UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

JULIANO JINZENJI DUQUE

Avaliação de métodos de análises não lineares em sinais eletroencefalográficos na presença de oscilações de alta frequência em pacientes portadores de epilepsia refratária

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

RIBEIRÃO PRETO - SP
2017

JULIANO JINZENJI DUQUE

Avaliação de métodos de análises não lineares em sinais eletroencefalográficos na presença de oscilações de alta frequência em pacientes portadores de epilepsia refratária

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Otavio Murta Junior.

Versão Original

Disponível na FFCLRP-USP

RIBEIRÃO PRETO - SP
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Duque, Juliano Jinzenji

Avaliação de métodos de análises não lineares em sinais eletroencefalográficos na presença de oscilações de alta frequência em pacientes portadores de epilepsia refratária / Juliano Jinzenji Duque; orientador Prof. Dr. Luiz Otavio Murta Junior. Ribeirão Preto - SP, 2017.

100 f.:il.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2017.

1. oscilações de alta frequência. 2. complexidade. 3. análise não linear. 4. epilepsia refratária. 5. eletroencefalografia.

Nome: DUQUE, Juliano Jinzenji

Título: Avaliação de métodos de análises não lineares em sinais eletroencefalográficos na presença de oscilações de alta frequência em pacientes portadores de epilepsia refratária

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Em um momento como este, de encerramento de mais um ciclo na vida, é impossível, e seria no mínimo egoísta e injusto se assim não fosse, não reconhecer e não valorizar aqueles que estiveram juntos a mim durante esta longa caminhada.

Agradeço a Deus em primeiro lugar, que nos presenteia com o dom da vida e a oportunidade de aprender, progredir e evoluir. A ele também sou eternamente grato por me enviar ao mundo sob os cuidados de Antonio e Regina, meus amados pais, que sempre, com muito amor, batalharam e não pouparam esforços para proporcionar uma vida digna e honesta a nossa família. Pais que criaram possibilidades para que seus filhos fossem em busca de seus sonhos. Pais, sem os quais eu não escreveria estas e quaisquer outras palavras. Vocês são muito especiais e importantes para mim.

Ainda em família, agradeço de todo coração a minha linda esposa Ligia por todos os momentos que compartilhamos e pelo apoio, suporte, incentivo, paciência, carinho; enfim, amor que tem por mim. Eu também te amo muito. Também agradeço meu amado irmão André pela participação especial que sempre teve na minha vida, tentando fazer-se sempre presente e torcendo pelo meu sucesso. Você também estará sempre no meu coração.

Ao Paulo e a Carmem, meus queridos sogros, também sou imensamente grato por tudo que têm feito por mim, por todo auxílio e compreensão durante estes anos. A minha prima Neide, quem considero como minha irmã mais velha, agradeço muito por ter me acolhido desde os primeiros anos quando cheguei a Ribeirão Preto, e por toda a ajuda desde então. Aos meus demais familiares, que sempre torceram e tiveram um grande carinho por mim, muito obrigado.

Ao Prof. Luiz Otavio, meu amigo e orientador, meus sinceros agradecimentos por todos esses anos de convivência e confiança. Sou grato também pelo exemplo de pessoa admirável que é e que está sempre disposta a ajudar. Gostaria também de registrar meus agradecimentos ao Prof. Adilton Carneiro, por ter aceito o pedido e me acolhido durante o período de ausência do meu orientador, e ao Dr. Tonicarlo Velasco, pela colaboração com o CIREP. Agradeço também, de forma geral, todo o programa FAMB, ao atual coordenador Prof. Jabá em nome dos docentes e a secretária Nilza em nome dos funcionários, por oferecer condições para o desenvolvimento deste projeto.

A todos os amigos que passaram pelo laboratório CSIM: Bizu, Fabrício, Gustavo, Mehran, Leonardo, Goli, Anderson, Isaías, Luiz, entre outros; quero agradecer pelo companheirismo, companhia no “Bandejão” e por todos os momentos que passamos juntos, diariamente, em nosso laboratório. Vocês foram as pessoas com as quais compartilhei maior parte do meu tempo nos últimos anos, muitas lembranças que serão inesquecíveis.

Um agradecimento especial ao Dr. Gregory Worrell, quem gentilmente me recepcionou no seu laboratório, o MSEL, na Mayo Clinic em Rochester, MN, EUA para meu estágio de pesquisa. Quero registrar meus agradecimentos a toda equipe do laboratório, Karla, Matt, Michal, Brent, Ben, Mark, Vince, Petr, Jan, dentre outros; e também aos demais amigos e colegas que fiz naquela terra fria e distante de casa, por toda a ajuda que me deram durante esta minha estadia em Rochester.

Meus agradecimentos se estendem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, a FAPESP, pelo apoio financeiro prestado a este projeto através das bolsas de doutorado regular e de estágio de pesquisa no exterior, concedidas sob os processos 2013/00922-5 e 2014/01587-8, respectivamente.

Por fim, quero agradecer a todos os demais amigos e companheiros com quem tive a oportunidade de conviver, por mais ou menos tempo, ao longo destes anos, e que, de uma forma ou outra, puderam deixar sua contribuição, colaboração ou incentivo.

Muito obrigado, de coração, a todos vocês!

*“A felicidade é o subproduto do
esforço de fazer o próximo feliz.”*

Gretta Palmer

RESUMO

DUQUE, J. J. **Avaliação de métodos de análises não lineares em sinais eletroencefalográficos na presença de oscilações de alta frequência em pacientes portadores de epilepsia refratária.** 2017. 100 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2017.

A eletroencefalografia (EEG) é uma das evidências tomadas na avaliação de indicação cirúrgica, em casos de pacientes portadores de epilepsia refratária a medicamentos, que pode auxiliar na localização da área responsável pela origem das crises epiléticas. Ao longo das últimas décadas, além das bandas de frequências já tradicionalmente avaliadas (até cerca de 40Hz), a EEG tem despertado o interesse de pesquisadores também para bandas de frequências mais altas. Passaram a ser encontradas evidências de que oscilações de alta frequência, conhecidas por HFO (*High Frequency Oscillations*), podem ser usadas como biomarcadores de epilepsia. Diversos estudos têm sido realizados em busca de uma melhor compreensão sobre HFO, a fim de viabilizar sua utilização em aplicações clínicas. Entretanto, características não lineares e de complexidade, que podem contribuir na análise de sinais com origem em sistemas biológicos, não têm sido investigadas neste tipo de sinais. Este estudo propôs a investigação de características extraídas de sinais de EEG com presença de HFO, de pacientes portadores de epilepsia refratária, através de métodos considerados como de análise não linear. Análise de Dinâmica Simbólica, Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA), Entropia Multiescala (MSE) e Análise qSDiff foram aplicadas em segmentos de sinais de EEG intracraniano, amostrados a 5kHz, de pacientes portadores de epilepsia refratária, e também em alguns sinais simulados de características conhecidas para fins de comparação. Os resultados dos diferentes métodos investigados apontaram características semelhantes entre os segmentos de EEG analisados e séries simuladas de ruído browniano, sugerindo que os sinais de EEG em geral têm perfil bastante suavizado, são não estacionários e exibem correlações de longo alcance. Foram também levantadas evidências de que tanto HFO quanto os segmentos de EEG onde estão inseridas têm padrões mais regulares de variação e são menos complexas que segmentos

de EEG sem HFO, sugerindo a degradação da complexidade fisiológica desta região cerebral, que poderia estar relacionada com mecanismos fisiopatológicos da epilepsia. Todos os métodos investigados sugeriram que as características e propriedades não lineares, relacionadas a complexidade inerente dos sinais de EEG, podem ser úteis na análise de HFO, principalmente pelas evidências de que estas características se alteram nas HFO, quando comparadas ao restante do sinal onde elas se encontram e também a outros sinais sem sua presença.

Palavras-chave: 1. oscilações de alta frequência. 2. complexidade. 3. análise não linear. 4. epilepsia refratária. 5. eletroencefalografia.

ABSTRACT

DUQUE, J. J. Evaluation of nonlinear analysis methods in electroencephalographic signals in the presence of high frequency oscillations in patients with refractory epilepsy. 2017. 100 p. Thesis (Ph.D. – Postgraduate Program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Letters of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2017.

Electroencephalography (EEG) is one of the evidences taken in the evaluation of surgical indication, in cases of patients with drug refractory epilepsy, which may help in locating the area responsible for the origin of epileptic seizures. Over the last few decades, in addition to the frequency bands that have traditionally been evaluated (up to about 40Hz), the EEG has attracted researchers also to higher frequency bands. Evidence has been found that high frequency oscillations (HFO), can be used as biomarkers of epilepsy. Many studies have been carried out in search of a better understanding about HFO, in order to make it feasible to use in clinical applications. However, nonlinear and complex features, which may contribute to the analysis of signals originating from biological systems, have not been investigated in this type of signals. This study proposed the investigation of features extracted from EEG signals with HFO of patients with refractory epilepsy, using nonlinear analysis methods. Symbolic Dynamics Analysis, Detrended Fluctuation Analysis (DFA), Multiscale Entropy (MSE) and qSDiff Analysis were applied to segments of intracranial EEG signals, sampled at 5kHz, from patients with refractory epilepsy, as well as some features-known simulated signals for comparison purposes. Results of the different investigated methods pointed out similar features between the analyzed EEG segments and the simulated series of Brownian noise, suggesting that EEG signals, in general, have a very smoothed profile, are nonstationary and exhibit long-range correlations. Evidence has also been raised that both HFO and the EEG segments where they are inserted have more regular patterns of variation and are less complex than EEG segments without HFO, suggesting the degradation of the physiological complexity of this brain region, which could be related to pathophysiological mechanisms of epilepsy. All the investigated methods suggested that nonlinear features and properties, related to the inherent

complexity of EEG signals, may be useful in HFO analysis, mainly because of the evidence that these features change in HFOs when compared to the rest of the signal where they are and other signals without their presence.

Keywords: 1. high frequency oscillations. 2. complexity. 3. nonlinear analysis. 4. refractory epilepsy. 5. electroencephalography.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1.** Ilustração de diferentes modalidades de EEG. Esquerda: EEG de superfície não invasiva, os eletrodos são posicionados sobre o escalpo do paciente. Centro: EEG intracraniana invasiva com eletrodos subdurais, uma malha de eletrodos é colocada sobre a superfície cerebral. Direita: EEG intracraniana invasiva com eletrodos profundos intracerebrais.7
- Figura 2.2.** Ritmos eletroencefalográficos observados em EEG: delta, theta, alpha e beta.7
- Figura 5.1.** Ilustração da etapa de quantização de uma série temporal na análise de dinâmica simbólica com $\varepsilon = 6$ níveis de quantização. Cada ponto da série é convertido em um símbolo, de acordo com o intervalo de quantização em que o ponto se encontra.21
- Figura 5.2.** Exemplos de palavras (padrões) de cada uma das quatro famílias (categorias) distintas (0V, 1V, 2LV e 2UV) usadas na análise de dinâmica simbólica. 0V: sem variação; 1V: 1 variação; 2LV: 2 variações iguais; 2UV: 2 variações desiguais.21
- Figura 5.3.** Mapeamento de uma série temporal para um processo autossimilar através da integração. Esquerda: série temporal original. Direita: nova série temporal integrada.22
- Figura 5.4.** Ajuste por meio do método de mínimos quadrados. O traçado cinza representa a série integrada e as linhas retas pretas representam as tendências estimadas dentro de cada janela. As linhas pontilhadas verticais indicam a divisão da série em janelas de tamanho $(n) = 100$ pontos.23
- Figura 5.5.** Gráfico log-log da flutuação média dentro das janelas em função do tamanho da janela. O parâmetro de autossimilaridade (α) é calculado como a tangente do ângulo formado entre a reta ajustada e o eixo das abscissas.....24
- Figura 5.6.** Esquema ilustrativo da etapa de "coarse-graining" para o cálculo da MSE. Para a série na escala $(\tau) = 2$, cada um de seus pontos é formado pela média a cada dois pontos, sem sobreposição, da série original $(\tau = 1)$25
- Figura 5.7.** O cálculo da SampEn é baseado na contagem de padrões representados por vetores $x_m(i)$ e $x_{m+1}(i)$. As linhas horizontais tracejadas representam a tolerância (r) para os pontos $u(1)$, $u(2)$ e $u(3)$. Considerando $m=1$ e o vetor $x_1=\{u(1)\}$, seu padrão é repetido três vezes em $\{u(7)\}, \{u(14)\}, \{u(31)\}$. Ao considerar o vetor $x_2=\{u(1),u(2)\}$ para $m+1=2$, nota-se que somente dois dos padrões anteriores ainda se repetem, em $\{u(14),u(15)\}$ e $\{u(31),u(32)\}$. O

mesmo pode ser observado considerando o vetor $x_2=\{u(1),u(2)\}$ para o caso $m=2$. O vetor $x_3=\{u(1),u(2),u(3)\}$ para $m+1=3$ tem o padrão repetido somente em $\{u(31),u(32),u(33)\}$.	27
Figura 6.1. Amostras de segmentos de EEG intracraniana dos grupos A (contendo HFO, acima) e B (sem HFO, abaixo). São exibidos três segmentos de EEG para cada grupo, e para cada segmento é exibida uma série com os valores originais (fila superior) e outra série filtrada entre 70-600 Hz (fila inferior). No centro dos segmentos se encontra o evento detectado como HFO (verdadeiros para A e falsos para B).	31
Figura 6.2. Amostras de séries simuladas: ruído branco (acima), 1/f (centro) e browniano (abaixo).	35
Figura 7.1. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Valores médios dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ε .	37
Figura 7.2. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Comparação entre os tipos de ruídos para cada um dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ε .	38
Figura 7.3. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Comparação entre os tipos de ruídos dentro de cada nível de quantização ε .	39
Figura 7.4. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ε entre os grupos A e B para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).	40
Figura 7.5. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação entre séries originais dos grupos A e B dentro de cada nível de quantização ε .	41
Figura 7.6. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação entre séries filtradas dos grupos A e B dentro de cada nível de quantização ε .	42
Figura 7.7. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos curtos de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ε entre os grupos A e B para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).	43
Figura 7.8. Análise de dinâmica simbólica janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV em função das janelas ao longo do tempo para diferentes níveis de quantização ε em séries dos grupos A e B.	44

Figura 7.9. Análise de dinâmica simbólica janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV em função das janelas ao longo do tempo para diferentes níveis de quantização ε em séries dos grupos A e B.....	45
Figura 7.10. DFA para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Valores médios do parâmetro de autossimilaridade α	46
Figura 7.11. DFA para os segmentos longos originais de EEG. Gráfico log-log das flutuações destendenciadas em função do tamanho das janelas e comparação dos parâmetros de autossimilaridade α entre os grupos A e B.	47
Figura 7.12. DFA para os segmentos longos filtrados de EEG. Gráfico log-log das flutuações destendenciadas em função do tamanho das janelas. Em ambos os grupos A e B, observa-se o fenômeno de crossover em $n=54$ ($\log(n)=1,73$), levando a comparação de dois parâmetros de autossimilaridade, α_1 (escalas curtas) e α_2 (escalas longas).....	48
Figura 7.13. DFA janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação dos parâmetros de autossimilaridade α em séries dos grupos A e B.	49
Figura 7.14. DFA janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação dos parâmetros de autossimilaridade α_1 e α_2 em séries dos grupos A e B.	50
Figura 7.15. Entropia multiescala para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Valores médios de entropia amostral ao longo das escalas para diferentes pares de parâmetros m e r . Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.....	51
Figura 7.16. Entropia multiescala para séries simuladas com $m=2$ e $r=0,15$	52
Figura 7.17. Entropia multiescala para segmentos longos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de entropia amostral ao longo das escalas para diferentes pares de m e r para séries originais (acima) e filtradas (abaixo). Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.	53
Figura 7.18. Entropia amostral para segmentos curtos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de entropia ao longo de r para séries originais (esquerda) e filtradas (direita).	55
Figura 7.19. Entropia amostral janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação entre séries dos grupos A e B.	56
Figura 7.20. Entropia amostral janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação entre séries dos grupos A e B.	57

Figura 7.21. Análise qSDiff para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Valores médios de qSDiff ao longo do índice entrópico q , para diferentes pares de parâmetros m e r . Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.	58
Figura 7.22. Análise qSDiff para séries simuladas com $m = 2$ e $r = 0,20$ em diferentes níveis de ampliação no eixo das ordenadas.	58
Figura 7.23. Análise qSDiff para séries simuladas. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (topo), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma série do tipo.	59
Figura 7.24. Análise qSDiff para segmentos longos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de qSDiff ao longo do índice entrópico q , para diferentes pares de parâmetros m e r , para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).	60
Figura 7.25. Análise qSDiff para segmentos longos originais dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).	61
Figura 7.26. Análise qSDiff para segmentos longos filtrados dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).	63
Figura 7.27. Análise qSDiff para segmentos curtos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de qSDiff ao longo do índice entrópico q , para diferentes pares de parâmetros m e r , para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).	65
Figura 7.28. Análise qSDiff para segmentos curtos originais dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).	66
Figura 7.29. Análise qSDiff para segmentos curtos filtrados dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).	67

LISTA DE ABREVIATURAS

EEG	Eletroencefalografia
HFO	<i>High Frequency Oscillation</i> (Oscilações de Alta Frequência)
ZE	Zona epileptogênica
DFA	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i> (Análise de Flutuações Destendenciadas)
MSE	<i>Multiscale Entropy</i> (Entropia Multiescala)
ILAE	International League Against Epilepsy
PPSI	Potenciais pós-sinápticos inibitórios
MSEL	<i>Mayo Systems Electrophysiology Laboratory</i>
RMS	<i>Root mean square</i> (Valor quadrático médio)
SampEn	<i>Sample Entropy</i> (Entropia Amostral)

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xi
Lista de Abreviaturas	xv
Capítulo 1 Introdução	1
1.1 Objetivo	2
1.2 Organização do Texto da Tese	2
Capítulo 2 Epilepsia e EEG	3
2.1 Epilepsia	3
2.2 Epilepsia Refratária	5
2.3 Eletroencefalografia	6
Capítulo 3 Oscilações de Alta frequência	9
3.1 HFO e Epilepsia	10
3.2 Barreiras e Desafios	11
Capítulo 4 Complexidade e Análise Não Linear	15
4.1 Linearidade e Não Linearidade	15
4.2 Sistemas Complexos	16
4.3 Análise Não Linear em EEG	18
Capítulo 5 Métodos de Análise Não Linear	20
5.1 Análise de Dinâmica Simbólica	20
5.2 Análise de Flutuações Destendenciadas	22
5.3 Entropia Multiescala	24
5.4 Análise qSDiff	27
Capítulo 6 Materiais e Métodos	29
6.1 EEG Intracraniana	29
6.2 HFO Analisadas	30
6.3 Aplicação dos Métodos Não Lineares	32
6.4 Séries Simuladas	34

Capítulo 7 Resultados e Discussão	36
7.1 Análise de Dinâmica Simbólica	36
7.2 Análise de Flutuações Destendenciadas	45
7.3 Entropia Multiescala	50
7.4 Análise qSDiff	57
Capítulo 8 Conclusão	68
Referências	71

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

A eletroencefalografia (EEG), um método de monitoramento eletrofisiológico que consiste no registro da atividade elétrica cerebral, é uma das evidências tomadas na avaliação de indicação cirúrgica em casos de epilepsia refratária a medicamentos. Em conjunto com outras evidências, ela pode ser um instrumento decisivo para a localização da área responsável pela origem dos disparos neuroelétricos associados à geração de crises epiléticas, denominada de zona epileptogênica (ZE).

