



Daniela Moniz Marques

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

Análise Espectral com *Wavelets* do ECoG em Crises Epilépticas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Trabalho efectuado sob orientação do
Professor Doutor Arnaldo Batista
e do
Professor Doutor Manuel Ortigueira

Análise Espectral com *Wavelets* do ECoG em Crises Epilépticas

Copyright © 2012

Todos os direitos reservados. Daniela Moniz Marques. Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Ao avô Albano

Agradecimentos

Neste espaço reservo uma palavra de reconhecimento ao Professor Doutor Arnaldo Batista, que no papel de orientador me acompanhou nesta investigação. De igual modo agradeço, ao Professor Doutor Manuel Ortigueira por todo o apoio e esclarecimentos prestados.

Agradeço igualmente aos profissionais que me receberam no Hospital Júlio de Matos, especialmente ao Doutor Alberto Leal, que desde sempre se mostrou disponível para colaborar neste projecto.

Agradeço também a todos os professores que, à sua medida, contribuíram para a consecução deste objectivo.

De referir ainda, o Sr. José Gonçalves pela disponibilidade e colaboração, nomeadamente no esclarecimento de dúvidas relativas ao *software System Plus*, utilizado na conversão dos exames fornecidos, tornando possível uma análise posterior.

Uma última palavra de agradecimento a todos os que marcaram presença neste longo caminho percorrido, a nível pessoal, académico e também profissional.

A epilepsia é uma das doenças neurológicas com maior incidência, atingindo cerca de 60 milhões de pessoas em todo o Mundo, sendo que cerca de 30% não apresentam sucesso no tratamento farmacológico. Sobretudo nestes casos, é fundamental localizar com precisão a zona epileptogénica, para possível remoção cirúrgica.

Um dos instrumentos usado para a localização precisa do foco epileptogénico consiste no registo intracraniano (electrocorticograma, ECoG).

Para o fim acima indicado, várias técnicas de análise do electroencefalograma (EEG) são usadas, nomeadamente análise visual das séries temporais, fMRI-EEG e análise espectral.

Em tempos recentes os investigadores têm dirigido a sua atenção para uma análise espectral que inclua também informação temporal, as representações tempo-frequência. A ideia é investigar a evolução da dinâmica espectral do sinal na transição para a crise epiléptica, no sentido de encontrar marcadores mais precisos que possam localizar o eléctrodo mais próximo do foco epileptogénico.

Tem sido sugerida a necessidade de uma análise de alta resolução no domínio da frequência que habitualmente não é contemplada, principalmente porque os sistemas de aquisição típicos de EEG têm uma frequência de amostragem na ordem das centenas de Hz. Parece clara a necessidade de estender a análise espectral para o domínio dos milhares de Hz e relativamente à amplitude do sinal, para o domínio dos micro sinais. Neste sentido, a análise com *Wavelets* tem sido reconhecida pelos investigadores em processamento de sinal biomédico como uma ferramenta poderosa para a análise em alta resolução no tempo e na frequência.

Neste trabalho é desenvolvida uma ferramenta para a visualização do ECoG como série temporal e também no espaço tempo-frequência, usando *Wavelets*. O objectivo a implementar consiste na representação dos canais do ECoG simultaneamente, usando *Wavelets* de análise facilmente seleccionados pelo utilizador. Será a versão beta de um sistema que se possa aperfeiçoar progressivamente.

Palavras-chave: Crises epilépticas, EEG, ECoG, Multicanal, Transformada *Wavelet*, Visualização de dados, Foco epiléptico

Epilepsy is one of the most common neurological diseases and it strikes around 50 millions of people, from which 30% do not show improvement through pharmacological treatment. Especially in these cases, locating precisely the epileptogenic zone is fundamental.

One of the tools used to locate precisely the epileptogenic focus is the intracranial recording (electrocorticogram, ECoG). In order to achieve this purpose, several techniques for analyzing the electroencephalogram (EEG) can be used, including visual analysis of time series, fMRI-EEG and spectral analysis.

In recent times, researchers have focused their attention to a spectral analysis that also includes time information, the time-frequency representations. The goal is to investigate the spectral dynamic evolution of the signal in the transition to the seizure, in order to find precise markers that can locate the nearest electrode to the epileptogenic focus.

It has been suggested the need for a high resolution analysis in frequency domain which usually is not contemplated, especially as the acquisition systems have a typical EEG sampling frequency in the order of hundreds Hz. It seems clear the requisite to extend the spectral analysis to the thousands of Hz domain and for the signal amplitude to the microwave signals domain. Therefore, the analysis with wavelets has been recognized by researchers in biomedical signal processing as a powerful tool for high resolution time and frequency analysis.

In this work, a tool is developed for the ECoG visualization as a temporal series as well in time-frequency domain, using wavelets. The aim is to implement the representation of the ECoG channels simultaneously using wavelet analysis selected by the user. It will be the beta version of a system that can be progressively improved.

Keywords: Epileptic Seizures, EEG, ECoG, Multichannel, Wavelet Transform, Data visualization, Epileptic onset focus

Nota Prévía

Num documento com esta natureza, a aplicação de estrangeirismos é, por norma, reduzida a um mínimo ou eliminada. No entanto, a área de trabalho abordada é abundante na utilização vulgar de estrangeirismos e, em certos casos, corre-se o risco de tornar o texto mais confuso e ininteligível quando se procuram e utilizam expressões portuguesas equivalentes, mas pouco habituais. É o caso de palavras como *software*, *stress*, *ripples*, *fast ripples*, *chirp*, *Wavelets*, *bumps* entre outras.

O presente documento foi escrito de acordo com a antiga ortografia.

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xv
Índice de figuras	xvii
Índice de tabelas	xix
Lista de símbolos, abreviaturas e siglas	xxi
1 Introdução e Estrutura da Dissertação	1
1.1. Enquadramento da Dissertação	1
1.2. Objectivos	1
1.3. Estrutura Organizativa	2
1.4. Estado de Arte	3
2 Neurofisiologia	5
2.1 Introdução	5
2.2 Cérebro	6
2.3 Neurónios	7
2.4 Potencial de Acção	8
3 Epilepsia	11
3.1 Introdução	11
3.2 História da Epilepsia	11
3.3 Definição de Epilepsia	12
3.4 Tipos de Crises Epilépticas	13
3.5 Tratamento da Epilepsia	14
3.6 Esclerose Tuberosa	15
4 Electroencefalografia	17
4.1 Introdução	17
4.2 Definição de EEG	17
4.3 Geração do EEG	19
4.4 Classificação do EEG	21
4.5 Monitorização Intracraniana	22
5 Fundamentos do Processamento de Sinal de EEG	25
5.1 Introdução	25
5.2 <i>Wavelet</i>	25

5.3	Transformada <i>Wavelet</i>	27
5.4	Modelo <i>Bump</i>	32
5.5	Coeficiente da TWC, Densidade de Potência e Máximos	35
6	Metodologia e Implementação	37
6.1	Introdução	37
6.2	Caso Clínico	37
6.3	Análise Prévia dos Dados e sua Conversão	38
6.4	Implementação	39
7	Resultados e Discussão	45
7.1	Introdução	45
7.2	Caso Clínico	45
8	Conclusão Final e Perspectivas Futuras	57
8.1	Conclusão Final	57
8.2	Perspectivas Futuras	58
	Bibliografia	59
	Anexos	65

Índice de figuras

Figura 2.1– Ilustração das duas principais divisões do sistema nervoso [adapt. (18)] e das membranas que revestem o SNC [adapt. (19)]	6
Figura 2.2 – Representação das principais divisões do cérebro: vista lateral esquerda [adapt. (21)]	7
Figura 2.3– Estrutura principal de um neurónio e representação do funcionamento de um estímulo [adapt. (22)]	7
Figura 2.4– Potencial de acção num neurónio [adapt. (18)]	9
Figura 4.1 - Esquema do registo do potencial eléctrico [adapt. (1)]	18
Figura 4.2 – Classificação detalhada das oscilações de alta frequência (HFO) [adapt. de (52)]	20
Figura 4.3 - Exemplo de sinais de ECoG e representação da localização da grelha 2D utilizada	21
Figura 5.1 – Representação dos métodos de frequência e tempo-frequência [adapt. (61)]	26
Figura 5.2 – Construção do escalograma [adapt. (76)]	28
Figura 5.3 – RTF da TWC [adapt. (76)]	29
Figura 5.4 – Interface <i>WaveScan_v4</i> . <i>Chirp</i> : representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala logarítmica (em baixo)	29
Figura 5.5 – Interface <i>WaveScan_v4</i> . <i>Chirp</i> : representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)	30
Figura 5.6 – Interface <i>WaveScan_v4</i> . Sinal estacionário: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)	30
Figura 5.7 – Interface <i>WaveScan_v4</i> . Sinal não estacionário: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)	31
Figura 5.8 - Interface <i>WaveScan_v4</i> . Canal de EEG: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência (escala logarítmica) (em baixo)	31
Figura 5.9 – Desde a representação da TW até ao modelo <i>Bump</i> (83)	32
Figura 5.10 – Representação temporal do sinal de EEG manipulado	33
Figura 5.11 – Representação <i>z-score</i> total (em cima), e após aplicação do algoritmo <i>Bump</i> : os três eventos são detectados (em baixo).	34

Figura 5.12 –Dois procedimentos distintos para limiarização dos dados	35
Figura 6.1 – Espectro de um canal do ECoG do paciente em estudo	38
Figura 6.2 - Estrutura de dados proveniente do carregamento do sinal.	39
Figura 6.3 – Esquema geral do funcionamento do <i>software</i> implementado	39
Figura 6.4 – Diagrama de blocos do esquema de transformação utilizado.	43
Figura 6.5 – Função para $x^{1/4}$ [r_value=4] e $\log_{10}(x)$ (cima); efeitos respectivos nas TWC (baixo)	44
Figura 7.1 – Representação comparativa (setas) entre <i>cmor2-1</i> (os últimos dois gráficos) com <i>cmor15-1</i> (os primeiros dois gráficos). Canais envolvidos eIA01 e eIA13	46
Figura 7.2 - RTF multicanal (logarítmica) do paciente com crise marcada aos 60 segundos	48
Figura 7.3 - Detalhe da RTF (logarítmica) do canal eIA01	49
Figura 7.4 - RTF linear multicanal do paciente da figura 7.2 nas baixas frequências: [1-20] Hz	50
Figura 7.5 - Detalhe para os canais eIA05, eIA08 e eIA16	51
Figura 7.6 - Corte para t=75, 77 e 80 segundos da figura 7.5 (canal eIA08); verifica--se uma tendência convergente de deslocação de máximos	51
Figura 7.7 – Representação temporal do ECoG; marcação da crise t=60 segundos; determinação dos canais próximos do foco epileptogénico	52
Figura 7.8 – Representação da WSE	53
Figura 7.9 – Representação da WSE com detecção de máximos (cálculo efectuado antes da marcação da crise)	54
Figura 7.10 – Representação do resultado do cálculo do integral energético (antes e depois da marcação da crise)	55
Figura 7.11 – Representação detalhada do resultado do cálculo do integral energético (figura 7.10)	56

Índice de tabelas

Tabela 3.1 – Diferentes tipos e breve descrição de sintomas de crises generalizadas [adapt. (28) (34)]	13
Tabela 3.2 - Diferentes tipos e breve descrição de sintomas de crises focais [adapt. (28) (34)]	14
Tabela 3.3 – Classificação das quatro principais causas de epilepsia [adapt. (28) (34)]	15
Tabela 4.1 – Principais vantagens e limitações do ECoG [adapt. (43) (42)]	19
Tabela 4.2 – Bandas de frequências usuais na análise de EEG [adapt. (45)]	20
Tabela 6.1 – Descrição dos parâmetros a definir	41
Tabela 6.2 – Descrição dos parâmetros da ferramenta <i>demo_multi</i>	42
Tabela 6.3 – Descrição dos parâmetros da ferramenta <i>demo_multi</i>	42
Tabela 7.1 – Descrição dos critérios utilizados na determinação dos canais próximos do foco epileptogénico	56
Tabela 1 – Resumo da informação resultante da aquisição dos sinais de ECoG	65

Lista de símbolos, abreviaturas e siglas

AED – *Anti-Epileptic Drugs*

A/D – Analógico-Digital

ATP – Adenosina trifosfato

Ca²⁺ - Cálcio

cgau – *Complex Gaussian wavelets*

Cl – Cloro

cmor - *Complex Morlet wavelets*

DC –Corrente Contínua (*Direct Current*)

ECoG - Electrocortigrama

EDF – *European Data Format*

EEG – Electroencefalograma

f_b – Frequência de largura de banda

fbEEG – *full-band EEG*

fbsp - *Complex B-spline frequency wavelets*

f_c – Frequência central

FFT – *Fast Fourier Transform* (Transformada Rápida de Fourier)

FIR - *Finite Impulse Response* (Resposta Finita ao Impulso)

gaus – *Gaussian wavelets*

HFO – *High Frequency Oscillation*

HGO – *High Gamma Oscillation*

Hz – Hertz

iEEG – Electroencefalograma intracraniano

ILAE – *International League Against Epilepsy*

kHz - quilohertz

LTLE - *Lateral Temporal Lobe Epilepsy* (Epilepsia de Lobo Temporal Lateral)

MEG – Magnetoencefalograma

mexh – *Mexican hat*

morl – *Morlet wavelet*

MTLE – *Medial Temporal Lobe Epilepsy* (Epilepsia de Lobo Temporal Medial)

mV - Milivolts

Na⁺ - Sódio

K⁺ - Potássio

RTF – Representação Tempo-Frequência

s - segundo

shan - *Complex Shannon wavelets*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

STFT – Transformada Curta de Fourier (Short-Time Fourier Transform)

t - Tempo

TF – Transformada de Fourier

TLE – *Temporal Lobe Epilepsy* (Epilepsia de Lobo Temporal)

TW – Transformada *Wavelet*

TWC - Transformada *Wavelet* Contínua

TWD - Transformada *Wavelet* Discreta

V - Volt

1 Introdução e Estrutura da Dissertação

1.1. Enquadramento da Dissertação

O uso da electroencefalografia (EEG) no diagnóstico é de extrema importância para a medicina e para a sociedade, pelo que um estudo aprofundado do sinal de EEG é de grande relevância (1) (2).

Os médicos são, na sua maioria, treinados exclusivamente na análise temporal do EEG no domínio do tempo, com base na inspecção visual das formas de ondas registadas ao longo dos exames. No entanto, existe uma pletera de novos métodos em processamento de sinal que ainda se encontram incipientemente aplicados na análise do EEG, seja no caso geral, seja no caso específico da análise do Electrocorticograma (ECoG).

Existe um crescente interesse da classe médica, nomeadamente da área da Neurologia e Neurofisiologia, na aplicação destes novos métodos à análise do EEG e do ECoG. No entanto, há uma desconexão entre a análise visual médica e o processamento dos sinais, acarretando dificuldades ao aprofundar a análise e a real compreensão do EEG. A análise meramente qualitativa do sinal de EEG é insuficiente para as diversas utilizações experimentais e clínicas que a neurofisiologia hoje em dia compreende (3).

É neste contexto que a Engenharia Biomédica é reconhecidamente interdisciplinar, e este Projecto irá propor um sistema integrado para a análise quantitativa do ECoG.

No sentido de conseguir a obtenção de parâmetros e deles se retirar o máximo de informação, o sinal de EEG é submetido, neste estudo, à ferramenta matemática conhecida como transformada *Wavelet* (TW) (4) (5).

1.2. Objectivos

A epilepsia farmacologicamente intratável representa cerca de 30% de todos os casos, em que a cirurgia pode ser considerada nestes casos mais complicados (6).

A cirurgia consiste na remoção cirúrgica do foco epileptogénico, sendo essencial a sua detecção precisa para uma avaliação médica (7) (8).

Neste trabalho é apresentada uma plataforma que pretende reunir sob um mesmo tecto um conjunto de ferramentas avançadas de processamento espectral do ECoG, compatíveis com o estado de arte. A ideia subjacente foi apresentar simultaneamente os resultados, partindo de um exame de um paciente pediátrico, de todos os canais de ECoG, se possível no mesmo plano, se não, de forma a poderem ser facilmente relacionados. Um pouco à maneira clássica da representação dos traçados EEG. Esta aproximação conduziu a alguns constrangimentos a nível de reprodução de resultados, que se procurou resolver usando o princípio de que a representação clara dos resultados é aquilo que maioritariamente interessa para a subsequente avaliação destes métodos.

A decisão sobre os métodos utilizados e sua representação são inovadores, na medida em que é apresentada uma nova plataforma de visualização multicanal das representações tempo-frequência (RTF).

A avaliação dos resultados, de uma forma estatística não faz parte da finalidade deste trabalho, já que o sistema produz um conjunto de parâmetros, que, cada um por si, pode ser útil para diferentes interesses na análise do ECoG.

O objectivo final é obter a dinâmica da evolução tempo-frequência do ECoG no sentido de inter-relacionar os canais envolvidos. A ideia principal da plataforma é pois identificar os eléctrodos mias próximos da zona epileptogénica, no sentido de avaliar um possível procedimento cirúrgico.

Sendo os sinais de interesse de baixa amplitude e não estacionários, a utilização de métodos tempo-frequência quase que se pode considerar imperativa. Neste domínio optou-se por usar *wavelets*, que têm dado provas sobejas de excelente comportamento no processamento de sinais biomédicos (8) (9) (10).

Assim, a presente Dissertação pretende contribuir para um maior conhecimento científico sobre:

- O levantamento das necessidades associadas ao registo visual da informação obtida através da ECoG;
- O desenvolvimento de um *software*, possibilitando a criação de uma ferramenta em Matlab, capaz de reproduzir a visualização multicanal numa RTF, uma análise espectral baseada em *wavelets*.
- Verificação da assinatura espectral do regime ictal e pré-ictal das crises epiléticas.

1.3. Estrutura Organizativa

Com o objectivo de facilitar o acesso aos diferentes conteúdos abordados, esta Dissertação foi estruturada em capítulos de forma a permitir uma leitura separada de acordo com a área de interesse do leitor.

Assim, de seguida, descreve-se sucintamente o tema central de cada um desses capítulos. Os 4 capítulos seguintes corporizam o enquadramento teórico subjacente ao estudo:

- Capítulo 2 – neste capítulo são abordados, de forma geral, os princípios básicos da neurofisiologia, com principal relevo dos conceitos relativos ao Sistema Nervoso Central (SNC), sendo ainda estabelecida uma ligação breve com o EEG.
- Capítulo 3 – o capítulo terceiro aborda as principais características de uma das anomalias neurológicas, a epilepsia. Apesar de a definição de epilepsia ser bastante exigente, refere-se uma definição geral, assim como o tipo de crises e tratamento. É ainda apresentada a causa presente no paciente em estudo na Dissertação, a esclerose tuberosa, indicada para cirurgia.

- Capítulo 4 – este capítulo expõe o princípio de funcionamento do EEG.
- Capítulo 5 – introdução teórica dos conceitos básicos de análise de sinal biomédico.

A parte experimental da Dissertação começa com o capítulo 6, que descreve o caso clínico e a exposição da metodologia experimental e sua implementação, com incidência no procedimento de análise do sinal de ECoG registado.

O capítulo 7 integra a apresentação dos resultados obtidos, de acordo com o objetivo proposto, incluindo uma visualização multicanal detalhada, após processamento espectral, obtida pelo *software* aplicado.

A conclusão remete para a apreciação global do trabalho, registando algumas propostas de interesse relevante para o futuro.

1.4. Estado de Arte

Nos últimos anos, a análise baseada nas RTF tem-se destacado em vários estudos relacionados com a interpretação de sinais não estacionários, como os sinais de EEG.

Dos trabalhos publicados são realçadas as aplicações que envolvem sinais de EEG na análise de eventos relativos a crises epiléticas.

Quiroga (11) (12) desenvolveu uma análise quantitativa de sinais de EEG com registo de crises epiléticas, baseando-se nos métodos de tempo-frequência.

Osorio (13) usou um algoritmo que apresenta a densidade espectral de potência para localizar crises epiléticas, destacando a utilização da TW rápida.

Há pouca informação disponível a respeito da actividade das altas frequências na epilepsia clínica. A hipótese é a de que as descargas rápidas aparecem frequentemente em regiões do cérebro de acordo com a zona epileptogénica e que pode ser um importante indicador funcional da organização espaço-temporal. O estudo deste padrão electrofisiológico pode fornecer pistas revelantes não só para a compreensão dos factores fisiopatológicos que iniciam crises focais, mas também para a definição de uma ressecção óptima que poderia tornar o paciente livre de crises, como sublinha Alarcon (14), que analisou o espectro de potência de sinais de EEG ictais intracranianos, concluindo que a remoção cirúrgica das zonas de altas frequências localizadas pode ser associada a um prognóstico favorável.

Na maioria dos estudos referentes à observação das oscilações de alta frequência durante as crises, várias técnicas de análise espectral foram usadas para medir a potência do sinal EEG em bandas de frequência definidas (tipicamente delta, teta, alfa, beta e gama). Há vinte anos atrás, Fisher (15) reportou resultados de cinco pacientes de diversos tipos de epilepsia. O espectro da FFT (Transformada Rápida de Fourier) divulgou a presença de oscilações em duas bandas de frequência: 40-50 Hz e 80-120 Hz. O aparecimento desta atividade sugere o início das crises e, muitas vezes, a localização dos eléctrodos do ECoG associados à banda de frequência estariam junto do foco epileptogénico.

Recentemente, têm surgido estudos que se debruçam sobre a utilidade clínica da banda de frequências entre 60 e 99 Hz – HGO (*high-gamma oscillations*), revelando-se como a banda mais importante no ECoG (16) (17).

Em todos os estudos que empregam a análise tempo-frequência, geralmente o objectivo é a detecção da ocorrência de um evento, como por exemplo a crise epilética. Face ao descrito, neste trabalho procurar-se-á verificar a dinâmica da evolução tempo-frequência do ECoG.

1. Introdução e Estrutura da Dissertação

2 Neurofisiologia

2.1 Introdução

O sistema nervoso é uma das partes mais complexas do corpo humano, permanecendo ainda um mistério para os médicos e investigadores. Contudo, a compreensão do sistema nervoso é importante para o entendimento da epilepsia.

O sistema nervoso humano, responsável por várias funções corporais tais como respirar, sentir, mover, pensar e falar, é composto por diferentes partes, esquematizadas na figura 2.1: nervos - **Sistema Nervoso Periférico** (SNP), cérebro e medula espinal - **SNC**.

Todo o SNC é protegido através do revestimento de estruturas ósseas, a caixa craniana, que revestem o encéfalo e a coluna vertebral que reveste a medula. O SNC está ainda imerso numa substância aquosa denominada por líquido cefalorraquidiano, cujas funções consistem na protecção, nutrição e manutenção do meio bioquímico, proporcionando um óptimo funcionamento neural.

Na figura 2.1 é também possível verificar que o SNC é ainda revestido por três membranas chamadas meninges: **pia-máter** (mais interna), **aracnóide** (intermédia) e **dura-máter** (mais externa).

O cérebro e a medula espinal são compostos por unidades microscópicas denominadas células nervosas: neurónios e células glia. Estas últimas possuem a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurónios (18).

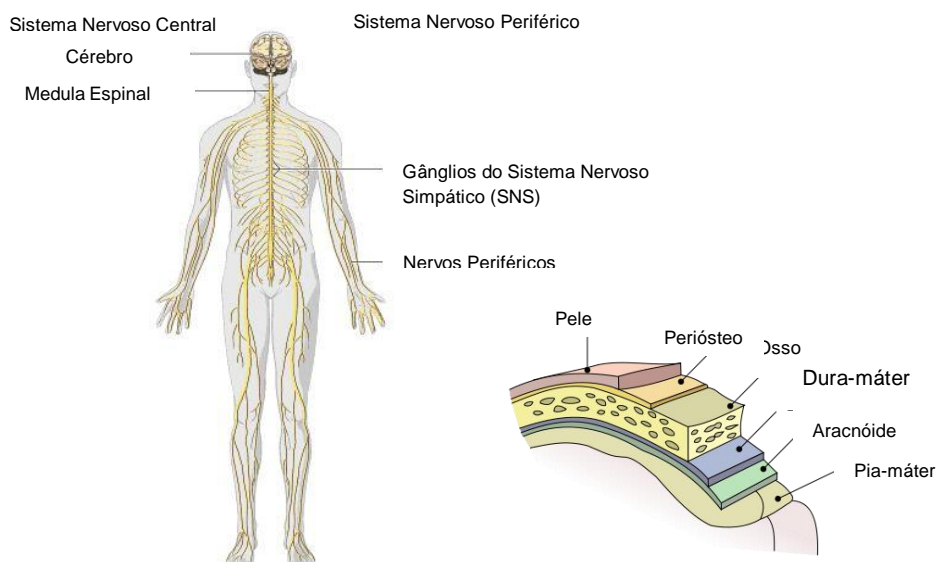


Figura 2.1– Ilustração das duas principais divisões do sistema nervoso [adapt. (18)] e das membranas que revestem o SNC [adapt. (19)]

2.2 Cérebro

O cérebro é o maior constituinte do encéfalo (cerca de 80%), e encontra-se situado dentro da caixa craniana. Os hemisférios esquerdo e direito correspondem à divisão do cérebro em duas metades, que se interligam através do corpo caloso. Ambos os hemisférios possuem duas partes cerebrais distintas: córtex cerebral, camada externa fina de substância cinzenta, e a substância branca, camada abundante situada abaixo do córtex que contém feixes de axónios neuronais mielinizados (20).

