

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Gabriel Giovanaz

**Modelos de aprendizado de máquina no estudo e previsão
de crises epilépticas**

Porto Alegre
2021

Gabriel Giovanaz

**Modelos de aprendizado de máquina no estudo e previsão
de crises epilépticas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre(a) em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pires Idiart

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Elisa Calcagnotto

Porto Alegre
2021

Resumo

A epilepsia é uma doença que afeta em torno de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. É caracterizada por crises recorrentes que podem ser de diferentes tipos podendo levar a prejuízos à vida dessas pessoas. Estima-se que cerca de um terço dos pacientes com epilepsia tenham crises refratária aos medicamentos, disponíveis. Epilepsia refratária pode causar danos cerebrais afetando a qualidade de vida do paciente. Às vezes o tratamento para cessar as crises destes pacientes é cirúrgico com a remoção do tecido cerebral afetado. Para estes pacientes com epilepsia refratária, a previsão das crises poderia ser importante para que atuações possam ser feitas no intuito de impedir a ocorrência das mesmas. Técnicas de previsão de crises usando modelagem matemática e aprendizado de máquina têm sido exploradas com bons resultados, embora nem sempre com um modelo online que possa prever essas crises em tempo real. Neste trabalho avaliamos o desempenho de um modelo de aprendizado profundo treinado com dados de EEG de conjuntos de dados abertos, utilizando diferentes técnicas de pré-processamento para prever a ocorrência das crises. Os modelos foram treinados para que a previsão pudesse ser feita em um intervalo de até 30 minutos antes de sua ocorrência. Diferentes modelos foram treinados com 4 métodos de pré-processamento: transformada de onduletas, transformada de onduletas + filtro AR, transformada de onduletas + filtro de onduletas e acoplamento fase-amplitude. Todos os modelos usaram a mesma rede neural convolucional, com entradas adaptadas. A performance média (AUC) dos modelos atingiu 81,5%, 80,5%, 80,7% e 94,3%, respectivamente, e o último modelo atingiu 100% de performance para alguns indivíduos. Os resultados mostram que é possível prever essas crises com precisão e em tempo real, possibilitando que a engenharia de dispositivos possa ser utilizadas por pessoas e auxiliá-las na identificação e no manejo das crises.

Abstract

Epilepsy is a disease that affects approximately 50 million of people worldwide; it's characterized by spontaneous recurrent seizures that can go undetected of different types that can impair the quality of life of these patients. It is estimated that about one third of patients with epilepsy have refractory seizures: seizures resistant to available medication. The refractory epilepsy can cause damage to the brain, affecting their quality of life. For some of these patients, the surgical treatment this affected brain tissue removal can help to decrease de seizure frequency. For the patients with refractory epilepsy, prediction of seizures would be important to find a way to stop the occurrence of the seizures. Seizure prediction techniques using mathematical modeling and machine learning have been explored with good results, even though not always with an online model that can predict these seizures in real time. In this work, we assess the performance of a deep learning model trained with EEG data from open datasets, utilizing different preprocessing techniques to predict the occurrence of seizures. The models were trained so that the prediction could be made within a 30-minute interval before its occurrence. Different models were trained with 4 preprocessing methods: wavelet transform, wavelet transform + AR filter, wavelet transform + wavelet filter and phase-amplitude coupling. All the models used the same convolutional neural network, with inputs adapted. Average AUC score of the models reached 81.5%, 80.5%, 80.7% and 94.3%, respectively, and the last model reached 100% AUC score for some subjects. The results show that it is possible to predict these seizures with both precision and in real time, enabling the engineering of gadgets that can be carried by people and help them in the identification and management of seizures.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que fizeram parte dessa jornada desde o início do trabalho. Ao meu orientador, Marco Idiart, que sempre me deu apoio quando precisei e ofereceu ajudas e ideias de como melhorar, bem como aos demais integrantes do nosso grupo de pesquisa, em especial Gustavo Soroka, Marcelo Becker e Bianca Brandalise, que tiveram suas contribuições em revisão da dissertação e também em ideias de como aprimorar o estudo aqui feito. Também gostaria de agradecer à minha co-orientadora, Maria Elisa Calcagnotto, cujas contribuições acerca de epilepsia foram essenciais, além do auxílio no rigor científico deste trabalho.

Sumário

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introdução | 6 |
| 1.1 | Epilepsia | 6 |
| 1.2 | Aprendizado de máquina e atualidade | 6 |
| 1.3 | Aprendizado de máquina na área da saúde | 7 |
| 1.4 | Futuro do aprendizado de máquina | 9 |
| 2 | Fundamentação Teórica | 10 |
| 2.0.1 | Tipos de crises epiléticas | 10 |
| 2.1 | Neurobiologia das epilepsias | 10 |
| 2.2 | Fundamentos de medidas por EEG | 11 |
| 2.2.1 | Biofísica de medidas eletroencefalográficas | 12 |
| 2.3 | Modelos de aprendizado de máquina | 14 |
| 2.3.1 | Aprendizado supervisionado | 14 |
| 2.3.2 | Aprendizado não supervisionado | 15 |
| 2.3.3 | Aprendizado por reforço | 15 |
| 2.3.4 | Conceitos importantes em aprendizado de máquina | 16 |
| 2.4 | Métodos matemáticos em crises epiléticas | 17 |
| 2.5 | Hipóteses | 18 |
| 2.6 | Objetivos | 18 |
| 3 | Métodos | 20 |
| 3.1 | Dados | 20 |
| 3.2 | Filtragem e pré processamento | 22 |
| 3.2.1 | Filtros de onduletas (<i>wavelet filter</i>) | 23 |
| 3.2.2 | Filtros autoregressivo | 25 |
| 3.3 | Estudo feito com espectrogramas | 26 |
| 3.3.1 | Espectrogramas | 26 |
| 3.3.2 | Transformada de onduletas contínua | 26 |
| 3.4 | Estudo feito por Acoplamento | 27 |
| 3.4.1 | Tranformada de Hilbert-Huang | 27 |
| 3.5 | Modelo de aprendizado utilizado | 28 |
| 3.5.1 | Construção dos dados de entrada da rede | 28 |
| 3.5.2 | Noções e terminologia de redes convolucionais | 28 |
| 3.6 | Configuração do modelo | 30 |
| 3.7 | Métrica de resultados | 30 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4 | Resultados | 32 |
| 4.1 | Caracterização dos dados | 32 |
| 4.1.1 | Duração das crises | 32 |
| 4.1.2 | Intervalos entre crises | 33 |
| 4.2 | Análise por espectrogramas, sem otimização de hiper-parâmetros . . . | 36 |
| 4.3 | Análise utilizando espectrogramas, com otimização de hiper-parâmetros | 38 |
| 4.4 | Análise usando acoplamento fase-amplitude | 38 |
| 4.5 | Comparação de tamanho do conjunto versus performance | 40 |
| 4.6 | Estatísticas entre métodos e intervalos | 40 |
| 5 | Discussão | 44 |
| 5.1 | Análise utilizando espectrogramas | 44 |
| 5.2 | Análise usando acoplamento fase-amplitude | 45 |
| 5.3 | Conclusão | 47 |
| A | Modelo 10-20 de distribuição de eletrodos | 49 |

Capítulo 1

Introdução

1.1 Epilepsia

A epilepsia é um espectro de doenças neurológicas caracterizada por crises epiléticas espontâneas e recorrentes [1]. Estas crises podem ser focais ou generalizadas[2]. As crises são caracterizadas por uma atividade anormal e sincrônica de neurônios do cérebro.

De acordo com a OMS [3], a epilepsia afeta em torno de 50 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo um dos mais comuns problemas neurológicos. Destas pessoas, estima-se que 80% vivam em países com renda média e baixa, e 70% dos indivíduos poderiam viver sem epilepsia se tivessem acesso a medicamentos e tratamentos adequados.

A epilepsia pode se desenvolver como resultado de uma mutação em um mecanismo molecular que regula o comportamento ou a organização dos neurônios. Em casos não genéticos, pode se desenvolver como resultado de trauma cerebral, um acidente vascular cerebral ou alguma infecção no cérebro[4].

1.2 Aprendizado de máquina e atualidade

O aprendizado de máquina é caracterizado por algoritmos computacionais que melhoram automaticamente pela experiência, utilizando dados. É uma área do estudo de inteligência artificial. Estes algoritmos de aprendizado utilizam conjuntos de dados e tomam decisões em cima destes dados; métodos matemáticos e computacionais permitem que estes algoritmos avaliem sua própria performance e possam tomar decisões melhores iterativamente [5].

O aprendizado de máquina está fortemente relacionado à estatística. De fato, essa área também é chamada de aprendizado estatístico[6]. Métodos utilizados na área são métodos estatísticos e de otimização, que são utilizados em essencialmente todos os algoritmos. Alguns métodos como regressão linear, que hoje faz parte do conjunto de métodos estatísticos do aprendizado de máquina, foi descoberto já no início do século XIX[7].

O termo aprendizado de máquina (*machine learning*) começou a ser utilizado desde 1959, por um dos pioneiros da área, Arthur Samuel [8]. Em seus primórdios, sua intenção principal era a busca por inteligência artificial e como gerar essa inteligência baseada em algoritmos. Diversos métodos foram testados para resolver esse problema de uma inteligência algorítmica, entre eles aprendizado por perceptrons



Figura 1.1: Imagem adaptada de [11]. A habilidade do aprendizado de máquina de melhorar a performance por coleta de informações e processamento permite seu uso em inúmeras aplicações que já estão avançando os tratamentos médicos.

(modelos inspirados neurônios, com algumas características de receber sinais de outros perceptrons e enviar um sinal para outros perceptrons, semelhante a recepção de sinal dos dendritos e propagação do sinal neural por axônios, respectivamente). Além disso, métodos baseados em aprendizado bruto também foram testados, onde exemplos eram algoritmos que simulavam conversas com o usuário, mas cujas respostas eram baseadas no próprio *input* do usuário [9].

Os avanços do desenvolvimento desses métodos causou uma divisão entre os pesquisadores, entre aprendizado especializado (por meio de testes e respostas pré prontas) e o aprendizado estatístico (por meio de algoritmos de aprendizado)[10]. O aprendizado estatístico voltou a ganhar reconhecimento a partir dos anos 90, quando mudou seu foco para resolver problemas mais práticos ao contrário de tentar criar uma inteligência generalista.

1.3 Aprendizado de máquina na área da saúde

Na área da saúde existe um grande interesse na utilização de processos de aprendizado de máquina e otimização. O conceito de modelos que consigam ajudar em diagnósticos e tratamentos podem ajudar a prevenir diversas doenças e tratar comorbidades, necessidade cada vez mais presente com o aumento populacional e também as mudanças da pirâmide etária ao redor do globo. Os avanços feitos vão deste coleta de dados para avaliações de pacientes em bancos de dados, até avaliação de tumores por imageamento [12]; os algoritmos de identificação de imagens melhoram constantemente, alcançando performances por vezes superiores a profissionais da área. Esses resultados ocasionarão uma mudança de foco desses profissionais, eliminando a necessidade de alguns trabalhos repetitivos e permitindo que os mesmos possam focar em outras áreas, como pesquisa e desenvolvimento ou cuidados com os pacientes.

Outros benefícios do uso de aprendizado de máquina envolvem a coleta e tratamento de registros médicos, permitindo um aumento da capacidade de de proces-

IA na Saúde: Desafios Éticos



Figura 1.2: Imagem adaptada de [11]. Enquanto o uso de inteligência artificial e outras formas de aprendizado de máquina em assistências médicas pode trazer inúmeros benefícios, preocupações éticas devem ser endereçadas como parte de qualquer implementação de IA.

samento e coleta de informações úteis, indicação de medicamentos e tratamentos personalizado para cada paciente baseado em seus dados e também incluso o uso de inteligência artificial para auxílio em cirurgias robotizadas (figura 1.1)[11].

Além dos benefícios do uso de aprendizado de máquina na área, também surgem diversos desafios que necessitarão de análises. Informações importantes na avaliação desses algoritmos devem ser a reprodutibilidade e avaliações de sensibilidade[13].

A reprodutibilidade é importante para garantir que esses modelos não sejam vítimas de sobreajuste, fenômeno que ocorre quando o modelo treinado está adaptado demais ao conjunto de treinamento utilizado e só consegue fazer boas previsões sobre ele mesmo, falhando em prever com novos dados.

Avaliações de sensibilidade também são importantes pois cada caso de uso terá suas particularidades; um modelo que se propõe a prever tumores precisa minimizar seus resultados *falsos negativos*, onde o modelo não conseguiu prever um tumor que estava presente. Esse tipo de erro pode ocasionar um atraso no início de um tratamento ou até mesmo fazer com que o tratamento não ocorra. Outros casos de uso podem necessitar que haja uma escolha de sensibilidade que pondere entre esses falsos resultados.

Algumas dessas aplicações na área da saúde resultam em alguns desafios éticos. O uso de aprendizado de máquina em companhias privadas pode ser acompanhado de vieses relacionados aos dados utilizados para seu treinamento[14, 15]. Diversos cuidados devem ser tomados dependendo da aplicação e das fontes dos dados, tentando diminuir ao máximo possíveis vieses que os modelos treinados possam ter. Estudar bem a fonte dos dados, especialmente quando estes envolvem dados demográficos.

Esses desafios envolvem tanto os modelos de aprendizado em si quanto também a autonomia e poder de decisão do paciente. Dados coletados e utilizados podem conter informações sensíveis e não necessariamente devem ser expostos. A autonomia e consentimento são importantes na hora de implementar estes modelos (figura 1.2).

1.4 Futuro do aprendizado de máquina

O desenvolvimento dessas tecnologias indicam que haverá um crescimento do uso desses modelos e também um avanço em sua qualidade e nas possibilidades de implementação dos mesmos. Cada vez mais novos modelos são gerados e estudos são feitos de forma que possamos utilizar menos dados e ter modelos mais eficientes [16].

Além disso, a cada ano a implementação de novas tecnologias em processos do dia a dia fazem com que mais dados sejam gerados, dados que podem ser utilizados para estudos e processamentos. Assim, a previsão é de que mais e mais veremos o aprendizado de máquina aplicado no nosso dia a dia.

Os avanços nestas tecnologias de previsão, alinhados com a geração de dados, entram em contato direto com a demonstração de que é possível realizar a previsão dos mais diversos fenômenos, sendo um deles a previsão de crises epiléticas. Testes clínicos já demonstram que a previsão é possível, e a geração de dados permite que mais e mais conjuntos de dados abertos estejam disponíveis para análise [17, 18]. Diversos modelos matemáticos revelam cada vez mais aspectos dessas crises e permitem a elaboração de novas teorias e modelos para a identificação e previsão das mesmas [19]. Assim, o futuro verá um crescimento rápido desses modelos de previsão.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.0.1 Tipos de crises epiléticas

As crises epiléticas são classificadas em três tipos (figura 2.1) de acordo com o início da crise.

- Crises generalizadas, afetando ambos os lados do cérebro. Exemplos:
 - **Crises de ausência**, onde o indivíduo perde a consciência e pode ocasionar piscadas repetidas.
 - **Crises tônico-clônicas**, onde o indivíduo pode ter vários sintomas como gritos, perda de consciência e espasmos repetidos
- Crises focais, onde o início da crise acontece em uma parte limitada do cérebro. Exemplos:
 - **Crises focais conscientes**, quando o indivíduo está acordado e consciente durante a crise.
 - **Crises focais com comprometimento de consciência**, quando o indivíduo fica confuso ou tem sua percepção limitada durante a crise.
- Crises de início desconhecido, onde o começo da crise não é reconhecido.

2.1 Neurobiologia das epilepsias

É importante entender quais são os mecanismos neurobiológicos[21] causadores de epilepsia para auxiliar no desenvolvimento de técnicas para tratamento e prevenção das crises. Existem diversos mecanismos que levam a geração de crises epiléticas. Um dos princípios mais discutidos envolve o desequilíbrio no balanço entre excitação e inibição no cérebro[22]. Normalmente, mecanismos inibitórios impedem que excitação excessiva ocorra. Quando há um deficit nos mecanismos inibitórios há um excesso de atividade excitatória[23]. Existe também a hipótese de fenômenos de hiper e hipo-sincronização de populações neurais na origem das crises epiléticas[24], cuja relação das populações pode estar relacionada a alterações no acoplamento inter-frequências.



Figura 2.1: Imagem adaptada de [20].

Alguns desses mecanismos podem ser genéticos, levando à disfunção de canais iônicos alterando as propriedades intrínsecas dos neurônios, outros afetando as sinapses, alterando a conectividade neuronal. A epileptogênese refere-se ao desenvolvimento da epilepsia onde ocorrem vários eventos moleculares, celulares e estruturais deixando o tecido cerebral vulnerável a gerar crises epilépticas espontâneas e recorrentes[25, 26].

Diversos mecanismos envolvendo reorganização sináptica podem ser responsáveis pela geração de crises epilépticas espontâneas e recorrentes. Os microcircuitos de inibição por alimentação direta, inibição por alimentação retrógrada, inibição contrária e excitação recorrente (figura 2.2) são alguns exemplos cuja disfunção pode gerar crises epilépticas espontâneas e recorrentes[23].

O aumento ou diminuição de função desses circuitos pode acarretar no processo de epileptogênese.

Modelos matemáticos e computacionais podem ser empregados para modelar o funcionamento das redes neurais causadoras de epilepsia. Diversos modelos de rede, como “aleatória”, “regular”, “pequenos-mundos”, etc. servem para tentar descrever como a conectividade cerebral funciona[27]. Esses modelos utilizam dados de mundo real, seja de informações anatômicas ou eletrofisiológicas na caracterização da epileptogênese e da transição para crises.

É importante notar que há uma mudança de conectividade no cérebro durante o *período ictal*[28] (período durante o decorrer da crise epiléptica), explicando também porque as crises recorrentes pioram com o tempo. Apesar disso, essas mudanças de conectividade não são iguais para diferentes indivíduos e, conseqüentemente, afetam as redes neurais de forma diferente.

