

Universidade do Minho
Escola de Engenharia

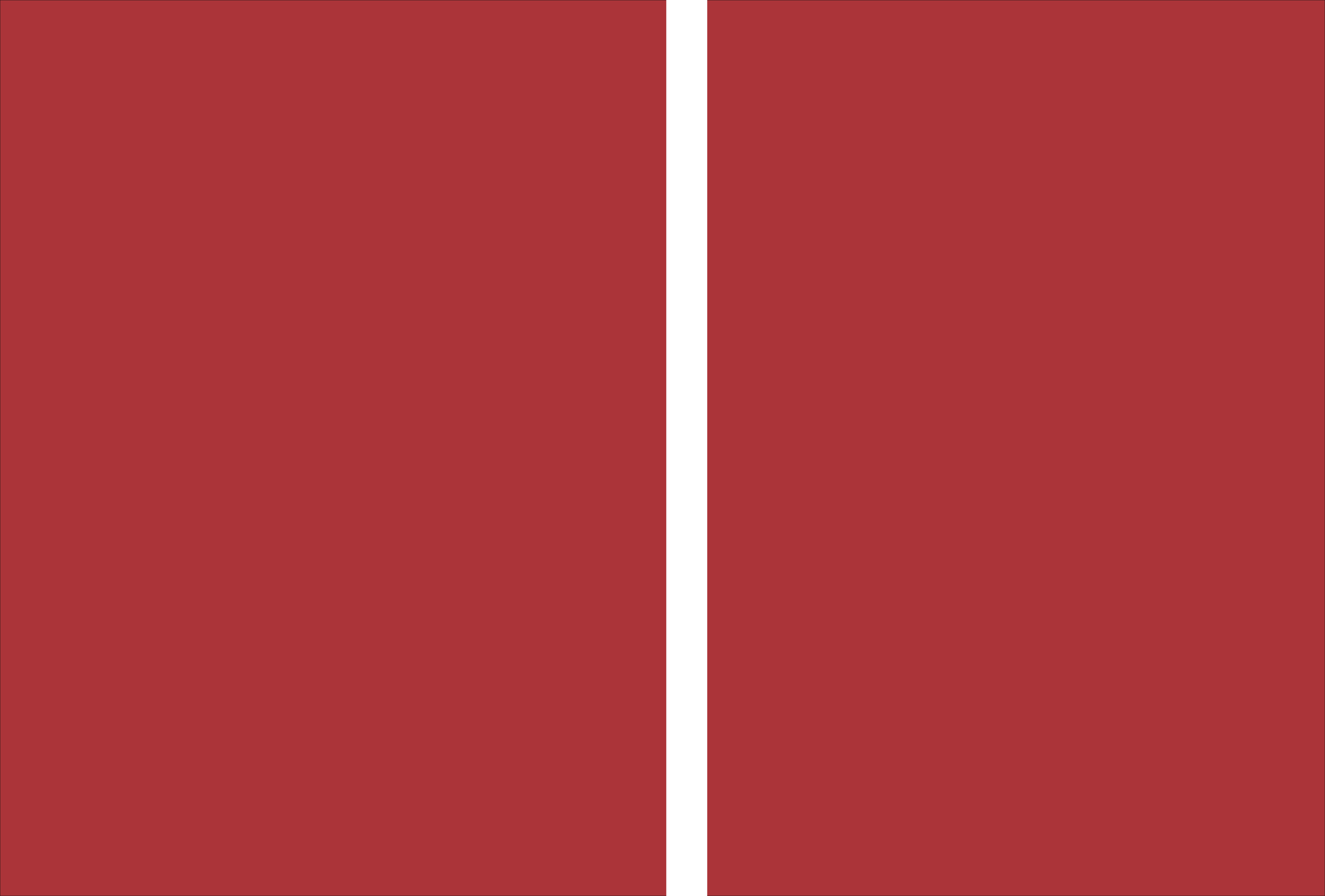
Francisco José da Silva Pinho

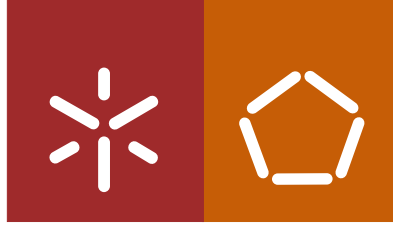
**Desenvolvimento de uma Plataforma
de Aquisição de EEG *Wearable* Sem Fios**

Francisco José da Silva Pinho **Desenvolvimento de uma Plataforma de Aquisição de EEG *Wearable* Sem Fios**

UMinho | 2018

abril de 2018





Universidade do Minho
Escola de Engenharia

Francisco José da Silva Pinho

**Desenvolvimento de uma Plataforma
de Aquisição de EEG *Wearable* Sem Fios**

Tese de Doutoramento
Doutoramento em Engenharia Biomédica

Trabalho efetuado sob a orientação do
Professor Doutor Nuno Sérgio Mendes Dias
e do
Professor Doutor José Higinio Gomes Correia

abril de 2018

DECLARAÇÃO

Nome: Francisco José da Silva Pinho

Endereço electrónico: franciscopinho@gmail.com Telefone: 963074444

Número do Bilhete de Identidade: 11758386

Título da tese: Desenvolvimento de uma Plataforma de Aquisição de EEG *Wearable* Sem Fios

Orientador(es):

Professor Doutor Nuno Sérgio Mendes Dias

Professor Doutor José Higinio Gomes Correia

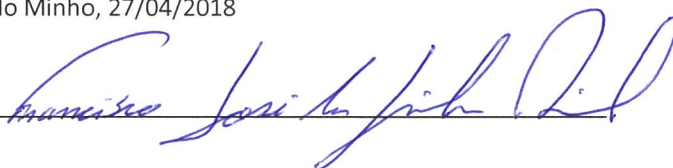
Ano de conclusão: 2018

Designação do Doutoramento: Programa Doutoral Engenharia Biomédica

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, 27/04/2018

Assinatura: _____



DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

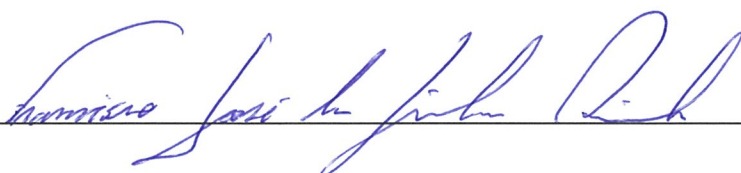
Declaro ter atuado com integridade na elaboração da presente tese. Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri à prática de plágio ou a qualquer forma de falsificação de resultados.

Mais declaro que tomei conhecimento integral do Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Universidade do Minho, 27 de Abril de 2018

Nome completo: Francisco José da Silva Pinho

Assinatura: _____



Agradecimentos

O autor deseja manifestar o seu mais sincero agradecimento às pessoas e instituições que contribuíram, direta ou indiretamente, para que a realização deste trabalho fosse possível.

Ao Professor Doutor Nuno Dias agradeço a orientação científica, o incentivo constante, as sugestões, as condições proporcionadas para a realização deste trabalho e a confiança e amizade transmitidas ao longo destes últimos anos. Agradeço ainda as sugestões feitas durante a escrita da tese e a sua revisão final.

Ao Professor Doutor Higinio Correia agradeço também pela orientação científica, interesse constante pelo decorrer dos trabalhos e condições proporcionadas para a execução do mesmo.

Ao Engenheiro Carlos Ribeiro que para além da sua amizade partilhou também sempre conhecimento essencial para a resolução deste trabalho.

Aos colegas profissionais Paula Chaves, Maria do Paço, João Paulo Venâncio, Raquel Carvalho, Gabriela Brochado, Sílvia Pires, Ana Couto, Daniela Simões, Sandra Silva, Fernando Ribeiro e Hugo Belchior pelo apoio e motivação constantes para a realização deste trabalho.

À minha família, pela compreensão, amizade, apoio e dedicação que demonstraram durante os últimos anos, especialmente nos momentos de menor motivação.

Particularmente à minha esposa Liliana Pinho, por todo o apoio incondicional, ajuda emocional e pela partilha dedicada que me tem proporcionado desde que nos conhecemos.

Às minhas filhas Francisca e Vitória, pela alegria, energia, amor e aprendizagem que me têm proporcionado desde o momento em que nasceram, são e serão sempre o meu orgulho.

Resumo

Plataforma de Aquisição de EEG *Wearable* Sem Fios

A monitorização de pacientes com epilepsia, ou outras patologias paroxísticas, através da eletroencefalografia (EEG), tem sido considerada como uma ferramenta importante tanto para o diagnóstico e classificação como para o tratamento destas condições.

Nesta Tese é apresentado um sistema de aquisição de EEG sem-fios *wearable* com a capacidade de monitorizar pacientes com epilepsia de forma prolongada. O sistema é composto por 32 elétrodos passivos secos, sinais com 24 bits de resolução, frequência de amostragem variável de 250 a 1000 amostras/s.

Cada elétrodo é constituído por 32 pinos compressíveis para permitir uma melhor adaptação a superfícies irregulares (escalpe). Os elétrodos não utilizam gel eletrolítico, para favorecer a manutenção das suas características eletrónicas ao longo do tempo (importante em monitorizações prolongadas), proporcionando também uma montagem do sistema mais rápida e eficiente.

Apresenta ainda a capacidade de dois modos de funcionamento. O primeiro designado de modo *streaming*, os sinais são adquiridos e imediatamente enviados para uma unidade de visualização (PC). O segundo modo designado de modo de deteção, os sinais são adquiridos, processados por um algoritmo de deteção de convulsões epiléticas, e quando é sinalizado um evento, este é comunicado para um servidor para imediata ou posterior visualização por parte dos profissionais de saúde.

O sistema de *hardware* é composto por um *system-on-module* (SOM) embebido que utiliza um sistema operativo Linux para o seu funcionamento. O sistema operativo foi configurado para controlar a interface entre duas estruturas de *software* que interagem para a manutenção da performance em tempo-real da leitura dos sinais de EEG, paralelamente à gravação, processamento e transmissão dos dados adquiridos. O sistema foi montado numa peça de vestuário (chapéu) que contém uma touca interna onde estão dispostos os elétrodos de aquisição de sinais, uma camada têxtil intermédia onde está acoplada a eletrónica e baterias, e uma camada têxtil mais superficial constituída por tecido eletricamente condutor que é ligada ao neutro do dispositivo de aquisição funcionando assim como um *shield* para isolamento dos sinais de ruído eletromagnético.

Em modo de deteção, o sistema aqui apresentado utiliza um algoritmo (também desenvolvido) de deteção de eventos epiléticos, baseado na morfologia e forma de onda. O algoritmo é personalizável e não necessita de pré-treino para detetar eventos patológicos.

O sistema foi testado em todas as suas partes constituintes. Os elétrodos foram caracterizados do ponto de vista eletroquímico e foi monitorizado o comportamento da impedância ao longo do tempo. Na perspetiva da qualidade dos sinais adquiridos, foram medidas características como o *input-referred-noise* e o *common-mode-rejection-ratton*.

Em relação à capacidade de adquirir sinais de EEG, o sistema foi testado através de uma técnica de playback, e foi também comparado a outro sistema num paradigma de potenciais evocados e na geração do ritmo alfa. O sistema foi ainda testado em relação à temporização das tarefas do sistema operativo no que diz respeito ao cumprimento do tempo-real para a aquisição paralela às outras tarefas com menos restrições temporais, como a gravação, processamento e envio de dados. O algoritmo foi testado numa base de dados publica de pacientes com epilepsia, e obtiveram-se resultados comparáveis a outros algoritmos já descritos.

O sistema aqui proposto demonstrou vários argumentos para a possível monitorização de pacientes com epilepsia tanto em regime de ambulatório como de avaliação presencial. Este estudo tentou demonstrar não só a possibilidade de monitorizar pacientes com epilepsia através de sistemas autónomos, como abre novas possibilidades para a monitorização de pacientes com desordens paroxísticas.

Abstract

Wireless and Wearable EEG Acquisition Platform

The monitorization of patients with epilepsy or other paroxysmal diseases, through electroencephalography (EEG), has been pointed out as an important tool for both diagnosis and treatment of those conditions.

In this work it is presented a wireless and wearable EEG acquisition system with the ability to monitor patients with epilepsy on a long-term basis. The system consists of 32 passive dry electrodes, 24-bit signals resolution and configurable sampling frequency from 250 to 1000 samples/s.

Each electrode consists of 32 compressible pins to allow better adaptation to irregular surfaces (scalp). The electrodes do not use electrolytic gel to favor the maintenance of their electronic characteristics over time (important in prolonged monitoring), also providing faster and more efficient system assembly.

It also features the ability to operate in two modes. The first designated streaming mode, the signals are acquired and immediately sent to a display unit (PC). In the second mode, the detection mode, signals are acquired, processed by an algorithm for detecting epileptic seizures, and when an event is signaled, it is reported to a server for immediate or later analysis by health professionals.

The *hardware* system consists of an embedded system-on-module (SOM) that uses a Linux operating system for its operation. The operating system has been configured to control the interface between two interacting software structures to maintain the real-time performance of EEG signals readings in parallel with the recording, processing and transmission of the acquired data. The system was mounted on a hat containing an inner cap where the signal acquisition electrodes are disposed, an intermediate textile layer where it is coupled to electronics and batteries, and a more superficial textile layer consisting of electrically conductive tissue which is connected to the neutral of the acquisition device operating as a shield for isolation of the electromagnetic noise signals.

In detection mode, the herein presented system uses an algorithm (also developed) for detecting epileptic events, based on morphology and waveform. The algorithm is customizable and does not require pre-training to detect pathological events.

The system has been tested in all its constituent parts. The electrodes were characterized with the electrochemical impedance spectroscopy and also the impedance was monitored over time. From the perspective of the quality of acquired signals, characteristics such as input-referred-noise and common-mode-rejection-ratio were measured. Regarding the ability to acquire EEG signals, the system was tested through a playback technique, and was also compared to another system in a paradigm of evoked potentials and in the generation of the alpha rhythm. The system was also accessed on the timing of the operating system tasks with respect to the

real-time acquisition in parallel with the other tasks with less temporal restrictions (save, process and send data). The algorithm was tested in a public database of patients with epilepsy, and results were comparable to other algorithms already described.

The system proposed here has shown several arguments for the possible monitoring of patients with epilepsy both in the outpatient and face-to-face evaluation. This study attempted to demonstrate not only the possibility of monitoring patients with epilepsy through more autonomous systems, but also opened new possibilities for the monitoring of patients with paroxysmal disorders.

Índice

Índice de Figuras	XIV
Lista de Acrónimos e Termos	XVI
1. Introdução	1
1.1 Eletroencefalografia.....	4
1.1.1 Classificação dos ritmos cerebrais.....	5
1.1.2 Aplicações Clínicas e de Investigação	6
1.1.3 Aquisição de EEG.....	7
1.1.4 Artefactos.....	8
1.2 Epilepsia.....	9
1.2.1 Epilepsia e EEG	11
1.2.2 Convulsão Epilética	13
1.3 Estado-da-Arte dos sistemas de monitorização da epilepsia baseados em EEG.....	13
1.4 Motivação	17
1.5 Organização da dissertação	19
1.6 Referências	20
2. Eléttodos Secos de EEG.....	27
2.1 Eléttodos.....	27
2.2 A pele humana.....	28
2.3 Eléttodos Secos.....	29
2.4 Estado de arte dos eléttodos secos de EEG baseados em Sondas	30
2.5 Construção dos eléttodos secos.....	31
2.6 Caracterização dos Eléttodos.....	34
2.6.1 Caracterização Eletroquímica	34
2.6.2 Resultados da Caracterização Eletroquímica.....	37
2.6.3 Aquisição Prolongada	38
2.6.4 Resultados da Aquisição Prolongada.....	38
2.7 Análise de resultados.....	39
2.8 Referências	41

3. Dispositivo Vestível para a monitorização de EEG Sem Fios baseado em sistemas Embebidos 43

3.1	Introdução à biotelemetria.....	43
3.2	Registo de biopotenciais.....	45
3.3	Sistemas de Aquisição de EEG- estado-da-arte.....	47
3.3.1	Sistemas comerciais.....	48
3.3.2	Sistemas em Desenvolvimento	49
3.3.3	Module-on-chip.....	49
3.3.4	Commercial-off-the-shelf.....	50
3.4	Arquitetura do sistema de aquisição desenvolvido	52
3.5	Algoritmia de Detecção de eventos epiléticos	52
3.6	Estado-da-Arte de Algoritmos de Detecção de Eventos Epiléticos em EEG.....	54
3.6.1	Morfologia e forma de onda	55
3.7	Plataforma Base.....	56
3.7.1	Unidade de Aquisição, Processamento e Transmissão de dados (UAPT).....	57
3.8	Unidade de Aquisição de Sinais de EEG.....	58
3.8.1	Conversão Analógico-Digital	58
3.8.2	Driven Right Leg	59
3.8.3	Configuração dos Conversores Analógico-Digital.....	60
3.8.4	Tensão de Referência.....	63
3.8.5	Alimentação	63
3.8.6	Circuito e placa de circuito impresso.....	63
3.8.7	Consumo Energético	64
3.9	Chapéu de EEG.....	65
3.10	Comparação de Sistemas de Aquisição de EEG	68
3.11	Referências	70

4. Programação de Sistemas Embebidos 75

4.1	Sistemas Embebidos	75
4.2	Desenvolvimento em Sistemas embebidos.....	76
4.3	O sistema Operativo Linux®.....	78
4.3.1	Linux® em Tempo-Real	78

4.4	Xenomai®.....	79
4.5	<i>Kernel Preemptivo</i>	80
4.6	<i>Scheduling</i>	83
4.7	Processamento Concorrencial.....	84
4.8	Configuração do sistema desenvolvido	85
4.8.1	Driver <i>Kernelspace</i>	85
4.8.2	Aplicação <i>Userspace</i>	86
4.8.3	<i>Scheduling</i> do <i>driver</i> e aplicação.....	87
4.9	Algoritmo de Detecção de Eventos Epiléticos Ictais.....	88
4.10	Testes de latência.....	90
4.11	Resultados.....	91
4.12	Discussão.....	92
4.13	Referências	95
5.	Testes e Resultados	97
5.1	Caracterização dos Sinais Adquiridos.....	97
5.2	<i>Playback</i> de Sinais de Origem Epilética	99
5.3	Aquisição de Sinais com Ritmo Alfa.....	101
5.4	Aquisição de Potenciais Evocados Visuais	103
5.5	Avaliação do Algoritmo de Detecção de Eventos Epiléticos.....	107
5.5.1	Base de Dados Pública de Sinais EEG.....	107
5.5.2	Resultados do Algoritmo de Detecção.....	107
5.6	Discussão.....	109
5.7	Referências	112
6.	Discussão e Conclusões	115
6.1	Elétrodo seco para aquisição de biopotenciais	116
6.2	Sistema de biotelemetria para monitorização da epilepsia	116
6.3	Estrutura de <i>software</i> para a manutenção da funcionalidade..	117
6.4	Algoritmo de deteção de eventos epiléticos.....	117
6.5	Trabalho futuro.....	118
6.6	Referências	120
Anexo I-	Esquema elétrico do circuito de PCB para a aquisição de EEG	122
Anexo II-	Artigos em Revistas Internacionais.....	125

Índice de Figuras

FIGURA 1.1-	DIPOLO ELÉTRICO CRIADO PELA DESPOLARIZAÇÃO DE UM NEURÓNIO.....	5
FIGURA 1.2-	RITMOS CEBREIS CARACTERÍSTICOS	6
FIGURA 1.3-	CONVULSÃO EPILÉTICA	11
FIGURA 1.4-	PRINCIPAIS SISTEMAS DE AQUISIÇÃO DE EEG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE.	16
FIGURA 1.5-	MYBRAIN.....	18
FIGURA 2.1-	CONSTITUIÇÃO EM CAMADAS DA PELE.....	28
FIGURA 2.2-	CAMADAS QUE CONSTITUEM A EPIDERME.....	29
FIGURA 2.3-	SONDA UTILIZADA NOS ELÉTODOS.....	32
FIGURA 2.4-	ESQUEMA ILUSTRATIVO DA ADAPTABILIDADE DOS ELÉTODOS AO ESCALPE.	33
FIGURA 2.5-	ELÉTODOS CONSTRUÍDOS.....	33
FIGURA 2.6-	ESQUEMA DA CONSTITUIÇÃO DOS ELÉTODOS.....	34
FIGURA 2.7-	CIRCUITO EQUIVALENTE DA INTERFACE ELÉTODOS-ELETROLÍTICO.....	35
FIGURA 2.8-	CONFIGURAÇÃO DE 3 ELÉTODOS UTILIZADA NA EIS.	36
FIGURA 2.9-	MODELO DE RANDES MODIFICADO.....	36
FIGURA 2.10-	DIAGRAMA DE RESPOSTA DE FREQUÊNCIA DA EIS DO ELÉTODOS.....	37
FIGURA 2.11-	IMPEDÂNCIA NUMA AQUISIÇÃO PROLONGADA DE EEG.....	39
FIGURA 2.12-	ESQUEMA REPRESENTATIVO DO ELÉTODOS DESENVOLVIDO COM GEL ELETROLÍTICO EM CONTACTO COM A PELE DO ESCALPE.	41
FIGURA 3.1-	ESTRUTURA BÁSICA DE UM SISTEMA DE BIOTELEMETRIA.....	44
FIGURA 3.2-	ESQUEMA REPRESENTATIVO DA INTERFERÊNCIA ELETROMAGNÉTICA NOS SISTEMAS DE AQUISIÇÃO DE BIOPOTENCIAIS.....	46
FIGURA 3.3-	ORGANIZAÇÃO CLÁSSICA DE UM SISTEMA DE DETEÇÃO AUTOMÁTICO.	53
FIGURA 3.4-	MODOS DE OPERAÇÃO DA PLATAFORMA DESENVOLVIDA.....	56
FIGURA 3.5-	IGEP COM E IGEP NEW YORK	57
FIGURA 3.6-	CONSTITUIÇÃO ESQUEMÁTICA DO ADS1299.	58
FIGURA 3.7-	EXEMPLO DE CIRCUITO <i>DRIVEN-RIGHT-LEG</i>	60
FIGURA 3.8-	CONFIGURAÇÃO DE INTERFACE ENTRE OS 4 ADCs EM CASCATA.....	61
FIGURA 3.9-	ESQUEMÁTICO DE SINAIS PARTILHADOS PELOS 4 ADCs.....	62

FIGURA 3.10- ESQUEMÁTICO DO CIRCUITO DRL DOS 4 ADCs.....	62
FIGURA 3.11- PLACA ELETRÓNICA DESENVOLVIDA.	63
FIGURA 3.12- ASPETO GERAL DA ESTRUTURA TÊXTIL DESENVOLVIDA.....	65
FIGURA 3.13- CONSTITUIÇÃO EM CAMADAS DA ESTRUTURA TÊXTIL.....	66
FIGURA 4.1- AMBIENTE DE DESENVOLVIMENTO NOS SISTEMAS EMBEBIDOS BASEADOS EM LINUX®.....	77
FIGURA 4.2- COMPARAÇÃO ENTRE O SO LINUX® E SO LINUX® COM XENOMAI®.	79
FIGURA 4.3- AGENDAMENTO DOS PROCESSOS SEGUNDO O TIPO DE CONFIGURAÇÃO DO KERNEL.	81
FIGURA 4.4- INTERFACE ENTRE O DRIVER E OS CONVERSORES.....	86
FIGURA 4.5- INTERFACE ENTRE O DRIVER KERNELSPACE E A APLICAÇÃO USERSPACE...87	
FIGURA 4.6- DIAGRAMA REPRESENTATIVO DO ALGORITMO DESENVOLVIDO PARA DETEÇÃO DE ATIVIDADE EPILÉTICA,.....	88
FIGURA 4.7- ESQUEMA REPRESENTATIVO DA DECOMPOSIÇÃO COM A TRANSFORMADA <i>WAVELET</i>	89
FIGURA 5.1- AQUISIÇÃO DE RUÍDO.....	98
FIGURA 5.2- AMOSTRA DE 20 SEGUNDOS DE AQUISIÇÃO DE EEG.....	98
FIGURA 5.3- ESQUEMA REPRESENTATIVO DA TÉCNICA DE <i>PLAYBACK</i> UTILIZADA.	100
FIGURA 5.4- JANELA DE 1 SEGUNDO DE SINAL DO CANAL Fp1-F7 ORIGINAL VERSUS SINAL ADQUIRIDO PELA TÉCNICA DE <i>PLAYBACK</i>	100
FIGURA 5.5- GRÁFICO DE COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO DE <i>PEARSON</i> ENTRE O SINAL ORIGINAL E O SINAL ADQUIRIDO.	101
FIGURA 5.6- PARADIGMA DO RITMO ALFA.....	102
FIGURA 5.7- POSICIONAMENTO DOS ELÉTRODOS DAS PLATAFORMAS ACTICHAMP® E MYBRAIN.....	104
FIGURA 5.8- PARADIGMA SSVEP DO OPENVIBE®.	106
FIGURA 5.9- EXEMPLO DO ALGORITMO APLICADO.....	108
FIGURA 6.1- <i>SMARTGLASSES</i> , COM CÂMARAS DE FILMAR.....	120

Lista de Acrónimos e Termos

Acrônimo	Descrição
AVE	Acidente Vascular Encefálico
EEG	Eletroencefalograma
ACNS	<i>American Clinical Neurophysiology Society</i>
ECOG	Eletrocorticograma
ADC	<i>Analog-to-Digital Converter</i>
DRL	<i>Driven-Right-Leg</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
DBS	<i>Deep-Brain-Stimulation</i>
COTS	<i>Commercial off-the-shelf</i>
Ag/AgCl	Prata/Cloreto de Prata
PCB	<i>Printed Circuit Board</i>
EIS	<i>Electrochemical Impedance Spectroscopy</i>
NaCl	Cloreto de Sódio
CPE	<i>Constant Phase Element</i>
ECG	Eletrocardiograma
EMG	Eletromiografia
BMI	<i>Brain-Machine Interface</i>
SoC	<i>System-on-Chip</i>
ASIC	<i>Application Specific Integrated Circuit</i>
MoC	<i>Module-on-Chip</i>
NIRS	<i>Near Infra-red Spectroscopy</i>
FDR	<i>False Detection Rate</i>
EOG	Eletroculograma
SBC	<i>Small Board Computer</i>

UAPT	Unidade Aquisição, Processamento e Transmissão de dados
DSP	<i>Digital Signal Processor</i>
SPI	<i>Serial Pheripheral Interface</i>
I2C	<i>Inter-Integrated Circuit</i>
USB	<i>Universal Serial BUS</i>
GPIO	<i>General Purpose Input/Output</i>
CMRR	<i>Common-Mode Rejection Ratio</i>
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
PC	<i>Personal Computer</i>
GNU	<i>GNU's Not Unix</i>
GCC	<i>GNU Compiler Collection</i>
GPL	<i>General Public License</i>
SO	Sistema Operativo
RMS	<i>Root-Mean-Square</i>
DC	<i>Direct Current</i>
AC	<i>Alternate Current</i>
FIFO	<i>First-In-First-Out</i>
IRN	<i>Input-Referred Noise</i>
GND	<i>Ground</i>
FFT	<i>Fast Fourier Tranform</i>
DAC	<i>Digital-to-Analog Converter</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i>
SSVEP	<i>Steady State Visual Evoked Potencials</i>
CSP	<i>Common Spatial Pattern</i>
IIR	<i>Infine Impulse Response</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
UART	<i>Universal Asynchronos receiver-transmitter</i>

Introdução

A qualidade dos serviços de saúde e o acesso aos mesmos por parte dos cidadãos constituem problemas fundamentais das sociedades atuais, como por exemplo em países subdesenvolvidos como o Camboja, Zâmbia ou Gana em contraste com os países da Europa ou Estados Unidos da América [1]. A Assembleia Geral da Organização Mundial da Saúde, definiu na agenda de desenvolvimento pós-2015, “Uma cobertura universal de saúde”, como objectivo-chave da saúde global [2]. Pretende-se assim, proporcionar a todos os cidadãos, uma cobertura de serviços de saúde, de acesso geral e equitativo não só em termos de aceitabilidade por parte dos utentes, como no que refere à dimensão financeira e física dos serviços de saúde [2].