Os hemisférios cerebrais encontram-se divididos em quatro lobos cerebrais (figura 2.2), que recebem as seguintes denominações consoante a estrutura óssea que os protegem, e desempenham funções específicas (18) (20):

Lobo temporal – memória, audição, fala e interpretação da linguagem;

Lobo frontal – responsável pelo planeamento consciente, controlo motor e sensorial somático;

Lobo parietal – lida com os sentidos corporal e espacial (área interpretativa somática);

Lobo occipital – área interpretativa do sentido da visão.

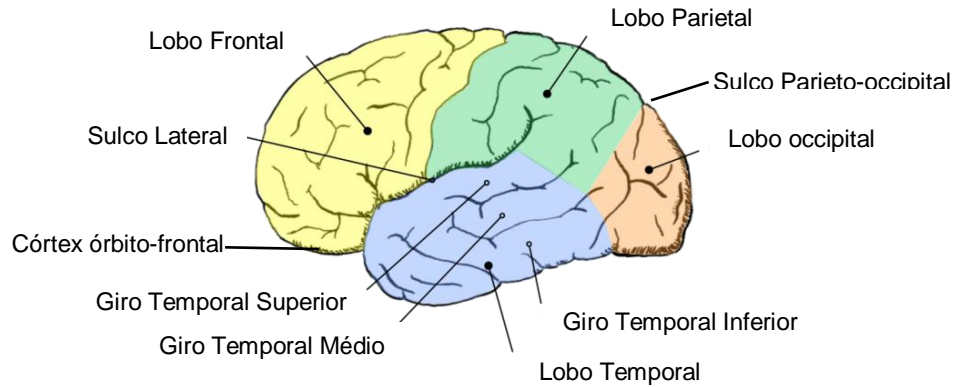


Figura 2.2 – Representação das principais divisões do cérebro: vista lateral esquerda [adapt. (21)]

2.3 Neurónios

Os neurónios são as unidades estruturais fundamentais do sistema nervoso, possuindo duas propriedades importantes para as funções que exercem: **excitabilidade** (capacidade de reagir a estímulos), que está intimamente relacionado com as propriedades do estado de repouso, e **condutibilidade** (a alteração provocada por estímulos é transmitida a grande velocidade pelos neurónios). Assim, surgem como principais funções neuronais: receber, transmitir e processar (18).

A estrutura básica dos neurónios (figura 2.3) consiste no corpo celular, que contém o núcleo celular rodeado pelo citoplasma e organelos, e em dois tipos de prolongamentos: axónio e dendrites, que se estendem a partir do corpo celular (18) (20).

Deste modo, a maioria dos sinais bioeléctricos são recebidos pelas dendrites até ao interior do neurónio, em direcção ao corpo celular. As dendrites consistem em prolongamentos ramificados que terminam em receptores sensoriais especializados, ou formam sinapses com os neurónios vizinhos dos quais recebem estímulos. O axónio é uma estrutura única de cada neurónio, através do qual o sinal nervoso é transmitido para fora do corpo celular. A transmissão é iniciada no cone axonal e percorre todo o axónio até ao botão sináptico (pequena dilatação terminal). Quanto aos terminais do axónio, são estes que estabelecem a comunicação entre dois neurónios através do contacto directo entre membranas de ambos (sinapse eléctrica) ou, mais frequente, mediada por neurotransmissores (sinapse química) (22) (23).

Grande parte dos axónios são revestidos por uma camada de células gliais (células de Schwann) que possibilitam o isolamento eléctrico, realizando a formação de mielina. Os espaços que não foram revestidos pela mielina são denominados nós de Ranvier (condução saltatória) (23).

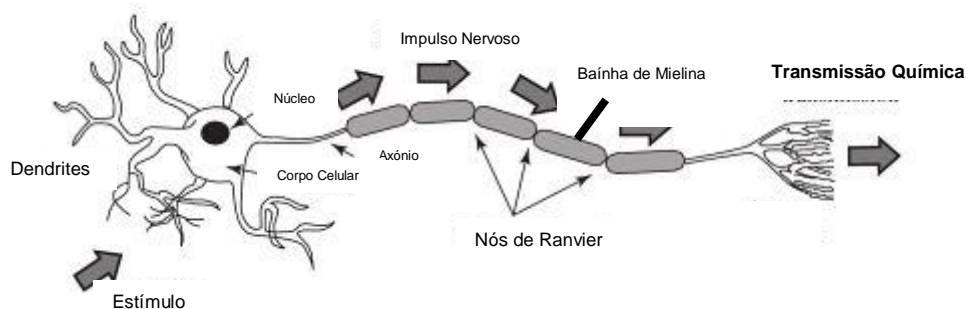


Figura 2.3– Estrutura principal de um neurónio e representação do funcionamento de um estímulo [adapt. (22)]

2.4 Potencial de Acção

Sendo o neurónio uma célula excitável, dependendo dos estímulos realizados, o potencial de acção pode sofrer alterações.

O impulso nervoso consiste numa despolarização da membrana plasmática do neurónio e esta acontece quando os iões de sódio (Na^+) entram na célula e os iões de potássio (K^+) saem para o meio extracelular (maior concentração), surgindo assim o potencial de acção. Nesta fracção da membrana não é possível desencadear um novo potencial de acção (período refractário), de modo a garantir a unidireccionalidade da propagação do potencial (22).

Ou seja, não é exequível a geração de um potencial de acção a meio de um axónio (iria propagar-se em ambos os sentidos), uma vez que os potenciais de acção surgem no início do axónio, a nível do corpo celular onde ocorre a integração da informação que desencadeia ou não o potencial de acção (22).

O estado de repouso presente em todas as células mantém um gradiente iónico através da membrana plasmática, originando um potencial eléctrico característico de -70 mV. Quando este valor sofre uma alteração, de duas ou três dezenas de mV no sentido positivo, este desequilíbrio acentua-se e o neurónio passa a um estado excitado. Para tal, é necessária a ocorrência de uma diferença de gradientes que se deve ao facto da membrana plasmática do neurónio transportar activamente os iões de Na^+ e K^+ através de bombas sódio-potássio (transporte activo). Esta bomba é uma proteína que transporta três iões de Na^+ para o exterior do neurónio e dois iões de K^+ para o seu interior, através de uma molécula de Adenosina Trifosfato (ATP), contrariando o fluxo passivo. Uma vez que a saída de Na^+ não é acompanhada na mesma proporção pela entrada de K^+ , origina-se um potencial de repouso negativo, em que a membrana se encontra polarizada (22) (23). Este potencial negativo deve-se também ao bombeamento de iões de cálcio (Ca^{2+}) e cloro (Cl^-) através da membrana do neurónio na direcção regulada pelo potencial da membrana (3) (1).

Aquando da estimulação do neurónio ocorre uma variação do potencial da membrana de -70 mV para $+30$ mV (Figura 2.4), devido à súbita permeabilidade aos iões de Na^+ . Esta despolarização contribui para o estado excitado do neurónio e transmite-se ao longo da membrana plasmática. Posteriormente, ocorre uma repolarização e, após uma hiperpolarização, o valor de equilíbrio é retomado (18) (22) (23).

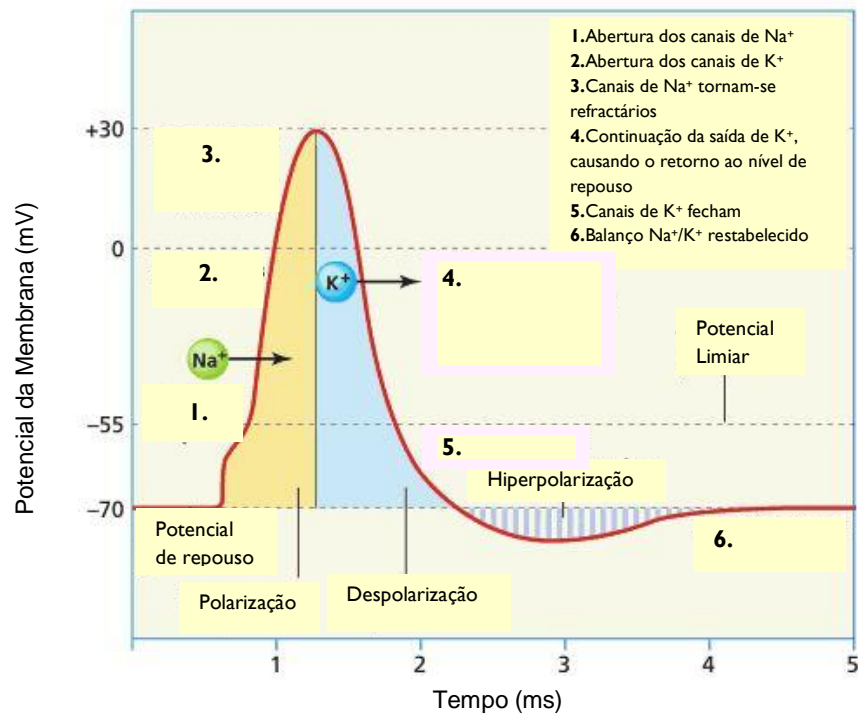


Figura 2.4– Potencial de acção num neurónio [adapt. (18)]

Quando um neurónio deixa de ser estimulado, a bomba sódio-potássio rapidamente restabelece as concentrações intra e extracelulares dos iões, ficando preparado para um novo potencial de acção (18).

Para além da actividade eléctrica das células cerebrais referida anteriormente, é importante realçar os fenómenos eléctricos que envolvem as populações de neurónios. A electroencefalografia, que será explicada no capítulo 4, consiste na medição de potenciais eléctricos e revela a existência de actividade eléctrica cerebral síncrona. Ou seja, verifica-se que existem grupos de neurónios cuja actividade ocorre em simultâneo, de modo a gerarem ritmos susceptíveis de serem medidos.

3.1 Introdução

O presente capítulo aborda os aspectos mais importantes da epilepsia e constitui uma continuidade da análise introdutória de conceitos necessários à compreensão dos capítulos seguintes.

Assim, os tópicos a apresentar integram uma breve introdução histórica da epilepsia, a sua definição geral, assim como uma referência aos tipos de crises e tratamento desta patologia. Tendo em conta a vasta lista de causas de epilepsia, considera-se essencial salientar a presente no trabalho desenvolvido: esclerose tuberosa.

3.2 História da Epilepsia

Na Antiguidade Clássica a epilepsia era descrita com relativa precisão e as crenças relativas à sua origem sobrenatural mantiveram-se até ao século XIX. Perante os avanços da ciência e, em particular, da neurologia, foram abertos novos caminhos sobre a forma como a doença é actualmente considerada (24).

A primeira referência à epilepsia terá surgido por volta do ano 3000 a.C. na civilização egípcia, sendo a origem da doença atribuída a um espírito maligno.

O termo 'epilepsia' surgiu durante a civilização grega, ficando conhecida como 'Doença Sagrada', uma vez que era considerada como uma consequência dos caprichos dos deuses (24).

Hipócrates, pai da medicina, reconheceu a epilepsia como um processo natural do cérebro, tornando-se pioneiro no levantamento do véu de misticismo que cobria a doença.

A era moderna da epilepsia só terá tido início em 1873, quando J. H. Jackson colocou a hipótese das crises epilépticas serem provocadas por descargas eléctricas no cérebro.

Em 1929, Hans Berger descobre o EEG, que permite registar as correntes eléctricas que ocorrem no cérebro, tornando-se este instrumento essencial para o estudo da epilepsia (1) (24).

3.3 Definição de Epilepsia

Epilepsia é a denominação dada a um conjunto de distúrbios cerebrais que afecta aproximadamente 60 milhões de pessoas no Mundo (25) (26), pressupondo-se uma prevalência de mais de 50 mil pessoas em Portugal (27). Pode aparecer em todas as idades, sendo mais frequente em crianças e idosos, apresentando uma variedade de sintomas, sendo o mais comum a vivência de crises epiléticas.

No decorrer da história, vários autores criaram a definição de epilepsia, concluindo-se que a epilepsia é um grupo de doenças que têm em comum crises epiléticas, apesar de esta ser considerada uma definição insatisfatória (28).

Quanto à caracterização das crises, estas são ocorrências transitórias de sinais e/ou sintomas que reflectem uma actividade excessiva de um conjunto de neurónios, numa determinada zona do encéfalo – **crises focais**, ou de numa área mais extensa, envolvendo simultaneamente os dos hemisférios cerebrais – **crises generalizadas** (29) (30).

A crise epilética é causada por descargas eléctricas anormais e transitórias das células nervosas, resultantes de correntes eléctricas que são fruto da movimentação iónica através da membrana celular (31) (32), tal como foi apresentado no capítulo 2.

Também foi referido anteriormente que todas as funções do cérebro, incluindo sensibilidade, motricidade, raciocínio, emoção, reflexos dependem de sinais eléctricos transmitidos de um neurónio para outro, ao mesmo tempo que a mensagem vai sendo modificada; o cérebro normal está constantemente a gerar ritmos eléctricos de forma ordenada (28) (29).

Na epilepsia essa ordem é interrompida por alguns neurónios que descarregam sinais de maneira inapropriada, podendo haver uma espécie de ‘tempestade’ eléctrica breve, originada em alguns neurónios que são constitucionalmente instáveis, devido a algum defeito genético (epilepsia hereditária) ou devido a neurónios que se tornaram instáveis por anomalias metabólicas (hipoglicémia ou alcoolismo). Alternativamente, a descarga anormal pode vir de qualquer área localizada no cérebro, como é o caso de pacientes portadores de epilepsia causada por trauma crânio-encefálico (28).

É importante referir os termos utilizados para classificar os períodos de EEG. Durante a observação de um paciente, e de acordo com a duração dos registos de EEG, este poderá ou não apresentar crises epiléticas. Os períodos de tempo analisados podem ser classificados da seguinte maneira (28) (29):

Período ictal – que regista o início da crise, desenvolvimento e fim da mesma, ou seja, é o período em que ocorre a crise epilética;

Período pré-ictal e pós-ictal – tempo imediatamente anterior e posterior à crise (ou ao período ictal);

Período inter-ictal – tempo entre duas crises sucessivas;

Linha de base – que representa qualquer período no sinal de EEG com actividade normal.

Quanto à manifestação das crises epiléticas é de referir duas terminologias importantes: **crise clínica**, que ocorre quando a crise se manifesta visualmente no paciente, isto é, ocorre a exteriorização da crise; e **crise electroencefalográfica**, que ocorre quando os registos de EEG indicam um determinado padrão que caracteriza a crise, mas que de um modo geral ainda não se manifestou visualmente (cl clinicamente) no paciente (28) (29).

As manifestações podem ser do tipo de alteração do estado mental, movimentos descontrolados, convulsões e outros fenómenos psíquicos, sendo apenas considerada como epilepsia o aparecimento de duas ou mais crises de início brusco e inesperado, pelo que uma crise

isolada não é epilepsia. De igual modo, as crises surgidas do desenvolvimento de um processo agudo, como a febre, infecção ou outros, denominam-se de crises ocasionais e não constituem epilepsia (33).

Maioritariamente, os pacientes sofrem crises localizadas ou focais, que são aquelas em que as primeiras manifestações clínicas e electroencefalográficas indicam activação de um sistema neuronal limitado a uma parte do hemisfério cerebral. Estas podem manter-se localizadas ou alongar-se secundariamente através de todo o cérebro. Torna-se assim evidente, a necessidade do estudo da epilepsia e o desenvolvimento de tratamentos adequados.

3.4 Tipos de Crises Epilépticas

Sendo a epilepsia um distúrbio cerebral que se expressa por meio de crises epilépticas, estas podem manifestar-se de diferentes maneiras (24) (28).

É indispensável a definição prévia do tipo de crise, uma vez que esta irá determinar o tipo de tratamento a aplicar ao paciente.

Quanto à classificação das epilepsias, em 1981 foi apresentada à comunidade médica a classificação internacional da *International League Against Epilepsy* (ILAE), recomendada desde então. Este tipo de classificação usa apenas dois critérios: a forma clínica e a anormalidade do traçado do EEG (28) (32).

As tabelas a seguir descrevem os diferentes tipos de crises epilépticas e os seus sintomas mais comuns:

Tabela 3.1 – Diferentes tipos e breve descrição de sintomas de crises generalizadas [adapt. (28) (34)]

Crises Generalizadas (convulsivas ou não convulsivas)	Sintomas
Tónico – clónica ou ‘grande mal’	Perda de consciência, endurecimento muscular seguido de movimentos abruptos, morder a língua, confusão após a crise durante um certo tempo.
Ausência ou ‘pequeno mal’	Perda de consciência, desmaio, não há confusão após a crise.
Mioclónica	Espasmos musculares breves e esporádicos.
Clónica	Espasmos musculares rítmicos.
Tónica	Endurecimento muscular, perda de equilíbrio.
Atónica	Perda do tónus muscular resultando na perda de equilíbrio.

Tabela 3.2 - Diferentes tipos e breve descrição de sintomas de crises focais [adapt. (28) (34)]

Crises Focais (parciais, locais)	Sintomas
Simplex (pessoa permanece em alerta)	
Com sinais motores	Espasmos, rigidez muscular, balanço da cabeça.
Com sinais sensitivos especiais ou somatossensoriais	Sensações visuais afectadas, audição, tacto e olfacto.
Com sinais psicológicos	Medo irracional, <i>déjà vu</i> .
Complexas (perturbação da consciência)	
Início de crise focal simples seguida de alterações de consciência	Automatismos tais como morder os lábios, mastigação, inquietação, deambular e outros movimentos repetitivos e involuntários mas coordenados.
Alteração de consciência no início da crise	Inicialmente associado a uma preservação da consciência que em seguida evolui para uma perda de consciência e convulsões.
Secundárias generalizadas (tónico-clónica, tónica ou clónica) (*)	

(*)Ver sintomas na Tabela 3.1

Os sintomas dos diferentes tipos das crises focais são experienciados por vários doentes com **epilepsia de lobo temporal (TLE)**, em que o lobo temporal surge como a região mais epileptogénica (26).

A TLE é frequentemente associada à epilepsia refractária, em que as crises recorrentes originam de um ou de ambos os lobos cerebrais temporais. Assim, a ILAE reconhece dois tipos principais:

- **Epilepsia do lobo temporal medial (MTLE)** – origem no hipocampo, giro para-hipocampal e amígdala, localizados na zona interna do lobo temporal;
- **Epilepsia de lobo temporal lateral (LTLE)** - origem no neocórtex na zona externa do lobo cerebral temporal.

Para os pacientes com MTLE, nos quais as crises continuam incontroláveis após tratamento farmacológico, é considerada a cirurgia para a remoção do foco epileptogénico.

3.5 Tratamento da Epilepsia

Se por um lado, afirmar que a epilepsia é uma doença para toda a vida é errado, por outro lado é impossível correlacionar dados ou probabilidades desta patologia sem associá-los ao tipo de crise em análise (28).

Cada paciente reage de maneira diferente ao tratamento e o sucesso deste depende, para além do tipo de crise, de outros factores como por exemplo, do diagnóstico precoce da doença, da eficácia do(s) medicamento(s) utilizado(s), do cumprimento da medicação, da existência de outras lesões associadas e de problemas socioprofissionais (28).

Assim, o objectivo do diagnóstico clínico da epilepsia é identificar, com a maior precisão possível, a zona do cérebro responsável pelas descargas eléctricas anormais, causadoras da crise (zona epileptogénica), de forma a melhor controlar as ocorrências e melhorar a qualidade de vida dos pacientes epiléticos (35).

Este controlo pode ser feito por duas vias: por meio de **medicamentos** ou por meios **cirúrgicos**. Apesar dos avanços no tratamento da epilepsia através de medicamentos (AED- Anti-Epileptic Drugs) nas últimas décadas, aproximadamente 30% dos pacientes continuam a resistir a

esses tratamentos, epiléticos refractários. Ao longo do tempo, este facto traduz-se num agravamento da sua condição médica, física e social, apesar das várias estratégias usadas nos tratamentos, nomeadamente terapêuticas envolvendo múltiplos medicamentos (35) (33) (36).

Epilepsia refractária, intratável ou fármaco-resistente são termos usados frequentemente, mas que carecem de uma definição precisa. Alguns autores definem este tipo de epilepsia com base no número de fármacos que o doente utilizou, nas doses máximas toleradas; outros incluem na definição a frequência das crises e a duração da doença. Uma definição rigorosa de epilepsia refractária ou resistente implica que todas as tentativas terapêuticas, com um ou mais fármacos em doses máximas toleráveis, por um período de tempo adequado, não foram bem sucedidas (37). O tempo necessário para a remissão das crises não está definido, constatando-se que na maioria dos casos é conseguida após um ou dois anos de terapêutica (36).

No entanto, perante o insucesso de um tratamento com medicação, é possível em alguns casos, recorrer à cirurgia da epilepsia. Nestes, o tecido cerebral lesado que provoca as crises, tem de estar circunscrito a uma área do cérebro de menor importância, de modo a que ao ser removido não provoque alterações da personalidade ou nas funções do paciente (26) (35).

Surge, então, a necessidade de uma melhor preparação clínica antes de se efectuar a cirurgia, que vai ao encontro do tema da presente Dissertação, considerando-se de elevada importância a detecção rigorosa do foco epileptogénico, para que a remoção da área seja bem-sucedida.

3.6 Esclerose Tuberosa

As causas da epilepsia podem ser divididas em quatro categorias principais, que se encontram descritas na tabela seguinte:

Tabela 3.3 – Classificação das quatro principais causas de epilepsia [adapt. (28) (34)]

Tipo de epilepsia	Descrição
Idiopática	Epilepsia predominantemente de origem genética e na qual não existe grandes anomalias neuroanatómicas ou neuropatológicas.
Sintomática	Epilepsia de origem genética ou adquirida, associada a alterações neuroanatómicas ou neuropatológicas indicativas da doença.
Provocada	Epilepsia na qual um factor ambiental ou sistémico específico é predominante na causa das convulsões e na qual não há alterações macroscópicas nas causas neuroanatómicas ou neuropatológicas.
Criptogénica	Epilepsia de natureza sintomática suspeitável em que a causa ainda não foi identificada.

Perante o elevado número de subcategorias, assume-se como relevante a referência ao tipo de epilepsia sintomática de origem genética ou congénita, uma vez que esta inclui a esclerose tuberosa como causa epilética.

A breve referência à esclerose tuberosa emerge do caso clínico em estudo, no qual o paciente é diagnosticado com esta síndrome.

A esclerose tuberosa é uma das síndromes neuro-cutâneas mais comuns, na qual a epilepsia surge como uma das mais importantes complicações, ocorrendo em 80-90% dos casos num padrão fortemente relacionado com a idade (28) (38).

Resultado de anomalias na migração, proliferação e diferenciação de células, a esclerose tuberosa envolve vários órgãos, onde hamartomas característicos são encontrados na pele, retina, fígado, pulmão, coração e cérebro (39).

As crises epilépticas iniciam-se frequentemente nos primeiros meses de vida, sendo na maior parte das vezes graves e intratáveis. O tratamento das crises beneficiou recentemente com os avanços de novos medicamentos anti-epilépticos. No entanto, os pacientes com esclerose tuberosa resistentes a estes medicamentos podem ser considerados para tratamento cirúrgico (28).

Uma defini o clara do foco epileptogénico mais activo e da zona com anormalidade cortical pode levar a uma tuberectomia, e a um melhor controlo das crises, no caso da selec o de pacientes com resistência a medicamentos.

4 Electroencefalografia

4.1 Introdução

A electroencefalografia é a principal técnica de investigação usada nos casos de epilepsia. A maioria dos pacientes, se não todos, após a realização do diagnóstico clínico irá proceder-se ao registo de EEG, idealmente antes de se iniciar o tratamento.

Deste modo, no seguimento da abordagem aos conteúdos importantes para a Dissertação apresentada, é essencial a explicação de um dos métodos fundamentais de registo de sinal eléctrico, que já foi vagamente referido.

Assim, o capítulo 4 inicia-se com a definição da técnica de EEG e posterior discussão de algumas questões relacionadas com aquisição do EEG.

4.2 Definição de EEG

A actividade neuronal do cérebro humano inicia-se entre a 17^a e a 23^a semanas do desenvolvimento pré-natal. Acredita-se que desde esta fase precoce, e durante toda a vida, os sinais eléctricos gerados pelo cérebro representam não só uma função cerebral, mas também um estado de todo o corpo. Esta hipótese fornece a motivação para a aplicação de métodos de processamento de sinal digital avançados aos sinais de EEG medidos no cérebro humano (3).