2.2 Fundamentos de medidas por EEG

A eletroencefalografia (EEG) consiste em uma técnica eletrofisiológica onde a atividade cerebral cortical é medida por meio de eletrodos. Essa medida costuma ser não invasiva, com os eletrodos posicionados ao longo do couro cabeludo. Porém, algumas medidas de EEG podem ser feitas com estes eletrodos posicionados sobre

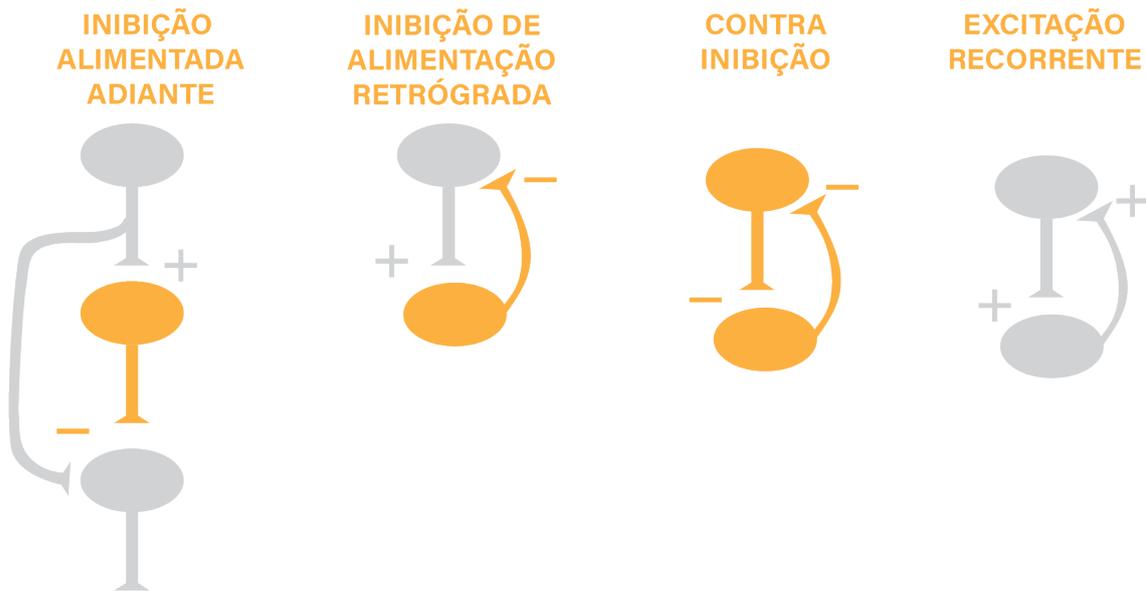


Figura 2.2: Imagem adaptada de [23]. A figura mostra 4 tipos diferentes de rede de conectividade com 2 ou 3 neurônios. As diferentes redes são exemplos onde a disfunção pode causar epilepsia.

o córtex cerebral, também conhecida como eletrocorticografia (ECoG) [29].

A EEG mede variações de voltagem (oscilações cerebrais) emitidas pela atividade cerebral que resulta de correntes iônicas resultante das sinapses em regiões corticais.

As medidas de eletroencefalografia estão sujeitas a interpretações de resultados e da forma como a medida é feita [30, 31, 32]. Fatores como a disposição dos eletrodos na cabeça, a frequência amostral da medida e possíveis ruídos de várias fontes (ruídos da rede elétrica, movimentos do indivíduo durante a medida, problemas com o equipamento, etc) são fatores que vão interferir nos possíveis resultados a serem obtidos [29].

Para aumentar a reprodutibilidade e interpretação de medidas, são estabelecidos padrões (figura A.1, apêndice A) de posicionamento de eletrodos. Questões como ruídos são extensivamente estudadas, incluindo neste trabalho.

2.2.1 Biofísica de medidas eletroencefalográficas

As medidas eletroencefalográficas são feitas por eletrodos posicionados em geral no escalpo. Esses eletrodos captam ondas eletromagnéticas emitidas pelo fluxo iônico resultante de varias sinapses corticais.

O sinal final captado pelos eletrodos depende de dois fatores da constituição cerebral: da estrutura individual dos neurônios e como as correntes se propagam nos mesmo e também da organização dos neurônios no córtex cerebral[33]. Um diagrama dessas duas funções é apresentado na figura 2.3.

Num neurônio individual se propagam potenciais de ação. Esses potenciais são propagados pela abertura e fechamento de canais iônicos presentes em sua maioria no axônio neuronal. Durante a propagação do potencial e mudança de conformação desses canais são geradas fontes e drenos de corrente, representando pontos (ou nesse caso superfícies) onde a o campo potencial se direciona “para fora” e “para dentro”, respectivamente, seguindo as convenções de carga elétrica e sinais do poten-

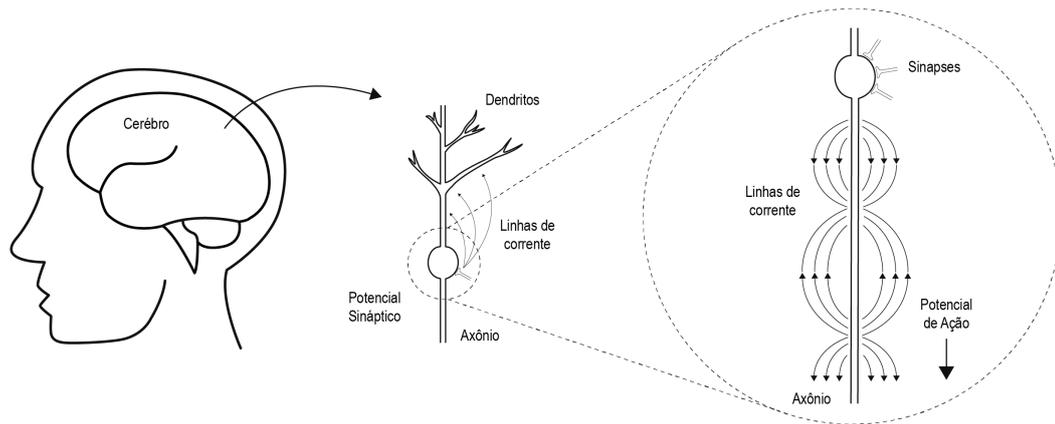


Figura 2.3: Imagem adaptada de [35].

cial elétrico. Essas fontes e drenos formam um dipolo elétrico no axônio do neurônio, e o campo elétrico resultante desse dipolo pode ser medido com equipamento[34].

A atividade individual de um neurônio tem um potencial elétrico muito pequeno, especialmente medido à distância. Por cálculos eletrostáticos (Lei de Coulomb), o potencial gerado por um dipolo depende de r^{-2} , ou seja, o potencial diminui proporcionalmente ao quadrado da distância, fazendo com que essa medida só se torne possível à distância com a atividade conjunta de vários dipolos. Outro detalhe importante é que o *vetor* do dipolo pode estar em diferentes direções, dependendo da direção para qual o axônio que gera esse dipolo aponta. Uma conectividade difusa entre neurônios fará com que a média dos potenciais gerados por vários dipolos seja zero.

Medidas de EEG só são possíveis graças à distribuição e arquitetura dos neurônios no neocórtex. A disposição desses neurônios em camadas, com neurônios piramidais com axônios distribuídos paralelamente entre si faz com que a atividade elétrica dos dipolos gerados por diversos neurônios seja somada. Por esse mecanismo também vemos que neurônios que trabalham juntos numa mesma atividade cerebral em dado momento e disparam juntos são representados nos eletrodos como um sinal elétrico mais intenso.

Assim, as medidas de EEG permitem reconhecer a atividade sináptica naquela posição. Essa medida tem a limitação de só medir a atividade cortical (como foi dito anteriormente, a atividade elétrica dos neurônios tem seu potencial diminuído com um fator de r^{-2} [33]. Regiões profundas do cérebro não conseguem ser captadas por EEG no escalpo, e essas atividades necessitam de eletrodos de profundidade implantados no cérebro, embora a biofísica por trás da medida seja exatamente a mesma[35].

O sinal medido por aparelhos de EEG é um tipo de série temporal. Suas informações vêm com diferentes canais, frequência de amostragem e outras propriedades físicas e estatísticas. Esse sinal pode então ser analisado por diversas ferramentas estatísticas[36] que extraem propriedades desse sinal que não são óbvias quando observada a olho nu. A escolha de ferramentas para o estudo dos sinais é vasta e pode variar entre sinais, dependendo de suas características. O aprendizado de máquina traz uma coleção de ferramentas estatísticas para avaliar diversos tipos de dados, incluindo séries temporais. Essa avaliação das séries pode ser feita usando seu dado



Figura 2.4: Imagem adaptada de [38]. No aprendizado supervisionado os dados puros passam para o algoritmo, onde são comparados com a saída esperada (dados identificados).

bruto, como é na saída do aparelho, ou então fazendo mais tratamentos para extrair características interessantes previamente, podendo otimizar o uso dessas ferramentas.

2.3 Modelos de aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina é uma área da matemática e computação que explora algoritmos que melhoram sua performance sozinhos, baseados na experiência. Esses algoritmos usam dados de forma a treinar suas performances com base numa função de custo (*cost function*) que é minimizada conforme as etapas do treino [37].

Os modelos de aprendizado de máquina são divididos em áreas, dependendo dos dados utilizados para treino, o ambiente em que são implementados e a estrutura interna dos seus algoritmos. Aqui apresentaremos um resumo de cada modelo antes de entrar nos detalhes específicos dos métodos utilizados nesse trabalho.

2.3.1 Aprendizado supervisionado

O aprendizado supervisionado é um modelo onde o conjunto de dados que será utilizado para o treinamento tem as suas saídas rotuladas. Um exemplo pode ser explorado em algoritmos de classificação de imagens onde os dados de entrada são um vetor com imagens de diferentes animais (cachorros e gatos) e a saída são vetores com rótulos, indicando o animal presente em cada imagem. Assim, o algoritmo usa as imagens e seus devidos rótulos para otimizar a função de custo do modelo, num processo matemático conhecido como *backpropagation*, ou propagação retrógrada [37]. Nesse processo o modelo aprende a associar cada imagem com seu devido rótulo de forma que novas imagens (com rótulos desconhecidos) possam ser rotuladas.



Figura 2.5: Imagem adaptada de [38]. No aprendizado não supervisionado os dados puros passam para um algoritmo com características prévias que vão influenciar sua interpretação.

2.3.2 Aprendizado não supervisionado

Essa área tenta aprender padrões utilizando conjuntos de dados não rotulados. A motivação desses algoritmos existe pois a maior parte dos dados produzidos pela humanidade são não rotulados, e a rotulação envolve, geralmente, esforço humano. O exemplo anterior das imagens de animais exemplifica bem essa realidade, dado que alguém teve o trabalho inicial de indicar o conteúdo de cada imagem.

Algoritmos de aprendizado não supervisionado tentam detectar padrões baseados nos detalhes de seus algoritmos de funcionamento interno. Alguns desses algoritmos podem ser probabilísticos, como PCA (Análise de componentes principais, do inglês *Principal Components Analysis*) ou *k-means* (k-médias), cujo objetivo é utilizar o aprendizado para separar os dados em diferentes categorias. Outros utilizam redes neurais artificiais forma generativa, ou seja, para gerar padrões, imagens ou texto baseado nos dados de entrada[39].

2.3.3 Aprendizado por reforço

Essa área consiste em modelos que trabalham em um ambiente construído em cima de *ações e recompensas*, e qual a forma mais eficiente de aprendizado para maximizar a recompensa cumulativa. Ações são mudanças de estados que o agente pode fazer no ambiente, e recompensas são um valor numérico atribuído como resultado de cada ação em dada parte do ambiente, com o objetivo de Para isso, estes algoritmos tentam balancear a exploração (buscar alternativas de ações diferentes das antes exploradas) e a “ganância” (utilizar ações previamente exploradas cujas recompensas são conhecidas). Essa área tem uma grande influencia em estudos sobre a ação humana e animal, principalmente de áreas da psicologia como comportamentalismo, onde o sistema de recompensas deve influenciar e alterar o comportamento do indivíduo[40].



Figura 2.6: Imagem adaptada de [38]. No aprendizado por reforço os dados puros são gerados pelo ambiente e pelo agente realizando suas ações. Esses dados são gradativamente utilizados para melhorar o modelo.

2.3.4 Conceitos importantes em aprendizado de máquina

Alguns conceitos importantes do aprendizado de máquina, em especial do aprendizado supervisionado, que será o foco do trabalho daqui em diante, serão apresentados.

O treinamento de uma rede supervisionada se dá minimizando a **função de custo** do modelo. A função de custo tem papel em otimizações matemáticas de mapear os valores previstos de um modelo em relação aos valores reais, de forma que minimizar a função de custo é o objetivo do treinamento desse modelo. Para o modelo, utilizaremos a *entropia cruzada categórica*

$$L = - \sum_i y_i \cdot \log(\hat{y}_i) \quad (2.1)$$

onde y_i são os dados previamente rotulados (0 ou 1) e \hat{y}_i indica a previsão feita pelo modelo (entre 0 e 1).

A função de custo utilizada permite estimar a diferença entre o valor real do dado e a previsão feita pelo modelo quando o mesmo identifica categorias diferentes[41]. A minimização deste valor indica então um maior nível de acerto na previsão.

Outro conceito importante e essencial no treinamento de modelos é o de separação do conjunto de dados entre conjunto de treinamento, validação e teste. Essa separação faz com que possamos identificar e corrigir problemas de sobreajuste presentes no modelo, com cada subconjunto sendo utilizado em uma parte da construção do modelo. O conjunto de treinamento é utilizado para efetivamente treinar o modelo, sendo ele o responsável por alterar os parâmetros da rede neural para diminuir a função de custo. O conjunto de validação (ou conjunto de desenvolvimento, dependendo do autor) permite que sejam otimizados os hiper-parâmetros do modelo. Por fim, o conjunto de teste é utilizado para encontrar o valor efetivo de desempenho do modelo[42, 43].

Nessa separação, cada subconjunto precisa estar na sua porção da *pipeline* de dados e não pode ser utilizada em passos diferentes. O conjunto de teste só deve ser utilizado na parte final do fluxo, uma vez que o modelo esteja treinado, caso

ele esteja presente durante o treinamento, isso fará com que o modelo seja treinado já conhecendo estes dados, fazendo com que o resultado de performance não seja confiável.

2.4 Métodos matemáticos em crises epilépticas

Na tabela 2.1 temos exemplos de trabalhos relacionados na área do estudo e previsão de epilepsia.

| Trabalho | Metodologia | Ref. |
|--|--|------|
| Dumanis, Sonya B., et al. "Seizure forecasting from idea to reality. Outcomes of the my seizure gauge epilepsy innovation institute workshop." | Usa padrões multi-modais em diversas escalas de tempo | [44] |
| Kuhlmann, Levin, et al. "The role of multiple-scale modelling of epilepsy in seizure forecasting." | Estuda diversas escalas de modelagem na previsão de epilepsia | [45] |
| Li, Shufang, et al. "Seizure prediction using spike rate of intracranial EEG." | Utiliza a taxa de disparo em períodos inter-ictais | [46] |
| Lehnertz, Klaus, et al. "Evolving networks in the human epileptic brain." | Utiliza teoria de redes para mostrar a evolução da epilepsia | [47] |
| Kuhnert, Marie-Therese, Christian E. Elger, and Klaus Lehnertz. "Long-term variability of global statistical properties of epileptic brain networks." | Avalia propriedades estatísticas do cérebro de pacientes com epilepsia usando redes funcionais binárias | [48] |
| Malladi, Rakesh, et al. "Mutual information in frequency and its application to measure cross-frequency coupling in epilepsy." | Usa análise de informação mútua para investigar acoplamento entre frequências | [49] |
| Grigorovsky, Vasily, et al. "Cross-frequency coupling features of postictal generalized EEG suppression state." | Mostra como existe a presença de acoplamento entre frequências no período após crises | [50] |
| Adeli, Hojjat, Samanwoy Ghosh-Dastidar, and Nahid Dadmehr. "A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG subbands to detect seizure and epilepsy." | Utiliza métodos de onduletas em conjunto com métodos não lineares para investigar diferenças entre pacientes epilépticos e não epilépticos | [51] |

Tabela 2.1: A tabela indica alguns trabalhos feitos na área de epilepsia. Diversos métodos matemáticos são utilizados para avaliação e previsão de crises epilépticas.

Estes trabalhos tocam em diversas técnicas que podem ser empregadas no estudo dos fenômenos de epilepsia até sua previsão. Em Kuhlmann, Levin, et al.[45] é

demonstrado como as diferentes escalas de medidas e simulação podem revelar as diferentes partes do mesmo fenômeno, desde modelos utilizando diferentes canais iônicos até modelos de redes de neurônios, cada qual com seu papel na previsão.

Em Kuhnert, Marie-Therese, Christian E. Elger, and Klaus Lehnertz.[48] é demonstrada a variação de propriedades estatísticas de pacientes com epilepsia, demonstrando de uma forma matemática as mudanças de conectividade do cérebro durante o período de crises e também mudanças plásticas na conectividade decorrente dessas crises.

Os trabalhos Malladi, Rakesh, *et al.*[49] e Grigorovsky, Vasily, *et al.*[50] estudam a presença de acoplamentos entre frequência nos períodos ictal e pós-ictal, mostrando agora diferenças nos fenômenos de disparos resultantes das crises.

2.5 Hipóteses

A presença de crises refratárias em pacientes com epilepsia representa um prejuízo na qualidade de vida para esses indivíduos. Com o conhecimento já obtido por estudos de casos de crises de epilepsia, sabemos que as crises tem um início identificável por medidas de EEG. Além disso, estudos que buscaram prever a ocorrência dessas crises tiveram algum sucesso, mostrando que é um fenômeno com a previsibilidade possível.

Sabendo disso, podemos inferir que durante o período pré-ictal podem existir informações sobre a ocorrência da futura crise.

Com base nesses dados, as hipóteses desse trabalho são:

- Existe, no período pré-ictal, informação que possa dizer com alguma previsibilidade que a crise ocorrerá
- A existência dessa informação é universal, independente do paciente

Com a existência universal dessa informação significa que vamos verificar se **todo** paciente aqui estudado possui alguma informação de previsão, mesmo que a informação seja diferente para cada indivíduo.

2.6 Objetivos

Partindo das hipóteses, o objetivo desse trabalho foi o de avaliar o conjunto de dados utilizado de pacientes apresentando crises epiléticas focais e elaborar modelos de previsão, seguindo as hipóteses, para que possa haver uma previsão de quanto essas crises vão ocorrer em um tempo específico antes da crise.

Este trabalho utilizou métodos computacionais para esta avaliação, utilizando também conjuntos de dados abertos coletados por profissionais.

A metodologia desse trabalho foi realizada usando redes neurais convolucionais, transformando como sua entrada dados de EEG de pacientes com epilepsia utilizando uma abordagem com transformadas de ondulas e outra com acoplamento fase-amplitude, de forma a pré processar o dado com base em estudos já feitos sobre o comportamento de sinais em pacientes. O modelo utilizado é genérico e único por paciente, ou seja, irá ser treinado, e tentará identificar novas crises, usando as particularidades das medidas de EEG de cada paciente, se adaptando aos dados.

Os sinais foram separados em segmentos do período pré-ictal, de forma a avaliar 3 diferentes segmentos de previsibilidade, separando períodos onde é possível fazer a previsão com uma certa performance. Esses períodos abrangem até 30 minutos antes do início das crises.

Capítulo 3

Métodos

3.1 Dados

O conjunto de dados utilizado ao longo das análises é o *CHB-MIT Scalp EEG Database* (Banco de dados de EEG escalar do CHB-MIT). Esse banco de dados, coletado no Boston Children’s Hospital, consiste em medidas de EEG de pacientes com crises epiléticas intratáveis. Os pacientes foram monitorados por vários dias após a remoção de medicamentos anti-epiléticos de forma a caracterizar suas crises e estimar sua candidatura para intervenção cirúrgica[52, 53].

Esse conjunto de dados possui 23 casos, coletados de 22 pacientes (o caso chb21 acontece 1,5 anos depois do caso chb01, do mesmo paciente), sendo 5 homens, de idades entre 3 e 22 anos, e 17 mulheres, idade entre 1,5 e 19 anos. O instante de início e de fim de cada uma das crises que os pacientes apresentam é indicada nos arquivos de metadados (tabela 3.1).

Todos os sinais foram medidos com frequência de amostragem de 256 Hz, usando a metodologia 10-20 para medidas de EEG (apêndice A). Para alguns casos, conforme informado pelos autores do conjunto de dados, até 5 sinais “falsos” (sinais de canais sem dados, identificados como “-”) foram intercalados entre os sinais de EEG para obter um formato de exibição fácil de ler e esses sinais fictícios podem ser ignorados. Quando estes dados não estão presentes, o devido canal é ignorado da análise.

