

REMOÇÃO DE ARTEFATOS E ANÁLISE DE PARÂMETROS  
ESPECTRAIS EM SINAIS DE EEG:  
EFEITOS DO FÁRMACO FLUNITRAZEPAM

Renato Augusto de Noronha Amabile  
BELO HORIZONTE, BRASIL.  
JULHO DE 2008

Renato Augusto de Noronha Amabile

REMOÇÃO DE ARTEFATOS E ANÁLISE DE PARÂMETROS  
ESPECTRAIS EM SINAIS DE EEG:  
EFEITOS DO FÁRMACO FLUNITRAZEPAM

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Engenharia Elétrica

Orientador: Prof. Carlos Julio Tierra Criollo

Co-Orientador: Prof. Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes  
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

Escola de Engenharia da UFMG

2008

Folha de Aprovação a ser anexada

## Dedicatória

*À minha querida e amada  
esposa, Flávia.*

## **Agradecimentos**

*Ao meu orientador, o Professor Carlos Julio Tierra Criollo, pela paciência e persistência ao conduzir este trabalho. Também pela grande amizade.*

*Aos Professores Sabine Pompéia e Gilberto Mastrocola Manzano, Pesquisadores da UNIFESP, por suas valiosas contribuições e pelo fornecimento dos sinais de EEG utilizados neste trabalho.*

*Às Pesquisadoras de Portugal, Ana Rita Assunção Teixeira e Ana Maria Perfeito Tomé, que gentilmente cederam o algoritmo de remoção de artefatos oculares e prestaram valiosas informações a este trabalho.*

*Aos colegas do NEPEB (Núcleo de Ensino e Pesquisa em Engenharia Biomédica), em especial, ao Renilson Alessandro de Miranda pela parceria e companheirismo durante todo desenvolvimento do trabalho.*

*Aos professores do CPDEE, em especial: Eduardo Mazoni, Luis Aguirre, Murilo Gomes e Hani Yehia pelos ensinamentos.*

*Às funcionárias Anete Vieira e Arlete Vidal pelos serviços prestados, sempre com eficiência e dedicação.*

*Ao CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro.*

*Aos colegas de trabalho do Ministério Público Federal pelo companheirismo e compreensão.*

*A meus pais pela vida, aos familiares pelo apoio, em especial minha tia Heloísa Noronha, e todos aqueles que comigo caminharam nesta jornada.*

*Àqueles que sempre farão parte da minha vida, meus avós, Júlio e Dedé.*

*À minha esposa Flávia, por seu apoio, carinho e Amor.*

*Finalmente a Deus, por sempre renovar minhas forças.*

Isso eu vos mando: que vos ameis uns aos outros. (Jo, 15,17)

## Resumo

A remoção dos diversos tipos de artefatos em sinais de eletroencefalografia (EEG) é fundamental para sua análise, uma vez que podem acarretar em interpretações equivocadas. Os sinais de EEG coletados para o presente trabalho apresentam forte influência de artefato. Isso se deve ao protocolo experimental que envolveu a realização simultânea de teste psicométrico de desempenho DSST (*Digit Symbol Substitution Test*) e o registro dos sinais EEG para investigar a influência na memória do fármaco flunitrazepam. Para a remoção de artefatos é proposta, no presente estudo, a utilização de duas técnicas: primeiramente é aplicado o método *Local SSA* (*Local Singular Spectrum Analysis*) que remove os artefatos oculares sem perder amostras do sinal; e em seguida aplica-se o método que compara amostras com um limiar baseado no desvio padrão de um sinal de referência considerado livre de artefato de alta amplitude. Com a aplicação combinada destes dois métodos, em média, 89% do sinal de EEG coletado foi considerado sem artefato, enquanto que se utilizado somente o método do Desvio Padrão restaria apenas 50% do sinal. Com os sinais de EEG resultantes foram obtidas as estimativas normalizadas de densidade espectral de potência, e então, individualmente definidas as bandas de energia, utilizando para tanto o critério IBIW (*Individual Band and Individual Width*). A comparação estatística (ANOVA) entre a sessão com flunitrazepam e a sessão placebo mostrou diferença significativa ( $p < 0,05$ ), principalmente nas bandas Alfa-inferior-1, Alfa-inferior-2, Beta-1, Beta-2 e Beta-3. Os resultados, além de coerentes com a literatura confirmando os efeitos cognitivos do fármaco e do DSST, detalham o comportamento das diferentes bandas de energia em todas as derivações do sistema 10-20.

## *Abstract*

Removing various artifact types of electroencephalographic (EEG) signals is essential because the analysis of raw data may lead to wrong interpretations. The recorded signals used in this research have strong artifact influence. The reason for that comes from the experimental protocol, that involved simultaneous perform of psychometric assessment task DSST (Digit Symbol Substitution Test) and signal recording (in research about flunitrazepam memory influence). In this study, two techniques are presented: first of all, Local SSA (Local Singular Spectrum Analysis) that removes ocular artifacts without losing signal samples; and then is applied the method that compares the samples with a threshold based on the standard deviation of the reference signal considered free of high magnitude artifacts. Combining both methods, 89 % of the recorded signal, on average, was considered free from artifacts. In contrast, if the simple use of the Standard Deviation method is applied, only 50% of the signal would remain. With the resulting signals, the normalized power spectral density (PSD) was estimated for obtaining the individual defined energy bands, using IBIW (Individual Band and Individual Width) criteria. The statistic test (ANOVA) was performed between flunitrazepam and placebo sessions that exhibited significant difference ( $p < 0.05$ ), mostly in lower-1-Alpha, lower-2-Alpha, Beta-1, Beta-2 e Beta-3 bands. These results are consistent with the ones found in the literature, validating the cognitive effects of flunitrazepam and DSST. Moreover they detail the behavior of the various energy bands in all derivations of the 10-20 system.

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Bandas de frequência e os intervalos normalmente a essas associadas.....	30
Tabela 2: Limites das bandas de frequência determinados pelo método IBIW. ....	31
Tabela 3: Limites de bandas de energia normalizada, para derivação F <sub>3</sub> do voluntário 20 para ausência de fármaco (placebo) e flunitrazepam - (valores em negrito e sublinhado: IAF).....	52
Tabela 4: Comparativo entre valores das bandas de energia normalizadas para derivação F <sub>3</sub> do voluntário 20 para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.....	54
Tabela 5: Limites de bandas de energia normalizada, para derivação F <sub>3</sub> – média entre voluntários para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam. ....	54
Tabela 6: Resultados estatísticos para diferença de energia entre bandas para sinais de EEG de todos eletrodos (valores em negrito e sublinhado: $p < 5\%$ ). ....	60

## Lista de Figuras

Figura 1: O Sistema Nervos Central (KANDEL et al., 2000).....	4
Figura 2: Método de medida para o encontro das posições dos eletrodos da linha média (FLEURY, 2007).....	6
Figura 3: Visão frontal do posicionamento dos eletrodos centrais em relação ao plano coronal (FLEURY, 2007).....	7
Figura 4: Vista superior dos eletrodos da linha temporal (SHARBROUGH et al., 1991).....	8
Figura 5: Divisão do hemisfério cerebral em 4 lobos: frontal, parietal, occipital e temporal (KANDEL, 2000).....	15
Figura 6: Matriz tridimensional, onde as linhas são as derivações e as colunas são as amostras de cada segmento. Cada segmento contém o equivalente a 0,5s de sinal (125 amostras).....	23
Figura 7: Gráfico dos valores obtidos para kurtosis dos sinais corrigidos.....	36
Figura 8: Comparação das Densidades Espectrais de Potência (PSD) entre o sinal de EEG original e os resultados obtidos com o método Local SSA utilizando 5 e 7 clusters.....	36
Figura 9: Segmento de referência típico para uma derivação.....	38
Figura 10: Função de Densidade de Probabilidade (PDF) com intervalo de confiança igual a 3 desvios padrões.....	39
Figura 11: Resposta em frequência do filtro projetado com frequência de corte em 1.5 Hz.....	40
Figura 12: Janela Tukey com taxa de achatamento igual 0,5.....	41
Figura 13: Gráfico comparativo ente as bandas de energia dos sinais obtidos com voluntários sob efeito de fármaco flunitrazepam e com apenas placebo.....	42
Figura 14: a) Sinal de EOG coletado; b) Sinal de EEG coletado; c) Sinal modelado como artefato pelo Local SSA; d) Sinal resultante da subtração do Sinal modelado como artefato do Sinal de EEG coletado.....	45
Figura 15: a) PSD's dos sinais antes e após aplicação do Local SSA; b) Teste Espectral F para os sinais antes e após aplicação do Local SSA; c) PSD's do sinal de EOG coletado e do sinal antes da aplicação do Local SSA; b) Teste Espectral F para os sinal de EOG coletado e para o sinal antes da aplicação do Local SSA.....	46
Figura 16: a) Sinal de EEG coletado para fármaco flunitrazepam (voluntário 20); b) Sinal de EEG após aplicação do método Local SSA (o método foi aplicado somente nas derivações frontais $F_{p1}$ , $F_{p2}$ , $F_3$ , $F_7$ e $F_8$ e $F_z$ ).....	47
Figura 17: a) Sinal de EOG coletado; b) Sinal de EEG coletado; c) Sinal modelado como artefato pelo Local SSA ( $q=5$ , $M=71$ e $k=2$ ); d) Sinal resultante da subtração do Sinal modelado como artefato do Sinal de EEG coletado.....	48
Figura 18: a) Sinal resultante após aplicação do método Local SSA com $k = 2$ ; b) Sinal resultante após aplicação do método Local SSA com $k = 5$ (obtido pelo método MDL);.....	49
Figura 19: Exemplo de sinal de 20s, escolhido como sinal de EEG de referência (sinal sem artefatos de alta amplitude).....	50
Figura 20: Em detalhe trecho rejeitado após aplicação do método do Desvio Padrão.....	51
Figura 21: Bandas de energia para derivação $F_3$ do voluntário 20 para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.....	53
Figura 22: Média entre todos voluntários das PSD's normalizadas para derivação $F_3$ para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.....	55
Figura 23: Comparação da média entre todos voluntários das PSD's normalizadas para derivação $F_3$ para placebo e flunitrazepam.....	56
Figura 24: Teste Estatístico ANOVA para diferença entre fármacos para cada banda de energia. a) Banda Delta; b) Banda Teta; c) Banda Alfa-inferior-1; d) Banda Alfa-inferior-2.....	58

## Lista de Abreviaturas

ECG - Eletrocardiograma

EEG - Eletroencefalografia

EMG - Eletromiografia

EOG - Eletro-oculograma

ERP - *Events Related Potentials*

IBFW - *Individual Band and Fixed Width*

IBIW - *Individual Band and Individual Width*

F�FW - *Fixed Band and Fixed Width*

IAF - *Individual Alpha Frequency*

ICA - *Independent Components Analysis*

LTM - *Long-Term Memory*

MDL - *Minimum Description Length*

PCA - *Principal Components Analysis*

PDF - *Probability Density Function*

PSD - *Power Spectral Density*

RSR - Relação Sinal-Ruído

SNC - Sistema Nervoso Central

STM - *Short-Term Memory*

SSA - *Singular Spectrum Analysis*

U.P. - *Unidades de Potência*

WM - *Working Memory*

## Sumário

Dedicatória .....	iv
Agradecimentos .....	v
<i>Resumo</i> .....	vii
<i>Abstract</i> .....	viii
Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Figuras .....	x
Lista de Figuras .....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
Sumário.....	xii
Capítulo 1: Introdução .....	1
1.1 Objetivos.....	3
1.2 Estrutura do Trabalho .....	3
Capítulo 2: Sinais de Eletroencefalografia e Avaliação Cognitiva .....	4
2.1 Origem e aquisição de sinais de EEG.....	4
2.2 Artefatos presentes em sinais de EEG.....	8
2.2.1 Artefatos Instrumentais .....	9
2.2.2 Artefatos Fisiológicos.....	12
2.3 Funções Cognitivas e Memória .....	15
2.4 Farmacologia do benzodiazepínico flunitrazepam.....	17
2.5 O Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos (DSST).....	18
Capítulo 3: Remoção de artefatos em sinais de EEG .....	19
3.1 Método da Análise Espectral Singular Local (Local SSA).....	19
3.1.1 Local SSA e suas etapas.....	19
3.2 Método do Desvio Padrão .....	22
3.2.1 Método do Desvio Padrão e suas etapas.....	22
Capítulo 4: Análise Espectral dos sinais de EEG .....	25
4.1 Estimação Espectral.....	25
4.1.1 Periodograma modificado de Welch .....	28
4.2 Determinação das bandas de frequência.....	30
4.3 Cálculo e normalização da energia.....	32
4.4 Teste Espectral F .....	32
Capítulo 5: Metodologia.....	34
5.1 Coleta dos sinais de EEG .....	34
5.2 Aplicação dos métodos para Remoção de Artefatos .....	35
5.2.1 Escolha de Parâmetros no método Local SSA .....	35
5.2.2 Escolha de Parâmetros no método do Desvio Padrão .....	38
5.3 Análise Espectral e Estatística dos sinais de EEG.....	39
Capítulo 6: Resultados.....	44
6.1 Remoção de artefatos.....	44
6.1.1 Remoção de artefatos com o Local SSA .....	44
6.1.2 Resultados obtidos com o Método do Desvio Padrão .....	50
6.2 Análise Espectral .....	52
6.2.1 Análise Espectral para um sinal de EEG específico.....	52
6.2.2 Análise Espectral média entre voluntários .....	54
6.3 Comparação estatística entre voluntários sob efeito de flunitrazepam e placebo .....	56

Capítulo 7: Discussão .....	61
Capítulo 8: Conclusão .....	65
Referências .....	67
Apêndice A – Bateria de Testes para Avaliação Cognitiva.....	71
Apêndice B – Teste de Substituição de Símbolos por dígitos DSST .....	72
Apêndice C – Fluxograma do método Local SSA .....	73
Apêndice D – Fluxograma do método do Desvio Padrão .....	74
Apêndice E – Fluxograma completo da Remoção de Artefatos.....	75
Apêndice F – Fluxograma da Análise Espectral .....	76

## Capítulo 1: Introdução

O presente trabalho procura relacionar medidas objetivas, obtidas de um sinal de eletroencefalografia (EEG) a possíveis alterações no desempenho cognitivo provocadas pelo fármaco tranqüilizante benzodiazepínico flunitrazepam.

No EEG quantitativo, o grande volume de dados provenientes da aquisição de sinais de EEG e fatores inerentes ao protocolo experimental elevam o grau de complexidade das etapas de pré-processamento (remoção de artefatos) e processamento dos sinais (como a análise espectral). Essas dificuldades acarretam na necessidade de organização, sistematização e na medida do possível, automação dos processos.

A interpretação dos sinais de EEG constitui um grande desafio enfrentado hoje na ciência. Grande parte das dificuldades encontradas se deve ao fato de que os artefatos que interferem na aquisição dos sinais de EEG apresentam ordem de grandeza superior à do próprio sinal. A remoção desses artefatos fisiológicos ou instrumentais é necessária uma vez que a análise dos sinais de EEG, tal como coletados, pode acarretar interpretações equivocadas.

Um método usual para remoção de artefatos é a rejeição de segmentos do sinal a partir de inspeção visual (ANGHINANH et al., 2006), ou ainda a partir da escolha de um limiar de rejeição (LI e PRINCIPE, 2006). O método do Desvio Padrão (TIERRA-CRIOLLO, 2001) utiliza um segmento referência do sinal de EEG, considerado sem artefatos de alta amplitude, para estimar um limiar de rejeição com base no desvio padrão da referência. A aplicação direta destes métodos pode acarretar em grande perda de amostras do sinal, em especial em aquisições nas quais os sinais são fortemente contaminados, como por exemplo com os potenciais dos movimentos oculares, impedindo assim uma análise fidedigna dos sinais.

Diversos métodos foram propostos para retirar artefatos oculares, sem ocasionar perda de amostras do sinal. Métodos baseados em regressão linear e não linear, tanto no domínio do tempo quanto da frequência (WALLSTROM et al., 2004), apresentam como principal desvantagem a

necessidade da coleta de um sinal de referência, tipicamente o eletrooculograma (EOG). Porém, cabe salientar que este sinal contém não apenas informação referente aos movimentos oculares, mas também atividade cerebral; problema este referenciado como contaminação bidirecional (PICTON et al., 2000; WALLSTROM et al., 2004). Métodos que utilizam análise de componentes independentes (ICA) (LI e PRINCIPE, 2006; JUNG et al., 2000) e análise de componentes principais (PCA) (WALLSTROM et al., 2004; JUNG et al., 2000) são também amplamente utilizados, e têm como principal dificuldade a identificação das componentes relacionadas aos artefatos oculares a serem retiradas do sinal, além da imposição de fortes restrições relacionadas à quantidade de sensores (fontes), e também à natureza do sinal. TEIXEIRA (2005) propõe a utilização do algoritmo *Local SSA (Local Singular Spectrum Analysis)* para remoção de artefatos, método este que também envolve PCA, mas que se caracteriza por realizar o agrupamento dos dados e posterior projeção em suas principais direções, com intuito de modelar automaticamente o artefato presente nos sinais.

Grande parte dos trabalhos que envolvem sinais de EEG realiza a análise destes no domínio da frequência, como por exemplo para a modelagem de potencial evocado (MURALI et al., 2007) e no estudo da influência de fármacos e de testes cognitivos (RANGASWAMY et al., 2004; KULLMANN et al., 2001). O espectro obtido a partir dos sinais de EEG é comumente dividido em bandas de energia, já que estas apresentam forte relação com o funcionamento cognitivo (KLIMESCH, 1999). A comparação entre critérios distintos para divisão dessas bandas de energia é realizada por DOPPELMAYR (1998), que considera superior a definição individual de bandas, ao invés de limites ou larguras fixas de frequências. A maioria dos trabalhos não considera os limites individuais para definição dos limites e larguras das bandas de energia como, por exemplo, para o estudo do mal Alzheimer (PIJNENBURG et al., 2004) e na investigação da influência do fármaco flunitrazepam (LUCCHESI et al.; 2003).

Neste contexto, para investigar a influência no sinal de EEG do fármaco flunitrazepam, durante a realização do teste psicométrico de desempenho DSST (*Digit symbol substitution test*), é proposto: (a) a remoção de artefatos pela combinação das técnicas *Local SSA* e Desvio Padrão e; (b) a análise espectral considerando as bandas de energia individualmente definidas.

No presente trabalho o pré-processamento foi realizado em conjunto com o mestrando Renilson Alessandro de Miranda.

## **1.1 Objetivos**

Aplicar o algoritmo Local SSA visando remover os artefatos oculares dos sinais de EEG coletados durante a realização do teste cognitivo DSST (*Digit symbol substitution test*). Deverão ser abordados aspectos relativos às escolhas de parâmetros deste método.

Aplicar o método do Desvio Padrão para remoção de outros artefatos fisiológicos e instrumentais presentes nos sinais, mesmo após aplicação do Local SSA. Deverão ser abordados os critérios para definir a relação de compromisso entre qualidade do sinal de EEG e à quantidade de segmentos rejeitados por este método.

Estudar a influência do fármaco flunitrazepam nas diferentes bandas de energia do Espectro de Potência do sinal de EEG em todas as derivações do Sistema 10-20.

## **1.2 Estrutura do Trabalho**

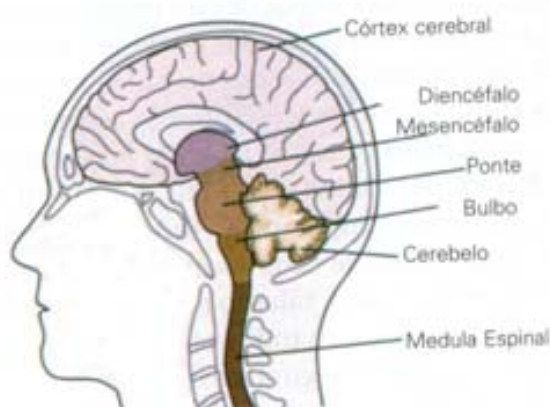
No Capítulo 2 será feita uma revisão de conceitos relativos à aquisição de sinais de eletroencefalografia (EEG) e aos artefatos que influenciam estes sinais. Serão abordados também aspectos da cognição, dando-se atenção especial à influência do fármaco flunitrazepam e do DSST. No Capítulo 3 são apresentados os métodos de remoção de artefatos aplicados aos sinais de EEG utilizados no presente trabalho. No próximo capítulo abordam-se os fundamentos utilizados na análise espectral após a etapa de pré-processamento do sinal de EEG. O Capítulo 5 relata a metodologia aplicada no presente trabalho. No Capítulo 6 são exibidos os resultados obtidos para remoção dos artefatos, análise espectral e análise estatística das bandas de energia. No Capítulo 7, faz-se a discussão dos resultados obtidos no trabalho. Finalmente, no Capítulo 8 estão as conclusões e propostas de trabalhos futuros.

## Capítulo 2: Sinais de Eletroencefalografia e Avaliação Cognitiva

Este capítulo apresenta em seu primeiro item um breve histórico do processo de aquisição de sinais da atividade elétrica cerebral no couro cabeludo, conhecido como Eletroencefalografia (EEG). No segundo item são abordados os diversos tipos de interferências indesejadas nos sinais elétricos cerebrais coletados, chamados de artefatos. O terceiro contém conceitos relativos as principais funções cognitivas e de memória. Os itens quatro e cinco tratam, respectivamente, do fármaco (flunitrazepam), cujo efeito se deseja estudar, e do teste para avaliação do desempenho cognitivo (DSST).

### 2.1 Origem e aquisição de sinais de EEG

O sinal de EEG é normalmente exibido na forma de um conjunto de traços irregulares simultâneos que indicam alterações nos potenciais elétricos captados no escalpo ou couro cabeludo. Essas diferenças de potenciais elétricos, da ordem de microvolts, são geradas pelos potenciais de ação pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios de atividades corticais e subcorticais do sistema nervoso central (SNC). A Figura 1 exibe as divisões do Sistema Nervoso Central.



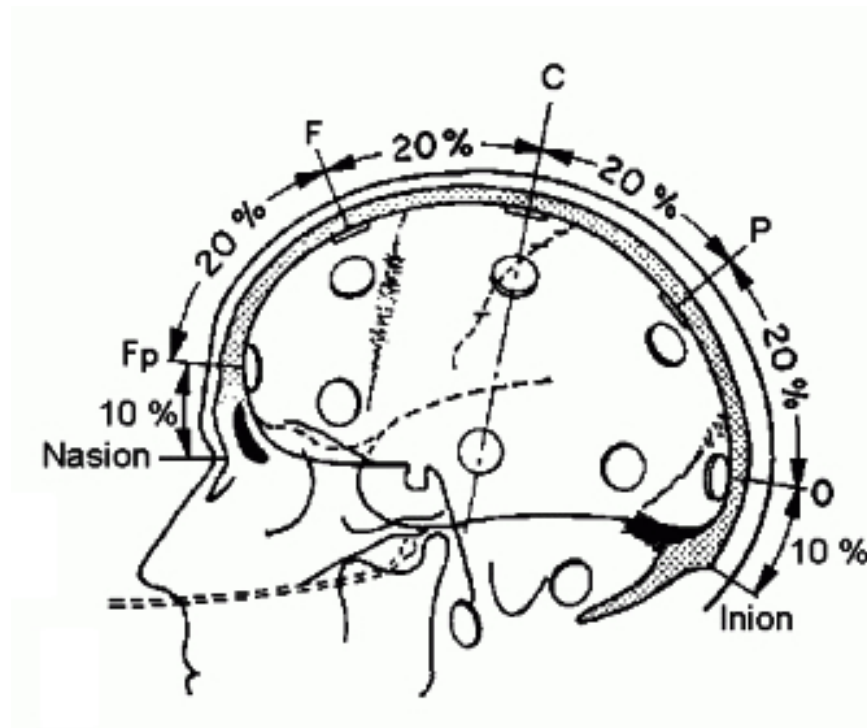
**Figura 1:** O Sistema Nervoso Central (KANDEL et al., 2000).