O EEG assinala a actividade eléctrica cerebral através de eléctrodos, que são colocados no escalpe. Estes detectam a actividade eléctrica normal e anormal dos neurónios (3). Neurologistas especializados e treinados podem identificar padrões que representam a actividade cerebral anormal. No caso da epilepsia, estas anomalias são chamadas alterações epileptiformes e podem ser observadas nos períodos entres as crises, sendo, geralmente, representados através de picos, ondas agudas e descargas pico-onda.

De uma forma geral, o EEG consiste no somatório das actividades eléctricas das populações de neurónios, com uma modesta contribuição das células gliais. Os neurónios são células excitatórias com características intrínsecas de propriedades eléctricas, e a sua

actividade produz campos eléctricos e magnéticos (sub-capítulo 4.4). Os campos gerados podem ser detectados por meio dos eléctrodos a uma distância curta das fontes, ou a partir da superfície cortical, ou ainda a distâncias maiores como é o caso do escalpe, sendo este o tipo de EEG mais comum (1).

A este tipo de exame pode associar-se o magnetoencefalograma (MEG), que é usualmente registado através de sensores altamente sensíveis às mudanças nos campos magnéticos neuronais fracos, que são colocados a distâncias curtas ao longo do escalpe (3).

Os diferentes tipos de EEG, representados na figura 4.1, são classificados consoante a localização dos eléctrodos, dando origem à seguinte classificação:

1. **ECoG ou EEG intracraniano (iEEG)**, registado directamente a partir do córtex cerebral, geralmente com eléctrodos subdurais;

2. **EEG extracraniano**, registado a partir da superfície da cabeça.

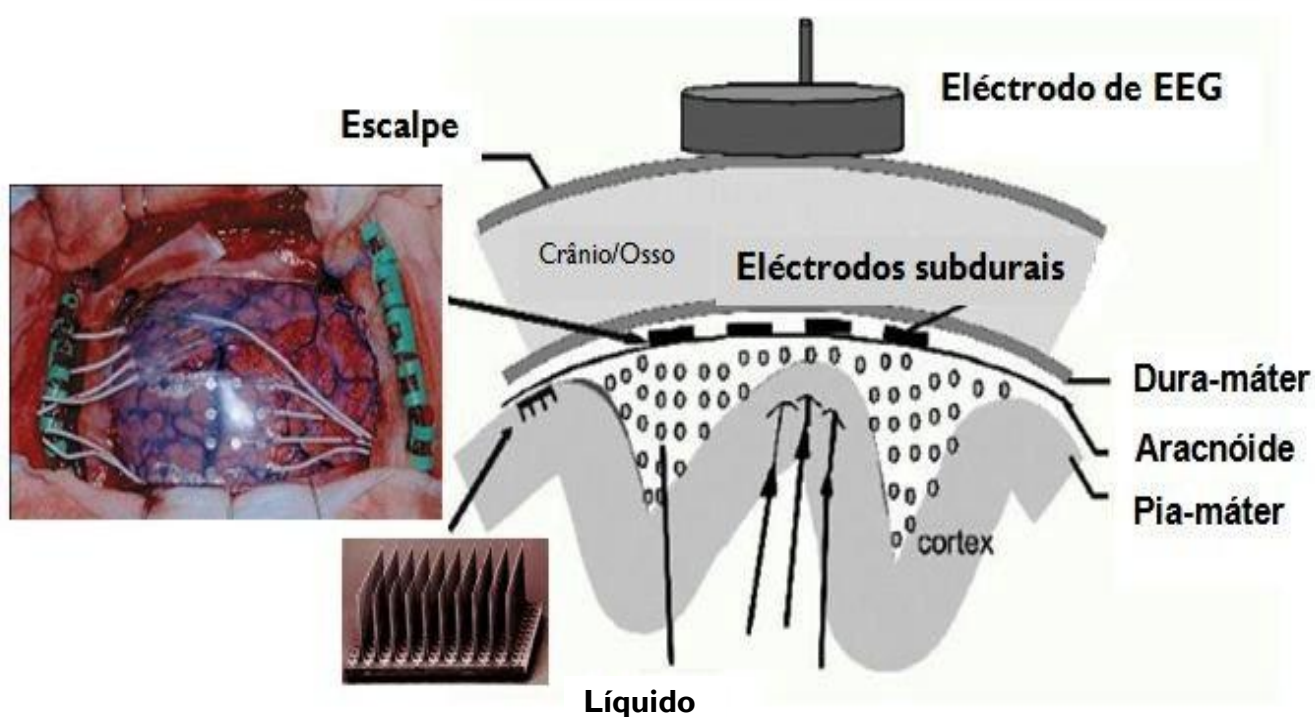


Figura 4.1 - Esquema do registo do potencial eléctrico [adapt. (1)]

Apesar de não invasivo, o EEG realizado ao nível do escalpe apresenta uma baixa resolução espacial, que resulta de um conjunto de factores: número limitado de eléctrodos utilizados e distorções resultantes das diferentes condutividades dos tecidos intervenientes (diferentes potenciais eléctricos introduzidos por meninges, líquido e osso craniano) (3) (1). Onde o ECoG surge como uma solução para as limitações apresentadas.

As vantagens do ECoG incluem a menor contaminação com artefactos (actividade muscular, movimento ocular e pestanejar), uma maior proximidade aos locais de geração de crise e menos problemas quanto à referência dos eléctrodos (40). Assim, o ECoG fornece melhores resoluções temporal e espacial, sendo considerado um melhor indicativo da localização dos geradores de patologias corticais do que o EEG a nível do escalpe (1) (41).

De acrescentar que, tratando-se de um método invasivo, o ECoG apresenta como desvantagens o risco de infecção, hemorragia, acidente vascular cerebral, ou outras complicações a nível do procedimento cirúrgico e apresenta um custo significativo (42).

Também se considera indispensável referir como desvantagem o facto de que a maior parte do córtex, excepto a área de implementação dos eléctrodos, permanece pouco explorada. Assim, se a zona de início de crise não é atingida pela colocação dos eléctrodos, o ECoG vai conduzir a conclusões erradas e menos precisas. Por esta razão, a técnica de ECoG possui limitações na investigação da conectividade das redes corticais envolvidas no início das convulsões epilépticas (1) (41).

A tabela a seguir resume as principais vantagens e limitações do ECoG:

Tabela 4.1 – Principais vantagens e limitações do ECoG [adapt. (43) (42)]

Vantagens	Limitações
Colocação flexível dos eléctrodos para registo;	Tempo de registo limitado (convulsões podem não ser registadas durante o período de registo);
Pode ser realizado em qualquer fase da cirurgia (antes, durante e após);	Área cerebral abrangida reduzida devido à colocação limitada dos eléctrodos pela área de córtex exposta;
Permite a estimulação directa do cérebro, identificando as regiões críticas do córtex que devem ser evitadas durante a cirurgia;	Registo sujeito à influência de anestésicos, analgésicos narcóticos e à própria cirurgia.
Maior precisão e sensibilidade que o EEG.	

4.3 Geração do EEG

Como já se referiu, o sinal de EEG consiste na medição de potenciais associados a correntes que fluem durante a excitação sináptica das dendrites de muitos neurónios piramidais no córtex cerebral. É esta corrente produzida no interior das dendrites, que gera um campo magnético, podendo ser medido por máquinas de MEG, e gerando um campo eléctrico secundário ao longo do escalpe mensurável por sistemas de EEG (3).

As diferenças de potenciais eléctricos são causadas pelo somatório dos potenciais pós-sinápticos das células piramidais que criam um dipolo eléctrico entre o corpo celular e as dendrites apicais, que se ramificam a partir dos neurónios.

A cabeça humana consiste em diferentes camadas que incluem essencialmente o escalpe, o crânio e o cérebro. A maioria do ruído é gerado quer dentro do cérebro quer ao longo do escalpe, no entanto o crânio atenua os sinais aproximadamente em 100 vezes mais que o tecido mole (3).

Assim, uma grande população de neurónios activos pode gerar um potencial suficiente para ser adquirido pelos eléctrodos. Estes sinais são posteriormente ampliados de modo a serem exibidos (3). A análise visual e a classificação do EEG são a seguir apresentadas detalhadamente (sub-capítulo 4.5).

Uma vez que o EEG contém uma vasta gama de frequências, é importante examinar as bandas de frequência associadas a uma actividade mental ou estado de consciência diferente. Do ponto de vista clínico e fisiológico a banda de frequências de maior interesse encontra-se entre 0.3 e 30 Hz. A tabela mostra essa classificação de frequências mais usuais (45):

Tabela 4.2 – Bandas de frequências usuais na análise de EEG [adapt. (45)]

Nome	Banda de Frequência (Hz)	Descrição
Delta	< 4	Sono profundo, doença cerebral grave ou anestesia.
Teta	4- 8	Stress emocional, sonolência.
Alfa	8 -12	Estado de vigília relaxado.
Beta	12 – 30	Actividade mental intensa, stress e tensão.
Gama	30-100+	Utilizada para a confirmação de algumas doenças cerebrais.

Usando uma frequência de amostragem mínima de 200Hz, apenas os sinais com componentes de frequência até à banda gama (30-100Hz) apresentam relevância clínica.

No entanto, em estudos recentes em ratos e humanos (45) (46) (47) (48) (49) (50) é aplicada uma frequência de amostragem superior (1000-2000 Hz), demonstrando que as oscilações de alta frequência (HFO) podem ser determinantes fisiológicos e patológicos nos humanos, evidenciando uma possível relação das HFO com a epileptogénese (47) (2).

Nos casos de visualização e detecção, as HFO têm sido definidas como eventos com pelo menos 4 oscilações consecutivas entre 80 Hz e 500 Hz, que claramente se diferenciam da linha de base (51).

As altas frequências podem ser descritas com os termos: *ripples* (entre 100 e 200 Hz) e *fast ripples* (limite inferior variando entre 160, 200, 250 Hz e limite superior entre 500, 600 Hz) (47) (45). A imagem seguinte (figura 4.2) representa a divisão detalhada de uma das classificações usada para a faixa das oscilações de alta frequência:

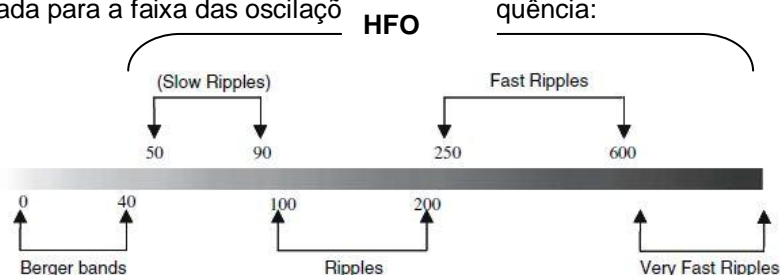


Figura 4.2 – Classificação detalhada das oscilações de alta frequência (HFO) [adapt. de (52)]

A divisão do espectro de EEG, do ponto de vista do sinal de banda larga, tanto para efeitos de estudos da epileptogénese, como outros, está longe de estar padronizado. É possível encontrar várias classificações no que diz respeito às diversas fronteiras das bandas de frequências. A classificação mostrada na figura 4.2 é apenas uma delas.

Por exemplo, a referência (53) considera as HFO na banda 60-99 Hz, como potenciais fornecedoras de informação clínica para a definição das zonas epileptogénicas. Esta situação reflecte o estado relativamente embrionário da investigação no domínio do EEG de banda larga, não existindo certezas quanto aos valores fronteira

As HFO possibilitam uma melhor localização espacial do início da crise, substituindo a localização através da análise de pontas epilépticas e ondas agudas.

Tem sido realçada a importância das HFO, evidenciando que as crises focais neocorticais ocorrem durante períodos de actividade de alta frequência, na zona de início das crises. Estes resultados indicam que o aumento da banda de frequências é uma assinatura do cérebro epiléptico (54).

4.4 Classificação do EEG

Muitas técnicas têm sido utilizadas numa tentativa de detectar as crises epilépticas no EEG.

Uma análise visual convencional dos registos de EEG inclui a verificação dos seguintes pontos: frequência; amplitude ou tensão; regularidade da forma da onda; reactividade ao abrir dos olhos, hiperventilação e estimulação fótica. Também inclui a identificação da zona espacial (local ou generalizada, unilateral ou bilateral) e da insistência temporal (esporádica e breve ou prolongada e persistente) das anormalidades (55).

No entanto, ainda não foi possível obter a compreensão plena da organização estrutural e funcional das oscilações electroencefalográficas. Esta actividade oscilatória pode ser dividida em (56):

- **Actividade de fundo** (*background*), constituída por ondas regulares (período inter-ictal);
- **Actividade padrão** de picos transitórios, de maior amplitude (suposta representação de sincronias locais de conjuntos neuronais).

Portanto, os eventos de picos oscilatórios devem desempenhar um papel funcional específico, distinguindo-se da actividade de fundo, especialmente nas tarefas cognitivas e no contexto clínico (efeitos das doenças cerebrais). Assim, a extracção de eventos oscilatórios constitui uma importante tarefa, que se inclui em vários casos de estudo (57).

Um exemplo de um registo possível de análise encontra-se representado na imagem que se apresenta:

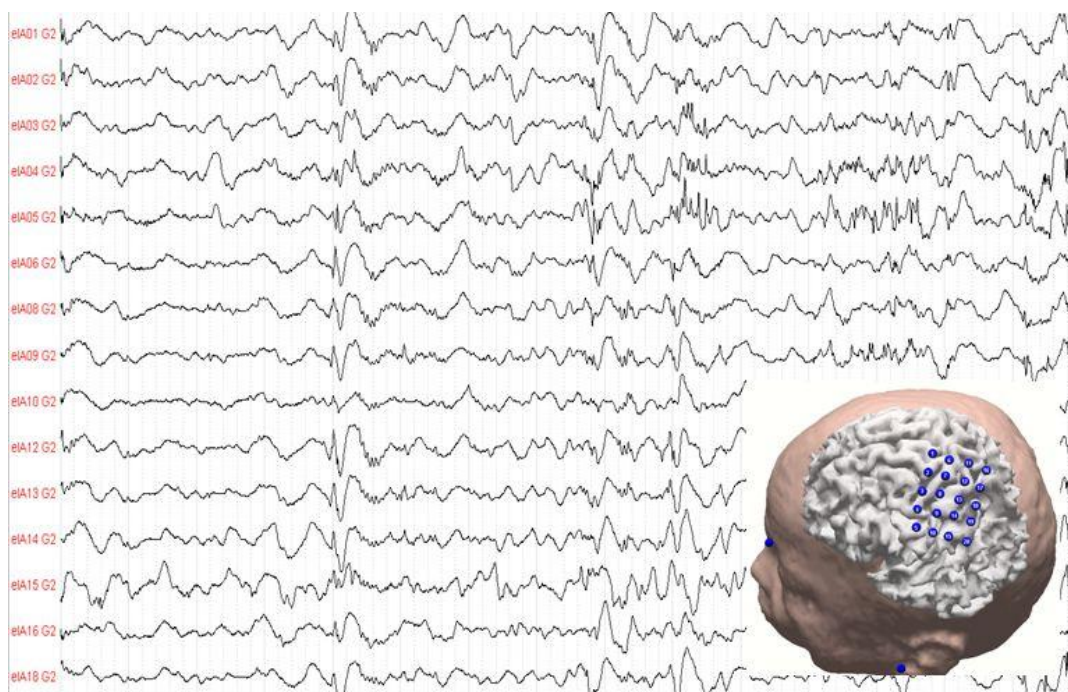


Figura 4.3 - Exemplo de sinais de ECoG e representação da localização da grelha 2D utilizada

Tem-se observado na literatura que a detecção válida da crise pode ser feita através da quantificação da evolução da onda da crise. O início e a duração da crise podem ser

identificados no EEG por um técnico qualificado. A tarefa destes é reconhecer a forma da onda de interesse a partir da observação do EEG, para posteriormente estimar os locais prováveis de geração da crise.

Geralmente, a maioria das crises têm algumas características comuns, tais como descargas rítmicas de grande amplitude, dessincronização de baixa amplitude no início do EEG, picos repetitivos e ondas lentas regulares. No entanto, não existem dois pacientes com padrões ictais idênticos, e mesmo no próprio paciente, dois padrões ictais nunca são idênticos apesar de semelhantes.

Assim, a definição de crise ainda permanece vaga, sendo a mais aceita aquela em que durante uma crise epiléptica, nos estados de crise aparece um novo tipo de ritmo de EEG, hesitante e depois mais distinto, começando logo a dominar fortemente o traçado de EEG. Tende a tornar-se mais lento com o aumento da amplitude e aparecem fases de picos mais distintas das ondas rítmicas observadas nos registos de EEG (48).

Recentemente, vários investigadores tentam prever ou detectar as crises baseando-se numa análise fora do registo no tempo do exame de EEG. A maioria dessas técnicas consiste numa análise tempo-frequência.

4.5 Monitorização Intracraniana

Antes do início do registo do ECoG é necessário definir alguns requisitos e objectivos para a monitorização intracraniana, tais como (48):

- Os exames não-invasivos revelaram-se inconclusivos quanto ao local e à extensão da intervenção cirúrgica;
- A identificação exacta do foco epileptogénico requer as seguintes informações:
 1. **Início da crise lateralizada** (por exemplo, epilepsia de lobo temporal esquerda ou direita);
 2. **Identificação do lobo** (por exemplo, epilepsia de lobo temporal vs. lobo frontal);
 3. **Identificação rigorosa da região do início da crise** (por exemplo, início anterior esquerdo vs. início posterior temporal);
- O paciente aceita o procedimento e o risco de se obter resultados inconclusivos após monitorização intracraniana;
- O estado clínico do paciente tem de ser compatível com o procedimento da monitorização intracraniana, uma vez que se tratam de registos invasivos de longa duração (por exemplo, sem grandes distúrbios comportamentais);
- Localização do córtex vital no córtex adjacente é obrigatória (por exemplo, a determinação do córtex da linguagem num paciente com crises epiléticas iniciadas no lobo temporal esquerdo posterior).

O ECoG é o resultado de um registo por grelhas 2D ou tiras 1D, que são colocadas directamente na superfície cortical ou na dura-máter (41). Na figura 4.1 é possível visualizar o tipo de grelha utilizada e a aquisição do sinal de ECoG.

Nesta fase de investigação invasiva, a colocação dos eléctrodos intracranianos é realizada pelo cirurgião através de uma trepanação (pequeno orifício na calota craniana) ou através de uma craniotomia (abertura maior da calota craniana) sobre a região do cérebro a estudar.

Existem vários tipos de eléctrodos intracranianos e a indicação de um ou outro tipo varia consoante o caso: **eléctrodos epidurais**, **eléctrodos subdurais**, e **eléctrodos de profundidade** (ou intracerebrais), sendo os dois últimos mais frequentemente utilizados (1).

Os eléctrodos subdurais, que podem ser do tipo grelha ou tira de silicone com múltiplos contactos, são ideais para o registo de áreas extensas do córtex, sobretudo quando está indicado um estudo detalhado de áreas suspeitas (1).

Nos casos de epilepsia, da investigação a partir do ECoG resulta procedimento de duas etapas (3):

1. Identificação da(s) área(s) epileptogénica(s) através da colocação de eléctrodos subdurais, de profundidade e epidurais;
2. Remoção da área epileptogénica.

Assim, vários conceitos precisam de ser definidos antes de qualquer proposta de cirurgia curativa da epilepsia. Como foi referido anteriormente, esta tem como objectivo a remoção da **zona epileptogénica** – zona necessária e suficiente para a supressão de crises adicionais. A zona epileptogénica não corresponde, necessariamente, à lesão patológica e à zona de maior distúrbio, mas sim à área do córtex cerebral envolvida na génese da crise epiléptica (44) (14).

A descrição das seguintes zonas permitirá definir uma zona epileptogénica 'prática' (zona que provavelmente corresponde à zona epileptogénica teórica mas que só se confirmará após a cirurgia), a saber (1) (44) (14):

Zona lesional – corresponde à área cerebral com determinada anomalia estrutural, presumivelmente a causa da epilepsia, devendo ser menor que a zona epileptogénica.

Zona irrativa – é definida como a área do córtex capaz de gerar pontas inter-ictais, podendo ser mais generalizada que a zona epileptogénica. Esta zona orienta o médico para uma dada área cerebral, embora não seja um indicador perfeito, uma vez que a actividade eléctrica pode estar afastada da região que realmente precisa ser excisada.

Zona sintomatogénica – área do córtex cuja activação por uma descarga eléctrica produz sintomas ictais.

Zona de défice funcional – é definida como a zona do córtex que apresenta, durante o período inter-ictal, uma certa anomalia funcional. Assim, a sua activação ou desactivação leva a deficiências neurológicas ou neurofisiológicas.

5 Fundamentos do Processamento de Sinal de EEG

5.1 Introdução

A utilização de sinais biomédicos permite a extração de informações de um sistema biológico sob investigação. Tipicamente, é necessário processar o sinal adquirido para obter a informação relevante 'escondida', através da aplicação de transformações que otimizem a informação requerida.

Justifica-se assim este capítulo, que apresenta os fundamentos teóricos de modo a proporcionar uma melhor compreensão do *software* desenvolvido, explicitando os conceitos básicos de métodos de processamento no domínio tempo-frequência, através da análise com Transformada *Wavelet* Contínua (TWC).

5.2 *Wavelet*

As técnicas clássicas de processamento de sinal apresentam duas opções no que respeita à sua representação, com o intuito de através dessas técnicas se conhecerem as especificidades que o caracterizam:

- Representação no **domínio do tempo** – indica de que forma a amplitude do sinal varia com o tempo;
- Representação no **domínio da frequência** – permite averiguar a existência de diferentes componentes de frequência no sinal, bem como obter informação sobre a amplitude dessas componentes.

A técnica mais conhecida de transformação do sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência é a Transformada de Fourier (TF). A TF é uma ferramenta extremamente usual, uma vez que o conteúdo de frequência para muitos sinais é de extrema

importância e as suas informações são divididas em diferentes frequências através de funções sinusoidais. No entanto, uma desvantagem desta técnica é a perda de informações referentes ao domínio do tempo. Assim, quando o sinal não possui variações no domínio do tempo (sinal estacionário), as informações perdidas na transformação do sinal utilizando a TF não são significativas (58) (59).

Grossmann e Morlet introduzem a TW face à necessidade de contornar esta dificuldade colocada pelos sinais não estacionários (sinal de EEG) (60). A comparação destas duas técnicas encontra-se ilustrada na figura 5.1.

Assim, a TW de uma função (sinal) capta a informação da localização tempo-frequência do sinal, ao contrário da TF que sacrifica a localização num domínio para garantir o domínio complementar.

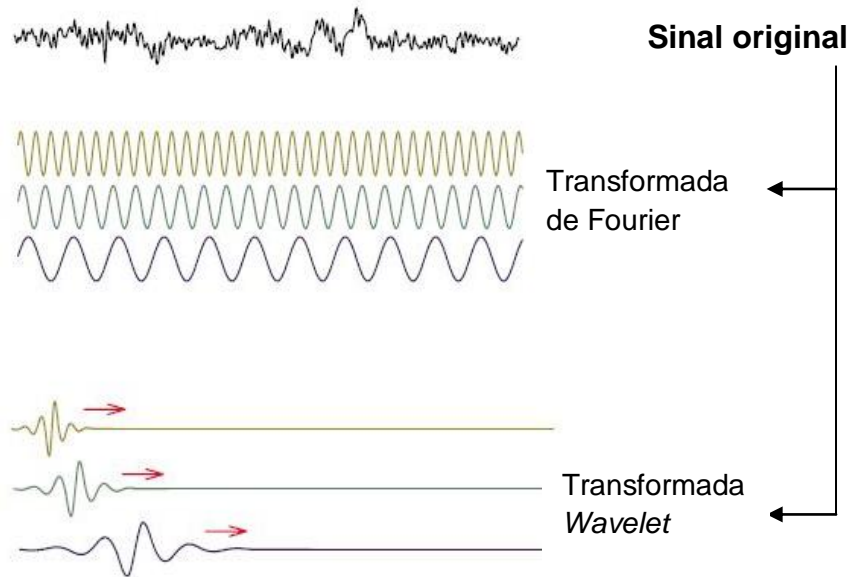


Figura 5.1 – Representação dos métodos de frequência e tempo-frequência [adapt. (61)]

A *wavelet* é uma pequena onda que apresenta uma forma oscilatória característica e tem a sua energia concentrada no tempo.

