

Existem diversos tipos de eletrodos. Segundo a classificação de (BUTTON, 2000), são eles:

- *Eletrodos de disco de prata*: eletrodos de superfície, possuindo um orifício para a aplicação do gel condutivo. Possuem de 6 a 10 mm de diâmetro (Figura 2.34);

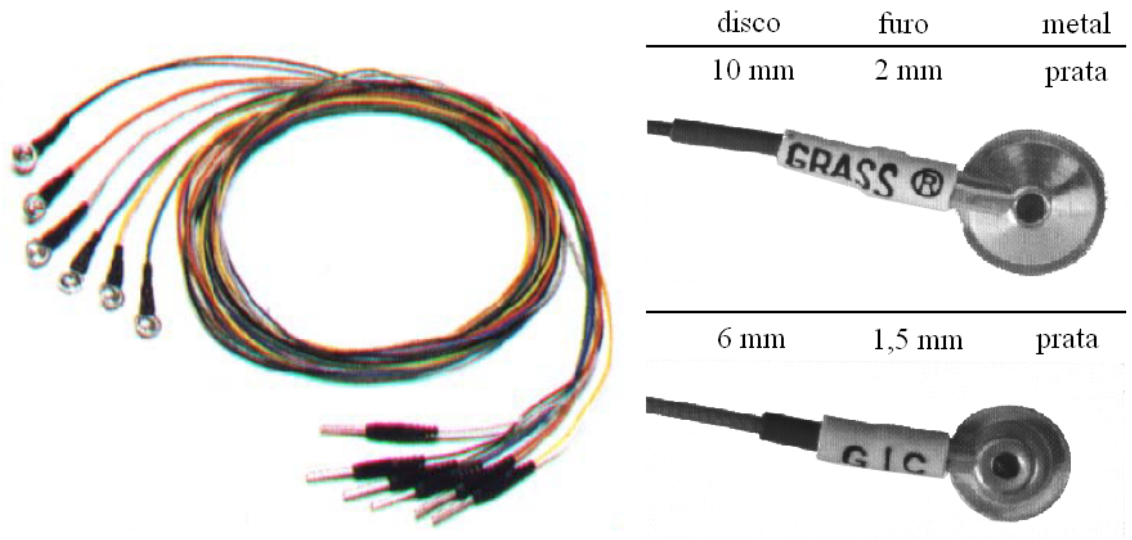


Figura 2.34– Eletrodos de disco de prata (modelos da Grass®) (adaptada de (BUTTON, 2000))

- *Eletrodos de agulha de platina*: devem ser esterilizados e são feitos para aplicação única, ou seja, são descartáveis. O comprimento da agulha de platina é de cerca de 10 mm e pode ser longitudinal ou em ângulo reto. Estes eletrodos são inseridos tangencialmente por debaixo da pele, apresentando o risco de quebra e sangramento (Figura 2.35);



Figura 2.35 – Eletrodos de agulha de platina (modelos da Grass®) (adaptada de (BUTTON, 2000))

- *Eletrodos especiais*:
 - *Nasofaríngeo*: trata-se de um bastonete de prata, fino e flexível, de 10 cm de comprimento para crianças e 15 cm para adultos, com a extremidade

captadora de ouro ou prata, de 3 mm de diâmetro. Deve ser inserido na cavidade nasal em direção ao bulbo olfativo (Figura 2.36);



Figura 2.36 – Eletrodos nasofaríngeo (adaptada de (BUTTON, 2000))

- o *Grade de eletrodos*: os eletrodos são prefixados num molde, que pode ser uma grade ou uma touca (Figura 2.37). Podem ser do tipo ventosa de borracha, através da qual se faz a fixação sem colódio, como para alguns eletrodos mais antigos utilizados em eletrocardiograma; com um bastão de Ag-AgCl (prata-cloreto de prata) no meio, ou possuir pequenos orifícios para aplicação do gel condutor;

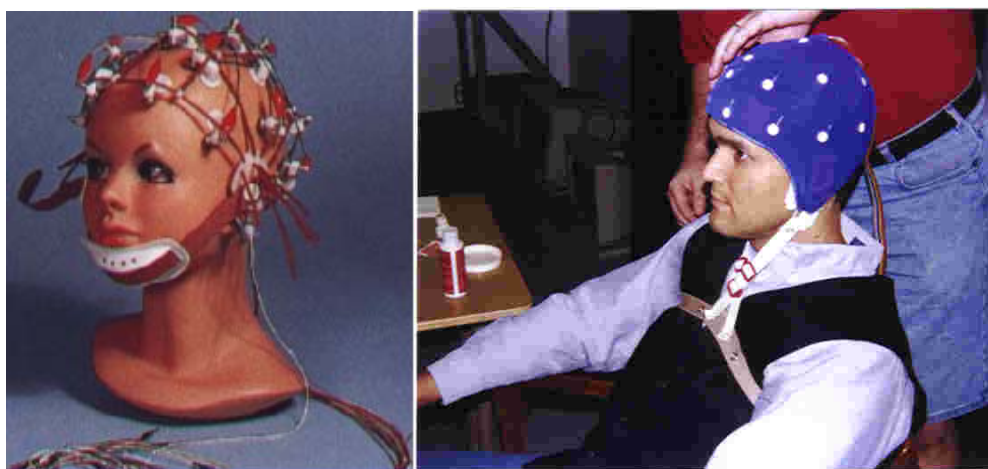


Figura 2.37 – Eletrodos prefixados em grade (adaptada de (BUTTON, 2000)). Touca com eletrodos posicionados (adaptada de (CARDOSO, 2005))

- o *Fios de prata ou aço inoxidável*: são inseridos por uma agulha e são usados em caso de implante de eletrodos por tempo prolongado, ou durante monitoração de cirurgia. Os fios eletrodos são envernizados a partir da ponta em forma de gancho. Quando o local de acesso é atingido, a agulha é retirada deixando o eletrodo que fica preso pelo gancho;

- o *Clipe de orelha*: é formado por dois eletrodos tipo disco (ouro ou prata), com orifício para inserção do gel condutor, montados num suporte plástico. São presos no lobo auricular e servem como eletrodo de referência (Figura 2.38).

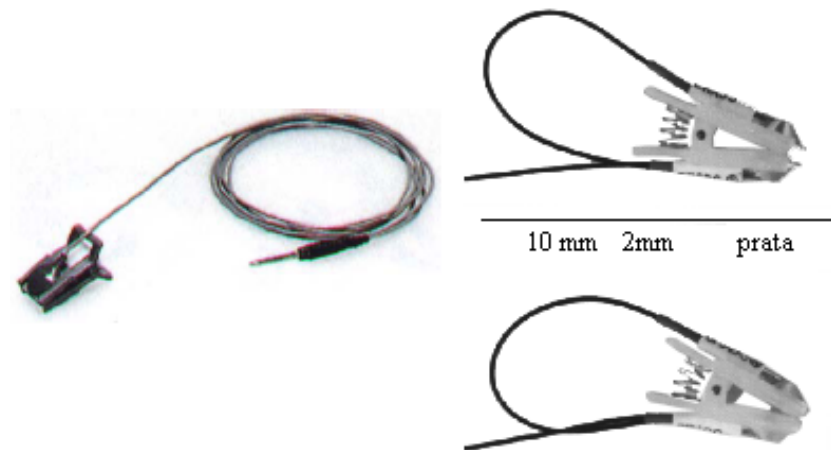


Figura 2.38 – Eletrodos tipo clipe de orelha (“ear clip”) (adaptada de (BUTTON, 2000))

- o *Eletrodos Corticais*: são fios flexíveis de ouro ou prata usados para registrar potenciais elétricos no córtex exposto (Figura 2.39).

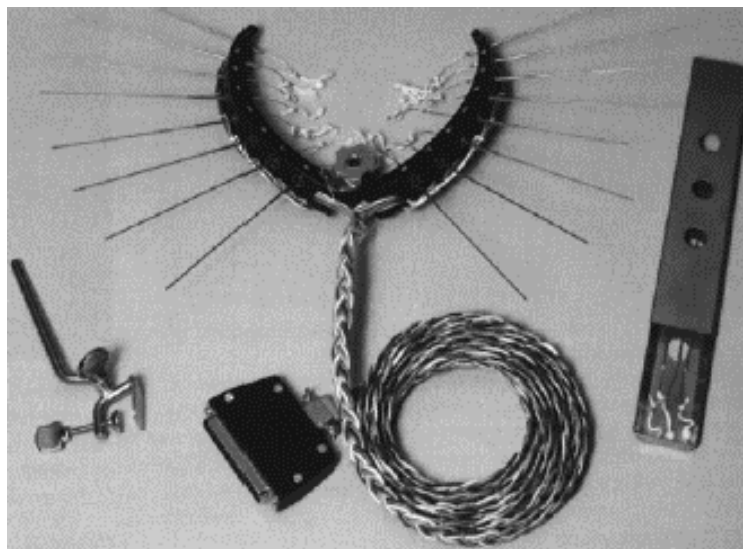


Figura 2.39 – Eletrodos corticais (adaptada de (BUTTON, 2000))

O sinal detectado pelo eletrodo deve ser devidamente condicionado para posterior processamento. Por se tratar de um sinal de amplitude muito pequena, e por se originar de um tecido vivo, o amplificador EEG precisa possuir alta impedância de

entrada e ótima razão de rejeição em modo comum. Os amplificadores mais comuns utilizados nos equipamentos de EEG são de instrumentação, com impedância de entrada da ordem de $10^{12} \Omega$ e razão de rejeição em modo comum (CMRR) maior que 500:1 (80 dB). Como a diferença de potencial medida por um par de eletrodos é de, tipicamente, alguns poucos microvolts, existe a necessidade de um alto valor de amplificação, da ordem de 20 000 a 100 000 vezes.

O número de canais que podem ser medidos simultaneamente varia de equipamento para equipamento. Um eletroencefalógrafo pode ter 8, 16, até 128 ou 256 canais. O sinal amplificado deve ainda ser filtrado, enquadrando-se dentro da faixa de frequência de maior contribuição do sinal eletroencefalográfico registrado no escalpo (0.5 a 30 Hz), separando componentes de frequência indesejados. Em equipamentos modernos, o sinal é então digitalizado e transmitido a um computador que o processa e/ou armazena. Também é necessário um isolamento galvânico entre o paciente e a rede elétrica, o que é geralmente realizado antes da filtragem do sinal.

2.7.2 Características estatísticas do sinal EEG

O sinal EEG é um *sinal estocástico*, ou seja, caracteriza-se por uma variação aleatória dos valores de potencial elétrico no tempo.

As ondas cerebrais provêm dos potenciais de membrana resultantes de ações sinápticas em células piramidais, que apresentam a disposição dipolar paralela ideal para que seus potenciais sejam somados e registrados no escalpo. São ainda o resultado do somatório da ação de milhares ou milhões de neurônios disparando sincronicamente (CARDOSO, 2005).

Quando os neurônios disparam de forma assíncrona, os potenciais podem se anular ao serem somados. Por este motivo, a amplitude do sinal EEG não diz respeito ao nível total de atividade cerebral, mas principalmente à quantidade de neurônios disparando sincronicamente. Já a frequência da onda cerebral está diretamente relacionada à atividade dos neurônios: quanto maior esta última, maior será a frequência de onda registrada (GUYTON, 2002).

A amplitude do sinal EEG pode variar de 0 a 200 μV , e a frequência varia de um pouco acima de zero a 30 Hz, salvo alguns estados patológicos em que esta frequência pode ser mais alta, como no caso de crises de epilepsia. Como a potência do sinal EEG depende da quantidade e sincronicidade dos disparos neuronais, tais sinais são considerados a medida da atividade neural de um volume relativamente grande de muitos neurônios.

2.7.3 Tipos de ondas EEG

O espectro do sinal EEG pode ser subdividido em diferentes tipos de ondas: alfa, (α), beta (β), delta (δ), teta (θ), gama (γ), lambda (λ), mi (μ), Ondas Fusiformes de Sono e Complexos K. Observar na tabela 2.1 e na Figura 2.40 a descrição detalhada destas ondas.

Tabela 2.1 – Ondas cerebrais (*adaptada de (BUTTON, 2000)*)

Ritmo (onda)	Frequência	A que se relacionam	Região cortical mais comum (em um adulto)
Delta	0,5 a 3,5 Hz	Sono profundo.	Frontal
Complexos K	0,5 a 3,5 Hz	Ondas delta de amplitude muito alta, com ápice pontiagudo: sono leve.	Frontal
Teta	4 a 7 Hz	Hipnose; desenvolvimento da memória; meditação; sensações de estar fora do corpo; experiências emocionais; estresse; sonolência; sonhos	Temporal e parietal
Mi	7 a 11 Hz	Está numa intersecção entre a faixa teta e a alfa: intenção de mover-se.	Central e temporal (Córtex motor)
Alfa	8 a 13 Hz	Vigília com olhos fechados; relaxamento mental; meditação.	Occipital (às vezes frontal e parietal)
Beta	13 a 30 Hz	Vigília. Estado de alerta.	Frontal (às vezes occipital)
Gama	30 a 60 Hz	Intensa atividade mental; alta concentração; experiências	Diferentes áreas corticais

		místicas.	
Lambda	Acima de 60 Hz	Estados extraordinários (raros) de consciência; o estado mais alto da meditação; consciência plena de si mesmo; introjeção profunda (insight); ocasionalmente quando se assiste TV; estímulos visuais complexos.	Occipital
Ondas Fusiformes	12 a 14 Hz	Está numa intersecção entre a faixa alfa e a beta: estágio inicial do sono.	Frontal e parietal

Geralmente, consideram-se apenas quatro delas, por ordem de frequência: delta, teta, alfa e beta, que ocupam a faixa de frequência entre 0.5 e 30 Hz.

“Quando o tálamo transmite ao córtex as informações provenientes dos sistemas sensoriais, ou mesmo as que vêm de outras regiões, o número e a variedade de potenciais sinápticos gerados são tão grandes que os eletrodos posicionados do lado de fora do crânio só conseguem captar a sua soma algébrica que as aproxima de zero. O resultado é um traçado dessincronizado, isto é, composto por ondas de baixa voltagem e alta frequência (ritmos α e β). É o que ocorre quando o indivíduo está acordado. Mas quando o tálamo não deixa passar tão facilmente a informação que recebe, tornam-se menores, menos variados e mais sincronizados os potenciais sinápticos no córtex. Resulta um traçado sincronizado, composto por ondas de alta voltagem e baixa frequência (ritmos θ e δ)”. (LENT, 2001)

Um registro de EEG conterá todas as frequências descritas na Tabela 2.1. Entretanto, um tipo de onda terá maior ou menor predominância em função da região do escalpo que está sendo analisada, bem como do estado do indivíduo, como vigília, sono, coma, relaxamento; ou ainda, estados patológicos como epilepsia, comportamentos psicóticos, demência, etc.

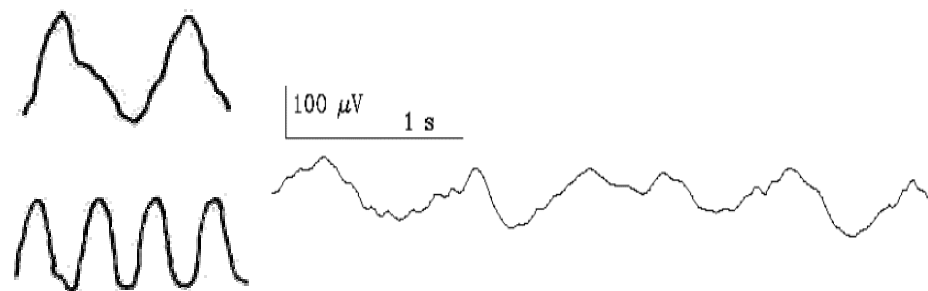


Figura 2.40 – Exemplos de ondas cerebrais (adaptada de (BUTTON, 2000) & BERNARDI, 1999))

2.8 Epilepsia

A epilepsia é caracterizada pela atividade excessiva e descontrolada de uma parte do sistema nervoso central, associada a crises focais, ou envolvendo todo ele, associada a crises generalizadas.

O cérebro, em seu perfeito estado de saúde, apresenta ritmos elétricos de uma forma ordenada. Assim, na epilepsia, essa ordem é alterada e surgem grupos de neurônios com descarga desordenada, desobedecendo aos padrões de ondas cerebrais, provocando verdadeiras “tempestades elétricas”.

As causas da epilepsia são bastante variadas: doenças parasitárias, principalmente a neurocisticercose, outras infecções intracranianas de origem bacteriana ou viral, traumas cranianos, tumores doença vascular, fatores hereditários e danos cerebrais permanentes, como neurocisticercose, malária, meningite, desnutrição e complicações perinatais, correspondem a uma das principais explicações para a maior incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento (PEREIRA, 2004).

A epilepsia pode ser classificada em três tipos principais segundo (GUYTON, 2002): a epilepsia do grande mal, a epilepsia do pequeno mal e a epilepsia focal.

A epilepsia do tipo grande mal é caracterizada por extrema descarga neuronal em todas as áreas do cérebro: no córtex cerebral, nas partes mais profundas dos hemisférios cerebrais, no tronco cerebral e no tálamo. Também, as descargas transmitidas até a medula espinhal causam crises tônicas generalizadas no corpo inteiro, seguidas mais ao fim do ataque, por contrações musculares alternadas tônicas e, depois, espasmódicas denominadas de “*crises tônico-clônicas*”. Nesse tipo de crise a pessoa pode cair no chão, apresentar contrações musculares em todo o corpo, ter perda súbita da consciência, mordedura da língua, salivação intensa e respiração ofegante.

A epilepsia do tipo pequeno mal (“*petit mal*”) envolve o sistema ativador cerebral talamocortical básico. É caracterizado geralmente por 3 a 30 s de inconsciência ou diminuição da consciência, durante os quais a pessoa apresenta várias contrações

musculares em forma de abalos, geralmente na região da cabeça, sobretudo piscar dos olhos; isto é seguido pela volta da consciência e a retomada das atividades prévias. Muitas vezes não é percebida pelas pessoas, por ser curtíssima.

A epilepsia do tipo focal pode envolver praticamente qualquer parte do cérebro, como as regiões localizadas do córtex ou estruturas mais profundas, tanto nos hemisférios cerebrais quanto do tronco cerebral. Quase sempre, a epilepsia focal resulta de alguma lesão orgânica localizada ou anormalidade funcional, como tecido neuronal adjacente, um tumor que comprime uma área do cérebro, uma área de tecido cerebral destruído, ou circuitos locais congenitamente perturbados.

Existem outros tipos de crises que podem provocar quedas ao solo sem nenhum movimento ou contrações ou, então, induzir percepções visuais ou auditivas estranhas ou, ainda, alterações transitórias da memória.

Esta patologia afeta 1% da população mundial, ou seja, 50 milhões de pessoas, dos quais 25% não respondem a medicamentos anticonvulsivantes, que constituem a terapia mais comum. Dentro os que recebem medicação, estima-se que 50% apresentem efeitos colaterais. A cada ano, dois milhões de novos casos são relatados na literatura médica (URL 10).

Não se conhece totalmente o mecanismo desencadeador das crises epiléticas. A quantidade de pacientes epiléticos, cujo tratamento é atualmente sem sucesso ou que sofrem de efeitos colaterais nocivos oriundos da medicação, exige a busca de soluções alternativas, como por exemplo, novas técnicas de investigação informatizadas, neurocirurgias e o desenvolvimento de medicamentos mais eficientes, e conseqüentemente, caros. Assim sendo, nos países subdesenvolvidos, a terapia medicamentosa pode chegar a ter um custo mais elevado do que nos EUA ou na Europa. Considerando o baixo poder aquisitivo desses pacientes, e que o sistema público de saúde (SUS) e os convênios não cobrem em geral estes tratamentos, mesmo as drogas mais simples podem representar despesas proibitivas aos pacientes (COCKERELL, 1998).

IASSEMIDIS (2003) discute a preditabilidade da crise epilética, supondo o processamento de sinais EEG oriundos de diversos eletrodos, provendo informações não obtidas pelo exame visual tradicional do EEG. O autor apresenta uma excelente

revisão bibliográfica acerca das diversas aproximações teóricas de análise do sinal EEG, que podem ser resumidas na teoria de sistemas dinâmicos não-lineares, caos, análise estatística através da filtragem adaptativa e de redes neurais. Estas pesquisas sugerem estratégias para a construção de neuroimplantes, que minimizam as crises epiléticas, conforme experimentos preliminares de eletro-estimulação realizados em animais (LITT, 2003).

Ao mesmo tempo (NICOLELIS, 2002), as interfaces cérebro-máquina (ICM) podem auxiliar na prevenção de crises cerebrais associadas à epilepsia crônica, que podem ocorrer várias vezes por dia, diminuindo bastante a qualidade de vida do paciente, além de possibilitar danos cerebrais permanentes. Estas interfaces funcionariam como marcapassos cardíacos, monitorando a atividade elétrica cerebral e identificando fatores desencadeantes de uma crise re-entrante. Uma vez detectada a possibilidade iminente de crise, com razoável confiabilidade, o dispositivo provocaria uma eletroestimulação no cérebro ou em um nervo periférico, ou ainda provocaria a liberação de medicação antiepilética, com o objetivo de eliminar a crise.

Portanto, a epilepsia consiste em um importante problema de saúde pública, em particular no Brasil, o que motiva estudos aprofundados e iniciativas governamentais (MIN, 2003), no sentido de desenvolver novas técnicas para prevenção e tratamento da doença.

2.9 Conclusão

Dentro do que foi exposto neste capítulo, realizou-se uma síntese dos diversos conceitos em neurofisiologia. Enfocou-se o estudo no neurônio, visto que é o tema principal nos tratados de neurociências, considerado o responsável pelo processamento de sinais e pela memória. Ele também possibilita a transmissão do impulso nervoso através das sinapses.

Dada à necessidade de medir a atividade elétrica celular, a ciência evoluiu do “*patch-clamp*” para a criação de novas técnicas de medida neurofisiológica, através das interfaces bioeletrônicas e, posteriormente, para a aquisição sistemática de sinais em

cultura através das matrizes multieletródo. Esta revolução, restrita apenas a alguns centros de pesquisa, é limitada pelos elevados custos da tecnologia MEA.

A epilepsia consiste num desafio da saúde pública mundial, em termos de controle e prevenção. Atualmente, 60 milhões de pessoas são portadores da doença, cujo tratamento é baseado em drogas anticonvulsivantes ou em cirurgias. Deste total, aproximadamente 18 milhões de pacientes não conseguem obter um controle efetivo de suas crises, sofrendo os danosos efeitos colaterais das terapias em uso.

A epilepsia pode ser considerada como fruto do desregulamento do conjunto de atividades elétricas da massa neural que compõe o cérebro humano. Desta forma, a interação simultânea de milhares de células nervosas, correspondente à mistura de milhares de potenciais de ação, origina um padrão neurodinâmico patológico. Este padrão elétrico é comumente mensurado através do EEG, que permite uma avaliação extremamente grosseira do estado de ativação dos neurônios piramidais do córtex. Parte do diagnóstico clínico da epilepsia, bem como de outros estados cerebrais patológicos, se baseia nesta medida grosseira.

Por outro lado, as MEAs constituem a base tecnológica dos novos sistemas de eletroestimulação e/ou neuroimplantes. Desta forma, a terapia através de neuroimplantes (por exemplo, de retina e de cóclea) pode contar com novas perspectivas, oriundas da nanotecnologia e de neuroimplantes auto-ajustáveis, adaptados para cada paciente. Em particular, (LITT, 2003) descreveu planos para a construção de neuroimplantes que minimizam crises epiléticas, de acordo com experimentos em animais.

Desta forma, as MEAs tendem, em médio e longo prazos, a processar também sinais EEG. Deve-se destacar que a restrição de biocompatibilidade exige o mínimo consumo de potência por parte dos circuitos de neuroimplantes.

Em resumo, conclui-se que a utilização de novas terapias baseadas em neuroimplantes na prática clínica estabelece os seguintes desafios para o processamento de sinais:

(D1) Necessidade de se desenvolver novos enfoques teóricos e ferramentas, adequados ao contexto não-estacionário dos sinais e à não-linearidade dos sistemas.

(D2) Necessidade do desenvolvimento de algoritmos simples e de baixa exigência computacional (para minimizar a potência consumida e viabilizar a biocompatibilidade), que permitam operação em tempo real.

(D3) A capacidade de processar simultaneamente, através de MEAs, tanto sinais biológicos em nível celular (potenciais de ação, com objetivos fisiológicos), como em nível neurológico (EEG, com objetivos clínicos). Em particular, o estabelecimento de conexões entre as informações ligadas aos dois níveis de sinais permitirá uma melhor compreensão do funcionamento do sistema nervoso humano.

Tendo em mente os desafios (D1) – (D3), encerra-se este capítulo com o objetivo de se procurar, na literatura, técnicas de processamento de sinais para se alcançar a viabilização de neuroimplantes como terapia.

Capítulo 3

Síntese Bibliográfica sobre Processamento de Sinais EEG e MEA

3.1 Introdução

Este capítulo resume as principais tendências ligadas à abordagem da não-estacionariedade em sinais biológicos, com especial enfoque aos sinais MEA. Uma vez discutido alguns aspectos gerais do janelamento, detalham-se as principais técnicas de processamento de dados oriundos de medidas intracelulares em culturas. A síntese apresentada a seguir deve ser lida e ponderada à luz dos desafios (D1)-(D3) estabelecidos no Capítulo 2.

3.2 Considerações gerais e processamento de sinais EEG

Aspectos importantes ligados a um sinal biológico qualquer correspondem à não-linearidade do sistema envolvido ((MARMARELIS, 1978), (BARDAKJIAN, 2003)); bem como o fato das séries temporais serem não-estacionárias ((AKAY, 2003), (MARMARELIS, 1994)). A não-linearidade está associada à complexidade, característica dos organismos ((IASSEMIDIS, 2003), (RIKE, 1997)); enquanto que séries temporais não-estacionárias decorre de condições e circunstâncias peculiares de um ser vivo, o qual deve sobreviver no meio em que está inserido (KANDEL, 2000).

A principal consequência prática de ser não-estacionária reside na dificuldade de se dividir o arquivo de dados sob análise em pequenas partes (operação de janelamento ou segmentação), considerando que, a princípio, não se têm conhecimento prévio da variação temporal. Visto que qualquer tipo de processamento exige um janelamento ótimo, o desenvolvimento de equipamentos e de métodos de análise quantitativa pela engenharia biomédica fica condicionado ao desempenho da segmentação.

Pode-se considerar, na literatura, duas aproximações principais para se realizar o janelamento em ambiente não-estacionário. A primeira ((COHEN, 1986), (GLASER, 1976)), considera apenas o domínio do tempo, dividindo o sinal biológico em trechos estacionários. Desta forma, pode-se aplicar técnicas baseadas na hipótese de estacionariedade. Por exemplo, a detecção de rupturas em modelos paramétricos (COHEN, 1986), a segmentação adaptativa (HILTUNEN, 2000), e os modelos autorregressivos variantes no tempo (GLASER, 1976). Estes métodos são caracterizados (THAKOR, 2004) pela baixa complexidade computacional e implementação adaptativa, o que permite operação em tempo real. Por outro lado, os resultados podem ser incoerentes e imprecisos, devido à divergência dos métodos.

A análise de eletroencefalograma (EEG) se baseia, de acordo com a literatura, em técnicas da primeira aproximação ((LITT, 2002), (MORMANN, 2003), (MORMANN, 2004), (THAKOR, 2004)). Já para a codificação neural ((RIKE, 1997), (BORST, 1999)), aplicam-se também ferramentas tradicionais, sem todavia se aprofundar o aspecto de janelamento. Por exemplo, em (EICHLER, 2003), os autores utilizam a função de correlação cruzada para estudar a conectividade neural, ou seja, a rede de conexões morfológicas estabelecidas entre as células que compõem a cultura celular sob análise. Com este mesmo objetivo, as densidades de probabilidade espaço-temporais de sinais MEA são estimadas em ((VAN PELT, 2004), (CHIAPPLONE, 2003), (NOVELLINO, 2003)), enquanto (COZZI, 2005) utiliza uma aproximação do tipo função de transferência.

