PAULO AFONSO MEDEIROS KANDA

Análise de wavelets com máquina de vetor de suporte
no eletrencefalograma da doença de Alzheimer

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kanda, Paulo Afonso Medeiros

Análise de wavelets com máquina de vetor de suporte no eletrencefalograma quantitativo na doença de Alzheimer / Paulo Afonso Medeiros Kanda. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Renato Anghinah.

Descritores: 1.Eletroencefalografia 2.EEG 3.Doença de Alzheimer 4.Análise de ondaletas 5.Máquina de vetores de suporte

USP/FM/DBD-367/12

Dedico

Aos meus pais, Hiroyuki (in memoriam) e Conceição, que me fizeram quem sou.

À Eliete, que é o meu porto seguro nestes 24 felizes anos.

Aos meus filhos, Raquel, Rafael e Felipe, minha alegria e fortaleza.

Dedico também e principalmente às pessoas, lá fora, que nos estendem a mão, por socorro, e que são o motivo de tudo.

Agradecimentos:

À Sr. Simone Rebouças Oliveira que diligentemente agendava os pacientes e lembrava-me de não atrasar os laudos.

À Sra. Dark A. Fernandes Martins que com larga experiência como técnica em eletrencefalografia pacientemente montou a cabeça de todos os paciente. Sempre cortez e simpática.

Sr Lucas Trambaiolli que sempre gentil e prestativo realizou toda a computação do estudo piloto nos computadores da Universidade Federal do ABC. Instruíu-me nos procedimentos matemáticos e apresentou-me à ferramenta WEKA.

Ao Sr. Helder profundo conhecedor de estatística, sempre bem humorado e paciente, com quem muito aprendí e que sugeriu-me várias das etapas preliminares deste estudo.

Ao DR. Mário Silva Jorge, competente eletrencefalografista, que sentou-se à frente dos computadores comigo, várias vezes, discutindo os pormenores diagnósticos.

À Dra. Magalí Taino Schmidt que além de ajudar-me com várias sugestões, também laudou, independentemente, todos os casos para que os achados eletrencefalográficos pudessem ser confirmados.

Ao Professor Dr. RICARDO NITRINI - Professor Titular do Departamento de Neurologia - Disciplina de Neurologia Clínica, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ter-me permitido adentrar as portas desta casa e aprender aqui com vocês, me tornado um pouco mais pessoa em meu processo de individuação. Agradeço seu exemplo.

Ao Professor DR. Renato Anghinah, sempre com suas sugestões pontuais e precisas, realmente foi quem estimulou-me a realizar esta jornada.

Por último e em especial, aos pacientes que participaram do estudo, pela doação, boa vontade e total desapego.

No coração da ciência há um equilíbrio essencial entre duas atitudes aparentemente contraditórias - uma abertura para idéias arrojadas, não importa o quanto pareçam bizarras ou extravagantes, e, o exame cético, mais implacável, de todas os conceitos, velhos e novos. É deste modo que verdades profundas são tamisadas dentre absurdos profundos.

Carl Sagan

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Lista de Abreviaturas por ordem de aparecimento.

EEG	Eletrencefalograma.
GNCC	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento.
DCN	Divisão de Clínica Neurológica
HC FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
AAN	American Academy of Neurology
DA	Doença de Alzheimer.
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke.
ADRDA	The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.
APOE	Apolipoproteína E.
CCL A	Comprometimento cognitivo leve amnésico.
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve.
APP	Amiloid precursor protein.
PS1	Pré-senilina 1.
PS2	Pré-senilina 2.
LRP1	Low density lipoprotein-related protein 1.
MAPT	Microtubule-associated protein tau.
BDNF	Brain derived neurotrophic factor.
IDE	Insulin degrading enzyme.
A2M	Alpha 2-macroglobulin.
ACE	Angiotensin I Converting Enzyme.
Micro-RNAs	Micro ribonucleic Acid.
MT	Microtúbulo carboxyl-terminal.
3R, 4R	Repetições.
p3	Peptídeo solúvel 3-kD.
ChAT	Colina acetiltransferase.
AChE	Acetilcolinesterase.
VACHT	V acetilcholineTransporter.

mAChR	muscarinic cholinergic receptor.
nAChR	nicotinic cholinergic Receptors.
EEGq	EEG quantitativo.
EEGd	EEG Digital.
ICA	Independent component analyses.
AAN	American Academy of Neurology.
SBNC	Sociedade brasileira de Neurofisiologia clínica.
LORETA	Low resolution electromagnetic tomography.
QI	Coeficiente de Inteligência.
TDAH	Transtorno do Déficit de atenção com hiperatividade.
STFT	Short time Fourier Transform.
TF	Transformada de Fourier.
FFT	Fast Fourier transform.
TW	Transformada Wavelet.
SVM	Support Vector Machine.
EDF+	European Data Format plus.
IQR	Interquartil Range. Amplitude Interquartil.
CV	Coefficient of Variation. Coeficiente de Variação.
VMR	Variance/Median Ratio. Razão Variância/média.

Lista de Figuras

Figura 1. Técnicas de análise de sinal e sua visualização gráfica.

Figura 2. Jean Baptiste Joseph Fourier.

Figura 3. A FFT usa senóides para a análise de frequência.

Figura 4. A adaptação de Gabor.

Figura 5. A FFT usa senóides para a análise de frequência (a, b, c, d).

Figura 6. Exemplo. Os histogramas individualizados, com limites definidos no tempo.

Figura 7. No domínio do tempo e frequência.

Figura 8. Comparação de 5 oitavas da nota Dó.

Figura 9. Na TW o tamanho da janela temporal varia.

Figura 10. Werner Heisenberg.

Figura 11. Senóide e Wavelet.

Figura 12. Parâmetro de escala e de translação.

Figura 13. Para cada sinal a wavelet é escalonada.

Figura 14. Translação é o processo de deslocamento da wavelet.

Figura 15. Interface do programa WEKA.

Figura 16. SVM induzida no exemplo das balinhas azuis e vermelhas.

Figura 17. Classificação dos pacientes segundo o CDR.

Figura 18. Todo o processo de realização deste estudo.

Figura 19. Ferramenta EEGlab.(apêndice)

Figura 20. Exportando EEGlab para Letswave.(apêndice)

Figura 21. Parâmetros de importação do Letswave.(apêndice)

Figura 22. Arquivo de EEG importado para o Letswave.

Figura 23. Interface do programa LetsWave.

Figura 24. Visualização do canal O1.

Figura 25. Filtro de Wavelet.

Figura 26. EEG já filtrado pela wavelet Morlet.

Figura 27. Seleção de Atributos.

Figura.28. Relembrando a wavelet.

Figura 29. Final do processamento da Transformada de Wavelet Contínua (a, b).

Figura 30. Representação gráfica da transformada Wavelet Morlet.

Figura 31. Exemplo de uma fronteira linear induzida por uma SVM.

Figura 32. Notas musicais dentro de escalas.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Controles. Estatística Descritiva – MEEM e Escolaridade.

Tabela 2. Controles. Frequências para idade, MEEM e escolaridade.

Tabela 3. DA. Estatística Descritiva – MEEM e Escolaridade.

Tabela 3b. Classificação dos pacientes segundo o CDR.

Tabela 4. DA. Frequências e porcentagens para idade, MEEM e escolaridade.

Tabela 5. Atributos do sinal de EEG de cada um dos 84 AD e 74 controles.

Tabela 6. Comparação das idades controles x AD.

Tabela 7. Comparação controles x DA quanto ao gênero.

Tabela 8. Comparação controles x AD quanto à escolaridade.

Tabela 9. Comparação controles x AD quanto ao mini exame do estado mental.

Tabela 10. Análise de todos os pacientes e 1100 atributos.

Tabela 11. Análise de 111 atributos de 158 pacientes.

Tabela 12. Análise de 172 atributos de 158 pacientes.

Tabela 13. Uso de 111 atributos de 158 probandos com filtro TTP.

Tabela 14 Comparação DA moderada versus normais.

Tabela 15. Teste LOO (leave-one-patient-out) com 158 pacientes.

Tabela 16. Teste de validação cruzada de 10% com 158 pacientes.

Tabela 17. Principais estudos relacionando DA, EEG, SVM e Wavelets.

Apêndices

Tabela 18, 19. Atributos selecionados de DA e controles.

Tabela 20. Comparação DA leve versus moderada. Apêndice

Tabela 21. Comparação DA leve versus normais. Apêndice

Kanda PAM. Análise de wavelets com máquina de vetor de suporte no eletrencefalograma da doença de Alzheimer [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO. O objetivo deste estudo foi responder se a transformada wavelet Morlet e as técnicas de aprendizagem de Máquina (ML), chamada Máquinas de Vetores de Suporte (SVM) são adequadas para procurar padrões no EEG que diferenciem controles normais de pacientes com DA. Não há um teste de diagnóstico específico para a doença de Alzheimer (DA). O diagnóstico da DA baseia-se na história clínica, neuropsicológica, exames laboratoriais, neuroimagem e eletroencefalografia. Portanto, novas abordagens são necessárias para permitir um diagnóstico mais precoce e preciso e para medir a resposta ao tratamento. EEG quantitativo (EEGq) pode ser utilizado como uma ferramenta de diagnóstico em casos selecionados. **MÉTODOS:** Os pacientes eram provenientes do Ambulatório do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP ou foram avaliados pelo grupo do Laboratório de Eletrencefalografia Cognitiva do CEREDIC HC-FMUSP. Estudamos EEGs de 74 indivíduos normais (33 mulheres/41 homens, com idade média de 67 anos) e 84 pacientes com provável DA leve a moderada (52 mulheres/32 homens, idade média de 74,7 anos. A transformada wavelet e a seleção de atributos foram processadas pelo software Letswave. A análise SVM dos atributos (bandas delta, teta, alfa e beta) foi calculada usando-se a ferramenta WEKA (Waikato Ambiente para Análise do Conhecimento). **RESULTADOS:** Na classificação dos grupos controles e DA obteve-se Acurácia de 90,74% e área ROC de 0,90. Na identificação de um único probando dentre todos os demais se conseguiu acurácia de 81,01% e área ROC de 0,80. Desenvolveu-se um método de processamento de EEG quantitativo (EEGq) para uso na diferenciação automática de pacientes com DA versus indivíduos normais. O processo destina-se a contribuir como complemento ao diagnóstico de demência provável principalmente em serviços de saúde onde os recursos sejam limitados.

Descritores: 1.Eletroencefalografia 2.EEG 3.doença de Alzheimer 4.Análise de ondaleta 5.Máquinas de vetores de suporte

Kanda PAM. Wavelets analysis with support vector machine in Alzheimer's disease EEG [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

INTRODUCTION. The aim of this study was to answer if Morlet wavelet transform and machine learning techniques (ML), called Support Vector Machines (SVM) are suitable to look for patterns in EEG to differentiate normal controls from patients with AD. There is not a specific diagnostic test for Alzheimer's disease (AD). The diagnosis of AD is based on clinical history, neuropsychological testing, laboratory, neuroimaging and electroencephalography. Therefore, new approaches are needed to allow an early diagnosis and accurate to measure response to treatment. Quantitative EEG (qEEG) can be used as a diagnostic tool in selected cases. **METHODS:** The patients came from the Clinic Group Cognitive Neurology and Behavior (GNCC), Division of Clinical Neurology HCFMUSP or evaluated by the group of the Laboratory of Cognitive electroencephalography CEREDIC HCFMUSP. We studied EEGs of 74 normal subjects (33 females/41 men, mean age 67 years) and 84 patients with mild to moderate probable AD (52 females/32 men, mean age 74.7 years). Wavelet transform and the selection of attributes were processed by software Letswave. SVM analysis of attributes (bands delta, theta, alpha and beta) was calculated using the tool WEKA (Waikato Environment for Knowledge analysis). **RESULTS:** The group classification of controls and DA obtained an accuracy of 90.74% and ROC area 0.90. The identification of a unique proband among all others was achieved with accuracy of 81.01% and ROC area 0.80. It was developed a method of processing EEG quantitative (qEEG) for use in automatic differentiation of AD patients versus normal subjects. This process is intended to complement the diagnosis of probable dementia primarily in health services where resources are limited.

Descriptors: 1.Electroencephalography 2.EEG 3.Alzheimer's disease 4.Wavelet transform 5.Support vector machines

Nº	CAPÍTULOS	página
1.	CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	10
1.1	COMENTÁRIOS INICIAIS	10
1.2	MARCADORES BIOLÓGICOS	14
1.3	ELETOENCEFALOGRAFIA	15
1.4	EEG quantitativo (EEGq)	15
1.5	APLICAÇÃO CLÍNICA DO EEG QUANTITATIVO NA COGNIÇÃO	16
1.5.1	O uso rotineiro do EEGq	16
1.5.2	Vantagens do EEGq	17
1.5.3	Encefalopatias e delírio	17
1.5.4	Dificuldade de Aprendizagem	18
1.5.5	Inteligência e EEG	18
1.5.6	Déficit de atenção com hiperatividade	19
1.5.7	Demências	19
1.6	COMENTÁRIOS SOBRE ANÁLISE QUANTITATIVA	21
2.	FERRAMENTAS DE ANÁLISE DO EEG QUANTITATIVO	22
2.1	TRANSFORMADA DE FOURIER	22
2.2	STFT. Transformada localizada de Fourier	23
2.3	Transformada rápida de Fourier	24
2.4	Transformada de Wavelet (TW)	30
2.4.1	Mas o que são Wavelets exatamente?	32
2.4.2	Transformada Wavelet Contínua	33
2.4.3	Entendendo clinicamente escala e translação	33
2.5	Comparação entre transformada Fourier e Wavelet	34
3.	APLICABILIDADE CLÍNICA DA T. WAVELET	36
3.1	Wavelets e EEG	36
3.1.1	Epilepsia	36
3.1.2	Remoção de artefatos	37
3.1.3	Neurofisiologia Clínica	37
3.1.4	Estudo de potenciais evocados	37
3.1.5	Deteção de tumores cerebrais	37

3.1.6 Estudo do sono.	38
3.1.7 Interface cérebro-máquina.	38
4. MÁQUINAS DE VETORES DE SUPORTE	38
4.1 Waikato Environment for Knowledge Analysis (Weka).	38
4.2 Desenvolvimento da WEKA	38
4.3 Funcionamento das Máquinas de Vetores de Suporte (SVM).	39
5 OBJETIVOS	43
6 CASUÍSTICA E MÉTODOS.	46
6.1 Casuística.	46
6.2 Métodos.	49
6.2.1 Equipamentos e técnica.	49
6.2.2 Processamento do Sinal do EEG.	49
6.2.3 Arquivos EDF+.	49
6.2.4 Trabalhando com o Letswave	49
6.2.5 Seleção de Atributos	51
6.2.6. Filtro de Wavelet	54
6.3 Análise dos Atributos	58
6.4 Metodologia de validação	59
7. RESULTADOS	60
7.1 Variáveis demográficas	60
7.2 Resultado da Análise dos atributos	62
8. DISCUSSÃO	74
8.1 Variáveis demográficas	74
8.2 Análise de Wavelets	74
8.3 Análise pelas SVMs	75
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
10. BIBLIOGRAFIA	80
11. APÊNDICES	
11.1 Aprovação da Comissão de Ética - análise de projetos de pesquisa	89
11.2 Termo de consentimento livre e esclarecido	90
11.3 Tabela 18. Atributos principais selecionados para a classificação	91

11.4 Tabela 19. Todos os atributos utilizados auxílio diagnóstico	92
11.5 Como importar do EEGlab para o Letswave	93
11.6 Tabela 20. Comparação DA leve versus moderada	101
11.7 Tabela 21. Comparação DA leve versus normais	102
11.8 Figura 1 ampliada	103

Esta Tese baseou-se nos seguintes trabalhos:

P. A. M. K. Kanda, L. R. Trambaiolli, A. C. Lorena, F. J. Fraga, R. Nitrini, R. Anghinah. Clinician's roadmap to wavelet EEG as ALZHEIMER'S disease biomarker. Submitted to Clin EEG Neurosci.outubro2012.

L. R. Trambaiolli, A. C. Lorena, F. J. Fraga, P. A. M. K. Kanda, R. Nitrini, and R. Anghinah: Does EEG Montage Influence Alzheimer's Disease Electroclinic Diagnosis? Int J Alzheimers Dis. 2011; 2011: 761891.

L. R. Trambaiolli, A. C. Lorena, F. J. Fraga, P. A. M. K. Kanda, R. Nitrini, and R. Anghinah: Improving Alzheimer's Disease Diagnosis with Machine Learning Techniques. Clin EEG Neurosci July 2011 vol. 42 no. 3 160-165.

H. F.S. Lopes, Jair M. Abe, P. A.M. Kanda, S. Machado, B. Velasques, P. Ribeiro, L.F.H. Basile, R. Nitrini and R. Anghinah: Improved Application of Paraconsistent Artificial Neural Networks in Diagnosis of Alzheimer's Disease. American Journal of Neuroscience DOI: 10.3844/amjnsp.2011.17.27 Volume 2, Issue 1 Pages 17-27.

Alzheimer's disease qEEG: spectral analysis versus coherence. Which is the best measurement? Anghinah R, Kanda PAM, Lopes HF, Basile LF, Machado S, Ribeiro P, Velasques B, Sameshima K, Takahashi DY, Pinto LF, Caramelli P, Nitrini R. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Dec; 69(6):871-4.

EEG spectro-temporal modulation energy: A new feature for automated diagnosis of Alzheimer's disease. Trambaiolli LR, Falk TH, Fraga FJ, Anghinah R, Lorena AC. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011 Aug; 2011:3828-31.

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMENTÁRIOS INICIAIS

Este estudo está inserido nas atividades desenvolvidas pelo Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica (DCN) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP). As linhas de pesquisa abordadas pelo GNCC incluem desde estudos epidemiológicos, até o uso de marcadores biológicos em demências, passando pela utilização e implementação de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas para distúrbios cognitivos.

A expectativa de vida começou a aumentar rapidamente, nos países desenvolvidos a partir do início do século XX devido à urbanização das cidades, melhoria nutricional da população, elevação dos níveis de higiene pessoal, melhores condições sanitárias. Este aumento na expectativa de vida só pode iniciar-se, entretanto, nos países em desenvolvimento partir de 1960 em decorrência dos avanços tecnológicos e do surgimento de novos medicamentos a partir da década de 1940. As estimativas são de um crescimento acentuado na expectativa média de vida ao nascimento em 2020 atingindo 68,9 anos nos países em desenvolvimento e 77,2 anos em países desenvolvidos¹. Cabe ressaltar o nosso caso no Brasil, no início do século XX, a expectativa de vida ao nascimento era de 33,7 anos, tendo atingido 43,2 em 1950. No decorrer da década imediatamente posterior, a expectativa de vida havia aumentado em quase 8 anos (55,9 em 1960). Na década seguinte a expectativa de vida ao nascimento passou a 57,1, em 1980 ela atingiu 63,5 anos e no ano 2000 de 68,5 anos².

De acordo com o IBGE³, atualmente existem no Brasil, aproximadamente, 20 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, o que representa pelo menos 10% da população brasileira. As projeções estatísticas da Organização Mundial de Saúde apontam que no período entre 1950 a 2025, o grupo de idosos no país deverá ter aumentado em quinze vezes, enquanto a população total apenas cinco. Assim, o Brasil ocupará o sexto lugar em número de idosos, em 2025, com cerca de 32 milhões de pessoas com idade maior ou igual a 60 anos⁴.

Este envelhecimento da população vem sendo acompanhado em todo o mundo, tendo como consequência o aumento da prevalência de doenças

neurodegenerativas. A prevalência média de demências, acima dos 65 anos de idade, varia de 2,2% na África, 5,5% na Ásia, 6,4% na América do Norte, 7,1% na América do Sul até 9,4% na Europa⁵. Estudo realizado no Estado de São Paulo em 1988, analisou 1.660 pessoas das quais 118 apresentaram diagnóstico de demência, revelando uma taxa de prevalência geral de demência de 7,1%, sendo DA (54,1%), DV (9,3%) e DA com DV (14,4%)⁶. Em estudo realizado na comunidade de Catanduva, foram encontradas prevalências de demência distintas para dois grupos: 1,3% dos 65 aos 69 anos e um grande aumento (36,9%) nas idades superiores a 84 anos. A distribuição dos casos também se diferenciou quanto ao gênero. As mulheres foram mais acometidas numa relação de 2:1. Houve correlação negativa com a escolaridade, com a prevalência declinando de 11,8% em analfabetos para 2,0% naqueles com escolaridade superior a oito anos⁷. Estes dados mostram o aumento da frequência dos casos de demência e, conseqüentemente, a necessidade da detecção precoce dos casos novos para a implementação de melhores estudos epidemiológicos, o início precoce de procedimentos adequados e a avaliação de novas terapêuticas.