A TW tem como unidade fundamental de decomposição do sinal um conjunto de diferentes funções denominadas de *wavelets* mãe, $\psi_{a,b}(t)$, constituído por versões deslocadas do sinal através do seu atraso ou avanço em relação ao ponto inicial (factor de translação b) e dilatadas ou comprimidas (factor de escala a) (60) (62):

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad \text{Equação 5.1}$$

O factor $1/\sqrt{a}$ é usado para normalizar a energia, para que fique ao mesmo nível nos diferentes valores de a e b . A função *wavelet* $\psi_{a,b}(t)$ fica mais estreita quando a aumenta, diminuindo a escala de tempo, aumentando a precisão de alta frequência

A *wavelet* tem energia finita, concentrada no tempo ou no espaço, possibilitando a análise de fenómenos transientes, não estacionários ou variantes no tempo. As seguintes equações são vistas como duas condições para que a função $\psi_{a,b}(t)$ possa ser considerada uma função *wavelet*, correspondendo às condições de energia finita e média nula, respectivamente (60) (4):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt < +\infty \quad \text{Equação 5.2}$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0 \quad \text{Equação 5.3}$$

De referir ainda a distinção de duas formas da TW:

1. **Transformada Wavelet Contínua (TWC)**, que decompõe o sinal em função de uma variável contínua numa função de duas variáveis contínuas (a e b assumem valores contínuos);
2. **Transformada Wavelet Discreta (TWD)**, que decompõe o sinal discreto em vários níveis de resolução (a e b assumem valores discretos).

A TW é particularmente eficaz na representação de vários aspectos de sinais, tais como, descontinuidades, padrões de repetição, onde outro tipo de abordagem de processamento de sinal falha ou não é tão eficaz.

Resumindo, a ideia fundamental em que assenta a *wavelet* é a análise de acordo com a escala, pelo que alguns investigadores da área das *wavelets* sugerem esta análise como uma nova perspectiva no tratamento de dados. (5)

5.3 Transformada Wavelet

Sendo o EEG um sinal não estacionário é adequada a aplicação da técnica TW, surgindo diversas pesquisas nos estudos de crises epiléticas (10) (7) (63) (64) (65) (66) (67).

E como já foi referenciado anteriormente, as crises epiléticas manifestam-se através da presença súbita de actividade anormal, donde estas mudanças bruscas podem ser descritas com precisão através da TW, proporcionando uma descrição do sinal no domínio tempo-frequência.

Normalmente, o método de processamento de sinais transforma um sinal no domínio do tempo noutra domínio diferente. Matematicamente, isto pode ser alcançado através da representação do sinal no domínio do tempo como uma série de coeficientes, baseada numa comparação entre o sinal $f(t)$ e funções padrão $\psi_{a,b}(t)$ – *Wavelet*-mãe (60) (68).

Assim, a TWC é determinada como o produto interno na forma dada pela seguinte equação:

$$TWC_{f(a,b)} = \langle f(t), \psi_{a,b}(t) \rangle = \int f(t) \cdot \psi_{a,b}^*(t) \cdot dt \quad \text{Equação 5.4}$$

em que $\psi_{a,b}(t)$ é descrita pela equação 5.1.

O produto interno descreve a operação de comparar as semelhanças entre o sinal e a *wavelet*-mãe, isto é, o grau de proximidade entre ambas (60) (68).

Na TW, sendo uma técnica de janelamento variável, a resolução da frequência é proporcional à largura da janela, pelo quando esta diminui, aumenta a resolução no tempo, mas diminui a resolução na frequência (60) (62) (9).

O maior problema na utilização da TW é a escolha da melhor *wavelet*-mãe a ser utilizada num caso particular. Quanto aos sinais de EEG nos estudos de crises epiléticas, geralmente a escolha é empírica, normalmente num processo de tentativa e erro. No entanto, a vasta gama de possibilidades de escolha da *wavelet* pode ser reduzida, uma vez que para a TWC é aconselhável o uso de *wavelets* sem filtros, do tipo: *cgau*, *shan*, *fbsp*, *cmor*, *gaus*, *mexh*, *morl* (69) (70).

No presente trabalho são utilizadas *wavelets cmor (Complex Morlet)*, uma vez que estas se revelaram apropriadas para a análise no domínio tempo-frequência de sinais de EEG

como no caso dos seguintes estudos (71) (72) (73). Esta função *wavelet*-mãe é expressa como:

$$\psi(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi f_b}} e^{j2\pi f_c t} e^{-t^2/f_b} \quad \text{Equação 5.5}$$

onde f_b é o parâmetro de largura de banda, f_c a frequência central da *wavelet*, e j a unidade imaginária. O parâmetro de largura de banda, f_b , controla a forma da *wavelet* base.

Neste trabalho foram integradas as *wavelets* do tipo *Complex Morlet* (Fb -15, Fc - 1), *cmor15-1*, durante a TWC.

Os espectrogramas baseados em *wavelets*, também denominados escalogramas (figura 5.2), obtêm-se do módulo da TWC e elevando-o ao quadrado (5) (74):

$$|\psi_{a,b}(t)|^2 = \left| |a|^{-1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \right|^2 \quad \text{Equação 5.6}$$

No caso da análise do EEG multicanal, e na necessidade de uma análise independente da amplitude de cada canal, é necessário proceder à normalização dos coeficientes da TW relativamente à potência média, reduzindo assim a dependência da variação inter-canal (75):

$$twc_{f(a,b)} = \frac{|TWC_{f(a,b)}|^2}{\sigma^2} \quad \text{Equação 5.7}$$

onde σ^2 é a variância da porção do sinal a ser analisado.

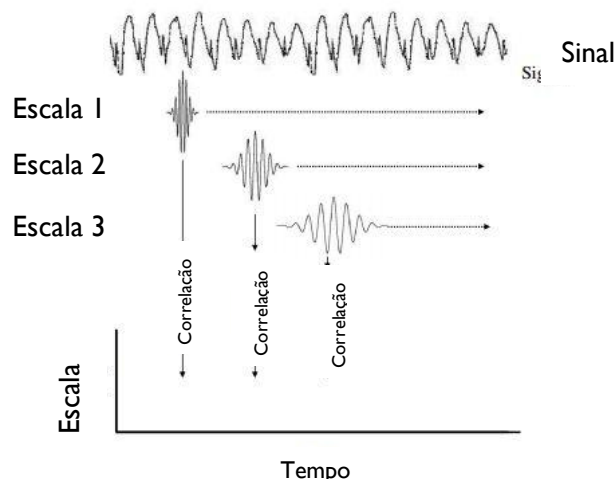


Figura 5.2 – Construção do escalograma [adapt. (76)]

Os escalogramas mostram a densidade de energia da correlação entre o sinal e a *wavelet* num gráfico tempo – frequência. Neste, cada coeficiente detalhado é representado como um rectângulo preenchido por uma cor que corresponde à magnitude do coeficiente (azul é para as energias baixas, seguido do verde, amarelo e o vermelho para as mais elevadas) (77).

A localização e dimensão do rectângulo estão relacionadas com o intervalo de tempo e frequência para esse coeficiente (figura 5.3). Este esquema refere-se a uma representação da TWD. De um modo básico, os níveis baixos são representados com rectângulos largos e curtos, apontando a localização dum intervalo longo no tempo mas duma gama estreita de frequência. Enquanto os rectângulos para coeficientes elevados são apresentados como finos

e altos, indicando a localização de intervalos de tempo pequenos mas grandes faixas de frequência (77).

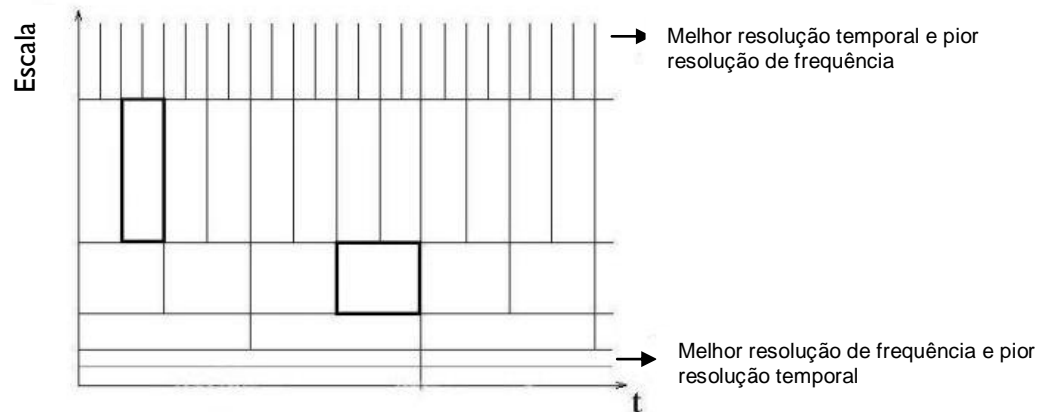


Figura 5.3 – RTF da TWC [adapt. (76)]

Para a TWC não se aplica esta distribuição de coeficientes, ficando cada nível com o mesmo número de amostras do sinal, e é possível escolher a escala arbitrariamente

No sentido de explicar o método de leitura dos escalogramas, expõem-se agora alguns exemplos práticos usando o módulo *WaveScan_v4*, desenvolvido numa tese de mestrado do DEE/FCT (78). Assim, inicia-se a simulação de um sinal não estacionário do tipo *chirp*, com uma frequência de amostragem de 1000 Hz:

```
t = 0:0.001:10;
y = chirp(t,10,10,400);
```

Do processamento da rotina referida, apresenta-se o seguinte resultado:

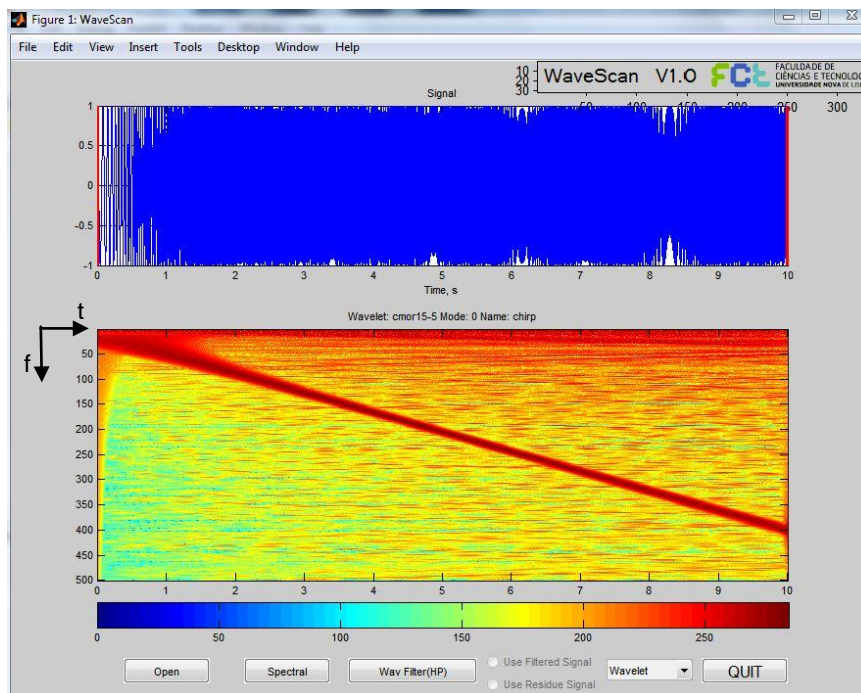


Figura 5.4 – Interface *WaveScan_v4*. *Chirp*: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala logarítmica (em baixo)

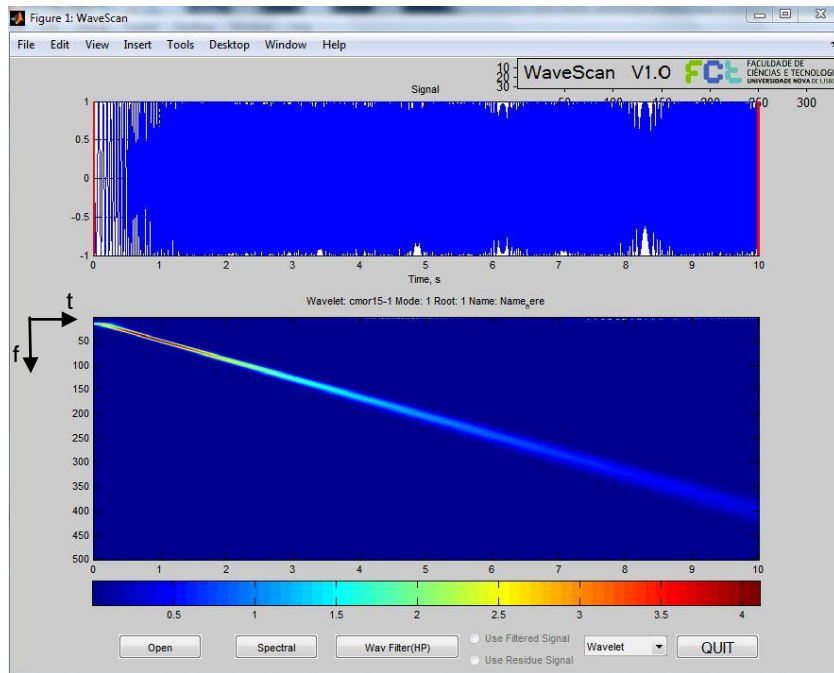


Figura 5.5 – Interface *WaveScan_v4*. *Chirp*: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)

Na figura 5.4 e 5.5 é notória a evolução linear da frequência ao longo do tempo, variando desde a frequência inicial é 10 Hz até à final de 400 Hz. Ambas as representações dizem respeito ao mesmo sinal, contudo na parte inferior da figura 5.4 a representação da TWC foi modificada usando a transformada $\log_{10}(x)$, que multiplicado pelo factor 10 resulta em decibéis. Esta transformada realça os valores mais reduzidos da representação pela contracção dos valores mais elevados, como se pode ver. Existem prós e contras entre ambas as representações.

Outro exemplo elucidativo considera o sinal,

$x(t) = \sin(2\pi \cdot 50 \cdot t) + \sin(2\pi \cdot 100 \cdot t) + \sin(2\pi \cdot 200 \cdot t) + \sin(2\pi \cdot 300 \cdot t)$. Em que se força um corte de sinal nos primeiros 3 segundos e após os 7 segundos:

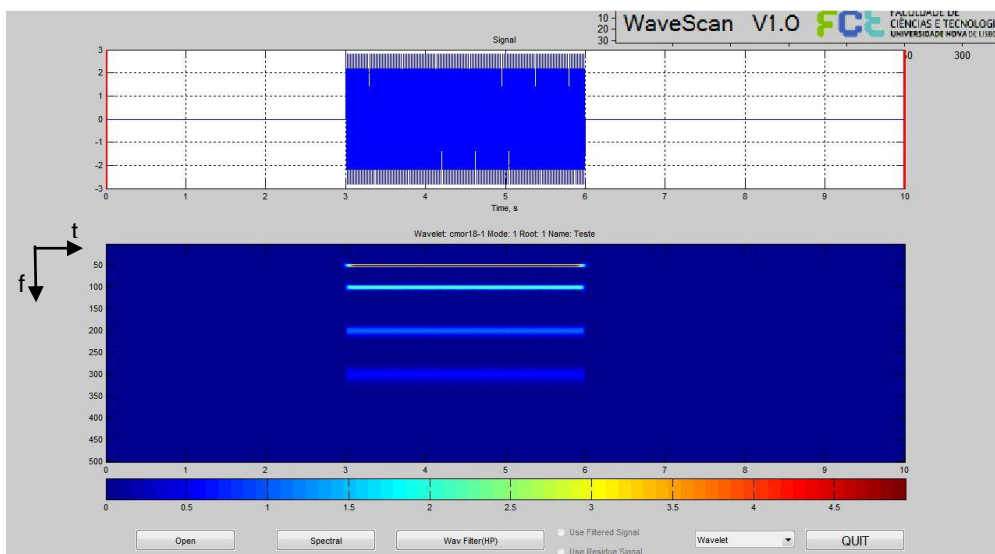


Figura 5.6 – Interface *WaveScan_v4*. Sinal estacionário: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)

O corte de sinal realizado é bem nítido na figura 5.6, devido à presença de duas faixas azuis ($0 < t < 3$ s e $7 < t < 10$ s). Também é notória a variação temporal das quatro frequências existentes no sinal, como seria de esperar (50 Hz, 100 Hz, 200 Hz e 300 Hz).

Segue-se a simulação de um sinal não estacionário, em que as frequências do sinal $x(t)$ não se sobrepõem e são distribuídas ao longo do tempo: nos primeiros 2.5 segundos a frequência é de 50 Hz, a seguir de 100 Hz, 200 Hz e por fim de 300 Hz. O resultado surge na figura 5.7:

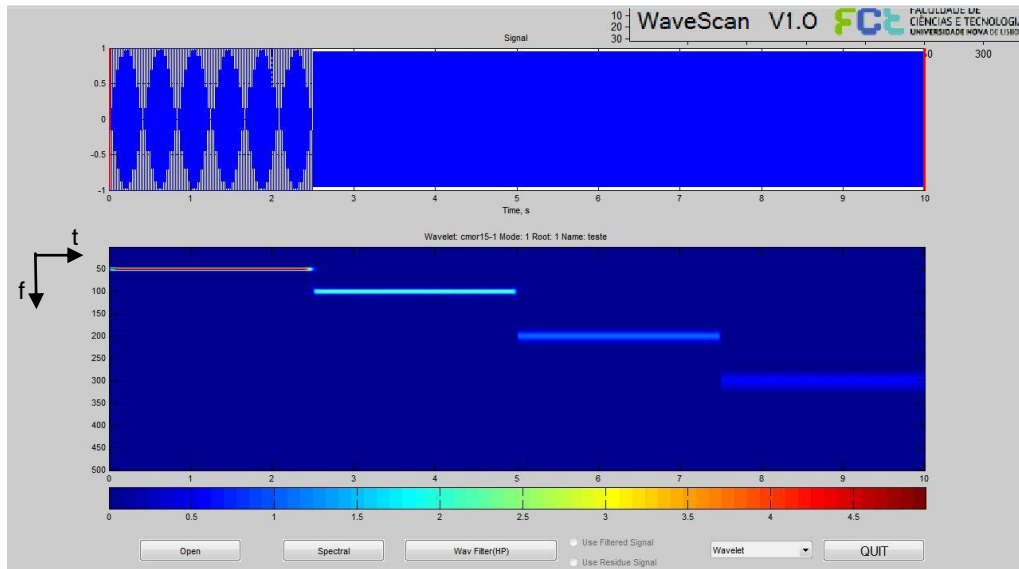


Figura 5.7 – Interface *WaveScan_v4*. Sinal não estacionário: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência: escala linear (em baixo)

Apresentando agora uma situação exemplificativa de um caso clínico, a análise de um canal de EEG, vem:

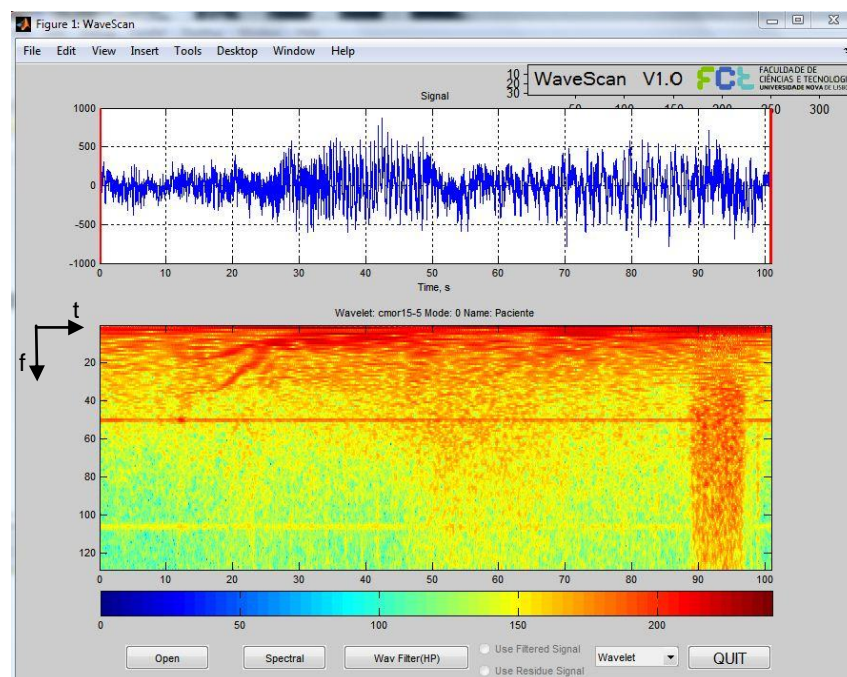


Figura 5.8 - Interface *WaveScan_v4*. Canal de EEG: representação temporal do sinal simulado (em cima), representação tempo-frequência (escala logarítmica) (em baixo)

Na figura 5.8 uma das características perceptíveis é a presença da frequência de 50 Hz ao longo do tempo, correspondendo ao ruído de interferência proveniente do sistema de distribuição de energia eléctrica durante a aquisição de EEG.

5.4 Modelo *Bump*

Uma vez que a transformada *Wavelet* permite a descrição de sinais por meio de milhares de coeficientes, a informação é então distribuída por estes. No entanto, ruído e actividade de fundo não relevante (ruído muscular por exemplo) estão também representados no escalograma o que pode complicar a análise discriminativa.

O modelo *Bump* foi proposto por Vialatte (79) (80), como um processo de extracção de eventos de oscilações bruscas transitórias (*bumps*) nos sinais electrofisiológicos. Foi usado com sucesso na caracterização da doença de Alzheimer. Os *bumps* encontram-se na representação tempo-frequência aquando da análise dinâmica dos registos de EEG (57). Após a análise tempo-frequência, os padrões mais proeminentes e organizados do EEG são extraídos, cujo método pode ser verificado em vários estudos (81) (80) (82) (83).

Um pré-processamento da TWC é sugerido, que consiste na aplicação na normalização z-score à TWC (67):

$$z = \frac{TWC - \overline{TWC}}{\sigma(TWC)} \quad \text{Equação 5.8}$$

onde z é a variável 'z-scored', σ o desvio padrão e \overline{TWC} a média de TWC.

Esta normalização vai permitir comparar dados com diferentes amplitudes.

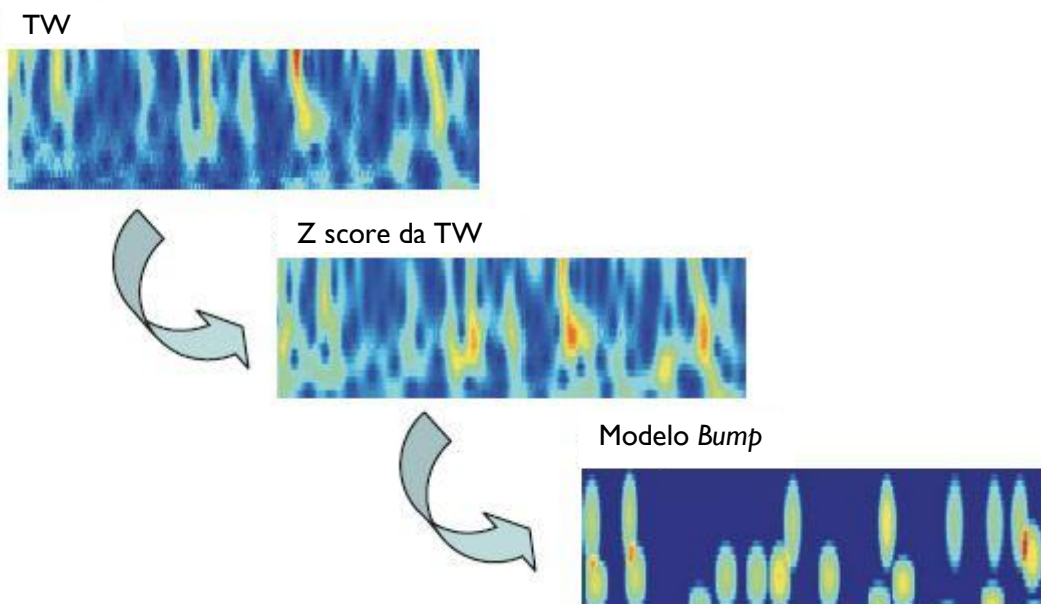


Figura 5.9 – Desde a representação da TW até ao modelo *Bump* (83)

A figura 5.9 mostra a evolução do algoritmo. De um modo geral, os padrões irreconhecíveis ou confusos na representação da TW são fortemente identificáveis no modelo *Bump* através do realce das suas características, verificando-se a redução da quantidade enorme de coeficientes que descreve o mapa TW.

Isto é, os pontos que se encontram dentro dos limites do *Bump* são aproximados a um valor diferente de zero, enquanto que todos os outros pontos, fora do *Bump* e dentro da RTF em análise, são aproximados a um valor nulo. Trata-se portanto de uma conversão da TWC para uma matriz *sparse*.

Examinando agora um sinal de EEG, que é manipulado com a atribuição de três componentes de frequência de 40 Hz aos 20, 30 e 40 segundos (figura 5.10). Vem que numa primeira abordagem à representação *z-score*, esses três eventos não são identificáveis; no entanto, a sua existência é confirmada numa análise com o modelo *Bump* (figura 5.11).