A segunda aproximação para o estudo do janelamento em ambiente não-estacionário leva em conta o domínio do tempo-frequência, fundamentada na teoria de wavelets ((STRATIMIROVIC, 2001), (SAMAR, 1999), (AKAY, 2003)); na análise de flutuação aleatória ((BLESIC, 1999), (BLESIC, 2003)) e na teoria de sistemas

dinâmicos não-lineares ((BLANCO, 1995), (LITT, 2002), (MORMANN, 2003), (MORMANN, 2004)). Estas técnicas apresentam alta complexidade computacional, e, portanto, máxima precisão dos resultados, com convergência assegurada. Por outro lado, a operação em tempo real fica condicionada à implementação de estruturas de processamento especializadas e, conseqüentemente, mais complexas e caras.

3.3 Processamento de sinais MEA

3.3.1 Pré-processamento e geração da série temporal de intervalos entre *spikes*

O primeiro estudo sobre a comunicação neural baseada nos sinais elétricos foi realizado por Luigi Galvani (1791), quando demonstrou que os músculos da rã podiam ser estimulados pela eletricidade. A Figura 3.1 ilustra a forma de onda de um sinal extracelular, registrado eletronicamente. Nesta figura, o eixo horizontal corresponde ao tempo analógico; enquanto que o eixo vertical representa a amplitude da tensão elétrica absoluta, medida diretamente nos eletrodos do dispositivo de mensuração. A série temporal representada pela Figura 3.1 será denominada “Atividade Neural Espontânea Absoluta” (ANEA).

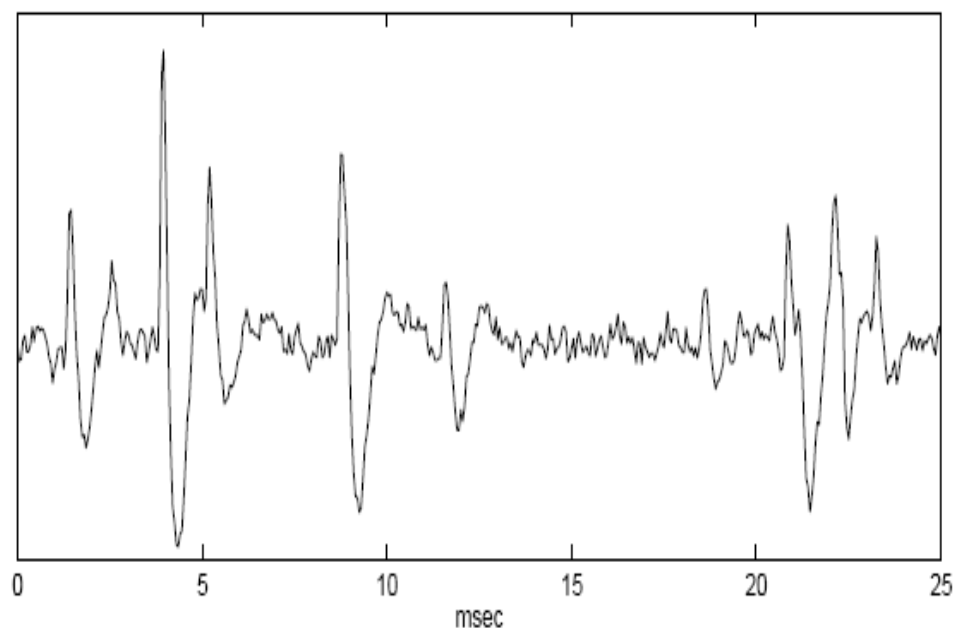


Figura 3.1 – Forma de onda extracelular com diferentes potenciais de ação, definindo a série temporal ANEA (adaptada de (LEWICKI, 1998))

O sinal da Figura 3.1 apresenta vários picos ou *spikes*, por exemplo, nos instantes de tempo 4.5, 5.1, 9.0 e 23.0; os quais quase sempre correspondem à ocorrência de potenciais de ação. O processo de checagem desta correspondência é denominado “detecção de *spikes*” (LEWICKI, 1998). Deve-se notar que, durante os intervalos de tempo compreendidos entre a ocorrência de dois *spikes* consecutivos, o sinal da Figura 3.1 apresenta amplitudes baixas, que oscilam em torno de um valor médio. Isto pode ser observado nos intervalos 3-4, 6-8.9, 13-22. Estes trechos de sinal são denominados “atividade basal” (KANDEL, 2000).

Do ponto de vista clássico ((KANDEL, 2000), (LEWICKI, 1998), (RIKE, 1997)), considera-se que a informação estatística fundamental de uma série ANEA está concentrada nos *spikes*, ou melhor, nos instantes de tempo em que os *spikes* acontecem. Consequentemente, a informação biológica ligada à atividade basal é descartada, sendo que, na prática atual (RUTTEN, 2002), não se utiliza a série ANEA. De fato, com base nesta última, os instantes de tempo t_i em que os *spikes* acontecem são determinados, gerando uma série do tipo $\{t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, \dots\}$. Em seguida, estimam-se os intervalos de tempo entre *spikes* consecutivos, o que permite definir o sinal denominado “série temporal de Intervalo Entre *Spikes*” (IES), definida logo abaixo.

$$\{t_2 - t_1, t_3 - t_2, t_4 - t_3, t_5 - t_4, t_6 - t_5, \dots\}$$

A detecção do *spike* é uma técnica que permite classificá-los, de forma a permitir o estudo da população local dos neurônios que estão isolados por técnicas tradicionais (LEWICKI, 1998). Se a atividade dos neurônios pode ser uma característica de um eletrodo, isto possibilita a classificação dos *spikes*, mesmo no caso de dois ou mais neurônios conectados simultaneamente. Existem muitos problemas básicos ligados ao processamento de *spikes*. Um deles é a detecção do ponto inicial, o qual depende da amplitude da tensão elétrica absoluta, que pode ser observada no osciloscópio, mas com a desvantagem de não se poder analisar o *spike* isoladamente.

Um outro método para análise de *spikes* em um longo período de tempo é o histograma “intervalo entre *spikes*”, correspondente a uma estimativa da função densidade de probabilidade da variável aleatória intervalo entre *spikes*. Embora simples, este método requer um grande número de pontos confiáveis em um longo período de tempo, tendo em vista a necessidade de uma quantidade mínima de dados que permita

estimadores estatísticos confiáveis. Consequentemente, o cálculo deste histograma não ocorre em tempo real.

A eficiência de análise do *spike* é limitada pela detecção da altura do potencial de ação. Para muitas situações, dois neurônios diferentes geram potenciais de ação com formas de onda similares, durante o registro. Isto acontece quando os neurônios são muito similares na sua morfologia e igualmente distantes do eletrodo que está sendo usado para registro.

Em (CHAN, 2004), introduz-se o método baseado em população de *spikes* (PS), representado pelas respostas dos neurônios monitorados com atividades extracelulares. Essa resposta pode ser modelada pelo modelo *Pulse-In-Pulse-Out*. O objetivo é detectar a ocorrência de *spikes*, cujas amplitudes, extraídas em tempo real, são necessárias para implantes neurais ou próteses, porque modelos neurais computacionais usualmente requerem uma entrada, expressa pela amplitude do impulso com determinada resposta. Isto é, a extração da amplitude do *spike* consiste no primeiro passo para a análise computacional dos neurônios. O artigo também apresenta uma implementação do hardware para aproximação de cálculo de PS, que é um componente para pesquisas e desenvolvimento de próteses dedicadas ao hipocampo cortical. A amplitude PS é definida pela distância entre o *spike* mínimo e o ponto que corresponde à projeção do mínimo na tangente linear entre dois picos. O algoritmo envolve a primeira diferença da forma de onda. Essa operação de diferenciação é feita pelo cálculo da integral do sinal no tempo real, que resulta nas amplitudes associadas. É utilizado um filtro de resposta impulsiva infinita (IIR).

A fórmula matemática equivalente é definida por:

$$\left| \int_0^{T_1} dy/dt \cdot dt \right| + \left| \int_{T_1}^{T_2} dy/dt \cdot dt \right| = |y(T_1) - y(0)| + |y(T_2) - y(T_1)| = A_{p1} + A_{p2} \quad (3.1)$$

Onde y representa o sinal de atividade neural espontânea no domínio do tempo, e os termos da equação correspondem às amplitudes A_{p1} e A_{p2} de acordo com a Figura 3.2.

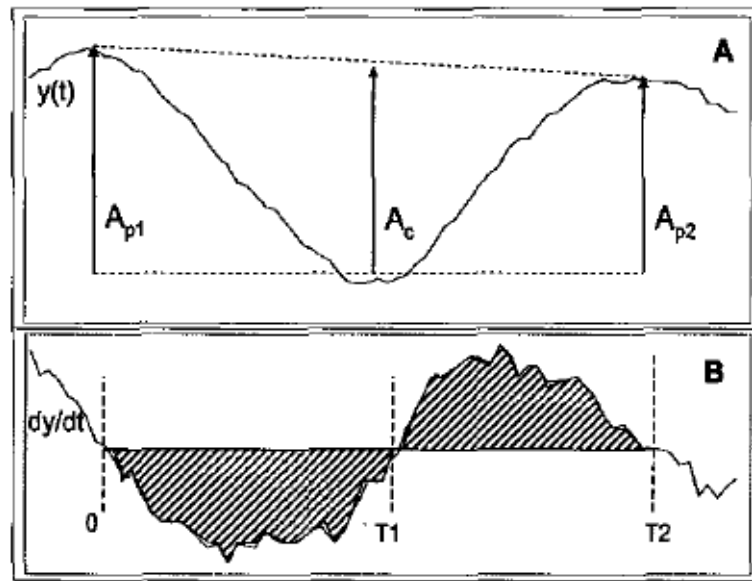


Figura 3.2 - Métodos de extração da população dos spikes (PS) (adaptada de (CHAN, 2004))

Logo, a altura desejada do PS pode ser aproximadamente calculada por:

$$A_c = (A_{p1} + A_{p2}) / 2 \quad (3.2)$$

Ou seja, A_c representa a área média da função derivada primeira do sinal $y(n)$, no intervalo de tempo compreendido entre 0 e T_2 . Se esta área média for maior que um determinado limiar, significa a ocorrência de uma variação brusca na amplitude de $y(n)$, característico dos mecanismos de polarização-repolarização ligados ao potencial de ação. Decide-se então pela ocorrência do *spike*. Do contrário, durante o trecho analisado, o sinal da MEA é considerado como atividade basal, que é caracterizada por uma constância temporal na amplitude de $y(n)$, o que se reflete como derivada aproximadamente nula.

3.3.2 Classificação de spikes

Uma vez detectados os *spikes*, as séries temporais de intervalo entre *spikes* são estimadas. Assim sendo, deve-se agrupar os diversos *spikes* em grupos semelhantes, o que é realizado pelo procedimento de “classificação de *spikes*”.

O autor (STAVAREN, 2002) realizou testes para a caracterização da atividade de potenciação (“*spikes*”) espontânea, modificada por testes de estimulação externa e de treinamento. Os dados foram obtidos de neurônios corticais do cérebro de ratos

neonatais, durante um período de 4 horas. É utilizado o cloreto de sódio (NaCl) na solução para não remover a aderência das células. A cultura média é realizada três vezes por semana. O software quantifica e classifica as formas de ondas dessas atividades espontâneas, onde a entrada do sinal é processada em tempo real, sendo que a redução do ruído é feita via software. A atividade medida é dividida em canais, onde cada canal assume um nível detector para excluir a atividade cíclica do sinal.

O autor utilizou o método de classificação da “distância mínima de *Mahalanobis*”, onde primeiramente ele seleciona os *spikes* manualmente, em uma pequena quantidade de classes. Durante a fase do treinamento, é representada a forma de onda e suas características, através de uma seleção aleatória de *spikes*. Logo, os *spikes* são classificados por classes, de acordo com a menor distância de *Mahalanobis*, que é estimada a partir do cálculo da média e da covariância, de acordo com a seguinte equação:

$$D_{Mahalanobis,i} = (\vec{x} - \vec{\mu}_i)^t * \vec{C}^{-1} * (\vec{x} - \vec{\mu}_i) \quad (3.3)$$

Onde $\vec{x}$ é o vetor de *spikes* de amplitudes de tensão com valores entre 50 e 350 μV , $\vec{\mu}_i$ é o vetor médio representativo da classe, ou seja, calculado pela mínima distância de *Mahalanobis*; e $\vec{C}$ é a matriz de covariância da classe.

Os resultados foram obtidos em duas experiências com culturas de ratos embrionários, considerando aproximadamente 180.000 *spikes*. A classificação é feita em clusters que representam seis formas de onda básicas, com suas respectivas morfologias.

Em outro artigo, o autor (IZHIKEVICH, 2003) apresenta o modelo dos neurônios do tipo “spiking” (potenciação) e “bursting” (salva), baseando-se na dinâmica do tipo de Hodgkin-Huxley de duas dimensões, canônico, utilizando equações diferenciais ordinárias da seguinte forma:

$$\frac{dv}{dt} = 0,04 v^2 + 5 v + 140 - u + I \quad (3.4)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u) \quad (3.5)$$

Com algumas restrições: se $v \geq 30mV$, então $\left| \begin{array}{l} v \leftarrow c \\ u \rightarrow u + d \end{array} \right.$

Onde v representa o potencial da membrana do neurônio, o termo $0,04v^2 + 5v + 140$ representa o ajuste dinâmico dos picos e a variável u representa o potencial de recuperação da membrana, relativamente aos íons Na^+ e K^+ , gerando valores negativos para v .

As variáveis a , b , c e d são parâmetros, onde a corresponde ao tempo adquirido da variável u , e assume o valor de $a = 0,02$. Já o parâmetro b é a descrição da variável u em relação ao potencial da membrana v , assumindo o valor $b = 0,2$. O parâmetro c é o valor da condutância do íon K^+ , no potencial de membrana, e possui o valor de $c = -65$ mV. O parâmetro d corresponde à amplitude das condutâncias dos íons Na^+ e K^+ , com valor $d = 2$. Durante a implementação, são simulados em tempo real milhares de neurônios conectados, explicitando as áreas inibitórias e as excitatórias da rede neural. Todas as células corticais excitatórias são divididas em quatro classes e todas as células corticais inibitórias são divididas em duas classes, de acordo com os tipos padrões de *spikes*.

Muitas técnicas de classificação de *spikes* para eletrodos simples se estenderem naturalmente aos eletrodos múltiplos (LEWICKI, 1998). Além da análise de componentes principais, pode-se também cogitar a aplicação da teoria de separação de fontes (AKAY, 2003) para a situação de múltiplos canais, obtendo-se assim as características de agrupamento. Neste caso, os componentes principais ou as funções discriminantes descrevem a variação máxima direcionada para todos os canais simultaneamente.

Finalmente, com base nas discussões apresentadas, pode-se concluir que a classificação de *spikes* exige técnicas de reconhecimento de padrões, as quais, por sua vez, não levam necessariamente em conta a operação em tempo real.

3.3.3 Estimação da conectividade neural

Em (CASTELLONE, 2003), o autor utiliza o histograma de intervalo de neurônio cruzado (vide Figura 3.3), que analisa a conectividade entre pares de neurônios da atividade espontânea em rede de cultura de células corticais de ratos.

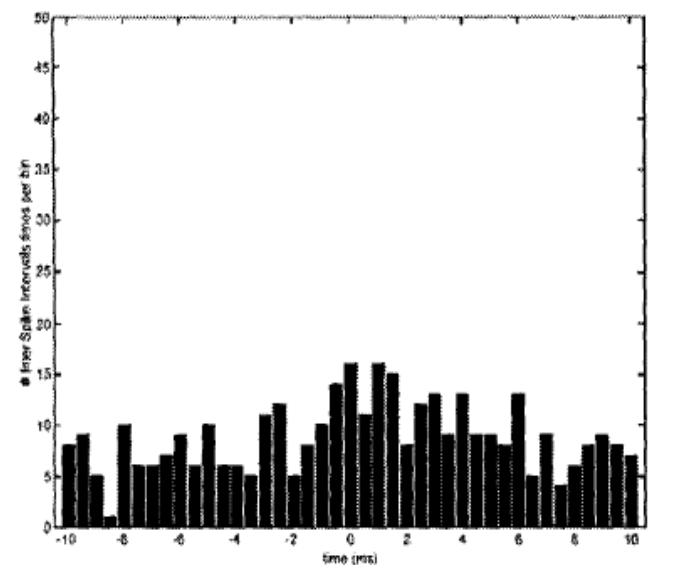


Figura 3.3 - Histograma de intervalo de neurônio cruzado. Eixo y: intervalo entre spikes [ms]. Eixo x: tempo [ms] (adaptada de (CASTELLONE, 2003))

Os histogramas mostram o intervalo dos *spikes* médio de acordo com suas correlações entre os neurônios em vários períodos de tempo. O eixo x está dividido em intervalos de tempo de 0,5 ms; enquanto o eixo y representa os tempos de intervalos de *spikes*. A atividade espontânea é analisada pelo *spike* no tempo e pela localização dos canais em atividade durante um período de 10 minutos. Quando o valor de AR (amplitude) é baixo, indica a não-conectividade entre os eletrodos analisados.

Foram analisados 38 histogramas com 2 parâmetros: um de acordo com a forma, e o outro de acordo com o intervalo de pontos. O histograma indica a (não) abundância da conectividade e a conexão direta dos caminhos. Um caso especial, para a mesma cultura, ocorre nas gravações entre 7 e 14 segundos, onde se observa um grande pico entre os eletrodos. Os resultados foram similares àqueles obtidos pela literatura ((AERTSEN, 1985), (MELLSSEN, 1987)), a partir da análise da correlação cruzada, para gravação *in vitro* de cérebros animais.

Em (BORST, 1999), a codificação neural é considerada como a representação neural da informação, em termos da teoria de probabilidade aplicada à transmissão de informações em sistemas de comunicação. A teoria requer que as transferências das informações sejam precisas, determinadas por distribuições de probabilidade exatas particulares, para sinais de entrada e de saída. Neste contexto, o estudo da conectividade neural corresponde a topologia que maximiza o fluxo de informação.

Por fim, nas referências ((EICHLER, 2003), (VAN PELT, 2004)), os autores estudam a conectividade neural a partir da estimação da função de correlação cruzada entre os sinais dos diversos eletrodos, sem contudo discutir explicitamente a operação em tempo real do método, e nem o janelamento do conjunto de sinais levando em conta a não-estacionariedade.

3.4 Conclusão

Dentre as duas principais aproximações para o janelamento de sinais não-estacionários, a primeira delas, no domínio do tempo, parece melhor atender às exigências de baixa complexidade computacional, visando a mínima dissipação da potência e operação em tempo real, estabelecidas pelo contexto aplicativo de neuroimplantes.

A pesquisa sobre codificação neural envolve diversas aproximações diferentes, tais como processos de ponto (COHEN, 1986), modelos de caminhada randômicos ((GERSTEIN, 1964), (RIKE, 1997)) e análise do ruído branco (BLESIC, 1999). Todas essas aproximações se baseiam uma série temporal obtida após a detecção e classificação dos *spikes*, denominada “série de intervalo entre *spikes*”. Este sinal apresenta diversas limitações e inconvenientes no contexto dos neuroimplantes, a saber:

- ✓ A necessidade de detecção e classificação dos picos do sinal de atividade neural espontânea. Observe que tal pré-processamento é inevitável, e ele é sujeito a diversos erros devido o ruído que perturba frequentemente a instrumentação neurofisiológica (RUTTEN, 2002). Além disso, sempre existem incertezas a respeito do limiar de amplitude a ser considerado, para se determinar se um pico ocorreu em algum lugar ou não (RIKE, 1997). Consequentemente, tudo isso dificulta a implementação do processamento de sinais em tempo real, através do aumento da complexidade dos algoritmos; além de exigir o uso de técnicas de filtragem de ruído, que necessariamente aumentam a potência dissipada pelo circuito físico de aquisição dos sinais neurais.
- ✓ A informação biológica ligada à atividade basal é perdida, o que pode justificar, de certa forma, os limites de desempenho dos métodos clássicos.

Deve-se lembrar que, pela análise da literatura, os conceitos de histograma de intervalo entre *spikes*, função de correlação cruzada; bem como as teorias de informação e reconhecimento de padrões fundamentam a classificação dos *spikes* e o estudo da conectividade neural. A leitura cuidadosa dos artigos consultados permite afirmar que pouco se discutiu a respeito da operação em tempo real dos métodos, bem como do janelamento dependente da não-estacionariedade dos sinais analisados.

Retornado agora aos desafios do Capítulo 2, fica claro a necessidade de, se possível, utilizar diretamente a série temporal de atividade espontânea, ao invés da série de intervalo entre *spikes*. Neste contexto, também seria desejável reduzir a complexidade do hardware, substituindo um filtro de ruído aditivo por uma solução em software.

Do nosso conhecimento, poucos trabalhos na literatura discutem as idéias levantadas no parágrafo anterior, em particular, sobre a aplicação da teoria de estatísticas de ordem elevada. Em (BOHTE, 2000), os autores apresentam uma análise baseada em correlações de 3ª ordem, aplicadas a séries temporais do intervalo entre os *spikes*. A gaussianidade ou não das séries temporais envolvidas, do nosso conhecimento, não foi verificada.

Baseado nas motivações precedentes, o artigo (DESTRO-FILHO, 2001) analisou a ligação entre a plasticidade sináptica e a filtragem de predição não-linear. Em ((BLESIC, 1999), (DESTRO-FILHO, 2002), (DESTRO-FILHO, 2003)), discutiu-se também as propriedades do ruído branco da série temporal de intervalos entre *spikes*. Resultados preliminares motivam o aprofundamento desta pesquisa.

Deve-se ressaltar a existência de dois resultados experimentais relativamente ao janelamento de sinais EEG e de sinais de atividade neural espontânea registrados através das MEAs. Tanto para o primeiro caso ((MORMANN, 2004), (D’ALESSANDRO, 2005)), como para o segundo ((RAUCH, 2003), (BLESIC, 1999), (BLESIC, 2003)), os autores enfatizaram a necessidade de particionamento dos sinais em trechos de, aproximadamente, 2 segundos. Estas conclusões são essencialmente experimentais, e não foram justificadas nem do ponto de vista de ciências exatas, nem do ponto de vista fisiológico.

As conclusões acima apresentadas, bem como as interrogações do parágrafo anterior, sugerem então o uso de técnicas simples para o processamento de sinais MEA e EEG em tempo real, se possível evitando a detecção dos *spikes*. Uma análise preliminar sugere a utilização da predição linear adaptativa, metodologia simples e bem estabelecida, especialmente concebida para o processamento de sinais não-estacionários no domínio do tempo. Enfim, a teoria de estatística de ordem elevada permite cogitar a redução do ruído aditivo, freqüentemente encontrado em sinais neurológicos e neurofisiológicos, através de técnicas de software. As duas teorias sugeridas são aprofundadas no próximo capítulo.

Capítulo 4

Predição Linear Adaptativa e Estatística de Ordem Elevada (EOE)

4.1 Introdução

No Capítulo 2 constatou-se a necessidade de utilização de algoritmos simples para permitir o processamento, em tempo real, de sinais MEA e EEG através de neuroimplantes. No Capítulo 3, concluiu-se que se pode fazer diversas aproximações teóricas para a análise dos sinais de EEG e MEA: teoria de sistemas dinâmicos não-lineares (HAYKIN, 2000), caos (DURAND, 2001), wavelets (TEOLIS, 1998) e redes neurais (IASSEMIDIS, 2003).

Neste capítulo, apresentam-se ferramentas teóricas que tentam, de uma certa maneira, minimizar as limitações das técnicas atualmente utilizadas na análise da codificação neural e da epilepsia (Capítulo 3), buscando atender ao máximo os desafios especificados na conclusão do Capítulo 2. Propõe-se então o uso da filtragem adaptativa e das técnicas de EOE para, respectivamente, lidar com os aspectos não-estacionários dos sinais MEA/EEG, e com o carácter não-linear dos sistemas associados a estes mesmos sinais.

A filtragem adaptativa constitui atualmente uma ferramenta imprescindível ao processamento estatístico de sinais, principalmente daqueles resultantes de sistemas cuja caracterização estatística é desconhecida. Assim sendo, o uso destes filtros permite

novas capacidades de processamento. Atualmente, esta técnica é aplicada com sucesso em campos tão diversos como as comunicações, o controle, o radar, a sismologia e a engenharia biomédica (HAYKIN, 1991).

Os filtros adaptativos são projetados de forma automática, através de um algoritmo recursivo, tornando possível a operação satisfatória em ambiente não-estacionário, onde o conhecimento das características dos sinais a processar não é completo. O algoritmo se inicia com um conjunto de valores pré-determinados. No entanto, após um determinado número de iterações, espera-se que o filtro convirja para a solução ótima de Wiener. Em ambientes não-estacionários, o algoritmo permite ao filtro a possibilidade de acompanhamento das variações estatísticas, desde que estas sejam suficientemente lentas.

As estatísticas de ordem elevada, embora conceitualmente definidas e utilizadas pela teoria de processos estocásticos desde o final do século XIX (NIKIAS, 1993), foram aplicadas ao processamento de sinais a partir dos anos 1980-1990. Elas permitem migrar do contexto clássico de análise, baseada nos sinais gaussianos e sistemas lineares; para um enfoque mais genérico, onde os sistemas podem ser não-lineares, e os processos estocásticos, não-gaussianos.

O capítulo discute, primeiramente, a filtragem adaptativa, suas aplicações, o filtro de Wiener, e conseqüentemente, a Predição Linear Direta e Reversa, baseada no modelo auto-regressivo (AR). Em seguida, abordam-se temas em EOE, como a função característica, os cumulantes e também os índices de decorrelação.

4.2 Filtragem Adaptativa

A idéia de filtragem adaptativa emerge de um contexto onde os parâmetros do filtro são obtidos a partir de operações matemáticas sobre o sinal que está sendo processado.

Presume-se que o sinal tenha características variantes no tempo e o filtro deverá sofrer constantes correções em seus parâmetros, de forma a se adaptar às novas condições do sinal.

O termo “filtro” é utilizado para descrever um dispositivo em hardware ou de software que se aplica a um conjunto de dados contaminados com ruído, de forma a extrair a informação de interesse. O filtro é denominado linear se a quantidade de interesse à saída do sistema é uma função linear das observações apresentadas a sua entrada.

Considere a Figura 4.1 representando o diagrama de blocos do problema em questão. O filtro tem como entrada o sinal desejado, contaminado com ruído branco aditivo descorrelacionado, constituindo a seqüência $x(0), x(1), x(2), \dots$ e caracteriza-se pela resposta impulsional $w_0, w_1, w_2, \dots$. Num determinado instante i , o filtro produz a saída $o(i)$. Esta é usada como estimativa da resposta desejada $d(i)$. Sendo os dois sinais oriundos de processos estocásticos, a estimativa produz um sinal de erro $e(n)$ com características estatísticas próprias. O objetivo é minimizar o erro de estimativa segundo algum critério estatístico.