Assim é de suma importância o desenvolvimento de métodos diagnósticos adequados que deem suporte ao diagnóstico precoce da DA. Até este momento, entretanto, nenhum teste ou exame consegue isoladamente estabelecer o diagnóstico da DA, sendo necessária uma combinação de testes para se estabelecer o diagnóstico provável. Dentro deste cenário a inclusão do eletroencefalograma quantitativo (EEGq) nos protocolos de pesquisa diagnóstica para DA é plenamente justificada por sua larga disponibilidade, baixo-custo e utilização de procedimentos não invasivos, que possibilitam a realização de exames seriados e o acompanhamento da evolução do estado neurológico.

1.2 MARCADORES BIOLÓGICOS

Um marcador biológico para ser considerado ideal, precisa contribuir de forma importante para a confirmação de um diagnóstico clínico, seja em levantamentos epidemiológicos, testes preditivos, monitoramento da progressão e resposta a tratamentos ou em estudos funcionais. Além disso, precisa respeitar os critérios de validação, acurácia, não ser invasivo, de simples execução e baixo custo⁸.

Os marcadores para DA mais significativos no momento são:

1. Genéticos - Nas formas familiares da DA, o diagnóstico é baseado na identificação das mutações dos cromossomos que levam a uma herança autossômica dominante e inevitavelmente causam o desenvolvimento da doença. Entretanto, estas formas familiares são raras (<1%) de modo que o diagnóstico genético tem utilidade limitada na prática clínica¹⁰.

2. Alelo ε4 - Há associação entre o alelo ε4 da APOE no cromossomo 19 tanto para DA familiar como para DA esporádica. Como o genótipo da APOE isoladamente não tem suficiente especificidade e sensibilidade para DA, não é recomendado como marcador diagnóstico ou teste genético preditivo, sendo utilizado apenas em pesquisa¹¹.

3. Liquor - Os principais marcadores no liquor são as concentrações do peptídeo Aβ (Aβ42), Tau total (T-Tau) e fosforilada (fosfo-TAU)¹⁰.

4. Exames de imagem - A Ressonância Magnética e a Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET)¹².

5. Marcadores bioquímicos – São exemplos o composto B de Pittsburgh que se liga às placas amiloides maduras¹³, o composto com afinidade por amiloide 18F-BAY94-9172 e o composto de ligação dupla amiloide-Tau¹⁴.

6. Outros marcadores bioquímicos - inflamatórios (interleucinas e citocinas), oxidativos (isoprostanos), razão Ab40/Ab42, razão APP e atividade da glicogênio sintetase kinase-3β¹⁵.

7. Avaliação neuropsicológica^{16 17} - A maior desvantagem da avaliação neuropsicológica é a longa duração de sua aplicação, além de ser influenciada por fatores como estado emocional, inteligência, nível de escolaridade e ocupação, e da variabilidade na aplicação inter-examinadores¹⁶.

Um método que não sofra influência destes fatores, como é o caso do Exame de Eletrencefalografia (EEG), poderia ser mais uma ferramenta para complementação do diagnóstico. O EEG tem baixo custo operacional e risco nulo de utilização. Entretanto, este método ainda necessita de um maior desenvolvimento para que possa ter sua aplicação incorporada ao diagnóstico da DA, conforme observa-se nos achados atuais da literatura.

1.3 ELETRENCÉFALOGRAFIA.

O eletrencefalograma é um registro de escalpo da atividade elétrica cerebral, resultante da representação espaço-temporal de potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos síncronos. O mais provável é que as principais fontes geradoras destes campos elétricos estejam perpendicularmente orientadas em relação à superfície cortical¹⁸. O registro gráfico do sinal do EEG pode ser interpretado como a resultante do potencial de campo que é projetado para o escalpo, podendo ter frequentemente aparência sinusoidal e frequência entre 1 a 70 Hz. Na prática clínico-fisiológica, estas frequências são agrupadas em bandas de frequência delta (0,5 a 3,9 Hz), teta (4,0 a 7,9 Hz), alfa (8,0 a 12,5 Hz) e beta (> 13 Hz). Durante a vigília em repouso, o EEG normal em adultos é predominantemente composto por frequências na banda alfa, as quais são geradas por interações dos sistemas córtico-cortical e tálamo-cortical¹⁹.

Vários estudos mostraram que a análise visual dos padrões de EEG pode ser útil no auxílio ao diagnóstico da DA, sendo indicada em alguns protocolos clínicos²⁰. Nos quadros de DA, os achados mais comuns à análise visual do traçado do EEG são o alentecimento da atividade elétrica cerebral de base por predomínio dos ritmos delta e teta e a diminuição ou ausência do ritmo alfa²¹. Entretanto, esses achados são mais comuns e evidentes em pacientes nos estágios moderados ou avançados da doença²².

1.4 EEG quantitativo (EEGq).

EEGq é um exame topográfico funcional, distinto da tomografia computadorizada e da ressonância nuclear magnética, que são exames de imagem morfológica ou estrutural, sendo sua indicação distinta destes²³. A Eletrencefalografia quantitativa e topográfica tem como base o traçado do EEG, sendo apenas uma evolução tecnológica deste, sem substituí-lo²⁴.

1.5 APLICAÇÃO CLÍNICA DO EEG QUANTITATIVO NA COGNIÇÃO.

O diagnóstico da maioria das doenças cognitivas é clínico, e o EEG contribui na avaliação, classificação e seguimento de algumas destas patologias. O EEG é um

método amplamente aceito na avaliação neurofisiológica funcional do encéfalo em vigília, sono e estados patológicos. Uma considerável melhora na sensibilidade do exame foi obtida com o surgimento do EEG Digital (EEGd) e dos procedimentos matemáticos implementados na quantificação do sinal pelo EEG quantitativo (EEGq)²⁵.

1.5.1 O uso rotineiro do EEGq. Seu uso rotineiro ainda não está plenamente estabelecido. A AAN define EEGq como o processamento matemático do EEG para realçar achados específicos, mudando o EEG para um novo formato ou domínio que elucide informação pertinente, ou associação de resultados numéricos a dados de EEG para revisão subsequente ou comparação²⁶. A análise do sinal inclui detecção automatizada de eventos, monitoramento na Unidade de Terapia Intensiva, análise de fonte, análise de frequência, análise estatística e criação de topogramas (mapas)²⁷. A utilização destas ferramentas requer um profissional habilitado e experiente, de outro modo o uso clínico de EEGq pode ser particularmente problemático nas mãos de operadores destreinados. Devemos considerar ainda que os resultados estatísticos podem ser influenciados pela colocação inadequada de eletrodos, contaminação por artefatos, uso inadequado de filtros, sonolência, utilização inadequada dos bancos de dados e escolha inadequada de épocas do EEG que serão quantificadas.

Além disso, a análise quantitativa pode render um grande número de desvios estatísticos quase nunca com relevância clínica. Estas são algumas das razões que mantêm o EEGq como ferramenta controversa. Não obstante o uso clínico do EEGq estar esperando validação por investigadores independentes, o método pode ser utilizado cautelosamente por neurofisiologistas qualificados, para refinar a análise da atividade de fundo, de atividades focais lentas ou rápidas, evidenciar assimetrias sutís, pontas e ondas, como também em melhorar a precisão na comparação entre exames, mormente em seguimentos longitudinais.

Resultados animadores tem surgido com o uso de classificadores lineares simples como a regressão logística e a análise discriminante. Empregando-se potência global de campo (a somatória da potência espectral do EEG de todos os eletrodos) alguns trabalhos tem mostrado uma acurácia no diagnóstico diferencial entre DA e MCI com especificidade de 78-84%²⁸⁻²⁹ e na avaliação da coerência

espectral entre pares de eletrodos a diferenciação correta entre grupos de pacientes com AD e normais pode chegar a sensibilidade de 82%³⁰⁻³¹. Neste contexto, outro exemplo é a análise independente de componentes (ICA – independent component analysis), que utilizando técnicas de reconhecimento de padrões e de remoção de artefatos, assume que os dipolos elétricos no córtex podem ser modelados como fontes independentes e que as atividades de todos os dipolos são medidas no escalpo como uma somatória instantânea³².

1.5.2 Vantagens do EEGq. Embora necessite de cooperação dos pacientes, o EEGq tem entre suas qualidades:

1. alta confiabilidade no processo de teste/re-teste, ou seja, o indivíduo normal tende a manter o mesmo perfil eletrencefalográfico ao longo de toda a vida adulta;
2. Ele pode refletir a atividade cortical fisiológica nos domínios do tempo e da frequência.

O EEGq pode explorar condições fisiológicas e patológicas onde a consciência esteja normal³³ ou prejudicada. Ele quantifica o aumento de componentes de baixa frequência na atividade de fundo³⁴ usando análise de coerência para estudar o estado funcional das redes neurais³⁵⁻³⁶. Também pode comparar grupos de doenças através da análise espectral³⁷ e aplicar métodos tridimensionais de localização de fonte para identificar os geradores de atividade patológica no EEG³⁸. Assim, há uma larga gama de situações onde o EEGq começa a ser usado como ferramenta de pesquisa: encefalopatias, delírio, dificuldade de aprendizagem, déficit de atenção, distúrbios do humor; monitorização em Unidade de Terapia Intensiva³⁹ e demências.

1.5.3 Encefalopatias e delírio. O EEGq é descrito como uma ferramenta para avaliação de encefalopatias de diversas causas inclusive doença de Creutzfeldt-Jakob⁴⁰; encefalopatias urêmica⁴¹, hipóxico-isquêmica⁴², hepática⁴³, abstinência de metanfetamina⁴⁴; overdose de baclofeno⁴⁵; leucemia linfoblástica aguda⁴⁶ e coma⁴⁷. O método, inclusive, já foi usado até para descrever encefalopatia associada ao envenenamento radioativo no acidente de Chernobil⁴⁸. O EEGq pode complementar o diagnóstico clínico de síndromes orgânicas e distinguir delírio de demência. A potência relativa na faixa de frequência alfa permite ao EEGq separar indivíduos

normais de encefalopatas. As melhores variáveis para diagnóstico de delírio são o aumento de atividade teta, potência relativa da frequência delta e a quantidade de atividade nas faixas de onda lentas comparadas a faixa alfa⁴⁹. De acordo com a AAN e a Sociedade brasileira de Neurofisiologia clínica (SBNC) a análise de frequência, em mãos especialistas, pode ser um complemento útil ao EEG em encefalopatias nos casos onde o diagnóstico permanece não resolvido²⁵⁻⁵⁰ (Classe de evidência II e III).

1.5.4 Dificuldade de Aprendizagem. Muitos estudos mostram o valor do qEEG em complementar a investigação das dificuldades de aprendizagem⁵¹⁻⁵² e na avaliação de distúrbios da aprendizagem. A relação entre alterações no EEGq e dificuldade de aprendizagem é discriminada com precisão de 46% a 98%⁵³.

1.5.5 Inteligência e EEG. É possível que a potência do EEGq de escalpo também possa ser uma medida que reflete a capacidade ou desempenho de processamento de informação cortical. Se isto ocorrer, o faz de modo complexo e não-linear, influenciado por uma variedade de fatores como a espessura do crânio, liquor, distância inter-eletrodo e idade⁵⁴. Deste modo, alguns estudos de potência espectral no EEGq, aplicando tomografia eletromagnética de baixa resolução (Low resolution electromagnetic tomography - LORETA)⁵⁵ e EEG de escalpo sugerem correlação positiva entre Q.I. e aumento no espectro de potência de bandas alfa absoluta e beta⁵⁶ com diminuição no espectro de potência de bandas delta e teta⁵⁷. Outros estudos, avaliando redes corticais, indicam que aumento de complexidade e eficiência neural são positivamente relacionados com inteligência⁵⁸⁻⁵⁹. Consequentemente, sugere-se uma correlação inversa entre coerência no EEGq e coeficiente de inteligência (Q.I.) especialmente discriminada em lobos frontais⁶⁰⁻⁶¹. Como vemos, a literatura tem mostrado a possível existência de integração entre EEG e função cognitiva, sugerindo correlação entre desempenho neuropsicológico e parâmetros neurofisiológicos do EEGq⁵⁹⁻⁶²⁻⁶³. Foi sugerido que quanto maior a potência espectral absoluta no EEGq maior seria o QI⁵⁶⁻⁶². Por outro lado, quanto maior a severidade da inaptidão nos déficits de aprendizagem, mais clinicamente significativas seriam as anormalidades no EEGq⁶⁴⁻⁶⁵, ou seja, potência espectral grande em bandas lentas estaria associada a baixo Q.I.⁶⁶.

1.5.6. Déficit de atenção com hiperatividade. O TDAH é um distúrbio de comportamento comum de infância afetando 3-5% das crianças em idade escolar⁵³,

por conseguinte, há grande interesse no desenvolvimento de um teste neurofisiológico que diferencie TDAH de normais e de outras doenças mentais. Busca no MEDLINE (2006 a 2011) mostrou os seguintes resultados quanto ao número de trabalhos publicados: “eeg, attention, déficit, disorder”=281, eeg hyperactivity=337, "eeg, hyperkinetic"=19, com resultados promissores. Por exemplo, crianças e adultos diagnosticados com TDAH apresentam no EEG potencia espectral aumentada nas bandas lentas (delta e teta) e crianças e adolescentes com TDAH parecem ter redução no espectro de potencia beta comparado com controles normais⁶⁷.

Resultados Meta-analíticos nos portadores de TDAH comparados a controles mostram aumento de razão teta/beta no eletrodo Cz (olhos abertos, olhar fixo) de até 86,90% de sensibilidade e 94,98% de especificidade⁶⁷. Apesar disto, a generalização dos resultados está limitada porque podem ser achadas mudanças de relação teta/beta e teta aumentado em outras condições neurológicas e psiquiátricas. Assim, no TDAH, o EEG serve como informação complementar ao quadro clínico⁶⁸. A ANA indica o uso clínico EEGq em TDAH⁵³ enquanto o AAN e o SBNC estão contra seu uso clínico rotineiro (recomendação tipo e D, classe II e III)²⁵⁻⁶⁹.

1.5.7 Demências. A análise visual de EEG é um método auxiliar útil no diagnóstico²⁴. Os achados eletrencefalográficos mais frequentes são a lentificação do ritmo de fundo em direção às bandas delta e teta e a diminuição da frequência do ritmo de base (ritmo ou banda alfa)⁷⁰. Porém, estas mudanças no EEG normalmente acontecem em estágios moderados e avançados da doença. Inclusive, existe correlação inversa entre o grau de prejuízo cognitivo e a potência espectral das bandas delta e teta na atividade elétrica do EEG⁷¹. Desde os primeiros estudos de EEGq⁷², a análise espectral e a estatística vem sendo aplicadas as demências, onde observou-se a diminuição de potência espectral alfa e beta⁷³ e considerou-se o ritmo alfa um marcador diagnóstico quando há uma diminuição para abaixo de 8,0 Hz da frequência alfa em pacientes com DA⁷¹. Além disso, a análise espectral da atividade de fundo tem corroborado o diagnóstico clínico da DA. A sensibilidade da análise espectral varia de 71% a 81%⁷³⁻⁷⁴ além de apresentar boas correlações com o desempenho nos testes neuropsicológicos⁶³.

Outra ferramenta usada no EEGq é a análise de coerência (Coh) que avalia o nível de covariância entre medidas espectrais obtidas por um determinado par de eletrodos⁷⁵. A Coh é alta quando existe conexões funcionais entre as áreas corticais investigadas³⁶. A Coh ajuda a entender as relações entre áreas cerebrais diante de lesões e durante a estimulação cognitiva. Assim, dentre as diversas ferramentas matemáticas, a Coh é um método bem estabelecido em pesquisa, usado na análise da conectividade inter-hemisférica via corpo caloso²⁰⁻⁷⁵. Leucher encontrou diminuição da Coh em DA e demência vascular (DV) comparado aos controles⁷⁶. Besthorn⁷⁷ estudou 50 pacientes com DA e encontrou diminuição de Coh teta, alfa e beta, comparados aos controles, em regiões corticais central e frontal, resultados estes, semelhantes a outros estudos⁷⁸.

As diretrizes da associação médica brasileira (AMB) e da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC)⁷⁹ de 2008 indicam o EEG convencional como um instrumento estabelecido dentro da avaliação das demências (Tipo recomendação de B). Além disso, a análise de frequência é uma ferramenta útil para análise de ondas lentas (recomendação Tipo B) podendo mostrar um aumento de potência teta e diminuição de potência alfa e beta na DA comparada a controles normais⁷⁹. A análise de frequência também tem valor preditivo no desenvolvimento de prejuízo cognitivo independentemente dos parâmetros clínicos (recomendação tipo C). Além disso, há uma correlação forte entre algumas características das fontes dos dipolos no EEGq e funções cognitivas (recomendação tipo B). O uso combinado de parâmetros do EEGq e escalas de avaliação cognitiva é recomendado na investigação das demências (recomendação tipo B)⁷⁹. Para sumarizar, A taxa de detecção (sensibilidade) de DA por meio do EEGq varia entre 60-90% (entre grupos), dependendo do estágio da doença e do método utilizado³⁶⁻⁷⁷. Estes dados servem como referência para nosso estudo.

1.6 COMENTÁRIOS TÉCNICOS SOBRE ANÁLISE QUANTITATIVA

Dois conceitos fundamentais na análise quantitativa de séries temporais, importantes em EEG, são os conceitos de domínio do tempo e domínio da frequência. Quando se considera como variável independente o tempo, como em um evento bem caracterizado que ocorre em um determinado instante (por exemplo: um

paroxismo por ponta-onda aos dois minutos de registro de um exame de EEG), o sinal é considerado no domínio do tempo, ou seja, na própria escala em que o sinal é representado por um grafo-elemento ou uma frequência *versus* a amplitude ou a potência deste sinal^{80- 81- 82}.

A análise no domínio da frequência vale-se do teorema de Fourier, que garante que qualquer sinal periódico pode ser decomposto em um conjunto de funções senoidais e cossenoidais, de várias frequências múltiplas da frequência fundamental, que da mesma forma, em operação reversa, somando-se todos os seus componentes resulta no sinal original⁸⁰. Por exemplo, um traçado com atividade alfa, pode ser composto em outras frequências como as atividades beta, teta ou delta e ainda harmônicas e sub-harmônicas das mesmas e, ao serem sobrepostas, resultam em uma atividade elétrica com aparência de atividade alfa.

2 FERRAMENTAS DE ANÁLISE DO EEG QUANTITATIVO

Se chegarmos a uma festa, rapidamente deixamos de perceber o rumor dos circunstantes para nos concentrarmos no interlocutor. Se repentinamente todos ficam em silêncio, imediatamente voltamos a nos dar conta da presença dos demais. Assim, nossa atenção é definitivamente despertada por eventos transientes e não pelos estacionários. Provavelmente trata-se de uma estratégia evolutiva para a seleção de estímulos importantes ou perigosos. Da mesma forma as técnicas de análise de sinal procuram os transientes no domínio do tempo, frequência e espaço. Podemos resumir as ferramentas de análise de sinal na figura 1 e discuti-las a seguir.

Figura 1. Técnicas de análise de sinal e sua visualização gráfica. Fonte: Polikar, Robi, "The Wavelet Tutorial": <http://users.rowan.edu/~polikar/wavelets/WTtutorial.html> (com autorização do autor). (Figura com tamanho aumentado para página inteira no apêndice 11.8)

2.1 TRANSFORMADA DE FOURIER⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵. Jean Baptiste Joseph Fourier (Figura 2), matemático francês, afirmou em 1807 que qualquer onda repetitiva (ou periódica), como o som do diapasão, pode ser expresso como uma soma infinita de senos e cossenos. A Transformada de Fourier⁸⁶⁻⁸³ é uma boa ferramenta para análise de sinais estacionários. A TF decompõe o sinal em suas diversas frequências usando como modelo senoides e o apresenta no domínio da frequência como mostra a Figura 3.

A TF tem a desvantagem de perder a referência no domínio do tempo, isto é, omite o momento da ocorrência um determinado evento. Se um sinal não muda muito com o passar do tempo, quer dizer, se é um sinal estacionário, esta

desvantagem não é muito significativa. Entretanto, muitos sinais importantes que ocorrem no EEG tem características não estacionárias e são transitórios, como tendências, mudanças abruptas e começos e fins de eventos, sendo, portanto, perdidos quando analisados no domínio da frequência⁸⁶.

Figura 2. Jean Baptiste Joseph Fourier.

Figura 3. A FFT usa senoides para a análise de frequência.

2.2 STFT. Assim o próximo passo foi o desenvolvimento da Transformada localizada de Fourier (SHORT TIME FOURIER TRANSFORM - STFT) para análise de sinais não estacionários. Dennis Gabor (1946)⁸⁵ tentou corrigir a deficiência da TF adaptando-a para analisar só uma seção pequena do sinal de cada vez através de janelas. A adaptação de Gabor chamou-se de Short-Time Fourier Transform (STFT). A STFT mapeia o sinal em uma função bidimensional: tempo e frequência (Figura 4).

