
**Correção de artefatos e teste de hipóteses
baseados em modelos da resposta *mismatch*
negativity em sinais de EEG para aplicações em
tempo real**

Amanda Medeiros de Freitas



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Amanda Medeiros de Freitas

**Correção de artefatos e teste de hipóteses
baseados em modelos da resposta *mismatch*
negativity em sinais de EEG para aplicações em
tempo real**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciência.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Alcimar Barbosa Soares, PhD

Uberlândia

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F866
2020 Freitas, Amanda Medeiros de, 1989-
Correção de artefatos e teste de hipóteses baseados em
modelos da resposta mismatch negativity em sinais de EEG para
aplicações em tempo real. [recurso eletrônico] / Amanda Medeiros
de Freitas. - 2020.

Orientador: Alcimar Barbosa Soares.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Engenharia Elétrica.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.456>

Inclui bibliografia.

1. Engenharia elétrica. I. Soares, Alcimar Barbosa, 1965-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Engenharia Elétrica. III. Título.

CDU: 621.3

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3239-4707 - www.posgrad.feelt.ufu.br - copel@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Elétrica				
Defesa de:	Tese de Doutorado, 268, PPGEELT				
Data:	Um de junho de dois mil e vinte	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	12:40
Matrícula do Discente:	11613EEL001				
Nome do Discente:	Amanda Medeiros de Freitas				
Título do Trabalho:	Correção de artefatos e teste de hipóteses baseados em modelos da resposta mismatch negativity em sinais EEG para aplicações em tempo real				
Área de concentração:	Processamento da informação				
Linha de pesquisa:	Engenharia biomédica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Título: Integração Sensorio-Motora Como Estratégia Para Potencialização do Reaprendizado Motor de Pacientes Paréticos Pós-AVE. Agência Financiadora: CNPq Início 01/06/2018 . Término 30/05/2020. No. do Projeto na agência: 428291/2016-3 . Professor Coordenador: Alcimar Barbosa Soares				

Reuniu-se por meio de Videoconferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, composta pelos Professores Doutores: Adriano de Oliveira Andrade - FEELT/UFU; Sérgio Ricardo de Jesus Oliveira - FEELT/UFU; Fabricio Lima Brasil - IIN-ELS/ISD; Jérémie Mattout - CRNL, França; Alcimar Barbosa Soares - FEELT/UFU, orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Alcimar Barbosa Soares, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem, sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando a candidata:

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Alcimar Barbosa Soares, Professor(a) do Magistério Superior**, em 01/06/2020, às 13:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano de Oliveira Andrade, Professor(a) do Magistério Superior**, em 01/06/2020, às 13:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Lima Brasil, Usuário Externo**, em 01/06/2020, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Ricardo de Jesus Oliveira, Membro de Comissão**, em 01/06/2020, às 17:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jérémie MATTOUT, Usuário Externo**, em 04/06/2020, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2038776** e o código CRC **A7D8A7AC**.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao Professor e orientador Alcimar Barbosa Soares, que nos coloca sempre em movimento rumo à novas descobertas, aprendizados e conquistas. Obrigada por sempre nos incentivar, mesmo sabendo das nossas limitações (e talvez, teimosia, se assim eu tivesse). Sem os seus incentivos e constantes “e daí?” eu não saberia onde poderia chegar. Serei eternamente grata ao senhor por me mostrar as oportunidades que existem fora da nossa zona de conforto. Com isto, tive a oportunidade de desfrutar do que considero como sendo a minha maior conquista até hoje.

Com estas oportunidades mostradas e conquistadas, esse agradecimento vem seguindo à outra pessoa que em tão pouco tempo se mostrou fundamental ao meu crescimento profissional e pessoal: ao Professor Jérémie Mattout. Ele me mostrou que um bom trabalho pode ser feito com serenidade e sem ansiedade, com muito foco e dedicação. Serei eternamente grata à ele e toda a equipe do CRNL por terem me acolhido tão bem, por terem compartilhado seus conhecimentos e também por terem me valorizado como pesquisadora, mesmo eu sendo uma “mera” estudante.

Além destes dois pilares da minha pesquisa, não poderia deixar de agradecer aos amigos do Biolab que sempre fizeram do nosso dia a dia mais animado e “leve”, e também pelos conselhos fundamentais em relação à pesquisa. Em particular, agradeço ao Andrei Nakagawa Silva e ao Ricardo de Lima Thomaz por terem me acompanhado (vulgo suportado) por tantos anos ao longo da Engenharia (graduação, mestrado e doutorado), que se tornaram amigos, irmãos e confidentes.

E todo esse agradecimento seria infundado se não fosse pelo apoio e educação que meus pais me proporcionaram, pois não estaria onde estou hoje se não fosse por eles. Nem ao fim da minha vida conseguirei retribuir tudo o que fizeram (e ainda fazem) por mim. A gratidão que tenho por vocês é indescritível e imensurável. Entretanto esta família não estaria completa sem meu irmão, sempre sendo chato, que eu amo muito e tenho muito a agradecer.

Mas toda família foi feita para crescer em tamanho e amor, e com isso uma outra pessoa, não menos importante, começou a fazer parte da família, meu marido Murilo Boareto

Delefrate. Te agradeço principalmente por você ser esse companheiro incondicional, por ter se aventurado comigo nesta jornada um tanto quanto turbulenta e por você acreditar na minha capacidade, muito mais do que eu mesma acredito. Você foi fundamental na minha caminhada e evolução, e que assim continuemos a evoluir sempre, com muita gratidão e amor.

Meus sinceros agradecimentos a todos vocês e também aos órgãos que financiaram esta pesquisa.

Este trabalho teve o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e também pelo Ministério da Defesa Francês (DGA-RAPID, projeto COGNISIM).

“O que a literatura faz é o mesmo que acender um fósforo no campo no meio da noite.
Um fósforo não ilumina quase nada, mas nos permite ver quanta escuridão existe ao
redor.”

Retirado do livro *O diário de Anne Frank*

“ Sou apenas um,
mas ainda sou um.
Não posso fazer tudo,
mas ainda posso fazer algo;
E porque não posso fazer tudo,
não vou me recusar a fazer aquilo que posso.”

Retirado do livro *Beleza perdida*

Resumo

As Interfaces Cérebro-Máquina utilizam sinais cerebrais para controlar em tempo real diversos mecanismos assistivos, como por exemplo, dispositivos de comunicação alternativa, próteses de membros superiores, exoesqueletos, cadeiras de rodas, entre outros. Estas abordagens enfrentam desafios intrínsecos ao sistema, como a remoção de artefatos para extração confiável de características corticais em *single-trial*, especialmente quando a atividade cortical é mensurada por eletroencefalografia (EEG). Além dos artefatos, outro problema na implementação de sistemas ICMs é a resposta cortical do usuário, uma vez que cada sujeito possui sua própria dinâmica cortical, que varia ao longo do tempo. Alguns estudos também mostraram que existem diferença estatística significativa na resposta cortical entre sujeitos saudáveis e pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. Desta maneira, modelos computacionais visam comparar diferentes modelos e identificar qual deles melhor explica o sinal cortical por meio do EEG. Entretanto, desenvolver experimentos capazes de discriminar conclusivamente os modelos em análises não é trivial. Alguns estudos, utilizando dados simulados, mostraram a viabilidade de utilizar design adaptativos e otimizados para melhorar a comparação dos modelos computacionais. Portanto, a hipótese deste trabalho é que a utilização conjunta de correção de artefatos em tempo real e um sistema adaptativo e otimizado podem proporcionar respostas mais acuradas e rápidas sobre a resposta cortical por meio de dados reais de EEG em análises *online* e em *single-trial*.

Existem alguns métodos para correção de artefatos online, mas nenhum deles está sendo utilizado como um “padrão ouro” e nenhuma pesquisa foi conduzida para analisar e comparar seus respectivos efeitos por meio de decisão baseada em inferência, ou seja, comparação de modelos matemáticos que visam explicar a dinâmica cortical em decorrência de algum evento. Portanto, na primeira parte do trabalho, avaliamos métodos para correção de artefatos e os ajustes necessários para implementá-los em *single-trial* para a análise online de EEG. Investigamos os seguintes métodos: *Artifact Subspace Reconstruction* (ASR), *Fully Online and automated artifact Removal for brain-Computer interfacing* (FORCE), *Empirical Mode Decomposition* (EMD) *online*, e *Independent Component*

Analysis (ICA) online. Para avaliação, simulamos o processamento de dados online utilizando dados reais obtidos por meio de um paradigma *oddball* auditivo. Comparamos os métodos acima com um processamento de dados *offline* clássico, em sua capacidade (i) de revelar uma resposta significativa de *Mismatch Negativity* (MMN) aos estímulos auditivos; (ii) revelar a modulação mais sutil do MMN por mudanças contextuais (previsibilidade na sequência sonora) e (iii) identificar a modelagem do processo cortical de percepção sensorial mais provável de explicar a resposta MMN. Nossos resultados alcançados mostram que os métodos ASR e EMD são capazes de revelar a resposta MMN e sua modulação por previsibilidade, e até se mostram mais sensíveis que a análise *offline* na comparação dos modelos alternativos de percepção sensorial às respostas evocadas auditivas.

Na segunda parte do trabalho, exploramos especificamente a modelagem cortical. Alguns estudos propõem a implementação de designs adaptativos, que possibilitam a distinção entre os modelos de forma mais rápida e acurada. Entretanto, até o presente momento, nenhum estudo explorou o teste de hipóteses (comparação dos modelos) considerando a modelagem computacional de percepção sensorial (MMN) para adaptar e otimizar o design experimental para aplicações em tempo real baseado em sinais reais de EEG em *single-trial*. Nossos resultados com dados simulados mostraram que o teste de hipóteses foi capaz de concluir em favor do modelo que gerou os dados. Além disso, o design adaptativo apresentou melhores resultados do que o design clássico. Os resultados com dados reais mostrou variabilidade na resposta cortical entre os sujeitos e também quanto ao bloco experimental (previsibilidade na sequência sonora). O design adaptativo mostrou mais resultados em favor dos modelos alternativos, enquanto o design clássico, em favor do modelo nulo.

A combinação da correção de artefatos em tempo real e do design adaptativo mostrou ser viável para identificar o modelo computacional que melhor explica a resposta cortical em análise *single-trial* do sinal EEG. Estes resultados são importantes para aplicações de ICMs pois podem identificar se o sujeito é apto a utilizar o sistema e também para investigar as alterações de sua resposta cortical ao longo do tempo.

Palavras-chave: Correção de artefatos *online*, *mismatch negativity*, modelagem perceptual sensorial, teste de hipóteses, design adaptativo.

Abstract

Brain-Machine Interfaces use brain signals for real-time control of various assistive systems, such as alternative communication devices, upper-limb prostheses, exoskeletons, wheelchairs, etc. These approaches face intrinsic challenges, such as the removal of artifacts to extract reliable features in single-trial, especially when the cortical activity is measured by electroencephalography (EEG). In addition to the artifacts, another problem is the cortical response, since it presents variability between subjects and over time. Some studies have also shown that there is a statistically significant difference in cortical response between healthy subjects and Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. In this way, computational models compare different models and identify which one best explains the cortical signal by EEG. However, developing experiments able to conclusively discriminate models is not trivial. However, developing experiments able to conclusively discriminate models is not trivial. Therefore, the hypothesis of this research is that the combined use of real-time artifact correction and an optimized adaptive system can provide more accurate and faster responses to cortical sensory perception through EEG data in online and single-trial analyses.

There are some approaches to online artifact correction. Still, none is being used as a “gold-standard”, and no research has been conducted to analyze and compare their respective effects by employing inference-based decision, that is, the comparison of mathematical models that aim to explain the cortical dynamics due to some external event. Therefore, in the first part of this research, we evaluated methods for artifact correction and the necessary adjustments to implement them in single-trial for online electroencephalographic (EEG) analysis. We investigate the following methods: Artifact Subspace Reconstruction (ASR), Fully Online and automated artifact Removal for brain-Computer interfacing (FORCe), Empirical Model Decomposition online (EMD), and Independent Component Analysis online (ICA). For assessment, we simulate online data processing using real data from an oddball auditory task. We compare the above methods with a classical offline data processing, in their ability (i) to reveal a significant Mismatch Negativity (MMN) response to auditory stimuli; (ii) to reveal the more subtle modulation of the MMN by

contextual changes (namely, the predictability of the sound sequence) and (iii) to identify the cortical process modeling of sensory perception most likely to explain the MMN response. Our results show that ASR and EMD are both able to reveal MMN and its modulation by predictability, and even appear more sensitive than the offline analysis when comparing alternative models of perception underlying auditory evoked responses.

In the second part of this research, we specifically explore cortical modeling. Some studies propose the implementation of adaptive designs, which make it possible to distinguish between models faster and more accurately. However, to date, no study has explored hypothesis testing (model comparison) considering sensory perception computational modeling (MMN) to optimize real-time experimental designs based on single-trial EEG signals. Our results with simulated data showed that the hypothesis testing was able to conclude in favor of the model that generated the data. Besides, adaptive design showed better results than the classic design. The results with real data showed variability in the cortical response between subjects and also in terms of the experimental block (predictability in the sound sequence). The adaptive design showed more results in favor of alternative models, while the classic design, in favor of the null model.

The combination of real-time artifact correction and adaptive design proved to be feasible to identify the computational model that best explains the cortical response in single-trial analysis of the EEG signal. These results are important for ICM applications as they can identify whether the subject is able to use the system and also to investigate changes in his cortical response over time.

Keywords: Online artifact correction, mismatch negativity, sensory perceptual modeling, hypothesis testing, adaptive design.

Lista de ilustrações

- Figura 2.3.1—**Paradigma oddball e potenciais evocados.** (A) Estímulos auditivos frequentes (standard - std) e não frequentes (deviant - dev) são apresentados de forma aleatória respeitando um número definido de estímulos (chunks). (B) No exemplo em questão, os estímulos foram elaborados com frequências diferentes e apresentados simultaneamente nas duas orelhas. (C) Para cada tipo de estímulo, um potencial evocado é gerado, como apresentado no painel esquerdo, e a subtração dos dois potenciais resulta na onda mismatch negativity (MMN), apresentada no painel direito. 32
- Figura 2.3.2—**Esquema simplificado da codificação preditiva hierárquica.** A predição (setas em verde) da chegada de novos estímulos sensoriais ocorre no sentido top-down, ou seja, de níveis hierárquicos mais elevados para níveis mais baixos, enquanto o erro de predição (setas em azul) ocorre no sentido inverso (bottom-up). O erro de predição representa a incompatibilidade do que foi predito e do que foi observado. Adaptada de (STEFANICS; KREMLÁČEK; CZIGLER, 2014). 33
- Figura 2.4.1—**Esquema simplificado da modelagem causal dinâmica, um modelo generativo de dados de EEG.** O cérebro é modelado como uma rede cortical que é perturbada por algumas entradas (seta verde) que são processadas ao longo da organização hierárquica feita dos nós ou fontes interconectadas (representados pelas conexões dentro do cérebro). A dinâmica dos estados ocultos x em resposta à entrada u é descrita usando um modelo de evolução f e pode ser mapeada por meio de um modelo de observação g para gerar os dados y , que podem ser mensurados por eletrodos de EEG. No canto inferior direito são representados os potenciais evocados para diferentes tipos de estímulos. Adaptada de (LECAIGNARD, 2016). 37

- Figura 2.4.2—**Exemplo da surpresa Bayesiana (BS) calculada para diferentes valores de esquecimento.** (A) Sequência de 60 estímulos, variando entre standard (0) e deviant (1). (B) Representa o resultado da trajetória BS para um valor de $\tau = 0$, e (C) mostra esta trajetória para um valor de $\tau = 4$. Gráfico adaptado de (OSTWALD et al., 2012). . . . 41
- Figura 3.1.1—**Design experimental.** (A) Os sujeitos da pesquisa permaneciam sentados em frente a televisão enquanto os sinais corticais eram registrados por meio de EEG. (B) No início do experimento, o sujeito escolhia um filme de sua preferência que seria reproduzido sem som e com legenda. Durante a apresentação do filme, sons frequentes e não frequentes eram reproduzidos baseados no paradigma oddball. (C) A quantidade de estímulos frequentes precedente ao estímulo não frequente foi definida de forma sequencial (painel superior) ou aleatória (painel inferior), contendo entre 2 a 8 estímulos frequentes. 45
- Figura 3.1.2—**Diagrama de fluxograma para o método Offline.** Os dados brutos são filtrados por um filtro rejeita-faixa (50, 100 e 150 Hz); artefatos oculares são removidos por ICA; o sinal é filtrado novamente por um filtro passa-faixa (2 a 20 Hz); o sinal filtrado é dividido em épocas; épocas com amostras superiores a 150 μV são removidas e as demais épocas são usadas nas análises subsequentes (cálculo da MMN). 47
- Figura 3.1.3—**Diagrama de fluxograma para o método ASR.** Este método é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefatos online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); amostras ruidosas (piscadas de olhos, amostras maiores que 50 μV e eletrodos ruidosos) são removidas do sinal de calibração; e o ASR usa o espaço de componentes principais para definir um limite a ser aplicado de forma online. Durante a correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; as épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); e o filtro de correção é aplicado a todas as épocas. 48
- Figura 3.1.4—**Diagrama de fluxograma para o método FORCe.** O sinal é primeiramente dividido em épocas; que são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); a correção de artefatos é implementada para cada época. 49

- Figura 3.1.5—**Diagrama de fluxograma para o método EMD online.** O método EMD online é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefato online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); a média dos eletrodos de interesse é calculada; 1 s de dados filtrados sem artefato é processado por EMD; e os limiares são estimados para cada IMF. Na correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; estas épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); a média dos eletrodos de interesse é calculada; e os limites definidos durante a calibração são implementados sobre as IMFs. 51
- Figura 3.1.6—**Diagrama de fluxograma para o método ICA online.** O método ICA online é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefatos online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); a análise de componentes independentes é aplicada e as componentes ruidosas são removidas; e a matriz de mistura truncada (sem as componentes ruidosas) é calculada. Na correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; estas épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); e a matriz de mistura truncada (calculada na calibração) é aplicada às épocas. 52
- Figura 4.1.1—**A resposta Mismatch Negativity (MMN) e suas modulações por previsibilidade** (média dos eletrodos F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2). **(A)** *Esquerda:* ERPs resultando do método Offline elicitados por estímulos padrão (linha pontilhada azul) e desviantes (linha pontilhada vermelha) e a resposta MMN (desviante - padrão; linha contínua verde). A região cinza representa a janela de tempo de interesse (100 a 250 ms). *Direita:* boxplot das amplitudes das MMNs (valor máximo entre 100 e 250 ms) obtidas com os diferentes métodos de correção de artefatos online. **(B)** *Esquerda:* Efeito da previsibilidade dos estímulos na amplitude MMN para o método offline. *Direita:* amplitudes das MMNs para cada condição (previsível e imprevisível) obtidas para cada abordagem de correção de artefato. Os asteriscos indicam significância estatística da modulação por previsibilidade (p-valor <0,05). 61
- Figura 4.1.2—**Mapas da energia-livre relativa.** Valores da energia-livre relativa ou *log-Bayes factor* obtidos com os métodos Offline (painel da esquerda), ASR (painel do meio) e EMD (painel da direita), respectivamente. Em cada painel, a energia-livre relativa é dada para cada modelo alternativo em relação ao modelo nulo (eixo y) e para cada amostra de tempo em ms (eixo x). 63

Figura 4.1.3–Mapas da energia-livre relativa individual. Valores da energia-livre relativa ou <i>log-Bayes factor</i> obtidos com os métodos Offline (painel da esquerda), ASR (painel do meio) e EMD (painel da direita), respectivamente. Os painéis superiores são relativos ao modelo de detecção de desvio (DD), e os inferiores, relativos ao modelo de aprendizado Bayesiano (BL10). Os mapas de cores representam a energia-livre obtida para cada um dos 20 sujeitos, representados no eixo vertical, ao longo do tempo dentro das épocas de análise, eixo horizontal.	64
Figura 4.2.1–Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados e inversão dos modelos com horizonte igual a 1. Os dados de EEG foram simulados com diferentes níveis de ruído (precisão dos dados): (A) 1; (B) 0.1; (C) 0.01; e (D) 0.001 - máximo ruído. Para cada nível de ruído (A-D), os dados foram simulados segundo o modelo nulo (M0 - gráficos da esquerda), o modelo de detecção de desvio (DD - gráficos do meio) e o modelo de aprendizado Bayesiano (BL10 - gráficos da direita).	67
Figura 4.2.2–Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados e inversão dos modelos com horizonte igual a 2. Os dados de EEG foram simulados com diferentes níveis de ruído (precisão dos dados): (A) 1; (B) 0.1; (C) 0.01; e (D) 0.001 - máximo ruído. Para cada nível de ruído (A-D), os dados foram simulados segundo o modelo nulo (M0 - gráficos da esquerda), o modelo de detecção de desvio (DD - gráficos do meio) e o modelo de aprendizado Bayesiano (BL10 - gráficos da direita).	68
Figura 4.3.1–Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 1 a 4. São apresentados os testes de hipóteses de acordo com a previsibilidade na sequência dos estímulos desviantes: imprevisível (gráficos da esquerda), previsível (gráficos centrais), e considerando ambos os experimentos (gráficos da direita). As cores representam a resposta dos modelos (M0: preto; DD: azul; BL10: verde) ao longo das inversões.	71
Figura 4.3.2–Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 5 a 8.	72
Figura 4.3.3–Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 9 a 12.	73
Figura 4.3.4–Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 13 a 16.	74
Figura 4.3.5–Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 17 ao 20.	75
Figura 4.3.6–Média dos testes de hipóteses para o design clássico utilizando dados reais.	76

Figura 4.3.7	Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 1 a 4. São apresentados os testes de hipóteses de acordo com a previsibilidade na sequência dos estímulos desviantes: imprevisível (gráficos da esquerda), previsível (gráficos centrais), e considerando ambos os experimentos (gráficos da direita). As cores representam a resposta dos modelos (M0: preto; DD: azul; BL10: verde) ao longo das inversões.	79
Figura 4.3.8	Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 5 a 8.	80
Figura 4.3.9	Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 9 a 12.	81
Figura 4.3.10	Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 13 a 16.	82
Figura 4.3.11	Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 17 a 20.	83
Figura 4.3.12	Média do teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais.	84
Figura 4.3.13	Resultado do design adaptativo para a escolha da sequência dos estímulos. Para cada sujeito, eixo vertical, é apresentado a quantidade de estímulos proposto pelo design adaptativo para cada inversão (eixo horizontal). A quantidade de estímulos variou entre 3 estímulos (2 frequentes e 1 desviante), representado pela cor azul, e 9 estímulos (8 frequentes e 1 desviante), representado pela cor amarela. O resultado é mostrado de acordo com a sequência dos estímulos: não previsível (painel da esquerda), previsível (painel central), e considerando ambas as sequências (painel da direita).	85

Lista de siglas

ASR Artifact Subspace Reconstruction

BS Bayesian Surprise

CD change detection

DCM dynamic causal modeling

EEG eletroencefalografia

EMD Empirical Mode Decomposition

ERP event-related potential

ELA esclerose lateral amiotrófica

ECoG eletrocorticografia

FORCe Fully Online and automated artifact Removal for brain-Computer interfacing

ICM Interface cérebro-máquina

ICA Independent Component Analysis

IMF Intrinsic Mode Functions

iFFT inverse Fast Fourier Transform

LD linear detection

MMN mismatch negativity

PCL potencial de campo local

PCA Principal Component Analysis

RMS root-mean square

SSA Stimulus-Specific Adaptation

VBA Variational Bayes Analysis

VB variational Bayesian

Sumário

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Objetivos da Pesquisa	24
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
2.1	Interface cérebro-máquina	25
2.2	Correção de artefatos	29
2.3	Mismatch negativity	30
2.4	Modelagem matemática do processo de percepção sensorial . .	36
2.4.1	Modelo causal dinâmico	36
2.4.2	Modelos de aprendizado computacional	39
2.4.3	Teste de hipóteses e design adaptativo	41
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	44
3.1	Remoção de artefatos	44
3.1.1	Dados de EEG	44
3.1.2	Abordagem offline típica	46
3.1.3	Processamento comum utilizado em todos os métodos de correção de artefatos online	46
3.1.4	Método ASR	47
3.1.5	Método FORCe	49
3.1.6	Método EMD online	50
3.1.7	Método ICA online	50
3.1.8	Avaliação da performance dos métodos de correção de artefatos	52
3.2	Teste de hipóteses com dados simulados	55
3.3	Teste de hipóteses com dados reais	57
4	RESULTADOS	59
4.1	Remoção de artefatos	59

4.2	Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados . .	64
4.3	Teste de hipóteses e design adaptativo com dados reais	69
4.3.1	Design clássico	69
4.3.2	Design adaptativo	77
5	DISCUSSÃO	86
5.1	Implementação dos métodos de correção de artefatos	86
5.2	Análise da resposta de incompatibilidade - MMN	88
5.3	Análises dos modelos sobre a percepção sensorial	89
5.4	Teste de hipóteses e design adaptativo	91
6	CONCLUSÃO	96
6.1	Contribuições em Produção Bibliográfica	97
	REFERÊNCIAS	100

Introdução

A Interface cérebro-máquina (ICM) é um sistema que opera em tempo real para mensurar e processar a atividade cortical com o objetivo de controlar dispositivos eletrônicos, mecânicos e virtuais (NICOLELIS, 2001). No entanto, desenvolver um sistema ICM robusto capaz de eliminar artefatos, extrair características confiáveis do sinal e convertê-los em comandos para a máquina, ainda é um desafio, principalmente se a atividade cortical for gravada por métodos não invasivos, como a eletroencefalografia (EEG).

Os sistemas de ICMs mais utilizados são aqueles baseados em sinais de EEG, que são implementados visando assistência para comunicação e autonomia (LIN et al., 2010; NAKANISHI et al., 2014; ALCAIDE-AGUIRRE et al., 2017), reabilitação motora (FRISOLI et al., 2012; SPÜLER; LÓPEZ-LARRAZ; RAMOS-MURGUIALDAY, 2018; HE et al., 2018), e monitoramento de crises epiléticas (LIANG et al., ; COGAN et al., 2017; HOSSEINI; HAJISAMI; POMPILI, 2016), para citar alguns. O EEG é considerado de fácil utilização, barato e portátil, além de proporcionar uma resolução temporal muito alta. No entanto, o EEG oferece baixa resolução espacial e é frequentemente contaminado por artefatos gerados tanto por fontes fisiológicas endógenas (como movimentos oculares) quanto por fontes externas (interferências eletromagnéticas) (NICOLAS-ALONSO; GOMEZ-GIL, 2012; DALY et al., 2015b). Esses artefatos diminuem a qualidade do sinal e influenciam diretamente na performance de classificação de ICMs (LOTTE et al., 2018), além de ser uma das razões pela qual alguns usuários não são capazes de controlar um sistema ICM (TAN; NIJHOLT, 2010).

Em abordagens offline, é possível avaliar a influência de artefatos por meio de inspeção visual e assim selecionar segmentos livres de ruídos para serem utilizados nas análises subsequentes. Essa avaliação geralmente é feita considerando uma janela de tempo com informações relevantes, conhecidas como épocas. Idealmente, épocas “não informativas” ou ruidosas devem ser removidas da análise, mas essa remoção também descarta informações que podem ser importantes para o sistema. Como apontado por Mainak Jas e colaboradores (JAS et al., 2017), o pré-processamento de dados e a classificação de boas/más épocas não são triviais, principalmente porque o EEG registra uma mistura desconhecida

de sinais de diferentes origens cerebrais e não-cerebrais. Para evitar a eliminação manual de épocas, métodos de filtragem foram desenvolvidos para atenuar artefatos em sinais de EEG, principalmente artefatos oculares e musculares. Alguns métodos foram desenvolvidos para implementação em tempo real, como o *Artifact Subspace Reconstruction (ASR)* (MULLEN et al., 2015), *Fully Online and automated artifact Removal for brain-Computer interfacing (FORCe)* (DALY et al., 2015b), *Empirical Mode Decomposition (EMD) online* (HUANG et al., 1998; ANDRADE et al., 2006; FONTUGNE; BORGNAT; FLANDRIN, 2017), e *Independent Component Analysis (ICA) online* (VIGÁRIO, 1997; BARROS; MANSOUR; OHNISHI, 1998; MILANESI et al., 2008). No entanto, nenhum destes métodos está sendo usado como um “padrão ouro”, e também não foi investigado os efeitos de cada método na análise de dados estatísticos, mais especificamente, na decisão baseada em inferência. Portanto, abordamos este problema usando o conhecido paradigma *oddball* auditivo, amplamente empregado por quatro décadas para investigar o processamento perceptual cortical.

Paradigmas *oddball* auditivos são tipicamente construídos por estímulos sonoros apresentados de forma repetitiva (estímulo padrão, frequente) que são inesperadamente interrompidos por estímulos sonoros diferentes do padrão (estímulo desviante, não frequente). Cada tipo de estímulo gera um potencial evocado (*event-related potential (ERP)*), e a diferença entre eles (ERP desviante - ERP padrão) permite observar uma componente conhecida como negatividade de incompatibilidade (*mismatch negativity (MMN)*), que desempenha um papel central na pesquisa cognitiva e clínica e é largamente descrita na literatura (NÄÄTÄNEN et al., 2007). Esta atividade cortical é interpretada como um indicativo da capacidade cortical em extrair automaticamente regularidades do ambiente (padrões dos estímulos externos) e detectar suas mudanças, baseando-se na hipótese de uma “memória sensorial” (NÄÄTÄNEN; JACOBSEN; WINKLER, 2005; GARRIDO et al., 2009c). A recente teoria preditiva do cérebro propõe uma visão computacional da MMN como refletindo uma aprendizagem perceptual (Bayesiana) das regularidades dos estímulos externos e consequente predição (previsão) dos próximos eventos (FRISTON, 2005; HEILBRON; CHAIT, 2017). Precisamente, a MMN reflete o erro de predição existente entre o que foi previsto e o que realmente foi percebido, sendo esta previsão constantemente atualizada pelo cérebro através das entradas sensoriais e do aprendizado adquirido (OSTWALD et al., 2012; LIEDER et al., 2013; LECAIGNARD et al., 2015; LECAIGNARD et al., 2018). Na prática, estas teorias baseiam-se na formalização de hipóteses cognitivas concorrentes (tipicamente com e sem aprendizado) por meio de modelos matemáticos não-lineares cujas previsões são confrontadas com dados neurofisiológicos (EEG) em *single-trial*. A análise estatística, ou seleção de modelo Bayesiano (PENNY et al., 2010), permite selecionar o modelo que tem maior probabilidade de explicar os dados observados. A não linearidade dos modelos e a natureza de avaliação em *single-trial* dos dados tendem a aumentar a sensibilidade da análise estatística a sinais ruidosos.

Portanto, além de examinar os métodos de filtragem já mencionados, propomos avaliar o impacto que esses métodos causam na modelagem cortical da percepção sensorial.

Na neurociência cognitiva, modelos generativos de dados comportamentais e neurofisiológicos se tornaram mais complexos nos últimos anos (DAUNIZEAU et al., 2010; MONTAGUE et al., 2012). Eles normalmente envolvem modelos da dinâmica neuronal ou dos processos cognitivos, como o aprendizado e a tomada de decisão. Lecaigard et al. (2015) manipularam a previsibilidade da sequência de estímulos auditivos para refinar o erro de predição (MMN) (LECAIGNARD et al., 2015; LECAIGNARD et al., 2018). Como esperado, uma menor amplitude da componente MMN foi medida para a sequência previsível dos estímulos, e a modelagem neuro-computacional revelou uma adaptação implícita à informação contextual. Além disso, reconhece-se que projetar experimentos que discriminem conclusivamente entre modelos concorrentes é um desafio substancial (MYUNG; CAVAGNARO; PITT, 2013), principalmente porque não é possível definir previamente a quantidade necessária de dados (estímulos externos) para distinguir entre os modelos, e também porque esta quantidade é variável entre sujeitos. Desta forma, alguns pesquisadores investigaram a implementação de designs adaptativos e otimizados, em que o design do experimento, ou seja, a apresentação dos estímulos, é definido no decorrer da coleta. Assim, é possível escolher os estímulos subsequentes com base na comparação dos modelos (teste de hipóteses) que tentam explicar a percepção sensorial cortical (SANCHEZ et al., 2016; SANCHEZ et al., 2014). Este tipo de design é capaz de selecionar corretamente o modelo em questão de forma mais rápida do que uma abordagem clássica não-adaptativa. Entretanto, até o presente momento, não existem estudos que investigam o teste de hipóteses considerando a modelagem computacional de percepção sensorial para adaptar e otimizar o design do experimento para aplicações em tempo real baseado em sinais de EEG em *single-trial*.

Assim, o presente trabalho visa abordar três fatores principais: remoção de artefato, modelagem computacional da percepção sensorial e design adaptativo baseado em teste de hipóteses para aplicações em tempo real, voltados para abordagens em *single-trial*. A hipótese deste trabalho é que a utilização conjunta de correção de artefatos em tempo real e um sistema adaptativo, juntamente com o teste de hipóteses, podem proporcionar respostas mais acuradas e rápidas sobre a percepção cortical sensorial (*mismatch negativity*) por meio de dados reais de EEG em análises *single-trial*.

A principal motivação do presente trabalho é que, para implementar ICMs, como no caso de sistemas de comunicação alternativa para sujeitos com esclerose lateral amiotrófica (ELA), é essencial investigar se o sujeito é capaz de identificar e responder aos estímulos externos do ambiente, e também analisar como esta resposta cortical se comporta. Apesar de existirem vários estudos que propõem soluções (de comunicação, reabilitação e outros) por meio de ICM, não se observam estudos que fazem uma investigação efetiva da dinâmica cortical previamente à implementação do sistema. Esse passo é de extrema importância

porque, se o sujeito não for capaz de interagir com o meio externo, outros métodos de comunicação devem ser implementados, ao invés de utilizar, para o exemplo de pacientes portadores de ELA, a clássica abordagem *oddball*.

1.1 Objetivos da Pesquisa

Os objetivos desta pesquisa para avaliar a hipótese acima referida, podem ser divididos nas seguintes etapas:

- ❑ Comparar a performance dos métodos de correção de artefatos utilizando a característica MMN do sinal de EEG, que é capaz de inferir a dinâmica cortical da percepção sensorial.
- ❑ Investigar o efeito de cada método sobre a resposta MMN e sua modulação pela previsibilidade da sequência de estímulos.
- ❑ Analisar a modelagem cortical da resposta MMN por meio de modelos matemáticos conhecidos na literatura e investigar como a correção de artefatos influenciam nesta modelagem.
- ❑ Implementar um design adaptativo baseado em teste de hipóteses sobre a modelagem cortical da resposta MMN por meio de sinais simulados.
- ❑ Comparar o design adaptativo com o método *oddball* clássico e analisar qual método proporciona resultados mais acurados e rápidos para o teste de hipóteses em uma abordagem semelhante à aplicação em tempo real mas com dados simulados.
- ❑ Utilizar a mesma abordagem anterior utilizando dados reais.

Fundamentação Teórica

Neste capítulo são descritos, com base na literatura: o sistema de interface cérebro-máquina (ICM) e os métodos de correção de artefato em tempo real utilizados nesta pesquisa; a resposta cortical evocada conhecida como *mismatch negativity* (MMN); os modelos matemáticos que visam explicar o funcionamento cortical da resposta MMN; o teste de hipóteses que visa comparar estes modelos de acordo com a resposta cortical mensurada e a implementação do design adaptativo.

2.1 Interface cérebro-máquina

Em seu artigo publicado em 1929, o psiquiatra alemão Hans Berger relatou a medição de mudanças contínuas e regulares de potenciais corticais sempre que conectava um galvanômetro apropriado à cabeça de um sujeito que estava em posição supina (BERGER, 1929). Depois de ter analisado seus resultados, Berger conclui o artigo relatando que acreditava ter descoberto a eletroencefalografia do homem e que tinha sido o primeiro a publicar isto (BERGER, 1929; HERRMANN et al., 2016).

