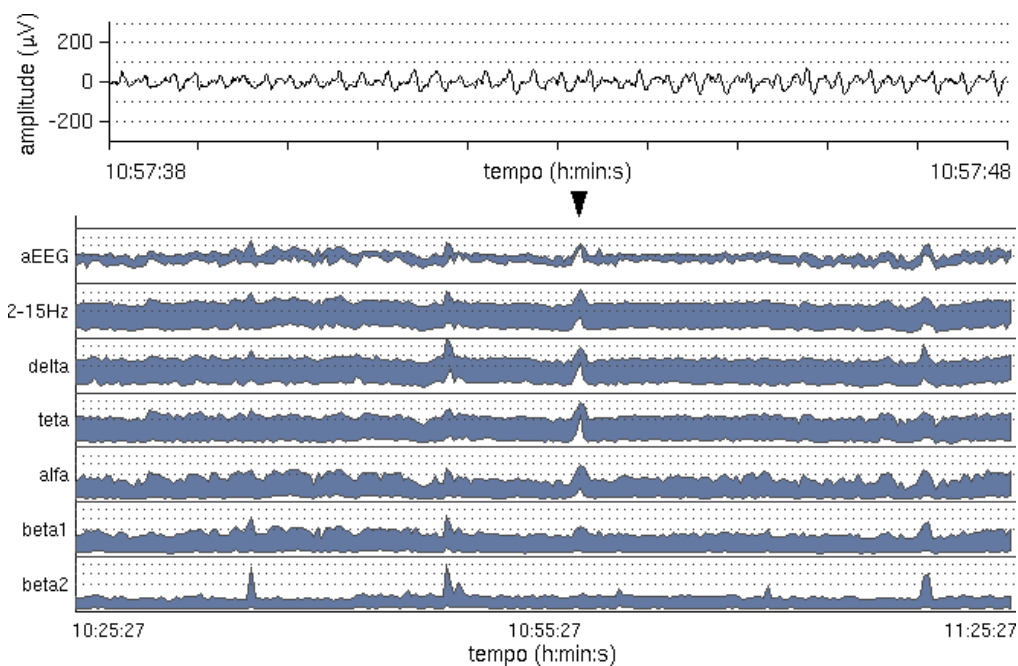


Figura 5.12: aEEG e HaEEG contendo eventos de crise, do indivíduo chb15, derivação T7-P7. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

Já no HaEEG do registro do indivíduo chb13, derivação FP2-F8 (Figura 5.13), o trecho de crise indicado apresenta aumento acentuado de amplitude apenas na banda delta, um aumento pequeno no limiar superior da banda teta e sem alterações relevantes nas outras bandas.

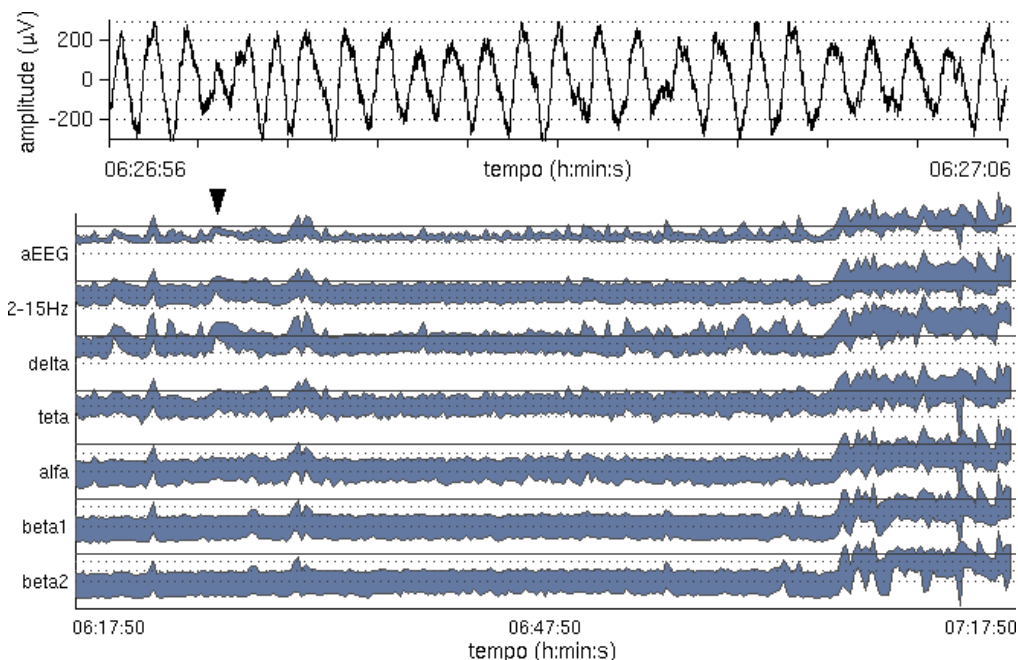


Figura 5.13: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo chb13, derivação FP2-F8. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

No entanto, em um registro na mesma derivação de um mesmo indivíduo, chb15 (Figura 5.14), situado ~23 horas posterior ao apresentado na Figura 5.12, observa-se uma similaridade nas características da crise epiléptica no EEG que é refletida no trecho correspondente das bandas do HaEEG: aumento da amplitude em delta e teta, com aumento mais acentuado nos limiares inferiores, aumento moderado da amplitude na banda alfa e sem aumento significativo de energia nas bandas beta.

Da mesma forma, na Figura 5.15, está representado um registro contendo crise do indivíduo chb13, situado ~18 horas posterior ao apresentado na Figura 5.13, mas com derivação frontal diferente (FP1-F7). Observa-se que ambos eventos de crises apresentam aspecto semelhante no EEG, com alta energia em delta, que é refletido no trecho correspondente do HaEEG: aumento acentuado do limiar inferior na banda delta, pequeno aumento no limiar superior de teta e ausência de alterações relevantes nas outras bandas.

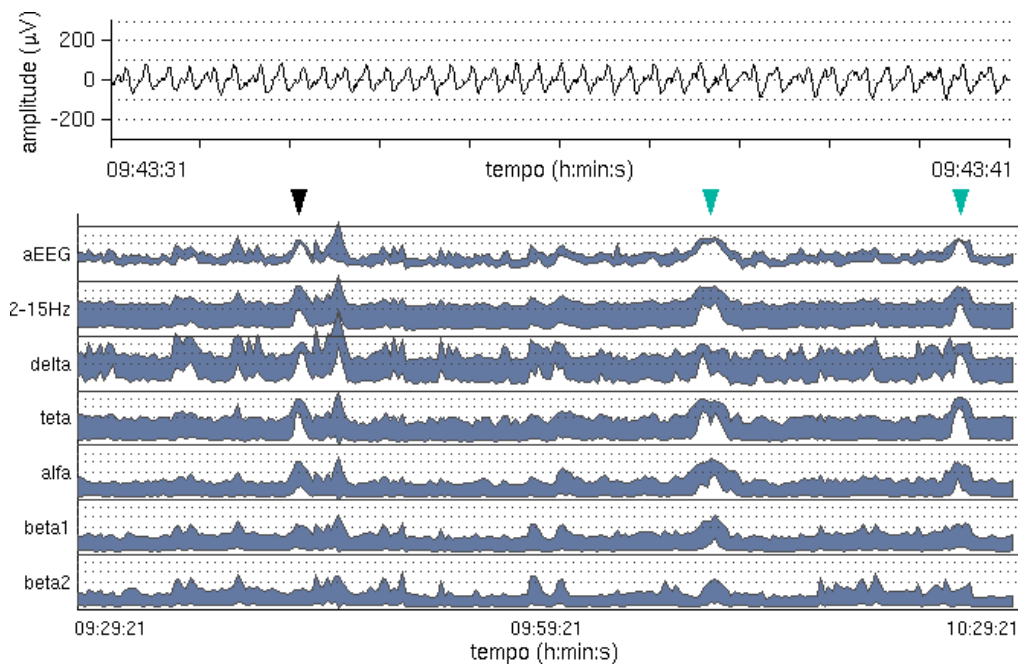


Figura 5.14: aEEG e HaEEG contendo eventos de crise, do indivíduo chb15, derivação T7-P7. As setas indicam trechos com ocorrência de crise. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta em preto.