Tradicionalmente avaliada em uma banda de frequências restrita, aproximadamente entre 0 e 40 Hz, a EEG tem despertado o interesse de pesquisadores ao longo das últimas décadas para bandas de frequências mais altas. Pesquisas com EEG de alta frequência passaram a encontrar evidências de que oscilações de alta frequência, conhecidas por HFO (*High Frequency Oscillations*), podem ser usadas como marcadores da ZE em pacientes com epilepsia refratária. Desde então, diversos estudos envolvendo HFO têm sido realizados buscando uma melhor compreensão de tais eventos, a fim de viabilizar sua utilização em aplicações clínicas.

Técnicas de EEG quantitativa, que corresponde ao processamento computacional dos dados de EEG, são amplamente usadas nas investigações em HFO e geralmente baseiam-se nas características espectrais destes eventos. Entretanto, características não lineares e de complexidade de sinais de EEG em presença de HFO não têm sido investigadas. Características fundamentais associadas a sinais fisiológicos estão relacionadas à sua não estacionariedade e às propriedades não lineares e complexas do sistema envolvido, e, portanto, podem contribuir significativamente na análise de sinais com origem em sistemas biológicos.

1.1 Objetivo

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi investigar características extraídas de sinais de EEG com presença de HFO, de pacientes portadores de epilepsia refratária, por meio de métodos considerados como de análise não linear. Os métodos investigados foram: Análise de Dinâmica Simbólica, Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA, i.e., *Detrended Fluctuation Analysis*), Entropia Multiescala (MSE, i.e., *Multiscale Entropy*) e Análise qSDiff. Espera-se que os resultados dessa investigação possam contribuir em tarefas como diferenciar as HFO associadas à epileptogênese em termos da dinâmica não linear, além do auxílio ao plano pré-cirúrgico e previsão de crises epiléticas, dentre outros.

1.2 Organização do Texto da Tese

Após apresentada a introdução e o objetivo do estudo no Capítulo 1, o Capítulo 2 trata sobre epilepsia e EEG, expondo alguns conceitos, termos, informações e relações entre os dois assuntos. Em seguida, o Capítulo 3 aborda as oscilações de alta frequência (HFO), apresentando sua relação com epilepsia e alguns desafios atuais em relação a sua utilização clínica. O Capítulo 4 apresenta considerações sobre complexidade de sinais biológicos, ressaltando a relevância da aplicação de análises não lineares nestes sinais. No Capítulo 5, são apresentadas as descrições dos métodos de análise não linear investigados. O Capítulo 6 descreve as etapas do desenvolvimento do estudo, descrevendo a metodologia e os dados de EEG utilizados. Os resultados são apresentados e discutidos no Capítulo 7. Por fim, as conclusões se encontram no Capítulo 8.

Capítulo 2

EPILEPSIA E EEG

A epilepsia é uma séria doença neurológica que atinge milhões de pessoas ao redor de todo o mundo. Caracteriza-se principalmente pela ocorrência de crises epiléticas, afetando diretamente a qualidade de vida, nos mais variados aspectos, dos pacientes portadores desse mal, de crianças pequenas até idosos, e seus familiares. A gravidade da doença é percebida principalmente sobre os pacientes que não respondem ao tratamento realizado com medicação e necessitam de opções alternativas para controlar as crises. Já a EEG é um método de monitoramento eletrofisiológico que consiste no registro da atividade elétrica cerebral. É o teste mais usado para diagnosticar e reunir informações sobre o tipo e a localização das crises epiléticas. Além disso, proporciona uma área de atuação muito interessante e desafiadora para atividades de pesquisa que buscam desenvolver e aprimorar tecnologias que auxiliem médicos e pacientes no tratamento da epilepsia.

2.1 Epilepsia

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em todo o mundo, atingindo pessoas de todas as idades, raças e etnias. Segundo a Organização Mundial de Saúde, é uma séria desordem cerebral que afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas (cerca de 1% da população mundial), das quais 80% vivem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento [1]. Trata-se de uma desordem do sistema nervoso central caracterizada predominantemente por interrupções espontâneas, recorrentes e imprevisíveis do funcionamento normal do cérebro, chamadas de crises epiléticas. Uma crise epilética é

definida como uma ocorrência transiente de sinais e/ou sintomas causados por atividade neuronal anormal síncrona ou excessiva no cérebro [2].

Conceitualmente, de acordo com relatório da força-tarefa comissionada pela ILAE (*International League Against Epilepsy*) em 2005 [2], a epilepsia é uma desordem cerebral caracterizada por uma predisposição persistente a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais associadas a esta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de ao menos uma crise epilética, sendo que apenas uma predisposição, como por exemplo histórico familiar ou presença de alterações epileptiformes na atividade elétrica cerebral, não é suficiente para determiná-la. Em 2014, um novo documento desenvolvido por uma segunda força-tarefa apresenta uma definição mais prática e operacional para epilepsia. Ele amplia a definição conceitual inicial, incluindo por exemplo, o grau de risco de outra crise após uma primeira crise para se determinar a epilepsia [3].

Apesar de usualmente empregado como um termo de denominação geral, o nome epilepsia não se refere a uma única doença. De fato, ele compreende toda uma variedade de desordens e condições, que têm em comum uma predisposição anormalmente maior para ocorrência de crises, refletindo a disfunção cerebral subjacente que pode resultar de diferentes causas. Embora em muitos casos a epilepsia não apresente uma causa identificável, em outros ela pode estar relacionada a fatores genéticos, anormalidades congênitas, trauma ao nascimento, desequilíbrio metabólico ou químico no corpo, trauma na cabeça, infecção no cérebro, tumores cerebrais, acidente vascular cerebral, displasia cortical, entre outros [4]. Uma vez que a epilepsia é causada por atividade cerebral anormal, as crises epiléticas podem afetar qualquer processo coordenado pelo cérebro. Assim, os sinais e sintomas de uma crise epilética variam caso a caso e podem envolver alterações de comportamento, humor, sensações (visuais, olfativas, auditivas) e outras funções cognitivas, além de perda de consciência e distúrbios de movimentos.

A natureza das crises, e consequentemente da condição de epilepsia, é bastante diversificada e depende de muitos fatores, como a idade da pessoa, ciclo sono-vigília, tendências genéticas, medicamentos, lesões cerebrais prévias, os circuitos cerebrais envolvidos, entre outros. Diante de tamanha diversidade, a classificação de crises e epilepsias em diferentes tipos auxilia na condução adequada de futuros exames, tratamentos e prognósticos [5]–[7]. Historicamente, crises epiléticas que começam em apenas uma área ou lado do cérebro são geralmente chamadas de focais (ou parciais), enquanto as que começam simultaneamente em

ambos os lados são chamadas generalizadas. As focais ainda costumam ser subdivididas em simples, quando não há perda de consciência, ou complexas, caso contrário. Recentemente, a ILAE aprovou uma nova forma de organização das crises que reflete os avanços realizados no entendimento do cérebro e das crises [8]. Basicamente, esta classificação procura precisar melhor a nomenclatura usada, baseando-se nos locais do cérebro em que as crises se iniciam e até onde se propagam, no nível de consciência e no envolvimento de movimentos durante a ocorrência da crise.

2.2 Epilepsia Refratária

Crises epiléticas podem interferir na vida diária do paciente, causar-lhe injúrias físicas e danos cerebrais. Em cerca de um terço dos casos, a remissão destas crises ocorre espontaneamente. A remissão das crises devido ao uso de medicamentos anticonvulsivantes, que constitui a terapia mais comum, atinge outro terço dos casos. Entretanto, estima-se que as crises epiléticas persistem em 30% a 40% dos casos, mesmo sob uso de medicação, constituindo assim o que é chamado de epilepsia refratária [9].

Esta é uma condição considerada grave, uma vez que indivíduos com epilepsia refratária possuem diversas limitações em aspectos profissionais e sociais, além de sofrer grande redução de qualidade de vida [10]. A quantidade de pacientes epiléticos, incluindo crianças, jovens e também idosos, cujo tratamento é atualmente sem sucesso ou que sofrem de efeitos colaterais nocivos oriundos da medicação, exige a busca por novas soluções. Atualmente as alternativas são limitadas a poucas opções, sendo que nem todo paciente pode ser submetido a elas. Incluem-se entre elas a cirurgia de epilepsia, estimulação elétrica, terapias dietéticas e terapias experimentais.

A cirurgia de ressecção é atualmente a opção mais bem estabelecida capaz de eliminar ou atenuar os sintomas da epilepsia, embora os casos de insucesso sejam frequentes [11]. Baseia-se na remoção de parte do córtex cerebral, conhecida como zona epileptogênica (ZE). A ZE é definida como a porção mínima do córtex que deve ser ressecada para libertar o paciente das crises epiléticas [12], [13]. Em outras palavras, pode ser entendida como a região cerebral identificada como causadora (ou indispensável para geração) das crises epiléticas. Sua

identificação é uma tarefa difícil, pois trata-se de um conceito teórico que não pode ser mensurado diretamente.

A cirurgia é realizada de forma a evitar, ao máximo, danos neurológicos ao paciente. Portanto, a tarefa de localização e delimitação da região a ser ressecada é extremamente importante e geralmente complicada, envolvendo discussão multiprofissional e elaboração de um plano pré-cirúrgico detalhado. A investigação e determinação da provável ZE dentro deste plano pode ser realizada através de algumas abordagens, incluindo análise de semiologia, história clínica, imagens de ressonância magnética, imagens funcionais (PET e SPECT), e eletroencefalografia [14]. Todavia, mesmo com o uso de todas essas técnicas, a determinação da ZE nem sempre é possível, e nestes casos, o paciente é impedido de realizar a cirurgia. Assim, são necessárias pesquisas que desenvolvam novos meios, tecnologias ou abordagens para auxiliar a identificação precisa de ZE.

Embora o mecanismo desencadeador das crises epiléticas ainda seja desconhecido, estudos apontam que elas não se iniciam de forma abrupta, como se era pensado, e sugerem a factibilidade de se prever a ocorrência delas [15]–[18]. Desta maneira, novas terapêuticas para epilepsia poderiam se estabelecer por meio da antecipação da ocorrência das crises.

2.3 Eletroencefalografia

A eletroencefalografia, geralmente também conhecida pela sigla EEG, consiste no registro da atividade elétrica do cérebro, medindo as flutuações de voltagem no espaço e no tempo, resultantes da soma dos potenciais pós-sinápticos inibitórios e excitatórios gerados principalmente por neurônios piramidais corticais [19]. A aquisição é feita por meio de eletrodos, que quando posicionados sobre o escalpo determinam a EEG de superfície, e quando colocados diretamente sobre o córtex cerebral ou inseridos no cérebro, determinam a EEG invasiva, ou intracraniana (Figura 2.1). É importante ressaltar que os sinais captados são provenientes de conjuntos de neurônios próximos aos eletrodos, e representam a atividade conjunta deles e não somente de neurônios individuais.

A análise da EEG é baseada em diferentes ritmos e formas de onda presentes nos sinais adquiridos. Tradicionalmente, a EEG é avaliada numa banda de frequência restrita, abaixo de 40 Hz, que compreende os diferentes ritmos eletroencefalográficos de fundo. Esses ritmos são

Figura 2.1. Ilustração de diferentes modalidades de EEG. Esquerda: EEG de superfície não invasiva, os eletrodos são posicionados sobre o escalpo do paciente. Centro: EEG intracraniana invasiva com eletrodos subdurais, uma malha de eletrodos é colocada sobre a superfície cerebral. Direita: EEG intracraniana invasiva com eletrodos profundos intracerebrais.

classificados convencionalmente segundo a frequência de suas oscilações: delta (< 4 Hz), theta (4-7 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (14-30 Hz) e gamma (> 30 Hz) [20]. Esta divisão de bandas pode variar entre diferentes fontes, mas provê uma caracterização clínica útil dos ritmos cerebrais (Figura 2.2). A interpretação destas bandas em termos de normalidade é relativa e depende, entre outros fatores, da idade e do estado mental do indivíduo. A distribuição topográfica e a simetria destes ritmos são consideradas importantes, sendo que variações do padrão esperado em condições consideradas normais podem ser indícios de anormalidade.

Figura 2.2. Ritmos eletroencefalográficos observados em EEG: delta, theta, alpha e beta.

O ritmo delta é tipicamente encontrado, por exemplo, durante a fase de sono profundo e em bebês. Usualmente não é observado em adultos normais acordados, sendo, porém, indicativo de dano cerebral ou encefalopatia. O ritmo theta ocorre em crianças e durante sonolência e certas fases do sono em adultos. O ritmo alpha é mais proeminente em sujeitos normais acordados e relaxados com os olhos fechados, principalmente em regiões occipitais. E o ritmo beta é um ritmo mais rápido associado com atividade do córtex, principalmente observado em regiões frontais e parietais.

A EEG é o teste mais comum para diagnosticar a epilepsia e reunir informações sobre o tipo e a localização das crises. *Spikes* e *sharp waves* são formas de onda transientes que se destacam dos ritmos de fundo que podem indicar uma tendência para a ocorrência de crises. *Spikes* são formas com duração de 20-70 ms enquanto *sharp waves* duram 70-200 ms. Estas variações do sinal se caracterizam como biomarcadores para epilepsia. Devido a sua relação com as crises, estas formas de onda são referenciadas como interictais por ocorrerem entre eventos ictais, isto é, crises epiléticas. Infelizmente, a ausência destas formas de ondas interictais não descarta totalmente a possibilidade de crises epiléticas, e a descoberta de novos biomarcadores para epilepsia traria grande contribuição para a área clínica e de pesquisa.

Além disso, é importante ressaltar que os registros de EEG adquiridos de pacientes com epilepsia refratária, que estão sob observação na avaliação pré-cirúrgica, geralmente têm duração de várias horas. Esse longo período de aquisição produz um grande volume de dados a ser analisado pelo neurologista. Assim, destaca-se a relevância da EEG quantitativa, que se preocupa com a análise numérica computacional de dados de EEG buscando prover meios parcial ou totalmente automáticos que auxiliem o neurologista na sua tarefa.

Capítulo 3

OSCILAÇÕES DE ALTA FREQUÊNCIA

Ao longo das últimas duas décadas, a EEG de alta frequência tem despertado o interesse de pesquisadores. Estudos em animais e humanos têm sugerido que oscilações de alta frequência (HFO, i.e., *High Frequency Oscillations*), acima de 40 Hz, podem ter um papel importante no funcionamento, tanto normal quanto patológico, do cérebro [21]. Acredita-se que HFO no intervalo 40-100 Hz, chamadas de *gamma*, coordenam o processamento cortical durante funções visuais, motoras e de linguagem [22], [23]. HFO no intervalo 100-250 Hz, chamadas de *ripples*, parecem estar relacionadas a funções de memória [24], enquanto no neocórtex somatossensorial, HFO acima de 250 Hz chamadas de *fast ripples*, à codificação sensorial [25]. Inicialmente foram observadas *fast ripples* patológicas em registros de ratos e humanos epiléticos [26]. Posteriormente, outros estudos mostraram que HFO na banda de oscilações *gamma* e *ripple* também aumentam no neocórtex e hipocampo epileptogênico humano [27]–[29].

HFO foram inicialmente registradas a partir de microeletrodos intracranianos em modelos de epilepsia em ratos e humanos [26], [30]. Atualmente, entretanto, essas oscilações também podem ser registradas com EEG invasiva convencional, usando macroeletrodos comerciais, de ambos os tipos, subdurais ou profundos [28], [31], [32]. O mecanismo celular por trás da geração de HFO ainda não é claro. Alguns estudos sugerem que o disparo de células principais ou correntes pós-sinápticas inibitórias contribuam para a geração destas oscilações. Também é sugerido que a redução de potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSI) mediada por interneurônios inibitórios, está envolvida na geração de HFO patológicas [33].

3.1 HFO e Epilepsia

No campo da epilepsia, estas oscilações têm recebido um interesse especial. Assim como *spikes* se caracterizam como biomarcadores para epilepsia, HFO vêm sendo reportadas como promissoras assinaturas eletrofisiológicas de cérebro epilético [33]–[35]. HFO ictais abrangendo as bandas de *high-gamma* (65-100 Hz), *ripple* e *fast ripple* têm sido implicadas na geração de epilepsia focal em humanos [27], [36]–[38]. Múltiplos grupos de pesquisa também têm reportado o aumento das taxas de HFO interictais na região de origem das crises, envolvendo as bandas de frequência citadas anteriormente (*high-gamma* [27], *ripple* [28], [29], [39], [40], *fast ripple* [41], [42]). Além disso, o aumento de HFO está correlacionado com a severidade da doença e frequência das crises [43], e a ressecção dos seus geradores com o controle total das crises [29], [44], [45].

Estudos relacionando a ocorrência de HFO e *spikes* indicam que uma proporção significativa de HFO coocorre com *spikes* interictais, embora muitos *spikes* também ocorram de forma independente [31], [32], [40], [46]. Acredita-se que HFO com *spikes* sejam mais específicas a região de início das crises do que HFO sem *spikes* [46]. Quando comparadas aos *spikes*, HFO parecem ser mais específicas aos geradores das crises [32], [40], [47]. Além disso, foi observado que HFO permanecem mais confinadas à suposta área epileptogênica do que *spikes* ao comparar entre períodos ictal e interictal [48]. Embora HFO e *spikes* estejam relacionados, suas dinâmicas parecem diferir. Enquanto há um aumento de *spikes* após a crise, as HFO permanecem as mesmas; elas entretanto, aumentam após a medicação ser reduzida [49]. Esses são resultados que indicam que HFO podem refletir a epileptogenicidade de um tecido melhor do que *spikes*. Assim, elas poderiam auxiliar na identificação de regiões epiléticas ou potencialmente epiléticas, além da delimitação da extensão cirúrgica e na predição do resultado cirúrgico [29].

HFO em EEG de superfície: Mais recentemente, surgiram relatos controversos de que HFO podem ser detectadas através de EEG não invasiva de superfície. Estudos propuseram que HFO registradas por EEG de superfície podem prover informações sobre a região de origem das crises [50]–[53]. Identificação de HFO a partir do escalpo foram reportadas em crianças com epilepsia focal idiopática [54] e em crises de ausência [55], em *spike* e onda contínua em sono profundo [56], e em síndrome de West [57]. Apesar destes resultados serem

importantes e animadores, eles ainda devem ser mais substanciados e confirmados antes que HFO possam ser realmente usadas como biomarcadores de epilepsia em EEG de superfície [58]. Isso ocorre devido a dificuldades técnicas associadas com o registro de atividade em alta frequência cerebral a partir do escalpo, principalmente relacionadas à susceptibilidade a artefatos diversos, como os musculares referentes a movimentos de olhos, eletrodos, não específicos, etc. Além disso, o registro de HFO, que são oscilações de baixíssima amplitude, sofre com a atenuação causada pela resistência a condutividade do conjunto de camadas formado por crânio, pele, meninges, etc., entre o cérebro e os eletrodos colocados sobre o escalpo [59]. Desta forma, HFO podem tanto ser confundidas com oscilações geradas por atividade não cerebral na mesma banda de frequência, quanto sofrer com uma relação sinal-ruído muito baixa, não permitindo sua identificação de forma apropriada. Ainda, HFO são produzidas por pequenas regiões cerebrais, e o registro através de EEG intracraniana suporta esta ideia. Entretanto, há estudos que reportam que áreas do córtex relativamente grandes ($\sim 7\text{-}10\text{ cm}^2$) são necessárias para produzir um evento que seja visível através de EEG de superfície [60], [61]. Segundo esta hipótese, os geradores de HFO seriam muito menores que a extensão mínima esperada capaz de produzir uma oscilação visível no escalpo, sugerindo que a detecção de HFO por este meio seria um grande desafio. Porém, há evidências usando registros simultâneos de EEG intracraniana e de superfície que não asseguram esta hipótese para HFO [62].