Depois deste estudo, a eletroencefalografia de superfície (EEG) começou a ser utilizada para avaliar disfunções neurológicas e investigar o funcionamento do cérebro (JASPER; PERTUISSET; FLANIGIN, 1951; JASPER, 1949; SCHWARTZ; KERR, 1940; GIBBS; LENNOX; GIBBS, 1936). Com os resultados promissores até então, pesquisadores da época começaram a indagar se seria possível utilizar o EEG para decifrar pensamentos (ou intenções), instigando aspectos da vida mental do sujeito (WOLPAW et al., 2002). Em 1951, Lindsley detalhou sua hipótese de que qualquer órgão controlado pelo sistema nervoso autônomo poderia ser um indicativo da atividade cerebral do sujeito (LINDSLEY, 1951). Neste sentido, as respostas automáticas começaram a ser exploradas como marcadores fisiológicos da emoção, atenção, tomada de decisão, preparação motora, e outros (SEQUEIRA et al., 2009). Além das respostas automáticas, a eletrofisiologia cognitiva foi extremamente importante para correlacionar os sinais corticais com o estado mental (processos cognitivos) do sujeito.

Com o passar do tempo, os processos cognitivos foram investigados e associados à diferentes oscilações corticais (delta, teta, alfa, beta e gama), explorando também as suas diferentes características (amplitude, fase, frequência, coerência, e outros) (HERRMANN et al., 2016). Pesquisadores investigaram se diferentes oscilações poderiam ser “evocadas” em decorrência da apresentação de estímulos sensoriais, obtendo características diferentes quando comparadas com a oscilação basal. Assim, Jacques J. Vidal em 1973, indagou se seria possível utilizar estas respostas corticais evocadas para estabelecer comunicação entre homem e computador ou para controlar aparatos externos, como próteses (VIDAL, 1973). Neste estudo, Vidal propôs um projeto piloto em que estímulos visuais eram apresentados ao sujeito e as respostas corticais (potenciais evocados) eram analisadas para identificar o ponto de fixação visual, e assim determinar a direção de movimentação do cursor do computador. O pesquisador percorreu que a viabilidade da interface entre cérebro e computador baseia-se em três pressupostos básicos: as decisões e reações mentais podem ser sondadas; o sinal de EEG reflete sequencialmente eventos corticais individuais que criam um fluxo contínuo de mensagens neuroelétricas; e o condicionamento do sinal pode aumentar a confiabilidade e a estabilidade do sinal. Hoje, quase 5 décadas depois, estas suposições estão bem consolidadas e aceitas no meio acadêmico, e o desenvolvimento de ICMs é cada vez mais comum em laboratórios de pesquisa.

A título de esclarecimento, existem duas nomenclaturas principais que fazem referência à esta comunicação entre sinais corticais e dispositivos externos: Interface cérebro-computador e Interface cérebro-máquina. Nesta tese em específico, iremos utilizar a segunda nomenclatura como padrão, já que um computador pode também ser classificado como uma máquina.

Assim sendo, podemos utilizar a definição dada por Miguel A. L. Nicolelis para descrever a interface cérebro-máquina como: um sistema em tempo real que mensura e processa os sinais corticais para controlar dispositivos eletrônicos, mecânicos e virtuais (NICOLELIS, 2001). Nos últimos anos, as ICMs ganharam importância considerável na área da reabilitação de sujeitos lesionados medulares, fazendo uso principalmente de exoesqueletos. Neste contexto, podemos citar um grande e importante trabalho realizado pela equipe do Nicolelis em 2016 (DONATI et al., 2016), em que oito pacientes paraplégicos crônicos (com 3 à 13 anos de lesão) foram submetidos à 12 meses de treinamento de neuroreabilitação, utilizando múltiplas etapas de ICM com realidade virtual e exoesqueleto, visando a restauração da locomoção motora. Finalizados os 12 meses de reabilitação, todos os pacientes apresentaram melhoria nas sensações somáticas (localização da dor, toque, e sensibilidade proprioceptiva) e no controle motor voluntário, resultando na melhoria acentuada no índice de caminhada. Além disso, 50% dos pacientes passaram de uma classificação de lesão completa para lesão incompleta, evidenciando a melhoria motora que obtiveram.

Em 2017, Bolu Ajiboye e sua equipe publicaram um estudo de caso em que um pa-

ciente tetraplégico crônico (8 anos de lesão), usando ICM e eletroestimulação, conseguiu restaurar seus movimentos de alcance e fechamento da mão (AJIBOYE et al., 2017). A inovação deste trabalho foi utilizar o próprio sinal cortical do paciente para controlar a eletroestimulação do membro superior. Foram implantados 2 *arrays* de microeletrodos intracorticais (2 x 96 canais) na região motora da mão. Depois de 4 meses utilizando uma ICM para controlar movimentos de um braço virtual em três dimensões, foram implantados 36 eletrodos percutâneos no braço direito para estimular os músculos da mão, cotovelo e ombro. Durante os experimentos, o paciente utilizou um suporte de braço móvel e motorizado para auxiliar na sustentação do braço contra a ação da gravidade. Utilizando o sistema proposto, o paciente, que tinha apenas um movimento restrito e não funcional do ombro, foi capaz de beber uma caneca de café e se alimentar de forma “autônoma”. Este artigo mostrou que a comunicação entre cérebro e máquina pode ir além. Os pesquisadores fizeram com que os sinais corticais fossem decodificados por uma máquina (computador) e codificados para um sistema de eletroestimulação muscular que recrutou músculos específicos do membro superior, possibilitando criar um “bypass” no caminho neuromuscular que foi interrompido pela lesão medular.

Além da lesão medular, outras patologias podem influenciar negativamente a via neuromuscular do ser humano, dificultando (ou impedindo) a interação do cérebro com ambiente externo. Dentre elas, podemos citar o acidente vascular encefálico, distrofias musculares, paralisia cerebral, escleroses múltiplas e esclerose lateral amiotrófica (WOLPAW et al., 2002). Os mais severamente afetados podem perder todo o controle muscular voluntário, ficando completamente “presos” dentro do seu próprio corpo, incapazes de se comunicarem. No último caso, estudos com ICM visam estabelecer uma via de comunicação alternativa para estas pessoas, para que, pelo menos suas necessidades básicas como sede, frio e fome, sejam repassadas aos cuidadores.

Jonathan R. Wolpaw e colaboradores, em 2018, desenvolveram uma ICM para utilização doméstica voltada à comunicação de pessoas com ELA (WOLPAW et al., 2018). Os pesquisadores avaliaram previamente a habilidade dos sujeitos em utilizar um sistema de ICM, realizando uma tarefa de cópia ortográfica com uma matriz de 6 x 6 possibilidades. Dos 42 possíveis sujeitos da pesquisa, participaram apenas aqueles que atingiram uma acurácia maior de 70%, resultando em 28 sujeitos com ELA aptos a utilizarem o sistema proposto. Os pesquisadores relataram que 15 pacientes deixaram de participar do estudo porque não conseguiram utilizar o sistema, perderam o interesse ou preferiam outro dispositivo de comunicação, atribuindo as limitações da ICM como principal elemento desmotivador. Ao longo dos 12 meses de estudo, apenas 8 sujeitos completaram o experimento. Os resultados obtidos mostraram que, apesar da viabilidade de utilizar um sistema de ICM na residência do paciente, ainda existe muito a ser aprimorado e implementado para considerá-la pronta para uso independente e contínuo.

A viabilidade de utilizar um sistema de ICM dentro de uma unidade de tratamento

intensivo também foi investigada. Em 2018, Camille Chatelle e colaboradores utilizaram um sistema comercial baseado em EEG para detectar o nível de consciência em sujeitos com distúrbios agudos de consciência (9 pacientes), síndrome do encarceramento (1 paciente) e sujeitos saudáveis (10 sujeitos) (CHATELLE et al., 2018). Os resultados mostraram que o sistema é viável para ser utilizado em unidades de tratamento intensivo e pode confirmar o nível de consciência do paciente com síndrome do encarceramento, mas o mesmo não foi possível para os pacientes com distúrbio de consciência. Investigar o nível de consciência de pacientes, além das razões clínicas existentes, é de extrema importância para pesquisas na área de ICM, pois sem um nível de consciência mínimo, a utilização de sinais corticais para estabelecer uma comunicação alternativa, ou controlar dispositivos eletrônicos e mecânicos, se torna inviável.

Com o exposto até aqui, é possível observar que a utilização de ICM difere de acordo com o objetivo final do estudo (reabilitação motora, comunicação alternativa, entre outros). Assim, a depender da aplicação, é comum utilizar diferentes sinais corticais, visando o melhor controle do sistema. Os estudos que utilizam sinais intracorticais (eletrocorticografia (ECoG) e também o potencial de campo local (PCL)) geralmente são mais robustos e acurados se comparados com os estudos que utilizam sinais de eletroencefalografia de superfície. Isto ocorre porque a razão sinal-ruído em sistemas invasivos é muito maior, além de apresentar uma resolução espacial e espectral maior (SHENOY et al., 2008). Além disso os sinais de EEG são frequentemente contaminados com artefatos elétricos gerados de forma endógena (como a movimentações dos olhos) e exógena (interferências eletromagnéticas). Mesmo assim, as ICM baseadas em EEG são as mais frequentemente estudadas e exploradas devido à relativa facilidade de utilização, por ser um método não invasivo e por proporcionar alta resolução temporal (LEBEDEV; NICOLELLIS, 2017).

Existem diversos métodos de processamento e filtragem de sinais de EEG que têm sido alvos de pesquisas tradicionais *offline* e em investigações clínicas. Nestas abordagens *offline* é possível avaliar a influência dos artefatos por inspeção visual e selecionar os fragmentos do sinal que não foram comprometidos. Entretanto, com o avanço da tecnologia e a necessidade crescente de obter informações em tempo real, tornou-se praticamente indispensável que o processamento e a filtragem do sinal sejam realizados de forma online. Porém este processamento em tempo real difere do processamento clássico porque os artefatos, muitas vezes aleatórios e inconstantes, precisam ser identificados e corrigidos para minimizar a perda de informação. Assim, a correção de artefatos em tempo real é um desafio que precisa ser constantemente investigada e aprimorada.

2.2 Correção de artefatos

Neste trabalho, primeiramente avaliaremos os métodos de correção de artefatos relatados na literatura que são capazes de operar em tempo real. Alguns métodos são relativamente novos e outros são bem conhecidos na literatura, mas nenhum deles é aplicado como “padrão ouro” para eliminação de artefatos. Portanto, para melhor avaliar as potencialidades de cada, cada método será analisado e comparado aos demais selecionados em termos de sua funcionalidade e performance.

O método *Artifact Subspace Reconstruction* (ASR) foi descrito pela primeira vez por Mullen et al. (2013) como sendo um filtro espacial adaptativo que aplica a análise de componentes principais (*Principal Component Analysis* (PCA)) em uma janela deslizante. Este método foi desenvolvido para detectar e remover componentes que excedem um limiar (*threshold*) de covariância, que é determinado com base em um sinal de calibração livre de artefatos. Assim, componentes com grande variância (maior do que o sinal de calibração) são rejeitadas e o sinal é reconstruído com as componentes restantes. O sinal de calibração deve ser o mais limpo possível, ou seja, sem contaminação de artefatos, para evitar que os artefatos sejam propagados ao invés de eliminados. Como sugerido pelos desenvolvedores, a disposição dos eletrodos de EEG utilizada na calibração deve ser mantida durante todo o experimento, e preferencialmente deve ser da mesma seção e do mesmo sujeito. Até onde sabemos, uma única calibração para diferentes sujeitos e sessões ainda não foi investigada utilizando o ASR. Apesar da possibilidade de se aplicar ASR em tempo real, poucos estudos utilizaram esta capacidade (LUU et al., 2017; MULLEN et al., 2015; MULLEN et al., 2013), sendo que a maioria aplicou o método de forma offline (BRANTLEY et al., 2018; BULEA et al., 2014; CAMPUS et al., 2017; CHEVEIGNÉ; ARZOUNIAN, 2018; KALASHNIKOVA et al., 2018; KATSIGIANNIS; RAMZAN, 2018; MA; LIU; CHEN, 2016; MEGÍAS et al., 2018; NATHAN; CONTRERAS-VIDAL, 2016; SCHINDLER; SCHETTINO; POURTOIS, 2018; TANAKA; MIYAKOSHI; MAKEIG, 2018; WEI et al., 2018).

O método *Fully Online and automated artifact Removal for brain-Computer interfacing* (FORCe) foi desenvolvido com o propósito de ser um método de remoção de artefatos totalmente automático e online para sistemas de ICM, visando remover artefatos oculares, musculares e cardíacos (DALY et al., 2015b). Por ser um método totalmente automático, ele não precisa ser calibrado. Entretanto, o sinal a ser filtrado precisa ter (idealmente) uma janela de tempo de 1 segundo. FORCe é uma combinação de Wavelet e ICA para decompor o sinal em diferentes componentes. Após a decomposição, são utilizados diferentes limiares para validar a remoção das componentes ruidosas. O método FORCe vem sendo utilizado tanto em abordagens online (ANDREU-PEREZ et al., 2018; DALY et al., 2016; SCHERER et al., 2016; SCHERER et al., 2015) quanto offline (AHLSTRÖM et al., 2018; AHLSTRÖM et al., 2018; AHLSTROM; JANSSON; ANUND, 2017; DALY et al., 2015a), e também como referência para comparação de novos métodos de filtragem (ANASTASI-

ADOU et al., 2017; BARUA; BEGUM; AHMED, 2016; DELISLE-RODRIGUEZ et al., 2017; FOODEH et al., 2017; MUR et al., 2016; UPADHYAY; PADHY; KANKAR, 2016; UPADHYAY; PADHY; KANKAR, 2015; ZHENG; LU, 2017).

O método *Empirical Mode Decomposition* (EMD) decompõe dados de séries temporais, incluindo sinais não lineares e não estacionários, em um conjunto de funções oscilatórias intrínsecas ao sinal original, denominadas *Intrinsic Mode Functions* (IMF) (HUANG et al., 1998). Interativamente, escalas de tempo distintas (ou larguras de banda de frequência) são identificadas e representadas pela IMFs. Desta maneira, uma IMF representa um modo oscilatório simples (ANDRADE et al., 2006; REHMAN; MANDIC, 2009; RILLING et al., 2003). Este método vem sendo utilizado em diferentes conjuntos de dados e com diferentes objetivos, como para discriminar tremor patológico e essencial (LIMA et al., 2006), criar um sistema automatizado de triagem para a retina (ACHARYA et al., 2016), reconhecer emoções faciais (ALI et al., 2015), e discriminar sinais de EEG com e sem características de convulsão (BAJAJ; PACHORI, 2012; PACHORI; BAJAJ, 2011). Como uma ferramenta para filtrar sinais corticais, o EMD já foi utilizado para remover artefatos oculares (PATEL et al., 2016; WANG et al., 2016), filtrar diferentes componentes nas bandas de frequência μ e β (GAUR et al., 2018; GAUR et al., 2015), e também filtrar as próprias IMFs, ao invés de removê-las por completo (ANDRADE et al., 2006).

Assim como o EMD, *Independent Component Analysis* (ICA) é um método consolidado no processamento de sinais corticais, principalmente para eliminar artefatos oculares (DELORME; MAKEIG, 2004; VIGÁRIO, 1997). Este método representa um sinal não Gaussiano em combinações lineares de componentes que são estatisticamente independentes entre si (ou o mais independente possível) (HYVÄRINEN; OJA, 2000). ICA é um método de separação de fontes cegas, o qual procura encontrar as origens (fontes) dos sinais, que foram misturados de forma desconhecida, para gerar um sinal conhecido, medido, por exemplo, pelos eletrodos de EEG (ZARZOSO; NANDI, 1999). Assim é possível encontrar sinais independentes que possuem origem em regiões que não são de interesse, por exemplo, na região frontal (artefatos oculares) e lateral (artefatos musculares) do escalpo, e filtrar estes artefatos removendo as componentes associadas aos mesmos. ICA pode ser utilizado para filtrar artefatos em tempo real estimando a “matriz de mistura” (*mixing matrix*) de forma online e usando um tamanho de passo auto-adaptativo e uma rede neural para identificação do ruído (BARROS; MANSOUR; OHNISHI, 1998), ou ainda, pode-se estimar a matriz de forma offline e aplicá-la no sinal online (MILANESI et al., 2008).

2.3 Mismatch negativity

Depois de eliminar os artefatos presentes no sinal cortical, é necessário selecionar e extrair características confiáveis que possam ser utilizadas para controlar o sistema de ICM.

Experimentos baseados em sinais de EEG comumente utilizam o potencial relacionado a eventos (*event-related potential* - ERP), que é definido como uma atividade cortical gerada em resposta à apresentação de estímulos externos. Esta resposta é analisada em experimentos que utilizam paradigmas *oddball*, em que estímulos frequentes (padrões) constroem uma regularidade, e estímulos infrequentes (desviantes) interrompem esta regularidade, como por ser visto na Figura 2.3.1.A. Os estímulos sonoros são construídos de forma que o estímulo desviante tenha alguma característica que o diferencie do estímulo padrão, como por exemplo a frequência do som (Figura 2.3.1.B), a amplitude ou até mesmo a duração do estímulo. A apresentação dos estímulos desviantes, na maioria das vezes, ocorre de forma aleatória. As formas de onda dos ERPs associados aos estímulos desviantes ou padrões são bastante similares (Figura 2.3.1.C painel esquerdo). O ERP é calculado pela média da amplitude cortical ao longo dos estímulos apresentados, considerando o momento da apresentação do estímulo como tempo “zero”. Entretanto, como o estímulo padrão é apresentado mais vezes, a quantidade de estímulos desviantes é respeitada para computar os ERPs. Para isto, os estímulos frequentes são selecionados de forma aleatória ou são considerados apenas os estímulos padrões que precedem os desviantes.

Uma componente que pode ser encontrada por meio do ERP é a resposta de “incompatibilidade”, conhecida como *mismatch negativity* (MMN). Esta componente é uma resposta cortical automática que ocorre mesmo quando o sujeito não está concentrado nos estímulos apresentados (NÄÄTÄNEN et al., 2007). A resposta MMN é resultante de uma operação matemática simples: subtrair o ERP padrão do ERP desviante, ou seja, *ERP desviante* - *ERP padrão*. Assim, como pode ser visto na Figura 2.3.1.C (painel direito), o MMN é observado como um pico negativo, usualmente entre 150 a 250 ms depois da apresentação do estímulo, nos eletrodos frontais e centrais (LECAIGNARD et al., 2015; NÄÄTÄNEN et al., 2007).

A percepção entre diferentes estímulos (padrão e desviante) envolve algumas funções do sistema sensorial. Primeiro, o sistema sensorial cria representações do ambiente, com traços de memória correspondendo aos estímulos e suas regularidades. Segundo, o cérebro atualiza continuamente esta representação para manter sua similaridade com o ambiente. Terceiro, o sistema sensorial também tem uma função antecipatória (previsão) baseada na detecção automática do “padrão” dos estímulos sequenciais (NÄÄTÄNEN; KUJALA; LIGHT, 2019). Desta maneira a resposta de incompatibilidade é considerada como uma comparação entre o que se espera (baseado no conhecimento prévio e memória) e o que realmente é observado em uma sequência de estímulos. Assim, Risto Näätänen et al. (NÄÄTÄNEN et al., 2014) definiram a resposta MMN como sendo uma resposta do cérebro à detecção de mudança baseada em memória (*“memory-based change-detection brain response”*).

Alguns estudos na literatura mostraram que a resposta MMN também está relacionada

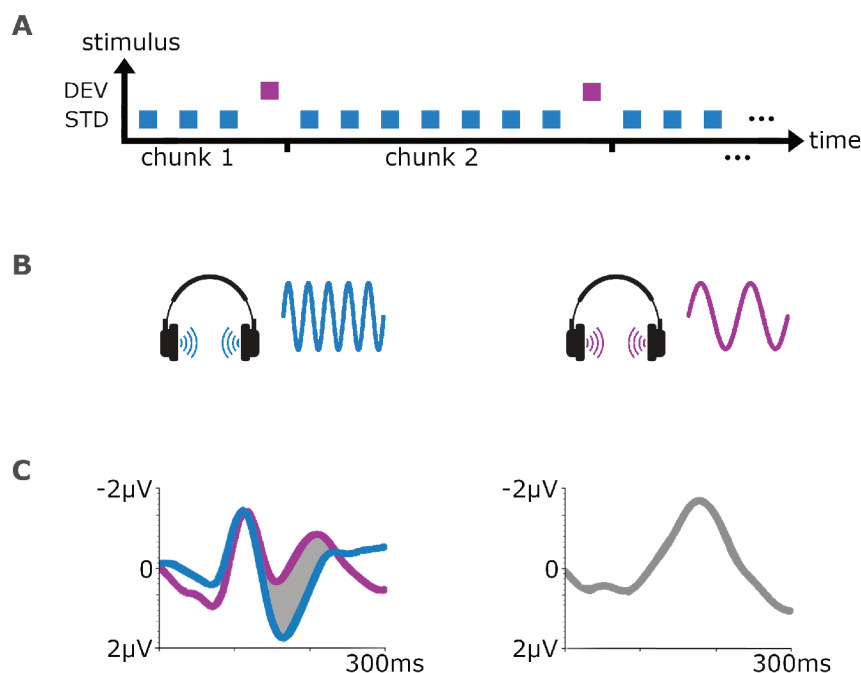


Figura 2.3.1 – **Paradigma oddball e potenciais evocados.** (A) Estímulos auditivos frequentes (standard - std) e não frequentes (desviant - dev) são apresentados de forma aleatória respeitando um número definido de estímulos (chunks). (B) No exemplo em questão, os estímulos foram elaborados com frequências diferentes e apresentados simultaneamente nas duas orelhas. (C) Para cada tipo de estímulo, um potencial evocado é gerado, como apresentado no painel esquerdo, e a subtração dos dois potenciais resulta na onda mismatch negativity (MMN), apresentada no painel direito.

com a capacidade do sujeito em discriminar diferentes estímulos. Ou seja, se os estímulos forem muito similares entre si, a ponto do sujeito não perceber a diferença entre eles, a resposta MMN será inexistente (LANG, 1990; TIITINEN et al., 1994). Além disso, se considerarmos pessoas mais sensíveis à discriminação dos estímulos sonoros, por exemplo, músicos, a amplitude da MMN será maior se comparada com os sujeitos controle (que não possuem nenhum treinamento musical) (TERVANIEMI et al., 1997; NÄÄTÄNEN et al., 1993; TERVANIEMI et al., 2001). Esta diferença também pode ser vista na distinção fonética das vogais, em que a amplitude da MMN é maior para nativos (língua materna) do que para estrangeiros (NÄÄTÄNEN, 2001; PULVERMÜLLER et al., 2001; BOMBA; CHOLY; PANG, 2011).

O cérebro processa as informações sensoriais do meio externo percebidas pelo sujeito. Este processamento neural de percepção, predição, e erro de predição ocorre de forma hierárquica e bidirecional no sistema nervoso. Esta codificação neural hierárquica é baseada em teorias neurobiológicas do funcionamento geral do cérebro, que unifica conceitos sobre o sistema de percepção em uma estrutura comum (PARRAS et al., 2017). Dentro desta hipótese, é aceito que a predição (previsão) sobre a chegada de *inputs* sensoriais ocorre

no sentido top-down, ou seja, de níveis corticais mais elevados para níveis corticais mais baixos; enquanto o erro de predição ocorre em sentido contrário, bottom-up, refletindo a “incompatibilidade” entre observação e predição que é transmitida para os níveis corticais mais elevados. Esta hierarquia pode apresentar vários níveis, sendo que os níveis mais baixos processam informações mais simples e os níveis mais elevados processam informações mais abstratas e complexas (PHILLIPS et al., 2016; PARRAS et al., 2017). Além disso, o processamento da informação não ocorre apenas entre os diferentes níveis, mas também dentro do mesmo nível, criando *loops* não lineares. A figura 2.3.2 foi adaptada do trabalho de Gábor Stefanics (STEFANICS; KREMLÁČEK; CZIGLER, 2014) e ilustra um esquema simplificado desta estrutura de codificação preditiva hierárquica. Na figura é possível visualizar os dois caminhos do fluxo de informação: predição (top-down) e erro de predição (bottom-up). As unidades de predição (P) residem nas camadas corticais profundas e codificam as causas das entradas sensoriais. Estas unidades de predição (P) recebem informações das unidades de erro (E) em camadas corticais superficiais do mesmo nível hierárquico (linha pontilhada azul) e também do nível hierárquico anterior (linha contínua azul). Já as unidades de erro (E) residem em camadas corticais superficiais e recebem *inputs* das unidades de predição do mesmo nível hierárquico (linha pontilhada verde) e do nível acima (linha contínua verde). Além disso, as setas pretas sobre as unidades E e P, representam as conexões intrínsecas à cada unidade, que são consideradas como conexões inibitórias.

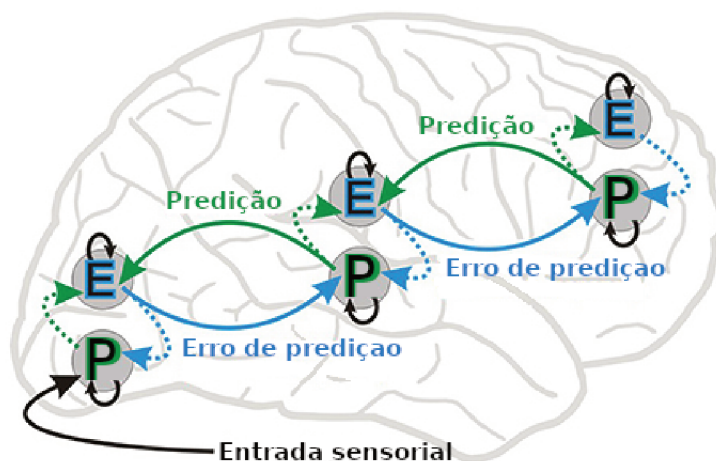


Figura 2.3.2 – **Esquema simplificado da codificação preditiva hierárquica.** A predição (setas em verde) da chegada de novos estímulos sensoriais ocorre no sentido top-down, ou seja, de níveis hierárquicos mais elevados para níveis mais baixos, enquanto o erro de predição (setas em azul) ocorre no sentido inverso (bottom-up). O erro de predição representa a incompatibilidade do que foi predito e do que foi observado. Adaptada de (STEFANICS; KREMLÁČEK; CZIGLER, 2014).

Pesquisadores que utilizam EEG para investigar a resposta MMN comumente interpretam esta incompatibilidade como uma manifestação da estrutura bottom-up, ou seja,

como um sinal de erro de predição. Entretanto, estudos de eletrofisiologia associam a resposta MMN com o efeito de supressão de repetição, que fornece evidências indiretas sobre a existência das unidades de predição (STEFANICS; KREMLÁČEK; CZIGLER, 2014). Assim sendo, existem duas teorias neurofisiológicas que tentam explicar a causa da MMN, uma delas defende que a causa da MMN ocorre devido à adaptação neural e outra que o MMN realmente indica um erro de predição.

A responsividade neuronal, decorrente da repetição de estímulos, é afetada por dois processos diferentes: a refratariedade e a adaptação neuronal. A refratariedade, ou fadiga neuronal, é um mecanismo fisiológico simples que afeta o período refratário do neurônio, ou seja, o tempo mínimo necessário para que um mesmo neurônio dispare outra vez. Já a adaptação neuronal, também conhecida como adaptação específica ao estímulo (*Stimulus-Specific Adaptation (SSA)*), representa a redução na taxa de disparo do neurônio devido à repetição de um mesmo estímulo, deixando a resposta neuronal a sucessivos estímulos quase inalterada (PARRAS et al., 2017; PÉREZ-GONZÁLEZ; MALMIERCA, 2014). Ao contrário da refratariedade, a adaptação neuronal responde de diferentes formas ao longo do caminho auditivo (PÉREZ-GONZÁLEZ; MALMIERCA, 2014; PARRAS et al., 2017), não sendo perceptível nos níveis mais baixos da hierarquia auditiva, aumentando sua integração temporal nos níveis corticais.

G. G. Parras e colaboradores (PARRAS et al., 2017) associaram as duas teorias como complementares, onde as estações de processamento corticais mandam predições para níveis hierárquicos mais baixos para ajudar na supressão de qualquer atividade neural ascendente evocada por eventos sensoriais que possam ser antecipados. Estas estações também transmitirão erros de predições para níveis mais elevados sempre que suas previsões atuais falharem. Os pesquisadores mostraram que valores mais altos de erro de predição são encontrados no córtex auditivo (nível hierárquico mais elevado do caminho auditivo), e sugerem que estes podem ter influência na atividade do córtex pré-frontal, responsável por processar informações mais complexas sobre o ambiente.

Neste sentido, para distinguir o que é adaptação neuronal e o que é erro de predição, alguns estudos investigam a resposta MMN com um paradigma *oddball* modificado, utilizando uma regularidade na aleatoriedade da apresentação do estímulo desviante. Ou seja, em alguns casos o sujeito pode “aprender” a regularidade existente na apresentação dos estímulos. Lecaigard et al. investigaram este aprendizado implícito por meio de dois paradigmas *oddball*, onde a ocorrência do som desviante acontecia de forma previsível ou não previsível (LECAIGNARD et al., 2015). Para a sequência previsível, foi utilizado um número incremental de sons frequentes entre dois sons desviantes, ou seja, a sequência começava com dois estímulos padrões e continuava a aumentar até atingir oito sons frequentes, então começa novamente com dois estímulos padrões. Para a sequência imprevisível, o número de estímulos frequentes foi selecionado aleatoriamente entre dois a oito. Neste estudo os pesquisadores mostraram que a resposta cortical de incompatibili-

dade (MMN) apresentou amplitude menor para a sequência de sons previsíveis, inferindo que os sujeitos foram capazes de aprender a regularidade dos sons apresentados. Este aprendizado ocorreu de forma implícita, já que os sujeitos da pesquisa não prestavam atenção aos estímulos sonoros e todos relataram que não identificaram nenhum padrão na sequência dos estímulos. Este estudo mostra que, mesmo havendo a adaptação neuronal aos estímulos, existe aprendizado automático e implícito da regularidade presente no ambiente. Outros estudos mostram que, com um aprendizado já consolidado (72 horas após treinamento), o cérebro consegue distinguir com mais facilidade a ocorrência de irregularidades na sequência do som. Neste sentido, os próximos erros de predição se tornam mais evidente, gerando uma resposta MMN de maior amplitude (KUJALA; NÄÄTÄNEN, 2010).

Por ser um processo automático e não precisar da atenção direta dos sujeitos, a resposta MMN está sendo muito utilizada no âmbito médico e clínico como um biomarcador neurológico capaz de indicar anormalidades do processamento perceptual sensorial (SCHALL, 2016; ROBERTS et al., 2011; NÄÄTÄNEN et al., 2014; LIGHT; SWERDLOW, 2015). Hoje já se sabe que a avaliação precoce de disfunções neurológicas é de extrema importância. Entretanto, muitas vezes os pacientes não conseguem cooperar com as avaliações médicas e até mesmo entender os questionamentos dos médicos. Nestes casos, a resposta cortical MMN pode ser utilizada como um indicador de disfunções, mesmo se o paciente estiver sem condições de responder o médico. Pesquisadores utilizaram o MMN para avaliar o nível de aprendizado em pessoas com esquizofrenia (PEREZ et al., 2017; KANTROWITZ et al., 2018), para investigar as disfunções decorrentes do transtorno do espectro do autismo (VLASKAMP et al., 2017; SCHWARTZ; SHINN-CUNNINGHAM; TAGER-FLUSBERG, 2018; GORIS et al., 2018; ROBERTS et al., 2011), avaliar a recuperação do processamento sensorial de sujeitos que sofreram acidente vascular encefálico (SÄRKÄMÖ et al., 2010), e até mesmo avaliar o nível de consciência de pacientes em coma (AZABOU et al., 2018). Como mostrado por estes estudos e discutido por Teija Kujala, a possibilidade de observar a plasticidade neural diretamente das atividades corticais (MMN), sem a resposta comportamental do sujeito, tem muitas vantagens (KUJALA; NÄÄTÄNEN, 2010).

Para entender melhor o funcionamento e a dinâmica da MMN, muitos pesquisadores apostam na modelagem matemática do funcionamento cortical. Estas modelagens utilizam diferentes parâmetros e teorias que buscam explicar como o cérebro responde à diferentes estímulos sensoriais, que podem ocorrer de formas completamente não correlatas, causal e dinâmica, ou probabilística (Bayesiana). Na próxima seção estes modelos serão melhor detalhados.

2.4 Modelagem matemática do processo de percepção sensorial

O desenvolvimento de modelos cognitivos envolve a formalização de pressupostos baseados em teorias, observações e outras informações relevantes (LEE; VANPAEMEL, 2018). A modelagem cognitiva da MMN baseia-se em duas teorias: (i) o cérebro é capaz de identificar regularidades (sensoriais) no ambiente, e (ii) é capaz de identificar mudanças nestas regularidades. Existem diferentes modelos que tentam explicar a forma com que o cérebro identifica estas mudanças, sendo que alguns consideram uma dinâmica causal e outros consideram um aprendizado implícito.

2.4.1 Modelo causal dinâmico

O modelo causal dinâmico (*dynamic causal modeling (DCM)*) é considerado um modelo espaço-temporal generativo da atividade cerebral observável (EEG) que incorpora suposições biofísicas sobre o processamento cortical da informação (LECAIGNARD, 2016). Ele representa o cérebro como um sistema dinâmico (Figura 2.4.1) que recebe informações sensoriais (os estímulos, u), trabalha estas entradas por meio de uma função de evolução específica (f) e gera saídas corticais mensuráveis (y) de acordo com uma função de observação específica (g). Tanto as funções de evolução quanto a de observação possuem parâmetros (θ e φ , respectivamente) e estados desconhecidos (x) a priori.

Cada área cortical (ou fonte) que compõe um DCM compreende populações neuronais interligadas, definidas de acordo com a estrutura laminar do córtex, podendo ser associadas a uma macrocoluna cortical (LECAIGNARD, 2016; KIEBEL; DAVID; FRISTON, 2006; DAVID; HARRISON; FRISTON, 2005). As conexões entre estas áreas corticais, adotando princípios simplificados (BASTOS et al., 2012), podem ser no sentido de baixo para cima (*forward*, setas em vermelho na Figura 2.4.1) ou de cima para baixo (*backward*, setas em azul), permitindo modelar a diferença entre a predição e o erro de predição que constituem o MMN.

O modelo de evolução (f) descreve a dinâmica de cada área cortical em resposta à um estímulo, dado a interação entre estas áreas. Esta dinâmica segue a seguinte função:

$$\dot{x} = f(x, u, \theta) \quad (1)$$

onde x , u e θ representam estados ocultos da dinâmica cortical, os estímulos externos (entradas no sistema) e parâmetros da função, respectivamente. Os estados ocultos x representam o potencial de membrana pós-sináptico médio e a corrente média de cada população neuronal. Cada população recebe uma entrada sináptica, que é transformada em potencial de membrana pós-sináptico por meio da convolução com uma resposta impulsiva p . Por sua vez, esse potencial de membrana é convertido em uma taxa de disparo

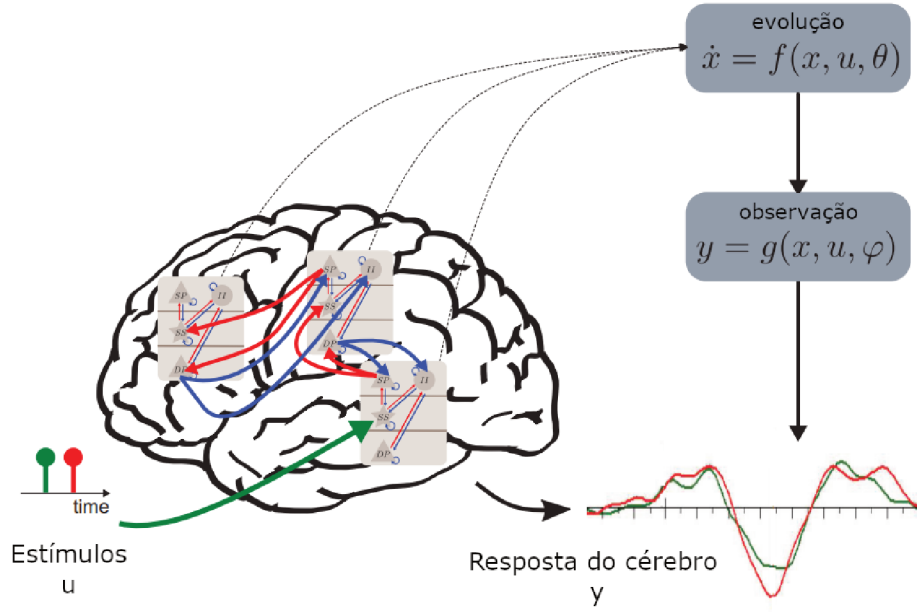


Figura 2.4.1 – **Esquema simplificado da modelagem causal dinâmica, um modelo generativo de dados de EEG.** O cérebro é modelado como uma rede cortical que é perturbada por algumas entradas (seta verde) que são processadas ao longo da organização hierárquica feita dos nós ou fontes interconectadas (representados pelas conexões dentro do cérebro). A dinâmica dos estados ocultos x em resposta à entrada u é descrita usando um modelo de evolução f e pode ser mapeada por meio de um modelo de observação g para gerar os dados y , que podem ser mensurados por eletrodos de EEG. No canto inferior direito são representados os potenciais evocados para diferentes tipos de estímulos. Adaptada de (LECAIGNARD, 2016).

com uma função sigmoideal S (não linear) e, assim, torna-se uma entrada sináptica para cada população conectada (LECAIGNARD, 2016). As expressões dos operadores p e S são dadas abaixo:

$$p(t) = \begin{cases} \frac{H}{\tau} t \exp(-\frac{t}{\tau}) & \text{if } t \geq 0 \\ 0 & \text{if } t < 0 \end{cases} \quad (2)$$

$$S(x) = \frac{1}{1 + \exp(-rx)} - \frac{1}{2} \quad (3)$$

onde H é um parâmetro sináptico controlando a resposta pós-sináptica máxima, τ é uma constante de tempo sináptica e r o parâmetro sigmóide. Os dois primeiros parâmetros são determinados para cada população neuronal, enquanto o último é comum para todas as populações.