O primeiro registro da atividade elétrica humana foi feito por Hans Berger, professor da Universidade de Jena na Alemanha, logo na segunda década do século XX (KANDEL, et al., 2000). Berger estava interessado em relacionar os processos físicos com eventos psíquicos tendo, posteriormente, publicado estudos com padrões dos sinais de eletroencefalografia. Esses sinais eram obtidos com a adaptação de equipamentos originalmente destinados ao registro da atividade elétrica cardíaca. A aquisição dos sinais de EEG é realizada atualmente através de equipamentos compactos, com maior sensibilidade e quantidade de canais de registro (derivações), conhecidos como eletroencefalógrafos (FLEURY, 2007). Para mensuração dessa atividade elétrica os eletrodos são distribuídos no couro cabeludo, e afixados através de um gel condutor, que garante uma baixa impedância elétrica na conexão realizada entre eletrodo e escalpo. Um dos padrões existentes para distribuição dos eletrodos no couro cabeludo é o Sistema Internacional 10-20 (MALMIVIUO E PLONSEY, 1995). É importante observar que para colocação dos eletrodos o couro cabeludo deverá estar limpo, lavado na véspera ou no dia do exame e os cabelos secos, sem tintura recente ou gel que possam interferir na obtenção do registro.

#### *Sistema Internacional 10-20*

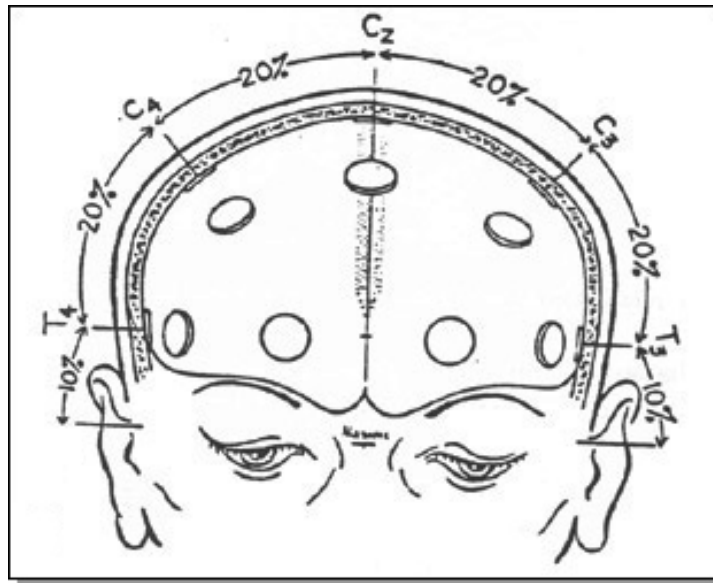
O Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos é amplamente utilizado em experimentos de coleta de sinais de EEG, onde por definição, e para diferenciação entre as posições homólogas, os números pares de eletrodos são para aqueles dispostos no hemisfério direito, enquanto que os números ímpares se referem aos posicionados no hemisfério esquerdo. Os eletrodos da linha média são seguidos da letra z, referência a zero.

O procedimento para disposição dos eletrodos se inicia com a determinação das localizações do Nasion e Inion, sendo então traçada uma linha iniciando e terminando nestes e passando pelo vértex. Da distância total medida para essa linha marca-se na porção de 10%, iniciando no Nasion, o ponto chamado de frontal polar ( $F_p$ ). Também na porção de 10% dessa linha, mas agora iniciando no Inion é marcado o ponto occipital ( $O_z$ ). A distância entre os pontos  $F_p$  e  $O_z$ , é então subdividida em quatro trechos equidistantes (cada um com 20% da distância total medida), pela marcação de três pontos, onde são posicionados os eletrodos  $F_z$  (frontal),  $C_z$  (central) e  $P_z$  (parietal), conforme exhibe a Figura 2.



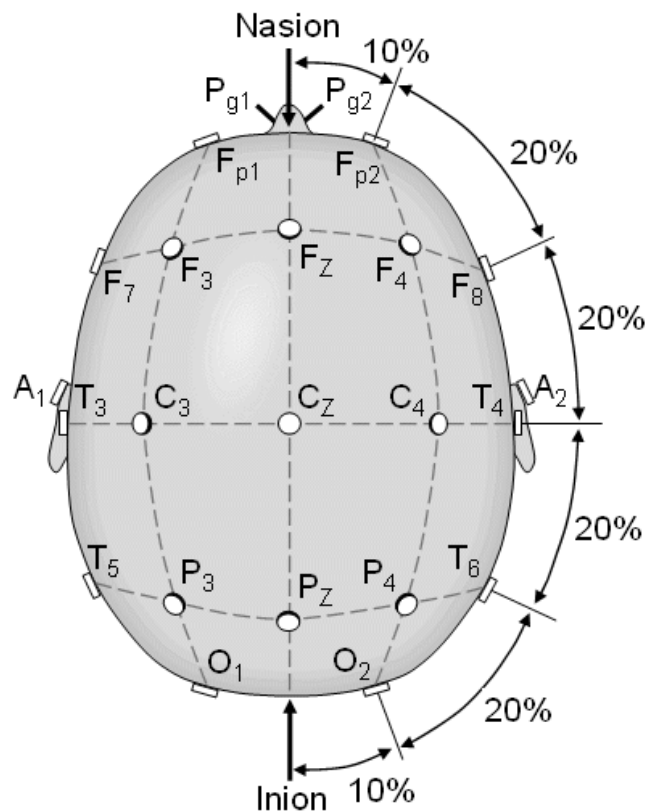
**Figura 2:** Método de medida para o encontro das posições dos eletrodos da linha média (FLEURY, 2007).

O procedimento continua a partir da identificação dos pontos pré-auriculares (depressão na raiz do zigoma anteriormente ao trago), onde também é traçada uma linha passando por  $C_z$ . Da distância total medida para essa linha marca-se na porção de 10%, iniciando nos pontos pré-auriculares, esquerdo e direito, os pontos temporais  $T_3$  e  $T_4$ , respectivamente. A distância entre os pontos temporais  $T_3$  e  $T_4$ , é também subdividida em quatro trechos equidistantes (cada um com 20% da distância total medida), pela marcação de três pontos, onde são posicionados os eletrodos centrais  $C_3$  e  $C_4$ , além de  $C_z$ , já previamente marcado (Figura 3).



**Figura 3:** Visão frontal do posicionamento dos eletrodos centrais em relação ao plano coronal (FLEURY, 2007).

Para determinação da linha antero-posterior mede-se a distância entre os pontos  $F_p$  e  $O_z$ , passando por  $T_4$ , previamente marcado. Novamente a partir da distância total medida para essa linha marca-se na porção de 10% dessa medida, iniciando nos pontos  $F_p$  e  $O_z$ , os pontos  $F_{p2}$  e  $O_2$ , respectivamente. A distância entre os pontos  $F_{p2}$  e  $O_2$ , é subdividida em quatro trechos eqüidistantes (cada um com 20% da distância total medida), pela marcação de três pontos, onde são posicionados os eletrodos  $F_8$  e  $T_6$ , além de  $T_4$ , já previamente definido. Para o hemisfério esquerdo do escalpo o mesmo procedimento é adotado, e são dispostos os eletrodos  $F_{p1}$ ,  $O_1$ ,  $F_7$  e  $T_5$ , além de  $T_3$ , determinado anteriormente.



**Figura 4:** Vista superior dos eletrodos da linha temporal (SHARBROUGH et al., 1991).

A distância medida entre os eletrodos  $F_7$  e  $F_8$ , passando por  $F_z$  (linha coronal frontal), é subdividida em quatro trechos de 20%, onde são marcados os eletrodos frontais  $F_3$  e  $F_4$ . De forma análoga são definidas as posições dos eletrodos parietais  $P_3$  e  $P_4$ , na linha que passa por  $P_z$  (linha parietal) e que se inicia nos eletrodos  $T_5$  e  $T_6$ , em porções equidistantes de 20% da distância total medida (Figura 4).

## **2.2 Artefatos presentes em sinais de EEG**

Os sinais de EEG coletados diretamente do escalpo sempre são acompanhados de algum tipo de artefato, e isso se deve à baixa ordem de grandeza de magnitude do sinal de EEG, até mesmo quando comparada à magnitude do próprio artefato. Assim sendo, é de extrema importância a correta identificação e exclusão desses artefatos, de forma a não comprometer a análise e interpretação dos sinais de EEG, tanto no domínio do tempo como no da frequência. A

identificação dos artefatos deve ocorrer de forma precisa e para tanto é necessário conhecer as origens dos mesmos, que são comumente divididas em duas categorias: instrumentais e fisiológicas (NISKANEN, 2006).

### **2.2.1 Artefatos Instrumentais**

Os artefatos instrumentais incluem todas as interferências que contaminam o sinal de EEG quando do processo de aquisição, com exceção dos sinais fisiológicos. Os sinais de EEG podem ser contaminados por artefatos instrumentais principalmente através da interferência eletromagnética (Linha de Tensão e outros geradores de campo eletromagnético), dos *Loops* de Terra e dos Artefatos de Impedância.

#### *Artefatos oriundos da Linha de Tensão*

A interferência causada pela Linha de Tensão é um dos artefatos mais evidentes em sinais de EEG, e tem sua origem no Sistema Elétrico de Potência, que no Brasil opera na frequência de 60Hz, ou seja, dentro da faixa de frequência de interesse desses sinais. Em um ambiente de aquisição de sinais de EEG, dispositivos de corrente alternada introduzem o ruído de 60 Hz nos dados coletados, na medida em que os campos magnéticos e elétricos incidentes nos condutores dos eletrodos geram potenciais que são linearmente somados ao sinal coletado (FERREE, et al., 2001).

O acoplamento por campo magnético (interferência induzida) ocorre principalmente devido ao estabelecimento de campo magnético, originado pelo fluxo de corrente da Linha de Tensão, em sua vizinhança (Lei de Faraday). Uma outra possível origem de campo magnético que pode causar acoplamento é o reator eletrônico, presente em lâmpadas fluorescentes. A redução da influência causada pelo acoplamento magnético pode ser conseguida por meio da blindagem eletromagnética adequada dos equipamentos de EEG, bem como o registro do sinal de EEG em ambientes com o mínimo de interferência magnética (WEBSTER, 2000).

O acoplamento de campo elétrico (interferência conduzida) é devido à interação entre os campos elétricos originados da Linha de Tensão e os fios de alimentação dos equipamentos elétricos utilizados na aquisição dos sinais. O acoplamento do campo elétrico ocorre tanto nos pacientes, quanto nos condutores, e até mesmo nos equipamentos utilizados para coleta de EEG, sendo que nem é preciso que estes estejam ligados (apenas conectados à linha de tensão), já que não é necessária corrente para que o campo elétrico exista. O acoplamento elétrico pode ser modelado como um capacitor, sendo posicionado de forma esquemática entre os condutores, o voluntário e o próprio equipamento de registro dos sinais de EEG. Para redução dos efeitos do acoplamento elétrico são propostas a blindagem dos condutores e a diminuição da impedância pele-eletrodo (WEBSTER, 2000), embora estudos realizados tenham mostrado que o efeito da abrasão da pele não tenha surtido em melhoria do sinal coletado (FERREE, et al., 2001).

#### *Loops de Terra*

Os *Loops de Terra (Ground Loops)* podem ocorrer no processo de aquisição de sinais, e se devem a montagem equivocada dos fios de referência (fios terra). Caso existam dois equipamentos distintos ligados ao voluntário por seus respectivos fios terra, e os fios terra de alimentação dos mesmos não estejam ligados à mesma referência (por exemplo, utilizando diferentes locais de aterramento físico) pode ocorrer uma diferença de potencial entre estes terras. Esta diferença de potencial acaba por gerar uma corrente, que flui entre os fios terras passando pelo voluntário. O *Loop de Terra* pode até mesmo, dependendo da taxa de rejeição de modo comum do equipamento de registro, comprometer a segurança do voluntário. E como consequência menos grave, a corrente gerada pode elevar o potencial do voluntário a um valor maior do que aquele registrado com referência de terra única (WEBSTER, 2000).

#### *Artefatos de Impedância*

Os Artefatos de Impedância constituem a causa mais comum de artefatos instrumentais em aquisições de sinais de EEG. Esses artefatos são causados diretamente pelos eletrodos de biopotenciais (ou apenas eletrodos), seja pela forma de ligação ou pela escolha indevida dos mesmos. Devido à importância desses será realizada uma breve explicação sobre o

funcionamento de um eletrodo, introduzindo-se os conceitos de potencial de meia-célula e sobrepotencial. Esta revisão teve como base o estudo realizado por WEBSTER (2000).

Os eletrodos são fundamentais no processo de aquisição de sinais, sendo responsáveis por realizar a transdução da corrente iônica presente no tecido biológico em corrente elétrica a ser medida pelo aparelho de aquisição de sinais de EEG. Quando o eletrodo entra em contato com o eletrólito (solução neutra contendo cátions do metal constituinte), reações de oxidação e redução começam imediatamente, sendo que a direção inicial da reação pode vir a ser no sentido do eletrodo ou ainda em direção ao eletrólito, dependendo da concentração de cátions e das condições de equilíbrio. A concentração local de cátions na solução na interface eletrodo-eletrólito muda, o que afeta a situação de equilíbrio. Como resultado a carga dessa região não é neutra, e o eletrólito em torno do eletrodo está em um potencial elétrico diferente daquele da solução eletrolítica de repouso. Essa diferença de potencial é conhecida como potencial de meia-célula, e é principalmente determinada pelo tipo de metal constituinte do eletrodo, da concentração de íons na solução e também da temperatura.

O potencial de meia-célula existe em condições em que não haja presença de corrente elétrica entre eletrodo e eletrólito. Entretanto, se uma corrente existe, o potencial de meia-célula geralmente é alterado, sendo que essa diferença é devida à polarização do eletrodo e é chamado de sobrepotencial.

Idealmente os eletrodos podem ser divididos em dois tipos: perfeitamente polarizados e perfeitamente não-polarizados. O primeiro tipo se comporta basicamente como um capacitor, no qual nenhuma carga real atravessa a interface eletrodo-eletrólito. Na prática os eletrodos fabricados com metais nobres, como o ouro, por exemplo, aproximam-se do comportamento do tipo perfeitamente polarizado. Esses metais apresentam altos valores de potencial de oxidação sendo, portanto, relativamente inertes e acarretando em forte efeito capacitivo. O segundo tipo de eletrodo são aqueles perfeitamente não-polarizados, sendo o seu comportamento modelado como um resistor, em que a corrente flui livremente na interface eletrodo-eletrólito, não requerendo de energia para fazer a transição. Assim, neste tipo de eletrodos não existe um sobrepotencial. O eletrodo de prata/cloreto de prata (Ag-AgCl) tem aproximadamente as características descritas de

não-polarização, sendo também o tipo mais usual de eletrodo em aquisições de sinais de EEG, devido sua facilidade de fabricação e menor custo.

Além do tipo de eletrodo utilizado pode ser importante considerar a interface eletrólito-pele. Isso se deve principalmente à camada de células mortas e desidratadas da pele, conhecida como camada córnea da epiderme (*corneum*). Essa camada é semi-permeável a íons, o que acarreta no aparecimento de diferença de potencial na interface eletrólito-pele. A partir da remoção dessa camada, ou ao menos parte dela, por uma abrasão suave, normalmente ocorre a diminuição da impedância da pele, o que pode levar a menos interferência no registro do EEG, embora isso não tenha sido observado em trabalho realizado por FERREE (2001).

Caso os eletrodos se movam em relação ao eletrólito, a distribuição de carga na interface eletrodo-eletrólito é alterada e acarreta em uma modificação momentânea do potencial de meia-célula, até que a situação de equilíbrio seja restabelecida. A diferença de potencial gerada devido à movimentação relativa entre eletrodo e eletrólito é conhecida por artefato de movimento, e são frequentemente visualizados em sinais coletados de EEG, em especial em coletas em que o paciente necessite por alguma razão se movimentar.

## **2.2.2 Artefatos Fisiológicos**

Os Artefatos Fisiológicos são aqueles oriundos do próprio voluntário submetido à coleta de sinais de EEG. Os sinais fisiológicos que de forma mais freqüente aparecem mais freqüentemente como problema no sinal de EEG são: os Artefatos Eletromiográficos, os Artefatos Cardíacos e especialmente os Artefatos Oculares.

### *Artefatos Eletromiográficos*

Um tipo de artefato fisiológico muito comum em sinais de EEG é aquele oriundo de sinais eletromiográficos (EMG), ou seja, da atividade elétrica muscular. Esse sinal é formado pela superposição de um grande número de potenciais de ação onde cada um desses é originado por

apenas uma unidade motora do músculo e pode apresentar magnitude muitas vezes superior à do próprio sinal de EEG. Os músculos próximos aos locais de coleta de sinais são os principais responsáveis pela atividade muscular contaminante em sinais de EEG, especialmente os músculos presentes no pescoço, escalpo e especialmente na face (van de VELDE et al., 1998). Embora, os artefatos de EMG, possam contaminar o sinal de EEG coletado em qualquer região do escalpo, afetam especialmente as regiões frontal e temporal, através da movimentação, deglutição, mastigação, ansiedade e tremores musculares do voluntário. Uma ampla faixa de frequência do espectro do sinal de EEG apresenta influência dos artefatos eletromiográficos, sendo que, a frequência compreendida entre 15 e 30Hz tida como banda Beta, tipicamente é mais afetada (van de VELDE et al., 1998).

#### *Artefatos Cardíacos*

Os sinais eletrocardiográficos (ECG) têm origem no coração e podem ser captados em qualquer parte do corpo, e assim sendo, influenciam também a coleta dos sinais de EEG (DIRLICH et al., 1997). Os potenciais elétricos que provocam os batimentos do coração, muitas vezes, podem apresentar magnitude maior que o sinal de EEG. Em especial o potencial proveniente da despolarização do ventrículo (complexo QRS) é frequentemente visualizado no sinal de EEG. A coleta simultânea do sinal de ECG é uma alternativa para que seja evitada a identificação incorreta da presença de artefatos cardíacos nos sinais de EEG (JACKSON e SHERRATT, 2004).

Artefatos Cardíacos também podem ser advindos do posicionamento dos eletrodos sobre artérias, que acabam captando as pulsações do fluxo sanguíneo. Os artefatos de pulsação tipicamente são visualizados no sinal de EEG como ondas com período de tempo correspondente ao batimento cardíaco.

Outro tipo de artefato pode ser originado da vibração causado da atividade cardíaca no corpo. Esses sinais são normalmente medidos por aparelhos denominados balistocardiógrafos e chegam a afetar o sinal coletado de EEG (MASTERTON et al., 2007).

### *Artefatos Oculares*

Os artefatos oculares são tidos como os artefatos fisiológicos mais comuns em sinais de EEG. Devido a esta característica será dada maior ênfase à origem desse tipo de interferência. No processo de coleta de sinais de EEG inevitavelmente ocorre influência dos artefatos oculares, em especial, em coletas em que o voluntário não esteja de olhos fechados.

A pálpebra que protege o olho também distribui a secreção lacrimal durante o piscamento, e este pode ocorrer em três situações distintas: voluntariamente, espontaneamente e a partir do reflexo. O piscamento voluntário, como o próprio nome diz, ocorre a partir do fechamento intencional da pálpebra sobre a córnea. Já o piscamento espontâneo acontece involuntariamente, e tem como objetivo manter a córnea continuamente úmida. A taxa média de piscamento para o ser humano é de 15 a 20 vezes por minuto, em estado relaxado, embora este valor apresente alta variabilidade entre indivíduos. O reflexo de piscamento ocorre com intuito de proteger os olhos em situações de risco aparente ou ainda de outros estímulos. Este reflexo ocorre em situações como: luzes fortes; aproximação súbita de objetos em direção aos olhos; contato com a córnea, entre outros.

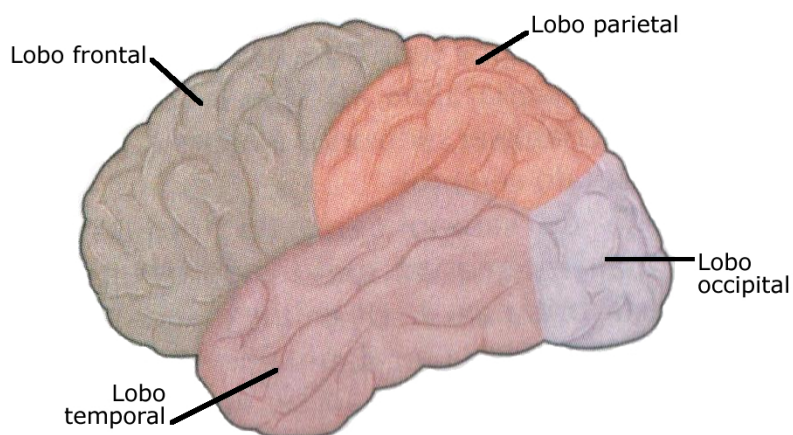
Os artefatos oculares podem ser divididos em movimentos verticais ou horizontais dos olhos (*Saccades*) e o piscamento palpebral propriamente dito. Apesar do potencial associado aos movimentos oculares ser conhecido, ainda não há um consenso quanto ao potencial gerado pelo piscamento (PICTON et al., 2000). Uma possibilidade é a de que o movimento da pálpebra sobre a córnea, carregada positivamente, gere uma grande diferença de potencial na parte frontal do escalpo, influenciando de forma significativa as derivações frontais do sinal de EEG (PICTON et al., 2000).

## 2.3 Funções Cognitivas e Memória

É basicamente no córtex cerebral onde ocorrem as operações neurais responsáveis por nossas habilidades cognitivas (KANDEL, 2000). DAVIDOFF (2001, p. 757) assim conceitua a cognição:

Cognição ou processo de conhecer; usado por psicólogos para se referir a qualquer atividade mental, incluído o uso da linguagem, o pensamento, o raciocínio, a solução de problemas, a formação de conceitos, a memória e a imaginação.

Em cada um dos dois hemisférios cerebrais o córtex cerebral é dividido anatomicamente em 4 lobos: frontal, parietal, occipital e temporal (Figura 5).



**Figura 5:** Divisão do hemisfério cerebral em 4 lobos: frontal, parietal, occipital e temporal (KANDEL, 2000).

Estes lobos têm funções especializadas, sendo que o controle de movimentos e planejamento de ações futuras são tarefas do lobo frontal. O lobo parietal se dedica à sensação somática, à formação da imagem do próprio corpo e sua relação com o espaço extra-corpóreo. Os lobos occipital e temporal estão relacionados à visão e a audição, respectivamente. Nas estruturas mais profundas do lobo temporal, estão o hipocampo e o núcleo amigdalóide, que lidam com aspectos de aprendizado, memória e emoção (KANDEL, 2000).

Cada lóbulo possui em suas superfícies saliências arredondadas denominadas circunvoluções ou giros, sendo que separando estes existem as depressões. As depressões rasas são denominadas sulcos, enquanto que as mais profundas são chamadas de fissuras. Os giros e sulcos mais proeminentes são extremamente similares em termos anatômicos e têm nomes específicos. Para efeito de exemplificação, os giros pré-central e pós-central são separados pelo sulco central, e podem ser respectivamente associados às funções motora e sensorial (KANDEL, 2000).

### *Memória*

O termo memória se refere aos variados processos e estruturas envolvidos no armazenamento e recuperação de experiências (DAVIDOFF, 2001). Este conceito começou a se solidificar na década de 60, quando foi proposta a separação entre os sistemas de memória de curto prazo (STM) e de longo prazo (LTM). A evidência dessa separação se deve ao fato de pacientes que tiveram lesionados o lobo temporal e o hipocampo (síndrome de amnésia clássica), mantinham sua memória de curto prazo intacta, enquanto que apresentavam dificuldades em aprendizado, tanto para lembranças verbais quanto para as visuais. Já pacientes que apresentavam danos na região perisilviana (lateral) do hemisfério esquerdo, apresentavam comportamento oposto, preservando intacta apenas a LTM (BADDELEY et al., 2002).

Memória operacional (*Working Memory*) surgiu como alternativa ao termo memória de curto prazo (STM) e foi proposta por BADDELEY e HITCH (1974), de forma a enfatizar sua importância no processamento cognitivo, como apontado em BADDELEY et al. (2002). Os 4 componentes da memória operacional são divididos da seguinte forma (BADDELEY, 1992):

- Alça Fonológica: responsável pelo armazenamento de informações fonéticas/fonológicas;
- Esboço Visuo-espacial: responsável pelo armazenamento de informações visuo-espaciais;
- Sistema Executivo: responsável por centralizar e processar as informações mantidas nos outros subsistemas de modo a criar uma representação mental adequada de cada situação;
- Retentor episódico: responsável por manter ativas as informações da memória de longo prazo (BADDELEY e WILSON, 2002);

A memória de Longo Prazo (LTM) foi dividida por psicólogos cognitivos em dois tipos: memória implícita (ou não-declarativa) e explícita (declarativa). A memória implícita é recordada inconscientemente e se refere às informações de como desempenhar algo, sendo relacionada ao treinamento de habilidades reflexas motoras ou perceptuais. Esse tipo de memória é mais rígido, e está diretamente ligada às condições originais de estímulo sobre a qual ocorreu o aprendizado. A memória explícita se refere ao conhecimento factual das pessoas, lugares e coisas, e o que estes significam. A recuperação desse tipo de memória ocorre a partir de esforço consciente, e ainda, diferentemente da implícita, é altamente flexível, envolvendo associação de múltiplas peças e pedaços de informação (KANDEL, 2000).