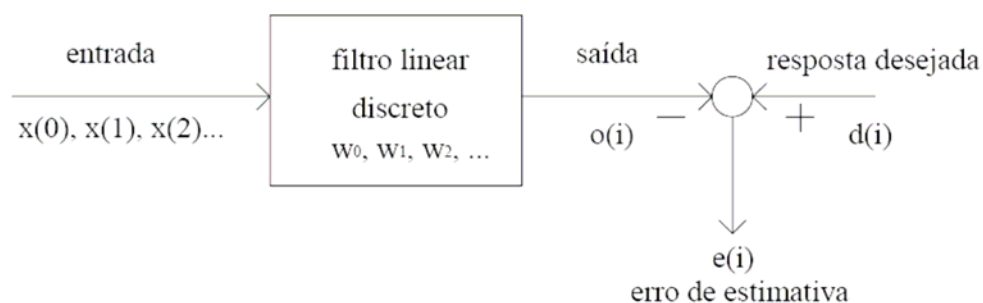


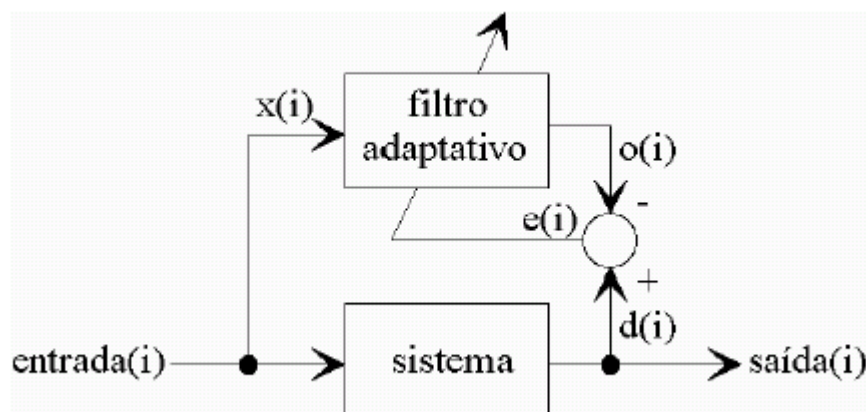
Figura 4.1 - Diagrama de blocos representando o problema de filtragem estatística (WIDROW, 1985)

A filtragem adaptativa tem sido aplicada com bastante sucesso em campos diversos como comunicações, radar, sismologia e engenharia biomédica. Sendo aplicações de natureza tão diferentes, todas partilham uma característica comum: um vetor de entrada e uma resposta desejada são usados para calcular um erro de estimativa, que, por sua vez, é usado para controlar um conjunto de coeficientes de um filtro. Algumas das aplicações da filtragem adaptativa encontram-se descritas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Algumas aplicações da filtragem adaptativa.

Classe	Aplicações
I. Identificação	Identificação de sistemas Modelização das camadas terrestres
II. Modelamento Inverso	Desconvolução preditiva Equalização adaptativa
III. Predição	Codificação preditiva linear
IV. Cancelamento de Interferências	Cancelamento adaptativo de ruído Cancelamento de eco

1. *Identificação*: Utiliza-se um filtro adaptativo para obter o modelo que melhor representa, segundo algum critério, o sistema desconhecido. Com isso, o sistema que se pretende identificar e o filtro adaptativo são excitados com o mesmo sinal de entrada, como esquematizado na Figura 4.2. O sistema desconhecido disponibiliza a resposta desejada para o filtro adaptativo. Refira-se ainda que se o sistema for de natureza dinâmica o modelo será também variante no tempo.

**Figura 4.2** - Filtro Adaptativo usado para a identificação de um sistema (adaptada de (HAYKIN, 1991))

2. *Modelamento Inverso*: Nesta classe, o filtro adaptativo é usado para obter o modelo inverso de um sistema desconhecido. Numa situação ideal o modelo inverso representa

a função de transferência inversa da que caracteriza o sistema desconhecido. A versão atrasada do sistema desconhecido representa a resposta desejada para o filtro adaptativo.

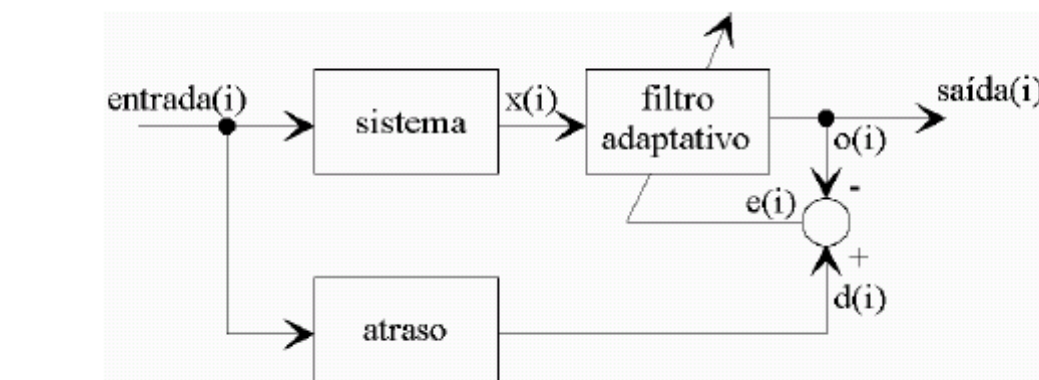


Figura 4.3 - Aplicação da filtragem adaptativa ao modelamento inverso (adaptada de (HAYKIN, 1991))

3. *Predição*: A função do filtro adaptativo consiste em disponibilizar a melhor predição (segundo algum critério estatístico) do valor presente de um sinal aleatório. O valor presente do sinal serve de resposta desejada para o filtro adaptativo. Note-se que o sinal de referência do filtro consiste apenas nos valores passados do processo. Em alguns casos, o sinal de saída do filtro adaptativo serve como saída do sistema, dizendo-se que funciona como preditor. Em outros casos, o sinal de erro de predição é usado como saída, afirmando-se nesta situação que o filtro funciona como um *filtro de erro de predição* (prediction-error filter).

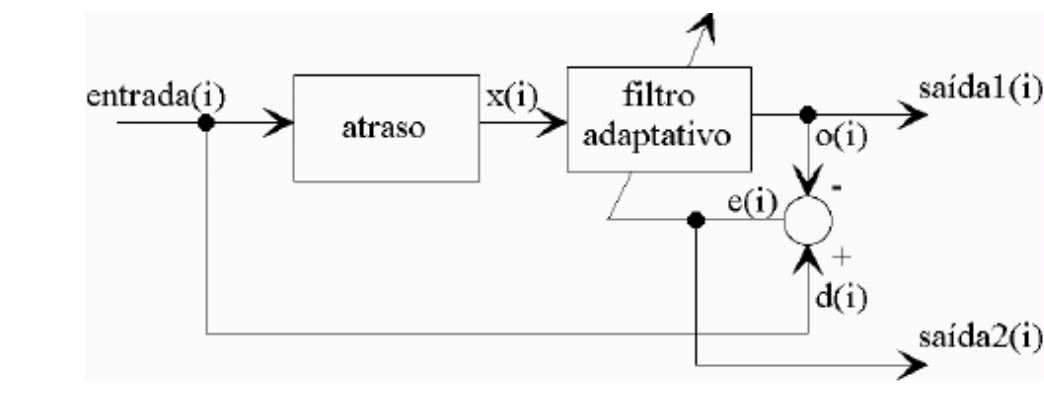


Figura 4.4 - Filtragem adaptativa aplicada à predição. A saída 1 corresponde à predição do valor de entrada. A saída 2 refere-se ao erro de predição (adaptada de (HAYKIN, 1991))

4. *Cancelamento de interferência*: Aqui o filtro adaptativo é usado para cancelar uma interferência desconhecida que contamina o sinal de informação pretendido. O sinal de

informação com contaminação (sinal primário) é considerado como resposta desejada para o filtro adaptativo. O sinal auxiliar, denominado de referência, é usado como entrada para o filtro adaptativo. O sinal de referência obtém-se a partir de um sensor ou conjunto de sensores colocados por forma a que contém a informação desejada seja recebido em más condições, relativamente à interferência.

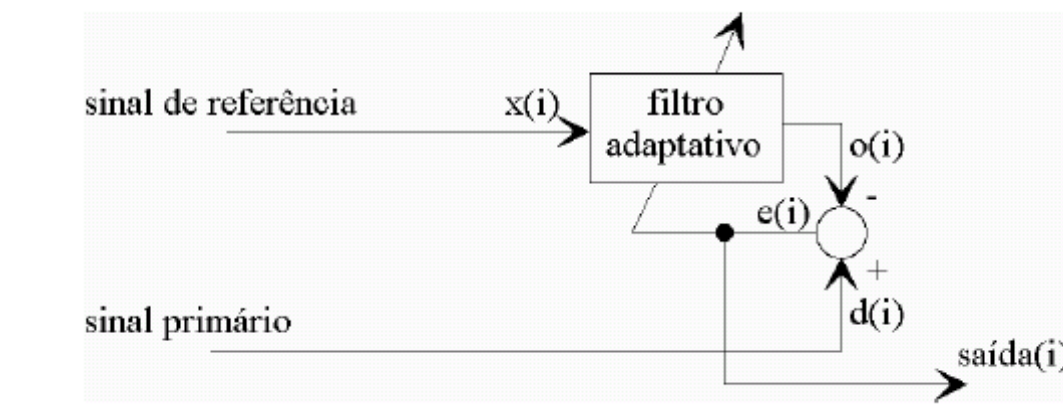


Figura 4.5 - Filtro adaptativo utilizado no cancelamento de interferências
(adaptada de (HAYKIN, 1991))

4.3 Cálculo dos Filtros

Filtros são utilizados com o objetivo geral de separar elementos diferentes. Quando tratamos de sinais elétricos, os filtros são dispositivos que alteram o conteúdo de frequências do sinal de entrada, afim de remover partes indesejadas, por exemplo, ruídos ou separar um sinal de outro.

4.3.1 Filtro Ótimo: aproximações de Wiener

Na década de 1940, Norbert Wiener foi pioneiro na pesquisa para a elaboração de um filtro que produziria a estimativa ótima de um sinal ruidoso. Exibimos o problema do filtro de Wiener, com objetivo de recuperar um sinal desejado, $d(n)$, de uma observação $x(n)$ com ruído $v(n)$ (vide Figura 4.6).

$$x(n) = d(n) + v(n) \quad (4.1)$$

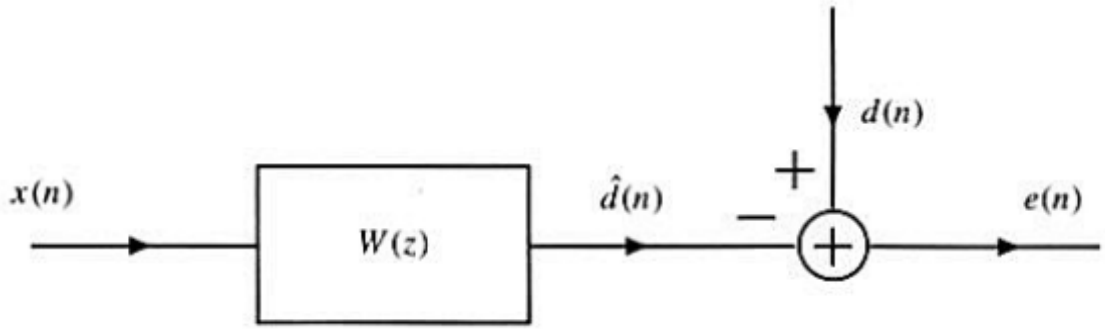


Figura 4. 6 – Ilustração do problema geral do Filtro de Wiener. Dados dois processos estacionários, $x(n)$ e $d(n)$, que são estatisticamente descorrelacionados entre si, o filtro $W(z)$ minimiza a estimativa do erro médio quadrático, $\hat{d}(n)$, de $d(n)$. (adaptada de (DE FATTA, 1988))

Assumindo que $d(n)$ e $v(n)$ são processos aleatórios estacionários e estaticamente independentes, a elaboração do filtro consiste em minimizar o valor esperado do erro médio quadrático da estimativa de $d(n)$. Assim, como:

$$\mathcal{E} = \{E[e^2(n)]\} \quad (4.2)$$

sendo:

$$E(n) = d(n) - \hat{d}(n) \quad (4.3)$$

o problema é encontrar o filtro que minimize $\mathcal{E}$.

Considerando o vetor formado pelo valor atual e anteriores de entrada no instante i , temos:

$$\mathbf{x}(i) = [x(i) \quad x(i-1) \quad \dots \quad x(i-N+1)]^T \quad (4.4)$$

Designando por $\mathbf{R}$ a matriz quadrada de autocorrelação do vetor de entrada,

$$\mathbf{R} = E[\mathbf{x}(i)\mathbf{x}^T(i)] = E \left\{ \begin{bmatrix} x^2(i) & x(i)x(i-1) & \dots & x(i)x(i-N+1) \\ x(i-1)x(i) & x^2(i-1) & \dots & x(i-1)x(i-N+1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x(i-N+1)x(i) & x(i-N+1)x(i-1) & \dots & x^2(i-N+1) \end{bmatrix} \right\} \quad (4.5a)$$

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} r(0) & r(1) & \dots & r(N-1) \\ r(1) & r(0) & \dots & r(N-2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ r(N-1) & r(N-2) & \dots & r(0) \end{bmatrix} \quad (4.5b)$$

onde $r(k)$ é a autocorrelação de índice $k = 0, 1, 2, \dots, N-1$ do sinal $x(n)$.

Sendo $\mathbf{P}$ o vetor de correlação cruzada entre o sinal observado e o desejado:

$$\mathbf{P} = E[d(i)x(i)] = E[d(i)x(i) \quad d(i)x(i-1) \quad \dots \quad d(i)x(i-N+1)]^T \quad (4.6)$$

e considerando ainda que o filtro possui uma estrutura transversal com N elementos de atraso, como ilustrado na Figura 4.7, a sua saída $o(i)$ será obtida pela expressão:

$$o(i) = \sum_{n=0}^{N-1} w_n x(i-n) \quad (4.7)$$

Tal como em (4.3), pode-se considerar o vetor formado pelos coeficientes do filtro:

$$\mathbf{W} = [w_0 \quad w_1 \quad \dots \quad w_{N-1}]^T \quad (4.8)$$

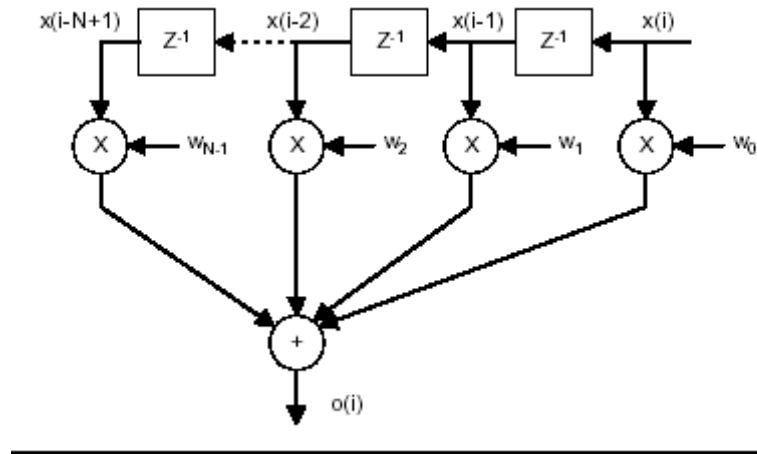


Figura 4.7 - Filtro Transversal com N coeficientes (adaptada de (HAYKIN, 1991))

obtem-se então a saída do filtro em notação matricial:

$$o(i) = \mathbf{x}(i)^T \mathbf{W} \quad (4.9)$$

Com isso pretende-se reduzir os efeitos do ruído à saída do filtro de acordo com algum critério estatístico. Uma aproximação para este problema é minimizar o erro

quadrático médio do sinal do erro. Definindo sinal de erro como a diferença entre a resposta desejada $d(i)$ e o resultado obtido $o(i)$,

$$e(i) = d(i) - o(i) \quad (4.10)$$

Com isso, o erro quadrático médio será:

$$E[e^2(i)] = E[d^2(i)] + \mathbf{W}^T \mathbf{R} \mathbf{W} - 2 \mathbf{P}^T \mathbf{W} \quad (4.11)$$

A superfície do erro é um parabolóide multidimensional com concavidade orientada no sentido positivo, ou seja, uma superfície com um único mínimo. Para determiná-lo, calcula-se o gradiente da função:

$$\nabla = \frac{\partial E[e^2(i)]}{\partial \mathbf{W}} = 2 \mathbf{R} \mathbf{W} - 2 \mathbf{P} \quad (4.12)$$

O vetor de pesos ótimo $\mathbf{W}^*$ é aquele para o qual se anula o gradiente:

$$\nabla = \frac{\partial E[e^2(i)]}{\partial \mathbf{W}} = 0 \quad (4.13)$$

Para sinais de entrada estacionários a solução resulta no vetor de coeficientes $\mathbf{W}^*$, solução conhecida como filtro de Wiener e que será ótima no sentido quadrático médio:

$$\mathbf{W}^* = \mathbf{R}^{-1} \mathbf{P} \quad (4.14)$$

O desenvolvimento da (4.14) supõe as seguintes hipóteses:

- (H1)** Sinal $x(n)$ estritamente estacionário, sem componente senoidal pura.
- (H2)** Ruído $v(n)$ desprezível atuando sobre $x(n)$, ou relação sinal-ruído (SNR) elevada.
- (H3)** Filtro linear, adaptativo, inerentemente estável.

4.3.2 Filtros subótimos: aproximação estocástica

O filtro de Wiener, é, no entanto, inadequado para situações em que não existe estacionariedade, requerendo conhecimento à priori da estatística dos dados a processar. Este será ótimo se as estatísticas dos dados de entrada coincidirem com as que se usaram no desenho do filtro. Quando não se dispõe dessa informação poderá não ser possível desenhar o filtro de Wiener, ou, pelo menos, não terá um desempenho ótimo. Uma aproximação expedita nesta situação poderá consistir na separação do processamento em duas etapas: na primeira estimam-se os parâmetros estatísticos dos sinais e na segunda, aplica-se ao cálculo dos parâmetros do filtro. Nas aplicações em tempo real, este processo poderá ser muito dispendioso, devido às exigências computacionais.

Sendo múltiplos algoritmos existentes, dividem-se, no entanto em apenas duas classes. A primeira são os Algoritmos de Gradiente e a segunda os algoritmos de mínimos quadrados.

Os algoritmos de gradiente baseiam-se no filtro de Wiener, estimando o gradiente da superfície da função de custo. Tem como principal vantagem a baixa complexidade. São bons na exploração de superfícies pouco complicadas.

Os algoritmos de mínimos quadrados são baseados no filtro de Kalman. De forma determinística minimizam a soma dos quadrados dos erros parciais. Tem como vantagem a baixa sensibilidade a mínimos locais das superfícies da função de custo e a maior velocidade de convergência comparando-o com os algoritmos de gradiente. Dentre as desvantagens, estão as maiores exigências computacionais e problemas de estabilidade.

Em seguida, discute-se detalhadamente o algoritmo dos mínimos quadrados médios (“Least Mean Square” - LMS), tendo em vista sua baixa complexidade computacional, o que é uma característica fundamental para assegurar a biocompatibilidade de um neuroimplante.

Este algoritmo é importante pela sua simplicidade e facilidade de computação. Se o sistema adaptativo é um combinador linear adaptativo, e o vetor de entrada $x(n)$ e a

resposta desejada $d(n)$ estão disponíveis a cada iteração, o algoritmo LMS é geralmente a melhor escolha para muitas aplicações de processamento de sinais (WIDROW, 1985).

Este algoritmo utiliza o valor instantâneo de $e^2(i)$ como estimativa da função de custo calculada por $E[e^2(i)]$. O algoritmo é o seguinte:

Passo1: Estima-se o gradiente da função:

$$\hat{\nabla}(E[e^2(i)]) = \frac{\partial e^2(i)}{\partial \mathbf{W}} = -2e(i)\mathbf{x}(i) \quad (4.15)$$

Passo2: Como o gradiente é o vetor que aponta no sentido do máximo da função de custo, desloca-se o vetor de pesos na direção oposta com o objetivo de procurar o mínimo:

$$\hat{\mathbf{W}}(i+1) = \hat{\mathbf{W}}(i) - \mu \hat{\nabla}(E[e^2(i)]) \quad (4.16)$$

ou seja:

$$\hat{\mathbf{W}}(i+1) = \hat{\mathbf{W}}(i) + 2\mu e(i)\mathbf{x}(i) \quad (4.17)$$

A constante μ designa-se habitualmente por passo de adaptação e controla a estabilidade e velocidade de convergência do algoritmo. A existência de estabilidade do algoritmo desde que o valor do passo de adaptação obedeça à seguinte desigualdade (HAYKIN, 1991):

$$0 < \mu < \frac{1}{(N+1) * (E\{x^2(i)\})} \quad (4.18)$$

Logo, o erro residual será proporcional a μ , sendo por isso normal escolher valores pequenos para esta constante.

Em situações de não-estacionariedade o passo muito reduzido levará a baixa capacidade de seguimento das mudanças no ambiente de trabalho. Este algoritmo LMS é atualmente o mais utilizado devido à sua baixa complexidade.

4.4 Predição Linear Direta (“forward”)

A modelagem paramétrica (HAYKIN, 2000) é uma técnica para análise de séries temporais, na qual um modelo matemático é adaptado a um sinal amostrado. Se a forma do modelo é uma boa aproximação para o comportamento observado do sinal, então pode ser usado em uma ampla faixa de aplicações, como estimação espectral, compressão de dados, síntese de fala, e extração de característica para classificação de padrões.

Em modelos adaptativos, os valores dos parâmetros livres são atualizados com a chegada de cada nova amostra de dados, considerando que em modelos não-adaptativos os parâmetros são escolhidos de forma a melhor se ajustar a uma dada sequência de amostras.

A maioria dos sinais, inclusive a fala e o eletroencefalograma (EEG), são não-estacionários (isto é, eles têm um espectro de frequência variável no tempo), muito embora eles possam ser considerados localmente estacionários para intervalos de tempo pequenos.

Para tais sinais, qualquer modelo adaptativo pode ser usado, ou então o sinal pode ser dividido em segmentos suficientemente pequenos, quase estacionários, e um modelo não-adaptativo deve ser ajustado para cada segmento. Técnicas de modelagem paramétricas são usadas para calcular os parâmetros livres nos vários algoritmos existentes.

Os algoritmos rápidos exploram a natureza seqüencial do sinal de entrada. Ou seja, o vetor $\mathbf{x}(n)$ pode ser obtido, a menos do primeiro elemento, por um simples deslocamento nos elementos de $\mathbf{x}(n-1)$. Se existe correlação entre as amostras, é também possível fazer uma estimativa do primeiro elemento de $\mathbf{x}(n)$ a partir das amostras anteriores.

Esta estimativa é tanto melhor quanto maior for a correlação existente entre as amostras. O processo de estimar as amostras do sinal é denominado de predição.

4.4.1. Modelo Auto-Regressivo (AR)

Fazemos um modelamento do sinal a partir de parâmetros estabelecidos. A entrada do modelo corresponde a um sinal de ruído branco, por exemplo, que pode ser facilmente gerado de forma computacional através do gerador de números aleatórios do MATLAB. A saída do modelo, idealmente, corresponderia a um sinal captado de um eletrodo, que gera sinais biológicos.

Matematicamente, existem diversos modelos para se relacionar a variável $x(n)$ a outras variáveis nos quais queremos analisar. A técnica de predição linear considera uma relação linear, conforme especificado abaixo.

$$x(n) = a_0v(n) + a_1v(n-1) + \dots + a_{n-1}v(n-N+1) \quad (4.19)$$

$$x(n) = \sum_{i=0}^{N-1} a_i v(n-i) \quad (4.20)$$

onde $\{a_0, a_1, \dots, a_{N-1}\}$ são coeficientes (constantes) e N é a ordem do modelo.

4.4.2 Modelo da Predição Linear Direta

Neste modelo consiste em prever uma amostra de sinal a partir de suas amostras analisadas anteriormente.

$$\hat{x}(n+1) = \sum_{j=0}^{N-1} a_j x(n-j) \quad (4.21)$$

$$\hat{x}(n+1) \cong a_0 x(n) + a_1 x(n-1) + \dots + a_{N-1} x(n-N+1) \quad (4.22)$$

onde o valor de x previsto ($\hat{x}$) é calculado a partir dos x s já conhecidos.

Para definir se o modelo utilizado está adequado, analisamos a diferença entre o sinal previsto e o sinal real. Essa diferença é denominada “erro de predição”.

$$e_p(n) = \hat{x}(n) - x(n) \quad (4.23)$$

onde e_p é o erro de predição e $\hat{x}(n)$ é calculado a partir de : $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\}$.

4.4.3 Critérios para uma boa predição

Determinamos alguns critérios para que esse modelo esteja funcionando de forma adequada. Por exemplo:

$$1- e_p(n) \rightarrow 0$$

$$2- \hat{E}\{e_p^2(n)\} \rightarrow 0$$

Com isso, o erro de predição dever tender a zero e a esperança do erro de predição ao quadrado deve, também, tender a zero. O segundo critério é extremamente importante, tendo em vista a natureza estocástica e não-estacionária dos sinais biológicos envolvidos e analisados como os dados de entrada.

4.4.4 Solução ótima de Wiener para Predição Linear Direta

Para resolvermos as equações anteriores a partir das Equações de Wiener-Hopf temos três características importantes. A primeira relacionada com matriz de correlação de ordem N por N com os valores de entrada $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\}$. A segunda, relacionada ao vetor de correlação cruzada de ordem N por 1, entre as entradas e a saída desejada $x(n)$. O valor do erro de ordem N, é estimado como a terceira característica, a variância de $x(n)$.

- 1) Os valores de entrada $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\}$ são armazenados no seguinte vetor:

$$\mathbf{x}(n-1) = [x(n-1) \quad x(n-2) \quad \dots \quad x(n-N)]^T \quad (4.24)$$

Portanto, a matriz de correlação dos valores de entrada será:

$$\mathbf{R} = E[\mathbf{x}(n-1)\mathbf{x}^T(n-1)]$$

$$= \begin{bmatrix} r(0) & r(1) & \dots & r(N-1) \\ r(1) & r(0) & \dots & r(N-2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ r(N-1) & r(N-2) & \dots & r(0) \end{bmatrix} \quad (4.25)$$

Podemos observar que o símbolo usado na matriz de correlação para os valores de entrada é semelhante aos valores da matriz de correlação do filtro transversal da Figura 4.7.

- 2) O vetor de correlação cruzada entre os valores de entrada $\{x(n-1), \dots, x(n-N)\}$ e a saída desejada $x(n)$ é:

$$\begin{aligned} \mathbf{rp} &= E[\mathbf{x}(n-1)x(n)] \\ &= \begin{bmatrix} r(1) \\ r(2) \\ \dots \\ r(N) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r(-1) \\ r(-2) \\ \dots \\ r(-N) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (4.26)$$

- 3) A variância de $x(n)$ é igual a $r(0)$, desde que $x(n)$ tenha média zero.

De acordo com (4.4)-(4.6), nós adaptamos as equações de Wiener para resolver o problema de predição linear direta para entradas estacionárias, onde:

$$\mathbf{R} \mathbf{a} = \mathbf{rp} \quad (4.27)$$

Similarmente, usando (4.14) e (4.26), deriva-se a seguinte expressão do erro de predição:

$$e_p = r(0) - \mathbf{rp}^T \mathbf{a} \quad (4.28)$$

Para as equações anteriores, tem-se um vetor de pesos $N \times 1$, determinados somente por um conjunto de $(N+1)$ valores da função de autocorrelação.

Exemplo 4.1: Processo estocástico associado a um ruído de 60 Hz, presente em sinais de matriz multieletrodo (MEA) (LATHI, 1967).

Seja um processo estocástico definido por:

$$\mathbf{x}(t) = A \cos(\omega t + \phi) \quad (4.29)$$

onde ϕ é uma variável aleatória com distribuição uniforme entre 0 e 2π .