O modelo de observação baseia-se em um modelo *forward* típico utilizado para reconstrução de fontes estáticas, mapeando a atividade neuronal dos sensores de EEG (KIEBEL;

DAVID; FRISTON, 2006). Matematicamente, temos:

$$y = g(x, u, \varphi) + \varepsilon_n \quad (4)$$

onde y indica os dados de EEG, x os estados ocultos, u as entradas (estímulos), φ os parâmetros de observação e ε os resíduos. A função g corresponde ao modelo *forward*, transformando a atividade neuronal em respostas eletrofisiológicas, e inclui simplificações sobre esse mapeamento biofísico (LECAIGNARD, 2016).

Até aqui foram descritas as principais características do DCM como sendo um modelo generativo da resposta cortical. Entretanto, este modelo generativo precisa ser “invertido” das respostas evocadas observadas, ou seja, é necessário inferir a conectividade efetiva durante as manipulações experimentais que causaram os dados observados de EEG. A inversão do DCM fornece expectativas condicionais (ou posteriores) de ambos os parâmetros de evolução e observação. Esta inversão objetiva inferir a distribuição condicional do θ e φ considerando um dado y e um modelo m utilizando a regra de Bayes:

$$p(\theta, \varphi | y, m) = \frac{p(y | \theta, \varphi, m) p(\theta, \varphi | m)}{p(y | m)} \quad (5)$$

Esta inversão é baseada na inferência variacional de Bayes (*Variational Bayes* - VB) para estimar $q(\theta)$ e $q(\varphi)$. Por exemplo, quando utilizamos a inferência bayesiana estamos interessados em calcular as medidas $p(\theta | z)$ para as variáveis $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n$ dado as observações z_1, z_2, \dots, z_n . Quando esta distribuição se torna impraticável (convergência muito lenta), podemos aproximar $p(\theta | z)$ por $q(\theta)$, onde a medida de proximidade é computada por algum método de aproximação, por exemplo, o método de Laplace, que aproxima a distribuição a posteriori por uma Gaussiana centrada no ponto máximo estimado de θ (para mais detalhes: (PENNY; KIEBEL; FRISTON, 2006)).

Dado um modelo probabilístico, o limite inferior da evidência do modelo pode ser calculado por meio da energia livre (que se aproxima do *log-Bayes factor*), ou seja:

$$F = \int q(\theta) \log \frac{p(y, \theta)}{q(\theta)} d\theta \quad (6)$$

O estudo realizado por Garrido e colaboradores (GARRIDO et al., 2007a) foi o primeiro que validou a utilização do DCM para modelar as respostas evocadas e possibilitou posteriormente a investigação dos mecanismos neurais da MMN guiada por codificação preditiva. Este trabalho e seus subsequentes (GARRIDO et al., 2007b; GARRIDO et al., 2008; GARRIDO et al., 2009b; GARRIDO et al., 2009c; GARRIDO et al., 2009a) mostraram que modelos que consideram a codificação preditiva explicaram melhor a resposta MMN do que aqueles modelos que consideram apenas adaptação e memória sensorial. Estes resultados permitem inferir que o cérebro, além de processar as informações sensoriais recebidas, faz previsões sobre os próximos eventos.

2.4.2 Modelos de aprendizado computacional

Nos últimos anos alguns estudos investigaram modelos computacionais (ou cognitivos) da MMN baseados no aprendizado Bayesiano das regularidades sensoriais do ambiente (OSTWALD et al., 2012; LIEDER et al., 2013; LECAIGNARD et al., 2018). Ao contrário do DCM, que opera na escala de tempo do potencial evocado para fornecer as respostas neurais no decorrer tempo, os modelos de aprendizagem computacional consideram as mudanças *trial-by-trial* na escala experimental para relacionar a atividade cerebral ao processamento Bayesiano de cada estimulação.

Ostwald e colaboradores investigaram a hipótese de que a atividade neural mensurada pelo EEG reflete o erro de predição e consequentemente a inferência Bayesiana computada pelo cérebro (OSTWALD et al., 2012). Para isto, eles utilizaram um paradigma *oddball* somatossensorial por meio de dois estímulos elétricos de baixa e alta intensidade. Este modelo de percepção Bayesiana pressupõe que o cérebro instancia um modelo generativo de uma sequência de estímulos, e atualiza seus parâmetros por meio do aprendizado Bayesiano. Como a sequência repousa sobre dois estímulos diferentes, os autores consideraram o seguinte modelo beta-Bernoulli: para cada estímulo (*trial*) t , a probabilidade de observar um estímulo u de alta intensidade é dada por μ , e a probabilidade de ser de baixa intensidade é $1 - \mu$. A verossimilhança (*likelihood*) do modelo generativo é dada por uma função de Bernoulli:

$$\begin{cases} u|\mu \sim \text{Bern}(\mu) \\ p(u|\mu) = \mu^u (1 - \mu)^{1-u} \end{cases} \quad (7)$$

onde $u = 1$ para alta intensidade, e $u = 0$ para baixa intensidade. A variável μ é tratada como um parâmetro a ser aprendido e está sujeita a incerteza. Como a inferência Bayesiana considera um modelo generativo inicial, mesmo antes de receber o primeiro estímulo externo (t), é preciso modelar este conhecimento prévio sobre μ . A escolha comum para esta modelagem é a distribuição Beta dos parâmetros a_t e b_t , onde a_t (b_t) pode ser interpretado como o número de estímulos de alta (baixa) intensidade já observados antes do *trial* t . Esta distribuição prévia (*a priori*) do modelo generativo é expressa por:

$$\begin{cases} \mu \sim \text{beta}(a, b) \\ p(\mu) = \frac{\Gamma(a_{t-1} + b_{t-1})}{\Gamma(a_{t-1}) \Gamma(b_{t-1})} \mu^{a_{t-1}} (1 - \mu)^{b_{t-1}} \end{cases} \quad (8)$$

onde Γ denota a função gama.

Uma vez que o sujeito tenha sido exposto ao estímulo t , a inferência Bayesiana é responsável por inverter esse modelo generativo para inferir a crença atualizada μ , ou seja, $p(\mu|S)$. A expectativa condicional deste parâmetro evolui ao longo dos estímulos (*trials*) de acordo com equações de atualização da função de evolução do modelo de resposta.

Este modelo de resposta engloba tanto a função de evolução resultante da inversão do modelo generativo, quanto o modelo de observação que mapeia os estados internos

(surpresas) do cérebro. Como a distribuição *a priori* está associada à probabilidade binomial (ou Bernoulli), a equação de atualização para μ deriva da expressão da distribuição posterior de μ :

$$p(\mu|a_t, b_t) = \frac{\Gamma(a_t + b_t)}{\Gamma(a_t) \Gamma(b_t)} \mu^{a_t} (1 - \mu^{b_t}) \quad (9)$$

À este modelo foi adicionado um parâmetro de “esquecimento” τ para considerar diferentes janelas de integração temporal, ou seja, ao invés de considerar os estímulos de forma acumulativa, o modelo atribui pesos aos estímulos de forma exponencial, assim, àqueles estímulos que foram apresentados muito antes do tempo t atual ($t - \infty$) serão atribuídos peso zero. Desta maneira, os parâmetros a_t e b_t da distribuição *a posteriori* (equação 9) agora são expressos por a_{w_n} e b_{w_n} considerando os n estímulos (*trials*):

$$a_{w_n} = \sum_{i=0}^n \exp\left(-\frac{1}{\tau}(n-1)\right) a_i \quad (10)$$

$$b_{w_n} = \sum_{i=0}^n \exp\left(-\frac{1}{\tau}(n-1)\right) b_i \quad (11)$$

O modelo de observação baseia-se na “surpresa Bayesiana” (*Bayesian Surprise (BS)*), que quantifica o grau de aprendizado perceptual, ou seja, para cada *trial* é calculada esta medida quantitativa da atualização de crença ou surpresa, ou erro de previsão equivalente (LECAIGNARD, 2016). Esta surpresa é definida pela divergência *Kullback-Leibler* entre as distribuições *a priori* e *a posteriori* sobre μ no *trial* n (OSTWALD et al., 2012). Matematicamente temos:

$$BS := KL(p(\mu|a_{w_{n-1}}, b_{w_{n-1}}) || p(\mu|a_{w_n}, b_{w_n})) = \int p(\mu|a_{w_{n-1}}, b_{w_{n-1}}) \ln \left(\frac{p(\mu|a_{w_{n-1}}, b_{w_{n-1}})}{p(\mu|a_{w_n}, b_{w_n})} \right) d\mu \quad (12)$$

A trajetória da BS é definida por um vetor X contendo os n valores medidos para cada estímulo u . Assim, o modelo de observação é definido pelo seguinte modelo linear:

$$\begin{cases} y = X\theta_1 + \varepsilon_1 \\ \theta_1 = 0 + \varepsilon_2 \end{cases} \quad (13)$$

onde y indica a característica dos dados a ser ajustada, e ε_1 e ε_2 o ruído gaussiano de primeira e segunda ordem, respectivamente. Como esta trajetória da BS depende dos parâmetros a_t e b_t (equações 10 e 11), diferentes trajetórias serão obtidas de acordo com o valor do parâmetro de esquecimento τ , como pode ser visto na Figura 2.4.2. Nesta figura é possível perceber que, quando o valor de esquecimento é zero ($\tau = 0$), o nível de surpresa (BS) diminui ao longo da apresentação dos estímulos (painel B). Quando o parâmetro de esquecimento é determinado ($\tau = 4$), sempre existe o fator surpresa no

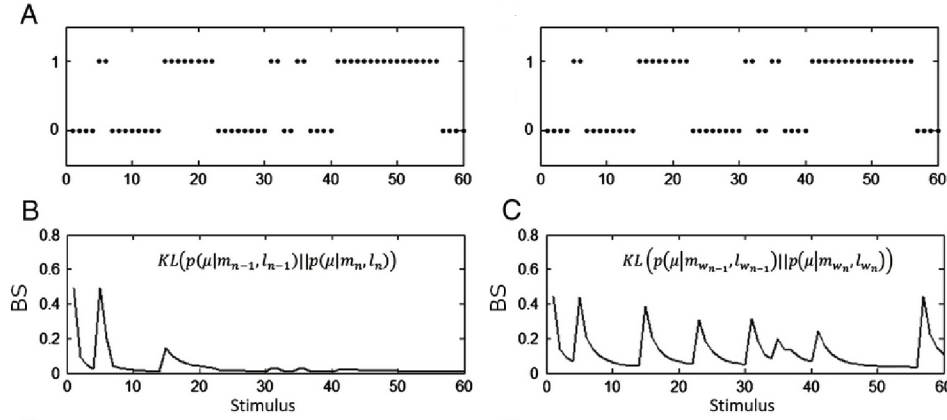


Figura 2.4.2 – **Exemplo da surpresa Bayesiana (BS) calculada para diferentes valores de esquecimento.** (A) Sequência de 60 estímulos, variando entre standard (0) e deviant (1). (B) Representa o resultado da trajetória BS para um valor de $\tau = 0$, e (C) mostra esta trajetória para um valor de $\tau = 4$. Gráfico adaptado de (OSTWALD et al., 2012).

momento em que um estímulo desviante é apresentado, mesmo que este nível reduza ao longo da apresentação dos estímulos (painel C).

Neste caso, a inversão do modelo é dado da seguinte forma: a trajetória X_i de cada modelo m_i (i representando os modelos) é computada e o modelo de observação (equação 14) é invertido para cada amostra k .

$$\begin{cases} y_k = X_i \theta_{1,k} + \varepsilon_{1,k} \\ \theta_{1,k} = 0 + \varepsilon_{2,k} \end{cases} \quad (14)$$

Desta forma, um total de M inversões são realizadas, sendo M igual ao produto do número de modelos (i), do número de sujeitos, do número de canais de EEG, e do número de amostras. Um mapa da energia livre (F) pode ser obtido para cada eletrodo e cada sujeito ao longo do tempo (amostras), onde cada pixel (i, j) representa o valor do *log-Bayes factor* (ou energia livre relativa) do modelo m_i na amostra j . Matematicamente falando, a energia relativa se dá por: $F_{mi} - F_{M0}$, onde $M0$ representa um modelo nulo. Esta energia relativa, quando somada entre os sujeitos, representa a evidência do modelo m_i (em relação ao modelo $M0$) sobre o grupo de sujeitos, mostrando uma visão comportamental global.

2.4.3 Teste de hipóteses e design adaptativo

O teste de hipótese pode ser definido como uma comparação entre os modelos matemáticos que estão sendo analisados, fornecendo uma resposta sobre o modelo mais provável que consiga explicar os dados de entrada. Por exemplo, no início de um experimento que utiliza o paradigma *oddball*, é provável que os dados corticais se comportem de forma completamente aleatória, já que o sujeito não tem conhecimento do padrão dos estímulos que são apresentados. Com o passar do tempo, à medida que o sujeito aprende a regularidade

dos estímulos externos, as respostas corticais podem se comportar como uma modelagem de aprendizado Bayesiana ou também como uma modelagem de detecção de mudanças, sem nenhum aprendizado da regularidade dos estímulos. Desta forma, o teste de hipótese seria favorável ao modelo nulo no início do experimento e convergiria à medida que outro modelo se apresentasse mais provável de explicar os dados corticais.

O teste de hipóteses é calculado de acordo com a probabilidade a posteriori calculado para cada modelo. No início do experimento, todos os modelos possuem a mesma probabilidade de explicar o sinal de entrada. Desta forma, se o objetivo é comparar três modelos, cada um deles terá a probabilidade a posteriori igual a 0.33 no instante $t = 0$. Assim, para cada instante de tempo t e consequente inversão dos modelos, a probabilidade resultante é multiplicada pela probabilidade do instante anterior, $t - 1$. Estas probabilidades calculadas para o instante t são somadas e divididas pelo número de modelos em análise, no caso, 3, para que fiquem normalizados entre 0 e 1. Desta maneira, temos a probabilidade a posteriori acumulada de cada modelo ao longo do tempo e ao longo de cada nova inversão dos modelos. Portanto, o teste de hipóteses depende apenas da inversão dos modelos, podendo ser aplicado também aos designs clássicos do paradigma *oddball*.

Juntamente com o teste de hipóteses, podemos acrescentar o design adaptativo na implementação de ICMs. Nos últimos anos, alguns estudos discutiram a implantação de ICMs utilizando paradigmas *oddball* com designs adaptativos (SANCHEZ et al., 2016; KIM et al., 2014; MYUNG; CAVAGNARO; PITT, 2013). Na abordagem clássica, mesmo que os estímulos sejam apresentados de forma aleatória, a sequência dos estímulos é definida e calculada antes mesmo do experimento começar. A proposta deste design adaptativo é que a sequência dos estímulos seja criada no decorrer do experimento, de acordo com os modelos probabilísticos analisados.

Este design adaptativo permite que, de acordo com a probabilidade a posteriori de cada modelo no instante t , o estímulo subsequente u_{t+1} seja manipulado para otimizar algum parâmetro dos modelos. Isto é possível porque a cada *trial*, a crença no modelo generativo criado (ou a surpresa e o consequente erro de predição) é atualizada a partir das observações passadas, criando assim uma “expectativa” para o próximo estímulo. Como esta escolha do próximo estímulo baseia-se na comparação de modelos, o critério mais natural a ser utilizado é a minimização do risco de selecionar um modelo erroneamente. Como mostrado por Daunizeau et al. (DAUNIZEAU et al., 2011), este risco pode ser minimizado com relação à variável u_t por meio da maximização da divergência de Jensen-Shannon (D_{JS}), também referenciada como eficiência do design, que é calculada da seguinte forma:

$$D_{JS}(u_t) = H \left(\sum_{i=0}^M p(y_t|m_i, u_t) p_t(m_i) \right) - \sum_{i=0}^M p_t(m_i) H(p(y_t|m_i, u_t)) \quad (15)$$

onde M representa a quantidade total de modelos analisados, H é a entropia de Shannon.

Desta maneira, no trial t , a otimização do design consiste em selecionar a variável u_t que maximiza a entropia de Jensen-Shannon dada por D_{JS} (equação 15). Em cada *trial*, o design adaptativo calcula a eficiência do design para cada valor possível de u_t baseado na probabilidade a posteriori do instante $t - 1$ de cada modelo (SANCHEZ et al., 2016).

Sanchez e colaboradores utilizaram esta abordagem de teste de hipótese para validar a otimização e adaptação do paradigma *oddball* (SANCHEZ et al., 2016). Por meio de sinais simulados, eles mostraram que o sistema (*Active Sampling Protocol*) foi capaz de distinguir os diferentes modelos corticais e também foi capaz de concluir melhor (com maior probabilidade *a posteriori*) e mais rápido (com 80% dos estímulos) do que os modelos clássicos que definem a sequência dos estímulos previamente. Os pesquisadores enfatizaram a importância de utilizar esta abordagem em tempo real, evitando que o sujeito da pesquisa se canse realizando coletas demoradas e sem necessidade. Entretanto, eles ressaltaram que esta abordagem é altamente afetada por ruídos. Portanto, para implementação em tempo real, seria necessário a implementação de ferramentas capazes de corrigir artefatos também em tempo real.

Metodologia experimental

Neste capítulo são descritas as metodologias aplicadas para alcançar os objetivos propostos. O capítulo é dividido em 3 seções: remoção de artefatos em tempo real, teste de hipóteses com dados simulados, e teste de hipóteses com dados reais.

3.1 Remoção de artefatos

No capítulo de fundamentação teórica foi descrito o funcionamento dos métodos de correção de artefatos aqui analisados (seção. 2.2). Estes métodos foram desenvolvidos baseados em diferentes estratégias de implementação, portanto, vários ajustes no processamento de dados são necessários para utilização e comparação dos mesmos, principalmente para que eles possam ser utilizados na análise de potenciais evocados do sinal de EEG. Nesta seção são descritas as principais características e os ajustes implementados em cada método. Além disso, um método de correção de artefatos padrão, normalmente implementado em análises *offline*, foi implementado para ser utilizado como *benchmark*.

3.1.1 Dados de EEG

Para investigar a remoção de artefatos, utilizamos dados reais de EEG obtidos do estudo de Lecaigard e colaboradores (LECAIGNARD et al., 2015). Os sinais foram coletados de 20 sujeitos adultos (10 homens e 10 mulheres, com média de idade 25 ± 5 anos) que ouviam passivamente sequências de estímulos auditivos enquanto assistiam um filme de sua escolha, que era apresentado sem áudio e com legenda, conforme ilustrado pela Figura 3.1.1.A-B.

A ocorrência de sons desviantes (não frequentes) era apresentada de forma previsível ou imprevisível (Figura 3.1.1.C). Para a sequência previsível, um número incremental de sons frequentes (entre dois sons desviantes) foi utilizado: a sequência começa com dois estímulos sonoros frequentes e continua a aumentar até oito, e então começa novamente com dois estímulos frequentes. Para a sequência imprevisível, o número de estímulos

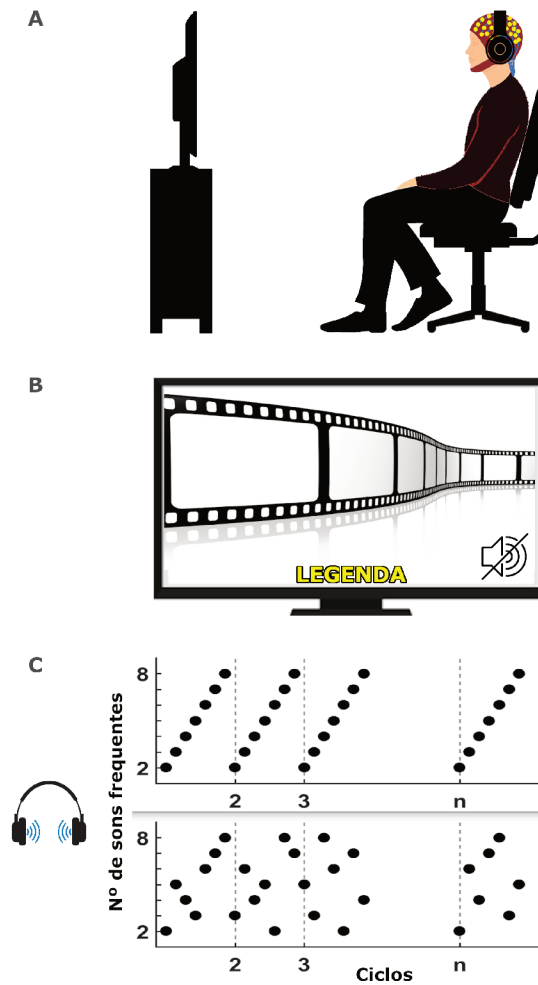


Figura 3.1.1 – **Design experimental.** (A) Os sujeitos da pesquisa permaneciam sentados em frente a televisão enquanto os sinais corticais eram registrados por meio de EEG. (B) No início do experimento, o sujeito escolhia um filme de sua preferência que seria reproduzido sem som e com legenda. Durante a apresentação do filme, sons frequentes e não frequentes eram reproduzidos baseados no paradigma oddball. (C) A quantidade de estímulos frequentes precedente ao estímulo não frequente foi definida de forma sequencial (painel superior) ou aleatória (painel inferior), contendo entre 2 a 8 estímulos frequentes.

frequentes (entre dois sons desviantes) foi selecionado aleatoriamente entre dois e oito, e nenhuma sequência com n sons padrões foi precedida ou seguida por uma sequência com $n - 1$ ou $n + 1$ sons padrões. Cada tipo de sequência (previsível ou imprevisível) foi apresentada duas vezes em blocos separados com 112 estímulos desviantes em cada condição, resultando em 896 estímulos desviantes ($4 \text{ blocos} * 112 \text{ desviantes} = 448 \text{ estímulos desviantes}$). Os estímulos foram projetados com uma duração de som de 70 ms, frequências de 500 e 550 Hz, e um intervalo inter-estímulo fixo de 610 ms.

Os sinais EEG foram coletados de 64 eletrodos de acordo com a extensão 10-15 do sistema internacional 10-20. Destes 64 eletrodos, 2 foram utilizados nos mastoídes e 1

para captura do EOG, desta forma, utilizamos os seguintes eletrodos: Fp1, Fp2, AF7, AF3, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP9, TP7, CP5, CP3, CP1, CP2, CP4, CP6, TP8, TP10, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, PO9, O1, O2, Iz. O sinal de EEG foi filtrado entre 0,016 e 150 Hz e amostrado à 600 Hz. Ao longo das coletas, as impedâncias das interfaces eletrodo-pele foram mantidas abaixo de 15 k Ω .

Os experimentos foram realizados pela equipe de pesquisadores do Centro de Pesquisa em Neurociência de Lyon, tendo sido previamente aprovado pelo comitê de ética regional Francês (CPP Sud-Est IV – 2010-A00301-38) (LECAIGNARD et al., 2018). Os dados foram disponibilizados pela equipe francesa para utilização neste trabalho.

3.1.2 Abordagem offline típica

Para a abordagem offline típica, os sinais EEG foram pré-processados de acordo com as seguintes etapas (Figura 3.1.2): (1) aplicação de filtros rejeita-faixa centralizados em 50, 100 e 150 Hz (com uma largura de banda de ± 2 Hz) para remover interferências eletromagnéticas; (2) remoção de artefatos oculares por meio de ICA; (3) aplicação de filtro digital passa-faixa entre 2-20 Hz (Butterworth bidirecional de quarta ordem) para delimitação da banda de interesse; (4) as épocas foram delimitadas entre -200 à 300 ms de acordo com o *onset* de cada estímulo sonoro e; (5) épocas com amplitude do sinal superior a 150 μ V em qualquer eletrodo foram excluídas. Deste ponto em diante esta abordagem será referida como “método Offline”.

3.1.3 Processamento comum utilizado em todos os métodos de correção de artefatos online

Para implementar os métodos simulando uma correção de artefatos em tempo real, os primeiros 30 s de cada bloco foram usados para calibrar aqueles métodos que necessitam de calibração (ASR, EMD, ICA). O intervalo utilizado para calibração foi descartado das análises subsequentes. A janela de calibração foi filtrada entre 2 a 20 Hz usando a Transformada Rápida de Fourier inversa (*inverse Fast Fourier Transform (iFFT)*). Além disso, como os níveis de artefatos (internos e externos) mudam ao longo do experimento, esta calibração foi realizada para cada novo bloco (cada conjunto de dados dentro das condições previsíveis e imprevisíveis), ou seja, a cada 112 estímulos desviantes (aproximadamente 10 minutos de dados).

Após a calibração, consideramos épocas começando em 200 ms antes do início do estímulo e terminando 500 ms depois dele. Essas épocas também foram filtradas entre 2-20 Hz (iFFT) e os métodos de correção foram implementados. Desta forma, os métodos de correção de artefatos não foram aplicados continuamente no sinal, mas considerando

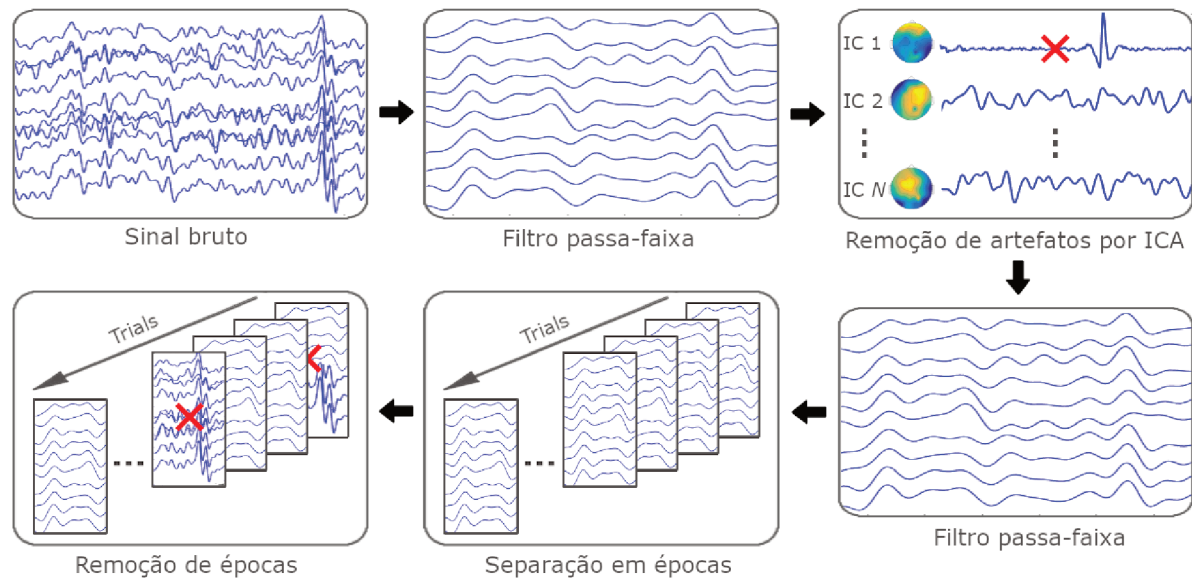


Figura 3.1.2 – **Diagrama de fluxograma para o método Offline.** Os dados brutos são filtrados por um filtro rejeita-faixa (50, 100 e 150 Hz); artefatos oculares são removidos por ICA; o sinal é filtrado novamente por um filtro passa-faixa (2 a 20 Hz); o sinal filtrado é dividido em épocas; épocas com amostras superiores a $150 \mu\text{V}$ são removidas e as demais épocas são usadas nas análises subsequentes (cálculo da MMN).

apenas estas janelas de tempo (épocas). Depois de aplicar os diferentes métodos de correção de artefatos online, removemos os últimos 200 ms de sinais para as análises subsequentes, garantindo que os sinais não fossem contaminados por artefatos de borda introduzidos pelo filtro. Assim, as avaliações subsequentes foram realizadas apenas nas janelas filtradas (de -200 ms a 300 ms).

3.1.4 Método ASR

Como descrito anteriormente (seção 2.2), o método ASR precisa ser calibrado com um sinal livre de artefatos, como mostra a Figura 3.1.3. Portanto o sinal de calibração deve ser previamente processado para remover possíveis segmentos com artefatos. Este processamento é baseado no *root-mean square* (*RMS*) e no *z-score*. As janelas do sinal com valores de *z-score* dentro de uma dada faixa de tolerância são mantidas e concatenadas. Os eletrodos ruidosos também são eliminados (tanto da calibração quanto dos próximos processamentos). Para isto, ASR elimina os eletrodos que possuem baixa correlação (dado um limiar) com os demais. Em adição a este processamento original, eliminamos do sinal de calibração artefatos oculares e amostras com amplitudes maiores do que $50 \mu\text{V}$.

Com o sinal de calibração devidamente processado e livre de artefatos, este é projetado no espaço de componentes principais (autovalores e autovetores), a média μ_i e o desvio

padrão σ_i dos valores de RMS são calculados para cada componente i , e posteriormente os *thresholds* são definidos por $T_i = \mu_i + k * \sigma_i$, onde k é definido pelo usuário. Durante o processamento online, as componentes com variância maior que estes *thresholds*, são eliminadas e o sinal é reconstruído.

Como o ASR foi desenvolvido para corrigir artefatos continuamente ao longo do tempo, foi necessário modificar a abordagem original para permitir seu uso em segmentos curtos de dados ou épocas, ou seja, para o processamento de respostas evocadas em *single-trial*. Em seu processamento original, o ASR extrapola as últimas amostras do sinal de acordo com um comprimento de janela definido pelo usuário para permitir a operação contínua ao longo do tempo. Em nosso método, essa extrapolação não é executada e consideramos os dados do sinal original, usando o mesmo tamanho de janela que deveria ser extrapolado.

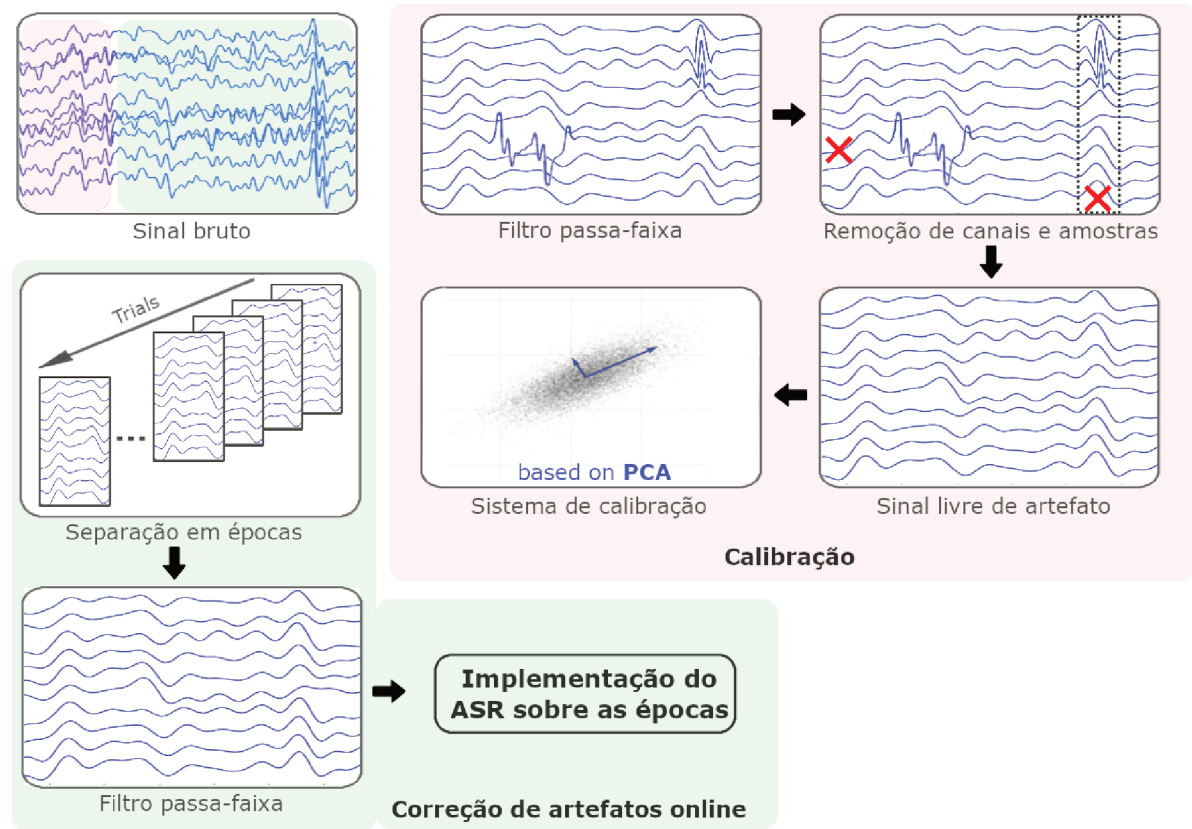


Figura 3.1.3 – **Diagrama de fluxograma para o método ASR.** Este método é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefatos online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); amostras ruidosas (piscadas de olhos, amostras maiores que 50 μV e eletrodos ruidosos) são removidas do sinal de calibração; e o ASR usa o espaço de componentes principais para definir um limite a ser aplicado de forma online. Durante a correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; as épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); e o filtro de correção é aplicado a todas as épocas.

3.1.5 Método FORCe

Por ser um método totalmente automático, FORCe não precisa ser calibrado (Figura 3.1.4). Entretanto, o sinal a ser filtrado deve possuir (idealmente) uma janela de tempo de 1 segundo. Por isto, especificamente para este método, computamos épocas começando 1,2 s antes do *onset* de cada estímulo (1 s a mais do que o necessário para os demais métodos).

FORCe é uma combinação de wavelet, ICA e limiares. Primeiro, o sinal de cada canal é decomposto por meio da transformada wavelet discreta, utilizando a wavelet mãe Symlet 4 (Sym 4) e coeficiente de detalhe até dois níveis de decomposição. O conjunto de coeficientes de aproximação é decomposto em componentes independentes (ICs) pelo método de identificação cega de segunda ordem (*second order blind identification* - SOBI).

Em seguida, as componentes contendo artefatos devem ser identificadas e eliminadas. Para isto, sete propriedades são analisadas: (1) quantidade de dependência temporal, (2) quantidade de picos (*spiking*), (3) *kurtose* do sinal, (4) similaridade da distribuição de densidade do espectro de potência, (5) densidade espectral de potência maior que 30 Hz, (6) desvio padrão e a distribuição topográfica dos valores de amplitude, e (7) amplitude de pico do sinal EEG. Para cada uma destas propriedades, ou critérios, um limiar é definido. As ICs são identificadas como ruidosas e removidas quando 3 (ou mais) critérios ultrapassam o limiar. O sinal sem artefatos é gerado pela reconstrução das ICs remanescentes.