Uma análise detalhada de estatísticas acerca das crises é feita no capítulo 4.

Cada treinamento de modelo foi feito por paciente, ou seja, os conjuntos de dados de cada paciente não foram misturados. A montagem de cada item do conjunto de dados foi feita dividindo em dados pré-crise e dados inter-crise.

Os dados pré-crise foram coletados utilizando os dados até 30 minutos antes do início de uma crise. Esses dados foram divididos em 3 intervalos para análise (figura 3.1):

- cortes entre 10 a 0 minutos antes das crises
- cortes entre 20 a 10 minutos antes das crises
- cortes entre 30 a 20 minutos antes das crises

Os dados inter-crise foram escolhidos selecionando intervalos aleatórios seguindo a regra: 3 horas antes do início de uma crise e 4 horas depois do final de uma crise. Desses intervalos foram retirados subintervalos de 30 segundos e identificados

| Case | Gender | Age (years) | Seizures |
|-------|--------|-------------|----------|
| chb01 | F | 11 | 7 |
| chb02 | M | 11 | 3 |
| chb03 | F | 14 | 7 |
| chb04 | M | 22 | 4 |
| chb05 | F | 7 | 5 |
| chb06 | F | 1.5 | 10 |
| chb07 | F | 14.5 | 3 |
| chb08 | M | 3.5 | 5 |
| chb09 | F | 10 | 4 |
| chb10 | M | 3 | 7 |
| chb11 | F | 12 | 3 |
| chb12 | F | 2 | 40 |
| chb13 | F | 3 | 12 |
| chb14 | F | 9 | 8 |
| chb15 | M | 16 | 20 |
| chb16 | F | 7 | 10 |
| chb17 | F | 12 | 3 |
| chb18 | F | 18 | 6 |
| chb19 | F | 19 | 3 |
| chb20 | F | 6 | 8 |
| chb21 | F | 13 | 4 |
| chb22 | F | 9 | 3 |
| chb23 | F | 6 | 7 |

Tabela 3.1: Algumas propriedades dos pacientes conforme os metadados, indicando gênero, idade e o número de crises nos dados utilizados.

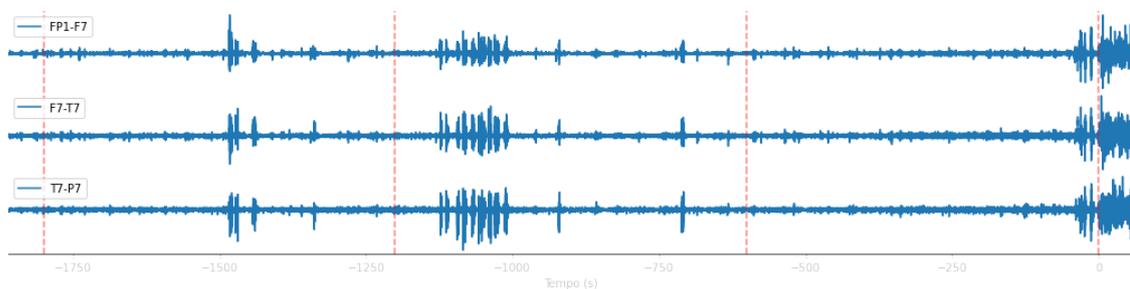


Figura 3.1: Amostra dos dados utilizando 3 canais diferentes (FP1-F7, F7-T7 e T7-P7) do paciente chb03. O ponto 0 indica o início da crise. Verificamos que essa crise aparece em todos os canais aqui identificados. Os traços vermelhos identificam os pontos de corte desse sinal para a divisão dos 3 grupos de sinais pré-crise. De -1800 s até -1200 s temos o intervalos de 30 a 20 minutos antes das crises, e os sinais entre -1200 s a -600 s e -600 s até 0 s identificam os outros intervalos.

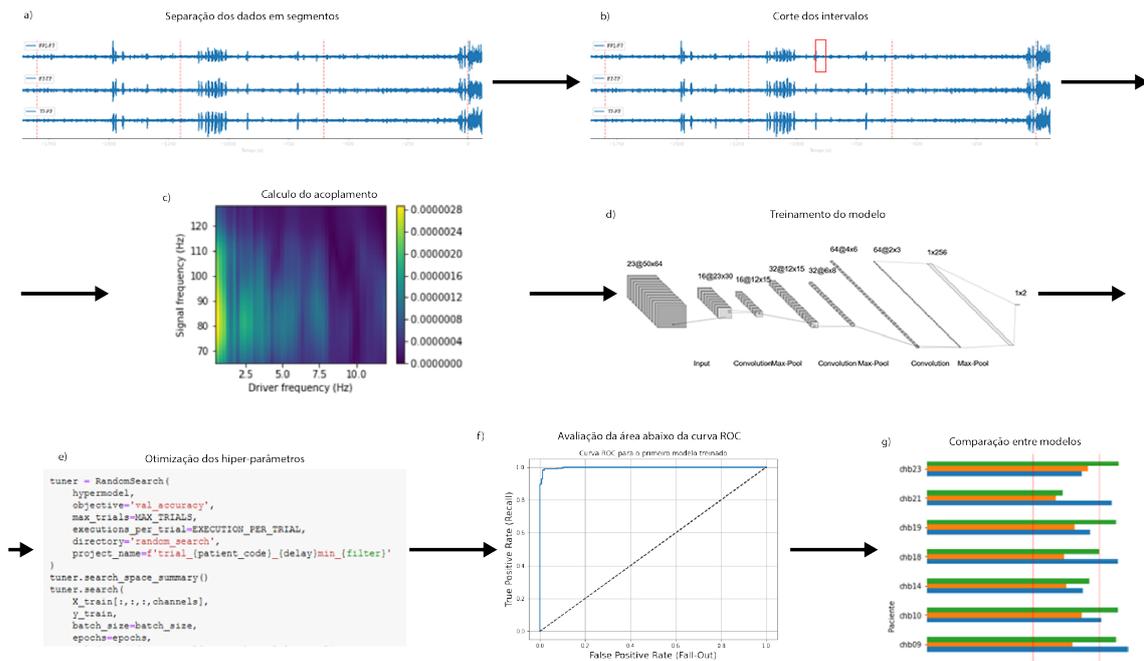


Figura 3.2: Esquema mostrando os passos da análise. **a)** Primeiramente, o conjunto de dados brutos é separado em segmentos de 10 minutos para os dados pré-ictais e em intervalos aleatórios no período inter-ictal. **b)** O conjunto selecionado é separado em segmentos de 30 segundos e identificado; **c)** depois disso, cada segmento é transformado passando pela análise de 1. transformada de onduletas contínua ou 2. acoplamento de fase-amplitude utilizando os métodos mencionados. A transformação cria um dado do *tipo imagem*, ou seja, um dado matricial de tamanho $N \times A \times B$, onde $A \times B$ é o tamanho da imagem e N o número de canais. **d)** Esses dados *tipo imagem* são utilizados na entrada da rede neural no passo seguinte; **e)** A rede é treinada buscando iterativamente os melhores hiper-parâmetros. **f)** Quando a melhor rede é escolhida o resultado passa por uma avaliação do seu AUC. **g)** Os resultados são comparados um contra o outro.

(com crise e sem crise). Estes intervalos de 30 segundos serão efetivamente itens do conjunto de dados (figura 3.2b).

A figura 3.2 mostra os passos do processamento do sinal, desde a separação dos dados nestes intervalos até o processo final de

3.2 Filtragem e pré processamento

A série do CHB-MIT já possui um filtro na frequência da rede elétrica, que podemos ver pela figura 3.5, apresentando uma queda na intensidade do poder espectral ao redor da frequência 60 Hz, e figura 3.6, onde podemos também ver uma diferença de intensidade ao redor dessas frequências. Como esses dados se apresentam como uma anomalia nos dados, eles serão excluídos no momento que criamos os espectrogramas, pois o intervalo entre 57-63 Hz e 114-124 Hz não serão analisados.

Além desse filtro, uma análise usando um filtro para ruído do tipo $1/f$ também é feita e comparada com os dados completos. O ruído $1/f$ está presente nas medidas de EEG, e, embora seja chamado de ruído, a origem desse sinal pode revelar algumas

características da conectividade neuronal.

A possibilidade dos ruídos característicos $1/f^\alpha$ serem características do funcionamento cerebral tem algumas explicações possíveis[54]. Ondas de baixa frequência são geradas por um conjunto grande de células e, portanto, tem seu sinal amplificado em uma análise de Fourier. De modo inverso, ritmos rápidos são gerados por poucas células e conseqüentemente tem um sinal mais fraco.

Para a remoção do sinal $1/f^\alpha$ dos dados são utilizados dois filtros diferentes, ambos com o mesmo intuito mas metodologias diferentes. O filtro por onduletas é aplicado diretamente no momento da transformada de onduletas, enquanto o filtro autoregressivo é aplicado ainda no pré-processamento dos dados.

3.2.1 Filtros de onduletas (*wavelet filter*)

O filtro por onduletas [55] é baseado nos parâmetros característicos dessas onduletas. Neste trabalho, estaremos utilizando onduletas de Morlet para a construção da análise principal e vários dos espectrogramas que servirão como conjunto de dados de entrada da rede convolucional (sessão 3.5).

As onduletas de Morlet são um tipo de onduleta construída com um envelope Gaussiano (semelhante ao da distribuição Gaussiana) e uma exponencial complexa (onda sinusoidal) no formato

$$\Psi_\sigma(t) = \pi^{-\frac{1}{4}} \sigma^{-\frac{1}{2}} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}} e^{i\frac{t\omega}{\sigma}} \quad (3.1)$$

onde ω é a constante de normalização da função e σ pode ser calculado para cada frequência característica f por

$$\sigma = \frac{\omega * f_{amostral}}{2f\pi} \quad (3.2)$$

Essa função tem utilidade por possuir uma “frequência central” característica (proveniente da sua parte sinusoidal) além de ter bordas limitadas (as bordas de uma distribuição Gaussiana tendem a zero de forma suave), fazendo com que os artefatos de borda que são comuns com algumas janelas não existam. Assim, a onduleta permite fazer uma decomposição da fase e frequência do sinal desejado.

A aplicação de onduletas pode permitir que a detecção de fenômenos provenientes dos disparos seja realizada de forma mais simples e algorítmica ao transformar dados de EEG que são séries temporais em dados espectrográficos que são imagens[56].

Essa onduleta pode ser manipulada, no momento da realização de uma transformada contínua (que consiste em uma convolução da onda com o sinal), de forma a aumentar ou diminuir a dispersão de cada frequência característica utilizando

$$f = \frac{\omega * f_{amostral}}{2\sigma\pi} \quad (3.3)$$

alterando em conjunto os valores ω e σ . A diferença de dispersão em relação ao valor original se comporta como um filtro naquela frequência, diminuindo sua intensidade em relação às frequências vizinhas. Os valores foram escolhidos para que o fator ω (fixado em 5 nas outras análises) variasse linearmente em intervalos constantes, de 30 nas frequências iniciais ($1Hz$) até 5 nas frequências finais ($128Hz$);

Os valores escolhidos agem como um filtro passa-alta, onde a potência das frequências mais baixas é reduzida em relação às mais altas. A diferenciação faz com que a potência reduzida nas frequências mais altas esteja muito próxima da potência dos dados sem filtragem, para poder de análise.

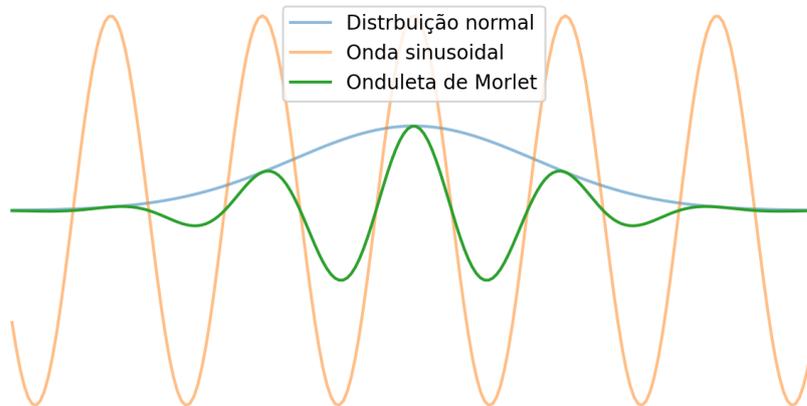


Figura 3.3: Construção da onduleta de Morlet usando a multiplicação de uma função sinusoidal (laranja) e uma distribuição Gaussiana (azul) para formar a onduleta (verde) com $\sigma = 3$.

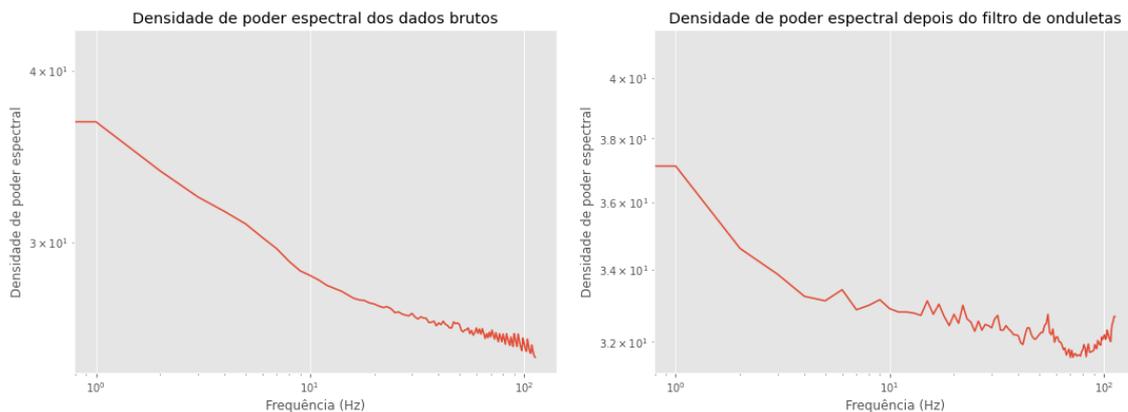


Figura 3.4: Exemplo de um dos sinais sem filtro (esquerda) e após a passagem pelo filtro de onduletas (direita). Verificamos uma atenuação do sinal em relação ao sinal bruto, embora o sinal ainda tenha algumas características exponenciais antes de 10 Hz. Frequências próximas de 60 Hz foram omitidas.

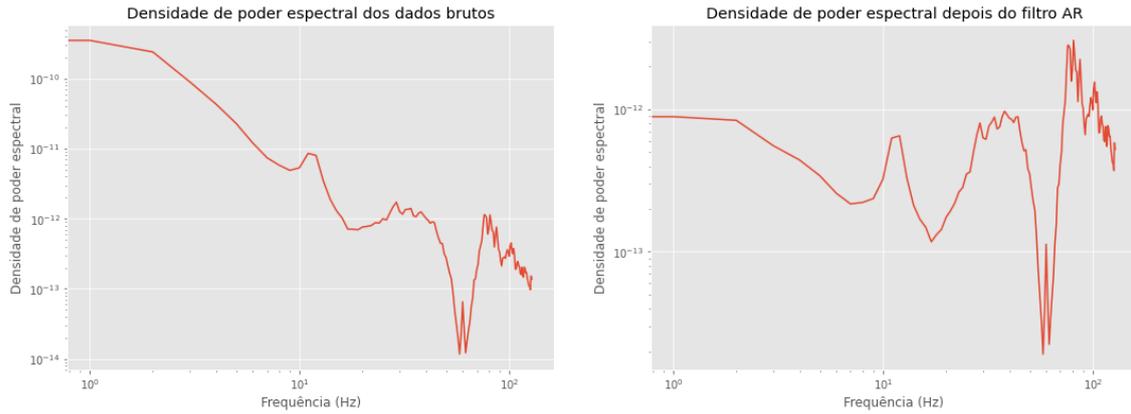


Figura 3.5: Exemplo de um dos sinais sem filtro (esquerda) e após a passagem pelo filtro (direita). Podemos verificar uma clara atenuação do sinal, quando sem o filtro seu sinal decrescia linearmente (no gráfico com os eixos log-log, equivale a uma queda tipo lei de potência). Após a passagem do filtro, essa queda é atenuada em sua maioria, e o nível de intensidade do sinal seria aproximadamente horizontal em sua totalidade.

3.2.2 Filtros autoregressivo

O filtro autoregressivo é caracterizado por sua saída ser dependente dos seus valores em tempos anteriores, seguindo

$$y[n] = c_{11}x[n] + c_{21}x[n - 1] + c_{22}y[n - 1] + c_{31}x[n - 2] + \dots \quad (3.4)$$

onde no exemplo temos um filtro que depende de duas variáveis, x e y , e os tempos são indicados pelo valor n para o tempo 0, $n - 1$ para o tempo $t - 1$, etc. E os coeficientes c_x são os coeficientes de cada termo.

O tipo mais simples de filtros AR é o de primeira ordem, onde todos os coeficientes dos termos $y[n - 2], y[n - 3], \dots$ são zero. Neste caso, o filtro assume a forma

$$y[n] = x[n] + ay[n - 1] \quad (3.5)$$

Para esse filtro, podemos achar a resposta de um impulso usando um sinal $x[n] = \delta[n]$

$$\begin{aligned} y[n] &= \delta[n] + ay[n - 1] \\ y[0] &= 1 \\ y[1] &= a \\ y[2] &= a^2 \\ &\vdots \\ y[n] &= a^n \end{aligned} \quad (3.6)$$

para valores de $n > 0$. Verificamos que para $|a| < 1$ o filtro converge.

O problema de encontrar os coeficientes do filtro pode ser resolvido utilizando o método de Yule-Walker[57], conjunto de equações e algoritmos que resolve um modelo autoregressivo.

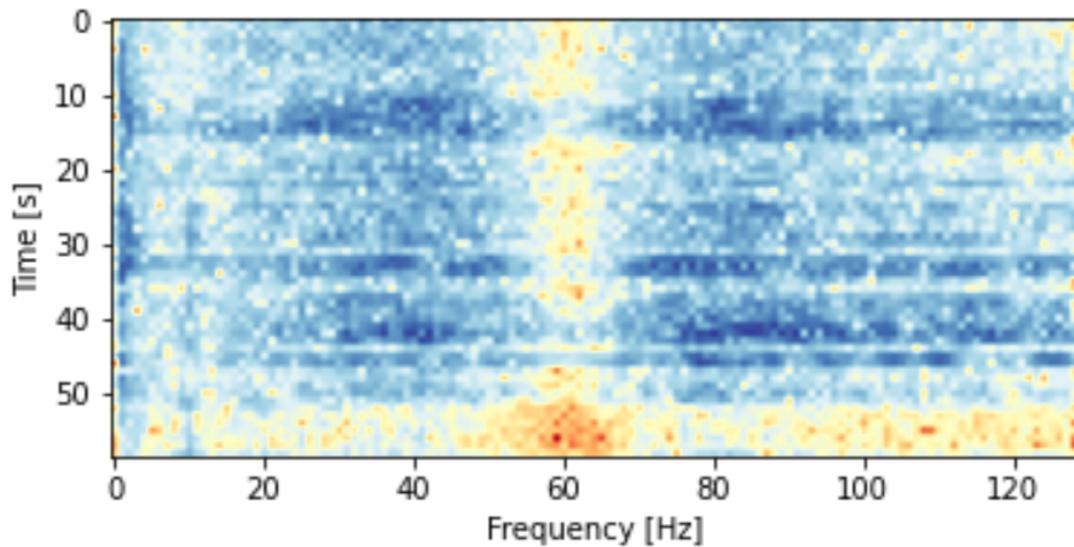


Figura 3.6: Exemplo de um espectrograma gerado com os dados do CHB-MIT. Durante a janela de 30 segundos onde esse dado é apresentado, as frequências variam continuamente.