A memória explícita pode ainda ser classificada em episódica e semântica. A memória explícita episódica relaciona-se a memória para eventos e experiências pessoais. Já a memória explícita semântica é usada para armazenar e recuperar aprendizado objetivo, do tipo que obtemos, por exemplo, no processo educacional (escola e livros).

Existem diversas formas de memória implícita e estas são armazenadas através de aprendizagens distintas envolvendo várias regiões do encéfalo humano. A memória implícita é normalmente classificada em duas subclasses principais: a associativa e a não-associativa. (KANDEL, 2000).

## ***2.4 Farmacologia do benzodiazepínico flunitrazepam***

Os hipnóticos e sedativos são uma ampla variedade de agentes que têm a capacidade de deprimir a função do Sistema Nervoso Central (SNC), provocando calma ou sonolência.

Os sedativos reduzem a atividade, moderam a excitação e acalmam o indivíduo, enquanto os hipnóticos produzem sonolência e facilitam o início e a manutenção de um estado de sono, que se assemelha ao sono natural em suas características eletroencefalográficas e do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado. Entre esses fármacos estão os benzodiazepínicos, os barbitúricos e outros agentes de estrutura química diversa. Embora sejam capazes de provocar coma em doses muito altas, os benzodiazepínicos são relativamente seguros e praticamente não causam depressão respiratória fatal ou colapso cardiovascular, a não ser se estiverem associados a outros depressores do SNC (GOODMAN & GILMAN, 2003).

O flunitrazepam é um dos benzodiazepínicos mais utilizados no Brasil. Tem propriedades hipnóticas, sedativas, miorelaxantes e anticonvulsivantes. Por via oral, tem absorção rápida e quase completa: 90 a 95% são absorvidas em 2 horas. Possui meia-vida plasmática de, em média, 19 horas e pode ser utilizado também por via endovenosa e intramuscular. Atravessa a barreira placentária, é eliminado no leite materno e excretado pela urina. É indicado para o tratamento da insônia, para indução ou manutenção da anestesia e como pré-medicação em Anestesiologia. As doses variam de 1 a 2 mg tanto por via oral quanto por via intravenosa ou intramuscular (KOROLKOVAS et al., 2005).

## **2.5 O Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos (DSST)**

O teste de substituição de dígitos por símbolos (*Digit symbol substitution test*), subteste da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WECHSLER, 1955) é um dos testes clássicos de desempenho e humor do tipo “papel e caneta” (LUCCHESI et al., 2003). Este teste mensura a capacidade ou a habilidade de codificação (ainda indefinida) de funções cognitivas (como a memória) e de associação, bem como de funções motoras (GILBERT et al., 2005). O DSST consiste na substituição de números por símbolos geométricos correspondentes, em 90 s. A pontuação (score) é o número de dígitos substituídos corretamente.

O DSST é um teste simples, de baixo custo e bastante sensível às alterações de desempenho cognitivo, e por isso é amplamente utilizado na literatura, em especial, para avaliação de efeitos de fármacos, como por exemplo, para estudo dos benzodiazepínicos (GREENBLATT, et al., 2004). Entre esses diversos estudos pode-se citar o uso do DSST na investigação dos efeitos da administração de benzodiazepínico combinada com opióides (LINTZERIS et al., 2007) e também nos efeitos do fármaco benzodiazepínico Lorazepam entre gêneros (JACKSON, et al., 2005). Avaliações subjetivas no DSST podem ocorrer devido à influência pela prática ou adaptação do voluntário ao teste, tanto antes, como no decorrer do mesmo (GREENBLATT, et al., 2004).

## Capítulo 3: Remoção de artefatos em sinais de EEG

Este capítulo descreve os métodos empregados no presente estudo para retirada dos artefatos presentes nos sinais de EEG. Como etapa inicial é proposta a utilização do algoritmo Local SSA (TEIXEIRA et al., 2005), e como etapa posterior e complementar, o método do Desvio Padrão.

### 3.1 Método da Análise Espectral Singular Local (Local SSA)

O método Local SSA é uma adaptação da técnica de análise para extração de informação em séries temporais chamada de SSA (*singular spectrum analysis*) (GHIL et al., 2002). A esta técnica são adicionadas as etapas de agrupamento (clustering) e desagrupamento (unclustering), resultando então no algoritmo Local SSA que será descrito. Informações ainda mais detalhadas podem ser encontradas em (TEIXEIRA et al., 2005).

#### 3.1.1 Local SSA e suas etapas

O método Local SSA tem como objetivo decompor uma série temporal em componentes aditivas: tendência, oscilações e ruído. Assume-se que o artefato presente nos sinais coletados é não correlacionado e aditivo. Assim sendo, é desejável a identificação do artefato como sendo as componentes de ruído e tendência retiradas pelo Local SSA (TEIXEIRA et al., 2005).

O método consiste na imersão de um sinal em um espaço multidimensional a partir de suas amostras atrasadas no tempo. O resultado dessa imersão é a matriz de trajetórias. Após a projeção, é realizado o passo de agrupamento, que agrupa colunas similares da matriz de trajetórias. Segue-se a aplicação da análise de componentes principais (PCA) em cada grupo (*cluster*) e, posteriormente, a projeção dos dados multidimensionais em um subespaço delimitado por uma quantidade de autovetores associados à mesma quantidade de autovalores mais significativos. A determinação do número de componentes pode ser determinada de forma direta ou ainda baseada em critérios de escolha automática, tal como o *Minimum Description Length*

(MDL). Esse critério foi originalmente proposto por SCHWARTZ (1978), e é comumente utilizado na estimação da dimensão do subespaço de um sinal em diversas aplicações, como na seleção da ordem de modelos auto-regressivos.

### *Imersão*

A imersão (*embedding*) é o mapeamento que transforma uma série temporal unidimensional em uma seqüência multidimensional de vetores atrasados. Seja  $N$  o número de amostras de uma série temporal  $x = (x[0], x[1], \dots, x[N-1])$ , a matriz de trajetórias  $X$  resultante é:

$$X = \begin{bmatrix} x[M-1] & x[M] & \dots & x[N-1] \\ x[M-2] & x[M-1] & \dots & x[N-2] \\ x[M-3] & x[M-2] & \dots & x[N-3] \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ x[0] & x[1] & \dots & x[N-M] \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

Onde  $M$  é a dimensão de imersão, de modo que a matriz possua  $N-M+1$  vetores, compondo suas colunas e  $M$  linhas.

### *Agrupamento (clustering) e Decomposições Locais*

Neste passo as colunas da matriz trajetória são agrupadas aplicando um algoritmo apropriado, tal como o *K-means* (PIMENTEL et al., 2003, JACKSON e SHERRATT, 2004). O *K-means* se apresenta como uma técnica que usa o algoritmo de agrupamento de dados por K-médias (*K-means clustering*). O objetivo deste algoritmo é encontrar a melhor divisão de  $N$  dados em  $q$  grupos  $c_i$ ,  $i = 1, \dots, q$ , de maneira que a distância total entre os dados de um grupo e o seu respectivo centro, somada por todos os grupos, seja minimizada. Os primeiros valores são usados como estimativas temporárias das médias dos  $q$  clusters, onde  $q$  é o número de clusters especificado pelo usuário. Assim sendo, o centro do cluster inicial é formado para cada caso, e definido de forma que tenha a menor distância entre os pontos pertencentes ao grupo e a maior distância entre os pontos centrais pertencentes aos outros clusters. Os centros finais dos clusters são definidos de forma iterativa, em um processo de atualização contínua dos centros. As  $N$  amostras, em outras palavras, são aleatoriamente atribuídas aos  $q$  grupos, sendo calculada a

média dos vetores de cada grupo. Cada amostra é então transferida ao grupo cujo valor médio mais aproxima de seu valor. Este processo de “média-realocação” prossegue de forma iterativa até que todas as já estejam nos grupos dos vetores médios mais próximos aos seus valores.

O resultado da aplicação do K-means sob a matriz de trajetória é então a formação das submatrizes  $X_{c_i}$ , formadas pelas colunas da matriz de trajetórias  $X$ , associadas ao índice do conjunto  $c_i$ . A centralização de cada submatriz  $X_{c_i}$  é realizada da seguinte forma (TEIXEIRA, 2005; TEIXEIRA et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2006):

$$Y_{c_i} = X_{c_i} - m_{c_i} (jN_{c_i})^T \quad (3.2)$$

onde  $jN_{c_i} = [1, 1, \dots, 1]^T$  é apresentado como o vetor coluna unitário com número de colunas igual a  $N_{c_i}$  e  $m_{c_i} = \frac{1}{N_{c_i}} X_{c_i} jN_{c_i}$  o vetor das médias de cada submatriz.

Sob a matriz de covariância  $C_{c_i} = Y_{c_i} Y_{c_i}^T$  é realizada a decomposição em autovalores e autovetores, e são também calculadas as projeções normalizadas nas principais direções, obtidas por:

$$v_l = \lambda_l^{-1/2} Y_{c_i}^T u_l \quad (l = 1, \dots, d) \quad (3.3)$$

onde  $(\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \dots \geq \lambda_M \geq 0)$  correspondem aos auto-valores e  $(u_1, u_2, \dots, u_M)$  os auto-vetores, para os quais  $d = \max(l | \lambda > 0)$ . A decomposição da matriz de trajetórias ( $X_{c_i}$ ) é representada da seguinte forma:

$$Y_{c_i} = Y_1 + Y_2 + Y_3 + \dots + Y_d \quad (3.4)$$

onde  $Y_l = (\lambda_l^{1/2} u_l) v_l^T = u_l u_l^T Y_{c_i}$  são as matrizes elementares da reconstrução de cada projeção.

Conforme mencionado anteriormente a escolha das k principais componentes, dentre o espaço de dimensão  $M$ , pode ser determinada de forma direta ou ainda baseada em critérios de escolha automática, tal como o MDL. Além da escolha direta da quantidade de principais componentes,

foi também utilizado o critério MDL, que é detalhado em (TEIXEIRA, 2005; TEIXEIRA et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2006).

### *Desagrupamento (unclustering) e Diagonalização*

Depois de obtidas as submatrizes de trajetória nas  $k$  principais direções para todos os agrupamentos, o passo seguinte é uní-las em uma nova matriz de acordo com o índice  $C_i$ . Segue-se a diagonalização da nova matriz, que corresponde à transformação desta matriz multidimensional em um vetor trajetória. Este vetor é constituído pela média de cada diagonal da matriz multidimensional, processo este que garante similaridade entre a matriz trajetória e a matriz original (minimização da norma Frobenius) (TEIXEIRA, 2005).

## **3.2 Método do Desvio Padrão**

O procedimento para rejeição automática de artefatos, chamado daqui por diante de Método do Desvio Padrão, visa reduzir outros artefatos presentes no sinal de EEG que possuam como característica alta amplitude, mas que, diferentemente dos artefatos oculares, não sejam muito frequentes. Em geral, artefatos instrumentais e outros tipos artefatos fisiológicos como, por exemplo, os originados de movimentos musculares (van de VELDE et al., 1998), apresentam as características descritas.

### **3.2.1 Método do Desvio Padrão e suas etapas**

A aplicação do método do Desvio Padrão ocorre a partir da escolha de um sinal de referência, que serve para cálculo do limiar que define quais segmentos do sinal de EEG serão considerados com artefatos e conseqüentemente rejeitados (SIMPSOM et al., 2000; TIERRA-CRIOLLO, 2001). As etapas desse método são descritas em detalhe a seguir.

### Escolha do Sinal de Referência

A remoção de artefato por este método inicia-se com o cálculo do desvio padrão de um trecho de referência considerado livre de artefatos, selecionado visualmente no sinal de EEG. Idealmente espera-se que o trecho de referência apresente toda a dinâmica do sinal e que não possua qualquer artefato. O parâmetro  $T_r$  é associado ao tempo escolhido para o trecho de referência em unidade de segundos.

### Segmentação

A etapa de segmentação trata de dividir o sinal original em segmentos iguais com duração suficientemente pequena, de forma a não comprometer a detecção do artefato. O parâmetro que define o tempo, em segundos, tido como ideal para cada segmento é  $T_s$ . O processo de segmentação ocorre na transformação de uma matriz bidimensional de amostras do sinal de EEG, em uma matriz tridimensional (Figura 6).

Derivação / Amostra	1	2	...	125
Fp-1	-113.1287	-106.9183		-18.1274
Fp-2	-91.6443	-85.2661		-13.5956
⋮				
Oz	7.5531	14.4348		-9.3994

**Figura 6:** Matriz tridimensional, onde as linhas são as derivações e as colunas são as amostras de cada segmento. Cada segmento contém o equivalente a 0,5s de sinal (125 amostras).

A segmentação, ou ainda, a divisão do tempo total de coleta do sinal, em segmentos de  $T_s$  segundos, pode acarretar em divisão não-inteira, e assim é gerado um possível resíduo de amostras. Para que todos os segmentos tenham o mesmo tamanho a quantidade de amostras referente ao resíduo é descartada.

### *Obtenção do Limiar de Rejeição*

Tendo obtido o segmento de referência, de duração  $T_r$ , é calculado o Limiar de Rejeição de artefatos,  $l$ , como:

$$l = k_r \sigma_r \quad (3.5)$$

onde  $k_r$  é um fator de rejeição e  $\sigma_r$  é o desvio padrão do sinal de EEG de referência. O intervalo de confiança é obtido por  $\pm l$ .

### *Remoção dos trechos com artefato*

Os segmentos serão rejeitados, ou seja, a detecção de artefato será positiva nas seguintes situações:

- Ultrapassada porcentagem definida para amostras consecutivas ( $P_{ac}$ ) fora do intervalo de confiança.
- Ultrapassada porcentagem definida para amostras não-consecutivas ( $P_{anc}$ ) fora do intervalo de confiança.

Caso uma ou ambas as situações ocorram em um determinado segmento do sinal de EEG, este será rejeitado. Para padronização de tamanho entre todas as derivações sempre que um segmento for detectado como portador de artefato, este será rejeitado em todas as derivações. Dessa forma, o número total de segmentos restantes após o processo de rejeição automática de artefato será igual ao número de segmentos onde não seja observada presença de artefato em nenhuma das derivações, permitindo assim análises cruzadas entre as diferentes derivações do EEG.

## Capítulo 4: Análise Espectral dos sinais de EEG

O presente capítulo trata da análise dos sinais de EEG no domínio da frequência, normalmente conhecida como Análise Espectral dos sinais de EEG. Serão abordados os fundamentos para estimação espectral e para a divisão em bandas de frequência da densidade espectral de potência (PSD).

### 4.1 Estimação Espectral

O objetivo da Estimação (ou Análise) Espectral é descrever a distribuição na frequência da energia contida em um sinal baseado em um conjunto finito de amostras. Esse tipo de análise possibilita a extração de informações sobre a dinâmica do processo, na medida em que o sinal é estudado em termos de unidades de frequência ao invés de unidades de tempo (RANGAYYAN, 2002).

A base da Análise Espectral é o teorema que diz que qualquer função no tempo pode ser imaginada pela superposição de ondas senoidais de diferentes frequências, conforme exhibe a equação 4.1 a seguir:

$$x(t) = \sum_{f_i} A_{f_i} \sin(2\pi f_i t + \theta_i) \quad (4.1)$$

O sinal  $x(t)$  de  $N$  amostras é então representado por uma seqüência de  $N/2$  frequências  $f_i$  de amplitude  $A_{f_i}$  e fase  $\theta_i$ . A esta transformação damos o nome de Transformada de Fourier (SCHWILDEN, 2006). A análise espectral consiste então, em mensurar a contribuição de cada uma destas componentes para a energia total do sinal.

A partir da amostragem de um sinal contínuo infinito  $\{x(t); -\infty \leq t \leq \infty\}$ , em intervalos equidistantes de duração  $T_s$  é obtido o sinal discreto que pode ser representado como o produto da função  $x(t)$  por um conjunto infinito de funções impulsos unitário separados por  $T_s$   $\{\delta(t - nT_s); -\infty \leq n \leq \infty\}$  (INGLE e PROAKIS, 1997). Cabe ressaltar que o período de

amostragem  $T_s$ , deve ser escolhido de forma que seu inverso, conhecido por frequência de amostragem ( $F_s$ ), seja ao menos 2 vezes maior que a maior frequência contida no sinal, conforme descreve o Teorema de Nyquist, de modo que a transformada de Fourier possa ser obtida (equação 4.2).

$$\begin{aligned} X(f) &= \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(t) \delta(t - nT_s) T_s \right] e^{-j2\pi ft} dt \\ &= T_s \int_{-\infty}^{\infty} x[n] e^{-j2\pi ft} dt \end{aligned} \quad (4.2)$$

Analogamente, se esta série discreta for limitada no tempo, um resultado prático satisfatório pode ser obtido pela transformada de Fourier da série amostrada por intervalos equidistantes  $F_s = \frac{1}{NT_s}$ , valendo-se do recurso de extensão periódica da série, método conhecido por DFT (*Discrete Fourier Transform*), exibido na equação 4.3. Esse método serve de base para o algoritmo de cálculo rápido da transformada de Fourier (FFT) proposto por COOLEY e TOOKEY (1965).

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] e^{-j2\pi kn / N} \quad (4.3)$$

Pode ser observado que a DFT satisfaz o Teorema de Parseval (MARPLE, 1987), já que o mencionado teorema se baseia no fato de que a energia no domínio do tempo não se altera apenas com a passagem do sinal para o domínio da frequência (equação 4.4).

$$T_s \sum_{n=0}^{N-1} |x[n]|^2 = \frac{1}{NT_s} \sum_{k=-N/2}^{N/2-1} |X[k]|^2 \quad (4.4)$$

Assim como a Transformada contínua, a DFT deve satisfazer a condição necessária da energia finita do sinal dada pela equação 4.5:

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt < \infty \quad (4.5)$$

### *Densidade Espectral de Potência (PSD)*

Em casos onde os processos podem ser pensados como uma coleção de seqüências reais discretas, geradas pela execução de um experimento (processo aleatório), deve-se partir para o uso de uma extensão estatística da análise da energia espectral chamada de Densidade Espectral de Potência (PSD). A PSD tem como função descrever como a variância de um processo aleatório está distribuída em relação às suas freqüências (MARPLE, 1987), onde a área sob a curva representa a energia ou potência do sinal.

A estimação da PSD pode ocorrer de forma Paramétrica e Não-Paramétrica. Os métodos paramétricos são aqueles nos quais os dados são modelados como saída de um sistema linear com entrada modelada como um ruído branco, na tentativa de estimar parâmetros desse sistema linear. São também conhecidos como métodos AR (autoregressivos) de estimação espectral uma vez que o sistema linear mais comumente utilizado é o modelo com somente pólos (all-pole), e todos os zeros correspondentes estão na origem do plano z. A saída deste modelo é um processo AR, observando que a entrada seja dada por ruído branco. Métodos paramétricos são freqüentemente utilizados em situações em que a quantidade de sinal é pequena e constituem exemplos de métodos paramétricos os algoritmos Yule-Walker e Burg.

Nos métodos não-paramétricos, a PSD é estimada diretamente do sinal, sendo que existem duas abordagens clássicas: o método indireto realiza inicialmente uma estimação da seqüência de autocorrelação no conjunto de dados, para que então, a Transformada de Fourier resulte na PSD estimada, chamado de método pelo Correlograma; o método direto obtém a PSD ao extrair a magnitude quadrática da Transformada de Fourier de uma seqüência de dados, com a apropriada média estatística, chamado de Periodograma modificado (MARPLE, 1987).

### 4.1.1 Periodograma modificado de Welch

O Periodograma é a estimativa do espectro de potência de um sinal, dado pelo quadrado da magnitude do resultado da Transformada Discreta de Fourier das amostras do processo, conforme mostra a equação 4.6, para um dado sinal  $x[n]$  de tamanho  $N$ .

$$\hat{P}_{xx}(f) = \frac{|X(f)|^2}{F_s N}, \quad (4.6)$$

$$\text{onde } X(f) = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] e^{-j2\pi f n / F_s}$$

A definição formal de PSD considera a esperança e um conjunto infinito de dados, sendo ainda que o cálculo do espectro utilizando poucas amostras do sinal pode levar a inconsistência na estimativa, devido a grande variância do estimador. Para reduzir essa instabilidade e suavizar a PSD, considerando a ergodicidade do sinal (dados estacionários em pelo menos 4 momentos estatísticos), métodos como os periodogramas modificados de Daniell, Bartlett e Welch podem ser utilizados. O primeiro destes realiza a média entre frequências adjacentes do PSD, reduzindo as flutuações rápidas que ocorrem nas componentes do espectro, e funcionando basicamente como um filtro passa-baixas. O Periodograma modificado de Bartlett realiza a média entre múltiplos PSD's produzidos a partir de segmentos do sinal original, sendo que a estimativa da PSD melhora com o aumento na quantidade de segmentos utilizados, desde que sejam eles estatisticamente independentes, mas se perde em resolução espectral caso os segmentos não contenham amostras suficientes. Finalmente, o periodograma modificado de Welch amplia o periodograma de Bartlett na medida em que permite a sobreposição entre segmentos e também introduz janelas no sinal.

Com intuito de descrever o periodograma modificado de Welch, que atualmente é o método de estimação espectral mais utilizado, será detalhada a forma de estimação da PSD com este método. Um dado conjunto de dados  $x[0], \dots, x[N-1]$  de  $N$  amostras é dividido em  $L$  segmentos de  $M$  amostras cada, com sobreposição de  $S$  amostras entre segmentos adjacentes, onde  $(S \leq M)$ .

O  $l$ -ésimo segmento com janela  $w[m]$  será dado por:

$$x^{(l)}[m] = w[m]x[m + lS] \quad (4.7)$$

onde  $0 \leq m \leq M-1$  e  $0 \leq l \leq L-1$ .

O espectro amostral do  $l$ -ésimo segmento é então:

$$\tilde{P}_{xx}^{(l)}(f) = \frac{1}{UMT} |X^{(l)}(f)|^2 \quad (4.8)$$

Onde  $T$  é a período de amostragem,  $-1/2T \leq f \leq 1/2T$ ,  $U$  é a janela de energia discreta no tempo, dada por:

$$U = T \sum_{m=0}^{M-1} w^2[m] \quad (4.9)$$

e  $X^{(l)}(f)$  é a transformada de Fourier discreta no tempo para o  $l$ -ésimo segmento, obtida da seguinte forma:

$$X^{(l)}(f) = T \sum_{m=0}^{M-1} x^{(l)}[m] e^{-j2\pi f m T} \quad (4.10)$$

A estimativa do Periodograma de Welch é dada pela média dos segmentos janelados, ou seja,

$$\hat{P}_w(f) = \frac{1}{L} \sum_{l=0}^{L-1} \tilde{P}_{xx}^{(l)}(f) \quad (4.11)$$

O fator  $U$  remove o efeito da tendência (bias) oriundo da energia da janela no estimador de PSD  $\hat{P}_w(f)$ . O propósito do janelamento é reduzir o efeito do espalhamento de frequência e diminuir o erro de tendência (bias) na estimação. Em contrapartida a resolução espectral sofre pequena

redução. Já a sobreposição de segmentos tem como objetivo aumentar a quantidade de segmentos a serem promediados em um conjunto de dados, objetivando a redução da variância, mas pode também introduzir certa dependência entre segmentos (MARPLE, 1987).

## **4.2 Determinação das bandas de frequência**

A faixa de frequências presentes no sinal de EEG vai de 0,5Hz até 100Hz e está diretamente ligada à atividade elétrica no córtex cerebral (NISKANEN, 2006). Deve-se ressaltar que para potencial evocado podem ser encontradas frequências ainda maiores no EEG (TIERRA-CRIOLLO, 2001). As oscilações cerebrais são freqüentemente divididas em bandas de energia, e recebem as seguintes denominações: Banda Delta, Banda Teta, Banda Alfa, Banda Beta e Banda Gama. Os intervalos normalmente fixados (DOPPELMAYR et al., 1998) para essas bandas são encontrados na Tabela 1, embora outros autores estabeleçam limites um pouco distintos, tal como encontrado em MURALI et al. (2007).