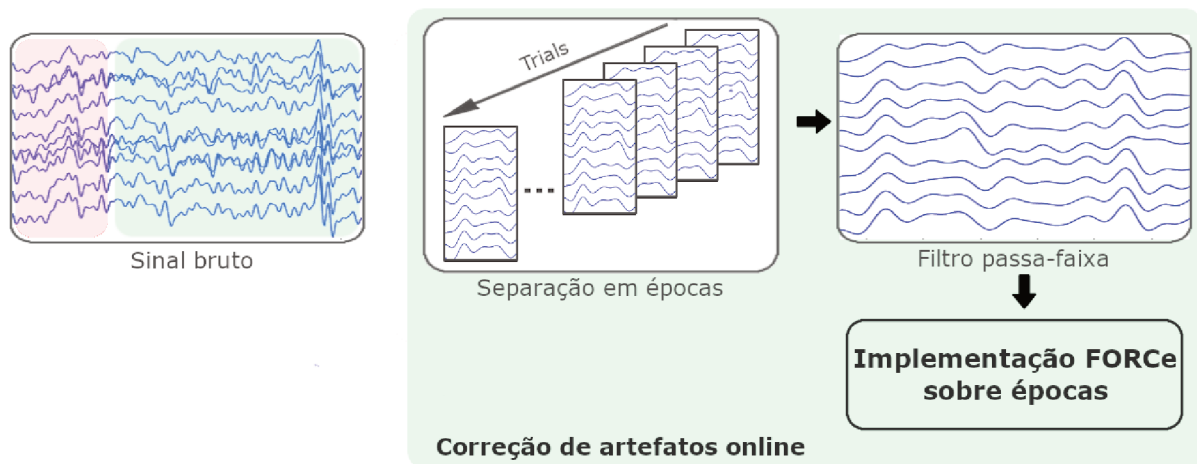


Figura 3.1.4 – Diagrama de fluxograma para o método FORCe. O sinal é primeiramente dividido em épocas; que são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); a correção de artefatos é implementada para cada época.

3.1.6 Método EMD online

O método EMD decompõe dados de séries temporais em um conjunto de funções oscilatórias intrínsecas ao sinal original, denominadas *intrinsic mode functions* (IMFs) (HUANG et al., 1998). Esta decomposição acontece da seguinte forma: dado um sinal no tempo $x(t)$, (1) os extremos (máximos e mínimos) do sinal são identificados; (2) os pontos extremos são interpolados separadamente resultando em dois envelopes, um inferior $e_{min}(t)$ e outro superior $e_{max}(t)$; (3) a média desses envelopes é calculada $m(t) = (e_{min}(t) + e_{max}(t))/2$; (4) a diferença entre o sinal e a média é calculada $h_1 = x(t) - m(t)$; (5) se h_1 não apresentar a mesma quantidade de extremos e cruzamentos por zero (podendo se diferenciar de apenas 1), ou apresentar média diferente de zero, os passos de 1 a 4 são repetidos considerando agora $x_t = h_1$, caso contrário, h_1 é considerada uma *IMF*; (6) os passos de 1 a 5 são repetidos considerando agora $x(t) = x(t) - IMF$. Estas etapas acontecem iterativamente até que a IMF_k possua apenas 1 ponto extremo ou até que um número máximo x de interações seja computado.

Desta forma, é possível eliminar do sinal EEG IMFs com características específicas de frequência. Entretanto, Andrade et al. (ANDRADE et al., 2006) propuseram um novo método onde as componentes do sinal são filtradas individualmente, ao invés de remover completamente uma determinada componente do sinal original. Para isto, um sinal basal é utilizado para encontrar o limiar ($mean \pm 2 * std$) de filtro para cada IMF. Por fim, um filtro de suavização (*soft-thresholding*) é aplicado às IMFs subsequentes, respeitando-se o limiar encontrado previamente.

Neste trabalho utilizamos esta mesma estratégia para remover os artefatos de EEG de forma online. Assim, para que as IMFs computadas em tempo real possuam aproximadamente as mesmas características das IMFs encontradas durante a calibração, dos 30 s do sinal de calibração previamente definido (seção 3.1.3), apenas 1 s foi utilizado nesta abordagem. Além disso, computamos a média dos eletrodos de interesse (veja abaixo na seção 3.1.8) antes de aplicar o método EMD (Figura 3.1.5), a fim de minimizar o tempo de processamento e permitir a implementação deste método em tempo real.

3.1.7 Método ICA online

O método ICA representa um sinal não Gaussiano em combinações lineares de componentes que são estatisticamente independentes entre si (ou o mais independente possível) (HYVÄRINEN; OJA, 2000). Portanto, ICA assume que um sinal de EEG $x_{(n,m)}$ (sendo n o número de eletrodos e m o número de amostras) é composto pela mistura $A_{(n,n)}$ de n componentes independentes $s_{(n,m)}$. Matematicamente temos: $x_{(n,m)} = A_{(n,n)}s_{(n,m)}$. Com a matriz de mistura (A) computada, é possível identificar as origens do sinal (s) e eliminar aquelas fontes que aparecem em regiões que não são de interesse, por exemplo, na região frontal (artefatos oculares) e lateral (artefatos musculares da mandíbula). Para

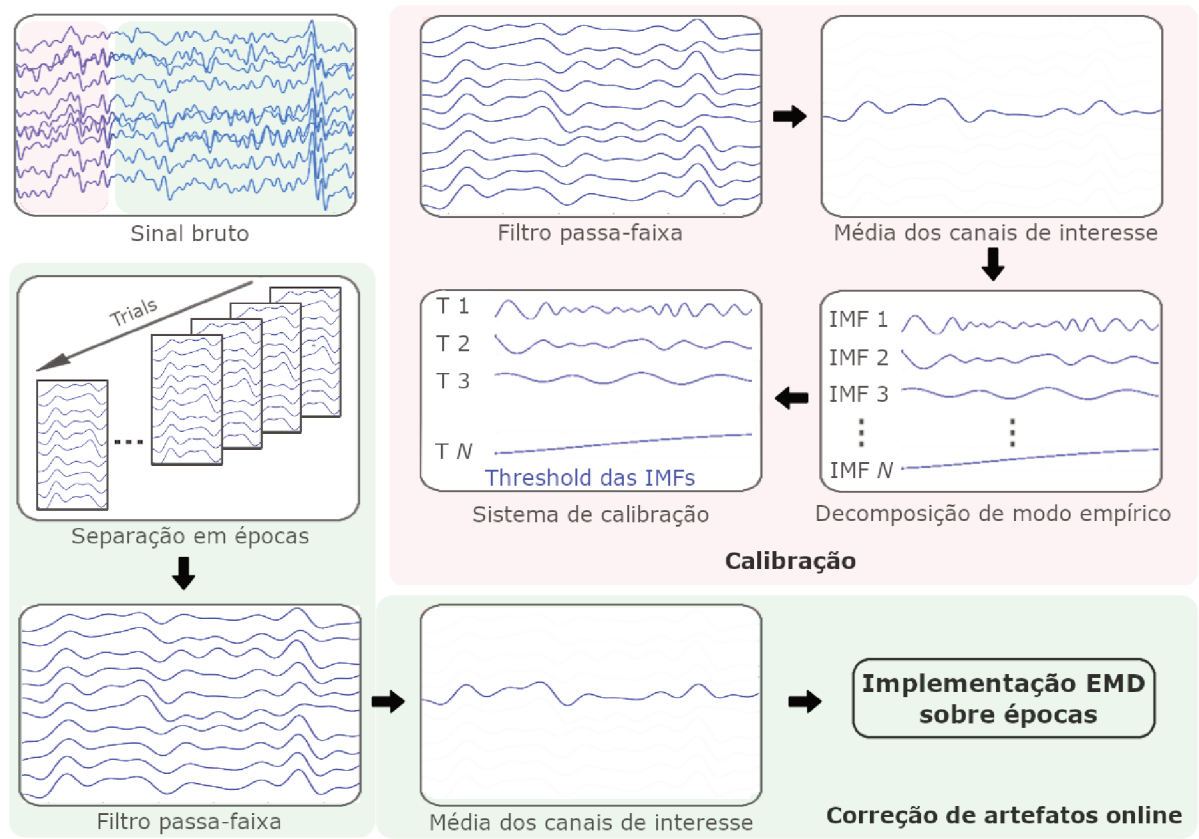


Figura 3.1.5 – **Diagrama de fluxograma para o método EMD online.** O método EMD online é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefato online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); a média dos eletrodos de interesse é calculada; 1 s de dados filtrados sem artefato é processado por EMD; e os limiares são estimados para cada IMF. Na correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; estas épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); a média dos eletrodos de interesse é calculada; e os limites definidos durante a calibração são implementados sobre as IMFs.

isto, a componente ruidosa é eliminada zerando sua linha correspondente na matriz de mistura $A_{(n,n)}$, resultando em uma matriz truncada $W_{(n,n)}$. Assim, o sinal é reconstituído multiplicando a inversa desta matriz truncada $W_{(n,n)}$ pelas fontes $s_{(n,m)}$.

Desta maneira, para implementar o método ICA de forma online (Figura 3.1.6), estimamos a matriz de mistura sobre o sinal de calibração ruidoso. As origens das componentes foram analisadas visualmente por meio da topografia deste sinal de calibração. As componentes que foram identificadas nos eletrodos frontais e laterais foram suprimidas da matriz de mistura, resultando na matriz truncada W . Assim, as épocas subsequentes na implementação online podem ser filtradas multiplicando-as pela inversa da matriz W .

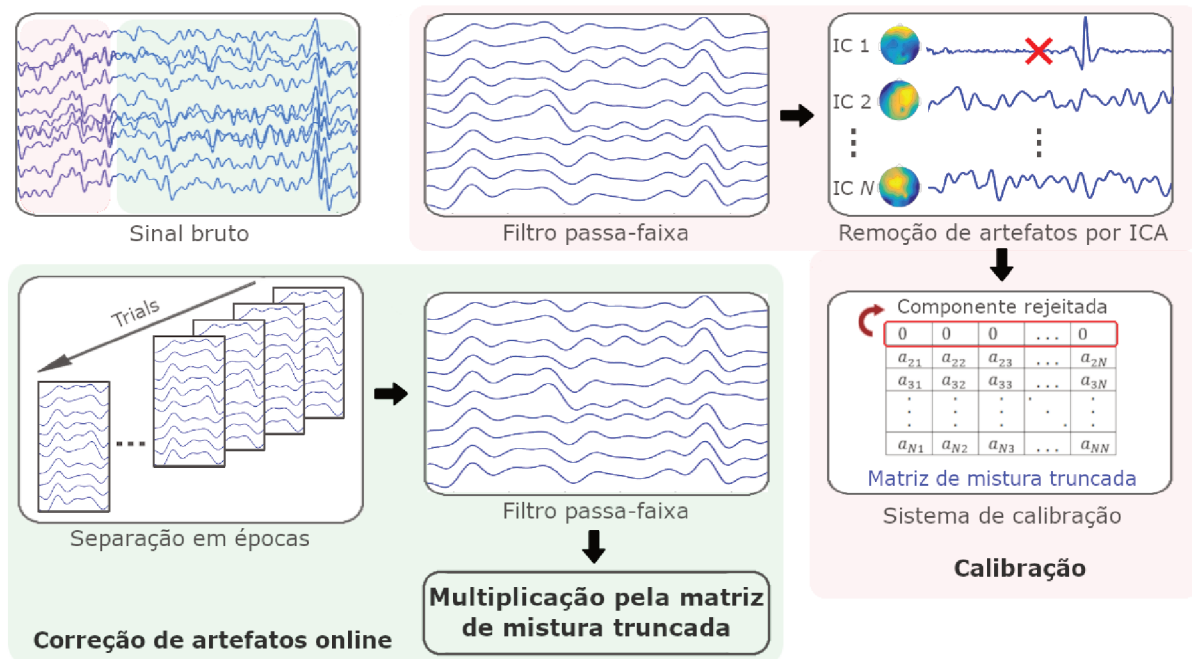


Figura 3.1.6 – **Diagrama de fluxograma para o método ICA online.** O método ICA online é dividido em duas etapas: calibração e correção de artefatos online. Durante a calibração (área vermelha), 30 s de dados brutos são filtrados (passa-faixa 2 - 20 Hz); a análise de componentes independentes é aplicada e as componentes ruidosas são removidas; e a matriz de mistura truncada (sem as componentes ruidosas) é calculada. Na correção de artefatos online (área verde), o sinal é dividido em épocas; estas épocas são filtradas (passa-faixa 2 - 20 Hz); e a matriz de mistura truncada (calculada na calibração) é aplicada às épocas.

3.1.8 Avaliação da performance dos métodos de correção de artefatos

Conforme destacado anteriormente, a performance relativa dos métodos de correção de artefatos será avaliada utilizando a resposta MMN como caso de estudo (ver seção 2.3). Mais precisamente, comparamos o desempenho dos métodos ASR, FORCe, EMD, e ICA com o método Offline (seção 3.1.2), avaliando a capacidade de cada um para (i) revelar um MMN significativo para estímulos auditivos com paradigmas *oddball*; (ii) revelar a modulação mais sutil da MMN pela previsibilidade da sequência sonora e (iii) identificar o processo computacional mais provável que explique a resposta da MMN.

Para realizar estes três níveis de comparação, após implementar os métodos de correção de artefatos descritos anteriormente, calculamos a resposta da MMN auditivo considerando os eletrodos (F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2), identificados como mais responsivos e estatisticamente significativos por Lecaigard (2016). Nesta primeira avaliação, processamos os blocos experimentais (com sequência imprevisível e previsível)

juntos para avaliar a capacidade de cada método em revelar a resposta MMN de forma global. Foi computada a resposta cortical média para os estímulos desviantes e para os estímulos padrões que precediam cada desviante (assim o número total de estímulos foi o mesmo para as duas condições). Para cada resposta evocada (padrão e desviante) foi calculada a média dos eletrodos de interesse, resultando assim em dois potenciais evocados ($ERP_{padrão}$ e $ERP_{desviante}$). Finalmente, a amplitude MMN para cada sujeito foi definida como a amplitude máxima resultante da diferença $ERP_{desviante} - ERP_{padrão}$ no intervalo de tempo entre 100 e 250 ms.

Na segunda avaliação, para avaliar o efeito da previsibilidade na amplitude da MMN, conforme relatado por Lecaigard et al. (LECAIGNARD, 2016), separamos os blocos experimentais de acordo com a sequência dos estímulos: imprevisível versus previsível. O objetivo aqui foi investigar a influência dos métodos de correção de artefatos na modulação sutil da resposta cortical da MMN. Repetimos o processamento de dados anterior para calcular a amplitude máxima da MMN para cada condição separadamente (previsível e imprevisível). Para avaliar se as amplitudes destas condições provêm de populações com medianas iguais, aplicamos o teste de Mann-Whitney com nível de significância de 0,05 para cada método de correção de artefatos.

Na última e mais complexa etapa de avaliação da performance, selecionamos apenas os métodos que se mostraram capazes de revelar a resposta MMN, bem como suas modulações por previsibilidade. Conforme será apresentado no Capítulo dos Resultados, esta condição foi alcançada pelos métodos Offline, ASR e EMD. Portanto, nesta última análise apenas estes três métodos foram considerados. Os modelos computacionais da percepção sensorial foram construídos baseados em três diferentes abordagens (ou famílias): (i) modelo nulo (não-perceptivo), (ii) modelos estáticos (sem aprendizado) e (iii) modelos de aprendizagem Bayesiana (LECAIGNARD et al., 2018; OSTWALD et al., 2012).

O modelo nulo (M0) corresponde à hipótese nula e é usado como modelo de referência, ou hipótese nula, para comparar com os outros modelos. M0 assume que não existe diferença no processamento cortical para o som padrão e para o desviante, ou seja, o cérebro responde da mesma maneira para ambos os sons.

Os modelos estáticos derivam da visão tradicional da MMN que reflete um traço de memória sensorial, baseado na comparação entre a observação atual e as observações anteriores armazenadas na memória. Três modelos estáticos foram testados: i) modelo de detecção de mudança (*change detection (CD)*) - assume uma resposta nula no *trial t* se o estímulo atual é o mesmo que o anterior, mas um valor constante diferente de zero caso contrário; ii) modelo de detecção de desvio (*deviant detection DD*) - atribui um valor constante diferente de zero ao *trial t* se o estímulo atual corresponde a um som não frequente, e zero caso contrário; e iii) modelo de detecção linear (*linear detection (LD)*) - que é equivalente ao modelo DD, mas a amplitude da resposta a um estímulo desviante aumenta linearmente com a quantidade de sons padrões anteriores.

Finalmente, os modelos de aprendizagem Bayesiana (*Bayesian learning* BL) pressupõem que o cérebro instancia um modelo generativo da sequência de estímulos. Ou seja, o cérebro aprenderia a regularidade do paradigma *oddball* e consequentemente a probabilidade da ocorrência de um som desviante. Tal aprendizado é formalizado usando uma distribuição de Bernoulli, envolvendo a contagens dos estímulos (padrão e desviantes) e sua atualização após cada *trial*. Como detalhado na fundamentação teórica, também consideramos um parâmetro de esquecimento τ , permitindo diminuir a influência de observações passadas, de forma exponencial. Assim, quanto maior a memória (valor τ), mais informada (por observações passadas) será a estimativa da probabilidade desviante. Em termos práticos, o parâmetro τ afeta a contagem dos estímulos padrão e desviante para que um valor pequeno gere estimativas flutuantes (incertas) da probabilidade desviante (devido à quantidade variável dos estímulos padrões: 2 a 8), enquanto um valor grande integrará essa variabilidade em períodos maiores de tempo, levando a estimativas mais estáveis. Em nosso estudo, consideramos diferentes modelos correspondendo à diferentes tamanhos de memória, ou seja, diferentes valores τ : 2, 6, 10 e 100. Denotamos esses modelos como BL2, BL6, BL10 e BL100, respectivamente.

Assim, um total de 8 modelos compuseram nosso espaço de modelagem, particionado em três famílias de modelos. As inversões dos modelos foram realizadas usando a *toolbox Variational Bayes Analysis (VBA)* do Matlab (DAUNIZEAU; ADAM; RIGOUX, 2014). Cada modelo foi invertido considerando cada amostra de tempo (-200 a 300 ms) separadamente, e teve como objetivo confrontar a trajetória das percepções (ver seção 2.4.2) ao longo do experimento (N trials). Assim, para cada método (Offline, ASR, EMD) a inversão foi computada sobre um vetor com N amplitudes do ERP medidas em uma latência específica e sobre a média dos eletrodos de interesse anteriormente citados. Para reduzir o número de inversões, o sinal de EEG foi reamostrado de 600 Hz para 100 Hz, levando a um total de 840 inversões (8 modelos, 35 amostras no tempo, 3 métodos de correção de artefatos). Os *trials* ruins podem ser declarados como tal no VBA para evitar corromper a modelagem com ruído. No entanto, para manter a trajetória real de estimulação, e assim modelar a dinâmica de estados ocultos, os estímulos (padrão ou desviante) associados aos *trials* ruins foram contabilizados como entrada do modelo. Assim, os *trials* rejeitados no trabalho de Lecaigard (2016) também foram rejeitos para o método Offline. Para os métodos ASR e EMD, declaramos o período de calibração (primeiros 30 s) de cada bloco como *trials* rejeitados.

As inversões dos modelos em VBA são obtidas com um procedimento Bayesiano variacional (*variational Bayesian (VB)*). Além de inferir estimativas posteriores dos parâmetros do modelo, o VB fornece a energia livre para cada amostrada, que se aproxima do *log-Bayes factor* (evidência) do modelo (como detalhado anteriormente na seção 2.4.2 e referenciado por (PENNY et al., 2010)). Para cada método de correção de artefatos, avaliamos quais modelos superaram o modelo nulo M0, em cada latência. Precisamente,

calculamos os mapas de energia livre relativa da seguinte forma: para cada sujeito, para cada latência, e para cada modelo m_i em CD, LD, DD, BL2, BL6, BL10, BL100, subtraímos a energia livre do modelo m da energia do modelo M0 ($F_i - F_{M0}$). Em seguida, somamos esses valores individuais de cada indivíduo para alcançar o *log-Bayes factor* à nível do grupo. Um valor maior do que 3 (ou menor que -3) para a energia livre é tipicamente interpretado como uma forte evidência em favor do modelo m (ou para M0); de maneira semelhante a um p-valor abaixo de 0,05 na inferência clássica (KASS; RAFTERY, 1995).

3.2 Teste de hipóteses com dados simulados

Assim como na avaliação anterior, relacionada aos modelos computacionais sobre a percepção sensorial, esta etapa do teste de hipóteses foi realizada por meio da *toolbox* VBA disponível no aplicativo Matlab.

A ideia é simular a resposta cortical utilizando a mesma metodologia experimental anterior, em que os sujeitos ouviam de forma passiva diferentes estímulos sonoros enquanto assistiam filmes sem áudio e com legenda. Para isto assumimos que o sinal mensurado pelo EEG, y , é um sinal ruidoso referente ao erro de predição quando cada estímulo desviante é percebido. Consideramos então, além do modelo nulo (M0), os modelos que se mostraram mais relevantes (com maior energia livre relativa) no experimento anterior. Conforme será descrito no Capítulo de Resultados, tais modelos são: DD (sem aprendizagem) e BL10 (com aprendizagem). As funções de evolução e observação de cada modelo são as mesmas descritas na fundamentação teórica e também na seção anterior.

Simulamos o sinal cortical para cada um destes modelos com diferentes níveis de ruído para avaliar como o teste de hipóteses se comporta na presença de ruído. Mais precisamente, o ruído é estabelecido como a precisão do erro de medição, ou seja, o inverso do ruído. Utilizamos os seguintes valores de precisão: 1, 0.1, 0.01 e 0.001, sendo o último valor, o que gera sinais mais ruidosos.

Além da variação do ruído, também avaliamos a influência da quantidade de informação para inverter os modelos. O objetivo desta análise é saber se a inversão com mais dados realmente agrega informação ou se é indiferente. O problema é que, quanto maior a quantidade de dados, maior será o tempo de processamento para inverter os modelos. Portanto, a quantidade de informação deve ser suficiente para gerar bons resultados no teste de hipóteses, mas não demasiada a ponto de impossibilitar aplicações online. Como a inversão é realizada ao longo do tempo, utilizamos o estímulo desviante como limite para a inversão, ou seja, a inversão foi feita a cada novo estímulo desviante (horizonte 1), ou a cada dois estímulos desviantes (horizonte 2). Em ambos os casos, a inversão possuía todos os estímulos frequentes que precediam o desviante, bem como o próprio estímulo desviante. Desta forma, no caso do horizonte 2, a inversão era realizada com o

dobro de informação comparado ao horizonte 1. Vale ressaltar que, conforme avaliações preliminares, o uso de mais do que dois estímulos desviantes tornaria inviável a aplicação online da técnica devido ao tempo de processamento.

Também comparamos o desempenho do teste de hipóteses segundo o design clássico de apresentação dos estímulos, que ocorre de forma aleatória, com o design adaptativo, que visa apresentar os estímulos de forma a distanciar ao máximo a probabilidade a posteriori de cada modelo, apresentando assim, hipoteticamente, uma resposta conclusiva mais rápida. Desta maneira, o número mínimo e máximo de estímulos frequentes precedentes a cada estímulo desviante foi determinado como 3 e 9, respectivamente. Então, para o design clássico, a sequência de estímulos era determinada de forma aleatória dentro deste range. Já para o design adaptativo, a quantidade de estímulos frequentes que precediam cada desviante era determinada segundo a eficiência do design. Esta eficiência era calculada automaticamente por uma função da toolbox VBA (`VBA_desginEfficiency`), que considera como base os modelos que estão sendo comparados, suas respectivas probabilidades a posteriori relativas ao trial anterior ($t - 1$) e as possibilidades de quantidade de estímulos frequentes, entre 3 e 9. Esta função calcula, para cada quantidade de estímulos frequentes possível (chamaremos de agrupamento), a divergência Jensen-Shannon (equação 15) entre os modelos que estão sendo comparados. O agrupamento de estímulos que apresentar a maior divergência entre os modelos é escolhido como sendo a próxima sequência de estímulos a ser apresentada.

Portanto, utilizando a *toolbox* VBA, simulamos o sinal cortical (y) de acordo com os três modelos (M0, DD e BL10) separadamente. Primeiro, simulamos a resposta cortical y_t segundo M0 e utilizamos o teste de hipóteses para confrontar os 3 modelos. Desta forma, a probabilidade a posteriori final do modelo M0 deve ser maior do que a probabilidade dos outros modelos. Consideramos que esta probabilidade é conclusiva apenas acima de 95%. A mesma estratégia foi usada para os demais modelos. A ideia aqui é analisar se o teste de hipótese é capaz de confrontar os três modelos em análise e identificar o comportamento dos dados corticais (y) de forma conclusiva, uma vez que os dados foram simulados segundo um modelo e sabemos como o teste de hipótese deverá se comportar. Portanto, o teste de hipóteses foi analisado considerando diferentes níveis de ruído (1, 0.1, 0.01 e 0.001), quantidade de informação (horizonte 1 e 2), e design para escolha dos estímulos (clássico e adaptativo).

Desta forma, para realizar as comparações descritas, simulamos a resposta cortical 50 vezes, como uma representação de 50 sujeitos diferentes, sob um experimento com 1000 estímulos desviantes. Consequentemente, dependendo da quantidade de informação simulada, horizonte 1 e 2, foram computadas 1000 e 500 inversões dos modelos, respectivamente.

3.3 Teste de hipóteses com dados reais

Posteriormente, com a validação do teste de hipóteses com sinais simulados e para os modelos definidos, implementamos a mesma abordagem utilizando dados reais, sendo estes os mesmos dados utilizados anteriormente para avaliar os métodos de correção de artefatos. Desta maneira, estamos implementando o processamento do teste de hipóteses, e também do design adaptativo, de modo semelhante ao que seria realizado em tempo real e com dados reais.

Para tal, utilizamos os sinais filtrados pelo método ASR, que se mostrou o mais viável entre eles (vide Capítulo de Resultados). Calculamos a média dos eletrodos de interesse (F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2), e posteriormente computamos a amplitude média dentro da janela de interesse (100 a 250 ms) para cada época do sinal. Para o design clássico, os valores resultantes (média do sinal para cada época) foram concatenados para criar o vetor de entrada y e assim realizar a inversão dos modelos, juntamente com o vetor da sequência de estímulos correspondente ao sinal, sendo 0 para os estímulos frequentes e 1 para os desviantes. Os resultados com os dados simulados (vide Capítulo de Resultados) mostraram que a inversão com dois estímulos desviantes (horizonte 2) não surtiu melhoras significativas. Portanto, para os dados reais, consideramos apenas 1 estímulo desviante e todos os estímulos frequentes que o precedem (horizonte 1) para realizar a inversão dos modelos.

Nos dados originais, os blocos experimentais foram diferenciados quanto à previsibilidade da apresentação do estímulo desviante (seção 3.1.1). Nesta etapa, os dados também foram separados conforme esta previsibilidade. Primeiro, consideramos apenas os blocos em que a sequência foi apresentada de forma não previsível (randômica), depois consideramos apenas os blocos com previsibilidade na sequência dos estímulos, e, por fim, consideramos ambos os blocos. Mesmo separando os pequenos blocos, dentro do mesmo tipo de experimento, respeitamos a sequência em que os estímulos foram apresentados ao sujeito.

Já para o design adaptativo, a sequência dos dados (sinais) foi ajustada para implementação da estratégia adaptativa. Ou seja, não utilizamos os dados na sequência em que os estímulos foram apresentados ao sujeito, mas sim considerando o cálculo da eficiência do design, que é a base do design adaptativo (conforme detalhado no Capítulo da Fundamentação Teórica). Desta maneira, a quantidade de estímulos que apresenta a maior eficiência, define a sequência do sinal EEG a ser utilizado. Ou seja, se o design adaptativo estima que a melhor sequência de estímulos a ser apresentada no instante $t + 1$ é de 8 estímulos frequentes, utilizaremos o primeiro conjunto do sinal EEG referente a 8 estímulos para realizar a inversão dos modelos. Assim ocorre sucessivamente até que sejam realizadas 224 inversões para os blocos previsíveis e imprevisíveis, e 448 inversões para os dois blocos juntos. Deve-se notar que, uma vez que o sinal EEG foi coletado de forma offline, a quantidade de vezes em que a mesma quantidade de estímulos é apresentada, é

estabelecida previamente, e, portanto, finita em nossa aplicação. Mais especificamente, cada conjunto de estímulos, de 2 a 8 estímulos frequentes, foi apresentada 64 vezes, sendo 32 para o bloco previsível, e 32 para o não previsível. Desta forma, se o design adaptativo escolhe mais de 32 vezes a mesma quantidade de estímulos, precisaremos zerar o contador e seleccionar o primeiro conjunto de dados novamente, repetindo assim os dados de EEG.

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados alcançados durante o desenvolvimento da tese de doutorado. Os resultados abordam: a remoção de artefato implementada em *single-trial* simulando uma abordagem online; o efeito de cada método na análise da resposta MMN, na modulação da MMN e na modelagem computacional perceptiva do cérebro em relação aos estímulos externos; o comportamento do teste de hipóteses tanto para o design clássico quanto para o adaptativo, utilizando dados simulados e reais.

4.1 Remoção de artefatos

Na primeira parte do trabalho conduzimos o procedimento de avaliação dos métodos de correção de artefatos (Offline, ASR, FORCe e ICA) com base em três análises estatísticas: (i) evidência da resposta MMN, (ii) evidência de modulações da resposta MMN pela previsibilidade do estímulo, e (iii) evidência das variações *trial-by-trial* que refletem o processo de aprendizado perceptivo.

A Figura 4.1.1 resume os resultados referentes à amplitude da MMN e suas modulações decorrentes da previsibilidade da sequência dos estímulos sonoros após a aplicação dos métodos de remoção de artefatos. O painel superior esquerdo na Figura 4.1.1.A exibe os ERPs do grupo (calculadas para os eletrodos relevantes) alcançados pelo uso da abordagem Offline para as condições padrão, desviante e MMN (desviante menos padrão). É possível observar nos ERPs padrão e desviante (linhas pontilhadas em azul e vermelho, respectivamente) uma componente negativa em aproximadamente 100 ms (N1), seguida por uma componente positiva em torno de 160 ms (P2), e também o início da componente positiva em aproximadamente 300 ms (P3) no ERP desviante. Além disso, na resposta MMN (linha contínua em verde), é notável um pico negativo em torno de 180 ms, característica típica desta resposta cortical. O painel superior direito mostra os resultados dos quatro métodos analisados. Nota-se que todos foram capazes de revelar a resposta MMN, mas com menor amplitude para o método ICA online. Observa-se ainda que os métodos Offline, ASR, EMD e FORCe apresentam dispersões similares. Com exceção do método

Offline, um mesmo sujeito apresentou a amplitude MMN mais negativa que os demais sujeitos para todos os métodos, representado pela cruz.

Nós examinamos ainda a capacidade de cada método para explicitar as modulações MMN pela previsibilidade da sequência dos sons, de modo similar ao relatado em um estudo anterior (LECAIGNARD, 2016). O painel esquerdo da Figura 4.1.1.B mostra que, para o método Offline, as amplitudes das MMNs são distintas para as duas sequências: previsível (verde escuro) e não previsível (verde claro). Sendo que a sequência não previsível revelou maior amplitude MMN quando comparado à previsível. Resultados similares foram encontrados para os demais métodos, conforme mostra o painel da direita da Figura 4.1.1.B. No entanto, o teste estatístico de Mann-Whitney (p -valor $<0,05$) mostrou que apenas os métodos Offline, ASR e EMD foram capazes de produzir MMNs de amplitudes significativamente distintas para as condições de previsibilidade dos estímulos. Além disso, é possível notar que a amplitude média das MMNs são maiores para os métodos Offline e ASR.

Realizamos também uma comparação complementar investigando o custo computacional de cada método de correção de artefatos nos períodos da calibração e do processamento online para cada sujeito, como mostram as Tabelas 1 e 2. O custo computacional neste estudo foi baseado no tempo gasto, em segundos, para executar cada tarefa (calibração - Tabela 1 e correção/processamento online - Tabela 2). Vale ressaltar que o método FORCe não necessita de calibração, portanto não consta nenhum valor na tabela 1 correspondente a este método. Na etapa do processamento online (Tabela 2), o tempo de execução foi mensurado para cada época do sinal, e depois foi calculada a média deste tempo considerando cada sujeito. O custo computacional foi calculado utilizando um computador com Windows 10 Pro 64 bits, processador Intel Core i7-3770 e memória RAM de 8GB.

Finalmente, buscamos analisar como os métodos de correção de artefatos afetariam a conclusão dos modelos computacionais, que visam explicar a resposta cortical MMN evocada por estímulos auditivos. Nesta etapa, apenas os métodos Offline, ASR e EMD foram avaliadas, uma vez que estes foram capazes de produzir amplitudes distintas da MMN de acordo com a previsibilidade dos estímulos sonoros.

Para isto, conforme detalhado no capítulo anterior, utilizamos as seguintes famílias de modelos computacionais sobre a percepção sensorial: (i) modelo não perceptivo - modelo nulo (M0); (ii) modelos estáticos (sem aprendizado) - change detection (CD), deviant detection (DD) e linear detection (LD); e iii) modelos de aprendizagem Bayesiana - com parâmetro de esquecimento (τ) igual a 2 (BL2), 6 (BL6), 10 (BL10) e 100 (BL100). A inversão de cada um desses modelos foi realizada considerando todas as épocas do sinal (ERP), devidamente filtrada pelos métodos, para cada amostra de tempo (ver seções 2.4.2 e 3.1.8).

A Figura 4.1.2 mostra os mapas da energia-livre relativa (*log-Bayes factor*) de cada modelo em relação ao modelo nulo (M0). As amostras no tempo representadas em azul

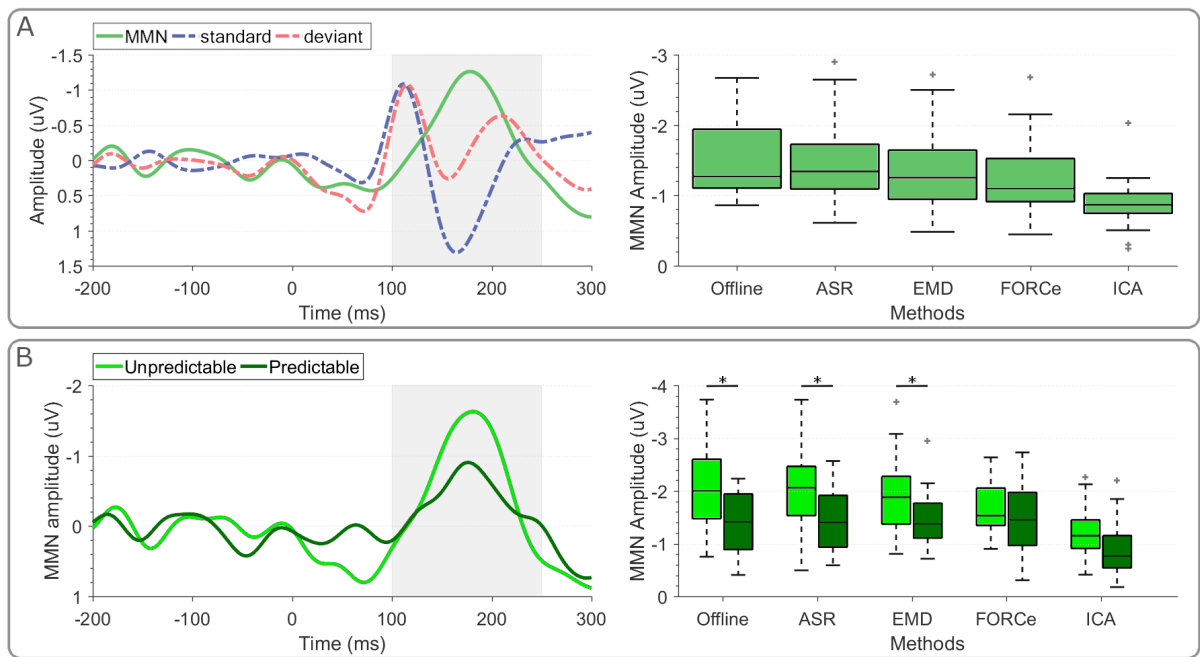


Figura 4.1.1 – **A** resposta Mismatch Negativity (MMN) e suas modulações por previsibilidade (média dos eletrodos F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2). **(A)** *Esquerda*: ERPs resultando do método Offline elicitados por estímulos padrão (linha pontilhada azul) e desviantes (linha pontilhada vermelha) e a resposta MMN (desviante - padrão; linha contínua verde). A região cinza representa a janela de tempo de interesse (100 a 250 ms). *Direita*: boxplot das amplitudes das MMNs (valor máximo entre 100 e 250 ms) obtidas com os diferentes métodos de correção de artefatos online. **(B)** *Esquerda*: Efeito da previsibilidade dos estímulos na amplitude MMN para o método offline. *Direita*: amplitudes das MMNs para cada condição (previsível e imprevisível) obtidas para cada abordagem de correção de artefato. Os asteriscos indicam significância estatística da modulação por previsibilidade (p-valor <0,05).

indicam valores de energia-livre relativa igual a 0, ou seja, nestes instantes de tempo, o modelo nulo (M0) teve maior probabilidade de explicar os processos corticais comparado ao outro modelo em análise. As demais cores indicam que o modelo em análise (CD, LD, DD, BL2, BL6, BL10 ou BL100) foi capaz de superar o modelo M0, sendo mais provável de explicar a resposta cortical naquele instante de tempo.