Figura 4. A adaptação de Gabor chamou-se de Short-Time Fourier Transform (STFT) ou transformada localizada de Fourier.

A STFT representa uma tentativa de análise tempo/frequência. Provê um pouco de informação sobre ambos. Porém, a informação tem precisão limitada na dependência do tamanho da janela. Esta é sua grande desvantagem, uma vez escolhido o tamanho da janela, ela permanece a mesma para todas as frequências. Por exemplo, se determinamos uma janela de 2 segundos para a análise do sinal do EEG em uma área do traçado com uma onda de 5 segundos de duração, a STFT não reconhecerá esta frequência. Idealmente deveríamos ter janelas de tamanho variável para determinarmos com maior precisão o tempo ou a frequência. Apesar disso a TF popularizou-se muito a partir de 1965, quando a transformada rápida de Fourier (FFT) foi desenvolvida⁸⁴.

2.3 A transformada rápida de Fourier - *fast Fourier transform*. (FFT), é uma implementação algorítmico-computacional da STFT. É utilizada para decompor os sinais de EEG nas suas diferentes frequências⁸⁰. Os resultados obtidos das análises com a quantificação do sinal do EEG podem ser apresentados como histogramas, gráficos de linhas ou de barras, tabelas ou em forma cartográfica⁸².

Consequentemente, aplicando a FFT estamos diante de um dilema: se por um lado, usarmos uma janela de comprimento infinito teremos boa resolução de frequência, porém, resolução temporal zero. Além disso, para que o sinal do EEG seja estacionário a janela deve curta. Por outro lado, quanto mais estreita a janela, melhor a resolução no tempo, e melhor a suposição de que o EEG esteja se portando de modo estacionário, entretanto, a resolução de frequência será menor (Figuras 5 e 6). Diante desta limitação da FFT, outros métodos de análise tem sido implementados, surgindo a Transformada de Wavelet (TW) para auxiliar na resolução deste problema.

Figura 5 a e b. Páginas seguintes. A figura representa uma mesma época de traçado, porém, janelas diferentes. Atividade lenta se modifica no histograma (direita da figura) 5a e 5b. Ocorre diferença na quantidade de ritmos lentos na dependência da resolução da janela temporal.

Figura 5 c e d. Páginas seguintes. Na figura 5 c vemos que as frequências podem ser mudadas arbitrariamente na quantificação. Figura 5 d, temos os histogramas da atividade elétrica, porém não sabemos em que momento no tempo ocorreram os eventos.

6 a

6b.

6c.

Figura 6. Exemplo 6a. Os histogramas estão individualizados, com limites bem definidos no tempo (boa resolução temporal). Notar que no domínio de frequência, cada espectro cobre uma faixa de frequências, em vez de um único valor de frequência. Quando alarga-se a janela de análise (6b) a discriminação temporal diminui (os histogramas se imbricam no tempo), porém, no domínio de frequência a resolução é muito melhor. Quando se aumenta ainda mais a largura da janela, a resolução temporal piora concomitantemente (6c). Polikar, Robi, "The Wavelet Tutorial," <http://users.rowan.edu/~polikar/wavelets/WTtutorial.html> (com autorização do autor).

2.4 Transformada de Wavelet (TW).

Em consequência do descrito, no século XX, ocorreu a busca por um método para aumentar a resolução espacial e temporal de transientes não estacionários⁸⁷. A ferramenta a surgir foi a TW para detecção de transientes curtos e análise da estrutura de longa duração nos sinais em várias resoluções simultaneamente. A primeira menção ao termo wavelet aparece no apêndice da tese de Alfred Haar em 1909⁸⁸. Entretanto, sua utilização tornou-se popular apenas a partir da década de 80 do sec. XX com os trabalhos de Mallat, Meyer e Daubechies⁸⁹. A TW é uma aproximação mais flexível onde pode-se variar o tamanho de janela de análise. No caso do EEG, a TW permite uma análise mais pormenorizada da atividade de fundo e estudo da localização espaço-temporal de transientes.

Pode-se fazer ainda outra representação gráfica do conceito de Wavelets e sua relação com as grandezas com as quais se está acostumado a trabalhar (Figura 7). Na FFT intervalos de tempo mais longos para cada janela permitiriam melhor resolução de frequência, mas quanto mais longa a janela, menor fica a resolução temporal. A TW permite janelas de tamanho variável. Podem-se usar intervalos de tempo longos para informação de baixa frequência e intervalos mais curtos para as frequências mais altas. Este conceito fica fácil de ser entendido se a pauta musical (figura 8) é tomada como exemplo e por analogia a atividade elétrica do EEG (Figura 9).

Outro exemplo, pianos computadorizados, ainda hoje são a ojeriza dos bons músicos. Isto ocorre porque por mais apurados que aqueles pianos sejam, ainda não conseguem parear a riqueza do som do piano acústico. No piano tradicional o músico gera um som que além da frequência base possui transientes característicos que não podem ser imitados pela representação seno-cosseno do processamento FFT digital. O princípio que está por trás deste problema é conhecido como Princípio da Indeterminação de Heisenberg⁹⁰ (Figura 10).

Deste modo a TW surgiu numa tentativa de suplantar as limitações da TF e permite que, de um volume grande de dados, possa-se discriminar elementos específicos. Enquanto a TF se presta, por exemplo, à análise de uma onda sinusoidal gerada por um diapasão (sinal estacionário), a TW permite o estudo da voz humana e outros sinais não estacionários como é o caso do EEG⁸⁹.

Figura 7. No domínio do tempo temos o traçado do EEG (A). Após a aplicação da FFT perdemos a resolução temporal e mantemos a resolução de frequência (B). Na TW mantemos os domínios de tempo, frequência e amplitude.

Figura 8. Comparação de 5 oitavas da nota Dó. Note que na parte superior as notas mais rápida são identificadas com uma janela de tempo menor enquanto que embaixo a nota mais lenta (semibreve) necessita de todo o período para ser identificada como tal. O mesmo se dá com os diferentes ritmos do Eletroencefalograma⁹¹. A representação tempo/frequência a direita é chamada caixa de Heisenberg⁹⁰.

Figura 9. Na TW o tamanho da janela temporal varia para adaptar-se ao comprimento de onda estudado, melhorando tanto a resolução espacial quanto temporal.

Figura 10. Em 1927, Werner Heisenberg declarou que a posição e a velocidade de um objeto não podem ser medidas precisamente nem mesmo teoricamente. Em processamento de sinal, isto significa que é impossível saber simultaneamente a frequência e o tempo exato de ocorrência de um transiente. Assim como no piano, pequenas nuances de interpretação musical produzem mudanças indeterminadas no som gerado, o mesmo processo cria um problema quando usamos a FFT para a análise de sinais não estacionários como o EEG⁹⁰.

2.4.1 Mas o que são Wavelets exatamente?

Wavelets são funções matemáticas que separam os diferentes componentes de frequência e os estuda cada qual com sua resolução e escala correspondentes. Elas têm vantagens sobre a Transformada de Fourier na análise de sinais que contém descontinuidades e irregularidades. As wavelets foram desenvolvidas de forma independente nos campos da matemática, física quântica, engenharia elétrica e geologia sísmica. O intercâmbio entre esses campos no final do século passado levou ao surgimento de muitas aplicações para as wavelets, como compressão de imagem, previsão de terremotos, sistemas de análise de voz e, na medicina, são usadas na reconstrução de imagens de RM e no processamento de sinal digital⁹².

O procedimento de análise wavelet inicia-se com a adoção de uma função padrão, chamada de wavelet mãe. Os algoritmos das wavelet processam os dados em diversas escalas (resoluções). A análise temporal é realizada com uma versão contraída (versão de alta frequência) da wavelet mãe, enquanto que a análise de frequência é realizado com uma versão dilatada (de baixa frequência). Assim são construídas janelas de diversos ⁹³. Wavelet é um sinal com forma de onda que tem uma duração limitada e valor médio 0 no domínio do tempo. As senoides (FFT) têm duração ilimitada, elas são suaves e previsíveis e com energia infinita enquanto as wavelets são irregulares e assimétricas e tem energia finita (Figura 11).

Figura 11. Senóide e Wavelet. A FFT quebra o sinal em senoides de várias frequências enquanto a TW quebra o sinal em versões modificadas e escaladas da wavelet principal que é denominada wavelet mãe.

2.4.2 TRANSFORMADA WAVELET CONTÍNUA.

Existem várias família de wavelets. A que usaremos segue a definição de Morlet-Grossmann para um sinal unidimensional :

$$\boxed{f(t)}$$

$$W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi^* \left(\frac{t - b}{a} \right) dt$$

o

onde $\psi(t)$ é a wavelet $a, b \in \mathbb{R}$, $a \neq 0$ sendo **a** o parâmetro de escala (tamanho da wavelet) e **b** o parâmetro de translação (deslocamento da wavelet sobre o sinal ao longo do tempo). Conforme **a** aumenta, a wavelet fica mais estreita e variando **b**, a wavelet mãe se desloca no tempo. Assim, a família de uma wavelet tem um padrão morfológico único com várias escalas de tamanho e com localização variável no tempo (Figura 12).

2.4.3 ENTENDENDO CLINICAMENTE ESCALA E TRANSLAÇÃO.

“Escala” na TW refere-se à propriedade da wavelet ser comprimida ou dilatada em tamanhos diferentes para adaptar-se a forma do transiente que está sendo analisado. Para o cálculo desta transformada, a wavelet é escalonada (Figura 13) e deslocada no tempo, procedimento que se chama translação (Figura 14).

Figura 12. A) parâmetro de escala (tamanho da wavelet) b) parâmetro de translação (deslocamento da wavelet sobre o sinal ao longo do tempo).

2.5 COMPARAÇÃO ENTRE TRANSFORMADA FOURIER E WAVELET.

O fato é que os sinais de EEG não são estacionários e pelo uso da Transformada Fourier⁸³, podem não ser percebidas variações discretas dependendo da quantidade de épocas selecionadas.

Assim, para a análise espectral pode-se dizer que TW é melhor que a TF. Outra vantagem da WT é a representação 3D de sinais: amplitude, frequência e tempo na mesma escala facilitando a análise visual de eventos paroxísticos⁹⁴.

Figura 13. Para cada sinal a wavelet é escalonada (A),isto é, vai mudando de tamanho à medida em que se desloca ao longo do sinal. Nota-se que as 4 linhas são o mesmo sinal.

3 APLICABILIDADE CLÍNICA DA TRANSFORMADA WAVELET.

As bases teóricas no uso das Wavelets surgiram no início do século XX⁸⁸. Porém seu uso começou a ser difundido apenas a partir de 1980 com Grossmann⁹⁵, Mallat⁹⁶ e Daubechies⁹⁷. As Wavelets foram usadas pela primeira vez em imagem médica em 1991 em um trabalho que descrevia sua utilização na redução de ruído na Ressonância Magnética⁹². Desde então, TW foi aplicada em várias áreas da medicina como reconstrução tomográfica, compressão de imagem, redução de ruído e melhora de resolução de imagem⁹⁸.

3.1 WAVELETS E EEG.

Durante este estudo efetuamos pesquisa na base de dados pubmed utilizando os descritores booleanos wavelet + EEG, sendo encontrados 703 artigos. O primeiro é de Klemm⁹⁹ e discutia que métodos de análise de EEG novos e poderosos, como EEG quantitativo, análise de wavelet e ferramentas de análise das propriedades dinâmicas não lineares (caóticas) estavam, a partir daquele momento, disponíveis para estudo. O trabalho mais recente é de Hosseini¹⁰⁰ discutindo como as oscilações beta-gama são moduladas no córtex dos jogadores de carteador. Assim, desde a década de 90 do século XX, vem surgindo trabalhos aplicando TW no processamento do sinal do EEG. A TW tem se mostrado útil nas mais diversas situações. Podemos tomar alguns exemplos no seu uso:

3.1.1 Epilepsia. Detecção automática de descargas, por exemplo, Petersen analisou EEGs de escalpo de 19 pacientes, que sofrem de epilepsia ausência¹⁰¹. O algoritmo de wavelet obteve sensibilidade de 99.1% e valor preditivo de 94.8% na detecção das crises eletrográficas por monitorização automática. TW também é adequada para localização de transientes nas epilepsias, no processamento em tempo real do EEG e na localização de transientes por meio de técnicas de redes neurais. Venkataramanan aplicou a TW com sucesso para reduzir ruído e retirar artefato ocular do EEG de epiléticos. Walbran¹⁰² usou wavelets da família Haar para descobrir espículas no EEG de ovelhas pré-termo na monitorização de anóxia. Bandarabadi¹⁰³ projetou uma wavelet mãe para a predição de crises epiléticas. Velez-Perez utilizou a TW para a identificação da lateralização dos focos epiléticos com 90% de sensibilidade. Outros pesquisadores também tem desenvolvido métodos para extrair descargas epiléticas do traçado por meio de TW e para detectar

mudanças na sincronização do EEG como preditores de crises. Devido a característica da TW de representação no domínio do tempo e da frequência foi possível a Indic e Narayanan encontrar surtos de 5-12 Hz, por alguns segundos, em crescendo, antes do início de crises¹⁰⁴.

3.1.2 Remoção de artefatos. Traçado sem artefatos é um dos requisitos mais importantes para que o EEG possa ser digitalmente processado adequadamente. Vários pesquisadores tem obtido sucesso no uso da TW para este propósito. Sakai introduziu um algoritmo para separar o EEG de ECG de EEG registrado com referência não-cefálica¹⁰⁵. Ainda, Zhao desenvolveu um novo método de remoção de artefatos oculares, com uso de TW, com mínima perda de informação do sinal¹⁰⁶. Asaduzzaman inclusive refere em estudo de 2010 que TW Daubechies provê a melhor remoção de ruído do sinal do EEG de pacientes saudáveis¹⁰⁷.

3.1.3 Neurofisiologia Clínica. Exemplos no campo são o trabalho de Perfetti¹⁰⁸ que com uso TW hipotetizou que atividade gama/teta tem papel importante na integração de memória motora e trabalho de Bazan-Prieto que otimizou processo de compressão de sinal do EEG por meio de TW¹⁰⁹.

3.1.4 Estudo de potenciais evocados. Um trabalho importante nesta área foi realizado por Zou¹¹⁰ que combinando análise de componente Independente (ICA) e algoritmo de wavelet criando método novo de extração de potenciais evocados do EEG. Este trabalho abriu novas perspectivas técnicas no campo dos potenciais evocados facilitando os estudos relacionados as patologias psiquiátricas. Outro exemplo, Doege processando o EEG de 34 esquizofrênicos via TW, encontrou redução de resposta evocada oscilatória, sugerindo, recrutamento reduzido nos circuitos cerebrais engajados não só no processo perceptivo-estímulo relacionado mas também em processos neuronais mais difusos¹¹¹. Isler também, usando técnicas semelhantes de TW, analisou a sincronia do EEG nas áreas visuais homólogas e concluiu que a conectividade funcional durante excitação visual está reduzida em crianças com autismo quando comparadas às de controles¹¹².

3.1.5 Detecção de tumores cerebrais. Existe apenas um trabalho buscando diagnóstico de neoplasmas encefálicos com EEG de escalpo e TW. Foi realizado por Selvam em 2011¹¹³.

3.1.6 Estudo do sono. A TW também vem sendo usada na classificação dos estágios do sono. Podemos citar alguns exemplos. A detecção automática do sono REM em portadores de distúrbio comportamental do sono REN por Kempfener em 2011¹¹⁴. A proposta de Khalighi¹¹⁵ em 2011 de um novo algoritmo para classificação de estados do sono e vigília com 95% de acurácia e a análise de TW para estadiamento do sono de Fraiwan¹¹⁶ que atingiu 83% de acurácia. Yu¹¹⁷ também conseguiu detectar a vigília em 94% dos casos de um grupo de paciente que trabalhavam em tarefas prolongadas com alta demanda de atenção por meio da TW Aplicada ao EEG, enquanto Garces¹¹⁸ repetiu o feito com acurácia de 81.7%.

3.1.7 Interface cérebro-máquina. Em 2009 Vautrin¹¹⁹ propôs o uso das wavelets como algoritmo de tratamento do EEG na ativação de interfaces Cérebro-Máquina. Foi o que fez Trejo¹²⁰ em 2006 gerando mapas de movimentação para a interface homem-máquina a partir de TW do EEG.

Revisão final no PubMed em setembro de 2012, sem limite de data, revela: termos EEG + svm 112 artigos, EEG + svm + wavelets 3 artigos. Quando procuramos EEG + wavelets + Alzheimer resgatamos 3 referências, EEG + svm + Alzheimer também 3 referências e finalmente, empregando nossa metodologia e buscando por EEG + svm + wavelets + Alzheimer, não encontramos referências. Assim, trata-se de abordagem nova, não realizada até o momento e por este motivo, merecedora de apreciação.

4. MÁQUINAS DE VETORES DE SUPORTE.

4.1 Waikato Environment for Knowledge Analysis (Weka).

Outro campo novo na investigação eletrencefalográfica é o das Máquinas de Vetor de Suporte (SVM) dentro dos processos de mineração de dados. A Weka foi a ferramenta empregada para a análise dos dados¹²¹. Ela utiliza, entre outros, o processo de mineração de dados. Este processo trata-se da extração de dados, desconhecidos e potencialmente úteis de determinada fonte. A idéia é construir programas de computação que “filtrem” regularidades ou padrões dos bancos de dados. Padrões consistentes permitem generalizações que possibilitam predições precisas para modelos futuros. Muitos padrões serão banais e desinteressantes. Outros serão espúrios, dependendo de coincidências acidentais no banco de dados

usado. Assim, os algoritmos precisam ser bastante robustos para contemplar os dados relevantes e obter regularidades úteis.

4.2 Desenvolvimento da WEKA.

As SVM proveem a base técnica da mineração de dados, expressando de forma compreensível, agrupamentos de dados e assim, podendo ser usadas para uma variedade de propósitos. Baseando-se nestas idéias, a Universidade de Waikato na Nova Zelândia criou o Ambiente Waikato para Análise de Conhecimento ou Weka¹²². O software está disponível em www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka. WEKA trata-se de uma implementação de várias técnicas de SVM, é gratuito e pode ser dominado com poucos meses de treinamento. Esta ferramenta tem interface agradável que facilita seu uso. WEKA apresenta os resultados de modo claro e objetivo (Figura 15).

4.3 Funcionamento das Máquinas de Vetores de Suporte (SVM).

Para explicar o seu funcionamento, utiliza-se um exemplo ilustrativo. Imagine que alguém (com os olhos vendados) quer classificar balinhas em duas cores (classes diferentes) vermelhas ou azuis. Assume-se que cada classe diferente (cor) tem atributos diferentes (sabor, cheiro e consistência). Estes atributos representam o vetor x_i . Inicia-se o processo usando um saco de balinhas como grupo de teste da SVM. As balinhas são colocadas sobre a mesa (o plano) e divididas em grupos de acordo com seus atributos. Algumas destas balinhas são classificadas como Vetores de Suporte (Support Vectors = SVs), são aquelas nas fronteiras entre as duas cores (classes: azul e vermelho). Consequentemente, é possível traçar uma linha equidistante às SVs azuis e vermelhas minimizando o erro de separação. Esta linha de separação define o grupo de treinamento e aprendizagem do modelo de separação. Como resultado, dividiu-se as balinhas azuis e vermelhas em 2 classes, por meio de atributos outros, sem utilizar as cores (Figura 16). Finalmente, as balinhas de treinamento são retiradas da mesa e as coordenadas pré-definidas são usadas para classificação das balinhas de outra amostra¹²³.

Figura 15. Interface do programa WEKA.

Figura 16. SVM induzida no exemplo das balinhas azuis e vermelhas. Os valores azuis e vermelhos mais próximos da margem são os vetores de suporte (Support vectors). de Trambaiolli, L. R. et al. 2011 Improving Alzheimer's disease diagnosis with machine learning techniques.

Objetivos

Os objetivos principais deste estudo são responder às questões:

- (1) O EEG pode ser uma ferramenta de auxílio diagnóstico na DA? Há a possibilidade técnica da aplicação de uma Transformada Wavelet na análise de EEGs de rotina?
- (2) Algoritmos de Máquina de Vetor de Suporte para análise qualitativa dos dados obtidos pela Transformada Wavelet, podem ser usados substituindo a estatística convencional?
- (3) Podemos discriminar o risco individual de cada paciente ser portador de DA independentemente do grupo ou gravidade da doença?
- (4) Usando-se TW e SVM pode-se criar um procedimento, de baixo custo, para auxílio diagnóstico na Doença de Alzheimer, principalmente voltado para situações em que recursos são escassos? Em outras palavras, consegue-se desenvolver um método de análise de EEG por transformada Wavelet com ferramentas gratuitas, disponíveis na internet, cujo processamento seja acessível a qualquer profissional versado em EEG, porém, sem a necessidade de conhecimento de programação?