3.2 Barreiras e Desafios

Contudo, apesar de HFO emergirem como promissores biomarcadores eletrofisiológicos de tecido epileptogênico e o mapeamento cerebral guiado por HFO parecer pronto para ser clinicamente aproveitado, restam barreiras significantes para que essa translação clínica possa ocorrer [63]. Dentre elas estão: distinguir entre HFO verdadeiras e eventos de alta frequência associados com disparo neuronal elevado e filtragem passa-banda de *sharp waves* epileptiformes e outros transientes não específicos [64], [65]; distinguir entre HFO patológicas e normais associadas com funções fisiológicas; e classificar o tecido cerebral sob a área de cobertura de cada eletrodo como patológico ou normal. Além disso, o estudo sistemático e a

eventual aplicação clínica de HFO dependem crucialmente da detecção automática destas oscilações [66].

Detecção automática: Considerando um registro inteiro de EEG, que pode chegar a ter várias horas de duração, a tarefa de detecção de HFO consiste em outro grande desafio a ser enfrentado. Além da necessidade de especialistas experientes, a inspeção visual e marcação manual de HFO demandam um custo de tempo muito elevado e são inevitavelmente subjetivas, fazendo-se necessária a automatização desta tarefa, tornando-a mais eficiente e com critérios mais objetivos. Assim, diferentes detectores automáticos e semi-automáticos têm sido desenvolvidos para uso na pesquisa e mesmo na clínica [32], [42], [67]–[69]. Entretanto, a implementação destes detectores é geralmente limitada ao uso de técnicas e métodos baseados no espectro de potência do sinal comparando as energias entre um segmento do sinal de EEG em questão e o seu sinal de fundo. Métodos estes que sozinhos não são suficientes para alcançar baixas taxas de falsos-positivos. Embora métodos alternativos tenham sido propostos [70]–[74], a detecção automática de HFO ainda pode ser aperfeiçoada.

Atividade em alta frequência e HFO: Diversas questões técnicas importantes ao registrar e analisar eletrofisiologia de banda larga, como a distinção de artefatos, HFO e elevação da potência do sinal em frequências altas, têm sido revisadas [64]. A decomposição de Fourier de um sinal de EEG (como de outro qualquer) que contenha uma variação muito rápida, como por exemplo um transiente abrupto, *sharp wave* e *spike*, produz um aumento da potência das bandas de alta frequência. Além disso, estudos recentes mostram que filtrar potenciais de ação extracelular contamina a atividade de alta frequência do sinal [75], [76]. Este aumento na potência do sinal em altas frequências é devido aos componentes de Fourier de frequências altas, necessários para representar o sinal original (efeito conhecido como fenômeno de Gibbs). Isso não deve ser confundido com a presença de oscilações reais, como HFO. Ao investigar registros eletrofisiológicos cerebrais, HFO devem ser vistas como oscilações reais presentes nos registros originais, e não apenas após a aplicação de filtros passa-banda sobre eles.

HFO patológicas e fisiológicas: A distinção entre HFO fisiológicas normais e HFO epileptiformes patológicas permanece um desafio para epileptologia clínica [77]–[79]. Uma

abordagem simples é classificar HFO associadas com *sharp waves* epileptiformes como HFO patológicas e HFO evento-relacionadas a tarefas motoras e de memória como normais [80]. Assim, características extraídas das HFO podem ser diretamente comparadas entre as classes. Geralmente, são levadas em conta para este tipo de análise características relacionadas a propriedades espectrais, amplitude, duração. É difícil diferenciar *ripples* fisiológicos de patológicos por meio de taxa de ocorrência, duração e amplitude, porque elas se sobrepõem bastante entre as duas classes [35], [46], [81]–[83]. Estudos iniciais levaram ao conceito equivocado de que a frequência das oscilações sozinha poderia distinguir entre HFO patológicas e normais [64]. Mas, na verdade, também parece existir uma considerável sobreposição entre seus espectros de frequência [27], [28], [78], [84], [85]. Analisar as características da EEG associadas com *ripples* pode ser útil para identificação de oscilações patológicas. *Ripples* interictais que ocorrem em uma atividade de fundo oscilatória podem ser sugestivas de atividade fisiológica, enquanto *ripples* em um fundo mais constante provavelmente refletem atividade epilética [86].

Classificação de tecido epileptogênico: Embora exista uma forte evidência de que HFO sejam biomarcadores de cérebro epileptogênico, ainda é pouco claro se elas são adequadas para o tratamento de pacientes de forma individualizada. Apesar da clara necessidade de classificação individual, a maioria das investigações reporta apenas resultados agrupados, mostrando o aumento de HFO quando somadas sobre todos os eletrodos da região de início das crises em relação aos de fora desta região [35], [87]. Este tipo de análise suporta a hipótese que HFO são biomarcadores interictais da região onde as crises se iniciam, mas falham na sua utilidade clínica. Quando se considera pacientes individuais, frequentemente as taxas de HFO são altamente variáveis e menos específicas para localização do tecido epilético [63]. Para guiar a ressecção cirúrgica, biomarcadores devem ser capazes de classificar o tecido abaixo de cada eletrodo individualmente como patológico ou normal. Além de identificar o atual tecido gerador de crises, o biomarcador ótimo deve identificar também o tecido sujeito a epileptogênese, ou seja, com risco para gerar crises no futuro. Pacientes com recorrência de crises frequentemente se libertam delas após repetidas operações que estendem as áreas de ressecções anteriores [88], sugerindo que as margens da ressecção inicial deveriam ter sido maiores. Há evidência, em modelos de epilepsia animal, que HFO sejam biomarcadores de epileptogênese [89].

Diante destas considerações, enxerga-se a necessidade da busca por outras formas, meios, métodos e técnicas envolvendo características alternativas de HFO, para auxiliar tarefas ainda desafiadoras como distinção de HFO reais, detecção automática de HFO, classificação entre tecidos e entre HFO como normais ou patológicas [81].

Capítulo 4

COMPLEXIDADE E ANÁLISE NÃO LINEAR

4.1 Linearidade e Não Linearidade

Sistemas lineares satisfazem o princípio de superposição. Esse princípio pode ser descrito da seguinte forma: se a entrada do sistema consiste de uma soma ponderada de diversos sinais, então sua saída é a soma ponderada (superposição) das respostas a cada um desses sinais individuais. Segundo uma definição matemática mais formal, a superposição consiste de duas propriedades matemáticas [90], [91], a aditividade e a homogeneidade, respectivamente definidas como

$$S\{x + y\} = S\{x\} + S\{y\} \quad (4.1)$$

$$S\{\alpha x\} = \alpha S\{x\} \quad (4.2)$$

onde S denota um sistema e x e y são sinais de entrada. Ambas propriedades ainda podem ser combinadas em uma única relação:

$$S\{\alpha x + \beta y\} = \alpha S\{x\} + \beta S\{y\} \quad (4.3)$$

A aditividade, equação (4.1), refere-se a soma entre sinais de entrada resultando em uma soma entre os sinais de saída, enquanto homogeneidade, equação (4.2), pode ser descrita como uma alteração na amplitude do sinal de entrada resultando em uma alteração correspondente na amplitude do sinal de saída. Um sistema não linear é qualquer sistema que não possa ser classificado como um sistema linear. Portanto, um sistema não linear é qualquer sistema que viole o princípio de superposição.

A superposição é responsável pelos métodos sistematicamente usados para resolver essencialmente qualquer problema linear. Neles, a ideia é dividir o problema em partes menores e então juntar as soluções separadas para chegar a solução do problema todo. Por outro lado, duas soluções de um problema não linear não podem ser somadas para formar outra solução e, portanto, a superposição falha nestes casos. Assim, um problema não linear deve ser analisado com uma ótica diferente, não apenas como uma divisão em subproblemas mais simples que somadas suas soluções permita chegar a solução total.

A aproximação de fenômenos naturais por meio de modelos lineares proporciona maior facilidade de resolução e interpretação dos sistemas que estão por trás destes fenômenos. Entretanto, a não linearidade está presente na maioria dos sistemas naturais, sendo uma das propriedades presentes nos chamados sistemas complexos, cujos exemplos podem ser encontrados nos diferentes campos do conhecimento.

4.2 Sistemas Complexos

Não há um consenso para uma definição precisa de sistemas complexos. Apesar disso, pode-se descrever um conjunto das principais características consideradas como típicas destes sistemas [92], [93]. A existência de vários elementos interdependentes, que interagem entre si de maneira não linear é a primeira característica dos sistemas complexos. Regras lineares não são capazes de ocasionar um comportamento complexo, uma vez que a interação dos elementos no sistema seria sempre aditiva. Por outro lado, a interdependência dos elementos indica que o comportamento de um elemento é influenciado pelos outros elementos do sistema.

Outra característica dos sistemas complexos é que eles apresentam estruturas em diversas escalas. Por exemplo, ao analisar as estruturas do corpo humano, vê-se que elas são formadas por ossos, músculos, nervos, etc., que por sua vez são formados por diferentes tipos de células, que por sua vez, também, possuem núcleo, mitocôndrias, etc. Assim, a combinação das estruturas em escalas inferiores resulta no comportamento do sistema em escalas acima.

Talvez, a característica mais marcante dos sistemas complexos seja o surgimento de propriedades emergentes. O comportamento global do sistema é resultado das interações entre seus elementos. Quando este comportamento global não pode ser explicado analisando os elementos do sistema separadamente, diz-se que o comportamento é emergente. O caminhar

humano é um exemplo simples de emergência, em que ao considerar apenas o braço, a perna, a cabeça, etc., separadamente, não é possível explicar o mecanismo da caminhada.

A emergência também pode levar à auto-organização, característica na qual o sistema é capaz de alterar a si mesmo. Um exemplo interessante de auto-organização está nas colônias de formigas, que podem adotar funções diferentes sem a atribuição por parte de um controle central (nem a rainha nem outra formiga atua atribuindo funções). Além disso, há ainda uma categoria especial, conhecida como sistemas complexos adaptativos [92]. Neles, seus componentes (agentes) são adaptativos, sendo capazes de aprender com as experiências, descobrindo as melhores regras de adaptação que permitem a evolução do sistema.

Em resumo, a complexidade de um sistema surge da interação não linear das várias unidades (subsistemas) que o compõe, que criam múltiplos níveis de organização, estrutura e comportamento coletivo, e dos mecanismos regulatórios que operam em diferentes escalas de tempo e espaço, de onde emergem dinâmicas não triviais. Sistemas sociais, formados, em parte, por pessoas; o cérebro, formado por neurônios; moléculas, formadas por átomos; o clima, formado pelas correntes de ar; a bolsa de valores; a internet; o corpo humano; são todos exemplos de sistemas complexos.

Complexidade fisiológica: Uma definição de complexidade, motivada biologicamente a partir dos mecanismos fisiológicos de regulação do corpo humano (um importante exemplo de sistema complexo) é a de complexidade fisiológica, que está estreitamente relacionada com adaptabilidade [94], [95]. O corpo humano é composto por vários sistemas interdependentes, que interagem entre si em várias escalas diferentes, buscando adaptar o organismo diante das inúmeras situações que um indivíduo possa se deparar no dia a dia. Esta teoria tem por base dois princípios. Um sugere que indivíduos saudáveis são os mais capazes de se adaptarem às situações adversas, apresentando uma variabilidade complexa, em múltiplas escalas, com correlações de longo alcance. E o outro, que essa complexidade é perdida com o avanço da idade e com as doenças, diminuindo a capacidade de adaptação do indivíduo[94].

Essa capacidade de adaptação permite que os organismos respondam rápida e adequadamente diante de uma demanda fisiológica, indicando que quanto maior sua complexidade, melhor sua capacidade de resposta. Quando essa complexidade é perdida, as respostas do sistema não são tão eficientes e o organismo perde a capacidade de reação diante de situações críticas [96]. A perda da complexidade fisiológica nas situações de doença e

avanco da idade pode estar associada tanto a um aumento na periodicidade do sistema como a um aumento no seu grau de aleatoriedade. Nessa perspectiva, os sinais complexos, ao contrário, são ricos em informação, e sua complexidade está relacionada à sua riqueza estrutural e a correlações através de múltiplas escalas de tempo. Assim, destaca-se a relevância do uso de métodos capazes de mensurar propriedades de não linearidade, não estacionariedade, informação, i.e., entropia, em múltiplas escalas e fractalidade.

4.3 Análise Não Linear em EEG

Como discutido acima, características fundamentais associadas a sinais originados a partir de sistemas fisiológicos, como o sinal de EEG, estão relacionadas à sua não estacionariedade e às propriedades não lineares e complexas do sistema envolvido. As análises não lineares procuram considerar aspectos do sistema que são ignorados na suposição de linearidade [97], sendo que métodos baseados apenas na suposição de linearidade são insuficientes para caracterizar totalmente sistemas não lineares [98]. Sinais de EEG são gerados principalmente pelo disparo de neurônios pós-sinápticos quando suas membranas excedem um certo limiar. Um sinal consiste de várias componentes senoidais de diferentes frequências que apresentam interações não lineares entre si, que produzem outras componentes no sinal. Qualquer método que possa detectar o comportamento não linear de sinais de EEG pode oferecer mais informações sobre o estado cerebral.

Métodos não lineares têm sido aplicados na análise de sinais neurofisiológicos em vários estudos [99], [100]. O expoente de Lyapunov de sinais de EEG foi usado para identificar crises epiléticas, mostrando diferenças entre sinais normais e epiléticos [101]. Diferentes entropias têm sido usadas para analisar sinais normais e epiléticos de EEG, sendo capazes de classificá-los [102]. Diversas técnicas de análise não linear também já foram aplicadas em dados neurofisiológicos multivariados afim de estudar a relação entre sinais registrados simultaneamente, avaliando a existência de interdependências não lineares entre eles [103]. Dimensão de correlação foi usada em polissonografia de sujeitos saudáveis para analisar diferentes fases do sono, encontrando valores que decrescem do estado de vigília para o sono profundo [104]. Análise de quantificação de recorrência em dados de EEG foi proposta como método para interpretar o efeito de agentes anestésicos na atividade neural [105]. Dimensão de

correlação, expoente de Lyapunov, expoente de Hurst e entropia aproximada foram estudados em sinais de EEG sob diferentes estados mentais estimulados por música e reflexologia podal. Os resultados indicaram que valores menores destas medidas foram encontrados sob a estimulação do que no estado normal [106]. Expoentes de Lyapunov e Hurst, e dimensão de correlação também foram aplicados na análise da dinâmica do sinal de EEG em diferentes estágios de meditação [107]. Estudos visaram aumentar a compreensão da dinâmica temporal e espacial do processo epileptogênico, especialmente quanto a possibilidade de predição de crises, considerando a análise não linear de EEG, encontrando evidência que a transição entre estados interictal e ictal não é um fenômeno abrupto [108], [109]. Diferentes estudos visando classificar sinais de EEG entre normais e anormais, tanto ictais quanto interictais, empregaram diversas técnicas não lineares como extratores de características destes sinais, entre eles análise espectral de ordem superior, expoente de Lyapunov, dimensão de correlação, dimensão fractal, expoente de Hurst, diferentes entropias e análise de quantificação de recorrência [100].

Neste estudo, é proposto a investigação da aplicação de uma seleção de métodos de análise não linear em sinais de EEG de pacientes epiléticos na presença de HFO. São eles: Análise de Dinâmica Simbólica, Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA, i.e., *Detrended Fluctuation Analysis*), Entropia Multiescala (MSE, i.e., *Multiscale Entropy*) e Análise qSDiff. A aplicação destes métodos sobre diferentes tipos de sinais biomédicos, nos mais diversos contextos, é amplamente reportada na literatura. A seguir são citados alguns exemplos de aplicação em sinais eletroencefalográficos.

A abordagem de análise de dinâmica simbólica foi empregada em estudos de monitoramento da profundidade anestésica [110], [111], de análise de epilepsia em ratos [112] e humanos [113] e de avaliação de níveis de consciência [114]. A análise DFA foi usada para classificação entre EEG ictal e interictal [115], na avaliação de correlações temporais de longo alcance nas ondas cerebrais [116], [117], e também no estudo de fases do sono em apneia do sono [118]. A entropia multiescala foi aplicada na análise de sinais de pacientes sob diferentes condições da doença de Alzheimer [119], na avaliação da resposta a estimulação fótica em diferentes idades [120], no monitoramento da profundidade anestésica durante cirurgia [121], [122], na avaliação de distúrbios do sono em pacientes que sofrem de Parkinson [123], e também na distinção de EEG de indivíduos saudáveis de EEG de crises epiléticas [124]. A análise qSDiff, por sua vez, ainda não foi empregada em estudos relacionados a EEG.

Capítulo 5

MÉTODOS DE ANÁLISE NÃO LINEAR

Neste capítulo, descreve-se os métodos de análise investigados neste estudo: Análise de Dinâmica Simbólica, Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA), Entropia Multiescala (MSE) e Análise qSDiff.

5.1 Análise de Dinâmica Simbólica

Nos métodos de análise de séries temporais baseados em dinâmica simbólica, um procedimento conhecido por quantização é aplicado na série temporal, em que cada ponto da série é convertido em um símbolo, de acordo com o intervalo de quantização em que o ponto se encontra. Em seguida, sequências de símbolos, considerados como palavras, são analisados, permitindo a extração de informações a respeito da dinâmica da série temporal.

Dentre os métodos existentes baseados em análise de dinâmica simbólica, há um que consiste em agrupar palavras formadas por três pontos (símbolos) em quatro famílias distintas, de acordo com o padrão de variação desses pontos [125], [126]. A quantização é aplicada uniformemente na série em ε níveis. Assim, para uma dada série temporal $u(i)$, sua amplitude total (i.e., $u_{max} - u_{min}$) é dividida uniformemente em ε níveis rotulados de 0 até $\varepsilon - 1$. Em seguida, cada palavra formada é classificada como pertencente a uma das famílias: 0V, 1V, 2LV e 2UV. A Figura 5.1 ilustra a quantização de uma série temporal.

A família 0V (*zero variation*) compreende palavras em que não há variações entre os símbolos, ou seja, todos os símbolos são iguais. A família 1V (*1 variation*) representa palavras que apresentam apenas uma variação entre os símbolos, ou seja, em que há dois símbolos consecutivos iguais e um diferente. A família 2LV (*2 like variations*) é formada por palavras

contendo os três símbolos diferentes e com variações iguais entre si, ou seja, de maneira crescente ou decrescente. Por fim, a família 2UV (*2 unlike variations*) é composta por palavras formadas por três símbolos diferentes com duas variações diferentes, sendo uma crescente e outra decrescente. A Figura 5.2 apresenta alguns exemplos de palavras para cada uma das famílias definidas.

Figura 5.1. Ilustração da etapa de quantização de uma série temporal na análise de dinâmica simbólica com $\varepsilon = 6$ níveis de quantização. Cada ponto da série é convertido em um símbolo, de acordo com o intervalo de quantização em que o ponto se encontra.

Figura 5.2. Exemplos de palavras (padrões) de cada uma das quatro famílias (categorias) distintas (0V, 1V, 2LV e 2UV) usadas na análise de dinâmica simbólica. 0V: sem variação; 1V: 1 variação; 2LV: 2 variações iguais; 2UV: 2 variações desiguais.