Conforme demonstrado em LATHI (1967), temos que :

$$R_x(\tau) = \frac{A^2}{2} \cos(\omega\tau) \quad (4.30)$$

A matriz de autocorrelação, de acordo com (4.5a)-(4.5b), considerando $\tau=0,1$, será:

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} \frac{A^2}{2} & \frac{A^2}{2} \cos(\omega) \\ \frac{A^2}{2} \cos(\omega) & \frac{A^2}{2} \end{bmatrix} \quad (4.31)$$

Logo, o vetor de correlação cruzada para $\tau=1,2$ é:

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} \frac{A^2}{2} \cos(\omega) \\ \frac{A^2}{2} \cos(2\omega) \end{bmatrix} \quad (4.32)$$

De acordo com as equações de Wiener, descritas anteriormente, e usando (4.14), calcula-se o vetor de coeficientes a partir de:

$$\mathbf{w} = \frac{1}{r^2(0) - r^2(1)} * \begin{bmatrix} r(0) & -r(1) \\ -r(1) & r(0) \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} r(1) \\ r(2) \end{bmatrix} \quad (4.33)$$

Substituindo (4.30) na equação anterior, obtém-se:

$$\mathbf{w} = \begin{bmatrix} \frac{\cos(\omega)A^4 - A^4 \cos(\omega) \cos(2\omega)}{\cos^2(\omega)} \\ -A^4 - A^4 \cos(2\omega) \end{bmatrix} \quad (4.34)$$

Logo, considerando $A=2$ e $f=60,1$ Hz, e utilizando o programa *MATLAB* para o cálculo, teremos os seguintes resultados:

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 2 & 1,6180 \\ 1,6180 & 2 \end{bmatrix} \quad \mathbf{p} = \begin{bmatrix} 1,6180 \\ 0,6180 \end{bmatrix} \quad \mathbf{w} = \begin{bmatrix} 1,6180 \\ -1 \end{bmatrix}$$

Consequentemente, para $A=2$ e $f=1000,2$ Hz, teremos:

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 2 & 0,6180 \\ 0,6180 & 2 \end{bmatrix} \quad \mathbf{p} = \begin{bmatrix} 0,6180 \\ -1,6180 \end{bmatrix} \quad \mathbf{w} = \begin{bmatrix} 0,6180 \\ -1 \end{bmatrix}$$

Analisando estes resultados, percebemos que são semelhantes, mudando apenas a frequência do sinal. Deve-se destacar que $w(2)$ é constante, assumindo o mesmo valor nos dois casos.

As Figuras 4.8 e 4.9 ilustram os coeficientes do vetor $\mathbf{w}$ obtidos em vários testes, de acordo com (4.34), considerando $A=2$ e a frequência variando de 60 Hz a 1 kHz. Para cada gráfico, mostra-se um elemento do vetor $\mathbf{w}$.

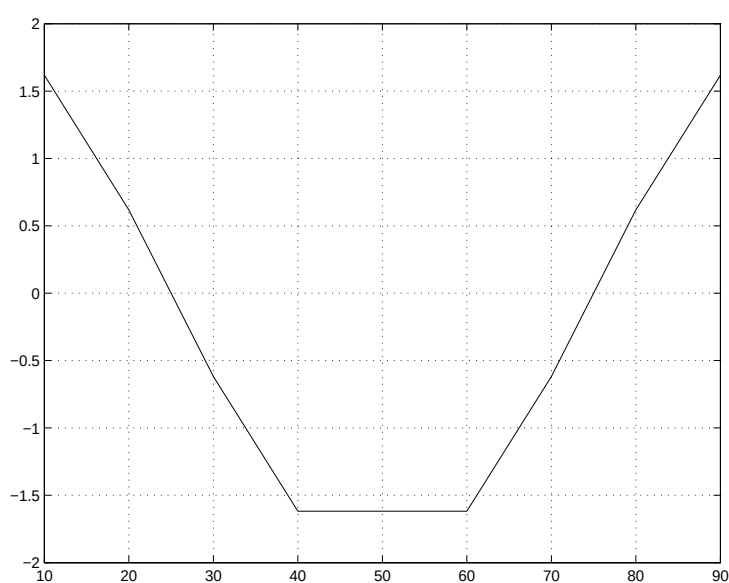


Figura 4.8 - Representação gráfica de w_1 x frequência

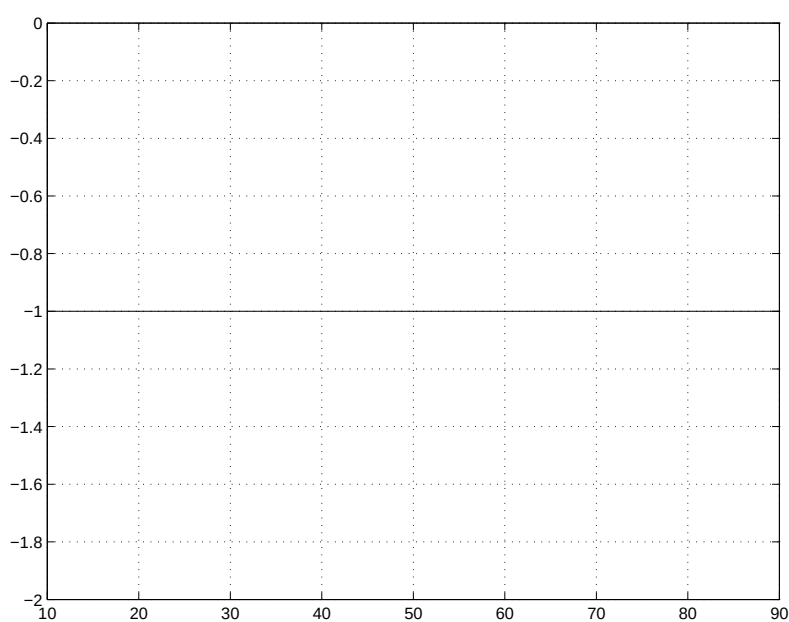


Figura 4.9 - Representação gráfica de w_2 x frequência

Portanto, verifica-se que $w(2)$ é uma constante para qualquer frequência, e que $w(1)$ possui valores cíclicos. A solução ótima do vetor $\mathbf{w}$ permite minimizar diretamente o valor do erro quadrático médio do sinal desejado.

4.4.5 Solução subótima usando aproximação estocástica do Gradiente

O padrão para utilizar um filtro transversal é encontrar uma melhor solução para seu vetor de coeficientes que satisfaz as equações de Wiener. Uma maneira de fazer isto seria resolver as equações do sistema por algum método analítico. Este procedimento é bastante trabalhoso, apresentando sérias dificuldades computacionais, especialmente para filtros de ordem elevada, ou quando a quantidade de dados de entrada for elevada. Um procedimento alternativo é o “*método de descida do gradiente*”, muito usado em otimização. Logo, basta encontrar o mínimo valor para o erro quadrático médio, baseado nas equações de Wiener.

Seja $\nabla(\xi(n))$, o vetor de gradiente no tempo n e $\mathbf{a}(n)$ o vetor de coeficientes no tempo n . De acordo com o método da descida do gradiente, a atualização do vetor de coeficientes no tempo $n+1$ é feita usando a relação recursiva abaixo:

$$\mathbf{a}(n+1) = \mathbf{a}(n) + \frac{1}{2} \mu [-\nabla(\xi(n))] \quad (4.35)$$

onde, μ é uma constante de valor positivo real, denominada “passo de adaptação”. O fator $\frac{1}{2}$ é usado apenas por conveniência (HAYKIN, 1991).

O vetor gradiente $\nabla(\xi(n))$ é representado por:

$$\nabla(\xi(n)) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \xi(n)}{\partial a_0(n)} \\ \frac{\partial \xi(n)}{\partial a_1(n)} \\ \vdots \\ \frac{\partial \xi(n)}{\partial a_{N-1}(n)} \end{bmatrix}$$

$$= -2 \mathbf{p} + 2 \mathbf{R} \mathbf{a}(n) \quad (4.36)$$

onde, na primeira linha, $\partial \xi(n) / \partial a_k(n)$ é a derivada parcial da função custo $\xi(n)$ com relação à $a_k(n)$. Para a aplicação do algoritmo de descida do gradiente, assumimos a correlação da matriz $\mathbf{R}$ e a correlação cruzada do vetor $\mathbf{rp}$ que são conhecidos quando calculamos o vetor gradiente $\nabla(\xi(n))$ para os valores do vetor de coeficientes $\mathbf{a}(n)$.

Então, substituindo (4.36) em (4.35), calcular-se o vetor de coeficientes $\mathbf{a}(n+1)$ usando a relação recursiva abaixo:

$$\mathbf{a}(n+1) = \mathbf{a}(n) + \mu[\mathbf{rp} - \mathbf{Ra}(n)] \quad n=0,1,2,\dots \quad (4.37)$$

O parâmetro μ controla o tamanho da aplicação da correção, incrementando o vetor de coeficientes no processo iterativo a cada ciclo do algoritmo.

Com isso, o cálculo dos coeficientes na Predição Linear Direta é feito a partir das análises anteriores, pelo método da descida do gradiente. A solução normalmente adotada consiste em aproximar os cálculos de forma a não comprometer os resultados estatísticos, diminuindo o tempo de processamento computacional, através da seguinte simplificação:

$$\frac{\partial \xi}{\partial a_k} \cong 2.e_p(n).x(n-k-1) \quad (4.38)$$

Deve-se observar que, do ponto de vista da Estatística formal, a aproximação (4.38) pode parecer incoerente e muito grosseira. Todavia, a prática do processamento de sinais, desde a década de 60 (HAYKIN, 2000), revela que a equação (4.38) se mostra eficiente para as mais variadas aplicações.

Consequentemente, a atualização dos novos coeficientes a partir de coeficientes anteriores, após calculado o erro de predição, utiliza a equação:

$$\mathbf{a}(n+1) = \mathbf{a}(n) - \mu 2.e_p(n).\mathbf{x}(n) \quad (4.39)$$

Essa solução normalmente adotada pela literatura consiste em aproximar os cálculos de forma a não comprometer os resultados estatísticos, diminuindo o tempo de processamento computacional.

4.5 Predição Linear Reversa (“backward”)

Na seção anterior, discutiu-se como uma amostra $x(n)$ pode ser estimada a partir de N amostras precedentes $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N+1)\}$. O objetivo desta seção consiste em fazer justamente o contrário: estimar a amostra $x(n-N)$ a partir das N amostras posteriores.

4.5.1 Modelo Auto-Regressivo (AR) Reverso

Modelamos um sinal a partir de parâmetros estabelecidos. A técnica de predição linear para este modelo, considera uma relação linear, conforme abaixo:

$$x(n-N) = g_0 v(n) + g_1 v(n) + \dots + g_{n-1} v(n-N+1) \quad (4.40)$$

$$x(n-N) = \sum_{i=0}^{N-1} g_i v(n-i) \quad (4.41)$$

onde $\{g_0, g_1, \dots, g_{N-1}\}$ são coeficientes (constantes) e N é a ordem do modelo.

4.5.2 Modelo da Predição Linear Reversa

Este modelo prevê uma amostra de sinal a partir de suas amostras analisadas posteriormente.

$$\hat{x}(n-N) = \sum_{k=1}^N g_k x(n-k+1) \quad (4.42)$$

$$\hat{x}(n-N) = g_1 x(n) + g_2 x(n-1) + \dots + g_N x(n-N+1) \quad (4.43)$$

onde o valor de x previsto $\left(\hat{x}(n-N)\right)$ é calculado a partir de valores já conhecidos. $\{x(n), \dots, x(n-N+1)\}$.

Para calcularmos o erro de predição, fazemos a diferença entre o sinal real e o sinal predito. Ou seja,

$$e_{pr} = x(n-N) - \hat{x}(n-N) \quad (4.44)$$

onde e_{pr} é o erro de predição e $\hat{x}(n-N)$ é calculado a partir de : $\{x(n), x(n-1), \dots, x(n-N+1)\}$.

4.5.3 Critérios para uma boa predição

Analisaremos os dois critérios citados na seção 4.4.3, para saber se o modelo está funcionando adequadamente.

$$1 - e_{pr} \rightarrow 0$$

$$2 - E\{e_{pr}^2(n)\} \rightarrow 0$$

Os dois critérios devem atingir o menor valor possível, para que esse modelo seja perfeito para o sinal analisado.

4.5.4 Solução Ótima de Wiener para Predição Linear Reversa

Para se resolver as equações anteriores a partir das Equações de Wiener-Hopf, têm-se três características importantes, discutidas para a Predição Linear Direta. Agora, analisaremos as mesmas para a Predição Linear Reversa.

1) Seja $\mathbf{x}(n)$ o vetor de ordem $1 \times N$ que contém os dados de entrada:

$$\mathbf{x}(n) = [x(n) \quad x(n-1) \quad \dots \quad x(n-N+1)]^T \quad (4.45)$$

A matriz de correlação dos valores de entrada de ordem N por N será:

$$\mathbf{R} = E[\mathbf{x}(n)\mathbf{x}^T(n)] \quad (4.46)$$

A forma estendida da matriz de correlação $\mathbf{R}$ é dada em (4.25).

2) O vetor de correlação cruzada entre os valores de entrada $\{x(n), x(n-1), \dots, x(n-N+1)\}$ e a saída desejada $x(n-N)$ é:

$$\mathbf{r}_{pr} = E[\mathbf{x}(n)x(n-N)]$$

$$= \begin{bmatrix} r(n) \\ r(N-1) \\ \dots \\ r(1) \end{bmatrix} \quad (4.47)$$

A forma estendida dessa correlação também está descrita em (4.26).

3) A variância da saída desejada $x(n-N)$ é igual a $r(0)$.

Pode-se analisar a predição linear reversa e, conseqüentemente, adaptar as Equações de Wiener (4.4)-(4.6) para resolver o problema para entradas estacionárias:

$$\mathbf{R}\mathbf{g} = \mathbf{r}_{pr} \quad (4.48)$$

onde $\mathbf{g} = [g_1 \ g_2 \ \dots \ g_N]$ são os coeficientes do filtro.

Similarmente, usando (4.14) em (4.48), produzimos a seguinte expressão para o erro de predição reversa:

$$e_{pr} = r(0) - \mathbf{r}_{pr}^T \mathbf{g} \quad (4.49)$$

Aqui, novamente, tem-se um vetor de coeficientes $\mathbf{g}$ de ordem N por 1 para predição linear reversa, e e_{pr} é o erro de predição reversa, definidos por um conjunto de valores da função de autocorrelação no intervalo $\{0,1,\dots, N\}$.

4.5.5 Solução subótima usando aproximação estocástica do Gradiente para a Predição Reversa

Adapta-se o método da descida do gradiente, descrito em 4.4.5, para a Predição Linear Reversa. De acordo com (4.35) e (4.36), calcula-se o vetor de coeficientes $\mathbf{g}(n+1)$, usando a relação recursiva abaixo:

$$\mathbf{g}(n+1) = \mathbf{g}(n) + \mu[\mathbf{r}_{pr} - \mathbf{R}\mathbf{g}(n)] \quad n=0, 1, 2, \dots \quad (4.50)$$

Em seguida, atualizam-se os novos coeficientes a partir de coeficientes anteriores, depois de se calcular o erro de predição reversa, de acordo com:

$$\mathbf{g}(n+1) = \mathbf{g}(n) - \mu \cdot 2 \cdot e_{pr}(n) \cdot \mathbf{x}(n) \quad (4.51)$$

onde, μ é o passo de adaptação.

Uma forma interessante de abordar a predição reversa consiste em ver o preditor regressivo atuando nas N amostras armazenadas, de forma a gerar uma estimativa da amostra que acabou de sair do filtro. Nesse contexto, a predição reversa faz tanto (ou tão pouco) sentido quanto à predição direta, pois ambas procuram estimar algo que já é conhecido. De fato, em nosso caso, não estamos interessados em estimativas geradas pelos preditores, mas sim nos coeficientes e na ordem do filtro de predição.

4.6 Estatísticas de Ordem Elevada (EOE)

A teoria de EOE é uma área que desenvolve a análise do sinal com aplicações na ciência e na engenharia, em particular em telecomunicações, radar, sonar, geologia, processamento de imagem, processamento de voz, biomedicina, oceanografia, física, economia e mecânica dos fluidos (NIKIAS, 1993).

O interesse na utilização de EOE reside na possibilidade de refinar a caracterização da função de densidade de probabilidade conjunta de um processo estocástico; bem como nas propriedades dos cumulantes e na biunivocidade de representação entre os espectros de ordem elevada (bi e triespectro, por exemplo) e o processo estocástico sob análise. Esta última razão permite resolver as limitações da análise baseada na densidade espectral de potência, a qual não inclui informação de fase a respeito do sinal.

As vantagens de técnicas baseadas em EOE, descritas no parágrafo anterior, contrastam com duas limitações principais (PAPOULIS, 1990). Primeiramente, o custo computacional dos algoritmos é muito elevado. Em seguida, a convergência dos estimadores estatísticos é demorada, exigindo, em geral, uma grande quantidade de amostra do sinal.

Consequentemente existem algumas razões para se utilizar a EOE, tais como (CADZOW, 1996): processar um sinal para extrair as informações devido aos desvios da gaussianidade através do biespectro e triespectro; além da determinação da não-

linearidade de uma série temporal através do teste de Hinich (PAPOULIS, 1990). As EOE também transformam o sinal com ruído, permitindo sua detecção e reconstrução precisa.

4.6.1 Funções com uma variável aleatória (CADZOW, 1996)

A função característica, associada à variável aleatória x é definida como:

$$\phi_x(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f_x(x) e^{j\omega x} dx = E\{e^{j\omega x}\} \quad (4.52)$$

Onde $E\{\bullet\}$ representa o operador esperança matemática.

A função $\phi_x(\omega)$ corresponde ao complexo conjugado da Transformada de Fourier da função de densidade de probabilidade, sendo também denominada função geradora dos momentos. Assim, esta possui propriedades associadas à transformada de Fourier. Logo, a transformada inversa é definida como:

$$f_x(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \phi_x(\omega) e^{-j\omega x} d\omega \quad (4.53)$$

A função geradora dos momentos possui as seguintes propriedades:

$$y = x + a \Leftrightarrow \phi_y(\omega) = e^{j\omega a} \phi_x(\omega) \quad (4.54a)$$

$$y = ax \Leftrightarrow \phi_y(\omega) = \phi_x(a\omega) \quad (4.54b)$$

$$y = x_1 + x_2 \Leftrightarrow \phi_y(\omega) = \phi_{x_1}(\omega) \phi_{x_2}(\omega) \quad (4.54c)$$

$$\phi_x(0) = 1 \quad (4.54d)$$

$$|\phi_x(\omega)| \leq 1 \text{ para todo } \omega \quad (4.54e)$$

$$\phi_x^*(\omega) = \phi_x(-\omega) \quad (4.54f)$$

Onde a é um escalar nas duas primeiras propriedades; x_1 e x_2 são variáveis aleatórias independentes, na terceira propriedade.

Se o momento de ordem m da variável aleatória x existir, é possível fazer uma expansão da série de Taylor, associando os momentos à função característica, como mostrado logo abaixo:

$$\phi_x(\omega) = \sum_{k=0}^m \frac{1}{k!} E\{x^k\} (j\omega)^k + o_m(\omega) \quad (4.55)$$

$$\left. \frac{d^k \phi_x(\omega)}{d\omega^k} \right|_{\omega=0} = (j)^k E\{x^k\} \quad \text{para } k=1,2,3,\dots,m \quad (4.56)$$

Onde $o_m(\omega)$ representa a função resto.

A função geradora dos cumulantes, ou segunda função característica, é especificada logo abaixo:

$$\psi_x(\omega) = \ln[\phi_x(\omega)] = \ln[E\{e^{j\omega x}\}] \quad (4.57)$$

Analogamente às propriedades da função geradora dos momentos (4.54a) – (4.54f), definem-se as seguintes propriedades para a função geradora dos cumulantes.

$$y = x + a \Leftrightarrow \psi_y(\omega) = j\omega a + \psi_x(\omega) \quad (4.58a)$$

$$y = ax \Leftrightarrow \psi_y(\omega) = \psi_x(a\omega) \quad (4.58b)$$

$$y = x_1 + x_2 \Leftrightarrow \psi_y(\omega) = \psi_{x_1}(\omega) + \psi_{x_2}(\omega) \quad (4.58c)$$

Onde a é um escalar nas duas primeiras propriedades; x_1 e x_2 são variáveis aleatórias independentes, na terceira propriedade.

O cumulante da variável aleatória x é definido por:

$$C_x(k) = (-j)^k \left. \frac{d^k \psi_x(\omega)}{d\omega^k} \right|_{\omega=0} \quad \text{para } k=1,2,3,\dots \quad (4.59)$$

Portanto, se a variável aleatória x for um valor real, mostra-se que estes cumulantes são valores reais. A partir de (4.59), $\psi_x(\omega)$ pode ser aproximada por:

$$\psi_x(\omega) = \sum_{k=1}^m \frac{1}{k!} C_x(k) (j\omega)^k + o_m(\omega) \quad (4.60)$$

Onde $o_m(\omega)$ é a função resto.

4.6.2 Funções com várias variáveis aleatórias (NIKIAS, 1993)

Dado o conjunto de m variáveis reais randômicas $\{x_1, x_2, \dots, x_m\}$, os momentos de ordem $r = k_1 + k_2 + k_3 + \dots + k_m$, onde k_i é um inteiro, são definidos por (PAPOULIS, 1990):

$$\begin{aligned} \text{Mom} &= [x_1^{k_1}, x_2^{k_2}, \dots, x_m^{k_m}] \\ &\triangleq E\{x_1^{k_1} x_2^{k_2} \dots x_m^{k_m}\} = -(j)^r \frac{\partial^r \Phi(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m)}{\partial \omega_1^{k_1} \partial \omega_2^{k_2} \dots \partial \omega_m^{k_m}} \Big|_{\omega_1=\omega_2=\dots=\omega_m=0} \end{aligned} \quad (4.61)$$

$$\Phi(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m) \triangleq E\{\exp(j(\omega_1 x_1 + \omega_2 x_2 + \dots + \omega_m x_m))\} \quad (4.62)$$

Onde $\Phi(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m)$ representa a primeira função característica.

A segunda função característica de um conjunto de variáveis aleatórias multidimensionais é definida logo abaixo (PAPOULIS, 1990):

$$\tilde{\Psi}(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m) \triangleq \ln[\Phi(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m)] \quad (4.63)$$

A função cumulante (também denominada “semi-invariante”) de ordem r , do mesmo conjunto de variáveis randômicas, é definida como o coeficiente da expansão da série de Taylor da segunda função característica em torno de zero; isto é:

$$\text{Cum}[x_1^{k_1}, x_2^{k_2}, \dots, x_m^{k_m}] \triangleq -(j)^r \frac{\partial^r \tilde{\Psi}(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m)}{\partial \omega_1^{k_1} \partial \omega_2^{k_2} \dots \partial \omega_m^{k_m}} \Big|_{\omega_1=\omega_2=\dots=\omega_m=0} \quad (4.64)$$

As relações entre momentos e cumulantes podem ser expressas pelas equações logo abaixo:

$$M_1 = \text{Mom}[x_1] = E\{x_1\} \quad (4.65a)$$

$$M_2 = \text{Mom}[x_1, x_1] = E\{x_1^2\} \quad (4.65b)$$

$$M_3 = \text{Mom}[x_1, x_1, x_1] = E\{x_1^3\} \quad (4.65c)$$

$$M_4 = \text{Mom}[x_1, x_1, x_1, x_1] = E\{x_1^4\} \quad (4.65d)$$

$$C_1 = \text{Cum}[x_1] = M_1 \quad (4.65e)$$

$$C_2 = \text{Cum}[x_1, x_1] = M_2 - M_1^2 \quad (4.65f)$$

$$C_3 = \text{Cum}[x_1, x_1, x_1] = M_3 - 3M_2M_1 + 2M_1^3 \quad (4.65g)$$

$$C_4 = \text{Cum}[x_1, x_1, x_1, x_1] = M_4 - 4M_3M_1 - 3M_2^2 + 12M_2M_1^2 - 6M_1^4 \quad (4.65h)$$

Se $E\{x_1\} = M_1 = 0$, então $C_2 = M_2$, $C_3 = M_3$, $C_4 = M_4 - 3M_2^2$.

No caso específico de um processo estocástico, em função da variável tempo, se as m variáveis aleatórias $\{x(\tau_1), x(\tau_2), \dots, x(\tau_{m-1})\}$ forem estacionárias, pode-se definir as multicolorrelações de ordem elevada como segue:

$$M_{mx}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1}) \triangleq E\{(x - \tau_1) \cdot (x - \tau_2) \cdot \dots \cdot (x - \tau_{m-1})\} \quad (4.66)$$

Exemplo 4.2: Considere as três funções de densidade de probabilidade (pdfs) simétricas dos tipos Laplaciana, Gaussiana e Uniforme. Os momentos de M_m de ordem $m = 1, 2, 3, 4$ podem ser gerados de (PAPOULIS, 1990):

$$M_m = \int_{-\infty}^{\infty} x^m f(x) dx \quad (4.67)$$

onde $f(x)$ é a função de densidade de probabilidade (pdf). Assim, calcula-se a função característica, definida por:

$$\Phi_x(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \exp(j\omega x) dx \quad (4.68)$$

Os cumulantes C_m , $m = 1, 2, 3, 4$ são facilmente calculados através dos momentos em (4.65a)-(4.65h).

As Figuras 4.10-4.12 e as Tabelas 4.2-4.4 ilustram os momentos e os cumulantes de ordem 1 a 4 das pdfs citadas logo acima. Os gráficos foram gerados em ambiente MATLAB, considerando a variável aleatória x .

(a) Função Laplaciana: $f(x) = 0.5 \exp(-|x|)$

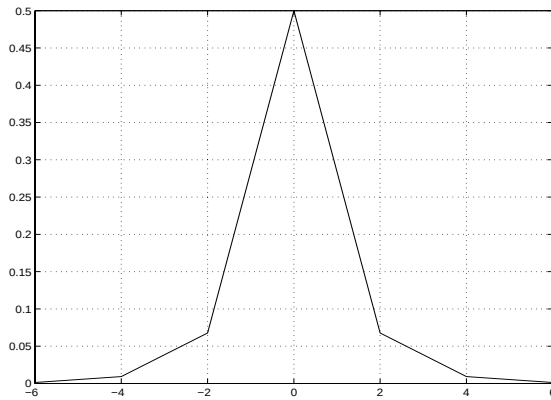


Figura 4.10 – Gráfico da Função Laplaciana, com seus momentos e cumulantes de ordem 1 a 4.

Tabela 4.2 – Função Laplaciana

m	M_m	C_m
1	0	0
2	2	2
3	0	0
4	24	12

(b) Função Gaussiana: $f(x) = 0.5 \exp \left\{ -\frac{x^2}{2\sigma^2} \right\} / \sqrt{2\pi \cdot \sigma^2}$, onde $\sigma^2 = 2.88$

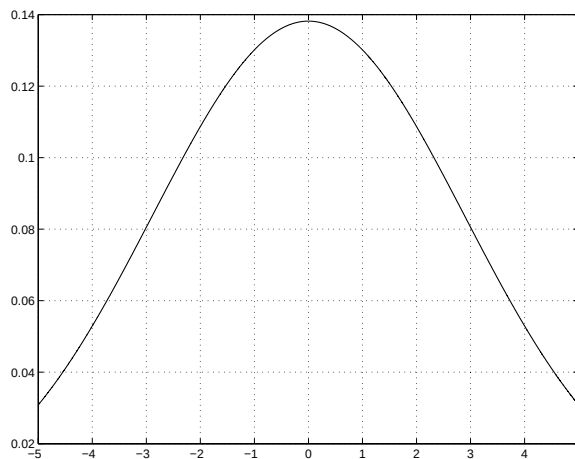


Figura 4.11 – Gráfico da Função Gaussiana, com seus momentos e cumulantes de ordem 1 a 4.