3.3 Estudo feito com espectrogramas

Neste estudo utilizamos, ao invés do dado *cru* de das medidas de EEG, espectrogramas gerados a partir dos dados. A utilização de espectrogramas, cujas características de construção serão detalhadas a seguir, permite que possamos extrair características dos dados que são importantes para determinar o fenômeno que estamos buscando (nesse caso, características que indicam crises epilépticas).

A mudança de um dado unidimensional de EEG, que varia no tempo, para um dado bidimensional, variando tempo e frequência, também permite o uso de outros modelos computacionais e que podem em certas ocasiões ter performances melhores.

3.3.1 Espectrogramas

Um espectrograma é uma representação temporal das frequências presentes em um sinal. É representado em geral como um dado bidimensional com o tempo em um dos eixos e as frequências no outro.

É baseado na transformada de Fourier, onde as intensidades de cada frequência de um sinal podem ser extraídas, porém utilizando operações apenas em uma parte do sinal temporal, de forma a tentar extrair as informações naqueles instantes (figura 3.6).

3.3.2 Transformada de onduletas contínua

Para a construção do espectrograma é utilizada a transformada de onduletas contínua. Essa é uma operação matemática que realiza a convolução de uma sinal com uma onduleta (nesse caso Morlet), determinando a similaridade entre o sinal e a função

que está sendo usada para análise. A transformada tem o formato

$$X_w(a, b) = \frac{1}{|a|^{1/2}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \bar{\psi}\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3.7)$$

onde $\psi(t)$ é a onduleta que será escalada para a construção dos espectrogramas.

3.4 Estudo feito por Acoplamento

Acoplamento é o fenômeno de interação entre ondas com diferentes características de frequência, fase ou amplitude, onde essas características se tornam relacionadas uma com a outra, dando origem ao fenômeno. O acoplamento pode ser de vários tipos, como frequência-frequência, amplitude-frequência, fase-amplitude, etc.

No acoplamento de fase-amplitude, a fase da oscilação de frequência mais baixa modula a potência da oscilação de frequência mais alta, resultando em uma sincronização do envelope de amplitudes da onda mais rápida com a fase da onda mais lenta.

O fenômeno de acoplamento de fase-amplitude (PAC, *phase-amplitude coupling*) é frequentemente observado em pacientes com epilepsia. Alguns estudos [50, 58, 59] mostram como o acoplamento de fase-amplitude está presente nestes pacientes e indicam algumas frequências características para essa atividade.

O método baseado na transformada de Hilbert-Huang é utilizado para gerar um “espectrograma” da intensidade do acoplamento das fases de frequências baixas (aqui escolhidas entre 0.5 à 12 Hz) e a amplitude de frequências altas (entre 65 e 128 Hz) (Figura 3.7).

3.4.1 Transformada de Hilbert-Huang

A transformada de Hilbert-Huang é um algoritmo utilizado para decompor o sinal em “funções modais intrínsecas”, de forma a obter informações instantâneas de frequências. Diferente da transformada de Fourier, permite tratar bem dados não estacionários e não lineares.

O procedimento de decomposição ocorre

1. Identificando os *extremos locais* da série temporal $X(t)$.
2. Conectando os extremos locais por uma *spline* cúbica.
3. Calculando a média entre a *spline* superior e inferior m_1 .
4. Removendo do sinal a média $h_1 = X(t) - m_1$.
5. Repetindo esse processo iterativamente.

A rede utilizada neste segundo estudo é idêntica à anterior em relação aos seus parâmetros, alterando apenas o formato do dado de entrada (e conseqüentemente o formato de cada uma das camadas). Uma diferença significativa é a ausência de um fator temporal na “imagem” desta segunda análise. O fator temporal que existe no espectrograma não é de fato interpretado temporalmente pelo algoritmo, apenas existindo como uma dimensão da imagem, embora exista a resolução temporal para

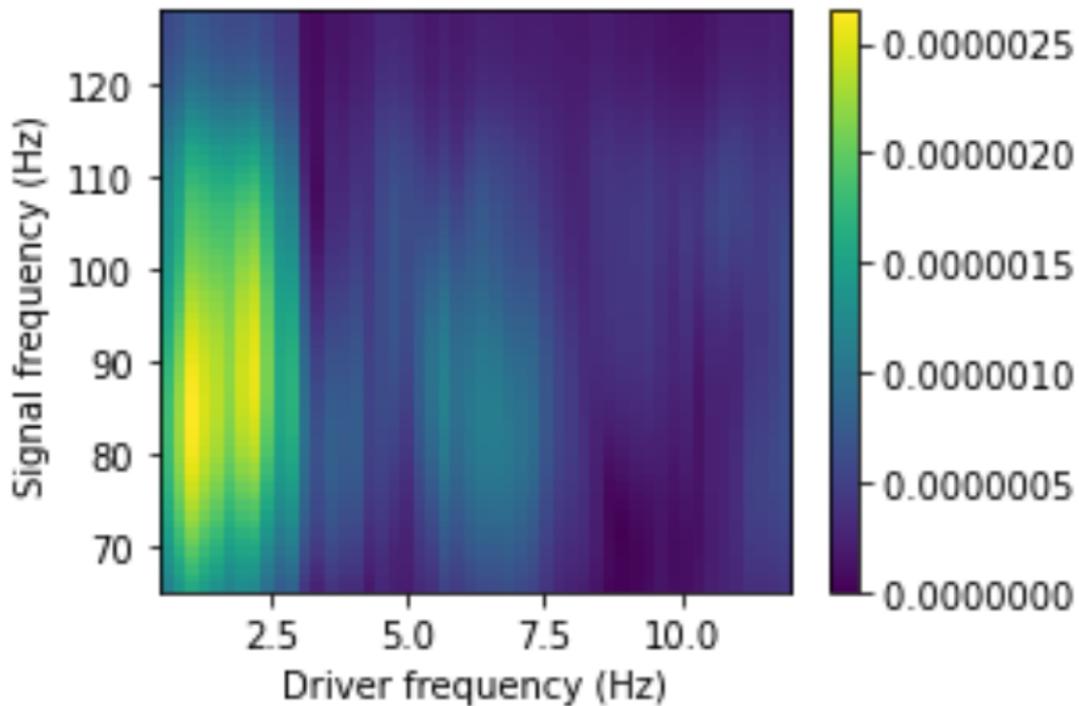


Figura 3.7: Intensidade do acoplamento fase-amplitude

analisar. Aqui, os 30 segundos de cada unidade do nosso conjunto de dados são utilizados para medir o acoplamento das ondas, que é um acoplamento médio existente durante esse período inteiro.

3.5 Modelo de aprendizado utilizado

O modelo aqui apresentado consiste em um aprendizado supervisionado, utilizando uma rede neural profunda, consistindo em 3 camadas de redes neurais convolucionais e uma rede de perceptrons de mais 2 camadas na saída da última camada convolucional conforme as figuras 4.6 e 4.9 (figura 3.2d).

3.5.1 Construção dos dados de entrada da rede

Para a construção de cada ponto do conjunto de dados foi feito um corte de 30 segundos nos dados brutos e, sequencialmente, construído o espectrograma (ou gráfico de acoplamento) utilizando esse corte de 30 segundos. Além disso, para aumentar o conjunto de dados no caso pré-crise, foi utilizada sobreposição dos intervalos de 30 segundos, como mostrado na figura 3.8.

3.5.2 Noções e terminologia de redes convolucionais

Redes neurais convolucionais são um tipo de rede neural comumente utilizadas para análise de imagens, baseado em sua arquitetura de *kernels* deslizantes que detectam características da imagem. Neste trabalho cada espectrograma ou gráfico de fase-amplitude é tratado como uma imagem (um objeto numérico de 2 ou 3 dimensões).

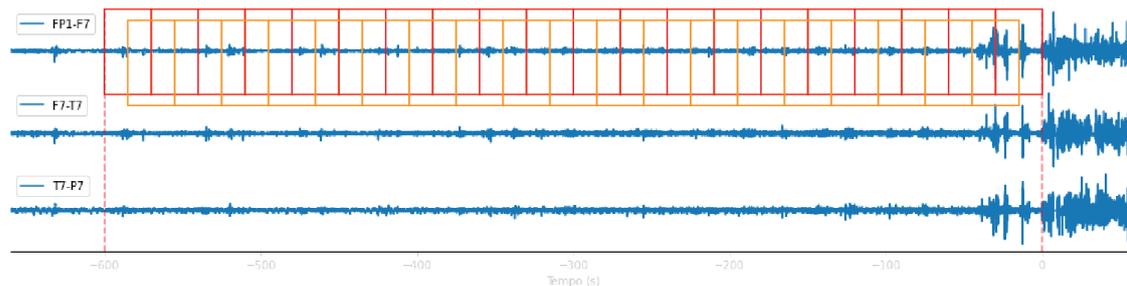


Figura 3.8: Exemplo, a partir da figura 3.1, de como os dados são cortados em intervalos de 30 segundos. Cada quadrado vermelho representa um corte de 30 segundos onde os dados serão processados. As caixas amarelas representam o processo de aumento do conjunto, usando dados que sobrepõe os outros intervalos para poder construir mais dados com um mesmo intervalo.

Kernels de uma rede convolucional é uma matriz de dimensão $N \times N$ que age como um filtro, “deslizando” pela imagem de forma a gerar um novo dado com as características da convolução desses dois elementos. Além disso, após a passagem e extração de características pelo *kernel*, redes convolucionais podem passar por uma camada de *pooling*. O *pooling* também age como uma espécie de filtro, combinando todos os elementos de um tamanho $N' \times N'$ (geralmente 2×2) em uma operação, como a média dos elementos ou o máximo dos elementos. Neste trabalho, a operação de máximo foi utilizada pois em ambas as análises, um valor mais alto na “imagem” consiste em uma frequência mais presente como característica ou uma intensidade maior de acoplamento.

Empiricamente, redes neurais treinam mais rapidamente quando seus dados de entrada de cada camada tem média e variância próxima. Uma camada de normalização de *batch* pode ser utilizada para essa normalização dos dados. Essa camada realiza a operação de normalização $\frac{x-\mu}{\sigma}$ onde μ é a média dos dados e σ é seu desvio padrão. Esses parâmetros são treinados pela rede durante a etapa de treinamento. O *batch* é a nomenclatura para o subconjunto de dados utilizado em cada “época” do treinamento do modelo.

Dropout é uma técnica de treinamento de redes neurais onde um *fator de dropout* é escolhido, entre 0 e 1, que determina a probabilidade de cada nodo daquela camada ser desligado durante a época. Ou seja, um fator de 0.4 deixará em média 60% dos nodos da camada ligados em cada etapa de treinamento. Essa técnica faz com que um nodo da camada seguinte não possa associar seu peso a nodos específicos durante o treinamento, já que existe uma probabilidade desse nodo estar desligado, reduzindo, conseqüentemente, o sobreajuste da rede.

Cada camada da rede neural artificial após as camadas convolucionais precisa passar por uma função de ativação, que define a saída de um respectivo nodo naquela camada. Dois tipos conhecidos de função de ativação utilizados aqui são:

- **ReLU** (Rectified Linear Unit), que realiza a operação $f(x) = \max(0, x)$
- **Softmax**, que realiza a operação $\sigma(z)_i = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}}$ para $i = 1, \dots, K$

A função ReLU é utilizada por seu cálculo simples (custo computacional baixo) e resultado empírico bom para redes de vários tipos [60]. A função softmax é escolhida

na camada de saída por sua interpretação como probabilidade (a soma das saídas é sempre 1).

Um último fator importante das redes neurais é a taxa de aprendizado. A taxa de aprendizado é um fator que determina a intensidade da atualização do gradiente durante o treinamento, e uma escolha ruim de taxa de aprendizado pode fazer com que o gradiente oscile fora do ótimo global (se a escolha for um valor muito alto) ou que a rede demore tempo demais para aprender (se a escolha for um valor baixo).

3.6 Configuração do modelo

O sistema utiliza 3 camadas convolucionais, seguidas de 2 camadas de redes densamente conectadas até sua saída. Antes de cada camada convolucional, o sistema passa por uma camada de normalização do *batch*. As camadas convolucionais possuem *kernels* de (5, 5), (3, 3) e (3, 3), respectivamente. Após cada passagem pelo kernel da camada convolucional, o sistema passa por uma etapa de *max-pooling*, com matrizes de tamanho (2, 2) em todas as 3 etapas.

Após as camadas convolucionais, o sistema é achatado para passar por uma rede neural artificial de camada densa, com um fator de *dropout* que é um dos hiper-parâmetros do modelo. Depois disso, ele recebe um novo *dropout* de 0.5, e entra na última camada densa, de tamanho 2.

As camadas convolucionais e a primeira camada densa utilizam como função de ativação *ReLU*; a última camada do modelo utiliza a função de ativação *softmax*, de forma à saída do modelo ser uma probabilidade.

O conjunto de dados foi separado em treinamento, validação e teste usando a proporção 60/20/20, significando 60% dos dados para o conjunto de treinamento, 20% para o conjunto de validação e 20% para o conjunto de teste, separados aleatoriamente mas de forma a manter uma proporção igual de verdadeiros e falsos (com crise e sem crise) em cada um dos conjuntos; ou seja, caso o conjunto inteiro tenha 30% dos dados marcados como **com crise** e 70% marcado como **sem crise**, os subconjuntos tentarão respeitar essa proporção, evitando possíveis vieses.

A necessidade de otimização dos hiper-parâmetros foi observada durante a fase de prototipagem dos modelos. A escolha dos dois parâmetros aqui otimizados, taxa de aprendizado e *dropout* foi feita baseada nos resultados iniciais, onde foram observados treinamentos onde o sistema não conseguia aprender (com sua perda variando entre 2 valores ou não variando, indicando a taxa de aprendizado ou sofria de sobreajuste (efeito que pode ser diminuído com um fator de *dropout*). A otimização dos hiper-parâmetros foi feita utilizando a biblioteca em Python KerasTuner[61] (figura 3.2e).

3.7 Métrica de resultados

Dado nossa escolha de uma rede classificatória utilizamos como métrica de resultado a área abaixo da curva ROC (curva característica de operação do receptor, ou *receiver operating characteristic curve*), apelidada AUC (*area under curve*). Essa métrica foi escolhida por suas características de relacionar a taxa de verdadeiros positivos com a taxa de falsos positivos. A escolha funcional dessa métrica é de ter a menor taxa possível de falsos positivos para um número de verdadeiros positivos,

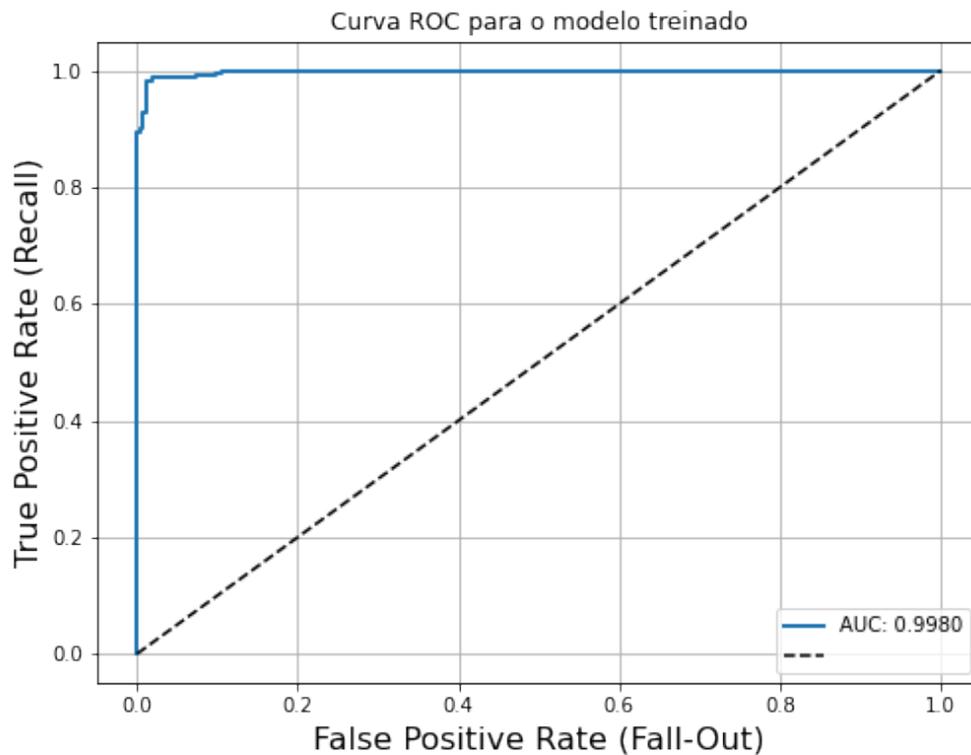


Figura 3.9: Curva ROC para um dos modelos treinados.

minimizando, numa possível aplicação de mundo real, o incômodo e problemas que um paciente poderia ter (pensando em uma máquina que alertaria de possíveis crises que nunca existiram, ou que não alertasse crises verdadeiras).

A curva ROC relaciona a taxa de verdadeiros positivos e falsos positivos para diferentes limiares de seleção. O modelo aqui utilizado resulta em probabilidades estimadas pelo modelo, que estarão sempre entre 0 e 1.

Assim, podemos selecionar quaisquer valores de corte para os resultados da nossa classificação (por exemplo, dizer que todo valor acima de 0,1 indica uma previsão de crise. A curva ROC é uma representação gráfica do resultado do nosso modelo para diversos valores de corte.

A métrica AUC[62] varia de 0 a 1, onde um resultado de 0,5 indica que todas as previsões são aleatórias, ou seja, um algoritmo simples de previsão teria o mesmo resultado (figura 3.2f). Um valor menor do que 0,4 indica que o modelo utilizado é pior do que uma previsão aleatória.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Caracterização dos dados

Os dados utilizados para essas análises vêm de [52], onde foram coletados dados de 22 pacientes (5 homens, idade entre 3 e 22 anos e 17 mulheres, idade entre 1,5 e 19 anos).

Estes dados foram disponibilizados em arquivos com medida de EEG (diversos canais, a depender do paciente) e temos já o período de início e fim da crise marcados.