**Tabela 1:** Bandas de frequência e os intervalos normalmente a essas associadas.

<b><i>Banda</i></b>	<b><i>Intervalo de Frequência</i></b>
Delta	[2 , 4] Hz
Teta	[4 , 8] Hz
Alfa	[8 , 13] Hz
Beta	[14 , 30] Hz

É largamente conhecido por estudos anteriores que a banda dominante do EEG, a banda Alfa, decai com o aumento da idade, além do que, apresenta também um desvio padrão médio de 1 Hz para indivíduos com aproximadamente a mesma idade. Estudos anteriores indicam que esta variabilidade parece estar relacionada às diferenças de performance de memória entre os indivíduos (KLIMESCH et al., 1990, 1993).

Para preservar as especificidades entre as bandas de frequências é importante que as mesmas sejam corretamente detectadas, e para que a variabilidade individual não interfira no resultado,

foram propostos três métodos distintos em (DOPPELMAYR et al., 1998), sejam eles: FBFW (*Fixed Band and Fixed Width*), IBFW (*Individual Band and Fixed Width*) e IBIW (*Individual Band and Individual Width*). O primeiro sugere que os limites e larguras das bandas sejam fixas; o segundo sugere que os limites das bandas sejam definidos individualmente, a partir do uso da Frequência Individual Alfa (IAF) - valor máximo da PSD entre as frequências de 8 a 13 Hz -, enquanto que as larguras sejam fixas; e no terceiro deles tanto os limites de banda quanto a largura da mesma, são definidas a partir do IAF.

O IBIW distingue as bandas de frequência em passos de 20% do valor de IAF. Assim ficam definidas as bandas Delta, Teta, Alfa-inferior-1, Alfa-inferior-2, Alfa-superior (DOPPELMAYR et al., 1998), e Beta-1, Beta-2 (DOPPELMAYR et al., 2005) e Beta-3 (KOUNIOS et al., 2008; RANGASWAMY et al., 2004), com suas respectivas larguras conforme exibido na Tabela 2:

**Tabela 2:** Limites das bandas de frequência determinados pelo método IBIW.

<b><i>Banda</i></b>	<b><i>Intervalo de Frequência</i></b>
Delta	$[0,2 \times IAF, 0,4 \times IAF]$ Hz
Teta	$[0,4 \times IAF, 0,6 \times IAF]$ Hz
Alfa-inferior-1	$[0,6 \times IAF, 0,8 \times IAF]$ Hz
Alfa-inferior-2	$[0,8 \times IAF, 1,0 \times IAF]$ Hz
Alfa-superior	$[1,0 \times IAF, 1,2 \times IAF]$ Hz
Beta-1	$[1,2 \times IAF, 1,8 \times IAF]$ Hz
Beta-2	$[1,8 \times IAF, 2,5 \times IAF]$ Hz
Beta-3	$[2,5 \times IAF, 3,0 \times IAF]$ Hz

### 4.3 Cálculo e normalização da energia

Os limites das bandas (Tabela 2) são os pontos de partida para o cálculo da energia (potência) em cada banda. Para tanto, calcula-se a área sob a curva de densidade de potência espectral (PSD) utilizando-se a aproximação trapezoidal.

O critério de normalização adotado no presente trabalho é pela energia total contida na PSD (WEBSTER, 1990) até o valor de frequência equivalente à 40Hz. Este limite é devido ao valor máximo que IAF pode assumir, 13Hz, assim sendo, o limite de frequência de interesse para análise seria 39Hz.

### 4.4 Teste Espectral F

O Teste Espectral F (*Spectral F Test*) é um teste estatístico para avaliar se duas amostras espectrais são de populações com espectro teórico idêntico (MIRANDA DE SÁ et al., 2006). Este teste pode ser aplicado tanto para investigar duas estimativas espectrais em uma mesma banda de frequência ou para testar amostras de mesma densidade espectral em duas bandas de frequência diferentes. O Teste Espectral F (SFT) pode ser definido conforme exibido na equação (4.12):

$$\hat{\phi}_{YX}(f) = \frac{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M |Y_i(f)|^2}{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N |X_j(f)|^2} \quad (4.12)$$

Onde  $f$  é a frequência,  $Y_i(f)$  e  $X_j(f)$  são as Transformadas de Fourier para o  $i$ -ésimo segmento dos sinais discretos  $y[k]$  e  $x[k]$  respectivamente, sinais estes que foram particionados em  $M$  e  $N$  segmentos disjuntos (Periodograma), respectivamente. O símbolo “ $\hat{\phantom{x}}$ ” indica o valor estimação.

No caso em que os sinais  $y[k]$  e  $x[k]$  possuam espectros iguais ou ao menos muito equivalentes a hipótese  $H_0$  é verificada. Tratando-se de sinais com distribuição gaussiana, numerador e

denominador da equação (4.12) apresentarão distribuição de probabilidade do tipo Chi-quadrada (KAY, 1998) podendo então o Teste F ser dado por:

$$\hat{\phi}_{YX}(f) \Big|_{H_0} \approx F_{2M,2N} \quad (4.13)$$

Onde  $F_{2M,2N}$  é a distribuição de Fischer com  $2M$  e  $2N$  graus de liberdade. Então para um dado nível de significância, se  $\hat{\phi}_{YX}$  supera o valor crítico da distribuição F será identificada estatisticamente maior potência espectral do sinal  $y[k]$  em relação ao sinal  $x[k]$ .

## **Capítulo 5: Metodologia**

Este capítulo descreve a metodologia empregada na coleta dos sinais de EEG, na remoção dos artefatos, no estudo realizado no domínio da frequência e finalmente na comparação estatística dos resultados. O estudo discorre a respeito dos efeitos do fármaco benzodiazepínico flunitrazepam nos sinais de EEG coletados durante a realização de teste cognitivo de substituição de símbolos por dígitos (DSST),

### **5.1 Coleta dos sinais de EEG**

O experimento do qual foram obtidos os sinais de EEG foi realizado no Departamento de Psicobiologia da UNIFESP pela Dra. Sabine Pompéia (Projeto intitulado “Efeitos cognitivos atípicos do benzodiazepínico Lorazepam“, financiado pela FAPESP (Processos N°2003/00046-9 e 2003/08025-0) e aprovado pelo Comitê de Ética Local. Os sinais de EEG foram registrados de 23 voluntários (11 mulheres) durante a realização de uma bateria de diversos testes cognitivos (Apêndice A). O estudo foi do tipo cruzado, duplo cego, de doses orais únicas de flunitrazepam (1,2 mg) ou placebo (glicose) envolvendo 2 sessões experimentais. A cápsula contendo o fármaco foi previamente administrada a cada voluntário de forma que o pico de absorção (1:30 h) correspondesse ao início da sessão experimental.

Apenas os sinais de EEG coletados durante a aplicação do teste cognitivo DSST, no início das sessões experimentais (DSST1), são alvo do presente trabalho. O DSST foi realizado 3 vezes na sessão pré-tratamento de modo a minimizar o efeito de aprendizado. O Apêndice B contém exemplo do DSST aplicado nas sessões experimentais.

O sinal de EEG foi coletado de 20 eletrodos posicionados no escalpo, de acordo com o sistema 10-20 (20 eletrodos ativos: F<sub>p1</sub>, F<sub>p2</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>z</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>8</sub>, T<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>z</sub>, C<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>4</sub>, T<sub>6</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>z</sub>, O<sub>2</sub>) usando mastóides interligados como referência (A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub>). Também, foi registrado o eletrooculograma (EOG) obtido do canto superior externo do olho direito e inferior externo do

olho esquerdo, além de um eletrodo terra no centro da testa. O sistema utilizado para coleta dos sinais de EEG foi o NeuroScan Sy-mAmps™ –USA com filtro passa-baixa de 70 Hz e frequência de amostragem de 250 Hz.

## **5.2 Aplicação dos métodos para Remoção de Artefatos**

Os sinais de EEG que foram experimentalmente coletados contêm grande quantidade de artefatos e objetivando remover tais efeitos indesejados foram aplicados os métodos descritos no Capítulo 3. O método do Local SSA antecede à aplicação do método do Desvio Padrão, isso porque ao reduzir os efeitos dos artefatos oculares com o Local SSA a quantidade de segmentos rejeitados pelo segundo método será inferior. O artefato ocular influencia de forma mais significativa as derivações frontais do EEG, e assim sendo, a aplicação do método do Local SSA se ateu a essa região do escalpo. Optou-se também pela não aplicação do método Local SSA nas derivações frontais com pouca presença de artefato ocular, devido às limitações do método para estes casos.

Nos Apêndices C e D estão respectivamente, os fluxogramas que contêm a seqüência de etapas do método Local SSA e do método do Desvio Padrão. O fluxograma geral que representa a Remoção de Artefatos e que inclui esses dois métodos é exibido no Apêndice E.

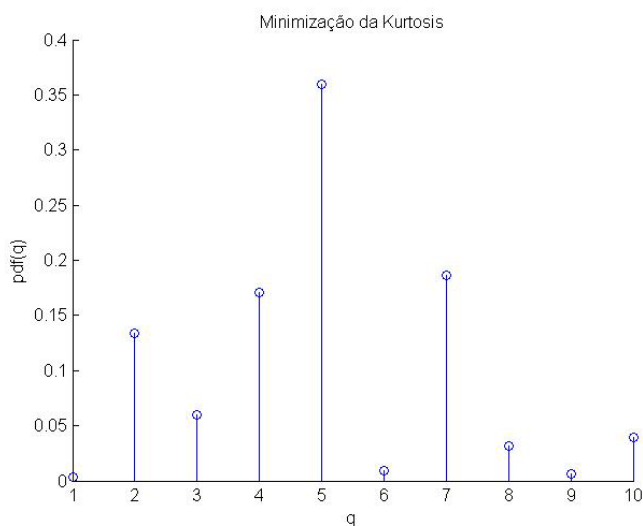
### **5.2.1 Escolha de Parâmetros no método Local SSA**

Para aplicação do método Local SSA de forma computacionalmente mais eficiente, dividiu-se o sinal de 90 segundos em 9 épocas de 10 segundos. A escolha dos parâmetros  $q$  (quantidade de clusters),  $M$  (dimensão de imersão) e  $k$  (principais direções selecionadas) precedem à aplicação do método.

#### *Determinação da quantidade de clusters – Parâmetro $q$*

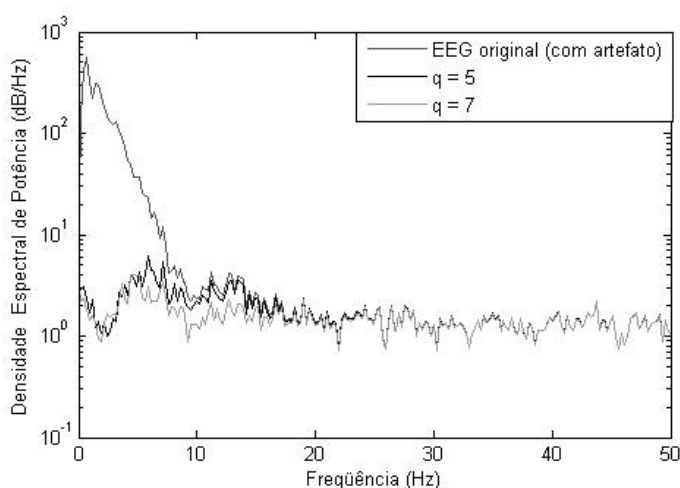
Para determinação do parâmetro  $q$  segue-se análise semelhante à efetuada em TEIXEIRA (2005), na qual para uma determinada época, escolhida aleatoriamente, realizou-se 1000 simulações,

utilizando o método Local SSA, variando-se  $q$  de 1 a 10, e verificou-se em qual valor de  $q$  a kurtosis apresentou menor valor para o sinal corrigido. O parâmetro  $q$  que de forma mais freqüente minimizou a kurtosis do sinal corrigido, para esta época, foi o de 5 clusters (Figura 7).



**Figura 7:** Gráfico dos valores obtidos para kurtosis dos sinais corrigidos.

Na Figura 8 evidencia-se uma menor distorção do espectro (PSD estimado com o periodograma modificado de Welch) utilizando-se 5 clusters do que a obtida quando utilizado 7 clusters, valores que mais freqüentemente minimizaram a kurtosis (Figura 7).



**Figura 8:** Comparação das Densidades Espectrais de Potência (PSD) entre o sinal de EEG original e os resultados obtidos com o método Local SSA utilizando 5 e 7 clusters.

Em sinais nos quais a interferência do artefato ocular é bem pouco pronunciada, percebe-se experimentalmente que a adoção de quantidade menor de clusters já é suficiente para remoção do artefato ocular, evitando que componentes do sinal de EEG sejam removidas indevidamente.

#### *Determinação da dimensão de imersão – Parâmetro $M$*

A escolha do parâmetro  $M$ , dimensão de imersão, baseia-se no fato de que para se eliminar em um sinal componentes associadas a uma determinada banda de frequência, a dimensão da janela escolhida é baseada no menor valor da banda de frequência de interesse (Teixeira, 2005), então temos a expressão que segue na equação (5.1):

$$M \geq \frac{F_s}{F_L} \quad (5.1)$$

onde  $F_s$  representa a frequência de amostragem do sinal e  $F_L$  a menor frequência de interesse.

Assim sendo, para os sinais em questão o valor de frequência utilizado para extração do artefato ocular, foi de 3,5Hz -considerada como a banda predominante (ANGHINAH et al., 2006)-, obtendo assim para a dimensão de imersão o valor  $M=71$ .

#### *Determinação das principais direções selecionadas – Parâmetro $k$*

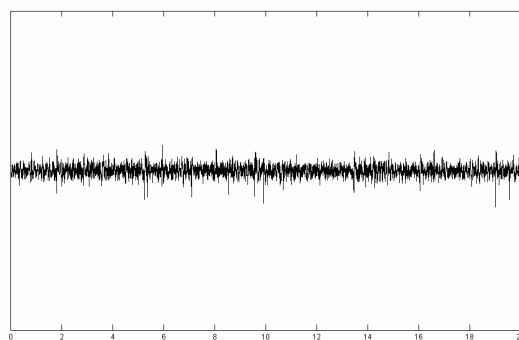
O parâmetro  $k$ , que define as principais direções de cada cluster, pode ser definido de forma direta ou ainda por meio de um método de seleção automática. A escolha automática dos principais autovalores, ou principais direções, pode ser realizada pelo critério MDL (Minimum Description Length), que leva a resultados bastante consistentes quando comparado a outros métodos como, por exemplo, o critério de informação de Akaike (AIC) (TEIXEIRA, 2005).

O critério de escolha direta do número de direções principais ( $k=2$ ) foi adotado como ponto de partida, no entanto, em alguns casos foram experimentalmente obtidos melhores resultados com escolha pelo método MDL.

## 5.2.2 Escolha de Parâmetros no método do Desvio Padrão

### *Determinação do período de tempo do segmento de referência – Parâmetro $T_r$*

O período de tempo do segmento de referência ( $T_r$ ) – sinal de EEG considerado livre de artefatos – adotado como típico foi de aproximadamente 20 s não necessariamente consecutivos (Figura 9). Este período foi tido como ideal, já que em sinais com aproximadamente 90 s boa parte da dinâmica do sinal poderia ser representada.



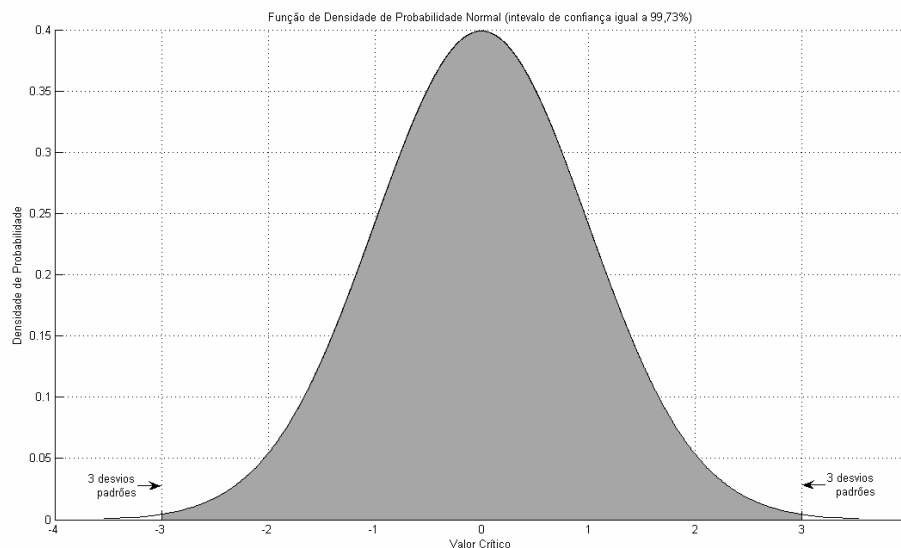
**Figura 9:** Segmento de referência típico para uma derivação.

### *Determinação do período de tempo do segmento – Parâmetro $T_s$*

A partir de testes empíricos realizados nos sinais de EEG, o valor que apresentou melhores resultados no que tange a correta identificação do artefato foi o período de 0,5 s. Este valor corresponde a 125 amostras do sinal de EEG amostrado a uma frequência de 250Hz. O parâmetro  $T_s = 0,5$  apresentou bons resultados na medida em que possibilitou a identificação de artefatos de curta duração e ao mesmo tempo não rejeitou intervalos grandes de sinais sem que houvesse necessidade.

### *Determinação do fator de rejeição – Parâmetro $K_r$*

O fator de rejeição escolhido é  $K_r=3$ , assim o limiar é definido como o triplo do desvio padrão da referência. Desse modo, garante-se intervalo de confiança de 99,73% das amostras considerando-se uma distribuição normal, conforme ilustra a Figura 10.



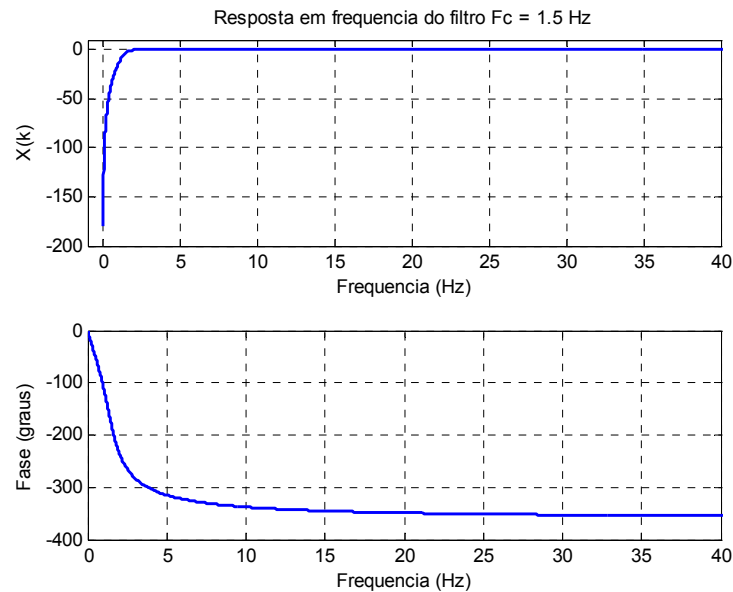
**Figura 10:** Função de Densidade de Probabilidade (PDF) com intervalo de confiança igual a 3 desvios padrões.

*Determinação das porcentagens para remoção de segmentos – Parâmetros  $P_{ac}$  e  $P_{anc}$*

O valor estabelecido como limite para remoção de segmentos foi para  $P_{ac}$  (amostras consecutivas) de 5% e para  $P_{anc}$  (amostras não-consecutivas) de 10% do total de amostras do segmento (TIERRA-CRIOLLO, 2001).

**5.3 Análise Espectral e Estatística dos sinais de EEG**

As etapas que envolveram a Análise Espectral dos sinais de EEG estão explicitadas no Apêndice F em forma de fluxograma. Essa análise no domínio da frequência foi realizada a partir da estimação da densidade espectral de potência (PSD), por meio do Periodograma modificado de Welch, precedendo-se antes, porém, a passagem de um filtro passa-alta com frequência de corte em 1,5 Hz e ordem 4. Foi utilizado um filtro digital de fase-zero, que processa a entrada de dados tanto na direção direta quanto na reversa, e tem a característica de minimizar os transientes de início e fim do filtro. O filtro foi projetado com intuito de remover a interferência de artefatos que porventura ainda existam nos sinais, buscando garantir menor influência possível na banda Delta por parte dos artefatos. A Figura 11 a seguir ilustra o filtro projetado.

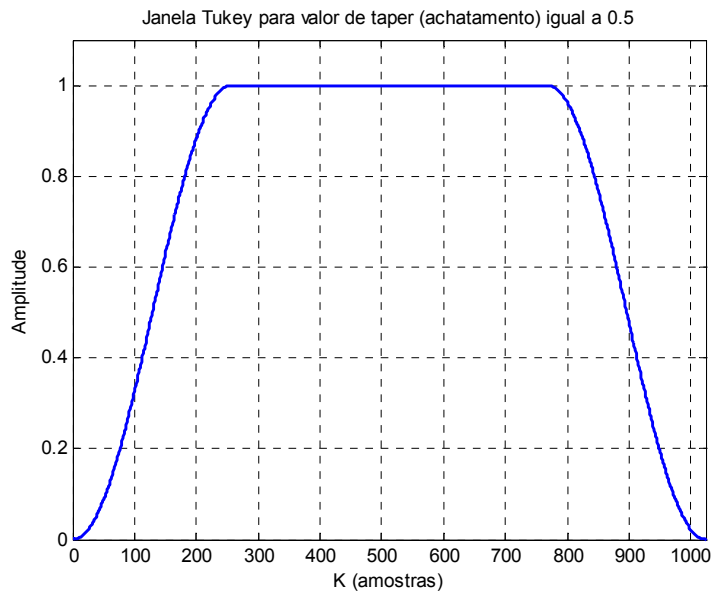


**Figura 11:** Resposta em frequência do filtro projetado com frequência de corte em 1.5 Hz.

O Periodograma modificado de Welch foi utilizado com janelas de 1024 pontos, ou seja, dada a frequência de amostragem de 250 Hz, o sinal é segmentado em trechos de aproximadamente 4 s (WEBSTER, 1990), intervalo para o qual o sinal de EEG é tido como aproximadamente estacionário. Devido a quantidade já suficiente de amostras no sinal de EEG, optou-se por não utilizar a sobreposição de segmentos, uma vez que tal escolha poderia introduzir certa dependência entre segmentos sem necessidade.

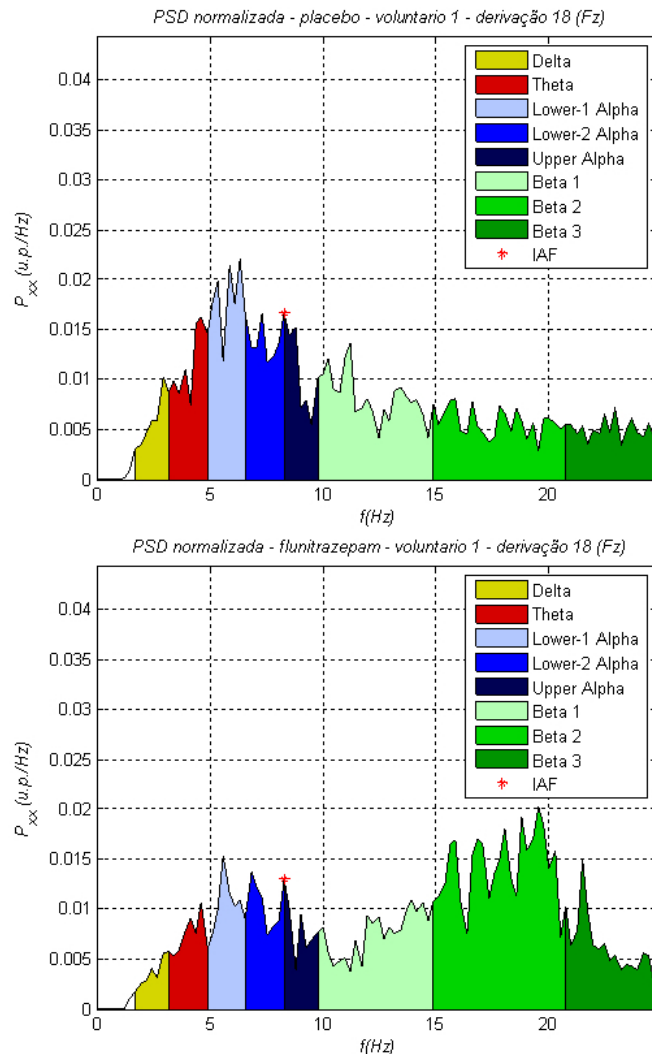
Com intuito de evitar que haja o vazamento de energia entre as componentes de frequência do sinal e reduzir o *bias* (erro de tendência) na estimação PSD foi realizado um processo de “janelamento” no domínio do tempo, onde o sinal é multiplicado por uma janela Tukey com taxa de achatamento  $r$  de 0,5.