Existe assim preocupação e entendimento crescentes acerca da necessidade de desenvolver estratégias e meios de disponibilizar serviços de saúde de qualidade, adaptados às necessidades dos utentes, sobretudo no que refere ao local, à disponibilidade de horário e custos [2].

A Organização Mundial de Saúde afirma que uma prestação de cuidados de saúde bem-sucedida, requer dispositivos médicos eficazes como ferramentas para a prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação [3]. A tecnologia poderá ser uma das formas de ajudar a colmatar algumas destas barreiras ao acesso a serviços de cuidados de saúde.

Durante a última década, temos assistido a um grande progresso no campo dos sensores e dispositivos médicos portáteis. O desenvolvimento e utilização de dispositivos médicos (aplicações móveis, sensores, e equipamentos médicos) em cuidados de saúde tem vindo a demonstrar ser uma mais valia, não só na manutenção do estado de saúde e qualidade de vida do utente, mas também na potenciação do desempenho dos cuidadores [4].

As inovações tecnológicas para a saúde têm vindo a dar resposta a muitas das necessidades sentidas, no entanto, existem ainda carências específicas por satisfazer no que se refere ao diagnóstico precoce e monitorização do paciente em contexto real. A aplicação de tecnologias para a saúde em ambiente domiciliário de indivíduos com condições pré-clínicas e clínicas proporciona a capacidade de responder rápida e eficazmente a situações de emergência, como é o caso de episódios de convulsão em pacientes com epilepsia [5].

A epilepsia é classificada como a segunda maior patologia neurológica nos seres humanos a seguir aos Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) [3] e afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, o que representa cerca de 1% da população mundial [2]. Aproximadamente 1 em cada 50 indivíduos apresentará uma das expressões de epilepsia em algum momento da sua vida. Diariamente são diagnosticadas cerca de 75 novos casos de epilepsia [6].

Esta patologia neurológica caracteriza-se por convulsões recorrentes, que podem variar entre pequenos lapsos de atenção a convulsões prolongadas, causadas por uma súbita e tipicamente rápida, descarga elétrica excessiva de um grupo de neurónios [7].

O exame complementar recomendado para o diagnóstico clínico da epilepsia é a monitorização simultânea de vídeo e eletroencefalografia (EEG) [8]. No entanto várias são as limitações de disponibilidade deste recurso, sendo que a monitorização por vídeo não está disponível para muitos pacientes sob avaliação diagnóstica [6].

A monitorização em regime de ambulatório apresenta-se como uma mais valia à abordagem tradicional e tem sido apontada como uma ferramenta promissora na melhoria da capacidade de diagnóstico, classificação e prescrição médica, em pacientes que apresentam epilepsia ou outras doenças paroxísticas [9-11].

Burkholder et al. (2016), descreve que a precisão de diagnóstico em epilepsia pode ser aumentada aproximadamente 20% apenas pelo aumento do tempo de aquisição de EEG em 30 minutos, comparativamente ao tempo protocolado. O mesmo estudo concluiu que à medida que o tempo de aquisição de EEG é aumentado, também aumenta a taxa de captura de eventos epiléticos em aproximadamente 30% [12]. Outro estudo diz ainda, que a maior parte da captura de eventos epiléticos ocorre em aquisições ambulatoriais, tendo isso implicações diretas no diagnóstico e tratamento de doente com epilepsia [13]. Ainda de referir, que a incapacidade de detetar e quantificar os episódios epiléticos de forma rápida, precisa e automática, tem limitado o entendimento da patologia, assim como a possibilidade de desenvolvimento de terapêuticas mais toleráveis [14].

Têm sido descritas diferentes abordagens para a monitorização de pacientes com epilepsia baseadas em outros sinais biológicos que não o EEG. Dentro das várias apresentadas temos a monitorização de movimento (pela utilização de acelerómetros) [15], eletrocardiograma [16], ou então pela resposta galvânica da pele [17]. Apesar dos pacientes com epilepsia poderem ser monitorizados através destas abordagens complementares, apenas pela análise de sinais de EEG se pode diagnosticar a patologia tendo como base a atividade generalizada anormal, frequência de ocorrência e identificação dos estímulos que despertam as convulsões. Os sistemas tradicionais de EEG apresentam várias limitações principalmente relacionadas com a mobilidade do paciente. Durante o protocolo de aquisição de EEG, a mobilidade do paciente fica condicionada a um espaço restrito, sem se poderem mover livremente no ambiente, devido aos cabos que ligam os elétrodos na cabeça do paciente até ao sistema de aquisição de EEG.

Uma outra condição limitativa deste recurso de diagnóstico, é o facto de a maioria das plataformas de EEG utilizarem elétrodos com gel, para obtenção de sinais de elevada qualidade. A aplicação deste tipo de sistemas é morosa e obriga o paciente a manter-se no centro de monitorização para substituição periódica do gel nos elétrodos. Quando este procedimento não é realizado de forma apropriada, a qualidade dos sinais deteriora-se pondo em causa todo o exame.

Com o aumento da necessidade de monitorização multi-ambiente, vários dispositivos portáteis para monitorização de EEG sem-fios têm sido apresentados por várias empresas [18-20], e outras têm anunciado a produção de elétrodos secos para ultrapassar as limitações comuns. O paradigma de monitorização em regime de ambulatório levanta vários desafios como a portabilidade, liberdade de movimento, conforto, estética e manutenção da qualidade dos sinais de EEG por longos períodos [21].

Num estudo realizado por Schulze-Bonhage et al [22] com o intuito de perceber qual a opinião dos pacientes com epilepsia em utilizar biodispositivos para a sua monitorização, conclui-se que efetivamente existe algum relutância na sua utilização pelos fatores supramencionados [22]. Para além disso, os dispositivos vestíveis (*wearable*) sem fios de EEG para monitorização prolongada deverão ser autónomos, pequenos e leves, eficientes do ponto de vista energético e computacionalmente poderosos para adquirir, processar e comunicar em qualquer ambiente [9, 23].

A Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (*American Clinical Neurophysiology Society - ACNS*) descreve, nas suas diretrizes, que sistemas de monitorização prolongada de EEG em pacientes com epilepsia deverão conseguir adquirir entre 32 a 64 canais de EEG e ter uma autonomia de funcionamento de pelo menos 24 horas. Esta entidade recomenda ainda a utilização de algoritmos de deteção de eventos, com a finalidade de aumentar o nível de eficiência deste tipo de aplicação [24].

Algumas plataformas [25-28] e dispositivos comerciais [20] têm tentado concretizar a monitorização em ambulatório, mas as características necessárias para a monitorização prolongada e efetiva de sinais de EEG continua a apresentar alguns desafios de difícil resolução.

Como principais desafios para o cumprimento de uma plataforma de monitorização multi-ambiente, para indivíduos com epilepsia, podem-se enumerar: a criação de elétrodos que para além de não necessitarem de gel eletrolítico, apresentem também uma fácil usabilidade; sistema de aquisição com elevado número de canais e frequência de amostragem ao mesmo tempo que apresente a capacidade de transmissão de dados sem-fios para permitir o livre movimentos dos sujeitos; processamento local dos dados adquiridos por forma a dar uma resposta mais rápida a eventuais eventos patológicos; e por ultimo a introdução de todo o equipamento numa peça de vestuário para proporcionar uma imagem esteticamente aceitável.

Esta dissertação apresenta algumas contribuições nas áreas referidas anteriormente, culminando no desenvolvimento de um sistema portátil de aquisição de sinais de EEG sem fios com 32 canais de elevada resolução e frequência de amostragem, que utiliza elétrodos secos de rápida preparação e montagem, deteta automaticamente eventos eletroencefalográficos de origem epilética e ainda totalmente assemblado numa peça de vestuário.

1.1 Eletroencefalografia

A EEG é comumente utilizada nas áreas médica e de investigação, baseada numa leitura da atividade elétrica gerada pelas estruturas corticais [29]. A medição de EEG pode ser realizada diretamente na superfície cortical (eletrocorticograma-ECOG) ou na superfície do escalpe designando-se de EEG de superfície [29]. A EEG de superfície utiliza procedimentos não-invasivos que poderão ser aplicados de forma repetida em qualquer paciente, desde adultos a crianças, sem nenhum risco ou limitação [29]. Quando as células nervosas (neurónios) são ativadas, são produzidos localmente fluxos de corrente elétrica. A EEG mede essencialmente as correntes que fluem durante as excitações sinápticas dendríticas de muitos neurónios piramidais, localizados no córtex cerebral. As diferenças de potencial elétrico são causadas pelo somatório dos potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos dos neurónios piramidais, que criam dipolos elétricos entre o soma (corpo do neurónio), e os dendritos apicais (Figura 1.5). A corrente elétrica cerebral é produzida essencialmente pelo movimento de iões como o Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- que são bombeados através de canais nas membranas neurais na direção do potencial de membrana [30].

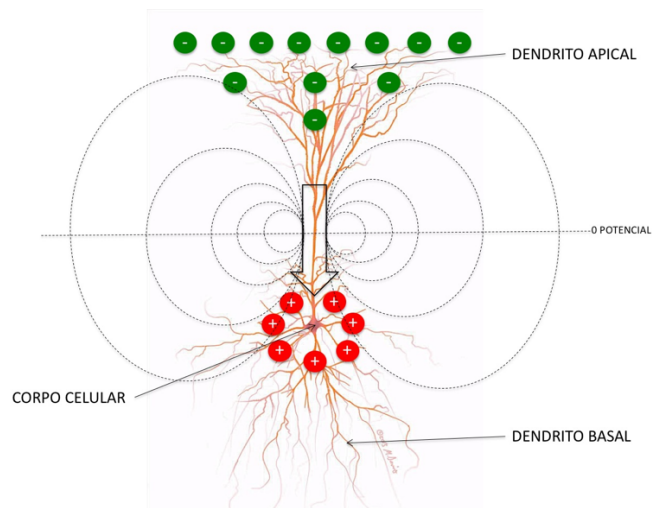


Figura 1.1- Dipolo elétrico criado pela despolarização de um neurónio.

O potencial gerado apenas por um dipolo neural conforme a Figura 1.1, é demasiado pequeno para ser medido por um elétrodo de EEG. A razão pela qual estas pequenas correntes extracelulares conseguem ser medidas, deve-se ao facto de os neurónios piramidais estarem alinhados de forma paralela por todo o córtex. Esta característica anatómica, permite que dipolos individuais possam ser somados para produzir um dipolo equivalente, suficientemente grande para ser medido. Assim, os sinais de EEG são gerados por uma camada de dipolos neurais [31].

1.1.1 Classificação dos ritmos cerebrais

Os ritmos cerebrais formam ondas similares a sinusoides. Tipicamente são medidas de pico-a-pico (pp) e apresentam uma banda de amplitude entre os 0.5-100 μV , que é cerca de 100 vezes inferior aos sinais de ECG. Através da análise do espectro de potência de um sinal de EEG, calculada através de uma transformada de Fourier, podem-se encontrar as componentes de frequência correspondentes aos vários ritmos, cujas frequências dominantes dependem do estado cognitivo do indivíduo.

As ondas cerebrais são caracterizadas em quatro grupos básicos: gama (30-100 Hz), beta (13-30 Hz), alfa (8-13 Hz), teta (4-8 Hz) e delta (0.5-4 Hz) (Figura 1.2).

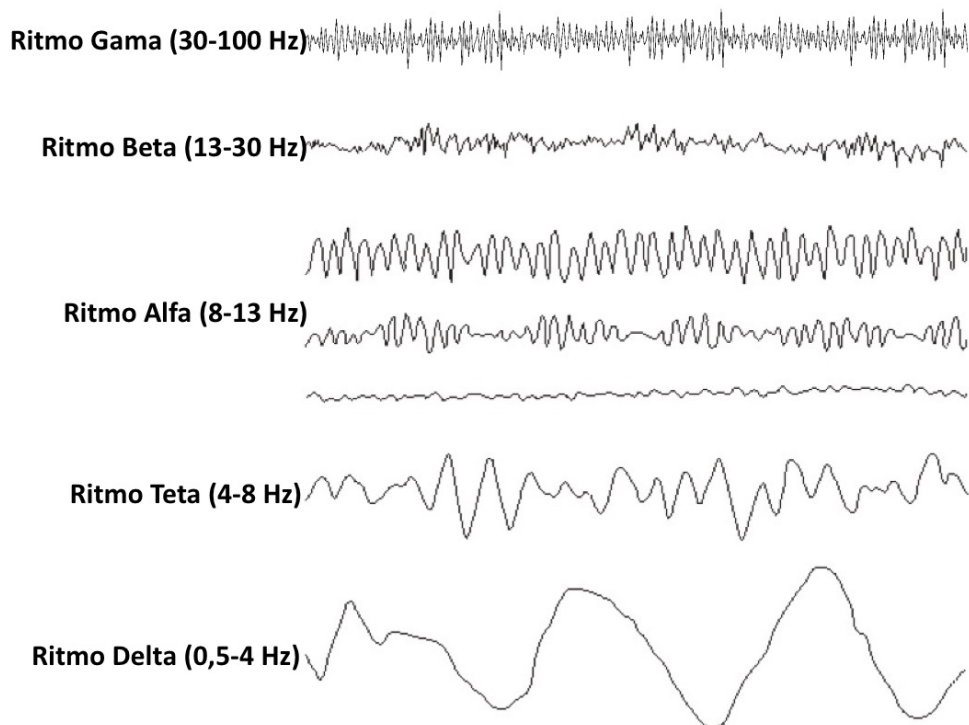


Figura 1.2- Ritmos cerebrais característicos (imagem adaptada de [26]).

O ritmo mais conhecido e estudado entre os quatro, é o ritmo alfa. O ritmo alfa é usualmente observado nas regiões posteriores e occipitais, com uma amplitude típica de cerca de $50 \mu\text{Vpp}$. Esta atividade é induzida no córtex occipital pelo fechar de olhos e relaxamento, e desaparece com a abertura dos olhos e estados de alerta, como o raciocínio ou o cálculo mental. A origem precisa do ritmo alfa ainda não é totalmente compreendida. As ondas alfa são normalmente atribuídas ao somatório dos potenciais dendríticos [32].

A EEG é sensível a estados contínuos que variam entre estados de stress, estado de alerta, hipnose e sono. Durante os estados de alerta com os olhos abertos, o ritmo beta é dominante. Em relaxamento ou sonolência, o ritmo alfa aumenta.

1.1.2 Aplicações Clínicas e de Investigação

Com a utilização de EEG, padrões complexos de atividade neural podem ser adquiridos em algumas frações de segundo após um determinado estímulo ser aplicado.

De acordo com Bickford [32], algumas aplicações clínicas e de investigação da EEG em humanos e animais são:

- Monitorização de estados de alerta, coma e morte cerebral;
- Localização de áreas lesadas em função de certas patologias (AVE, tumores, etc.);
- Controlo de anestesia (servo anestesia);

- Investigação e monitorização da epilepsia e localização da sua origem;
- Efeito de medicamentos na epilepsia;
- Assistência em excisões corticais com foco epilético;
- Monitorização do desenvolvimento cerebral em humanos e animais;
- Efeito de medicamentos na epilepsia;
- Investigação da fisiologia e desordens do sono;
- Stereo-EEG, apesar de ser uma técnica invasiva.

Em casos de lesões restritas como por exemplo tumores, hemorragias e AVEs, é frequente observar-se uma prevalência de ritmos com baixas frequências no córtex.

1.1.3 Aquisição de EEG

Na medição de EEG são utilizados sistemas de aquisição que consistem em: elétrodos, amplificadores e filtros, conversores analógico-digitais (ADC) e dispositivos de gravação de dados.

Os elétrodos formam a interface entre o escalpe e a plataforma de aquisição enquanto os amplificadores amplificam os sinais na ordem dos microvolts para que a digitalização por parte dos ADCs se faça com maior precisão. Os conversores transformam o sinal de analógico em digital para que posteriormente se faça no computador a visualização e processamento dos dados recolhidos.

A EEG de superfície permite a medição das alterações de potencial ao longo do tempo entre um elétrodo (ativo) e um outro de referência (passivo) [33]. Um terceiro elétrodo é ainda necessário para obter a tensão em modo comum dos outros dois elétrodos e minimizar o seu efeito nos mesmos (*Driven Right Leg* - DRL). Uma configuração mínima para a aquisição de EEG consiste num elétrodo ativo, um elétrodo de referência e o elétrodo DRL. Uma configuração multicanal pode compreender até 256 elétrodos ativos.

A EEG fornece uma projeção bidimensional de uma realidade tridimensional, o que torna difícil determinar a localização dos geradores de sinais com base nos sinais adquiridos ao nível do escalpe. Este paradigma é designado de problema inverso e existem vários métodos de abordagem como o *LORETA* [34], *Independent Component Analysis* (ICA) [35], *Monte Carlo* [36], *Current Source Density* (CSD) [37], *Spatio-Temporal Mapping* (ST-MAP) [38], *Backus-Gilbert* [39], *Local Autoregressive Average* (LAURA) [39], *Shrinking Loreta Focus* (SLF) [39] e *EEG-fMRI* [40], que propõe estratégias para o cruzamento da informação proveniente do EEG e a sua localização em modelos tridimensionais do cérebro humano.

1.1.4 Artefactos

Uma das maiores dificuldades associadas à interpretação do EEG é a identificação errónea de potenciais não-cerebrais como tendo sido originados no cérebro. Apesar dos artefactos poderem muitas vezes ser reconhecidos pela sua forma e distribuição característica, em muitos casos apenas são identificados pelo examinador durante a aquisição dos sinais.

Os artefactos podem ser classificados de duas formas: os artefactos internos (gerados pelo próprio sujeito a ser monitorizado) e os artefactos externos (gerados pelo meio e pelo equipamento de monitorização).

Os principais artefactos internos registados num EEG incluem movimentos oculares, artefactos musculares, artefactos de movimento, artefactos cardiobalísticos, alterações do potencial da pele, e movimentos da língua ou outras estruturas orofaríngeas [41].

Os artefactos gerados pelos movimentos oculares provocam alterações de potencial que são principalmente registadas nos eléctrodos frontais. Os eléctrodos que registam principalmente os movimentos oculares verticais são o Fp1 e o Fp2, enquanto nos movimentos horizontais são o F7 e o F8. Estes artefactos são tipicamente identificados pela sua distribuição frontal, simetria e forma características. Os movimentos oculares repetidos podem simular ritmos cerebrais. Movimentos lentos repetidos podem-se assemelhar a ondas frontais lentas síncronas de aproximadamente 10 Hz.

Os artefactos musculares provocam potenciais de curta duração que ocorrem de forma periódica. Se os potenciais ocorrerem de forma discreta, podem-se assemelhar a descargas de *spikes*, apesar destes tipicamente ocorrerem com maior duração. Se se manifestarem como descargas rápidas, podem produzir diferentes potenciais que ocultam a atividade cerebral. Os artefactos musculares do escalpe e face apresentam-se principalmente na região frontal e temporal do EEG, mas poderão também ser adquiridos por qualquer eléctrodo. A redução da banda de filtragem (principalmente o limite superior) vai reduzir a amplitude dos potenciais musculares.

Os movimentos da cabeça e do corpo, ou mesmo dos eléctrodos e dos cabos podem provocar artefactos. Os artefactos de movimentos são rítmicos aquando do tremor, mastigação, respiração ou mesmo movimentos repetidos da cabeça causados pela força que o sangue exerce na circulação cerebral (artefacto cardiobalístico). Os artefactos de movimento são facilmente reconhecidos durante a aquisição de EEG pela sua associação com os movimentos visíveis e devem ser identificados pelo registo do momento e tipo de movimento ocorrido.

No que diz respeito ao potencial da pele, podem ocorrer dois tipos de artefactos, o artefacto devido à sudação e a resposta simpática da pele (RSP). O artefacto de sudação consiste numa onda lenta tipicamente com duração superior a 2 segundos. A sudação provoca alterações lentas da *baseline* do EEG pela alteração da impedância ou contacto entre o eléctrodo e a pele. Este artefacto apresenta-se tipicamente em mais que um eléctrodo, mas poderá ser lateralizado ou assimétrico. A resposta simpática da pele,

também conhecida como resposta galvânica da pele, consiste em ondas lentas, que ocorrem em períodos de 1.5-2 segundos, com 3 fases distintas. A RSP representa a resposta autónoma produzida pelas glândulas sudoríparas e o potencial da pele mediado pelas fibras colinérgicas não-mielinizadas em resposta a um estímulo sensorial ou psíquico. A RSP poderá ser difícil de identificar, principalmente se se registar em apenas 1 ou 2 elétrodos. Aparece tipicamente na região frontal e produz uma onda característica com fase tripla [41].

Os movimentos da língua ou outras estruturas orofaríngeas apresentam-se também como um artefacto. Estes movimentos podem produzir ondas lentas intermitentes e repetidas numa grande distribuição, tipicamente com amplitude máxima nas montagens bipolares na região central da cabeça. Os movimentos da língua provocam um artefacto glossocinético porque a extremidade da língua tem um potencial eléctrico negativo em relação à sua restante estrutura. Os movimentos da língua explicam parte dos artefactos gerados pela fala, deglutição, mastigação, tosse, entre outros. Os artefactos gerados na região temporal, facial e musculares da cabeça poderão estar misturados com os movimentos da língua [41].

No que diz respeito aos artefactos externos, o mais comum é a interferência proveniente da rede eléctrica, através do equipamento de aquisição. Este artefacto consiste numa onda de 50 Hz e uma pequena percentagem deste é inevitável sempre que se utiliza uma fonte de corrente eléctrica alternada. Estes artefactos podem ser introduzidos de forma electrostática pela utilização de cabos eléctricos sem armadura (i.e., *shielding*) ou por eletromagnética devido a correntes elevadas que passam nos cabos e equipamentos próximos, como transformadores ou motores. As interferências electrostáticas poderão ser atenuadas pela utilização de cabos com armadura, enquanto as interferências eletromagnéticas pela devida ligação entre os cabos eléctricos de potência, e utilização de circuitos de compensação de interferência (como p.e. o circuito de *driven-right-leg-DRL*). Outros tipos de interferência poderão advir de estações de televisão, rádio, telefone, pacemakers cardíacos ou mesmo qualquer movimento de um corpo carregado eletricamente perto dos elétrodos de aquisição. A utilização de uma sala apropriada para a aquisição de EEG é também aconselhada, de forma a evitar a maioria destes artefactos externos através da utilização de, por exemplo, uma gaiola de faraday [41].

Para além da interferência provocada pela fonte energética da rede, o próprio equipamento de aquisição poderá produzir alguns artefactos. Estes estão tipicamente relacionados com os elétrodos, principalmente com o seu movimento e perda de contacto com o escalpe [41].

1.2 Epilepsia

Aproximadamente 1 em cada 50 indivíduos apresentará uma das expressões de epilepsia em algum momento da sua vida. Diariamente são diagnosticadas cerca de 75 novos casos de epilepsia [6]. Apenas 3 a 5% desses indivíduos são afetados pelo fenómeno de fotossensibilidade

(quando expostos a luz do tipo *Strober*). Assumir que todos os indivíduos que sofrem de epilepsia apresentam fotossensibilidade é um erro comum, sendo aliás este fenómeno bastante invulgar. Apenas cerca de 2 indivíduos em cada 1 milhão apresentam esta condição [6].

A epilepsia está descrita como uma desordem aguda ou crónica do SNC caracterizada por convulsões recorrentes em resultado de uma descarga paroxística e descontrolada de uma grande população de neurónios [42].