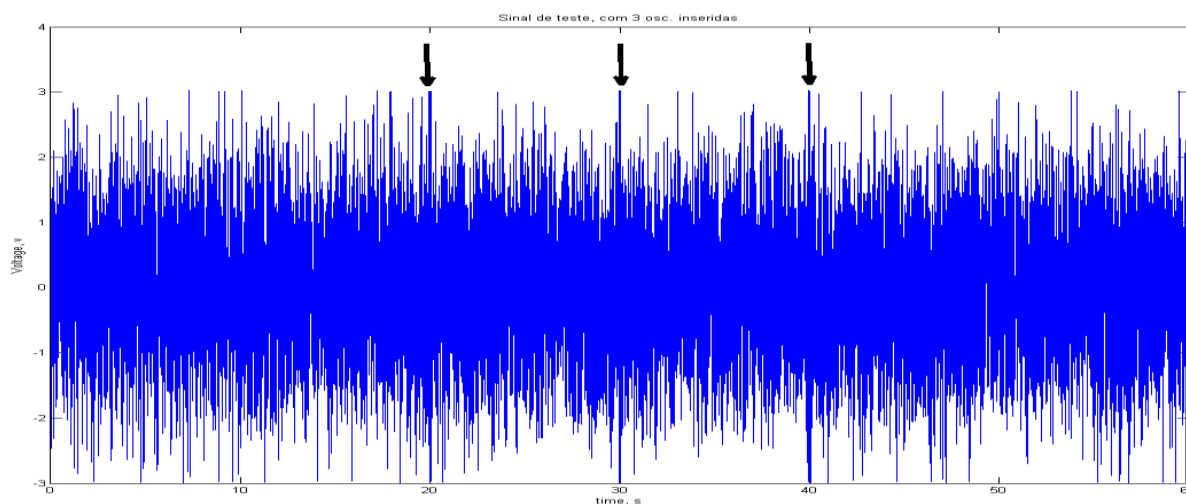


Figura 5.10 – Representação temporal do sinal de EEG manipulado

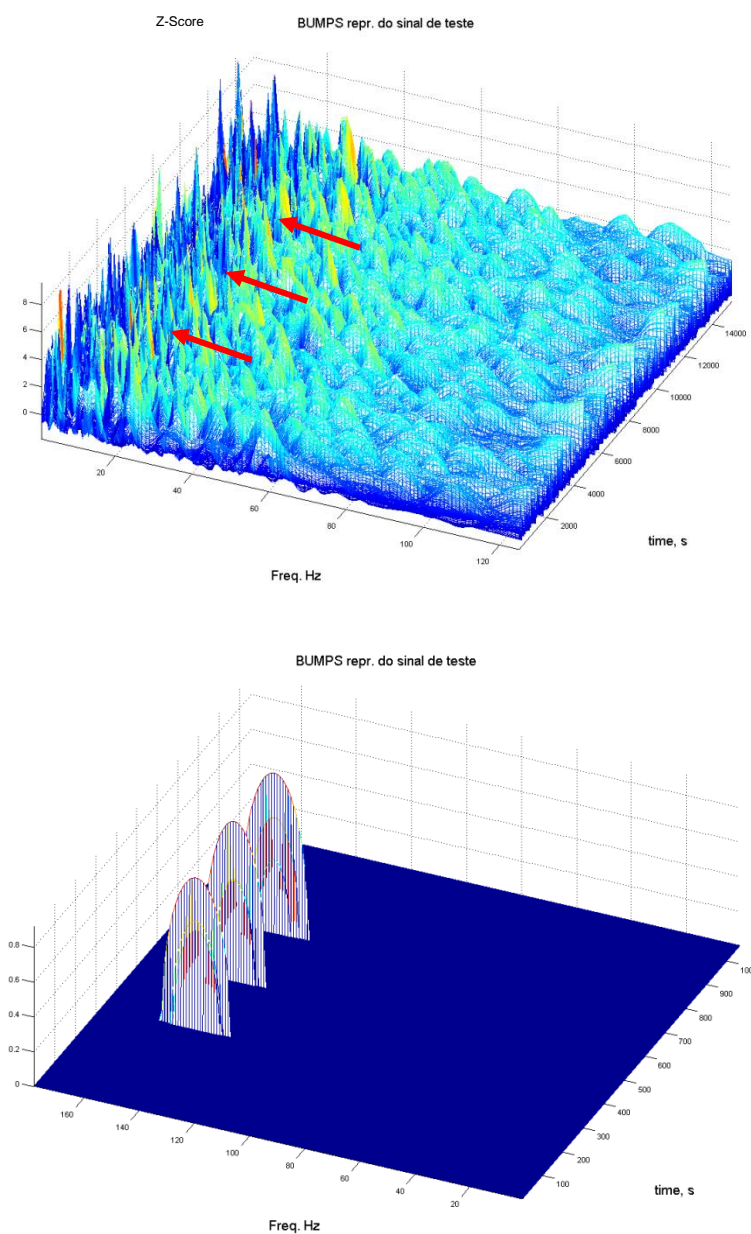


Figura 5.11 – Representação z-score total (em cima), e após aplicação do algoritmo *Bump*: os três eventos são detectados (em baixo).

Na figura acima, as três componentes em análise estão assinaladas pelas setas a vermelho. Como se pode ver, os eventos são praticamente indistinguíveis da restante representação, no entanto após aplicação do algoritmo *Bump* os três eventos são detectados.

A RTF é modelada através de meios elipsóides definidos como:

$$\Psi(A, h, w, f, t, y, x) = 1 - \frac{(y, f)^2}{h^2} + \frac{(x - t)^2}{w^2} \quad \text{Equação 5.9}$$

onde x e y são a posição na frequência e no tempo, respectivamente, da janela de adaptação; f e t representam a posição da *bump* no plano tempo-frequência; h e w são a altura e a largura da *bump* e A é a sua amplitude.

5.5 Coeficiente da TWC, Densidade de Potência e Máximos

De referir ainda três procedimentos a incorporar no código desenvolvido neste projecto: limiarização dos coeficientes da TWC, variação temporal da densidade de potência e detecção de máximos.

Limiarização dos Coeficientes da TWC

Uma questão pertinente nas RTF é a possível limiarização dos valores da TWC, que tem como efeito o cancelamento de todos os valores abaixo de um certo limiar estabelecido pelo utilizador. Sendo estes valores considerados não representativos e passíveis de tornar as RTF confusas. Após a determinação de um limiar dos valores do sinal original (azul tracejado), surgem dois tipos de procedimentos para a representação dos valores resultantes (figura 5.12):

- Procedimento 1: Igualar a zero todos os valores abaixo de um limiar - curva a vermelho;
- Procedimento 2: Subtrair ao sinal limiarizado (vermelho) o valor do limiar. O sinal resultante é o verde.

Estes dois procedimentos têm vantagens e desvantagens. Em ambos, os valores abaixo dos limiares são anulados, perdendo-se alguma informação dos dados iniciais. Se por um lado no procedimento 1 os valores da curva final resultante (vermelho) permanecerem iguais aos da curva do sinal inicial (azul). Por outro lado o procedimento 2, não é afectado pelas 'linhas' que são iguais a zero, pelo que não apresenta tantas interferências. Assim, uma vez que o procedimento 2 apresenta melhores resultados, opta-se por inclui-lo no *software* deste projecto.

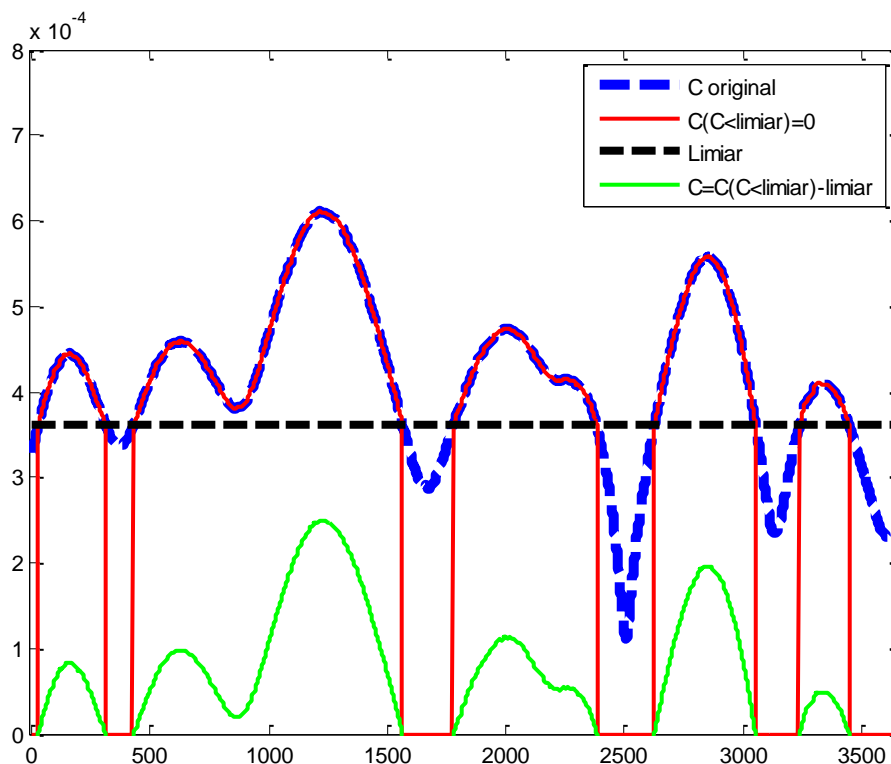


Figura 5.12 –Dois procedimentos distintos para limiarização dos dados

Varição Temporal da Densidade de Potência

A TWC é calculada num número de escalas definidas pelo utilizador, dentro de um conjunto infinito de possibilidades. Cada uma dessas escalas contém os coeficientes da TWC (V.s) que são posteriormente quadrados para corresponder à energia ($V^2s^2=V^2/Hz^2$).

Estes coeficientes quadrados correspondem às unidades da energia, sendo frequentemente referidos com densidade de potência (87) (59). No entanto, neste trabalho, serão designados na posterioridade por *Wavelet Sum Energy* (WSE).

A variação temporal da WSE é algo que se obtém das RTF, como o espectrograma ou o escalograma, que ao contrário da TF, representa a variação da energia (potência) do sinal numa determinada escala que corresponde a uma pseudo-frequência.

A propriedade vulgarmente designada de “energia total” segundo a qual a energia total do sinal deverá ser igual à energia total da RTF é válida neste caso. Assim, aumenta a validade da análise efectuada, contudo este pressuposto não é obrigatório. Por exemplo, este não é cumprido no espectrograma clássico resultante da transformada curta de Fourier (STFT).

No caso em estudo a energia do sinal é igual à energia da transformada (59):

$$E = \int_{-\infty}^{+\infty} |f(t)|^2 dt = \left(\frac{1}{C_g}\right) \int_{-\infty}^{+\infty} \int_0^{+\infty} \left(\frac{1}{a^2}\right) \left|f(t)\psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right)\right|^2 da db \quad \text{Equação 5.10}$$

onde C_g é a constante de admissibilidade.

Esta representação verificou-se ideal para sinais não estacionários, como já foram apresentadas.

Detecção de Máximos

É seguidamente apresentada uma sugestão, para complemento da tentativa de identificação dos canais próximos do foco epileptogénico tendo como princípio que estes geram oscilações rápidas e localizadas.

Estas oscilações produzirão picos de energia nas WSE de interesse. Um detector de picos foi implementado no *software* desenvolvido neste projecto, que opera sobre todos os canais e respectivas WSE. Também foi desenvolvido um contador de picos, em que a apresentação do resultado está associada a cada canal. Neste procedimento regista-se uma grande dependência do número de picos detectado com o valor do limiar (*threshold*). Reconhece-se que uma regra automática mais elaborada para a escolha de um limiar é uma implementação a executar futuramente.

A detecção e contagem dos picos foram implementadas apenas no sinal pré- crise, pois enquadra-se na estratégia deste trabalho, mas como é óbvio, este intervalo pode ser alargado, permanecendo por resolver qual o intervalo óptimo de exploração, bem como onde localizá-lo exactamente.

Ajuizou-se que o intervalo de investigação não deveria entrar na zona de *onset* ictal, a qual se revelou muito energética e com uma dinâmica própria, mas não se deveria afastar muito dela.

O capítulo 7 conterà a apresentação dos gráficos e resultados.

6 Metodologia e Implementação

6.1 Introdução

Após a apresentação do enquadramento teórico que sustenta este estudo, cumpre explicitar a metodologia adoptada que visa atingir os objectivos inicialmente propostos. Este capítulo consiste, fundamentalmente, no modo como foi implementado o código desenvolvido para a análise multicanal e como o processamento dos dados é efectuado. A aplicação informática foi desenvolvida de raiz neste projecto, incorporando apenas o modelo *Bump* anteriormente apresentado por Vialatte.

6.2 Caso Clínico

Os dados recolhidos têm origem num paciente do Hospital Júlio de Matos, do Departamento de Neurofisiologia. Sendo o paciente menor de idade, os procedimentos mereceram a aprovação dos familiares responsáveis. A monitorização intracraniana efectuou-se após a análise do EEG extracraniano e consequente confirmação da existência de epilepsia refractária, tendo os dados recolhidos contribuído para uma avaliação pré-cirúrgica.

Durante três dias, a aquisição dos dados realizou-se com uma frequência de amostragem de 256 Hz.

Os registos obtidos foram posteriormente analisados pelo Dr. Alberto Leal, neurofisiologista clínico, que analisando visualmente os dados, realiza a marcação da ocorrência das crises e determina a zona epileptogénica.

O processo da marcação temporal das crises consiste, resumidamente, na identificação visual de uma alteração epileptiforme, e na posterior análise do registo anterior a essa alteração, até reconhecer a primeira mudança da linha de base do EEG associada à crise.

Neste trabalho pretende-se obter um conjunto de possibilidades complementares (RTF), de forma a apoiar a decisão médica na definição do foco epileptogénico a ser removido cirurgicamente.

6.3 Análise Prévia dos Dados e sua Conversão

Como é habitual nos projectos de processamento de dados o primeiro passo consiste na identificação cuidadosa das características do sinal fornecido. Recorrendo à análise espectral com FFT, verifica-se que:

- Os sinais encontram-se na banda original de aquisição, portanto não foram sujeitos a filtros de pós ou pré processamento, excepto um filtro passa-alto aproximadamente aos 0.1 Hz;
- São notórios tons de interferência em 50 Hz e na primeira harmónica (100 Hz);
- Uma componente, não exactamente um tom, mas ainda assim de banda estreita à volta dos 106 Hz. Esta componente pode estar a ser introduzida pelo conversor A/D (analógico/ digital) do sistema de aquisição.

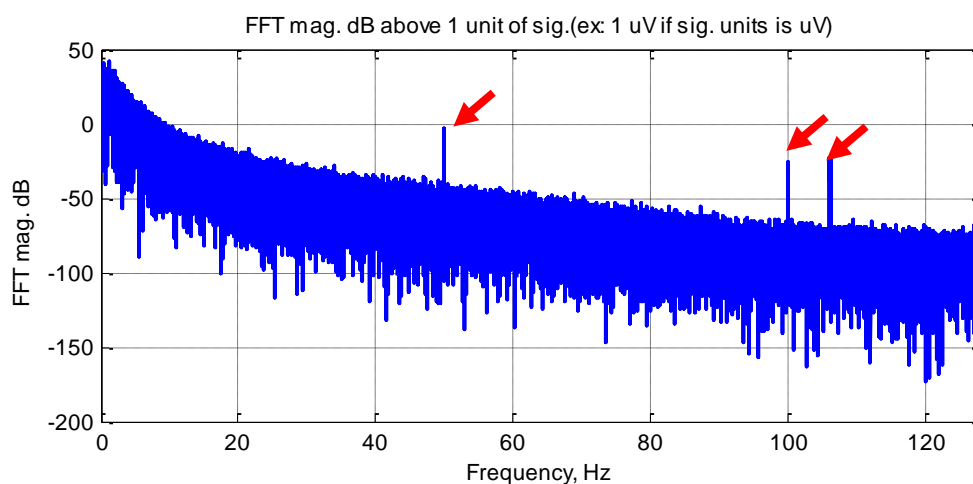


Figura 6.1 – Espectro de um canal do ECoG do paciente em estudo

A metodologia utilizada na fase de pré-processamento inclui as seguintes três fases:

1. Conversão do formato original *.trc* para ficheiros *.edf* (*.trc* é o formato padrão do sistema de aquisição);
2. Conversão de *.edf* para *.mat*;
3. Definição dos parâmetros de entrada, como por exemplo canais eliminados do estudo.

A aquisição do ECoG é feita pelo sistema *System Plus Evolution* (84), ferramenta que torna possível a conversão do ficheiro inicial tipo *.trc* para o tipo *.edf* e posterior exportação, contendo todos os canais adquiridos.

Deste primeiro acesso aos exames, verifica-se a existência de determinados canais que não possuem qualquer tipo de informação, pelo que estes serão posteriormente seleccionados para a sua rejeição.

Recorrendo à ferramenta *EEGLAB* do Matlab (85) convertem-se os dados, de modo a serem mais acessíveis à análise posterior - criação de ficheiros *.mat*.

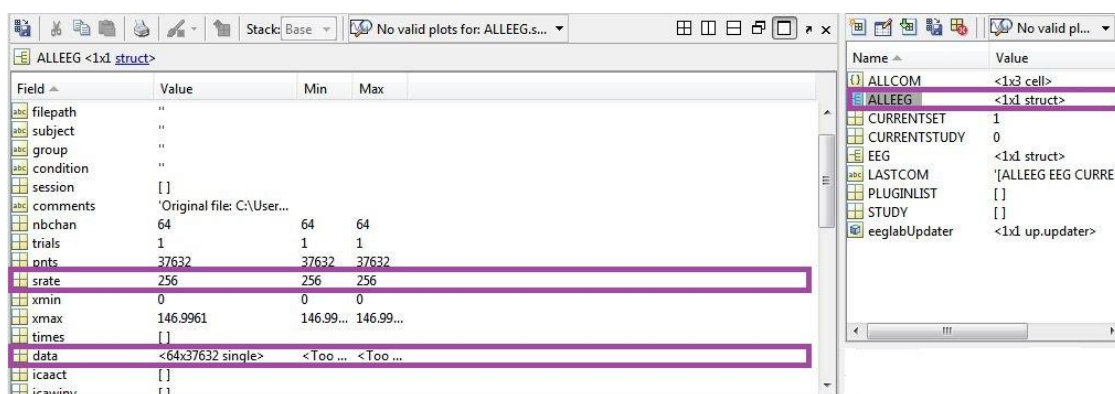


Figura 6.2 - Estrutura de dados proveniente do carregamento do sinal.

Na figura 6.2 exemplifica a estrutura de dados provenientes do carregamento do sinal pelo *EEGLAB*.

6.4 Implementação

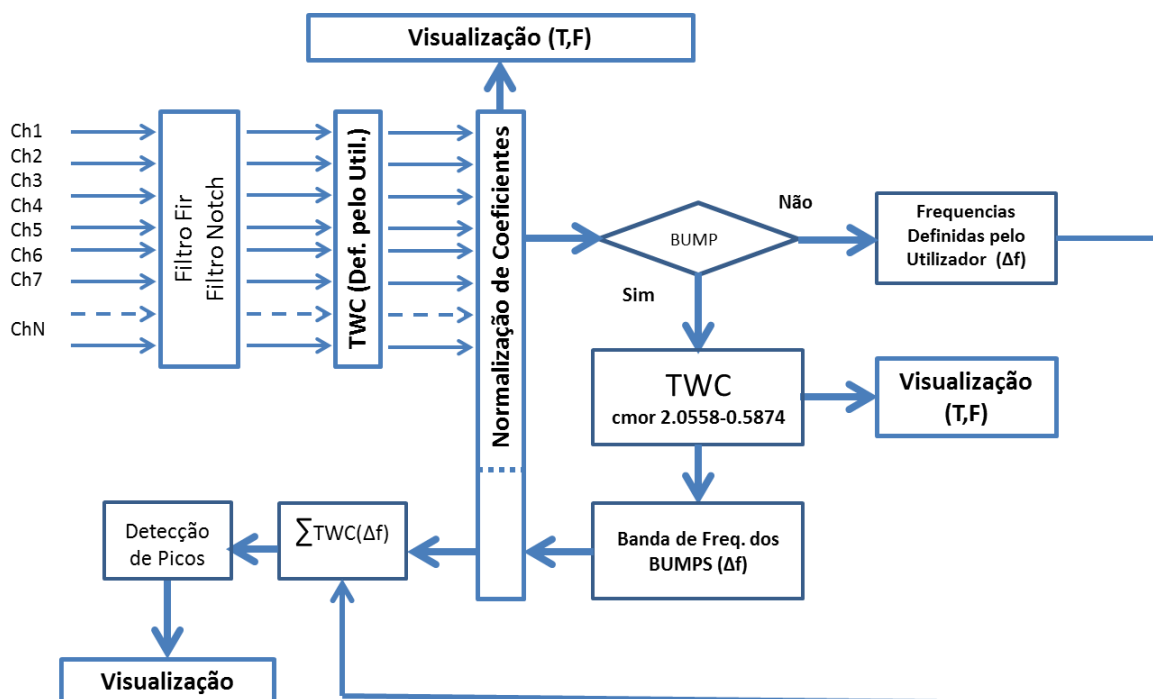


Figura 6.3 – Esquema geral do funcionamento do *software* implementado

O algoritmo desenvolvido segue as seguintes etapas de acordo com a figura 6.3:

1. Aplicação opcional de filtro FIR e/ou Notch (definido pelo utilizador);
2. Obtenção da TWC com *wavelets* (definido pelo utilizador);
3. Visualização simultânea (tempo-frequência) de todos os canais e, separadamente dos canais seleccionados;
4. Se a modelação por *bumps* tiver sido seleccionada, o cálculo da TWC ocorre com a *wavelet* específica: *cmor2.0558-0.5874*;
5. Obtenção da banda de frequência de interesse a partir dos resultados da etapa 4;
6. Somatório ponderado dos coeficientes da TWC dentro da banda de interesse;
7. Detecção de picos após definição de um valor limite (*threshold*);
8. Visualização;
9. Repetir as etapas 5 a 8, se o utilizador tiver inserido a banda de frequências de interesse.

Um dos aspectos inovadores deste projecto é a implementação de uma representação dos resultados o mais abrangente possível, tendo o cuidado de referenciar exhaustivamente todos os gráficos com os parâmetros de entrada, como se contemplará a seguir.

Relativamente à opção de contornar a utilização do modelo *Bump* deve-se ao facto de, no decorrer deste trabalho, ter sido perceptível que este algoritmo poderoso mostra algumas instabilidades e desconcordâncias com os resultados que se esperariam. Foram notadas algumas discordâncias quanto à localização dos *bumps*.

Nesta versão beta apresentada foi desenvolvida uma rotina com 23 parâmetros de entrada, que evoluiu até à versão actual (*SeizureScan*). A linha de comando a introduzir na consola do Matlab é a seguinte:

```
SeizureScan(bumps, eeg_matrix, t_seizure, t_ictal, t_in, t_out, f_cut_high, f_cut_low, f_notch, channels_delete, wavelet, fmin, delta_f, fmax, thres_twc, ln_log_zscore, patient, channels_loc_eeglab, fs, interest_channels, f_hfo_forced, a_value, root_value)
```

Em que os vários parâmetros integrados seguem a seguinte descrição:

Tabela 6.1 – Descrição dos parâmetros a definir

bumps	Possibilidade de processar o modelo <i>Bump</i> (valor defeito - 1) ou não (valor defeito - 0).
eeg_matrix	Sinal de EEG a analisar.
t_seizure	Tempo de ocorrência de crise.
t_ictal	Tempo do início do regime ictal.
t_in	Tempo a analisar antes da crise.
t_out	Tempo a analisar depois da crise.
f_cut_high	Filtro <i>FIR</i> passa-banda : $f_cut_high < f_cut_low$.
f_cut_low	
f_notch	Valor do filtro notch a aplicar (50Hz, 60Hz ou outro).
channels_delete	Vector dos canais a eliminar (exemplo: [7 11 17 19:64]); pela mesma ordem de sequência de channels_loc_eeglab .
wavelet	Definição do tipo de <i>Wavelet</i> Contínua utilizada; possibilidades: 'gauss', 'mexh', 'morl', 'cgau', 'shan', 'fbsp', 'cmor'.
fmin	Valor da frequência mínima a apresentar no escalograma.
delta_f	Valor incremental do eixo da frequência do escalograma.
fmax	Valor da frequência máxima a apresentar no escalograma.
thres_twc	Se os coeficientes da TWC forem inferiores a este valor, são colocados a 0 (ver figura 6.4), para facilitar a observação dos coeficientes que apresentem valores de energia mais elevados. Se thres_twc =0, a limiarização não é aplicada, se thres_twc =1 toda a TWC é anulada.
lin_log_zcore	Possibilidade de escolher o tipo de visualização do escalograma: 0 – linear; 1 – logarítmico, 2 – zscore.
patient	Identificação do Paciente, e nome da variável Matlab associada.
channels_loc_eeglab	Ficheiro de localização padrão espacial dos canais, retirado aquando da utilização do <i>EEGLAB</i> (chanlocs).
fs	Valor da frequência de amostragem.
interest_channels	Vector de canais definidos como os de maior interesse para serem representados em gráfico separado, no entanto também estão representados no gráfico geral.
f_hfo_forced	Definição dos valores máximo e mínimo das frequências onde se pretende detectar as HFO, exemplo [f_hfo_forced_min f_hfo_forced_max]. Neste caso, bump =0 é forçado pelo <i>software</i> .
a_value	Transforma os coeficientes da TWC (usar [] para valor defeito - 1/2) - afectando as escalas da TWC (ver normalização adiante).
root_value	Transforma os coeficientes da TWC (usar [] para valor defeito - 1) - afectando os valores normamlizados da TWC (ver normalização adiante).