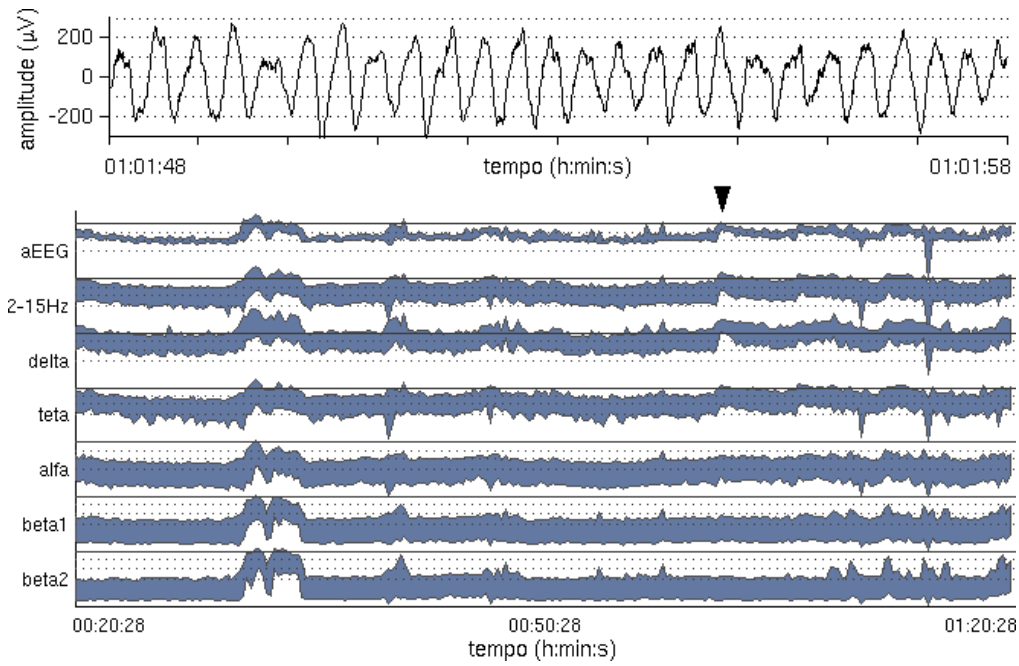


Figura 5.15: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo chb13, derivação FP1-F7. O EEG apresentado corresponde ao trecho de crise indicado pela seta.

5.4. Parâmetros gerais na identificação de eventos de crise

Na Figura 5.16, estão representados os *box-plots* de ΔHI e ΔLO , para cada banda do HaEEG, separados por crise e não-crise, obtidos dos 358 eventos com pelo menos 15 s de duração do banco de dados CHB-MIT. Dentre todas as variáveis, é possível observar uma diferença mais sugestiva entre crises e não crises pelo limiar inferior da banda teta.

Distribuição por banda das diferenças entre evento e linha de base no HaEEG

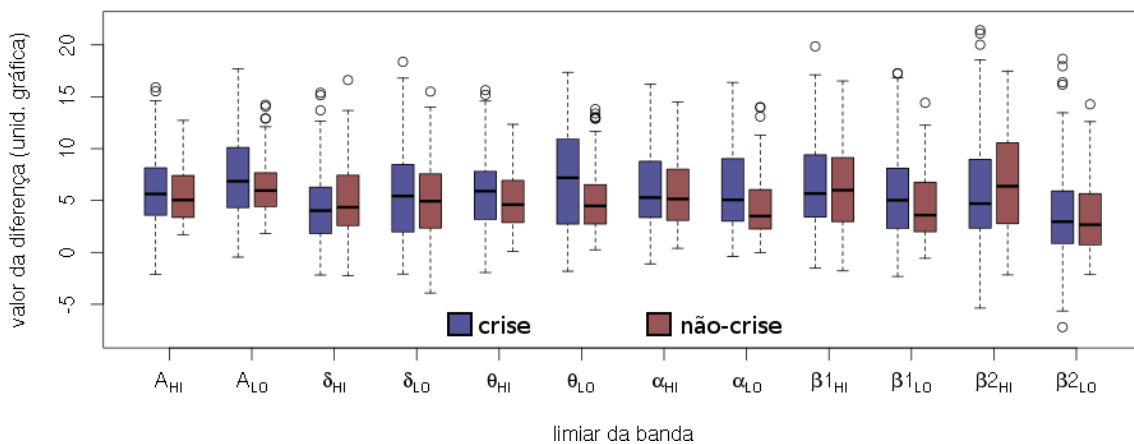


Figura 5.16: Box-plots comparativos, entre crise não-crise, das diferenças entre os limiares dos eventos e linha de base (ΔHI e ΔLO) para cada banda do HaEEG.

Na Figura 5.17, estão apresentadas as frequências das variáveis dos modelos, obtidos por *bootstrap*, com as amostras de treinamento. A modelagem com todas as bandas indicou uma prevalência de cada banda clínica na diferenciação entre trechos de crise e não-crise, mas não da banda assimétrica (Figura 5.17a). Especificamente, os aspectos relevantes de cada banda clínica para predição de crise no HaEEG, de acordo com esta modelagem, são: o limiar inferior para a banda teta e o limiar superior para as bandas delta, alfa, beta1 e beta2. A modelagem apenas com a banda de 2-15 Hz indicou prevalência de ambos limiares desta banda (Figura 5.17b).

Na Figura 5.18, estão representadas as curvas ROC dos grupos de treino e teste dos modelos logísticos, utilizando as variáveis das bandas clínicas (modelo 1) e utilizando apenas as variáveis da banda assimétrica (modelo 2). O valor da AUC para o modelo 1 no grupo teste é de 0,774, indicando uma capacidade razoável de predição de crises epilépticas. Para o modelo 2, o AUC foi de 0,585, indicando uma capacidade ruim de predição. O teste de DeLong para diferença entre as AUCs dos modelos 1 e 2 no grupo teste apresenta $p = 9,144 \cdot 10^{-5}$, o que é significativo para um índice de significância de 0,05. No grupo teste, o melhor ponto de corte do modelo 1 é de 0,479, para o qual se tem 78,8% de sensibilidade e 68,2% de especificidade. Para este mesmo valor de sensibilidade, o modelo 2 apresenta 24,2% de especificidade com o ponto de corte de 0,439.

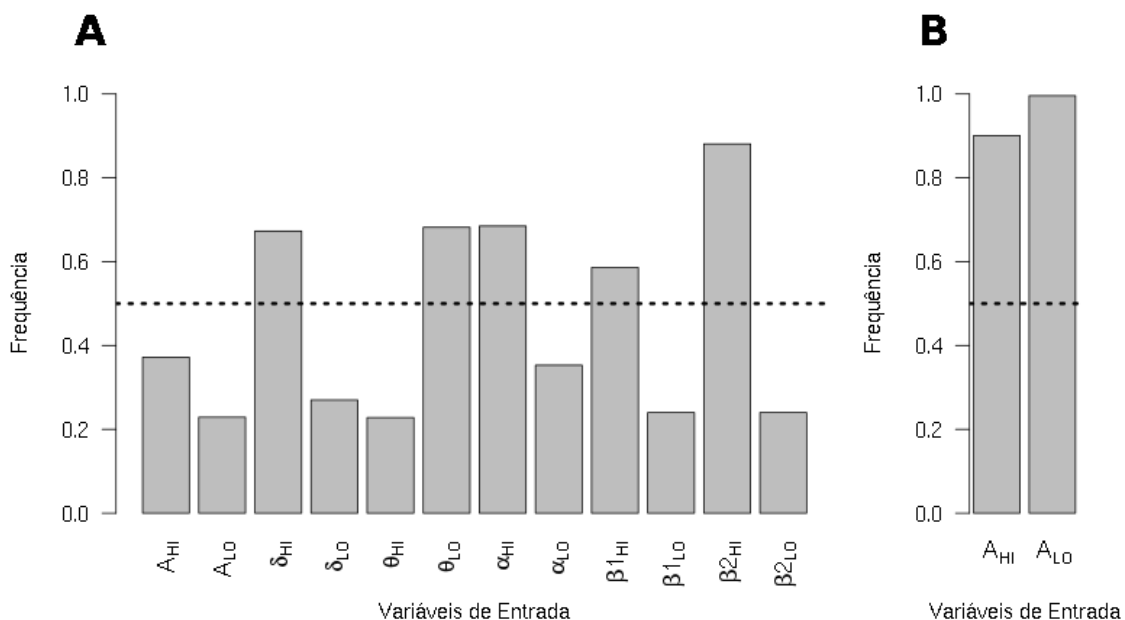


Figura 5.17: Frequência das variáveis para modelagem com (a) todas as bandas ou (b) apenas banda assimétrica, obtidos pelo método de *bootstrap*. A linha tracejada indica a frequência de 50% de ocorrência das variáveis.