6 CASUÍSTICA E MÉTODOS.

Este estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Apêndice 1).

A anuência para a realização do estudo por parte dos pacientes (ou de seus responsáveis legais) foi obtida mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

6.1 Casuística

Selecionamos dois grupos de indivíduos: o primeiro composto por 74 voluntários normais, sendo 41 homens e 33 mulheres, com idade superior a 57 anos (média = 67 anos), escolaridade entre 0 e 26 anos de estudo formal (média = 9.4 anos) e escore no MEEM entre 25 e 30 pontos (média 28.4 pontos) (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. Controles. Estatística Descritiva–. MEEM e Escolaridade.

	Idade	MEEM	Escolaridade
N	74	74	74
Média	67.71	28.40	9.4
Desvio padrão da média	0.94	0.17	0.58
Mediana	66	29	9
Moda	63	30	4
Desvio padrão	8.12	1.49	5.06
Variância	66	2.24	25.66
Amplitude	35	5	26
Mínimo	57	25	0
Máximo	92	30	26

O segundo grupo foi composto por 84 indivíduos, sendo 32 homens e 52 mulheres, com idade média de 74,7 anos e diagnóstico de DA provável (NINCDS-ADRDA)¹²⁴, de intensidades leve a moderada, conforme os critérios do DSM-IVR¹²⁵.

Tabela 2. Grupo controle. Frequências e porcentagens para idade, MEEM e escolaridade.

idade	Frequência	%	% acumul.	MEEM	Frequência	%	% acumul.	Escolaridade	Frequência	%	% acumul.
57	3	4.1	4.1	25.00	3	4.1	4.1	0	1	1.4	1.4
58	3	4.1	8.1	26.00	6	8.1	12.2	3	2	2.7	4.1
59	5	6.8	14.9	27.00	12	16.2	28.4	4	17	23.0	27.0
60	5	6.8	21.6	28.00	15	20.3	48.6	5	1	1.4	28.4
61	4	5.4	27.0	29.00	13	17.6	66.2	6	7	9.5	37.8
62	4	5.4	32.4	30.00	25	33.8	100.0	8	9	12.2	50.0
63	6	8.1	40.5					10	3	4.1	54.1
64	1	1.4	41.9					11	12	16.2	70.3
65	4	5.4	47.3					12	5	6.8	77.0
66	3	4.1	51.4					13	2	2.7	79.7
67	3	4.1	55.4					15	6	8.1	87.8
68	3	4.1	59.5					16	5	6.8	94.6
69	4	5.4	64.9					19	1	1.4	95.9
70	5	6.8	71.6					20	2	2.7	98.6
72	2	2.7	74.3					26	1	1.4	100.0
73	3	4.1	78.4								
74	1	1.4	79.7								
76	2	2.7	82.4								
77	1	1.4	83.8								
78	4	5.4	89.2								
79	1	1.4	90.5								
80	1	1.4	91.9								
81	1	1.4	93.2								
83	2	2.7	95.9								
86	2	2.7	98.6								
92	1	1.4	100.0								
Total	74	100.0			74	100.0			74	1.4	

Tabela 3. DA. Estatística Descritiva. MEEM e Escolaridade.

	Idade	MEEM	Escolaridade
N	84	84	84
Média	74.78	17.7	5.3
Mediana	76	18	4
Moda	78	22	4
Desvio Padrão	7.86	5.3	4.8
Variância	6.18	2.8	2.3
Amplitude	39	24	24
Mínimo	52	12	0
Máximo	91	24	15

Os escores no MEEM (Tabela 3) entre 12 e 24 pontos (média = 17.7) e escolaridade entre 0 e 15 anos de estudo formal (média = 5,3 anos). A Tabela 4 mostra as frequências e porcentagens para idade, MEEM e escolaridade do grupo DA. Os pacientes eram provenientes do Ambulatório do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP ou foram avaliados pelo grupo do Laboratório de Eletrencefalografia Cognitiva do CEREDIC HC-FMUSP.

Os pacientes do grupo DA foram submetidos à avaliação ambulatorial de rotina, constituída de exame físico e neurológico, avaliação laboratorial, incluindo exames de hemograma completo, T4 livre, TSH, glicemia de jejum, uréia, creatinina, dosagem de vitamina B12 sérica, dosagem de ácido fólico sérico, VDRL e FTA-ABS séricos, avaliação neuropsicológica e exame de imagem (tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética). Os exames de eletrencefalografia também foram realizados no Serviço de Neurofisiologia do CEREDIC HC-FMUSP e avaliados, independentemente, por 3 neurofisiologistas.

Foram excluídos do presente estudo indivíduos com antecedentes de diabetes mellitus, nefropatias, tireoideopatias, alcoolismo, hepatopatias, doenças pulmonares e carência de vitamina B12. Os pacientes foram classificados segundo a versão em português da Clinical Dementia Rating (CDR)^{126 127} em: normais, DA com demência leve e moderada (Tabela 4b).

Tabela 3b. Classificação dos pacientes segundo o CDR.

CDR	Masculino	Feminino
DA leve	23	38
DA moderada	7	16

Tabela 4. DA -Frequências e porcentagens para idade, MEEM e escolaridade.

Idade	Frequência	%	MEEM	Frequência 2	%2	Escolari dade(ano s)	Frequência 3	%3
52	1	1.1	na	3	3.4	0	7	8.0
55	1	1.1	11	4	2.3	1	6	5.7
57	1	1.1	12	2	4.6	2	9	11.5
58	1	1.1	13	1	2.3	3	9	9.2
62	2	2.3	14	4	4.6	4	22	32.2
63	2	2.3	15	5	5.7	5	4	2.3
65	1	1.1	16	7	8.0	6	6	6.9
66	5	6.9	17	8	9.2	8	8	9.2
68	4	4.6	18	11	11.5	9	1	1.1
69	1	1.1	19	5	5.7	11	4	4.6
70	5	5.7	20	6	6.9	15	4	4.6
71	2	2.3	21	2	2.3	17	1	1.1
72	5	4.6	22	11	12.6	20	1	1.1
73	2	2.3	23	7	8.0	21	1	1.1
74	5	6.9	24	8	9.2	24	1	1.1
75	4	4.6						
76	3	3.4						
77	5	5.7						
78	7	8.0						
79	3	3.4						
80	3	3.4						
81	4	5.7						
82	5	6.9						
83	1	1.1						
84	4	4.6						
85	2	2.3						
86	1	1.1						
87	2	2.3						
89	1	1.1						
91	1	1.1						
Total	84	100.0		84	100. 0		84	100.0

6.2 Métodos

6.1.1 Equipamentos e técnica.

Para os registros do EEG quantitativo utilizou-se dois equipamentos digitais: um da marca NEUROSOFT, com 32 canais, processador de 12 bits e frequência amostral de 200 Hz e outro da marca EMSA com as mesmas características técnicas, com programas de análise capacitados a realizarem estudos quantitativos do EEG. Os sistemas de EEG apenas captaram o registro do exame para um posterior tratamento matemático em outros softwares.

A colocação dos elétrodos de escalpo (Fp1,Fp2,Fz,F3,F4,F7,F8, C3,C4,Pz, P3, P4, T5, T6,O1 e O2), seguiu as normas da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (sistema 10-20)¹²⁸ com referência bi - auricular unida. Esta referência foi sugerida como sendo tecnicamente a mais apropriada¹²⁹.

Os registros foram obtidos com os indivíduos em vigília e repouso, com olhos fechados. O tempo e aquisição do exame foi de, no mínimo, 20 minutos com filtros passa alta e passa baixa com frequências de corte em 0,5 e 30 Hz.

Após captação do sinal não foram selecionadas épocas, pois não é necessário na Transformada wavelet. Escolhemos para cada traçado períodos de 1 a 6 segundos, sem artefatos, totalizando 40 segundos por traçado. Posteriormente estes fragmentos de EEG foram filtrados pela wavelet dentro da ferramenta LetsWave.

6.2.2 Processamento do Sinal do EEG

A Figura 18 mostra o resumo de todo o procedimento deste estudo e ilustra a metodologia. O primeiro passo é importar o EEG para o software Letswave¹³⁰ a fim de aplicar o filtro de transformada Wavelet. Isto requer um processo demorado e detalhado.

6.2.3 Arquivos EDF+

Todo o processo de realização deste estudo pode ser resumido na Figura 18. Os exames são captados em dois formatos com extensões de arquivos digitais nativos, sejam eles o formato plg para os exames EMSA e para o sistema NEUROSOFT formato nsarc. Ambos, não aceitos pelo software Letswave¹³⁰ que aplica o filtro de wavelet.

6.2.4 Trabalhando com o Letswave

A seguir, convertemos os dois tipos de arquivos de EEG para outro arquivo específico denominado `ascii`. (Código Padrão Americano para o Intercâmbio de Informação) compatível com o Letswave. Qualquer erro nas etapas mostradas a seguir impede a etapa seguinte (o que é bom, pois aumenta a segurança do procedimento) e o processo deve ser reiniciado desde o começo (Apêndice %).

O primeiro passo é a conversão para o formato EDF+, que é feita nos próprios softwares NEUROSOFTEMSA. EDF +significa European Data Format¹³¹. Trata-se de um formato de arquivo padrão para EEG (e para outros sinais) muito usado no meio acadêmico para manipulação de sinais biológicos (Eletrocardiograma, Eletrencefalograma, Potenciais evocados).

Figura 18. Todo o processo de realização deste estudo.

6.2.5 SELEÇÃO DE ATRIBUTOS PARA ANÁLISE

Os atributos do EEG escolhidos para diferenciar AD de controles foram gerados pelo Letswave e são os seguintes (Tabela 5): amplitude máxima, mínima, média, mediana, desvio padrão, variância, amplitude e mais 4 parâmetros que comentaremos a seguir:

Intervalo ou Amplitude interquartil (Interquartil range IQR), assim como a amplitude é uma medida de dispersão, de variação. Porém, o IQR é influenciado menos que a amplitude por casos isolado e extremos. Tende também ser influenciado menos pelo tamanho de amostra¹³².

Coeficiente de variação. O CV é o cálculo da variabilidade dos dados em relação à média. Quanto menor o CV mais homogêneo é o conjunto de dados. O CV é adimensional, isto é, um número puro, que será positivo se a média for positiva; será zero quando não houver variabilidade entre os dados. Ele indica o percentual que o desvio padrão é menor ou maior do que a média¹³³.

Razão variância/média (variance-to-mean ratio). Determina-se com base nas unidades amostrais levantadas. É a razão entre a variância e a média nas unidades amostrais. Interpretação: Quando o valor da razão variância/média for 1, o padrão de distribuição será aleatório; quando o valor for superior a 1, o padrão será agrupado ou tendendo ao agrupamento; quando o valor for menor que 1, considera-se que o padrão é regular¹³².

Relação sinal ruído (Sinal-to-noise-ratio). Genericamente significa a razão entre a potência do sinal e a potencia do ruído contido em uma gravação¹³⁴.

Desta maneira, são 55 atributos para cada um dos 158 probandos, cada um dos atributos é calculado para os 20 eletrodos totalizando 173.800 atributos a ser analisados.

Tabela 5 – Atributos do sinal de EEG de cada um dos 84 DA e 74 controles. Os atributos foram numerados para que se pudesse conhece-los durante todo o processo.

FREQUÊNCIA	DELTA	TETA	ALFA	BETA	TOTAL
Hz	0,5 – 3,5	4 – 7,6	8 – 13,1	13,5-19	0,5-30
ATRIBUTOS					
Amplitude Máxima	10	20	30	40	50
Amplitude Mínima	11	21	31	41	51
Média	12	22	32	42	52
Mediana	13	23	33	43	53
Desvio Padrão	14	24	34	44	54
Variância	15	25	35	45	55
Amplitude interquartil - IQR	16	26	36	46	56
Amplitude	17	27	37	47	57
Coeficiente de Variação - CV	18	28	38	48	58
Razão Variância/Média - VMR	19	29	39	49	59
Relação Sinal Ruído - SNR	111	222	333	444	555

IQR interquartil range: amplitude interquartil;

CV: Coefficient of Variation – Coeficiente de Variação

VMR: variance/median ratio – razão variância/média

6.2.6 Filtro de Wavelet.

PROCESSAMENTO DA TRANSFORMADA WAVELET CONTÍNUA.

Com estes conceitos em mente, agora pode-se imaginar o processo da TW no EEG. Utilizou-se nesta Tese uma família de TW denominada Morlet que se caracteriza por mapear um sinal unidimensional (tempo) em uma representação bidimensional (tempo, escala)¹³⁵.

Na TW contínua o processo compara uma wavelet com uma seção inicial do traçado original. Calcula-se um número C (coeficiente de correlação), que representa quão relacionada é a wavelet com a seção do sinal. Um valor alto de C indica mais correlação. O resultado depende da wavelet escolhida. Desloca-se a wavelet para frente no sinal e repetem-se os procedimentos até a conversão de todo o sinal. A seguir muda-se a escala (tamanho) da wavelet e repete-se o procedimento. Assim, sucessivamente até que o número necessário de escala seja alcançado (Figura 28)⁹⁷. No final do processo, os coeficientes produzidos por diferentes escalas em diferentes porções do sinal estarão disponíveis (Figura 29).

Figura 28. A wavelet vai correndo ao longo do sinal de EEG e calculado o C (correlação) até o final do sinal. A seguir volta-se ao início, muda-se a escala (tamanho) wavelet e o processo se repete sucessivamente com vários tamanhos diferentes de wavelet respeitando-se a qualidade do sinal avaliado. A wavelet base para este processo é chamada wavelet mãe.

Figura 29. A) Texto adiante.

Figura 29. B) Texto adiante.

Figura 29. Final do processamento da Transformada de Wavelet Contínua. Os coeficientes produzidos por diferentes escalas em diferentes porções do sinal estarão disponíveis. Eixo x representa o tempo (40 segundos), o Eixo y as frequências em Hertz e a cor representa a amplitude do sinal em microvolts. Do verde mais escuro para o amarelo a amplitude aumenta. (A) paciente normal, vigília, repouso, eletrodo Oz, predomínio de amplitude acima de 7Hz. (B) doença de Alzheimer, vigília, repouso com predomínio de amplitude abaixo de 8Hz. Cada desenho mostra apenas um eletrodo para exemplo (Oz).

Escolhemos a wavelet de Morlet para este estudo, também chamada de Transformada de Gabor, porque sua representação gráfica é sinusoidal, inclusive lembrando o sinal do EEG¹³⁶ (Figura 30).

Figura 30. A representação gráfica da transformada Wavelet Morlet lembra o aspecto do sinal do EEG. <http://klapetek.cz/wcwt.html>

6.3 ANÁLISE DOS ATRIBUTOS.

Com os atributos definidos a etapa seguinte é sua análise. As Máquinas de Vetores de Suporte (Support Vector Machines - SVMs) são técnicas de aprendizado de máquina (AM) baseadas na Teoria do aprendizado estatístico¹³⁷. AS SVMs separam dados por um hiperplano, considerando limites na habilidade de generalização de um classificador linear. Deste modo, se tivermos dados para treino denominado T contendo n pairs $(\mathbf{x}_i; y_i)$, onde $\mathbf{x}_i \in \mathfrak{R}^m$, sendo um grupo de dados com m dimensões (por exemplo, os atributos extraídos do EEG) e $y_i \in \{-1; +1\}$ sendo a classe de $\mathbf{x}_i$ (o diagnóstico: -1 for normal and +1 for DA), SVMs treina o classificador linear $g(\mathbf{x}) = \text{sgn}(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b)$ separando dados das classes +1 and -1 com erro mínimo enquanto também maximiza a margem de separação entre as classes (Figura 31)^{138 139}.

Figura 31. – Exemplo de uma fronteira linear induzida por uma SVM. Cada esfera ou cubo representa um atributo. Cada probando é identificado por 1100 atributos retirados dos EEGs. Nas margens 1 e 2 estão “controles” de um lado e DA de outro, separados pelo hiperplano.

A ferramenta matemática usada para a computação de Φ é chamada *Kernel*. O Kernel K é uma função que usa duas variáveis x_i e x_j , representando dois dados, e calcula o produto escalar desses dados no espaço de características.

Desde que, toda a computação envolvendo dados em SVMs está na forma de produto escalar, a não-linearização das SVMs pode ser atingida facilmente com o uso da função kernel adequada^{140 138 141}. Neste estudo usamos as seguintes funções Kernel:

Liblinear: Logistic regression, L2 loss svm, L2 loss primal, L2 loss dual, multiclass;

Libsvm: CSVC, NUSVC,

SMO: rbf, polikernel.

6.4 Metodologia de validação

Nesta tese foram usados três testes para a validação dos dados da WEKA¹²¹:

1. Um paciente comparado com o restante da amostra (leave-one-paciente-out - LOO), cada paciente é comparado com toda a amostra. É a testagem que permite o diagnóstico individual. Significa que o n é igual ao número de exemplos (158). Em outras palavras, um probando é comparado com todos os outros. Este teste utiliza a maior quantidade de dados de treinamento a partir do conjunto de dados.
2. Validação cruzada 10%, a amostra é dividida em 10 pastas de tamanho igual e cada pasta é comparada com o restante dos pacientes que são usados como treino. Depois estes 10% voltam para a amostra de aprendizagem e novos 10% são retirados e testados. Em outras palavras, usa-se 90% da amostra como aprendizagem e 10% para teste em testagem sucessivas.
3. Na divisão percentual a Weka dividiu o conjunto de dados original obtido a partir de 158 épocas de EEG em 66% para a aprendizagem (quem é normal e quem é AD) e 33% para teste. A distribuição dos pacientes nos conjuntos era sempre exclusiva, ou seja, os pacientes nunca estavam nos dois conjuntos ao mesmo tempo.

7 RESULTADOS

7.1 Variáveis demográficas.

Os grupos DA e controle não mostraram diferenças estatísticas quanto à idade (Teste F para variâncias iguais $p=0,76$) (Tabela 6). Entretanto, mostraram-se estatisticamente diferentes quanto à distribuição por gênero (Teste T, $p=0,02$) (Tabela 7) com presença de mais mulheres no grupo DA, quanto à escolaridade (Teste T, $p<0,0001$) com menor escolaridade no grupo DA (Tabela 8) e quanto ao resultado no Mini exame do estado mental (Teste T, $p<0,0001$) tendo o grupo DA um desempenho menor no MEEM (Tabela 9).

Tabela 6. Comparação das idades controles x AD. Teste F de razão das variâncias. Não há diferença entre os grupos.

Dados da amostra	DA	Controles
Tamanho	84	74
Mulheres	52	33
Média idade ¹⁴²	74.78	67.16
Desvio padrão	7.86	8.12
Erro padrão da média	0.84	0.94
Razão da Variância		1.06
Nível de Significância		$p = 0.76$

Tabela 7 – Comparação controles x DA quanto ao gênero. Houve predomínio de mulheres no Grupo DA. Teste t amostras independentes – assumindo-se variâncias iguais.

Diferenças de Gênero	DA	Controles
Tamanho amostral	84	74
Mulheres	52	33
Homens	32	41
Diferença		-0.17
Erro Padrão		0.07
Teste T		-2.23
Probabilidade bicaudal		P = 0.02

Tabela 8. Comparação controles x DA quanto a escolaridade. Teste t amostras independentes – assumindo-se variâncias iguais.

Diferença de Escolaridade ¹⁴²	Resultados
Média de escolaridade Controles	9.4
Média de escolaridade DA	5.3
Diferença	4.04
Erro Padrão	0.78
Teste T	5.17
Probabiliade bicaudal	p < 0.0001

Tabela 9. Comparação controles x DA quanto ao mini exame do estado mental. Teste t amostras independentes – assumindo-se variâncias iguais.

Diferenças no MEEM	Resultados
Média MEEM Controles	28
Média MEEM DA	17
Diferença	10.7
Erro Padrão	0.64
Teste T	16.66
Probabilidade bicaudal	P < 0.0001

7.2 Resultado da Análise dos atributos.

A análise dos atributos foi realizada no software WEKA^{143 144} usando-se os classificadores:

1. lib linear com os kernels: regressão logística l2 loosVM, l2 loo primal, l2 loodual, multiclass, l2 logistic regression,
2. lib SVM com os kernels: l2 logistic regression, csvc, nu svc,
3. smo com os kernels: rbf, norm polikernel, polikernel.

