

## RELAÇÃO DE COEFICIENTES DE DETRENDED-FLUCTUATION-ANALYSIS (DFA) E OSCILAÇÕES DE ALTA-FREQUÊNCIA (HFO) COM OCORRÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS

F.H. Simozo\*, J.B. Destro Filho\*\*, T.R. Velasco\*\*\*, L.O. Murta Jr.\*

\*Departamento de Física, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

\*\* Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

\*\*\* Centro de Cirurgia de Epilepsia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil  
e-mail: fsimozo@usp.br

**Resumo:** Oscilações de Alta Frequência (ou *High Frequency Oscillations* - HFO) são marcadoras de atividades epileptogênicas presentes em sinais de eletroencefalografia adquiridos em alta frequência. Artefatos de alta frequência são usualmente confundidos com HFOs, portanto devem testadas quanto a características biologicamente compatíveis. No presente trabalho, utilizamos métodos baseados na Análise de Flutuações Destendenciada (DFA) e detecção de HFO para análise de sinais de EEG de pacientes diagnosticados com epilepsia em uma tentativa de avaliar o quão bem estes métodos se comportam no cenário de predição de crises. Fomos capazes de distinguir estatisticamente os coeficientes obtidos no estágio pré-ictal dos coeficientes obtidos no estágio inter-ictal, sugerindo que os métodos podem ser utilizados para o desenvolvimento de algoritmos de detecção de crises epiléticas.

**Palavras-chave:** Epilepsia, Eletroencefalograma, Predição de crises, Análise de flutuações destendenciada, Oscilações de alta frequência.

**Abstract:** *High frequency oscillations (HFO) are markers of epileptogenic activities in electroencephalograph signals acquired at high sampling rates. High frequency artifacts are usually confused with HFOs therefore should tested for biologically compatible features. In this paper, we use methods based on Detrended Fluctuation Analysis and HFO detection to the analysis of EEG signal from patients diagnosed with epilepsy in an attempt of testing how well these methods would behave in a seizure prediction scenario. We were able to statistically distinguish the coefficients obtained on the pre-ictal stage from the coefficients obtained on the inter-ictal stage, suggesting that the proposed method may be used for the development of algorithms for seizure detection.*

**Keywords:** *Epilepsy, Electroencephalogram, Seizure prediction, Detrended Fluctuation Analysis, High Frequency Activity.*

### Introdução

Sinais de eletroencefalografia (EEG) são comumente utilizados para estudar dinâmicas relacionadas a

condições cerebrais como epilepsia, uma vez que provém uma janela direta para investigar as dinâmicas de atividade cerebral [1].

Desde a primeira identificação de padrões conhecidos como Oscilações de Alta Frequência (*High Frequency Oscillations* – HFO) em 1999 [2], vários pesquisadores observaram a potencial ligação entre as ocorrências de HFO e de crises epiléticas [3,4]. Alguns achados, como a identificação de padrões de HFOs em indivíduos saudáveis sob certas circunstâncias, sugerem que ainda há muito espaço para estudos com o intuito de melhor compreender e classificar estes padrões de forma eficiente [6,7].

A predição de crises pode causar grande impacto em investigações relacionadas ao diagnóstico e tratamento em epilepsia com possibilidades de exame SPECT pré-ictal [2], intervenções médicas para evitar a ocorrência dos disparos neuronais e até permitir que o paciente se prepare para a ocorrência da crise, elevando a qualidade de vida [8].

### Materiais e métodos

Neste estudo foi utilizada a Análise de Flutuações Destendencionadas para extrair características do EEG de escalpo de pacientes com epilepsia em uma tentativa de identificar alterações nas séries temporais de tais características que poderiam estar associadas à ocorrência de crises epiléticas

**Detrended Fluctuation Analysis** – O método de Análise de Flutuações Destendencionada (DFA) foi inicialmente desenvolvido para análise de séries de batimento cardíaco não estacionárias [9]. Capaz de fornecer um parâmetro para representar propriedades de correlação de leis de potência a longo prazo de um sinal, este método possui como vantagem a capacidade de detectar correlações mesmo quando a série temporal não é estacionária [10].