O termo epilepsia é utilizado quando o individuo apresenta uma grande tendência para as convulsões. A classificação das convulsões é baseada na forma como estas se manifestam. Se a convulsão se inicia numa região focal do cérebro é designada de parcial, por outro lado, se se manifesta de forma global em todo o cérebro é designada de generalizada. As convulsões parciais podem ainda ser subdivididas consoante a sua relação com o estado de consciência do individuo: convulsões parciais simples, em que não há perda de consciência, e convulsões parciais complexas, com perda de consciência. O termo utilizado de convulsões generalizadas secundárias refere-se a uma convulsão generalizada que se inicia numa região espacial localizada (foco epilético), mas que se propaga até envolver uma porção substancial do córtex [42].

Devido ao facto de a área espacial da população de neurónios envolvida na convulsão tender a aumentar, torna-se essencial questionar a forma como esta propagação acontece de um ponto para outro [42].

Existe atualmente um grande foco da comunidade científica no estudo da interação de grandes sistemas neuronais. No entanto, segundo Chkhenkeli et al, para a condição epilética, dever-se-á perspetivar o estudo de sistemas epiléticos, ou seja, a dinâmica não modificável e evolutiva de determinados sistemas neurais que controlam a propagação das convulsões epiléticas [43].

As terminologias “propagação” e “sincronização” de convulsões epiléticas, têm sido utilizadas há mais de um século por profissionais de saúde e cientistas. A invenção e desenvolvimento de sistemas de aquisição de sinais de EEG reforçou esta terminologia, em parte devido às alterações visualizadas nos sinais durante os eventos epiléticos. No entanto, dados recentes sugerem que os fenómenos que ocorrem associados às convulsões não são corretamente descritos por estes termos.

A identificação das vias de propagação das convulsões parciais, assume-se muito relevante no entendimento da conectividade cerebral. À algumas décadas atrás, alguns neurocientistas pensavam que quaisquer dois neurónios do SNC poderiam estar conectados por não mais que três sinapses [44]. Sabendo que existem cerca de 10^{10} - 10^{11} neurónios e 10^{13} - 10^{14} sinapses no SNC [45], isto implicaria a existência de um grande número de vias por onde as convulsões se poderiam secundariamente propagar a partir de um foco epilético. O estudo da propagação da atividade epilética, fornece uma oportunidade única para identificação das vias que apresentam maior importância funcional. Apesar da funcionalidade neural estar alterada no foco epilético [46], as vias pelas quais a convulsão se propaga estão tipicamente normais. Assim, pode-se constatar que as vias de

propagação de atividade epilética a partir do foco, são as mesmas utilizadas no fluxo normal de informação do SNC em condições normais.

A investigação clínica relacionada com os eventos epiléticos e sua propagação são tipicamente realizados num contexto pré-cirúrgico de avaliação dos pacientes com epilepsia resistente à medicação.

1.2.1 Epilepsia e EEG

A ferramenta principal na monitorização e propagação das convulsões em pacientes com epilepsia são a observação clínica e a EEG, para além de outras técnicas alternativas como o ECOG e fMRI (*functional magnetic resonance imaging*). A EEG representa o registo espácio-temporal das variações de potencial elétrico adquiridas no cérebro [47-50]. Num paciente com epilepsia são tipicamente observadas muitas variações da EEG (Figura 1.4).

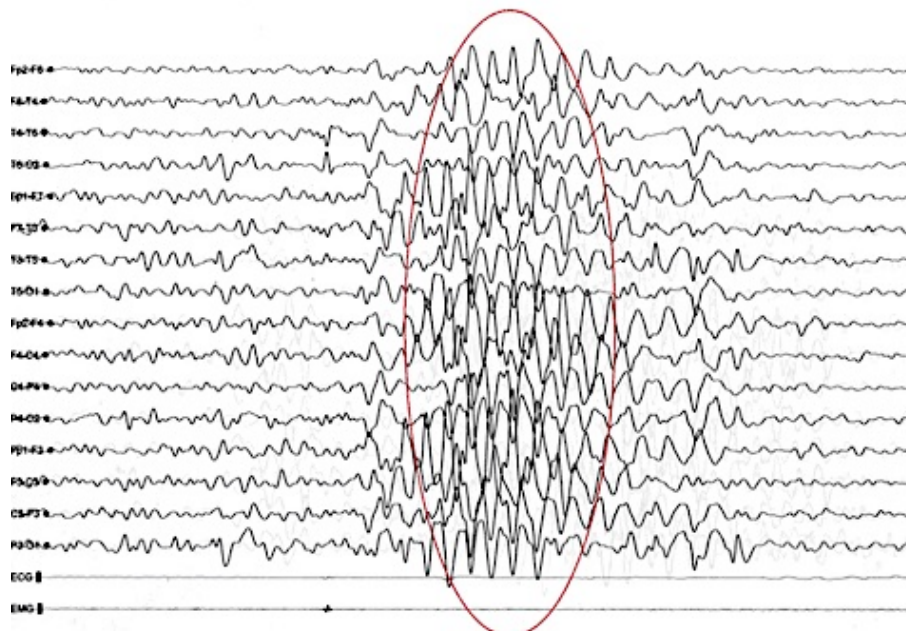


Figura 1.3- Convulsão epilética (imagem adaptada de [26]).

A morfologia, frequência e distribuição espacial destas alterações, são utilizadas por neurologistas para o diagnóstico de epilepsia. Nos pacientes com epilepsia parcial, são frequentemente registados picos epiléticos focais (*spikes*), que possibilitam determinar a localização do foco epilético. Por outro lado, pacientes com epilepsia generalizada exibem uma variedade característica de ondas de EEG correspondentes a diferentes diagnósticos: padrões pico-e-onda (*spike-and-wave* - SAW) de 3 Hz, nos pacientes com convulsões de ausência; os padrões SAW de baixa frequência (2-2,5 Hz), em pacientes com síndrome *Lennox-Gastaut* e nos pacientes com *status epilepticus* de ausência com *poly-SAW* [51]. Apesar da grande evolução no conhecimento dos mecanismos básicos moleculares e celulares da epilepsia, ainda não foi possível traduzir essa informação num entendimento

mais claro dos fenômenos de EEG medidos numa base diária em laboratórios ou unidades de monitorização de epilepsia por todo o mundo.

Na monitorização com EEG, ainda não foi atribuída a devida atenção aos padrões de evolução, ou seja, às alterações na frequência e morfologia das ondas enquanto uma convulsão evolui no tempo. Um exemplo desta necessidade que tem sido enfatizado na literatura [52, 53], advém das convulsões complexas parciais em adultos que se originam no complexo amígdala-hipocampo-lobo temporal. Têm sido descritos três diferentes padrões ictais (padrões de sinal característicos de convulsão) através do EEG: um padrão regular modulado (5-6 Hz); um padrão caracterizado por ritmos lentos (2-5 Hz); e padrões arrítmicos ou difusos lentos. Estes padrões não aparecem apenas no foco da convulsão e podem também ser observados em convulsões consecutivas no mesmo paciente [43]. O mecanismo que produz os padrões ictais em EEG, não é ainda totalmente conhecido.

Para além dos episódios ictais, os indivíduos que padecem de epilepsia apresentam ainda padrões interictais. Apesar de não se poder diagnosticar um paciente com epilepsia apenas pela presença de padrões interictais, estes assumem grande importância uma vez que podem eventualmente determinar o acontecimento das convulsões. Os padrões interictais apresentam uma grande variabilidade intra-sujeito, inter-sujeito e ainda inter-canal. Podem ocorrer de forma focal ou generalizada assim como os episódios ictais. Tipicamente são caracterizados por padrões de picos (*spikes*), ou padrões de picos seguidos de ondas lentas (*spike & slow-wave complex*) [54]. Os padrões interictais apresentam maior amplitude que a atividade de fundo, no entanto uma duração menor que os episódios ictais. Para além dessas características, os episódios interictais podem também ocorrer em indivíduos sem epilepsia. Apesar deste padrão ser importante no diagnóstico da epilepsia, a sua deteção ou mesmo etiologia são ainda difíceis de padronizar, pelo que alguns estudos mostram baixos níveis de correlação inter-observador na deteção destes eventos [54].

A utilização de elétrodos de profundidade (ECOG) proporciona um melhor entendimento destes processos, no entanto este tipo de tecnologia apresenta algumas limitações, como a área de aquisição muito localizada, apesar de uma elevada resolução espacial, e a necessidade de uma intervenção cirúrgica para a sua aplicação.

O interesse atual na *deep-brain-stimulation* (DBS) no tratamento da epilepsia, assim como em outras doenças neurológicas (p. ex. doença de Parkinson), produziu um ressurgimento da aquisição de técnica de ECOG [55-57].

A grande vantagem da utilização desta tecnologia no estudo da propagação da atividade epilética é a aquisição dos sinais corticais totalmente livres de artefactos de movimento e musculares, bem como a localização específica e avaliação funcional do foco epilético em pacientes candidatos à remoção do tecido responsável pelo mesmo.

1.2.2 Convulsão Epilética

Numa perspectiva anatômica, o córtex parece estar organizado para que em qualquer momento se possa desencadear uma convulsão. Aproximadamente 75% dos neurónios corticais são excitatórios. Cada neurónio está conectado a cerca de 10^3 - 10^4 outros neurónios e a quantidade de excitatórios supera os inibitórios numa razão de 13 : 2 [45, 58]. Assim, não é estranho que estudos matemáticos [59-61] e experiências observacionais [62-64] indiquem que isoladamente, o córtex funcione muito próximo de um limiar que separa o comportamento quiescente de um estado ativo epilético. Estas observações sugerem que os mecanismos inibitórios apresentados no córtex de sujeitos normais não são suficientes para mantê-lo num estado não epilético.

A natureza episódica de uma convulsão sugere que o foco epilético poderá passar por um problema similar de manutenção do equilíbrio do limiar devido às alterações patológicas no seu mecanismo de controlo [65].

É conhecido há bastante tempo que uma convulsão parcial pode surgir após uma diminuição de amplitude e aumento da frequência das oscilações das ondas de EEG. Com dispositivos de EEG modernos tem-se vindo a demonstrar que, durante o período pré-convulsão, ocorrem oscilações de alta frequência (100-500 Hz), particularmente nos elétrodos posicionados na região de suspeita de foco epilético [66-69].

Uma estimulação sensorial [70] ou elétrica [71, 72] aplicada na região do foco da convulsão pode inibir a ocorrência do evento epilético. Estas observações sugerem a evidência da multi-estabilidade [70, 73, 74], ou seja, a coexistência de um estado cortical de quiescência e convulsão.

Os mecanismos neurais que estão na base da manifestação da convulsão, ainda não estão totalmente definidos e entendidos, pelo que o estudo dos sinais de EEG deverá ser continuamente explorado. Para uma análise temporal detalhada da manifestação destes padrões patológicos de EEG, os pacientes devem ser monitorizados não só em ambiente hospitalar, como também em regime de ambulatório. Na monitorização em regime de ambulatório, poder-se-á ter a noção da evolução dos padrões neurais que levam à convulsão, assim como os estímulos e estados cognitivos que poderão estar na origem da mesma.

1.3 Estado-da-Arte dos sistemas de monitorização da epilepsia baseados em EEG

O maior desafio da monitorização da epilepsia está na própria definição das convulsões paroxísticas. Sendo estas imprevisíveis, muitas vezes não apresentam qualquer expressão clínica. Dependendo da região do cérebro que primariamente ou secundariamente irá sustentar a hiper-sincronia e hiperatividade dos seus neurónios e do papel que essa área ou circuito apresentam, uma convulsão poderá consistir num conjunto involuntário de

movimentos, alterações do sistema nervoso autónomo, alterações cognitivas entre outros [21].

Para a monitorização destes estados, os sistemas de aquisição devem ser de elevada versatilidade, no sentido de distinguir que sistema corporal ou cerebral está na origem das convulsões, definir de forma rigorosa o início dos sintomas, localizá-los, quando possível, e ainda proporcionar ao paciente uma melhor gestão da sua condição clínica.

A evidência científica já demonstrou que uma monitorização prolongada da atividade cortical em pacientes com epilepsia, resulta numa melhor classificação das convulsões proporcionando melhores resultados terapêuticos [75].

Esta monitorização prolongada de EEG em regime de ambulatório, representa um grande desafio devido às características necessárias para que estes dispositivos sejam efetivamente funcionais, segundo as recomendações da ACNS [24]. Neste sentido, e em resposta a estas necessidades, foram desenvolvidos trabalhos de investigação, centrados em praticamente todos os constituintes destes dispositivos, no que diz respeito aos elétrodos, aos circuitos de pré-amplificação e aquisição dos sinais, à necessidade de aquisição de um elevado número de canais com uma alta resolução e frequência de amostragem, à necessidade de uma grande capacidade de memória para gravação de sinais em monitorizações prolongadas, à possibilidade de transmitir dados sem fios para proporcionar a mobilidade necessária ao utilizador, à manutenção de algum tipo de intercomunicação entre a plataforma de aquisição e o profissional de saúde responsável, à algoritmia associada ao processamento dos dados adquiridos para a sinalização com menor tempo possível de atraso de eventos patológicos, ao baixo consumo energético para uma maior durabilidade funcional da plataforma, ao conforto de usabilidade da plataforma e mesmo aos aspetos estéticos e de utilização deste tipo de sistemas.

Efetivamente, ainda não foi apresentado nenhum dispositivo, quer cientificamente, quer comercialmente, que seja igualmente disruptivo em todas as características referidas acima, no entanto os desenvolvimentos realizados nas várias áreas de forma individual, poderão proporcionar sistemas gradualmente mais eficazes.

No que diz respeito aos elétrodos, todos os desenvolvimentos parecem suportar a vantagem da utilização de elétrodo secos para as monitorizações prolongadas em ambientes não controlados. Vários estudos apresentam diferentes soluções, sendo elas baseadas em pinos metálicos [76], sondas poliméricas [77], espuma condutora [78], gel sólido [79], entre outros.

Entre outras vantagens, os elétrodos secos não necessitam da aplicação de gel. Embora na comparação destes elétrodos com os tradicionais se tenha constatado uma performance muito similar do ponto de vista da qualidade dos sinais adquiridos [76-79], a sua elevada impedância deverá ser uma limitação a considerar aquando do seu desenvolvimento e utilização. Neste sentido, alguns estudos apresentam como alternativa a utilização de elétrodos ativos [76, 80], onde circuitos e componentes eletrónicos são utilizados para apresentar uma impedância de entrada ultraelevada ($T\Omega$) no

front-end de aquisição, de modo a compensar impedâncias elevadas na interface pele-eléctrodo (100-500 k Ω).

De referir ainda que, para além dos referidos avanços alcançados, existem ainda muitos outros progressos em eléctrodos com características mais heterogéneas [78, 81, 82], ou micro-agulhas [83-88].

Relativamente aos sistemas de aquisição, alguns estudos já apresentaram soluções sem-fios, com elevada resolução dos sinais, elevada frequência de amostragem, boa densidade espacial de aquisição (numero de canais) e baixo consumo energético. Utilizando diferentes tecnologias, estes sistemas têm apresentado características ímpares no que diz respeito ao tipo de eléctrodos que utilizam, *front-end* de aquisição, conversão-analógica-digital e protocolos de comunicação sem fios, sejam eles proprietários ou não (Figura 1.5).

De entre vários estudos científicos realizados e dispositivos comercializados são de salientar 3 sistemas, o *Emotiv*[®] *Epoc* [100], o HD-72 da *Cognionics*[®] [14] e o dispositivo apresentado no estudo de Yu et al [89].

Embora o *Emotiv*[®] *Epoc* não apresente nenhuma característica de estado de arte na monitorização de EEG, foi das primeiras plataformas de aquisição a apresentar a característica sem-fios. Este facto traduziu-se num grande sucesso comercial, sendo ainda hoje considerada como uma referência. Embora a sua utilização em laboratório ou ambiente clínico esteja condicionada pelas suas características (apenas 14 canais localizados principalmente na região frontal, com frequência de amostragem inferior a 256 Hz e filtragem de sinal acima dos 40 Hz), a possibilidade de incluir os sinais de EEG na indústria dos vídeo-jogos, foi demonstrada por este sistema [90, 91].

Já a plataforma HD-72 da *Cognionics*[®] apresenta várias evoluções de estado de arte na aquisição de EEG sem-fios. Esta utiliza eléctrodos secos produzidos em nylon, através de um processo de impressão 3D, em forma de “aranha” [92]. O *front-end* é de elevada impedância, e rejeição de ruído [93], permitindo uma elevada qualidade dos sinais adquiridos. Foi também desenvolvida uma estrutura com diferentes materiais onde os eléctrodos estão colocados, com a capacidade de ajuste e conforto de utilização para qualquer indivíduo [94]. Esta plataforma possibilita o *streaming* dos 72 canais (24 bits de resolução) disponibilizados numa frequência de amostragem de 500 amostras/s, ou 32 canais de EEG a 1000 amostras/s. Sendo que a plataforma tem uma capacidade de gravação de dados durante 10 horas ou *streaming* de dados durante 6 horas.

Apesar da elevada capacidade funcional desta plataforma, é de salientar que para além da referida limitação da incapacidade de processamento de dados online, esta apresenta um aspeto estético final no utilizador, que também poderá ser considerado uma limitação.

A plataforma de aquisição de EEG apresentada no estudo de Yu et al., expõe características inovadoras similares à HD-72, embora com uma frequência de amostragem menor [89]. Este estudo teve como principal preocupação o conforto de utilização do paciente, tendo desenvolvido uma estrutura de suporte da electrónica e dos sensores (touca rígida) com um

sistema insuflável de modo a facilitar a adaptação dos eléctrodos secos (pinos metálicos) ao escalpe.

Existem ainda dois sistemas cuja aplicação é a monitorização prolongada de EEG em regime de ambulatorio. Estes sistemas são disponibilizados pela NATUS® e designam-se de Nicolet e de Xltek [16].

O Nicolet é um sistema sem fios, que disponibiliza 32 canais de EEG, com eléctrodos que utilizam gel, estando sincronizado com um *software* de discriminação de eventos epiléticos a funcionar apenas num computador.

Já o sistema Xltek apresenta apenas 24 canais de aquisição, funcionando também com eléctrodos com gel, estando a aquisição sincronizada com um sistema de vídeo que permite uma monitorização durante 96 horas.



Figura 1.4- Principais sistemas de aquisição de EEG disponíveis comercialmente.

Assim sendo, apesar destas duas plataformas de aquisição serem classificadas como sistemas de monitorização prolongada em regime de ambulatorio, o facto de utilizarem eléctrodos com gel e estarem condicionados a um dispositivo de processamento de dados externo (computador) ou de monitorização (videovigilância), tornam a sua aplicação em ambulatorio restrita e condicionada. Por estes factos a sua utilização tem sido direccionada apenas para a monitorização prolongada em ambiente clínico, embora com necessidade de supervisão continua no que refere às potenciais alterações de impedância dos eléctrodos no tempo (secagem do gel eletrolítico).

Outra grande área de investigação relacionada com a monitorização prolongada de EEG em indivíduos com epilepsia, é a algoritmia de deteção e previsão de eventos epiléticos.

Os avanços neste campo devem-se essencialmente à visão diferenciada das abordagens. Essencialmente, os algoritmos desenvolvidos podem ser subdivididos em duas grandes tipologias: algoritmos que se baseiam na

morfologia e forma de onda e algoritmos baseados em processos estatísticos.

Um dos grandes marcos na algoritmia de detecção de eventos epiléticos atribui-se a Gotman, tendo este sido um dos pioneiros nesta tecnologia. Gotman et al. [95] desenvolveu um algoritmo baseado no estudo da morfologia e forma de onda, e ainda hoje o seu algoritmo é utilizado em plataformas de *software* comercializadas. Desde então, vários algoritmos de detecção [96-101] apresentaram sensibilidade que varia entre 70-90% com taxas de geração de falsos positivos de 6 eventos por hora, no máximo.

A outra abordagem à algoritmia de detecção de eventos epiléticos baseia-se em processos estatísticos. Estes têm como base o condicionamento digital dos sinais de EEG (filtração, etc.), a extração de variáveis através do cálculo de características dos sinais, treino dessas variáveis num classificador (*Linear discriminant analysis, Principal component analysis, Naive Bayes classifier, Redes Neurais* etc.), e posterior aplicação da função discriminativa.

Neste grupo de algoritmos várias são as abordagens, tendo-se estudado diferentes processos de condicionamento digital dos sinais [96], diferentes características discriminativas [102-104], assim como diferentes classificadores [14, 105, 106]. Estes estudos apresentam resultados de sensibilidade situados entre 70 a 98% com taxas de geração de falsos positivos próximas de zero.

Apesar dos algoritmos de discriminação serem um tópico de grande enfoque da comunidade científica, existe ainda grande controvérsia relativa ao melhor método a utilizar.

Sendo os resultados das abordagens estatísticas aparentemente superiores, o facto de necessitarem do treino do classificador, pressupondo pré-aquisições de EEG com eventos patológicos, reflete-se num atraso no processo de diagnóstico dos pacientes e consequente eficiência de intervenção.

Cumulativamente a estas condicionantes, existe ainda o facto de a extração das características dos sinais ser um processo de elevada exigência de processamento computacional, devido à quantidade de dados (numero de canais, com grande frequência de amostragem). Esta limitação de capacidade de resposta por parte do microprocessador, reflete-se numa condicionada sinalização de eventos patológicos, que idealmente deverá ser realizada em tempo útil próximo do tempo-real.

Perante este facto, a gestão desta opção é contornada com uma aplicação offline, ou seja, o processamento de dados e identificação de eventos patológicos é realizada apenas após a recolha dos dados de EEG.

1.4 Motivação

A investigação e desenvolvimento das plataformas de aquisição de EEG sem fios têm recentemente demonstrado que a sua aplicação na monitorização de pacientes em regime de ambulatório poderá oferecer um grande potencial de diagnóstico e terapêutica médica.

Apesar dos grandes desenvolvimentos neste tipo de tecnologia, ainda não foi descrito um sistema que comportasse todas as características necessárias para efetivamente se realizar uma monitorização num regime diário em ambiente não hospitalar e suficientemente autónomo para tomar decisões, mantendo paralelamente a possibilidade de atualização do estado do paciente para com o profissional de saúde numa janela temporal curta próxima do tempo-real.

Assim, é apresentado nesta dissertação o desenvolvimento de uma plataforma que procura resolver os vários desafios que se colocam numa monitorização de pacientes com epilepsia em regime de ambulatório (Figura 1.5). Foi desenvolvida uma estrutura tanto de *hardware* como de *software*, baseada em componentes *commercial off-the-shelf* (COTS)¹, que apresenta a capacidade de adquirir 32 canais de 24 bits de resolução a uma frequência de amostragem de 1000 Hz, gravação dos sinais num dispositivo de armazenamento, processamento dos dados num algoritmo de deteção de eventos de epilepsia, e transmissão de dados utilizando duas estruturas de comunicação sem fios diferenciadas. Estas características encontram-se numa só estrutura física, adaptada a uma peça de vestuário no sentido de tornar a plataforma vestível (*wearable*). São também apresentados elétrodos secos baseados em pinos compressíveis que garantem uma fácil e rápida montagem do sistema, sem a necessidade de utilização de qualquer tipo de gel eletrolítico. A plataforma garante ainda uma operacionalidade de 24 horas.



Figura 1.5- myBrain.

¹ Termo utilizado para descrever componentes disponibilizados comercialmente que são tipicamente utilizados para satisfazer uma solução objetiva.

Sendo apresentada pela primeira vez uma estrutura com o potencial e autonomia de registo, monitorização e capacidade de decisão prolongada, a plataforma proposta poderá mostrar uma grande evolução na monitorização de pacientes com epilepsia. Com efeito, a sua utilização no acompanhamento desta população de doentes possibilitará a realização de monitorizações mais prolongadas e no ambiente natural do doente, de modo não intrusivo, aumentando a probabilidade de detetar eventos ictais e interictais, incluindo na resposta a eventuais estímulos epileptiformes reais a que o doente está exposto, com ganhos importantes no diagnóstico e na instituição/ajuste de medidas terapêuticas. De modo importante, estes ganhos em facilidade de utilização e comodidade, com a possibilidade de monitorização prolongada extra-hospitalar, serão obtidos sem compromisso da segurança do doente, devido à capacidade de decisão e às potencialidades de transmissão de alertas em tempo real instaladas no dispositivo. A plataforma desenvolvida constitui também uma importante ferramenta de investigação e instrumental para um melhor entendimento dos fenómenos neurofisiológicos associados à epilepsia.

1.5 Organização da dissertação

O presente capítulo começa por descrever alguns conceitos básicos relativos à geração de biopotenciais e quais as condições para a aquisição dos mesmos. Seguidamente é descrita a técnica de EEG onde são apresentados os fenómenos fisiológicos inerentes à geração de ondas cerebrais e quais as partes constituintes das plataformas de EEG. De seguida são referenciadas as características típicas de um EEG e quais as suas aplicações. É também descrito o sistema convencional de aquisição de EEG. A epilepsia, a sua classificação, e os fenómenos de convulsão são ainda explicados neste capítulo. São também expostos os mais recentes estudos relativos à tecnologia de aquisição de EEG, assim como da algoritmia de deteção de eventos epiléticos. Finalmente são apresentadas as motivações do presente trabalho, onde se destaca um novo sistema de aquisição de EEG que reúne todas as características necessárias à monitorização em regime de ambulatório de pacientes com epilepsia.

No capítulo 2 são apresentados os elétrodos de aquisição de EEG desenvolvidos neste estudo. Inicialmente são descritas algumas características da pele, assim como as suas propriedades eletrónicas. É realizada uma revisão do estado da arte dos elétrodos secos de EEG, e seguidamente é apresentada a arquitetura e construção do elétrodo proposto neste estudo. São ainda mostrados resultados de testes aos elétrodos, tanto numa perspetiva eletroquímica como de monitorização em ambiente real, e por fim são discutidos os resultados alcançados.