Na análise estatística estudou-se:

1. Acurácia: porcentagem de probandos diagnosticados corretamente.
2. Estatística Kappa: é a porcentagem corrigida de acerto entre o diagnóstico real das classes e o acerto do classificador. É calculado retirando-se do resultado os achados esperados por casualidade e o restante (do resultado) é dividido pelo máximo possível de acertos. Um valor maior que zero significa que o classificador está acertando melhor que o acaso.
3. Sensibilidade ou Taxa Positiva (True Positive rate -TP): é a proporção de exemplos que são classificado como classe x, entre todos os exemplos que verdadeiramente são classe x, i.e., quanto o probando é corretamente reconhecido dentro de seu grupo.

4. Precisão: é a proporção dos exemplos que verdadeiramente têm classe x entre todos classificados como classe x. É a habilidade do método em oferecer resultados consistentes em sucessivas tentativas e repetições de um mesmo exame, isso é a capacidade de apresentar uma elevada reprodutibilidade, em razão da pequena variabilidade existente entre os valores obtidos numa série de realizações.
5. Medida F1 (Média Harmônica da precisão com revocação): é a relação $2 * \text{Precisão} * \text{Revocação} / (\text{Precisão} + \text{Revocação})$. É uma medida combinada para precisão e revocação. Revocação (Verdadeira Taxa de Positivo, Sensibilidade): $\text{Revocação} = \text{tp} / (\text{tp} + \text{falso negativo})$.
6. AUC: Weka usa o teste de Mann Whitney para calcular a área sob a curva¹⁴⁵.

Inicialmente analisou-se todos os 158 probandos e seus 1100 atributos (Tabela 10). O resultado revelou melhor acurácia de acerto diagnóstico (81.48%) para lib linear kernel 1 r logist reg e l1 loss svm. Os achados mostram que, nesta configuração, os classificadores lineares são os melhores discriminadores com alta porcentagem de acerto para classificar doença de Alzheimer e controles (AUC 0,81).

Porém, os classificadores permitem saber quais eletrodos e bandas foram mais usados para o diagnóstico (Apêndice 3 – Tabela 14). Deste modo reprocessou-se os dados usando apenas os principais atributos que identificaram DA e controles. Verificou-se melhora de acurácia para 87% de acerto para o mesmo classificador Lib Linear (Tabela 11).

Na etapa seguinte analisaram-se todos os atributos que foram utilizados pelo menos uma vez pelos classificadores na identificação dos casos (Apêndice 4. Tabela 15) como pode ser visto na Tabela 12, a acurácia foi de 85,18% na capacidade de classificação dos indivíduos com AUC de 0.83. Este resultado foi obtido com a utilização do classificador libsvm csvc radial.

Tabela 10. Análise de 1100 atributos de 158 pacientes. Procedimento utilizado: 66% da amostra para treino e 33% para teste.

classificador	Kernel	Acurácia%	Kappa	TP% Alzheimer	TP% Controles	Precisão Alzheimer	Precisão Controle	F Alzheimer	F Controle	ROC Area
lib linear	l1 r logist reg	81.48	0.62	0.83	0.78	0.83	0.78	0.83	0.78	0.81
lib linear	l1 loss svm dual	81.48	0.62	0.83	0.78	0.83	0.78	0.83	0.78	0.81
lib linear	l2loossvm	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
lib linear	l2looprimal	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
lib linear	l2loo dual	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
lib linear	Multiclass	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
lib linear	l2 r log regres	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
LibSVM	C SVC LINEAR	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
LibSVM	C SVC POLONOMI	75.92	0.51	0.77	0.73	0.8	0.70	0.78	0.72	0.75
LibSVM	C SVC RADIAL	61.11	0.09	1	0.08	0.59	1	0.74	0.16	0.54
LibSVM	NU SVC LINEAR	75.92	0.49	0.83	0.65	0.76	0.75	0.8	0.69	0.74
LibSVM	NU SVC POLINOM	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
LibSVM	NU SVC RADIAL	62.96	0.14	1	0.13	0.60	1	1	0.13	0.56
SMO	NORM POLIKERNEL	68.51	0.29	0.96	0.30	0.65	0.87	0.77	0.45	0.63
SMO	POLIKERNEL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
SMO	RBFKERNEL	61.11	0.09	1		0.08	0.59	0.74	0.16	0.54

Tabela 11. Análise de 111 atributos de 158 pacientes. Procedimento utilizado: 66% da amostra para treino e 33% para teste.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% Alzheimer	TP% Controles	Precisão Alzheimer	Precisão Controle	F Alzheimer	F Controles	ROC Area
lib linear	l1 r logist reg	87.03	0.73	0.87	0.87	0.9	0.83	0.88	0.85	0.87
lib linear	l1 loss svm dual	83.33	0.66	0.80	0.87	0.89	0.76	0.84	0.81	0.83
lib linear	l1l2oossvm	88.88	0.77	0.87	0.91	0.93	0.84	0.9	0.87	0.89
lib linear	l2looprimal	81.48	0.62	0.77	0.87	0.88	0.74	0.82	0.80	0.82
lib linear	l2loo dual	79.62	0.59	0.74	0.87	0.88	0.71	0.80	0.78	0.80
lib linear	multiclass	81.48	0.62	0.77	0.87	0.88	0.74	0.82	0.80	0.82
lib linear	l2 r log regres	85.18	0.70	0.83	0.87	0.89	0.80	0.86	0.83	0.85
LibSVM	C SVC LINEAR	81.48	0.62	0.77	0.87	0.88	0.74	0.82	0.80	0.82
LibSVM	C SVC POLONOMI	74.07	0.47	0.74	0.73	0.79	0.68	0.76	0.70	0.74
LibSVM	C SVC RADIAL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
LibSVM	NU SVC LINEAR	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
LibSVM	NU SVC POLINOM	64.81	0.30	0.61	0.69	0.73	0.57	0.66	0.62	0.65
LibSVM	NU SVC RADIAL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
SMO	NORM	72.22	0.40	0.90	0.47	0.7	0.78	0.78	0.59	0.69
SMO	POLIKERNEL	81.48	0.62	0.77	0.87	0.88	0.74	0.82	0.8	0.82
SMO	POLIKERNEL	81.48	0.62	0.77	0.87	0.88	0.74	0.82	0.8	0.82
SMO	RBFKERNEL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75

Tabela 12. Análise de 172 atributos de 158 pacientes. Procedimento utilizado: 66% da amostra para treino e 33% para teste.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% Alzheimer	TP% Controles	Precisão Alzheimer	Precisão Controle	F Alzheimer	F Controle	ROC Area
lib linear	l1 r logist reg	77.77	0.54	0.80	0.73	0.80	0.73	0.80	0.73	0.77
lib linear	l1 loss svm dual	81.48	0.61	0.87	0.73	0.81	0.81	0.84	0.77	0.80
lib linear	l1l2oosvm	77.77	0.55	0.77	0.78	0.82	0.72	0.8	0.75	0.77
lib linear	l2looprimal	75.92	0.51	0.77	0.73	0.8	0.70	0.78	0.72	0.75
lib linear	l2loo dual	72.22	0.43	0.74	0.69	0.76	0.66	0.75	0.68	0.71
lib linear	multiclass	77.77	0.54	0.83	0.69	0.78	0.76	0.81	0.72	0.76
lib linear	l2 r log regres	83.33	0.66	0.83	0.82	0.86	0.79	0.85	0.80	0.83
LibSVM	C SVC LINEAR	81.48	0.61	0.87	0.73	0.81	0.81	0.84	0.77	0.80
LibSVM	C SVC POLONOMI	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
LibSVM	C SVC RADIAL	85.18	0.69	0.93	0.73	0.82	0.89	0.87	0.81	0.83
LibSVM	NU SVC LINEAR	83.33	0.66	0.83	0.82	0.86	0.79	0.85	0.80	0.83
LibSVM	NU SVC POLINOM	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.80	0.69	0.75
LibSVM	NU SVC RADIAL	81.48	0.61	0.90	0.69	0.8	0.84	0.84	0.76	0.79
SMO	NORM	83.33	0.64	0.93	0.69	0.80	0.88	0.86	0.78	0.81
SMO	POLIKERNEL	81.48	0.61	0.87	0.73	0.81	0.81	0.84	0.77	0.80
SMO	RBFKERNEL	83.33	0.65	0.90	0.73	0.82	0.85	0.86	0.79	0.82

Tabela 13. Uso de 111 atributos de 158 probandos com filtro TTP.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% AD	TP% Controles	Precisão AD	Precisão Controle	F AD	F Controle	ROC
lib linear	l2 r log regres	83.33	0.65	0.87	0.78	0.84	0.81	0.85	0.8	0.82
lib linear	l2loo smv dual	90.74	0.80	0.93	0.87	0.90	0.90	0.92	0.88	0.90
lib linear	l2loo svm primal	87.03	0.73	0.90	0.82	0.87	0.86	0.88	0.84	0.86
lib linear	l1 loss svm dual	88.88	0.77	0.90	0.87	0.90	0.87	0.90	0.87	0.88
lib linear	multiclass	87.03	0.73	0.87	0.87	0.90	0.83	0.88	0.85	0.87
lib linear	l1l2 loos svm	85.18	0.69	0.87	0.82	0.87	0.82	0.87	0.82	0.84
lib linear	l1 r logist reg	83.33	0.65	0.87	0.78	0.84	0.81	0.85	0.8	0.82
LibSVM	C SVC LINEAR	88.88	0.77	0.90	0.87	0.90	0.87	0.90	0.87	0.88
LibSVM	C SVC POLONOMIAL	75.92	0.51	0.77	0.73	0.8	0.70	0.78	0.72	0.75
LibSVM	C SVC RADIAL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
LibSVM	NU SVC LINEAR	75.92	0.51	0.77	0.73	0.8	0.70	0.78	0.72	0.75
LibSVM	NU SVC POLINOMIAL	64.81	0.30	0.61	0.69	0.73	0.57	0.66	0.62	0.65
LibSVM	NU SVC RADIAL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75
SMO	NORM POLIKERNEL	72.22	0.40	0.90	0.47	0.7	0.78	0.78	0.59	0.69
SMO	POLIKERNEL	88.88	0.77	0.90	0.87	0.90	0.87	0.90	0.87	0.88
SMO	RBFKERNEL	75.92	0.50	0.80	0.69	0.78	0.72	0.79	0.71	0.75

A WEKA ainda apresenta o recurso de utilização de filtros que promovem refinamento na busca de resultados significativos. Assim filtrou-se os dados com o recurso Targeted projection pursuit (TPP) com filtro liblinear¹⁴⁶ e aplicou-se novamente os classificadores obtendo acurácia de 90,74% e área sob a curva ROC de 0.9 (Tabela 13). Este foi o limite de classificação dos probandos com a Ferramenta WEKA e classificador lib linear e kernel l2l0o smv dual.

Depois os grupos foram comparados entre si. Ocorreu classificação significativa para DA moderada versus normais (Tabela 14). Não houve diferença entre os grupos DA leve versus DA moderada, DA leve versus normais (Apêndice & Tabelas 15 e 16). O conhecimento da área sob a curva ROC (AUROC) possibilita quantificar exatidão de um teste diagnóstico (proporcional à área sob a curva), além de possibilitar a comparação de testes diagnósticos. A área sob a curva ROC constitui um dos índices mais usados para sumarizar a qualidade da curva. A área sob a curva ROC é uma medida do desempenho de um teste (índice de exatidão do teste). Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes e não doentes, teria uma área sob a curva de 0.5 (seria a hipótese nula). Acima de 0,70 é considerado desempenho satisfatório¹⁴⁷. Assim, tomando em consideração Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC- Receiver Operating Characteristic) nota-se que uma separação satisfatória ocorreu apenas quando comparados DA moderada versus controles sob o classificador lib linear. As demais comparações não separaram adequadamente os grupos.

Por último, foram aplicados os testes LOO e validação cruzada 10% também usando 111 atributos e 158 pacientes. Quanto a Weka treinava com 157 probandos, e testava contra estes, 1 que havia sido separado previamente, a acurácia foi de 81% com AUR de 0,81 (Tabela 15). Quando testou-se pacotes de 10% contra o restante da amostra o acerto foi de 82,91 e AUR de 0,83.

Tabela 14. Comparação DA moderada versus normais com as respectivas Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

classificador	kernel	Acurácia %	Kappa	TP% AD	TP% Controles	Precisão AD	Precisão Controles	F AD	F Controles	ROC
lib linear	l2 r log regres	82.85	0.58	0.7	0.88	0.7	0.88	0.7	0.88	0.79
lib linear	l2loo smv dual	82.85	0.58	0.7	0.88	0.7	0.88	0.7	0.88	0.79
lib linear	l2loo svm primal	80	0.49	0.6	0.88	0.66	0.84	0.63	0.86	0.74
lib linear	l1 loss svm dual	82.85	0.58	0.7	0.88	0.7	0.88	0.7	0.88	0.79
lib linear	multiclass	82.85	0.58	0.7	0.88	0.7	0.88	0.7	0.88	0.79
lib linear	l1l2 loos svm	80	0.49	0.6	0.88	0.66	0.84	0.63	0.86	0.74
lib linear	l1 r logist reg	74.28	0.38	0.6	0.8	0.54	0.83	0.57	0.81	0.7
LibSVM	C SVC LINEAR	80	0.49	0.6	0.88	0.66	0.84	0.63	0.86	0.74
LibSVM	C SVC POLONOMI	77.14	0.47	0.7	0.8	0.58	0.87	0.63	0.83	0.75
LibSVM	C SVC RADIAL	68.57	0.15	0.3	0.84	0.42	0.75	0.35	0.79	0.57
LibSVM	NU SVC LINEAR	65.71	-0.02	0.1	0.88	0.25	0.71	0.14	0.78	0.49
LibSVM	NU SVC POLINOM	68.57	-0.05	0	0.96	0	0.70	0	0.81	0.48
LibSVM	NU SVC RADIAL	68.57	0.15	0.3	0.84	0.42	0.75	0.35	0.79	0.57
SMO	NORM POLIKERNEL	71.42	0.07	0.1	0.96	0.5	0.72	0.16	0.82	0.53
SMO	POLIKERNEL	80	0.49	0.6	0.88	0.66	0.84	0.63	0.86	0.74
SMO	RBFKERNEL	68.57	0.20	0.4	0.8	0.44	0.76	0.42	0.78	0.6

Tabela 15. Teste LOO (leave-one-patient-out) com 158 pacientes.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% AD	TP% Controles	Precisão AD	Precisão Controle	F AD	F Controle	ROC
lib linear	l2 r log regres	81	0.61	0.79	0.82	0.83	0.78	0.81	0.8	0.81
lib linear	l2loo smv dual	81	0.61	0.81	0.81	0.82	0.78	0.81	0.8	0.81
lib linear	l2loo svm primal	77.21	0.54	0.76	0.78	0.8	0.74	0.78	0.76	0.77
lib linear	l1 loss svm dual	78.48	0.57	0.75	0.82	0.82	0.74	0.78	0.78	0.78
lib linear	multiclass	79.74	0.59	0.76	0.83	0.84	0.75	0.8	0.79	0.8
lib linear	l1l2 loos svm	81.01	0.61	0.79	0.82	0.83	0.78	0.81	0.80	0.81
lib linear	l1 r logist reg	78.48	0.56	0.77	0.79	0.81	0.75	0.79	0.77	0.78
LibSVM	C SVC LINEAR	80.37	0.6	0.76	0.85	0.85	0.75	0.80	0.80	0.80
LibSVM	C SVC POLONOMI	70.2	0.40	0.63	0.78	0.76	0.65	0.69	0.71	0.70
LibSVM	C SVC RADIAL	76.58	0.52	0.81	0.71	0.76	0.76	0.78	0.74	0.76
LibSVM	NU SVC LINEAR	75.94	0.52	0.71	0.81	0.81	0.71	0.75	0.75	0.76
LibSVM	NU SVC POLINOM	65.82	0.32	0.5	0.83	0.77	0.59	0.60	0.69	0.66
LibSVM	NU SVC RADIAL	76.58	0.52	0.81	0.71	0.76	0.76	0.78	0.74	0.76
SMO	NORM POLIKERNEL	75.94	0.51	0.85	0.64	0.73	0.8	0.79	0.71	0.75
SMO	POLIKERNEL	80.37	0.60	0.76	0.85	0.75	0.85	0.80	0.80	0.80
SMO	RBFKERNEL	76.58	0.52	0.81	0.71	0.76	0.76	0.78	0.74	0.76

Tabela 16. Teste de validação cruzada de 10% com 158 pacientes.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% AD	TP% Controles	Precisão AD	Precisão Controle	F AD	F Controle	ROC
lib linear	l2 r log regres	77.84	0.55	0.75	0.81	0.81	0.74	0.78	0.77	0.78
lib linear	l2loo smv dual	79.11	0.58	0.78	0.79	0.81	0.76	0.8	0.78	0.79
lib linear	l2loo svm primal	78.48	0.57	0.76	0.81	0.82	0.75	0.79	0.77	0.78
lib linear	l1 loss svm dual	75.94	0.51	0.73	0.78	0.79	0.72	0.76	0.75	0.76
lib linear	multiclass	79.11	0.58	0.77	0.81	0.82	0.75	0.79	0.78	0.79
lib linear	l1l2 loos svm	82.91	0.65	0.78	0.87	0.88	0.78	0.83	0.82	0.83
lib linear	l1 r logist reg	80.37	0.60	0.81	0.79	0.81	0.78	0.81	0.79	0.80
LibSVM	C SVC LINEAR	77.8	0.55	0.76	0.79	0.81	0.74	0.78	0.77	0.78
LibSVM	C SVC POLONOMI	71.51	0.43	0.65	0.78	0.77	0.66	0.71	0.72	0.71
LibSVM	C SVC RADIAL	78.48	0.56	0.82	0.74	0.78	0.78	0.80	0.76	0.78
LibSVM	NU SVC LINEAR	77.84	0.55	0.73	0.82	0.82	0.73	0.78	0.77	0.78
LibSVM	NU SVC POLINOM	67.72	0.36	0.54	0.82	0.78	0.61	0.64	0.70	0.68
LibSVM	NU SVC RADIAL	79.11	0.57	0.83	0.74	0.78	0.79	0.80	0.76	0.78
SMO	NORM POLIKERNEL	75.31	0.49	0.85	0.85	0.72	0.79	0.78	0.70	0.74
SMO	POLIKERNEL	77.84	0.55	0.76	0.79	0.81	0.74	0.78	0.77	0.78
SMO	RBFKERNEL	79.11	0.57	0.84	0.73	0.78	0.80	0.81	0.76	0.78

8 DISCUSSÃO.

8.0 Introdução

O surgimento de novos casos de doença de Alzheimer acompanha epidemicamente o crescimento da população mundial¹⁴⁸. Hoje, cada 68 segundos, alguém nos Estados Unidos desenvolve AD. Em 2050, a prevalência de AD é projetada para ser de 11 a 16 milhões. Em 2012, nos Estados Unidos, os custos com cuidados para pessoas com idade ≥ 65 anos com DA e outras demências são estimados em 200 bilhões de dólares¹⁴⁹. Nos países em desenvolvimento, da mesma forma, as perspectivas são surpreendentes. Por exemplo, o Brasil foi o décimo sexto, no ranking mundial, em 1950, com 2,1 milhões de idosos, em 2025 estima-se que ele irá classificar em sexto, com de 31,8 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade, o maior aumento proporcional o mundo durante este período. Em 75 anos a população idosa brasileira terá aumentado 15 vezes, enquanto que a população como um todo vai aumentar apenas cinco vezes² com uma prevalência de demência em idosos ($>$ ou $= 65$ anos) de cerca de 7,1%¹⁵⁰. Por conseguinte, existe uma necessidade urgente de se desenvolver uma ferramenta de rastreio eficiente e de baixo custo, para ser utilizada por clínicos, no diagnóstico da doença de Alzheimer (AD).

8.1 Variáveis demográficas.

Os grupos controle e DA foram escolhidos para apresentar a mesma variação de idade propositalmente a fim de evitar vieses relacionados à capacidade cognitiva inerente a cada grupo etário (Tabela 6).

Entretanto, no grupo DA houve predomínio de mulheres ($p = 0,02$) (Tabela 7), os pacientes tiveram menor escolaridade ($p < 0.0001$) (Tabela 8) e pior desempenho no mini exame do estado mental $p < 0.0001$ (Tabela 9). Nossos achados diferem daqueles encontrados por Katz que não mostrou diferenças quanto ao gênero. Por outro lado nossos achados foram compatíveis com os achados de Liu¹⁵¹, Sinforiani¹⁵² e Nitrini¹⁵³ que sugeriram existir diferenças de desempenho dos pacientes relacionadas com idade, educação e gênero. Estes achados controversos podem decorrer de fatores tais como, etnia, modelo de estudo, critérios de avaliação, expressão da APOe¹⁵⁴. Assim, estas questões permanecem em aberto e fogem do escopo deste trabalho.