Seja um sinal  $x[i], i = [0 \dots N]$ , o método consiste em obter a série temporal integrada  $x_{int}[j] = \sum_{i=0}^j x[i]$  que é então dividida em segmentos de tamanho  $L$  e cada segmento é aproximado à uma função linear, da forma  $y = ax + b$ . O desvio quadrático médio entre a série integrada e a aproximação linear é calculado utilizando a expressão

$$F[L] = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_{int}[i] - y[i])^2} \quad (1)$$

O valor de  $F[L]$  aumenta com o aumento de  $L$ , já que, utilizando escalas maiores, a aproximação linear será mais pobre, resultando em maior desvio. De fato, a relação entre  $F[L]$  e  $L$  é dada pela lei de potência

$$F[L] \propto L^\alpha \quad (2)$$

Um gráfico entre  $\log(F[L])$  vs  $\log(L)$  fornecerá o coeficiente  $\alpha$  como o coeficiente angular da reta obtida.

É comum a ocorrência do chamado *crossover phenomena*, em que os dados são melhores ajustados utilizando duas retas com dois coeficientes angulares diferentes,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ .

Para obter uma série de coeficientes da DFA em função do tempo, o sinal de EEG original foi dividido em segmentos de tamanho  $N$  e, para cada segmento, o método foi aplicado para obter os dois alfas. Este processo resulta em uma série temporal para cada coeficiente, e a resolução temporal desta série é de  $\Delta t = N/f_s$ , onde  $f_s$  é a frequência de amostragem do sinal EEG. O método da DFA não resulta em uma boa estimativa para os coeficientes em sinais com poucas amostras [9]. O tamanho de segmento deve ser definido de forma a balancear a resolução temporal e a precisão na estimativa dos coeficientes. Para este fim, foi definido  $N = 5000$ , tamanho próximo da ordem de grandeza sugerida pela literatura, que resulta em uma resolução temporal de  $\Delta t = 19.53s$ .

**Detecção de HFO** – Normalmente os métodos de detecção de HFO se baseiam em identificação de aumento local de energia ou potência. Comparações entre métodos mostram que existem certas circunstâncias em que alguns algoritmos são mais eficientes que outros, como na presença de um grande número de HFO ocorrendo em um intervalo curto de tempo [11]. O método implementado neste estudo foi baseado em um algoritmo proposto por von Ellenriender e colaboradores [12].

Primeiramente, o sinal EEG é filtrado para que apenas as bandas de frequência de interesse ( $k$  bandas) sejam mostradas ( $y_k[i]$ ).

Calcula-se o limiar móvel ( $Th_k[i]$ ) e a média quadrática (RMS) para uma janela móvel de tamanho  $4N_k$  para cada  $y_k$  (equações 3 - 5), onde  $N_k$  é o número de amostras de um ciclo temporal da frequência central da banda de frequência em consideração.

$$Th_k[i] = Th_k[i-1] + c \left( \frac{1}{N_b} (z_k[i-2N_k] - z_k[i-N_b-2N_k]) \right) \quad (3)$$

$$z_k[i] = \min(Th_k[i], RMS[i]) \quad (4)$$

$$RMS[i] = \sqrt{\frac{1}{4N_k+1} \sum_{m=-2N_k}^{2N_k} y_k^2[i-m]} \quad (5)$$

Onde  $N_b = t_b f_s$ ,  $f_s$  é a frequência de amostragem do sinal EEG,  $t_b$  sendo um parâmetro fixo e  $c$  é a constante de proporcionalidade.

A RMS é então comparada com o limiar móvel para cada  $i$ . O resultado é uma série de mesmo tamanho do sinal (para cada  $k$ ), indicando as amostras em que houve um aumento local de atividade de alta frequência em relação à atividade de base.

No estágio de pré-deteção, foram utilizados filtros FIR passa banda obtidos através do método de janelamento, com janela de Hamming ( $\alpha = 0.54$ ). As frequências de corte foram  $f_1 = 80Hz$  e  $f_2 = 128Hz$  e a ordem 401. A resposta em frequência do filtro possui *ripple* de  $0.02dB$ , atenuação de  $-56dB$  e banda de transição de  $9.5dB$ . A resposta em fase dos filtros é linear, não introduzindo distorções de fase nos sinais.