Tabela 4.3 – Função Gaussiana

m	M_m	C_m
1	0	0
2	σ^2	σ^2
3	0	0
4	$3\sigma^4$	0

(c) Função Uniforme: $f(x) = \frac{1}{2c}$, onde $c = -0.5$ a 0.5

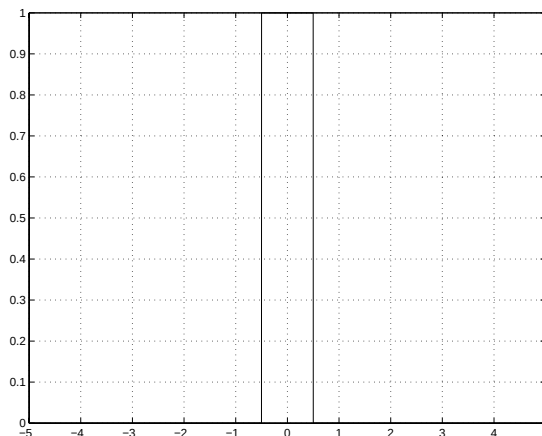


Figura 4.12 – Gráfico da Função Uniforme, com seus momentos e cumulantes de 1 a 4 ordem.

Tabela 4.4 – Função Uniforme

m	M_m	C_m
1	0	0
2	$c^2/3$	$c^2/3$
3	0	0
4	$c^4/5$	$-2c^4/15$

Portanto, verifica-se que, como todas as funções pdfs analisadas são simétricas, todos M_m e C_m ímpares apresentam valores zero. Para o exemplo da Gaussiana (Figura 4.11 e Tabela 4.3), todos os seus cumulantes C_m de ordem maior que a segunda ($n > 2$) também são zero.

4.6.3 O ruído branco e os índices de decorrelação

Um “ruído branco puro de ordem elevada de ordem p ”, ou sinal $pw(n)$, é definido pelas seguintes equações ((NIKIAS, 1993), (BONDON, 1991)):

$$C_m pw(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1}) = R_m pw \delta(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1});$$

$$m \in \mathbb{N}^*; 2 < m < p$$
(4.69)

Onde:

$C_m pw(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1})$: cumulante de ordem m de $pw(n)$; $\tau_i \in$

$\mathbb{N}^*$: conjunto de números naturais não-nulos

$R_m pw$: constante real

$\delta(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1})$: Símbolo de Kronecker generalizado

$$\delta(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{m-1}) = \begin{cases} 1; & \text{se } \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_{m-1} = 0 \\ 0 & \text{do contrário} \end{cases}$$
(4.70)

Os cumulantes de ordem 2, 3, 4 do processo estocástico $x(n)$ são respectivamente estimados como a seguir (NIKIAS, 1993), supondo $x(n)$ estacionário:

$$\hat{C}_{2x}(\tau) = \frac{1}{K-1} \sum_{i=1}^{K-1} x(i).x(i+\tau); 0 \leq \tau \leq K-i$$
(4.71)

$$\hat{C}_{3x}(\tau_1, \tau_2) = \frac{1}{K-2} \sum_{i=1}^{K-2} x(i).x(i+\tau_1).x(i+\tau_2);$$

$$0 \leq \tau_1 \leq K-i; 0 \leq \tau_2 \leq K-i$$
(4.72)

$$\hat{C}_{4x}(\tau_1, \tau_2, \tau_3) = -3.(\hat{C}_{2x}(\tau_1, \tau_2))^2 + \frac{1}{K-3} \sum_{i=1}^{K-3} x(i).x(i+\tau_1).x(i+\tau_2).x(i+\tau_3)$$

$$0 \leq \tau_1 \leq K-i; 0 \leq \tau_2 \leq K-i; 0 \leq \tau_3 \leq K-i$$
(4.73)

Onde K é o comprimento da série temporal, ou o número total das amostras de $x(n)$ disponíveis para os cálculos.

Os Índices de Descorrelação Elevada (IDE) W_2 , W_3 , W_4 de um processo estocástico geral $x(n)$ são definidos abaixo, e discutidos detalhadamente em ((NIKIAS, 1993), (DESTRO-FILHO, 2002), (DESTRO-FILHO, 2003)):

$$W_i = (W_p)^2 \quad ; i = 2, 3, 4 \quad (4.74)$$

$$W_p = \frac{\left| C_{pX}(0, 0, 0, \dots) - \sum_{\tau=1}^q \sum_{\tau=2}^q \dots \sum_{\tau_{p-1}=1}^q C_{pX}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{p-1}) \right|}{C_{pX}(0, 0, 0, \dots)} \quad ; p = 2, 3, 4 \quad (4.75)$$

Os valores de q , usados nas equações (4.74)-(4.75), dependem do sinal a ser considerado. Particularmente, q não deve ser maior que o “intervalo de estacionariedade”, isto é, o período de tempo durante o qual o sinal mantém suas características estatísticas constantes.

Deve-se observar que, de acordo com (4.69)-(4.70), W_p atinge seu valor máximo no caso do “ruído branco puro de ordem elevada”, para o qual $W_m = 1$ para todo valor de m dentro do intervalo $2 < m < p$. Observe também que, baseado em resultados teóricos ((NIKIAS, 1993), (BONDON, 1991)), se o processo estocástico for periódico (por exemplo, neurônios em potenciação), então W_m apresenta valores muito baixos, incluindo amplitudes com valores próximos de zero. Relativamente à gaussianidade, o processo estocástico gaussiano apresenta cumulantes de 3ª e 4ª ordem próximos à zero, conduzindo a IDE W_2 , W_3 , W_4 de amplitudes muito elevadas, sempre maiores que 1 ((NIKIAS, 1993), (BONDON, 1991)).

Em resumo, o IDE permite avaliar características estatísticas ligadas à periodicidade, gaussianidade e descordenação de um processo estocástico qualquer.

4.7 Conclusão

Neste capítulo analisaram-se as ferramentas simples, em conformidade com os desafios estabelecidos no Capítulo 2, para lidar com a não-estacionariedade e a não-

linearidade de sinais biológicos, particularmente os sinais de MEA e EEG. Quando se trata um sinal não-estacionário, aplica-se a filtragem adaptativa. Já para lidar com um sinal resultante de um sistema não-linear, aplica-se a teoria de EOE para refinar a caracterização estatística do sinal em questão.

O registro de sinais bioelétricos é de grande importância, porém durante a aquisição, estes sinais encontram-se invariavelmente associados a um grande número de interferências das mais diversas origens. Uma das possíveis técnicas para a eliminação dessas interferências é o uso de filtros adaptativos. Estes são ferramentas extremamente úteis na área de processamento de sinais, principalmente em aplicações envolvendo tempo real, onde pouca ou quase nenhuma informação sobre a estrutura estatística dos sinais analisados é conhecida a priori (WIDROW, 1985).

Dentre as diversas técnicas de filtragem adaptativa, destaca-se a predição linear, já estabelecida desde 1960 (WIDROW, 1985), permitindo alcançar bom desempenho através de algoritmos de baixa complexidade computacional. Na Tabela 4.5 abaixo, apresenta-se um pequeno resumo das características associadas aos filtros de Wiener, à Predição Linear Direta e à Predição Linear Reversa.

Tabela 4.5 - Sumário das variáveis do filtro de Wiener (adaptada de (HAYKIN, 1991))

Quantidade	Filtro de Wiener	Predição Linear Direta	Predição Linear Reversa
<i>Vetor de entrada</i>	$\mathbf{x}(n)$	$\mathbf{x}(n-1)$	$\mathbf{x}(n)$
<i>Saída desejada</i>	$d(n)$	$x(n)$	$x(n-N)$
<i>Vetor de coeficientes</i>	$\mathbf{W}$	$\mathbf{A}$	$\mathbf{G}$
<i>Estimativa de erro</i>	$e(n)$	$e_p(n)$	$e_{pr}(n)$
<i>Matriz de correlação</i>	$\mathbf{R}$	$\mathbf{R}$	$\mathbf{R}$
<i>Vetor de correlação cruzada</i>	$\mathbf{P}$	$\mathbf{R}_p$	$\mathbf{r}_{pr}$
<i>Erro médio quadrático</i>	ξ	$\hat{E}\{e_p^2(n)\}$	$\hat{E}\{e_{pr}^2(n)\}$

Desta maneira, a predição linear só tem sentido quando o processo estocástico é suposto estacionário, pois do contrário, a matriz $\mathbf{R}$ e o vetor $\mathbf{P}$ não são univocamente

definidos, mesmo para N suficientemente grande. Ou seja, se a série temporal resulta de um processo estocástico não-estacionário, $\mathbf{R}$ e $\mathbf{P}$ variam ao longo da série, invalidando o uso de (4.14) para a obtenção do vetor de coeficientes $\mathbf{W}$. A solução algumas vezes adotada é assumir que a série temporal seja estacionária em intervalos, adaptando-se $\mathbf{R}$ e $\mathbf{P}$ para cada intervalo.

O processamento de sinais baseado em estatística de ordem elevada (NIKIAS, 1993) apresenta características muito interessantes para aplicações em engenharia neural. Por exemplo, os efeitos de ruído gaussiano, que perturbam freqüentemente as medidas neurofisiológicas, podem ser minimizados a partir da seguinte propriedade. Os cumulantes de um sinal composto por atividade neural espontânea (ANE) e o ruído gaussiano são exatamente os mesmos que os cumulantes associados ao sinal ANE puro.

Além disso, as correlações de ordem elevada fornecem uma informação mais precisa da função de densidade de probabilidade, permitindo assim uma classificação e uma análise mais exatas do sinal, em aplicações onde a relação sinal/ruído (S/R) é muito baixa. Em (NIKIAS, 1993), os autores apresentam exemplos de diversos algoritmos de classificação, baseados em ordens elevadas, que resultam em desempenho muito eficiente, para aplicações com relações S/R abaixo de 5 dB. Por outro lado, as limitações da teoria de EOE não devem ser esquecidas, levando em conta o alto custo computacional dos algoritmos e a lentidão de convergência dos estimadores.

No próximo capítulo, as ferramentas aqui discutidas são aplicadas à análise de sinais MEA e EEG.

Capítulo 5

Simulações e Resultados

5.1 Introdução

O objetivo deste capítulo é estabelecer modelos AR simples para os sinais biológicos, medidos através do EEG e das MEAs. Além disso, investigou-se a estrutura estatística do sinal resultante da MEA em termos do conceito de ruído branco.

Em particular, a análise do sinal EEG contendo crises epiléticas exige a estimação do tempo de estacionariedade, que corresponde ao intervalo de tempo durante o qual as características estatísticas do sinal se mantêm constantes (BLESIC, 2003). É importante frisar que o tempo de estacionariedade (TE) associado a trechos de EEG contendo crises epiléticas estabelece um limitante máximo para a previsibilidade da ocorrência de crises, conforme discutido no Capítulo 3.

De fato, o tempo de estacionariedade pode ser interpretado como o tempo médio para que uma mudança fisiológica ocorra no tecido considerado, de tal forma a alterar a resposta elétrica das células envolvidas e, conseqüentemente, a informação associada à atividade elétrica neural (SHOUVAL, 2005). Sendo assim, estabelecendo-se um conhecimento sobre as características do sinal EEG, é possível buscar soluções para as patologias que envolvem a alteração da neurodinâmica, associada à transmissão de informações através do Sistema Nervoso Central. A mesma observação pode ser feita

para o caso do sinal MEA, onde as alterações estatísticas poderiam ser correlacionadas à alterações da conectividade entre os neurônios em cultura.

Inicialmente, descreve-se a aquisição dos sinais, os quais foram utilizados durante as simulações. Depois, discutem-se os critérios de desempenho do filtro de predição linear, em particular os tempos de convergência e de estacionariedade, que permitem avaliar o desempenho da filtragem linear adaptativa em um neuroimplante. Além disso, os limitantes práticos dos índices de descorrelação são estabelecidos, permitindo agrupar canais da MEA com comportamento estatístico semelhante.

5.2 Aquisição dos Sinais

O conjunto de sinais descrito a seguir foi medido por outros grupos de pesquisa, que registraram os dados sob formato digital.

(A) Medidas *in vivo* dos neurônios dos invertebrados

A sequência temporal de registros intracelulares da atividade espontânea dos neurônios do gânglio cerebral do caramujo *Tritonia diomedea* foi obtido *in vivo*, conforme descrito em (PEIXOTO, 2002). O animal foi cortado aberto, o tecido conjuntivo extraído e o cérebro exposto. Sem dissecação, mas mantendo o cérebro em contato com a água do mar, um eletrodo de vidro, usado para a gravação intracelular, foi introduzido dentro das células identificadas. Os sinais foram registrados ininterruptamente durante pelo menos seis horas. O tempo de amostragem utilizado foi de 0,1 milissegundos.

Um exemplo do sinal da atividade espontânea é apresentado na Figura 5.1. Estes sinais serão denominados $i(n)$, onde o número natural “n” denota o tempo discreto. Observe que $i(n)$ não é uma série temporal de intervalos entre “spikes”, mas sim as amplitudes reais do sinal de atividade neural espontânea (ANE).



Figura 5.1 – Potenciais de ação associados a neurônios do gânglio cerebral do caramujo *Tritonia diomedea* (adaptada de (PEIXOTO, 2002))

(B) Sinal de Matriz Multieletrodo (MEA)

Os sinais serão denominados $m(n)$, consistindo nas amplitudes de um sinal ANE, medidos em culturas primárias de neurônios corticais de galinha, cultivados no meio Neuro Basal. As medidas ocorreram por meio de MEAs contendo sessenta (60) microeletrodos planares (MEA, Sistema Multicanal), após 20 dias *in-vitro*, a fim de permitir a maturação das sinapses entre os neurônios. O tempo de amostragem é de quatro milésimos (4 ms). Detalhes adicionais são apresentados em (NOVELLINO, 2003).

(C) Sinal Eletroencefalograma (EEG)

Esta documentação foi feita a partir do banco de dados fornecidos pela Universidade de Tampere (Finlândia), detalhados em (BERNARDI, 1999), obtidos através de (URL 11). Este banco de dados é constituído por 9 arquivos, onde em cada um existe a presença de crises epiléticas do tipo lobotemporal, no formato: *tv00XXX0.rec*, onde:

- ✓ *tv0001B0.REC* e *tv0004B0.REC* $\Rightarrow$ contém pequenas descargas epiléticas de um tumor.
- ✓ *tv0005B0.REC* e *tv0008.REC* $\Rightarrow$ contém tipo irregular de descarga epilética.
- ✓ *tv0003A0.REC* $\Rightarrow$ contém três descargas epiléticas.
- ✓ *tv0009B0.REC* e *tv0012B0.REC* $\Rightarrow$ contém crises epiléticas com artefato eletromiográfico sobre o EEG.

- ✓ tv0013B0.REC e tv0014B0.REC $\Rightarrow$ contém crises epiléticas psicomotoras.

Cada arquivo destes contém o sinal proveniente de 4 eletrodos, arranjados no formato F8-C4, F7-C3, T6-C2 e T5-C1, medidos durante 160 segundos. Cada arquivo foi subdividido em duas pastas, denominadas *NãoCrise* e *Crise*, onde a primeira inclui trechos de sinal que não contém indícios evidentes de crises epiléticas; e a segunda inclui trechos que apresentam algum tipo de crise epilética.

Os dados foram coletados na superfície do escalpo com eletrodos bipolares compostos por uma liga Ag-AgCl, com taxa de amostragem de 200 Hz. Foi aplicado um filtro passa-baixa em 70 Hz. Os eletrodos são fixados no escalpo do paciente obedecendo ao sistema internacional 10-20 (SAAB, 2005), possuindo no total 21 eletrodos: dois fixados nas orelhas e o restante nas regiões do escalpo. Os dados foram adquiridos de três homens e duas mulheres, com idade média de 28.87 ± 15.27 .

5.3 Ferramentas e Metodologia

O computador utilizado para o processamento dos dados possui as seguintes características:

- ✓ Processador AMD Sempron 2200, relógio 1.49GHz;
- ✓ Memória RAM de 1 G Bytes;
- ✓ Memória ROM de 512 M Bytes.

5.3.1 Processamento dos dados e critérios utilizados na Predição

Linear

As equações da seção 4.4 foram simuladas através do seguinte procedimento iterativo:

- ✓ $n = 1$ (início);
- ✓ Determina-se, de forma aleatória pela função $\text{rand}(n)$, valores para os coeficientes iniciais do filtro:

$$\mathbf{a}(n=1) = [1 \ 0.7 \ \dots \ 0.9 \ 0 \ 0.3]^T \quad (5.1)$$

- ✓ Para $n+1$ até L_{MAX} ; onde $L_{MAX} = 2000$ (sinal EEG) ou $L_{MAX} = 3000$ (sinal MEA);
- ✓ No instante de tempo n , deve-se conhecer o valor da amostra atual e das N amostras anteriores a esta:

$$\{x(n), x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\} \quad (5.2)$$

- ✓ Calcula-se a amostra atual ($\hat{x}(n)$) usando a equação de predição (4.22);

$$\hat{x}(n) \cong a_0 x(n-1) + a_1 x(n-2) + \dots + a_{N-1} x(n-N) \quad (5.3)$$

- ✓ Calcula-se o erro de predição ($e_p(n)$) usando (4.23);

$$e_p(n) = \hat{x}(n) - x(n) \quad (5.4)$$

- ✓ Calculam-se os novos coeficientes a partir dos coeficientes anteriores, dos valores das amostras e do erro de predição, através da equação (4.39);

$$\mathbf{a}(n+1) = \mathbf{a}(n) - \mu 2.e_p(n).\mathbf{x}(n) \quad (5.5)$$

- ✓ Calcula-se de uma estimativa do erro quadrado médio (eqm) a partir dos valores do erro de predição:

$$\hat{E}\{e_p^2(n)\} \cong \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n e_p^2(j) \quad (5.6)$$

As equações (5.1)-(5.6) foram implementadas em ambiente MATLAB.

Os resultados apresentados no item seguinte são gráficos cuja escala horizontal corresponde ao tempo discreto n , expresso em quantidade de iterações (vide Figura 5.2). A escala vertical corresponde ao erro quadrático médio instantâneo, definido em (5.6).

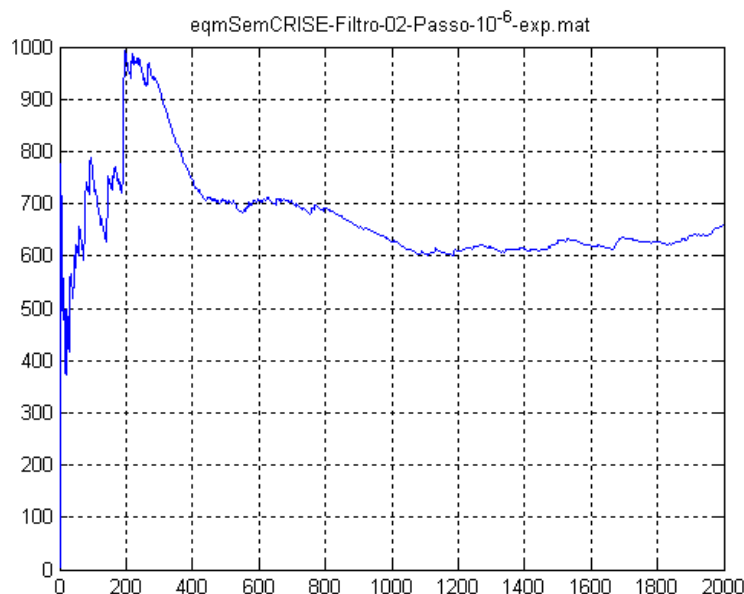


Figura 5.2 - Exemplo de um gráfico típico de $eqm \times n$. Eixo x: tempo
Eixo y: erro quadrático médio

A partir desses gráficos, foram estimadas as seguintes grandezas, que definem critérios de desempenho para o funcionamento do filtro de predição, ou seja, expressam a eficiência do modelo do sinal construído com base na técnica de predição linear.

- ✓ Erro Quadrado Médio de Regime Permanente ($EQMr$): refere-se ao valor do erro quadrado médio após a convergência do filtro para uma situação estável. Aqui, “regime permanente” significa o instante de tempo T a partir do qual o gráfico $eqm \times n$ apresenta amplitudes de eqm com baixa oscilação, onde a diferença da amplitude máxima não ultrapassa 10% do valor da amplitude mínima, conforme ilustrado na Figura 5.3. O valor de $EQMr$ é estabelecido então como o valor médio do $EQMr$ considerando as últimas 200 amostras, logo após a convergência. Desta forma, a amplitude de $EQMr$ expressa a precisão da predição realizada pelo filtro.

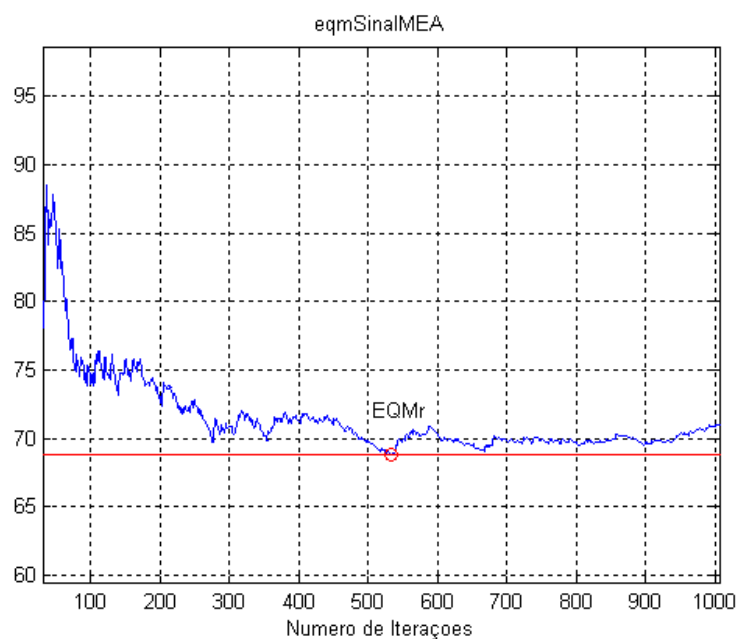


Figura 5.3 - Exemplo de $EQMr$, em um gráfico típico de $eqm \times n$. O valor de $EQMr$, calculado como média entre $n=400$ e $n=600$, é $EQMr \cong 68$.

- ✓ Pico Máximo (PM): refere-se ao máximo valor de erro quadrado médio (eqm), que ocorre logo após o início do processo de filtragem. Esse pico caracteriza a estabilidade do filtro, visto que, para situações de não-convergência, sua amplitude é excessiva. Na Figura 5.4, o PM corresponde à amplitude máxima do gráfico $eqm \times n$, que ocorre para $n \cong 600$.

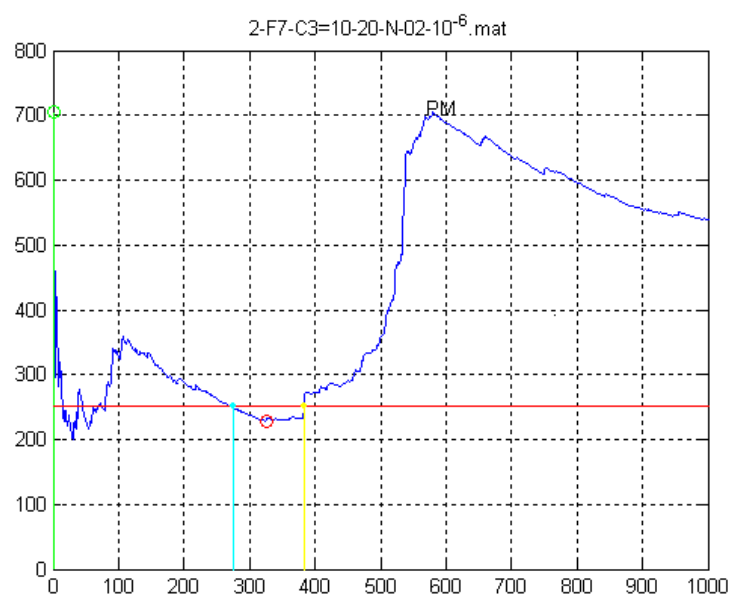


Figura 5.4 - Exemplo de um gráfico típico de $eqm \times n$ em que o PM representa o ponto mais alto do gráfico, ocorrendo em $n \approx 600$.

- ✓ Tempo de Convergência (TC): refere-se ao tempo gasto, em iterações, para que o gráfico de $eqm \times iterações$ apresente variações de amplitude confinadas no intervalo $]0,99 \times EQMr; 1,1 \times EQMr[$. Dessa forma, TC caracteriza a capacidade do filtro em responder em tempo real ao sinal de entrada a ser modelado. Na Figura 5.5, o TC está representado pelo encontro do eqm e a reta que representa o valor $EQMr + 10\%$. Assim sendo, $TC \cong 600$.

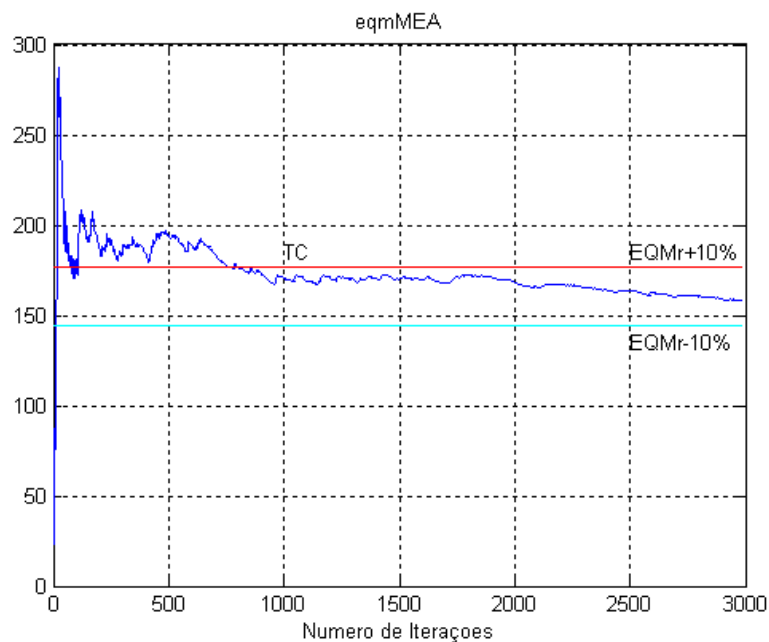


Figura 5.5 – Exemplo de um gráfico típico de $eqm \times n$ em que o TC representa a convergência do sinal MEA $TC \cong 600$.

- ✓ Tempo de Estacionariedade (TE): refere-se ao tempo durante o qual as características estatísticas do sinal modelado se mantêm inalteradas. Este tempo é determinado pelo primeiro instante de tempo, logo após TC , em que a amplitude do gráfico $eqm \times n$ atinge o valor $1,7 \times EQMr$. Na Figura 5.6, observa-se um pico inicial do eqm , que decai até atingir o regime permanente no tempo $n = 400$. Todavia, a partir do tempo $n = 500$, observa-se um aumento abrupto do eqm , de tal forma que em $n = 600$ o eqm atinge o valor $1,7 \times EQMr$. Este aumento abrupto revela alterações profundas na estrutura estatística do sinal, donde $TE \cong 600$.