O capítulo 3 apresenta o sistema de aquisição de EEG desenvolvido, com a descrição detalhada das suas várias partes constituintes. É apresentada a arquitetura e design do *hardware* proposto, assim como a estrutura têxtil desenvolvida que acopla a plataforma de aquisição. Ainda, é abordada a problemática da algoritmia de discriminação de eventos epiléticos, assim como os vários formatos algoritmos já desenvolvidos.

O capítulo 4 diz respeito aos sistemas embebidos e estruturas de *software* que os suportam. É descrita a utilização de diferentes aplicações dos sistemas embebidos na monitorização de pacientes. Neste capítulo é apresentada a organização do principal sistema operativo utilizado nos sistemas embebidos, assim como as estruturas de *software* que possibilitam o seu funcionamento. É descrito o algoritmo de deteção de eventos epiléticos desenvolvido neste estudo e por último é apresentada a arquitetura de *software* utilizada, assim como os resultados finais das aplicações desenvolvidas.

O capítulo 5 faz referência aos resultados obtidos em várias abordagens de teste e prova do sistema aqui proposto, tanto na perspetiva de qualidade dos sinais adquiridos, assim como em paradigmas relacionados com o EEG. São ainda apresentados os resultados do algoritmo de discriminação de eventos de epilepsia desenvolvido.

Por último, o capítulo 6 expõe as conclusões acerca dos vários tópicos dos capítulos anteriores. São ainda propostas algumas linhas de orientação para trabalhos futuros.

1.6 Referências

- [1] M. R. Reich et al., "Moving towards universal health coverage: lessons from 11 country studies," *The Lancet*, vol. 387, no. 10020, pp. 811-816, 2016.
- [2] D. B. Evans, J. Hsu, and T. Boerma, "Universal health coverage and universal access," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 91, no. 8, pp. 546-546A, 2013.
- [3] F. Last. (2016, October 21). Innovative technologies. Available: http://www.who.int/medical_devices/initiatives/en/
- [4] D. M. West, "Improving health care through mobile medical devices and sensors," Brookings Institution Policy Report, 2013.
- [5] P. Bonato, "Advances in wearable technology and its medical applications," in 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2010, pp. 2021-2024: IEEE.
- [6] G. S. Bell, A. Neligan, and J. W. Sander, "An unknown quantity—The worldwide prevalence of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 55, no. 7, pp. 958-962, 2014.
- [7] W. H. Organization, "The World health report: 2011: Mental health: new understanding, new hope," 2011.
- [8] J. Engel, T. A. Pedley, and J. Aicardi, *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [9] H. J. Faulkner, H. Arima, and A. Mohamed, "The utility of prolonged outpatient ambulatory EEG," *Seizure*, vol. 21, no. 7, pp. 491-495, 2012.
- [10] U. Seneviratne, A. Mohamed, M. Cook, and W. D'Souza, "The utility of ambulatory electroencephalography in routine clinical practice: A critical review," *Epilepsy research*, vol. 105, no. 1, pp. 1-12, 2013.
- [11] R. S. Fisher et al., "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)," *Epilepsia*, vol. 46, no. 4, pp. 470-472, 2005.
- [12] D. B. Burkholder et al., "Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges," *Neurology*, vol. 86, no. 16, pp. 1524-1530, 2016.
- [13] W. O. Tatum IV et al., "Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, no. 1, pp. 14-19, 2001.
- [14] I. Osorio, M. G. Frei, and S. B. Wilkinson, "Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term prediction of clinical onset," *Epilepsia*, vol. 39, no. 6, pp. 615-627, 1998.

- [15] M. Z. Poh et al., "Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor," *Epilepsia*, vol. 53, no. 5, pp. e93-e97, 2012.
- [16] J. Jeppesen, S. Beniczky, P. Johansen, P. Sidenius, and A. Fuglsang-Frederiksen, "Detection of epileptic seizures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot," *Seizure*, vol. 24, pp. 1-7, 2015.
- [17] Y. Nagai, L. H. Goldstein, P. B. Fenwick, and M. R. Trimble, "Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study," *Epilepsy & Behavior*, vol. 5, no. 2, pp. 216-223, 2004.
- [18] F. Last. (August 23, 2016). 72-Channel Dry EEG Headset System. Available: <http://www.cognionics.com/index.php/products/hd-eeg-systems/72-channel-system>
- [19] F. Last. (August 19, 2016). Advanced Brain Monitoring - Neurotechnology + Wireless EEG Headsets. Available: <http://www.advancedbrainmonitoring.com/neurotechnology/>
- [20] F. Last. (August 19, 2016). Medical Incorporated - Xitek LTM Systems. Available: http://www.natus.com/index.cfm?page=products_1&crd=224
- [21] N. S. Voros and C. P. Antonopoulos, *Cyberphysical Systems for Epilepsy and Related Brain Disorders: Multi-parametric Monitoring and Analysis for Diagnosis and Optimal Disease Management*. Springer, 2015.
- [22] A. Schulze-Bonhage et al., "Views of patients with epilepsy on seizure prediction devices," *Epilepsy & behavior*, vol. 18, no. 4, pp. 388-396, 2010.
- [23] A. J. Casson, S. Smith, J. S. Duncan, and E. Rodriguez-Villegas, "Wearable EEG: what is it, why is it needed and what does it entail?," in *30th Ann. int. Conf. of the IEEE Engineering in medicine and biology society (EMBS)*, 2008, pp. 5867-5870: IEEE.
- [24] R. P. Brenner et al., "Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 25, no. 3, pp. 170-180, 2008.
- [25] L. Boquete et al., "A portable wireless biometric multi-channel system," *Measurement*, vol. 45, no. 6, pp. 1587-1598, 2012.
- [26] J. Duan et al., "A Wearable Wireless General Purpose Bio-signal Acquisition Prototype System for Home Healthcare," in *2012 Ann. Int. Conf. of the IEEE Biomedical Engineering and Biotechnology (iCBEB)*, 2012, pp. 1176-1179: IEEE.
- [27] B. R. Myung and S. K. Yoo, "Development of 16-channels Compact EEG System Using Real-time High-speed Wireless Transmission," *Engineering*, vol. 5, p. 93, 2013.
- [28] C.-T. Lin, C.-J. Chang, B.-S. Lin, S.-H. Hung, C.-F. Chao, and I. J. Wang, "A real-time wireless brain-computer interface system for drowsiness detection," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 4, no. 4, pp. 214-222, 2010.
- [29] E. Niedermeyer and F. H. L. da Silva, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [30] H. L. Atwood and W. A. MacKay, *Essentials of neurophysiology*. Decker New York, 1989.
- [31] F. S. Tyner and J. R. Knott, *Fundamentals of EEG Technology: Basic concepts and methods*. Lippincott Williams & Wilkins, 1983.
- [32] R. D. Bickford, "Electroencephalography: encyclopedia of neuroscience," ed: Birkhäuser, 1987.
- [33] M. Teplan, "Fundamentals of EEG measurement," *Measurement science review*, vol. 2, no. 2, pp. 1-11, 2002.
- [34] R. Thatcher, D. North, and C. Biver, "Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database," *Clinical EEG and neuroscience*, vol. 36, no. 2, pp. 116-122, 2005.
- [35] L. Zhukov, D. Weinstein, and C. Johnson, "Independent component analysis for EEG source localization," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 19, no. 3, pp. 87-96, 2000.
- [36] A. K. Liu, A. M. Dale, and J. W. Belliveau, "Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy," *Human brain mapping*, vol. 16, no. 1, pp. 47-62, 2002.
- [37] C. E. Tenke and J. Kayser, "Generator localization by current source density (CSD): implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions," *Clinical neurophysiology*, vol. 123, no. 12, pp. 2328-2345, 2012.

-
- [38] S. Baillet, J. Riera, G. Marin, J. Mangin, J. Aubert, and L. Garnero, "Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom," *Physics in medicine and biology*, vol. 46, no. 1, p. 77, 2001.
- [39] R. Grech et al., "Review on solving the inverse problem in EEG source analysis," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 5, no. 1, p. 1, 2008.
- [40] R. J. Huster, S. Debener, T. Eichele, and C. S. Herrmann, "Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review," *The Journal of neuroscience*, vol. 32, no. 18, pp. 6053-6060, 2012.
- [41] B. J. Fisch and R. Spehlmann, *Fisch and Spehlmann's EEG primer: basic principles of digital and analog EEG*. Elsevier Health Sciences, 1999.
- [42] V. K. Jirsa and A. R. McIntosh, *Handbook of brain connectivity*. Springer, 2007.
- [43] S. A. Chkhenkeli and J. Milton, "Dynamic Epileptic Systems Versus Static Epileptic Foci?," in *Epilepsy as a dynamic disease*: Springer, 2003, pp. 25-36.
- [44] J. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-book*. Elsevier Health Sciences, 2010.
- [45] C. F. Stevens, "How cortical interconnectedness varies with network size," *Neural computation*, vol. 1, no. 4, pp. 473-479, 1989.
- [46] J. Engel Jr, "The Hans Berger lecture Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 76, no. 4, pp. 296-316, 1990.
- [47] P. L. Nunez and R. Srinivasan, "A theoretical basis for standing and traveling brain waves measured with human EEG with implications for an integrated consciousness," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 11, pp. 2424-2435, 2006.
- [48] P. L. Nunez and R. Srinivasan, *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford university press, 2006.
- [49] P. L. Nunez, *Neocortical dynamics and human EEG rhythms*. Oxford University Press, USA, 1995.
- [50] T. C. Ferree and P. L. Nunez, "Primer on electroencephalography for functional connectivity," in *Handbook of Brain Connectivity*: Springer, 2007, pp. 169-200.
- [51] J. M. Stern and J. Engel, *Atlas of EEG patterns*, 1st ed. (no. 1). Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [52] J. S. Ebersole and S. V. Pacia, "Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns," *Epilepsia*, vol. 37, no. 4, pp. 386-399, 1996.
- [53] S. V. Pacia and J. S. Ebersole, "Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci," *Epilepsia*, vol. 38, no. 6, pp. 642-654, 1997.
- [54] J. M. Stern, *Atlas of EEG patterns*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [55] S. A. Chkhenkeli and I. S. Chkhenkeli, "Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy," *Stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 69, no. 1-4, pp. 221-224, 1997.
- [56] H. O. Lüders, *Deep brain stimulation and epilepsy*. Taylor & Francis, 2003.
- [57] J. Milton and P. Jung, *Epilepsy as a dynamic disease*. Springer, 2003.
- [58] C. Beaulieu, Z. Kisvarday, P. Somogyi, M. Cynader, and A. Cowey, "Quantitative distribution of GABA-immunopositive and-immunonegative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17)," *Cerebral Cortex*, vol. 2, no. 4, pp. 295-309, 1992.
- [59] R. D. Traub and R. Miles, *Neuronal networks of the hippocampus*. Cambridge University Press, 1991.
- [60] R. D. Traub, R. Miles, and R. K. Wong, "Model of the origin of rhythmic population oscillations in the hippocampal slice," *Science*, vol. 243, no. 4896, pp. 1319-1325, 1989.
- [61] J. J. Wright, "Simulation of EEG: dynamic changes in synaptic efficacy, cerebral rhythms, and dissipative and generative activity in cortex," *Biological cybernetics*, vol. 81, no. 2, pp. 131-147, 1999.
- [62] G. Buzsáki, "Hippocampal sharp waves: their origin and significance," *Brain research*, vol. 398, no. 2, pp. 242-252, 1986.
- [63] G. Buzsáki, "Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states," *Neuroscience*, vol. 31, no. 3, pp. 551-570, 1989.
-

- [64] G. Buzsáki, J. Czopf, I. Kondakor, A. Björklund, and F. H. Gage, "Cellular activity of intracerebrally transplanted fetal hippocampus during behavior," *Neuroscience*, vol. 22, no. 3, pp. 871-883, 1987.
- [65] J. G. Milton, J. Gotman, G. M. Remillard, and F. Andermann, "Timing of seizure recurrence in adult epileptic patients: a statistical analysis," *Epilepsia*, vol. 28, no. 5, pp. 471-478, 1987.
- [66] A. Bragin, J. Engel, C. L. Wilson, I. Fried, and G. Buzsáki, "High-frequency oscillations in human brain," *Hippocampus*, vol. 9, no. 2, pp. 137-142, 1999.
- [67] J. D. Jirsch, E. Urrestarazu, P. LeVan, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman, "High-frequency oscillations during human focal seizures," *Brain*, vol. 129, no. 6, pp. 1593-1608, 2006.
- [68] S. J. Schiff et al., "Brain chirps: spectrographic signatures of epileptic seizures," *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, no. 6, pp. 953-958, 2000.
- [69] G. A. Worrell, L. Parish, S. D. Cranstoun, R. Jonas, G. Baltuch, and B. Litt, "High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy," *Brain*, vol. 127, no. 7, pp. 1496-1506, 2004.
- [70] J. Milton, *Epilepsy: multistability in a dynamic disease*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 2000.
- [71] R. P. Lesser et al., "Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation," *Neurology*, vol. 53, no. 9, pp. 2073-2073, 1999.
- [72] G. K. Motamedi et al., "Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation," *Epilepsia*, vol. 43, no. 8, pp. 836-846, 2002.
- [73] J. M. Beggs, J. Klukas, and W. Chen, "Connectivity and dynamics in local cortical networks," in *Handbook of Brain Connectivity*: Springer, 2007, pp. 91-116.
- [74] S. A. Campbell, "Time delays in neural systems," in *Handbook of brain connectivity*: Springer, 2007, pp. 65-90.
- [75] H. Stefan and R. Hopfengärtner, "Epilepsy monitoring for therapy: challenges and perspectives," *Clinical Neurophysiology*, vol. 120, no. 4, pp. 653-658, 2009.
- [76] R. Matthews et al., "Real time workload classification from an ambulatory wireless EEG system using hybrid EEG electrodes," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE, 2008*, pp. 5871-5875: IEEE.
- [77] C. Grozea, C. D. Voinescu, and S. Fazli, "Bristle-sensors—low-cost flexible passive dry EEG electrodes for neurofeedback and BCI applications," *Journal of neural engineering*, vol. 8, no. 2, p. 025008, 2011.
- [78] C.-T. Lin, L.-D. Liao, Y.-H. Liu, I.-J. Wang, B.-S. Lin, and J.-Y. Chang, "Novel dry polymer foam electrodes for long-term EEG measurement," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 5, pp. 1200-1207, 2011.
- [79] S. Toyama, K. Takano, and K. Kansaku, "A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface," *Frontiers in neurology*, vol. 3, 2012.
- [80] T. J. Sullivan, S. R. Deiss, and G. Cauwenberghs, "A low-noise, non-contact EEG/ECG sensor," in *Biomedical Circuits and Systems Conference, 2007. BIOCAS 2007. IEEE, 2007*, pp. 154-157: IEEE.
- [81] S. A. Kingsley, S. Sriram, A. Pollick, and J. Marsh, "Photrodes for physiological sensing," in *Biomedical Optics 2004, 2004*, pp. 158-166: International Society for Optics and Photonics.
- [82] A. R. Mota et al., "Development of a quasi-dry electrode for EEG recording," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 199, pp. 310-317, 2013.
- [83] P. Salvo, R. Raedt, E. Carrette, D. Schaubroeck, J. Vanfleteren, and L. Cardon, "A 3D printed dry electrode for ECG/EEG recording," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 174, pp. 96-102, 2012.
- [84] P. Griss, P. Enoksson, H. K. Tolvanen-Laakso, P. Meriläinen, S. Ollmar, and G. Stemme, "Micromachined electrodes for biopotential measurements," *Microelectromechanical Systems, Journal of*, vol. 10, no. 1, pp. 10-16, 2001.
- [85] G. Ruffini et al., "First human trials of a dry electrophysiology sensor using a carbon nanotube array interface," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 144, no. 2, pp. 275-279, 2008.

-
- [86] N. Dias, J. Carmo, A. F. da Silva, P. Mendes, and J. Correia, "New dry electrodes based on iridium oxide (IrO) for non-invasive biopotential recordings and stimulation," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 164, no. 1, pp. 28-34, 2010.
- [87] J.-C. Chiou et al., "Using novel MEMS EEG sensors in detecting drowsiness application," in *Biomedical Circuits and Systems Conference, 2006. BioCAS 2006. IEEE, 2006*, pp. 33-36: IEEE.
- [88] E. Forvi et al., "Preliminary technological assessment of microneedles-based dry electrodes for biopotential monitoring in clinical examinations," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 180, pp. 177-186, 2012.
- [89] Y.-H. Yu et al., "An Inflatable and Wearable Wireless System for Making 32-Channel Electroencephalogram Measurements," 2016.
- [90] R. Scherer, M. Pröll, B. Allison, and G. R. Müller-Putz, "New input modalities for modern game design and virtual embodiment," in *2012 IEEE Virtual Reality Workshops (VRW), 2012*, pp. 163-164: IEEE.
- [91] K. Stytsenko, E. Jablonskis, and C. Prahm, "Evaluation of consumer EEG device Emotiv EPOC," in *MEi: CogSci Conference 2011, Ljubljana, 2011*.
- [92] Y. M. Chi, Y.-T. Wang, Y. Wang, C. Maier, T.-P. Jung, and G. Cauwenberghs, "Dry and noncontact EEG sensors for mobile brain-computer interfaces," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 20, no. 2, pp. 228-235, 2012.
- [93] Y. M. Chi, C. Maier, and G. Cauwenberghs, "Ultra-high input impedance, low noise integrated amplifier for noncontact biopotential sensing," *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, vol. 1, no. 4, pp. 526-535, 2011.
- [94] Y. M. Chi, Y. Wang, Y.-T. Wang, T.-P. Jung, T. Kerth, and Y. Cao, "A practical mobile dry EEG system for human computer interfaces," in *International Conference on Augmented Cognition, 2013*, pp. 649-655: Springer, Berlin, Heidelberg.
- [95] J. Gotman, "Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG," *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 54, no. 5, pp. 530-540, 1982.
- [96] Y. U. Khan and J. Gotman, "Wavelet based automatic seizure detection in intracerebral electroencephalogram," *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 5, pp. 898-908, 2003.
- [97] M. A. Navakatikyan, P. B. Colditz, C. J. Burke, T. E. Inder, J. Richmond, and C. E. Williams, "Seizure detection algorithm for neonates based on wave-sequence analysis," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 6, pp. 1190-1203, 2006.
- [98] J. Gotman, D. Flanagan, B. Rosenblatt, A. Bye, and E. M. Mizrahi, "Evaluation of an automatic seizure detection method for the newborn EEG," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 103, no. 3, pp. 363-369, 1997.
- [99] G. R. Minasyan, J. B. Chatten, and R. N. Harner, "Detection of epileptiform activity in unresponsive patients using ANN," in *Neural Networks, 2009. IJCNN 2009. International Joint Conference on, 2009*, pp. 2117-2124: IEEE.
- [100] R. Hopfengärtner et al., "Automatic seizure detection in long-term scalp EEG using an adaptive thresholding technique: A validation study for clinical routine," *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, no. 7, pp. 1346-1352, 2014.
- [101] N. Ahammad, T. Fathima, and P. Joseph, "Detection of Epileptic Seizure Event and Onset Using EEG," *BioMed research international*, vol. 2014, 2014.
- [102] A. J. Gabor, "Seizure detection using a self-organizing neural network: validation and comparison with other detection strategies," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 107, no. 1, pp. 27-32, 1998.
- [103] H. Adeli and S. Ghosh-Dastidar, *Automated EEG-based diagnosis of neurological disorders: Inventing the future of neurology*. CRC Press, 2010.
- [104] A. T. Tzallas et al., *Automated epileptic seizure detection methods: a review study, Epilepsy-Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects*. InTech, 2012.
- [105] L. Guo, D. Rivero, J. Dorado, J. R. Rabunal, and A. Pazos, "Automatic epileptic seizure detection in EEGs based on line length feature and artificial neural networks," *Journal of neuroscience methods*, vol. 191, no. 1, pp. 101-109, 2010.
-

- [106] Y. Peng and B.-L. Lu, "Immune clonal algorithm based feature selection for epileptic EEG signal classification," in 11th Int. Conf. on Information Science, Signal Processing and their Applications (ISSPA) 2012, pp. 848-853: IEEE.

Eléttodos Secos de EEG

A monitorização prolongada de EEG requer, entre outras características, a utilização de eléctodos com propriedades específicas. A utilidade do sistema proposto tem como pressuposto a monitorização prolongada de pacientes com epilepsia e, por isso, é aqui apresentado o desenvolvimento de um eléctrodo com as características que pretendem ir de encontro às especificações da aplicação. Assim, neste capítulo, são inicialmente apresentadas algumas considerações relativas ao desenho e construção de eléctodos para a medição de biopotenciais e posteriormente é descrito o estado da arte dos eléctodos secos baseados em sondas utilizados em EEG. Posteriormente, será apresentado o eléctrodo seco, desenvolvido para a plataforma de aquisição de EEG proposta. Por fim, serão apresentadas a construção e caracterização dos eléctodos desenvolvidos.

2.1 Eléttodos

A medição de biopotenciais, na superfície da pele ou no interior de tecidos vivos, requer a utilização de um elemento transdutor entre o corpo humano e o aparelho de medida. Este elemento pode ser um eléctrodo para biopotenciais, que transforma as correntes iónicas presentes no corpo humano em correntes electrónicas, para serem medidas por sistemas de aquisição de sinais.

Existem vários tipos de elétrodos que apresentam diferentes tipos de aplicação, no entanto e independentemente do tipo, é na sua interface e acoplamento ao corpo humano que se constitui a interface de aquisição dos biopotenciais. Torna-se então importante caracterizar o tecido vivo de interface com o elétrodo, a pele, para se entender os mecanismos e fenômenos eletroquímicos desenvolvidos aquando de uma aquisição de biopotenciais.

2.2 A pele humana

A pele humana é um órgão dinâmico, que sofre alterações ao longo da vida de um indivíduo. Devido à sua estrutura heterogênea, apresenta propriedades dielétricas variáveis. Tipicamente a pele é constituída por 3 camadas: a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo (hipoderme) (Figura 2.1).

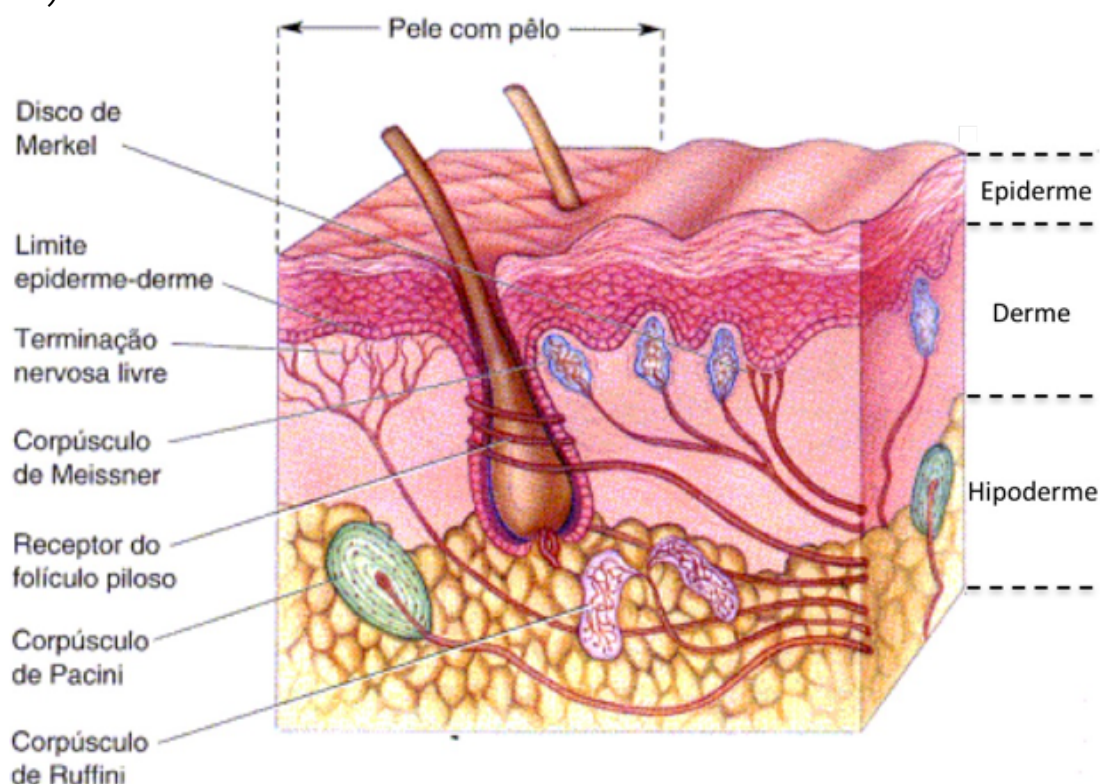


Figura 2.1- Constituição em camadas da pele- imagem adaptada de [1].