Para  $r$  (taxa de achatamento) igual a zero a janela Tukey se iguala à janela Retangular, enquanto que, para  $r$  igual a 1, a janela de Tukey funciona como uma janela Hanning. A escolha de  $r=0,5$  se justifica pelo fato de aproveitar as melhores características das janelas Retangulares e Hanning, respectivamente, o estreitamento do pico e o pouco espalhamento em sua base. Esta escolha possibilita uma melhor relação de compromisso entre a detecção de picos e a estimação da energia do sinal. A Figura 12 a seguir ilustra o tipo de janela Tukey utilizada.



**Figura 12:** Janela Tukey com taxa de achatamento igual 0,5.

Foram obtidos os resultados da PSD de cada derivação em cada voluntário, tanto para os sinais EEG relativos à sessão controle, em que foi administrado placebo, quanto para os sinais coletados com os voluntários sob efeito do fármaco flunitrazepam. A divisão de bandas de energia foi realizada seguindo o IBIW, que conforme descrito define tanto a largura quanto os limites da banda em função do IAF (DOPPELMAYR et al., 1998). A Figura 13 a seguir ilustra as estimativas de densidade de potencia espectral para a derivação 18 ( $F_z$ ) de um mesmo voluntário submetido ao teste DSST, tanto na sessão experimental com apenas placebo quanto na sessão sob efeito do fármaco flunitrazepam.



**Figura 13:** Gráfico comparativo entre as bandas de energia dos sinais obtidos com voluntários sob efeito de fármaco flunitrazepam e com apenas placebo.

Para análise estatística entre estimativas de densidade espectral calculadas foi utilizado o Teste Espectral F, sendo que foi escolhida igual quantidade de segmentos para os sinais em avaliação. Esta análise foi principalmente utilizada para validação dos resultados obtidos na remoção de artefatos oculares, e seus resultados serão exibidos no Capítulo 6.

Para quantificar a diferença estatística entre a energia contida nas bandas de frequência foi utilizado o teste de análise da variância (ANOVA). O objetivo desse tipo de análise estatística é comparar as médias, em relação a um determinado fator, de duas ou mais populações de amostras aleatórias (JOHNSON, 1992)

O teste de hipótese para um determinado nível de significância  $\alpha$  pode ser descrito como:

$H_0$ : As médias das populações são equivalentes (todas as amostras foram extraídas de uma única população original)

$H_1$ : As médias das populações não são equivalentes

Assumindo que:

- Todas as populações amostradas são normalmente distribuídas;
- Todas as observações são mutuamente exclusivas.

Para verificação da normalidade foi aplicado o “Lilliefors” com todos os 640 valores de energia obtidos, para um nível de significância de 5%. O resultado do teste de normalidade rejeitou 100 valores, o que fica acima do nível de significância estipulado no mesmo. Esse índice obtido de aproximadamente 15% de rejeição ainda assim evidencia a característica aproximadamente normal dos valores.

A propriedade aproximadamente gaussiana dos valores de energia já era esperada, uma vez que seu cálculo envolveu a soma de várias amostras de energia, e se essas forem tidas como variáveis aleatórias independentes de igual distribuição de probabilidades, a distribuição da soma dessas tende à uma distribuição normal (Teorema do Limite Central).

## **Capítulo 6: Resultados**

Neste capítulo estão os resultados obtidos no trabalho tanto no que tange o pré-processamento dos sinais de EEG, quanto na análise espectral e finalmente na comparação estatística dos resultados obtidos para as bandas de energia. A primeira seção trata dos resultados obtidos na remoção de artefatos, sendo dividida em dois itens: Resultados obtidos com o Local SSA e Resultados obtidos com o método do Desvio Padrão. A segunda seção exhibe os resultados obtidos individualmente e para média entre voluntários na Análise Espectral. As comparações estatísticas para investigar a influência do fármaco flunitrazepam nas diferentes derivações e bandas de energia do sinal de EEG corrigido são mostradas na última seção.

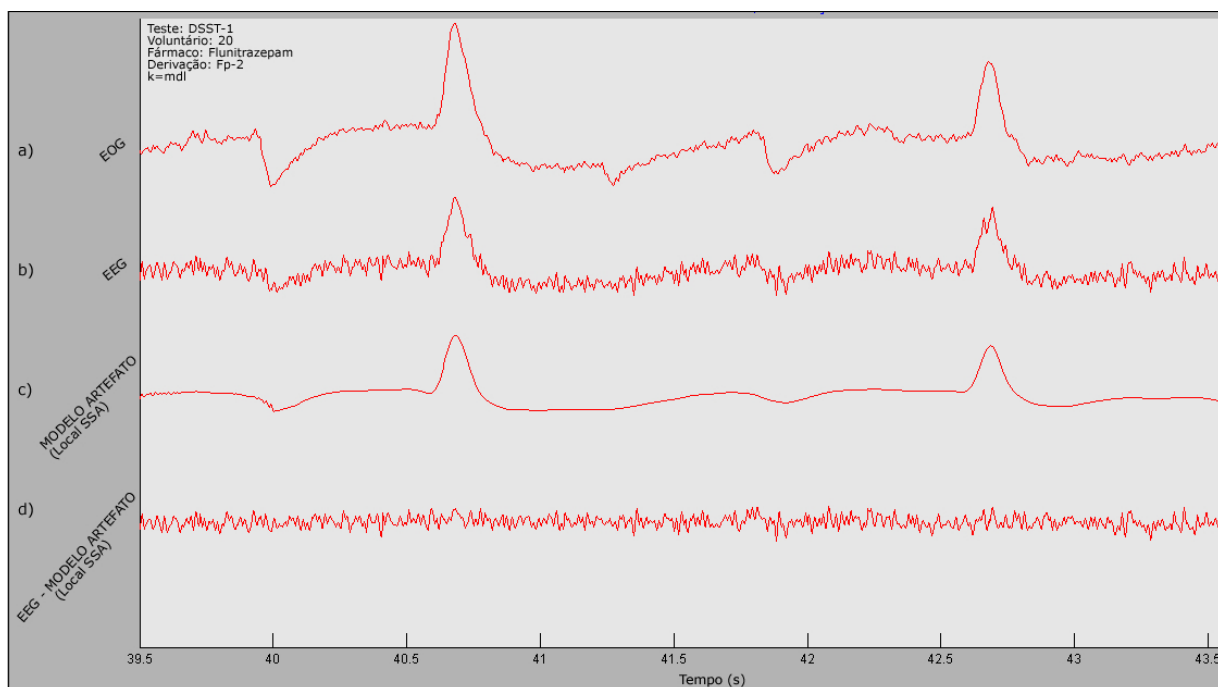
### **6.1 Remoção de artefatos**

Conforme previamente descrito, a remoção de artefatos no presente trabalho foi realizada com a aplicação do método Local SSA, e em seguida, do método do Desvio Padrão. Esta seção apresenta os resultados criteriosamente obtidos com a aplicação desses métodos. Primeiramente são expostos os resultados do método Local SSA, aplicado para remoção de artefatos oculares, e em seguida os resultados para remoção de artefatos advindos de diversas outras fontes são exibidos.

#### **6.1.1 Remoção de artefatos com o Local SSA**

A qualidade dos resultados obtidos com o método Local SSA esta diretamente relacionada à escolha dos parâmetros. Conforme mencionado na metodologia, a escolha da quantidade de clusters, da dimensão de imersão e também da quantidade de direções principais selecionadas, tem influência direta no resultado de identificação do artefato ocular.

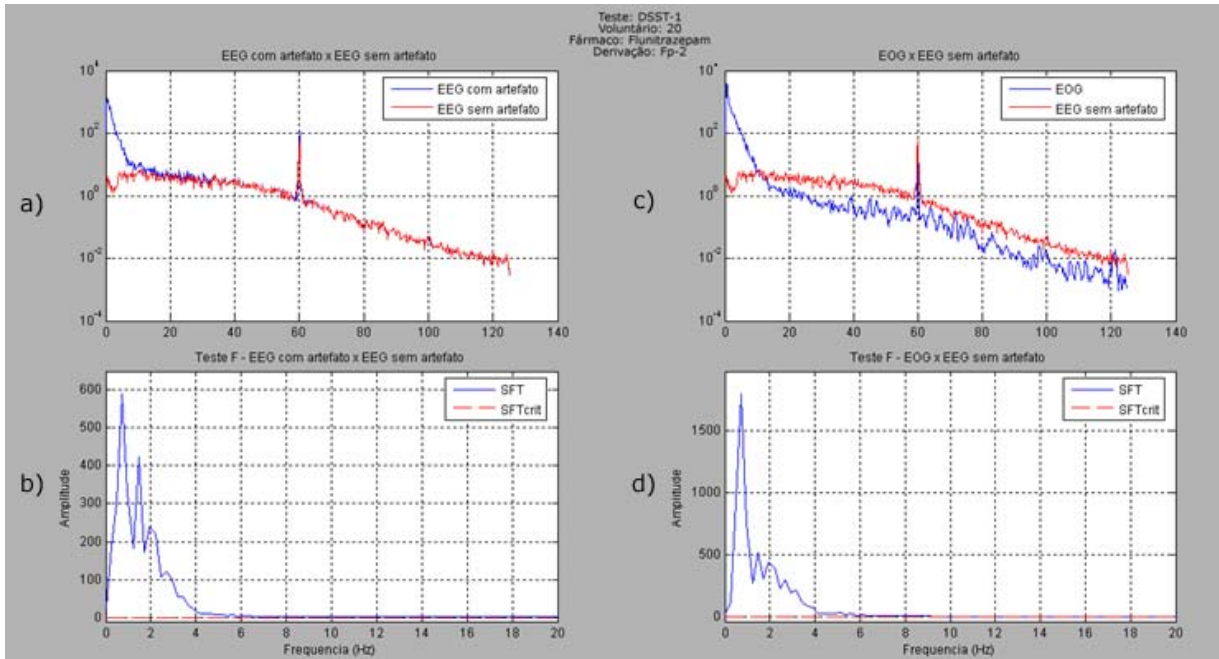
De forma geral, excelentes resultados foram obtidos com a adoção de 5 clusters ( $q = 5$ ), dimensão de imersão igual 71 ( $M = 71$ ) e a seleção das 2 principais direções ( $k = 2$ ). Entretanto, em sinais nos quais visualmente se percebeu forte influência de artefato foi adotado o método MDL para composição da componente modelada como artefato ocular. A Figura 14 exemplifica a aplicação do método Local SSA, com o método MDL, para reduzir o artefato ocular, fortemente presente num sinal de EEG coletado (Figura 14-b). O Local SSA modela o artefato ocular (Figura 14-c) utilizando o EEG coletado - presente no EOG (Figura 14-a) - que subtraído do sinal de EEG coletado resulta em sinal livre (ou atenuado) deste artefato (Figura 14-d).



**Figura 14:** a) Sinal de EOG coletado; b) Sinal de EEG coletado; c) Sinal modelado como artefato pelo Local SSA; d) Sinal resultante da subtração do Sinal modelado como artefato do Sinal de EEG coletado.

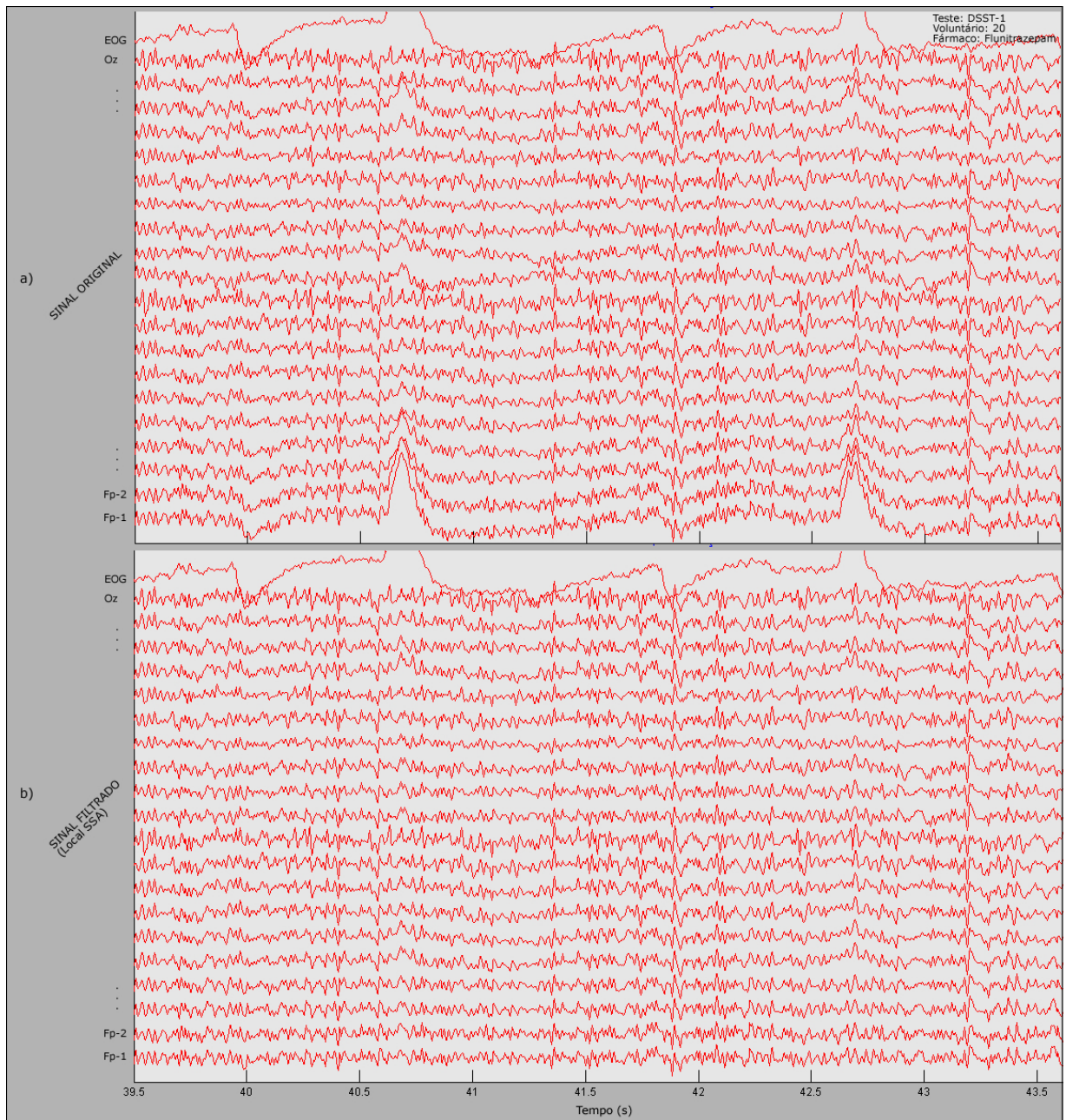
Para efeito de validação do resultado da remoção deste artefato realizou-se o Teste Espectral F. Utilizou-se este teste estatístico para comparar o PSD dos sinais de EEG antes e após a aplicação do método Local SSA (Figura 15-a), e também deste último com o sinal de EOG coletado (Figura 15-c). O intuito foi verificar se outras frequências senão aquelas componentes do ruído foram indevidamente retiradas do sinal de EEG. O Teste F encontrou diferença significativa apenas em frequências inferiores a aproximadamente 6 Hz, o que indica que a maior energia do artefato

ocular está nesta faixa de frequência (Figura 15-d) e que este foi devidamente removido pelo Local SSA (Figura 15-b).



**Figura 15:** a) PSD's dos sinais antes e após aplicação do Local SSA; b) Teste Espectral F para os sinais antes e após aplicação do Local SSA; c) PSD's do sinal de EOG coletado e do sinal antes da aplicação do Local SSA; b) Teste Espectral F para os sinal de EOG coletado e para o sinal antes da aplicação do Local SSA.

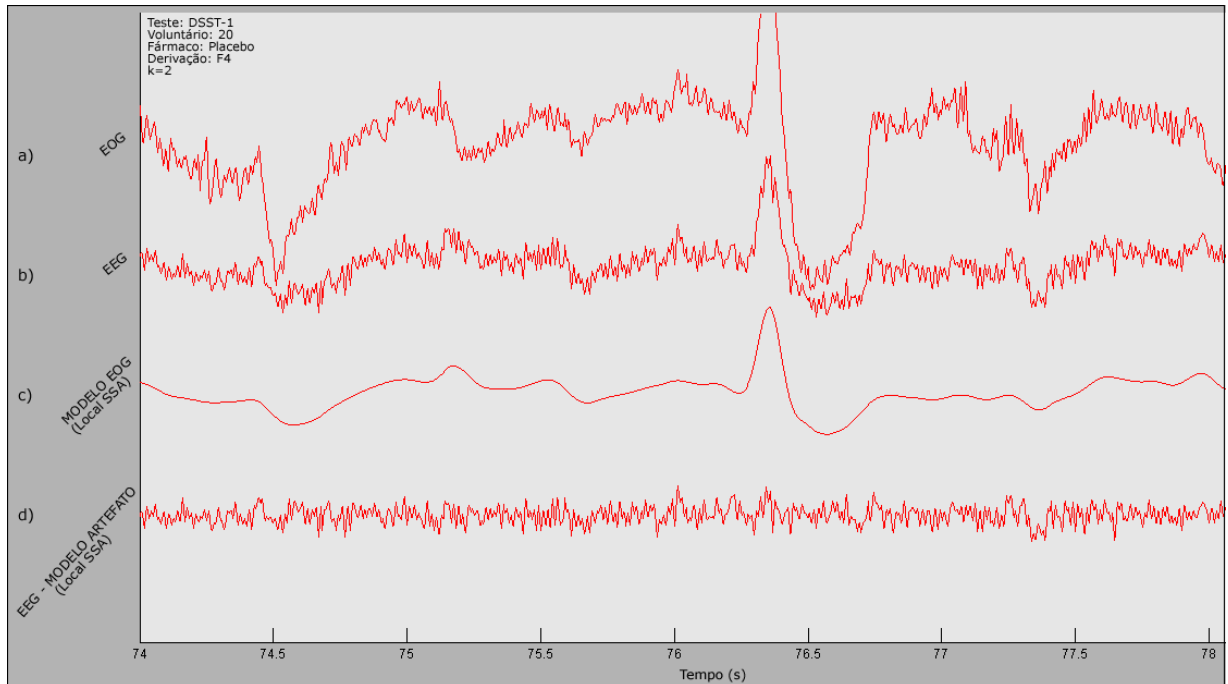
A Figura 16-b exemplifica o resultado da aplicação do método Local SSA, nas derivações frontais  $F_{p1}$ ,  $F_{p2}$ ,  $F_3$ ,  $F_7$  e  $F_8$  e  $F_z$ , do EEG do voluntário 20 sob o efeito do fármaco flunitrazepam. Nas derivações frontais  $F_4$  e  $F_z$  o método não foi aplicado, uma vez que não apresentaram quantidade significativa de artefato ocular.



**Figura 16:** a) Sinal de EEG coletado para fármaco flunitrazepam (voluntário 20); b) Sinal de EEG após aplicação do método Local SSA (o método foi aplicado somente nas derivações frontais  $F_{p1}$ ,  $F_{p2}$ ,  $F_3$ ,  $F_7$  e  $F_8$  e  $F_z$ )

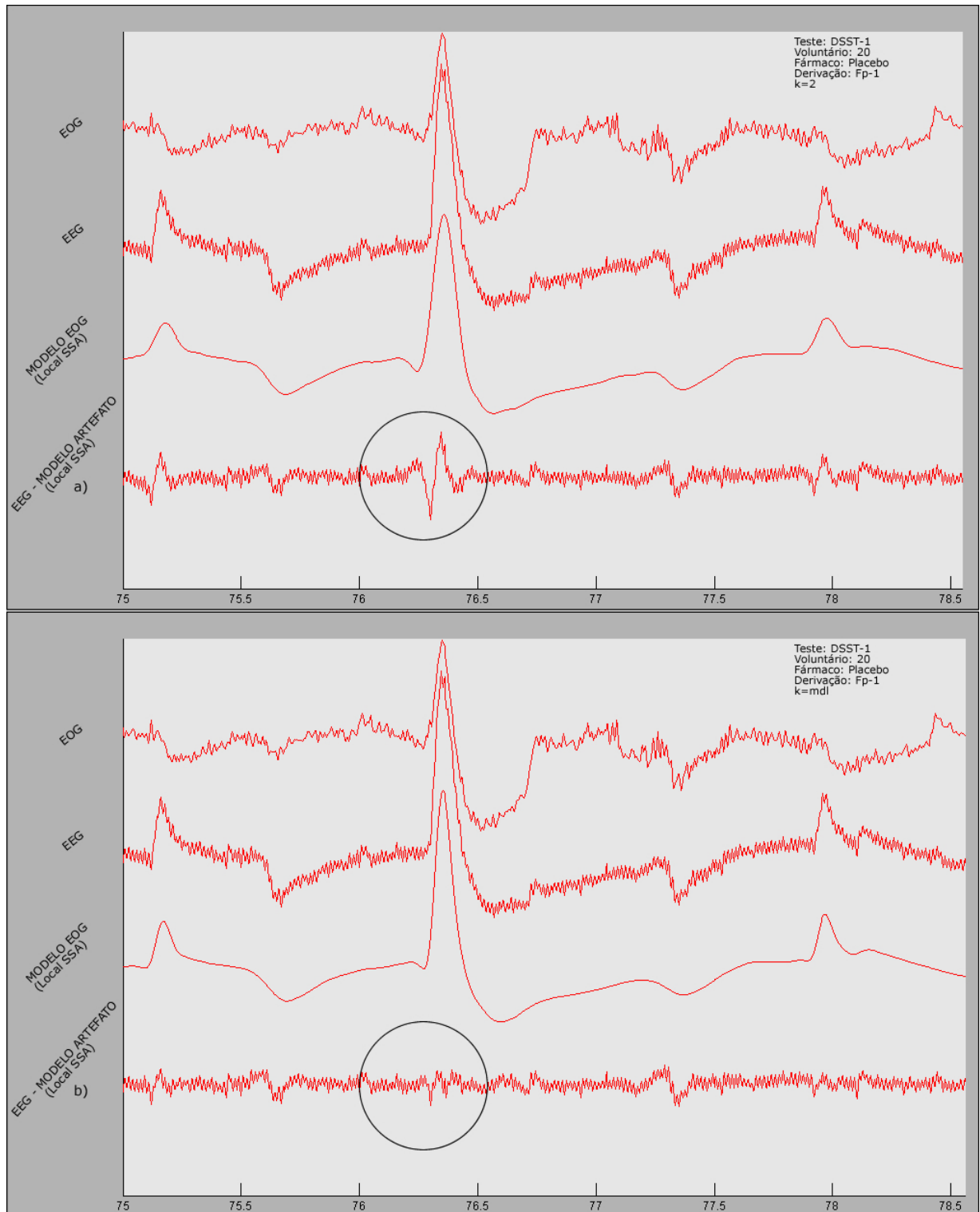
Como supracitado os resultados práticos demonstraram que a escolha das duas principais direções ( $k = 2$ ), a partir do critério de escolha direta, surtiu na maioria dos casos, na remoção por completo do artefato ocular. Assim, a aplicação do método Local SSA, por exemplo, para o sinal de EEG coletado na derivação  $F_4$  do voluntário 20 sem influência de fármaco (ingestão de

placebo) - com parâmetros  $q = 5$ ,  $M = 71$  e  $k = 2$  - eliminou o artefato ocular presente no sinal (Figura 17).