Para obter uma série temporal de detecções de HFO de mesma resolução temporal que as séries obtidas pela DFA, o resultado das detecções foi condensado para um coeficiente de taxa de HFO (*HFO rate*), que indica quão grande foi o aumento da atividade de alta frequência em cada segmento de tamanho  $N$ .

$$HFO\ Rate[segmento] = \frac{\sum_{i=0}^N detect[i]}{N} \quad (7)$$

**Testes do algoritmo de detecção** – Para melhor avaliar a eficiência do algoritmo de detecção de HFO utilizado, foram desenvolvidos alguns testes com sinais simulados, caracterizando um ambiente totalmente controlado. Os testes tem como objetivo fornecer dados do comportamento do detector quando submetido ao ambiente mais simples capaz de ilustrar características que seriam avaliadas pelo detector.

Para tal, foram gerados sinais através da adição de componentes temporais senoidais de baixa frequência ( $< 40 Hz$ ), simulando as componentes de baixa frequência presentes no EEG, e, nestes sinais, foram adicionadas pequenas senóides de alta frequência ( $> 80 Hz$ ), com duração de 50ms, simulando o aumento local do RMS que caracteriza a ocorrência das HFOs. A razão entre as amplitudes dos sinais de baixa frequência para os sinais de alta frequência é de 20/1. Os sinais passaram por alterações e então foram submetidos ao detector. Os resultados são mostrados por taxa de detecção (numero de positivos verdadeiros dividido pelo número de HFO adicionadas ao sinal) em função da característica variada.

O primeiro teste envolveu a adição de ruído branco e a taxa de detecção foi avaliada em função da relação sinal ruído em alta frequência. O objetivo da adição de ruído é avaliar a capacidade de detecção com adição de componentes com frequência dentro da banda de interesse, aumentando a atividade de base do sinal filtrado que é alimentado ao detector.

O segundo teste envolveu a adição de cada vez mais trechos com alta frequência e a taxa de detecção foi avaliada em função da quantidade de HFO por segundo no sinal.

**Dados e aquisição** – Os dados utilizados consistem em uma seleção de registros de 10 pacientes, contendo 54 crises, do banco de dados CHB-MIT, coletado de pacientes com epilepsia no *Children's Hospital Boston* (Hospital de Crianças de Boston).

Todos os sinais foram adquiridos com frequência de 256 Hz com resolução de 16 bits, usando o sistema internacional 10 – 20 para o posicionamento de eletrodos e possuem marcações no início e fim de cada crise observada.

O conjunto de dados é descrito em detalhes em [13] e está disponível no banco de dados do PhysioNet [14].

**Análise estatística** – A análise estatística foi baseada na distribuição de coeficientes obtidos em quatro grupos diferentes. Os segmentos contendo qualquer parte do sinal pertencente à uma crise foram classificados para o *grupo crise* (Grupo C). Os segmentos antes da ocorrência da crise foram classificados para o *grupo pré-crise* (Grupo Pré). Os segmentos após a ocorrência da crise foram classificados para o *grupo pós-crise* (Grupo Pós). Os segmentos fora destas classificações foram classificados para o *grupo distante da crise* (Grupo D).

O teste utilizado é um teste t, sem considerar a variância para as duas distribuições comparadas igual (teste t de Welch).

**Resultados**

**Testes do detector de HFO** – A Figura 2 mostra resultados dos testes com sinais simulados envolvendo nível de ruído e concentração de HFO, respectivamente.

**Análise dos coeficientes obtidos** – A Figura 3 mostra as distribuições de média e desvio padrão para a análise estatística dos dados dos coeficientes obtidos, de acordo com a classificação estabelecida. Estes dados correspondem aos dados da Tabela 1.

Tabela 1: Dados de média e desvio padrão para os coeficientes obtidos pelo método de DFA e detecção de HFO, considerando a distribuição de grupos estabelecida (formato *média ± desvio padrão*).