Uma vez terminada a classificação, taxas de ocorrência de cada categoria são usadas na análise. Neste método de dinâmica simbólica, os padrões de variação associados a cada uma das famílias irão refletir as influências das atividades de baixa e alta frequência presentes na série. A família 0V coleciona padrões caracterizados apenas por frequências muito baixas (o padrão é um platô, constante). A família 1V agrupa padrões com baixa e muito baixa frequência (apresenta platô e uma rampa). A família 2LV reúne padrões tipificados apenas por baixas frequências, sem incluir as frequências muito baixas (não há platô no padrão, apenas rampa). Por fim, a família 2UV coleciona padrões de picos e vales, representando de fato frequências mais altas.

5.2 Análise de Flutuações Destendenciadas

A DFA é um método que permite detectar autossimilaridade embutida em séries temporais não estacionárias [127]. O processo de destendenciamento do método permite que ele identifique autossimilaridade intrínseca da dinâmica, descartando detecções espúrias que poderiam ser consideradas devido a não estacionariedade do sinal. A autossimilaridade representa a propriedade de um ‘objeto’ composto por subunidades, em múltiplos níveis, que se assemelham (estatisticamente) a estrutura do objeto todo. É um dos critérios associados com o conceito de fractal.

Figura 5.3. Mapeamento de uma série temporal para um processo autossimilar através da integração. Esquerda: série temporal original. Direita: nova série temporal integrada.

Geralmente, uma série temporal fisiológica é *limitada*, i.e., ela não pode ter uma amplitude arbitrariamente grande independente de quão longa ela seja, o que não a permite ser

caracterizada como autossimilar. Entretanto, ao integrar uma série temporal, ela é mapeada para uma nova série *não limitada*, que exibe propriedades fractais que podem ser quantificadas, como ilustrado na Figura 5.3.

Dada uma série temporal $u(i)$ com N pontos, a série acumulada (integrada) dada por

$$y(k) = \sum_{i=1}^k u(i) - \bar{u} \quad (5.1)$$

em que $\bar{u}$ é o valor médio da série, é calculada.

Em seguida, $y(k)$ é dividida em janelas de tamanho n . Uma reta, $y_n(k)$, é ajustada através do método de mínimos quadrados em cada uma das janelas, representando a tendência naquela janela, como mostra a Figura 5.4. A reta de tendência $y_n(k)$ é então subtraída do sinal $y(k)$, gerando uma série acumulada destendenciada.

Figura 5.4. Ajuste por meio do método de mínimos quadrados. O traçado cinza representa a série integrada e as linhas retas pretas representam as tendências estimadas dentro de cada janela. As linhas pontilhadas verticais indicam a divisão da série em janelas de tamanho $(n) = 100$ pontos.

O valor quadrático médio (RMS) é então calculado, conforme a expressão

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (5.2)$$

Este procedimento é repetido sobre todas as escalas de tempo (tamanho de janelas) para caracterizar a relação entre $F(n)$, a flutuação média em todas as janelas, e o tamanho da janela n . Uma relação linear em um gráfico log-log entre essas duas variáveis indica a presença de

Figura 5.5. Gráfico log-log da flutuação média dentro das janelas em função do tamanho da janela. O parâmetro de autossimilaridade (α) é calculado como a tangente do ângulo formado entre a reta ajustada e o eixo das abscissas.

escalamento (autossimilaridade) – as flutuações em janelas pequenas estão relacionadas às das janelas maiores em forma de lei de potência. A inclinação desta reta determina o expoente de escala, ou parâmetro de autossimilaridade (α) do sinal, usado para caracterizar o sinal, como pode ser observado na Figura 5.5.

Se $0 < \alpha < 0,5$, há a indicação da presença de anticorrelações na forma de lei de potência, em que valores grandes são

mais prováveis de serem seguidos por valores pequenos e vice-versa. O valor de $\alpha = 0,5$ indica uma série totalmente descorrelacionada (ruído branco). Um valor $0,5 < \alpha \leq 1$ indica correlações de longo alcance (persistentes) na forma de lei de potência, sendo que $\alpha = 1$ é um caso especial por corresponder ao ruído $1/f$. Quando $\alpha > 1$, correlações ainda existem, mas não mais na forma de lei de potência, e $\alpha = 1,5$ indica ruído browniano.

O parâmetro α também pode ser visto como indicador da “rugosidade” da série analisada, sendo que quanto maior seu valor, mais suave é a série. Além disso, na prática, pode ser observado um fenômeno, conhecido por *crossover*, associado com mudanças no α para escalas menores e maiores. Nestes casos, podem ser calculados dois parâmetros de autossimilaridade, um para escalas de tempo menores (α_1) e outro para as maiores (α_2).

5.3 Entropia Multiescala

A Entropia Multiescala (MSE) visa medir a complexidade de séries temporais [128]. Ela foi desenvolvida como uma extensão para Entropia Amostral (SampEn, i.e., *Sample Entropy*), que é uma “estatística de regularidade” que “procura por padrões” em uma série temporal e quantifica seu grau de predição ou regularidade [129]. Entretanto, a medida de

irregularidade de uma série, por si só, não reflete sua complexidade. Nem séries completamente previsíveis, como as periódicas, que tem baixa entropia, nem séries completamente imprevisíveis, como as aleatórias descorrelacionadas, que tem entropia alta, podem ser consideradas complexas.

A MSE baseia-se na definição de que complexidade está associada com a riqueza estrutural da série, incorporando correlações sobre múltiplas escalas temporais. O cálculo da MSE consiste basicamente em duas etapas:

(a) Processo de "*coarse-graining*":

Para uma dada série $x(i)$ de tamanho N , séries temporais em múltiplas escalas $y^\tau(j)$ são construídas aplicando uma média móvel sobre os pontos dentro de janelas não sobrepostas de tamanho crescente τ , de acordo com

$$y^\tau(j) = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x(i) \quad (5.3)$$

onde τ representa o fator de escala e $1 \leq j \leq N/\tau$.

A Figura 5.6 ilustra o cálculo para escala 2. O comprimento de cada uma dessas séries é N/τ . Para escala 1, a série construída é simplesmente a série temporal original.

Figura 5.6. Esquema ilustrativo da etapa de "*coarse-graining*" para o cálculo da MSE. Para a série na escala $(\tau) = 2$, cada um de seus pontos é formado pela média a cada dois pontos, sem sobreposição, da série original $(\tau = 1)$.

(b) Cálculo da SampEn para cada uma das séries obtidas da etapa anterior:

Para uma série temporal $u(i)$ de N pontos, são obtidos $N - m + 1$ vetores da forma:

$$x_m(i) = \{ u(i + k) : 0 \leq k \leq m - 1 \} \quad (5.4)$$

Então, a SampEn é calculada por

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)} \quad (5.5)$$

onde r é uma tolerância e

$$U^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} U_i^m \quad (5.6)$$

com

$$U_i^m = \frac{[\# \text{ de } x_m \text{ com } i \neq j \mid d[x_m(i), x_m(j)] \leq r]}{N-m-1} \quad (5.7)$$

e

$$U^{m+1}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} U_i^{m+1} \quad (5.8)$$

com

$$U_i^{m+1} = \frac{[\# \text{ de } x_{m+1} \text{ com } i \neq j \mid d[x_{m+1}(i), x_{m+1}(j)] \leq r]}{N-m-1} \quad (5.9)$$

sendo d a função de distância dada por

$$d[x_m(i), x_m(j)] = \max_{k=1, \dots, m} (|u(i+k-1) - u(j+k-1)|) \quad (5.10)$$

As expressões U_i^m e U_i^{m+1} , respectivamente equações (5.7) e (5.9), calculam as probabilidades de ocorrência dos padrões representados pelos vetores $x_m(i)$ e $x_{m+1}(i)$, respectivamente, dada uma tolerância r . A Figura 5.7 ilustra como padrões de tamanho m e $m+1$, dada a tolerância r , são contados para o cálculo da SampEn. As médias das probabilidades de todos os padrões presentes na série são calculadas em $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$, equações (5.6) e (5.8) respectivamente.

Geralmente são usados valores de $m = 1$ ou $m = 2$ e de r entre 10% e 25% do desvio padrão da série, embora não existam regras que definam valores apropriados para estes parâmetros. Como uma medida de irregularidade de séries temporais, a SampEn indica que, quanto maior o seu valor, mais irregular ou mais imprevisível é a série.

Uma vez calculada a SampEn para todas as escalas desejadas, gera-se uma curva de SampEn em função do fator de escala. A análise de MSE avalia a complexidade através da

relação da entropia com a escala. É importante ressaltar que o parâmetro de tolerância r deve ser mantido fixo para todas as escalas.

Figura 5.7. O cálculo da SampEn é baseado na contagem de padrões representados por vetores $x_m(i)$ e $x_{m+1}(i)$. As linhas horizontais tracejadas representam a tolerância (r) para os pontos $u(1)$, $u(2)$ e $u(3)$. Considerando $m=1$ e o vetor $x_1=\{u(1)\}$, seu padrão é repetido três vezes em $\{u(7)\}$, $\{u(14)\}$, $\{u(31)\}$. Ao considerar o vetor $x_2=\{u(1), u(2)\}$ para $m+1=2$, nota-se que somente dois dos padrões anteriores ainda se repetem, em $\{u(14), u(15)\}$ e $\{u(31), u(32)\}$. O mesmo pode ser observado considerando o vetor $x_2=\{u(1), u(2)\}$ para o caso $m=2$. O vetor $x_3=\{u(1), u(2), u(3)\}$ para $m+1=3$ tem o padrão repetido somente em $\{u(31), u(32), u(33)\}$.

5.4 Análise qSDiff

A q SDiff de uma série temporal consiste na diferença entre a sua q SampEn e a q SampEn média de suas séries substitutas (surrogate) geradas por embaralhamento [130]. A q SampEn é uma forma generalizada para SampEn que envolve estatística não aditiva [131], uma formulação teórica que é mais adequada para sistemas complexos, onde a estatística clássica de Boltzmann-Gibbs não é adequada, caracterizada pela introdução do parâmetro entrópico q . Esta generalização consiste basicamente em substituir a função logarítmica da definição da SampEn pela função q -logaritmo, derivada do paradigma não aditivo.

A q SampEn é definida por

$$q\text{SampEn}(m, r, N) = \ln_q U^m(r) - \ln_q U^{m+1}(r) \quad (5.11)$$

onde

$$\ln_q(x) = \frac{x^{1-q} - 1}{1-q}, \quad (x > 0; \quad q \in \mathcal{R}; \quad \ln_{q \rightarrow 1} x = \ln x) \quad (5.12)$$

é a função q -logaritmo e $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$ são as mesmas das equações (5.6) e (5.8).

A q SampEn retoma o caso clássico, SampEn, quando $q = 1$. O uso da subtração ao invés da divisão nesta definição ocorre porque o q -logaritmo tem propriedades diferentes da sua versão clássica.

Em seguida, a q SDiff pode ser calculada seguindo os passos abaixo:

1. Para uma série, 10 séries surrogate são geradas embaralhando a série original.
2. A q SampEn média ($q\text{SampEn}_{\overline{\text{surr}}}$) é obtida de todas as séries surrogate.
3. q SampEn é calculada para a série original ($q\text{SampEn}_{\text{orig}}$).
4. q SDiff é definida por: $q\text{SDiff} = q\text{SampEn}_{\text{orig}} - q\text{SampEn}_{\overline{\text{surr}}}$.

O resultado é uma curva de valores de diferença de entropias em função do parâmetro q . Assim, atributos podem ser extraídos a partir da curva que relaciona a q SDiff ao parâmetro q a fim de permitir uma comparação quantitativa entre séries. Os atributos são três: $q\text{SDiff}_{\text{max}}$, valor da diferença de entropia no pico de máximo; q_{max} , valor do parâmetro q em que ocorre o pico de máximo; e q_{zero} , valor do parâmetro q na qual a diferença é nula, ou seja, onde não há diferença de entropia entre série original e suas surrogates.

As séries surrogates, obtidas por embaralhamento, mantêm a distribuição da série original destruindo, porém, qualquer correlação temporal existente. Desta forma, a subtração presente na q SDiff está associada a uma comparação entre a série original e a representação de um processo com características similares a ela, porém totalmente descorrelacionado, como o ruído branco.

Resultados do estudo com séries de variabilidade de frequência cardíaca [130] mostraram que as curvas q SDiff, para $q < 1$, apresentam um pico de máximo, diferentemente do caso clássico ($q = 1$), onde a entropia das séries surrogate é maior que a do sinal original. Além disso, o valor máximo da diferença de entropia ($q\text{SDiff}_{\text{max}}$) é uma medida mais consistente com o conceito de complexidade fisiológica do que a SampEn, ou seja, apresenta valores mais altos para sinais complexos e mais baixos para sinais periódicos ou aleatórios.

Capítulo 6

MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 EEG Intracraniana

Os dados de EEG intracraniana usados neste estudo foram conseguidos a partir de colaboração com o *Mayo Systems Electrophysiology Laboratory* (MSEL) da Mayo Clinic Rochester, Minnesota, EUA, através de supervisão do Dr. Gregory A. Worrell, professor associado de neurologia na divisão de epilepsia e eletroencefalografia daquele hospital.

Foram investigados, retrospectivamente, dados validados por especialista disponíveis de 4 pacientes com epilepsia focal no lobo temporal medial que passaram por avaliação para cirurgia de epilepsia na Mayo Clinic Rochester. O *Institutional Review Board* da Mayo Clinic aprovou o uso dos dados, e todos os pacientes informaram consentimento. Os pacientes passaram por implantação intracraniana de eletrodos como parte da avaliação clínica para cirurgia de epilepsia quando estudos não invasivos não conseguiram localizar adequadamente a região onde as crises eram geradas.

Em todos os pacientes foram implantados eletrodos intracranianos profundos, consistindo de haste de poliuretano com 1.3 mm de diâmetro com 4 ou 8 contatos para registro (macroeletrodos clínicos de platina/irídio (Pt/Ir)). Cada contato tem 2.3 mm de comprimento, e o espaçamento entre seus centros é de 10 mm (área de superfície de 9.4 mm² e impedância de 200-500 Ω). Todos os registros foram adquiridos com eletrodo de referência comum, uma sutura de aço inoxidável na região do vértex do escalpo, na linha média entre os eletrodos Cz e Fz, posicionados conforme o sistema internacional 10-20.

Os dados foram adquiridos com um sistema de eletrofisiologia Neuralynx Cheetah (Neuralynx Inc.) usando um filtro analógico *antialiasing* de 9kHz, digitalizados a taxa de

amostragem de 32 kHz, filtrados por filtro passa-baixa *antialiasing* de deslocamento de fase zero de 1kHz e, por fim, subamostrados em 5kHz. Os dados foram armazenados em arquivos com formato de compressão customizado [132], desenvolvido no MSEL.

6.2 HFO Analisadas

As HFO analisadas neste estudo foram identificadas a partir de segmentos interictais de aproximadamente 10 minutos de duração dos sinais de EEG de alguns eletrodos de cada paciente. Eletrodos localizados tanto em regiões identificadas como de origem das crises quanto fora dela foram selecionados. Os segmentos são de sinais registrados durante período em que os pacientes estavam em fase de sono, para minimizar a presença de interferências nos registros. Trechos candidatos a HFO foram automaticamente detectados por algoritmo computacional parametrizado para alta sensibilidade e, posteriormente, avaliados e classificados por neurologistas.

Um detector altamente sensível, como este, gera muitos resultados falsos positivos, entretanto, em tese, garante a captura de grande maioria dos, se não todos, verdadeiros positivos. O detector automático procurou por HFO na banda de frequência entre 70Hz e 600Hz. Este detector baseia-se em uma métrica de energia do sinal conhecida como *line-length* [28], [67], [80] e consiste basicamente de duas etapas: pré-processamento e a detecção do evento propriamente dita. A fase de pré-processamento é formada sequencialmente por:

- filtro *notch* em 60 Hz, para eliminar a interferência da rede elétrica;
- equalização espectral através de filtro diferencial de primeira ordem, para balancear a contribuição das componentes de baixa e alta frequência do sinal;
- e filtro passa-banda no intervalo de frequência de interesse (70-600 Hz).

Uma medida de energia, neste caso *line-length*, é então calculada sobre o sinal pré-processado numa abordagem em janelas. Aplica-se então uma limiarização baseada em épocas nos valores calculados sobre as janelas. Por fim, há uma limiarização sobre a duração de cada evento detectado, para eliminar eventos muito curtos.

Durante a revisão e validação pelo neurologista, a avaliação visual, para tomada de decisão, sobre os trechos detectados foi feita simultaneamente no traçado original do sinal (sem filtro) e no traçado filtrado (70-600Hz). Os trechos detectados foram avaliados visualmente e

a eles atribuíram-se rótulos numéricos baseados no grau de confiança do neurologista em afirmar se o evento detectado se tratava ou não de uma HFO real. Os rótulos 1, 2 e 3 representam eventos considerados como HFO reais com grau de confiança decrescendo a partir do rótulo 1. O rótulo 4 representa detecções falso-positivas de trechos considerados como sinal de EEG regular, e o rótulo 5, por fim, representa detecções falso-positivas consideradas como artefatos.

Figura 6.1. Amostras de segmentos de EEG intracraniana dos grupos A (contendo HFO, acima) e B (sem HFO, abaixo). São exibidos três segmentos de EEG para cada grupo, e para cada segmento é exibida uma série com os valores originais (fila superior) e outra série filtrada entre 70-600 Hz (fila inferior). No centro dos segmentos se encontra o evento detectado como HFO (verdadeiros para A e falsos para B).

Para este estudo, os trechos detectados foram separados em dois grupos, o *grupo A* contendo as detecções consideradas como HFO reais (rótulos 1, 2 e 3), e o *grupo B* contendo as detecções de rótulo 4, ou seja, de EEG regular sem HFO. Os trechos identificados como sendo artefatos, rótulo 5, não foram incluídos nas análises. No total, estavam disponíveis 1675 HFO no grupo A e 11237 segmentos no grupo B. A Figura 6.1 mostra alguns exemplos de segmentos dos dois grupos. Com estes dois grupos foi possível investigar as diferenças nas medidas não lineares entre segmentos que correspondem a uma HFO e segmentos que não correspondem.

6.3 Aplicação dos Métodos Não Lineares

Os métodos DFA, MSE, análise de dinâmica simbólica e qSDiff foram aplicados sobre os segmentos de EEG intracraniano dos dois grupos descritos na seção anterior. Para a aplicação dos métodos foram empregadas duas abordagens quanto ao comprimento dos segmentos, i.e., segmentos curtos e segmentos longos, devido ao número de pontos que os compõem. Além disso, para cada abordagem, a aplicação dos métodos foi investigada em dois cenários distintos de processamento, i.e., com séries originais e séries filtradas.

Segmentos Curtos e Segmentos Longos

Na primeira abordagem, a aplicação dos métodos ocorreu somente sobre os trechos de EEG que foram identificados pelo detector e revisados e validados pelo neurologista. Na segunda, considerou-se um segmento de EEG maior, de 1 segundo (5000 pontos), em que os mesmos trechos detectados, agora, estão ao centro deste segmento.

HFO são eventos de duração muito curta, com algumas dezenas ou centenas de milissegundos. Neste estudo, os trechos disponibilizados como marcações, em sua grande maioria, têm em torno de 200 pontos (equivalente a cerca de 40 ms). Para alguns métodos, como a MSE, esse comprimento de série temporal não permite uma análise adequada. Embora seja recomendado o uso de séries mais longas pelos demais métodos aqui investigados, para que resultados mais consistentes possam ser atingidos, ainda assim pode-se estimar os índices calculados por eles com séries mais curtas.