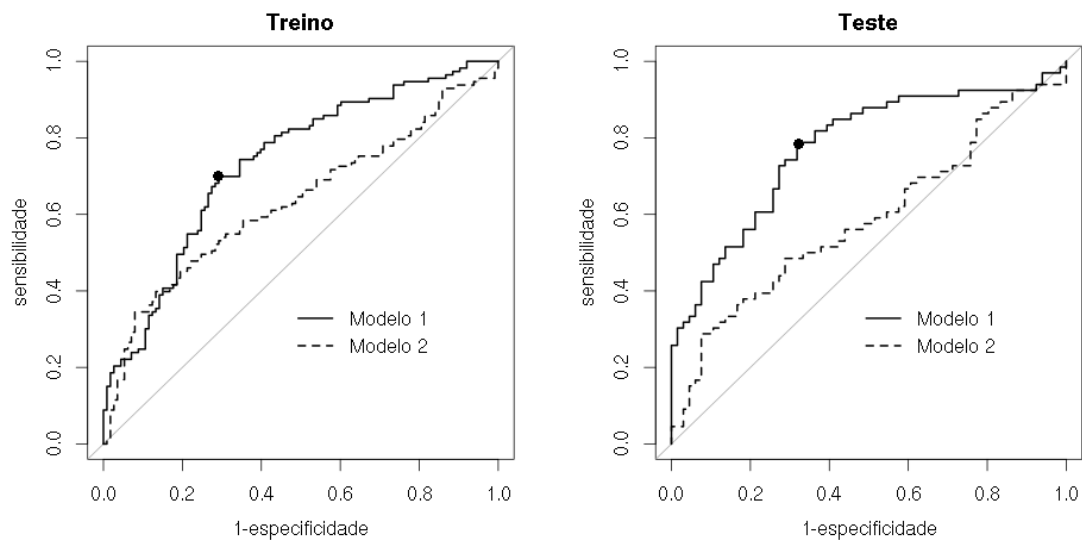


Figura 5.18: Curvas ROC dos modelos de regressão logística, nas condições de treino e teste. As AUCs do modelo 1 e 2 são 0,735 e 0,632 nos grupos de treino e 0,774 e 0,585 nos grupos de teste, respectivamente. Os pontos destacados indicam o melhor ponto de corte do modelo 1 nas condições de treino e teste. Os valores de p das diferenças entre as curvas são de 0,003615 e $9,144 \cdot 10^{-5}$ nos grupos treino e teste, respectivamente (teste de DeLong para curvas ROC relacionadas).

Os coeficientes dos modelos logísticos ajustados pelas variáveis dos modelos 1 e 2 estão apresentados nas tabelas 5.1 e 5.2. Os coeficientes para as bandas clínicas indicam que, quanto maior o aumento do limiar inferior de teta e limiar superior de beta1, e quanto menor for o aumento nos limiares superiores de delta, alfa e beta2, maior a chance de que o evento seja uma crise epiléptica.

Tabela 5.1: coeficientes do modelo logístico 1 (bandas clínicas)

intercepto	δ_{HI}	θ_{LO}	α_{HI}	$\beta1_{HI}$	$\beta2_{HI}$
-0,31	-0,10	0,23	-0,19	0,33	-0,24

Tabela 5.2: coeficientes do modelo logístico 2 (apenas banda assimétrica)

intercepto	A_{HI}	A_{LO}
-0,55	-0,18	0,24

Os coeficientes positivos de teta e beta1 sugerem a sua participação na patologia das crises epilépticas. Os coeficientes negativos de delta e beta2 sugerem a influência de artefatos de baixa e alta frequência nos sinais. O coeficiente negativo de alfa indica a sua ocorrência em processos fisiológicos, não-relacionados a crises epilépticas, cuja predominância se encontra em regiões occipitais. Na Figura 5.19, está representado um exemplo de HaEEG do indivíduo chb22, derivação P8-O2, cujo

padrão semelhante a crise na banda assimétrica é ocasionado principalmente pela alta energia na banda alfa, como observado pela acentuada amplitude dos limiares desta banda no HaEEG.

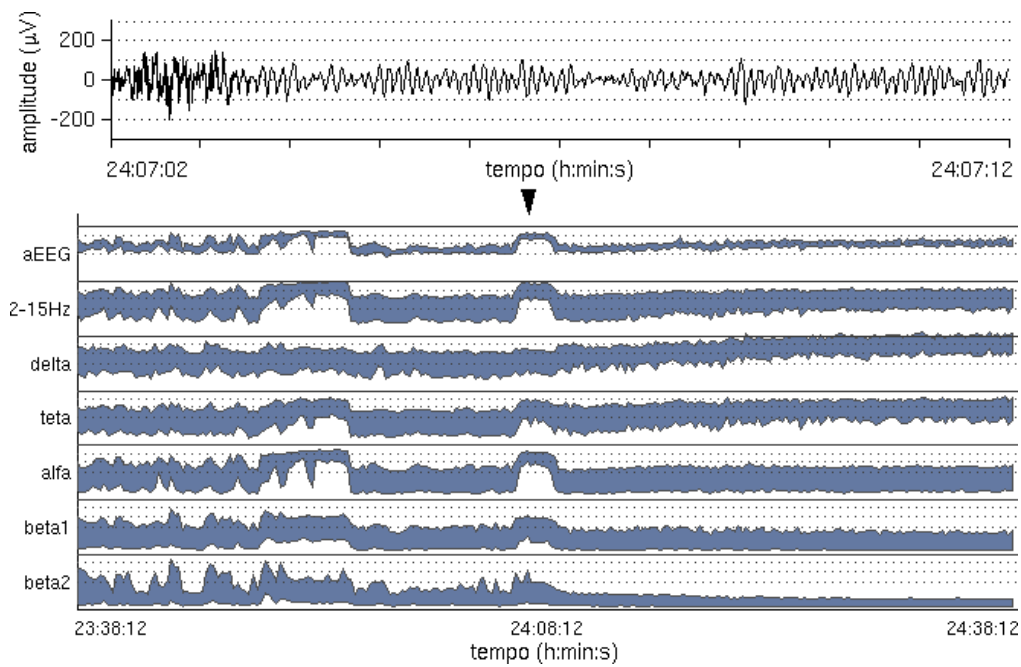


Figura 5.19: aEEG e HaEEG contendo padrão semelhante a crise, do indivíduo chb22, derivação P8-O2. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

Nas Figuras 5.20 e 5.21, estão apresentadas as pontuações de cada evento do grupo teste nos modelos logísticos 1 e 2, agrupadas por indivíduo. A partir deste esquema, é possível analisar os problemas de identificação, pelo modelo sugerido, para crises ou indivíduos determinados.

Pontuações por indivíduo dos eventos no modelo 1

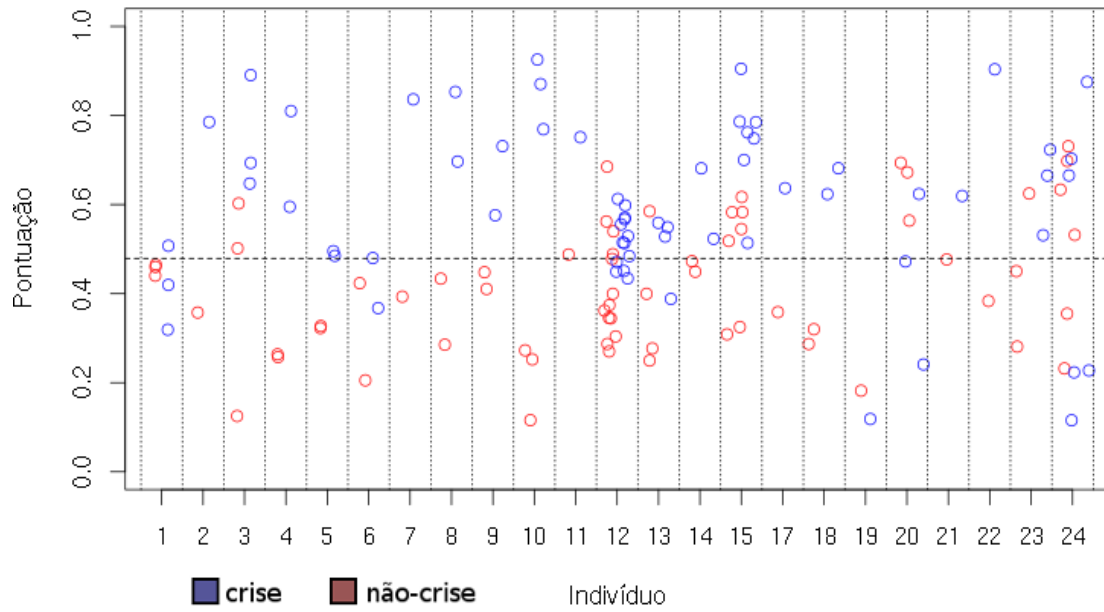


Figura 5.20: Distribuição por indivíduo das pontuações dos eventos de crise e não-crise do grupo teste com o modelo logístico 1. Os círculos azuis e vermelhos indicam os eventos de crise e não-crise, respectivamente. A linha horizontal tracejada indica o ponto de corte otimizado de 0,479.