**Figura 17:** a) Sinal de EOG coletado; b) Sinal de EEG coletado; c) Sinal modelado como artefato pelo Local SSA ( $q=5$ ,  $M=71$  e  $k=2$ ); d) Sinal resultante da subtração do Sinal modelado como artefato do Sinal de EEG coletado.

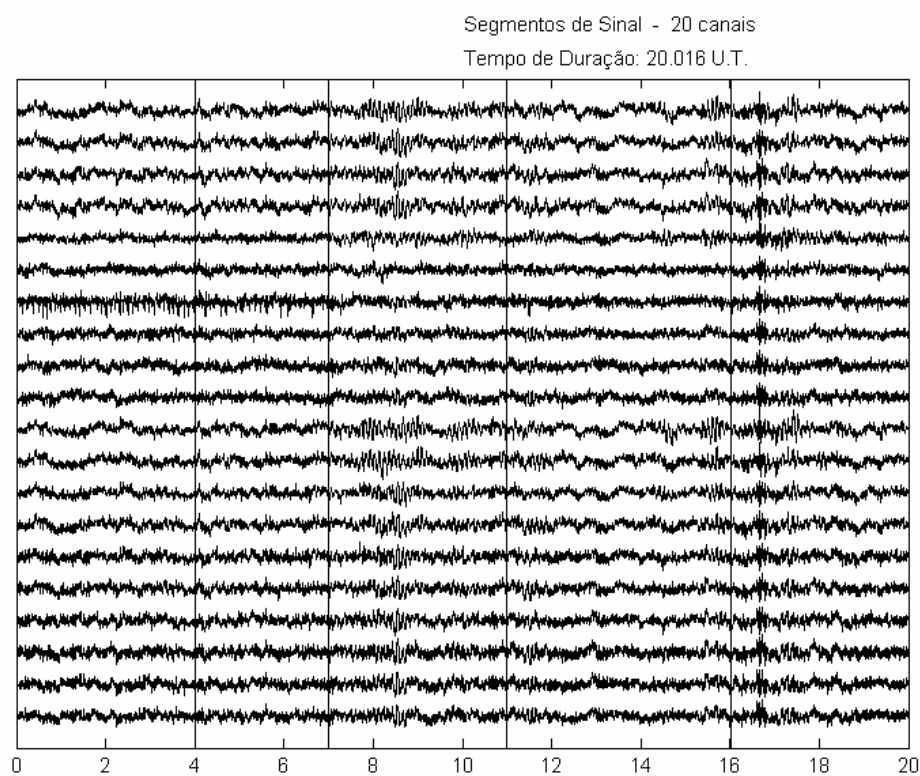
Por outro lado, em sinais de EEG onde o artefato ocular influencia mais fortemente (Figura 18), ou seja, é muito mais evidente nos sinais, foi necessária a adoção do método MDL. Esse método ao agregar uma maior quantidade de direções principais consegue remover de forma mais precisa estes fortes artefatos oculares. A Figura 18-b (derivação  $F_{p1}$  do voluntário 20 sem influência de fármaco) ilustra uma maior redução da influência do artefato, utilizando-se os valores de  $k$  encontrados pelo critério MDL (sendo o valor  $k = 5$  o mais freqüente), quando comparada com a seleção direta com apenas duas direções principais em todos os grupos,  $k = 2$  (Figura 18-a).



**Figura 18:** a) Sinal resultante após aplicação do método Local SSA com  $k = 2$ ; b) Sinal resultante após aplicação do método Local SSA com  $k = 5$  (obtido pelo método MDL);

### 6.1.2 Resultados obtidos com o Método do Desvio Padrão

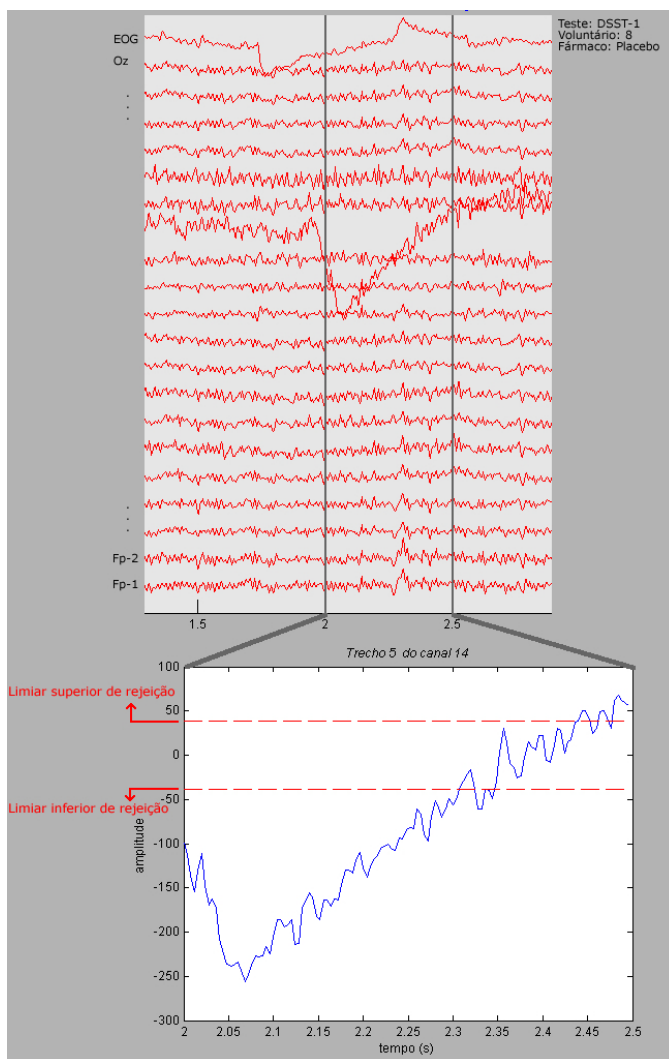
Uma vez que o método Local SSA, aplicado em etapa anterior, remove principalmente a influência dos artefatos oculares na região frontal, foi necessária a aplicação do método do desvio padrão para a remoção de outros tipos de artefatos com forte influência no sinal EEG. A Figura 19 mostra a seleção (visual) do sinal EEG de referência de 20 s considerado livre de artefatos de alta amplitude (após Local SSA), o qual determina o limiar de rejeição para cada derivação.



**Figura 19:** Exemplo de sinal de 20s, escolhido como sinal de EEG de referência (sinal sem artefatos de alta amplitude).

A Figura 20 mostra em detalhe um segmento (de 2 a 2,5 segundos) da derivação  $T_4$  que foi contaminado por um artefato instrumental. Percebe-se que a origem desse artefato não seria ocular, uma vez que o traçado não acompanha a forma do EOG coletado. O sinal de EEG presente neste segmento ultrapassa na maior parte do tempo o limiar de rejeição. Assim, foi

rejeitado tanto pela quantidade de amostras contínuas (5% das amostras no segmento) quanto pelo total de amostras (10% das amostras no segmento) que ultrapassaram o limiar de rejeição.



**Figura 20:** Em detalhe trecho rejeitado após aplicação do método do Desvio Padrão.

Com a aplicação do Local SSA em conjunto com o método do desvio padrão obteve-se uma rejeição média de apenas 10 s dos 90 s do sinal (11% do sinal de EEG), enquanto que se utilizado somente o método do desvio padrão a rejeição média aumenta para 45 s (50% do sinal de EEG).

O menor tamanho de sinal obtido para uma derivação, considerando-se todos os sinais de EEG de todos os voluntários, foi de 68 s (75%). Este valor foi utilizado para uniformizar o tamanho do sinal (eliminou-se os segmentos finais quando necessário) a ser empregado na análise espectral.

## 6.2 Análise Espectral

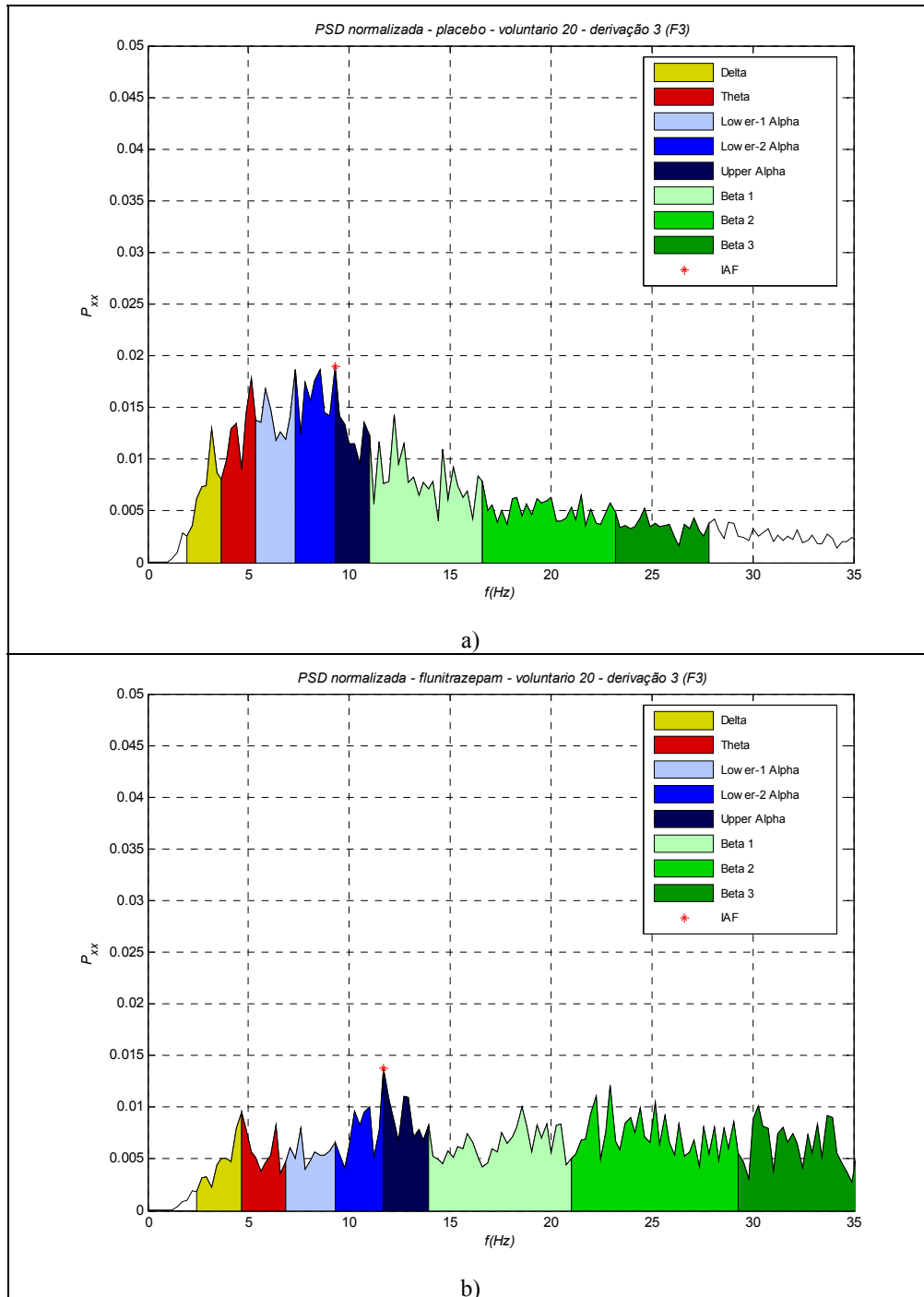
A Análise Espectral dos sinais de EEG envolveu a filtragem, a estimação da PSD pelo periodograma modificado de Welch (com janelas de 4 segundos) e a divisão em bandas de frequência, conforme detalhado no Capítulo 5. Nesta seção é exemplificada a aplicação da Análise Espectral em um sinal de EEG coletado na derivação F<sub>3</sub> e também apresentados os resultados médios obtidos para todos os sinais, para essa mesma derivação.

### 6.2.1 Análise Espectral para um sinal de EEG específico

Para exemplificar o procedimento de Análise Espectral, para cada voluntário e para cada derivação, foram escolhidos os sinais do voluntário 20, derivação F<sub>3</sub>, tanto na sessão em que o fármaco flunitrazepam foi administrado, quanto na sessão com apenas placebo. Para esses sinais o valor de IAF resultou em 9,28 Hz para a sessão com placebo e 11,72 Hz para sessão com flunitrazepam (Tabela 3). Os valores dos limites das bandas foram então obtidos, conforme descrito no Capítulo 4. A PSD da sessão placebo mostra a maior energia concentrada até a banda Alfa-superior (Figura 21-a e Tabela 4), enquanto que para a sessão com flunitrazepam apresenta maior energia nas bandas Beta-1, Beta-2 e Beta-3 (Figura 21-b e Tabela 4).

**Tabela 3:** Limites de bandas de energia normalizada, para derivação F<sub>3</sub> do voluntário 20 para ausência de fármaco (placebo) e flunitrazepam - (valores em negrito e sublinhado: IAF).

Controle	<i>Limites normalizados das Bandas de Energia – Voluntário 20 – Derivação F<sub>3</sub> (Hz)</i>															
	Delta		Teta		Alfa-inferior-1		Alfa-inferior-2		Alfa-superior		Beta-1		Beta-2		Beta-3	
placebo	1,85	3,71	3,71	5,57	5,57	7,42	7,42	<b><u>9,28</u></b>	9,28	11,13	11,13	16,70	16,70	23,19	23,19	27,83
flunitrazepam	2,34	4,69	4,69	7,03	7,03	9,38	9,38	<b><u>11,72</u></b>	11,72	14,06	14,06	21,09	21,09	29,30	29,30	35,16



**Figura 21:** Bandas de energia para derivação F<sub>3</sub> do voluntário 20 para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.

**Tabela 4:** Comparativo entre valores das bandas de energia normalizadas para derivação F<sub>3</sub> do voluntário 20 para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.

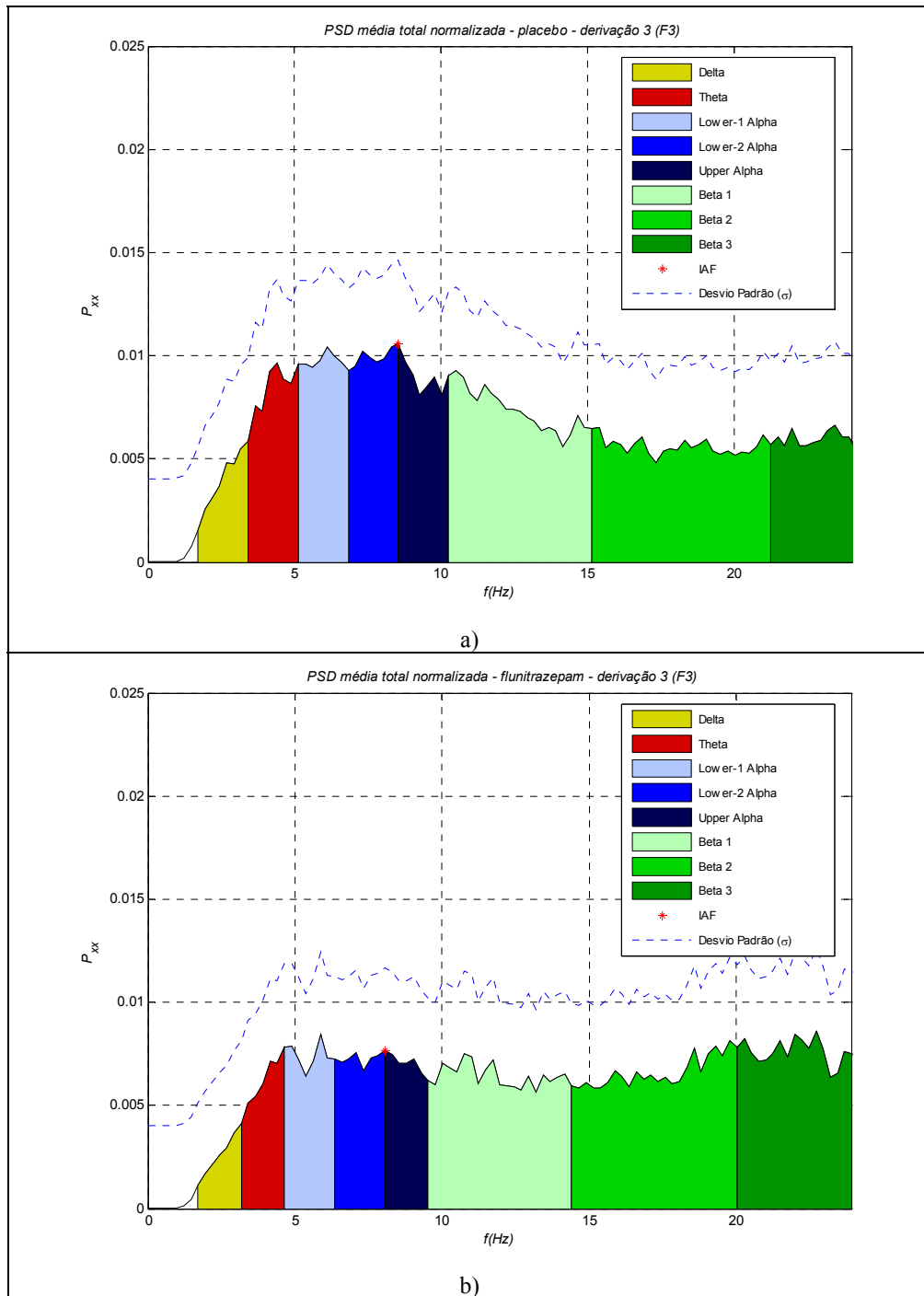
Controle	<i>Valores normalizados das Bandas de Energia – Voluntário 20 – Derivação F<sub>3</sub> (100 x u.p./Hz)</i>							
	Delta	Teta	Alfa-inferior-1	Alfa-inferior-2	Alfa-superior	Beta-1	Beta-2	Beta-3
a) placebo	1,26	1,94	2,40	2,78	2,18	4,35	3,17	1,62
b) flunitrazepam	1,01	1,05	1,23	1,72	1,98	4,41	5,93	3,62

## 6.2.2 Análise Espectral média entre voluntários

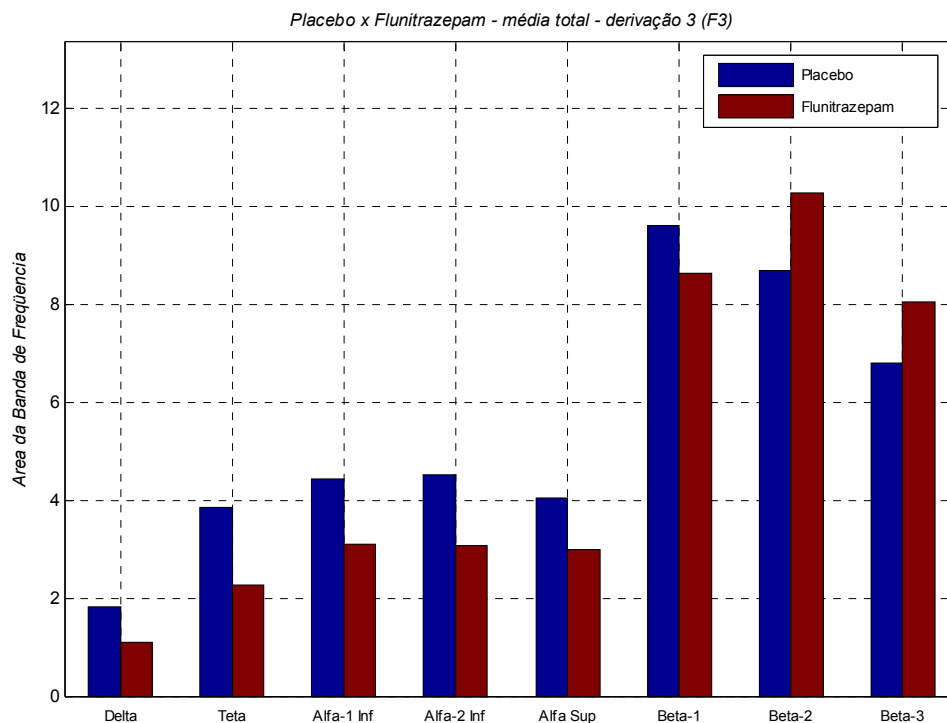
A média entre as PSD's de todos os voluntários para a derivação F<sub>3</sub> apresenta o valor de IAF para a sessão placebo igual a 8,54 Hz (Figura 22-a) e para a sessão flunitrazepam de 8,06 Hz (Figura 22-b). Os demais valores de limites entre bandas são mostrados na Tabela 5. As PSD's médias exibem a mesma relação entre energias na análise espectral do voluntário 20, exceto para a banda Beta-1 (Figura 23).

**Tabela 5:** Limites de bandas de energia normalizada, para derivação F<sub>3</sub> – média entre voluntários para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.

Controle	<i>Limites normalizados das Bandas de Energia – Média entre voluntários – Derivação F<sub>3</sub> (Hz)</i>															
	Delta		Teta		Alfa-inferior-1		Alfa-inferior-2		Alfa-superior		Beta-1		Beta-2		Beta-3	
a) placebo	1,71	3,42	3,42	5,13	5,13	6,84	6,84	<b>8,54</b>	8,54	10,25	10,25	15,38	15,38	21,36	21,36	25,63
b) flunitrazepam	1,61	3,22	3,22	4,83	4,83	6,44	6,44	<b>8,06</b>	8,06	9,67	9,67	14,50	14,50	20,14	20,14	24,17



**Figura 22:** Média entre todos voluntários das PSD's normalizadas para derivação F<sub>3</sub> para: a) ausência de fármaco (placebo); b) flunitrazepam.



**Figura 23:** Comparação da média entre todos voluntários das PSD's normalizadas para derivação F<sub>3</sub> para placebo e flunitrazepam.

### **6.3 Comparação estatística entre voluntários sob efeito de flunitrazepam e placebo**

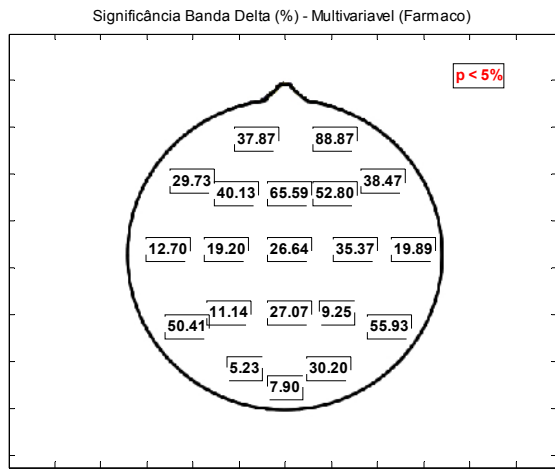
Os resultados da comparação estatística (ANOVA), entre o fármaco e placebo, das bandas de energia para todos voluntários são exibidos de forma gráfica, utilizando a disposição dos eletrodos no sistema 10-20. Estão destacados em vermelho os níveis de significância ( $p$ ) menores que 5% (Figura 24). Para os demais valores é considerada que a hipótese H<sub>0</sub> não pode ser rejeitada, ou seja, não existe diferença estatística entre as médias.

Em todas as derivações a banda Delta (Figura 24-a) não mostra diferença estatística significativa entre placebo e flunitrazepam. Cabe salientar que grande parte dos artefatos incide nessa banda de energia, e que estes possam influenciar o resultado, apesar de todo esforço empreendido para que isso não ocorresse.

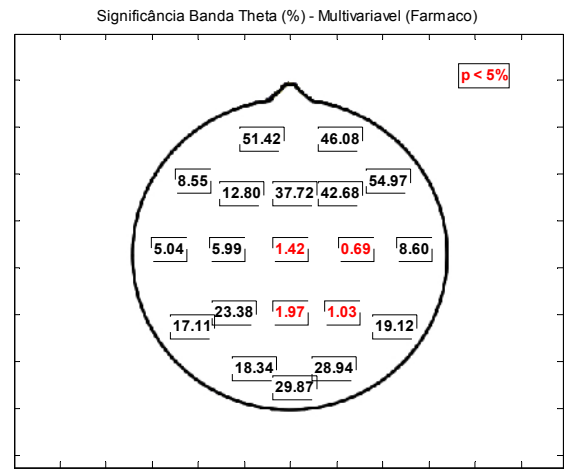
Para a banda Teta (Figura 24-b) apenas os eletrodos  $C_z$ ,  $C_4$ ,  $P_z$  e  $P_4$  apresentaram diferença significativa ( $p < 5\%$ ). Vale observar que os eletrodos  $F_7$ ,  $T_3$ ,  $C_3$  e  $T_4$  apresentaram valores próximos ao limite de significância estabelecido.