Desta forma, podemos observar que o modelo M0 superou todos os modelos nos primeiros 150 ms (aproximadamente) para os três métodos de correção de artefato. Considerando os modelos sem aprendizado (CD, DD e LD), apenas o modelo de detecção desviante (DD) foi capaz de explicar os processos corticais na latência da resposta MMN. Podemos ver este resultado para os três métodos de correção de artefatos, sendo janelas de tempo de 170 a 190 ms para o método Offline, 160 a 200 ms para o ASR, e 160 a 190 ms para o EMD. Notamos ainda que a maior energia-livre relativa dentre os três métodos

Tabela 1 – **Custo computacional da calibração, em segundos.** Para cada método de correção de artefato, foi mensurado o tempo gasto para calibrar o sistema, conforme descrito na metodologia. O método FORCe não necessita de calibração.

	sujeito 01	sujeito 02	sujeito 03	sujeito 04	sujeito 05	sujeito 06	sujeito 07
ASR	18,8329	18,8380	17,8751	29,1064	32,4563	8,1459	7,0698
EMD	0,4342	0,0063	0,0097	0,0061	0,0058	0,0046	0,0055
FORCe	-	-	-	-	-	-	-
ICA	4,7003	4,7075	5,3166	5,4373	30,0996	4,6495	4,8459

	sujeito 08	sujeito 09	sujeito 10	sujeito 11	sujeito 12	sujeito 13	sujeito 14
ASR	8,1243	5,5113	3,6487	6,8507	4,1516	15,4099	3,1543
EMD	0,0050	0,0075	0,0027	0,0035	0,0045	0,0078	0,0058
FORCe	-	-	-	-	-	-	-
ICA	4,8306	4,6787	31,9575	4,8957	31,9077	4,5473	7,7722

	sujeito 15	sujeito 16	sujeito 17	sujeito 18	sujeito 19	sujeito 20	média
ASR	8,4567	7,2394	7,8463	35,1685	8,4823	2,7118	12,4540
EMD	0,0099	0,0049	0,0058	0,0040	0,0041	0,0191	0,0278
FORCe	-	-	-	-	-	-	-
ICA	4,5284	5,4234	32,1692	4,7381	5,7237	11,2789	10,7104

foi obtida com o ASR.

Com relação aos modelos de aprendizagem Bayesiana (BL2, BL6, BL10 e BL100), pode-se observar que a variação do parâmetro de esquecimento τ gerou resultados diferentes para os diferentes métodos de correção de artefatos. O modelo BL2 ($\tau = 2$) não conseguiu superar o modelo M0 com nenhum dos métodos de correção de artefatos, indicando que o modelo nulo foi melhor do que BL2 para explicar o processo cortical decorrente da tarefa experimental. BL6 superou M0 na latência de 170 a 190 ms quando o sinal foi filtrado pelo método ASR, e em 180 ms quando filtrado pelo EMD. BL10 superou M0 para todos os métodos, mas com latências ligeiramente distintas: 160 a 200 ms para ASR e EMD; e 170 a 200 ms para Offline. O modelo BL100 excedeu M0 nas latências entre 150 a 210 ms quando utilizado o método ASR, e entre 160 a 200 ms quando utilizado EMD. Para este mesmo modelo, também é possível observar um segundo pico a partir de 280 ms, na latência do P3a (para ASR e EMD). Por fim, vale ressaltar que os maiores níveis de energia-livre relativa foram obtidos na latência da resposta MMN pelos modelos DD e BL10, com valores mais significativos para o método de correção de artefatos ASR.

Para os modelos que mais se destacaram, DD e BL10, analisamos também a participação de cada sujeito no resultado global mostrado na Figura anterior 4.1.2. O objetivo é verificar se, a nível individual, os modelos são capazes de elucidar a resposta MMN. A Figura 4.1.3 mostra a diferença do comportamento cortical modelado por DD e BL10 para cada sujeito (eixo vertical), e para cada método de correção de artefatos. É possível

Tabela 2 – **Custo computacional do processamento online, em segundos.** Para cada método de correção de artefato, foi mensurado o tempo médio para processar todas as épocas do sinal, conforme descrito na metodologia.

	sujei 01	sujei 02	sujei 03	sujei 04	sujei 05	sujei 06	sujei 07
ASR	0,0558	0,0527	0,0477	0,0525	0,0485	0,0488	0,0544
EMD	0,0055	0,0042	0,0034	0,0037	0,0037	0,0033	0,0039
FORCe	7,6805	7,7757	7,5791	7,6292	7,5855	7,3861	8,0366
ICA	0,0018	0,0012	0,0013	0,0014	0,0011	0,0011	0,0016

	sujei 08	sujei 09	sujei 10	sujei 11	sujei 12	sujei 13	sujei 14
ASR	0,0538	0,0542	0,0538	0,0547	0,0541	0,0542	0,0537
EMD	0,0036	0,0035	0,0035	0,0064	0,0034	0,0034	0,0034
FORCe	7,8659	7,8767	7,9706	7,9737	8,0026	8,0333	8,4387
ICA	0,0011	0,0011	0,0012	0,0011	0,0012	0,0012	0,0011

	sujei 15	sujei 16	sujei 17	sujei 18	sujei 19	sujei 20	média
ASR	0,0571	0,0677	0,0544	0,0561	0,0519	0,0540	0,0540
EMD	0,0036	0,0039	0,0036	0,0036	0,0035	0,0035	0,0038
FORCe	8,4293	8,1583	8,2481	8,1742	8,0447	8,1819	7,9535
ICA	0,0012	0,0012	0,0011	0,0011	0,0013	0,0012	0,0012

observar que os modelos não conseguem explicar a resposta MMN para todos os sujeitos (por exemplo, sujeitos 1, 5, e 20), enquanto que para outros sujeitos a resposta é muito mais significativa do que para outros (sujeitos 3, 7 e 15). Além disso, podemos observar que a latência difere entre os sujeitos.

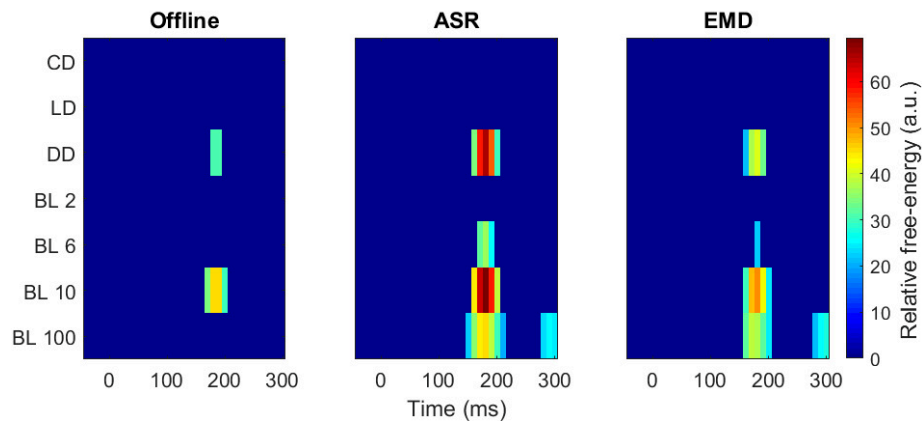


Figura 4.1.2 – **Mapas da energia-livre relativa.** Valores da energia-livre relativa ou *log-Bayes factor* obtidos com os métodos Offline (painel da esquerda), ASR (painel do meio) e EMD (painel da direita), respectivamente. Em cada painel, a energia-livre relativa é dada para cada modelo alternativo em relação ao modelo nulo (eixo y) e para cada amostra de tempo em ms (eixo x).

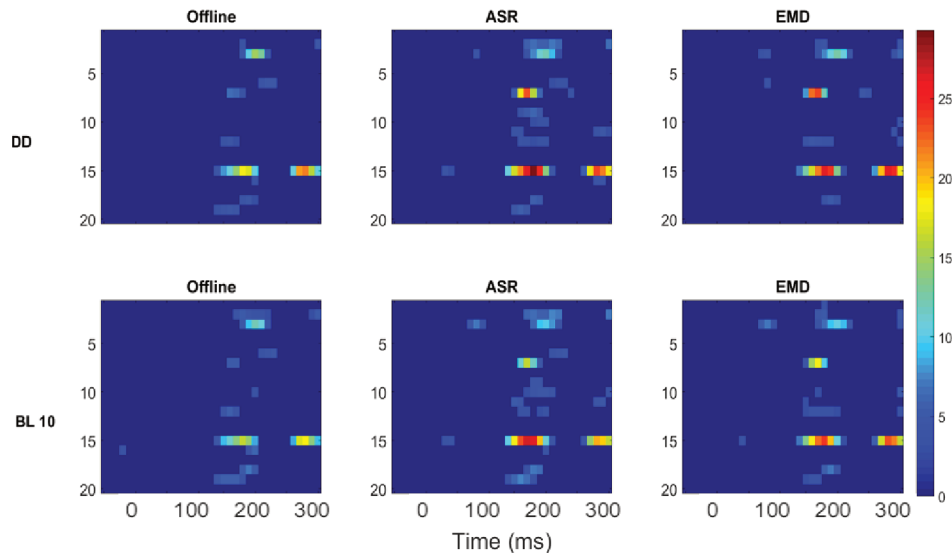


Figura 4.1.3 – **Mapas da energia-livre relativa individual.** Valores da energia-livre relativa ou *log-Bayes factor* obtidos com os métodos Offline (painel da esquerda), ASR (painel do meio) e EMD (painel da direita), respectivamente. Os painéis superiores são relativos ao modelo de detecção de desvio (DD), e os inferiores, relativos ao modelo de aprendizado Bayesiano (BL10). Os mapas de cores representam a energia-livre obtida para cada um dos 20 sujeitos, representados no eixo vertical, ao longo do tempo dentro das épocas de análise, eixo horizontal.

4.2 Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados

A segunda etapa do trabalho envolveu a aplicação do teste de hipóteses utilizando uma abordagem semelhante à que seria implementado em tempo real, possibilitando a adaptação da apresentação dos estímulos externos. Para isso, primeiramente foi realizado o teste de hipóteses com dados simulados, confrontando o design clássico e o adaptativo. O uso de dados simulados permite ainda verificar a influência de diferentes níveis de ruído no teste de hipóteses.

Como descrito na metodologia, a inversão dos modelos foi realizada com duas quantidades de informação (dados) diferentes (horizonte de 1 e 2 estímulos desviantes). Os resultados podem ser vistos nas Figuras 4.2.1 e 4.2.2.

A Figura 4.2.1 apresenta os resultados do teste de hipóteses para horizonte igual a 1, com diferentes níveis de ruído (A-D) e para os dados simulados de acordo com os diferentes modelos (M0 - gráficos da esquerda; DD - gráficos do meio; e BL10 - gráficos da direita). É possível observar que na ausência de ruído (A), a probabilidade a posteriori final (gráficos superiores) foi conclusiva em favor do modelo em que os dados foram simulados, ou seja, a probabilidade a posteriori foi superior a 95% para modelo nulo no caso em que os dados

foram simulados de forma aleatória (gráfico superior da esquerda, linha preta). O mesmo ocorreu para a simulação dos dados seguindo o modelo de detecção de desvio (gráfico superior do meio, linha em azul), e aprendizado Bayesiano (gráfico superior da direita, linha em verde). Estes resultados indicam então que o teste de hipóteses foi favorável e provou ser eficaz para indicar o comportamento dos dados. Entretanto, como podemos observar na figura, o nível de ruído influencia diretamente na probabilidade a posteriori: quanto maior o nível de ruído (indo do painel A ao D), mais difícil é para o teste de hipótese concluir em favor do modelo que gerou os dados.

Os gráficos na região intermediária em cada painel indicam a porcentagem de conclusões corretas (linhas em vermelho), respeitando o valor de significância de 95%, alcançadas ao longo do tempo para todas as 50 simulações. Assim sendo, um valor de 100% no gráfico significa que todas as 50 simulações atingiram o nível de 95% de conclusão para o modelo em que os dados foram simulados. Nestes gráficos percebe-se a diferença existente entre os designs clássico (linha vermelha pontilhada) e o adaptativo (linha vermelha contínua), em que o segundo apresenta maior proporção de conclusões corretas mesmo na presença de ruído. Entretanto, para o maior valor de ruído (painel D), quando os dados são simulados segundo o modelo nulo (esquerda), apesar da probabilidade a posteriori ser maior para o modelo nulo (linha preta), quase nenhuma simulação atingiu probabilidade maior que 95% em favor deste modelo, tanto para o design clássico quanto para o adaptativo. Análise semelhante pode ser feita para as simulações segundo o modelo DD com máximo ruído (painel D, gráfico intermediário).

Os gráficos inferiores em cada painel A-D mostram, por meio das cores, a quantidade de estímulos que compõe cada inversão dos modelos (eixo horizontal), para cada simulação (eixo vertical), segundo o design adaptativo. O padrão de cores indica a quantidade de estímulos frequentes em cada inversão, mantendo-se constante a quantidade de estímulos desviantes, nesta situação, fixo em 1 (horizonte = 1). Ou seja, a cor azul indica que a inversão foi realizada contendo 4 estímulos (3 frequentes e 1 desviante), a cor amarela indica 10 estímulos (9 frequentes e 1 desviante), e da mesma forma ocorre para as outras cores. Conforme descrito na metodologia, para o design adaptativo, os estímulos são apresentados conforme o cálculo da eficiência do design, que visa distanciar a resposta dos modelos em análise. Desta maneira, este cálculo pode indicar que a mesma quantidade de estímulos seja repetida diversas vezes. Isto pode ser observado, por exemplo, no painel A para simulações com o modelo nulo (painel de cores do lado esquerdo), em que praticamente todas as 1000 inversões foram realizadas com 10 estímulos (cor amarela) para as 50 simulações (eixo vertical). Além disso, também podemos observar que, para o mesmo nível de ruído, o padrão de apresentação dos estímulos se adapta de acordo com o sinal cortical simulado. Ou seja, considerando um ruído intermediário (painel B), para simulações com o modelo M0, houve a tendência de apresentar a maior quantidade de estímulos possível (10, cor amarela); para o modelo DD, após aproximadamente 100

inversões, todas as sequências (de 4 a 10) foram apresentadas de forma aleatória; enquanto que, para o modelo BL10, apesar da variação nas primeiras inversões, houve a tendência de apresentar a menor sequência de estímulos possível (4, cor azul).

A Figura 4.2.2 apresenta resultados semelhantes aos da Figura 4.2.1, mas neste caso as inversões foram realizadas considerando dois estímulos desviantes (horizonte = 2). Desta forma, as mesmas bases de análise podem ser utilizadas para avaliar as performances dos modelos para esta nova situação. No entanto, vale ressaltar que, como existem dois estímulos desviantes, com os respectivos estímulos frequentes que os precedem, o número de estímulos possíveis varia entre 8 a 20 estímulos.

Comparando os resultados para os dois horizontes, Figuras 4.2.1 e 4.2.2, podemos observar que a proporção de conclusões corretas (linhas em vermelho) na presença de muito ruído (painel D) para os modelos M0 e DD sofreu uma ligeira diminuição quando utilizado dois estímulos desviantes. Por outro lado, apesar da proporção final para o modelo BL10 (gráfico da direita) ser similar nos dois casos (horizonte 1 e 2), ocorreram mais conclusões corretas entre 150 e 300 inversões para o horizonte 2. No entanto, de forma geral, as diferenças nos resultados considerando horizonte 1 e 2 não se mostraram significativas para nenhum dos modelos ou níveis de ruído. Assim, podemos implementar a inversão dos modelos considerando apenas um estímulo desviante (horizonte 1), uma vez que este possui custo computacional menor.

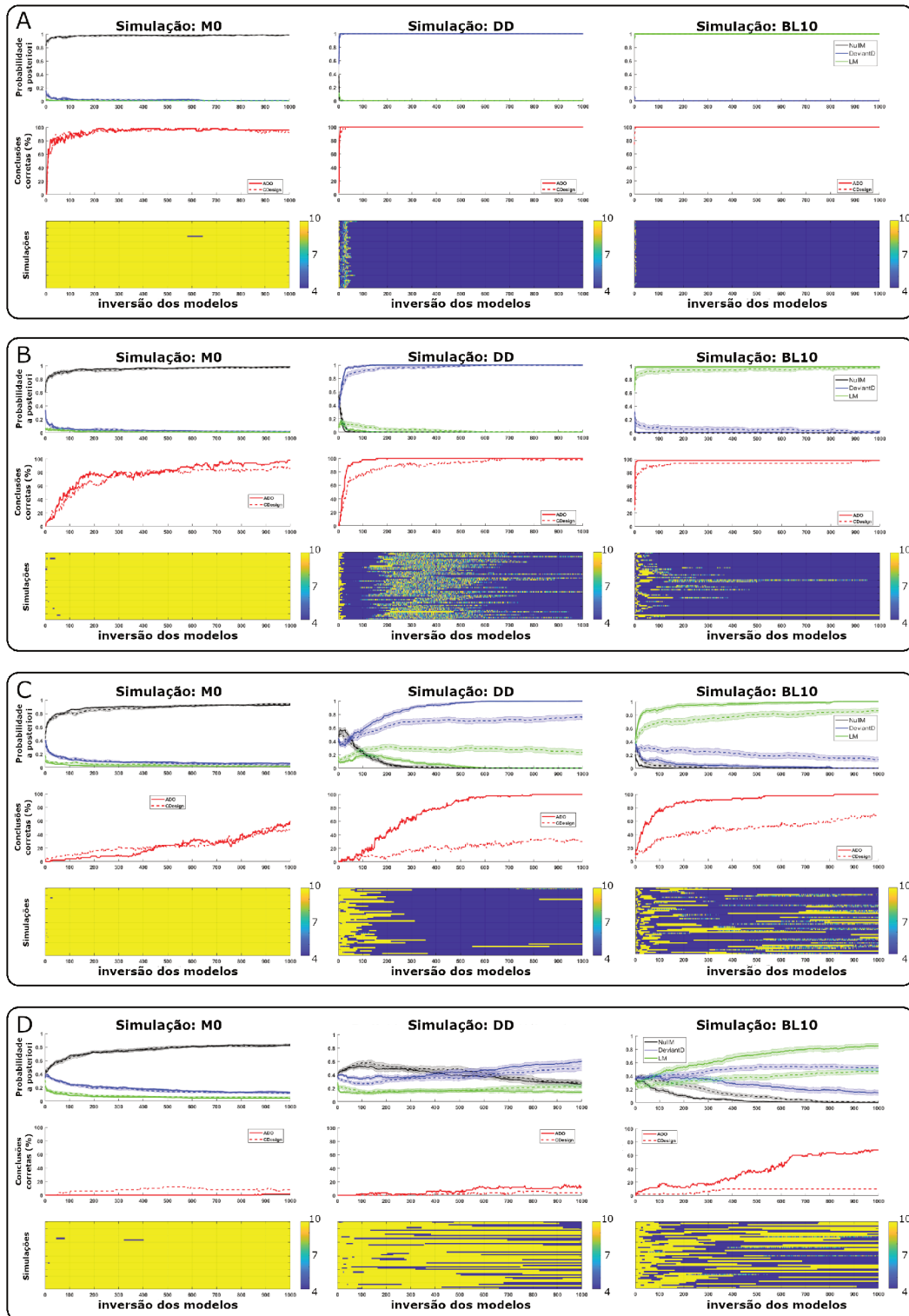


Figura 4.2.1 – Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados e inversão dos modelos com horizonte igual a 1. Os dados de EEG foram simulados com diferentes níveis de ruído (precisão dos dados): (A) 1; (B) 0.1; (C) 0.01; e (D) 0.001 - máximo ruído. Para cada nível de ruído (A-D), os dados foram simulados segundo o modelo nulo (M0 - gráficos da esquerda), o modelo de detecção de desvio (DD - gráficos do meio) e o modelo de aprendizado Bayesiano (BL10 - gráficos da direita).

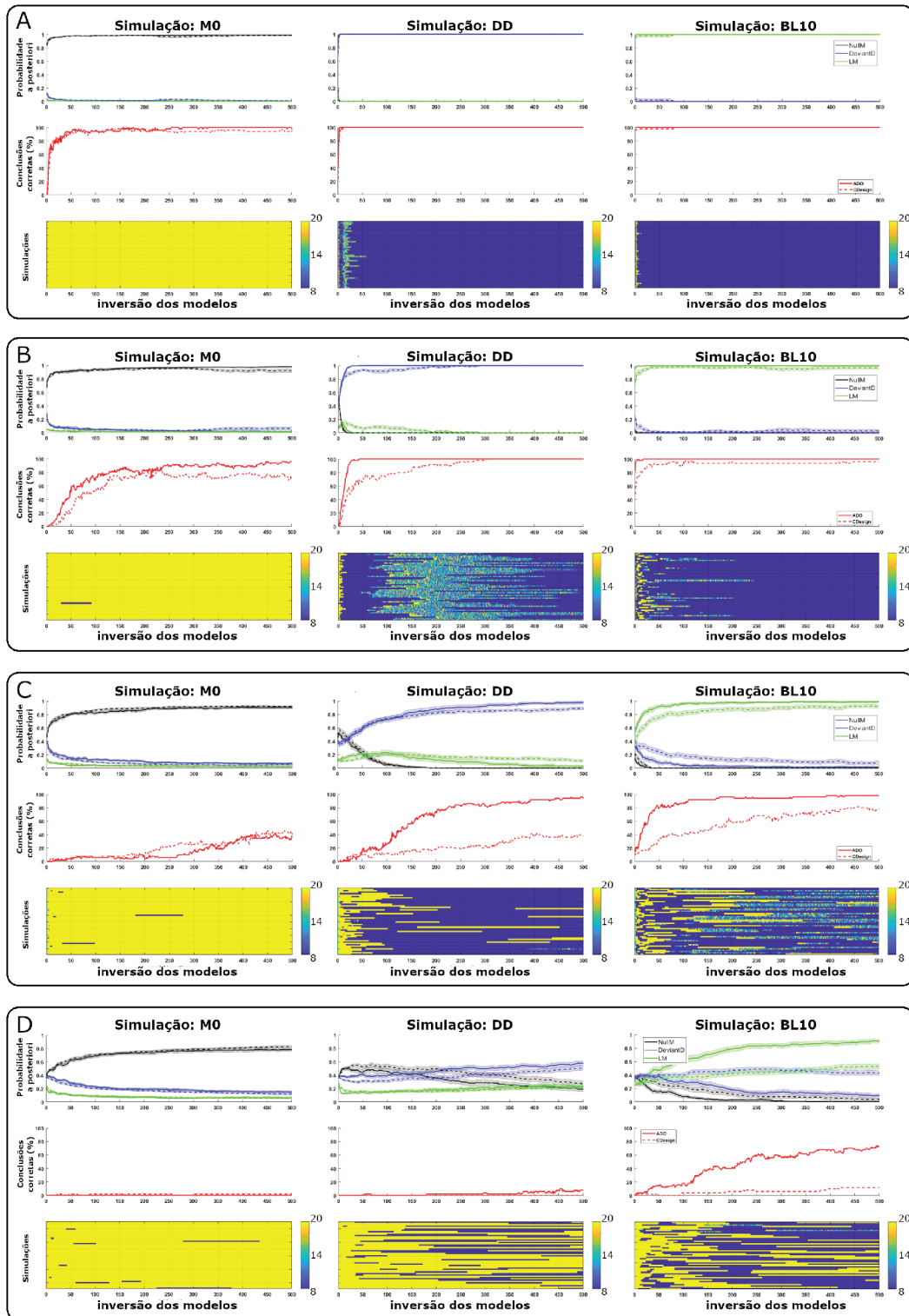


Figura 4.2.2 – Teste de hipóteses e design adaptativo com dados simulados e inversão dos modelos com horizonte igual a 2. Os dados de EEG foram simulados com diferentes níveis de ruído (precisão dos dados): (A) 1; (B) 0.1; (C) 0.01; e (D) 0.001 - máximo ruído. Para cada nível de ruído (A-D), os dados foram simulados segundo o modelo nulo (M0 - gráficos da esquerda), o modelo de detecção de desvio (DD - gráficos do meio) e o modelo de aprendizado Bayesiano (BL10 - gráficos da direita).

4.3 Teste de hipóteses e design adaptativo com dados reais

Nesta etapa, utilizamos dados reais para avaliar como o teste de hipóteses, com horizonte igual a 1, se comporta conforme os dados de cada sujeito separadamente. Além de confrontar a performance dos designs clássico e adaptativo no teste de hipóteses.

4.3.1 Design clássico

Primeiramente avaliamos apenas o design clássico, respeitando a sequência em que os estímulos foram apresentados ao sujeito. As figuras de 4.3.1 a 4.3.5 mostram como a probabilidade a posteriori varia ao longo do tempo de acordo com as mudanças corticais mensuradas pelo EEG. Para cada sujeito (painéis de 1 a 20), o teste de hipóteses foi aplicado utilizando: apenas os blocos com sequência não previsível (gráficos da esquerda); apenas os blocos com sequência previsível (gráficos centrais); e todos os blocos experimentais com sequências previsíveis e não previsíveis (gráficos da direita). Assim, os gráficos da direita possuem maior número de inversões, 448, pois possuem mais dados a serem analisados, contra 224 em cada um dos outros experimentos.

Podemos observar que o comportamento da probabilidade a posteriori é bem diferente entre os sujeitos, tanto ao longo do tempo, quanto em relação à conclusão final dos modelos. Podemos observar também que, para um mesmo sujeito, existe variação da probabilidade final, tanto em valor quanto em modelo computacional, dependendo do bloco experimental em análise. O sujeito 2, por exemplo, para cada uma das análises, apresentou probabilidade em favor de diferentes modelos: modelo DD para o experimento randômico, modelo M0 para o experimento previsível, e modelo BL10 para ambos os experimentos. Isto indica que a resposta cortical deste sujeito é diferente de acordo com a previsibilidade dos estímulos auditivos apresentados. Em outros casos, como os sujeitos 5, 8 e 20, houve pouca variabilidade entre os tipos de experimento, sendo o modelo nulo o que melhor explicou o comportamento cortical para os três sujeitos.

A Tabela 3 resume os resultados mostrados nas Figuras de 4.3.1 a 4.3.5. Esta tabela indica, para cada sujeito, qual modelo melhor explica o processamento cortical ao final de cada um dos experimentos: sequência imprevisível dos estímulos (imprev), sequência previsível (prev), ou considerando ambos experimentos. As cores seguem o mesmo padrão das figuras anteriores, onde preto representa o modelo M0, azul representa o modelo DD, e verde representa o modelo BL10. Lembrando que, seguindo o mesmo princípio dos dados simulados, consideramos uma resposta conclusiva apenas aquelas com probabilidade acima de 95%, que estão destacadas em cinza. Como podemos observar, para a maioria dos sujeitos e experimentos, nenhum modelo foi capaz de explicar os processos corticais com probabilidade conclusiva. Nota-se que, apenas o sujeito 8 mostrou resultados conclusivos

para os 3 experimentos. No entanto, esta conclusão foi em favor do modelo nulo. Ou seja, para este sujeito, os resultados indicam, com 95% de certeza e independente do experimento, que os sinais corticais se comportam de forma totalmente aleatória.

Podemos notar ainda que, para alguns sujeitos, o tipo de experimento influenciou consideravelmente no valor final da probabilidade a posteriori. Por exemplo, para o sujeito 9, quando consideramos apenas o experimento em que os estímulos são apresentados de forma previsível, o modelo que melhor explica os sinais corticais é o modelo DD, com probabilidade a posteriori de 99%. Mas para os demais experimentos, o teste de hipóteses não foi conclusivo (acima de 95%), além de apresentar divergência nos modelos que possivelmente poderiam gerar respostas conclusivas: M0 para o experimento imprevisível, e DD para ambos experimentos. Assim como o modelo DD, o modelo BL10 apresentou probabilidade conclusiva apenas para um sujeito (sujeito 11), também considerando o experimento previsível.

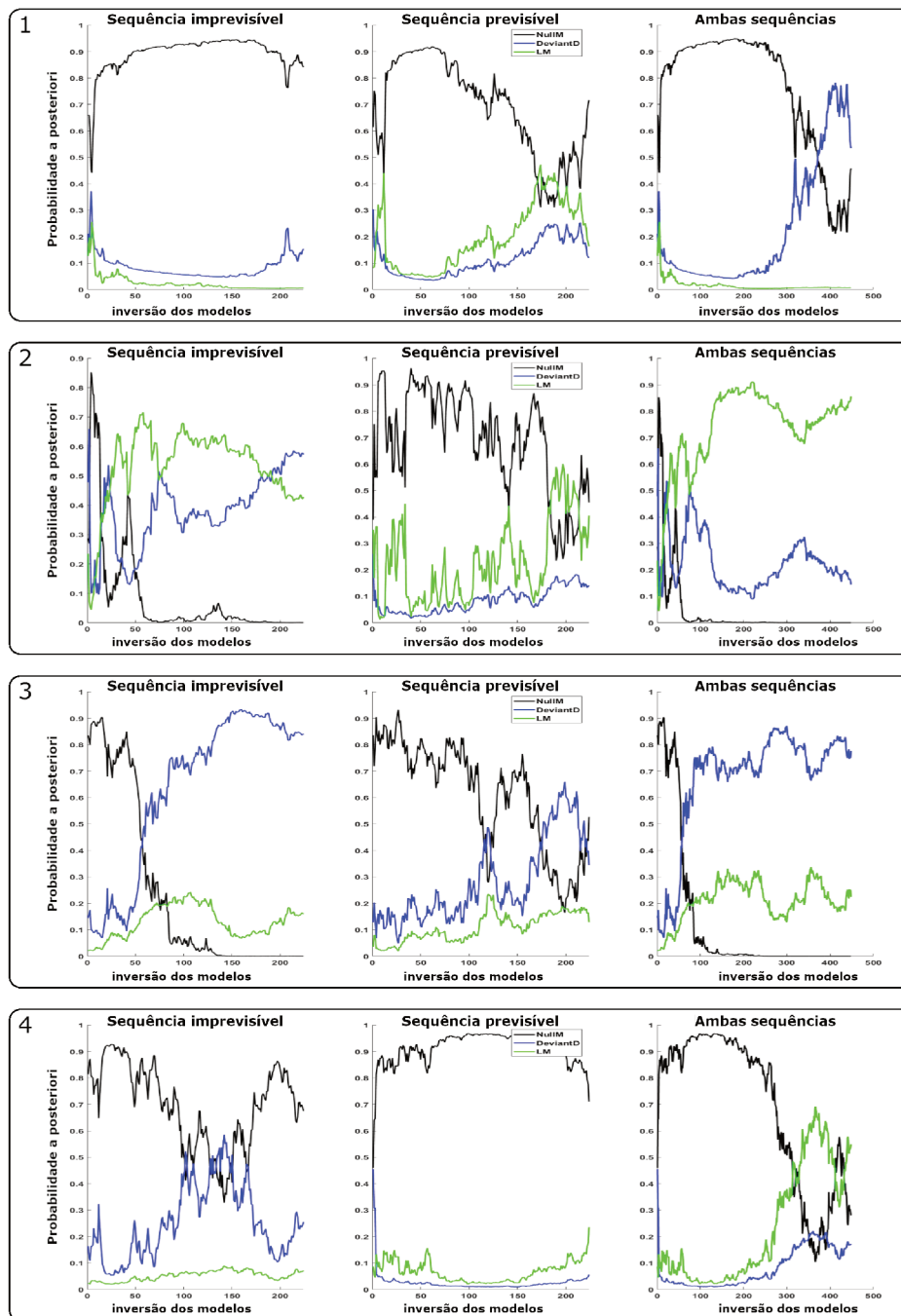


Figura 4.3.1 – Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 1 a 4. São apresentados os testes de hipóteses de acordo com a previsibilidade na sequência dos estímulos desviantes: imprevisível (gráficos da esquerda), previsível (gráficos centrais), e considerando ambos os experimentos (gráficos da direita). As cores representam a resposta dos modelos (M0: preto; DD: azul; BL10: verde) ao longo das inversões.

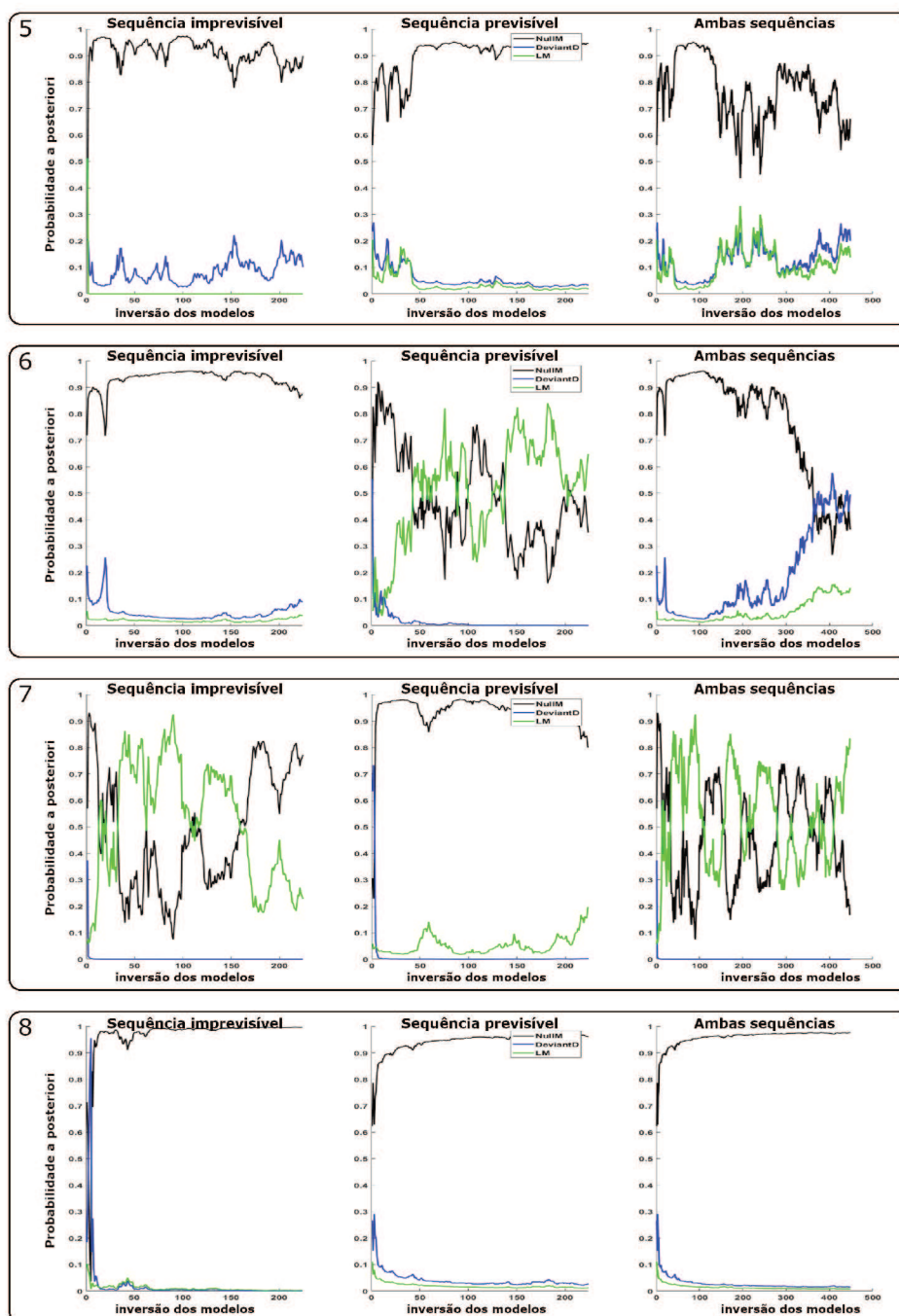


Figura 4.3.2 – Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 5 a 8.