Pontuações por indivíduo dos eventos no modelo 2

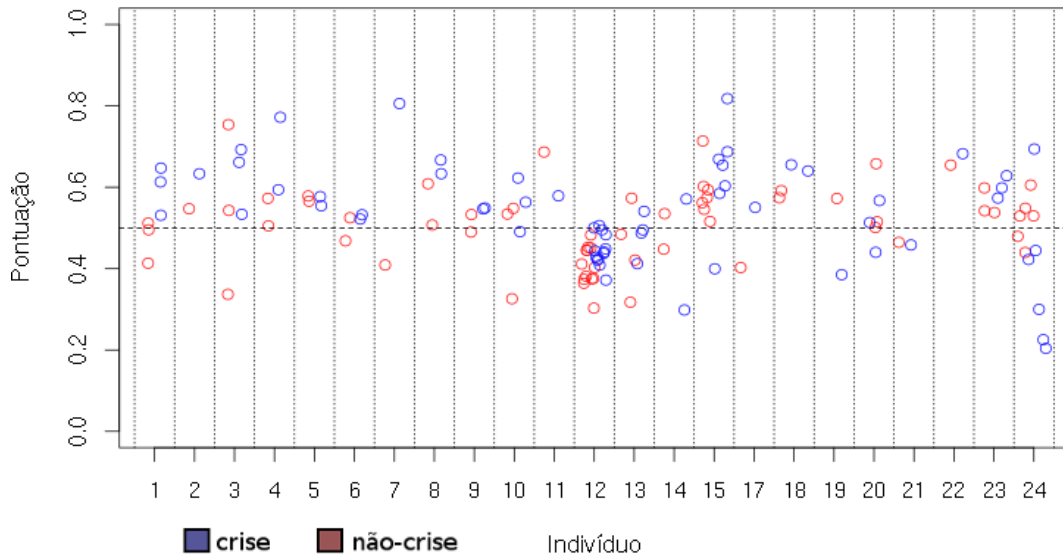


Figura 5.21: Distribuição por indivíduo das pontuações dos eventos de crise e não-crise do grupo teste com o modelo logístico 2. Os pontos azuis e vermelhos indicam os eventos de crise e não-crise, respectivamente. A linha horizontal tracejada indica o ponto de corte padrão de 0,5.

Na Figura 5.22, está representado um HaEEG do indivíduo chb12, derivação T8-P8. Neste indivíduo, há uma proeminência de EEG de fundo com alta amplitude, o que dificulta a resolução entre as linhas de base e eventos de crise no HaEEG.

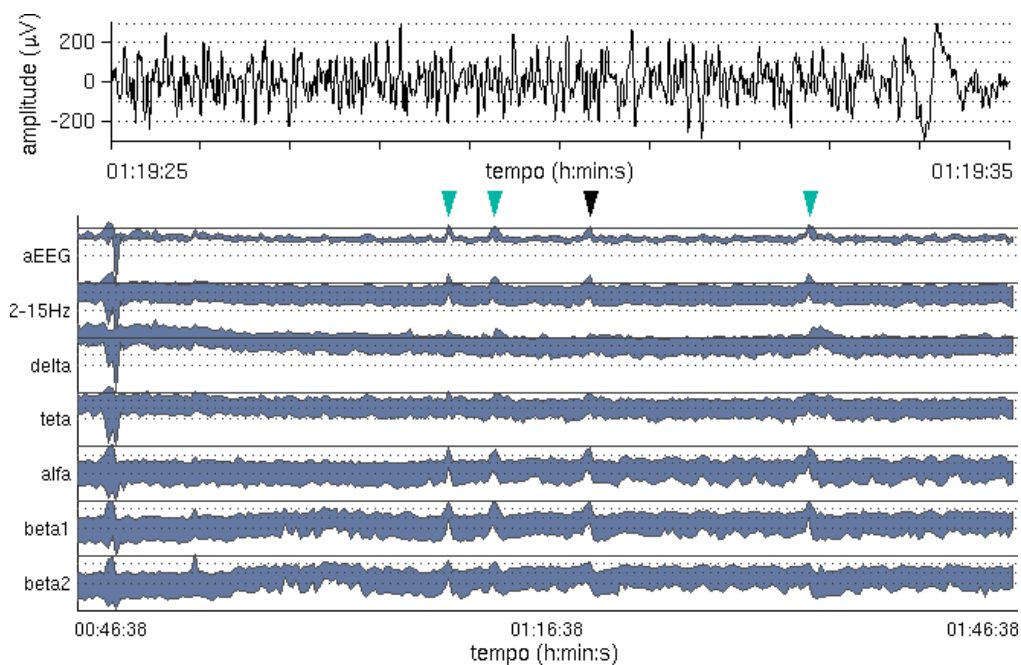


Figura 5.22: aEEG e HaEEG contendo eventos de crise, do indivíduo chb12, derivação T8-P8. As setas indicam trechos com ocorrência de crise. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta em preto.

Na Figura 5.23, está representado um HaEEG do indivíduo chb19, derivação C3-P3. Observa-se que o trecho de crise apresenta limiares muito altos no HaEEG, com diferença acentuada no limiar superior de beta2 em relação à sua linha de base, devido à contaminação do sinal por ruído de alta frequência.

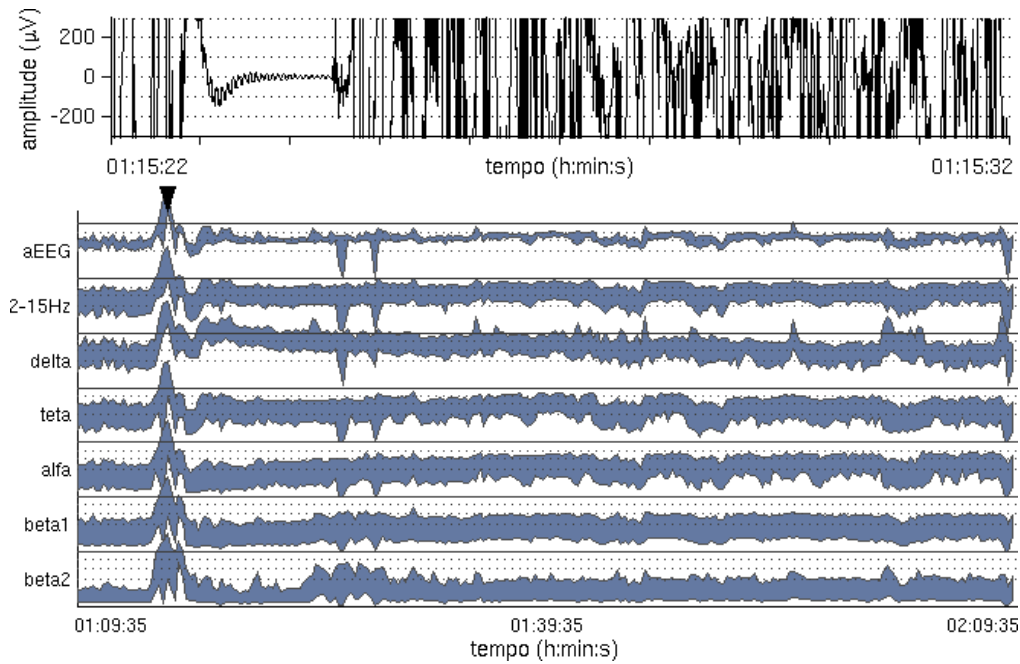


Figura 5.23: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo chb19, derivação C3-P3. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta.

Na Figura 5.24, está representado um HaEEG do indivíduo chb24, derivação C3-P3. Neste e em outros sinais, alguns eventos de crise apresentam duração muito curta, de forma que a diferenças entre os seus limiares inferiores e a linha de base não sejam realçadas com um intervalo de redução de 15 s (5.24a). O ajuste do intervalo de redução para 10 s realça o limiar inferior do evento de crise e facilita sua identificação no HaEEG (5.24b).