Portanto, como complemento a análise em trechos curtos, contendo apenas o evento detectado, os métodos também foram aplicados em segmentos de 1 segundo, o que inclui na análise informação tanto pré quanto pós trecho detectado. Os experimentos, então, foram conduzidos dentro destas duas abordagens, que serão denominados "*segmentos curtos*" e "*segmentos longos*".

Séries Originais e Séries Filtradas

Para cada uma das abordagens anteriores, a aplicação dos métodos foi investigada em dois cenários distintos. Em ambos, as séries de EEG primeiramente passaram por uma etapa de pré-processamento em que houve uso do filtro da componente DC do sinal, com remoção da média da série, e o uso do filtro *notch* em 60 Hz (i.e., filtro rejeita-banda Butterworth de ordem 2, entre 55 e 65 Hz).

No primeiro cenário, as séries foram filtradas com filtro passa-baixa em 600 Hz (filtro passa-baixa Butterworth de ordem 6) para remover oscilações espúrias de alta frequência e igualar a frequência máxima considerada pelo detector e também pelo neurologista. Para este primeiro cenário será usado a denominação "*séries originais*". No segundo cenário, as séries foram filtradas com filtro passa-banda entre 70 e 600 Hz (filtro passa-banda Butterworth de ordem 12), mantendo assim apenas a banda de alta-frequência das séries. Para este segundo cenário será usado a denominação "*séries filtradas*". Desta forma, a análise com os métodos considerará as dinâmicas e variações tanto nos sinais originais "brutos" quanto apenas dentro da faixa de alta frequência.

Os filtros foram aplicados sempre sobre os segmentos longos de 1 segundo, devido a presença de maior número de pontos. Os segmentos curtos foram posteriormente extraídos (recortados) dos segmentos longos processados. Todos os filtros foram aplicados nas direções direta e inversa garantindo deslocamento de fase zero.

Análise em Janelas

Na abordagem com segmentos longos, também foi realizada uma análise baseada em janelas. Os segmentos foram divididos em janelas de 500 pontos com sobreposição de 250, totalizando 19 janelas ao longo de 1 segundo. DFA, entropia amostral e análise de dinâmica

simbólica foram aplicados em cada janela, permitindo assim a avaliação do perfil da variação destes índices em torno de uma detecção ao longo de 1 segundo.

Parâmetros Usados e Índices Calculados

A seguir são descritos os parâmetros utilizados e os índices calculados para cada método.

- **DFA:** para segmentos curtos (originais e filtrados) e longos originais foi calculado o parâmetro de autossimilaridade α ; para segmentos longos filtrados foram calculados α_1 e α_2 , devido a ocorrência de *crossover*.
- **Dinâmica simbólica:** foram calculadas as taxas de ocorrência para 0V, 1V, 2LV e 2UV, e variou-se o nível de quantização ε de 2 a 10.
- **qSDiff:** foram calculados os índices $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} . Os parâmetros usados foram m de 1 a 5, tolerância r de 0,02; 0,10 e 0,20, e o parâmetro q de -2 a 2 com passo de 0,05.
- **MSE:** calculada apenas para segmentos longos, variando o parâmetro m de 1 a 5 e a tolerância r para cinco diferentes valores: 0,02; 0,10; 0,15; 0,20 e 0,30. Os valores de entropia amostral (SampEn) foram calculados para as escalas de 1 a 15. Para segmentos curtos, com a impossibilidade de se aplicar a MSE, foi calculada apenas a SampEn variando o parâmetro m de 1 a 5 e o de tolerância r de 0,02 a 0,50 com passo de 0,02.

Avaliação Estatística

Para cada índice calculado, devido a não exigência da suposição de normalidade das distribuições e a possível ocorrência de valores *outliers*, as diferenças entre os dois grupos analisados foram avaliadas estatisticamente através do teste não paramétrico da soma de postos de Wilcoxon.

6.4 Séries Simuladas

Além dos segmentos de EEG no contexto de HFO, os métodos investigados também foram aplicados em séries simuladas de ruídos de características conhecidas, a fim de confrontar os resultados com os dados reais de EEG.

- **Ruído branco gaussiano:** Série de valores aleatórios com distribuição de probabilidade gaussiana, com média 0 e desvio padrão 1. Caracteriza-se como uma sequência de

amostras totalmente descorrelacionadas e estacionária, cujo espectro de potência é constante ao longo das frequências.

- **Ruído 1/f:** Série de valores cujo espectro de potência segue a função $1/f$, em que f representa frequência, e que ocorre amplamente na natureza, tendo interesse de muitas áreas de pesquisa. Apresenta correlações persistentes da forma de lei de potência e através de múltiplas escalas de tempo.
- **Ruído browniano:** Série de valores obtidos como a integral de um ruído branco cuja forma do espectro de potência é $1/f^2$. Possui mais energia nas frequências mais baixas, caracterizando-se como um ruído mais suavizado, que apresenta correlações temporais persistentes e cujo desvio padrão aumenta ao longo do tempo.

Para cada tipo de ruído foram simuladas 20 séries com 5000 pontos. Todas as séries foram obtidas através de geradores de ruído artificiais, que geram uma série diferente a cada nova simulação devido ao sorteio de números aleatórios no processo de geração. A Figura 6.2 exibe uma amostra de cada um dos tipos de ruídos.

Figura 6.2. Amostras de séries simuladas: ruído branco (acima), 1/f (centro) e browniano (abaixo).

Capítulo 7

RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Análise de Dinâmica Simbólica

Para cada experimento realizado, tanto com séries simuladas quanto com séries de EEG reais, foram calculadas as taxas de ocorrência (índices) das famílias 0V, 1V, 2LV e 2UV para níveis de quantização ε variando de 2 a 10. As figuras a seguir apresentam o valor médio dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV calculados nos diferentes níveis ε . O erro padrão das medidas é muito pequeno e não é visível nos gráficos. Primeiramente são apresentados os resultados com séries simuladas, seguidos dos resultados com segmentos longos e segmentos curtos de EEG, e por fim os resultados da análise em janelas com segmentos longos.

Séries Simuladas

A Figura 7.1 apresenta o valor médio dos índices ao longo dos níveis de quantização para cada um dos três tipos de ruídos simulados. De modo geral, observa-se que o índice 0V, associado com variações muito lentas, decresce a medida que ε aumenta, enquanto os índices 2LV e 2UV, associados respectivamente a variações lentas e rápidas, têm comportamento contrário. Tal comportamento pode ser esperado, pois a medida que se aumenta a quantidade de níveis de quantização, aumenta-se também as possibilidades de ocorrência dos padrões que representam variações relativamente mais rápidas e diminui-se as de variações mais lentas. Já o índice 1V, que agrupa padrões de variação lenta e muito lenta, comporta-se de forma diferente em cada caso.

Dinâmica Simbólica - Séries Simuladas

Figura 7.1. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Valores médios dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ϵ .

Dentro do intervalo investigado de ϵ , para o ruído browniano, os quatro índices evoluem monotonicamente, sempre havendo prevalência bem maior do índice 0V sobre os demais. Isto indica que os padrões de frequências muito baixas são ampla maioria, refletindo a alta energia dos componentes de mais baixa frequência neste tipo de ruído. A família 1V para o ruído browniano cresce à medida que ϵ aumenta a uma taxa maior que a das famílias 2LV e 2UV, ressaltando a baixa energia das componentes de frequência mais alta.

O ruído branco apresenta valores diferentes para os índices, com uma tendência decrescente para a família 1V. Para $\epsilon = 2$, metade dos padrões pertencem a família 1V, e as famílias 0V e 2UV dividem a outra metade com um quarto dos padrões cada. Isto pode ser indicação de proporções iguais dos possíveis padrões formados com apenas 2 níveis de quantização, refletindo as características do espectro de frequência deste tipo de ruído. Os índices evoluem ao longo de ϵ de modo que para valores altos de ϵ a família 2UV tende a ter metade dos padrões, as famílias 1V e 2LV tendem a ter um quarto cada, e a família 0V tende a zero. Tal equilíbrio entre as famílias pode mais uma vez ser reflexo da característica constante do seu espectro de frequência. Nota-se também que em $\epsilon = 3$ os valores dos índices interessantemente parecem fugir da tendência das curvas.

Para o ruído 1/f, os valores dos índices se diferenciam dos outros dois tipos de ruídos. Neste ruído, a família 1V apresenta valores com comportamento não monotônico ao longo de ϵ , de forma que os índices crescem até um máximo e parecem então iniciar uma tendência

decrecente. Para $\varepsilon = 2$ e 3, os índices de cada família são praticamente os mesmos, sendo que 0V tem cerca de 65% dos padrões, 1V tem 25% e 2UV, 10%. Essa igualdade de valores pode ser reflexo das propriedades fractais deste tipo de ruído. A partir de $\varepsilon = 5$, quando os índices 0V e 1V se igualam ($\sim 40\%$), a família 1V passar a ser a mais frequente, sendo seguida por 0V, 2UV e 2LV. Já para valores maiores de ε , percebe-se a tendência de que em algum instante o índice 2UV superará o 1V, e o 0V passará a ser o de menor valor.

A Figura 7.2 mostra os valores dos mesmos índices separados agora por famílias, permitindo a comparação entre os diferentes tipos de séries. Para família 0V, em uma comparação que reflete o peso das componentes de baixa frequência relativamente em cada um dos ruídos, o ruído browniano é quem tem os maiores valores e a menor taxa de decrescimento, seguido por ruído $1/f$ e por último, ruído branco, com os valores mais baixos. Para as demais famílias, o cenário se inverte sendo que ruído browniano apresenta os menores valores, que são relativamente muito baixos, indicando que os padrões de variação mais rápida ocorrem muito pouco. Para a família 1V, o ruído $1/f$ também tende a valores maiores que o ruído branco, refletindo a presença maior de variações lentas. Para as últimas famílias, 2LV e 2UV, o ruído branco tem valores maiores que o $1/f$, indicando a maior representatividade das componentes de alta frequência no ruído branco.

Figura 7.2. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, $1/f$ e browniano. Comparação entre os tipos de ruídos para cada um dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ε .

Figura 7.3. Análise de dinâmica simbólica para séries simuladas: ruídos branco, 1/f e browniano. Comparação entre os tipos de ruídos dentro de cada nível de quantização ε .

Na Figura 7.3 observa-se melhor a variação dos índices dentro de cada nível de quantização investigado. O ruído browniano mantém praticamente o mesmo perfil para os diferentes níveis, com total superioridade do índice 0V. O ruído 1/f parte de perfis semelhantes para $\varepsilon = 2$ e 3, com superioridade dos índices de variações lentas 0V (principalmente) e 1V, e tende a perfis mais balanceados com predominância do índice 1V, enquanto o ruído branco tende a perfis relativamente equilibrados entre os índices de variações lentas (0V, 1V e 2LV) e o de variações rápidas (2UV).

Segmentos Longos

A Figura 7.4 apresenta o valor médio dos índices ao longo dos níveis de quantização para os grupos A e B de segmentos longos originais e filtrados. Em relação as séries originais, os valores médios entre os dois grupos são muito próximos para todas as famílias. Os perfis dos gráficos remetem aos dos obtidos com a simulação do ruído browniano, no que diz respeito ao predomínio da família 0V sobre as demais. Esses valores, assim como para o ruído

Figura 7.4. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ϵ entre os grupos A e B para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).

browniano, provavelmente estão associados a alta energia dos componentes de baixa frequência e a não estacionariedade dos segmentos de EEG. Exceto o índice 2LV, todos os demais apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos em todos os valores de ϵ , com $p < 0,001$. Para 2LV em $\epsilon=2$ e $\epsilon=3$, não há a formação de padrões desta família e a comparação não se aplica. Em $\epsilon=4,5,6,7,8,9,10$, obteve-se, respectivamente, p igual a 0,181; 0,049; 0,007; 0,010; 0,038; 0,003; 0,005.

Ao considerar as séries filtradas, entretanto, os perfis das curvas já não são tão similares quanto aos do ruído browniano, assemelhando-se mais a um perfil que parece "transitório", ou intermediário, para os do ruído 1/f. Essa alteração pode estar associada a estacionariedade das séries, uma vez que estas séries filtradas podem ser consideradas mais estacionárias que as séries originais, assim como o ruído 1/f quando comparado ao browniano. Além disso, os valores médios entre os grupos estão mais distantes. Começando pelo índice 2UV, porém, as

diferenças são quase nulas, e ambos os grupos têm pouquíssimos padrões de variação rápida, assim como as séries originais. Já para os demais índices, ao longo dos valores de ϵ , o grupo A tem mais padrões de 0V e menos padrões de 1V e 2LV que o grupo B. Isto indica que, na banda de frequência 70-600 Hz, nos segmentos contendo HFO a predominância dos padrões de variação muito lenta é maior que nos segmentos sem HFO. Esta diferença está provavelmente associada a presença da HFO nos segmentos do grupo A. Uma HFO é um evento local de maior amplitude que o restante da série filtrada, que tende a ser estacionária, por exceção da própria HFO. Assim, ao quantizar a série, sua amplitude (intervalo entre mínimo e máximo da série) é determinada pela amplitude da HFO, que faz com que a maioria dos símbolos caia dentro do mesmo intervalo quantizado, provocando a formação de muitos padrões da família 0V. Com os segmentos de B, os símbolos ficam mais distribuídos entre os intervalos quantizados, promovendo menos padrões de 0V, mas mais padrões de 1V, e até 2LV quando ϵ é maior. Com exceção do índice 2LV quando $\epsilon=2$, todos os demais índices apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos em todos os valores de ϵ , com $p < 0,001$. Para $\epsilon=2$, não há formação de padrões 2LV e, portanto, a comparação não se aplica.

Figura 7.5. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação entre séries originais dos grupos A e B dentro de cada nível de quantização ϵ .

Por outra perspectiva, na Figura 7.5 pode-se observar que praticamente não há alterações na variação dos índices das séries originais dentro de cada nível de quantização investigado. Além disso, em todos os níveis o perfil se assemelha ao do ruído browniano no que diz respeito a porcentagem de padrões 0V. Já para as séries filtradas, como mostrado na Figura 7.6, o perfil dos índices para o grupo A também praticamente não se altera, mantendo superioridade significativa dos padrões 0V. Para o grupo B, porém, nota-se que a medida que ϵ aumenta, seu perfil se diferencia havendo um balanceamento entre os padrões 0V e 1V.

Figura 7.6. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos longos de EEG. Comparação entre séries filtradas dos grupos A e B dentro de cada nível de quantização ϵ .

Segmentos Curtos

A Figura 7.7 apresenta o valor estimado dos índices ao longo dos níveis de quantização para os grupos A e B de segmentos curtos originais e filtrados. Em relação as séries originais, ambos os grupos possuem elevadíssima porcentagem de padrões 0V e uma pequena porcentagem de 1V, que, respectivamente, decai e cresce à medida que ϵ aumenta, sendo que o grupo A tem padrões mais lentos de variação que o grupo B. Para ambos os grupos, os índices 2LV e 2UV são muito próximos a zero. As séries curtas filtradas do grupo A apresentam mais

padrões 0V e menos padrões 1V e 2LV que as do grupo B, indicando que na banda de frequência 70-600 Hz os segmentos de HFO têm mais padrões de variação muito lenta do que os segmentos não HFO. Assim, os perfis dos segmentos curtos se assemelham aos dos segmentos longos, tanto originais quanto filtrados, e provavelmente refletem as mesmas características, porém num intervalo de tempo mais curto. Nos dois cenários, com exceção do índice 2LV quando $\epsilon=2$, todos os demais índices apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos em todos os valores de ϵ , com $p < 0,001$.

Figura 7.7. Análise de dinâmica simbólica para os segmentos curtos de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV ao longo dos níveis de quantização ϵ entre os grupos A e B para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).

Análise em Janelas

Os segmentos longos de EEG foram divididos em 19 janelas e para cada uma delas os índices 0V, 1V, 2LV e 2UV foram calculados. Para o grupo A, há uma HFO no centro dos segmentos, que corresponde as janelas de número 9, 10 e 11.

A Figura 7.8 apresenta o valor médio dos índices no decorrer do tempo a partir dos segmentos originais dos grupos A e B, para $\varepsilon = 2, 4, 6, 8, 10$. Observa-se que em nenhuma combinação entre nível e índice há uma indicação clara da presença de HFO no centro dos segmentos do grupo A. Há pequenas alterações que poderiam sugerir sua presença, porém a diferença de valores, na prática, pode ser considerada muito baixa. Para o grupo B, os valores podem ser considerados constantes ao longo do segmento.

Figura 7.8. Análise de dinâmica simbólica janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação dos índices $0V$, $1V$, $2LV$ e $2UV$ em função das janelas ao longo do tempo para diferentes níveis de quantização ε em séries dos grupos A e B.

Já a Figura 7.9 apresenta a mesma análise para os segmentos filtrados. Neste caso, é possível observar, no grupo A, uma alteração mais expressiva nos valores das janelas centrais em relação as demais, em praticamente todos os gráficos. Novamente para o grupo B, os valores podem ser considerados constantes ao longo do segmento. As alterações presentes nas

janelas centrais do grupo A concordam com os resultados obtidos com os segmentos curtos filtrados, quando o grupo A, que representa uma HFO, tinha valores maiores para o índice 0V e menores para os demais em relação ao grupo B, que representa um sinal regular de EEG. Desta forma, os índices calculados na análise de dinâmica simbólica parecem ser capazes de identificar a presença de HFO em um segmento de EEG.

Figura 7.9. Análise de dinâmica simbólica janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação dos índices 0V, 1V, 2LV e 2UV em função das janelas ao longo do tempo para diferentes níveis de quantização ϵ em séries dos grupos A e B.

7.2 Análise de Flutuações Destendenciadas

Para os experimentos realizados com séries simuladas, segmentos curtos e segmentos longos originais de EEG, foi calculado um parâmetro de autossimilaridade α . Para os

segmentos longos filtrados de EEG foram calculados dois parâmetros, α_1 e α_2 . As figuras a seguir apresentam valores médios dos parâmetros de autossimilaridade. O erro padrão das medidas é muito pequeno e não é visível nos gráficos. Primeiramente são apresentados os resultados com séries simuladas, seguidos dos resultados com segmentos longos e segmentos curtos de EEG, e por fim dos resultados da análise em janelas com segmentos longos.

Séries simuladas

A Figura 7.10 apresenta o valor médio de α para cada um dos três tipos de ruído analisados. A figura também exibe o gráfico log-log da flutuação média dentro das janelas em função do tamanho da janela, ilustrando uma estimativa das diferentes "retas" ajustadas para cada tipo de ruído, de onde são estimados os parâmetros. Nota-se que para os três casos as flutuações destendenciadas aumentam à medida que o tamanho das janelas também aumenta. Para o ruído branco, que é uma série descorrelacionada, $\alpha = 0,5$. Para o ruído $1/f$, $\alpha = 1$, indicando a presença de correlações persistentes na forma de lei de potência. E para ruído browniano, $\alpha = 1,5$. Assim, o ruído $1/f$ pode ser interpretado como um compromisso entre a completa imprevisibilidade do ruído branco, de panorama muito "rugoso", e o panorama muito mais suave do ruído browniano.

Figura 7.10. DFA para séries simuladas: ruídos branco, $1/f$ e browniano. Valores médios do parâmetro de autossimilaridade α .