No caso da inclusão do parâmetro de entrada *f_hfo_forced*, apenas a análise pelo modelo *Bump* é ignorada, uma vez que esta pode introduzir limites de frequências não desejáveis.

Ter ainda em consideração os limites definidos para as frequências do escalograma, de modo a serem congruentes com os valores de *f_hfo_forced* (por exemplo não tem sentido analisar HFO fora da banda estabelecida por *fmax* e *fmin*). No caso em que se verifica a contradição de valores inseridos, a execução é abortada. No entanto os parâmetros do filtro *FIR*, podem ser escolhidos fora das bandas de visualização, por uma questão de flexibilidade.

Aquando da escolha do processamento do modelo *Bump*, este é realizado através do algoritmo *Butlf*, que se resume a quatro etapas:

1. Cálculo da TWC;
2. Normalização z-score da TWC;
3. Divisão do mapa normalizado num conjunto de janelas tempo-frequência;
4. Parametrização dessas janelas através de funções de meia elipse para modelar oscilações.

O algoritmo é inicializado com a função `demo_multi(eeg_matrix, fmin, fmax, delta_f, fs)`, que irá processar a RTF simplificada.

Os parâmetros de entrada são apresentados a seguir:

Tabela 6.2 – Descrição dos parâmetros da ferramenta *demo_multi*

eeg_matrix	Sinal de EEG.
fmin	Valor da frequência mínima.
fmax	Valor da frequência máxima.
delta_f	Valor incremental do eixo da frequência.
fs	Valor da frequência de amostragem.

Outros parâmetros são estabelecidos dentro da rotina `demo_multi` na definição do modelo *Bump*:

Tabela 6.3 – Descrição dos parâmetros da ferramenta *demo_multi*

freqsmp	Valor da frequência de amostragem.
freqmin	Valor da frequência mínima (fmin): tamanho do sinal > 3.5*(freqsmp/freqmin).
freqmax	Valor da frequência máxima (fmax).
freqstp	Espaçamento dos valores das frequências mínima e máxima (delta_f); fmin>4*delta_f.
freqdown	Taxa de down-sampling; antes da TW: fmax>5*freqdown; depois da TW: fmax>2*freqdown.
begin	Tempo do início da modelação do sinal (valor defeito - 0).
end	Tempo do fim da modelação do sinal: length(eeg_matrix)/fs.
beginref	Início do período de referência para o z-score (valor defeito - 0).
endref	Início do período de referência para o z-score: length(eeg_matrix)/fs.
wavelet	Apenas é suportada a cmor2.0558-0.5874.
cote	Valor da dimensão da janela de modelação (valor defeito - 6); erro quando cote>15.
offset_val	Valor do z-score:[0-5]; ajuda na remoção de eventos relacionados com a actividade background (normal). Todos os valores abaixo do valor definido (valor defeito - 1) não são considerados na análise.
limit	Valor do limite da modelação: [0.1-0.3], em percentagem da energia total (valor defeito - 0.2).
maxi	Valor máximo dos <i>bumps</i> modelados (valor defeito - 100).

De um modo geral, no modelo *Bump* é gerado um mapa tempo-frequência, ao qual é aplicada a função z-score, que utiliza o próprio sinal como sinal de referência. O escalograma resultante desta operação é posteriormente dividido num conjunto de janelas no domínio tempo-frequência. A largura destas janelas é fixa com um valor de 6 ciclos (suposta duração da HFO), dependentes da frequência; esta correcção da largura permite evitar a detecção de eventos esporádicos e descargas de alta frequência falsas. A altura é calculada como a razão

entre a largura da janela e a resolução tempo-frequência (produto entre o espaçamento do eixo das frequências, $\Delta f=1$ Hz, e o tempo de amostragem, $\Delta t=0.0039$ s).

A atribuição de valores numéricos aos parâmetros de entrada apresentados na tabela 6.1 permite o desempenho de uma série de acções que contribuirão para a apresentação do resultado final (Capítulo 7).

Transformação dos Coeficientes da TWC

Foi ainda implementado um processo de transformação dos coeficientes resultantes do cálculo da TWC

A figura 6.4 apresenta o esquema de transformação. O parâmetro a_v vai afectar o valor das escalas no calcula da TWC, enquanto que r_v afecta o escalograma normalizado resultante do cálculo da TWC.

Os valores $a_v=1/2$ e $r_v=1$ correspondem aos valores que não introduzem transformação (valores defeito), para os quais se obtém ou uma representação linear ou logarítmica (dB) ou *z-scored*.

Se os valores a_v e r_v não corresponderem aos valores de defeito, pode-se ter representações lineares, logarítmicas ou *z-scored* modificadas.

O critério para a escolha da melhor combinação será a detecção de estruturas relevantes na RTF.

De notar que as transformações referidas, nesta versão do sistema, as transformações *z-score*, *Log*, *z-score* Transformado e *Log* Transformado afectam apenas a visualização das RTF (Figura 6.4). Os valores calculados não são usados para cálculos posteriores, como por exemplo na detecção de máximos. Considera-se que melhoram a visualização de dados, não afectando o processamento. Ter em conta que a propriedade da “energia total” (equação 6.1) perde a validade se r_value e a_value não tiverem os valores de defeito.

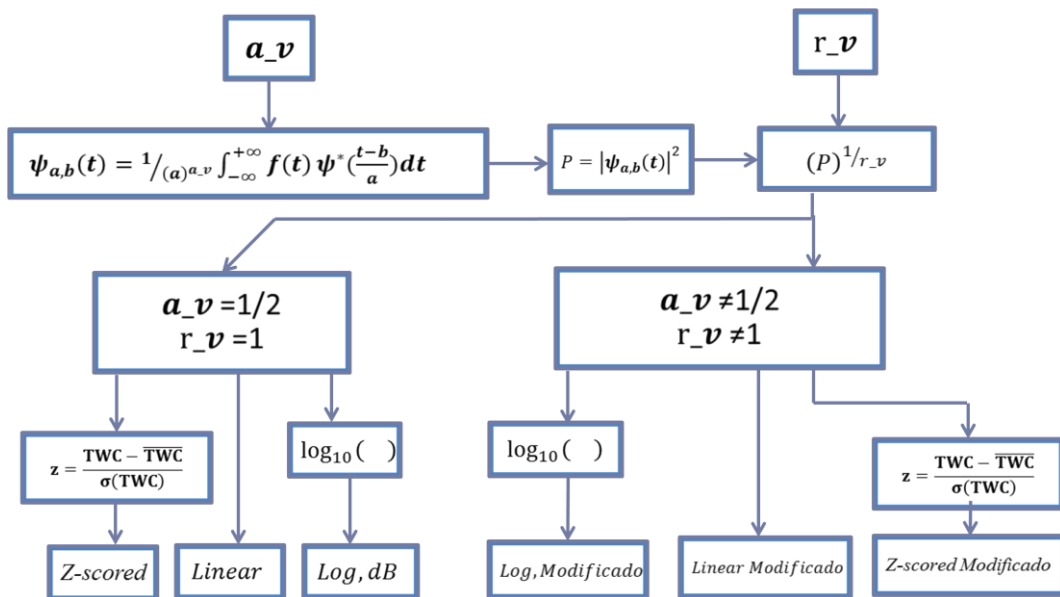


Figura 6.4 – Diagrama de blocos do esquema de transformação utilizado.

A figura 6.5 apresenta uma análise exemplificativa da utilização do valor $r_v=4$ (azul) e $\log_{10}(x)$ (verde) num nível da TWC.

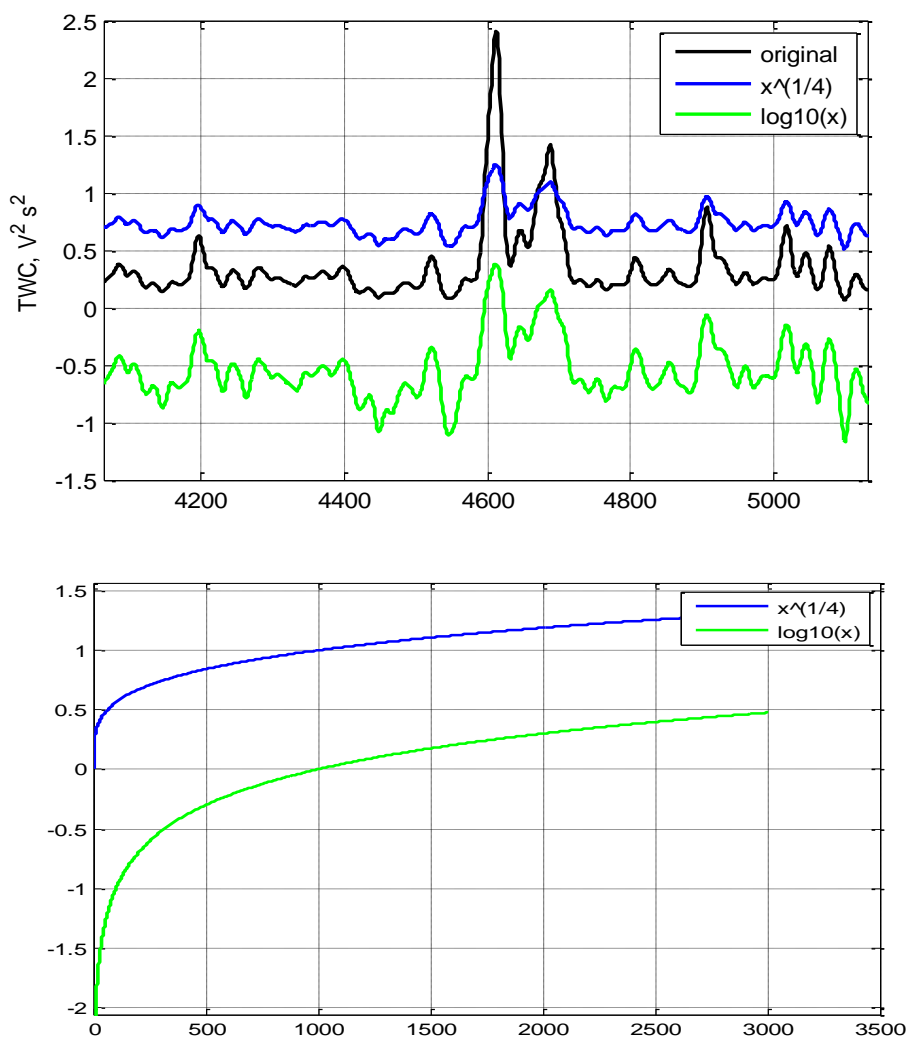


Figura 6.5 – Função para $x^{1/4}$ [$r_value=4$] e $\log_{10}(x)$ (cima); efeitos respectivos nas TWC (baixo)

De notar que no caso $r_v=4$, os coeficientes da TWC são deslocados no eixo dos yy e no caso de $\log_{10}(x)$ estes podem ter valores negativos. Em ambos os casos as grandes variações são atenuadas, o que resulta num realce das pequenas variações.

7 Resultados e Discussão

7.1 Introdução

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos através da metodologia aplicada no processamento de dados.

Dos vários exames existentes do paciente em estudo, foram escolhidos apenas os selecionados pelo Dr. Alberto Leal, como sendo os clinicamente mais relevantes.

7.2 Caso Clínico

Como foi mencionado anteriormente, o algoritmo desenvolvido é executado no conjunto de dados de teste, de um paciente pediátrico com esclerose tuberosa.

Os dados do EEG intracraniano usados incluem um total de 10 exames, correspondendo a 25 crises. A marcação temporal (em segundos) de cada crise encontra-se na tabela 1 em anexo.

O desempenho final do *software* desenvolvido é feita, por exemplo, através do seguinte comando a inserir na consola do Matlab:

```
SeizureScan(1, eeg6, 60, 0, 60, 60, [1], [], 0, c, 'cmor18-1', 1, 0.2, 128, 0,  
0, 'EM', a, 256, [1], [1 128], [], [4]);
```

No presente caso clínico, de modo a facilitar a visualização da actividade inter-ictal e ictal, foram analisados numa primeira abordagem períodos de 60 segundos antes e depois da marcação temporal da crise. Este intervalo de análise é arbitrário, e não existe um consenso a este respeito.

Começa-se por demonstrar que a *wavelet cmor15-1* revela-se mais adequada à análise do que *wavelets* com largura de banda inferior, por exemplo a *cmor2-1*.

A figura 7.1 evidencia os efeitos comparativos entre *cmor2-1* (os últimos dois gráficos) com *cmor15-1* (os primeiros dois gráficos), usando os canais eIA01 e eIA13. Reconhece-se que

através da análise região ictal que a *wavelet cmor2-1* não tem largura de banda suficiente para representar todas as componentes envolvidas. As componentes que aparecem indistintas (ou escasseiam) com a *cmor2-1* aparecem mais definidas (ou surgem outras) no caso da *cmor15-1*.

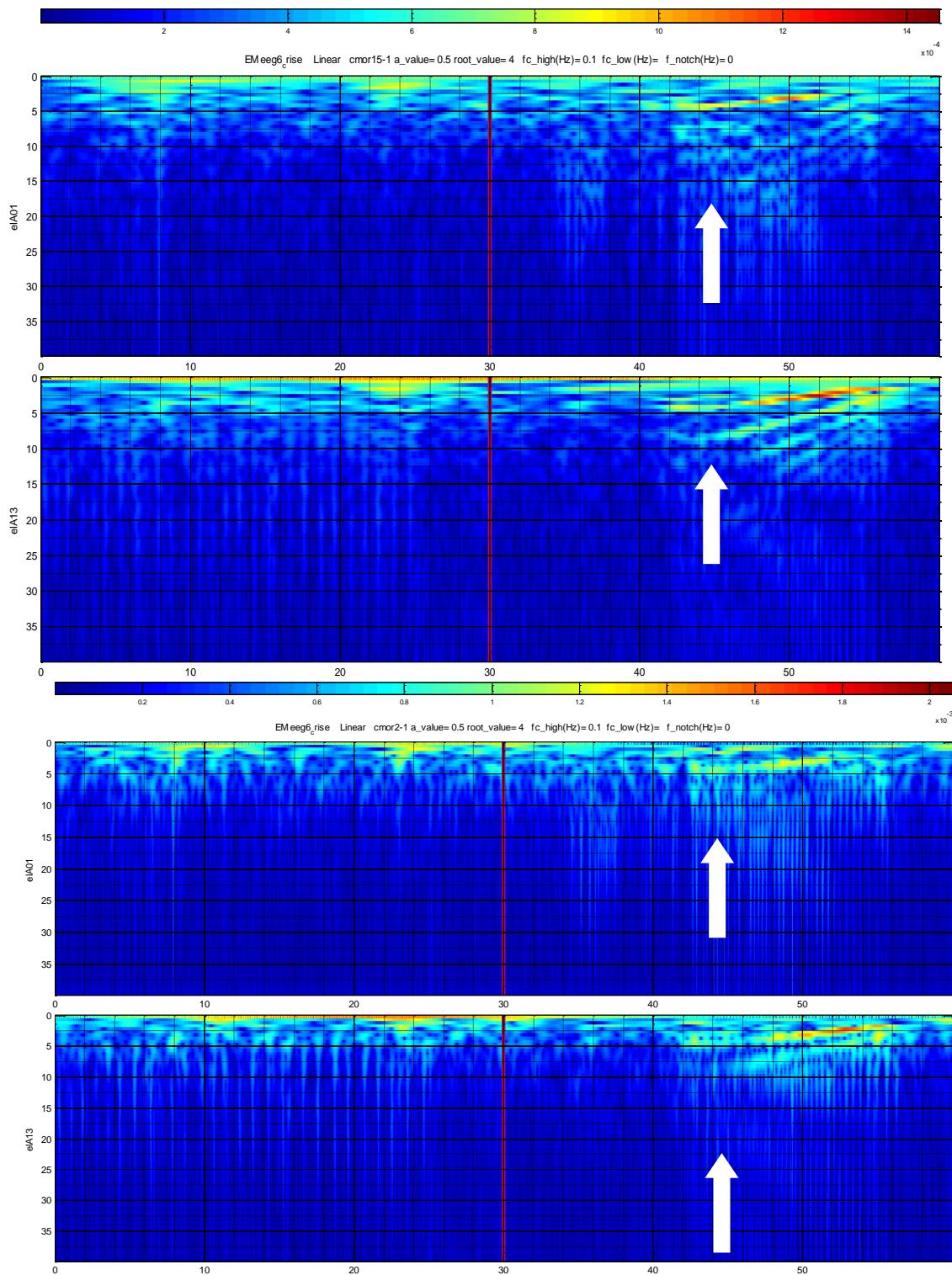


Figura 7.1 – Representação comparativa (setas) entre *cmor2-1* (os últimos dois gráficos) com *cmor15-1* (os primeiros dois gráficos). Canais envolvidos eIA01 e eIA13

Como já foi referido no Capítulo 4, as HFO têm sido consideradas como um marcador das crises epiléticas (54) (47). No entanto, não se encontra ainda estabelecido a prevalência da sua localização em relação à crise epilética clínica.

As bandas de frequências serão ajustadas consoante os resultados obtidos. Verifica-se que simplesmente por uma questão de inspecção visual dos gráficos torna-se difícil representar a banda na sua totalidade.

A figura 7.2 apresenta a RTF multicanal para o paciente em estudo com crise marcada aos 60 segundos.

Iniciando a definição de regras de inspecção visual como o facto de que as assinaturas de interesse não marcam o espectro de frequências na sua totalidade, se tal se verificar serão consideradas interferências de alguma natureza (EMG de espasmos musculares, etc). Apesar de não haver um consenso documentado quanto às assinaturas relevantes nos escalogramas, segue-se a listagem das observações evidenciadas nas figuras 7.2 e 7.3 (as letras correspondem às setas nas figuras):

- Todos os canais exibem clara interferência constante no tempo em 50Hz devida à rede de energia (H);
- Uma outra interferência com a mesma característica é assinalada, mas aos 107 Hz (J), possivelmente devida ao sistema de aquisição;
- Aos canais eIA03, eIA04, eIA05 mostram componentes pré-ictais que se estendem até aos 40-50 Hz (C);
- Assinatura característica de entrada no regime ictal (D);
- Assinatura de interesse (B) [0 - 50] Hz;
- Assinatura de interesse (E,F e G) [30 - 128] Hz;
- Assinatura de interferência (A);
- Apenas os canais eIA01, eIA02, eIA03 e eIA04 mostram a componente pré-ictal (C);
- As interferências de 50 e 107 Hz não perturbam a leitura da RTF.

Na figura 7.4 apresenta-se o mesmo caso com exploração das baixas frequências, pelo que se restringiu o intervalo de frequências de 1 a 20Hz, usando $r_v=4$. Este valor foi escolhido por ser aquele que apresentava melhor compromisso nas representações de baixa frequência. Do mesmo modo, através da inspecção das figuras 7.4 e 7.5, procedeu-se à seguinte listagem de observação:

- Claramente o regime ictal está bem marcado em todos os canais, cerca dos 72 segundos. No entanto, deverá ser esclarecido se esta assinala o início do regime ictal, ou o início da crise clínica;
- Os canais eIA08, eIA09 e eIA13 apresentam uma clara estrutura multifrequência que converge para as baixas frequências, essa estrutura está mais desorganizada no canal eIA05;
- O canal eIA06 apresenta uma actividade de baixa frequência mais pronunciada a partir dos 40 segundos.

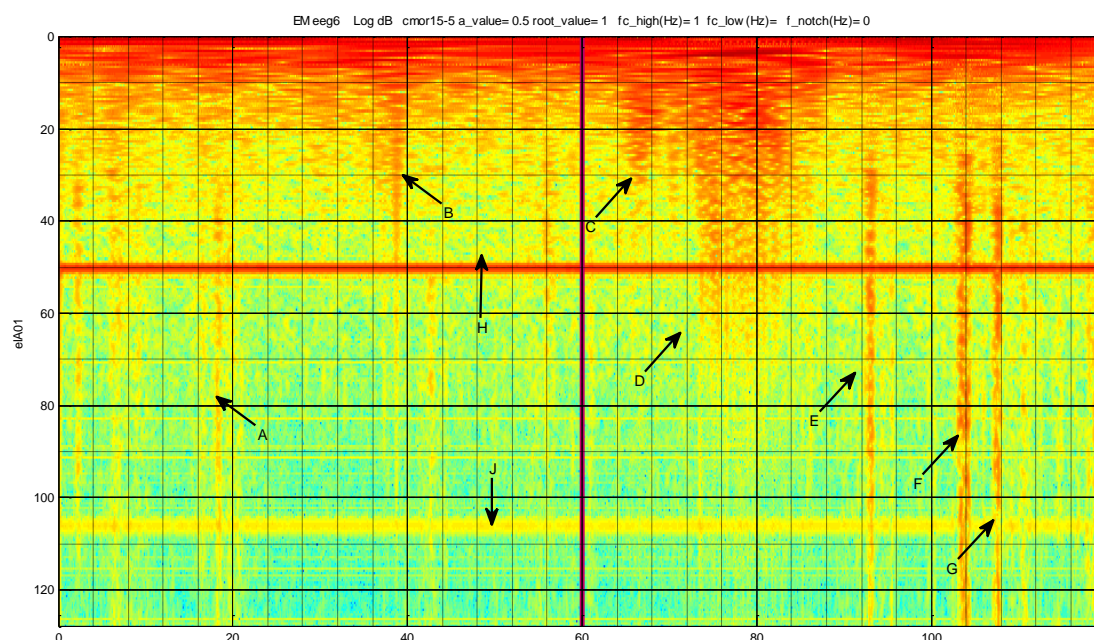


Figura 7.3 - Detalhe da RTF (logarítmica) do canal elA01

A estrutura multifrequência detectada mostra componentes tipo *chirp* de frequência decrescente, cuja assinatura poderá ser usada para a detecção automática do regime ictal, dada a consistência que tem sido encontrada neste particular.

Os picos mais energéticos convergem para o mesmo ponto como mostra a figura 7.6. Procedendo a um corte para $t=75, 77$ e 80 segundos (figura 7.5, canal elA08) obtém-se uma tendência convergente de deslocação de máximos. Ou seja, é visível a dinâmica característica convergente das multicomponentes para as baixas energias, em que o valor final que junta as multicomponentes pode ser determinante para a detecção de crises epilépticas.