A epiderme é a camada mais exterior e a sua espessura varia dependendo da localização. É também constituída por várias camadas (Figura 2.2), sendo que a que define as suas propriedades dielétricas é a camada mais exterior, designada de *stratus corneus* [1]

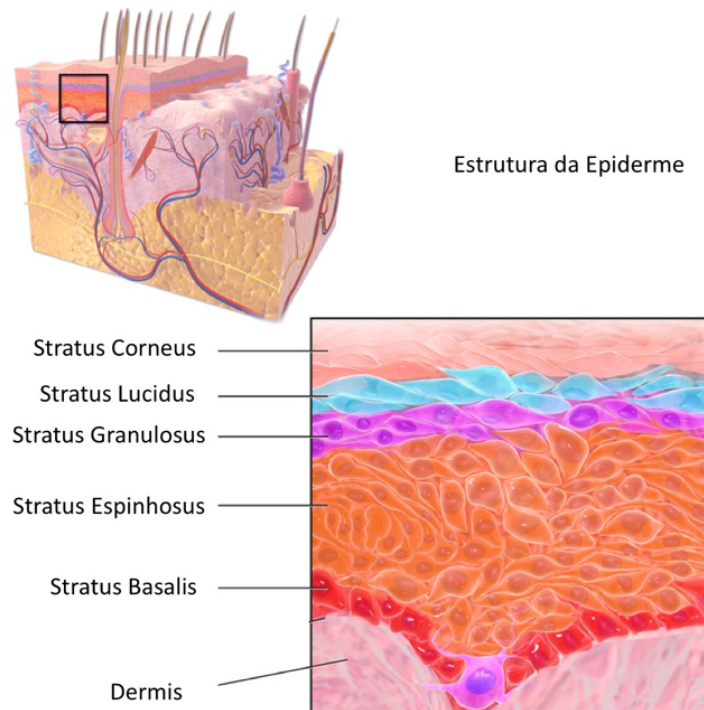


Figura 2.2- Camadas que constituem a epiderme- imagem adaptada de [1].

Apesar da sua pequena espessura (tipicamente 20 μm), contribui de forma significativa para as propriedades dielétricas da pele. As suas características contribuem para que a pele seja o tecido mais resistivo do corpo humano.

Especialmente a baixas frequências (<10 kHz), a impedância da pele é dominada pelo *stratus corneus*. Alguns estudos mostraram que para frequências inferiores a 10 kHz, o *stratus corneus* contribui em 50% para a impedância total da pele [1].

Apesar das características descritas, principalmente a resistividade, desenvolveram-se algumas estratégias tanto do ponto de vista eletroquímico (utilização de um gel) como eletrónico (*front-end* de aquisição de elevada impedância) para se conseguir adquirir biopotenciais com elevada precisão.

Na perspetiva eletroquímica, é necessário analisar cuidadosamente os mecanismos desencadeados aquando do contacto de um eléctrodo com a pele, para uma posterior análise das propriedades ideais de um eléctrodo.

2.3 Eléttodos Secos

A não utilização do gel eletrolítico tem como principal desvantagem o aumento da impedância eléctrodo/pele, que pode passar de 150-200 k Ω para 5-10 K Ω após a sua aplicação. Outra desvantagem, tem a ver com o efeito não desejado de desfasamento de sinais nos vários canais diferenciais.

O acoplamento entre o eléctrodo e a pele pode ser descrito como uma estrutura condutiva e capacitiva de camadas, com uma série de

combinações de elementos RC em paralelo, dependendo da presença de gel eletrolítico.

2.4 Estado de arte dos elétrodos secos de EEG baseados em Sondas

Os elétrodos secos baseados em sondas apresentam como característica principal o seu tamanho, que numa escala milimétrica conseguem ser suficientemente grandes para passar pelo cabelo e garantir o contacto direto com a pele do escalpe.

No estudo de Salvo et al. [2], foi utilizada uma escala maior, onde o elétrodo foi impresso em 3D. Este é constituído por 180 agulhas cónicas revestidas com titânio e ouro para diminuição da impedância. Permite uma abordagem não invasiva, com agulhas bastante maiores (cada agulha com 3 mm de comprimento, 600 μm de base e cerca de 100 μm de diâmetro da agulha), comparativamente às abordagens em micro e nano escala. Como principal vantagem, este elétrodo pode ser utilizado em regiões com cabelo uma vez que apresenta características mecânicas que assim o permitem. Como desvantagens, poder-se-á encontrar a geração de artefactos de movimento devido ao mau contacto com a pele do escalpe e ainda a impedância aumentada (aproximadamente 50 K Ω), na região mais baixa do espectro de EEG (DC-20 Hz).

Assim, Matthews et al. [3] propôs um elétrodo do tamanho médio de uma moeda, baseado num conjunto de sondas. A impedância medida em cada uma dessas sondas foi de cerca de 10 M Ω . No sentido de diminuir este efeito indesejado, cada elétrodo foi conectado diretamente a um amplificador de alta impedância. As sondas foram organizadas em dois anéis concêntricos, para uma melhor rejeição em modo comum. A qualidade dos sinais foi comparada visualmente a aquisições convencionais, mostrando características similares no fenómeno de *alfa-wave replacement* (ritmo alfa evocado a partir dos olhos fechados). Neste estudo, foi também utilizado um paradigma de classificação de stress e concentração mental, tendo estas obtido desempenhos entre os 73-89% numa classificação binária.

Em 2011, Grozea et al. [4] desenvolveram um elétrodo flexível constituído por cerdas poliméricas revestidas com Ag do tamanho aproximado de uma escova de dentes. Os elétrodos foram avaliados em paradigmas típicos de interface cérebro-máquina como a imaginação motora, paradigma *odd-ball*, assim como potenciais evocados auditivos e P300. Os resultados confirmaram a capacidade destes elétrodos adquirirem sinais de EEG com qualidade suficiente para serem utilizados numa grande variedade de aplicações de BCI e análise de EEG. Uma das principais desvantagens deste elétrodo é a rápida deterioração da impedância com o uso. Foi reportada uma impedância inicial de 80 K Ω que se deteriorou para 150-200 K Ω após 10 meses de utilização. Outra desvantagem tem a haver com a elevada pressão exigida para manter os

elétrodos na sua posição, que levou alguns participantes a sensações desconfortáveis na sua utilização. Apesar deste eletrodo ter melhorado o risco de infecção, grau de invasão e contacto com a superfície dos escalpe, era desconfortável para medições prolongadas.

Liao et al. [5] apresentaram um sensor de EEG para utilização na presença de cabelo. Este foi desenhado para contactar o escalpe com 17 sondas que permitiram uma grande conformidade geométrica entre o eletrodo e a superfície irregular do escalpe. Adicionalmente, a flexibilidade do substrato onde as sondas foram inseridas, permitiu o contacto do eletrodo ao escalpe sem dor, quando a pressão era aplicada. Este foi comparado com eletrodos convencionais, tendo sido alcançados resultados similares em termos de qualidade de sinal adquirido e impedância do eletrodo, o que veio a permitir a sua utilização em aquisições prolongadas.

A empresa *Cognionics*[®] desenvolveu um eletrodo de aquisição de EEG baseado na impressão 3D de material de nylon (flexível- elastómero condutor) [6]. Uma vez impresso, o eletrodo é revestido por Ag/AgCl permitindo, através de uma estrutura de suporte também especialmente desenvolvida, o ajuste confortável à pele do escalpe. A empresa refere que este eletrodo apresenta impedâncias de interface eletrodo-pele entre 100 a 500 k Ω . Os eletrodos e o sistema de aquisição desenvolvidos foram testados paralelamente a um sistema tradicional em paradigmas de potenciais evocados auditivos e P300, tendo obtido resultados de elevada correlação (>90%) entre os dois.

Mais recentemente, P. Fiedler, et al [7], desenvolveram um sistema de eletrodos colocados numa touca, em que cada eletrodo consiste em 24 sondas de poliuretano revestido com Ag/AgCl. A touca envolve 97 eletrodos. Foram realizados testes em 20 indivíduos voluntários. Os eletrodos demonstraram impedâncias inferiores a 150 k Ω , e não foram observadas diferenças significativas no domínio das frequências quando comparados com eletrodos com gel. Foram também testados os paradigmas P100 e *Visual Evoked Potentials* (VEPs), tendo também não apresentados diferenças significativas em comparação com eletrodos convencionais.

2.5 Construção dos eletrodos secos

No presente estudo foi desenvolvida uma variante de eletrodos secos com sondas. Estes eletrodos apresentam como objetivo o conforto do paciente, pelo ajuste dinâmico entre o eletrodo e a pele do escalpe, paralelamente a um comportamento adequado de propriedades eletroquímicas, nomeadamente baixa impedância na banda de frequências de sinais de EEG.

O eletrodo é constituído por duas partes principais: a interface metálica com a pele, que basicamente constitui o transdutor, e a interface metálica entre o sistema de aquisição e o eletrodo.

Foi também desenvolvida uma touca constituída por tecido elástico, onde foram encaixados 33 aros circulares (ilhós) plásticos, posicionados

segundo o sistema internacional estandardizado 10-20, com 10 mm de diâmetro no seu interior para o respetivo acoplamento dos elétrodos.

Cada elétrodo é constituído por uma placa quadrangular PCB de 16x16 mm, onde foram soldadas 32 sondas. As sondas são constituídas por uma liga de Cobre e Berílio com um revestimento de 0,5 µm de Ouro. A sua estrutura contém uma cabeça, um cilindro, um pistão e uma mola (Figura 2.3).

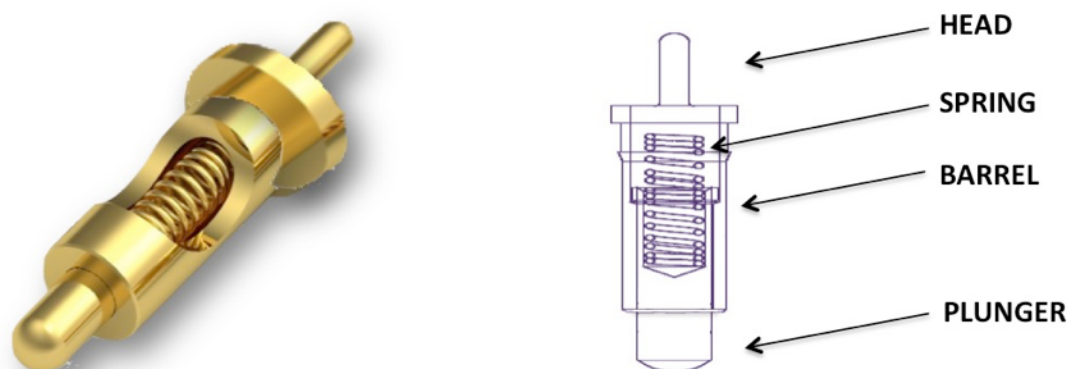


Figura 2.3- Sonda utilizada nos elétrodos.

O pistão do pino apresenta uma forma arredondada com 1,2 mm de diâmetro.

Foram construídos elétrodos com dois tamanhos distintos de pinos (7,5 e 9,9 mm), tendo em consideração as diferentes irregularidades da superfície do escalpe e o facto de a touca elástica poder realizar pressões diferentes nas diferentes regiões do escalpe.

Quando aplicada pressão sobre o elétrodo, a máxima deformação da mola é de 1,4 mm, sendo necessária uma força inicial de 3 N para cada sonda. Estas propriedades, permitem uma grande capacidade de adequação dos elétrodos à sua posição relativamente ao escalpe, garantindo o contacto de forma contínua, independentemente da geometria do escalpe na região onde o elétrodo está posicionado. (Figura 2.4).

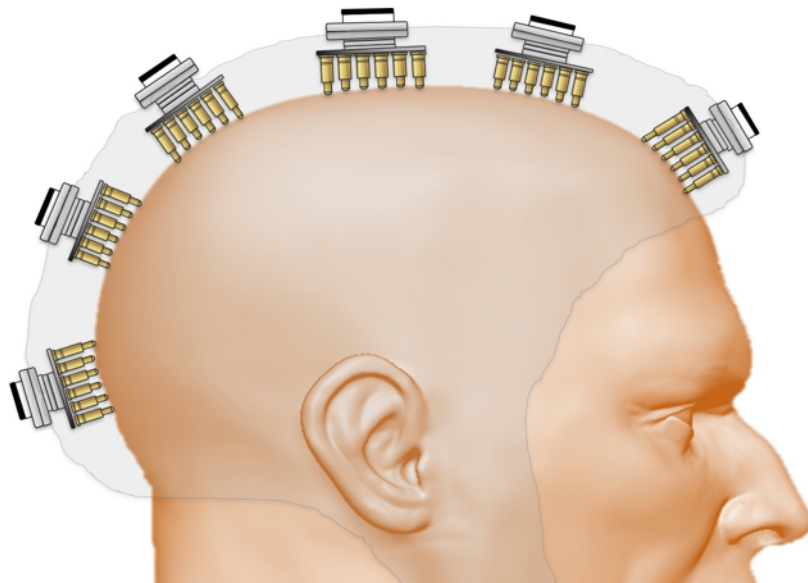


Figura 2.4- Esquema ilustrativo da adaptabilidade dos eletrodos ao couro cabeludo.

No topo da placa PCB foi ainda soldada uma peça fêmea de mola de pressão, para garantir o encaixe entre o eletrodo e a estrutura de ligação ao sistema de aquisição (Figura 2.5).

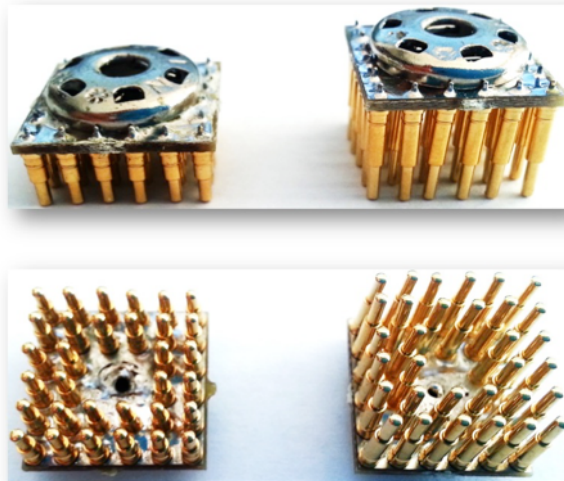


Figura 2.5- Eletrodos construídos.

A segunda estrutura metálica, cuja função é estabelecer a ligação entre o eletrodo e o sistema de aquisição, é constituída por uma mola de pressão macho onde foi soldada uma rosca (7mm comprimento x 4mm de largura), uma anilha de borracha (11 mm de diâmetro x 5 mm de espessura) e uma peça plástica, especificamente produzida para acoplamento do cabo de ligação. A peça macho da mola de pressão foi introduzida na anilha de borracha, que por sua vez foi colada à peça plástica de acoplamento do cabo, com *epoxy*. Todos os componentes foram montados de forma a que o eletrodo fique estável no ilhó da touca,

ao mesmo tempo que a ligação do cabo ao elétron se mantém segura e resistente (Figura 2.6).



Figura 2.6- Esquema da constituição dos elétron e sistema de encaixe com a touca.

Com os elétron acoplados à touca, é mantida uniformemente a estabilidade posicional dos vários canais de EEG.

2.6 Caracterização dos Elétron

Os elétron foram analisados na perspectiva do comportamento eletroquímico e monitorização prolongada.

2.6.1 Caracterização Eletroquímica

Para a caracterização eletroquímica, procedeu-se à espectroscopia eletroquímica de impedância (*electrochemical impedance spectroscopy-EIS*). Esta análise tem como finalidade avaliar a capacidade de aquisição do elétron, pela medição do comportamento da impedância relativa à frequência. A impedância é medida numa grande variedade de

frequências, particularmente na gama de frequências do EEG de superfície (0.5-100 Hz). O ângulo de fase descreve o comportamento mais capacitivo ou resistivo da interface do eletrodo.

A Figura 2.7 mostra o modelo elétrico da interface eletrodo-eletrólito, também comumente reconhecido como o modelo simplificado de *Randles* [8]. Neste circuito, R_{CT} representa a resistência da transferência de carga, Z_{CPA} o ângulo de fase da capacitância e R_S a resistência da solução.

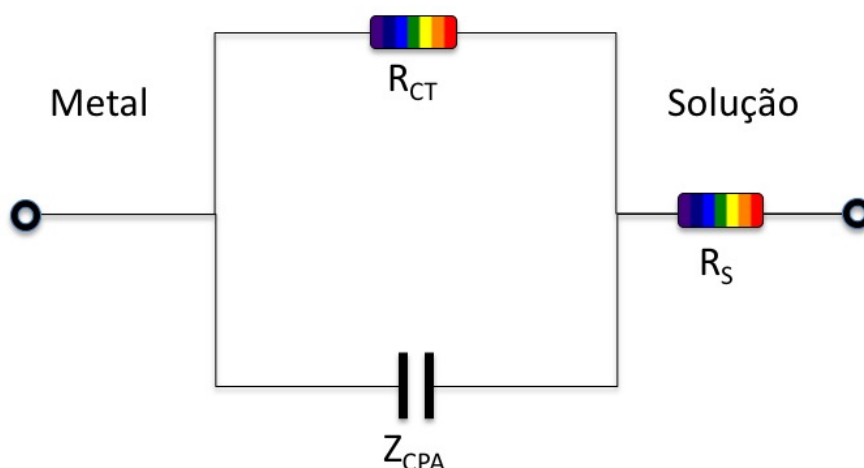


Figura 2.7- Circuito equivalente da interface eletrodo-eletrólito (circuito simplificado de Randles- imagem adaptada de [29]).

Quanto maior for a componente capacitiva do eletrodo (Z_{CPA}), maior será também a atenuação das baixas frequências, levando a que conjuntamente à resistência do conversor analógico-digital formem um filtro passa-alto. Será então importante salientar que, as várias componentes do circuito equivalente possibilitarão interpretar a utilização do eletrodo na banda de frequências de interesse [9].

Para a realização da EIS foi utilizada uma configuração de 3 eletrodos [9]: o eletrodo de teste (TE); o eletrodo de referência (ER), constituído por Ag/AgCl; e o contra eletrodo (CE), constituído por uma placa de platina com 4x4 mm de área. Neste teste foi aplicada uma onda sinusoidal com amplitude 10 mV RMS entre TE e RE na gama de frequências 0,1-10000 Hz, com o fluxo de corrente elétrica de TE para RE (Figura 2.8). Foi utilizada uma solução eletrolítica de NaCl com concentração de 0,9%.

A EIS foi realizada recorrendo a um potencióstato Gamry Reference 600™.

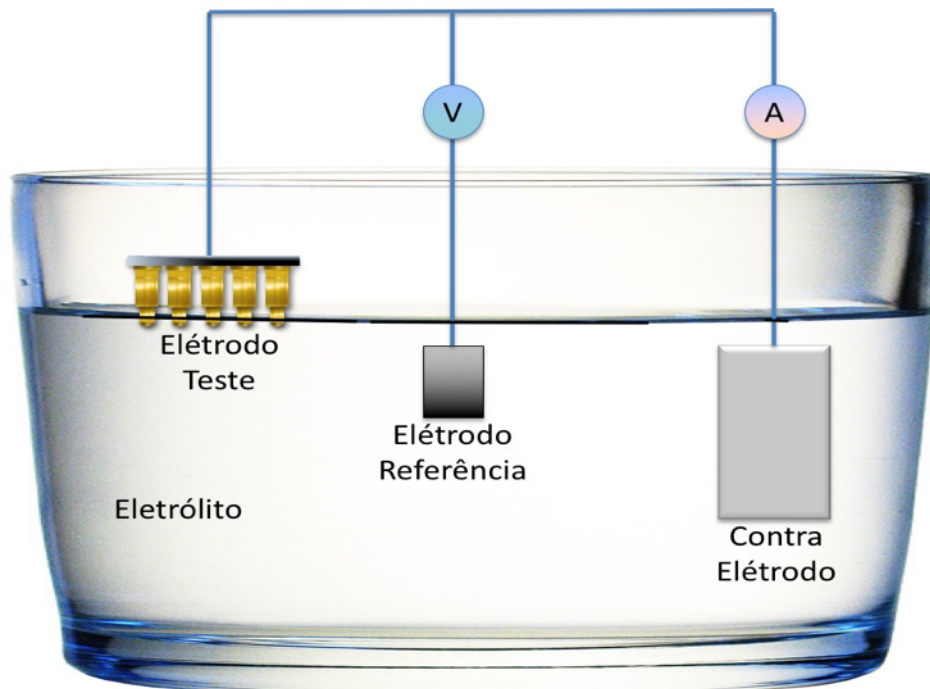


Figura 2.8- Configuração de 3 eletrodos utilizada na EIS.

A experiência foi configurada para uma área de $65,89 \text{ mm}^2$ [$0,535^2$ (raio do pino) $\times \pi \times 2,29$ (altura do pino mergulhada na solução) $\times 32$ (numero de pinos por eléctrodo)], com medições de 20 pontos por década. Foram realizadas 3 medições num eléctrodo.

Uma vez realizada a EIS, e com a utilização do *software Gamry Electrochemical Analyst™*, foi realizada a média das três medições e de acordo com o algoritmo de *Levenberg-Marquardt* [10] foram calculadas as variáveis aproximadas de um modelo de *Randles* modificado de acordo com a Figura 2.9.

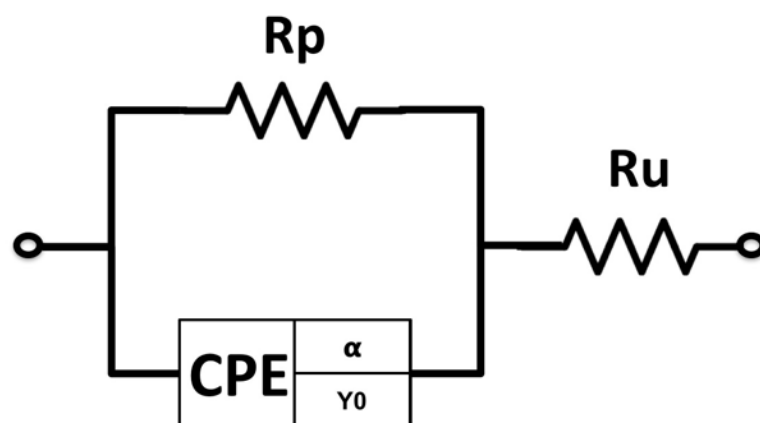


Figura 2.9- Modelo de Randles modificado.

Neste modelo, $R_p = R_{CT}$, $R_u = R_s$ e o condensador Z_{CPA} foi substituído por um elemento de fase constante (CPE). A impedância Z_{CPE} é calculada segundo a equação 2.3.

$$Z_{CPE} = \frac{1}{Y_0(j\omega)^\alpha} \quad (2.3)$$

2.6.2 Resultados da Caracterização Eletroquímica

Da EIS, resultam o comportamento da impedância (Figura 2.10-a) e ângulo de fase (Figura 2.10-b) em função da frequência, apresentados na Figura 2.10.

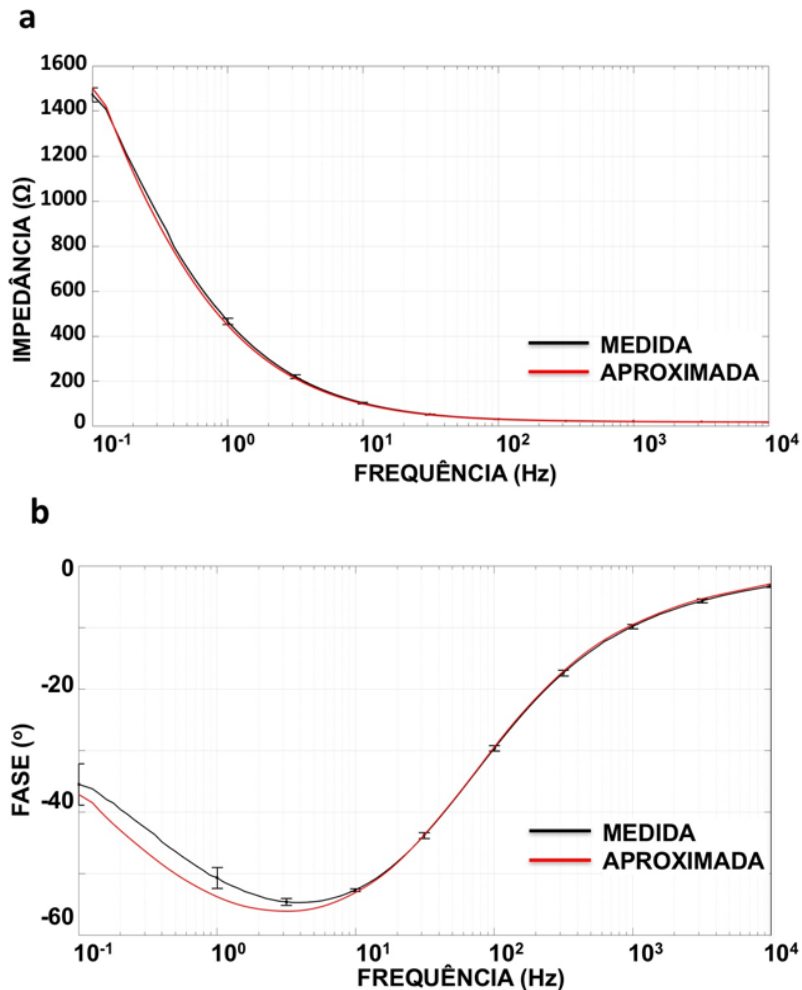


Figura 2.10- Diagrama de resposta de frequência da EIS do eletrodo. a) Impedância. b) Ângulo de fase.

Pode-se constatar que o eletrodo apresenta uma impedância de cerca de 1450 kΩ, para uma frequência de 0,1 Hz, diminuindo progressivamente até um valor de 30 Ω, para uma frequência de 100 Hz. Da mesma forma, pode-se notar que o eletrodo apresenta um ângulo de fase de aproximadamente -35°, para uma frequência de 0,1 Hz. Este valor vai diminuindo até à frequência de 2 Hz, para um valor aproximado de -58°, aumentando seguidamente até aos 30° a 100 Hz de frequência.

Da aproximação dos resultados obtidos na EIS ao modelo de *Randles* modificado, obteve-se um “*Goodness of fit*” de 6.8×10^{-4} considerando-se

assim uma percentagem de erro entre os dados medidos e o modelo aproximado de 7%.

Da modelação foram calculados $R_p=2.46 \times 10^{-3} \pm 49.27 \Omega$ e $R_u=19.39 \pm 0.11 \Omega$. Em relação ao CPE obteve-se $Y_0=5.46 \times 10^{-4} \pm 5.01 \times 10^{-6} F^\alpha$ e $\alpha=0.709 \pm 2.26 \times 10^{-3}$.