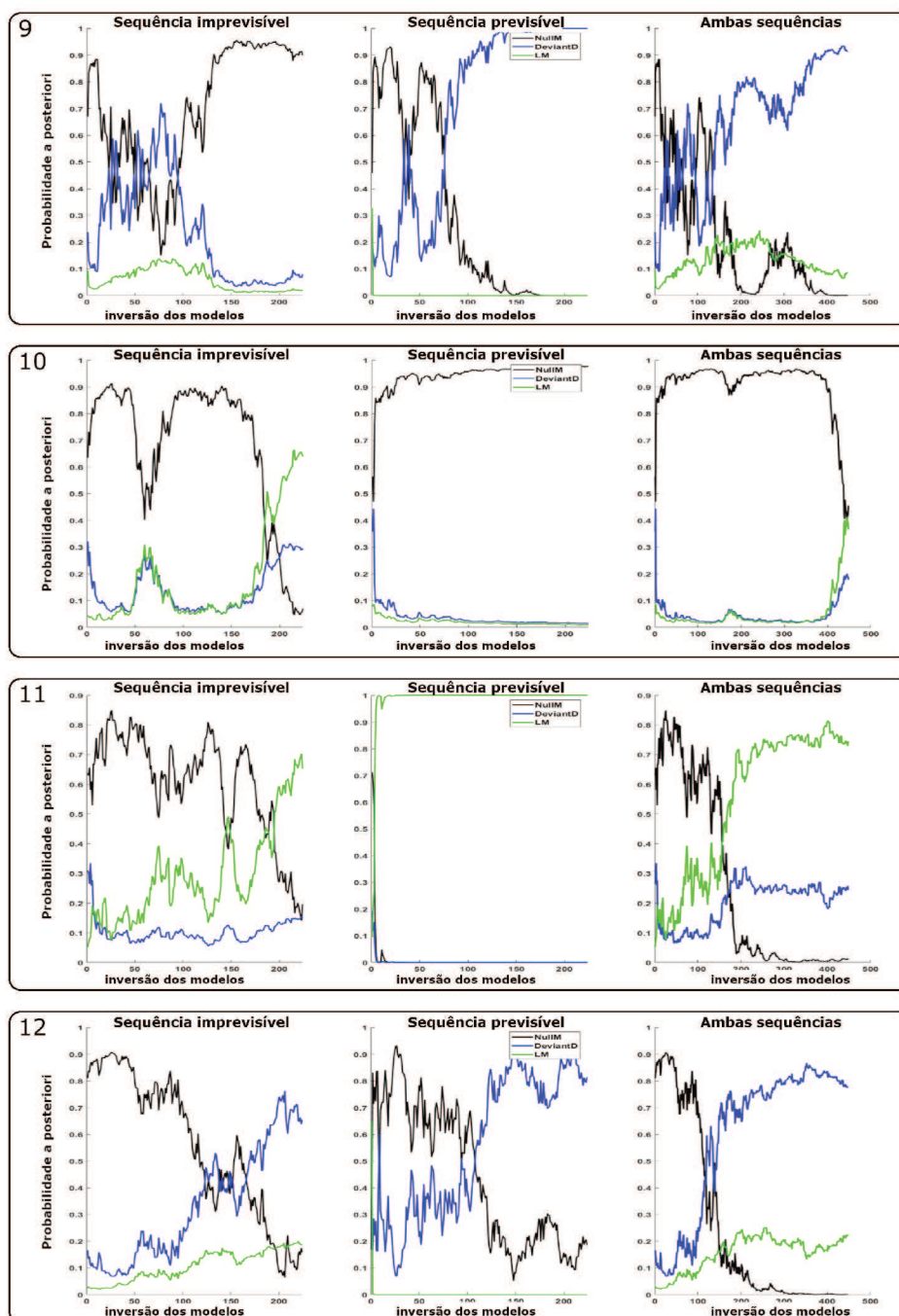


Figura 4.3.3 – Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 9 a 12.

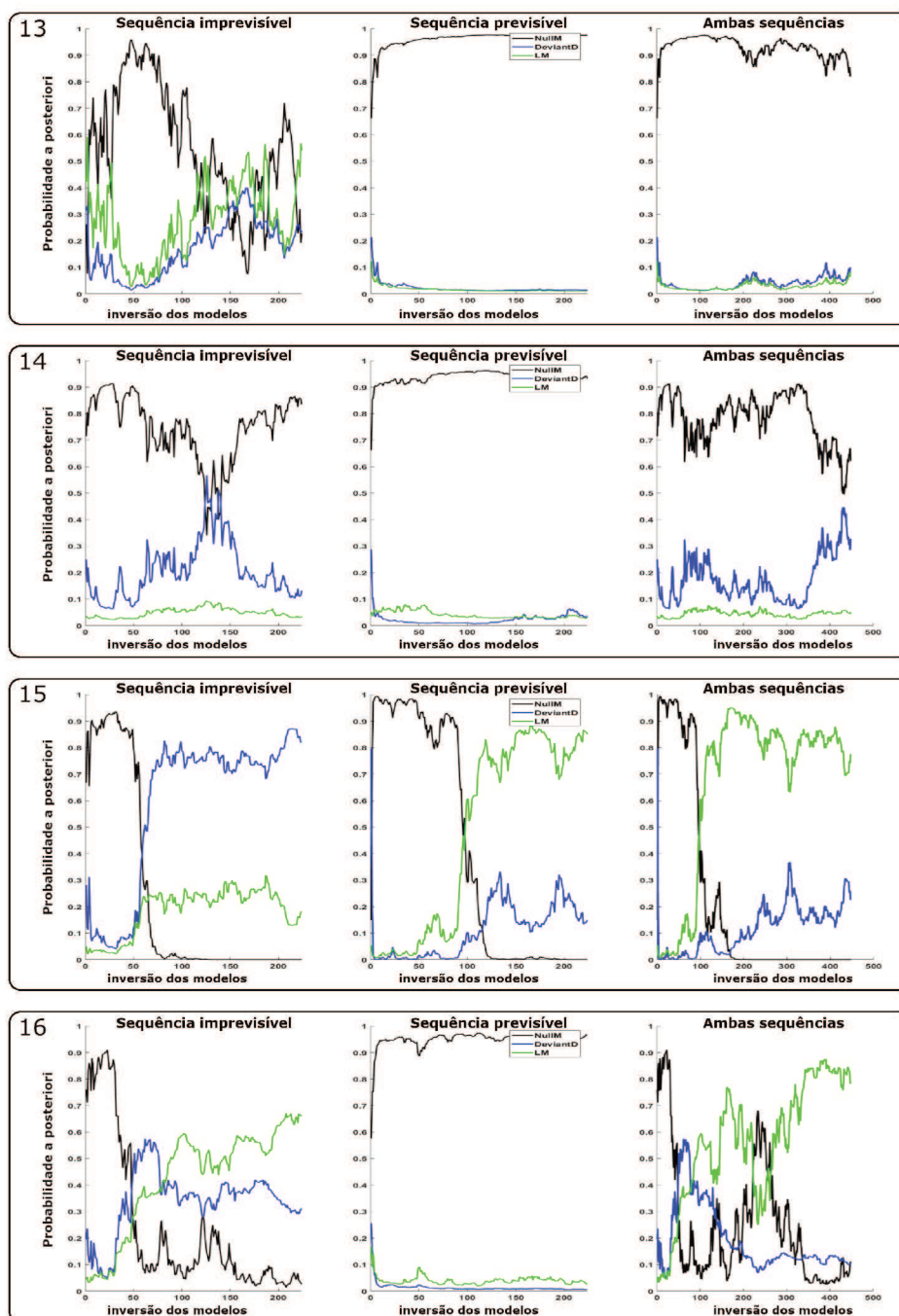


Figura 4.3.4 – Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 13 a 16.

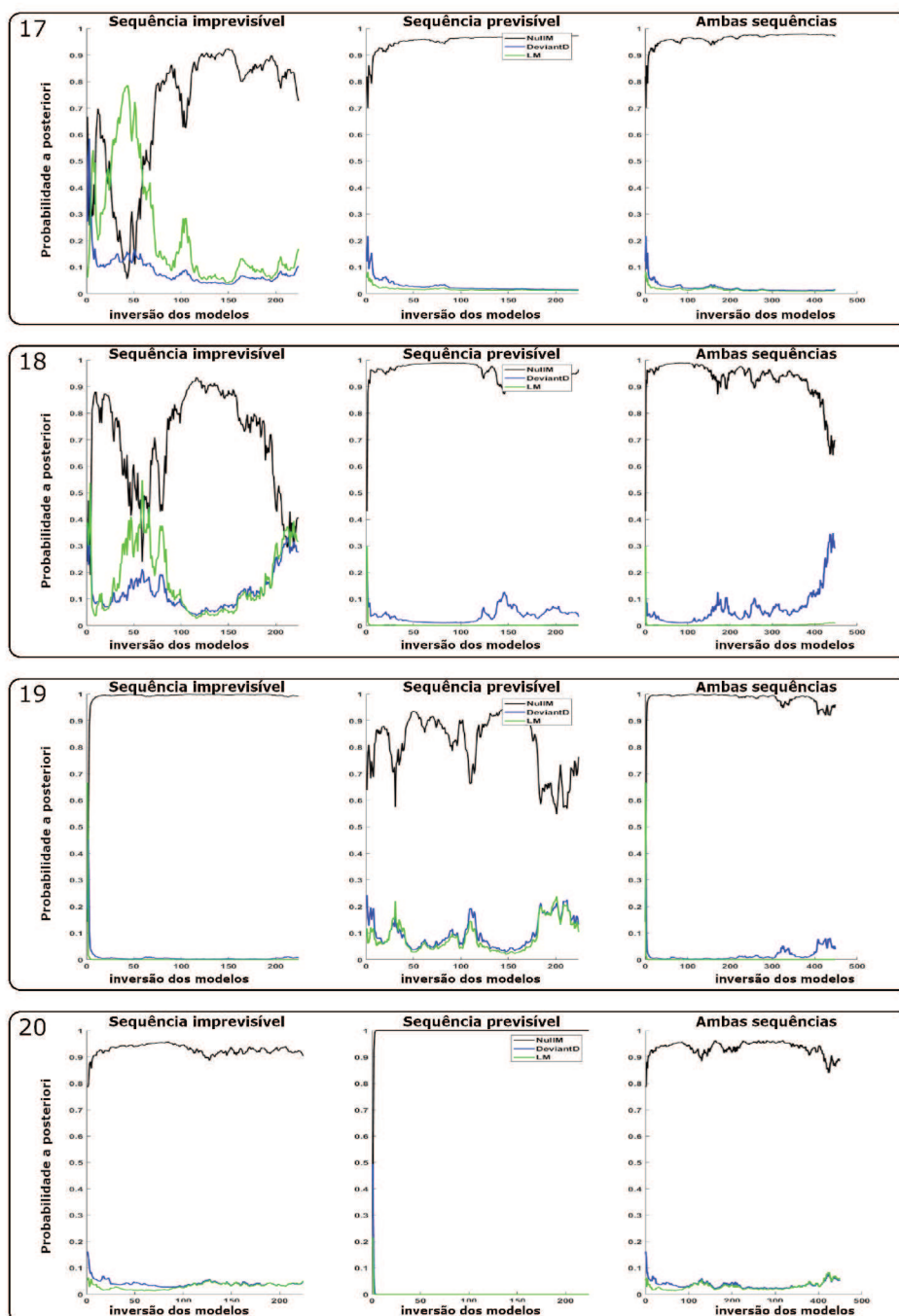


Figura 4.3.5 – Teste de hipóteses para o design clássico com dados reais para os sujeitos 17 ao 20.

Tabela 3 – **Probabilidade a posteriori ao final dos experimentos com design clássico para os 20 voluntários da pesquisa.** Para cada condição experimental (Imprev, Prev e Ambos), e para cada sujeito (S) é apresentada a probabilidade a posteriori final do modelo que melhor explica o processamento cortical. As cores indicam para qual modelo a probabilidade faz referência, sendo preto: M0, azul: DD, e verde: BL10. Campos em cinza destacam as probabilidades conclusivas ($> 95\%$).

S	Imprev	Prev	Ambos	S	Imprev	Prev	Ambos
1	0.8404	0.7163	0.5356	11	0.653	1.0000	0.7450
2	0.5723	0.4543	0.8553	12	0.6538	0.8140	0.7748
3	0.8403	0.5264	0.7760	13	0.5416	0.9749	0.8311
4	0.6742	0.7101	0.5482	14	0.8341	0.9308	0.621
5	0.8985	0.9481	0.6614	15	0.8202	0.8497	0.7746
6	0.8755	0.6480	0.4949	16	0.6634	0.9658	0.7885
7	0.7722	0.8029	0.8333	17	0.7273	0.9721	0.9707
8	0.9968	0.9600	0.9756	18	0.4043	0.9641	0.696
9	0.8994	0.9998	0.9141	19	0.9929	0.7635	0.9603
10	0.6391	0.9764	0.4551	20	0.9035	1.0000	0.8837

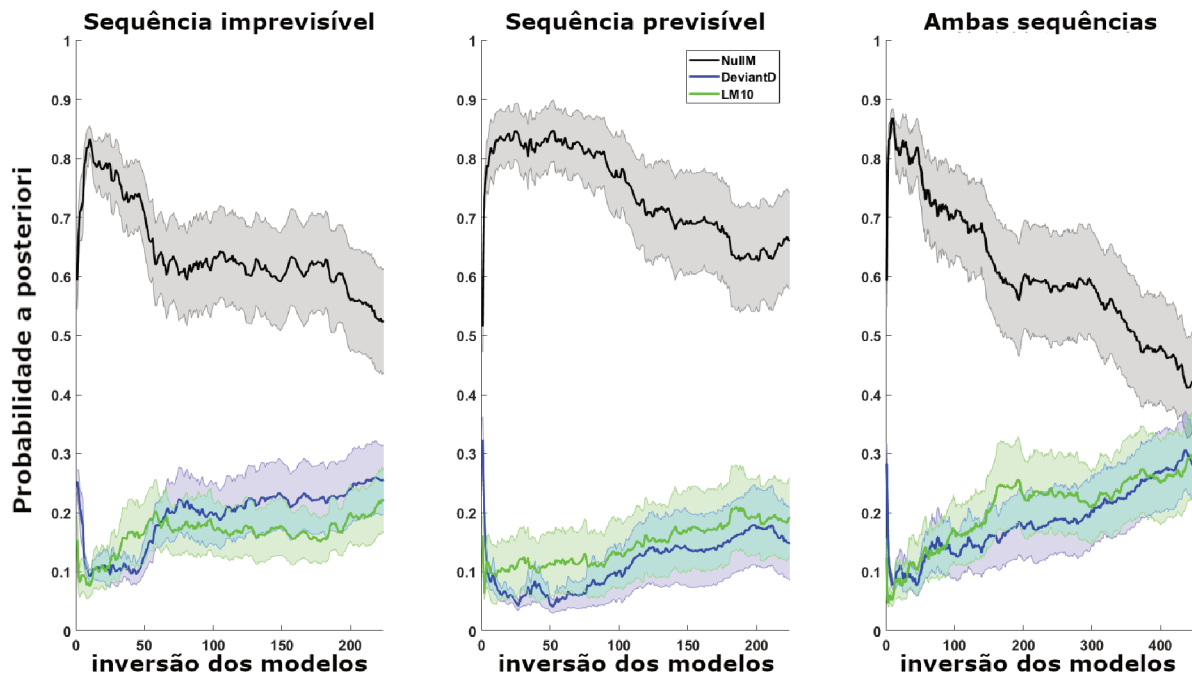


Figura 4.3.6 – Média dos testes de hipóteses para o design clássico utilizando dados reais.

Com o objetivo de avaliar melhor a resposta global nas três condições experimentais para o design clássico, a Figura 4.3.6 mostra a média (linha contínua) e o desvio padrão (área colorida) do teste de hipóteses considerando todos os sujeitos. Nesta figura é possível observar que o modelo nulo (M0) é o que melhor explica a dinâmica cortical para as três condições experimentais. Entretanto, ao longo das inversões, a probabilidade a posteriori

do modelo nulo tende a diminuir, enquanto a probabilidade do modelos DD e BL10 tende a aumentar. Esta tendência pode ser observada principalmente quando ambas as sequências de estímulos são consideradas na inversão dos modelos (no gráfico da direita).

É interessante notar que este decaimento da probabilidade do modelo M0 é mais sutil para o experimento previsível, indicando que, mesmo quando o sujeito seria capaz de prever os próximos estímulos, o modelo que considera o processamento cortical como sendo um fenômeno aleatório (nulo/M0) é o que melhor explicaria a resposta cortical obtida.

Comparando apenas os modelos DD e BL, podemos observar que o modelo DD obteve probabilidade média ligeiramente maior no experimento com estímulos imprevisíveis, enquanto o modelo BL10 apresentou probabilidade ligeiramente maior para o experimento com estímulos previsíveis. Enquanto que, considerando ambas as sequências (gráfico da direita), onde o número de inversões é maior, a probabilidade dos dois modelos são praticamente iguais.

De forma global para todos os sujeitos, e confirmando a Tabela 3, nenhum modelo obteve probabilidade a posteriori superior à 95%, indicando que o teste de hipóteses não gerou resultados conclusivos após 224 e 448 inversões.

4.3.2 Design adaptativo

As simulações prévias mostraram que existe a tendência de uma mesma quantidade de estímulos serem apresentados várias vezes de forma repetitiva e sequencialmente. Por exemplo, na Figura 4.2.1.D para simulação do modelo DD, podemos notar que a quantidade máxima de estímulos frequentes, representada pela cor amarela, é apresentada repetidamente mais de 100 vezes. Entretanto, a quantidade máxima de repetições nos experimentos reais é limitada a 64 repetições, para cada quantidade de estímulos possíveis. E ainda, conforme detalhado na metodologia, os sinais EEG referentes à quantidade de estímulos determinada pelo design adaptativo, foram utilizados respeitando a ordem em que foram apresentados ao sujeito (para manter máxima compatibilidade entre a sequência de estímulos e a resposta cortical no tempo). Desta forma, dada a limitação de 64 repetições por cada quantidade de estímulos, sempre que o design adaptativo selecionou a mesma quantidade de estímulos mais de 64 vezes, foi necessário utilizar os mesmos dados novamente para completar o mesmo número de inversões realizadas com o design clássico (224 - blocos imprevisíveis e previsíveis, e 448 - ambos blocos). Como pode ser visto nas Figuras 4.3.7 a 4.3.11, esta repetição de dados provocou um padrão repetitivo (oscilações) na probabilidade a posteriori dos modelos. A repetição de dados, como era de se esperar, prejudicou a evolução e a convergência da probabilidade a posteriori para os sujeitos 1, 6, 7 e 18, que mostraram a convergência com uso do design clássico. Entretanto, como pode ser visto pela média entre os sujeitos, Figura 4.3.12, tal fato não afetou significativamente os resultados globais, como discutiremos a seguir.

As Figuras 4.3.7 a 4.3.11 mostram como a probabilidade a posteriori varia ao longo do tempo de acordo com as mudanças corticais mensuradas pelo EEG utilizando-se o design adaptativo para os diferentes sujeitos (painéis 1 - 20). Para cada sujeito, o teste de hipóteses foi aplicado utilizando: apenas os blocos com sequência não previsível (à esquerda); apenas os com sequência previsível (centrais); e todos os blocos experimentais com sequências previsíveis e não previsíveis (à direita). Assim, os gráficos da direita possuem maior número de inversões (448) pois possuem mais dados a serem analisados, contra 224 em cada um dos outros experimentos.

Como se observa, e de modo similar ao design clássico, o comportamento da probabilidade a posteriori é distinta entre os sujeitos, tanto ao longo do tempo (inversões), quanto em relação à conclusão final dos modelos. Podemos observar também que, para um mesmo sujeito, existe variação da probabilidade final quanto ao bloco experimental em análise.

Utilizando a mesma estratégia usada para desenvolver a Tabela 3, a Tabela 4 integra os resultados globais mostrados nas Figuras 4.3.7 a 4.3.11, indicando para cada sujeito qual o modelo melhor explica o processamento cortical ao final de cada um dos experimentos. Considerando o valor final do teste de hipóteses para cada sujeito, podemos observar que o design adaptativo teve maior número de conclusões favoráveis (acima de 95%) do que o design clássico (Tabela 3), principalmente para os blocos previsíveis. Além disso, para o design clássico, as probabilidades inferiram em favor, principalmente, do modelo nulo. Para o design adaptativo, os testes de hipóteses concluíram, principalmente, em favor dos modelos BL10 e DD.

A Figura 4.3.12 integra os resultados das Figuras 4.3.7 a 4.3.11 por meio da média (linhas contínuas) e do desvio padrão (área colorida). Como pode ser observado, a convergência foi mais rápida para os blocos previsíveis, e a diferença entre os modelos DD e BL10 em ambos os blocos foi mais proeminente. Por fim, observa-se que os resultados para os blocos de sequência imprevisível foram similares entre os designs clássico (Figura 4.3.6, esquerda) e adaptativo (Figura 4.3.12, esquerda).

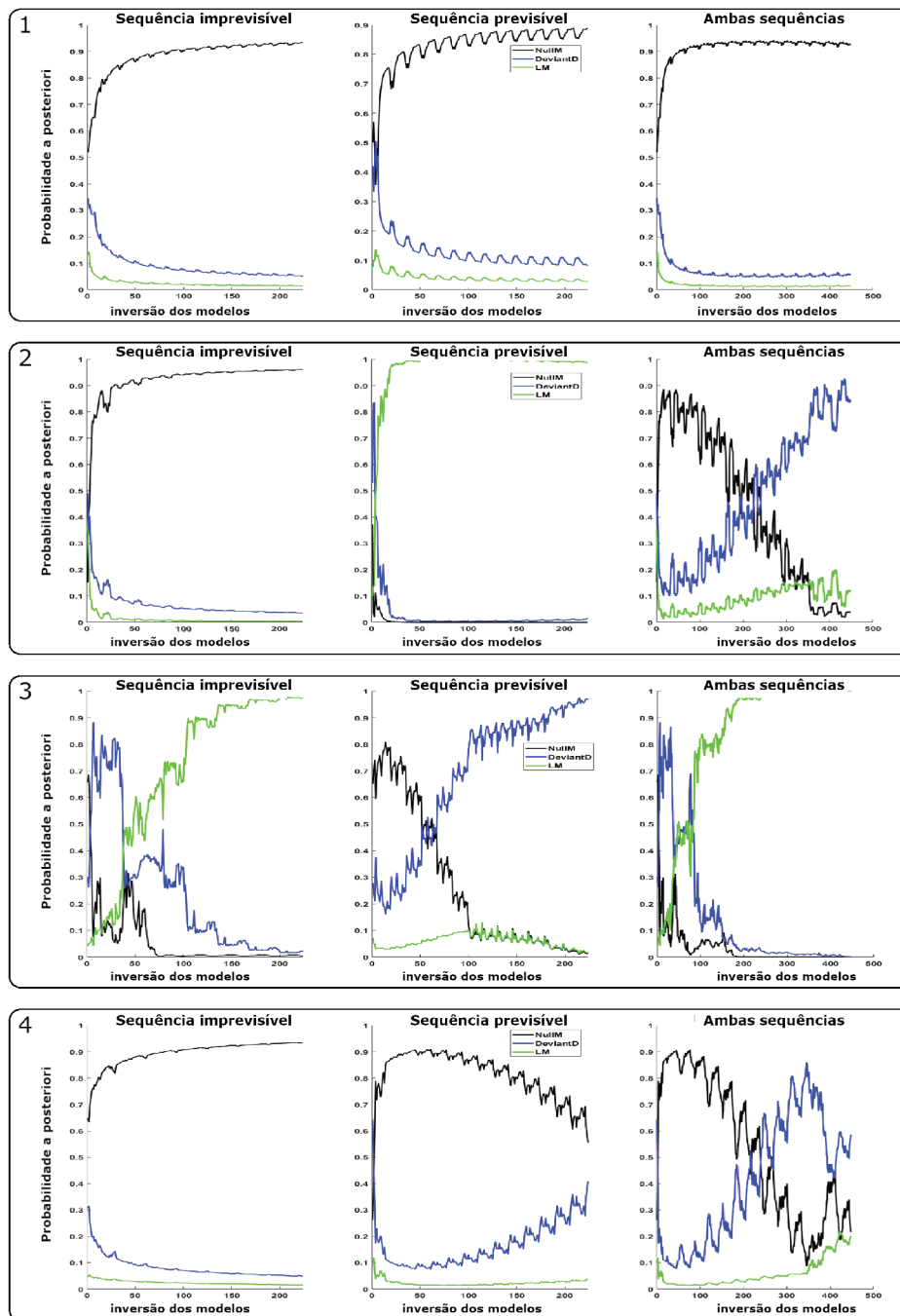


Figura 4.3.7 – Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 1 a 4. São apresentados os testes de hipóteses de acordo com a previsibilidade na sequência dos estímulos desviantes: imprevisível (gráficos da esquerda), previsível (gráficos centrais), e considerando ambas os experimentos (gráficos da direita). As cores representam a resposta dos modelos (M0: preto; DD: azul; BL10: verde) ao longo das inversões.

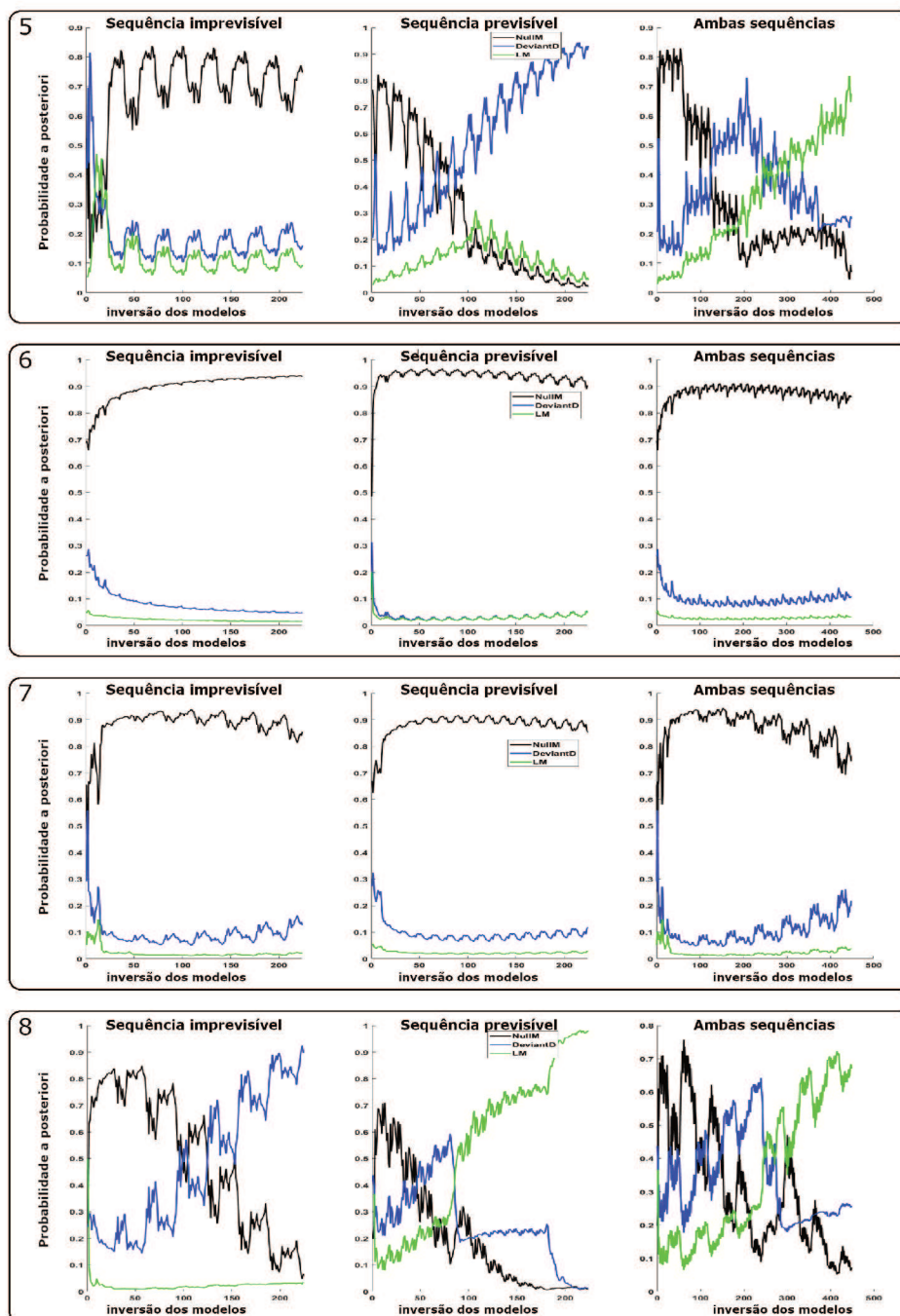


Figura 4.3.8 – Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 5 a 8.

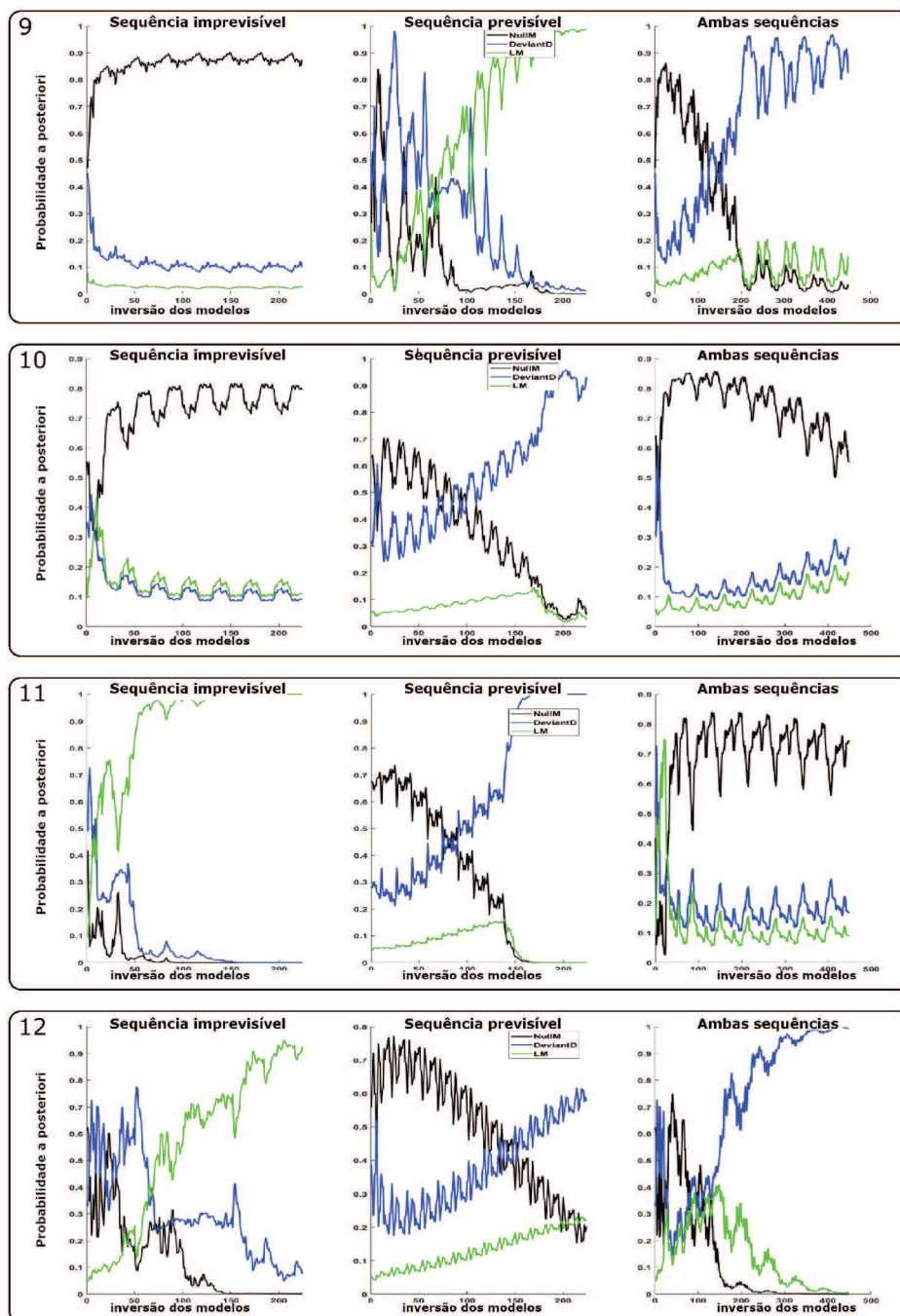


Figura 4.3.9 – Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 9 a 12.

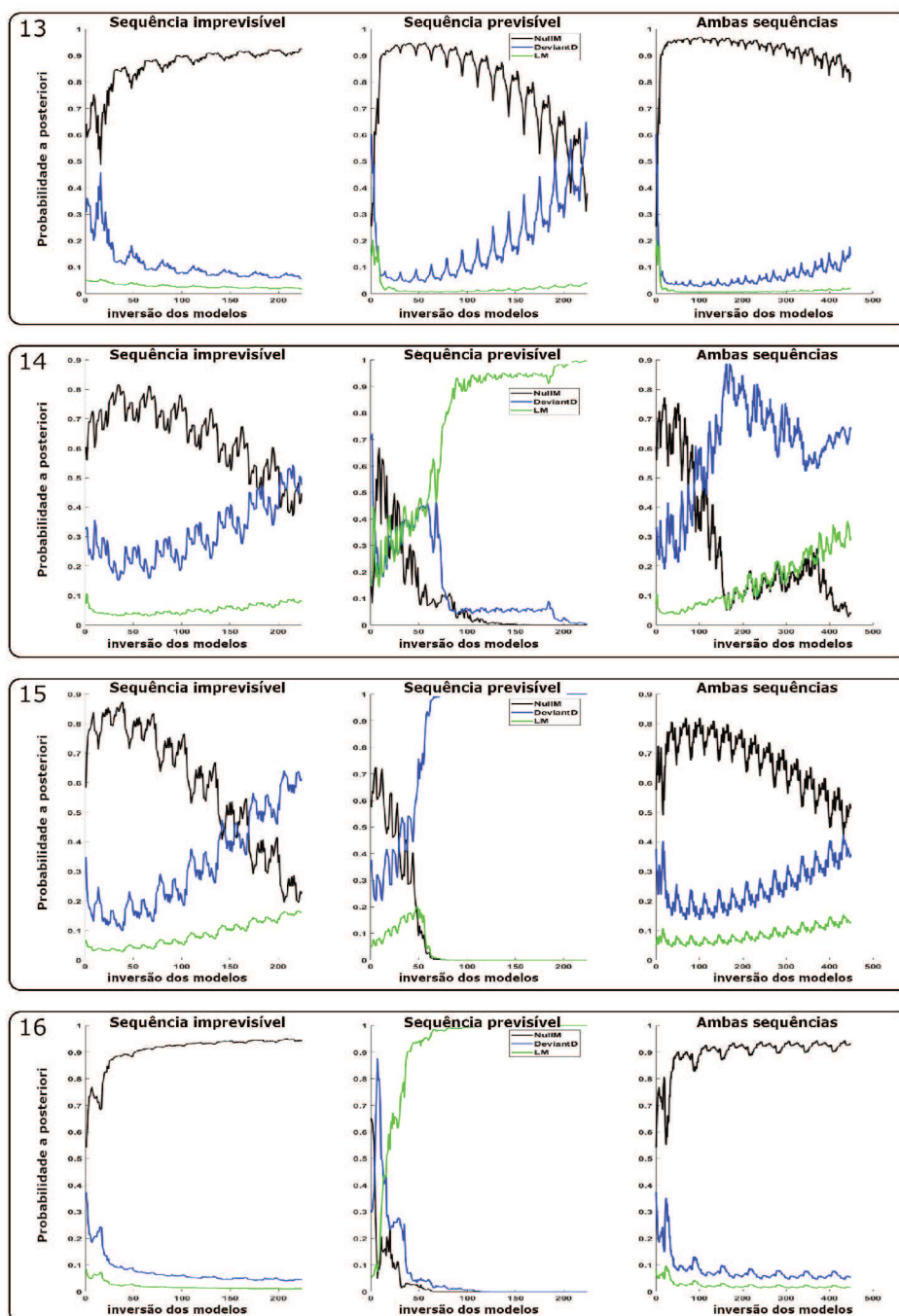


Figura 4.3.10 – Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 13 a 16.