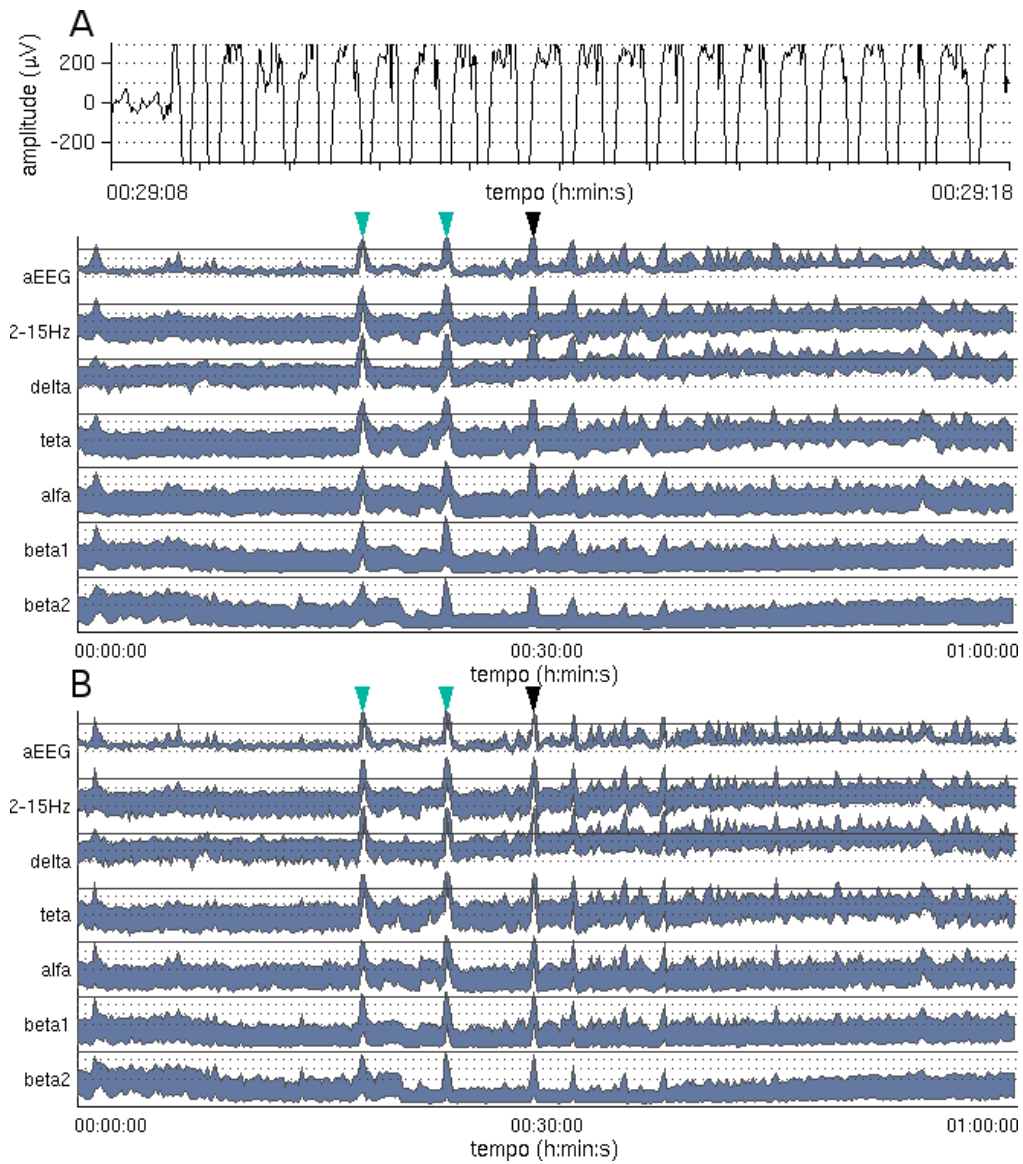


Figura 5.24: aEEG e HaEEG contendo evento de crise, do indivíduo chb24, derivação F4-C4. O EEG apresentado corresponde ao trecho indicado pela seta em preto. (a) HaEEG com intervalo de redução de 15 s. (b) HaEEG com intervalo de redução de 10 s.

6. Discussão

Neste estudo, as diferenças entre o aEEG e o HaEEG foram avaliadas, assim como a identificação de eventos de crise epilética, com distinção entre as mesmas e eventos de não-crise, por meio dos aspectos multicanal e multibanda do HaEEG, levando em conta características individuais e globais dos padrões de crises eletrográficas.

O aspecto estreito do sinal do aEEG, quando comparado ao HaEEG (Figuras 5.1, 5.2 e 5.3), sugere que o HaEEG possui uma melhor capacidade de distinção de padrões como a continuidade/descontinuidade do sinal. No entanto, como foi observado, o HaEEG requer que sejam usados percentis adequados do envelope para segregação dos limiares inferiores entre eventos ictais e EEG de fundo e para evitar a ocorrência de artefatos devido a picos espúrios do limiar superior do envelope. Em outro trabalho em que a TDH foi utilizada para obtenção do envelope na redução do sinal, foram utilizados os valores mínimos e máximos, de forma que o sinal reduzido preenchesse de forma quase total a escala de 0 a 100 μV , tornando os eventos de crise pouco distintos e requerendo uma magnificação alta de 12 min de todo o sinal reduzido para visualização adequada de trechos de crise epilética (KOBAYASHI *et al.*, 2011). No entanto, com a seleção de percentis adequados, o uso da escala log de 10 a 100 μV realça as diferenças dos limiares inferiores entre trechos de crise e não-crise no HaEEG quando comparado ao aEEG (Figura 5.2).

Uma desvantagem do uso da TDH para obtenção do envelope é a discrepância entre a amplitude do sinal reduzido e valores de referência estabelecidos para avaliação de padrões no aEEG (OLISCHAR *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2011). No entanto, como foi observado neste trabalho, é possível ajustar os percentis de redução do envelope, de forma que o sinal resultante se assemelhe ao aEEG tradicional (Figura 5.3). A partir desses ajustes, é possível estimar a relação entre os envelopes para diferentes percentis e recalculá-los com base nessa relação.

Os diferentes métodos de obtenção de envelope do aEEG e do HaEEG realçam diferentes falsos positivos, de acordo com a natureza dos artefatos presentes no sinal. A filtragem passa-baixas presente no aEEG, devido à sua constante de tempo inerente, não acompanha mudanças rápidas no sinal. Rajadas longas, como

observado na Figura 5.4, geram padrões semelhantes a crises no sinal reduzido. Com base neste resultado, é possível supor que artefatos de ventilação mecânica, por possuírem componentes mais lentos de frequência (STERN, 2013), podem ser mais realçados no aEEG em relação ao HaEEG. Por outro lado, a TDH utilizada no HaEEG, por acompanhar variações rápidas do sinal, pode realçar picos espúrios e gerar padrões semelhantes a crise no sinal reduzido, como observado na Figura 5.5. Com base nisto, é possível supor que artefatos eletromiográficos, por apresentarem componentes mais rápidos de frequência (STERN, 2013), sejam mais realçados no HaEEG em relação ao aEEG. No entanto, a ocorrência de padrões semelhantes a crises no sinal reduzido está relacionada aos parâmetros utilizados, como os percentis superior e inferior e o intervalo de redução. Como observado anteriormente, o HaEEG é mais sensível ao ajuste dos parâmetros em relação ao aEEG, o que sugere um maior potencial para otimizar a escolha dos parâmetros, de forma a mitigar a ocorrência de falsos positivos no HaEEG.

Como já foi observado, o uso do aEEG e do HaEEG com canais além dos que são comumente utilizados no MFC(P3-P4, C3-P3, C4-P4) permite a identificação de focos de crise epiléptica, os quais apresentam uma melhor visualização no sinal reduzido (DE MELO *et al.*, 2014; VAN ROOIJ *et al.*, 2010). O HaEEG multicanal apresentado para o indivíduo kul1 (Figura 5.7) replica o apresentado anteriormente, e o HaEEG multicanal do indivíduo chb15 (Figura 5.6) corrobora este resultado.

Este trabalho também corrobora a limitação da banda assimétrica de 2-15 Hz na distinção entre crises epilépticas e padrões semelhantes ao de crises (DE MELO *et al.*, 2014), como observado no HaEEG multicanal da Figura 5.7. No entanto, a literatura indica que neonatologistas experientes são capazes de distinguir eventos de crise epiléptica com eventos semelhantes a crise no aEEG. Em um estudo, nenhum dos neonatologistas participantes na avaliação de um conjunto de aEEGs neonatais marcou falsos positivos (SHELLHAAS *et al.*, 2007). No presente trabalho, apenas variações de amplitude foram consideradas, mas não aspectos morfológicos dos trechos de crise e não-crise, o que pode ser um fator importante para especialistas na avaliação do aEEG.

Também foi observado que eventos de crise epileptica apresentam características nas bandas clínicas do HaEEG que permitem distinguir estes eventos dos eventos de não-crise (DE MELO *et al.*, 2014), como observado na Figura 5.9. Desta forma, apesar da introdução de artefatos devido ao uso de derivações como as occipitais e frontais, este fator é compensado pela distinção dos mesmos com o uso de bandas clínicas.

Um exemplo dessa distinção foi a identificação de um trecho de não-crise pela alta amplitude na banda alfa no HaEEG em uma derivação occipital (Figura 5.19). Também é importante realçar que não se deve descartar a possibilidade de focos de crises eletrográficas em derivações occipitais. Neste trabalho, um número considerável de derivações occipitais foram identificadas como contendo o maior valor de ΔLO dentre todas as derivações para eventos de crise (Anexo, tabela A1).

No entanto, De Melo indicou no HaEEG diferenças entre o trecho de crise e não-crise na derivação P3-P4, assim como padrões específicos para estas bandas, no indivíduo kul1 (DE MELO *et al.*, 2014): saltos na amplitude da banda delta e aumentos de amplitude no limiar superior das bandas beta1 e beta2. No presente trabalho, padrões semelhantes foram observados na derivação Pz deste indivíduo (Figura 5.19). Porém, foi observado que, nas derivações temporais deste mesmo indivíduo, onde se localiza o foco da crise, o HaEEG apresenta diferenças nos padrões, com um aumento na amplitude de todas as bandas, mais acentuado na amplitude do limiar inferior da banda teta (Figura 5.8). Este resultado indica que os padrões observados são específicos para as derivações escolhidas. Isto foi observado em um estudo de detecção automática de crises nos registros do CHB-MIT, utilizando padrões globais, em que características diferentes apresentaram predominância para diferentes tipos de canais (FERGUS *et al.*, 2015).