2.6.3 Aquisição Prolongada

Apesar da alta fiabilidade da EIS para a caracterização de elétrodos de aquisição de biopotenciais, as características laboratoriais do teste poderão em algumas circunstâncias levar a que os resultados sejam algo dispares de uma aquisição real.

Assim, realizou-se uma aquisição prolongada de 6 horas ininterruptas de EEG num individuo, utilizando a plataforma proposta com elétrodos secos, sendo posteriormente também realizada com os mesmos elétrodos, mas com gel eletrolítico. A localização dos elétrodos de referência e ativo foram respetivamente FCz e Oz. Durante este período de 6 horas, foi realizada uma aquisição de 5 minutos por hora.

Para a realização deste teste, foi utilizada uma onda alternada de 6 nA com frequência de 31,2 Hz. A frequência da onda utilizada foi escolhida de acordo com as características do conversor analógico-digital ADS1299 (utilizado na plataforma desenvolvida) que será devidamente explicado no capítulo seguinte. Posteriormente, foi aplicado o método descrito por L. Casal e La Mura [11] para a obtenção da respetiva impedância de cada medição.

2.6.4 Resultados da Aquisição Prolongada

Na Figura 2.11 pode-se observar a variação de impedância nas duas montagens de elétrodos medidas (seco e com gel), durante o período de 6 horas.

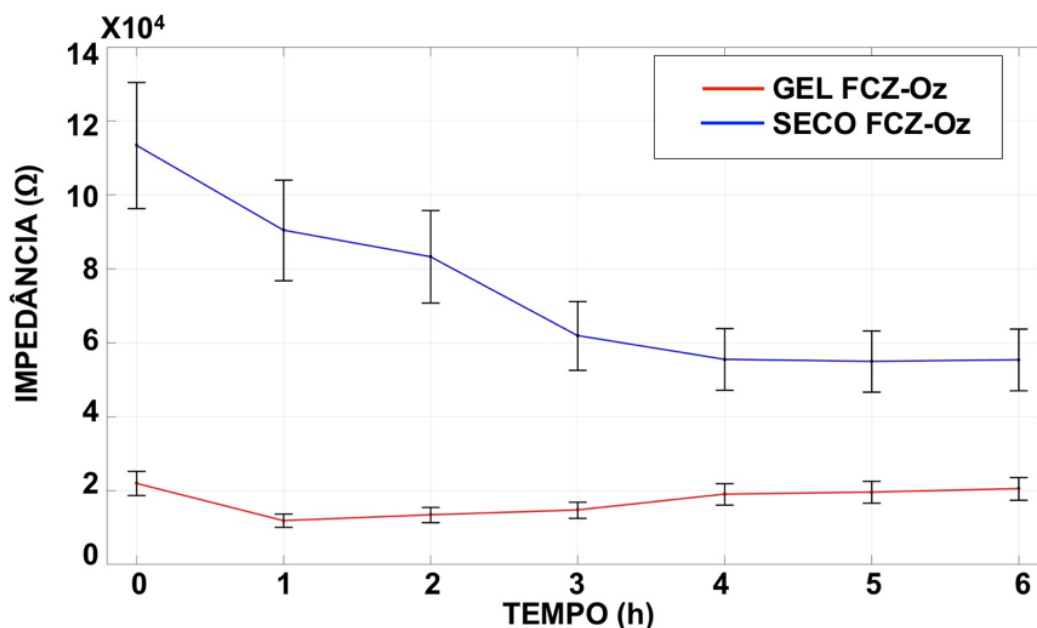


Figura 2.11- Impedância numa aquisição prolongada de EEG, nos canais FCZ-OZ.

A monitorização da impedância com a montagem de elétrodos com gel apresenta valores inferiores a 22 K Ω . Na primeira hora de monitorização apresenta uma diminuição mais acentuada da impedância, aumentando progressivamente até à 4h, momento a partir do qual a impedância parece aumentar de forma lenta até à 6ª hora para valores aproximados de 20 K Ω . A monitorização com montagem de elétrodos secos apresenta uma diminuição marcada da impedância entre a 1ª até à 4ª hora de cerca de 115 K Ω até 58 K Ω , mantendo-se aproximadamente estável nesta impedância até à 6ª hora.

2.7 Análise de resultados

Um dos maiores requisitos para uma aquisição fiável de EEG está relacionado com a impedância dos elétrodos. Na maioria das aquisições realizadas em ambiente clínico ou hospitalar, é utilizado o gel eletrolítico no sentido da diminuição da impedância de aquisição, através dos processos já descritos. Com a monitorização prolongada, esta estratégia de diminuição de impedâncias acaba por fazer crescer o problema da secagem do gel, pelo que periodicamente tem que se realizar a sua substituição. Na monitorização em regime de ambulatório, a substituição do gel torna-se impraticável, sendo que adicionalmente a este facto, o paciente monitorizado poderá encontrar-se em diversos ambientes diferentes ao longo do dia, proporcionando uma eventual taxa de secagem do gel ainda mais variável.

Como resposta a este paradigma, surgiram as abordagens aos elétrodos sem recurso a gel, para assim colmatar e resolver as aquisições de EEG prolongadas em ambulatório. Apesar das conhecidas limitações dos elétrodos secos, tal como impedâncias de contato mais elevadas, ou o

menor conforto de utilização dos mesmos, várias soluções já estão a ser comercializadas [12, 13].

Neste trabalho é apresentada uma solução de eléctrodos baseada em pinos metálicos retráteis, com o propósito de facilitar a montagem de um capacete de EEG, ultrapassando o cabelo para contactar a pele do escalpe, dispensando o gel eletrolítico.

Foram realizados dois testes distintos para medir o comportamento instantâneo (EIS) e sustentado (aquisição prolongada) dos eléctrodos desenvolvidos.

Da experiência EIS, poder-se-á verificar que o eléctrodo apresenta um comportamento essencialmente capacitivo na banda de frequências de interesse, uma vez que α apresenta-se próximo de 1 (equação 2.3).

Apesar do comportamento capacitivo dos eléctrodos de EEG ser uma característica não desejável, devido ao seu efeito de atenuação das baixas frequências (0-3 ou 4 Hz) [14], a aplicação sugerida neste trabalho está direccionada para a monitorização de utentes com epilepsia, sendo que os eventos patológicos desta condição patológica estão descritos em ondas com frequências superior a 4 Hz [15].

Da aquisição prolongada, pode-se verificar um comportamento de impedância típico em eléctrodos secos (impedâncias de 50-150 K Ω).

A diminuição progressiva da 1^a até à 4^a hora poder-se-á dever ao efeito de perspiração da pele do escalpe, efeito que já foi descrito por Searle e Kirkup [16] e Cornish et al. [17]. A perspiração da pele leva à libertação de água e sais (cerca de 1%) que poderá funcionar como um mecanismo de hidratação, funcionando parcialmente como o gel eletrolítico. Este efeito poderá ter diminuído as impedâncias medidas nas primeiras 4 horas, fazendo com que a partir daí houvesse algum equilíbrio eletroquímico da interface pele-eléctrodo, e assim uma impedância mais constante.

Na montagem com gel eletrolítico, constatou-se uma diminuição acentuada na primeira hora, que reflete o efeito de hidratação do gel na pele do escalpe.

Na mesma montagem, também se pode notar o efeito da secagem do gel, que manteve impedâncias inferiores a 20 K Ω durante cerca de 4 horas, tendo nas restantes duas aumentado para valores próximos de 20 k Ω . Este efeito de secagem já foi descrito noutros estudos [18, 19], e acaba por demonstrar a dificuldade deste tipo de montagem para monitorizações prolongadas.

As diferenças quantitativas encontradas entre os resultados da EIS (1,45 k Ω) e a aquisição prolongada na montagem com eléctrodos secos (58 k Ω), deverão estar relacionadas com a diminuição da área efetiva de contacto com o meio (solução de NaCl e escalpe). Para a realização da EIS, o eléctrodo foi mergulhado na solução de NaCl cerca de 2,29 mm resultando numa área total de imersão de 65,89 mm² enquanto que na aquisição prolongada a área de contacto foi de aproximadamente 28,77 mm² (0,5352 x pi x 32) para a montagem de eléctrodos secos. Este fenómeno apresenta ainda como dados comprobatórios e explicativos, o facto de resultar uma baixa impedância aquando da utilização de gel

(durante o período em que se mantêm hidratados), pelo aumento da área efetiva de contacto entre os pinos do elétrodo e a pele do escalpe. Com a geometria do elétrodo desenvolvida, a utilização de gel é potenciada pelo efeito de um cubo poroso (Figura 2.12), cuja área efetiva de contacto é bastante maior quando comparada com a utilização do elétrodo seco.

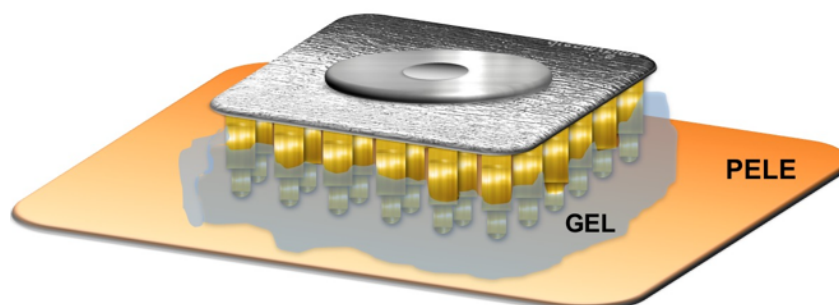


Figura 2.12- Esquema representativo do elétrodo desenvolvido com gel eletrolítico em contacto com a pele do escalpe.

Apesar da elevada impedância medida no elétrodo seco na monitorização real, a impedância de entrada utilizada no *front-end* do conversor analógico-digital ($>1000\text{ G}\Omega$) acaba por compensar, garantindo uma boa adequação de impedâncias e uma elevada relação sinal-ruído [20].

Comparativamente a outros elétrodos secos já apresentados [4-6, 12, 19], o elétrodo desenvolvido apresenta níveis de impedância similares.

Em conjunto com os elétrodos, a escolha do *front-end* de aquisição e a touca desenvolvida, assumem um papel de elevada preponderância para uma boa utilização e manutenção dos níveis de qualidade exigidos em EEG.

2.8 Referências

- [1] D. Miklavčič, N. Pavšelj, and F. X. Hart, "Electric properties of tissues," *Wiley encyclopedia of biomedical engineering*, 2006.
- [2] P. Salvo, R. Raedt, E. Carrette, D. Schaubroeck, J. Vanfleteren, and L. Cardon, "A 3D printed dry electrode for ECG/EEG recording," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 174, pp. 96-102, 2012.
- [3] R. Matthews *et al.*, "Real time workload classification from an ambulatory wireless EEG system using hybrid EEG electrodes," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*, 2008, pp. 5871-5875: IEEE.
- [4] C. Grozea, C. D. Voinescu, and S. Fazli, "Bristle-sensors—low-cost flexible passive dry EEG electrodes for neurofeedback and BCI applications," *Journal of neural engineering*, vol. 8, no. 2, p. 025008, 2011.
- [5] L.-D. Liao, I.-J. Wang, S.-F. Chen, J.-Y. Chang, and C.-T. Lin, "Design, fabrication and experimental validation of a novel dry-contact sensor for measuring electroencephalography signals without skin preparation," *Sensors*, vol. 11, no. 6, pp. 5819-5834, 2011.

-
- [6] Y. M. Chi, Y. Wang, Y.-T. Wang, T.-P. Jung, T. Kerth, and Y. Cao, "A practical mobile dry EEG system for human computer interfaces," in *Foundations of Augmented Cognition*: Springer, 2013, pp. 649-655.
- [7] P. Fiedler *et al.*, "Novel multipin electrode cap system for dry electroencephalography," *Brain topography*, vol. 28, no. 5, pp. 647-656, 2015.
- [8] J. E. B. Randles, "Kinetics of rapid electrode reactions," *Discussions of the faraday society*, vol. 1, pp. 11-19, 1947.
- [9] R. Cooper, J. W. Osselton, and J. C. Shaw, *EEG technology*. Butterworth-Heinemann, 2014.
- [10] J. J. Moré, "The Levenberg-Marquardt algorithm: implementation and theory," in *Numerical analysis*: Springer, 1978, pp. 105-116.
- [11] L. Casal and G. La Mura, "Skin-electrode impedance measurement during ECG acquisition: method's validation," in *Journal of Physics: Conference Series*, 2016, vol. 705, no. 1, p. 012006: IOP Publishing.
- [12] F. Last. (August 23, 2016). *72-Channel Dry EEG Headset System*. Available: <http://www.cognionics.com/index.php/products/hd-eeg-systems/72-channel-system>
- [13] G.Tec. (September 09, 2016). *g.SAHARA - active dry EEG electrode system. Perform recordings without gel*. Available: <http://www.gtec.at/Products/Electrodes-and-Sensors/g.SAHARA-Specs-Features>
- [14] J. Wu, W. Jia, C. Xu, D. Gao, and M. Sun, "Impedance analysis of ZnO nanowire coated dry EEG electrodes," *Journal of Biomedical Engineering and Informatics*, vol. 3, no. 1, p. 44, 2017.
- [15] J. M. Stern, *Atlas of EEG patterns*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [16] A. Searle and L. Kirkup, "A direct comparison of wet, dry and insulating bioelectric recording electrodes," *Physiological measurement*, vol. 21, no. 2, p. 271, 2000.
- [17] B. Cornish, B. Thomas, and L. Ward, "Effect of temperature and sweating on bioimpedance measurements," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 49, no. 5-6, pp. 475-476, 1998.
- [18] Y. M. Chi, Y.-T. Wang, Y. Wang, C. Maier, T.-P. Jung, and G. Cauwenberghs, "Dry and noncontact EEG sensors for mobile brain-computer interfaces," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 20, no. 2, pp. 228-235, 2012.
- [19] S. Toyama, K. Takano, and K. Kansaku, "A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface," *Frontiers in neurology*, vol. 3, 2012.
- [20] T. C. Ferree, P. Luu, G. S. Russell, and D. M. Tucker, "Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality," *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 3, pp. 536-544, 2001.

Chapéu para a Monitorização de EEG Sem Fios baseado em Sistemas Embebidos

O capítulo 3 descreve o desenvolvimento de um sistema de aquisição de EEG sem fios para aplicações biomédicas, especificamente para a monitorização hospitalar ou em regime de ambulatório, de pacientes com epilepsia designada de myBrain. No início é apresentada uma breve introdução à biotelemetria e sistemas existentes. Seguidamente, é explicado o design e construção do novo sistema de aquisição de EEG. O presente capítulo termina com a análise dos resultados.

3.1 Introdução à biotelemetria

A biotelemetria consiste na monitorização remota de pacientes, idealmente através duma ligação sem fios entre paciente e a unidade de processamento de sinais [1].

O marco inicial de desenvolvimento dos sistemas de telemetria deu-se em 1863, quando James Maxwell demonstrou teoricamente a provável existência de ondas eletromagnéticas. Entre as várias aplicações possíveis deste tipo de tecnologia, em 1903 Einthoven transmitiu sinais de eletrocardiograma de um Hospital para o seu laboratório. Foram utilizados elétrodos de imersão ligados a um galvanómetro que por sua vez estava ligado à linha telefónica [2]. Desde então, e com a invenção do transistor em 1953, e dos circuitos integrados em 1958, os sistemas de biotelemetria

sofreram uma enorme evolução, e presentemente têm contribuído de forma significativa para a biomedicina e cuidados de saúde [3].

Assim, e com o avanço da eletrónica e informática, a miniaturização e aumento da capacidade dos circuitos integrados, criaram-se gerações de computadores mais acessíveis e mais eficientes, beneficiando significativamente a área biomédica.

Nos dispositivos de biotelemetria, o paciente transporta um módulo de comunicação por radiofrequência (RF), infravermelhos ou outro, semelhante ao módulo de comunicação existente no sistema de receção que, localizado remotamente, deteta o sinal enviado e recupera o sinal biológico para posterior processamento.

A principal vantagem da ligação sem fios entre o paciente e a unidade de processamento, é a eliminação de restrições comportamentais relacionadas com a mobilidade, que não permitam uma correta avaliação dos sinais medidos. Por exemplo, a aquisição de EEG durante a monitorização dum paciente com epilepsia, beneficia da liberdade de movimentos do paciente num ambiente mais natural. Um sistema de biotelemetria permite ainda isolar os circuitos de instrumentação e aquisição dos circuitos de alimentação, diminuindo o risco de choque elétrico.

Os sistemas de biotelemetria apresentam um conjunto típico de módulos que formam uma estrutura base característica (Figura 3.1).

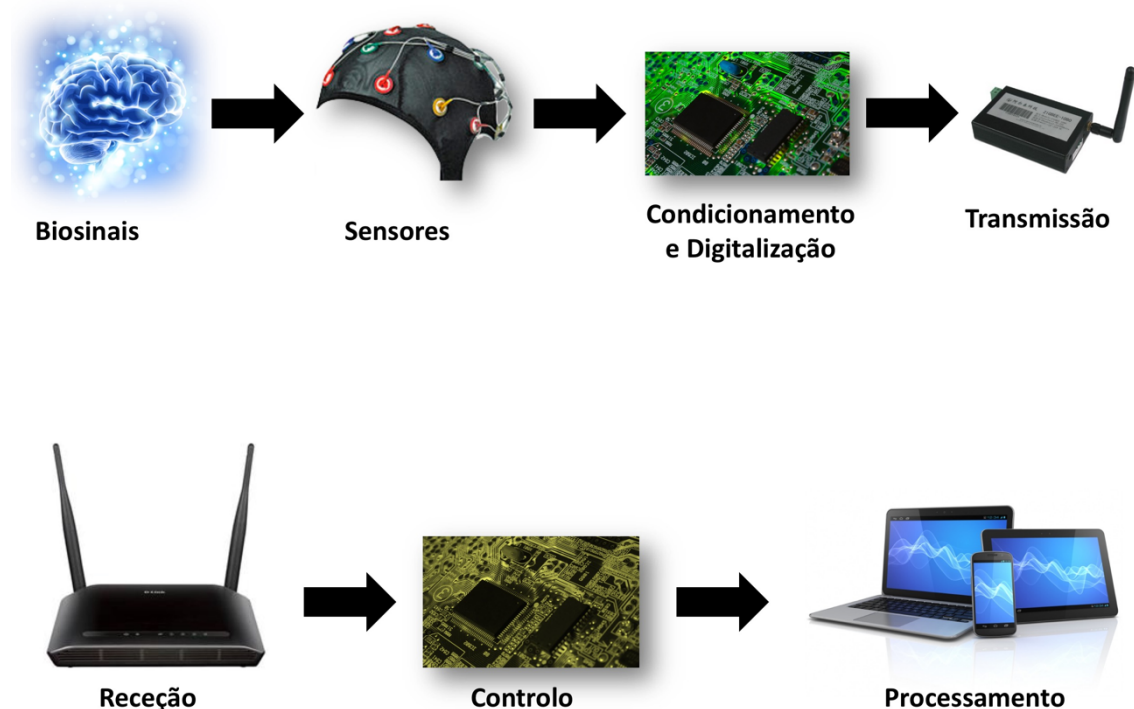


Figura 3.1- Estrutura básica de um sistema de biotelemetria.

Nesta estrutura evidenciam-se o sistema de transmissão e receção sem fios característicos dos dispositivos mais recentemente desenvolvidos, assim como os sensores, onde e como apresentados no capítulo anterior do

presente trabalho, apresentam características fundamentais para a funcionalidade ótima.

Neste estudo, a organização da estrutura do sistema de biotelemetria é ligeiramente diferente, uma vez que apresenta um módulo onde se encontra não só o condicionamento, digitalização e transmissão, mas também o controlo e processamento, podendo transmitir eventualmente sinais de forma automatizada, obedecendo a regras específicas de algoritmia de deteção de eventos relacionados com os bio-sinais.

Os sistemas de biotelemetria têm sido desenvolvidos com várias especificações e características, sendo alguns já disponibilizados comercialmente. Os dispositivos de biotelemetria apresentam características eletrónicas específicas para a aquisição de sinais biológicos, tendo por base várias propriedades da geração e propagação dos biopotenciais, como passamos de seguida a explicar.

3.2 Registo de biopotenciais

Os biopotenciais produzidos na membrana celular propagam-se para os tecidos vizinhos devido a correntes iónicas e podem ser medidos em tecidos distantes daqueles que lhes deram origem.

Os fenómenos elétricos relacionados com o funcionamento de grupos de células que se propagam através do fluido extracelular designam-se de biopotenciais, e constituem um enorme valor tanto na compreensão do funcionamento, como no diagnóstico de anormalidades em órgãos e tecidos biológicos através do “problema inverso” que se coloca na área clínica [4].

Como exemplos dos biopotenciais que podem ser registados no corpo humano temos o eletrocardiograma (ECG), o eletromiograma (EMG) e o eletroencefalograma (EEG), entre muitos outros [4]. Os sinais de ECG resultam da atividade de células musculares cardíacas e, portanto, fornecem informação sobre o funcionamento do coração. Da mesma forma, o EMG fornece informação relativa a células musculares de contração voluntária, podendo estar associada a determinadas atividades funcionais do indivíduo. Os sinais de EEG, resultam da atividade conjunta de grandes grupos de neurónios que fornecem informação relativa ao processamento da informação, no sistema nervoso central (SNC).

Os sinais de EEG apresentam amplitudes que podem variar entre 0.5 a 100 μV numa banda de frequências de 0 a 150 Hz [5]. Os sinais de ECG variam entre 0,5 a 4 mV numa banda de frequências de 0,01 a 250 Hz [5]. Por último, a EMG apresenta amplitudes típicas entre os 0,1 a 5 mV numa banda de frequências de 0 a 2,5 KHz [5].

A medição de biopotenciais não necessita normalmente de preparações cirúrgicas, mas sim do posicionamento na pele de elétrodos superficiais ou elétrodos subcutâneos.

Para uma correta aquisição de bio-sinais, os sistemas devem apresentar uma tipologia de elétrodos que permita uma baixa impedância na interface elétrodo-pele, elevada rejeição em modo comum e diminuição ou eliminação de interferências externas.

A medição destes sinais requer especial cuidado devido ao facto de estarmos a lidar com potenciais de baixa amplitude, que podem ser facilmente contaminados com ruído proveniente quer do ambiente que rodeia o sistema (p. ex. Interferência 50/60Hz da rede), quer do próprio sistema de aquisição (p. ex. ruído introduzido pelos componentes utilizados no circuito eletrónico) [6].

As principais fontes de interferência num sistema de aquisição de biopotenciais, são as linhas de distribuição de energia. A iluminação fluorescente, ecrãs e fontes comutadas, entre outros, podem também ser fontes importantes de interferência. A Figura 3.2 apresenta o diagrama ilustrativo dos caminhos seguidos pelas correntes, resultantes da interferência das linhas de distribuição de energia.

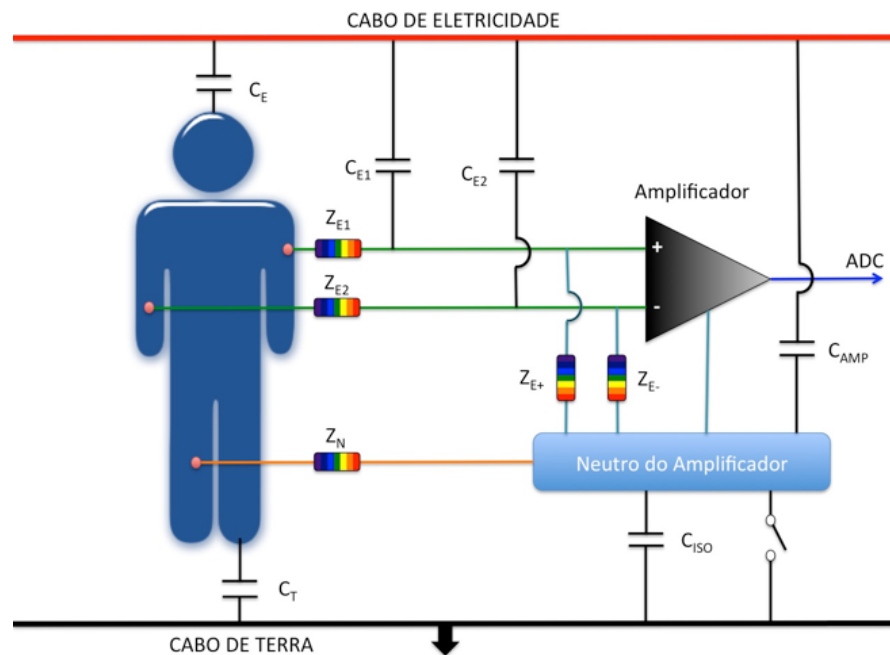


Figura 3.2- Esquema representativo da interferência eletromagnética nos sistemas de aquisição de biopotenciais.

Por vezes, a fonte de biopotenciais a medir apresenta impedância de saída (Z_{E1} , Z_{E2} e Z_N) elevada, o que exige amplificadores com impedância de entrada (Z_{E+} e Z_{E-}) muito elevada. Várias correntes de interferência vão fluir pelo corpo humano devido à presença de várias capacidades, como ilustradas na Figura 3.2 (traço preto). Genericamente, as correntes de interferência afetam a aquisição de biopotenciais através das várias combinações de caminhos que se criam desde os cabos de eletricidade até à terra, percorrendo as capacidades C_E , C_T , C_{E1} , C_{E2} , C_{AMP} e C_{ISO} . Além dos dois elétrodos de leitura dos potenciais de interesse, uma aquisição diferencial de biopotenciais requer geralmente um elétrodo neutro que iguala a tensão em modo comum do indivíduo ao neutro (i.e., massa) do amplificador. As alterações necessárias a este tipo de aquisição são exploradas por Dobrev et al. [7] numa série de circuitos de pré-amplificação de biosinais testados, utilizando técnicas de *bootstrapping*. A impedância do elétrodo neutro (Z_N), provoca uma diferença de potencial entre o corpo e o neutro do amplificador, o que estabelece a tensão de modo comum do

indivíduo. Uma das formas de contrariar esta diferença de potencial consiste em ligar o neutro do amplificador à terra. Contudo, esta abordagem aumenta o risco de choque elétrico no indivíduo devido ao caminho de baixa impedância que se cria entre o indivíduo e a terra.