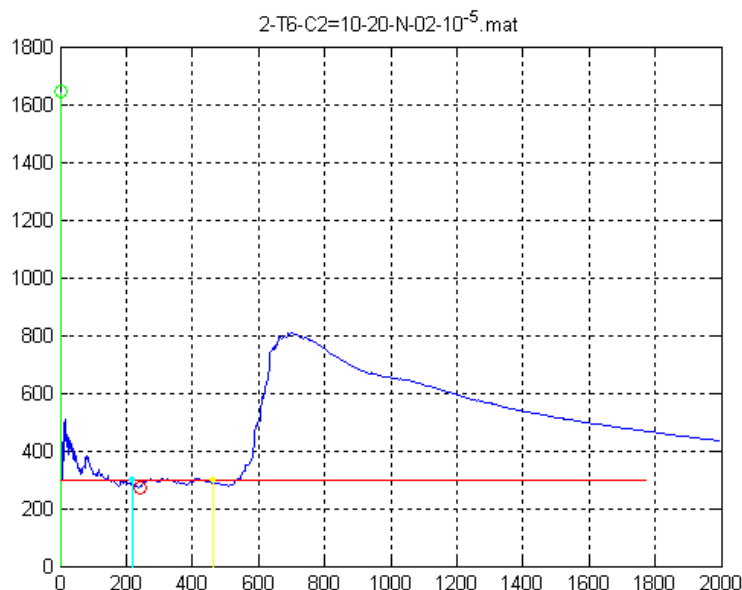


Figura 5.6 - Exemplo de gráfico típico de $eqm \times n$ para o caso de um sinal EEG com crise $TE \cong 600$.

Cumprе destacar que o objetivo final do trabalho computacional consiste em realizar uma análise dos gráficos de *erro quadrado médio* (eqm) versus *número de iterações* (n), tendo por objetivo encontrar os parâmetros de ordem do modelo (N) e do passo de adaptação (μ) corretos, para permitir que um compromisso ótimo envolvendo estabilidade do modelo (que se traduz por mínimo PM), velocidade de resposta do filtro em tempo real (que se traduz por mínimo tempo de convergência TC) e precisão de previsão (mínimo erro quadrado médio de regime permanente $EQMr$) possa ser alcançado.

5.3.2 Processamento de dados utilizado para estimação dos índices de decorrelação

Consideraram-se cinco tipos de sinais nos cálculos.

- ✓ O primeiro é o $i(n)$ (vide Figura 5.1), ou sinal da atividade neural espontânea do caramujo.
- ✓ O segundo é $m(n)$, ou o conjunto de registros de 60 canais MEA (veja o item 5.2 B).
- ✓ O terceiro sinal é um ruído branco de ordem elevada (NIKIAS, 1993), que será identificado aqui como $hw(n)$. Ele é obtido por meio de um gerador especial de

números aleatórios, que fornece uma série temporal com as correlações de ordem elevada insignificantes, até a 4ª ordem.

- ✓ O quarto é um sinal cíclico de *clock*, que é identificado como o $c(n)$. Esta série periódica é usada atualmente para a sincronização de Sistemas de Posicionamento Global (GPS), e foi gerado por um software de acordo com um procedimento definido em (PARKINSON, 1995).
- ✓ O quinto é uma série temporal identificada como $g(n)$, e foi obtida por meio de um gerador de números aleatórios padrão, para fornecer um processo estocástico correlacionado gaussiano.

Para cada sinal $\{i(n), m(n), hw(n), c(n), g(n)\}$, realizou-se o seguinte procedimento. Primeiramente, estimaram-se os cumulantes de 2ª, 3ª e 4ª ordem, baseado respectivamente nas equações (4.71), (4.72) e (4.73). Assim, os índices de descorrelação $W2, W3, W4$ foram calculados a partir de (4.74)-(4.75). Neste último caso, utilizou-se τ como um múltiplo inteiro de tempo de amostragem. A quantidade q , em (4.75), foi ajustada a 10 vezes o tempo de amostragem, que é equivalente a aproximadamente 40 ms no caso de dados MEA, ou 1 ms no caso dos neurônios dos invertebrados.

A Tabela 5.1 apresenta a classificação dos sinais, baseado na previsão dos resultados teóricos da literatura ((NIKIAS, 1993), (BONDON, 1991)), bem como em experiência experimental prévia ((DESTRO-FILHO, 2001), (DESTRO-FILHO, 2002) (DESTRO-FILHO, 2003)). Deve-se observar que, para valores dos índices de descorrelação entre 0.30-0.74, a série temporal não é certamente nem Gaussiana, nem periódica, nem pode ser classificada como descorrelacionada.

Tabela 5.1 - Classificação dos sinais baseados nos índices de descorrelação

Sinais	W2,W3,W4
Ruído branco puro de ordem elevada (não-gaussiano)	0.75-1.00
Correlacionado (não-gaussiano)	0.30-0.74
Periódico ou cíclico (não-gaussiano)	0.01-0.05
Gaussiano	W3 > 23-25 W4 > 23-25

5.4 Resultados 1: EEG e Predição Linear

5.4.1. Processamento do banco de dados contendo sinais EEG com crise

De forma a facilitar a análise dos resultados, foram construídos os seguintes gráficos (Figuras 5.7 – 5.10), contendo os valores médios dos critérios utilizados (PM , $EQMr$, TC e TE) em função da ordem de filtro (N).

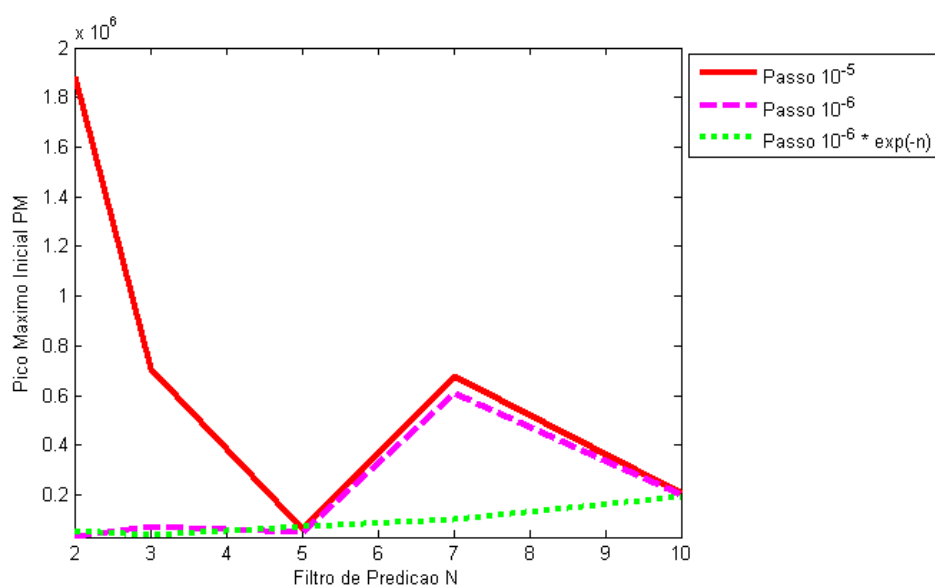


Figura 5.7 - Gráfico $PM \times N$ para o processamento do banco de dados EEG/Crise.

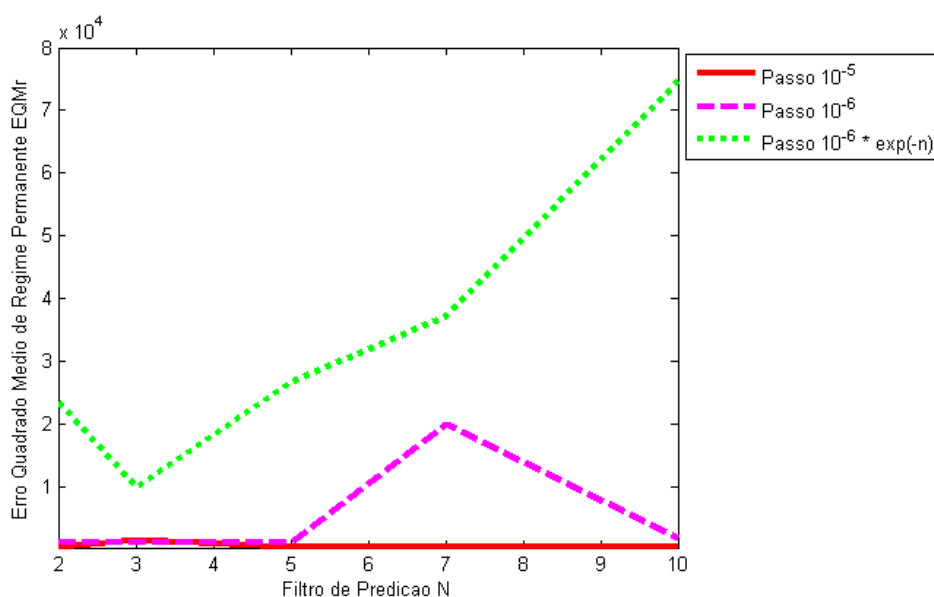


Figura 5.8 - Gráfico $EQMr \times N$ para o processamento do banco de dados EEG/Crise.

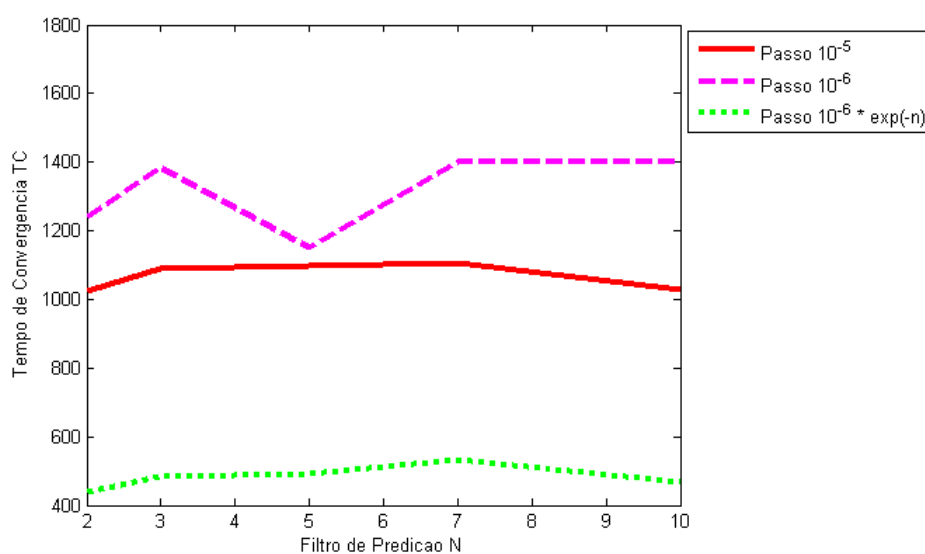


Figura 5.9 - Gráfico TC x N para o processamento do banco de dados EEG/Crise.

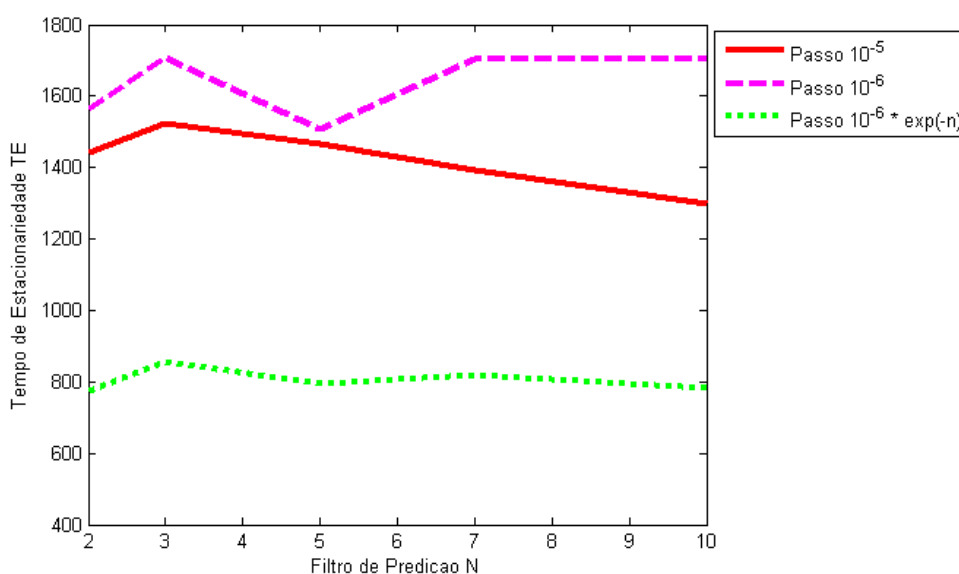


Figura 5.10 - Gráfico TE x N para o processamento do banco de dados EEG/Crise.

Podem-se extrair as seguintes conclusões a partir dos gráficos acima:

- ✓ **PM:** Apresenta como melhores ordens de filtro os valores compreendidos entre 2 e 5. Nesse intervalo, os melhores passos de adaptação são 10^{-6} e $10^{-6} * \exp(-n)$. Para os demais valores de N, o melhor passo de adaptação é $10^{-6} * \exp(-n)$;
- ✓ **EQMr:** Apresenta menores valores para as ordens compreendidas entre 2 e 5. Nesse intervalo, pode-se estabelecer os melhores passos de adaptação 10^{-6} e 10^{-5} ;

- ✓ **TC:** Os melhores valores de passo de adaptação foram $10^{-6} \cdot \exp(-n)$ e 10^{-5} . O tempo médio de convergência é de 956,48 iterações;
- ✓ **TE:** Os melhores valores de passo de adaptação foram 10^{-6} e 10^{-5} . O tempo médio de estacionariedade é de 1289,32 iterações.

Observação: Os valores de N não foram descritos para os parâmetros **TC** e **TE**, visto que estes se mantêm aproximadamente constantes. Portanto, pelo fato dos parâmetros anteriores (**PM** e **EQMr**) limitarem a análise ao intervalo de N de 2 a 5, assumem-se estes valores como sendo os mais interessantes.

Conseqüentemente, um bom modelo paramétrico para o conjunto de sinais EEG com crise pode ser obtido através de um filtro de predição de ordem N de 2 a 5, utilizando-se passos de adaptação do tipo 10^{-6} .

5.4.2. Processamento do banco de dados contendo sinais EEG sem Crise

Os resultados desse processamento serão descritos pelos gráficos das Figuras 5.11 – 5.13, contendo os valores médios dos critérios utilizados (PM , $EQMr$ e TC) em função da ordem de filtro (N). Não se apresenta os gráficos de TE , pois não foi encontrada nenhuma não-estacionariedade neste sinal.

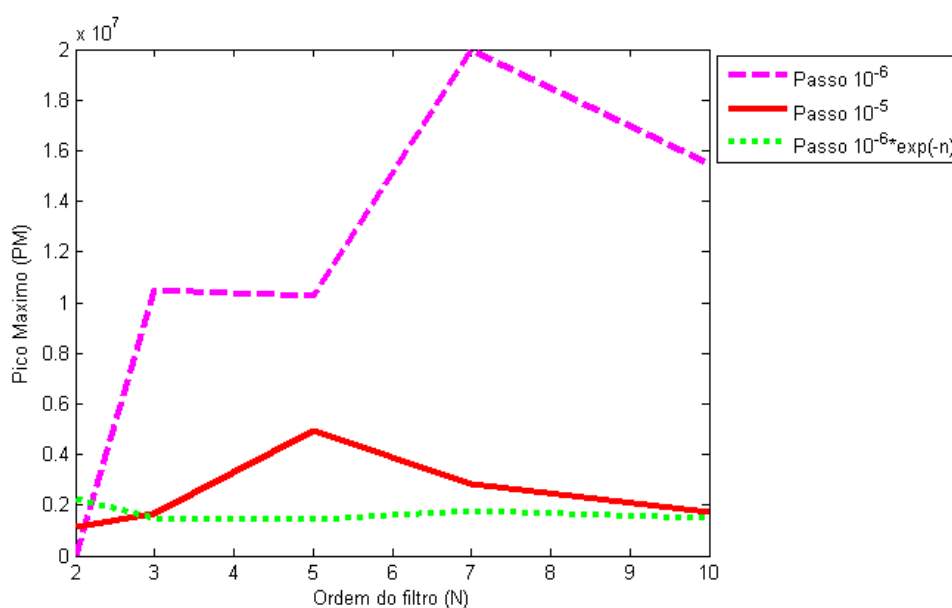


Figura 5.11 - Gráfico $PM \times N$ para o processamento do banco de dados EEG/Sem Crise.

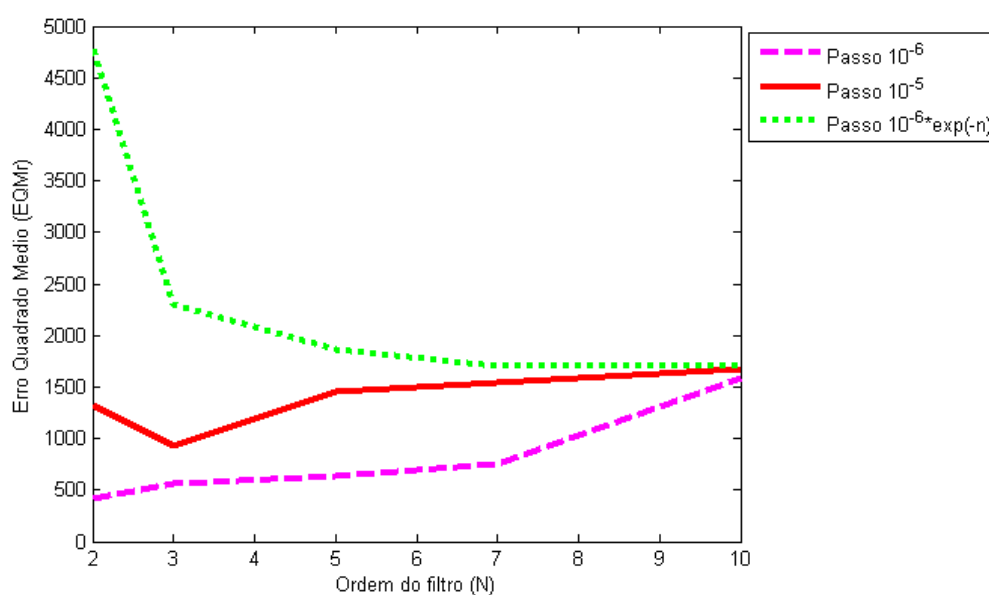


Figura 5.12 - Gráfico EQMr x N para o processamento do banco de dados EEG/Sem Crise.

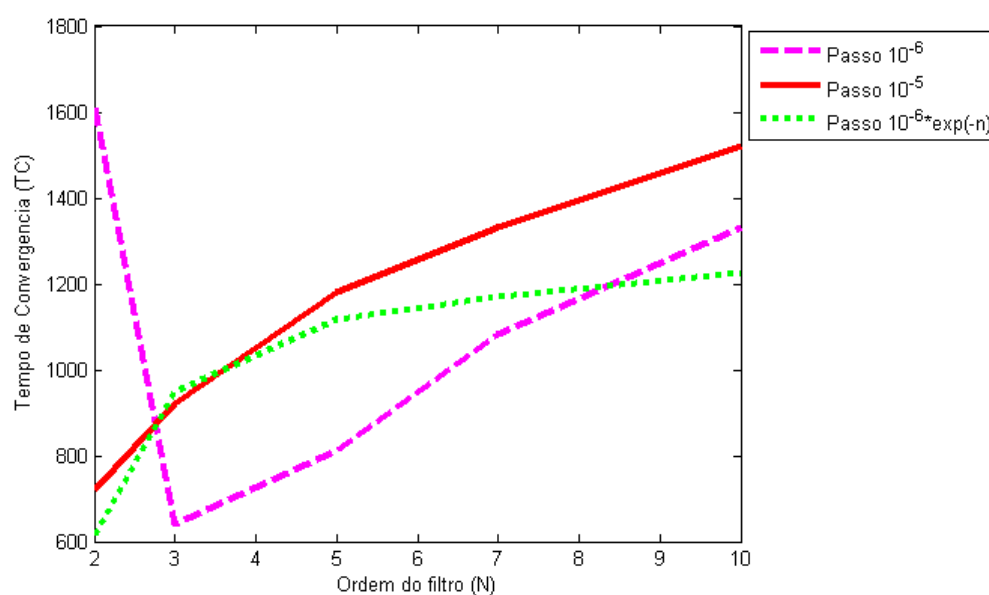


Figura 5.13 - Gráfico TC x N para o processamento do banco de dados EEG/Sem Crise.

Podem-se extrair as seguintes conclusões acerca dos gráficos apresentados acima:

- ✓ **PM:** Para uma ordem de filtro $2 < N < 10$, pode-se considerar como bom o passo de adaptação de $10^{-6} \cdot \exp(-n)$. Já para uma ordem de filtro de $7 < N < 10$, o passo de adaptação de 10^{-5} é ótimo;

- ✓ **EQMr:** Para uma ordem de filtro $7 < N < 10$, pode-se considerar como bom o passo de adaptação de 10^{-5} . Para uma ordem de filtro $2 < N < 7$, pode-se considerar o passo de adaptação de 10^{-6} e $10^{-6} \cdot \exp(-n)$ como ótimo;
- ✓ **TC:** Para uma ordem de filtro $3 < N < 8$, o passo de adaptação de 10^{-6} apresenta os melhores resultados. Já para uma ordem de filtro $9 < N < 10$, escolhe-se o passo de adaptação de $10^{-6} \cdot \exp(-n)$. O tempo médio de convergência é de 1082,3 iterações.

Conseqüentemente, um bom modelo paramétrico para o conjunto de sinais EEG sem crise particular aqui usado pode ser obtido através de um filtro de predição de ordem N de 2 a 7, utilizando-se passos de adaptação do tipo 10^{-6} .

5.4.3. Comparação dos resultados do banco de dados de EEG/Crise e EEG/ Sem Crise

As Tabelas 5.2, 5.3 e 5.4 apresentam a comparação dos resultados obtidos nos processamentos dos bancos de dados de sinal EEG/Crise e EEG/Sem Crise.

Tabela 5.2 - Comparação dos Resultados EEG/Crise e EEG/Sem Crise:
Ordem de filtro e passo de adaptação.

	<i>EEG/Crise</i>	<i>EEG/Sem Crise</i>
Ordem do Filtro	2 a 5	2 a 7
Passo de Adaptação	10^{-6}	10^{-6}

Tabela 5.3 - Comparação dos Resultados EEG/Crise e EEG/Sem Crise:
Tempo de convergência e tempo de estacionariedade.

	<i>EEG/Crise</i>		<i>EEG/Sem Crise</i>	
	<i>Em iterações</i>	<i>Em segundos</i>	<i>Em iterações</i>	<i>Em segundos</i>
TC	956,48	4,78s	1082,3	5,41s
TE	1289,32	6,45s	-	-

Tabela 5.4 - Comparação dos Resultados EEG/Crise e EEG/Sem Crise:
Pico máximo e erro quadrado médio de regime permanente.

	<i>EEG/Crise</i>	<i>EEG/Sem Crise</i>
PM	$3,3052 \cdot 10^5$	$5,1301 \cdot 10^6$
EQMr	$1,3332 \cdot 10^4$	$1,5486 \cdot 10^3$

A Tabela 5.2 evidencia resultados muito semelhantes no que diz respeito aos valores de filtro de predição e de passo de adaptação para os sinais EEG/Crise e EEG/Sem Crise.

Os valores das Tabelas 5.3 e 5.4 foram obtidos através da média aritmética tomada sobre a ordem 5, e considerando o passo de adaptação 10^{-6} .

A Tabela 5.3 apresenta resultados distintos, embora próximos, para o TC em ambos os casos. Porém, não foram especificados valores de TE para o sinal EEG/Sem Crise, visto que não foram observadas não-estacionariedades.

Na Tabela 5.4, pode-se observar que os valores de PM e EQMr diferem quanto à ordem de grandeza, se comparados entre diferentes sinais. Contudo, pode-se concluir que a previsão de um sinal sem crise epiléptica é mais precisa.

Logo, um bom modelo paramétrico para o conjunto de sinais EEG com e sem crise pode ser obtido através de um filtro de predição de ordem 2 a 5, utilizando-se passos de adaptação do tipo 10^{-6} .

5.5 Resultados 2: MEA e Predição Linear

5.5.1. Processamento de dados de sinais MEA – Teste 1

Os resultados desse processamento serão descritos pelos gráficos das Figuras 5.14 – 5.16, contendo os valores médios dos critérios utilizados (*PM*, *EQMr* e *TC*) em função da ordem de filtro (*N*). Utilizou-se um único sinal MEA- Basale 1 (associado a um único eletrodo), contendo $3 \cdot 10^6$ amostras, as quais foram subdivididas em 1000 arquivos de 3000 pontos cada um. Os resultados apresentados correspondem à média de todos esses arquivos. Para este sinal MEA não foi encontrado nenhuma não-estacionariedade, portanto não se discute o *TE*.

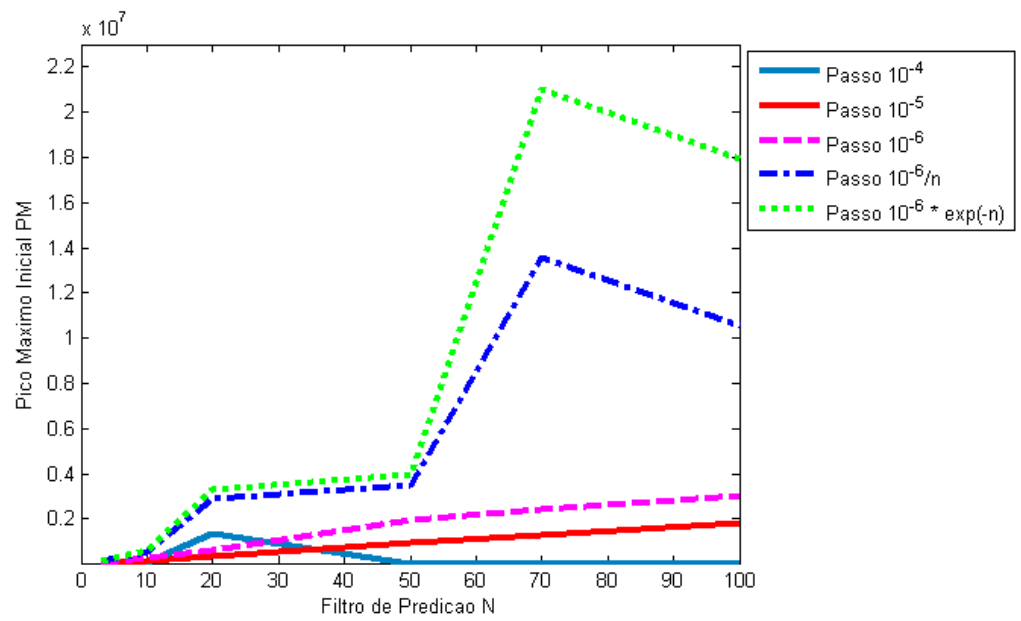


Figura 5.14 - Gráfico PM x N para o sinal de MEA.