Grupo	$\alpha_1$	$\alpha_2$	HFO rate
D	1.36 ±0.35	0.62 ±0.19	0.013 ±0.05
Pré	1.33 ±0.29	0.66 ±0.17	0.020 ±0.06
Pós	1.42 ±0.30	0.71 ±0.18	0.025 ±0.06
C	1.41 ±0.28	0.51 ±0.19	0.075 ±0.16

**Discussão**

**Testes do detector de HFO** – Das situações representadas na Figura 2, foi avaliado que o método utilizado só é capaz de diferenciar eficientemente as HFOs que se destacam da atividade de base em alta

frequência em uma relação de amplitude acima de 2 para 1, ocorrendo em uma taxa máxima de 1.7 HFO/s.

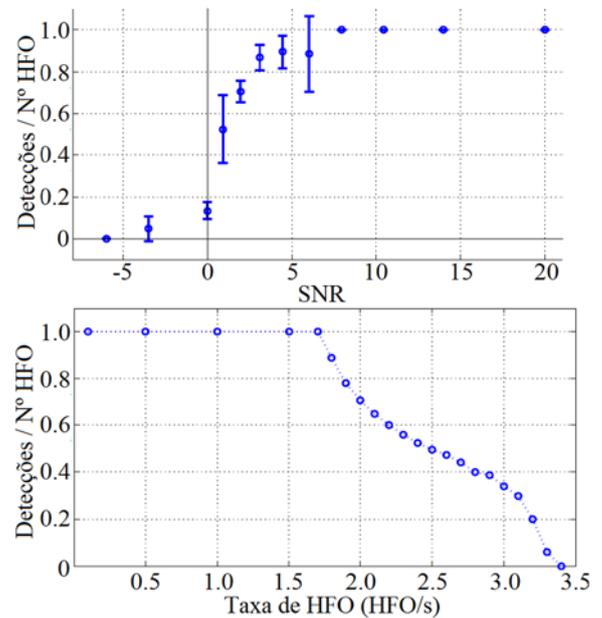


Figura 2: (A) Taxa de detecção em função da relação SNR . 5 repetições em cada caso com barras representando o desvio padrão. A taxa de detecção sofre uma queda significativa a partir do ponto em que  $SNR \leq 5$ . (B) Taxa de detecção de HFOs em função da taxa de HFO por segundo. Para taxas de HFO a partir de 1.7 HFO/s, começa um decaimento na taxa de detecção.

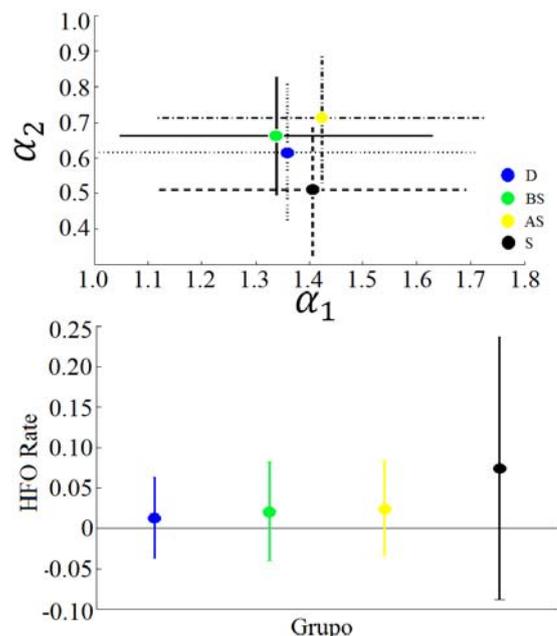


Figura 3: Média e desvio padrão para todos registros analisados de todos os pacientes, divididos de acordo com a classificação proposta. (A) Coeficientes da DFA. (B) Coeficiente de taxa de detecção de HFO.

O fato de que uma HFO pode ter duração de apenas alguns milissegundos sugere ser extremamente possível a ocorrência de várias oscilações em um intervalo de um segundo, embora não sejam conhecidos estudos quantificando este parâmetro.