Um amplificador de biopotenciais apresenta tipicamente como função aumentar suficientemente a amplitude de sinais, que poderão ter amplitudes na ordem dos μV - mV , para que possam ser devidamente processados, gravados ou visualizados [8]. Ao mesmo tempo, deverá manter uma elevada rejeição de ruído em modo comum. Embora geralmente sejam utilizados amplificadores de tensão ou amplificadores de potência, por vezes os amplificadores de corrente são também usados como mecanismo de segurança, para isolar a carga da fonte de biopotencial. Um amplificador de biopotenciais genérico deverá apresentar os seguintes requisitos [8]:

- elevada impedância de entrada, superior a $10\text{ M}\Omega$, no sentido de minimizar os efeitos capacitivo e resistivo dos elétrodos;
- proteção do organismo a ser estudado através do isolamento entre circuito de entrada e o circuito de saída no sentido de garantir correntes de amplitude reduzida no circuito de entrada, para evitar o choque elétrico do indivíduo e mesmo artefactos no sinal amplificado;
- a impedância de saída do amplificador deverá ser baixa para fornecer a potência requerida pela carga com distorções mínimas;
- deve operar apenas na banda de frequências do sinal a medir, de forma a aumentar a relação sinal-ruído;
- o ganho deve ser elevado (igual ou superior a 1000), ou a resolução do conversor analógico-digital elevada, para ajustar sinais na ordem de alguns micro ou milivolts à gama dinâmica do conversor analógico-digital;
- a maioria dos amplificadores de biopotenciais são diferenciais, com uma aquisição de sinais utilizando elétrodos bipolares localizados simetricamente;
- ter elevada razão de rejeição em modo comum, para evitar artefactos devido à amplificação de tensões de modo comum, que estão presentes em ambas as entradas de um amplificador diferencial;
- permitir a rápida calibração e ajuste de ganho em ambiente laboratorial, quando se pretende adquirir sinais de diferentes amplitudes (p. ex. EEG, ECG ou EMG).

No âmbito desta tese, a plataforma desenvolvida para a aquisição de biopotenciais, visa a aquisição de EEG e respeita os requisitos descritos anteriormente.

3.3 Sistemas de Aquisição de EEG- estado-da-arte

Os sistemas de monitorização de sinais biológicos têm sido alvo de avanços significativos nos últimos anos, potenciados pela evolução nas tecnologias eletrónicas e de informação.

A mais recente evolução da EEG são os sistemas de aquisição sem fios, que permitem a liberdade de movimento dos sujeitos e assim a promoção de uma oportunidade para a monitorização ambulatorial.

3.3.1 Sistemas comerciais

Várias empresas disponibilizam soluções de aquisição de EEG sem fios, tendo em vista a monitorização prolongada.

A empresa EMOTIV® disponibiliza desde 2011 o Emotiv Epoc [9], que consiste numa plataforma de aquisição de EEG sem fios direcionada para a indústria dos jogos de computador e treino cognitivo e emocional (*Brain machine interface* – BMI). Utiliza 14 elétrodos embebidos numa solução salina.

O sistema Neurosky® [10] lançado em 2013 apresenta apenas 1 canal e está focado na indústria dos jogos de computador baseados em BMI.

O grupo de investigação em nano-eletrónica IMEC® na Bélgica, tem-se evidenciado através da investigação em sistemas de EEG sem fios e baixo consumo energético, a partir de tecnologia de circuitos integrados de aplicação específica (ASIC- *Application specific integrated circuits*). Em 2006, apresentaram uma solução tecnológica com 8 canais e consumo energético de 300µW, para a implementação de um sistema portátil para aquisição de sinais de EEG [11]. O sistema era capaz de funcionar por um período superior a sete meses, a partir de duas baterias AA. Em 2008, o sistema evoluiu passando a ter um consumo energético de 200µW [12].

A Quasar®, apresentou em 2009 um sistema de aquisição de EEG baseado em elétrodos secos híbridos resistivos/capacitivos, designado de DSI 10/20 [13]. Este dispositivo apresenta 20 canais e uma capacidade de funcionamento ininterrupto, durante 24 horas. O sistema visa a monitorização ambulatorial, BMI e monitorização de estados cognitivos como a motivação e a fadiga, entre outros.

A empresa *Advanced Brain Monitoring*® disponibiliza o sistema B-Alert [14]. Este pode ser configurado de 9 a 24 canais, com elétrodos que necessitam de gel. Apresenta uma autonomia de 6 horas e inclui também a monitorização de movimento da cabeça.

A plataforma Mindo-64 Coral da Mindo® [15], consiste num sistema de aquisição de EEG com 64 canais, utilizando elétrodos secos. Este dispositivo apresenta uma autonomia de 23 horas, com resolução temporal de 256 amostras por segundo.

A plataforma g.Nautilus da g.Tec® [16], consiste num sistema de aquisição sem fios com 8, 16 ou 32 canais, que utiliza elétrodos ativos secos. O sistema apresenta frequências de amostragem de 250 ou 500Hz e elevada resolução, podendo operar durante 8 horas continuamente.

Mais recentemente, em 2014, a *Cognionics*® disponibilizou várias plataformas de aquisição de EEG entre as quais a HD-72 [17]. Este sistema caracteriza-se por uma estrutura de suporte semirrígida, onde são acoplados 64 elétrodos secos, dando uma grande estabilidade à plataforma de

aquisição aquando do livre movimento dos sujeitos a serem monitorizados. Apresenta como aplicações alvo, o BMI e a investigação em neurologia.

Numa perspetiva direcionada especificamente para a monitorização de EEG em regime de ambulatório, a empresa NATUS® [18] desenvolveu algumas soluções. Apresentou a plataforma Nicolet, que consiste num sistema de 34 elétrodos (32 elétrodos de EEG), com gel. O sistema poder-se-á ligar a um computador e através de um *software* monitorizar eventos patológicos, como por exemplo convulsões. A NATUS® disponibiliza ainda o sistema Xltek Trex HD, de 24 canais com elétrodos que utilizam gel e capacidade de monitorização sincronizada, com vídeo por 96 horas.

Pela análise da variedade de plataformas de aquisição de EEG sem fios, disponíveis até ao momento, podem-se resumir a sistemas de 1 a 64 canais com elétrodos secos ou que utilizam gel, mais direcionados para a investigação, aplicação clínica ou mesmo lazer. Alguns destes dispositivos foram otimizados para a fácil utilização, outros para o baixo consumo energético e alguns para a qualidade dos sinais adquiridos.

Apesar destes dispositivos apresentarem características inovadoras como, por exemplo, a alta densidade espacial de elétrodos, com uma frequência de amostragem elevada e alta resolução de sinal, aliadas à fácil usabilidade e autonomia de decisão crítica, ainda não é possível encontrar todas estas características unificadas num único dispositivo de biotelemetria. Assim, e apesar destes dispositivos apresentarem características inovadoras na aquisição e transmissão de sinais, assim como das plataformas de *software* de processamento dos dados adquiridos, ainda não foi apresentado um sistema que para além da elevada densidade de canais de aquisição, faça o processamento dos dados para reconhecimento de eventos patológicos, e eventualmente transmissão de alertas ou tramas de dados, tudo num só dispositivo físico totalmente incorporado numa peça de vestuário.

3.3.2 Sistemas em Desenvolvimento

Ao longo dos últimos anos, vários projetos de investigação têm apresentado plataformas de aquisição de EEG. Duas tecnologias têm acompanhado as várias evoluções tecnológicas, os sistemas *system-on-chip* (SoC - módulos de *hardware* desenhados e integrados especificamente para uma aplicação) e os sistemas baseados em componentes *commercial off-the-shelf* (COTS), utilizados para a criação de um produto com uma aplicação específica.

3.3.3 Module-on-chip

Em 2011, Filipe et al. [19] apresentaram uma plataforma de aquisição de EEG (ASIC) com 32 canais, frequência de amostragem de 1000Hz, resolução de 12 bits por canal e comunicação sem fios.

Na perspetiva da monitorização prolongada, em 2012 Verna et al. [20] desenvolveram um sistema de aquisição de EEG com o objetivo da deteção de convulsões epiléticas. Neste chip encontra-se um canal de EEG (apesar de se poder integrar até 18 canais para a deteção de convulsões), como parte de um sistema de tratamento em situações crónicas.

Em 2013, Zhang et al. [21] apresentaram um sistema capaz de adquirir, processar e transmitir bio-sinais. Este sistema utiliza um sistema novo baseado num gerador termoelétrico, ativado pela temperatura corporal como forma de alimentação, e apresenta um consumo medido de cerca de 19 μ W.

Na perspetiva da aquisição de biopotenciais e neuro-estimulação, em 2013, Karim Abdelhalim et al. [22] apresentaram um sistema com 64 canais. O sistema foi testado em ratos e humanos permitindo cessar um episódio de convulsão em epilepsia. Apresenta um consumo de cerca de 1.5 mW. Outro sistema semelhante que se distingue por apresentar menor resolução espacial, foi desenvolvido por Wei-Ming Chen et al., em 2013 [23].

Outro dispositivo SoC foi apresentado em 2013 por Chenliang Qian et al. [24], com a finalidade de deteção de convulsões epiléticas. O sistema apresenta a possibilidade multi-canal num consumo energético máximo de 4.5 μ W.

Apesar dos sistemas baseados em MoC apresentarem características bastante apelativas, para os sistemas de monitorização em regime de ambulatório (consumo energético), o seu elevado custo de produção mantém ainda este tipo de tecnologia à distância da realidade porque.... A maior parte dos dispositivos desenvolvidos, tem como finalidade aplicações de ECOG.

3.3.4 Commercial-off-the-shelf

Desde 2010, a maior parte dos dispositivos de EEG desenvolvidos, está relacionada com sistemas de BMI e monitorização de pacientes. Um sistema de EEG multicanal sem fios, com a capacidade de também rastrear o movimento da cabeça, foi introduzido em 2012 por Kim et al. [25]. Este sistema foi testado em ambiente de ambulatório, de modo a comprovar a sua validade, enquanto sistema de aquisição portátil.

Em 2013, um outro sistema de EEG foi desenvolvido por Lin e Huang [26], para o controlo de cadeiras de rodas de pacientes com incapacidade de marcha. O sistema utiliza dois canais de EEG baseados no ASIC da plataforma Neurosky®, e uma unidade de processamento externa (computador).

Chen et al. [27], publicaram em 2012 um sistema para a monitorização de EEG. Este sistema compreende 8 canais de aquisição e conecta-se a um nó MBAN centralizado, que envia os sinais sem fios pela internet para um repositório central.

EM 2010, Dilmaghami et al. [28] apresentaram um sistema de EEG multicanal (8 canais) sem fios. O sistema transmite os dados para outro dispositivo, onde podem ser depois processados. O sistema foi testado pela

técnica de playback, que consiste na produção de sinais de EEG pré-gravados por um conversor digital-analógico e depois adquiridos diretamente pelo sistema em teste.

Chen e Wang, desenvolveram em 2011 [29] um dispositivo de aquisição de EEG *wearable*, sem fios com 8 canais. Testes preliminares, mostraram que sinais fisiológicos de alta qualidade poderiam ser adquiridos durante as atividades do quotidiano de um sujeito.

Wang et al. [30] desenvolveram um sistema de aquisição de EEG baseado num *smartphone*, para a monitorização de estados de sonolência. O sistema de gestão e monitorização, observa continuamente a dinâmica dos sinais de EEG e dá feedback aos utilizadores que estão a experienciar sonolência ou lapsos cognitivos. Este dispositivo permite o feedback funcional próximo do tempo-real.

Em 2012, Boquete et al. [31] apresentaram um sistema com 8 canais para a aquisição de sinais bioelétricos. Este sistema utiliza um PC para processamento, gravação e visualização dos sinais enviados, faz amostragem de 8 canais e opera por 68 horas ininterruptamente, com uma bateria de 6800 mAh.

Sawan et al. [32], desenvolveram em 2013 um sistema de aquisição sem fios de *Near Infrared Spectroscopy* (NIRS) e EEG para aplicações não invasivas ou invasivas. Na perspetiva não invasiva, o sistema apresenta 8 canais de aquisição simultânea (320Hz de frequência de amostragem e 16 bits de resolução), de EEG e NIRS², com comunicação sem fios, através da tecnologia Bluetooth. Quando utilizado de forma invasiva, o sistema de aquisição utiliza 32 canais com uma elevada resolução (24bits). Os sinais transmitidos sem fios foram comparados com um sistema com fios, tendo evidenciado apenas uma diferença inferior a 2%.

Em 2014, Lun-De Liao et al. [33] apresentaram um sistema de aquisição de EEG sem fios baseado em elétrodos secos (16 canais, 24 bits resolução e 512Hz de frequência de amostragem). Os elétrodos são baseados num conjunto de pinos com molas, fixados a uma estrutura plástica.

Mais recentemente, Yu et al. [34] desenvolveram uma plataforma de aquisição de EEG constituída por 32 elétrodos secos, baseados em pinos compressíveis. A estrutura comporta uma touca rígida que utiliza um sistema de insuflação, para garantir o contacto confortável dos elétrodos com o escalpe.

Também recentemente, Feng S. et al. [35] propuseram um sistema de aquisição de EEG baseado num microprocessador de elevado desempenho, com a funcionalidade de adquirir e processar dados em paralelo, tendo como principal aplicação o *brain-machine interface*. Para isso desenvolveram um sistema de 16 canais de EEG, e utilizaram um sistema de *software* baseado em Linux tanto para a aquisição de dados como para o seu processamento.

² *Near-Infrared Spectroscopy* é um método espectroscópico que utiliza uma região próxima da infravermelha do espectro magnético (780-2500 nm) para medir variações de tonalidade e vibração molecular.

Apesar dos vários desenvolvimentos, a maioria das plataformas apresentam ainda limitações na resolução espacial e temporal quando comparadas com as recomendações por parte da ACNS. Nenhuma das estruturas desenvolvidas apresenta também a capacidade de processar online os dados adquiridos, de forma a possibilitar a tomada de decisão crítica ou transmissão da ocorrência de eventos patológicos automaticamente.

3.4 Arquitetura do sistema de aquisição desenvolvido

O sistema desenvolvido pode ser dividido em cinco grandes componentes: (a) touca e chapéu de acoplamento da eletrónica; (b) elétrodos secos (descritos em detalhe no capítulo 2); (c) *hardware* responsável pela aquisição do EEG; (d) unidade central de aquisição, processamento e transmissão (UAPT); e algoritmo de deteção de eventos epiléticos.

3.5 Algoritmia de Deteção de eventos epiléticos

Nos últimos anos, a deteção de eventos epiléticos obteve uma especial atenção por parte da comunidade científica, devido à sua evidência no prognóstico e diagnóstico da epilepsia. A algoritmia hoje utilizada na deteção de eventos patológicos é reconhecida como uma ferramenta importante nos cuidados dos pacientes com epilepsia, tendo esta sido possibilitada pela disponibilização de sistemas computacionais de alto desempenho a baixo-custo.

No diagnóstico da epilepsia, alguns estudos já demonstraram a necessidade de aumentar o tempo de monitorização, sendo esse um dos fatores determinantes para a efetividade do processo [36, 37].

Com monitorizações prolongadas, a análise visual dos sinais de EEG para a identificação de ondas ou padrões anormais torna-se tediosa, custosa e morosa, sendo estes os principais fatores que levaram muitos investigadores ao estudo da deteção automática de eventos epiléticos nos últimos anos.

Num estudo realizado por Ives and Woods [38] em 100 pacientes epiléticos, foi demonstrado que 30% das convulsões são achados eletroencefalográficos não acompanhados por alterações observáveis comportamentais dos sujeitos. Este estudo demonstrou a importância da monitorização com EEG e o papel dos sistemas de algoritmos de deteção automática de eventos na deteção de convulsões puramente eletrográficas. A maioria dos sistemas de deteção são desenvolvidos para facilitar a revisão de monitorizações prolongadas de EEG, sendo que apenas alguns destes sistemas permitem a deteção online durante a sessão de aquisição dos sinais.

Os detetores automáticos de epilepsia deverão ter uma elevada sensibilidade (proporção das convulsões detetadas) e uma baixa taxa de

geração de falsa detecção (FDR). Na configuração dos algoritmos e dispositivos para monitorizações prolongadas, a sensibilidade de detecção é de maior importância quando comparada à FDR, uma vez que um evento não detetado poderá nunca ser analisado pelo profissional de saúde responsável pela monitorização do paciente, podendo assim ter sérias consequências [39, 40]. Em unidades neurológicas de cuidados intensivos, tanto a sensibilidade como a FDR são igualmente importantes, uma vez que uma elevada taxa de geração de falsas detecções requer staff adicional de vigilância, num ambiente tipicamente bastante stressante e caótico [41, 42]. Os primeiros métodos de detecção de convulsões com atividade rítmica paroxística sustentada remontam ao trabalho pioneiro de Gotman [39, 40, 43], sendo ainda hoje um standard na indústria de detecção de convulsões. Desde então, tem-se notado um acréscimo marcado na investigação relacionada com a detecção automática de eventos epiléticos.

De uma forma geral, os sistemas de detecção automático mais clássicos apresentam cinco fases de execução: a aquisição, o pré-processamento, a segmentação, a extração de características e a decisão (classificador) (Figura 3.3).

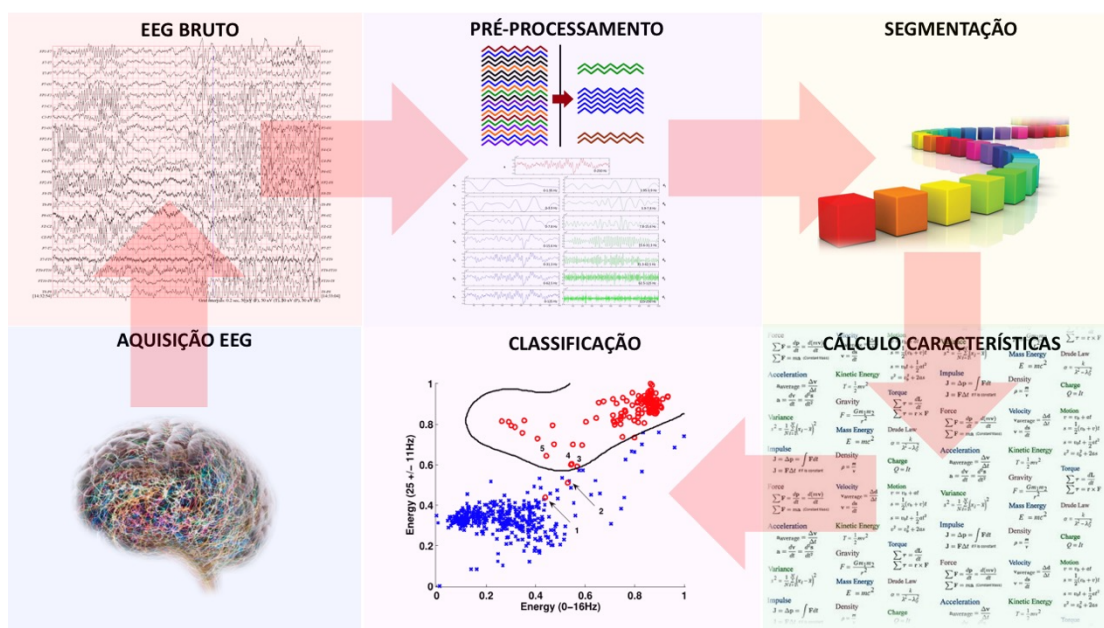


Figura 3.3- Organização clássica de um sistema de detecção automático.

As duas abordagens mais populares de extração de características consideradas no desenvolvimento dos sistemas de detecção, são baseadas na morfologia e forma de onda ou em variáveis estatísticas de segmentos de sinal, designando-se de características baseadas no segmento. Na primeira abordagem, as características de forma de ondas do EEG incluem o comprimento/largura do complexo de ondas, e a área positiva/negativa das meias-ondas (*half-waves*). Na segunda abordagem, as características mais populares são a amplitude, energia, variância e o *power spectral density*. O classificador utiliza as características para discriminar o EEG em duas classes: convulsão ou normal. Existem vários classificadores utilizados na literatura que poderão ser categorizados como classificadores lineares,

classificadores estatísticos, classificadores não-lineares ou redes neurais artificiais.

Tendo como base o número de canais utilizados na classificação do EEG, os sistemas de detecção automática são ainda subdivididos em sistemas de um canal ou multicanal. A maioria dos sistemas de detecção multicanal, são de fato, detetores de um canal que combinam as detecções individuais numa informação espacial de vários canais para a decisão final. Ainda, os sistemas de detecção podem-se subdividir em sistemas de detecção de EEG (superfície) ou ECOG (intra-cranial).

Para além das classificações descritas, os sistemas de detecção de eventos epiléticos estão disponíveis como algoritmos genéricos ou específicos a cada paciente.

Para além dos sinais de EEG propriamente ditos, as aquisições são tipicamente expostas a uma série de condições que levam à sua contaminação. De entre vários contextos que poderão gerar os potenciais artefactos, o ruído elétrico da rede, a eletromiografia, o eletroculograma (EOG) e as alterações de contacto entre os eléctrodos e o escalpe apresentam-se como os maiores geradores de ruído aos sinais de EEG.

O pré-processamento dos sinais de EEG tem sido uma temática bastante retratada na investigação. Foram já desenvolvidos métodos para atenuação de artefactos específicos [44, 45], enquanto outros apresentam características mais genéricas [11, 12].

Entre os vários tipos de artefactos, a correção ou inibição dos sinais de EMG e EOG, vários métodos têm sido propostos. De entre vários estudos, técnicas como a *Independent Component Analysis* (ICA) [46, 47], *Blind-Source Separation* (BSS) [48], *Canonical Coefficient Analysis* (CCA) [44, 45] e *thresholds* em variáveis estatísticas extraídas de segmentos de sinal [49] tem sido vastamente utilizadas.

Para além destes, a utilização da Transformada *Wavelet* é também vastamente referida na literatura. Pela decomposição dos sinais nas suas componentes de frequência, tanto a filtração (eliminação de componentes e reconstrução dos sinais) [50], como o estabelecimento de *thresholds* na amplitude das ondas das componentes (que leva à anulação de todos os valores acima do *threshold* e subsequente reconstrução do sinal sem o artefacto) [51] como ainda variáveis estatísticas calculadas a partir das componentes do sinal [52] são utilizadas como estratégias de correção e inibição de artefactos.

3.6 Estado-da-Arte de Algoritmos de Detecção de Eventos Epiléticos em EEG

A detecção automática de eventos epiléticos baseada em sinais de EEG tem sido uma temática bastante estudada essencialmente em duas vertentes, os algoritmos baseados em morfologia e forma de onda, e os algoritmos baseados em aprendizagem supervisionada.

Desde o método original desenvolvido por Gotman em 1976 (algoritmo baseado na morfologia e forma de onda), tem-se assistido a uma grande evolução na investigação relacionada com a deteção automática de eventos de epilepsia.

3.6.1 Morfologia e forma de onda

Gotman et al. [43] desenvolveu o primeiro sistema de deteção automática de convulsões pela decomposição dos sinais de EEG em meias-ondas (*half-waves*) e análise da amplitude e frequência (através de limiares) [39]. O algoritmo apresentou uma sensibilidade de 70-80% e uma taxa de geração de falsos positivos (TFP) de 0.84/h em EEG [40].

Num grupo de 12 pacientes diagnosticados com convulsões parciais não medicáveis, Pauri et al [53] aplicaram o algoritmo de Gotman [40] em ambiente clínico durante 1-15 dias. A melhor performance obtida mostrou uma sensibilidade de 81.4% com uma TFP de 5.38/h. Este estudo mostrou a necessidade de diferentes configurações dos limiares de deteção para se atingir melhor performance.

Harding [54] propôs um sistema de deteção de convulsões (epilepsia no lobo temporal) através de fases de *spikes* utilizando duas características essenciais: a diferença de magnitude entre amostras consecutivas, e a diferença temporal entre *spikes* de grande amplitude. O método foi testado em EEG de 40 pacientes e apresentou resultados de sensibilidade de 92.6% com uma TFP de 1.94/h. O limiar era ajustado de forma individual ao paciente através da observação da primeira convulsão.

Osorio et al [55] propuseram um sistema de deteção de convulsões em tempo real com um atraso mínimo. Apesar do método ter demonstrado uma sensibilidade de 100% com TFP de 0/h., não foi validado em monitorizações contínuas ou mesmo bases de dados anteriormente utilizadas, pelo que possivelmente os resultados são superestimados.

Mais recentemente, Hopfengartner et al [56] desenvolveram um método de deteção de convulsões baseado na *short time Fourier transform* (STFT). A deteção de eventos é realizada através da aplicação de limiares às características extraídas dos sinais adquiridos. O algoritmo utiliza ainda uma técnica para rejeição de artefactos que consiste num limiar calculado a partir dos valores máximo e mínimo das ondas. Foi medida uma sensibilidade de 90,9% com uma TFP de 0,29/h.

Navakatikyan et al [57] desenvolveram um algoritmo baseado na morfologia de onda para a deteção automática de convulsões em neonatais. O algoritmo envolve uma série de passos que mimetizam especialistas humanos. A performance deste algoritmo foi comparada com a de Gotman [58] e Liu [59], com resultados de 45-88% e 96-99% respetivamente. Este estudo, em conjunto com outros [40, 54, 60], sugere que os métodos de deteção baseados nas características morfológicas das ondas tendem a demonstrar melhor desempenho do que as técnicas mais utilizadas de segmentação e máquinas de classificação.