No entanto, sabe-se que o EEG apresenta padrões ictais específicos por indivíduo, mesmo quando um evento de crise epiléptica é situado horas após o outro (SHOEB e GUTTAG, 2010). Como observado nos pares de Figuras 5.12, 5.14 e 5.13, 5.15, as semelhanças observadas no EEG para um mesmo indivíduo são refletidas nas bandas clínicas do HaEEG. Essas observações sugerem que, ao se identificar um trecho de crise eletrográfica em um indivíduo, a sensibilidade na identificação de novos trechos aumenta se for considerada a semelhança dos padrões nas bandas clínicas dos eventos de crise para o mesmo indivíduo.

Da mesma forma, pelo menos para um mesmo tipo de crise epiléptica e derivação, é possível encontrar semelhanças nas bandas clínicas do HaEEG nos eventos de crise de indivíduos diferentes, como foi observado nos indivíduos kul1 e kul2. (figuras 5.8 e 5.10).

As bandas delta, de 0,25 a 4 Hz, e beta2, de 20 a 30 Hz, como sugerido pelos coeficientes negativos no modelo de regressão logística, contribuem para identificar a presença de ruídos de baixa e alta frequência no sinal, respectivamente. Fergus indicou que não há atividade cerebral relevante abaixo de 0,5 Hz e que a maioria dos sinais abaixo dessa frequência representam artefatos de movimento ou outro tipo de atividade (FERGUS *et al.*, 2015). Greene indicou que a faixa de 2-20 Hz possui a

melhor capacidade de discriminação entre crises e não-crisis em neonatos, quando comparado à faixa de 0,5-20 Hz e 0,5-32 Hz (GREENE *et al.*, 2008). Com isso em vista, a filtragem na banda delta, de 0,25 a 4 Hz, pode ser restrita a uma faixa menor, de 2-4 Hz, para realçar sua participação em processos fisiológicos e patológicos, enquanto a faixa de 0,25 a 2 Hz pode ser utilizada para identificação de artefatos. Da mesma forma, a filtragem em beta2 pode ser substituída por filtragem em frequências mais altas, mais adequadas para identificar ruídos de alta frequência.

Foi utilizado como critério de seleção dos eventos de crise e não-crise o aumento acentuado do limiar inferior do envelope, pois já se conhece a sua relevância na ocorrência de crises epiléticas no aEEG (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008; KOBAYASHI *et al.*, 2011), incluindo em um detector automático de crises eletrográficas que tem como base o aEEG (LOMMEN *et al.*, 2007). No entanto, também se sabe que crises epiléticas podem apresentar supressão no EEG, o que é refletido numa queda dos limiares do aEEG (HELLSTRÖM-WESTAS *et al.*, 2008). É possível que alguns indivíduos do banco de dados CHB-MIT apresentem estes padrões de crise, o que indica um viés no classificador utilizado.

Apesar do desempenho razoável do modelo logístico apresentado, deve ser realçado que o mesmo não é fornecido como um detector, mas como uma sugestão de parâmetros para inspeção visual do HaEEG. Classificadores automáticos de crises epiléticas baseados no EEG, sejam específicos por indivíduo (SHOEB e GUTTAG, 2010) ou globais (FERGUS *et al.*, 2015), apresentam desempenho superior a métodos automáticos que envolvem o uso de sinal reduzido (LOMMEN *et al.*, 2007). No entanto, isso não exclui o uso conjunto do sinal reduzido com um detector automático de crises. O propósito do HaEEG é a visualização humana do sinal de longa duração, de forma que características relevantes deste sinal sejam apresentadas para auxiliar o especialista, do qual se depende o diagnóstico, na seleção de trechos de interesse do EEG.

Tendo isto em mente, o método apresentado neste trabalho necessita da avaliação por um especialista. Métodos que adicionam variáveis ao aEEG, apesar de aumentarem a sensibilidade na identificação de crises epiléticas, podem apresentar diminuição da especificidade. Em um trabalho que utiliza a frequência de borda espectral em conjunto com o aEEG, um aumento do número de falsos positivos foi observado quando comparado ao uso exclusivo do aEEG (KOBAYASHI *et al.*, 2011). Adicionalmente, a identificação de crises epiléticas de curta duração pode ter sido superestimada neste trabalho, mesmo se for considerado um ajuste do intervalo de redução do HaEEG (Figura 5.24). Um estudo mostrou que neonatologistas experientes foram capazes de identificar, em um conjunto de registros de aEEG, apenas 22% das

crises com menos de 30 s, comparado a 55% para crises com mais de 30 s (SHELLHAAS *et al.*, 2007).

7. Conclusão

Neste estudo, a aplicação do HaEEG mostrou-se eficaz na identificação de padrões de crise epiléptica e na distinção destes entre estes eventos e não crises. O HaEEG, na banda assimétrica de 2-15 Hz, além de poder ser utilizado como um equivalente do aEEG, apresenta flexibilidade adicional na escolha dos limiares do envelope, de forma a permitir o realce de eventos de crise e de padrões de continuidade/descontinuidade do sinal.

Uma contribuição deste trabalho foi mostrar que o HaEEG pode ser utilizado para identificação de padrões de crise epiléptica de forma específica por indivíduo ou específica por tipo, em que as similaridades observadas entre os eventos ictais no EEG para um mesmo indivíduo ou entre indivíduos diferentes com o mesmo tipo de crise são refletidas nas bandas clínicas do HaEEG, o que facilita a identificação de crises epilépticas a partir da identificação prévia de um evento.

Outra contribuição foi mostrar, pela modelagem estatística, que o uso de bandas clínicas acrescenta informação significativa ao método, comparado ao uso isolado da banda de 2-15 Hz, além de sugerir parâmetros globais para inspeção visual do HaEEG. Em particular, os coeficientes do modelo logístico sugerem que aumentos no limiares das bandas teta e beta1 são preditivos de crises epilépticas, enquanto aumentos no limiares das banda delta, alfa e beta2 são preditivos de artefatos ou processos fisiológicos naturais do sistema nervoso.

7.1. Perspectivas

A proposta mais importante para trabalhos futuros é a validação do método através da inspeção visual dos sinais por especialistas em teste cego. Outra proposta é o uso da frequência instantânea do EEG, obtida pela TDH. A variância das frequências instantâneas de cada intervalo de redução pode ser utilizada para observar se esta variável apresenta valores menores em trechos ictais do sinal reduzido.

Tendo em vista a viabilidade de aplicação deste método em telemedicina, o HaEEG pode ser implementado em uma interface online que permita, com a seleção de partes de interesse do sinal reduzido, recuperar dinamicamente trechos do EEG em

local remoto, de forma a lidar com a falta de especialistas em eletroencefalografia em UTIs.

Referências Bibliográficas

AKAIKE, H. "A new look at the statistical model identification", **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 19, n. 6, pp. 716–723, Dez. 1974.

ANTONIOU, A. **Digital Filters: Analysis, Design, and Applications**. New York, McGraw-Hill College, 1993.

BAZHENOV, M., TIMOFEEV, I., FRÖHLICH, F., et al. "Cellular and network mechanisms of electrographic seizures", **Drug discovery today. Disease models**, v. 5, n. 1, pp. 45–57, 2008.

BENDAT, J. S., PIERSOL, A. G. **Random data: analysis and measurement procedures**. Hoboken, New Jersey, Wiley, 2010.

BERG, A. T., BERKOVIC, S. F., BRODIE, M. J., et al. "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009", **Epilepsia**, v. 51, n. 4, pp. 676–685, Apr. 2010.

BJERRE, I., HELLSTROM-WESTAS, L., ROSEN, I., et al. "Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy", **Archives of Disease in Childhood**, v. 58, n. 12, pp. 997–1002, Dez. 1983.

DE CLERCQ, W., VERGULT, A., VANRUMSTE, B., et al. "Canonical correlation analysis applied to remove muscle artifacts from the electroencephalogram", **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 53, n. 12 Pt 1, pp. 2583–2587, Dez. 2006.

DE LONG, E. R., DELONG, D. M., CLARKE-PEARSON, D. L. "Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach", **Biometrics**, v. 44, n. 3, pp. 837–845, Set. 1988.

DE MELO, T. M., CAGY, M., INFANTOSI, A. F. C. "Aplicação da Transformada de Hilbert para Redução do Eletroencefalograma Multicanal de Longa Duração". In: **Anais do XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, pp. 1824-1827, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, Out. 2014

EFRON, B. "Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife", **The Annals of Statistics**, v. 7, n. 1, pp. 1–26, Jan. 1979.