8.2 Análise de Wavelets.

Os trabalhos sobre o uso das Wavelets em EEG no diagnóstico de DA não são muitos, o que demonstra que esta é uma área com grande potencial para

pesquisa. Por exemplo, Petrosian¹⁵⁵ sugeriu que uso de redes neurais recorrentes (RNNs), combinado com o pré-processamento por wavelets, pode ser útil para discriminar entre os EEG de pacientes com DAQ leve de controles da mesma idade. Quando a RNN foi treinada com 3 DA e 3 controles, conseguiu identificar 5 de 7 DA. Polikar¹⁵⁶ estudando potenciais evocados evento relacionados (ERPs) em 28 DA e 24 controles obteve acerto diagnóstico de 73,5% de sensibilidade e 79,2% de especificidade. Gandhi²⁸ avaliou 22 DA e 22 controles usando análise de wavelets e potenciais evocados concluiu que a ferramenta é efetiva na classificação e diagnose precoce de DA. Em sua avaliação obteve resultados de 70% a 80% de acurácia. Ahmadi¹⁵⁷ descreve um trabalho tecnicamente muito interessante em que usa matemática fractal e wavelets para classificar pacientes com DA com 100% de sensibilidade e 98% de especificidade mas infelizmente com N de 7 controles e 20 DA provável. Quanto ao uso de EEG e SVM no diagnóstico da DA, pesquisa no pubmed, em junho de 2012, revelou apenas 2 trabalhos. Trambaiolli¹²³ conseguiu acurácia de 87.0% e sensibilidade de 91.7% comparando 16 DA e 19 controles. Lehmann²⁹ investigando 45 controles, 116 DA leves e 81 DA moderada alcançou sensibilidade de 85% e especificidade de 78%, diferenciando DA leve de controles. A comparação de DA moderada versus controles, revelou sensibilidade de 89% e especificidade de 88%.

Assim, embora os estudos sobre DA com uso de wavelet estejam paulatinamente sendo realizados, por enquanto, o tamanho das amostras populacionais, na maioria deles, é muito reduzido. Uma exceção é o trabalho de Wan¹⁵⁸, que estudou o EEG de 103 pacientes com DA e 124 controles utilizando uma decomposição baseada em wavelet de Daubechies para a análise espectral do EEG. Este algoritmo decompôs os sinais do EEGs em cinco sub-bandas de frequência e encontrou, nos portadores de DA, prevalência significativa de atividade lenta a 2 Hz e diminuição da atividade rápida acima de 8 Hz. O curioso deste trabalho é que ele estudou 103 controles e 124 pacientes com DA por meio de wavelets, realizando apenas a análise espectral, sem complementação com nenhum outro algoritmo mais elegante ou análise estatística mais sofisticada. Como pode-se ver, o uso das Transformadas de Wavelet no EEG ainda é um campo novo, vasto e aberto à investigação eletrencefalográfica. É muito importante o fato de a

transformada Wavelet preservar as características do sinal no domínio do tempo e da frequência¹⁵⁶. Esta característica realça padrões escondidos no EEG que não podem ser quantificados a análise visual. Além disso, o filtro de wavelet, se associado às novas ferramentas de análise estatístico-computacional podem melhorar mais a descoberta de novos padrões¹²³.

Pode-se fazer uma comparação entre estudo de EEG e música. Quando se analisam notas musicais isoladas, elas são apenas representações de frequências de ondas sem relação entre si. Entretanto, quando temos as notas musicais no contexto de uma escala musical, surgem várias relações entre elas. Por exemplo, na escala cromática de dó, o intervalo entre dó e sua quarta (fá) e dó e sua quinta são chamados intervalos perfeitos (Figura 32). Do mesmo modo, pode-se sugerir, por analogia, que mantendo a relação tempo-espço entre as frequências de onda do EEG, pode-se obter resultados estatísticos mais robustos. Esta análise não seria possível com o uso da FFT que reduz os dados ao domínio da frequência.

Por este motivo investigou-se nesta tese a análise por wavelets. O algoritmo de wavelet baseia-se na assumption de que, em cada banda de frequência, as fontes são independentes (mutuamente não relacionadas), assim, as bandas de frequência podem ser consideradas separadamente.

Figura 32. Notas musicais dentro de escalas apresentam relações entre si com significados específicos para os músicos, 1 e 2 representam os intervalos perfeitos de quarta e quinta na escala de dó. Assim existem várias relações entre as frequências das notas musicais quando ordenadas em escalas.

É importante realçar que no pubmed, até maio de 2012, não foi encontrada publicação que tenha estudado simultaneamente EEG, Wavelets e SVM. Encontrou-se publicações ora usando uma metodologia, ora outra (Tabela 17).

Tabela 17. Principais estudos relacionando DA, EEG, SVM e Wavelets.

Autor	Ano	controle	paciente	método	sensibilidade	especificidade
Petrosian	2001	3	3	redes neurais e wavelets	80%	100%
Wan	2006	124	103	wavelet e análise spectral	não há	não há
Gandhi	2006	22	22	wavelets e potenciais evocados	não há	não há
Polikar	2007	24	28	potenciais evocados e wavelets	73,50%	79,20%
Lehmann	2007	45	116	svm e outros algoritmos	89,00%	88,00%
Ahmadlou	2011	7	20	fractais e wavelets	100%	98%
Staudinger T	2011	82	79	svm e fractais	nd	87
Trambaiolli LR	2011	19	16	svm e Fourier	91%	78%

Petrosian¹⁵⁵, Wan^{158, 28}, Polikar¹⁵⁶, Lehmann²⁹, Ahmadlou¹⁵⁷, Staudinge³², Trambaiolli¹²³.

Conclui-se que a análise do EEG, na SVM-Weka filtrado por wavelet, mostrou-se uma ferramenta poderosa para discriminação de grupos e de indivíduos dentro dos grupos. O teste LOO (leave-one-patient-out) que compara cada paciente individualmente com o restante de amostra chegou a acurácia de 81% com AUR de 0,81%. Agora que a metodologia foi desenvolvida, a elaboração de novos estudos com aumento das amostras será muito mais rápida. O próximo passo nesta linha de pesquisa será investigar os casos de comprometimento cognitivo leve e o declínio cognitivo normal do idoso em relação aos indivíduos normais.

Como descrito na introdução, um marcador biológico, para ser considerado ideal, precisa contribuir de forma importante para a confirmação de um diagnóstico clínico, seja em levantamentos epidemiológicos, testes preditivos, monitoramento da progressão e resposta a tratamentos ou para o estudos funcionais. Além disso, precisa respeitar os critérios de validação, acurácia, não ser invasivo, de simples execução e

baixo custo⁹. Deste modo, acredita-se, que esta metodologia poderá preencher os critérios para incorporação a propedêutica armada da DA.

A novidade desta Tese baseia-se na otimização de um método de pós-processamento para filtrar e analisar dados de EEG com software de fonte aberta livre. Além disso, esta metodologia é viável para ser implementada por qualquer neurologista em localidades onde os recursos sejam limitados. Este método é de baixo custo e de fácil execução pelos eletrencefalografistas. Além disso, este esforço constitui um dos maiores estudos deste tipo até à data. Uma amostra de 158 pacientes foi testada para diagnosticar AD e obteve-se grande precisão.

Mais importante ainda, comparando um único paciente em relação ao conjunto de dados global, conseguiu-se diagnóstico individual com acurácia de 81%. Normalmente, não é difícil para os pesquisadores dividir indivíduos em grupos e classificá-los. No entanto, é mais desafiador, selecionar um indivíduo, e compará-lo a um determinado grupo. Foi o que se realizou nesta tese. O teste LOO (leave-one-patient-out) pôde realizar essa tarefa. Consequentemente, é possível se utilizar esta metodologia, em ambiente ambulatorial com baixo custo operacional. Este fato é relevante, principalmente para países em desenvolvimento.

Estes resultados posicionaram este estudo à parte de estudos semelhantes realizados anteriormente. Pesquisa pubmed em setembro de 2012 confirma a relevância e singularidade desta Tese. Os termos de pesquisa e os resultados são:

Alzheimer + EEG + técnicas de aprendizado de máquina / 16 trabalhos,

Alzheimer + EEG + wavelets / 5 trabalhos, EEG +Alzheimer + svm / 3 trabalhos,

EEG+Alzheimer + técnicas de aprendizado de máquina + wavelets/ 3 trabalhos,

Alzheimer + EEG + wavelets + svm / zero trabalhos.

É importante perceber que esta metodologia não se destina a substituir outros métodos diagnósticos, mas, complementá-los. Outros estudos neste laboratório devem abordar questões como o uso deste método com pacientes portadores de MCI (comprometimento cognitivo leve) e com outras demências.

Acredita-se ter concluído os objetivos deste estudo:

(1) Aplicou-se uma Transformada Wavelet na análise de EEGs, substituindo a rotineira FFT, com acurácia de 90,74%. Num estudo posterior seria muito interessante comparar os resultados realizando exatamente o mesmo tipo de metodologia apenas substituindo a transformada wavelet por FFT. Isto não foi realizado neste estudo, porque, fugir-se-ia do propósito e o tempo necessário para esta comparação seria demasiado longo.

(2) A aplicação de Algoritmos de Máquina de Vetor de Suporte para análise qualitativa dos dados obtidos pela Transformada Wavelet mostrou que a SVM apresenta alta especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de demência no EEG.

(3) Discriminou-se o risco de cada paciente pertencer ao grupo controle normal e DA.

Os objetivos secundários, também foram atingidos:

Descreveu-se o resultado da análise dos EEGs de 84 pacientes com doença de Alzheimer e de 74 controles. Deseja-se que, futuro estudo, com aumento da casuística, quebre a barreira dos 95% de acurácia.

Assim, desenvolveu-se um método de análise de EEG por transformada Wavelet com ferramentas gratuitas, disponíveis na internet, cujo processamento é acessível a qualquer profissional versado em EEG e sem a necessidade de conhecimento de programação. Separou-se grupos DA e normais com 90,72% de acurácia. Espera-se que este novo método seja replicado para que possa ser somado à propedêutica armada no diagnóstico e acompanhamento na DA. Outrossim, o próximo passo para quem seguir esta linha de pesquisa será o estudo de pessoas com declínio cognitivo normal do idoso, dos pacientes com perda cognitiva leve e dos outros tipos de demência pois fica a pergunta no final deste estudo:

- Será que o método se presta ao estudo de outras formas de comprometimento cognitivo?

9 Considerações finais.

Padrões anormais do EEGq podem sugerir distúrbio orgânico cerebral e ritmos delta e teta podem surgir em atrofia cerebral. Entretanto, o mesmo padrão pode surgir em várias patologias diferentes. Padrões “quase patognomônicos” são muito raros. Apesar disso, nossa opinião é que o EEGq deva fazer parte integral do processo diagnóstico em muitas patologias. Prova disso é que alguns sistemas de EEGq já são aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) norte americano.

Outro indicador é a busca pela literatura no medline de 1992 a 2012 revelando 2234 artigos de EEG quantitativo e 62489 artigos de EEG digital. Apesar deste volume enorme de publicações, porque o método não é usado mais difundidamente entre os neurologistas?

Atualmente há um debate científico legítimo e diferentes opiniões referentes ao uso do EEGq. Nossa opinião é que primeiramente, há uma falta de paradigma ou metodologia unificada para controlar as quantias enormes de dados gerados quando o EEG é registrado. Cada investigador tem as próprias ferramentas matemáticas dificultando comparação de resultados entre laboratórios. Isto incompatibiliza a criação de um banco de dados de conhecimento novo, coerente e permutável.

Em segundo lugar, um dos problemas principais em eletrencefalografia é a variabilidade de intra/inter-pessoal. Infelizmente, o EEG é sujeito a grande variabilidade. Ele depende de variáveis biológicas (envelhecimento, estado de alerta, impedância dos tecidos), técnicas (uso de corrente AC ou DC, eletrodos, taxas de amostragem, características de gel) e artefatos.

Idealmente, para ser de uso clínico, uma característica deve ser estável, recorrente e periódica para o mesmo e outros pacientes. Assim no EEGq cada novo postulado requer um número muito grande de atributos para que a investigação seja factível. É o caso por exemplo desta tese, onde foram selecionados 158 probandos dos quais 172.000 atributos foram computados em vários classificadores da ferramenta WEKA. O trabalho de computação do estudo piloto foi realizado gentilmente por Lucas Trambaiolli, bio-engenheiro, nos computadores da Universidade Federal do ABC. Aprender a trabalhar com a WEKA tomou-me 4 meses, o que levanta outra questão, a da curva de aprendizagem dos softwares empregados. Aprender a usar uma ferramenta computacional pode tomar semanas a

meses dentro do processo de pesquisa. Assim, muitas vezes, a realização de pesquisa como esta demanda trabalho em equipe, com ajuda de matemáticos e estatísticos.

Em terceiro lugar, não é muito difícil se agrupar os indivíduos com o mesmo diagnóstico e descobrir semelhanças eletrencefalográficas entre eles. Mais desafiador porém, é selecionar um indivíduo ao acaso e compara-lo com uma população. Assim, a meta desta nova tecnologia seria de complementar o diagnóstico clínico e ajudar no segmento de pacientes individuais quanto à evolução e resposta às terapias.

Por último, mas não menos importante, a eletrencefalografia é um campo muito específico no qual são exigidos anos para a formação do especialista. Assim, é frequentemente difícil para o clínico, não neurofisiologista, ver significado em todas estas tabelas e gráficos gerados quando da análise quantitativa do EEG. Em suma, o diagnóstico clínico de deficiência cognitiva orgânica é um processo complexo que depende de fontes múltiplas de informação. Levando isto em conta, lembramos que o EEGq fornece-nos uma quantificação numeral passível de análise estatística, tem baixo custo, não é invasivo. No mais, é uma ferramenta de fácil manipulação que pode estar disponível em qualquer ambulatório.

1. Siegel, S. and L. Hoover, Demographic aspects of the health of the elderly to the year 2000 and beyond. *Wld Hlth Stat*, 1982. 35: p. 133-202-Morup, M. and L. Hansen, ERP Wavelab a toolbox for multi-channel analysis of time-frequency transformed event related potentials. *J Neurosci Methods*, 2007. Preprint submitted to Elsevier: p. 1-16.
2. Veras, R.P., Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. *Rev Saude Publica*, 1991. 25(6): p. 476-88.
3. IBGE, Anuário Estatístico do Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. , 2010. 69ª edição.
4. Kalache, A., R. Veras, and L. Ramos, O envelhecimento da população mundial: um desafio novo *Rev. Saúde Pública* [online]. 1987. 21(3): p. 200-210.
5. MA Lopes, M. and C. Bottino, PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA EM DIVERSAS REGIÕES DO MUNDO Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr* 2002. 60(1): p. 61-69.
6. Mello, M., A. Mello, and R. Kohn. EPIDEMIOLOGIA DA SAÚDE MENTAL NO BRASIL. 2007, Porto Alegre: Artmed
7. Herrera Jr, E., P. Caramelli, and R. Nitrini, Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva - Estado de São Paulo - Brasil. *Rev Psiquiatria Clin* 1988. 25: p. 70-73.
8. Hersch, S. and H. Rosas. Biomarkers to Enable the Development of Neuroprotective Therapies for Huntington's Disease., in *Neurobiology of Huntington's Disease: Applications to Drug Discovery.*, In: Lo DC, Hughes RE, editors.: Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. Chapter 11.
9. Assoc, T.R.R.R.I.o.A., Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiology Aging*, 1998. 19(2): p. 109-16.
10. Dubois, B., et al., Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007. 6(8): p. 734-46.
11. Forlenza, O.V., B.S. Diniz, and W.F. Gattaz, Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med*, 2010. 8: p. 89.
12. Herholz, K., FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995. 9(1): p. 6-16.
13. Klunk, W.E., et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004. 55(3): p. 306-19.
14. Rowe, C.C., et al., Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*, 2008. 7(2): p. 129-35.
15. Schonknecht, O.D., et al., Bihemispheric cerebral FDG PET correlates of cognitive dysfunction as assessed by the CERAD in Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci*, 2011. 42(2): p. 71-6.
16. Jacobs, D.M., et al., Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995. 45(5): p. 957-62.
17. Green, R.C., J.L. Woodard, and J. Green, Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995. 7(3): p. 357-60.
18. Ebersole, J. and T. Pedley. CURRENT PRACTICE OF CLINICAL ELECTROENCEPHALOGRAPHY, ed. J.S.E.a.T.A. Pedley. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

19. Steriade, M., P. Gloor, R.R. Llinas, F.H. Lopes de Silva, and M.M. Mesulam, Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990. 76(6): p. 481-508.
20. Claus, J.J., et al., The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 1999. 110(5): p. 825-32.
21. Anghinah, R., et al., Alzheimer's disease qEEG: spectral analysis versus coherence. Which is the best measurement? *Arq Neuropsiquiatr*, 2011. 69(6): p. 871-4.
22. Silva, D., M. Lima, R. Anghinah, and J. Lima, Mapeamento cerebral. *Rev. Neurociências*, 1995. 3: p. 11-18.
23. Orrison, W., J. Lewine, J. Sanders, and M. Hartshorne, Functional brain imaging. St. Louis: Mosby, 1995: p. 327-368.
24. Luccas, F.J., et al., [Guidelines for recording/analyzing quantitative EEG and evoked potentials. Part II: Clinical aspects]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1999. 57(1): p. 132-46.
25. Nuwer, M., Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, 1997. 49(1): p. 277-92.
26. Nuwer, M.R., Quantitative electroencephalography. *Arch Gen Psychiatry*, 1987. 44(9): p. 840.
27. Luccas, F., et al., Guidelines for recording/analyzing quantitative EEG and evoked potentials. Part II: Clinical aspects *Arq Neuropsiquiatr* 1999. 57(1): p. 132-146
28. Gandhi, H., D. Green, J. Kounios, C.M. Clark, and R. Polikar, Stacked generalization for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006. 1: p. 5350-3.
29. Lehmann, C., et al., Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *J Neurosci Methods*, 2007. 161(2): p. 342-50.
30. Ripova, D. and A. Strunecka, An ideal biological marker of Alzheimer's disease: dream or reality? *Physiol Res*, 2001. 50(2): p. 119-29.
31. Sankari, Z., H. Adeli, and A. Adeli, Wavelet Coherence Model for Diagnosis of Alzheimer Disease. *Clin EEG Neurosci*, 2012.
32. Staudinger, T. and R. Polikar, Analysis of complexity based EEG features for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 2033-6.
33. Togo, F., N.S. Cherniack, and B.H. Natelson, Electroencephalogram characteristics of autonomic arousals during sleep in healthy men. *Clin Neurophysiol*, 2006. 117(12): p. 2597-603.
34. Borthwick, C.J. and R. Crossley, Permanent vegetative state: usefulness and limits of a prognostic definition. *NeuroRehabilitation*, 2004. 19(4): p. 381-9.
35. Haykin, S. *Neural Networks A Comprehensive Foundation*. 1999: Prentice-Hall.
36. Anderer, P., B. Saletu, B. Klöppel, H. Semlitsch, and H. Werner, Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1994. 91: p. 108-117.
37. Anghinah., R. Estudo da densidade espectral e da coerência do eletroencefalograma em indivíduos adultos normais e com doença de

- Alzheimer provável., in Faculdade de Medicina. 2003, Universidade de São Paulo: SÃO PAULO.
38. Engel, J., Jr., A. Bragin, R. Staba, and I. Mody, High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia*, 2009. 50(4): p. 598-604.
 39. Subcommittee, T.a.T.A., Assessment: EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1989. 39(8): p. 1100-1-Nuwer, M.R., et al., IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. 52: p. 15-20.
 40. Furlan, A.J., C.E. Henry, P.J. Sweeney, and H. Mitsumoto, Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol*, 1981. 38(5): p. 312-4-Wieser, H.G., K. Schindler, and D. Zumsteg, EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*, 2006. 117(5): p. 935-51.
 41. Jonkman, J., et al., Neurometrics in cerebral ischemia and uremic encephalopathy. *Brain Topogr*, 1992. 4(4): p. 277-84.
 42. Doyle, O.M., et al., The effect of frequency band on quantitative EEG measures in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007. 2007: p. 717-21.
 43. Popken, R.J., D. Kropveld, J. Oosting, and R.A. Chamuleau, Quantitative analysis of EEG power spectra in experimental hepatic encephalopathy. *Neuropsychobiology*, 1983. 9(4): p. 235-43.
 44. Newton, T.F., et al., Quantitative EEG abnormalities in recently abstinent methamphetamine dependent individuals. *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(3): p. 410-5.
 45. Fakhoury, T., B. Abou-Khalil, and B. Blumenkopf, EEG changes in intrathecal baclofen overdose: a case report and review of the literature. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. 107(5): p. 339-42.
 46. Korinthenberg, R., B. Scheuring, J. Boos, and C. Niemeyer, On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 2002. 39(6): p. 566-72.
 47. Young, G.B., The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol*, 2000. 17(5): p. 473-85.
 48. Loganovsky, K.N. and K.L. Yuryev, EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004. 16(1): p. 70-82.
 49. Thomas, C., et al., Prolonged activation EEG differentiates dementia with and without delirium in frail elderly patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(2): p. 119-25.
 50. Luccas, F., et al., Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do eletroencefalograma e potenciais evocados. Parte II: Correlações clínicas. *Arq. neuropsiquiatr*, 1999. 57(1): p. 132-46.
 51. Hughes, J.R. and E.R. John, Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1999. 11(2): p. 190-208.
 52. Chabot, R.J., F. di Michele, and L. Prichep, The role of quantitative electroencephalography in child and adolescent psychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2005. 14(1): p. 21-53, v-vi.
 53. Coburn, K.L., et al., The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006. 18(4): p. 460-500.