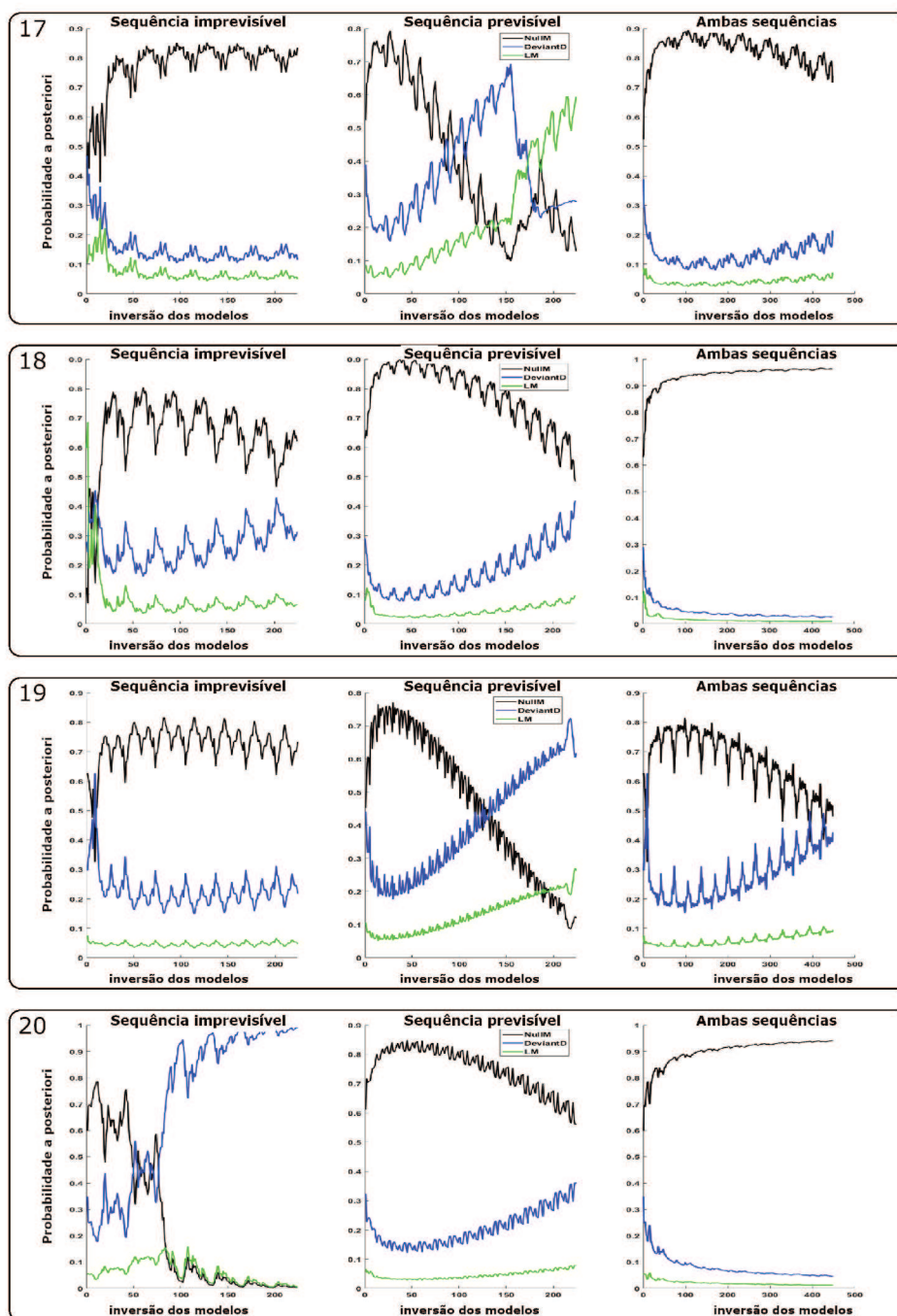


Figura 4.3.11 – Teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais para os sujeitos 17 a 20.

Tabela 4 – **Probabilidade a posteriori ao final dos experimentos com design adaptativo para os 20 voluntários da pesquisa.** Para cada condição experimental (Imprev, Prev e Ambos), e para cada sujeito (S), é apresentada a probabilidade a posteriori final do modelo que melhor explica o processamento cortical. As cores indicam para qual modelo a probabilidade faz referência, sendo preto: M0, azul: DD, e verde: BL10. Campos em cinza destacam as probabilidades conclusivas ($> 95\%$).

S	Imprev	Prev	Ambos	S	Imprev	Prev	Ambos
1	0.9325	0.8885	0.9279	11	1.0000	1.0000	0.7400
2	0.9613	0.9843	0.8445	12	0.9229	0.578	0.9928
3	0.9759	0.9673	0.9994	13	0.9245	0.5822	0.8374
4	0.9347	0.5548	0.5842	14	0.4751	0.9968	0.6707
5	0.7466	0.9302	0.6745	15	0.6136	1.0000	0.5132
6	0.9367	0.9043	0.8588	16	0.9416	1.0000	0.9312
7	0.8534	0.8521	0.7432	17	0.8356	0.594	0.7400
8	0.8976	0.9806	0.6710	18	0.6210	0.4843	0.9616
9	0.8755	0.9888	0.8238	19	0.7343	0.6176	0.4801
10	0.7958	0.9302	0.5518	20	0.9904	0.5628	0.9407

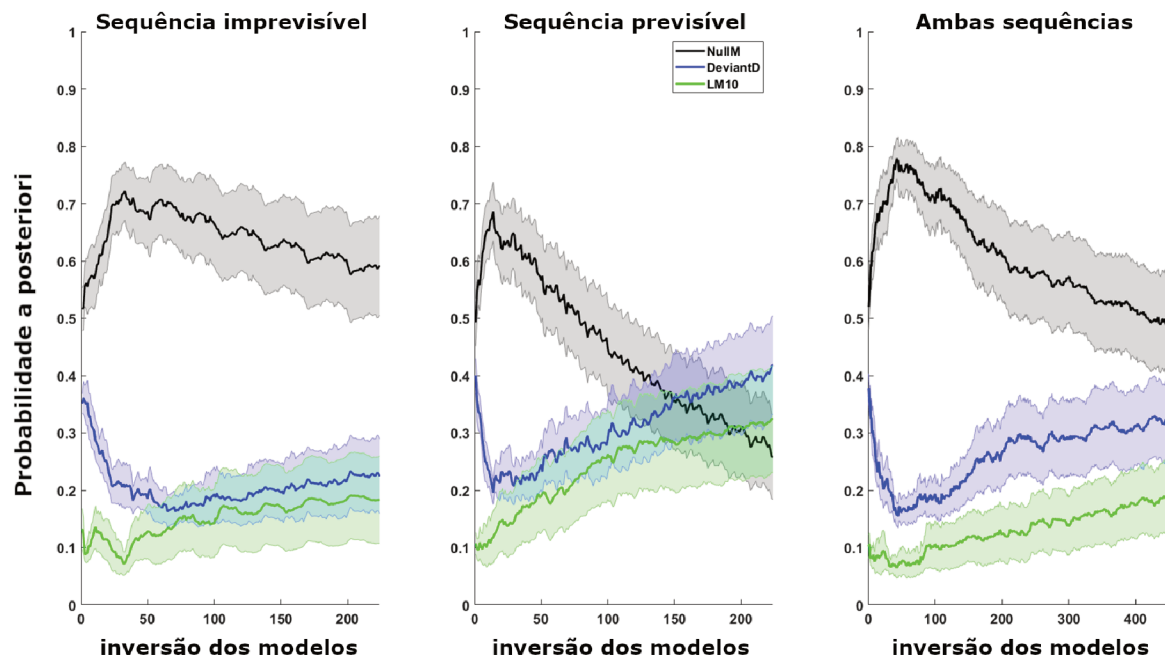


Figura 4.3.12 – Média do teste de hipóteses para o design adaptativo com dados reais.

Além destas análises, podemos observar na Figura 4.3.13 a quantidade de estímulos selecionada pelo design adaptativo segundo o tipo de experimento (imprevisível: painel da esquerda; previsível: painel central; ambos: painel da direita), para cada um dos sujeitos (eixo vertical). Podemos observar que a quantidade de estímulos varia entre os sujeitos e também entre os experimentos. Para alguns sujeitos não houve alteração do

padrão ao longo do tempo, apresentando a mesma quantidade de estímulos para todas as inversões (224 ou 448). A maioria das variações ocorreram no sentido de mudar da máxima quantidade de estímulos para a mínima possível, exatamente como observado nos experimentos com dados simulados.

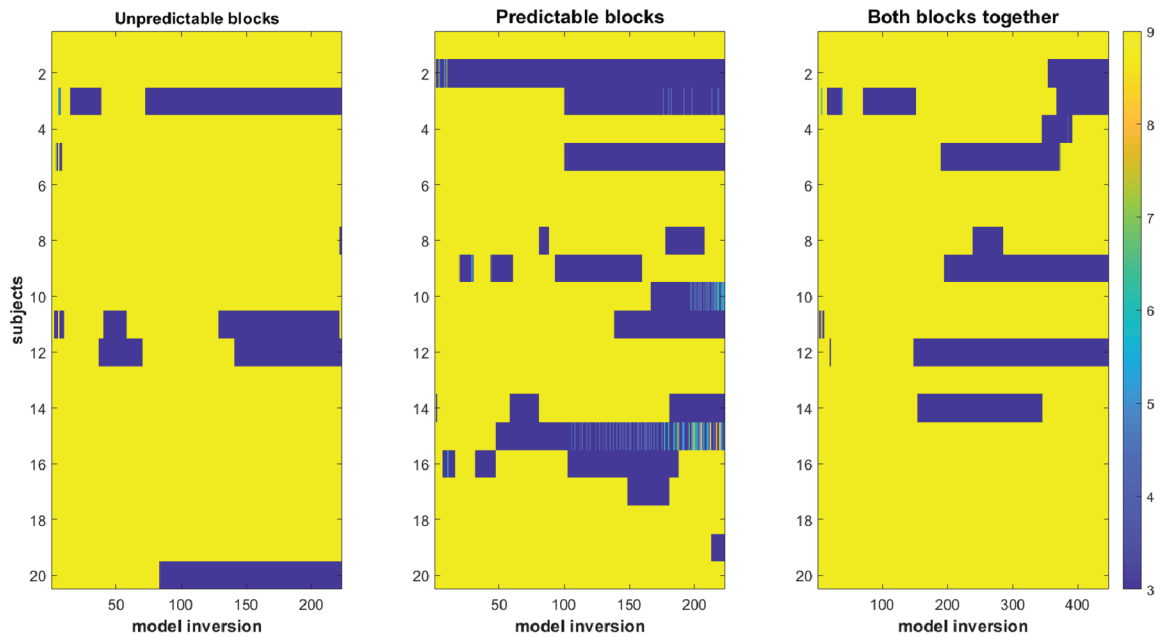


Figura 4.3.13 – **Resultado do design adaptativo para a escolha da sequência dos estímulos.** Para cada sujeito, eixo vertical, é apresentado a quantidade de estímulos proposto pelo design adaptativo para cada inversão (eixo horizontal). A quantidade de estímulos variou entre 3 estímulos (2 frequentes e 1 desviante), representado pela cor azul, e 9 estímulos (8 frequentes e 1 desviante), representado pela cor amarela. O resultado é mostrado de acordo com a sequência dos estímulos: não previsível (painel da esquerda), previsível (painel central), e considerando ambas as sequências (painel da direita).

Discussão

Neste capítulo são discutidos os resultados alcançados e a relevância do nosso trabalho, bem como sugestões para pesquisas futuras.

5.1 Implementação dos métodos de correção de artefatos

Na primeira parte do trabalho, comparamos a performance de diferentes métodos de correção de artefatos implementados em *single-trial*, simulando um experimento em tempo real. Um método offline típico foi utilizado como *benchmark* para verificar se os métodos aqui utilizados eram capazes de alcançar resultados próximos (ou melhores) que a abordagem offline. Precisamente, investigamos a capacidade dos métodos em: (i) revelar a resposta cortical de incompatibilidade (MMN), (ii) evidenciar as modulações sutis no MMN decorrente da previsibilidade da sequência dos estímulos sonoros, e (iii) identificar o modelo computacional mais provável de explicar o comportamento cortical em análise *single-trial*. Todos os métodos aqui analisados exibiram a resposta MMN, mas com menos intensidade para o método ICA online (Figura 4.1.1.A). Além do método Offline, os métodos ASR e EMD online foram capazes de evidenciar a modulação sutil da MMN (Figura 4.1.1.B). E por fim, ASR revelou ser mais sensível para revelar os processos de aprendizagem perceptual (Figura 4.1.2).

Os métodos de correção de artefatos foram implementados em *single-trial*, com o objetivo de viabilizar análises do ERP. Como os resultados mostraram, os métodos foram capazes de atenuar ruídos do sinal EEG, evidenciando a resposta MMN. No entanto, todos apresentaram restrições quanto à abordagem de ERP.

Os desenvolvedores do método ASR definem a necessidade de um sinal livre de artefatos de, no mínimo, 1 minuto para realizar a calibração do sistema. No entanto, devido à característica do nosso sinal, a calibração do método foi implementada com apenas 30 segundos, uma vez que os estímulos auditivos foram iniciados após 30 segundos do início

da coleta. Nossos resultados mostram que, mesmo utilizando uma janela de tempo menor do que a indicada para a calibração, o método foi capaz de remover artefatos e destacar os padrões da resposta MMN. No decorrer da implementação do ASR, percebemos que os eletrodos ruidosos, identificados durante a calibração, deveriam ser corrigidos ou mesmo eliminados para o que o método funcionasse adequadamente. Isso ocorre porque, como ASR aplica a Análise de Componentes Principais (PCA) para filtrar o sinal, os artefatos presentes nos dados de calibração (que deveriam ser livres de artefatos) podem ser propagados para as próximas etapas do processamento. Além disso, como os artefatos (internos e externos) mudam ao longo do experimento, é recomendado que o método seja recalibrado. Vale ressaltar também que modificamos o método ASR para adaptá-lo à análise do potencial evocado. Para fazer isso, em vez de extrapolar as últimas amostras do sinal, conforme descrito na seção 3.1.4, consideramos todo o conjunto de dados ao longo do tempo dentro de cada época.

O método FORCe foi projetado para ser totalmente automatizado, portanto, nenhum período de calibração ou configuração de parâmetros são necessários. No entanto, o método requer pelo menos um segundo de sinal para poder remover os artefatos. A princípio, utilizamos a mesma janela de tempo (-200 ms a 500 ms) usada para os outros métodos, mas os resultados não foram satisfatórios. A variabilidade na amplitude MMN entre os sujeitos foi muito grande neste caso, provavelmente porque esta janela de tempo menor não foi insuficiente para identificar os componentes ruidosos do sinal. Portanto, aumentamos a janela de tempo em 1 segundo (-1.2 s a 500 ms), respeitando o requisito para implementação do método. Portanto, o método não parece ser otimizado para análise de segmentos curtos de dados. Além disso, grandes janelas de tempo podem afetar o desempenho do sistema, adicionando pelo menos um segundo extra de dados a serem processados. De fato, comparado com outros métodos, FORCe foi o método que dispendeu mais tempo para realizar a correção de artefatos (Tabela 2), mesmo quando a análise foi realizada com a janela de tempo menor.

Para implementar o método EMD online, primeiro calculamos a série temporal média dos eletrodos de interesse e, depois, aplicamos a correção de artefatos. Escolhemos essa abordagem para evitar que as funções do modo intrínseco (IMFs) fossem computadas para todos os 63 eletrodos, o que exigiria um tempo proibitivo para uma implementação em tempo real. Embora isso pudesse atenuar características importantes do sinal, uma vez que a média suaviza o sinal, os resultados mostraram que este processamento não afetou a resposta MMN. Além disso, embora a literatura mostre várias estratégias para identificar e extrair IMFs com características ruidosas (PATEL et al., 2016; WANG et al., 2016; GAUR et al., 2018), usamos um limiar simples para cada IMF, evitando que IMFs inteiras fossem eliminadas. Para isto, nosso método EMD online necessitou de um período de calibração contendo 1 segundo de sinal livre de artefatos (aproximadamente o mesmo tamanho das épocas). Ao fazer isso, obtivemos um número similar de IMFs tanto

para calibração quanto para o processamento.

Na implementação do método ICA online, a matriz de mistura foi estimada considerando o sinal de calibração, então removemos as componentes com artefatos (principalmente a piscada de olhos) e, em seguida, aplicamos essa matriz de mistura sem artefatos em todas as épocas subsequentes. Portanto, diferente dos outros métodos, foi necessário a intervenção do pesquisador para identificar as componentes ruidosas no período da calibração. Isso poderia ser feito de forma automática escolhendo sempre a primeira componente a ser removida, assumindo que ela contém artefatos de piscada dos olhos. No entanto, esta suposição nem sempre é verdadeira. Além disso, a escolha apenas da primeira componente, impediria a identificação de outras componentes ruidosas.

Comparando o tempo despendido na calibração por cada método (Tabela 1), podemos perceber que o método ASR foi o que demandou mais tempo para ser calibrado, seguido do ICA, com uma diferença entre eles de aproximadamente 2 segundos. Com exceção do método FORCe, que não precisa ser calibrado, o método EMD foi o mais rápido para computar a calibração. Entretanto, é necessário ressaltar que as IMFs do sinal foram extraídas da média dos eletrodos de interesse, ou seja, seria similar dizer que o EMD atua apenas em um canal. Para fazer uma comparação mais equiparada, o valor médio encontrado de 0,0278 segundos teria que ser multiplicado por 63, que é a quantidade de eletrodos que os outros métodos utilizaram, resultando então em 1,7539 segundos, que mesmo assim, é um tempo inferior ao dos demais métodos. Para o processamento online (Tabela 2), o menor tempo de execução foi o do método ICA, seguido pelo método EMD. Vale ressaltar que o processamento do ICA para corrigir os artefatos ocorre por uma multiplicação de matrizes, considerando o sinal da época e a matriz obtida durante a calibração, por isto, este método não necessita de muito tempo de processamento. Para o método EMD, vale a mesma observação anterior sobre a média dos eletrodos. Portanto, um valor mais equiparado para comparação seria de 0,2418 segundos (0,0038 segundos * 63 eletrodos). Apesar do método FORCe não necessitar de calibração, seu tempo de execução foi muito alto em comparação aos demais métodos, demandando mais de 5 segundos para processar cada época do sinal. Este tempo é superior ao intervalo existente entre a apresentação de um estímulo e outro, podendo ser inviável para aplicações online.

Todos os métodos foram aplicados conforme o *onset* dos estímulos externos (épocas) e não contínuos no tempo. Tal estratégia, quando implementada para estudos envolvendo potenciais evocados, pode melhorar o tempo de processamento, uma vez que a correção é aplicada apenas para os períodos relevantes da análise.

5.2 Análise da resposta de incompatibilidade - MMN

Todos os métodos de correção de artefatos revelaram o pico negativo da resposta da MMN. Entretanto, os métodos ICA online e FORCe não foram capazes de ressaltar

a modulação da resposta MMN, que é decorrente da previsibilidade da sequência dos estímulos sonoros. Conforme discutido por Lecaigard et al. e Wacongne et al., a previsão mais acurada sobre os próximos eventos, diminui o erro de predição e, consequentemente, diminui a amplitude MMN (LECAIGNARD et al., 2015; WACONGNE; CHANGEUX; DEHAENE, 2012). Em outras palavras, a diminuição da amplitude da MMN reflete os mecanismos sutis de aprendizado relativos às regularidades no ambiente.

Devido à sua relação com os processos de aprendizagem implícita, o MMN tem sido utilizado para estudar a percepção de fala com fonemas de língua estrangeira (CHEOUR et al., 2002; TAMMINEN et al., 2015); para indicar o estado de despertar de pacientes em coma (FISCHER et al., 2004), para esclarecer o processo de aprendizagem em indivíduos com transtorno do espectro do autismo (HAKER; SCHNEEBELI; STEPHAN, 2016), e também investigar o funcionamento do erro de predição ao longo da via auditiva central em nível neuronal (PARRAS et al., 2017).

Nossos resultados mostram que os métodos FORCe e o ICA dificilmente revelaram a modulação MMN (Figura 4.1.1.B). Embora suas amplitudes MMN fossem menores para a condição previsível, não houve diferença significativa entre as condições de previsibilidade. Nossa hipótese é que estes métodos identificaram como artefato algumas pequenas variações de amplitude presentes em *single-trial*, e estas variações seriam relevantes para caracterizar o efeito da previsibilidade ao processar os ERPs.

Os métodos ASR e EMD preservaram a modulação da amplitude MMN inerente às condições previsíveis. A diferença de amplitude entre as duas condições (previsível e imprevisível) foi mais significativa para o método ASR. A forma como ASR identifica e remove os artefatos é decorrente de um processo mais refinado e complexo, se comparado ao EMD. Isto preserva as características e nuances do sinal cortical, o que possibilitou a melhor diferenciação na modulação MMN.

5.3 Análises dos modelos sobre a percepção sensorial

Para investigar ainda mais o desempenho dos métodos de remoção de artefatos, exploramos os processos cognitivos envolvidos na escuta passiva de uma sequência *oddball* auditiva. Para isto, usamos os dados filtrados pelo método Offline, bem como por ASR e EMD online, que foram os métodos de melhor desempenho para evidenciar a ocorrência de respostas da MMN.

Nossos resultados (Figura 4.1.2) mostraram que o modelo nulo (M0) predominou sobre os modelos CD, LD e BL2 ao longo de todo o ERP para todos os métodos de correção de artefatos (Offline, ASR e EMD). Os outros modelos (DD, BL6, BL10, BL100) superaram o modelo nulo após aproximadamente 150 ms, o que significa que puderam explicar as modulações em *single-trial* dos potenciais evocados auditivos.

Em torno da latência MMN (100-250 ms), o método Offline apresentou resultados

favoráveis para os modelos DD e BL10. Resultados semelhantes foram obtidos com ASR e EMD, embora o ASR tenha revelado janelas de tempo ligeiramente maiores. Curiosamente, os valores de *log-Bayes factor* obtidos com ASR, foram mais significativos em comparação aos outros métodos. Isto sugere que ASR foi possivelmente melhor na identificação dos artefatos e na correção dos sinais, o que não prejudicou as particularidades presentes nos potenciais evocados auditivos em *single-trial*.

Quanto aos modelos de aprendizagem Bayesianos (BL2, BL6, BL10 e BL100), aqueles que se destacaram (BL10 e BL100), apontam para um mecanismo de ponderação temporal. Ou seja, as observações mais próximas do instante de tempo t recebem maior peso do que as mais distantes no tempo. Esta ponderação também foi identificada por outros pesquisadores ((LECAIGNARD et al., 2018; OSTWALD et al., 2012; SANCHEZ et al., 2016)) e explica o desempenho superior do modelo que usa um valor de esquecimento igual a 10 (BL10), seguido de perto pelo desempenho do BL100. Curiosamente, BL100 também provou ser uma explicação plausível para o início do componente P3a, sugerindo que esta componente do potencial evocada necessita de mais informações no passado (maior valor de τ) para ser gerada. Observe que a componente P3a foi evidenciada pelo modelo BL100 apenas quando os sinais foram filtrados pelos métodos ASR e EMD. Isto ocorreu porque estes métodos permitiram corrigir e manter os *trials* rejeitados pela análise Offline, permitindo, assim, uma inferência mais sensível e mais informativa.

Analisando de forma mais detalhada os modelos que mais se destacaram, DD e BL10, percebemos como eles geraram inferências diferentes entre os sujeitos (Figura 4.1.3). Estes modelos, mesmo indicando a resposta MMN de forma global, não são suficientes para explicar a dinâmica cortical para todos os sujeitos. Por exemplo, para o sujeito 5, o modelo nulo sobressaiu sobre os modelos DD e BL10 ao longo de toda a época, indicando que, para este sujeito, não houve percepção ou diferenciação entre o som frequente e o desviante (DD), tão pouco houve aprendizado do padrão em que estes estímulos foram apresentados (BL10). Resultados semelhantes podem ocorrer porque os parâmetros utilizados nos modelos são os mesmos para todos os sujeitos, desconsiderando assim, a individualidade na dinâmica cortical de cada sujeito. Além disso, este resultado indicando dinâmica cortical aleatória (M0), pode ser consequência do protocolo experimental, uma vez que os estímulos auditivos foram ouvidos de forma passiva. Desta maneira, a resposta cortical do sujeito pode ter se portado de forma aleatória simplesmente porque o sujeito não estava prestando atenção no padrão de estimulação. Vale ressaltar também que, mesmo os sujeitos que apresentaram a resposta MMN de acordo o modelo DD ou BL10, todos apresentaram latências e comprimentos da resposta diferentes entre si, ressaltando ainda mais a individualidade do comportamento cortical.

Ainda sobre à Figura 4.1.3, percebemos que o método ASR evidenciou a resposta dos modelos para o maior número de sujeitos comparado aos métodos Offline e EMD.

Nesta primeira etapa do estudo, abordamos um dos desafios mais importantes para

usar a otimização do design adaptativo online de maneira rotineira: a necessidade de lidar com artefatos em tempo real. Nossos resultados fornecem evidências de que algumas estratégias automáticas para corrigir artefatos em tempo real (como ASR e EMD) podem melhorar a qualidade dos dados, permitindo que os modelos computacionais sejam atualizados em *single-trial*.

5.4 Teste de hipóteses e design adaptativo

A segunda parte do projeto objetivou validar o teste de hipóteses e o design adaptativo para aplicações em tempo real.

Inicialmente, validamos o teste de hipóteses e o design adaptativo com sinais simulados. Nesta etapa verificamos que é possível implementar testes de hipóteses segundo uma abordagem online. Desta forma, ao final do experimento, temos a probabilidade dos modelos explicarem os sinais corticais. Também confrontamos a diferença entre o design clássico e o adaptativo em relação à conclusão do experimento, mostrando que o design adaptativo gerou probabilidades conclusivas (acima de 95%) de forma mais rápida do que o design clássico. Em condições reais, concluir de forma mais rápida significa que o experimento, coleta de dados, pode durar menos tempo. Isto porque, assim que a probabilidade a posteriori de um dos modelos alcançar 95%, é possível finalizar o experimento e concluir que, com 95% de certeza, o modelo em questão consegue explicar os dados corticais.

Entretanto, para isto, alguns parâmetros para guiar o teste de hipóteses devem ser estabelecidos. Por exemplo, na presença de ruído, as primeiras inferências podem ser conclusivas em favor do modelo nulo. Porém, ao longo do tempo, a probabilidade a posteriori de outro modelo pode convergir e mostrar resultados conclusivos. Desta maneira, um tempo mínimo de coleta deve ser considerado, garantindo que as convergências aconteçam e, também, evitando conclusão erradas.

As simulações evidenciaram que o nível de ruído interfere drasticamente na probabilidade a posteriori. O aumento do ruído provou conclusões mais lentas no teste de hipóteses, ou seja, mais estímulos foram necessários para gerar probabilidades a posteriori acima de 95%. Este resultado ressalta a necessidade de implementar métodos de correção de artefatos durante a coleta dos dados.

Constatamos também que a quantidade de informação (horizonte 1 e 2) na inversão dos modelos não provocou diferenças relevantes no teste de hipóteses. Vale ressaltar que, quanto maior a quantidade de dados a serem analisados no teste de hipóteses, maior será o tempo de processamento para calcular a probabilidade a posteriori de cada modelo. Desta maneira, podemos concluir que utilizar apenas um estímulo desviante, juntamente com os estímulos frequentes que o precedem, é suficiente para gerar resultados conclusivos e evitar tempo de processamento desnecessário.

Com estas simulações também foi possível verificar o comportamento do design adap-

tativo na escolha da quantidade de estímulos que são apresentados. No design clássico, todas as quantidades de estímulos frequentes possíveis (agrupamentos), no caso de 3 a 9 estímulos frequentes, tem a mesma probabilidade de serem apresentados. Desta forma, todos os agrupamentos são apresentados o mesmo número de vezes de forma randômica. Para o design adaptativo isto não ocorre. Para algumas simulações podemos perceber que alguns agrupamentos não foram apresentadas. Além disso, é notável que o design adaptativo tem preferência por escolher e intercalar os agrupamentos com menor (3) e maior (9) número de estímulos frequentes. Isto ocorre porque os agrupamentos são escolhidos de forma a maximizar a divergência de Jensen-Shannon. Ou seja, para cada agrupamento, esta divergência é calculada baseada na probabilidade do sinal (y) dado cada modelo em análise (Equação 15), fazendo assim a comparação entre os modelos para um mesmo número de estímulos. O agrupamento que mostrar o maior valor de divergência entre os modelos, é o agrupamento escolhido e apresentado no próximo instante de tempo. Como o intuito do design adaptativo é justamente apresentar os agrupamentos que realmente provocam diferenciação na resposta dos modelos, aqueles agrupamentos que não o fazem, ou que são intermediários, não são apresentados.

Estas simulações mostraram que é possível implementar o teste de hipóteses e o design adaptativo em abordagens single-trial em tempo real. Além disso, o design adaptativo mostrou melhores resultados comparados ao design clássico. Mas vale ressaltar que o nível de ruído pode prejudicar o teste de hipóteses.

Posteriormente, implementamos o teste de hipóteses e o design clássico utilizando dados reais de EEG. Para isto, consideramos os mesmos sinais EEG da primeira etapa do trabalho, que foram filtrados pelo método ASR.

Os resultados mostraram que, apesar da viabilidade em aplicar o teste de hipóteses por meio do design clássico, houve variabilidade nas probabilidades a posteriori em decorrência dos diferentes blocos experimentais (sequência previsível e imprevisível) e, principalmente, em decorrência dos diferentes sujeitos da pesquisa. Para alguns sujeitos (1, 6, 9), os blocos previsíveis agregaram mais informações referente ao comportamento cortical. Para outros (2, 3, 7, 13, 18), os blocos não previsíveis foram mais informativos. Em contra partida, quando os blocos foram analisados de forma combinada, alguns sujeitos (1, 2, 4, 6, 7) apresentaram resultados diferentes aos blocos analisados separadamente. Esta diferença pode ter ocorrido em decorrência da quantidade de dados analisados, já que, na análise combinada dos blocos, a quantidade de estímulos é o dobro das anteriores. A variabilidade entre os sujeitos e os blocos experimentais evidencia a necessidade de que os estímulos sejam apresentados de forma adaptativa e otimizada para cada sujeito, uma vez que o comportamento cortical de cada sujeito também é individualizado.

Outra questão a ser ressaltada com estes resultados é a quantidade de estímulos que um experimento deve conter. Podemos observar que, para alguns sujeitos, o teste de hipóteses não foi conclusivo (probabilidade a posteriori acima de 95%) mas estava convergindo para

tal conclusão (sujeitos 2, 3, 9, 11, 12, 15, 16 considerando ambos os experimentos), ou ainda estava em estado de confronto entre os modelos (sujeitos 1, 4, 6, 7, 10, 14, 18). Então, se fossem apresentados mais estímulos a estes sujeitos, com o intuito de aumentar o número de inversões, será que o teste de hipóteses não poderia ser conclusivo? Em outras palavras, o mesmo experimento, se fosse realizado com o teste de hipóteses em tempo real, poderia ser mais informativo, uma vez que o experimento pararia apenas quando houvesse uma conclusão em favor de um dos modelos em análise. Claro que isto exigiria uma condição de parada relacionada à duração do experimento, evitando experimentos demasiadamente longos que possam desgastar o sujeito da pesquisa.

Para alguns sujeitos (5, 8, 17, 19, 20) houve conclusão, ou tendência, em favor do modelo nulo, indicando que não houve relação de causa e efeito entre os estímulos auditivos e o sinal EEG. Estes resultados estão de acordo com o resultado da energia-livre relativa por sujeito (Figura 4.1.3), discutida na primeira parte do trabalho. Podemos hipotetizar que, para estes mesmos sujeitos, fosse realizado um experimento em que eles prestassem atenção nos estímulos auditivos, ao invés de ser feito de forma passiva. Então, poderíamos esperar que o teste de hipóteses indicasse uma percepção aos estímulos desviante (modelo DD) ou até mesmo um aprendizado no padrão da apresentação dos estímulos (modelo BL10). Caso contrário, outra análise deveria ser realizada para adaptar os parâmetros dos modelos em relação ao sujeito. Entretanto, esta tarefa não seria trivial, uma vez que estes parâmetros deveriam ser modificados de forma empírica.

Apesar da variabilidade encontrada no teste de hipóteses entre os sujeitos, a probabilidade a posteriori nas primeiras inversões inferiram em favor do modelo M0 para todos os sujeitos. Tal resultado é coerente quando pensamos no comportamento cortical de forma geral. No início do experimento, o sujeito não possui nenhum conhecimento prévio de como são os estímulos auditivos e de como eles serão apresentados. Existe apenas a instrução que os pesquisadores deram ao sujeito. Desta maneira, no início da coleta, o sujeito ainda está se ambientando e conhecendo os estímulos sensoriais que estão sendo fornecidos a ele. Com a atualização do modelo generativo cortical, os modelos matemáticos em análise no teste de hipóteses começam a responder de acordo com esta atualização interna, que é mensurada pelo EEG.

Na última parte deste trabalho, analisamos o teste de hipóteses utilizando o design adaptativo e dados reais. Podemos observar com estes resultados que a repetição dos dados de EEG provocou oscilações na probabilidade a posteriori que não foram observadas com o design clássico. A repetição dos dados foi necessária porque, conforme relatado na metodologia, temos um número finito de dados de EEG referentes à cada agrupamento de estímulos. Desta maneira, quando o design adaptativo escolheu o mesmo agrupamento mais vezes do que número de dados que possuíamos, precisamos repetir os dados de EEG do início, causando então as oscilações inesperadas ao longo do tempo. Entretanto, como a probabilidade a posteriori e os parâmetros de cada modelo são salvos no instante t

para serem utilizados no instante $t + 1$, os valores de probabilidade são atualizados e não retornam ao valor inicial. Desta forma, mesmo os dados sendo repetidos, o teste de hipóteses pode ser atualizado e convergir para concluir em favor de algum modelo.

Os resultados com o design adaptativo mostraram que a sequência em que os estímulos são apresentados faz grande diferença no resultado do teste de hipóteses. Os mesmos sujeitos (5, 8, 17, 19, 20) que apresentaram um comportamento cortical aleatório (M0) com design clássico, mostraram inferências em favor dos outros modelos em análise (DD e BL10). Na Figura 4.3.13 fica claro que estas alterações ocorreram devido ao padrão em que os estímulos foram apresentados.

Nesta mesma figura podemos observar que em vários casos, considerando sujeitos e blocos experimentais, um único agrupamento de estímulos foi apresentado ao longo de todas as inversões. Quando olhamos o teste de hipóteses destes casos, notamos que o modelo nulo (M0) apresentou maior probabilidade em explicar os dados corticais. Entretanto, para os sujeitos (2, 4, 9, 10, 16, 17, 19 e 20) em que a repetição do agrupamento não ocorreu em todas análises dos blocos experimentais (imprevisível, previsível e ambos), percebemos que, para os blocos que houve variação do agrupamento, ocorreu inferências em favor dos modelos DD e BL10. Desta maneira, podemos supor que o teste de hipóteses inferiu em favor do modelo nulo em consequência da repetição do agrupamento ao longo de todas inversões. Portanto, podemos pensar em adicionar uma condição (parâmetro) no design adaptativo que limite a repetição do mesmo agrupamento de forma sequencial.

De forma global, o design adaptativo mostrou melhores resultados comparados ao design clássico. Estes resultados podem abrir caminhos ainda mais importantes na utilização de sistemas ICMs em dois sentidos: para analisar a viabilidade do sistema para cada sujeito, e para evitar a adaptação cortical aos estímulos ao longo do tempo. Como mostrado na fundamentação teórica (seção 2.1), a utilização de ICM para usuários finais e fora dos laboratórios de pesquisa, ainda é escassa e falível, principalmente porque não se sabe ao certo o comportamento cortical, por exemplo, de sujeitos com síndrome do encarceramento. Desta forma, o teste de hipótese em tempo real permitirá identificar se o sujeito é capaz de reagir aos estímulos externos e, portanto, controlar o sistema de ICM. Isto é importante porque, se a resposta cortical do sujeito se comportar de forma aleatória, a chance do sistema de ICM gerar bons resultados será baixa. Neste caso, seria necessário pesquisas mais avançadas para possibilitar a comunicação deste sujeito com o meio externo.

Além disso, mesmo se um possível usuário da ICM apresentar percepção sensorial adequada, ele estará suscetível à adaptação neuronal aos estímulos, o que poderia implicar numa menor resposta cortical ao sistema. Com isto, vemos a necessidade de adaptar e otimizar o design dos estímulos de acordo com a adaptação neuronal. Se o teste de hipóteses e o design adaptativo forem processados de forma paralela à operação da ICM, possibilitará que a apresentação dos estímulos esteja sempre em atualização de acordo

com a resposta cortical do indivíduo.

Conclusão

O primeiro objetivo do nosso trabalho foi avaliar a performance dos métodos de correção de artefatos (ASR, FORCe, ICA online e EMD online) e compará-los com um método offline típico. Todos os métodos aqui analisados evidenciaram a resposta cortical MMN, com menos intensidade para o método ICA online. Entretanto, apenas os métodos Offline, ASR e EMD foram capazes de manter a modulação sutil existente na MMN, que é decorrente da previsibilidade da sequência dos estímulos.