7. Resultados e Discussão

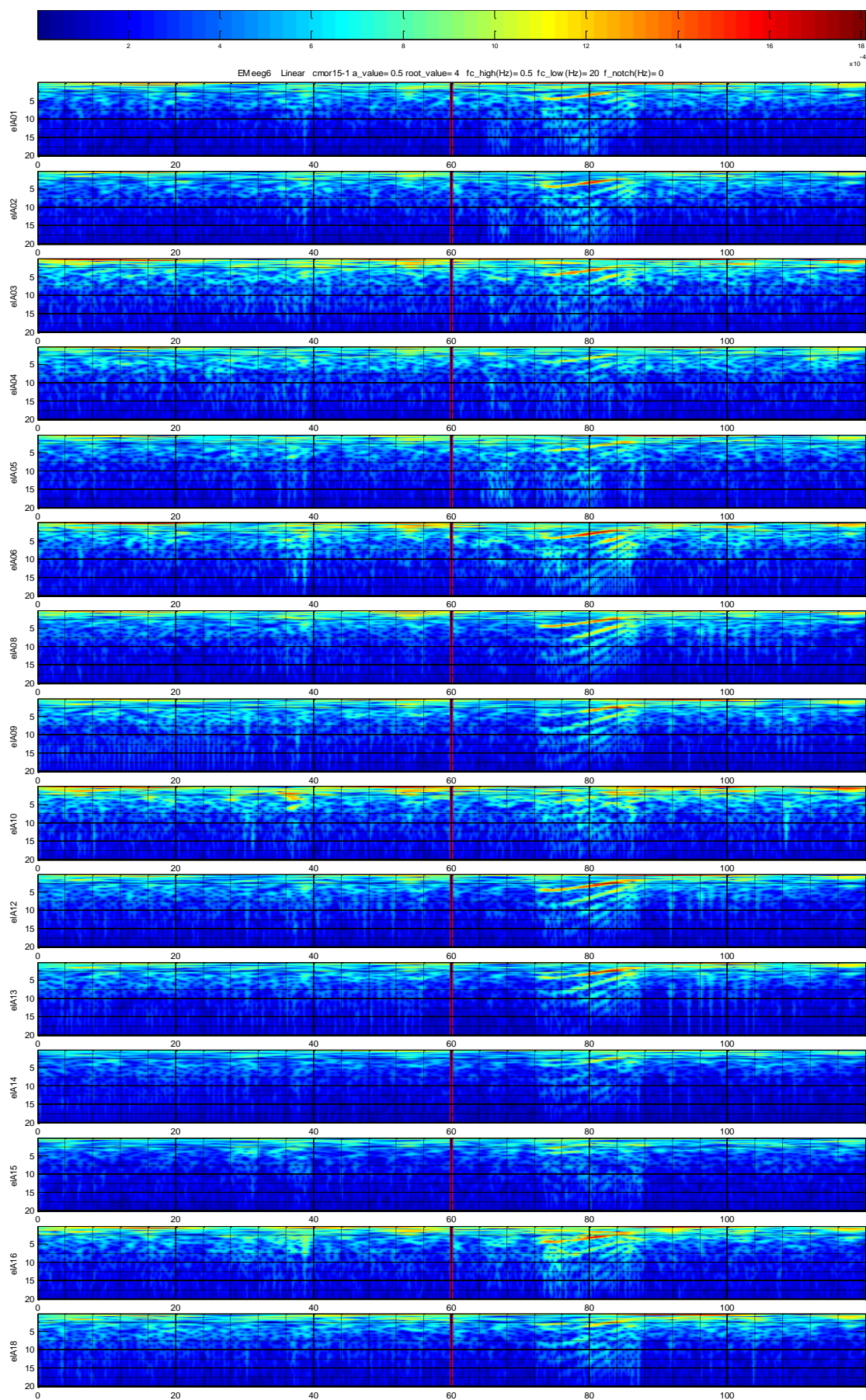


Figura 7.4 - RTF linear multicanal do paciente da figura 7.2 nas baixas frequências: [1-20] Hz

7. Resultados e Discussão

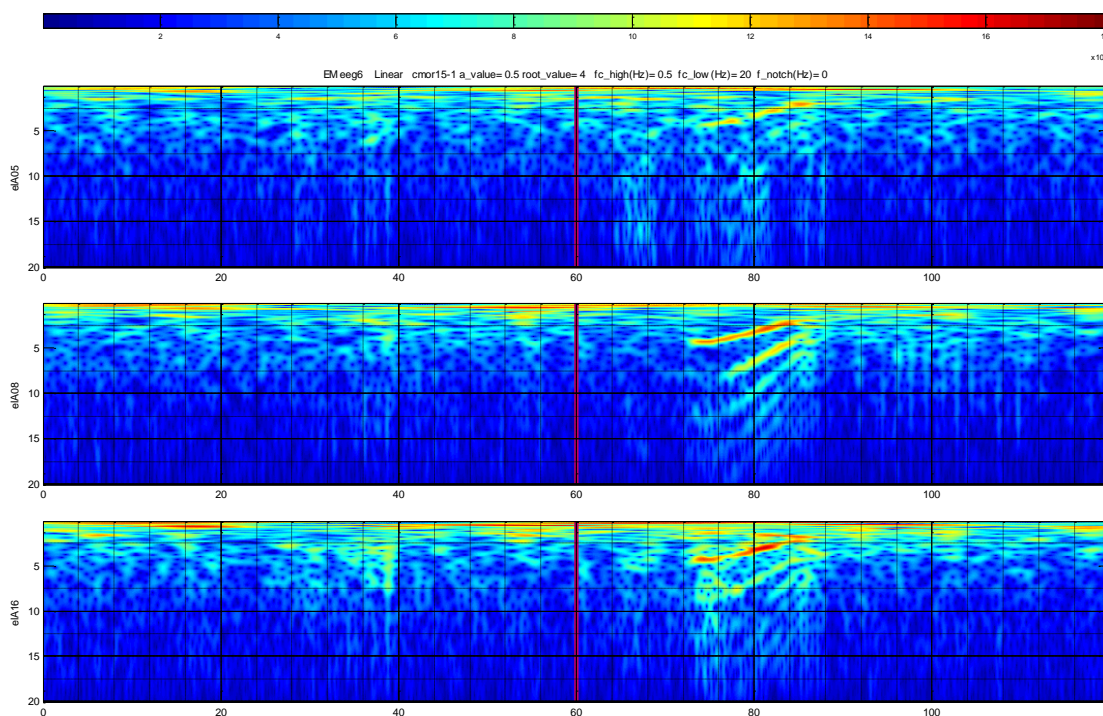


Figura 7.5 - Detalhe para os canais eIA05, eIA08 e eIA16

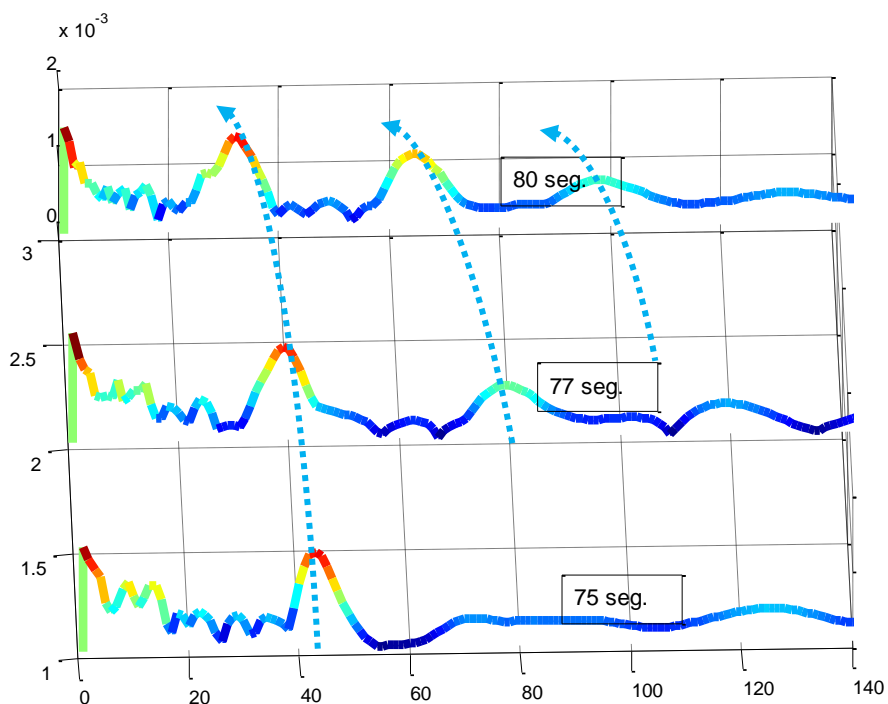


Figura 7.6 - Corte para $t=75, 77$ e 80 segundos da figura 7.5 (canal eIA08); verifica-se uma tendência convergente de deslocação de máximos

Análise da Representação da WSE, Máximos e Integral

Segue-se a apresentação de resultados do estudo efectuado a um dos exames fornecidos. A imagem 7.7 corresponde à representação temporal do ECoG, em que é visível a marcação da crise efectuada pelo médico (60 segundos) e a marcação da expressão clínica da crise (64 segundos). É ainda visível a determinação dos canais próximos do foco epileptogénico efectuada pelo mesmo.

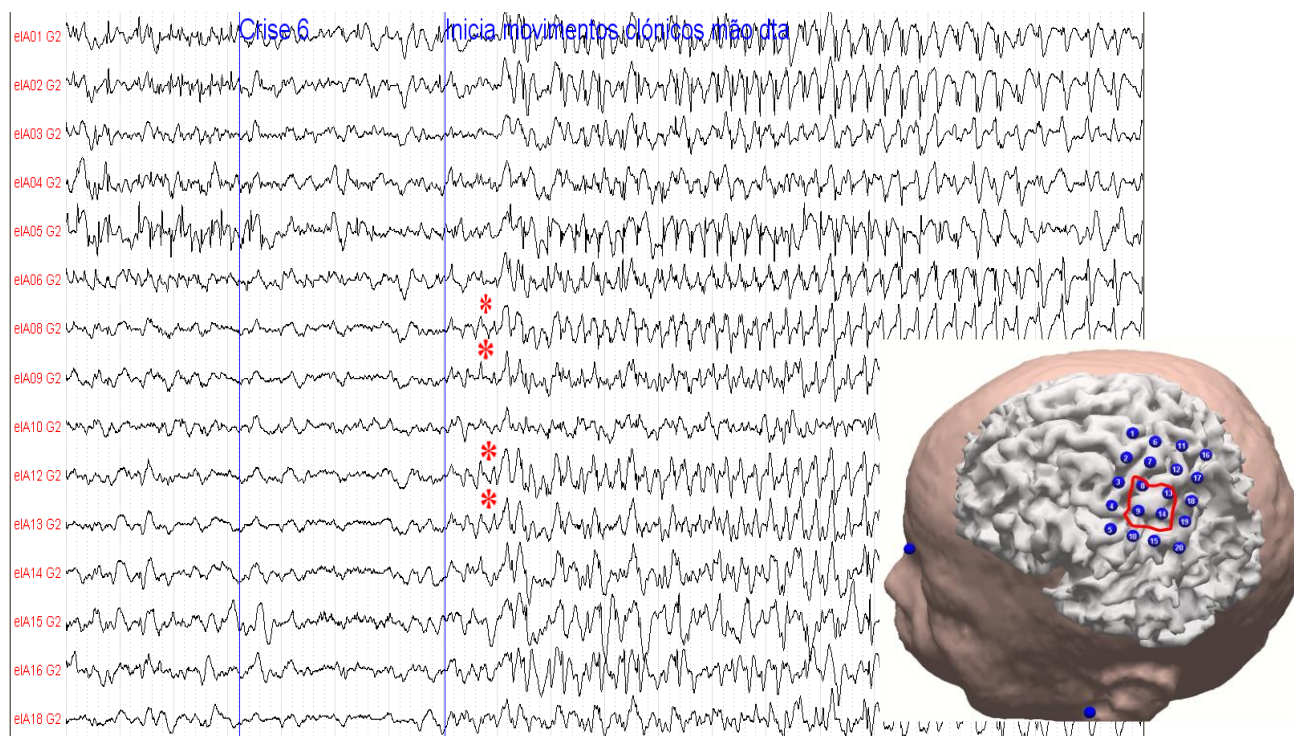


Figura 7.7 – Representação temporal do ECoG; marcação da crise t=60 segundos; determinação dos canais próximos do foco epileptogénico

De notar que para a análise das WSE e dos máximos, os valores obtidos foram calculados para o período anterior à crise.

Após a análise da representação das WSE, na banda de 1-40 Hz (figura 7.8) vem que:

- Verifica-se uma assinatura distinta nos canais eIA01, eIA02, eIA03, eIA04 e eIA05, que coincide com a marcação da expressão clínica da crise (64 segundos);
- Canal com maior energia relativa: eIA09 – 8.7593%.

O resultado obtido quanto ao cálculo de máximos (picos) energéticos é apresentado na figura 7.9. Assim, após uma abordagem visual, pode-se evidenciar que:

- O canal com maior número de picos corresponde ao canal eIA14 com uma contagem de 69 picos;
- Posterior à marcação da crise verifica-se uma alteração comportamental em todos os canais a partir dos 72 segundos, coincidindo com o início do período ictal. Todos os canais apresentam um aumento de energia e diminuição a partir dos 88 segundos;
- Ainda é possível averiguar outro aumento de energia distinto do padrão dos restantes canais que corresponde ao canal eIA05, que a partir dos 64 segundos se destaca com maior amplitude energética.

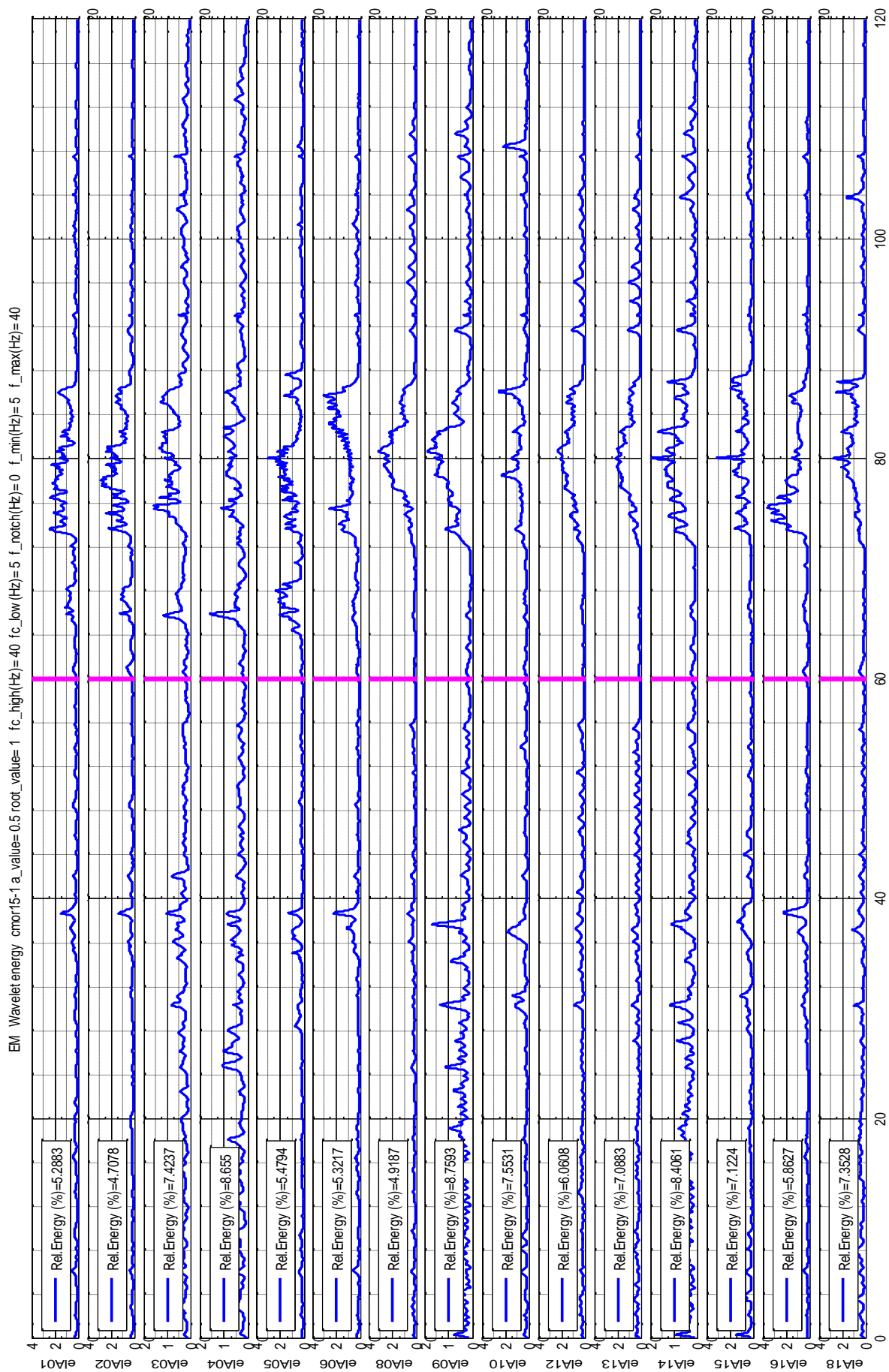


Figura 7.8 – Representação da WSE

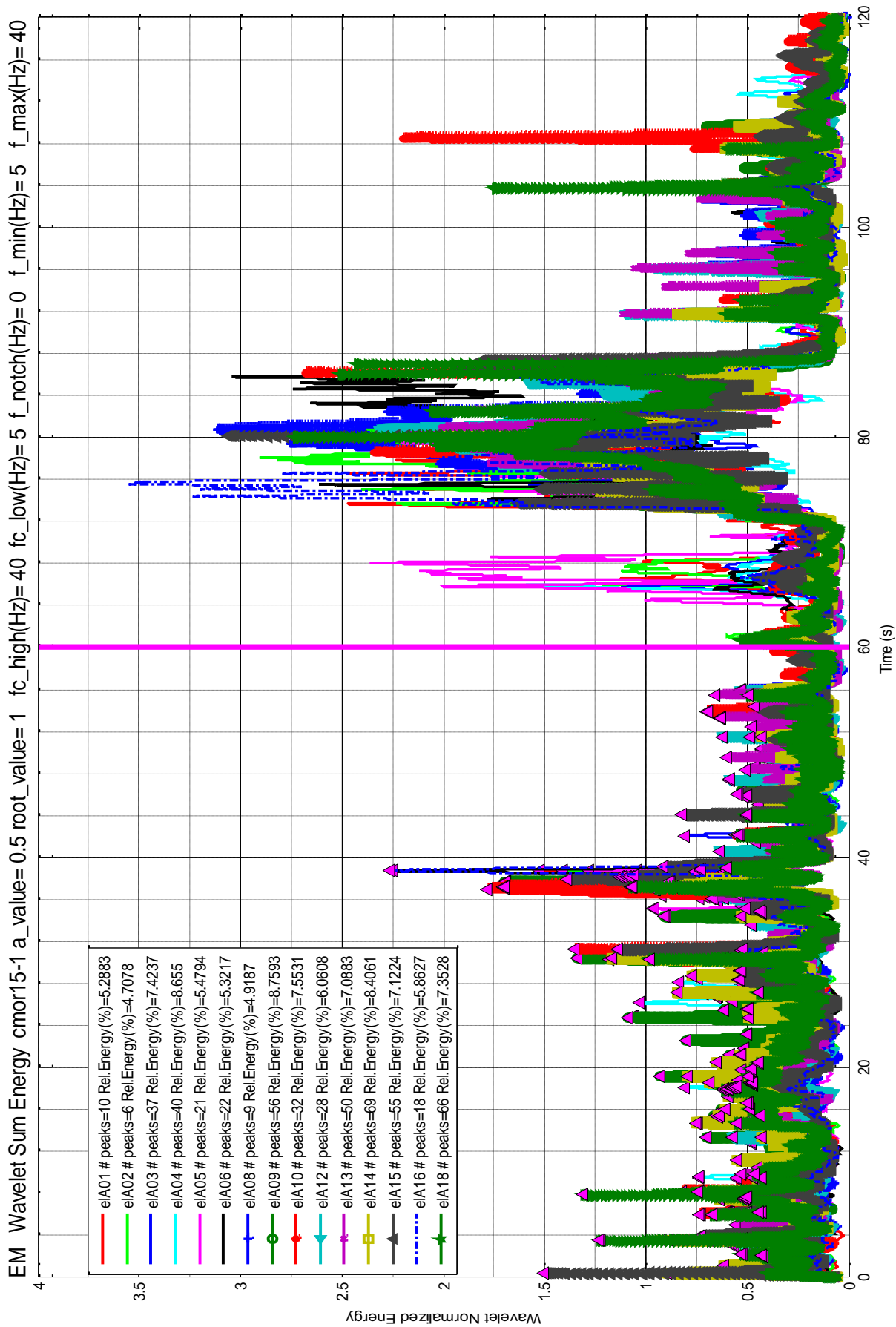


Figura 7.9 – Representação da WSE com detecção de máximos (cálculo efectuado antes da marcação da crise)

Uma outra abordagem ainda possível e resultante do *software* desenvolvido neste projecto. Esta opção, consiste no estudo da dinâmica do integral da energia, calculado a partir da marcação da crise em dois sentidos: para valores anteriores e posteriores.

A figura 7.10 exemplifica uma representação obtida para análise:

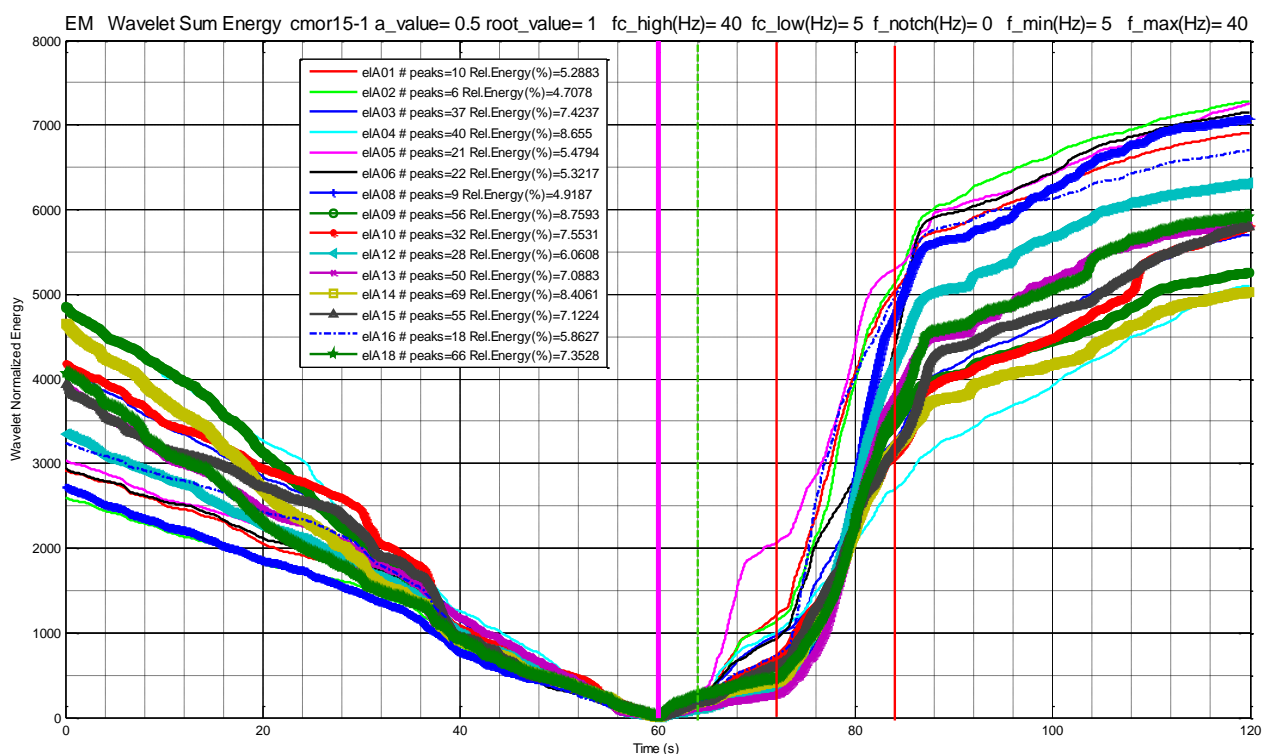


Figura 7.10 – Representação do resultado do cálculo do integral energético (antes e depois da marcação da crise)

Assim, são visíveis maiores diferenças do comportamento energético após a marcação da crise. A marcação aos 64 segundos (recta tracejada verde) corresponde, como já foi referido, à expressão clínica da crise (espasmos musculares da mão direita), e as marcações aos 72 e 88 segundos equivalem ao início e fim do período ictal (rectas sólidas vermelhas).

Nesta abordagem visual pode referir-se a mudança do comportamento da energia dos canais após os 88 segundos, em que se observa uma estabilização dos valores das linhas energéticas, não apresentando variações bruscas. É ainda importante analisar em detalhe o resultado aos 64 segundos (figura 7.11):

- Antes da marcação (recta tracejada verde) o canal com maior integral corresponde ao canal eIA02. No entanto, após essa marcação, vai ser 'ultrapassado' pelo canal eIA05, apresentando este um maior crescimento energético abrupto.