54. Klimesch, W., EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999. 29(2-3): p. 169-95.
55. Pascual-Marqui, R.D., C.M. Michel, and D. Lehmann, Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 1994. 18(1): p. 49-65.
56. Jausovec, N. and K. Jausovec, Differences in EEG current density related to intelligence. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2001. 12(1): p. 55-60.
57. Marosi, E., et al., Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ measurements. *Int J Neurosci*, 1999. 97(1-2): p. 17-27.
58. Lutzenberger, W., N. Birbaumer, H. Flor, B. Rockstroh, and T. Elbert, Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. *Neurosci Lett*, 1992. 143(1-2): p. 10-4.
59. Anokhin, A.P., W. Lutzenberger, and N. Birbaumer, Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *Int J Psychophysiol*, 1999. 33(3): p. 259-73.
60. Martin-Loeches, M., J. Munoz-Ruata, L. Martinez-Lebrusant, and G. Gomez-Jarabo, Electrophysiology and intelligence: the electrophysiology of intellectual functions in intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 2001. 45(Pt 1): p. 63-75.
61. Barry, R.J., A.R. Clarke, R. McCarthy, and M. Selikowitz, EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types. *Clin Neurophysiol*, 2002. 113(4): p. 579-85.
62. Posthuma, D., M.C. Neale, D.I. Boomsma, and E.J. de Geus, Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet*, 2001. 31(6): p. 567-79.
63. Schmid, R.G., W.S. Tirsch, and H. Scherb, Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in school-age children. *Clin Neurophysiol*, 2002. 113(10): p. 1647-56.
64. Kaye, H., E.R. John, H. Ahn, and L. Pritchep, Neurometric evaluation of learning disabled children. *Int J Neurosci*, 1981. 13(1): p. 15-25.
65. Becker, J., M. Velasco, T. Harmony, E. Marosi, and A.M. Landazuri, Electroencephalographic characteristics of children with learning disabilities. *Clin Electroencephalogr*, 1987. 18(2): p. 93-101.
66. Gasser, T., V. Rousson, and U. Schreier Gasser, EEG power and coherence in children with educational problems. *J Clin Neurophysiol*, 2003. 20(4): p. 273-82.
67. Bresnahan, S.M., J.W. Anderson, and R.J. Barry, Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 1999. 46(12): p. 1690-7.
68. Snyder, S.M. and J.R. Hall, A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*, 2006. 23(5): p. 440-55.
69. Schiff, S., A. Aldroubi, M. Unser, and S. Sato, Fast wavelet transformation of EEG. *ELECTROENCEPHALOGR. CLIN. NEUROPHYSIOL.*, 1994. 91(6): p. 442-455.
70. Nuwer, M.R., Assessing digital and quantitative EEG in clinical settings. *J Clin Neurophysiol*, 1998. 15(6): p. 458-63.
71. Klass, D. and R. Brenner, Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol*, 1995. 12(116-131).
72. Lehmann, D., Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971. 31: p. 439-449

73. Duffy, F., J. Burchfiel, and C. Lombroso, Brain electrical activity mapping (BEAM): A method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. . *Ann Neurol* 1979. 5: p. 309-321
74. Anghinah, R. Estudo da densidade espectral e da coerência do eletroencefalograma em indivíduos adultos normais e com doença de Alzheimer provável., in *Faculdade de Medicina*. 2003, Universidade de São Paulo: São Paulo.
75. Nielsen, T., M. J, and M. Lassonde, Decreased Interhemispheric EEG Coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol* 1993. 33: p. 173-176
76. Leuchter, A.F., J.E. Spar, D.O. Walter, and H. Weiner, Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry*, 1987. 44(11): p. 993-8.
77. Besthorn, C., et al., Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* , 1997. 103(2): p. 241-8.
78. Locatelli, T., M. Cursi, D. Liberati, M. Franceschi, and G. Comi, EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. 106(3): p. 229-37.
79. Fonseca, L. Demência - Eletroencefalograma e Eletroencefalograma Quantitativo. in *Projeto Diretrizes*. 2008. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
80. Gotman, J., The use of computers in analysis and display of EEG and evoked potentials. . In: *DALY DD AND PEDLEY AT (ED.)*. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed New York:Raven Press, 1990: p. 51-84.
81. Wong, P., Quantitative analysis of epileptic discharges *Brain Topogr* 1996. 8: p. 209-214.
82. Nuwer, M., et al., IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998. 106: p. 259-261.
83. Leuchter, A., et al., Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993. 87 p. 385-393. .
84. James, J. *A Student's Guide to Fourier Transforms: With Applications in Physics and Engineering*. 2 ed. 2002: Cambridge University Press.
85. Kammler, D. *A First Course in Fourier Analysis*. 2008, Published in the United States of America by Cambridge University Press, New York: CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS.
86. Muthuswamy, J. and N.V. Thakor, Spectral analysis methods for neurological signals. *J Neurosci Methods*, 1998. 83(1): p. 1-14.
87. Graps, A., *An Introduction to Wavelets*. IEEE Computational Science and Engineering, 1995. 2(2).
88. Haar, A., *Zur Theorie der Orthogonalen Funktionensysteme*. *Math. Annal.*, 1910. 69(331-371).
89. Mueller, B.V.a.P. *WAVELETS FOR KIDS. A Tutorial Introduction*. Institute of Statistics and Decision Sciences. 1991, Duke University: Durham.
90. Baggott, J., ed. *The Quantum Story*. 1 ed. 2011, Oxford University Press Inc., New York. 475.
91. Pratt, H., M. Aminoff, M.R. Nuwer, and A. Starr, Short-latency auditory evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. 52: p. 69-77.

92. Unser, M. and A. Aldroubi, A Review of Wavelets in Biomedical Applications. Proceedings of the IEEE, 1996. Vol. 84 (4).
93. Venkataramanan, S., N. Kalpakam, and J. Sahambi, A Novel Wavelet Based Technique for Detection and De-Noising of Ocular Artifact in Normal and Epileptic Electroencephalogram. Proceedings of the 6th Nordic Signal Processing Symposium - NORSIG 2004, 2004. June 9(11): p. 180-183.
94. Akin, M., Comparison of wavelet transform and FFT methods in the analysis of EEG signals. J Med Syst, 2002. 26(3): p. 241-7.
95. Grossmann, A. and J. Morlet, Decomposition of Hardy Functions into Square Integrable Wavelets of Constant Shape J. Math. Anal., 1984. 15(4): p. 723-736
96. Mallat, S. A Wavelet Tour of Signal Processing. Vol. Academic Press. 1999, 525 B Street, Suite 1900, San Diego, California 92101-4495, USA: Elsevier.
97. Daubechies, I., The wavelet transform time-frequency localization and signal analysis. IEEE Trans. Inform. Theory, 1990. 36(961-1004).
98. Laine, A., Wavelets in spatial processing of biomedical images,. Annual Review of Biomedical Engineering, 2000. 2: p. 511-550.
99. Klemm, W.R., Are there EEG correlates of mental states in animals? Neuropsychobiology, 1992. 26(3): p. 151-65.
100. Hosseini, A.H., A. Rodriguez-Fornells, and J. Marco-Pallares, The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. Neuroimage, 2012.
101. Petersen, E.B., et al., Generic single-channel detection of absence seizures. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. 2011: p. 4820-3.
102. Walbran, A.C., C.P. Unsworth, A.J. Gunn, and L. Bennet, Spike detection in the preterm fetal sheep EEG using Haar wavelet analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. 2011: p. 7063-6.
103. Bandarabadi, M., C.A. Teixeira, F. Sales, and A. Dourado, Wepilet, optimal orthogonal wavelets for epileptic seizure prediction with one single surface channel. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. 2011: p. 7059-62.
104. Indic, P. and J. Narayanan, Dynamics of frequency flow in epileptic brain during extra-temporal partial and idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Res, 2012. 99(1-2): p. 176-9.
105. Sakai, M., Y. Okuyama, and D. Wei, Separation of EEG and ECG components based on wavelet shrinkage and variable cosine window. J Med Eng Technol, 2012. 36(2): p. 135-43.
106. Zhao, C. and T. Qiu, An automatic ocular artifacts removal method based on wavelet-enhanced canonical correlation analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. 2011: p. 4191-4.
107. Asaduzzaman, K., M.B. Reaz, F. Mohd-Yasin, K.S. Sim, and M.S. Hussain, A study on discrete wavelet-based noise removal from EEG signals. Adv Exp Med Biol, 2010. 680: p. 593-9.
108. Perfetti, B., et al., Modulation of gamma and theta spectral amplitude and phase synchronization is associated with the development of visuo-motor learning. J Neurosci, 2011. 31(41): p. 14810-9.
109. Bazan-Prieto, C., J. Cardenas-Barrera, M. Blanco-Velasco, and F. Cruz-Roldan, Electroencephalographic compression based on modulated filter banks and wavelet transform. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011. 2011: p. 7067-70.
110. Zou, L., S. Chen, Y. Sun, and Z. Ma, Extraction of evoked related potentials by using the combination of independent component analysis and wavelet analysis. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2010. 27(4): p. 741-5.

111. Doege, K., M. Jansen, P. Mallikarjun, E.B. Liddle, and P.F. Liddle, How much does phase resetting contribute to event-related EEG abnormalities in schizophrenia? *Neurosci Lett*, 2010. 481(1): p. 1-5.
112. Isler, J.R., K.M. Martien, P.G. Grieve, R.I. Stark, and M.R. Herbert, Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 2010. 121(12): p. 2035-43.
113. Selvam, V.S. and S. Shenbagadevi, Brain tumor detection using scalp eeg with modified Wavelet-ICA and multi layer feed forward neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 6104-9.
114. Kempfner, J., G.L. Sorensen, H.B. Sorensen, and P. Jennum, Automatic REM sleep detection associated with idiopathic rem sleep Behavior Disorder. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 6063-6.
115. Khalighi, S., T. Sousa, D. Oliveira, G. Pires, and U. Nunes, Efficient feature selection for sleep staging based on maximal overlap discrete wavelet transform and SVM. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 3306-9.
116. Fraiwan, L., K. Lweesy, N. Khasawneh, H. Wenz, and H. Dickhaus, Automated sleep stage identification system based on time-frequency analysis of a single EEG channel and random forest classifier. *Comput Methods Programs Biomed*, 2011.
117. Yu, H., H. Lu, T. Ouyang, H. Liu, and B.L. Lu, Vigilance detection based on sparse representation of EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010. 2010: p. 2439-42.
118. Garces Correa, A. and E. Laciár Leber, An automatic detector of drowsiness based on spectral analysis and wavelet decomposition of EEG records. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010. 2010: p. 1405-8.
119. Vautrin, D., X. Artusi, M.F. Lucas, and D. Farina, A novel criterion of wavelet packet best basis selection for signal classification with application to brain-computer interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009. 56(11 Pt 2): p. 2734-8.
120. Trejo, L.J., R. Rosipal, and B. Matthews, Brain-computer interfaces for 1-D and 2-D cursor control: designs using volitional control of the EEG spectrum or steady-state visual evoked potentials. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2006. 14(2): p. 225-9.
121. Witten, I. and E. Frank. *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 2005: Elsevier.
122. Remco R. Bouckaert, E.F., Mark A. Hall, Geoffrey Holmes, Bernhard Pfahringer, Peter Reutemann, and Ian H. Witten., *WEKA-experiences with a java open-source project*. *Journal of Machine Learning Research*, 2010. 11: p. 2533-2541-Witten, I.A., Frank, E. . *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 2005: Elsevier.
123. Trambaiolli, L., et al., Improving Alzheimer's Disease Diagnosis with Machine Learning Techniques *Journal of Clinical EEG & Neuroscience*, 2011(July): p. 160-165.
124. McKhann G, D.D., Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984. 34(7): p. 939-44.
125. Association, A.P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*. 4th ed. ed. 2002, Washington, DC: American Psychiatric Association.
126. Montano, M.B. and L.R. Ramos, [Validity of the Portuguese version of Clinical Dementia Rating]. *Rev Saude Publica*, 2005. 39(6): p. 912-7.

127. Morris, J.C., The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993. 43(11): p. 2412-4.
128. Luccas FJC, B.N., Gronich G, Manzano GM, Recomendações Referentes ao Registro Clínico Digital do EEG. Comissão nomeada pelo Departamento de Mapeamento Topográfico da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 1995. 11(2):85-90(2): p. 85-90.
129. Rappelsberger, P., EEG coherence and reference signals: experimental results and mathematical explanations. . *Med BiolEng Comput* 1998. 38(4): p. 399-406.
130. Mouraux, A., B. Rossion, L. Hu, and G. Iannetti Letswave, a free EEG signal-processing toolbox. 2012.
131. Kemp B, O.J., European data format 'plus' (EDF+), an EDF alike standard format for the exchange of physiological data. *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(9): p. 1755-61.
132. Upton, G. and I. Cook. *Understanding Statistics*, ed. O.U. Press. 1997, Londres: Oxford University Press.
133. Zhidong, B., K. Wang, and W. Wing-Keung, The mean-variance ratio test--A complement to the coefficient of variation test and the Sharpe ratio test. *Statistics & Probability Letters.*, 2011. 81(8): p. 1078-1085.
134. González, R. and R. Woods. *Digital image processing*. 2008: Prentice Hall.
135. Conraria, L. and M. Soares. *The Continuous Wavelet Transform: A Primer*. Working Paper Series, ed. N.N.d.I.e.P.E.i.s.b.t.P.F. for, T.e.I.P.o.t. Science and Technology through the Programa Operacional Ciência, and w.i.f.b.F.a.P.f. Quadro Comunitário de Apoio III. 2010, <http://www.eeg.uminho.pt/economia/nipe>: NIPE* WP 23/ 2010.Department of Mathematics and Applications, University of Minho.
136. Wang, H., Z. Chen, S. Zou, and L. Zhao, The continuous analysis of EEG's alpha wave by morlet wavelet transform. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2010. 27(4): p. 746-8, 752.
137. Vapnik, V.N. *The nature of Statistical learning theory*. 1995: Springer-Verlag.
138. Cristianini, N., Shawe-Taylor, J. *An Introduction to Support Vector Machines an other kernel-based learning methods*. 2000: Cambridge University Press.
139. Lorena, A. and A. Carvalho, Uma Introdução às Support Vector Machines. *Revista de Informática Teórica e Aplicada*, 2007. 14(2): p. 44-67.
140. Campbell, C., *An introduction to kernel methods*. *Studies in Fuzziness and Soft Computing* 2001. 66: p. 155-192.
141. Pirooznia, M. and Y. Deng, SVM Classifier - a comprehensive java interface for support vector machine classification of microarray data. *BMC Bioinformatics*, 2006. 7 Suppl 4: p. S25.
142. Pinzon-Morales, R.D., A. Orozco-Gutierrez, and G. Castellanos-Dominguez, EEG seizure identification by using optimized wavelet decomposition. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 2675-8.
143. Hall, M., et al., *The WEKA Data Mining Software: An Update*. *SIGKDD Explorations*, 2009. 11(1).
144. Witten, I.H., E. Frank, and M.A. Hall. *Data Mining. Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 3rd ed. . 2011, Morgan Kaufmann Publishers is an imprint of Elsevier 30 Corporate Drive, Suite 400, Burlington, MA 01803, USA: Elsevier.
145. Ott, R. *An introduction to statistical methods and data analysis* /. 5 ed. 2001, DUXBURY 511 Forest Lodge Road Pacific Grove, CA 93950 US: Duxbury Wadsworth Group. Duxbury.

146. Thakor, N.V., X.R. Guo, Y.C. Sun, and D.F. Hanley, Multiresolution wavelet analysis of evoked potentials. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1993. 40(11): p. 1085-94.
147. Martinez, E., F. Lozada-Neto, and B. Pereira (2003) Curva ROC SPSS.pdf. *Cadernos Saúde Coletiva* 11, 7-31.
148. Brookmeyer, R., E. Johnson, K. Ziegler-Graham, and H.M. Arrighi, Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007. 3(3): p. 186-91.
149. Association, A.s., 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2012. 8(2): p. 131-68.
150. Nitrini, R., et al., Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*, 2009. 21(4): p. 622-30.
151. Liu, K.P., et al., Effects of age, education and gender in the Consortium to Establish a Registry for the Alzheimer's Disease (CERAD)-Neuropsychological Assessment Battery for Cantonese-speaking Chinese elders. *Int Psychogeriatr*, 2011. 23(10): p. 1575-81.
152. Sinforiani, E., et al., Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010. 30(2): p. 147-54.
153. Herrera, E., Jr., P. Caramelli, A.S. Silveira, and R. Nitrini, Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002. 16(2): p. 103-8.
154. Nitrini R, C.P., Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R., Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil – Critérios diagnósticos e exames complementares – Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005. 63:(3-A): p. 713-719.
155. Petrosian, A.A., D.V. Prokhorov, W. Lajara-Nanson, and R.B. Schiffer, Recurrent neural network-based approach for early recognition of Alzheimer's disease in EEG. *Clin Neurophysiol*, 2001. 112(8): p. 1378-87.
156. Polikar, R., A. Topalis, D. Green, J. Kounios, and C.M. Clark, Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Comput Biol Med*, 2007. 37(4): p. 542-58.
157. Ahmadlou, M., H. Adeli, and A. Adeli, Fractality and a wavelet-chaos-methodology for EEG-based diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2011. 25(1): p. 85-92.
158. Wan, B., et al., Study on a quantitative electroencephalography power spectrum typical of Chinese Han Alzheimer's disease patients by using wavelet transforms. *J Neural Eng*, 2006. 3(1): p. 71-7.
159. Anghinah R, K.P., Jorge MS, Lima EEP, Pascuzzi L, Melo ACP. , Estudo da coerência do eletrencefalograma para a banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais e com provável demência do tipo alzheimer arq. neuropsiquiatr, 2000. 58(2a): p. 272-5.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0630/09**, intitulado: "**ESTUDO DA ANÁLISE DE WAVELETS DO EEG EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Renato Anghinah / Prof.Dr. Ricardo Nitrini**

Pesquisador (a) Executante: **Paulo Afonso Medeiros Kanda**

CAPPesq, 02 de Setembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: ☐ M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE SEXO: ☐ M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO DA ANÁLISE DE WAVELETS DO EEG EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
PESQUISADOR EXECUTANTE: Paulo Afonso Medeiros Kanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N 54.378
CARGO/FUNÇÃO: orientando
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica Setor de Neurofisiologia Clínica (Eletrencefalografia)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ 4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar um novo procedimento para analisar o seu Eletrencefalograma procurando identificar precocemente a possibilidade de Doença de Alzheimer.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros o paciente será apenas submetido a exame de EEG de rotina.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: realizaremos apenas EEGs rotineiros estando o paciente deitado e sendo feita aplicação de pasta condutora sob os eletrodos.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: o paciente deverá ficar deitado por 30 minutos, em repouso estando os olhos ora abertos ora fechados.

5 – Benefícios para o participante: Trata-se de estudo diagnóstico. O paciente pode beneficiar-se com diagnóstico de patologias já conhecidas e que possam vir a aparecer em seu EEG e outros resultados que advenham do desenrolar do projeto.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Afonso Medeiros Kanda que pode ser encontrado no endereço Rua Arruda Alvin 2004/ SP Capital. Telefone: 30697878. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: capesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo”:
ESTUDO DA ANÁLISE DE WAVELETS DO EEG EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL.

Eu discuti com o Dr. Paulo Afonso Medeiros Kanda, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

----- Assinatura do paciente/representante legal Data / /

----- Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto) Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

----- Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Tabela 18. Atributos principais selecionados para a classificação de DA e controles. Atributos utilizados pelos classificadores várias vezes, de 147 a 71 vezes. Apêndice 3.