Na banda Alfa-inferior-1 (Figura 24-c) a maioria dos eletrodos apresentaram diferença estatística ( $p < 5\%$ ). Apenas os eletrodos  $F_7$  e  $F_8$  tiveram níveis de significância muito acima do limite, enquanto que para  $T_4$ ,  $T_5$  e  $T_6$  a hipótese  $H_0$  não pode ser rejeitada, mas com um  $p$  próximo do 5%. A banda Alfa-inferior-2 (Figura 24-d) apresentou diferença estatística principalmente na região frontal e central ( $F_{P1}$ ,  $F_{P2}$ ,  $F_3$ ,  $F_Z$ ,  $F_4$ ,  $C_3$ ,  $C_Z$ ,  $C_4$  e  $P_Z$ ). Os eletrodos  $F_8$ ,  $P_3$ , e  $O_z$  apresentaram valores próximos ao nível de significância, mas ainda assim com a hipótese  $H_0$  não podendo ser rejeitada. Na banda Alfa-superior (Figura 24-e) não existe diferença estatística entre placebo e flunitrazepam, com exceção para o eletrodo  $F_{p2}$ . Os eletrodos  $F_{p1}$  e  $C_4$  apresentaram valores próximos ao limite de significância estabelecido.

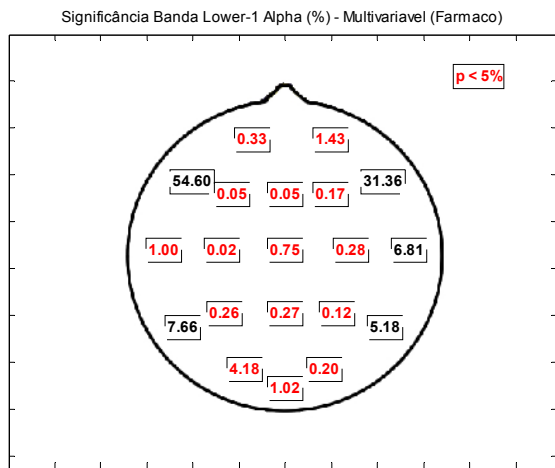
Para a banda Beta-1 (Figura 24-f) os seguintes eletrodos apresentaram  $p < 5\%$ :  $F_{p1}$ ,  $F_{p2}$ ,  $T_3$ ,  $C_3$ ,  $T_4$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  e  $O_1$ . Vale observar que alguns eletrodos ( $T_5$  e  $P_z$ ) apresentaram valores próximos ao limite de significância estabelecido, mas ainda assim com a hipótese  $H_0$  não podendo ser rejeitada. A comparação estatística entre placebo e flunitrazepam na banda Beta-2 (Figura 24-g) resultou na maioria dos eletrodos com valor de significância menor que 5% (estatisticamente diferentes). Apenas os eletrodos  $F_8$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$  e  $T_6$  tiveram valores de significância acima do limite, para os quais então, a hipótese  $H_0$  não pôde ser rejeitada. A banda Beta-3 apresentou comportamento parecido ao obtido para a banda Beta-2. A diferença estatística não foi observada para os eletrodos:  $F_7$ ,  $F_8$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$ ,  $T_6$ ,  $P_4$  e  $O_2$ . (Figura 24-h). O eletrodo  $P_4$  apresentou valor próximo ao limite de significância estabelecido, mas ainda assim com a hipótese  $H_0$  não podendo ser rejeitada.



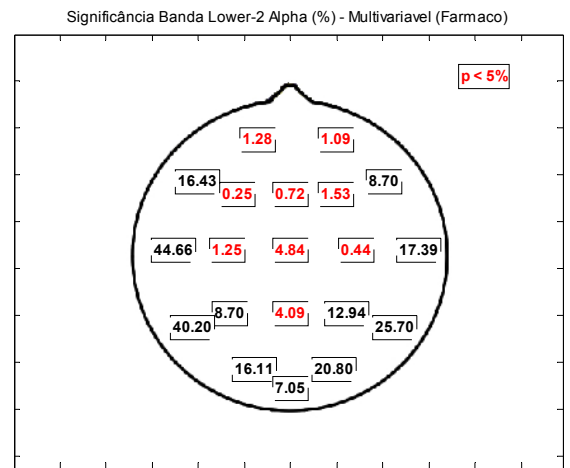
a)



b)

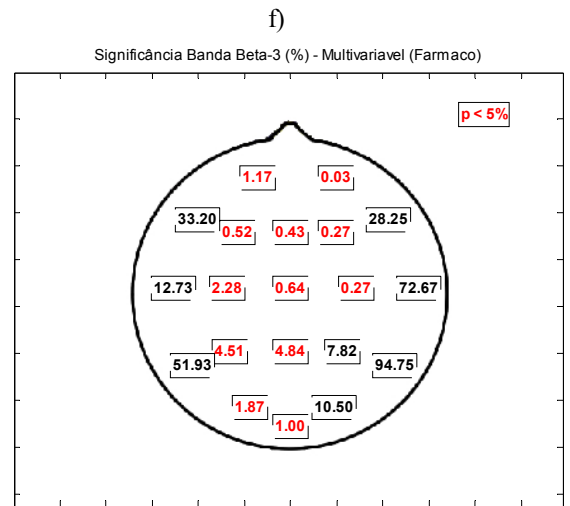
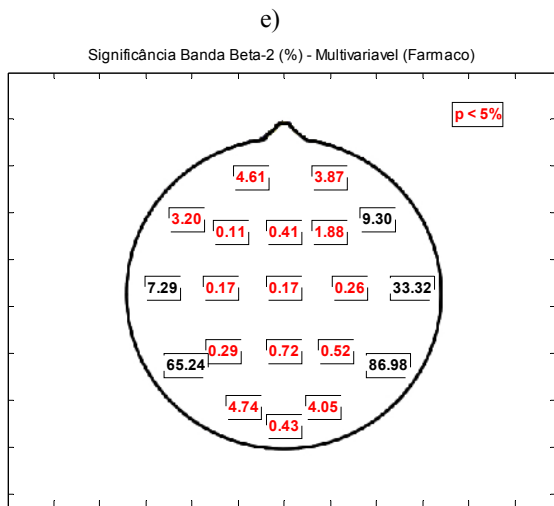
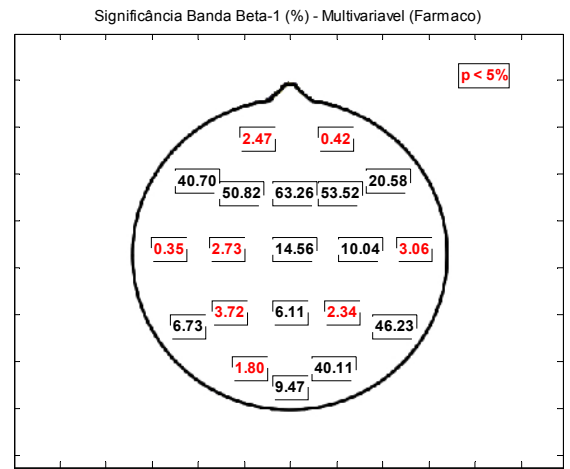
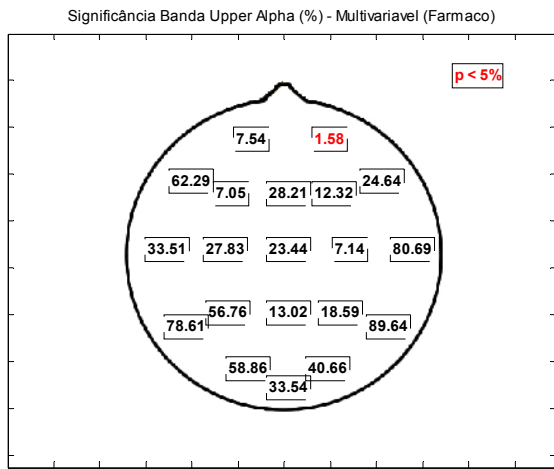


c)



d)

**Figura 24:** Teste Estatístico ANOVA para diferença entre fármacos para cada banda de energia. a) Banda Delta; b) Banda Teta; c) Banda Alfa-inferior-1; d) Banda Alfa-inferior-2.



g) h)  
**Figura 24 (continuação):** Teste Estatístico ANOVA para diferença entre fármacos para cada banda de energia. e) Banda Alfa-superior; f) Banda Beta-1; g) Banda Beta-2; h) Banda Beta-3.

Buscando explicitar as diferenças entre as 8 bandas de energia nos lobos corticais durante aplicação do fármaco flunitrazepam e placebo foi construída a Tabela 6. Apenas no lobo temporal não existe diferença significativa ( $p > 5\%$ ) entre as bandas de energia. Nos lobos frontal, central e parietal existe diferença estatística ( $p < 5\%$ ) nas bandas Alfa-inferior-1, Alfa-inferior-2, Beta-1, Beta-2 e Beta-3. No lobo occipital têm-se as mesmas diferenças a exceção da banda Alfa-inferior-2. Deve-se indicar que a banda Teta apresenta diferenças significativas nos lóbulos central e parietal.

**Tabela 6:** Resultados estatísticos para diferença de energia entre bandas para sinais de EEG de todos eletrodos (valores em negrito e sublinhado:  $p < 5\%$ ).

Derivações	<i>Bandas de Energia – Fármaco</i>							
	Delta	Teta	Alfa-inferior-1	Alfa-inferior-2	Alfa-superior	Beta-1	Beta-2	Beta-3
Fp-1	37,87	51,42	<b><u>0,33</u></b>	<b><u>1,28</u></b>	7,54	<b><u>2,47</u></b>	<b><u>4,61</u></b>	<b><u>1,17</u></b>
Fp-2	88,87	46,08	<b><u>1,43</u></b>	<b><u>1,09</u></b>	<b><u>1,58</u></b>	<b><u>0,42</u></b>	<b><u>3,87</u></b>	<b><u>0,03</u></b>
F <sub>3</sub>	40,13	12,80	<b><u>0,05</u></b>	<b><u>0,25</u></b>	7,05	50,82	<b><u>0,11</u></b>	<b><u>0,52</u></b>
F <sub>4</sub>	52,80	42,68	<b><u>0,17</u></b>	<b><u>1,53</u></b>	12,32	53,52	<b><u>1,88</u></b>	<b><u>0,27</u></b>
F <sub>7</sub>	29,73	8,55	54,60	16,43	62,29	40,70	<b><u>3,20</u></b>	33,2
F <sub>8</sub>	38,47	54,97	31,36	8,70	24,64	20,58	9,30	28,25
F <sub>z</sub>	65,59	37,72	<b><u>0,05</u></b>	<b><u>0,72</u></b>	28,21	63,26	<b><u>0,41</u></b>	<b><u>0,43</u></b>
C <sub>3</sub>	19,20	5,99	<b><u>0,02</u></b>	<b><u>1,25</u></b>	27,83	<b><u>2,73</u></b>	<b><u>0,17</u></b>	<b><u>2,28</u></b>
C <sub>4</sub>	35,37	<b><u>0,69</u></b>	<b><u>0,28</u></b>	<b><u>0,44</u></b>	7,14	10,04	<b><u>0,26</u></b>	<b><u>0,27</u></b>
C <sub>z</sub>	26,64	<b><u>1,42</u></b>	<b><u>0,75</u></b>	<b><u>4,84</u></b>	23,44	14,56	<b><u>0,17</u></b>	<b><u>0,64</u></b>
T <sub>3</sub>	12,70	5,04	<b><u>1,00</u></b>	44,66	33,51	<b><u>0,35</u></b>	7,29	12,73
T <sub>4</sub>	19,89	8,60	6,81	17,39	80,69	<b><u>3,06</u></b>	33,32	72,67
T <sub>5</sub>	50,41	17,11	7,66	40,20	78,61	6,73	65,24	51,93
T <sub>6</sub>	55,93	19,12	5,18	25,70	89,64	46,23	86,98	94,75
P <sub>3</sub>	11,14	23,38	<b><u>0,26</u></b>	8,70	56,76	<b><u>3,72</u></b>	<b><u>0,29</u></b>	<b><u>4,51</u></b>
P <sub>4</sub>	9,25	<b><u>1,03</u></b>	<b><u>0,12</u></b>	12,94	18,59	<b><u>2,34</u></b>	<b><u>0,52</u></b>	7,82
P <sub>z</sub>	27,07	<b><u>1,97</u></b>	<b><u>0,27</u></b>	<b><u>4,09</u></b>	13,02	6,11	<b><u>0,72</u></b>	<b><u>4,84</u></b>
O <sub>1</sub>	5,23	18,34	<b><u>4,18</u></b>	16,11	58,86	<b><u>1,80</u></b>	<b><u>4,74</u></b>	<b><u>1,87</u></b>
O <sub>2</sub>	30,20	28,94	<b><u>0,20</u></b>	20,80	40,66	40,11	<b><u>4,05</u></b>	10,50
O <sub>z</sub>	7,90	29,87	<b><u>1,02</u></b>	7,05	33,54	9,47	<b><u>0,43</u></b>	<b><u>1,00</u></b>

## Capítulo 7: Discussão

Os trabalhos que envolvem coletas de sinais de EEG, em geral, realizam a aquisição dos sinais enquanto os voluntários estão em repouso absoluto ou inconscientes. No presente estudo os sinais de EEG foram coletados com os voluntários acordados, e além do mais, realizando testes cognitivos que envolviam movimentos, o que justifica a forte e constante presença de artefatos instrumentais e fisiológicos.

Foram desenvolvidos programas para realização das tarefas de remoção de artefatos e de processamento do grande volume de dados (920 sinais de 90 s de duração). Os programas seguem os fluxogramas (Apêndices C, D E e F) e realizam as tarefas de forma bastante automática, fornecendo uma solução viável para o problema exposto.

Os resultados obtidos no presente trabalho na aplicação do método Local SSA para sinais de EEG de 90 s (divididos em segmentos de 10 s) foram similares àqueles apresentados por Teixeira (2005), que utilizou sinais de 12 s coletados na derivação Fp1. Observou-se que o desempenho na remoção do artefato ocular pelo método Local SSA é bastante dependente dos parâmetros escolhidos, conforme mencionado no Capítulo 6. Em especial, o método MDL, para seleção das principais direções, não foi satisfatório em sinais com pequena influência de artefato ocular. A utilização do MDL nesses casos pode excluir não apenas o artefato ocular, como também outras oscilações do sinal de EEG. Entretanto o MDL apresenta melhores resultados em sinais em que a amplitude dos artefatos oculares é maior, uma vez que este método tem liberdade para selecionar maior quantidade de direções principais, quando comparado ao método direto com apenas duas direções ( $k = 2$ ). A definição deste parâmetro foi realizada de acordo com a característica de cada sinal, e dessa forma resultou na remoção adequada dos artefatos oculares nas derivações frontais em que o algoritmo foi aplicado.

O método do Desvio Padrão para rejeição de artefatos por ser um método automático e adaptativo à característica de cada sinal obteve resultado com menor subjetividade quando comparado a outros métodos, como por exemplo, o método de rejeição por inspeção visual. O segmento de referência não pode apresentar artefato e deve conter os principais comportamentos do sinal de

EEG, para que a detecção ocorra de forma precisa e apenas os segmentos contaminados sejam rejeitados. Esta técnica para rejeitar artefatos durante estimulação somato-sensitiva (TIERRA-CRIOLLO, 2001) mostrou Potencial Evocado com melhor relação sinal-ruído (RSR) do que quando utilizado o limiar de rejeição baseado na sensibilidade do sistema de Potencial Evocado Sapphire (UK).

A combinação das técnicas para remoção de artefatos oculares (método Local SSA) e outros artefatos de alta intensidade (método do Desvio Padrão) resultou em sinais de EEG com reduzida ou nenhuma interferência. A opção pela aplicação do método Local SSA como etapa inicial se justifica por possibilitar uma escolha de referência sem influência de artefatos oculares. Esta escolha resulta em maior eficiência do método Desvio Padrão, tanto em termos da qualidade do sinal processado, quanto em uma menor quantidade de amostras rejeitadas.

Com o pré-processamento dos sinais de EEG supracitado foi possível aproveitar grande parte do sinal coletado sem, contudo, perder confiança em sua análise espectral, a exceção da banda Delta. Mesmo reduzindo todos os sinais ao tamanho do sinal com maior número de segmentos rejeitados (22 s de 90 s), ainda assim, restaram em todos os sinais, 75 % (68 s) das amostras coletadas. Enquanto que se utilizado diretamente o método de desvio padrão o tamanho fica reduzido a 30%.

A análise espectral dos sinais de EEG no presente estudo possibilita a divisão do espectro obtido em diferentes bandas de energia. A importância das bandas reside na existência de uma estreita relação entre essas e o funcionamento cognitivo (KIIMESCH, 1999). Cabe então, discutir essa relação levando-se em consideração a influência do teste cognitivo (DSST) e do fármaco em estudo (flunitrazepam).

Por envolver funções cognitivas e de associação, bem como aspectos motores (GILBERT et al., 2005), pode ser esperado que a memória operacional esteja em atividade durante o DSST. Já com respeito ao flunitrazepam, trata-se de um benzodiazepínico típico, e como tal, apresenta como principal efeito amnésico agudo o prejuízo anterógrado (referente aos eventos e experiências que

ocorrerão após ingestão da droga) da LTM do tipo episódica, sendo as memórias semântica, operacional e implícita em geral não afetadas (CURRAN, 2000).

Fármacos como os benzodiazepínicos têm o efeito comum de supressão do ritmo Alfa (KIIMESCH, 1996). Resultados experimentais indicam que a banda Alfa-superior responde seletivamente a demandas da LTM do tipo semântica, apresentando decaimento da potência espectral, quando da ativação deste tipo de memória (KLIMESCH, 1996). Uma vez que a característica do flunitrazepam é de alterar a LTM episódica, não é esperado que esta banda sofra influência do fármaco, o que vai de encontro com a não diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre as sessões de placebo e fármaco encontrada no presente estudo.

Entretanto a banda Alfa-inferior (que reflete diferentes tipos de demandas atencionais) se comporta de forma diferente ao apresentado pela banda Alfa-superior, isto é, existe diferença estatística entre ambas as sessões. A banda Alfa inferior pode ser subdividida em duas outras sub-bandas, Alfa inferior-1 e Alfa inferior-2 (KLIMESCH, 1999).

Em relação à banda Teta existe aumento da energia durante ativação da LTM episódica e da memória operacional (alça-fonológica), (BASTIAANSEN, 2002). Assim, era esperado pela ativação da LTM episódica que existisse diferença estatística nesta banda de energia. Os resultados indicaram esta diferença nos lobos central e parietal.

Por outro lado, a banda Delta não costuma ser foco de discussão na literatura. Este fato se deve possivelmente a forte influência dos artefatos oculares nesta banda do sinal de EEG, principalmente nas derivações frontais. Ainda que com ressalvas, os resultados obtidos podem ser considerados, pois foram utilizados métodos para remoção dos artefatos. A comparação estatística não diferenciou para esta banda as sessões de placebo e flunitrazepam.

Outro efeito considerado intrínseco dos benzodiazepínicos é o aumento na energia da banda Beta (LUCCHESI et al., 2003; GREENBLATT et al., 2004). Deve-se atentar também aos resultados para esta banda, que apresentaram diferenças estatísticas entre as sessões na maior parte dos eletrodos.

As revisões de literatura supracitadas foram em grande parte confirmadas com os resultados estatísticos obtidos no presente trabalho. Particularmente as bandas Alfa-inferior-1, Alfa-inferior-2, e todas sub-bandas da Beta, apresentaram diferença estatística entre as sessões com placebo e flunitrazepam. Essa diferença estatística é bastante pronunciada, existindo na maior parte dos eletrodos, nos lobos frontal, central, parietal e occipital. Apenas o lobo temporal não diferenciou os resultados das sessões. Conforme mencionado no Capítulo 2, o lobo temporal está relacionado à audição, e esta talvez seja realmente a única das funções especializadas que não se faz necessária no DSST.

É importante ressaltar, em termos dos resultados obtidos, a importância na divisão da banda Alfa em sub-bandas, uma vez que essas apresentaram, em alguns casos, comportamentos distintos. Embora se mostre desejável, nem sempre os trabalhos envolvem as divisões da banda Alfa, o que dificulta em alguns casos a devida comparação.

Os resultados estatísticos devem ser interpretados com atenção, uma vez que a transição entre bandas pode não ser tão determinística quanto se almejava. Os comportamentos antagônicos entre bandas adjacentes, como parece existir, por exemplo, nos resultados obtidos para as bandas Alfa-superior e Beta-1, podem gerar erros de interpretação. Mesmo com a adoção de critérios de normalização como o IBIW, percebe-se que o limite entre essas bandas não é tão seletivo a ponto de permitir conclusões pontuais.

## Capítulo 8: Conclusão

A aplicação dos métodos Local SSA e Desvio Padrão para remoção de artefatos apresentou excelente desempenho, no que diz respeito à melhoria da relação sinal-ruído (RSR) e a uma menor exclusão de amostras do sinal de EEG coletado. Conforme proposto como trabalho futuro por TEIXEIRA (2005), a aplicação do método Local SSA confirma e amplia os resultados obtidos no referido trabalho, na medida em que o algoritmo foi aplicado a outro conjunto de sinais de EEG, e também por terem sido realizadas a análise espectral e estatística dos resultados. O uso combinado do método do Desvio Padrão mostrou-se especialmente importante, uma vez que não foi possível uma escolha de parâmetros do algoritmo Local SSA que permitisse a retirada por completo de todos os tipos de artefatos, sem que fossem excluídas também componentes do sinal de EEG. Os segmentos contaminados foram devidamente excluídos, sendo que a quantidade de amostras perdidas não comprometeu a análise dos sinais de EEG.

A principal desvantagem do método baseado no Desvio Padrão é a grande perda de amostras quando aplicado a sinais com alto índice de contaminação, como em coletas com presença constante de piscamento palpebral. Assim, o Local SSA surge como solução para identificação e posterior remoção dos artefatos oculares, atuando de forma complementar ao primeiro. O método Local SSA, por sua vez, possui como principal vantagem a característica automática de identificação de componentes, reduzindo a subjetividade do método, além de não excluir amostras do sinal. Em contrapartida, este método é dependente da alta incidência de artefatos de alta amplitude relativa ao sinal, o que restringe sua aplicação.

Os resultados da comparação entre as diferentes bandas de energia, das sessões placebo e flunitrazepam, foram, em geral, semelhantes aos apresentados na literatura para efeitos na cognição de fármacos benzodiazepínicos, em especial o flunitrazepam.

As diferenças estatísticas foram especialmente observadas nas regiões frontal, parietal e occipital do córtex, regiões possivelmente ativadas pelo DSST, e que levaram a constatação da influência do fármaco em bandas específicas.

## Trabalhos Futuros

- Estudo de métodos ainda mais automáticos de determinação de parâmetros para o algoritmo Local SSA.
- Avaliar de forma detalhada as consequências da aplicação do algoritmo Local SSA em segmentos ao invés da aplicação no sinal completo.
- Realização de testes estatísticos, frequência a frequência, com objetivo de encontrar limites mais precisos entre as bandas de energia.
- Comparar os resultados obtidos durante DSST (início de teste 4 do Apêndice A) com os de olhos abertos (teste 1) e olhos fechados (teste 2).
- Aplicar a metodologia aos sinais de EEG coletados durante realização dos testes cognitivos MS (restante do Teste 4) e DSCT (teste 5) que controlam, respectivamente, o componente de memória e o componente motor, do DSST.
- Sugere-se, também, aplicar a metodologia aos demais testes cognitivos apresentados no Apêndice A. Além disso, a técnica poderia ser aplicada a outros estudos do sistema cognitivo envolvendo diferentes paradigmas.
- Estudo da coerência Inter e Intra hemisférica causadas pela utilização do flunitrazepam, assim como variações não-lineares, em especial o acoplamento quadrático de fase, através da bi-coerência dos sinais de EEG.