Segmento longos

A Figura 7.11 apresenta o valor médio de α calculado dos segmentos longos originais para os grupos A e B. Ambos os grupos possuem valores praticamente idênticos de $\alpha \cong 1,67$. Assim, independentemente da presença de HFO, os segmentos de EEG apresentam características de autossimilaridade mais próximas a do ruído browniano do que a dos demais ruídos, ou seja, apresentam correlações persistentes, mas não na forma de lei de potência. Este valor de α também é uma indicação da suavidade dos segmentos, mas não funciona como um bom parâmetro para diferenciar as séries entre os dois grupos.

Figura 7.11. DFA para os segmentos longos originais de EEG. Gráfico log-log das flutuações destendenciadas em função do tamanho das janelas e comparação dos parâmetros de autossimilaridade α entre os grupos A e B.

Já na Figura 7.12 é apresentado o resultado com segmentos longos filtrados. No gráfico log-log é claramente visível o fenômeno de *crossover*, a diferença do comportamento das flutuações a partir de um determinado tamanho de janela, em $n = 54$ (linha pontilhada em $\log_{10}(n) = 1,73$) para ambos os grupos. Desta forma, foram calculados dois índices, α_1 e α_2 , a partir de *crossover* em $n = 54$.

O grupo A tem valor médio de $\alpha_1 = 1,59$ enquanto o grupo B tem $\alpha_1 = 1,36$. Ambos os valores mais uma vez são mais próximos ao do índice do ruído browniano. Entretanto, agora há uma sugestão de que nas séries filtradas na banda 70-600 Hz, os segmentos com HFO (grupo A) são mais suavizados que os sem HFO (grupo B) em escalas mais curtas de tempo de até aproximadamente 10 ms. Além disso, os segmentos do grupo B, em relação aos do grupo A,

estariam mais próximos das características fractais do ruído $1/f$ ($\alpha = 1$), sugerindo que possuem características mais próximas às esperadas para condição de “normalidade”. Já os valores de α_2 próximos a zero, tanto para A ($\alpha_2=0,03$) quanto para B ($\alpha_2=0,02$), indicam a presença de anticorrelações nas escalas mais longas destes segmentos filtrados, provavelmente refletindo a predominância das componentes de alta frequência.

Os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ para a comparação entre os dois grupos em todos os parâmetros calculados com segmentos longos.

Figura 7.12. DFA para os segmentos longos filtrados de EEG. Gráfico log-log das flutuações destendenciadas em função do tamanho das janelas. Em ambos os grupos A e B, observa-se o fenômeno de crossover em $n=54$ ($\log(n)=1,73$), levando a comparação de dois parâmetros de autossimilaridade, α_1 (escalas curtas) e α_2 (escalas longas).

Segmentos curtos

Para os segmentos curtos, os valores médios encontrados para α nas séries originais foram 1,86 para grupo A e 1,71 para grupo B, e assim como para os segmentos longos originais indicam características próximas a de ruído browniano.

Para as séries filtradas os valores médios encontrados foram $\alpha = 1,53$ para A e $\alpha = 1,36$ para B. Os valores de α calculados para os segmentos curtos filtrados são bem próximos, e condizentes, aos de α_1 obtidos dos segmentos longos filtrados.

Os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações com segmentos curtos entre os dois grupos.

Análise em Janelas

Os segmentos longos de EEG foram divididos em 19 janelas e para cada uma delas foram calculados os parâmetros α para séries originais, e α_1 e α_2 para séries filtradas. Para o grupo A, há uma HFO no centro do segmento, que corresponde as janelas de número 9, 10 e 11.

Figura 7.13. DFA janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação dos parâmetros de autossimilaridade α em séries dos grupos A e B.

A Figura 7.13 apresenta o valor médio de α ao longo do tempo para os segmentos originais dos grupos A e B. No grupo A, o valor de α fica em torno de 1,84. Observa-se uma pequena variação dos valores de A entre as janelas 9 e 12, que correspondem a um intervalo com e pós HFO. Quanto ao grupo B os valores podem ser considerados constantes ao longo do segmento (cerca de 1,73). De modo geral há a indicação que os segmentos de A são mais suavizados que os de B.

Já a Figura 7.14 apresenta a análise para os segmentos filtrados. Neste caso, foram calculados dois índices de autossimilaridade, α_1 e α_2 . Para α_1 , é possível observar no grupo A uma alteração expressiva nos valores das janelas centrais em relação as demais, enquanto no grupo B, os valores podem ser considerados constantes ao longo do segmento (em torno de 1,33). Nas janelas mais afastadas do centro, α_1 indica que as flutuações dos segmentos de A na banda 70-600 Hz assemelham-se as do ruído browniano (α_1 próximo de 1,5), havendo uma alteração à medida que se aproxima das HFO, quando os segmentos parecem ser mais suaves ainda (em torno de 1,63).

Figura 7.14. DFA janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação dos parâmetros de autossimilaridade α_1 e α_2 em séries dos grupos A e B.

Em relação a α_2 , no grupo A seu valor fica em torno de 0,15 e observa-se que parece haver pequenas alterações do índice exatamente antes e, mais pronunciadamente, depois da ocorrência das HFO, enquanto no grupo B, mais uma vez, os valores podem ser considerados constantes ao longo do segmento (próximos a 0,12). Assim, os parâmetros calculados por DFA podem identificar a presença de HFO em um segmento de EEG.

7.3 Entropia Multiescala

Para os experimentos realizados com séries simuladas e segmentos longos de EEG a entropia multiescala foi calculada para escalas de 1 a 15, com parâmetros m de 1 a 5 e r nos valores: 0,02; 0,10; 0,15; 0,20 e 0,30. Para os segmentos curtos, devido ao número limitado de pontos, foi calculada apenas a entropia amostral das séries, equivalente ao valor da escala 1 da MSE. Variou-se m de 1 a 5 e r de 0,02 a 0,50 com passo de 0,02. Para a análise em janelas também foi calculada apenas entropia amostral, com m de 1 a 3 e r nos valores 0,10; 0,20 e 0,30. As figuras a seguir apresentam valores médios de entropia. O erro padrão das medidas é muito pequeno e não está sempre visível nos gráficos. Primeiramente são apresentados os resultados com séries simuladas, seguidos dos resultados com segmentos longos e segmentos curtos de EEG, e por fim os resultados da análise em janelas com segmentos longos.

Séries Simuladas

A Figura 7.15 apresenta os resultados da MSE para cada um dos três tipos de ruído. Os valores médios de entropia amostral ao longo das escalas de 1 a 15 são exibidos para diferentes pares dos parâmetros m e r . Eixos de cor cinza em alguns gráficos indicam que para aquele par m e r nem todas as séries tiveram valores de entropia válidos, e médias e erros padrão foram calculados sobre os valores válidos restantes. Esses casos ocorrem com pares em que, relativamente, m é grande e r pequeno, o que dificulta encontrar padrões de tamanho m , dentro da tolerância r , que se repetem ao longo série, não permitindo assim o cálculo da entropia.

Figura 7.15. Entropia multiescala para séries simuladas: ruídos branco, $1/f$ e browniano. Valores médios de entropia amostral ao longo das escalas para diferentes pares de parâmetros m e r . Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.

De modo geral, os diferentes pares de m e r indicam o mesmo resultado. A Figura 7.16 ilustra com mais detalhes a MSE calculada para $m = 2$ e $r = 0,15$. Analisando a figura na escala 1, observa-se que o ruído branco, uma série totalmente descorrelacionada e altamente irregular, tem o maior valor de entropia. O ruído $1/f$, reconhecido pela presença de correlações fractais,

Figura 7.16. Entropia multiescala para séries simuladas com $m=2$ e $r=0,15$.

apresenta valor de entropia menor que o do ruído branco. Já o ruído browniano, que tem um perfil muito mais suavizado que os outros dois tipos, apresenta valor muito baixo de entropia. Desta forma, a entropia analisada na escala original dos sinais (escala 1) não é capaz de fornecer informação em termos de complexidade. Essa limitação é contornada ao analisar as demais escalas. O ruído $1/f$, por exemplo, mantém os valores de entropia praticamente constantes, revelando as correlações existentes em múltiplas escalas de tempo. Para o ruído branco, o valor de entropia decresce monotonicamente ao longo das escalas a ponto de se tornar menor que do ruído $1/f$, indicando que há perda de informação em escalas maiores. O ruído browniano, por sua vez, apresenta um crescimento monotônico da entropia ao longo das escalas, sugerindo que novas estruturas são reveladas na série em escalas de tempo maiores.

Segmentos Longos

A Figura 7.17 apresenta os resultados da MSE para segmentos longos originais dos grupos A e B. São exibidos os valores médios de entropia amostral ao longo das escalas de 1 a 15 para diferentes pares dos parâmetros m e r . A observação quanto a cor cinza dos eixos em alguns gráficos é a mesma feita para as séries simuladas.

Assim como no caso das séries simuladas, a análise nos diferentes pares de m e r indica o mesmo resultado. Para ambos os grupos, o valor de entropia é mínimo e muito baixo na escala 1 e aumenta gradativamente para as escalas maiores, assemelhando-se ao comportamento da MSE para o ruído browniano. O grupo A, porém, apresenta valores um pouco menores de entropia quando comparado ao grupo B para todas as escalas analisadas, indicando que os segmentos sem HFO tem uma estrutura levemente mais irregular que os segmentos contendo HFO. Os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações entre os dois grupos em todas as escalas para todos os pares m e r calculados com segmentos longos originais.

Figura 7.17. Entropia multiescala para segmentos longos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de entropia amostral ao longo das escalas para diferentes pares de m e r para séries originais (acima) e filtradas (abaixo). Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.

Os resultados da MSE para segmentos longos filtrados dos grupos A e B ao longo das escalas de 1 a 15, para diferentes pares dos parâmetros m e r , também são apresentados na Figura 7.17. Mais uma vez, a análise dos diferentes pares de m e r para os segmentos longos filtrados indicam que ambos os grupos exibem perfis da curva de valores de entropia semelhantes.

Os menores valores se encontram na escala 1 e são muito próximos para os dois grupos, indicando séries bastante regulares. A entropia então aumenta até um valor máximo na escala 4, a partir de onde passa a decrescer mais lentamente até a última escala analisada. Este tipo de comportamento sugere que para estes segmentos de EEG filtrados na banda 70-600 Hz, há o surgimento de novas estruturas nas séries a partir das escalas menores, mas que atingem um limite e gradualmente voltam a apresentar relativamente menos informação para as escalas maiores. Como nas séries originais, os valores de entropia para as séries filtradas são maiores para o grupo B, indicando maior regularidade nas séries do grupo A. Além disso, de modo geral, os valores de entropia para as séries filtradas são consideravelmente maiores que os obtidos com as séries originais, refletindo a maior irregularidade das séries filtradas, proporcionada pela predominância das componentes de alta frequência que as compõem.

Na comparação entre os dois grupos de segmentos longos filtrados, os testes estatísticos indicam valores de $p < 0,001$ em quase todas as escalas de todos os pares m e r . As exceções são para $r=0,02$ com $m=4$ e $m=5$, com $p > 0,10$ nas escalas maiores que 1, como consequência do grande número de séries que tiveram valores de entropia inválidos.

Em relação ao conceito de complexidade fisiológica, os valores médios de entropia obtidos com séries longas tanto originais quanto filtradas sugerem uma dinâmica similar entre os grupos através das diferentes escalas de tempo. Entretanto, valores médios menores para o grupo contendo HFO sugerem uma regularidade sutilmente maior das suas séries. Esta regularidade poderia estar refletindo um grau de sincronização maior das unidades neuronais envolvidas na geração dos seus sinais, e assim indicando uma região latente com potencial para ocorrência de HFO e também das crises epiléticas.

Segmentos Curtos

Os valores médios de entropia amostral calculados para os segmentos curtos originais são apresentados na Figura 7.18. A entropia foi calculada para m de 1 a 5 ao longo de diferentes

valores de tolerância r . Observa-se que independentemente de m , os resultados são semelhantes. Para ambos os grupos, os valores de entropia diminuem à medida que se aumenta a tolerância. Isso ocorre devido ao aumento da probabilidade de ocorrência de padrões similares ao longo das séries, à medida que o critério de similaridade é relaxado. Os resultados indicam que a entropia amostral identifica e aponta a maior regularidade das HFO em relação aos segmentos não HFO.

Figura 7.18. Entropia amostral para segmentos curtos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de entropia ao longo de r para séries originais (esquerda) e filtradas (direita).

Para os segmentos curtos filtrados, apresentados de forma similar na mesma Figura 7.18, os valores de entropia são maiores que os dos segmentos originais. Isso é explicado pelo fato de serem segmentos formados apenas por componentes de alta frequência entre 70-600 Hz, o que caracteriza essa irregularidade mais elevada. Novamente, assim como no caso das séries longas, o grupo A apresenta menores valores de entropia, e, portanto, maior regularidade que o grupo B.

Os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações com segmentos curtos entre os dois grupos para todos os pares de parâmetros m e r analisados.

Análise em Janelas

Os segmentos longos de EEG foram divididos em 19 janelas e para cada uma delas calculou-se a entropia amostral para m de 1 a 3 e r de 0,1; 0,2 e 0,3. Para o grupo A, há uma HFO no centro do segmento, que corresponde as janelas de número 9, 10 e 11.

A Figura 7.19 apresenta o valor médio da entropia ao longo do tempo para os segmentos originais dos grupos A e B. Ao longo dos segmentos, os valores de entropia para os grupos A e B se mostram bem próximos, mas os segmentos sem HFO do grupo B ainda apresentam entropia maior que as do grupo A. Uma pequena perturbação é observada a partir da metade do segmento do grupo A, exatamente o local onde se encontra a HFO. Esta perturbação é mais acentuada nas duas janelas seguintes a janela central. Isto sugere que a entropia amostral é sensível a presença de HFO e que o sinal pós-oscilação exibe uma característica mais regular.

Figura 7.19. Entropia amostral janelada nos segmentos longos originais de EEG. Comparação entre séries dos grupos A e B.

Os resultados com segmentos filtrados exibidos na Figura 7.20 corroboram a sensibilidade da entropia a HFO. Observa-se que, ao centro dos segmentos do grupo A, os valores de entropia estão consideravelmente mais baixos que o restante das janelas. Os segmentos filtrados por serem naturalmente mais irregulares que os originais, destacam a regularidade da HFO, capturada pela entropia. Apesar da leve superioridade dos valores do grupo B, ambos os grupos apresentam valores de entropia muito próximos ao longo dos segmentos, exceto claro, na porção central dos segmentos de A.

Figura 7.20. Entropia amostral janelada nos segmentos longos filtrados de EEG. Comparação entre séries dos grupos A e B.

7.4 Análise qSDiff

Para as séries simuladas e reais foi calculada a qSDiff ao longo de diferentes valores do parâmetro entrópico q de -2 a 2. Variou-se o parâmetro m de 1 a 5 e foram usadas tolerâncias r de 0,02; 0,10 e 0,20. Das curvas qSDiff foram extraídos os índices qSDiff_{max}, q_{max} e q_{zero}. As figuras a seguir apresentam valores médios da qSDiff e dos índices calculados. O erro padrão das medidas pode ser muito pequeno e não está sempre visível nos gráficos. São apresentados os resultados com séries simuladas, seguidos dos com segmentos longos e curtos de EEG.

Séries Simuladas

A Figura 7.21 exibe os valores médios de qSDiff em função de q para os diferentes pares de m e r analisados. Eixos de cor cinza em alguns gráficos indicam que, para aquele par m e r , nem todas as séries tiveram valores de qSDiff válidos, e médias e erros padrão foram calculados sobre os valores válidos restantes. Esses casos ocorrem para pares de parâmetros em que relativamente m é grande e r pequeno, o que dificulta encontrar padrões de tamanho m na série. Através da figura pode-se observar o comportamento das curvas para cada um dos três tipos de ruído e antever o valor médio dos índices extraídos. Exceto por $m = 1$, onde as curvas médias dos três ruídos são sempre decrescentes, nos demais valores de m as curvas de ruído browniano

e ruído $1/f$ apresentam pico de máximo e cruzam o eixo das abscissas, o que não acontece com ruído branco. A Figura 7.22 mostra mais detalhes das curvas para a combinação $m = 2$ e $r = 0,20$ em diferentes níveis de ampliação do gráfico.

Figura 7.21. Análise $qSDiff$ para séries simuladas: ruídos branco, $1/f$ e browniano. Valores médios de $qSDiff$ ao longo do índice entrópico q , para diferentes pares de parâmetros m e r . Gráficos com eixos na cor cinza indicam que séries com valores inválidos de entropia não entraram no cálculo das médias apresentadas para aquele par de parâmetros.

Figura 7.22. Análise $qSDiff$ para séries simuladas com $m = 2$ e $r = 0,20$ em diferentes níveis de ampliação no eixo das ordenadas.

Ao analisar a Figura 7.23, que exibe o valor médio dos índices $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} para cada tipo de ruído, nota-se que para o ruído branco eles não puderam ser calculados, uma vez que suas curvas $qSDiff$ não possuem as características necessárias para a sua extração, o que é interpretado como ausência de complexidade. Já os ruídos 1/f e browniano, tiveram os índices calculados para algumas combinações de parâmetros m e r , e em todos os casos o valor para o ruído 1/f foi superior ao browniano, sugerindo uma complexidade maior do ruído 1/f. Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados.

Figura 7.23. Análise $qSDiff$ para séries simuladas. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (topo), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma série do tipo.

Segmentos Longos

Figura 7.24. Análise qSDiff para segmentos longos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de qSDiff ao longo do índice entrópico q , para diferentes pares de parâmetros m e r , para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).

Figura 7.25. Análise $qSDiff$ para segmentos longos originais dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).

A Figura 7.24 apresenta os resultados da $qSDiff$ para segmentos longos originais e filtrados dos grupos A e B. São exibidas as médias sobre os valores válidos de $qSDiff$ ao longo do parâmetro q para diferentes pares dos parâmetros m e r . Nessa figura pode-se observar o

comportamento das curvas de valores qSDiff para os dois grupos em ambos os cenários, original e filtrado, e antever o valor médio dos índices extraídos. Exceto por $m = 1$, onde as curvas médias sempre decrescem, tanto nas séries originais quanto nas filtradas, nos demais valores de m as curvas de ambos os grupos apresentam pico de máximo e cruzam o eixo das abscissas.

A Figura 7.25 exhibe o valor médio dos índices qSDiff_{max}, q_{max} e q_{zero} calculados para as séries longas originais. Nota-se que para os dois grupos eles não puderam ser calculados para $m = 1$ (exceto para grupo B em $r = 0,02$), uma vez que suas curvas qSDiff são sempre decrescentes e não cruzam o eixo das abscissas como observado na Figura 7.24. A exceção ocorre porque apesar da curva média ser sempre decrescente, alguns segmentos de B apresentam curvas com perfil de ponto de máximo. Para os demais valores de m , os índices do grupo B são sempre maiores que os do grupo A, sugerindo que os segmentos com HFO são séries menos complexas. Para os três índices, os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações entre os dois grupos para todos os pares m e r analisados, com $m > 1$.

Já a Figura 7.26 exhibe o valor médio dos índices para as séries longas filtradas e as observações em relação a $m = 1$ também são válidas para ela. Assim como anteriormente, os índices q_{max} e q_{zero} são sempre maiores no grupo B que no grupo A para todas as combinações de m e r . Entretanto, para qSDiff_{max}, essa superioridade é melhor observada a partir de $m = 3$. Os resultados sugerem que as séries filtradas na banda de alta frequência 70-600 Hz do grupo B também apresentam maior complexidade que as do grupo A. Para os três índices, os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações entre os dois grupos para todos os pares m e r analisados, com $m > 1$, com exceção do par $m = 5$ e $r = 0,02$, em que para qSDiff_{max}, $p = 0,06$; para q_{max}, $p = 0,16$; e para q_{zero}, $p = 0,26$.