Com base nesses dados, temos um total de 198 crises marcadas, que podem ser organizadas da forma:

| filename | file-start | file_end | seizure_start | seizure_end | duration | patient |
|--------------|------------|----------|---------------|-------------|----------|---------|
| chb01_03.edf | 13:43:04 | 14:43:04 | 2996 | 3036 | 40 | chb01 |
| chb01_04.edf | 14:43:12 | 15:43:12 | 1467 | 1494 | 27 | chb01 |
| chb01_15.edf | 01:44:44 | 2:44:44 | 1732 | 1772 | 40 | chb01 |
| chb01_16.edf | 02:44:51 | 3:44:51 | 1015 | 1066 | 51 | chb01 |
| chb01_18.edf | 04:45:06 | 5:45:06 | 1720 | 1810 | 90 | chb01 |

Tabela 4.1: Extrato das primeiras linhas da tabela exemplificando como foram coletados os meta-dados recebido pelo conjunto CHB-MIT. Aqui identifica-se os 5 primeiros arquivos onde estão presentes crises do paciente chb01, o horário de início e final da medida e o tempo (em segundos desde o início da medida) de início e fim da crise, já identificada pelos profissionais do CHB-MIT.

A tabela mostra como temos o arquivo com a série EEG, os horários do dia de início e fim da gravação e também o tempo, em segundos no qual a crise começa e termina em relação ao início da gravação do arquivo.

4.1.1 Duração das crises

Na tabela abaixo, temos algumas informações estatísticas sobre cada um dos pacientes no nosso conjunto de dados e as respectivas crises. As informações estão todas em segundos (s), exceto pela coluna *count* que apresenta o número de crises do respectivo paciente.

Com esses dados organizados, é feita a caracterização primária dos dados. Apresentamos a média de duração das crises, seu desvio padrão, bem como mínimo, máximo e os percentis.

| subject | count | mean | std | min | 25% | 50% | 75% | max |
|---------|-------|----------|----------|-------|--------|-------|--------|-------|
| chb1 | 7 | 63.1429 | 30.4709 | 27.0 | 40.00 | 51.0 | 91.50 | 101.0 |
| chb2 | 3 | 57.3333 | 41.8609 | 9.0 | 45.00 | 81.0 | 81.50 | 82.0 |
| chb3 | 7 | 57.4286 | 8.3837 | 47.0 | 52.00 | 53.0 | 64.50 | 69.0 |
| chb4 | 4 | 94.5000 | 30.8815 | 49.0 | 88.75 | 106.5 | 112.25 | 116.0 |
| chb5 | 5 | 111.6000 | 9.4499 | 96.0 | 110.00 | 115.0 | 117.00 | 120.0 |
| chb6 | 10 | 15.3000 | 2.8694 | 12.0 | 13.25 | 15.0 | 16.00 | 20.0 |
| chb7 | 3 | 108.3333 | 30.4357 | 86.0 | 91.00 | 96.0 | 119.50 | 143.0 |
| chb8 | 5 | 183.8000 | 49.1955 | 134.0 | 160.00 | 171.0 | 190.00 | 264.0 |
| chb9 | 4 | 69.0000 | 7.7028 | 62.0 | 63.50 | 67.5 | 73.00 | 79.0 |
| chb10 | 7 | 63.8571 | 17.2378 | 35.0 | 56.00 | 65.0 | 73.00 | 89.0 |
| chb11 | 3 | 268.6667 | 418.6088 | 22.0 | 27.00 | 32.0 | 392.00 | 752.0 |
| chb12 | 40 | 36.8750 | 16.1788 | 13.0 | 25.75 | 33.0 | 43.50 | 97.0 |
| chb13 | 12 | 44.5833 | 21.4919 | 17.0 | 21.50 | 50.5 | 64.25 | 70.0 |
| chb14 | 8 | 21.1250 | 8.6757 | 14.0 | 15.50 | 20.0 | 22.00 | 41.0 |
| chb15 | 20 | 99.6000 | 53.5826 | 31.0 | 58.75 | 89.0 | 128.75 | 205.0 |
| chb16 | 10 | 8.4000 | 2.2706 | 6.0 | 7.25 | 8.0 | 9.00 | 14.0 |
| chb17 | 3 | 97.6667 | 15.0444 | 88.0 | 89.00 | 90.0 | 102.50 | 115.0 |
| chb18 | 6 | 52.8333 | 14.4280 | 30.0 | 47.00 | 52.5 | 64.75 | 68.0 |
| chb19 | 3 | 78.6667 | 2.0817 | 77.0 | 77.50 | 78.0 | 79.50 | 81.0 |
| chb20 | 8 | 36.7500 | 6.2507 | 29.0 | 33.75 | 36.5 | 39.00 | 49.0 |
| chb21 | 4 | 49.7500 | 28.5234 | 12.0 | 40.50 | 53.0 | 62.25 | 81.0 |
| chb22 | 3 | 68.0000 | 8.7178 | 58.0 | 65.00 | 72.0 | 73.00 | 74.0 |
| chb23 | 7 | 60.5714 | 32.5723 | 20.0 | 37.00 | 62.0 | 77.50 | 113.0 |
| chb24 | 16 | 31.9375 | 18.4118 | 16.0 | 21.25 | 25.0 | 29.75 | 70.0 |

Tabela 4.2: Tabela com as estatísticas básicas da duração das crises para cada paciente.

O histograma apresentado na figura 4.1, agregado para todos os pacientes, nos revela dados de interesse sobre a duração das crises, que seguem um padrão de *decaimento* em sua duração.

Podemos ver na figura 4.2 que ao separar o tempo de duração por paciente não conseguimos ver claramente a distribuição, possivelmente pelo fato da maioria dos pacientes apresentarem poucas crises. Nessa figura também podemos observar, junto com a tabela, alguns dos critérios para remoção de alguns pacientes de nossa análise.

Os pacientes 4, 7, 11, 17 e 22 foram removidos por não conter dados pré-ictais suficientes, pois possuem poucas crises e os dados do período de 30 minutos antes destas possuem problemas. Também foi necessário remover os pacientes 12 e 15 por apresentarem crises demais; nesse caso não foi possível extrair os dados inter-ictais.

4.1.2 Intervalos entre crises

Também podemos extrair informações estatísticas dos intervalos entre crises. A figura 4.3 mostra a distribuição dos intervalos entre crises para todos os dados agregados. A figura 4.4 mostra esses mesmos dados mas ampliando para mostrar apenas valores até 5 horas. Podemos ver que a maior parte dos intervalos está em menos de 1 hora, e segue uma distribuição semelhante aos dados de tempo de crise.

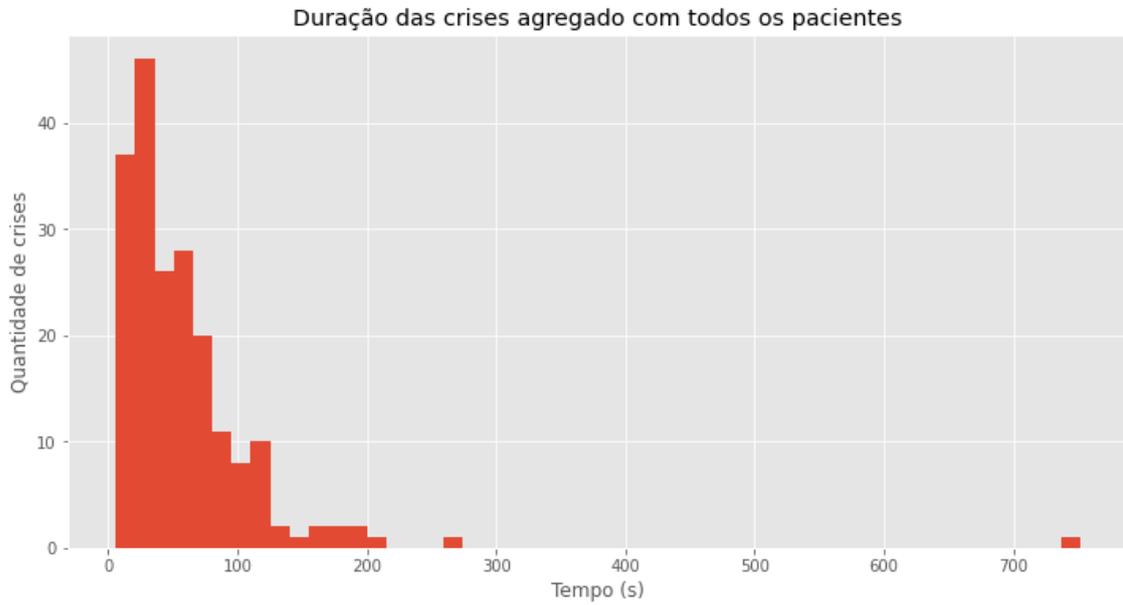


Figura 4.1: Histograma da duração das crises (agregado de todos os pacientes).

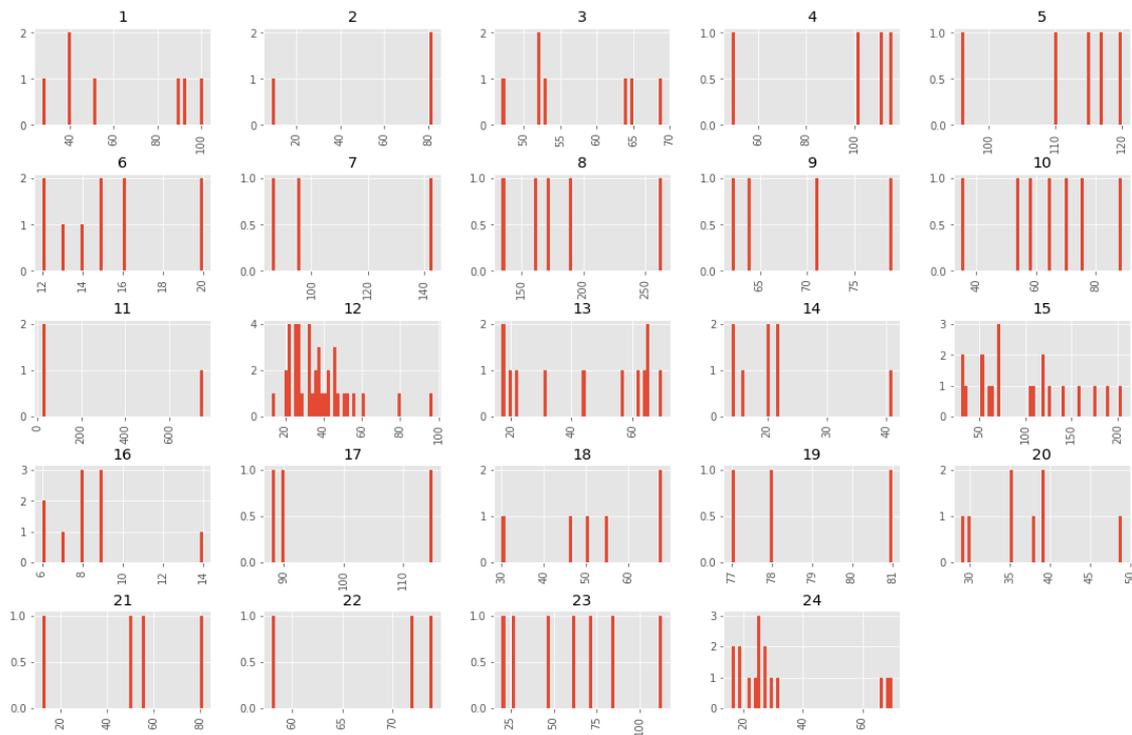


Figura 4.2: Histograma da duração das crises (separado por # do paciente).

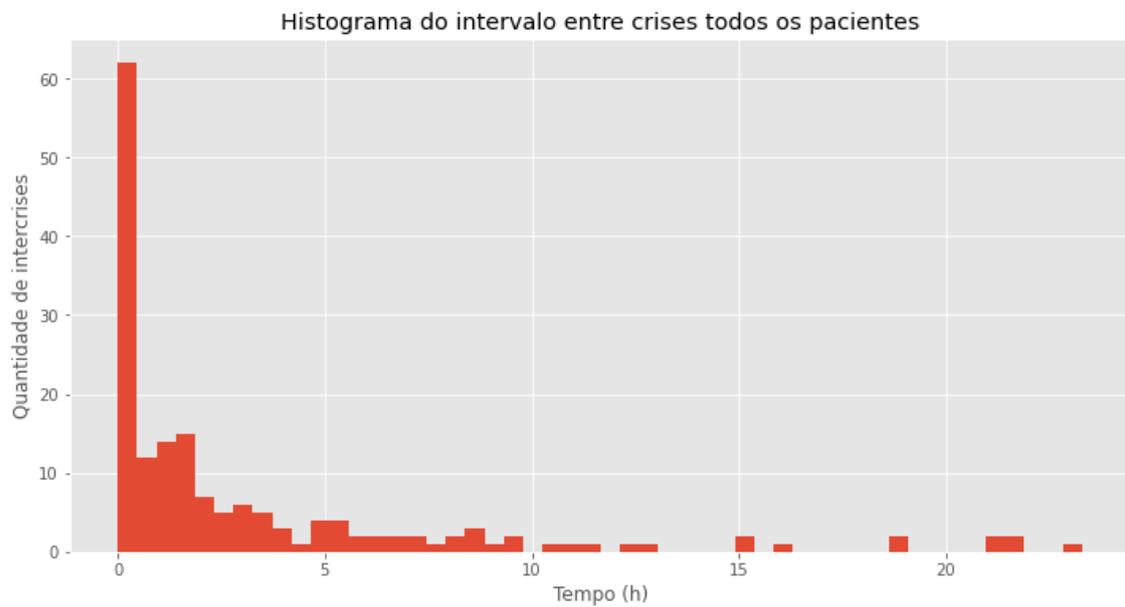


Figura 4.3: Histograma do intervalo entre crises.

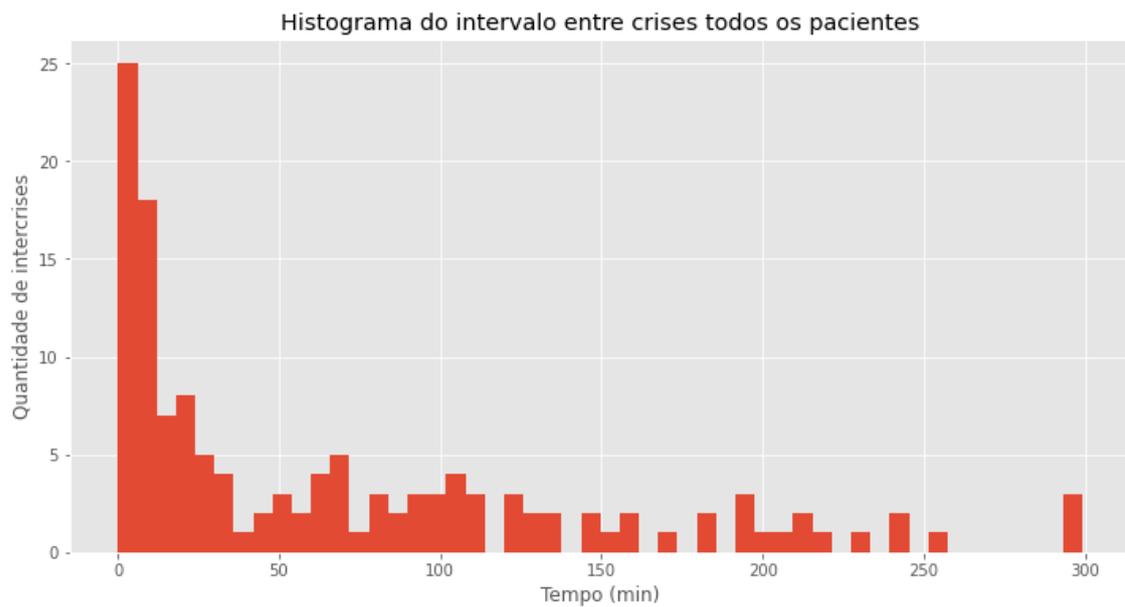


Figura 4.4: Histograma do intervalo entre crises, apresentando apenas dados até 5 horas.

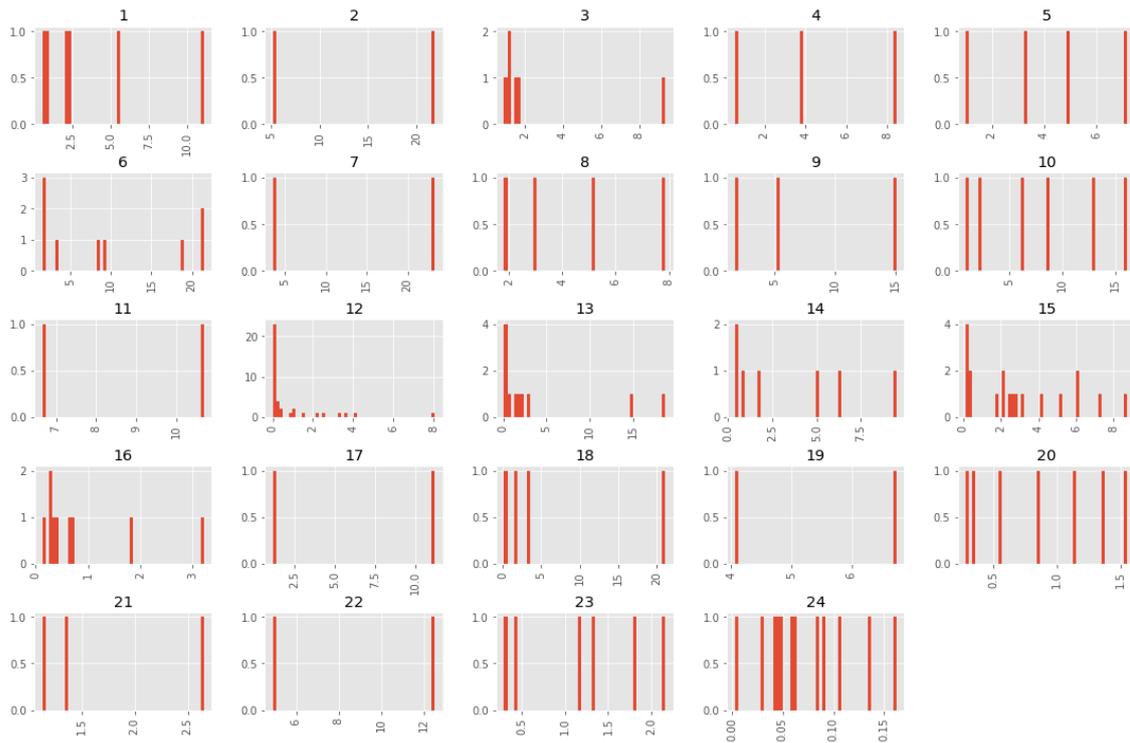


Figura 4.5: Histograma da duração das crises (separado por # do paciente).

Quando separamos estes valores por paciente, como mostra a figura 4.5. Identificamos que para os pacientes 12, 16, 24 não há dados com intervalos grandes o suficiente para uma cobertura boa do período inter-ictal.

4.2 Análise por espectrogramas, sem otimização de hiper-parâmetros

Os hiper-parâmetros variáveis (que foram fixados em primeira análise) são a taxa de *dropout* entre a última camada convolucional e a primeira camada densa e também a taxa de aprendizado do modelo. Os valores de cada um desses parâmetros foram:

- *dropout_1* : 0.5
- *learning_rate*: 0.00003

Os primeiros resultados usando todos os pacientes e filtros está indicado na figura 4.7.

Podemos verificar uma performance relevante para alguns casos, com o paciente chb01. De fato, a escolha dos hiper-parâmetros até então foi manual, e escolhida por meio de tentativa e erro para maximizar a performance deste paciente. Vemos que os mesmos hiper-parâmetros não apresentam boa performance em outros pacientes.