EL-DIB, M., CHANG, T., TSUCHIDA, T. N., et al. "Amplitude-integrated electroencephalography in neonates", **Pediatric neurology**, v. 41, n. 5, pp. 315–326, Nov. 2009.

FELDMAN, M. "Time-varying vibration decomposition and analysis based on the Hilbert transform", **Journal of Sound and Vibration**, v. 295, n. 3–5, pp. 518–530, Ago. 2006.

FERGUS, P., HIGNETT, D., HUSSAIN, A., et al. "Automatic epileptic seizure detection using scalp EEG and advanced artificial intelligence techniques", **BioMed Research**

International, v. 2015, pp. 986736, 2015.

FISHER, R. S., VAN EMDE BOAS, W., BLUME, W., et al. "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)", **Epilepsia**, v. 46, n. 4, pp. 470–472, Abr. 2005.

FREEMAN, W. "Hilbert transform for brain waves", **Scholarpedia**, v. 2, n. 1, pp. 1338, 2007.

GOLDBERGER, A. L., AMARAL, L. A., GLASS, L., et al. "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals", **Circulation**, v. 101, n. 23, pp. E215–220, Jun. 2000.

GÓMEZ-HERRERO, G. **Transforms Methods for Electroencephalography (EEG) - Databases**. Disponível em: <<http://web.archive.org/web/20100612092409/http://www.cs.tut.fi/~gomezher/projects/eg/databases.htm>>. Acesso em: 30 Maio 2014.

GREENE, B. R., FAUL, S., MARNANE, W. P., et al. "A comparison of quantitative EEG features for neonatal seizure detection", **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 6, pp. 1248–1261, Jun. 2008.

HANLEY, J. A., HAJIAN-TILAKI, K. O. "Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update", **Academic Radiology**, v. 4, n. 1, pp. 49–58, Jan. 1997.

HELLSTRÖM-WESTAS, L., ROSEN, I., DE VRIES, L. S., et al. "Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants", **NeoReviews**, v. 7, n. 2, pp. e76–e87, 2006.

HELLSTRÖM-WESTAS, L., ROSÉN, I., SVENNINGSEN, N. W. "Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants", **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 72, n. 1, pp. F34–38, Jan. 1995.

HELLSTRÖM-WESTAS, L., VRIES, L. S. DE, ROSEN, I. **An Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn, Second Edition**. United Kingdom, Taylor & Francis, 2008.

HOFFMANN, K., FEUCHT, M., WITTE, H., et al. "Analysis and classification of interictal spike discharges in benign partial epilepsy of childhood on the basis of the Hilbert transformation", **Neuroscience letters**, v. 211, n. 3, pp. 195–198, Jun. 1996.

HUANG, N. E., SHEN, Z., LONG, S. R., et al. "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis", **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 454, n. 1971, pp. 903–995, Mar. 1998.

ILIESCU, C., CRAIU, D. "Diagnostic approach of epilepsy in childhood and adolescence", **Mædica**, v. 8, n. 2, pp. 195–199, Jun. 2013.

KENNEDY, J. D., GERARD, E. E. "Continuous EEG monitoring in the intensive care unit", **Current neurology and neuroscience reports**, v. 12, n. 4, pp. 419–428, Ago. 2012.

KOBAYASHI, K., MIMAKI, N., ENDOH, F., et al. "Amplitude-integrated EEG colored according to spectral edge frequency", **Epilepsy Research**, v. 96, n. 3, pp. 276–282, Out. 2011.

KRZANOWSKI, W. J. **An Introduction to Statistical Modelling**. London, Arnold, 1998.

LOMMEN, C. M. L., PASMEN, J. W., VAN KRANEN, V. H. J. M., et al. "An algorithm for the automatic detection of seizures in neonatal amplitude-integrated EEG", **Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 96, n. 5, pp. 674–680, Maio 2007.

LONG, D. **Comments on Hilbert Transform Based Signal Analysis**, 13 Fev. 2004. Disponível em: <www.mers.byu.edu/docs/reports/MERS0401.pdf>. Acesso em: 30 Maio 2014.

LOWENSTEIN, D. H., ALLDREDGE, B. K. "Status epilepticus", **The New England journal of medicine**, v. 338, n. 14, pp. 970–976, Abr. 1998.

MARPLE, S. L., Jr. "Computing the discrete-time "analytic" signal via FFT", **IEEE Transactions on Signal Processing**, v. 47, n. 9, pp. 2600–2603, 1999.

MATHWORKS. **Discrete-time analytic signal using Hilbert transform - MATLAB hilbert**. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/help/signal/ref/hilbert.html>>. Acesso em: 11 Fev. 2014.

MAYNARD, D., PRIOR, P. F., SCOTT, D. F. "Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients", **British medical journal**, v. 4, n. 5682, pp. 545–546, Nov. 1969.

MCCORMICK, D. A., CONTRERAS, D. "On the cellular and network bases of epileptic seizures", **Annual review of physiology**, v. 63, pp. 815–846, 2001.

NITZSCHKE, R., MÜLLER, J., ENGELHARDT, R., et al. "Single-channel amplitude integrated EEG recording for the identification of epileptic seizures by nonexpert physicians in the adult acute care setting", **Journal of clinical monitoring and computing**, v. 25, n. 5, pp. 329–337, Out. 2011.

OLISCHAR, M., KLEBERMASS, K., KUHLE, S., et al. "Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age", **Pediatrics**, v. 113, n. 1 Pt 1, pp. e61–66, Jan. 2004.

OPPENHEIM, A. V., SCHAFER, RONALD W. **Discrete-time signal processing**. Upper Saddle River, Pearson, 2010.

SCHEUER, M. L. "Continuous EEG monitoring in the intensive care unit", **Epilepsia**, v. 43 Suppl 3, pp. 114–127, 2002.

SHELLHAAS, R. A., SOAITA, A. I., CLANCY, R. R. "Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection", **Pediatrics**, v. 120, n. 4, pp. 770–777, Out. 2007.

SHOEB, A. H. **Application of machine learning to epileptic seizure onset detection and treatment**. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, United States, 2009.

SHOEB, A. H., GUTTAG, J. V. "Application of machine learning to epileptic seizure

detection". In: **Proceedings of the 27th International Conference on Machine Learning**, pp. 975–982, Haifa, Israel, Jun. 2010

SRIRAAM, N. "A high-performance lossless compression scheme for EEG signals using wavelet transform and neural network predictors", **International journal of telemedicine and applications**, v. 2012, pp. 302581, 2012.

STERN, J. M. **Atlas of EEG Patterns**. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

STEWART, C. P., OTSUBO, H., OCHI, A., et al. "Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays", **Neurology**, v. 75, n. 17, pp. 1501–1508, 26 Oct. 2010.

TOET, M. C., HELLSTRÖM-WESTAS, L., GROENENDAAL, F., et al. "Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy", **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 81, n. 1, pp. F19–23, Jul. 1999.

TOET, M. C., LEMMERS, P. M. A., VAN SCHELVEN, L. J., et al. "Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome", **Pediatrics**, v. 117, n. 2, pp. 333–339, Feb. 2006.

VAN ROOIJ, L. G. M., DE VRIES, L. S., VAN HUFFELEN, A. C., et al. "Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in full-term infants with unilateral brain injury", **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 95, n. 3, pp. F160–168, Maio 2010.

VERGULT, A., DE CLERCQ, W., PALMINI, A., et al. "Improving the interpretation of ictal scalp EEG: BSS-CCA algorithm for muscle artifact removal", **Epilepsia**, v. 48, n. 5, pp. 950–958, Maio 2007.

WITTE, H., EISELT, M., PATAKOVA, I., et al. "Use of discrete Hilbert transformation for automatic spike mapping: a methodological investigation", **Medical & biological engineering & computing**, v. 29, n. 3, pp. 242–248, Maio 1991.

ZHANG, D., DING, H. "Calculation of compact amplitude-integrated EEG tracing and upper and lower margins using raw EEG data", **Health**, v. 05, n. 05, pp. 885–891, 2013.

ZHANG, D., DING, H., HOU, X., et al. "Cerebral hypoxic ischemia at different cerebral oxygen saturations in piglets: amplitude-integrated EEG study", **Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference**, v. 2008, pp. 4712–4715, 2008.

ZHANG, D., LIU, Y., HOU, X., et al. "Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age", **Pediatrics**, v. 127, n. 5, pp. e1280–1287, Maio 2011.

ZWEIG, M. H., CAMPBELL, G. "Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine", **Clinical Chemistry**, v. 39, n. 4, pp. 561–577, Abr. 1993.