Portanto, em termos de complexidade fisiológica, os valores médios dos índices obtidos na análise qSDiff sobre segmentos longos, tanto originais quanto filtrados, sugerem que a região cerebral geradora de HFO apresenta uma perda de complexidade, que poderia ser interpretada como um afastamento da condição de normalidade, estando associada a fisiopatologia responsável pela ocorrência das crises epiléticas.

Figura 7.26. Análise $qSDiff$ para segmentos longos filtrados dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).

Segmentos Curtos

A Figura 7.27 apresenta os resultados da qSDiff para segmentos curtos originais e filtrados dos grupos A e B. São exibidas as médias sobre os valores válidos de qSDiff ao longo do parâmetro q para diferentes pares dos parâmetros m e r . Nessa figura pode-se observar o comportamento das curvas de valores qSDiff para os dois grupos em ambos os cenários, original e filtrado, e antever o valor médio dos índices extraídos. Exceto por $m = 1$, onde as curvas médias sempre decrescem, tanto nas séries originais quanto nas filtradas, nos demais valores de m as curvas de ambos os grupos apresentam pico de máximo e cruzam o eixo das abscissas.

A Figura 7.28 exibe o valor médio dos índices $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} calculados para as séries curtas originais. Nota-se que, para os dois grupos, apesar de suas curvas médias qSDiff sempre decrescerem para $m = 1$, como visto na Figura 7.27, há índices médios na figura para este valor de m em $r = 0,02$ e $0,10$. Da mesma forma como no caso dos segmentos longos, isso ocorre porque alguns segmentos apresentam curvas com perfil de ponto de máximo para $m = 1$, mas que desaparecem na média com todas as séries. Para os demais valores de m , os índices do grupo B são sempre maiores que os do grupo A, sugerindo que o trecho de HFO tem características menos complexas que um trecho “normal” de EEG. Para os três índices, os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações entre os dois grupos para quase todos os pares m e r analisados. As exceções são os pares ($r = 0,02$; $m = 5$) e ($r = 0,1$; $m = 1$), onde $p > 0,10$ e ($r = 0,02$; $m = 4$) em que para $qSDiff_{max}$, $p = 0,003$; e para q_{max} e q_{zero} , $p = 0,021$.

Já a Figura 7.29 exibe o valor médio dos índices para as séries curtas filtradas e as observações em relação a $m = 1$ também são válidas para ela. Os valores médios dos índices indicam que eles também são maiores para o grupo B, sugerindo que as séries filtradas na banda de alta frequência 70-600 Hz do grupo B também apresentam maior complexidade que as do grupo A. Para os três índices, os testes estatísticos apontam valores de $p < 0,001$ nas comparações entre os dois grupos para quase todos os pares m e r analisados. As exceções são para os pares ($r = 0,02$; $m = 3$), ($r = 0,02$; $m = 4$) e ($r = 0,1$; $m = 1$), onde $p > 0,10$.

Assim como as séries longas, portanto, as séries curtas também sugerem a perda de complexidade fisiológica da região cerebral geradora de HFO.

Figura 7.27. Análise *qSDiff* para segmentos curtos de EEG dos grupos A e B. Valores médios de *qSDiff* ao longo do índice entrópico *q*, para diferentes pares de parâmetros *m* e *r*, para séries originais (acima) e filtradas (abaixo).

Figura 7.28. Análise $qSDiff$ para segmentos curtos originais dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).

Figura 7.29. Análise $qSDiff$ para segmentos curtos filtrados dos grupos A e B. Valores médios dos índices $qSDiff_{max}$ (acima), q_{max} (centro) e q_{zero} (abaixo) para diferentes pares de parâmetros m e r . Para os pares de m e r que não apresentam valores, os índices não puderam ser calculados para nenhuma das séries do(s) grupo(s).

Capítulo 8

CONCLUSÃO

Neste estudo, investigou-se a aplicação de alguns métodos computacionais de análise de séries temporais sobre sinais eletroencefalográficos intracranianos de pacientes portadores de epilepsia, no contexto de oscilações de alta frequência. Os métodos em questão foram Análise de Dinâmica Simbólica, Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA), Entropia Multiescala (MSE) e Análise qSDiff, e os resultados revelaram propriedades dos sinais de EEG interictais, trazendo evidências de que eles podem ser úteis para identificação de HFO.

A análise de dinâmica simbólica indicou que HFO apresentam dinâmica de variação mais lenta quando comparados com trechos que não são HFO, tanto na análise com séries originais quanto na com filtradas. Os resultados com séries filtradas mostraram diferenças de valores maiores entre os dois grupos, sugerindo que na banda de alta frequência (70-600 Hz) as diferenças entre as dinâmicas são mais acentuadas. Se considerados os segmentos longos, na banda de alta frequência também foi possível detectar diferenças significativas, sendo que os segmentos que contêm HFO possuem predominância de padrões de variações mais lentas que os sem presença de HFO. Na avaliação em janelas, as séries filtradas demonstraram alterações nos padrões de variação das janelas que correspondem a presença de HFO, identificando padrões de variação mais lentos para elas. Assim, a análise de dinâmica simbólica se mostra uma ferramenta útil na caracterização e identificação de HFO.

A DFA apontou características de autossimilaridade diferentes entre os segmentos longos originais e filtrados. Em ambos os grupos, um único parâmetro de autossimilaridade (α) foi observado para os segmentos originais, enquanto para os segmentos filtrados foram observados parâmetros de autossimilaridade diferentes entre escalas menores (α_1) e maiores

(α_2). O parâmetro α dos segmentos originais teve praticamente o mesmo valor médio para os dois grupos e indica a característica de séries bastante suavizadas e com presença de correlações de longo alcance. Para os segmentos filtrados, α_1 apontou diferença entre os dois grupos, sendo que segmentos com HFO são caracterizados como mais suaves que os sem HFO. Além disso, o valor médio de α_1 para os segmentos sem HFO é mais próximo do considerado para normalidade. Já os valores de α_2 dos dois grupos foram muito próximos e indicaram a presença de fortes anticorrelações nas séries, refletindo a natureza mais ruidosa dos sinais na banda de alta frequência. Na avaliação em janelas, os resultados indicaram que o parâmetro de autossimilaridade se altera nas janelas correspondentes a HFO, indicando que DFA também é um método que pode ser útil na identificação de HFO.

A MSE sobre os segmentos longos originais indicou que novas estruturas são reveladas em escalas de tempo cada vez maiores nas séries de EEG. Já em relação aos segmentos filtrados, a entropia se eleva até uma escala com valor de entropia máxima a partir da qual menos informação passa a ser revelada. As duas análises sugerem que segmentos com HFO são um pouco mais regulares que os que não contêm HFO. A entropia amostral calculada sobre os segmentos curtos também indicou que HFO são mais regulares que os trechos não HFO, em ambas as condições originais e filtrados. A avaliação em janelas indicou que a entropia amostral se altera nas janelas correspondentes a presença de HFO. Deste modo, entropia multiescala e entropia amostral são métodos que podem auxiliar na caracterização e identificação de HFO.

Em relação a análise qSDiff, os resultados em todos os experimentos, com segmentos longos e curtos, originais e filtrados, sugeriram que os segmentos contendo HFO são menos complexos que os demais. Estes achados estão coerentes com o conceito de complexidade fisiológica, introduzida por Goldberger et. al. [94], uma vez que o tecido hipoteticamente doente, neste caso o que gera HFO, apresenta menor complexidade nos sinais originários dele.

De forma geral, os valores dos índices retornados por todos os métodos quando aplicados nos segmentos originais de EEG ficaram próximos daqueles obtidos para o ruído browniano. Isso sugere que os sinais de EEG, em geral, compartilham das propriedades exibidas por séries temporais desse tipo de ruído, como por exemplo, com perfil bastante suavizado, não estacionárias e com presença de correlações persistentes, de longo alcance. Os resultados obtidos com as séries filtradas na banda 70-600 Hz foram capazes de refletir seu perfil mais ruidoso e irregular quando comparadas às séries originais. A avaliação sobre as séries filtradas

mostrou também que elas exibem propriedades e dinâmicas um pouco diferentes das séries originais que podem favorecer a identificação de HFO.

Além disso, os resultados apresentaram evidências de que não somente as HFO, mas segmentos de EEG de até 1 segundo que as contêm, possuem padrões mais regulares de variação do que os segmentos de EEG que não contêm estas oscilações. Esta maior regularidade presente nos segmentos contendo HFO pode ser interpretada como reflexo de um grau de sincronização maior das unidades neuronais envolvidas na geração destes sinais. Isso indicaria um potencial latente daquela região para ocorrência não somente da própria HFO como também das crises epiléticas.

As séries contendo HFO também apresentaram índices que as caracterizam como menos complexas que as demais, sugerindo uma degradação da complexidade fisiológica do sistema que as geram, que poderia estar relacionada com os mecanismos fisiopatológicos da epilepsia, e em concordância com a hipótese de que HFO são biomarcadores desta desordem.

Em resumo, todos os métodos investigados sugerem que as características e propriedades não lineares investigadas, relacionadas a complexidade inerente dos sinais de EEG, podem ser úteis na análise de oscilações de alta frequência, principalmente pelas evidências de que estas características se alteram nas HFO em relação ao restante do sinal.

REFERÊNCIAS

- [1] WHO Media Centre, “WHO | Epilepsy,” *World Health Organization Fact Sheets*. [Online]. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. [Acessado: 29-Dez-2016].
- [2] R. S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel, “Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).,” *Epilepsia*, vol. 46, no. 4, pp. 470–2, Abr. 2005.
- [3] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe, “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, Abr. 2014.
- [4] D. Bhalla, B. Godet, M. Druet-Cabanac, and P.-M. Preux, “Etiologies of epilepsy: a comprehensive review,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 11, no. 6, pp. 861–876, Jun. 2011.
- [5] “Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.,” *Epilepsia*, vol. 22, no. 4, pp. 489–501, Ago. 1981.
- [6] “Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes.,” *Epilepsia*, vol. 30, no. 4, pp. 389–399, Ago. 1989.
- [7] A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshé, D. Nordli, P. Plouin, and I. E. Scheffer, “Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 676–85, Abr. 2010.
- [8] R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé, J. Peltola, E. R. Perez, I. E. Scheffer, and S. M. Zuberi, “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy,” 2016.
- [9] P. Kwan and J. W. Sander, “The natural history of epilepsy: an epidemiological view.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, no. 10, pp. 1376–81, Out. 2004.

-
- [10] M. J. Brodie, "Diagnosing and predicting refractory epilepsy.," *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, vol. 181, pp. 36–9, Jan. 2005.
 - [11] I. Najm, L. Jehi, A. Palmini, J. Gonzalez-Martinez, E. Paglioli, and W. Bingaman, "Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure," *Epilepsia*, vol. 54, no. 5, pp. 772–782, Mai. 2013.
 - [12] F. Rosenow and H. Lüders, "Presurgical evaluation of epilepsy," *Brain*, vol. 124, no. 9, pp. 1683–1700, Set. 2001.
 - [13] H. O. Lüders, I. Najm, D. Nair, P. Widdess-Walsh, and W. Bingman, "The epileptogenic zone: General principles," *Epileptic Disord.*, vol. 8, no. SUPPL. 2, pp. 1–9, 2006.
 - [14] P. Beleza, "Refractory epilepsy: a clinically oriented review.," *Eur. Neurol.*, vol. 62, no. 2, pp. 65–71, Jan. 2009.
 - [15] D. M. Durand and M. Bikson, "Suppression and control of epileptiform activity by electrical stimulation: a review," *Proc. IEEE*, vol. 89, no. 7, pp. 1065–1082, Jul. 2001.
 - [16] B. Litt, A. D'Alessandro, R. Esteller, J. Echauz, and G. Vachtsevanos, "Translating seizure detection, prediction and brain stimulation into implantable devices for epilepsy," in *First International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 2003. Conference Proceedings.*, 2003, pp. 485–488.
 - [17] F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, P. David, K. Lehnertz, and C. E. Elger, "Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization," *Epilepsy Res.*, vol. 53, no. 3, pp. 173–185, Mar. 2003.
 - [18] H. Witte, L. D. Iasemidis, and B. Litt, "Special issue on epileptic seizure prediction," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, no. 5, pp. 537–539, Mai. 2003.
 - [19] E. Niedermeyer and F. L. Silva, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5th ed., vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 - [20] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Academic Press, 2005.
 - [21] A. Bragin, J. Engel, and R. J. Staba, "High-frequency oscillations in epileptic brain.," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 23, no. 2, pp. 151–6, Abr. 2010.
 - [22] C. M. Gray and W. Singer, "Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, no. 5, pp. 1698–702, Mar. 1989.
 - [23] N. E. Crone, A. Korzeniewska, and P. J. Franaszczuk, "Cortical γ responses: searching

- high and low.,” *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 79, no. 1, pp. 9–15, Jan. 2011.
- [24] G. Buzsáki, Z. Horváth, R. Urioste, J. Hetke, and K. Wise, “High-frequency network oscillation in the hippocampus.,” *Science*, vol. 256, no. 5059, pp. 1025–7, Mai. 1992.
 - [25] B. Telenczuk, S. N. Baker, A. V. M. Herz, and G. Curio, “High-frequency EEG covaries with spike burst patterns detected in cortical neurons.,” *J. Neurophysiol.*, vol. 105, no. 6, pp. 2951–9, Jun. 2011.
 - [26] A. Bragin, J. Engel, C. L. Wilson, I. Fried, and G. W. Mathern, “Hippocampal and Entorhinal Cortex High-Frequency Oscillations (100-500 Hz) in Human Epileptic Brain and in Kainic Acid-Treated Rats with Chronic Seizures,” *Epilepsia*, vol. 40, no. 2, pp. 127–137, Fev. 1999.
 - [27] G. A. Worrell, L. Parish, S. D. Cranstoun, R. Jonas, G. Baltuch, and B. Litt, “High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy.,” *Brain*, vol. 127, no. Pt 7, pp. 1496–506, Jul. 2004.
 - [28] G. A. Worrell, A. B. Gardner, S. M. Stead, S. Hu, S. Goerss, G. J. Cascino, F. B. Meyer, R. Marsh, and B. Litt, “High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings.,” *Brain*, vol. 131, no. Pt 4, pp. 928–37, Abr. 2008.
 - [29] J. Jacobs, M. Zijlmans, R. Zelmann, C.-E. Chatillon, J. Hall, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman, “High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery.,” *Ann. Neurol.*, vol. 67, no. 2, pp. 209–20, Fev. 2010.
 - [30] A. Bragin, J. Engel, C. L. Wilson, I. Fried, and G. Buzsáki, “High-frequency oscillations in human brain.,” *Hippocampus*, vol. 9, no. 2, pp. 137–42, Jan. 1999.
 - [31] E. Urrestarazu, R. Chander, F. Dubeau, and J. Gotman, “Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients.,” *Brain*, vol. 130, no. Pt 9, pp. 2354–66, Set. 2007.
 - [32] B. Crépon, V. Navarro, D. Hasboun, S. Clemenceau, J. Martinerie, M. Baulac, C. Adam, and M. Le Van Quyen, “Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy.,” *Brain*, vol. 133, no. Pt 1, pp. 33–45, Jan. 2010.
 - [33] R. J. Staba, M. Stead, and G. A. Worrell, “Electrophysiological Biomarkers of Epilepsy,” *Neurotherapeutics*, vol. 11, no. 2, pp. 334–346, Abr. 2014.
 - [34] G. Worrell and J. Gotman, “High-frequency oscillations and other electrophysiological

-
- biomarkers of epilepsy: clinical studies.,” *Biomark. Med.*, vol. 5, no. 5, pp. 557–66, Out. 2011.
- [35] J. Jacobs, R. Staba, E. Asano, H. Otsubo, J. Y. Wu, M. Zijlmans, I. Mohamed, P. Kahane, F. Dubeau, V. Navarro, and J. Gotman, “High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy.,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 98, no. 3, pp. 302–15, Set. 2012.
 - [36] F. Grenier, “Neocortical Very Fast Oscillations (Ripples, 80-200 Hz) During Seizures: Intracellular Correlates,” *J. Neurophysiol.*, vol. 89, no. 2, pp. 841–852, Out. 2002.
 - [37] R. D. Traub, M. A. Whittington, E. H. Buhl, F. E. N. LeBeau, A. Bibbig, S. Boyd, H. Cross, and T. Baldeweg, “A Possible Role for Gap Junctions in Generation of Very Fast EEG Oscillations Preceding the Onset of, and Perhaps Initiating, Seizures,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 2, pp. 153–170, Jul. 2001.
 - [38] J. D. Jirsch, E. Urrestarazu, P. LeVan, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman, “High-frequency oscillations during human focal seizures.,” *Brain*, vol. 129, no. Pt 6, pp. 1593–608, Jun. 2006.
 - [39] E. Urrestarazu, J. D. Jirsch, P. LeVan, and J. Hall, “High-Frequency Intracerebral EEG Activity (100-500 Hz) Following Interictal Spikes,” *Epilepsia*, vol. 47, no. 9, pp. 1465–1476, Set. 2006.
 - [40] J. Jacobs, P. LeVan, R. Chander, J. Hall, F. Dubeau, and J. Gotman, “Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain.,” *Epilepsia*, vol. 49, no. 11, pp. 1893–907, Nov. 2008.
 - [41] A. Bragin, C. L. Wilson, R. J. Staba, M. Reddick, I. Fried, and J. Engel, “Interictal high-frequency oscillations (80-500Hz) in the human epileptic brain: Entorhinal cortex,” *Ann. Neurol.*, vol. 52, no. 4, pp. 407–415, Out. 2002.
 - [42] R. J. Staba, C. L. Wilson, A. Bragin, I. Fried, and J. Engel, “Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex.,” *J. Neurophysiol.*, vol. 88, no. 4, pp. 1743–52, Out. 2002.
 - [43] J. Jacobs, P. LeVan, C.-E. Chatillon, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman, “High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type,” *Brain*, vol. 132, no. 4, pp. 1022–1037, Mai. 2009.
 - [44] J. Y. Wu, R. Sankar, J. T. Lerner, J. H. Matsumoto, H. V Vinters, and G. W. Mathern, “Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom