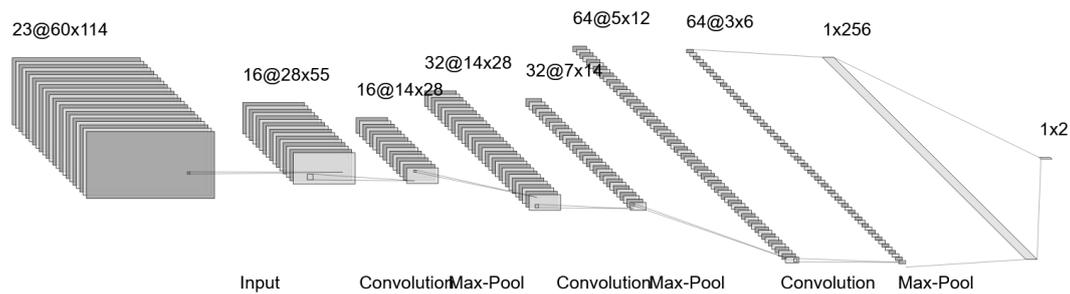


Figura 4.6: Rede neural utilizada no presente trabalho. A rede mostra em detalhes a dimensão de cada camada, apresentando também o tamanho dos dados de entrada (23, 60, 114), indicando o número de canais (todos os pares de canais disponíveis pelo conjunto de dados foram utilizados simultaneamente), tempo (60 intervalos de 0.5 s) e diferentes frequências. A rede neural possui 3 camadas convolucionais, cada uma fazendo um *max pooling* com núcleo (2,2). Ao passar por cada *pooling* também é feita uma etapa de *batch normalization* (não apresentada). Após estas camadas, o resultado é achatado e passar por duas camadas de uma rede neural artificial, com tamanhos 256 e 2.

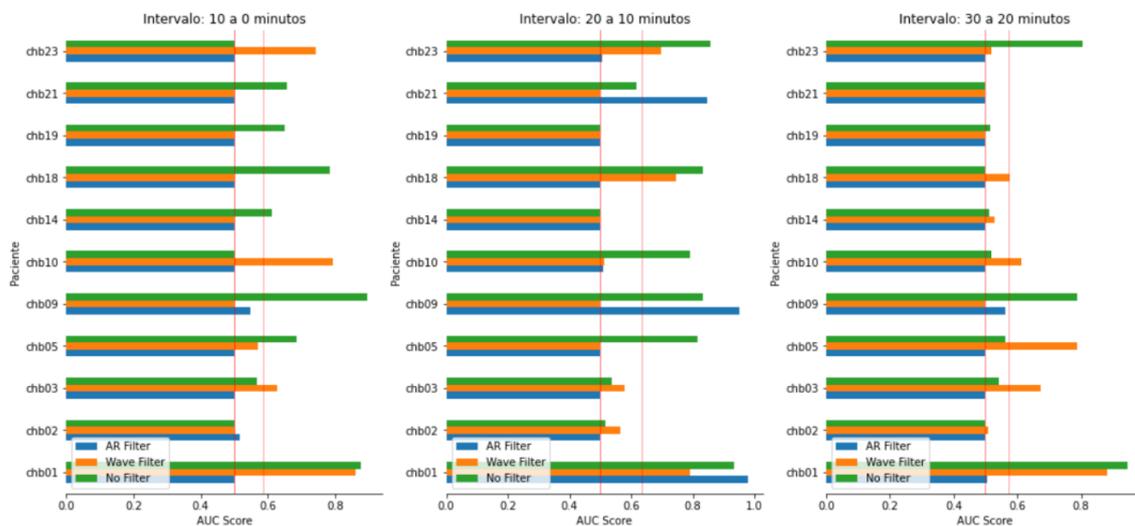


Figura 4.7: Performance por paciente e por filtro. Cada gráfico representa um período de tempo indicado, da esquerda para a direita, como 10 a 0 minutos antes das crises, 20 a 10 minutos antes das crises e 30 a 20 minutos antes das crises na direita. O código *chbXX* indica cada um dos pacientes e as barras indicam os filtros; barra verde para a análise usando dados sem nenhum dos filtros para $1/f$, barra azul indicando o filtro autoregressivo e a barra laranja para o filtro por onduletas. A linha vermelha grossa indica o ponto 0.5 (performance aleatória) e a linha vermelha fina indica a média das performances.

4.3 Análise utilizando espectrogramas, com otimização de hiper-parâmetros

Como dito na sessão anterior, os hiper-parâmetros escolhidos para a otimização foram a taxa de *dropout* entre a última camada convolucional e a primeira camada densa e também a taxa de aprendizado do modelo.

Os hiper-parâmetros foram otimizados utilizando uma seleção aleatória de cada par de valores, treinados com 20 pares diferentes e cada par foi treinado duas vezes (de forma a evitar que o modelo pudesse ser otimizado por “acidente” com a escolha de valores iniciais da rede). Para auxílio da escolha, foi utilizada a biblioteca em Python *Keras Tuner*.

O valor do hiper-parâmetro de *dropout* variou entre 0 e 0.5, com intervalos possíveis de 0.05 (ou seja, os valores possíveis eram 0, 0.05, 0.1, ..., 0.45, 0.5).

O valor do hiper-parâmetro da taxa de aprendizado variou entre 0.00001 e 0.001. Dessa vez a variação foi feita por intervalos aleatórios seguindo uma escala logarítmica, dando probabilidades iguais para cada ordem de magnitude dos valores.

A escolha final do modelo é feita escolhendo a tentativa que apresentou a melhor acurácia com o conjunto de validação.

A figura 4.8 mostra os resultados uma vez que passaram pela otimização. Aqui, os resultados apresentam melhora significativa em relação aos não otimizados. A média de resultados (linha vermelha fina) fica sempre acima de 0.8.

Comparando a performance dos diferentes filtros notamos algumas informações relevantes. Para os pacientes 1, 2, 3, 5 e 9, o filtro por ondulas foi consistentemente *pior* do que os outros casos. Também verificamos que entre o sinal sem filtros e com o filtro autoregressivo houve uma performance semelhante, salvo em casos como o paciente 19 (performance sem filtro superior) e paciente 21 (performance com o filtro autoregressivo superior).

4.4 Análise usando acoplamento fase-amplitude

Para a construção dessa análise foi utilizada a mesma rede convolucional, apenas alterando seus dados de entrada para receberem um espectro de acoplamento fase-amplitude. Esse acoplamento foi construído usando um método semelhante ao encontrado na literatura[63], desta vez comparando a fase de oscilações Theta (de 0.5 Hz à 12 Hz) e a amplitude Gamma, variando de 65 Hz até 128 Hz. O limite inferior de Gamma foi utilizado para aproveitarmos ao máximo as oscilações altas sem precisar de mais pré-processamento para evitar efeitos da rede elétrica; o limite superior, embora baixo (especialmente se tratando de crises epiléticas, que costumam apresentar oscilações altas), ocorre pela frequência de amostragem de 256 Hz, limitando nossa análise à frequência de Nyquist, aqui em 128 Hz.

Os resultados, apresentados na figura 4.10, obtiveram uma média de 94.3% para o primeiro intervalo (10 a 0 minutos, 92.9% para o segundo intervalo (20 a 10 minutos) e 94.3% para o terceiro intervalo (30 a 20 minutos). Os resultados elevem a média de resultados em torno de 12% em relação ao estudo anterior.

Observa-se que diversos pacientes (casos chb01, chb09 e chb19) tiveram a performance em 100%, acertando todos os casos do conjunto de teste. Outros que estiveram próximos (\hat{c} 99%), errando poucos pontos.

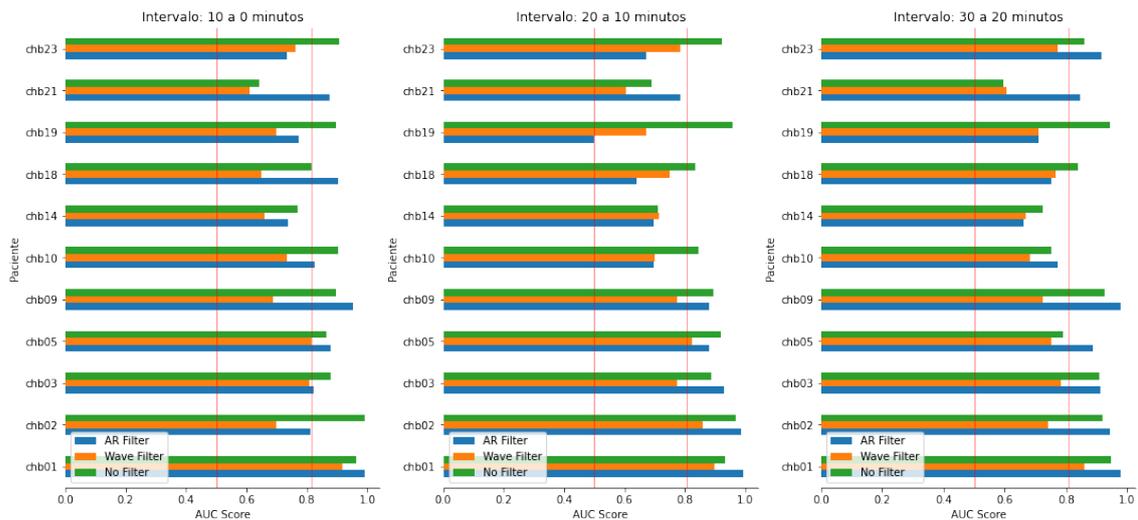


Figura 4.8: Performance por paciente e por filtro. Cada gráfico representa um período de tempo indicado, da esquerda para a direita, como 10 a 0 minutos antes das crises, 20 a 10 minutos antes das crises e 30 a 20 minutos antes das crises na direita. O código *chbXX* indica cada um dos pacientes e as barras indicam os filtros; barra verde para a análise usando dados sem nenhum dos filtros para $1/f$, barra azul indicando o filtro autoregressivo e a barra laranja para o filtro por onduletas. A linha vermelha grossa indica o ponto 0.5 (performance aleatória) e a linha vermelha fina indica a média das performances. Neste resultado, as performances médias foram de 81.5% para o intervalo de 10 a 0 minutos, 80.5% para o intervalo de 20 a 10 minutos e 80.7% para o intervalo de 30 a 20 minuto

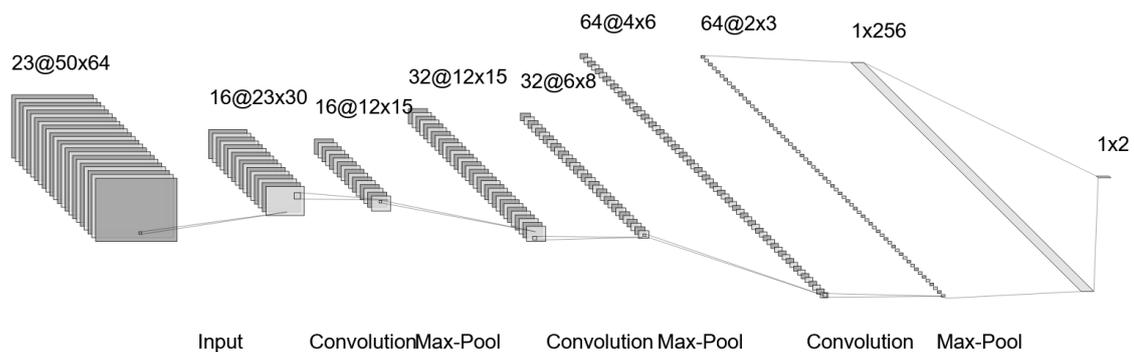


Figura 4.9: Rede neural utilizada no presente trabalho. A rede mostra em detalhes a dimensão de cada camada, apresentando também o tamanho dos dados de entrada (23, 50, 64), indicando as frequências das ondas delta-theta, de 0.5 Hz até 12 Hz com intervalos lineares e frequências gamma, de 65 Hz até 128 Hz. A rede neural possui 3 camadas convolucionais, cada uma fazendo um *max pooling* com núcleo (2,2). Ao passar por cada *pooling* também é feita uma etapa de *batch normalization* (não apresentada). Após estas camadas, o resultado é achatado e passar por duas camadas de uma rede neural artificial, com tamanhos 256 e 2.

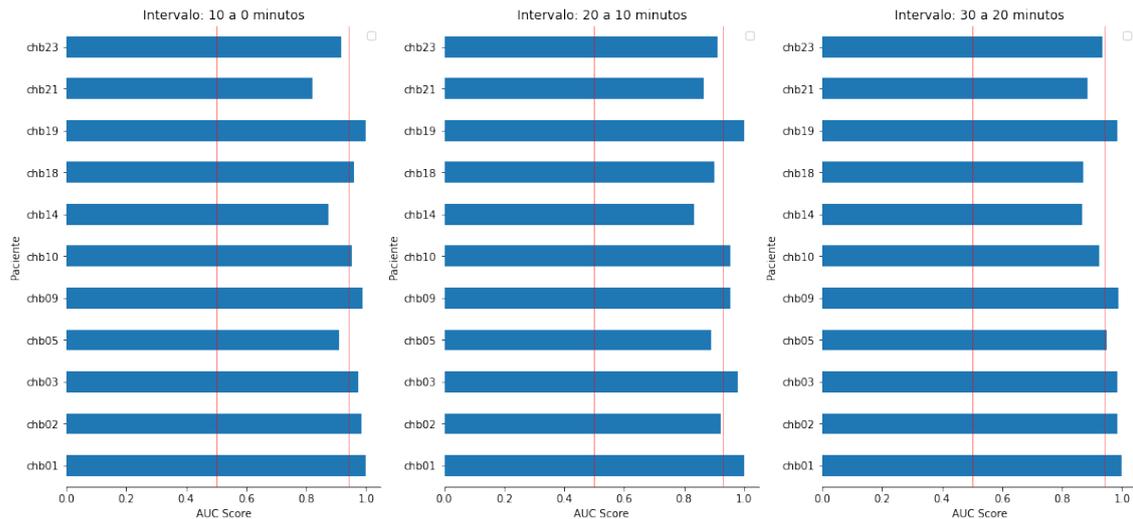


Figura 4.10: Performance por paciente utilizando a análise de acoplamento fase-amplitude. Cada gráfico representa um período de tempo indicado, da esquerda para a direita, como 10 a 0 minutos antes das crises, 20 a 10 minutos antes das crises e 30 a 20 minutos antes das crises na direita. O código *chbXX* indica cada um dos pacientes. A linha vermelha grossa indica o ponto 0.5 (performance aleatória) e a linha vermelha fina indica a média das performances. Neste resultado, as performances médias foram de 94.3% para o intervalo de 10 a 0 minutos, 92.9% para o intervalo de 20 a 10 minutos e 94.3% para o intervalo de 30 a 20 minutos

4.5 Comparação de tamanho do conjunto versus performance

A figura 4.11 traz informações sobre a performance em relação ao tamanho do conjunto de dados gerado para cada um dos casos, das 3 análises utilizando espectrogramas (sem filtro, filtro AR e filtro de Morlet) e a análise utilizando acoplamento para dados não filtrados.

A análise das figuras mostra que não há relação entre o tamanho do conjunto e suas performances para nenhum dos casos, como mostra seu valor de significância, onde p é 0.76 para o filtro autoregressivo, 0.25 para o filtro de Morlet, 0.94 para a análise sem filtro e 0.40 para a análise por acoplamento.

Esse fato também pode ser observado visualmente pela distribuição dos pontos, não apresentando nenhuma tendência linear.

4.6 Estatísticas entre métodos e intervalos

Nos resultados é observado que os valores de performance entre intervalos diferem pouco, não havendo aparente diferença entre as performances para o intervalos entre 10 a 0 minutos, entre 20 a 10 minutos e entre 30 a 20 minutos. Para verificar se essa diferença não existe, foi realizado teste estatístico ANOVA comparando os diferentes pares de grupos, como indicado na figura 4.13. Podemos ver que não há valor significativo (todos os valores p ficaram acima de 0,05). Esse resultado mostra que a performance alta se mantém mesmo durante o período de 30 a 20 minutos antes da

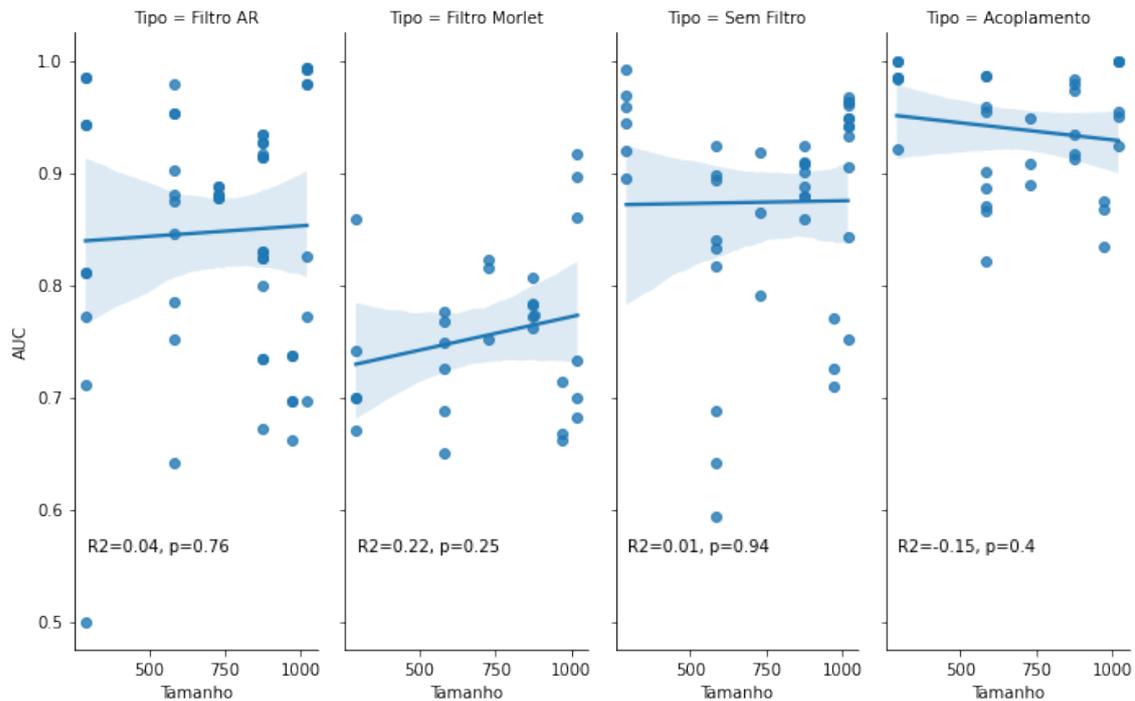


Figura 4.11: Comparação do tamanho do conjunto de dados contra a performance para a primeira análise com cada um dos filtros e também a análise de acoplamento. O eixo X mostra o tamanho do conjunto de dados e o eixo Y contém a performance. As legendas de cada gráfico revelam o valor da análise R quadrado e seu valor p.

crise, indicando que o fenômeno de previsão pode ser tão forte (ou suficientemente forte para atingir esta performance) nesse período.

A mesma análise pode ser realizada para indicar diferença entre os diferentes métodos de previsão, conforme é mostrado na figura 4.12. Nesta, podemos ver diferenças claras entre algumas metodologias. A performance utilizando o filtro de onduletas é pior para todos os casos, mostrando diferença significativa com todos os outros grupos. O método de acoplamento fase-amplitude, que se mostrou o de maior performance, tem valor significativo para diferença entre grupos para todos os casos, exceto contra o método da transformada de onduletas sem filtro, para o intervalo de 20 a 10 minutos.