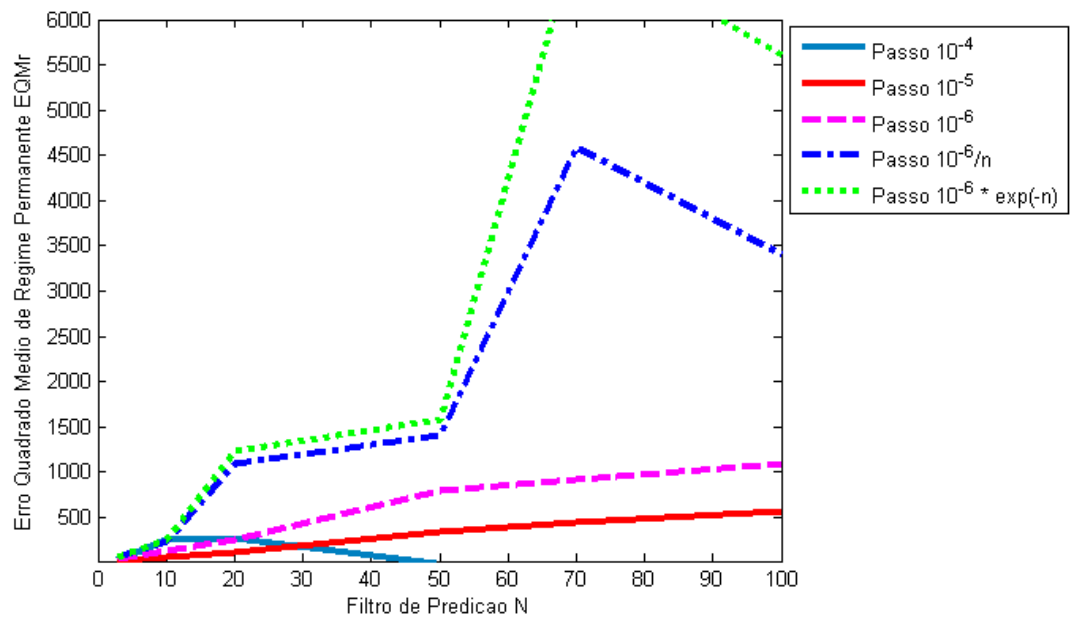


Figura 5.15 - Gráfico EQMr x N para o sinal de MEA.

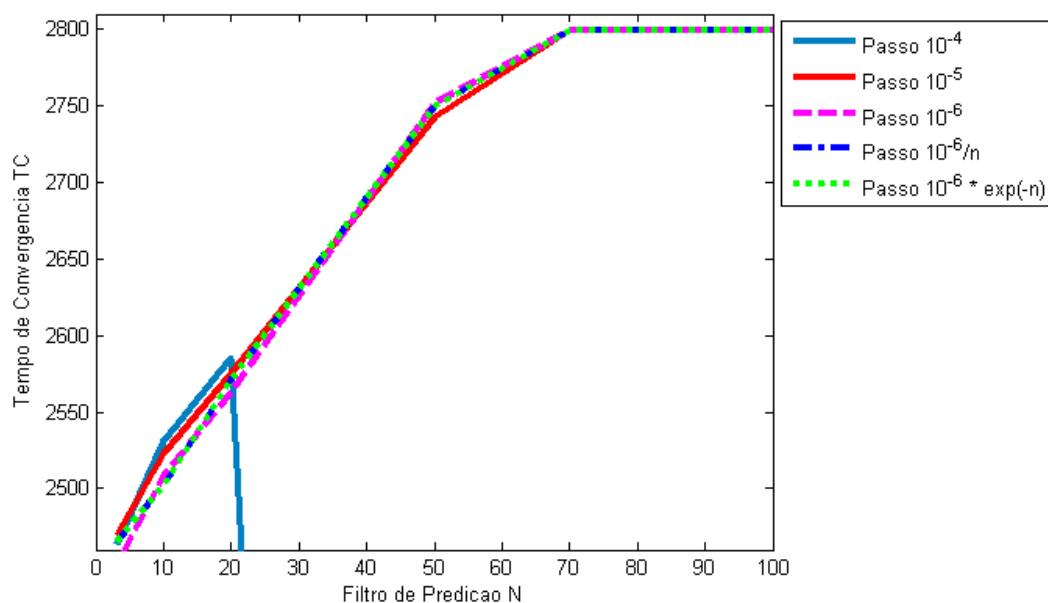


Figura 5.16 - Gráfico TC x N para sinal de MEA.

Podem-se extrair as seguintes conclusões a partir dos gráficos acima:

- ✓ **PM:** Apresenta como melhores ordens de filtro os valores menores que 50, ou seja, $N < 50$. Nesse intervalo, o melhor passo de adaptação é 10^{-6} ;
- ✓ **EQMr:** Apresenta menores valores para as ordens menores que 20 ($N < 20$). Nesse intervalo, pode-se estabelecer os passos de adaptação 10^{-6} e 10^{-5} como ótimos;
- ✓ **TC:** Os melhores valores de passo de adaptação foram 10^{-6} e 10^{-5} e ordens menores que 20. O tempo médio de convergência é de 2645,5 iterações;

Observação: Pode-se observar que, para o passo de adaptação 10^{-4} , o filtro com ordens superiores a 20 não converge, ou seja, ele nem não consegue realizar a predição. Para as ordens maiores que 20, qualquer que seja o passo de adaptação, o TC é muito elevado.

Portanto, um bom modelo paramétrico para o conjunto de sinais MEA analisado pode ser obtido através de um filtro de predição de ordem $N \leq 20$, utilizando-se passos de adaptação do tipo 10^{-6} . Consequentemente, deve-se refinar a análise para $N < 20$ e passos de adaptação da ordem 10^{-6} e 10^{-5} , para melhores resultados na análise do filtro de predição. Isso é mostrado na seção a seguir.

5.5.2. Processamento de dados de sinais MEA – Teste 2

Os resultados desse processamento serão descritos pelos gráficos das Figuras 5.17 – 5.19, contendo os valores médios dos critérios utilizados (PM , $EQMr$ e TC) em função da ordem de filtro (N).

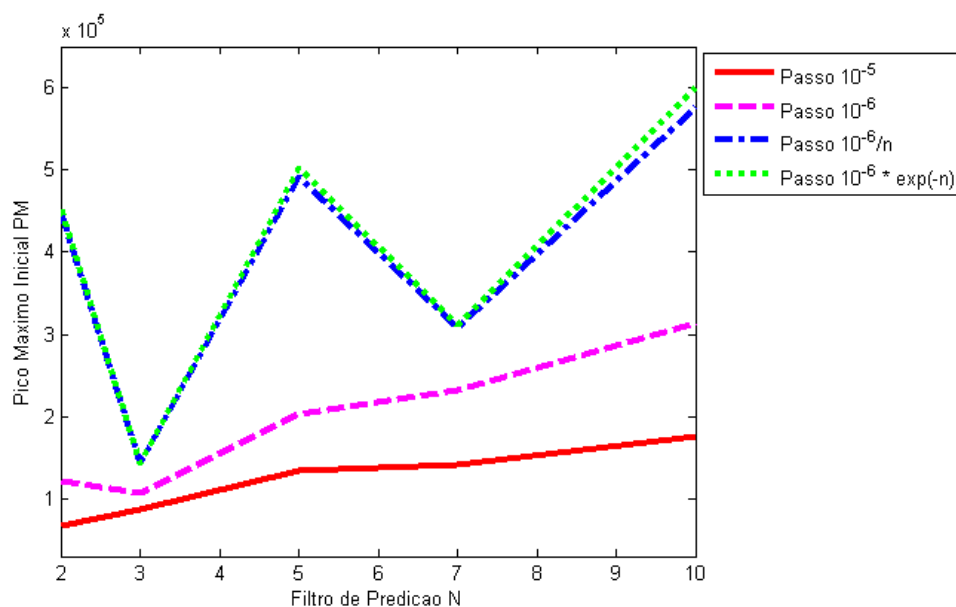


Figura 5.17 - Gráfico $PM \times N$ para o sinal de MEA.

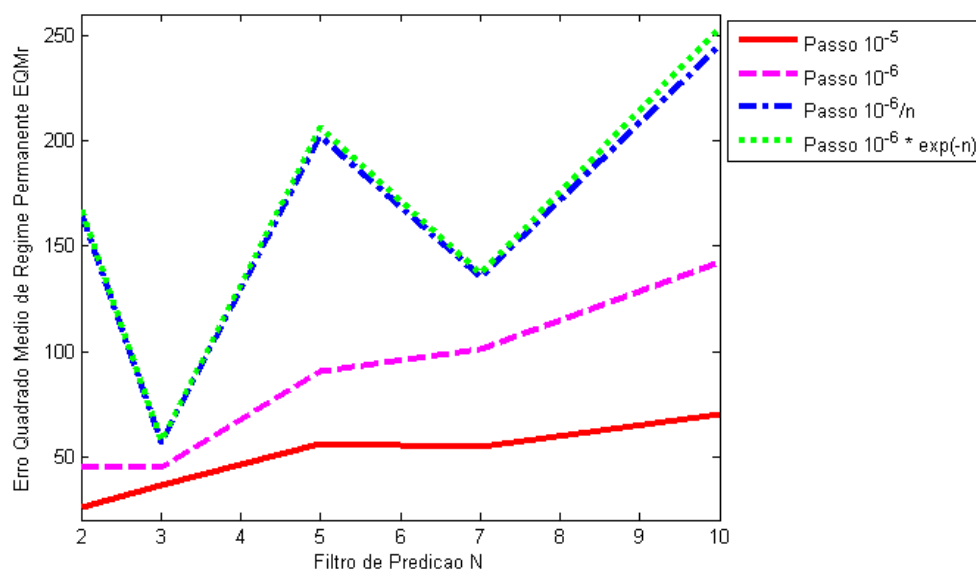


Figura 5.18 - Gráfico $EQMr \times N$ para o sinal de MEA.

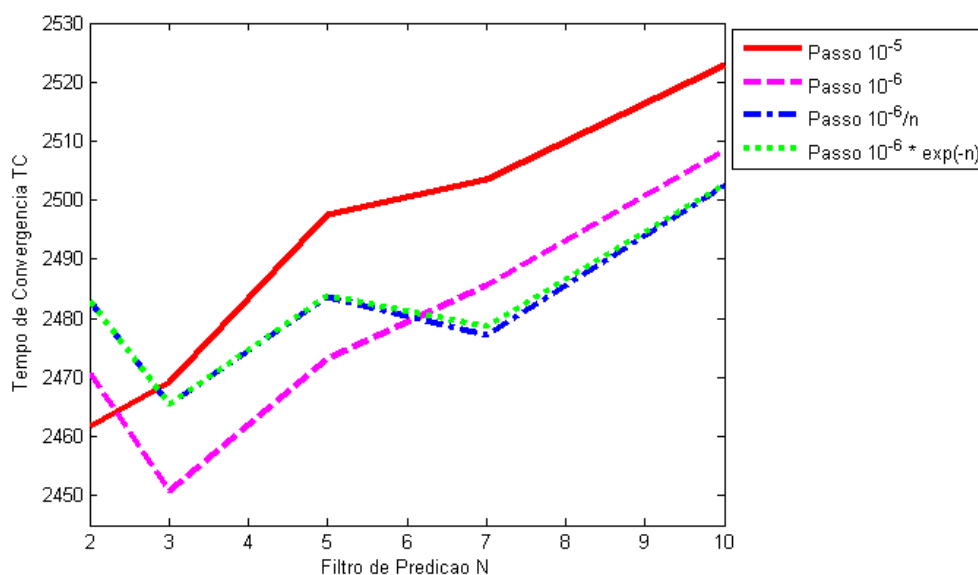


Figura 5.19 - Gráfico TC x N para sinal de MEA.

Podem-se extrair as seguintes conclusões a partir dos gráficos acima:

- ✓ **PM:** Apresenta como melhores ordens de filtro os valores menores que 5, ou seja, $N < 5$. Nesse intervalo, os melhores passos de adaptação são 10^{-6} e 10^{-5} ;
- ✓ **EQMr:** Apresenta menores valores para as ordens menores que 5 ($N < 5$). Nesse intervalo, pode-se estabelecer os passos de adaptação 10^{-6} e 10^{-5} , como ótimos;
- ✓ **TC:** O melhor valor de passo de adaptação foi 10^{-6} , para ordens de filtro menores que 4 ($N < 4$). O tempo médio de convergência é de 2477,8 iterações;

Observação: Os comportamentos do filtro com os passo de adaptação $10^{-6} * \exp(-n)$ e $10^{-6}/n$ são muito semelhantes.

Consequentemente, um bom modelo paramétrico para o conjunto de sinais MEA analisados pode ser obtido através de um filtro de predição de ordem $N < 5$, utilizando-se passos de adaptação do tipo 10^{-6} e 10^{-5} .

5.5.3. Resumo dos resultados dos Testes 1 e 2 e comparação dos resultados obtidos com os sinais EEG

As Tabelas 5.5, 5.6 e 5.7 apresentam a comparação dos resultados obtidos nos processamentos do sinal MEA, onde os valores das Tabelas 5.6 e 5.7 são obtidos através

da média aritmética tomada sobre todas as ordens menores que 10, e considerando o passo de adaptação 10^{-6} .

Tabela 5.5 - Comparação dos Resultados da MEA:
Ordem de filtro e passo de adaptação.

	MEA
Ordem do Filtro	N<5
Passo de Adaptação	10^{-6}

Tabela 5.6 - Comparação dos Resultados MEA:
Pico máximo e erro quadrado médio de regime permanente.

	MEA
PM	$1,95204 \cdot 10^5$
EQMr	84,82

Tabela 5.7 - Comparação dos Resultados MEA:
Tempo de convergência.

	MEA	
	Em iterações	Em segundos
TC	2477,8	9,91s

Analisando-se os resultados finais da predição, resumidos pelas Tabelas 5.2-5.4 e 5.5-5.7, concluímos que este modelo funciona adequadamente tanto para os sinais MEA (nível celular) como para sinais EEG (nível neurológico). Além disso, os valores das ordens de filtro e passo de adaptação são muito próximos.

Observa-se também os valores de PM são próximos, todavia o modelo de sinal MEA é mais estável, pois apresenta um pico menor que aquele do sinal EEG. Por outro lado, o modelo de MEA também está associado a valores menores do EQMr e, portanto, é mais preciso que para os outros dois sinais EEG.

Com relação ao TC, conclui-se que, para os sinais EEG, os resultados são muito próximos. Já para o sinal MEA, TC é muito elevado, se comparado com os sinais EEG, tornando o modelo muito lento para processamento em tempo real.

5.6 Resultados 3: MEA como Ruído Branco

As Tabelas 5.8 - 5.11 descrevem os resultados que foram obtidos após o cálculo dos índices IDE, realizado a partir da média realizada sobre 100 seqüências de cada sinal, onde cada seqüência analisada tem um comprimento de 40.000 amostras. Na Tabela 5.8, $pw(n)$ representa a definição teórica do ruído branco puro de ordem elevada, como estabelecido em (4.69)-(4.70).

Tabela 5.8 – Índices de decorrelação para diversos sinais

Sinais	W2	W3	W4
$i(n)$	0.85	0.85	0.82
$hw(n)$	0.90	0.90	0.85
$pw(n)$	1.00	1.00	1.00
$c(n)$	0.04	0.03	0.02
$g(n)$	25	24	23

Na Tabela 5.8, os índices de decorrelação associados com as definições $hw(n)$, $c(n)$ e $g(n)$ representam, respectivamente, os limites práticos da amplitude de IDE que caracterizam a série temporal decorrelacionada, a atividade periódica e os processos estocásticos gaussianos. Estes limites são de grande importância, pois permitem a classificação dos sinais como ruído branco, cíclico ou (não) gaussiano. Deve-se observar na Tabela 5.8 que os índices de decorrelação experimental para os sinais $hw(n)$, $c(n)$ e $g(n)$ concordam com os resultados apresentados na Tabela 5.1.

A Tabela 5.8 indica que a atividade espontânea dos sinais de invertebrados é certamente um sinal decorrelacionado, visto que os índices de decorrelação são muito próximos aos índices associados com o ruído branco de ordem elevada $hw(n)$.

As Tabelas 5.9, 5.10 e 5.11 descrevem a classificação dos sinais registrados em diversos canais da MEA. É interessante observar que os resultados permitem a

classificação dos sinais de acordo com ambas as Tabelas 5.1 e 5.8. Além disso, a maioria dos sinais MEA são correlacionados. Quatro canais apresentam um comportamento do tipo ruído branco (Tabela 5.9) e apenas dezoito canais podem ser classificados como atividade cíclica (Tabela 5.11); enquanto que 38 canais são classificados como correlacionados (Tabela 5.10). Deve-se destacar que os sinais periódicos ocorrem em locais de eletrodos vizinhos da MEA.

Tabela 5.9 – IDE para os sinais MEA descorrelacionados

Número dos Canais MEA	W2	W3	W4
1, 58	0.82	0.80	0.79
10, 46	0.87	0.81	0.80

Tabela 5.10 – IDE para os sinais MEA correlacionados

Número dos Canais MEA	W2	W3	W4
2, 34	0.53	0.50	0.47
7, 38	0.53	0.52	0.51
8, 30	0.50	0.47	0.45
12, 55	0.52	0.51	0.50
13, 45	0.55	0.54	0.52
14, 20	0.49	0.49	0.47
15, 31	0.62	0.61	0.59
21, 59	0.63	0.63	0.59
27, 33	0.53	0.53	0.52
42, 54	0.51	0.50	0.47
47, 23	0.50	0.49	0.47
11, 56	0.55	0.54	0.53
16, 32	0.67	0.66	0.65
22, 53	0.50	0.49	0.48
24, 57	0.57	0.56	0.55
25, 39	0.59	0.59	0.58
60, 28	0.53	0.52	0.51
37, 29	0.54	0.53	0.52
41, 52	0.60	0.59	0.58

Tabela 5.11 – IDE para os sinais MEA cíclicos

Número dos Canais MEA	W2	W3	W4
3, 4, 5, 6	0.09	0.07	0.05
9, 17, 18, 19	0.10	0.07	0.05
26, 35	0.08	0.04	0.02
36, 40	0.09	0.09	0.08
43, 44, 48, 49	0.08	0.06	0.05
50, 51	0.07	0.06	0.04

Finalmente, a observação de todas as Tabelas 5.8-5.11 permite concluir que todos os índices de decorrelação apresentam valores limitados, ou, ao menos, valores pequenos se comparados com os índices IDE associados à série temporal Gaussiana $g(n)$ (veja a Tabela 5.8). Consequentemente, todos os sinais de atividade espontânea podem ser considerados processos estocásticos não-gaussianos.

5.7 Conclusão

Em resumo, pode-se ressaltar as seguintes conclusões para sinais EEG:

- 1) O filtro de predição que modela o banco de dados EEG deve ter no máximo comprimento $N = 5$, para o caso do sinal com crise ou sem crise. Os passos de adaptação devem estar ajustados para valores próximos a 10^{-6} , incluindo-se a possibilidade de passo variável do tipo exponencial.
- 2) É possível realizar predição linear de excelente qualidade, em particular de trechos de sinal com crise. O ajuste do erro quadrático médio permite melhorar o desempenho do preditor no caso de sinais com crise, o que irá refletir em um menor valor para o pico máximo.
- 3) Analisando os resultados do sinal EEG (crise e sem crise), percebe-se que os valores de ordem de filtro e passo de adaptação são muito semelhantes. Já os valores de TC são distintos, mas próximos. O sinal sem crise não apresenta não-estacionariedades. Já para os valores de PM e EQMr, estes são diferentes quanto à ordem de grandeza. A previsão de um sinal sem crise é mais precisa e estável do que aquela de um sinal com crise epiléptica.

4) Observando-se os sinais EEG com e sem crise epiléptica, pode-se comparar os tempos médios de convergência e de estacionariedade, o que permite concluir o seguinte. Um neuroimplante que se baseia na técnica de predição linear para a previsão de crises epiléticas não poderá realizar uma previsão minimamente razoável antes de 5,41 segundos, e também não poderá antecipar a previsão da crise além de 6,45 segundos. Deve-se observar que não foram constatados saltos não-estacionários para os trechos de sinal sem crise.

5) Durante a ocorrência de uma crise epiléptica do lobotemporal, alterações estatísticas abruptas acontecem no sinal de EEG, em média, a cada 6,45 segundos. Este tempo de estacionariedade poderia estar associado a algum fenômeno fisiológico, responsável por alterações neurodinâmicas.

Do ponto de vista de sinais MEA, pode-se concluir que:

- 1) O filtro de predição que modela o sinal da MEA deve ter no máximo comprimento $N = 5$. O passo de adaptação deve estar ajustado para valores próximos de 10^{-6} .
- 2) Pode-se observar que para valores com ordens de filtro muito grandes, ou seja, $N > 50$, ele não converge para o passo de adaptação 10^{-4} . Desta maneira, para estas mesmas ordens, qualquer que seja o passo de adaptação, o valor de TC é muito alto, tornando o filtro muito lento para convergir. É importante ressaltar que os passos de adaptação $10^{-6} \cdot \exp(-n)$ e $10^{-6}/n$ conduzem a um desempenho semelhante.
- 3) O modelo do sinal MEA exige aproximadamente 10 segundos para ser estimado. Todavia, não se observou nenhuma não-estacionariedade deste sinal.
- 4) Analisando o modelo auto-regressivo dos sinais EEG (crise e em crise), conclui-se que ele converge rapidamente, é instável e grosseiro, se comparado com o modelo do sinal MEA; já que este último converge lentamente, ao mesmo tempo que é estável e bem mais preciso. Portanto, o sinal EEG possui uma variação estatística maior que aquela do sinal MEA, daí a dificuldade em se estimar a predição em tempo real.
- 5) Estabeleceram-se limites experimentais para os índices de decorrelação IDE de 2ª, 3ª e 4ª ordem, de modo a classificar os sinais de atividade neural espontânea, como ruído branco de ordem elevada, gaussiano de ordem elevada, ou (des) correlacionado de ordem elevada. Estes limites concordam com os resultados precedentes na literatura

((NIKIAS, 1993), (DESTRO-FILHO, 2002), (DESTRO-FILHO, 2003), (BONDON, 1991)).

6) Particularmente, visto que a atividade espontânea dos neurônios dos invertebrados é certamente um ruído de ordem elevada, os resultados confirmam as conclusões de (BLESIC, 1999).

7) Os sinais MEA são, em grande maioria, correlacionados; ocorrendo uma atividade periódica em eletrodos vizinhos. Todos os sinais de atividade espontânea analisados são não-gaussianos, satisfazendo, portanto a condição principal para aplicação das estatísticas de ordem elevada como técnica de processamento.

Finalmente, deve-se ressaltar que as conclusões acima resumidas são restritas aos bancos de dados analisados.

Capítulo 6

Conclusões e Trabalhos Futuros

6.1 Conclusões gerais

Este capítulo retoma algumas das questões dos modelos simples do ponto de vista dos resultados obtidos ao longo do trabalho, da adequação aos desafios iniciais da dissertação, e do interesse para investigações futuras.

As novas terapias referem-se aos desafios que constam nesta dissertação. Deve-se destacar o desenvolvimento de ferramentas teóricas ao contexto não-estacionário dos sinais e à não-linearidade dos sistemas. Com isso, desenvolveram-se algoritmos de baixa complexidade, permitindo operação em tempo real, visto que o sistema deve processar, simultaneamente, através de MEAs, tanto sinais neurobiológicos (biológicos em nível celular) quanto em nível de massa neural encefálica (neurológico). Em longo prazo, o estabelecimento de conexões entre as informações ligadas aos dois níveis biológicos permitirá uma melhor compreensão do funcionamento do sistema nervoso humano.

Uma vez recordados os conceitos fundamentais em neurofisiologia e neurologia, foram introduzidas novas técnicas de medidas neurofisiológicas, em particular as matrizes multieletrodo (MEA) para aplicações em neuroimplantes. Esta tecnologia, que corresponde a uma evolução do conceito de interface bioeletrônica, é extremamente

cara e ainda está longe de atingir o grau de confiabilidade e biocompatibilidade exigidos para aplicações clínico-terapêuticas. Todavia, ela se presta atualmente a estudos fundamentais para a compreensão da neurodinâmica. De qualquer forma, o desenvolvimento da MEA, aliada ao rompimento de barreiras no modelamento de sistemas complexos, tende em longo prazo estabelecer novos pontos de vista sobre patologias do sistema nervoso.

Dentre essas patologias, destaca-se a epilepsia, um problema considerado grave, além de representar um desafio da saúde pública mundial, em termos de controle e prevenção. Atualmente, 60 milhões de pessoas são portadores da doença, destacando-se os pacientes que são tratados por drogas anti-epilépticas, outros cirurgicamente, e ainda os casos refratários a qualquer tratamento existente.

Em particular, pode-se também utilizar matrizes multieletrodo em projetos de microssistemas para testes de drogas, e neste caso as respostas de células a estímulos químicos são avaliadas em função da droga aplicada. Para aplicações em implantes neurais ou neuromusculares crônicos, são usualmente propostas estruturas em multicamadas, que viabilizam o estímulo e a aquisição de sinais extracelulares, como por exemplo, do nervo óptico.

De acordo com a literatura, as ferramentas do processamento de sinais atualmente aplicadas para a análise do EEG apresentam elevada complexidade computacional, que é contraditório com as exigências de biocompatibilidade impostas pela implementação de neuroimplantes. Já para o caso de sinais MEA, as técnicas em uso dificultam a operação em tempo real.

Dentre as técnicas analisadas para superar as limitações da literatura, abordadas no parágrafo anterior, destacam-se a predição linear adaptativa e a estatística de ordem elevada (EOE), que constituem ferramentas adequadas ao contexto de sinais não-estacionários e sistemas não-lineares.

O uso de filtros adaptativos permite eliminar as interferências durante a aquisição dos sinais, particularmente para processamento em tempo real, onde não se conhece a estatística do sinal a ser analisado. Dentre as diversas técnicas de processamento digital de sinais (PDS), destaca-se a predição linear, que permite um bom desempenho através de algoritmos simples e de baixa complexidade

computacional. Por outro lado, a teoria de EOE é muito importante para os estudos em engenharia neural, fornecendo informações precisas sobre a função de densidade de probabilidade, permitindo uma análise mais exata do sinal. Contudo, não se pode esquecer das limitações da teoria de EOE, destacando-se o alto custo computacional e a lentidão de convergência de seus estimadores. Muito embora tais limitações possam ser consideradas contrárias aos desafios do Capítulo 2, o uso de técnicas EOE possibilita usufruir de propriedades ligadas aos cumulantes, como por exemplo, a imunidade ao ruído gaussiano, sempre presente em medidas eletrofisiológicas, e a especificidade de caracterização de sistemas não-lineares. Em particular, neste último intuito, a dissertação enfocou o uso dos índices de decorrelação elevada.

Os resultados obtidos através de simulações desta dissertação permitem concluir que:

- ✓ O filtro de predição linear funciona adequadamente para ambos os sinais processados, sendo que para o sinal MEA, ele é mais estável e preciso. Em termos dos sinais EEG, a predição linear de trechos sem crise é mais precisa e estável. Para qualquer tipo de sinal considerado nesta dissertação, a ordem do filtro deve ser menor que $N=5$, e o passo de adaptação deve assumir valores entre 10^{-5} e 10^{-6} .
- ✓ Os valores dos parâmetros do filtro são distintos, mais próximos. Uma observação importante é quanto ao tempo de convergência, que para sinais de EEG foi bem mais rápido que o sinal de MEA.
- ✓ Contudo, não se observou nenhuma não-estacionariedade nos sinais de MEA e EEG sem crise epiléptica, enquanto este fenômeno foi constatado muito claramente no sinal de EEG com crise. Consequentemente, o grau de variação da estrutura estatística dos sinais EEG é mais intenso que o grau do sinal MEA, relativamente à variável tempo.
- ✓ Analisando-se os sinais EEG com e sem crise, conclui-se que um neuroimplante baseado em predição linear não poderá realizar uma previsão minimamente razoável antes de 5,41 segundos, e não antecipará uma crise além de 6,45 segundos. Além disso, não é possível se fazer uma previsão minimamente razoável de um sinal MEA antes de 10 segundos.