- in children.,” *Neurology*, vol. 75, no. 19, pp. 1686–94, Nov. 2010.
- [45] N. E. C. van Klink, M. A. van’t Klooster, R. Zelmann, F. S. S. Leijten, C. H. Ferrier, K. P. J. Braun, P. C. van Rijen, M. J. A. M. van Putten, G. J. M. Huiskamp, and M. Zijlmans, “High frequency oscillations in intra-operative electrocorticography before and after epilepsy surgery,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 11, pp. 2212–2219, Nov. 2014.
- [46] S. Wang, I. Z. Wang, J. C. Bulacio, J. C. Mosher, J. Gonzalez-Martinez, A. V. Alexopoulos, I. M. Najm, and N. K. So, “Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 2, pp. 370–376, Feb. 2013.
- [47] L. Andrade-Valença, F. Mari, J. Jacobs, M. Zijlmans, A. Olivier, J. Gotman, and F. Dubeau, “Interictal high frequency oscillations (HFOs) in patients with focal epilepsy and normal MRI,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 123, no. 1, pp. 100–5, Jan. 2012.
- [48] M. Zijlmans, J. Jacobs, Y. U. Kahn, R. Zelmann, F. Dubeau, and J. Gotman, “Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, no. 4, pp. 664–71, Apr. 2011.
- [49] M. Zijlmans, J. Jacobs, R. Zelmann, F. Dubeau, and J. Gotman, “High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy,” *Neurology*, vol. 72, no. 11, pp. 979–86, Mar. 2009.
- [50] J. Y. Wu, S. Koh, R. Sankar, and G. W. Mathern, “Paroxysmal fast activity: an interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children,” *Epilepsy Res.*, vol. 82, no. 1, pp. 99–106, Nov. 2008.
- [51] L. P. Andrade-Valença, F. Dubeau, F. Mari, R. Zelmann, and J. Gotman, “Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone,” *Neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 524–31, Ago. 2011.
- [52] F. Melani, R. Zelmann, F. Dubeau, and J. Gotman, “Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker,” *Epilepsy Res.*, vol. 106, no. 3, pp. 345–356, Oct. 2013.
- [53] N. van Klink, B. Frauscher, M. Zijlmans, and J. Gotman, “Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 1, pp. 143–149, Mai. 2016.
- [54] K. Kobayashi, H. Yoshinaga, Y. Toda, T. Inoue, M. Oka, and Y. Ohtsuka, “High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood,” *Epilepsia*, vol. 52,

- no. 10, pp. 1812–9, Out. 2011.
- [55] J. R. Tenney, H. Fujiwara, P. S. Horn, J. Vannest, J. Xiang, T. A. Glauser, and D. F. Rose, “Low- and high-frequency oscillations reveal distinct absence seizure networks,” *Ann. Neurol.*, vol. 76, no. 4, pp. 558–567, Out. 2014.
 - [56] K. Kobayashi, Y. Watanabe, T. Inoue, M. Oka, H. Yoshinaga, and Y. Ohtsuka, “Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 10, pp. 2190–4, Out. 2010.
 - [57] K. Kobayashi, T. Akiyama, M. Oka, F. Endoh, and H. Yoshinaga, “A storm of fast (40–150Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome,” *Ann. Neurol.*, vol. 77, no. 1, pp. 58–67, Jan. 2015.
 - [58] G. Worrell, “High-Frequency Oscillations Recorded on Scalp EEG,” *Epilepsy Curr.*, vol. 12, no. 2, pp. 57–58, Mar. 2012.
 - [59] J. Gotman, “High frequency oscillations: The new EEG frontier?,” *Epilepsia*, vol. 51, pp. 63–65, Feb. 2010.
 - [60] J. X. Tao, A. Ray, S. Hawes-Ebersole, and J. S. Ebersole, “Intracranial EEG Substrates of Scalp EEG Interictal Spikes,” *Epilepsia*, vol. 46, no. 5, pp. 669–676, Mai. 2005.
 - [61] J. X. Tao, M. Baldwin, S. Hawes-Ebersole, and J. S. Ebersole, “Cortical Substrates of Scalp EEG Epileptiform Discharges,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 24, no. 2, pp. 96–100, Abr. 2007.
 - [62] R. Zelmann, J. M. Lina, A. Schulze-Bonhage, J. Gotman, and J. Jacobs, “Scalp EEG is not a Blur: It Can See High Frequency Oscillations Although Their Generators are Small,” *Brain Topogr.*, vol. 27, no. 5, pp. 683–704, Set. 2014.
 - [63] J. Cimbalnik, M. T. Kucewicz, and G. Worrell, “Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 29, no. 2, pp. 175–181, Abr. 2016.
 - [64] G. A. Worrell, K. Jerbi, K. Kobayashi, J. M. Lina, R. Zelmann, and M. Le Van Quyen, “Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 98, no. 3, pp. 265–78, Set. 2012.
 - [65] C. G. Bénar, L. Chauvière, F. Bartolomei, and F. Wendling, “Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: A technical note on ‘false’ ripples,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 121, no. 3, pp. 301–310, Mar. 2010.
 - [66] R. Zelmann, F. Mari, J. Jacobs, M. Zijlmans, F. Dubeau, and J. Gotman, “A comparison between detectors of high frequency oscillations,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 123, no. 1,

- pp. 106–16, Jan. 2012.
- [67] A. B. Gardner, G. A. Worrell, E. Marsh, D. Dlugos, and B. Litt, “Human and automated detection of high-frequency oscillations in clinical intracranial EEG recordings,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 5, pp. 1134–43, Mai. 2007.
 - [68] R. Zelman, F. Mari, J. Jacobs, M. Zijlmans, R. Chander, and J. Gotman, “Automatic detector of High Frequency Oscillations for human recordings with macroelectrodes,” in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2010, vol. 2010, pp. 2329–2333.
 - [69] P. Salami, M. Lévesque, J. Gotman, and M. Avoli, “A comparison between automated detection methods of high-frequency oscillations (80-500 Hz) during seizures,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 211, no. 2, pp. 265–71, Nov. 2012.
 - [70] A. López-Cuevas, B. Castillo-Toledo, L. Medina-Ceja, C. Ventura-Mejía, and K. Pardo-Peña, “An algorithm for on-line detection of high frequency oscillations related to epilepsy,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 110, no. 3, pp. 354–360, Jun. 2013.
 - [71] S. Chaibi, T. Lajnef, Z. Sakka, M. Samet, and A. Kachouri, “A reliable approach to distinguish between transient with and without HFOs using TQWT and MCA,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 232, pp. 36–46, Jul. 2014.
 - [72] S. Liu, N. F. Ince, A. Sabanci, A. Aydoseli, Y. Aras, A. Sencer, N. Bebek, Z. Sha, and C. Gurses, “Detection of high frequency oscillations in epilepsy with k-means clustering method,” in *2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, 2015, pp. 934–937.
 - [73] S. V. Gliske, Z. T. Irwin, K. A. Davis, K. Sahaya, C. Chestek, and W. C. Stacey, “Universal automated high frequency oscillation detector for real-time, long term EEG,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 2, pp. 1057–1066, Jul. 2016.
 - [74] M. Amiri, J. M. Lina, F. Pizzo, and J. Gotman, “High Frequency Oscillations and spikes: Separating real HFOs from false oscillations,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 1, pp. 187–196, Jun. 2016.
 - [75] E. W. Schomburg, C. A. Anastassiou, G. Buzsaki, and C. Koch, “The Spiking Component of Oscillatory Extracellular Potentials in the Rat Hippocampus,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 34, pp. 11798–11811, Ago. 2012.
 - [76] S. Waldert, R. N. Lemon, and A. Kraskov, “Influence of spiking activity on cortical local field potentials,” *J. Physiol.*, vol. 591, no. 21, pp. 5291–5303, Nov. 2013.

-
- [77] J. G. R. Jefferys, L. Menendez de la Prida, F. Wendling, A. Bragin, M. Avoli, I. Timofeev, and F. H. Lopes da Silva, “Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 98, no. 3, pp. 250–64, Set. 2012.
 - [78] C. Alvarado-Rojas, G. Huberfeld, M. Baulac, S. Clemenceau, S. Charpier, R. Miles, L. M. de la Prida, and M. Le Van Quyen, “Different mechanisms of ripple-like oscillations in the human epileptic subiculum,” *Ann. Neurol.*, vol. 77, no. 2, pp. 281–290, Fev. 2015.
 - [79] L. Menendez de la Prida, R. J. Staba, and J. A. Dian, “Conundrums of High-Frequency Oscillations (80–800 Hz) in the Epileptic Brain,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 32, no. 3, pp. 207–219, Jun. 2015.
 - [80] A. Matsumoto, B. H. Brinkmann, S. Matthew Stead, J. Matsumoto, M. T. Kucewicz, W. R. Marsh, F. Meyer, and G. Worrell, “Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy,” *J. Neurophysiol.*, vol. 110, no. 8, pp. 1958–64, Out. 2013.
 - [81] J. Engel, A. Bragin, R. Staba, and I. Mody, “High-frequency oscillations: what is normal and what is not?,” *Epilepsia*, vol. 50, no. 4, pp. 598–604, Abr. 2009.
 - [82] R. J. Staba, “Normal and Pathologic High-Frequency Oscillations,” in *Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]*, 4th ed., J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen, and A. V Delgado-Escueta, Eds. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
 - [83] R. Alkawadri, N. Gaspard, I. I. Goncharova, D. D. Spencer, J. L. Gerrard, H. Zaveri, R. B. Duckrow, H. Blumenfeld, and L. J. Hirsch, “The spatial and signal characteristics of physiologic high frequency oscillations,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 12, pp. 1986–1995, Dez. 2014.
 - [84] M. Le Van Quyen, R. Staba, A. Bragin, C. Dickson, M. Valderrama, I. Fried, and J. Engel, “Large-Scale Microelectrode Recordings of High-Frequency Gamma Oscillations in Human Cortex during Sleep,” *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 23, pp. 7770–7782, Jun. 2010.
 - [85] J. A. Blanco, M. Stead, A. Krieger, W. Stacey, D. Maus, E. Marsh, J. Viventi, K. H. Lee, R. Marsh, B. Litt, and G. A. Worrell, “Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls,” *Brain*, vol. 134, no. 10, pp. 2948–2959, Out. 2011.
 - [86] K. Kerber, M. Dümpelmann, B. Schelter, P. Le Van, R. Korinthenberg, A. Schulze-Bonhage, and J. Jacobs, “Differentiation of specific ripple patterns helps to identify

-
- epileptogenic areas for surgical procedures,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 7, pp. 1339–1345, Jul. 2014.
- [87] J. Engel, “Biomarkers in epilepsy: introduction,” *Biomark. Med.*, vol. 5, no. 5, pp. 537–44, Oct. 2011.
- [88] A. M. Siegel, G. D. Cascino, F. B. Meyer, R. L. McClelland, E. L. So, W. R. Marsh, B. W. Scheithauer, and F. W. Sharbrough, “Resective reoperation for failed epilepsy surgery: Seizure outcome in 64 patients,” *Neurology*, vol. 63, no. 12, pp. 2298–2302, Dec. 2004.
- [89] R. T. Jones, A. M. Barth, L. D. Ormiston, and I. Mody, “Evolution of temporal and spectral dynamics of pathologic high-frequency oscillations (pHFOs) during epileptogenesis,” *Epilepsia*, vol. 56, no. 12, pp. 1879–1889, Oct. 2015.
- [90] S. Haykin and B. Van Veen, *Signals and Systems*, 2nd ed. Wiley India, 2007.
- [91] A. V. Oppenheim and A. S. Willsky, *Signals and Systems*, 2nd ed. Pearson Education Limited, 2013.
- [92] M. Baranger, “Chaos, complexity, and entropy: A physics talk for non-physicists.” Cambridge, MA, 2001.
- [93] N. Boccara, *Modeling Complex Systems*, 2nd ed. Springer, 2010.
- [94] A. L. Goldberger, C.-K. Peng, and L. A. Lipsitz, “What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?,” *Neurobiol. Aging*, vol. 23, no. 1, pp. 23–26, Jan. 2002.
- [95] W. W. Burggren and M. G. Monticino, “Assessing physiological complexity,” *J. Exp. Biol.*, vol. 208, no. 17, pp. 3221–3232, 2005.
- [96] M. Kyriazis, “Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: Nature prefers chaos to regularity,” *Biogerontology*, vol. 4, no. 2, pp. 75–90, 2003.
- [97] M. Akay, *Nonlinear biomedical signal processing: Dynamic analysis and modeling*, vol. 2. IEEE Press, 2001.
- [98] L. A. Aguirre, *Introdução à Identificação de Sistemas – Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais*, 3rd ed. UFMG, 2007.
- [99] D. P. Subha, P. K. Joseph, R. Acharya U, and C. M. Lim, “EEG Signal Analysis: A Survey,” *J. Med. Syst.*, vol. 34, no. 2, pp. 195–212, Apr. 2010.
- [100] U. R. Acharya, S. Vinitha Sree, G. Swapna, R. J. Martis, and J. S. Suri, “Automated EEG analysis of epilepsy: A review,” *Knowledge-Based Syst.*, vol. 45, pp. 147–165, Jun.

- 2013.
- [101] B. Swiderski, S. Osowski, and A. Rysz, "Lyapunov exponent of EEG signal for epileptic seizure characterization," in *Proceedings of the 2005 European Conference on Circuit Theory and Design, 2005.*, vol. 2, pp. 153–156.
 - [102] N. Kannathal, M. L. Choo, U. R. Acharya, and P. K. Sadasivan, "Entropies for detection of epilepsy in EEG.," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 80, no. 3, pp. 187–94, Dez. 2005.
 - [103] E. Pereda, R. Q. Quiroga, and J. Bhattacharya, "Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals.," *Prog. Neurobiol.*, vol. 77, no. 1–2, pp. 1–37, 2005.
 - [104] T. Kobayashi, K. Misaki, H. Nakagawa, S. Madokoro, H. Ihara, K. Tsuda, Y. Umezawa, J. Murayama, and K. Isaki, "Non-linear analysis of the sleep EEG," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 53, no. 2, pp. 159–161, Abr. 1999.
 - [105] X. Li, J. W. Sleigh, L. J. Voss, and G. Ouyang, "Measure of the electroencephalographic effects of sevoflurane using recurrence dynamics," *Neurosci. Lett.*, vol. 424, no. 1, pp. 47–50, Ago. 2007.
 - [106] K. Natarajan, R. Acharya U, F. Alias, T. Tiboleng, and S. K. Puthusserypady, "Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states.," *Biomed. Eng. Online*, vol. 3, no. 1, p. 7, Mar. 2004.
 - [107] P. Joseph, N. Kannathal, S. K. Puthusserypady, and U. Rajendra Acharya, "Complex Encephalogram Dynamics during Meditation," *J. Chinese Clin. Med.*, vol. 2, no. 4, pp. 220–230, 2007.
 - [108] K. Lehnertz, R. G. Andrzejak, J. Arnhold, T. Kreuz, F. Mormann, C. Rieke, G. Widman And, and C. E. Elger, "Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention.," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 209–22, Mai. 2001.
 - [109] K. Lehnertz, F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, C. Rieke, P. David, and C. E. Elger, "Seizure prediction by nonlinear EEG analysis," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 22, no. 1, pp. 57–63, Jan. 2003.
 - [110] E. Weber Jensen, P. Guillen, H. Litvan, M. Vallverdu, D. Jugo, and P. Caminal, "Symbolic dynamics applied to EEG signal for monitoring anaesthetic depth during propofol infusion," in *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2000, vol. 2, pp. 1320–1322.

-
- [111] N. Tupaika, M. Vallverdu, M. Jospin, E. W. Jensen, M. M. R. F. Struys, H. E. M. Vereecke, A. Voss, and P. Caminal, "Assessment of the depth of anesthesia based on symbolic dynamics of the EEG," in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2010, vol. 2010, pp. 5971–5974.
 - [112] Y. Zhao and W. Hong, "Symbolic dynamics analysis of epileptic EEG signals of the rat.," *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, vol. 29, no. 4, pp. 760–3, Ago. 2012.
 - [113] J. M. Amigo, K. Keller, and V. A. Unakafova, "Ordinal symbolic analysis and its application to biomedical recordings," *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 373, no. 2034, pp. 20140091–20140091, Dez. 2014.
 - [114] U. Lee, S. Blain-Moraes, and G. A. Mashour, "Assessing levels of consciousness with symbolic analysis," *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 373, no. 2034, pp. 20140117–20140117, Dez. 2014.
 - [115] Q. Yuan, W. Zhou, S. Li, and D. Cai, "Epileptic EEG classification based on extreme learning machine and nonlinear features.," *Epilepsy Res.*, vol. 96, no. 1–2, pp. 29–38, Set. 2011.
 - [116] K. Linkenkaer-Hansen, V. V Nikouline, J. M. Palva, and R. J. Ilmoniemi, "Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations.," *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 4, pp. 1370–7, Fev. 2001.
 - [117] L. M. Parish, G. A. Worrell, S. D. Cranstoun, S. M. Stead, P. Pennell, and B. Litt, "Long-range temporal correlations in epileptogenic and non-epileptogenic human hippocampus.," *Neuroscience*, vol. 125, no. 4, pp. 1069–76, Jan. 2004.
 - [118] J.-M. Lee, D.-J. Kim, I.-Y. Kim, K.-S. Park, and S. I. Kim, "Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data," *Comput. Biol. Med.*, vol. 32, no. 1, pp. 37–47, Jan. 2002.
 - [119] J.-H. PARK, S. KIM, C.-H. KIM, A. CICHOCKI, and K. KIM, "MULTISCALE ENTROPY ANALYSIS OF EEG FROM PATIENTS UNDER DIFFERENT PATHOLOGICAL CONDITIONS," *Fractals*, vol. 15, no. 4, pp. 399–404, Dez. 2007.
 - [120] T. Takahashi, R. Y. Cho, T. Murata, T. Mizuno, M. Kikuchi, K. Mizukami, H. Kosaka, K. Takahashi, and Y. Wada, "Age-related variation in EEG complexity to photic stimulation: a multiscale entropy analysis.," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 3, pp. 476–83, Mar. 2009.
 - [121] Q. Liu, Q. Wei, S.-Z. Fan, C.-W. Lu, T.-Y. Lin, M. F. Abbod, and J.-S. Shieh, "Adaptive

-
- Computation of Multiscale Entropy and Its Application in EEG Signals for Monitoring Depth of Anesthesia During Surgery,” *Entropy*, vol. 14, no. 12, pp. 978–992, Mai. 2012.
- [122] Q. Liu, Y.-F. Chen, S.-Z. Fan, M. F. Abbod, and J.-S. Shieh, “EEG Signals Analysis Using Multiscale Entropy for Depth of Anesthesia Monitoring during Surgery through Artificial Neural Networks,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2015, pp. 1–16, 2015.
- [123] C.-C. Chung, J.-H. Kang, R.-Y. Yuan, D. Wu, C.-C. Chen, N.-F. Chi, P.-C. Chen, and C.-J. Hu, “Multiscale Entropy Analysis of Electroencephalography During Sleep in Patients With Parkinson Disease,” *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 44, no. 3, pp. 221–226, Jul. 2013.
- [124] J. Gao, J. Hu, F. Liu, and Y. Cao, “Multiscale entropy analysis of biological signals: a fundamental bi-scaling law,” *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 9, Jun. 2015.
- [125] A. Porta, S. Guzzetti, N. Montano, R. Furlan, M. Pagani, A. Malliani, and S. Cerutti, “Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, no. 11, pp. 1282–91, Nov. 2001.
- [126] S. Guzzetti, E. Borroni, P. E. Garbelli, E. Ceriani, P. Della Bella, N. Montano, C. Cogliati, V. K. Somers, A. Malliani, and A. Porta, “Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation,” *Circulation*, vol. 112, no. 4, pp. 465–70, Jul. 2005.
- [127] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82–7, Jan. 1995.
- [128] M. Costa, A. Goldberger, and C.-K. Peng, “Multiscale entropy analysis of biological signals,” *Phys. Rev. E*, vol. 71, no. 2, p. 21906, Feb. 2005.
- [129] J. S. Richman and J. R. Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–49, Jun. 2000.
- [130] L. E. V. Silva and L. O. Murta Jr, “Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis,” *Chaos*, vol. 22, no. 4, p. 43105, Dez. 2012.
- [131] C. Tsallis, “Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics,” *J. Stat. Phys.*, vol. 52, no. 1–2, pp. 479–487, Jul. 1988.

-
- [132] B. H. Brinkmann, M. R. Bower, K. A. Stengel, G. A. Worrell, and M. Stead, “Large-scale electrophysiology: Acquisition, compression, encryption, and storage of big data,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 180, no. 1, pp. 185–192, Mai. 2009.