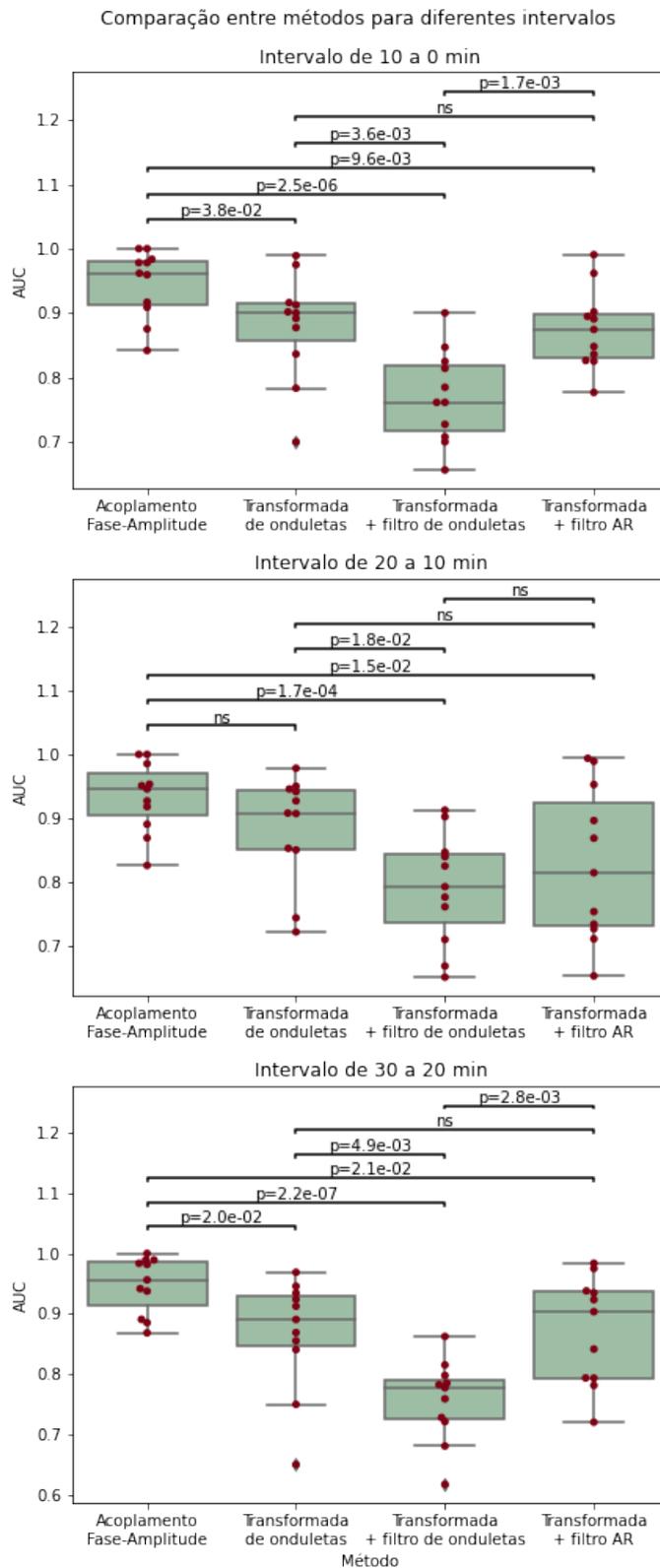


Figura 4.12: Comparação entre métodos diferentes (para os 3 intervalos estudados) e seu valor de significância (ns indicando valor $p \geq 0,05$).

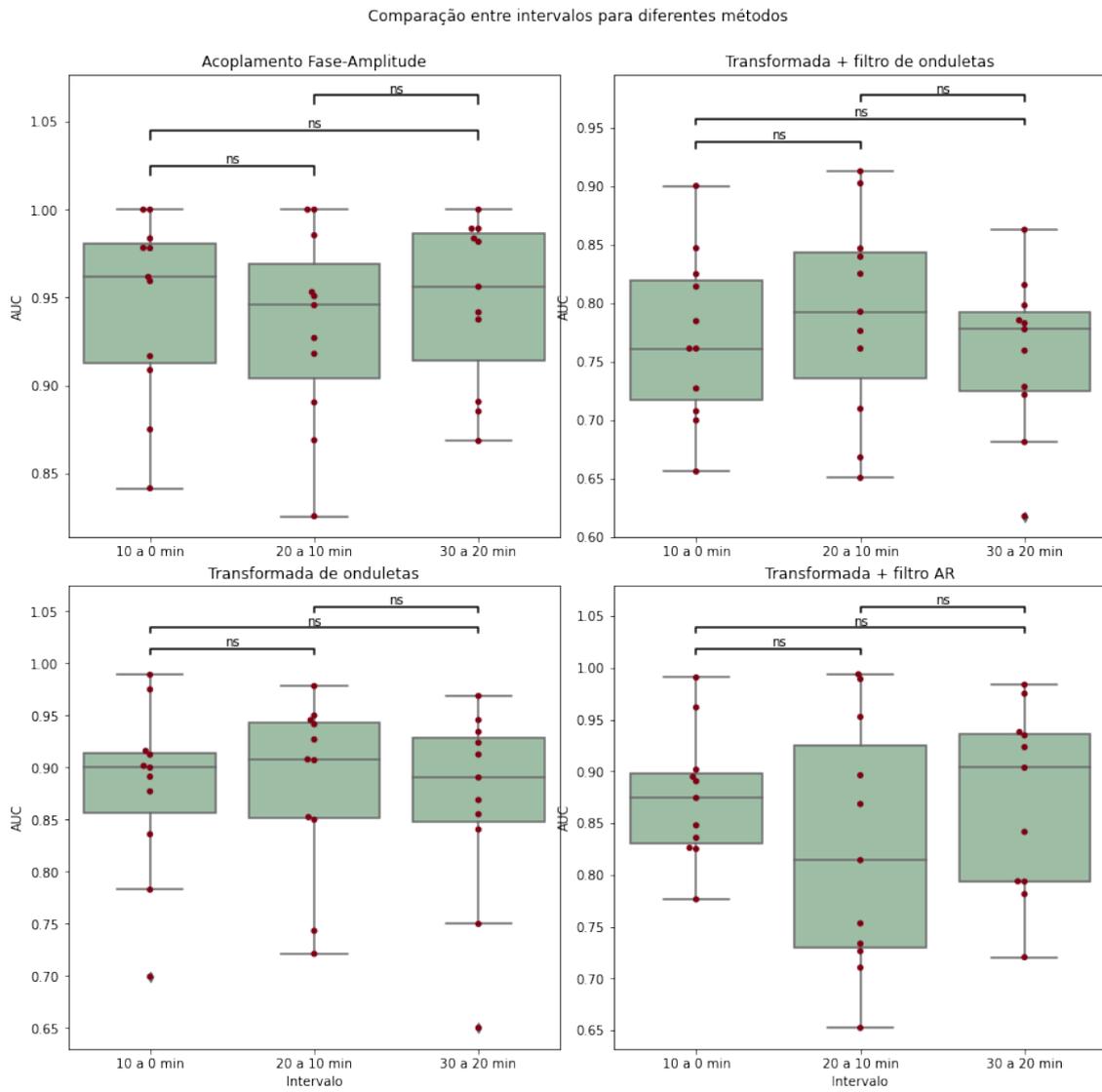


Figura 4.13: Comparação entre intervalos diferentes (para os 4 métodos estudados) e seu valor de significância (ns indicando valor $p \geq 0,05$).

Capítulo 5

Discussão

Os resultados apresentados refletem positivamente nas hipóteses apresentadas anteriormente neste trabalho. Podemos primeiramente observar como a análise primária dos dados já começa a revelar características interessantes sobre as crises epiléticas dos pacientes estudados. As crises apresentam estatísticas relevantes sobre sua distribuição, como suas durações distribuídas em uma lei de potências.

Essa distribuição dá indícios sobre as características das redes neuronais presentes no cérebro e sua conectividade. Outros trabalhos se aprofundam muito mais nessas características de conectividade, mas é importante entendê-los tanto para o estudo de epilepsia quanto para a modelização computacional dos fenômenos cerebrais.

Brevemente, podemos comparar as hipóteses levantadas com os resultados do modelo usando redes convolucionais. Durante a modelização foram seguidas técnicas de *estado da arte* para manipular os dados, como a separação em conjuntos dos dados, treinamento de hiper-parâmetros e uma métrica que pudesse esclarecer o fenômeno que foi buscado.

O estudo foi feito separando o conjunto de dados em 3 segmentos; conjunto de treinamento, conjunto de desenvolvimento e conjunto de teste. A separação desses conjuntos, e a garantia dentro do fluxo de dados de que esses conjuntos não vão interferir uns com os outros, garante que a performance que estamos observando vem de resultados que seriam o mais próximo possível do caso real.

A separação desses dados, utilizando o conjunto de treinamento para treinar o modelo e o conjunto de desenvolvimento para a otimização dos parâmetros faz com que o conjunto de teste seja apenas utilizado para a coleta da performance final, não sendo observado em nenhum momento anterior do fluxo de dados e também garantindo que nenhum ajuste é feito após o conjunto de teste ser utilizado.

Além disso, a separação em segmentos temporais do conjunto de dados mostrou que é possível prever a ocorrência das crises há um certo tempo do seu início, levantando os indícios de que essas crises epiléticas espontâneas (sem atividades externas que causam o seu início tem na verdade seus primeiros indícios já algum tempo antes do mesmo.

5.1 Análise utilizando espectrogramas

Os resultados da análise usando espectrogramas demonstrou, primeiramente, a confirmação das hipóteses do trabalho, da presença de um fenômeno que possa prever as

crises epilépticas (tendo uma performance superior à aleatória para períodos minutos antes de uma crise) e também da universalidade deste fenômeno, sendo apresentado, em diversas intensidades e performances, para todos os pacientes estudados.

O resultado da métrica AUC acima de 0.5, seu valor onde os resultados obtidos correspondem ao aleatório, indica que o modelo teve sucesso em prever as crises.

A presença dos filtros também revela resultados interessantes sobre a presença do ruído $1/f$ mencionado. Um primeiro ponto a se notar é que em grande parte dos casos a presença do filtro de ondulas diminuiu a performance daquele modelo, indicando que este filtro pode ter removido parte . Essa remoção não é universal em relação ao sinal $1/f$ dado que o filtro autoregressivo manteve uma performance elevada em grande parte dos casos.

Observa-se em praticamente todos os casos, exceto paciente 21, que a performance do modelo utilizando o filtro autoregressivo e o modelo sem os filtros teve performances semelhantes. A performance semelhante é um indicativo de que o fenômeno investigado aqui não é dependente desse ruído, ao menos não de uma forma que esse filtro possa removê-la.

Outro evento notável é que os três intervalos de tempo não alteraram a performance média dos resultados, indicando que a performance está muito mais relacionada ao modelo utilizado e especificidades do paciente. A presença do fenômeno que permite realizar a previsão de crises existe ao menos 30 minutos antes da mesma, e um modelo pode ser treinado utilizando apenas um intervalo de tempo antes dessa crise, e não dados que representem a totalidade dos 30 minutos.

Uma explicação possível é que o modelo possa ter atingido seu "limite" com os dados disponíveis. Espera-se que o fenômeno de previsão esteja mais presente conforme a crise se aproxima, porém algumas limitações dos dados (como por exemplo a técnica de pré-processamento utilizada, ou a frequência de amostragem dos dados (256 Hz nos permite estudar frequências de até 128 Hz, embora sabe-se que a epilepsia apresenta disparos com frequências mais altas) impedem que o modelo consiga identificar mais do que uma certa porcentagem das crises.

Como este é um modelo de caixa preta utilizando redes neurais artificiais profundas, não é possível descobrir quais características o modelo utiliza para sua base de resultados de forma simples, e técnicas de "abertura" da caixa preta são necessárias. Esse tipo de análise já foi feita para alguns modelos convolucionais treinados para conjuntos de dados clássicos, como o MNIST[64, 65], onde o objetivo é criar um modelo que identifique os números 0 a 9 escritos à mão.

A abertura da caixa preta pode não ser tão simples de realizar num caso como esse, onde a interpretação de um espectrograma já não é tão direta como a visualização de um número, e as diversas camadas convolucionais podem encontrar características que não são facilmente interpretáveis por humanos.

Uma análise do tipo pode se mostrar necessária em caso de implementação desse modelo para usos em mundo real, onde as necessidades de segurança são maiores do que num trabalho teórico.

5.2 Análise usando acoplamento fase-amplitude

Neste resultado podemos ver novamente a performance acima de 0.5 em todos os casos, indicando um resultado fora do que seria esperado num modelo "tolo". A performance indica que essa análise também comprova as hipóteses levantadas, onde

existe um fenômeno nos pacientes com epilepsia que permite prever as crises em um dado tempo anterior à sua ocorrência.

A escolha de utilizar apenas o dado não filtrado, excluindo assim a análise múltipla utilizando os dados puros além dos filtros de onduletas e filtro autoregressivo foi feita pela performance dos resultados no modelo anterior. Ao observar uma performance semelhante entre os dados não filtrados e o filtro que obteve a melhor performance, perde o sentido adicionar uma camada a mais no fluxo de dados para essa nova análise.

Em princípio, o filtro autoregressivo não altera a fase do sinal em frequências mais baixas e, por sua característica de ser um filtro “passa alta”, não alteraria a frequência de forma significativa em frequências mais altas. Ainda assim, uma análise breve feita em dois dos pacientes escolhidos por ter uma performance próxima da média das performances não mostrou uma melhora ou piora significativa.

Aqui foram usados os mesmos cuidados na montagem dos dados utilizados na análise anterior, separando os dados no conjunto de treinamento, desenvolvimento e teste. Os resultados apresentados foram todos extraídos usando o conjunto de teste selecionado para cada paciente, e nenhuma alteração no modelo foi feita após esses dados serem extraídos; toda alteração possível no modelo e hiper-parâmetros foi feita durante a utilização do conjunto de treino e desenvolvimento.

Os resultados de performance média estarem entre 92.9% e 94.3% nos 3 grupos indica que não houve uma variação significativa de performance por conta da escolha do intervalo de tempo. Embora possa-se observar uma variação suave em vários casos, excluindo-se apenas aqueles cuja performance esteve em 100% para os 3 grupos, essa variação não foi consistentemente uma “queda” conforme a distância temporal da crise aumentada, e sim resultados de flutuações dos dados.

Estes resultados também apresentam uma melhora significativa em relação ao estudo anterior, aumentando sua performance média em torno de 12% e permitindo que a AUC de alguns pacientes chegasse em 100%. Uma AUC em 100% indica que do nosso conjunto de teste não houve nenhum erro de previsão.

A melhora de performance indica que o novo conjunto de dados que é utilizado para a entrada do modelo traz características que permitem que o modelo aprenda *melhor* como prever os dados. Aqui, o termo *melhor* pode indicar diversos fatores.

1. O uso do acoplamento fase-amplitude apresenta uma característica dos dados que é necessária para a previsão dos pontos que antes não eram previsto, ou seja, a análise dos espectrogramas poderia remover ou dificultar a presença destas características (que não necessariamente sabemos quais são, por conta do modelo caixa-preta).
2. A análise por acoplamento revelou uma característica escondida dos dados que é necessária para essa previsão e que a análise por espectrogramas não conseguiu revelar.
3. A análise por acoplamento permitiu que o aprendizado fosse *acelerado*. Ou seja, por conta de termos um número limitado de iterações até parar o treinamento do nosso modelo, é possível que a performance do modelo por espectrogramas poderia ser melhor, mas para isso este modelo precisaria treinar por um número muito maior de iterações, tornando a análise não factível de forma prática, onde o tempo é um fator limitante.

Uma análise mais profunda é necessária para entender exatamente qual (ou quais) desses fatores é responsável pela diferença de performance. Mas ainda é importante ressaltar que diversos estudos já investigaram a presença de acoplamento fase-amplitude nas frequências aqui estudadas durante o período pré-ictal, reforçando que esse fenômeno pode ser um preditor da presença de crises epiléticas[58].

5.3 Conclusão

Neste trabalho foi investigada a possibilidade de prever crises epiléticas utilizando modelos de aprendizado de máquina. Os resultados coletados mostram que a previsão é possível e dependente das características do modelo e também de como os dados são organizados e suas características extraídas.

Os dados utilizados foram coletados usando medidas de eletroencefalogramas; dentro do campo de aprendizado de máquina, pode-se inclusive utilizar os próprios dados brutos (série temporal medida diretamente do aparelho) para a previsão.

Dependendo de como os dados estão apresentados, diferentes modelos podem ser utilizados que se adequam a eles. Séries temporais costumam utilizar redes chamadas LSTM (*long short-term memory*[66], um tipo de rede neural artificial recorrente), elaboradas para tentar extrair características temporais dos dados. Outras técnicas de manipulação de dados permitem que redes neurais artificiais também possam ser utilizadas para previsão temporal.

A previsão usando essas redes, no nosso caso, exigiria mais trabalhos de manipulação computacional que por vezes não traria um bom custo-benefício em questão de tempo de processamento e performance, pois os dados aqui utilizados são da ordem de dezenas de *gigabytes*, e o treinamento destes modelos necessita de uso de algoritmos de *big data* e capacidade computacional acima da disponível.

Além disso, nos últimos anos pesquisas comparando as LSTM (que por alguns anos foram o estado da arte em previsão de séries temporais) com redes convolucionais tem mostrado que para muitos casos de previsão redes convolucionais tem performances melhores além de não apresentar alguns problemas clássicos de LSTM (*exploding gradients* e *vanishing gradients*)[67].

Os modelos de aprendizado seguem o princípio de ajustar funções genéricas de acordo com os dados, ou seja, uma rede neural simula uma função genérica de entradas referentes à entrada de dados e saída referente aos dados de saída. Assim, treinar uma rede neural significa ajustar uma função genérica, representada pela rede, aos dados. Num caso ideal, a rede treinada é uma função que mapeia exatamente os dados de entrada para os dados de saída.

Alguns problemas podem surgir nesse meio. Os dados utilizados para treinamento representam apenas uma amostra do que é o modelo “físico” que explica o fenômeno, ou seja, o ajuste da função sempre será feito para uma parte do fenômeno, e está sujeito a um viés de amostra. Além disso, todo dado coletado tem naturalmente um ruído associado que não necessariamente é previsível, então o ajuste dessa função representada pela rede será sujeito a esse ruído. Técnicas para reduzir *overfitting* são implementadas em parte por conta desses vieses.

A manipulação e extração de características tem um papel muito importante nos algoritmos de aprendizado, pois permitem que o aprendizado seja feito mais rápido. A extração de características para usar de entrada nos dados altera a função que

representa o modelo e essa alteração pode torná-la uma função mais fácil de ser ajustada.

Outro detalhe importante é que o nosso modelo tenta prever um caso físico real que são as características do cérebro do paciente que podem ser medidas por EEG e que são representativas de uma futura crise epiléptica. Já foi mencionado que crises epiléticas alteram a conectividade cerebral de forma plástica; além disso, o cérebro está em constante modificação ao longo da vida [68, 69].