Anexo

Tabela A1: Total de eventos selecionados, por derivação e ocorrência de crise (S) ou não-crise (N), dos modelos de regressão logística

derivação	S	N	(continuação)		
derivação	S	N	derivação	S	N
C2	1	0	FP1-F7	14	9
C3	1	0	FP2-F4	7	7
C3-P3	8	4	FP2-F8	12	14
C4	4	0	FT10-T8	10	29
C4-P4	9	2	FT9-FT10	16	3
C6	2	0	FZ	1	0
CP2	0	1	FZ-CZ	4	9
CP6	1	0	P3-O1	3	7
CZ-PZ	5	4	P4-O2	1	2
F3-C3	2	2	P7	1	0
F4-C4	11	6	P7-O1	11	13
F7-T7	5	1	P7-T7	2	4
F8	1	0	P8-O2	3	7
F8-T8	2	2	T7-FT9	12	26
FC1	1	2	T7-P7	13	6
FC5	1	1	T8	1	0
FC6	0	2	T8-P8	12	9
FP1-F3	2	7			

Tabela A2: Média (\pm d.p.) das variáveis dos modelos logísticos, por indivíduo, crise (S) e não-crise (N), em unid. gráficas

ind	A_{HI}		A_{LO}		δ_{HI}		θ_{LO}		α_{HI}		$\beta1_{HI}$		$\beta2_{HI}$	
	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
1	5,9 (1,2)	5,8 (2,9)	8,5 (1,5)	6,2 (1)	6,3 (2,7)	3,6 (2,8)	9,3 (2,5)	4,2 (2,7)	4,8 (1,2)	6,8 (2,7)	5,5 (2,1)	7 (2,2)	8,9 (2,3)	6,5 (3,2)
2	8,5 (0,4)	6,7 (1,1)	11 (0,2)	7,1 (1,9)	5,9 (0,6)	5,1 (3,5)	11,8 (1,5)	6,2 (0,4)	8,1 (0,7)	7,1 (1,2)	10,6 (0,3)	8,2 (1,4)	12,7 (2,3)	10,1 (3,4)
3	9,6 (2,8)	7,7 (2,6)	11,2 (1)	8 (2,7)	6,9 (4,9)	7 (2,5)	12,2 (0,8)	6,3 (4,1)	9,4 (2)	8,6 (3,7)	11,4 (3,2)	9,6 (2,3)	12,3 (4)	11,1 (2,9)
4	10,7 (4,9)	9 (0,9)	13,2 (5,2)	10,4 (1,7)	6,5 (4)	7,2 (1,1)	11,7 (4)	8 (3,5)	10,6 (5)	9,1 (0,7)	13,1 (6,5)	11,1 (2)	12,5 (7,7)	13,5 (2,5)
5	10,7 (2,1)	5,5 (1,3)	12,3 (2,8)	7,4 (1,2)	5,6 (1,5)	4,3 (1,7)	10,8 (3,2)	6,2 (1,8)	12,6 (2,4)	6,9 (1,6)	12,9 (1,6)	10,2 (1,4)	12,4 (2,3)	14,8 (1,3)
6	1 (1)	7,5 (3,4)	2,4 (1,3)	7,1 (1,8)	-0,3 (0,8)	7,3 (2,9)	0,8 (1,7)	6,9 (4,1)	1,2 (1,3)	8,5 (3,4)	2,5 (1,8)	7,4 (2,9)	2,8 (2,2)	6,8 (3,8)
7	11 (3,6)	8 (2,5)	14,2 (1,3)	7,6 (1,5)	10 (5,4)	7,4 (2,1)	14,1 (2)	6,4 (2,9)	10,7 (2,9)	7,8 (2,3)	11,7 (4)	9,5 (2,1)	10,7 (4)	10,3 (3,3)
8	7,1 (0,6)	4,3 (1,8)	10,1 (0,5)	6,2 (0,6)	6 (1,4)	3 (2,6)	10,6 (1)	5,5 (2,6)	6,3 (1)	4,4 (2,2)	5,3 (2)	5,5 (3,3)	3,1 (1,9)	6,1 (4,2)
9	10,4 (0,6)	3,9 (1,7)	11,1 (0,8)	5,6 (1,4)	7,6 (2,8)	3,1 (0,3)	12 (3,5)	6,2 (1,8)	10,7 (0,8)	3,6 (3,1)	10,1 (1,2)	4,3 (3,4)	9,1 (1,6)	6,9 (3,2)
10	9,8 (2,6)	4,7 (2)	10,3 (1,9)	6,2 (1,1)	5,1 (3,4)	3 (3,4)	12,7 (2,9)	4 (2,9)	10,9 (2,4)	6,1 (3,1)	10,2 (2,9)	7,6 (2,6)	6,8 (3,2)	8,2 (5,5)
11	6,3 (3,2)	6,7 (1,4)	9,1 (4,1)	8,1 (2)	5,5 (2,8)	4,3 (5,3)	11,9 (4,7)	3,6 (1,6)	4,4 (3,2)	7,6 (2)	4,4 (2,8)	6,9 (0,4)	3,2 (3,8)	7,3 (1)
12	3,5 (1,7)	3,8 (1,3)	3,6 (1,3)	3,4 (0,9)	1,7 (3,2)	4,8 (2,7)	2 (2)	3 (1,5)	3,5 (1,4)	3,2 (1,4)	4,2 (1,5)	3,2 (1,7)	2,9 (1,5)	2,9 (2,3)
13	3,6 (2)	6,4 (3,5)	4,7 (2,4)	5,6 (1,5)	4,4 (2,2)	6,8 (4,5)	3,6 (1,9)	5,8 (1,3)	1,9 (1,8)	6,2 (3,9)	1 (1,9)	6,1 (4,6)	0,4 (2,4)	6,5 (5,2)
14	2,1 (0,8)	3,8 (1,3)	2,1 (1,5)	4 (1,4)	1,2 (1,7)	4,3 (2)	1,6 (1,1)	3,2 (1)	2,2 (1,4)	3,2 (1,3)	0,9 (1,4)	3,5 (2,4)	-0,6 (2,6)	3,7 (2,9)
15	5,8 (1,8)	6,8 (2,9)	8,7 (2,4)	8,1 (2,5)	2,9 (1,3)	5,7 (4,8)	9,3 (2,4)	5,1 (3,6)	6,6 (2,1)	7,8 (3,4)	6 (3,1)	6,4 (4,5)	4,8 (3,8)	5,8 (6)
17	5,4 (0,6)	9,3 (1,5)	7,2 (1)	7,4 (0,9)	5,2 (2,6)	9 (1,7)	8,1 (1)	8 (0,5)	4,5 (0,4)	9,8 (1,5)	5,5 (0,9)	10 (3,2)	5,2 (1,5)	10,1 (3)
18	7,3 (2,4)	7 (3,2)	10 (2,2)	8,1 (2,1)	7,8 (3,7)	3,2 (3,6)	10,6 (3,7)	4,6 (3,4)	7,3 (3,4)	8 (3,4)	7,1 (2,8)	10,5 (3,4)	7 (4,3)	11,8 (3,6)
19	14,2 (1,5)	5,7 (0,7)	14,2 (2)	6,6 (1,1)	11,7 (3,3)	5,9 (1)	14,3 (2)	5,8 (0,9)	15 (1,1)	6,3 (1,2)	14,6 (0,8)	8,7 (1,6)	20 (1,4)	15,3 (2,6)
20	6,5 (1,7)	4,8 (3,3)	7,1 (1,3)	6,2 (3,4)	3,8 (1,3)	4,1 (4,7)	4 (1)	5,7 (3,1)	7,6 (2,2)	4,7 (3,4)	10,2 (3,1)	5,4 (4)	10,8 (3,3)	5,4 (5,4)
21	4,3 (0,5)	7 (3,7)	5 (0,6)	5,3 (2,4)	3,8 (1,4)	7,3 (2,7)	5,1 (2)	5,3 (3)	4,5 (0,6)	5,9 (5,2)	3,7 (0,9)	6,6 (4,4)	1,2 (1,9)	7,5 (3,9)
22	8,3 (1,5)	6 (1)	11 (0,6)	8,8 (0,7)	3,6 (2,1)	5,1 (4,1)	12,8 (0,7)	6,3 (2,5)	8,8 (1,4)	7,5 (1)	8,5 (0,8)	8,2 (4,2)	5,8 (0,3)	10,1 (5,2)
23	5,2 (0,9)	6,1 (2,3)	7,3 (1)	6,7 (0,7)	4,9 (2)	5,5 (3,3)	8,7 (1,7)	5,6 (1,9)	4,8 (0,7)	6,2 (2,5)	4,2 (0,9)	5,6 (3)	5,1 (1,5)	6,1 (3)
24	8,9 (2,2)	5,4 (3,2)	7 (2,8)	6,5 (2,3)	7,6 (3,6)	3,7 (4,5)	7,3 (4)	5,9 (4)	9 (2,2)	5,1 (2,5)	9,5 (3,4)	6,3 (3)	8,2 (4,4)	6,5 (3,1)