## Referências

- ANGHINANH, R., BASILE, L. I., SCHIMDT, M. T., SAMESHINA, K. e GATTAZ, W. G. (2006). *Artefatos biológicos no EEG quantitativo*, Arq Neuropsiquiatr, 64(2-A):264-268.
- BADDELEY, A (1992). *Working memory*, Science 255:556-9,
- BADDELEY, A. D., HITCH, G.J. (1974). *Working memory*. In G.A. Bower (ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation*, New York: Academic Press, 8:47-89.
- BADDELEY, A., KOPELMAN, M., WILSON, B. A. (2002). *The Handbook of Memory Disorders*. John Wiley & Sons, Inc.
- BADDELEY, A., WILSON, B. A. (2002). *Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory*, Neuropsychologia 40:1737-43.
- BASTIAANSEN, M. C. M., POSTHUMA, D., GROOT, P. F. C., GEUS, E. J. C. (2002). *Event-related alpha and theta responses in a visuo-spatial working memory task*. Clinical Neurophysiology, 113:1882-1893
- COOLEY, J. W., TUKEY, J. W. (1965). *An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series*. Mathematics of Computation, 19(90):297-301.
- CURRAN, H. V. (2000) *Psychopharmacological perspectives on memory*. In: Tulving E & Craik (ed). *The handbook of memory*. Oxford, Oxford University Press. p. 539-56.
- DAVIDOFF, L. L. (2001). *Introdução à Psicologia: 3ª edição* Ed. Makron Books, São Paulo.
- DIRLICH, G., VOGL, L., PLASCHKE, M., STRIAN, F. (1997). *Cardiac field effects on the EEG*, Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 102:307-315.
- DOPPELMAYR, M., KLIMESCH, W., PACHINGER, T., RIPPER, B. (1998). *Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power measures*, Biol. Cybern, 79:49-57.
- DOPPELMAYR, M., KLIMESCH, W., SAUSENG, P., HÖDLMOSE, K., STADLER, W., HANSLMAYR, S. (2005). *Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power measures*, Neuroscience Letters, 381:309–313.
- FERREE, T. C., LUU, P., RUSSELL, G. S., TUCKER, D. M. (2001). *Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality*, Clinical Neurophysiology, 112:536-544.
- FLEURY: *Eletroencefalografia*. Fleury Medicina e Saúde, agosto de 2007. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/ManualNeuro/pages/Eletroencefalografia.aspx>>. Acesso em: 12 ago. 2008.
- FLEURY: *A técnica e a arte do eletroencefalograma*. Fleury Medicina e Saúde, junho de 2007. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/RevistaMedicinaESaude/pages/78At%C3%A99cnicaeaartedoeletroencefalograma.aspx>>. Acesso em: 12 ago. 2008.
- GHIL, M., ALLEN, M., DETTINGER, M.D., IDE, K. et al. (2002). *Advanced spectral methods for climatic time series*, Rev. Geophys. 40(1)3.1-3.41.

- GILBERT, B., BELLEVILLE, S., BHERER, L., CHOUINARD, S. (2005). *Study of verbal working memory in patients with Parkinson's disease*, *Neuropsychology*, 19(1):106-114.
- GOODMAN & GILMAN. (2003). *As bases farmacológicas da terapêutica, 10ª edição*, Ed. McGraw-Hill, Rio de Janeiro.
- GREENBLATT, D. J., GAN, L., HARMATZ, J. S., SHADER, R. I. (2004). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single-dose triazolam: electroencephalography compared with the Digit-Symbol Substitution Test*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(3):244-248.
- INGLE, V. K., PROAKIS, J. G. (1997). *Digital Signal Processing Using Matlab v.4*. PWS Publishing Company.
- JACKSON, A., STEPHENS, D., DUKA, T. (2005). *Gender differences in response to lorazepam in a human drug discrimination study*, *J Psychopharmacol*, 19(6):614-619.
- JACKSON, C., SHERRATT, M. (2004). *A novel spatio-temporal decomposition of the EEG: derivation, validation and clinical application*, *Clinical Neurophysiology*, 115:227-237.
- JOHNSON, R. A., WICHERN, D. W. (1992) *Applied multivariate statistical analysis, 3rd ed.* Prantice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, USA, p.573-720.
- JUNG, T. P., MAKEIG, S., HUMPHRIES, C., LEE, T., MCKEOWN, M. J., IRAGUI, V. e SEJNOWSKI, T. J. (2000). *Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation*, *Psychophysiology*, 37:163-178.
- KANDEL, E. R., SCHUWARTS J. H., JESSEL, T. M. (2000) *Princípios da Neurociência*, Ed. Manole, São Paulo, p. 5-18, 1227-1246.
- KAY, S. M. (1998) *Fundamentals of Statistical Signal Processing, Volume 2: Detection Theory*, Prentice Hall PTR.
- KLIMESCH, W. (1996). *Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization*, *Int. J. Psychophysiol*, 24:61-100.
- KLIMESCH, W. (1999). *EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis*, *Brain Research Reviews*, 29:169-195.
- KLIMESCH, W., SCHIMKE, H., LADURNER, G., PFURTSCHELLER, G. (1990) *Alpha frequency and memory performance*. *J. Psychophysiol*, 4:381-390.
- KLIMESCH, W., SCHIMKE, H., PFURTSCHELLER, G. (1993). *Alpha frequency cognitive load and memory performance*. *Brain Topogr* 5:241-251.
- KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. A. C. (2005). *Dicionário Terapêutico Guanabara, 12ª edição*, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- KOUNIOS J., FLECK, J. I., GREEN, D. L., PAYNE, L., STEVENSON, J. L., BOWDEN E. M., JUNG-BEEMAN, M. (2008). *The origins of insight in resting-state brain activity*, *Neuropsychologia*, 46:281-291
- KULLMANN, F., HOLLERBACH, S., LOCK, G., HOLSTEGE, A., DIERKS, T., SCHÖLMECH, J. (2001) *Brain electrical activity mapping of EEG for the diagnosis of (sub)clinical hepatic encephalopathy in chronic liver disease*, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(5):513-522.
- LI, R., PRINCIPE, J. C. (2006). *Blinking Artifact Removal in Cognitive EEG Data Using ICA*, *Proceedings of the 28th IEEE*, New York City, USA, pp. 5273-5276.

- LINTZERIS, N., MITCHELL, T. B., BOND, A. J., NESTOR, L., STRANG J. (2007). *Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients*, Drug and Alcohol Dependence 91:187-194.
- LUCCHESI, L. M., POMPEIA, S., MANZANO G. M., KOHN, A. F., GALDUROZ, J. C. F., BUENO, O. F. A., TUFIK, S. (2003). *Flunitrazepam-induced changes in neurophysiological, behavioural and subjective measures used to assess sedation*, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 27:525– 533.
- MALMIVIUO, J., PLONSEY, R. (1995). *BIOELECTROMAGNETISM: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, New York.
- MARPLE, L. (1987). *Digital spectral analysis: with applications*. Englewood Cliffs, NJ.
- MASTERTON, R. A. J., ABBOTT, D. F., FLEMING, S. W., JACKSON, G. D. (2007). *Measurement and reduction of motion and ballistocardiogram artefacts from simultaneous EEG and fMRI recordings*, NeuroImage, 37:202-211.
- MIRANDA DE SÁ, M. F. L., CAGY, M., LAZAREV, V. V., INFANTOSI, A. F. C. (2006). *Spectral F-Test power evaluation in the eeg during intermittent photic stimulation*, Arq Neuropsiquiatr, 64(2-A):228-232.
- MURALI, S., VLADIMIR KULISH, V. (2007). *Modeling of evoked potentials of electroencephalograms: An overview*, Digital Signal Processing, 17:665–674.
- NISKANEN, T. J. (2006). *Eyeblink artifact correction in event-related potential measurements*, Dissertação de M.Sc., Department of Applied Physics /University of Kuopio, Kuopio, Finland.
- PICTON, T. W., van ROON, P., ARMILIO, M. L., BERG, P., ILLE, N. e SCHERG, M. (2000). *Blinks, Saccades, Extraocular Muscles and Visual Evoked Potentials*, Journal of Psychophysiology, 14:210-217.
- PIJNENBURG, Y. A. L., vd MADE, Y., van CAPPELLEN van WALSUM, A. M., KNOL, D. L., SCHELTENS, Ph., STAM, C. J. (2004). *EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task*, Clinical Neurophysiology, 115:1332–1339.
- PIMENTEL, E. P., FRANÇA, V. F., OMAR, N. (2003). *A identificação de grupos de aprendizes no ensino presencial utilizando técnicas de clusterização*, XIV Simpósio Brasileiro de Informática na Educação, NCE, IM/UFRJ.
- RANGASWAMY, M., PORJESZA, B., CHORLIANA, D. B., WANGA, K., JONESA, K. A., KUPERMAND, S., ROHRBAUGH, J., O'CONNOR, S. J., BAUER, L. O., REICHE, T., BEGLEITERA, H. (2004). *Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies*, International Journal of Psychophysiology, 51:239–251.
- RANGAYYAN, R. M. (2002) *Biomedical signal analysis: a case-study analysis*. Piscataway, NJ: IEE Press.
- SCHWARTZ, G. (1978), *Estimating the Dimension of a Model*, Journal of Artificial Intelligence Research, 6:461-464.
- SCHWILDEN, H. (2006) *Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that*. Best practice & research clinical anesthesiology.
- SHARBROUGH, F., CHATRIAN, G. E., LESSER, R. P., LÜDERS, H., NUWER, M., PICTON, T. W. (1991). *American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature*. J. Clin. Neurophysiology 8: 200-2.
- SIMPSON, D. M., TIERRA-CRIOLLO, C. J., LEITE, R. T., ZAYEN, E. J. B., INFANTOSI, A. F. C. (2000). *Objective Response Detection in an Electroencephalogram During Somatosensory Stimulation*. Annals of Biomedical Engineering, 28: 691-698.

- TEIXEIRA, A. R. A. (2005). *Técnicas Não Lineares Baseadas em Componentes Principais*, Dissertação de M.Sc., Departamento de Electrónica e Telecomunicações/Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.
- TEIXEIRA, A. R., TOMÉ, A. M., LANG, E. W., GRUBER, P., SILVA, A. M. (2006). *Automatic removal of high-amplitude artefacts from single-channel electroencephalograms*, *Computer methods and programs in biomedicine*, 83:125–138.
- TEIXEIRA, A. R., TOMÉ, A. M., LANG, E. W., GRUBER, P., SILVA, A. M. (2005). *On the use of clustering and local singular spectrum analysis to remove ocular artifacts electroencephalograms*, *IJCNN2005*, IEEE, Montreal, Canada, pp. 2514–2519.
- TIERRA-CRIOLLO, C. J. (2001). *Monitorização Objetiva da Resposta à Estimulação Somato-sensitiva utilizando Parâmetros Espectrais*, Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.
- van de VELDE, M., van ERP G., CLUITMANS, J. M. (1998). *Detection of muscle artefact in the normal human awake EEG*, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 107:149-158.
- WALLSTROM, G. L., KASS, R. E., MILLER, A., COHN, J. F., FOX, N. A. (2004). *Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods*, *International Journal of Psychophysiology*, 53:105-119.
- WEBSTER, J. G. (1990). *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation-Vol.2*. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY, USA, pp. 1084-1106.
- WEBSTER, J. G. (2000). *Medical Instrumentation Application and Design*. John Wiley & Sons, Inc.
- WECHSLER, D. A. (1955). *Manual for the Wechsler adult intelligence scale*, National Foundation for Educational Research, London.

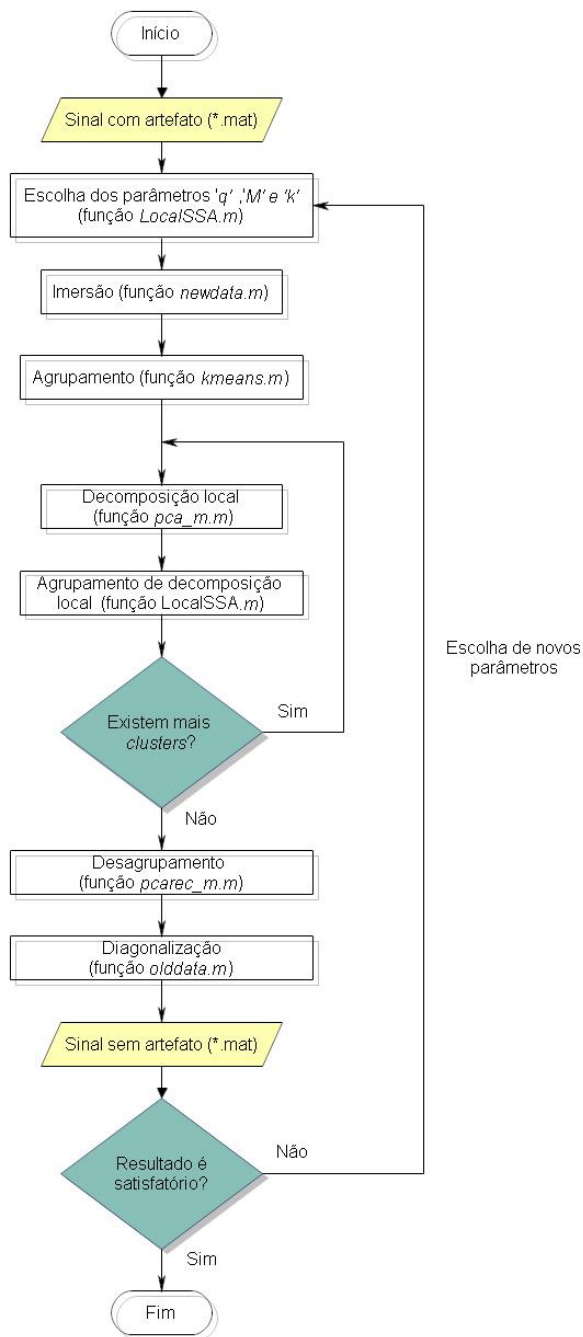
## Apêndice A – Bateria de Testes para Avaliação Cognitiva

EEG	TESTES
1	<b>EEGs (olhos abertos)</b> (90s)
2	<b>EEGs (olhos fechados)</b> (90s)
3	<b>Rotação mental 1</b> (3 min) – pode ser junto do registro 6
4	<b>DSST1</b> (90s) – sendo o tempo restante o <b>MS</b> (Memória de símbolos do DSST)
5	<b>DSCT1</b> (90s) – Cópia de símbolos do DSST
6	<b>Rotação mental 2</b> (3 min) –juntar com o registro 3
7	<b>Localização de objeto: objeto para posição imediata</b> (primeiros 30s são memorização, o resto é colocação dos objetos com tempo livre)
8	<b>Fluência verbal</b> (60s) – juntar com registros 12 e 16
9	<b>Fluência semântica 1</b> (60s) – juntar com registros 13 e 17
10	<b>Localização de objeto: objeto para posição tardia</b> (tempo livre)
11	<b>Localização de objeto: posição imediata</b> (primeiros 30s são memorização, o resto é colocação dos objetos com tempo livre)
12	<b>Fluência verbal</b> (60s)
13	<b>Fluência semântica 1</b> (60s)
14	<b>Localização de objeto: posição tardia</b> (tempo livre)
15	<b>Localização de objeto: combinada imediata</b> (primeiros 30s são memorização, o resto é colocação dos objetos com tempo livre)
16	<b>Fluência verbal</b> (60s)
17	<b>Fluência semântica 1</b> (60s)
18	<b>Localização de objeto: combinada tardia</b> (tempo livre)
19	<b>Localização de objeto: percepção</b> (tempo livre)
20	<b>Localização de objeto: recordação imediata</b> (primeiros 30s são memorização, o resto é colocação dos objetos com tempo livre)
21	<b>Orientação</b> (max. de 60s)
22	<b>Localização de objeto: recordação tardia</b> (tempo livre)
23	<b>Rotação cartões</b> (3 min)
24	<b>Gestalt</b> (2 min)
25	<b>Dobradura</b> (3 min)
26	<b>Figuras idênticas</b> (90s)
27	<b>Padronagens</b> (3 min)
28	<b>Apresentação de palavras</b> (até a pausa é diferente de depois da pausa...)
29	<i>Digit span direto</i> (tempo livre)
30	<i>Digit span indireto</i> (tempo livre)
31	<b>Blocos de Corsi direto</b> (tempo livre)
32	<b>Blocos de Corsi indireto</b> (tempo livre)
33	<b>Complementação de tríades</b> (tempo livre)
34	<b>Recordação livre</b> (tempo livre)
35	<b>EEGs (olhos abertos)</b> (90s cada)
36	<b>EEGs (olhos fechados)</b> (90s cada)
37	<b>DSST2</b> (90s) – sendo o tempo restante o <b>MS</b> (Memória de símbolos do DSST)
38	<b>DSCT2</b> (90s) – Cópia de símbolos do DSST

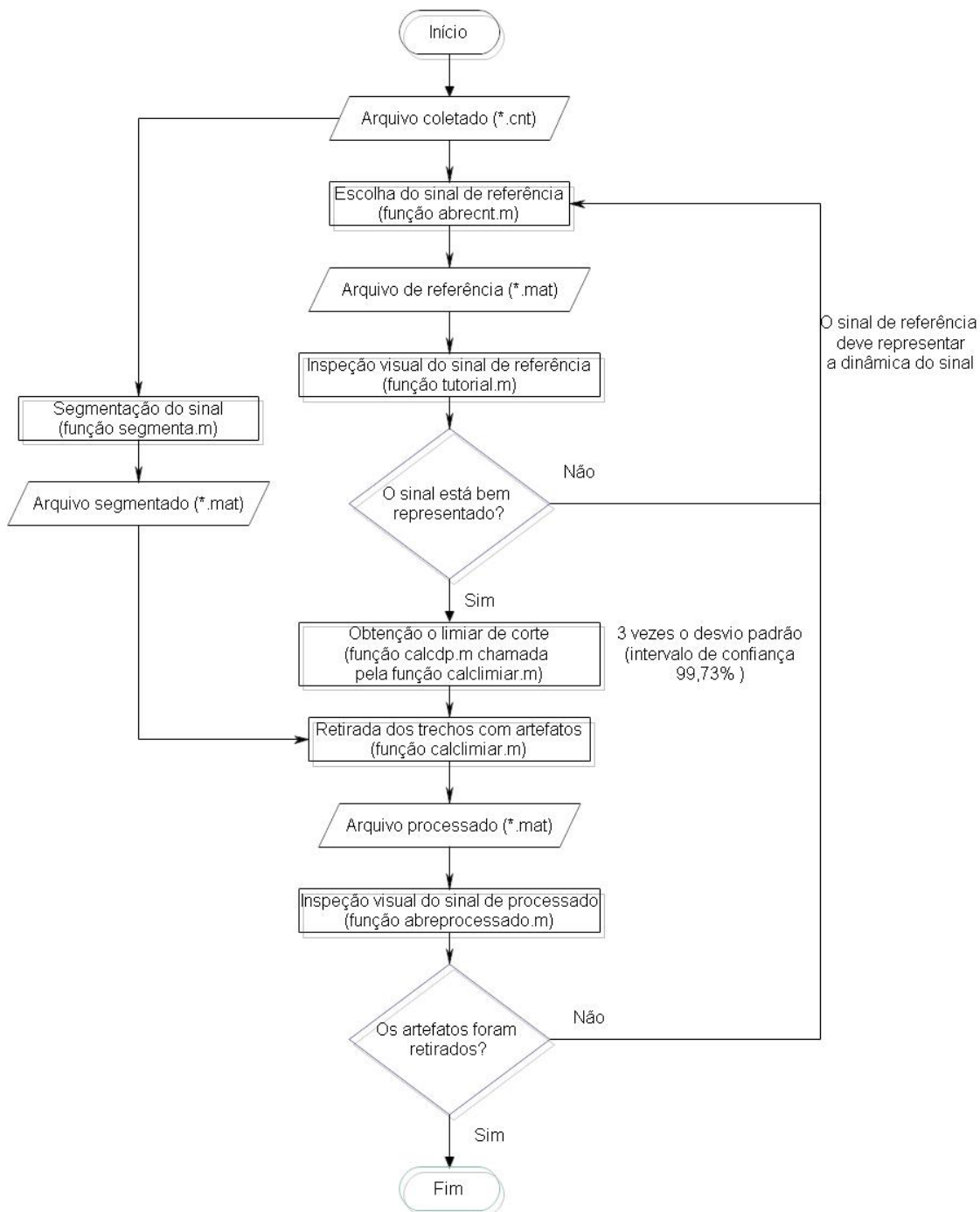
## Apêndice B – Teste de Substituição de Símbolos por dígitos DSST

DSST										escore															
1	2	3	4	5	6	7	8	9																	
—	o	∧	=	⊥	⊃	L	⊥	x																	
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4	
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6	
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	

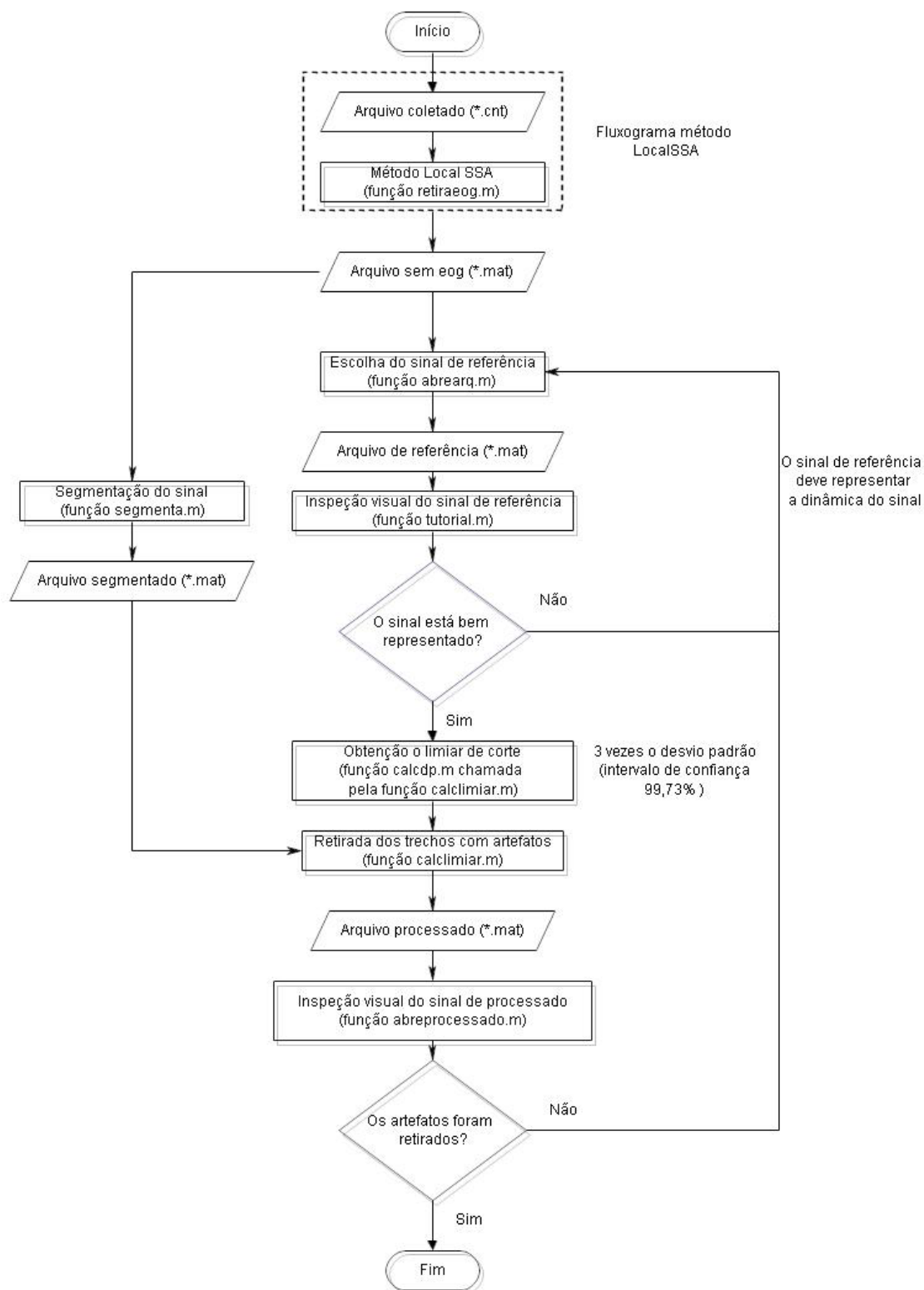
## Apêndice C – Fluxograma do método Local SSA



## Apêndice D – Fluxograma do método do Desvio Padrão



## Apêndice E – Fluxograma completo da Remoção de Artefatos



## Apêndice F – Fluxograma da Análise Espectral