Essas mudanças de conectividade fazem com que um modelo treinado para certos dados possa ficar obsoleto se não houver uma atualização periódica de seus parâmetros. Modelos que usam dados recorrentes para treinar seus valores existem e já são utilizados em muitas áreas. Aqui, por conta de limitações do conjunto de dados que temos (dados representativos de apenas 24 horas de medidas) nenhuma análise desse tipo foi feita.

Além disso, os modelos aqui treinados utilizaram apenas os dados disponíveis pelo conjunto de dados CHB-MIT, representando apenas alguns pacientes com epilepsia. Existem diversos tipos de epilepsia com diversas causas associadas [20]. Embora não tenhamos explorado aqui diferenças entre tipos de epilepsia e sua previsibilidade, utilizamos modelos genéricos que tentam se adequar aos dados de pacientes individualmente, fazendo com que a análise seja independente de características genéticas ou funcionais de cada um destes pacientes. Ainda assim, é possível haver casos onde as crises epiléticas não possam ser previstas.

A viabilidade da previsão de crises e sua boa performance mostra que estes modelos podem ser utilizados em casos de mundo real. Sendo a epilepsia uma doença que afeta uma grande parcela da população e a grande quantidade de pessoas com epilepsia intratável, um aparato que permitisse a previsão de crises até 30 minutos antes da ocorrência da mesma pode ser de grande utilidade para essas pessoas, como forma de alívio de ansiedade e angústia desses pacientes [70].

Além disso, com a alta conectividade do mundo moderno, a presença de aparelhos inteligentes que carregamos conosco (smartphones, relógios inteligentes, etc) permite termos um aparelho que possa realizar cálculos necessários em tempo real. Há também o desenvolvimento de aparelhos de EEG portáteis e que podem funcionar por baterias e se comunicar com estes aparelhos.

Novas tecnologias criam também a possibilidade de evitar situações de perigo na iminência de uma crise, como dirigir, e a aplicação de tratamentos agudos como estimulação transcraniana ou cerebral profunda de forma aguda, apenas na iminência da crise, ao invés da forma crônica [71].

Embora os modelos aqui utilizados necessitem de um certo tempo de treinamento e o tratamento do conjunto dos dados, tanto em formato de espectrograma quanto em acoplamento, também demore um certo tempo, o tratamento de um ponto dos dados e a previsão do mesmo é computacionalmente rápido, dezenas de vezes mais rápido que o tempo de 30 minutos a partir de onde verificamos que a previsão é possível. Assim, um aparelho de previsão se torna possível e possivelmente prático de ser desenvolvido, permitindo que essas pessoas com da epilepsia possam realizar atividades do dia a dia que lhes são impedidas.

Apêndice A

Modelo 10-20 de distribuição de eletrodos

O sistema internacional 10-20 é um método para descrever e distribuir os eletrodos no escalpo durante um exame de eletroencefalografia. Este sistema tem objetivo de padronizar os métodos de testagens e medidas, permitindo que o resultado da medida de um paciente possa ser estudado e reproduzido com maior facilidade. O sistema se baseia na relação entre a localização de um eletrodo e a área do córtex cerebral associada à posição do mesmo.

Os dois números “10” e “20” referem-se às distâncias entre os eletrodos adjacentes, que são 10% ou 20% do total entre a frente e trás ou esquerda e direita do crânio.

Uma medida pode ser feita dos pontos de referência *nasion* até o *inion* no topo da cabeça (ver figura A.1). A nomenclatura dos pontos é atribuída de acordo com a região em que estão localizados, Fp = frontal polar, F = frontal, T = temporal, C = central, P = parietal e O = occipital. A nomenclatura Z significa “zero” e é utilizada para os eletrodos que ficam na linha média do plano sagital (FpZ, Fz, Cz, Oz). Os números pares identificam os eletrodos colocados no hemisfério direito e os ímpares os colocados no hemisfério esquerdo.

O *nasion* fica localizado no topo do nariz entre as sobrancelhas e o *inion*, fica na base do crânio atrás da cabeça. A distância dos dois pontos de referência é medida é feita marcando os pontos sobre a linha mediana do crânio, Fpz e Oz com 10% da distância entre o *nasion* e o *inion* e os pontos Fz, Cz e Pz com 20% desta distância.

Os pontos F3, F4, P3 e P4 ficam a distâncias iguais de seus vizinhos.

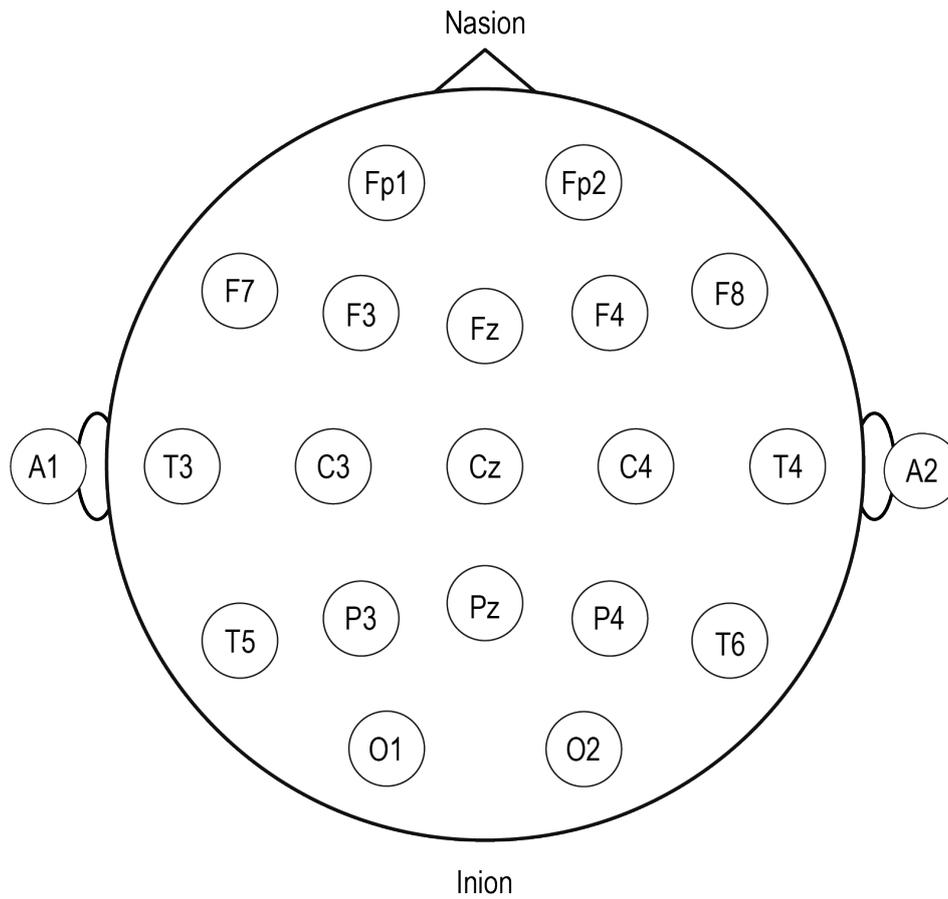


Figura A.1: Disposição de eletrodos em uma medida de EEG seguindo o padrão internacional 10-20. Essa disposição segue normas para replicar a disposição dos eletrodos, onde o 10-20 significa que os eletrodos estão dispostos a distâncias que são 10% ou 20% do total da distância total da frente até a parte de trás da cabeça ou da esquerda para a direita. Os nomes dos eletrodos são abreviações para as regiões cerebrais do local, como pré-frontal (Fp), frontal (F), temporal (T), parietal (P), occipital (O) e central (C).

Glossário

AUC *Area under curve*, a área calculada abaixo da curva ROC.. 30, 45

dropout Alteração na conectividade entre duas camadas de uma rede neural, onde as conexões de uma rede densa (100% conectada) são removidos aleatoriamente baseado no seu fator (0.4 para remover 40% das conexões). 30

max-pooling Tipo de *kernal* que utiliza o valor máximo interno. 30

ROC *Receiver operating characteristic curve*, em português curva característica de operação do receptor, indica a capacidade de discriminação de um classificador binário quando seu valor de corte é alterado.. 30

Bibliografia

- [1] Robert S Fisher et al. “ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy”. Em: *Epilepsia* 55.4 (2014), pp. 475–482.
- [2] Ingrid E Scheffer et al. “ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology”. Em: *Epilepsia* 58.4 (2017), pp. 512–521.
- [3] *Epilepsy*. Jun. de 2019. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- [4] M.D. Bernard S. Chang e M.D. Daniel H. Lowenstein. “Epilepsy”. Em: *nejm* 349.6088 (2003), pp. 1257–1266.
- [5] David E Rumelhart, Geoffrey E Hinton e Ronald J Williams. “Learning representations by back-propagating errors”. Em: *nature* 323.6088 (1986), pp. 533–536.
- [6] Jerome Friedman, Trevor Hastie, Robert Tibshirani et al. *The elements of statistical learning*. Vol. 1. 10. Springer series in statistics New York, 2001.
- [7] Stephen M Stigler. *The history of statistics: The measurement of uncertainty before 1900*. Harvard University Press, 1986.
- [8] Arthur L Samuel. “Some studies in machine learning using the game of checkers”. Em: *IBM Journal of research and development* 3.3 (1959), pp. 210–229.
- [9] Joseph Weizenbaum. “ELIZA—a computer program for the study of natural language communication between man and machine”. Em: *Communications of the ACM* 9.1 (1966), pp. 36–45.
- [10] Pat Langley. *The changing science of machine learning*. 2011.
- [11] *Machine Learning in Healthcare: Examples, Tips & Resources: UIC Online*. Nov. de 2020. URL: <https://healthinformatics.uic.edu/blog/machine-learning-in-healthcare/>.
- [12] Ozan Oktay et al. “Evaluation of Deep Learning to Augment Image-Guided Radiotherapy for Head and Neck and Prostate Cancers”. Em: *JAMA network open* 3.11 (2020), e2027426–e2027426.
- [13] Matthew McDermott et al. “Reproducibility in machine learning for health”. Em: *arXiv preprint arXiv:1907.01463* (2019).
- [14] Cathy O’neil. *Weapons of math destruction: How big data increases inequality and threatens democracy*. Crown, 2016.
- [15] Danton S Char, Nigam H Shah e David Magnus. “Implementing machine learning in health care—addressing ethical challenges”. Em: *The New England journal of medicine* 378.11 (2018), p. 981.

- [16] Neil Rubens et al. “Active learning in recommender systems”. Em: *Recommender systems handbook*. Springer, 2015, pp. 809–846.
- [17] Matthias Ihle et al. “EPILEPSIAE—A European epilepsy database”. Em: *Computer methods and programs in biomedicine* 106.3 (2012), pp. 127–138.
- [18] Ary L Goldberger et al. “PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals”. Em: *circulation* 101.23 (2000), e215–e220.
- [19] Levin Kuhlmann et al. “Seizure prediction—ready for a new era”. Em: *Nature Reviews Neurology* 14.10 (2018), pp. 618–630.
- [20] Elaine Kiriakopoulos. *Types of Seizures*. Mar. de 2017. URL: <https://www.epilepsy.com/learn/types-seizures>.
- [21] Helen E Scharfman. “The neurobiology of epilepsy”. Em: *Current neurology and neuroscience reports* 7.4 (2007), pp. 348–354.
- [22] Anh Bui et al. “Microcircuits in epilepsy: heterogeneity and hub cells in network synchronization”. Em: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 5.11 (2015), a022855.
- [23] Jeanne T Paz e John R Huguenard. “Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus?” Em: *Nature neuroscience* 18.3 (2015), p. 351.
- [24] Premysl Jiruska et al. “Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses”. Em: *The Journal of physiology* 591.4 (2013), pp. 787–797.
- [25] Asla Pitkänen et al. “Epileptogenesis”. Em: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 5.10 (2015), a022822.
- [26] Jerome Engel Jr e Asla Pitkänen. “Biomarkers for epileptogenesis and its treatment”. Em: *Neuropharmacology* 167 (2020), p. 107735.
- [27] Aminu T Abdullahi e Lawan H Adamu. “Neuronal network models of epileptogenesis”. Em: *Neurosciences* 22.2 (2017), p. 85.
- [28] Mario Chavez et al. “Functional modularity of background activities in normal and epileptic brain networks”. Em: *Physical review letters* 104.11 (2010), p. 118701.
- [29] J Craig Henry. “Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields”. Em: *Neurology* 67.11 (2006), pp. 2092–2092.
- [30] Fernando Lopes da Silva. “EEG and MEG: relevance to neuroscience”. Em: *Neuron* 80.5 (2013), pp. 1112–1128.
- [31] Jennifer J Newson e Tara C Thiagarajan. “EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies”. Em: *Frontiers in human neuroscience* 12 (2019), p. 521.
- [32] Andreas Keil et al. “Committee report: publication guidelines and recommendations for studies using electroencephalography and magnetoencephalography”. Em: *Psychophysiology* 51.1 (2014), pp. 1–21.

- [33] György Buzsáki, Costas A Anastassiou e Christof Koch. “The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes”. Em: *Nature reviews neuroscience* 13.6 (2012), pp. 407–420.
- [34] Henrik Lindén, Klas H Pettersen e Gaute T Einevoll. “Intrinsic dendritic filtering gives low-pass power spectra of local field potentials”. Em: *Journal of computational neuroscience* 29.3 (2010), pp. 423–444.
- [35] Paul L Nunez, Ramesh Srinivasan et al. *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA, 2006.
- [36] George EP Box et al. *Time series analysis: forecasting and control*. John Wiley & Sons, 2015.
- [37] Ethem Alpaydin. *Introduction to machine learning*. MIT press, 2020.
- [38] Ronald van Loon. *Machine Learning Explained: Understanding Supervised, Unsupervised, and Reinforcement Learning*. Jan. de 2018. URL: <https://datafloq.com/read/machine-learning-explained-understanding-learning/4478>.
- [39] Geoffrey E Hinton, Terrence Joseph Sejnowski et al. *Unsupervised learning: foundations of neural computation*. MIT press, 1999.
- [40] Richard S Sutton e Andrew G Barto. *Reinforcement learning: An introduction*. MIT press, 2018.
- [41] Kevin P Murphy. *Machine learning: a probabilistic perspective*. MIT press, 2012.
- [42] Aurélien Géron. *Hands-on machine learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, tools, and techniques to build intelligent systems*. O’Reilly Media, 2019.
- [43] Yun Xu e Royston Goodacre. “On splitting training and validation set: a comparative study of cross-validation, bootstrap and systematic sampling for estimating the generalization performance of supervised learning”. Em: *Journal of Analysis and Testing* 2.3 (2018), pp. 249–262.
- [44] Sonya B Dumanis et al. “Seizure forecasting from idea to reality. Outcomes of the my seizure gauge epilepsy innovation institute workshop”. Em: *Eneuro* 4.6 (2017).
- [45] Levin Kuhlmann et al. “The role of multiple-scale modelling of epilepsy in seizure forecasting”. Em: *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 32.3 (2015), p. 220.
- [46] Shufang Li et al. “Seizure prediction using spike rate of intracranial EEG”. Em: *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering* 21.6 (2013), pp. 880–886.
- [47] Klaus Lehnertz et al. “Evolving networks in the human epileptic brain”. Em: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 267 (2014), pp. 7–15.
- [48] Marie-Therese Kuhnert, Christian E Elger e Klaus Lehnertz. “Long-term variability of global statistical properties of epileptic brain networks”. Em: *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 20.4 (2010), p. 043126.

- [49] Rakesh Malladi et al. “Mutual information in frequency and its application to measure cross-frequency coupling in epilepsy”. Em: *IEEE Transactions on signal processing* 66.11 (2018), pp. 3008–3023.
- [50] Vasily Grigorovsky et al. “Cross-frequency coupling features of postictal generalized EEG suppression state”. Em: *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE. 2019, pp. 5137–5140.
- [51] Hojjat Adeli, Samanwoy Ghosh-Dastidar e Nahid Dadmehr. “A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG subbands to detect seizure and epilepsy”. Em: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.2 (2007), pp. 205–211.
- [52] Ali H Shoeb e John V Guttag. “Application of machine learning to epileptic seizure detection”. Em: *Proceedings of the 27th International Conference on Machine Learning (ICML-10)*. 2010, pp. 975–982.
- [53] PhysioToolkit PhysioBank. “PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals”. Em: *Circulation* 101.23 (2000), e215–e220.
- [54] Gyorgy Buzsaki. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- [55] Ingrid Daubechies. *Ten lectures on wavelets*. SIAM, 1992.
- [56] Miroslaw Latka et al. “Wavelet analysis of epileptic spikes”. Em: *Physical Review E* 67.5 (2003), p. 052902.
- [57] Gidon Eshel. “The yule walker equations for the AR coefficients”. Em: *Internet resource* 2 (2003), pp. 68–73.
- [58] Hanyue Zhou et al. “Phase-amplitude coupling analysis for seizure evolvement using Hilbert Huang transform”. Em: *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE. 2016, pp. 1022–1025.
- [59] Yousef Salimpour e William S Anderson. “Cross-frequency coupling based neuromodulation for treating neurological disorders”. Em: *Frontiers in neuroscience* 13 (2019), p. 125.
- [60] Xavier Glorot, Antoine Bordes e Yoshua Bengio. “Deep sparse rectifier neural networks”. Em: *Proceedings of the fourteenth international conference on artificial intelligence and statistics*. JMLR Workshop e Conference Proceedings. 2011, pp. 315–323.
- [61] Tom O’Malley et al. *Keras Tuner*. <https://github.com/keras-team/keras-tuner>. 2019.
- [62] *Classification: ROC Curve and AUC — Machine Learning Crash Course*. Fev. de 2020. URL: <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/roc-and-auc>.
- [63] Ryan T Canolty et al. “High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex”. Em: *science* 313.5793 (2006), pp. 1626–1628.
- [64] Dan Claudiu Cirezan et al. “Convolutional neural network committees for handwritten character classification”. Em: *2011 International conference on document analysis and recognition*. IEEE. 2011, pp. 1135–1139.

- [65] Pierre Sermanet, Soumith Chintala e Yann LeCun. “Convolutional neural networks applied to house numbers digit classification”. Em: *Proceedings of the 21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR2012)*. IEEE, 2012, pp. 3288–3291.
- [66] Zheng Zhao et al. “LSTM network: a deep learning approach for short-term traffic forecast”. Em: *IET Intelligent Transport Systems* 11.2 (2017), pp. 68–75.
- [67] Prasanna Sethuraman. *A Comparison of DNN, CNN and LSTM using TF/Keras*. Set. de 2020. URL: <https://towardsdatascience.com/a-comparison-of-dnn-cnn-and-lstm-using-tf-keras-2191f8c77bbe>.
- [68] Helen E Scharfman. “Epilepsy as an example of neural plasticity”. Em: *The Neuroscientist* 8.2 (2002), pp. 154–173.
- [69] NC De Lanerolle et al. “Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy”. Em: *Brain research* 495.2 (1989), pp. 387–395.
- [70] Robert S Fisher et al. “The impact of epilepsy from the patient’s perspective I. Descriptions and subjective perceptions”. Em: *Epilepsy research* 41.1 (2000), pp. 39–51.
- [71] Kais Gadhomi et al. “Seizure prediction for therapeutic devices: A review”. Em: *Journal of neuroscience methods* 260 (2016), pp. 270–282.