Selecionados pelo T-based			Selecionados pelo T-based			Selecionados pelo T-based			Selecionados pelo T-based		
Atributo	Veze selecionado	Frequência	Atributo	Veze selecionado	Frequência	Atributo	Veze selecionado	Frequência	Atributo	Veze selecionado	Frequência
'15_FP1'	147	100,00%	'45_FP2'	147	100,00%	'51_C3'	146	99,32%	'39_C3'	128	87,07%
'15_FP2'	147	100,00%	'49_FP1'	147	100,00%	'51_C2'	146	99,32%	'16_C2'	107	72,79%
'15_F7'	147	100,00%	'49_F7'	147	100,00%	'51_C4'	146	99,32%	'31_C4'	105	71,43%
'15_F3'	147	100,00%	'55_F7'	147	100,00%	'51_T4'	146	99,32%	'444_F2'	104	70,75%
'15_O2'	147	100,00%	'15_T5'	146	99,32%	'51_T5'	146	99,32%	'55_FP1'	93	63,27%
'15_O4'	147	100,00%	'16_P4'	146	99,32%	'51_P3'	146	99,32%	'19_P3'	92	62,59%
'15_P2'	147	100,00%	'17_FP2'	146	99,32%	'51_P2'	146	99,32%	'25_F3'	86	58,50%
'15_P4'	147	100,00%	'17_FZ'	146	99,32%	'51_P4'	146	99,32%	'31_C3'	86	58,50%
'15_T6'	147	100,00%	'19_F8'	146	99,32%	'51_T6'	146	99,32%	'31_T3'	84	57,14%
'15_O2'	147	100,00%	'29_O2'	146	99,32%	'51_O1'	146	99,32%	'39_P4'	82	55,78%
'15_O2'	147	100,00%	'39_FP1'	146	99,32%	'51_O2'	146	99,32%	'17_C3'	81	55,10%
'16_FP2'	147	100,00%	'39_FP2'	146	99,32%	'51_O2'	146	99,32%	'29_T4'	81	55,10%
'16_FZ'	147	100,00%	'39_F7'	146	99,32%	'15_F8'	145	98,64%	'29_PZ'	81	55,10%
'16_T6'	147	100,00%	'39_F3'	146	99,32%	'16_C3'	145	98,64%	'29_P4'	81	55,10%
'19_FZ'	147	100,00%	'39_FZ'	146	99,32%	'19_C3'	145	98,64%	'16_PZ'	79	53,74%
'19_F4'	147	100,00%	'39_F4'	146	99,32%	'45_FP1'	145	98,64%	'29_P3'	79	53,74%
'29_FP1'	147	100,00%	'39_F8'	146	99,32%	'14_FP2'	144	97,96%	'16_F8'	78	53,06%
'29_FP2'	147	100,00%	'39_T3'	146	99,32%	'15_P3'	144	97,96%	'16_P3'	78	53,06%
'29_F7'	147	100,00%	'46_FP1'	146	99,32%	'16_C4'	144	97,96%	'31_C2'	78	53,06%
'29_F3'	147	100,00%	'46_FP2'	146	99,32%	'29_T6'	144	97,96%	'16_F4'	75	51,02%
'29_FZ'	147	100,00%	'46_F7'	146	99,32%	'39_T6'	144	97,96%	'16_C2'	74	50,34%
'29_F4'	147	100,00%	'51_FP1'	146	99,32%	'15_T3'	143	97,28%	'31_F4'	74	50,34%
'29_F8'	147	100,00%	'51_FP2'	146	99,32%	'15_C3'	143	97,28%	'31_F8'	72	48,98%
'29_T3'	147	100,00%	'51_F7'	146	99,32%	'16_FP1'	143	97,28%	'16_O2'	71	48,30%
'29_C3'	147	100,00%	'51_F3'	146	99,32%	'39_C2'	142	96,60%			
'29_C2'	147	100,00%	'51_FZ'	146	99,32%	'14_FZ'	140	95,24%			
'29_T5'	147	100,00%	'51_F4'	146	99,32%	'49_FP2'	139	94,56%			
'29_O1'	147	100,00%	'51_F8'	146	99,32%	'16_F3'	132	89,80%			
'29_OZ'	147	100,00%	'51_T3'	146	99,32%	'444_FP'	132	89,80%			

Tabela 19. Todos os atributos utilizados pelo menos uma vez pelos classificadores para auxílio diagnóstico.

Atributo	Vezes selecionado	Frequência	Atributo	Vezes selecionado	Frequência	Atributo	Vezes selecionado	Frequência	Atributo	Vezes selecionado	Frequência
'11_FP1'	147	1	'19_O2'	146	0,99319728	'19_F3'	140	0,952380952	'49_O2'	7	0,047619048
'11_F4'	147	1	'111_FP2'	146	0,99319728	'21_T6'	139	0,945578231	'21_T5'	6	0,040816327
'11_C3'	147	1	'111_F3'	146	0,99319728	'11_FZ'	138	0,93877551	'41_FZ'	6	0,040816327
'11_P4'	147	1	'111_C4'	146	0,99319728	'21_T4'	137	0,931972789	'59_C3'	5	0,034013605
'11_T6'	147	1	'111_O1'	146	0,99319728	'34_O2'	137	0,931972789	'59_CZ'	5	0,034013605
'11_O1'	147	1	'21_P3'	146	0,99319728	'41_OZ'	136	0,925170068	'59_T4'	5	0,034013605
'11_OZ'	147	1	'222_O2'	146	0,99319728	'19_F8'	135	0,918367347	'11_FP2'	4	0,027210884
'14_F3'	147	1	'41_F7'	146	0,99319728	'222_FP2'	135	0,918367347	'12_F3'	4	0,027210884
'14_OZ'	147	1	'59_O2'	146	0,99319728	'333_FP2'	135	0,918367347	'12_OZ'	4	0,027210884
'16_T6'	147	1	'12_O1'	145	0,98639456	'44_O1'	133	0,904761905	'222_PZ'	4	0,027210884
'16_OZ'	147	1	'19_CZ'	145	0,98639456	'59_O1'	132	0,897959184	'222_OZ'	4	0,027210884
'111_F7'	147	1	'19_T5'	145	0,98639456	'16_O2'	130	0,884353741	'41_O2'	4	0,027210884
'111_FZ'	147	1	'111_FP1'	145	0,98639456	'12_F8'	128	0,870748299	'11_F7'	3	0,020408163
'111_F4'	147	1	'111_F8'	145	0,98639456	'14_P3'	128	0,870748299	'12_P4'	3	0,020408163
'111_T3'	147	1	'111_T4'	145	0,98639456	'222_T5'	127	0,863945578	'14_O1'	3	0,020408163
'111_C3'	147	1	'333_F7'	145	0,98639456	'222_O1'	125	0,850340136	'21_F8'	3	0,020408163
'111_T5'	147	1	'333_F3'	145	0,98639456	'21_FZ'	124	0,843537415	'11_T5'	2	0,013605442
'111_T6'	147	1	'333_FZ'	145	0,98639456	'44_O2'	121	0,823129252	'13_O2'	2	0,013605442
'111_OZ'	147	1	'333_F4'	145	0,98639456	'16_O1'	119	0,80952381	'14_P4'	2	0,013605442
'111_O2'	147	1	'333_F8'	145	0,98639456	'21_F4'	119	0,80952381	'16_F7'	2	0,013605442
'21_FP2'	147	1	'333_T3'	145	0,98639456	'54_PZ'	118	0,802721088	'16_C3'	2	0,013605442
'21_F7'	147	1	'333_C3'	145	0,98639456	'16_P3'	115	0,782312925	'34_O1'	2	0,013605442
'21_F3'	147	1	'333_CZ'	145	0,98639456	'333_O2'	33	0,224489796	'41_C4'	2	0,013605442
'21_CZ'	147	1	'333_C4'	145	0,98639456	'14_C3'	30	0,204081633	'41_T6'	2	0,013605442
'21_C4'	147	1	'333_T4'	145	0,98639456	'41_T3'	29	0,197278912	'59_FP1'	2	0,013605442
'21_P4'	147	1	'333_T5'	145	0,98639456	'54_O1'	26	0,176870748	'12_C3'	1	0,006802721
'21_OZ'	147	1	'333_P3'	145	0,98639456	'11_T3'	22	0,149659864	'14_T3'	1	0,006802721
'21_O2'	147	1	'333_PZ'	145	0,98639456	'222_P3'	22	0,149659864	'16_PZ'	1	0,006802721
'222_FP1'	147	1	'333_P4'	145	0,98639456	'49_O1'	22	0,149659864	'19_F4'	1	0,006802721
'222_F4'	147	1	'333_T6'	145	0,98639456	'21_PZ'	21	0,142857143	'19_C3'	1	0,006802721
'222_T3'	147	1	'333_O1'	145	0,98639456	'14_F7'	20	0,136054422	'19_P3'	1	0,006802721
'41_FP1'	147	1	'333_OZ'	145	0,98639456	'111_P3'	16	0,108843537	'111_CZ'	1	0,006802721
'41_F3'	147	1	'41_T4'	145	0,98639456	'222_P4'	16	0,108843537	'21_O1'	1	0,006802721
'41_C3'	147	1	'54_O2'	145	0,98639456	'19_T4'	15	0,102040816	'222_F8'	1	0,006802721
'41_T5'	147	1	'59_T5'	145	0,98639456	'11_PZ'	14	0,095238095	'34_T5'	1	0,006802721
'41_O1'	147	1	'19_FP1'	144	0,97959184	'111_PZ'	14	0,095238095	'333_FP1'	1	0,006802721
'11_F8'	146	0,993197279	'41_F4'	144	0,97959184	'13_T5'	12	0,081632653	'41_FP2'	1	0,006802721
'11_P3'	146	0,993197279	'11_F3'	143	0,97278912	'14_T6'	12	0,081632653	'41_F8'	1	0,006802721
'11_O2'	146	0,993197279	'11_C4'	143	0,97278912	'222_FZ'	12	0,081632653	'44_T5'	1	0,006802721
'12_P3'	146	0,993197279	'16_F3'	143	0,97278912	'41_P3'	11	0,074829932	'53_T6'	1	0,006802721
'12_T6'	146	0,993197279	'21_FP1'	143	0,97278912	'11_CZ'	10	0,068027211	'54_P4'	1	0,006802721
'12_OZ'	146	0,993197279	'21_T3'	143	0,97278912	'222_C3'	10	0,068027211	'59_FZ'	1	0,006802721
'14_F8'	146	0,993197279	'21_C3'	142	0,96598639	'19_FP2'	9	0,06122449			
'16_F8'	146	0,993197279	'11_T4'	141	0,95918367	'54_T5'	8	0,054421769			

11.5 Como importar do EEGLab para o Letswave.

Da interface do EEGLAB carrega-se "File > Export > Data and ICA activity to text file"(Figura 20). Escolhe-se um nome de arquivo de produção seguido de TXT. Atenção:

- “Transponha matriz” deverá estar checada porque no Letswave a matriz é lida com transposição diametral.

Figura 19. Ferramenta EEGLab. Toolbox que funciona dentro do Matlab ou como software isolado. <http://scn.ucsd.edu/eeglab/>

- “Rótulos de canal de exportação” devem estar checados para sabermos quais são os eletrodos de cada canal.

Figura 20. Exportando EEGLab para Letswave.Parâmetros de exportação.

[Http://nocions.webnode.com/letswave/reference-manual/howto-importação-de-eeglab/](http://nocions.webnode.com/letswave/reference-manual/howto-importação-de-eeglab/)

- “Valores de tempo de exportação” não são checados. Assim salva-se o EEG no formato TXT(ascii) e o arquivo EDF+ que agora está exportado como ascii.

A seguir, inicia-se o programa Letswave. Da interface do Letswave, seleciona-se o arquivo de texto (TXT) que acabou de ser criado e carrega-se com comando = Importação de lançamento > Importação arquivos de ASCII que contém épocas múltiplas”(Figura 21)

- Estabelecemos "**Header (Linhas)**" para 1

- Estabelecemos "Channel labels (Line)" para 1: para que o programa entenda que a primeira linha do arquivo de texto txt é a etiqueta(nome) do canal.

- Estabelecemos "**Epoch size**" para o tamanho (número de pontos no tempo) de cada época em nosso caso = 200 que corresponde ao valor "Frames per epoch" no EEGLAB.

- Estabelecemos "**Sample rate**" que corresponde ao valor "Sampling rate (Hz)" EEGLAB.

- Estabelecemos "**Number of channels**" que corresponde ao valor "Channels per frame" no EEGLAB.

Estabelecemos "**Number of channels**" que corresponde ao valor "Channels per frame" no EEGLAB.- Estabelecemos "**XStart (unit)**" que corresponde ao valor Epoch Start (sec)" no EEGLAB (Figura 21).No final deste procedimento teremos o arquivo importado para o LETSWAVE (Figura 22).

Figura 21. .Parâmetros de importação do Letswave.

<http://nocions.webnode.com/letswave/reference-manual/howto-importação-de-eeglab/>

Figura 22. Arquivo de EEG importado para o Letswave.

6.2.5 Trabalhando com o Letswave.

O software LETSWAVE pode ser baixado de <http://nocions.webnode.com/>. A interface de importação do software Letswave é mostrada na Figura 23. O nome do Arquivo executável Letswave é WavCmdAlt2DPR.exe.

Figura 23 Interface do programa LetsWave. O arquivo do exemplo: 64601wcs ad Benedito.txt foi gerado no EEGLab. Na figura o momento de importação para o formato wav4 nativo do LetsWave.

Depois que importa-se o sinal pode-se fazer a análise visual de cada um dos canais individualmente, caso seja necessário (Figura 24).

No procedimento anterior convertimos o arquivo TXT em arquivo WA4 nativo do Letswave. Agora vamos filtrar o arquivo com a Transformada Wavelet (Figura 25).

Na Figura 25, quando clicamos em “A” abrimos a janela de configuração “B”. A transformada wavelet escolhida é Morlet (que comentaremos na próxima sessão). ω define a frequência média da wavelet mãe e δ define a largura do envelope gaussiano usado para localizar a função wavelet no tempo.

Figura 24. Visualização do canal O1 da paciente (10 wav 1102 wcs DA MARIA_.wa4. X= tempo em segundos, y =amplitude em microvolts e sig(X) = amplitude em um dado momento.*MARIA – paciente hipotético para demonstração.

Figura 25. Filtro de Wavelet.

Estes valores são pré-configurados no tamanho padrão para a atividade do EEG. X diz respeito abscissa (40 segundos) e Y diz respeito a ordenada em 0,5 a 30 Hz.

Com este procedimento gera-se o arquivo wav1102wcsDAMARIA. WA4. Que é, finalmente, o arquivo filtrado pela transformada Wavelet Morlet do qual retiraremos os dados para análise (Figura 26)

Figura 26. EEG já filtrado pela wavelet Morlet mostra 40 segundos do traçado (X), y= ordenadas em microvolts, sig(X):amplitude do sinal em um dado momento. A amplitude do sinal aumenta do azul para o amarelo.

O arquivo exemplo “wav1102wcsDAMARIA. WA4” é um dos 162 arquivos (EEGs de pacientes) filtrados pela wavelet. O próximo passo é a seleção de atributos

6.2.6 Seleção de Atributos.

Nomeei o arquivo filtrado pela Morlet Wavelet como wav 1102 wcs DA MARIA. Na interface do Letswave (Figura 24 a) clicamos o botão da direita sobre este arquivo (Figura 24 a A) e abre-se um menu (Figura 24 a B). Escolhemos a opção explore que abre o menu de extração de dados (Figura 24 a C), para a extração de informação. No exemplo estamos extraindo a máxima amplitude (Operation) de um sinal de 0 a 40 segundos (X) e uma frequência de 0,5 a 3,5 Hz (Y). a Extração se dá como número puro (numbers of data points) e o sufixo é apenas para identificar o que está sendo feito. Clica-se “process” e pronto: temos a máxima amplitude de 40 segundos do traçado a 0,5-3,5 Hz. Gerou-se o arquivo 10 wav 1102 wcs DA MARIA.

Figura 27. Seleção de Atributos.

O número “10” do arquivo 10 wav 1102 wcs DA MARIA.wav4 aparece na Tabela 9. O sinal é, a partir deste momento, dividido em banda de EEG padrão¹⁵⁹ e

toma-se cuidado para não sobrepor-las, deixando uma distância entre elas de 0,5 Hz. Calculamos também os atributos do sinal como um todo de 0,5 a 30 Hz (Tabela 5). Os atributos escolhidos são os disponibilizado pelo Letswave. Os números da Tabela 3 foram criados arbitrariamente para identificar os arquivos cada vez que extraímos um atributo do sinal. Assim, por exemplo, o arquivo = 10maria.wa4, conteria a amplitude máxima da atividade delta de Maria. Outro arquivo = 34João.wa4 conteria o desvio-padrão da atividade alfa de João e assim sucessivamente (Tabela 5).

Tabela 20. Comparação DA leve versus moderada.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP%	TP%	Precisão DA	Precisão Controle	F DA	F Controle	ROC
lib linear	l2 r log regres	68.96	0.14	0.9	0.22	0.72	0.5	0.8	0.30	0.56
lib linear	l2loo smv dual	65.51	0.08	0.85	0.22	0.70	0.4	0.77	0.28	0.53
lib linear	l2loo svm primal	65.51	0.08	0.85	0.22	0.70	0.4	0.77	0.28	0.53
lib linear	l1 loss svm dual	68.96	0.14	0.9	0.22	0.72	0.5	0.8	0.30	0.56
lib linear	multiclass	65.51		0.85	0.22	0.70	0.4	0.77	0.28	0.53
lib linear	l1l2 loos svm	65.51	0.08	0.85	0.22	0.70	0.4	0.77	0.28	0.53
lib linear	l1 r logist reg	68.96	0.07	0.95	0.11	0.70	0.5	0.8	0.18	0.53
LibSVM	C SVC LINEAR	68.96	0.14	0.9	0.22	0.72	0.5	0.8	0.30	0.56
LibSVM	C SVC POLONOMI	72.41	0.14	1	0.11	0.71	1	0.83	0.2	0.55
LibSVM	C SVC RADIAL	68.96	0.31	1	0	0.69	0	0.81	0	0.5
LibSVM	NU SVC LINEAR	0.95	0.08	0.95	0	0.67	0	0.79	0	0.47
LibSVM	NU SVC POLINOM	68.96	0	1	0	0.69	0	0.81	0	0.5
LibSVM	NU SVC RADIAL	68.96	0	1	0	0.69	0	0.81	0	0.5
SMO	NORM POLIKERNEL	68.96	0	1	0	0.69	0	0.81	0	0.5
SMO	POLIKERNEL	68.96	0.14	0.9	0.22	0.72	0.5	0.8	0.30	0.56
SMO	RBFKERNEL	68.96	0	1	0	0.69	0	0.81	0	0.5

Tabela 21. Comparação DA leve versus normais.

classificador	kernel	Acurácia%	Kappa	TP% DA	TP%	Precisão DA	Precisão	F DA	F Controle	ROC
lib linear	l2 r log regres	77.44	0.53	0.71	0.82	0.76	0.78	0.73	0.80	0.76
lib linear	l2loo smv dual	73.68	0.46	0.67	0.78	0.71	0.75	0.69	0.73	0.73
lib linear	l2loo svm primal	66.66	0.33	0.59	0.73	0.68	0.65	0.63	0.69	0.66
lib linear	l1 loss svm dual	71.11	0.41	0.59	0.82	0.76	0.67	0.66	0.74	0.70
lib linear	multiclass	71.11	0.41	0.59	0.82	0.76	0.67	0.66	0.74	0.70
lib linear	l1l2 loos svm	73.33	0.46	0.72	0.73	0.72	0.73	0.72	0.73	0.73
lib linear	l1 r logist reg	66.66	0.33	0.68	0.65	0.65	0.68	0.66	0.66	0.66
LibSVM	C SVC LINEAR	73.33	0.46	0.68	0.78	0.75	0.69	0.71	0.73	0.73
LibSVM	C SVC POLONOMI	73.33	0.46	0.81	0.65	0.34	0.78	0.75	0.71	0.73
LibSVM	C SVC RADIAL	71.11	0.42	0.72	0.69	0.69	0.72	0.71	0.71	0.71
LibSVM	NU SVC LINEAR	71.11	0.42	0.68	0.73	0.71	0.70	0.69	0.72	0.71
LibSVM	NU SVC POLINOM	71.11	0.42	0.77	0.65	0.68	0.75	0.72	0.69	0.71
LibSVM	NU SVC RADIAL	73.33	0.46	0.72	0.73	0.72	0.73	0.72	0.73	0.73
SMO	NORM POLIKERNEL	71.11	0.42	0.77	0.65	0.68	0.75	0.72	0.69	0.72
SMO	POLIKERNEL	73.33	0.46	0.68	0.78	0.75	0.72	0.71	0.73	0.73
SMO	RBFKERNEL	77.77	0.55	0.68	0.87	0.83	0.74	0.75	0.8	0.77

Figura 1. Técnicas de análise de sinal e sua visualização gráfica. Fonte: Polikar, Robi, "The Wavelet Tutorial":
<http://users.rowan.edu/~polikar/wavelets/WTtutorial.html> (com autorização do autor).