Na análise sobre a modelagem da percepção sensorial, notamos que as abordagens baseadas nos métodos ASR e EMD geraram resultados mais sensíveis do que a própria abordagem Offline utilizada como referência. Além disso, vimos que os modelos que mais explicaram a percepção sensorial foram os modelos de detecção de estímulos desviantes (DD), considerando os modelos sem aprendizagem, e o modelo de inferência Bayesiana com um fator de esquecimento maior que a faixa de variação dos estímulos frequentes (BL10), considerando os modelos com aprendizagem.

Portanto, nossos resultados mostram que os métodos ASR e EMD podem detectar e corrigir artefatos de forma satisfatória para aplicações em *single-trial* e em tempo real, sem que características sutis do sinal também sejam filtradas.

O teste de hipóteses utilizando dados simulados mostrou que é possível distinguir os modelos em comparação por meio de análises em *single-trial*, sendo capaz de identificar qual o modelo computacional gerou os dados simulados. Entretanto, estas simulações também mostraram que o teste de hipóteses é influenciado pelo nível de ruído dos dados.

Na comparação entre os designs clássico e adaptativo, os dados simulados mostraram que o design adaptativo alcançou melhores resultados para o teste hipóteses, gerando uma inferência conclusiva, acima de 95%, de forma mais rápida. Desta forma, em aplicações em tempo real, o experimento (coleta de dados) necessitaria de menos tempo para gerar resultados conclusivos, se comparado ao design clássico.

O teste de hipóteses utilizando dados reais e uma abordagem similar ao que seria feito em tempo real, mostrou que existe grande variabilidade entre os sujeitos quanto ao melhor modelo que explica a dinâmica cortical, e, também, quanto à quantidade de

estímulos necessários para que haja uma inferência conclusiva. Isto porque, para muitos sujeitos, o teste de hipóteses não gerou probabilidade a posteriori maior do que 95%, o que necessitaria de mais estímulos para que a inferência fosse conclusiva. Mesmo nesta condições, o design adaptativo se mostrou mais eficaz para gerar inferências conclusivas, comparado ao design clássico.

O teste de hipóteses com dados reais ressaltou a necessidade de que esta comparação entre os modelos, juntamente com o design adaptativo, sejam implementados em tempo real. Se assim o fosse, os experimentos seriam encerrados apenas quando houvesse uma inferência conclusiva. Além disso, o design adaptativo mostrou-se apto a manipular os estímulos para que esta conclusão fosse feita de forma mais rápida. Assim, o teste de hipóteses e o design adaptativo em tempo real melhorariam implementações e resultados de abordagens voltadas à análise cortical em *single-trial*.

A combinação da correção de artefatos em tempo real e do design adaptativo mostrou ser viável para identificar o modelo computacional que melhor explica a resposta cortical em análise *single-trial* do sinal EEG. Estes resultados são importantes para aplicações de ICMs pois podem identificar se o sujeito é apto a utilizar o sistema, além de identificar as alterações de sua resposta cortical ao longo do tempo. Com isto, adaptar e otimizar a apresentação dos estímulos de acordo com esta resposta cortical.

Além das aplicações em sistemas ICMs já citadas, o presente trabalho também tem aplicações em diagnósticos clínicos, podendo identificar o comportamento cortical do sujeito ao longo do tempo, bem como a evolução de seu quadro clínico.

6.1 Contribuições em Produção Bibliográfica

Ao longo do doutorado, os seguintes trabalhos foram publicados:

□ Trabalhos completos publicados em periódicos:

1. **FREITAS, A. M.** ; SANCHEZ, G.; LECAIGNARD, F.; MABY, E.; SOARES, A. B.; MATTOUT, J. EEG artifact correction strategies for online trial-by-trial analysis. *Journal of Neural Engineering*, 17(1), 016035, 2020.
2. AZEVEDO, M. R. ; SENA, R. ; **FREITAS, A. M.** ; SILVA, A. N. ; LAMOUNIER JÚNIOR, E. A. ; SOARES, A. B. . Neuro-behavioral pattern of sleep bruxism in wakefulness. *Research on Biomedical Engineering*, v. 34, p. 1-10, 2018.

□ Trabalhos completos publicados em anais de congressos:

1. **FREITAS, A. M.** ; SANCHEZ, G. ; LECAIGNARD, F. ; MABY E. ; SOARES, A. B. ; MATTOUT, J. Evaluating automatic artifact correction for online hypothesis testing. In: 8th Graz Brain-Computer Interface Conference, 2019, Graz, Áustria.

2. **FREITAS, A. M.** ; SANCHEZ, G. ; LECAIGNARD, F. ; MABY E. ; SOARES, A. B. ; MATTOUT, J. EEG artifact correction for real-time approaches and hypothesis testing, In: In: 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2019, Roma, Itália.
3. REZENDE, A. R. ; ALVES, C. M. ; **FREITAS, A. M.** ; SOARES, A. B. Classification of Cortical Signals of Spatially Distributed Auditory Stimuli. In XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering (pp. 551-555), 2019, Springer, Singapore. 1ed.: Springer Singapore, p. 551-555.
4. THOMAZ, R. L. ; CARNEIRO, P. C. ; **FREITAS, A. M.** ; BONIN, J. E. ; MACEDO, T. A. A. ; PATROCINIO, A. C. ; SOARES, A. B. . One-class SVM for 3D region growing segmentation of liver in computed tomography. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
5. ALVES, C. M. ; REZENDE, A. R. ; **FREITAS, A. M.** ; SOARES, A. B. Decodificação da atividade cortical de estímulos auditivos espacialmente distribuídos em single trial. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
6. **FREITAS, A. M.**; LOPES, F. M. ; THOMAZ, R. L. ; SOARES, A. B. Left and right eye visual acuity and its influence on the amplitude of P100 and N100 deflections in visual evoked potentials. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
7. ALMEIDA, M. Q. S. A. ; RAMOS, G. E. O. ; **FREITAS, A. M.** ; SOARES, A. B. Investigação de diferenças no potencial evocado auditivo do tronco encefálico entre gêneros. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
8. **FREITAS, A. M.**; THOMAZ, R. L. ; LOPES, F. M. ; SOARES, A. B. Single trial EEG decoding of arm extension and flexion: a case study. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
9. SPIRANDELI, A. F. ; **FREITAS, A. M.** ; THOMAZ, R. L. ; SOARES, A. B. ; SIQUEIRA JUNIOR, A. Detecção de potenciais evocados em sinais EEG baseada em filtros casados. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
10. AZEVEDO, M. R. ; SENA, R. ; MARQUES, I. ; **FREITAS, A. M.** ; SILVA, A. N. ; SOARES, A. B. Evoked related potential assessment for anxious and non-anxious

- subjects. In: V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia X Simpósio de Engenharia Biomédica, 2017, Uberlândia. v. 1.
11. **FREITAS, A. M.**; FERNANDES, L. F. R. M. ; SOARES, A. B. Análise da composição muscular por meio da eletromiografia de superfície. In: IV Congresso Brasileiro de de Eletromiografia e Cinesiologia, 2016, Ribeirão Preto.
 12. **FREITAS, A. M.**; FERNANDES, L. F. R. M. ; SOARES, A. B. Análise da frequência média em contrações isométricas utilizando eletromiografia de superfície. In: IV Congresso Brasileiro de de Eletromiografia e Cinesiologia, 2016, Ribeirão Preto.
 13. **FREITAS, A. M.**; FERNANDES, L. F. R. M. ; SOARES, A. B. Aplicação da análise de componentes principais em sinais de eletromiografia de superfície. In: IV Congresso Brasileiro de de Eletromiografia e Cinesiologia, 2016, Ribeirão Preto. 2016.
 14. SILVA, A. N. ; AZEVEDO, M. R. ; SENA, R. ; **FREITAS, A. M.** ; SOARES, A. B. Preliminary analysis of the EMG activity in the masseter muscles of subjects with and without sleep bruxism. In: XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2016, Foz do Iguaçu. v. 1. p. 1813-1816.
 15. GONCALVES, C. R. ; SILVA, A. N. ; SILVA, M. B. ; **FREITAS, A. M.** ; SOARES, A. B. Assessment of somatosensory deficits in stroke: prospects for rehabilitation engineering research. In: XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2016, Foz do Iguaçu. v. 1. p. 1518-1521.

Referências

- ACHARYA, U. R. et al. Automated screening system for retinal health using bi-dimensional empirical mode decomposition and integrated index. **Computers in biology and medicine**, Elsevier, v. 75, p. 54–62, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2016.04.015>>.
- AHLSTRÖM, C. et al. The effect of daylight versus darkness on driver sleepiness: a driving simulator study. **Journal of sleep research**, Wiley Online Library, v. 27, n. 3, p. e12642, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jsr.12642>>.
- AHLSTROM, C.; JANSSON, S.; ANUND, A. Local changes in the wake electroencephalogram precedes lane departures. **Journal of sleep research**, Wiley Online Library, v. 26, n. 6, p. 816–819, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jsr.12527>>.
- AHLSTRÖM, C. et al. Effects of the road environment on the development of driver sleepiness in young male drivers. **Accident Analysis & Prevention**, Elsevier, v. 112, p. 127–134, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.aap.2018.01.012>>.
- AJIBOYE, A. B. et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. **The Lancet**, Elsevier, v. 389, n. 10081, p. 1821–1830, 2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30601-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30601-3)>.
- ALCAIDE-AGUIRRE, R. et al. Asynchronous brain–computer interface for cognitive assessment in people with cerebral palsy. **Journal of neural engineering**, IOP Publishing, v. 14, n. 6, p. 066001, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa7fc4>>.
- ALI, H. et al. Facial emotion recognition using empirical mode decomposition. **Expert Systems with Applications**, Elsevier, v. 42, n. 3, p. 1261–1277, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2014.08.049>>.
- ANASTASIADOU, M. N. et al. Unsupervised detection and removal of muscle artifacts from scalp eeg recordings using canonical correlation analysis, wavelets and random forests. **Clinical Neurophysiology**, Elsevier, v. 128, n. 9, p. 1755–1769, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.247>>.
- ANDRADE, A. O. et al. Emg signal filtering based on empirical mode decomposition. **Biomedical Signal Processing and Control**, Elsevier, v. 1, n. 1, p. 44–55, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2006.03.003>>.

- ANDREU-PEREZ, J. et al. A self-adaptive online brain-machine interface of a humanoid robot through a general type-2 fuzzy inference system. **IEEE Transactions on Fuzzy Systems**, IEEE, v. 26, n. 1, p. 101–116, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TFUZZ.2016.2637403>>.
- AZABOU, E. et al. Mismatch negativity to predict subsequent awakening in deeply sedated critically ill patients. **British journal of anaesthesia**, Elsevier, v. 121, n. 6, p. 1290–1297, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.06.029>>.
- BAJAJ, V.; PACHORI, R. B. Classification of seizure and nonseizure eeg signals using empirical mode decomposition. **IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine**, IEEE, v. 16, n. 6, p. 1135–1142, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2181403>>.
- BARROS, A. K.; MANSOUR, A.; OHNISHI, N. Removing artifacts from electrocardiographic signals using independent components analysis. **Neurocomputing**, Elsevier, v. 22, n. 1-3, p. 173–186, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(98)00056-3)>.
- BARUA, S.; BEGUM, S.; AHMED, M. U. Intelligent automated eeg artifacts handling using wavelet transform, independent component analysis and hierarchal clustering. In: SPRINGER. **International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare**. 2016. p. 144–148. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58877-3_19>.
- BASTOS, A. M. et al. Canonical microcircuits for predictive coding. **Neuron**, Elsevier, v. 76, n. 4, p. 695–711, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.038>>.
- BERGER, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, Springer, v. 87, n. 1, p. 527–570, 1929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01797193>>.
- BOMBA, M. D.; CHOLY, D.; PANG, E. W. Phoneme discrimination and mismatch negativity in english and japanese speakers. **Neuroreport**, PMC Canada manuscript submission, v. 22, n. 10, p. 479, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328347dada>>.
- BRANTLEY, J. A. et al. Full body mobile brain-body imaging data during unconstrained locomotion on stairs, ramps, and level ground. **Scientific data**, Nature Publishing Group, v. 5, p. 180133, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sdata.2018.133>>.
- BULEA, T. C. et al. Sitting and standing intention can be decoded from scalp eeg recorded prior to movement execution. **Frontiers in neuroscience**, Frontiers, v. 8, p. 376, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00376>>.
- CAMPUS, C. et al. Spatial localization of sound elicits early responses from occipital visual cortex in humans. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 10415, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-09142-z>>.
- CHATELLE, C. et al. Feasibility of an eeg-based brain-computer interface in the intensive care unit. **Clinical Neurophysiology**, Elsevier, v. 129, n. 8, p. 1519–1525, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.747>>.

- CHEOUR, M. et al. Mismatch negativity shows that 3–6-year-old children can learn to discriminate non-native speech sounds within two months. **Neuroscience Letters**, Elsevier, v. 325, n. 3, p. 187–190, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00269-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00269-0)>.
- CHEVEIGNÉ, A. de; ARZOUNIAN, D. Robust detrending, rereferencing, outlier detection, and inpainting for multichannel data. **NeuroImage**, Elsevier, v. 172, p. 903–912, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.035>>.
- COGAN, D. et al. Multi-biosignal analysis for epileptic seizure monitoring. **International journal of neural systems**, World Scientific, v. 27, n. 01, p. 1650031, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0129065716500313>>.
- DALY, I. et al. Identifying music-induced emotions from eeg for use in brain-computer music interfacing. In: IEEE. **2015 International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction (ACII)**. 2015. p. 923–929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/ACII.2015.7344685>>.
- DALY, I. et al. Force: Fully online and automated artifact removal for brain-computer interfacing. **IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering**, IEEE, v. 23, n. 5, p. 725–736, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TNSRE.2014.2346621>>.
- DALY, I. et al. Affective brain-computer music interfacing. **Journal of neural engineering**, IOP Publishing, v. 13, n. 4, p. 046022, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/4/046022>>.
- DAUNIZEAU, J.; ADAM, V.; RIGOUX, L. Vba: a probabilistic treatment of nonlinear models for neurobiological and behavioural data. **PLoS Computational Biology**, Public Library of Science, v. 10, n. 1, p. e1003441, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003441>>.
- DAUNIZEAU, J. et al. Observing the observer (i): meta-bayesian models of learning and decision-making. **PLoS One**, Public Library of Science, v. 5, n. 12, p. e15554, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015554>>.
- DAUNIZEAU, J. et al. Optimizing experimental design for comparing models of brain function. **PLoS computational biology**, Public Library of Science, v. 7, n. 11, p. e1002280, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002280>>.
- DAVID, O.; HARRISON, L.; FRISTON, K. J. Modelling event-related responses in the brain. **NeuroImage**, Elsevier, v. 25, n. 3, p. 756–770, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.030>>.
- DELISLE-RODRIGUEZ, D. et al. Adaptive spatial filter based on similarity indices to preserve the neural information on eeg signals during on-line processing. **Sensors**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 17, n. 12, p. 2725, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/s17122725>>.
- DELORME, A.; MAKEIG, S. Eeglab: an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis. **Journal of neuroscience methods**, Elsevier, v. 134, n. 1, p. 9–21, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>>.

- DONATI, A. R. et al. Long-term training with a brain-machine interface-based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 6, p. 30383, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/srep30383>>.
- FISCHER, C. et al. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 63, n. 4, p. 669–673, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134670.10384.E2>>.
- FONTUGNE, R.; BORGNAT, P.; FLANDRIN, P. Online empirical mode decomposition. In: IEEE. **2017 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)**. 2017. p. 4306–4310. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/ICASSP.2017.7952969>>.
- FOODEH, R. et al. Minimum noise estimate filter: A novel automated artifacts removal method for field potentials. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, IEEE, v. 25, n. 8, p. 1143–1152, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TNSRE.2016.2606416>>.
- FRISOLI, A. et al. A new gaze-bci-driven control of an upper limb exoskeleton for rehabilitation in real-world tasks. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)**, IEEE, v. 42, n. 6, p. 1169–1179, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TSMCC.2012.2226444>>.
- FRISTON, K. A theory of cortical responses. **Philosophical transactions of the Royal Society B: Biological sciences**, The Royal Society London, v. 360, n. 1456, p. 815–836, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>>.
- GARRIDO, M. I. et al. The functional anatomy of the mmn: a dcm study of the roving paradigm. **Neuroimage**, Elsevier, v. 42, n. 2, p. 936–944, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.018>>.
- GARRIDO, M. I. et al. Dynamic causal modelling of evoked potentials: a reproducibility study. **Neuroimage**, Elsevier, v. 36, n. 3, p. 571–580, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.014>>.
- GARRIDO, M. I. et al. Evoked brain responses are generated by feedback loops. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 104, n. 52, p. 20961–20966, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.0706274105>>.
- GARRIDO, M. I. et al. Dynamic causal modeling of the response to frequency deviants. **Journal of Neurophysiology**, American Physiological Society, v. 101, n. 5, p. 2620–2631, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/jn.90291.2008>>.
- GARRIDO, M. I. et al. Repetition suppression and plasticity in the human brain. **Neuroimage**, Elsevier, v. 48, n. 1, p. 269–279, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.034>>.
- GARRIDO, M. I. et al. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. **Clinical neurophysiology**, Elsevier, v. 120, n. 3, p. 453–463, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>>.

- GAUR, P. et al. An empirical mode decomposition based filtering method for classification of motor-imagery eeg signals for enhancing brain-computer interface. In: **IEEE. 2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)**. 2015. p. 1–7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/IJCNN.2015.7280754>>.
- GAUR, P. et al. A multi-class eeg-based bci classification using multivariate empirical mode decomposition based filtering and riemannian geometry. **Expert Systems with Applications**, Elsevier, v. 95, p. 201–211, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2017.11.007>>.
- GIBBS, F. A.; LENNOX, W. G.; GIBBS, E. L. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. **Archives of Neurology & Psychiatry**, American Medical Association, v. 36, n. 6, p. 1225–1235, 1936. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1936.02260120072005>>.
- GORIS, J. et al. Sensory prediction errors are less modulated by global context in autism spectrum disorder. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, Elsevier, v. 3, n. 8, p. 667–674, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.003>>.
- HAKER, H.; SCHNEEBELI, M.; STEPHAN, K. E. Can bayesian theories of autism spectrum disorder help improve clinical practice? **Frontiers in psychiatry**, Frontiers, v. 7, p. 107, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00107>>.
- HE, Y. et al. Brain-machine interfaces for controlling lower-limb powered robotic systems. **Journal of neural engineering**, IOP Publishing, v. 15, n. 2, p. 021004, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa8c0>>.
- HEILBRON, M.; CHAIT, M. Great expectations: is there evidence for predictive coding in auditory cortex? **Neuroscience**, Elsevier, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.061>>.
- HERRMANN, C. S. et al. Eeg oscillations: from correlation to causality. **International Journal of Psychophysiology**, Elsevier, v. 103, p. 12–21, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>>.
- HOSSEINI, M.-P.; HAJISAMI, A.; POMPILI, D. Real-time epileptic seizure detection from eeg signals via random subspace ensemble learning. In: **IEEE. 2016 IEEE international conference on autonomic computing (ICAC)**. 2016. p. 209–218. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/ICAC.2016.57>>.
- HUANG, N. E. et al. The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, The Royal Society, v. 454, n. 1971, p. 903–995, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193>>.
- HYVÄRINEN, A.; OJA, E. Independent component analysis: algorithms and applications. **Neural networks**, Elsevier, v. 13, n. 4-5, p. 411–430, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00026-5)>.

- JAS, M. et al. Autoreject: Automated artifact rejection for meg and eeg data. **NeuroImage**, Elsevier, v. 159, p. 417–429, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.030>>.
- JASPER, H.; PERTUISSET, B.; FLANIGIN, H. Eeg and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. **AMA Archives of Neurology & Psychiatry**, American Medical Association, v. 65, n. 3, p. 272–290, 1951. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1951.02320030009002>>.
- JASPER, H. H. Electrical signs of epileptic discharge. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, Elsevier, v. 1, n. 1-4, p. 11–18, 1949. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90157-1)>.
- KALASHNIKOVA, M. et al. Infant-directed speech facilitates seven-month-old infants' cortical tracking of speech. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 8, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-32150-6>>.
- KANTROWITZ, J. T. et al. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: Correlation with symptoms. **Schizophrenia research**, Elsevier, v. 191, p. 70–79, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.027>>.
- KASS, R. E.; RAFTERY, A. E. Bayes factors. **Journal of the american statistical association**, Taylor & Francis, v. 90, n. 430, p. 773–795, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/01621459.1995.10476572>>.
- KATSIGIANNIS, S.; RAMZAN, N. Dreamer: A database for emotion recognition through eeg and ecg signals from wireless low-cost off-the-shelf devices. **IEEE journal of biomedical and health informatics**, IEEE, v. 22, n. 1, p. 98–107, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2688239>>.
- KIEBEL, S. J.; DAVID, O.; FRISTON, K. J. Dynamic causal modelling of evoked responses in eeg/meg with lead field parameterization. **NeuroImage**, Elsevier, v. 30, n. 4, p. 1273–1284, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.055>>.
- KIM, W. et al. A hierarchical adaptive approach to optimal experimental design. **Neural computation**, MIT Press, v. 26, n. 11, p. 2465–2492, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1162/NECO_a_00654>.
- KUJALA, T.; NÄÄTÄNEN, R. The adaptive brain: a neurophysiological perspective. **Progress in neurobiology**, Elsevier, v. 91, n. 1, p. 55–67, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.01.006>>.
- LANG, H. Pitch discrimination performance and auditory event-related potentials. **Psychophysiological brain research**, Tilburg University Press, v. 1, p. 294–298, 1990.
- LEBEDEV, M. A.; NICOLELIS, M. A. Brain-machine interfaces: From basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. **Physiological reviews**, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 97, n. 2, p. 767–837, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2016>>.

- LECAIGNARD, F. **Predictive coding in auditory processing: insights from advanced modeling of EEG and MEG mismatch responses**. Tese (Doutorado), 2016.
- LECAIGNARD, F. et al. Evidence for implicit and adaptive deployment of precision weighting during passive listening: a simultaneous eeg/meg study. **bioRxiv**, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 501221, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/501221>>.
- LECAIGNARD, F. et al. Implicit learning of predictable sound sequences modulates human brain responses at different levels of the auditory hierarchy. **Frontiers in human neuroscience**, Frontiers, v. 9, p. 505, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00505>>.
- LEE, M. D.; VANPAEMEL, W. Determining informative priors for cognitive models. **Psychonomic Bulletin & Review**, Springer, v. 25, n. 1, p. 114–127, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3758/s13423-017-1238-3>>.
- LIANG, S.-F. et al. A closed-loop brain computer interface for real-time seizure detection and control. In: **2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology**. [s.n.]. p. 4950–4953. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627243>>.
- LIEDER, F. et al. Modelling trial-by-trial changes in the mismatch negativity. **PLoS computational biology**, Public Library of Science, v. 9, n. 2, p. e1002911, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002911>>.
- LIGHT, G. A.; SWERDLOW, N. R. Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Wiley Online Library, v. 1344, n. 1, p. 105–119, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/nyas.12730>>.
- LIMA, E. R. D. et al. Empirical mode decomposition: a novel technique for the study of tremor time series. **Medical and biological engineering and computing**, Springer, v. 44, n. 7, p. 569–582, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11517-006-0065-x>>.
- LIN, C.-T. et al. Eeg-based brain-computer interface for smart living environmental auto-adjustment. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 30, n. 4, p. 237–245, 2010.
- LINDSLEY, D. B. *Emotion*. Wiley, 1951.
- LOTTE, F. et al. A review of classification algorithms for eeg-based brain-computer interfaces: a 10 year update. **Journal of neural engineering**, IOP Publishing, v. 15, n. 3, p. 031005, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aab2f2>>.
- LUU, T. P. et al. Real-time eeg-based brain-computer interface to a virtual avatar enhances cortical involvement in human treadmill walking. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 8895, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-09187-0>>.

MA, J.; LIU, C.; CHEN, X. Emotional modulation of conflict processing in the affective domain: evidence from event-related potentials and event-related spectral perturbation analysis. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 6, p. 31278, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/srep31278>>.

MEGÍAS, A. et al. Electroencephalographic evidence of abnormal anticipatory uncertainty processing in gambling disorder patients. **Journal of gambling studies**, Springer, v. 34, n. 2, p. 321–338, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10899-017-9693-3>>.

MILANESI, M. et al. Independent component analysis applied to the removal of motion artifacts from electrocardiographic signals. **Medical & biological engineering & computing**, Springer, v. 46, n. 3, p. 251–261, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11517-007-0293-8>>.

MONTAGUE, P. R. et al. Computational psychiatry. **Trends in cognitive sciences**, Elsevier, v. 16, n. 1, p. 72–80, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.018>>.

MULLEN, T. et al. Real-time modeling and 3d visualization of source dynamics and connectivity using wearable eeg. In: IEEE. **2013 35th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC)**. 2013. p. 2184–2187. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609968>>.

MULLEN, T. R. et al. Real-time neuroimaging and cognitive monitoring using wearable dry eeg. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, IEEE, v. 62, n. 11, p. 2553–2567, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2481482>>.

MUR, A. et al. Unsupervised event characterization and detection in multichannel signals: an eeg application. **Sensors**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 16, n. 4, p. 590, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/s16040590>>.

MYUNG, J. I.; CAVAGNARO, D. R.; PITT, M. A. A tutorial on adaptive design optimization. **Journal of mathematical psychology**, Elsevier, v. 57, n. 3-4, p. 53–67, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmp.2013.05.005>>.

NÄÄTÄNEN, R. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (mmn) and its magnetic equivalent (mmnm). **Psychophysiology**, Cambridge University Press, v. 38, n. 1, p. 1–21, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/1469-8986.3810001>>.

NÄÄTÄNEN, R.; JACOBSEN, T.; WINKLER, I. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (mmn): A review of the evidence. **Psychophysiology**, Wiley Online Library, v. 42, n. 1, p. 25–32, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00256.x>>.

NÄÄTÄNEN, R.; KUJALA, T.; LIGHT, G. **Mismatch Negativity: A Window to the Brain**. Oxford University Press, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oso/9780198705079.001.0001>>.

NÄÄTÄNEN, R. et al. The mismatch negativity (mmn) in basic research of central auditory processing: a review. **Clinical neurophysiology**, Elsevier, v. 118, n. 12, p. 2544–2590, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>>.

- NÄÄTÄNEN, R. et al. Development of a memory trace for a complex sound in the human brain. **Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience**, Lippincott Williams & Wilkins, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00001756-199305000-00010>>.
- NÄÄTÄNEN, R. et al. Mismatch negativity (mmn) as an index of cognitive dysfunction. **Brain topography**, Springer, v. 27, n. 4, p. 451–466, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10548-014-0374-6>>.
- NAKANISHI, M. et al. A high-speed brain speller using steady-state visual evoked potentials. **International journal of neural systems**, World Scientific, v. 24, n. 06, p. 1450019, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0129065714500191>>.
- NATHAN, K.; CONTRERAS-VIDAL, J. L. Negligible motion artifacts in scalp electroencephalography (eeg) during treadmill walking. **Frontiers in human neuroscience**, Frontiers, v. 9, p. 708, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00708>>.
- NICOLAS-ALONSO, L. F.; GOMEZ-GIL, J. Brain computer interfaces, a review. **sensors**, Molecular Diversity Preservation International, v. 12, n. 2, p. 1211–1279, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/s120201211>>.
- NICOLELIS, M. A. Actions from thoughts. **Nature**, Nature Publishing Group, v. 409, n. 6818, p. 403, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/35053191>>.
- OSTWALD, D. et al. Evidence for neural encoding of bayesian surprise in human somatosensation. **NeuroImage**, Elsevier, v. 62, n. 1, p. 177–188, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.050>>.
- PACHORI, R. B.; BAJAJ, V. Analysis of normal and epileptic seizure eeg signals using empirical mode decomposition. **Computer methods and programs in biomedicine**, Elsevier, v. 104, n. 3, p. 373–381, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.03.009>>.
- PARRAS, G. G. et al. Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error. **Nature communications**, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 2148, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02038-6>>.
- PATEL, R. et al. Ocular artifact suppression from eeg using ensemble empirical mode decomposition with principal component analysis. **Computers & Electrical Engineering**, Elsevier, v. 54, p. 78–86, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2015.08.019>>.
- PENNY, W.; KIEBEL, S.; FRISTON, K. Variational bayes. **Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images**, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-012372560-8/50024-3>>.
- PENNY, W. D. et al. Comparing families of dynamic causal models. **PLoS computational biology**, Public Library of Science, v. 6, n. 3, p. e1000709, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709>>.
- PÉREZ-GONZÁLEZ, D.; MALMIERCA, M. S. Adaptation in the auditory system: an overview. **Frontiers in integrative neuroscience**, Frontiers, v. 8, p. 19, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00019>>.

- PEREZ, V. B. et al. Mismatch negativity is a sensitive and predictive biomarker of perceptual learning during auditory cognitive training in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, Nature Publishing Group, v. 42, n. 11, p. 2206, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npp.2017.25>>.
- PHILLIPS, H. N. et al. Convergent evidence for hierarchical prediction networks from human electrocorticography and magnetoencephalography. **Cortex**, Elsevier, v. 82, p. 192–205, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.001>>.
- PULVERMÜLLER, F. et al. Memory traces for words as revealed by the mismatch negativity. **Neuroimage**, Elsevier, v. 14, n. 3, p. 607–616, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0864>>.
- REHMAN, N.; MANDIC, D. P. Multivariate empirical mode decomposition. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, The Royal Society Publishing, v. 466, n. 2117, p. 1291–1302, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rspa.2009.0502>>.
- RILLING, G. et al. On empirical mode decomposition and its algorithms. In: NSIP-03, GRADO (I). **IEEE-EURASIP workshop on nonlinear signal and image processing**. [S.l.], 2003. v. 3, n. 3, p. 8–11.
- ROBERTS, T. P. et al. Auditory magnetic mismatch field latency: a biomarker for language impairment in autism. **Biological psychiatry**, Elsevier, v. 70, n. 3, p. 263–269, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.015>>.
- SANCHEZ, G. et al. Toward a new application of real-time electrophysiology: online optimization of cognitive neurosciences hypothesis testing. **Brain sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 4, n. 1, p. 49–72, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/brainsci4010049>>.
- SANCHEZ, G. et al. Active sampling protocol (asap) to optimize individual neurocognitive hypothesis testing: A bci-inspired dynamic experimental design. **Frontiers in human neuroscience**, Frontiers, v. 10, p. 347, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00347>>.
- SÄRKÄMÖ, T. et al. Music and speech listening enhance the recovery of early sensory processing after stroke. **Journal of cognitive neuroscience**, MIT Press, v. 22, n. 12, p. 2716–2727, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21376>>.
- SCHALL, U. Is it time to move mismatch negativity into the clinic? **Biological psychology**, Elsevier, v. 116, p. 41–46, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.09.001>>.
- SCHERER, R. et al. Thought-based row-column scanning communication board for individuals with cerebral palsy. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, Elsevier, v. 58, n. 1, p. 14–22, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.11.005>>.
- SCHERER, R. et al. Lets play tic-tac-toe: A brain-computer interface case study in cerebral palsy. In: IEEE. **2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)**. 2016. p. 003736–003741. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/SMC.2016.7844815>>.

- SCHINDLER, S.; SCHETTINO, A.; POURTOIS, G. Electrophysiological correlates of the interplay between low-level visual features and emotional content during word reading. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 12228, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-30701-5>>.
- SCHWARTZ, H. G.; KERR, A. S. Electrical activity of the exposed human brain: description of technic and report of observations. **Archives of Neurology & Psychiatry**, American Medical Association, v. 43, n. 3, p. 547–559, 1940. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1940.02280030121010>>.
- SCHWARTZ, S.; SHINN-CUNNINGHAM, B.; TAGER-FLUSBERG, H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Elsevier, v. 87, p. 106–117, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.008>>.
- SEQUEIRA, H. et al. Electrical autonomic correlates of emotion. **International journal of psychophysiology**, Elsevier, v. 71, n. 1, p. 50–56, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.009>>.
- SHENOY, P. et al. Generalized features for electrocorticographic bcis. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, IEEE, v. 55, n. 1, p. 273–280, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TBME.2007.903528>>.
- SPÜLER, M.; LÓPEZ-LARRAZ, E.; RAMOS-MURGUIALDAY, A. On the design of eeg-based movement decoders for completely paralyzed stroke patients. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, BioMed Central, v. 15, n. 1, p. 110, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12984-018-0438-z>>.
- STEFANICS, G.; KREMLÁČEK, J.; CZIGLER, I. Visual mismatch negativity: a predictive coding view. **Frontiers in human neuroscience**, Frontiers, v. 8, p. 666, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00666>>.
- TAMMINEN, H. et al. Phonetic training and non-native speech perception—new memory traces evolve in just three days as indexed by the mismatch negativity (mmn) and behavioural measures. **International Journal of Psychophysiology**, Elsevier, v. 97, n. 1, p. 23–29, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.04.020>>.
- TAN, D.; NIJHOLT, A. Brain-computer interfaces and human-computer interaction. In: **Brain-Computer Interfaces**. Springer, 2010. p. 3–19. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8>>.
- TANAKA, H.; MIYAKOSHI, M.; MAKEIG, S. Dynamics of directional tuning and reference frames in humans: A high-density eeg study. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 8205, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26609-9>>.
- TERVANIEMI, M. et al. The musical brain: brain waves reveal the neurophysiological basis of musicality in human subjects. **Neuroscience letters**, Elsevier, v. 226, n. 1, p. 1–4, 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00217-6)>.
- TERVANIEMI, M. et al. Superior formation of cortical memory traces for melodic patterns in musicians. **Learning & Memory**, Cold Spring Harbor Lab, v. 8, n. 5, p. 295–300, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/lm.39501>>.

TIITINEN, H. et al. The auditory transient 40-hz response is insensitive to changes in stimulus features. **Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience**, Lippincott Williams & Wilkins, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00001756-199412300-00048>>.

UPADHYAY, R.; PADHY, P.; KANKAR, P. Ocular artifact removal from eeg signals using discrete orthonormal stockwell transform. In: **IEEE. 2015 Annual IEEE India Conference (INDICON)**. 2015. p. 1–5. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/INDICON.2015.7443617>>.

UPADHYAY, R.; PADHY, P.; KANKAR, P. Eeg artifact removal and noise suppression by discrete orthonormal s-transform denoising. **Computers & Electrical Engineering**, Elsevier, v. 53, p. 125–142, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2016.05.015>>.

VIDAL, J. J. Toward direct brain-computer communication. **Annual review of Biophysics and Bioengineering**, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 2, n. 1, p. 157–180, 1973. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.bb.02.060173.001105>>.

VIGÁRIO, R. N. Extraction of ocular artefacts from eeg using independent component analysis. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, Elsevier, v. 103, n. 3, p. 395–404, 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00042-8)>.

VLASKAMP, C. et al. Auditory processing in autism spectrum disorder: Mismatch negativity deficits. **Autism Research**, Wiley Online Library, v. 10, n. 11, p. 1857–1865, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.1821>>.

WACONGNE, C.; CHANGEUX, J.-P.; DEHAENE, S. A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. **Journal of Neuroscience**, Soc Neuroscience, v. 32, n. 11, p. 3665–3678, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-11.2012>>.

WANG, G. et al. The removal of eeg artifacts from eeg signals using independent component analysis and multivariate empirical mode decomposition. **IEEE journal of biomedical and health informatics**, IEEE, v. 20, n. 5, p. 1301–1308, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2450196>>.

WEI, C.-S. et al. Toward drowsiness detection using non-hair-bearing eeg-based brain-computer interfaces. **IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering**, IEEE, v. 26, n. 2, p. 400–406, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TNSRE.2018.2790359>>.

WOLPAW, J. R. et al. Independent home use of a brain-computer interface by people with amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 91, n. 3, p. e258–e267, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005812>>.

WOLPAW, J. R. et al. Brain-computer interfaces for communication and control. **Clinical neurophysiology**, Elsevier, v. 113, n. 6, p. 767–791, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00057-3)>.

ZARZOSO, V.; NANDI, A. Blind source separation. In: **Blind Estimation Using Higher-Order Statistics**. Springer, 1999. p. 167–252. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2985-6_4>.

ZHENG, W.-L.; LU, B.-L. A multimodal approach to estimating vigilance using eeg and forehead eeg. **Journal of neural engineering**, IOP Publishing, v. 14, n. 2, p. 026017, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa5a98>>.