- ✓ Em consequência da conclusão anterior, e fundamentado pelo conceito de “tempo de estacionariedade”, pode-se afirmar que o janelamento ótimo de sinais EEG corresponde a aproximadamente trechos de 6 segundos, enquanto que, para sinais MEA, estes trechos correspondem a 10 segundos. Além disso, pode-se também concluir que alterações neurodinâmicas acontecem, em média, a cada 6 segundos durante a ocorrência de crises epiléticas do lobotemporal.
- ✓ Os limites experimentais dos índices de descorrelação IDE de 2^a, 3^a e 4^a ordem, para classificação de sinais de atividade neural espontânea, concordam com os resultados da literatura.
- ✓ Foi observado que a maior parte dos sinais de MEA são correlacionados, ocorrendo uma atividade periódica em eletrodos vizinhos. Para sinais de atividade espontânea associados a um pequeno grupo de neurônios, as séries temporais são claramente do tipo “ruído branco”, em conformidade com a literatura.
- ✓ A condição principal de uso da teoria de EOE, como técnica de processamento, foi verificada para todos os sinais da MEA, que podem ser considerados como não-gaussianos. Consequentemente, a utilização deste ferramental abre novas perspectivas para o estudo da codificação neural.

Em resumo, os resultados demonstram que é possível realizar uma boa predição de um sinal biológico não-estacionário, seja num contexto onde se exige tempo real (EEG), seja em outro contexto (sinal MEA). Além disso, as técnicas baseadas na teoria de EOE podem ser usadas com sucesso para sinais MEA, para os quais, pelo menos no contexto atual das culturas *in vitro*, não se exige processamento em tempo real. Isto justifica a aplicação da teoria de EOE, caracterizada como lenta e complexa. Estes modelos, baseados na predição linear e no ruído branco, tornam-se importantes ferramentas para a Medicina, no que diz respeito às novas terapias, em particular a prevenção de crises epiléticas. Desta forma, pode-se cogitar o desenvolvimento de neuroimplantes, baseados em sinais MEA. Estes modelos também representam importante contribuição para a Biologia, como instrumentos de análise para refinar a compreensão de fenômenos fisiológicos, tanto em nível celular, como em nível do córtex cerebral.

6.2 Trabalhos futuros

Como possível sequência deste trabalho, pode-se citar:

- ✓ Aprofundamento da pesquisa bibliográfica associada ao Capítulo 3;
- ✓ Realização da Predição Linear Adaptativa incluindo todo o banco de dados de MEA, e não apenas para alguns eletrodos, além da possível utilização do passo de adaptação variável;
- ✓ Aplicação do Método de Segmentação Adaptativa (COHEN, 2000) para os sinais EEG e MEA, com o objetivo de se calcular o tempo de estacionariedade e dimensionar um janelamento ótimo;
- ✓ Estimativa das correlações de ordem elevada até a 7ª ordem estatística, para validar os resultados atuais e aqueles descritos em ((DESTRO-FILHO, 2002), (DESTRO-FILHO, 2003)). Em particular, as correlações de ordem elevada devem ser recalculadas após a segmentação dos sinais de atividade espontânea, para refinar a estimação dos índices de correlação realizada por esta dissertação;
- ✓ Aprofundamento do significado fisiológico sobre do conceito de tempo de estacionariedade, em particular, sobre sua associação com achados clínicos ligados à epilepsia.

Referências Bibliográficas

- 1 AERTSEN, A. M. H. J.; GERSTEIN, G. Evaluation of neuronal connectivity: sensitivity of cross-correlation, **Brain research**, 340, p. 341-354, 1985.
- 2 AKAY, M. **Nonlinear biomedical signal processing**. Prentice-Hall Inc, USA, 356 p., 2003.
- 3 BANKER, G.; GOSLIN, K. **Culturing Nerve Cells**. MIT Press, 1991.
- 4 BARDAKJIAN, B.L.; *et al.* Nonlinear system identification of hippocampal neurons. In: MARMARELIS, V.Z. (ed.). **Advanced Methods of Physiological Systems Modeling**. New York: Plenum Press, v.3, p. 179-194, 1994, 2003.
- 5 BAY, Q.; WISE, K.D.; ANDERSON, D.J. A high-yield microassembly structure for three-dimensional microelectrode arrays. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v.47, n.3, p. 281-289, 2000.
- 6 BEADLE, D.J.; LEES, G.; KATER, S.B. **Cell culture approaches to invertebrate neuroscience**. London: Academic Press, 1988.
- 7 BERGER, T. W.; *et al.* Brain-Implantable biomimetic electronics as the next era in neural prosthetics. **Proceedings of the IEEE, Special Issue on Neuroengineering**, v.89, n. 7, 2001.
- 8 BERNARDI, A. **Filtros de Kalman no Levantamento de Características do Sinal de EEG**. 1999. 157f. Dissertação (Mestrado). Escola Federal de Engenharia de Itajubá, Itajubá, 1999.
- 9 BLANCO, S.; *et al.* On the stationarity of EEG signals. **IEEE Engin. In Medicine and Biology Magazine**, p. 395-399, July-August 1995.
- 10 BLESIC, S.; MILOSEVIC, S.; *et al.* Detrended fluctuation analysis of time series of a firing fusimotor neuron. **Physica A**, v. 268, p. 275-282, 1999.

- 11 BLESIC, S.; MILOSEVIC, S.; STRATIMIROVIC, Dj.; LJUBISAVLJEVIC, M. Detecting long-range correlations in times series of neuronal discharges. **Physica A**, v. 330, n. 3, p. 391-399, Dec. 2003.
- 12 BOHTE, S.M.; *et al.* the effects of pair-wise and higher-order correlations on the firing rate of a postsynaptic neuron. **Neural Computing**, v. 12, p. 153-179, 2000.
- 13 BONDON, P.; PICINBONO, B. Whiteness and its transformations. **Traitement du Signal**, v.7, n. 5, p. 385-395, Dec. 1991.
- 14 BONIFAZI, P.; FROMHERZ, P. Silicon chip for electronic communication between nerve cells by non-invasive interface and analog-digital processing. **Advanced Materials**, v.14, n.17, p. 1190-1193, Sept. 2002.
- 15 BORST, Alexander; THEUNISSEN, Frederic E. Information theory and neural coding. **Nature Neuroscience**, v. 2, nº 11, p. 947-957, Nov. 1999.
- 16 BOVE, M.; GRATAROLA, M.; VERRISCHI, G. In vitro 2-D networks of neurons characterized by processing the signals recorded with a planar microtransducer array. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v.40, n.10, p. 964-977, 1997.
- 17 BRAY, D. Surface movements during the growth of single explanted neurons. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 65, p. 905-910, 1970.
- 18 BRINDLEY, GS; LEWIN, WW. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. **J. Physiol.**, v. 196, p. 479-493, 1968.
- 19 BUTTON, V. L. S. N. Eletroencefalógrafos e monitores de EEG. In: **IA748 Instrumentação Biomédica**. Campinas: DEB/FEEC – Unicamp, 2000. Disponível em: <www.deb.fee.unicamp/eeeg.pdf>. Acessado em: 28 ago. 2005.
- 20 CADZOW, J. A. Blind Deconvolution via Cumulant Extrema. **IEEE Signal Processing Magazine**, p. 24-42, May 1996.
- 21 CARDOSO, R. R. **Uma estratégia de modelagem tridimensional para mapeamento de EEG de superfície**. 2005. 159f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.
- 22 CARDOSO, R. R. **Filtragem de Kalman aplicada ao processamento de sinais eletroencefalográficos (EEG)**. Relatório técnico, FEELT/UFU, Julho, 2005.
- 23 CASTELLONE, P.; RUTTEN, W.L.C.; MARANI, E. Cross-interval histogram analysis of neuronal activity on multi-electrode array. **Proceedings of the 1st**

International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, Capri Island, Italy, p. 301-304, March 2003.

- 24 CHAN, Chiu-Hsien; SRINIVASAN, Vijay; HSIAO, Min-Chi; KHANNA, Sharad; WILLS, Jack D.; GHOLMIEH, Ghassan; LaCROSS, Jeff; COURELLIS, Spiros; Granacki, John J.; BERGER, Theodore. Real Time Hardware Neural Spike Amplitude Extraction. **IEEE International Workshop on Biomedical Circuits and Systems**, S.I.8, p. 20-23, 2004.
- 25 CHAPIN, JK; MOXON, KA; MARKOWITZ, RS; NICOLELIS, MA. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. **Nat. Neuroscience**, v.2, n.7, p. 664-670, July 1999.
- 26 CHIAPPALONE, M.; *et al.* Networks of neurons coupled to microelectrode arrays: a neuronal sensory system for pharmacological applications. **Biosensors and Bioelectronics**, v.18, p. 627-634, 2003.
- 27 COCKERELL, O.C.; SANDER, J.W.A.S. O custo Econômico da Epilepsia. In: COSTA, J.C. da *et al.* (ed). **Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias**. São Paulo: Lemos-Editorial, p. 21-30, 1998.
- 28 COHEN, A. **Biomedical Signal Processing**. v.1: Time and Frequency Analysis; v.2: Compression and Classification, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1986.
- 29 COHEN, A. **Biomedical Signal Processing. Volume I. Time and Frequency Domains Analysis**. Florida: CRC Press, 2000.
- 30 COHEN, A. **Biomedical Signal Processing. Volume II. Compression and Automatic Recognition**. Florida: CRC Press, 2000.
- 31 COZZI, L.; ANGELO, P.D; CHIAPPALONE, M.; IDE, A. N.; NOVELLINO, A.; MARTINOIA, S.; SANGUINETI, V. Coding and decoding of information in a bi-directional neural interface. **Elsevier Science Neurocomputing**, v. 65-66, p.783-792, 2005.
- 32 D’ALESSANDRO, M.; *et al.* A multi-feature and multi-channel univariate selection process for seizure prediction. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, p. 506-516, 2005.
- 33 DE FATTA, D.J.; LUCAS, J.G.; HODGKISS, W.S. **Digital Signal Processing: a system design approach**. New York: Wiley, 1988.
- 34 DESTRO-FILHO, J.B.; PEIXOTO, N.; *et al.* On the relationships between Hebbian synaptic plasticity, (Non)linear prediction and High-Order Statistics. **Proc. Of IPCAT’2001**, p. 43-54, Leuvin, Bélgica, 13-17 August 2001.
- 35 DESTRO-FILHO, J.B.; PEIXOTO, N.; BLESIC, S. High-order statistical

- analysis of neuronal coding: case study on the “whiteness” of spontaneous activity. **Proc. of IEEE/EURASIP BIOSIGNAL’2002**, p. 162-164, Brno, República Checa, May 2002.
- 36 DESTRO-FILHO, J.B. High-order whiteness and its application to telecommunications. **Proc. of IEEE Workshop NSIP’03**, Grado, Itália, 08-11, June 2003.
 - 37 DURAND, D. M.; BIKSON, M. Supression and control of Epileptiform Activity by Electrical Stimulation: A Review. **Proc. of the IEEE**, vol.89, n.7, p.1065-1082, July 2001.
 - 38 EGERT, U.; NISCH, W.; HAMMERLE, H. Simultaneous recording of the electroretinogram and spike activity with a microelectrode-array. **18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, Amsterdam, 1996.
 - 39 EICHLER, Michael; DAHLHAUS, Rainer; SANDKUHLER, J. Partial correlation analysis for the identification of synaptic connections. **Biological Cybernetics**, v. 89, p. 289-302, Oct. 2003.
 - 40 FRISÓN, J.; *et al.* **Enciclopédia do Corpo Humano**. São Paulo: Editorial Planeta-DEAgostini S.A., 1999.
 - 41 FROMHERZ, P. Self-focusing on ion channels in cell adhesion. **Physical Review E**, v.52, n.2, p. R.1303-R1305, 1994.
 - 42 FROMHERZ, P.; STETT, A. Silicon-Neuron junction capacitive stimulation of an individual neuron on a silicon chip. **Phys. Rev. Lett.**, v. 75, p. 1670-1673, 1995.
 - 43 FROMHERZ, P.; BRAUN, D. Fluorescence interference-contrast microscopy of cell adhesion on oxidized silicon. **Applied Physics A: Materials Science & Processing**, v. 65, n.4-5, p. 341-348, 1997.
 - 44 FROMHERZ, P. Neuroelectronic Interfacing: Semiconductor Chips with Ion channels, Nerve Cells, and Brain. **In: Nanoelectronics and Information Technology**, Berlin, p. 781-810, 2003.
 - 45 GERSTEIN, G. L.; MANDELBROT, B. random walk models for the spike activity of a single neuron, **Biophys. J.**, v.4, p. 41-68, 1964.
 - 46 GIMENEZ, J.R.B. **Sobre a estabilidade numérica dos algoritmos de mínimos quadrados rápidos**. 1995. 160f. Tese (Doutorado), Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1995.
 - 47 GLASER, E.M.; RUCHKIN, D.S. **Principles of neurobiological signals analysis**. Academic Press, New York: USA, 471pp., 1976.

- 48 GRILL, WM; KIRSCH, RF. **Neural prostheses**. In: Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering, ed. JG Webster, p. 339-350. New York: Wiley, 1999.
- 49 GROSS, G.W.; RHOADES, B.K.; REUST, D.L.; SCHWALM, F.U. Stimulation of monolayer networks in culture through thin-film indium-tin oxide recording electrodes. **J. Neuroscience Methods**, v.50, p. 131-143, 1993.
- 50 GUEDES, L.A., BAKER, L.E. **Principles of applied biomedical instrumentation**, New York: Wiley, 1989.
- 51 GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2002.
- 52 HAIDARLIU, S.; SHULZ, D.; AHISSAR, E. A multi-electrode array for combined microiontophoresis and multiple single-unit records. **J. Neuroscience Methods**, v.56, p. 125-131, 1995.
- 53 HAYKIN, S. **Adaptive Filter Theory**, 2nd Edition. USA: Prentice-Hall, 1991.
- 54 HAYKIN, S., (ed.). **Unsupervised adaptive filtering**. USA: Jonh Wiley and Sons Inc, vol. 1-2, 2000.
- 55 HILTUNEN, J.K.; KAPIO, J.P. Comparison of the accuracy of two segmentation methods in medium rate EEG transitions. **Proceedings of the 22nd Annual EMBS International Conference**, p. 3018-3021, July 2000.
- 56 HOLLAND, N. D. Early Central Nervous System evolution: an era of skin brain? **Nature Reviews Neuroscience**, v.4, p. 617-627, Aug. 2003.
- 57 HUAI-YUAN, C.; TZU-YING, K.; BAOWEN, C.; SHAO-WEI, L.; CHUAN-CHIN, C.; WEILEUN, F. Development of the three dimensional multi-electrode array for neural recording. **The 13th International conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems**, Korea, June 2005.
- 58 IASEMIDIS, L.D. Epileptic seizure prediction and control. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, Special Issue on Epileptic Seizure Prediction, vol.50, n.5, p. 549-563, May 2003.
- 59 ISRAEL, D.A.; BARRY, W.H.; EDELL, D.J.; MARK, R.G. An array of microelectrodes to stimulate and record from cardiac cells in culture. **American Journal of Physiology**, v.247, p.H669-H674, 1984.
- 60 IZHIKEVICH E. M. Simple Model of Spiking Neurons. **IEEE Transactions on Neural Networks**, v.14, n. 6, p. 1569-1572, Nov. 2003.
- 61 KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Fundamentos da**

Neurociência e do Comportamento. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan AS, 2000.

- 62 KRAUSE, M.; WHITSON, J.; *et al.* **Accelerating Electrophysiology using higher-throughput multielectrode array. Recent Advances in Network electrophysiology using multi-electrode arrays.** Convention Center, New Orleans, LA, Nov. 2003.
- 63 LATHI, B.P. **An Introduction to Random Signals.** USA: John Wiley and Sons Inc., 1967.
- 64 LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência.** São Paulo: Editora Atheneu, 2001.
- 65 LEWICKI, M. S. A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural actions potentials. **Network Comput. Neural System**, v. 9, R53-R78, July, 1998.
- 66 LITT, B.; ECHAUZ, J. Prediction of Epileptic Seizures. **The Lancet Neurology**, v.1, n.1, p. 21-30, 2002.
- 67 LITT, B.; D'ALESSANDRO, M.; *et al.* Translating seizure detection, prediction and brain stimulation into implantable devices for epilepsy. **Proc. 1st Int. IEEE EMBS Conf. On Neural Engineering**, Capri Island, Italy, p. 485-492, March 2003.
- 68 MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia Funcional.** 2^a ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2003.
- 69 MARMARELIS, P.Z.; MARMARELIS, V.Z. **Analysis of Physiological Systems – the white-noise approach.** New York: Plenum Press, 245p., 1978.
- 70 MARMARELIS, V.Z. (ed.). **Advanced Methods of Physiological Systems Modelling.** New York: Plenum Press, v.3, 123 p., 1994.
- 71 MARQUES, P. A. C. **Introdução à filtragem Adaptativa.** Apostila do Professor Adjunto do DEETC do ISEL. Lisboa, Portugal. Disponível em: <<http://www.deetc.isel.ipl.pt/Analisedesinai/pdsii/Bibliografia/Filtragem%20Adaptativa.pdf>>. Acessado em: 19 mar. 2005.
- 72 MELLSEN, W. J.; EPPING, W. J. M. Detection and estimation of neural connectivity based on cross-correlation analysis, **Biological Cybernetics**, v. 57, p. 403-414, 1987.
- 73 MIN, L.L.; SANDER, J.W.A.S. National demonstration project on epilepsy in Brazil. **Arch. Neuro-Psychiatr.**, v. 61, n. 1, p. 153-156, Mar. 2003.

- 74 MOGILNER, AY; BENABID, A-L; REZAI, AR. Brain stimulation: current applications and future prospects. **Thalamus Relat. Syst.**, v. I, p. 255-267, 2001.
- 75 MORMANN, F.; *et al.* Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. **Epilepsy Research**, v. 53, issue3, p. 173-185, 2003.
- 76 MORMANN, F.; KREUZ, T.; RIEKE, C.; *et al.* On the predictability of epileptic seizures. **Clinical Neurophysiology**, p.1-19, 2004.
- 77 NICOLELIS, M.A.L. Controlling robots with the mind. **Scientific American**, Oct., 2002.
- 78 NIKIAS, C.L.; PETROPULU, A.P. **Higher-Order Spectral Analysis: A nonlinear signal processing framework**. USA: Prentice-Hall Inc., 1993.
- 79 NOVELLINO, A.; CHIAPPALONE, A.; *et al.* Behaviors from an electrically stimulated spinal cord neuronal network cultured on microelectrode arrays. **Neurocomputing**, v. 52-54, p. 661-669, 2003.
- 80 NUNEZ, P.L. **Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms**, 1st ed., New York: Oxford U. Press, 1995.
- 81 PAPOULIS, A. **Probability Random Variables and Stochastic Processes**. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 82 PARKINSON, B. W.; SPILKER, J. J. **Global Positioning system: Theory and Applications**, v. 163, American Institute of Aeronautics and Astronautics, 1995.
- 83 PEIXOTO, N. **Matrizes Neuroeletrônicas**. 2001. 155f. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- 84 PEIXOTO, N.; MAVOORI, J.; *et al.* Portable Stand-alone Instrumentation for Intracellular in Vitro Recordings. **Second International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology**, p. 476-480, 2002.
- 85 PEREIRA, W.F. **Perspectivas Clínico-Terapêuticas baseadas na Engenharia Neural**. 2004. 246f. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2004.
- 86 PEYMAN, G.; *et al.* Subretinal semiconductor microphotodiode array. **Ophthalmic Surg. Lasers**, 29, p. 234-241, 1998.
- 87 PFURTSCHELLER, G.; NEUPER, C. Motor imagery and direct brain-computer interfaces. **Proc. IEEE**, v. 89, p. 1123-1135, 2001.

- 88 PINE, J. Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrode. **J. Neuroscience Methods**, v.2, p. 19-31, 1980.
- 89 Proc. IEEE. **Proceedings of IEEE**, número especial sobre Engenharia Neural, Julho, 2001.
- 90 RAUCH, A.; CAMERA La G.; *et al.* Neocortical Pyramidal Cells Respond as Integrate-and-Fire Neurons to In Vivo-Like Input Currents. **J. Neurophysiologic**, v.90, p. 1598-1612. Sept. 2003.
- 91 RENNAKER, R.L.; RUYLE, A.M.; *et al.* An economical multi-channel cortical electrode array for extended periods of recording during behavior. **J. of Neuroscience Methods**, 142, p. 97-105, 2005.
- 92 RIKE, F.; *et al.* **Spikes: exploring the neural code**. New York: The MIT Press, 234 p., 1997.
- 93 ROUSCHE, P.; *et al.* "Neurabotics": an integration of neurons, rats and robots for advanced studies of brain-computer interfaces systems. **Proceedings of the 1st International IEEE EMBS, Conference on Neural Engineering**, Italy, March 2003.
- 94 RUTTEN, W.L.C.; SMIT, Jos P.A.; *et al.* Neuro-Electronic Interfacing with Multielectrode Arrays. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 18, n.3, p. 47-55, 1999.
- 95 RUTTEN, W.L.C. Selective Electrical Interfaces with the Nervous System. **Annu. Rev. Biomed. Eng.**, v.4, p.407-452, 2002.
- 96 SAAB, M. E.; GOTMAN, J. A system to detect the onset of epileptic seizures in scalp EEG. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, Issue 2, p. 427-442, February-February 2005.
- 97 SAMAR, V.J.; *et al.* Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: a conceptual tutorial. **Brain and Language**, v. 66, p. 7-10, 1999.
- 98 SCHLOSSHAUER, B.; *et al.* Towards micro electrode implants: in vitro guidance of rat spinal cord neurites through polyimide sieves by Schwann cells. **Brain Research**, 903, p. 237-241, 2001.
- 99 SCHUBERT, D.; HUMPHREYS, S.; BARONI, C.; COHN, M. In vitro differentiation of a mouse neuroblastoma. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v. 64, p. 316-323, 1969.
- 100 SHAHAF, G.; MAROM, S. Learning in networks of cortical neurons. **J. Neuroscience**, v.21, p.8782-8788, 2001.
- 101 SHOUVAL, H. Z.; KALANTZIS, G. Stochastic Proprieties of Synaptic

- Transmission Affect the Shape of Spike Time-Dependent Plasticity Curves. **J Neurophysiology**, vol. 93, p. 1069-1073, Feb. 2005.
- 102 SILVA, G.E.G.e; COSTA NETO, T.T. da. O EEG nas epilepsias. **Jornal da Liga Brasileira de Epilepsia**, vol.1, n.3, p. 6-9, 1998.
 - 103 SONG, Y.; *et al.* Development of a Chipscale integrated microelectrode/microelectronic device for brain implantable neuroengineering applications. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v.13, n.2, p. 220-226, June 2005.
 - 104 STAVEREN van, G.W.; BUITENWEG, J.R.; HEIDA, T.; RUTTEN, W.L.C. Wave shape classification of spontaneous neuronal activity in cortical cultures on micro-electrode arrays. **Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference Houston**, TX, USA, p. 2010-2011, Out. 2002.
 - 105 STENGER, D.A; MCKENNA, T.M. **Enabling Technologies for Cultured Neural Networks**. New York: Academic Press, 1994.
 - 106 STERIADE M., MCCORMICK DA, SEJNOWSKI TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. **Science** v. 262, p. 679-685, 1993.
 - 107 STETT, A.; *et al.* Biological application of microelectrode arrays in drug discovery and basic research. **Anal Bional Chem**, v.377, p. 486-495, 2003.
 - 108 STIER, H. **Mechanismen des gerichteten Neuritenwachstums als Grundlage Neuroner Musterbildung**. Reutlingen, 1993. 106p. Tese (Doutorado). Universidade de Hohenheim e Instituto de Medicina em Reutlingen (Alemanha), 1993.
 - 109 STRATIMIROVIC, Dj.; MILOSEVIC, S. BLESIC, S.; LJUBISAVLJEVIC, M. Wavelet analysis of discharge dynamics of fusimotor neurons. **Physica A**, v. 291, p. 13-23, 2001.
 - 110 TEOLIS, A. **Computational Signal Processing with Wavelets: Applied and numerical harmonic analysis**. Boston: Birkhauser Ed., 1998.
 - 111 THAKOR V.N.; TONG S. Advances in Quantitative Electroencephalogram Analysis Methods. **Annu. Rev. Biomed. Eng.**, v.6, p. 453-495, 2004.
 - 112 URL 1: Página oficial do College San Diego Mesa - USA. Imagens – Neurônios. Disponível em: www.sdmesa.sdccd.net/~bbrothers/IMAGES/neuron/neuron.jpg. Acessado em: 24 jan. 2006.
 - 113 URL 2: Página oficial da revista “Ciência hoje das crianças”, n. 117, set 2001. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/materia/resources/images/chc/old/chc117c2.jpg>

Acessado em: 24 jan. 2006.

- 114 URL 3: Página oficial da Profa. Maria Bernadete Zanusso, Departamento de Computação e Estatística/UFMS. Disponível em: <www.dct.ufms.br/~mzanusso/neuronio_eletronicos.htm>. Acessado em: 05 ago. 2005.
- 115 URL 4: Página oficial da revista “Cérebro e Mente”. Como funcionam as Células Nervosas. Parte II. Disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/n10/fundamentos_pot2.htm>. Acessado em 25 set. 2005.
- 116 URL 5: Página oficial do Programa de Pesquisa em Fronteira da Ciência. Disponível em: <<http://www.hfsp.org>>. Acessado em: 26 jan. 2006.
- 117 URL 6: Página oficial de Neuroanatomia da Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <http://www.neuroanatomia.ufba.br/imagens/Encefalo_superf_lat2_centro.gif>. Acessado em: 28 jan. 2006.
- 118 URL 7: Página oficial do Electroencefalograma. Disponível em: <www.psyvolution.pt/artigos/Electroencefalograma.pdf> . Acessado em: 28 ago. 2005.
- 119 URL 8: Página oficial da revista “Cérebro e Mente”. Comunicação entre as Células Nervosas. Disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/n12/fundamentos/neurotransmissores/neurotransmitters2_p.html> . Acessado em: 25 out. 2005.
- 120 URL 9: Página oficial do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/~neurofib/NeuroMed/Seminario/Epilepsia/eletroen.htm>> . Acessado em: 20 dez. 2005.
- 121 URL 10: ILAE – INTERNACIONAL League Against Epilepsy – Global Campaign: What is Epilepsy? Disponível em: <<http://www.ilae-epilepsy.org/programs/whatis.cfm>>. Acessado em: 21 set. 2005.
- 122 URL 11: Página oficial do banco de dados de EEG, ligado ao Laboratório de Processamento de Sinais, Universidade de Tampere - Finlândia. Disponível em: <<ftp://sigftp.cs.tut.fi/pub/eeg-data/>>. Acessado em: 10 ago. 2003.
- 123 VAN PELT, Jaap; WOLTERS, Pieter S.; CORNER, Michael A.; RUTTEN, Wim L. C.; RAMAKERS, Ger J. A. Long-Term Characterization of Firing Dynamics of Spontaneous Bursts in Cultured Neural Networks. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 51, n. 11, p. 2051-2062, Nov. 2004.

- 124 VERAART, C.; RAFTOPOULOS, C.; MORTIMER, JT; *et al.* Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. **Brain Res.**, v. 813, p. 181-186, 1998.
- 125 VILELA, Ana Luisa Miranda. Sistema Nervoso. In: **Anatomia & Fisiologia Humanas**. Disponível em: <www.afh.bio.br/basicos/Nervoso1.htm>. Acessado em: 05 maio 2005.
- 126 ZRENNER, E.; *et al.* Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? **Vis. Res.** 39, p. 2555-2567, 1999.
- 127 WEIS, R., MULLER, B., FROMHERZ, P. Neuron adhesion on a silicon chip probed by an array of field-effect transistors. **Phys. Rev. Letters**, v.76, n. 2, p. 327-330, 1996.
- 128 WIDROW, B.; STEARNS, S. **Adaptive Signal Processing**. USA: Prentice-Hall, 1985.
- 129 WOLPAW, JR.; BIRBAUMER, N.; *et al.* Brain-computer interfaces for communication and control. **Clinical Neurophysiology**, v.113, n.6, p. 767-791, June 2002.

ANEXOS PUBLICAÇÕES