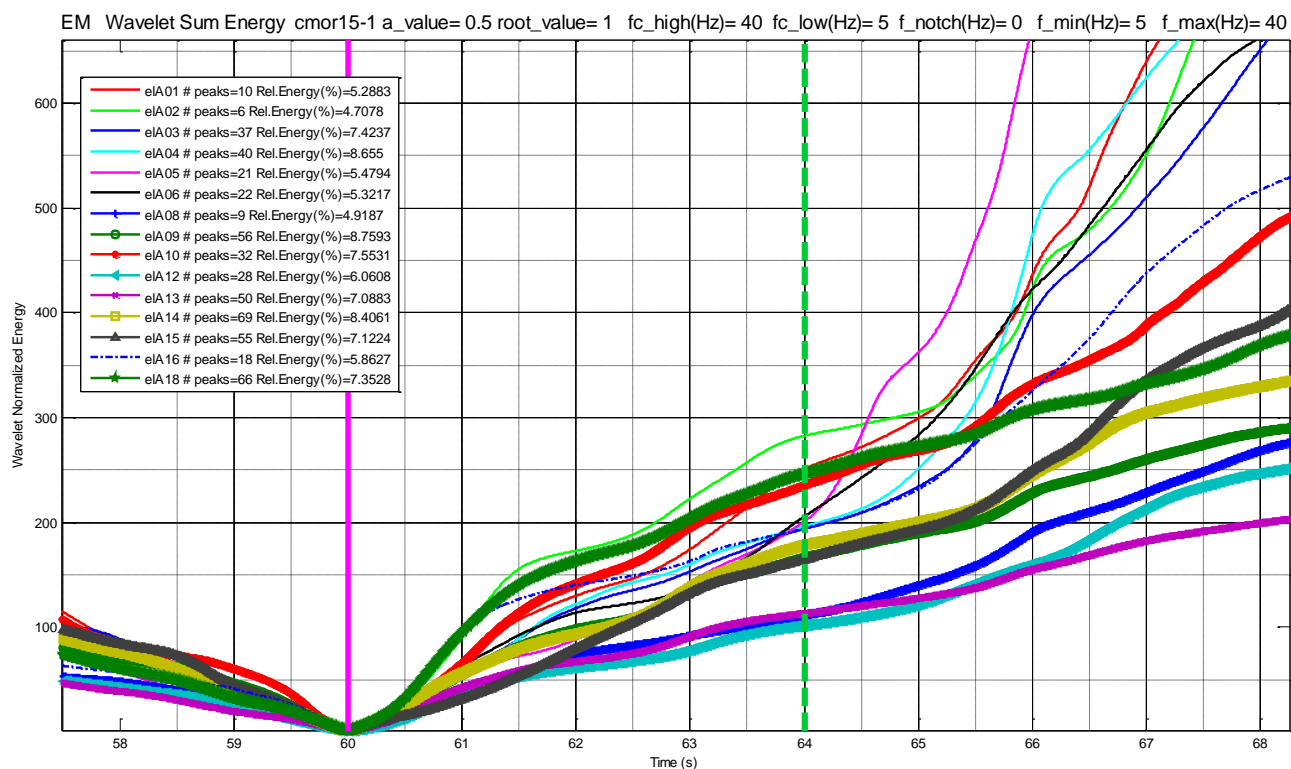


Figura 7.11 – Representação detalhada do resultado do cálculo do integral energético (figura 7.10)

Perante as diversas possibilidades de análise dos registos de ECoG, e uma vez que ainda não há uma definição padrão, a determinação do foco epileptogénico neste projecto seguiu os seguintes critérios/ fundamentos:

Tabela 7.1 – Descrição dos critérios utilizados na determinação dos canais próximos do foco epileptogénico

Critério/ Fundamento	Canais próximos do foco epileptogénico
# picos antes da marcação da crise (figura 7.9)	elA14 (69)
% Energia Relativa antes da marcação da crise (figura 7.8)	elA09 (8.7593%)
Abordagem visual empírica das linhas energéticas multicanal (zona caótica), após marcação da crise (figura 7.8)	elA01 elA02 elA03 elA04 elA05
Abordagem visual empírica multicanal (RTF) da zona complexa, após marcação da crise (figura 7.4)	Componentes menos organizadas elA03 elA04 elA05 elA15
	Restantes canais com componentes mais organizadas

8 Conclusão Final e Perspectivas Futuras

8.1 Conclusão Final

A importância deste estudo prende-se com o contributo da avaliação pré-cirúrgica. Assim, quanto mais precisa for a identificação da zona epileptogénica, maior probabilidade terá o doente de apresentar uma evolução pós-cirúrgica favorável, e menores são as probabilidades de sequelas associadas à neurocirurgia.

O pressuposto de desenvolver uma aplicação em Matlab versátil foi alcançado. Pois foi possível efectuar a análise do ECoG para localização precisa dos canais próximos do foco epileptogénico usando técnicas compatíveis com o estado de arte.

Devido ao comportamento não estacionário e multicomponente dos sinais de ECoG, é indicado o uso de técnicas de análise de sinal no domínio tempo-frequência, o que foi também executado.

Os resultados preliminares obtidos demonstram que a análise do ECoG com TW tem o potencial de ser uma ferramenta útil na área clínica. Assim, este trabalho apresenta um novo conceito para a análise de dados de ECoG, demonstrando o seu uso num exemplo prático: análise espectral simultânea dos vários canais do ECoG. De referir ainda, a importância da possibilidade da representação temporal, de modo a melhor compreender as alterações espectrais obtidas.

Para além da capacidade da observação de todos os canais, em vários períodos de tempo e bandas de frequência, foi ainda bem implementada a visualização detalhada de canais assim desejados.

De uma forma geral, as conclusões conseguidas consistem:

- Automatização do processamento de resultados (princípio do tecto comum);
- Detecção de componentes de baixa amplitude (tipicamente 5-10% da energia do sinal em análise);
- Normalização e transformação da TWC para a optimização da representação tempo-frequência;

- Detecção de Máximos e cálculo da Energia Relativa antes da marcação da crise;
- De uma forma geral, para alguns critérios usados não houve acordo quanto aos canais epileptogénicos comparando com os que foram efectivamente escolhidos;
- De notar que o sucesso da intervenção cirúrgica só pode ser correctamente determinado alguns anos depois. O paciente em estudo foi operado há cerca de um ano.

Pensa-se que um estudo profundo do ECoG epileptogénico, no espaço tempo-frequência, produzirá resultados. O *software* desenvolvido revela ser a ferramenta indicada para esta tarefa.

8.2 Perspectivas Futuras

A aplicação de *software* desenvolvida que, na próxima versão se designará de *SeizureScan*, é uma plataforma de arranque tendo sido este projecto o seu primeiro patamar de desenvolvimento.

Não se trata de um detector de crises epilépticas mas sim de um localizador pré cirúrgico dos focos epilépticos, baseada na análise espectral e tempo-frequência do ECoG.

Apesar da abordagem global, adaptada e implementada ao longo deste trabalho, produzir resultados bastantes satisfatórios e promissores, o mesmo pode ser enriquecido e melhorado, nomeadamente nos seguintes pontos:

- Incorporar o código desenvolvido numa interface gráfica de fácil manejo;
- Definir valores *standard* para os tempos de análise pré e pós-crise (uma vez que ainda não estão estabelecidos);
- Entender neurofisiologicamente a dinâmica eléctrica das componentes ictais na representação tempo-frequência (como/ porque surgem e acabam);
- Efectuar um trabalho de correlação multi-paciente (*à priori* e *posteriori*) com os resultados das cirurgias efectuadas, de modo a obter:
 - 1. parâmetros objectivos para identificação dos canais epileptogénicos;
 - 2. avaliação *à priori* de uma possível intervenção cirúrgica baseada na análise do ECoG com TW;
 - 3. incluir análise *clustering* com *wavelets* e coerência;
 - 4. análise estatística.
- Aceder a uma base de dados de ECoG de alta resolução: fs na ordem dos kHz (não existe em acesso livre ou pago).

1. **Niedermeyer, Ernest e Silva, Fernando H.** *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. **Zijlmans, Maeike; Jiruska, Premysl; Zelmann, Rina; Leijten, Frans S.S.; Jefferys, John G. R.; Gotman, Jean.** High-Frequency Oscillations as a New Biomarker in Epilepsy. *Annals of Neurology*. 2012, Vol. 71, pp. 169-178.
3. **Sanei, Saeid e Chambers, Jonathan.** EEG Signal Processing. s.l. : John Wiley & Sons, Ltd, 2007, pp. 1-20.
4. **Daubechies, Ingrid.** *Ten lectures on wavelets*. s.l. : S.I.A.M., 1992.
5. **Graps, Amara.** An introduction to wavelets. *IEEE Computational Sciences and Engineering*. 1995, Vol. 2, pp. 50-61.
6. **Litt, Brian e Echauz, Javier.** Prediction of epileptic seizures. *Neurology*. 2002, Vol. 1.
7. **Chan, Alexander M.; Sun, Felice T.; Boto, Erem H.; Wingeier, Brett M.** Automated seizure onset detection for accurate onset time determination in intracranial EEG. *Elsevier*. 2008, Clinical Neurophysiology.
8. **Hassanpour, Hamid, Mosfeta, Mesbah e Boashash.** Time-frequency based newborn EEG seizures detection using low and high frequency signatures. *Physiological Measurements*. 2004, Vol. 25, pp. 935-944.
9. **Hoey, Gert Van, Philips, Wilfried e Lemahieu, Ignace.** Time-Frequency Analysis of EEG Signals. *Systems and Signal Processing*. 1997.
10. **Schiff, Steven J. e Milton, John.** Wavelet transforms for electroencephalographic spike and seizure detection. *SPIE*. 1993, Vol. 2036, Chaos in Biology and Medicine.
11. **Quiroga, Rodrigo Quiran.** *Quantitative Analysis of EEG Signals: Time-Frequency Methods and Chaos Theory*. Institute of Physiology, Medical University Lubeck and Institute of Signal Processing : s.n., 1998.
12. **Quiroga, R. Quian; Blanco, S.; Rosso, O. A.; Garvia, H.; Rabinowicz, A.** Searching for Hidden Information with Gabor Transform in Generalized Tonic-Clonic Seizures. *ELSEVIER: Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1997, Vol. 103, pp. 434-439.
13. **Osorio, I.; Frei, M. G. e Wilkinson, S. B.** Real-Time Automated Detection and Quantitative Analysis of Seizures and Short-Term Prediction of Clinical Onset. *Epilepsia*. 1998, Vol. 39, 6, pp. 615-627.
14. **Alarcon, G.; Binie, C. D.; Elwes, R. D. C.; Polkey, C. E.** Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1995, Vol. 94, pp. 326-337.

15. **Fisher, R. S.; Webber, W. R.; Lesser, R. P.; Arroyo, S.; Uematsu, S.** High-frequency EEG activity at the medial temporal lobe. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1992, Vol. 9, 3.
16. **Nariai, H. ; Nagasawa, T.; Juhasz, C.; Sood, S.; Chugani, H. T.; E., Asano.** Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia*. 2011, Vol. 52, pp. 63-74.
17. **Zilmans, M. ; Jacobs, J.; Kahn, Y. U.; Zelmann, R.; Dubeau, F.; Gotman, J.** Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology Journal*. 2011, Vol. 122, pp. 664-671.
18. **Evans-Martin, F. Fay.** The Nervous System. s.l. : Chelsea House, 2009, pp. 11-24, 35-43.
19. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Meninges-en.svg>. [Online]
20. **Chiras, Daniel D.** Human Biology. 6ª Edição. s.l. : Jones & Barlett Publishers, 2008, pp. 103, 189-204.
21. **Wolber, Peter.** http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gehirn_lobi_seitlich.png. [Online] 15 de Outubro de 2005.
22. **Attwood, Harold L. e Mackay, William A.** *Essentials of Neurophysiology*. Canada : B. C. Decker, 1989.
23. **Bear, Mark F., Connors, Barry W. e Paradiso, Michael A.** Neuroscience: Exploring the Brain. 3ª Edição. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 23-167.
24. **Alarcón, Gonzalo e Valentin, Antonio.** Introduction to Epilepsy. s.l. : Cambridge University Press, 2012, pp. 1-7.
25. **Feldwisch-Drentrup, Hinnerk, et al.** Identification of preseizure states in epilepsy: a data-driven approach for multichannel EEG recordings. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2011, Vol. 5.
26. **Engel Jr, Jerome e Peddy, Timothy A.** *Epilepsy: a comprehensive textbook, 2nd edition*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
27. <http://www.epilepsia.pt/>. [Online]
28. **Shorvon, Simon.** Handbook of Epilepsy. s.l. : Backwell Publishing, 2010, pp. 1-89.
29. **Dekker, P. A.** Epilepsy - a manual for medical and clinical officers in Africa. França : World Health Organization, 2002, pp. 19-31.
30. **Berger, A; Berkovic, S; Brodie, M; Buchhalter, J; Cross, J; van Emde Boas, W; Engel, J; French, J; Glauser, T; Mathern, G; Moshé, S; Nordli, D; Plouin, P; Scheffer, I.** Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. Abril de 2010, Vol. 51, pp. 676-685.

31. **Fisher, R; van Emde Boas, W; Blume, W; Elger, C; Genton, F; Lee, P; Engel, J Jr.** Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. Abril de 2005, Vol. 46, 4, pp. 470-472.
32. **Engel, Jerome.** A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. 2001, pp. 796-803.
33. **Crawford, P.** Epidemiology of intractable focal epilepsy. [autor do livro] John M Oxbury, Charles E Polkey e Michael Duchowny. *Intractable focal epilepsy*. s.l. : W.B. Saunders, 2000.
34. **Everitt, A.D. e Sander, J.W.** Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. *Eur Neurol*. 1999, Vol. 42, pp. 1-10.
35. **Rosenow, Felix e Luders, Hans.** Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001, Vol. 124, pp. 1683-1700.
36. **Devinsky, Orrin.** Patients with refractory seizures. *N Engl J Med*. 20 de Maio de 1999, Vol. 340, pp. 1565-1570.
37. **Bourgeois, Blaise.** Epilepsy Surgery. *General Concepts of medical intractability*. 2001, pp. 63-68.
38. **Curatolo, Paolo; Bombardieri, Roberta; Verdecchia, Magda; Seri, Seri.** Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *Journal of Child Neurology*. 19, 2004, pp. 318-325.
39. **Irahara, Kaorii; Nakagawa, Eiji; Honda, Ryoko; Sugai, Kenji; Sasaki, Masayuki; Kaido, Takanobu; Kaneko, Yu.** High gamma activity of 60-70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2012, Vol. 38.
40. **Salam, Muhammad Tariqus, Nguyen, Dang Khoa e Sawan, Mohamad.** A Multichannel Intracerebral EEG Monitoring System for Epilepsy Presurgical Evaluation. *IEEE*. 2011, Vol. 325.
41. **Osorio, Ivan e al., et.** Epilepsy: the intersection of neurosciences, biology, mathematics, engineering and physics. s.l. : CRC Press, 2011, pp. 23-38.
42. **Mierlo, Pieter van; Carrette, Evelien; Hallez, Hans; Vonck, Kristl; Roost, Dirk van; Boon, Paul; Staelens, Steven.** Accurate epileptogenic focus localization through time-variant functional connectivity analysis of intracranial electroencephalographic signals. *NeuroImage*. 2011.
43. **Aminoff, Michael J.** *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology - sixth edition*. s.l. : Elsevier Saunders, 2012.
44. **Rosenow, Felix e Luders, Hans.** Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001, Vol. 124, pp. 1683-1700.

45. **Bragin, A., Engel, J. Jr e Wilson, CL.** Hippocampal an entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*. 1999, Vol. 40, pp. 127-137.
46. **Jacobs, J., LeVan, P. e Chander, R.** Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*. 2008, Vol. 49, pp. 1893-1907.
47. **Jirsh, J. D.; Urrestarazu, E.; LeVan, P.; Dubeau, F.; Gotman, J..** High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*. 2006, Vol. 129, pp. 1593-1608.
48. **Urrestarazu, E.; Chander, R.; Dubeau, F.; Gotman, J..** Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*. 2007, Vol. 130, pp. 2354-2366.
49. **Bragin, A., Engel, J. Jr e Wilson, CL.** High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*. 1999, Vol. 9, pp. 137-142.
50. **Staba, RJ, Wilson, CL e Bragin, A.** Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol*. 2002, Vol. 88, pp. 1743-1752.
51. **Zelmann, Rina; Zijlmans, Maeike; Jacobs, Julia; Chatillon, Claude-E; Gotman, Jean.** Improving the identification of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*. 2009, Vol. 120, pp. 1457-1464.
52. **Firpi, Hiram; Smart, Otis; Worrel, Greg; Marsh, Eric; Dlugos, Dennis, Litt, Brian.** High-Frequency Oscillations Detected in Epileptic Networks Using Swarmed Neural-Networks Features. *Biomedical Engineering Society* . 2007.
53. **Park, Seong-Cheol; Lee, Sang Kun; Che, Huije; Chung, Chun Kee.** Ictal high-gamma oscillation (60-99 Hz) in intracranial electroencephalography and postoperative seizure outcome in neocortical epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2012, Vol. 123, pp. 1100-1110.
54. **Worrel, Greg A.; Parish, Landi; Cranstoun, Stephen D.; Jonas, Rachel; Baltuch, Gordon; Litt, Brian.** High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*. 2004, Vol. 127, pp. 1496-1506.
55. **Misra, U K e Kalita, J.** *Clinical Electroencephalography*. India : Elsevier, 2005.
56. **Varela, Francisco; Lachaux, Jean-Philippe; Rodrigues, Eugenio; Martinerie, Jacques.** The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*. April de 2001, 2, pp. 229-239.
57. **Quyen, Michel Le Van e Bragin, Anatol.** Analysis of dynamic brain oscillations: methodological advances. *ELSEVIER*. 2007, Vol. 30, pp. 365-373.
58. **Arruda, E. F.** *Análise de Distúrbios Relacionados com a Qualidade da Energia Eléctrica utilizando a Transformada Wavelet*. São Paulo: Universidade de São Paulo - Escola de Engenharia de São Carlos : s.n., 2003.

59. **Addison, Paul S.** *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance*. s.l. : Taylor & Francis, 2002.
60. **Mallat, Stéphane.** *A wavelet tour of signal processing*. s.l. : Academic Press, 2009.
61. **Quiroga, R. Quian e Schurmann, M.** Functions and sources of event-related EEG alpha oscillations studied with Wavelet Transform. *Elsevier*. 1999, Vol. 110, 4, pp. 643-654.
62. **Misiti, Michel; Lachaux, Jean-Philippe; Rodrigues, Eugenio; Martinerie, Jacques.** *Wavelet Toolbox 4 User's Guide MATLAB*. Natick, MA : MATLAB, 2012.
63. **Kiyimik, M. Kemal; Guler, Inan; Dizibuyuk, Alper; Akin, Mehmet.** Comparison of STFT and wavelet transform methods in determining epileptic seizure activity in EEG signals for real-time application. *Elsevier*. 2005, Computers in Biology and Medicine (35), pp. 603-616.
64. **Adeli, Hojjat, Zhou, Ziqin e Dadmehr, Nahid.** Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform. *Elsevier*. 2003, Journal of Neuroscience Methods (123), pp. 69-87.
65. **Rosso, O. A., Martin, M. T. e Plastino, A.** Brain electrical activity analysis using wavelet-based informational tools. *Elsevier*. 2002, Physica A (313), pp. 587-608.
66. **Rosso, Osvaldo A. e Blanco, Susana, Rabinowicz, Adrian.** Wavelet analysis of generalized toni-clonic epileptic seizures. *Elsevier*. 2003, Signal Processing (83), pp. 1275-1289.
67. **Vialatte, François B.; Solé Casals, Jordi; Dauwels, Justin; Maurice, Monique; Cichocki, Andrzej.** Bump time-frequency toolbox: a toolbox for time- frequency oscillatory bursts extraction in electrophysiological signals. *BMC Neuroscience*. 2009.
68. **Herley, M. Vetterli and C.** Wavelets and Filter banks: Theory and Design. *IEEE transactions on Signal Processing*. 1992, Vol. 40.
69. **Misiti, Michael; Misiti, Yves; Oppenheim, Georges; Poggi, Jean-Michel.** *Wavelets and their Applications*. s.l. : ISTE, 2007.
70. **Curda, Martin; Janca, Radek; Cmejla, Roman; Jahodova, Alena.** Parametrization of the Intracranial Electroencephalography Via Wavelet Transformation. 2011.
71. **Caplan, J. B.; Madsen, J. R.; Raghavachari, S.; Kahana, M. J.** Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning. *Journal of Neurophysiology*. 2011, 86, pp. 368-380.
72. **Duzel, E.; Habib, R.; Schott, B.; Schoenfeld, A.; Lobaugh, N.; McIntosh, A. R.** A multivariate, spatiotemporal analysis of electromagnetic time-frequency data of recognition memory. *Neurocomputing*. 2003, 69, pp. 185-197.
73. **Tallon-Baundry, C.; Bertrand, O.; Delpuech, C.; Pernier, J..** Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *Journal of Neuroscience*. 1996, 16, pp. 4240-4249.

74. **Mertins, Alfred.** *Signal Analysis: Wavelet, Filter Banks, Time-Frequency Transforms and Applications.* s.l. : John Wiley & Sons, 1999.
75. **Latka, Miroslaw; Was, Ziemowit; Kozik, Andrzej; West, Bruce J.** Wavelet Analysis of Epileptic Spikes. *Physical Review E.* 2003, Vol. 67, 5.
76. **Shoeb, Ali e Clifford, Gari.** Wavelets; Multiscale Activity in Physiological Signals. *Biomedical Signal and Image Processing.* s.l. : Spring, 2006.
77. **Bukhari, W. M.; Daud, W.; Sudriman, Rubita; Omar, Camallil.** Identification of Electrooculography Signals Frequency Energy Distribution Using Wavelet Algorithm. *Journal of Computer Science.* 2011, Vol. 11, pp. 1619-1625.
78. **Gomes, Rui Pedro de Almeida.** *RailScan - Desenvolvimento de Software para a Detecção e Caracterização de Desgaste Ondulatório em Ferrovias.* Lisboa : Universidade Nova de Lisboa - Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2010.
79. **Vialatte, François Benoit; Solé-Casals, Jordi; Dauwels, Justin; Maurice, Monique; Cichocki, Andrzej.** Bump Time Frequency toolbox software. <http://www.bsp.brain.riken.jp/~fvialatte/bumptoolbox/download.html>.
80. **Vialatte, François B.; Cichocki, Andrzej; Dreyfus, Gerard; Musha, Toshimitsu; Rutkowski, Tomasz M.; Gervais, Rémi.** Blind Source Separation and Sparse Bump Modelling of Time Frequency Representation of EEG Signals: New Tools for Early Detection of Alzheimer's Disease. *Proceeding of the IEEE Workshop on Machine Learning for Signal Processing.* 2005, pp. 27-32.
81. **Vialatte, François B.; Martin, Claire; Dubois, Rémi; Haddad, Joelle; Quenet, Brigitte; Gervais, Rémi; Dreyfus, Gérard.** A machine learning approach to the analysis of time-frequency maps, and its application to neural dynamics. *Neural Networks.* 2007, 20, pp. 194-209.
82. **Vialatte, François B.; Dauwels, Justin; Solé-Casals, Jordi; Maurice, Monique; Cichocki, Andrzej.** Improved Sparse Bump Modelling for Electrophysiological Data. *In Proceedings of 15th International Conference of Neural Information Processing.* 2009, Vol. 5506, pp. 224-231.
83. **Vialatte, François B. ; Dauwels, Justin; Maurice, Monique; Musha, Toshimitsu; Cichocki, Andrzej.** Improving the Specificity of EEG for Diagnosing Alzheimer's Disease. *SAGE-Hindawi Access to Research, International Journal of Alzheimer's Disease.* 2011, pp. 1-7.
84. **Micromed.** 2007.
85. **Mathworks.** *R2012a.* Natick, Massachusetts : s.n.
86. **Gasser, Theo, Bacher, Petra e Mocks, Joachim.** *Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG..* s.l. : Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1982, Vol. 53, pp. 119-124.
87. **Ifeachor, Emmanuel C. e Jervis, Barrie, W.** *Digital Signal Processing - a practical approach; Segunda Edição.* s.l. : Pearson Education Limited, 2002.

Anexo A

Tabela 1 – Resumo da informação resultante da aquisição dos sinais de ECoG

Data e Hora	Exame	Início	Duração	Crises Marcadas			
					Hora	Timer	Timer (segundos)
2012-02-28; 06:21:06	EEG4	09:00:12	00:03:50	Crise 7	09:00:57	00:00:45,0	45
2012-02-28; 06:21:06	EEG6	7:28:20	00:03:00	Crise 6	7:29:20,80	00:01:00,8	60
2012-02-28; 06:21:06	EEG8	6:51:33	00:02:20	Crise 5	6:52:32,80	00:00:59,8	60
2012-02-28; 11:30:45	EEG10	11:51:40	00:04:30	Crise 11	11:52:30,30	00:00:50,3	50
2012-02-27; 22:45:23	EEG12	23:22:37	00:01:48	Crise 0	23:23:23,18	00:00:46,18	46
2012-02-28; 11:57:33	EEG14	12:11:04	00:04:56	Crise 12	12:11:55,20	00:00:51,2	51
2012-02-27; 22:45:23	EEG18	22:45:23	07:35:34	Crise	23:23:23,80	00:38:00,8	2281
				Crise 1	1:21:16,20	02:35:53,2	9353
				Crise 2	3:38:23,98	04:43:00,98	17581
				Crise 3	3:55:02,80	05:09:39,8	18580
				Crise 4	5:55:42,80	7:10:19,80	25820
2012-02-28; 18:16:23	EEG19	23:30:29	00:14:00	Crise 15	23:31:01,20	00:00:32,2	32
				Crise 16	23:32:56,30	00:01:28,3	88
				Crise 17	23:39:14,42	00:02:47,42	167
				Crise 18	23:57:08,28	00:03:42,28	222
				Crise 19	23:57:55,20	0:04:29,20	269
				Crise 20	0:24:15,20	0:07:10,20	430
				Crise 21	1:34:36,80	0:10:19,80	620
				Crise 22	2:14:21,70	0:13:20,70	801
2012-02-29; 03:14:52	EEG27	4:25:52	00:06:56	Crise 23	4:27:00,40	00:01:08,4	68
				Crise 24	5:43:21,98	00:04:30,98	271
				Crise 25	6:53:41,28	00:05:51,28	351
				Crise 26	6:57:46,10	00:06:42,1	402
2012-02-29; 06:59:55	EEG32	7:01:40	00:00:48	Crise 27	7:01:49,42	00:00:09,42	9
				Crise 28	7:02:49,60	00:00:33,6	34