**Sobre os coeficientes obtidos** – Os valores de *HFO rate* seguem um comportamento dentro do esperado. Os valores para os grupos Pré e Pós são maiores quando comparados ao grupo D, enquanto o grupo C apresenta valores bem maiores que todos os outros grupos.

Apesar de os valores dos coeficientes de DFA apresentarem variações, estas não seguem uma lógica bem definida. A interpretação do porque das variações observadas pode ser alvo de estudos posteriores.

**Análise estatística** – Todos os testes retornaram  $p < 0.01$ , indicando que todos os grupos são estatisticamente distinguíveis entre si, para todos os três coeficientes, com uma margem de confiança de 5%.

## Conclusão

Os testes com o método de detecção de HFO mostraram algumas condições em que o detector pode não ser eficiente, exigindo que algoritmos mais complexos sejam utilizados. Porém, a própria definição de HFO não é totalmente estabelecida e cada detector é planejado baseando-se nas definições de cada pesquisador, além de usualmente não serem totalmente testados em ambientes de ruído, artefatos e outras situações adversas que podem alterar sua eficiência [11]. Assim, existe margem para que mais estudos possam ser feitos a respeito do comportamento de detectores em certas situações.

Todos os grupos da classificação foram estatisticamente distinguidos entre si. A diferenciação dos grupos *D* e *Pré* é especial, pois é esta comparação que pode fornecer algoritmos para predição de crises epiléticas.

Neste aspecto, métodos baseados em DFA e detecção de HFO podem contribuir para o desenvolvimento de algoritmos de detecção e predição de crises. Se confirmados, os resultados podem sugerir que métodos baseados em DFA podem auxiliar na localização da zona epileptogênica utilizando mapas de variações de coeficientes corregistrados com imagens cerebrais, requerendo, porém estudos e observações adicionais.

## Agradecimentos

Agradecimento à CAPES e ao CNPQ pelo apoio financeiro.

## Referências

- [1] LI, X. et al., 2005. Fractal spectral analysis of pre-epileptic seizures in terms of criticality. *Journal of Neural Engineering*, v. 2, p. 11-16.
- [2] BRAGIN, a. et al., 1999. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz)

- in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, v. 40, n. 2, p. 127–37.
- [3] ANDRADE-VALENCA, L. et al., 2012. Interictal high frequency oscillations (HFOs) in patients with focal epilepsy and normal MRI. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 1, p. 100–5.
- [4] ANDRADE-VALENCA, L. P. et al., 2011. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, v. 77, n. 6, p. 524–3.
- [5] JACOBS, J. et al., 2012. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in neurobiology*, v. 98, n. 3, p. 302–15.
- [6] BUZSAKI, G.; SILVA, F. L. da, 2012. High frequency oscillations in the intact brain. *Progress in neurobiology*, v. 98, n. 3, p. 241–9.
- [7] ENGEL, J.; SILVA, F. L. da, 2012. High-frequency oscillations - where we are and where we need to go. *Progress in neurobiology*, v. 98, n. 3, p. 316–8.
- [8] QUYEN, M. Le Van, 2005. Anticipating epileptic seizures: from mathematics to clinical applications. *Compte Rendus Biologies* 328, p. 187-198.
- [9] PENG, C. K. et al., 1995 Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, v. 5, n. 1, p. 82–7.
- [10] CHEN, Z. et al., 2002. Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*, v. 65, n. 4 Pt 1, p. 04110.
- [11] ZELMANN, R. et al., 2012. A comparison between detectors of high frequency oscillations. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 1, p. 106–16.
- [12] ELLENRIEDER, N. von et al., 2012. Automatic detection of fast oscillations (40-200Hz) in scalp EEG recordings. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 4, p. 670–80.
- [13] SHOEB, A. H., 2009. Application of Machine Learning to Epileptic Seizure Onset Detection and Treatment.. 162 p. (PhD Thesis) — Massachusetts Institute of Technology.
- [14] GOLDBERGER, A. L. et al., 2000. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet : Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*, v. 101, n. 23, p. e215–e220.