No presente estudo, foi desenvolvido um algoritmo baseado na morfologia e forma de onda, que será apresentado nos capítulos 4 e 5.

3.7 Plataforma Base

A plataforma contém 32 canais de aquisição, que estão conectados a 4 unidades de conversão analógico-digital (ADS1299). A UAPT é constituída por um microprocessador com sistema operativo Linux®, cujas funções são ler os sinais de EEG convertidos, gravação, análise e transmissão para outra unidade computacional.

O sistema pode funcionar em dois modos de operação (Figura 3.4): leitura e transmissão dos 32 canais de EEG em tempo-real (modo *streaming*) ou aquisição de EEG e processamento por um algoritmo de deteção de eventos epiléticos, de forma prolongada (modo de deteção).

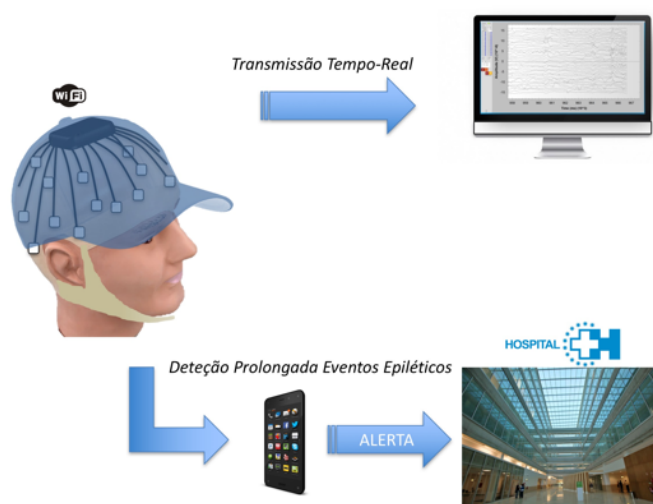


Figura 3.4- Modos de operação da plataforma desenvolvida.

Através da comunicação bidirecional SPI, são programados 25 registos dos conversores analógico-digital (ADS), e posteriormente lidos os dados de conversão.

Uma vez adquiridos os sinais pela UAPT, e caso o modo de operação de deteção esteja seleccionado, são processados por um algoritmo de deteção de eventos epiléticos, gravados numa unidade externa de armazenamento, e posteriormente enviados sem fios (802.11 b/g), através do protocolo TCP/IP. Caso o sistema esteja em modo *streaming*, os sinais são gravados e transmitidos sem fios para uma unidade central de recolha de dados. Em modo de deteção, apenas os dados classificados como possíveis eventos epiléticos são transmitidos para a unidade central.

3.7.1 Unidade de Aquisição, Processamento e Transmissão

de dados (UAPT)

A UAPT é constituída pela plataforma de desenvolvimento embebido IGEP COM (Figura 3.5). Este *small board computer* (SBC), apresenta um microprocessador single-core ARM® cortex-A8 DM3730 com uma frequência de relógio de 1GHz. O módulo inclui ainda um *digital signal processor* (DSP), aceleração gráfica 3D, módulo de comunicações sem fios WiFi®, segundo a norma 802.11 b/g e Bluetooth® Class 2+EDR.

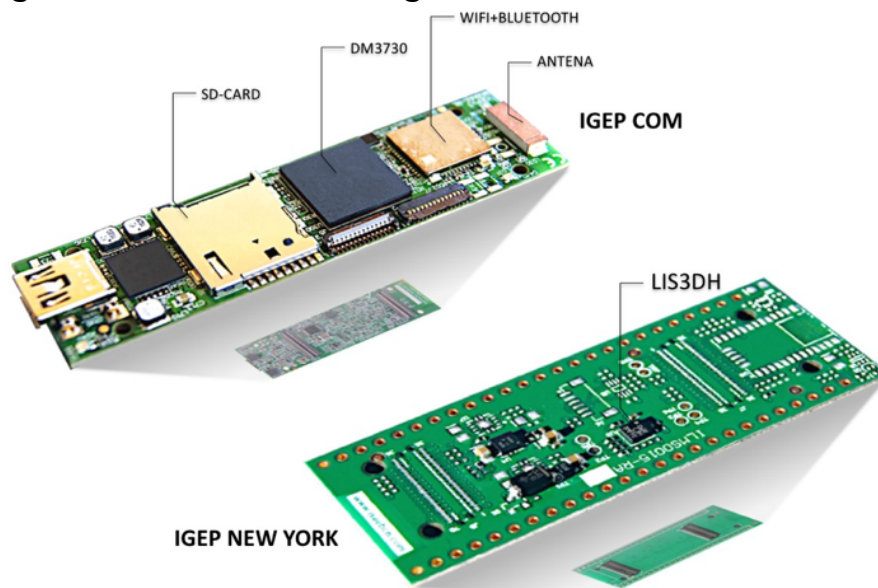


Figura 3.5- IGEP COM e IGEP New York adaptada de [61, 62].

Foi também utilizado um módulo de interface entre o SBC e a placa de aquisição de sinais, designada de IGEP® New York. Esta, apresenta todos os circuitos eletrónicos de acondicionamento energético do SBC e ainda um acelerómetro (LIS3DH).

São também disponibilizadas várias portas de entrada e saída (GPIO), portos de comunicação SPI, I2C, USB, Serial, entre outros.

As principais funções desta unidade são:

- Controlo da conversão analógico-digital dos sinais de EEG;
- Armazenamento de dados numa unidade externa (*microSD*);
- Processamento de um algoritmo de deteção de eventos epiléticos;
- Transmissão sem fios dos dados através de uma estrutura *socket*

TCP/IP.

O sistema embebido utilizado, apresenta como sistema operativo o Linux®, com uma distribuição baseada no projecto *Yocto* e configurada recorrendo à ferramenta *Poky* [61].

3.8 Unidade de Aquisição de Sinais de EEG

3.8.1 Conversão Analógico-Digital

No sistema aqui apresentado, foi utilizado como componente chave o ADS1299 da *Texas Instruments*[®] [62]. Vários estudos têm demonstrado a validade deste componente na aquisição de sinais de EEG [63-67].

Este componente apresenta toda a eletrônica necessária para o *front-end* de aquisição de EEG (Figura 3.6), assim como a conversão analógico-digital delta-sigma. Das várias características que este dispositivo dispõe, apresentam-se as seguintes como mais importantes [62]:

- 8 canais com resolução de 24 bits;
- amostragem simultânea dos canais;
- baixo valor de ruído de entrada ($1 \mu\text{Vpp}$ @ 70Hz);
- baixo consumo energético (5 mW/canal);
- Razão de rejeição de modo comum (CMRR) de -110 dB;
- Ganho programável entre 1 e 24;
- Alimentação simples ou dupla;
- Circuito programável de *Driven Right Leg* (DRL);
- Oscilador interno;
- Referência interna ou externa;
- Frequência de amostragem programável de 250 amostras/s a 16000 amostras/s.
- Detecção programável da impedância de contacto do elétrodo (*Lead-off detection*)

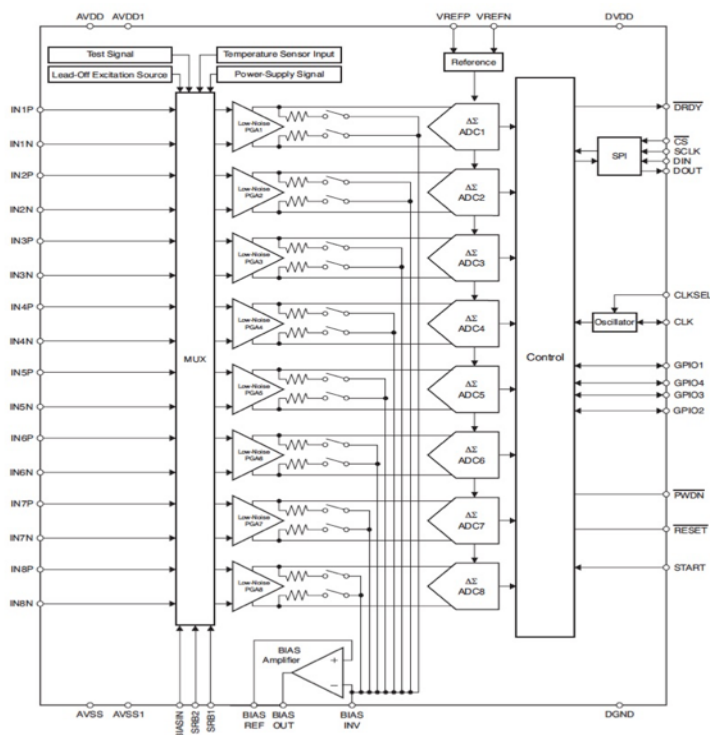


Figura 3.6- Constituição esquemática do ADS1299 adaptado de [62].



Na perspectiva analógica, o ADS1299 apresenta 8 canais diferenciais com um amplificador de instrumentação de ganho programável para cada canal. O sistema apresenta vários multiplexadores, de forma a permitir uma configuração de todos os parâmetros de aquisição. As saídas dos amplificadores de instrumentação, podem ser multiplexadas e guiadas para um circuito de DRL, que também pode ser programado de múltiplas formas. Cada canal apresenta também um conversor analógico-digital do tipo sigma-delta de 24 bits de resolução, numa gama dinâmica de 0-5V (resolução de 280 nV/bit). Apresenta ainda a possibilidade de alimentação simples (0-5V) ou dupla simétrica ($\pm 2.5V$).

Na parte digital, o ADS1299 utiliza uma interface do tipo SPI (*Serial Peripheral Interface*), para estabelecer a comunicação com o microprocessador. Apresenta ainda a possibilidade de utilização de um oscilador interno ou externo, para as conversões assim como a uma tensão de referência interna ou externa configurável. Podem ser configurados um total de 25 registos de funcionamento do ADS1299. Possibilita alimentação digital em dois níveis de tensão distintos (0-1.8V e 0-3.3V).

3.8.2 Driven Right Leg

O ADS1299 apresenta uma elevada razão de rejeição em modo comum (110dB). Contudo se existirem diferenças entre as impedâncias pele-eléctrodo ($Z_{E1} \neq Z_{E2}$ na Figura 3.2) ou entre as impedâncias de entrada de cada eléctrodo ($Z_{E+} \neq Z_{E-}$ na Figura 3.2), parte da tensão de modo comum vai transformar-se numa tensão diferencial já que diferentes correntes vão ser induzidas nos cabos dos eléctrodos [68]. Numa aquisição de EEG, as impedâncias dos eléctrodos resultantes da preparação (i.e., abrasão da pele e usos de gel eletrolítico) da pele deverão ser inferiores a 20K Ω podendo, no entanto, variar significativamente entre elas.

Tal como ilustrado na Figura 3.2, conforme o neutro do amplificador esteja ou não ligado à terra, as correntes de interferência induzidas adotam caminhos diferentes em direção à terra e as interferências devidas aos 50/60Hz da rede vão depender sempre das capacidades cabo de electricidade-indivíduo (C_E); individuo-terra (C_T); cabos de electricidade-cabos dos eléctrodos (C_{E1} e C_{E2}); amplificador-cabos de electricidade (C_{AMP}); e amplificador-terra (C_{ISO}). Neste caso, a única solução eficiente é afastar o individuo e o amplificador dos cabos de electricidade. Contudo, esta solução não se apresenta exequível quer em ambiente laboratorial, quer em ambiente clínico e muito menos em ambiente de ambulatório. Assim, uma forma eficiente de baixar a tensão de modo comum é implementar um circuito semelhante ao da Figura 3.7, que controla a tensão comum no corpo do individuo, forçando-a a ser equivalente à média das tensões dos n eléctrodos utilizados.

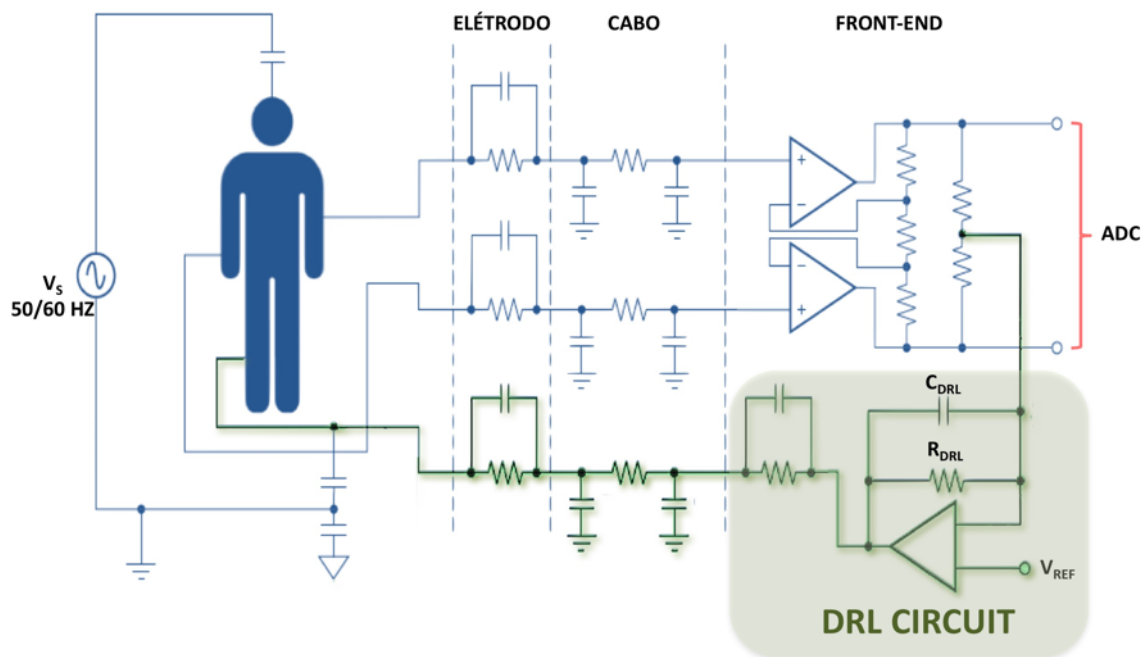


Figura 3.7- Exemplo de circuito *driven-right-leg*.

Desta forma, reduz-se a tensão de modo comum no indivíduo, reduzindo o desvio DC em cada elétrodo e consequentemente a diferença entre desvios DC dos vários elétrodos. Neste circuito, em vez de se utilizar uma ligação direta entre o indivíduo e o neutro do amplificador, estabelece-se um caminho alternativo de elevada impedância, através de um amplificador somador da tensão de referência e de todos os sinais em modo comum dos canais de entrada. Conjuntamente à resistência R_{DRL} , é ligado um condensador C_{DRL} em paralelo, no sentido da eliminação da componente DC em modo comum de todos os canais. Consequentemente, conseguem-se medições seguras mesmo em situação de isolamento parcial. Este circuito é disponibilizado pelo ADS1299, e é muito semelhante ao circuito DRL implementado frequentemente em sistemas de ECG [68].

A redução das interferências nos cabos dos elétrodos, é outra forma de diminuir a tensão em modo comum. Os cabos dos elétrodos deverão estar envolvidos numa malha de cobre, que constitui uma proteção contra interferências, quando ligada ao potencial neutro do amplificador. Na plataforma desenvolvida, a malha dos cabos foi ligada diretamente ao neutro. Para melhor isolamento eletromagnético de toda a estrutura, o chapéu onde a plataforma foi acoplada, recebeu uma cobertura exterior em tecido condutor, criando assim um efeito de gaiola de *faraday*.

3.8.3 Configuração dos Conversores Analógico-Digital

Cada ADS1299 apresenta 8 canais de aquisição, pelo que para se constituir um sistema com maior número de canais é necessário estabelecer uma ligação entre os vários conversores utilizados. Com o objetivo de

construir um sistema de aquisição com 32 canais foram utilizados 4 componentes ADS1299, onde para se conseguir a amostragem simultânea dos 32 canais, procedeu-se à ligação dos 4 dispositivos em cascata, conforme apresentado na Figura 3.8 (alternativamente o ADS1299 permite ligação de vários componentes em *daisy-chain*).

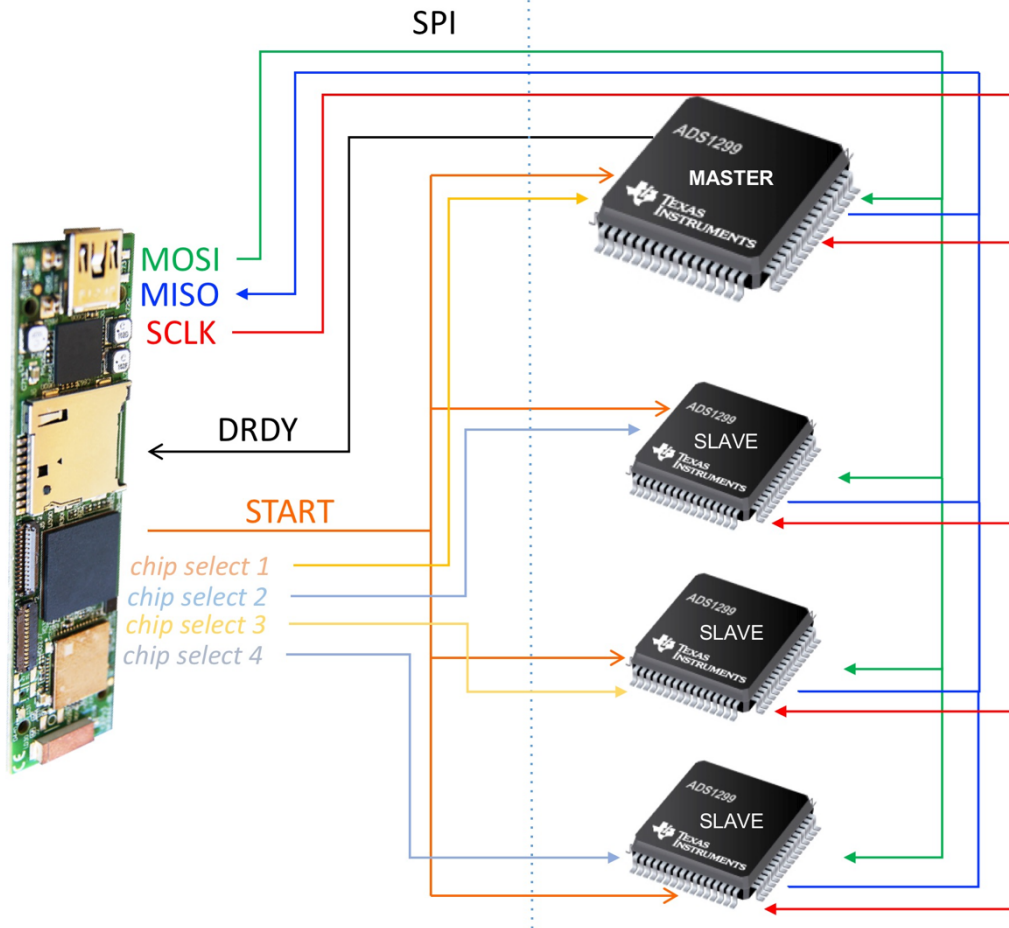


Figura 3.8- Configuração de interface entre os 4 ADCs em cascata.

O sinal START é partilhado diretamente por todos os conversores e sinaliza o início da amostragem. Definido pela frequência de amostragem, o sinal DRDY sinaliza a UAPT que existem novos dados convertidos a cada intervalo de amostragem. O sinal DRDY é apenas lido do conversor MASTER, uma vez que todos os ADS1299 estão sincronizados no tempo pelo sinal START. O sinal de relógio que controla a velocidade de conversão, foi programado para ser gerado internamente no MASTER e é disponibilizado aos outros SLAVES (Figura 3.8). Este circuito garante o sincronismo das conversões realizadas por cada ADS1299.

Para além dos já referidos, os 4 conversores partilham ainda mais dois sinais, a tensão de referência e o sinal de DRL (Figura 3.9).

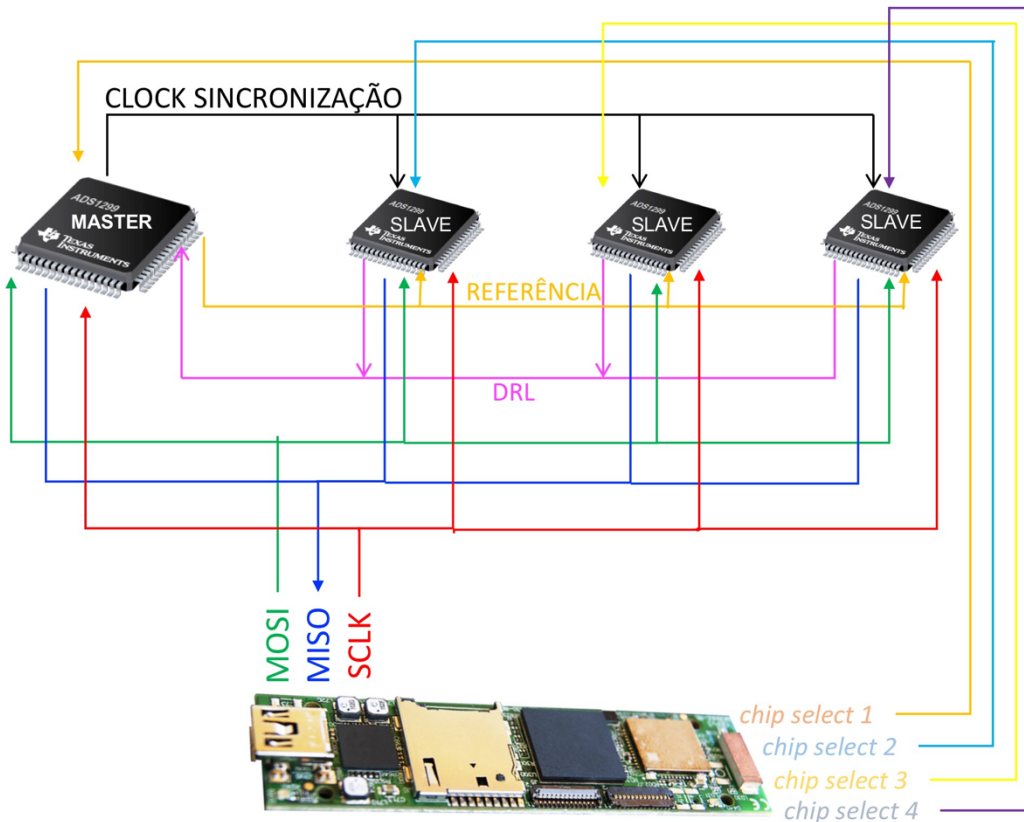


Figura 3.9- Esquemático de sinais partilhados pelos 4 ADCs.

A tensão de referência foi programada para ser gerada internamente pelo conversor MASTER e é também disponibilizada aos SLAVES. O circuito de DRL (Figura 3.10) passa pela inclusão dos sinais em modo comum de todos os canais dos SLAVES, juntamente com os do MASTER onde, pela configuração diferenciada do circuito DRL disponibilizado, se estabeleceu o circuito final de acondicionamento.

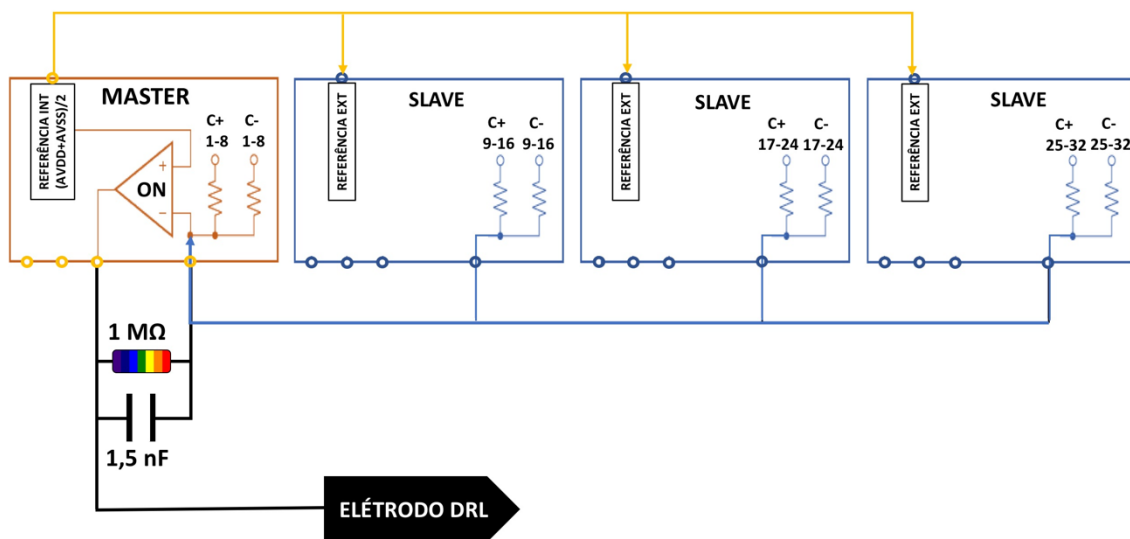


Figura 3.10- Esquemático do circuito DRL dos 4 ADCs.

Cada canal do ADS1299 poderá gerar um *leak* de corrente de 100 pA através do circuito DRL segundo a descrição do componente [62], pelo que no conjunto de 32 canais poder-se-á alcançar 6,4 nA.

3.8.4 Tensão de Referência

O ADS1299 permite configurar dois tipos de tensão de referência: interno ou externo. Na configuração proposta neste estudo, a tensão de referência utilizada no conversor MASTER foi a interna, e é dada por $(AV_{DD}-AV_{SS})/2$ ($2.5-(-2.5)/2$) ficando assim com uma tensão de referência situada nos +2.5V. Esta tensão foi conectada aos outros 3 conversores SLAVE, de forma a tomarem a mesma referência.

3.8.5 Alimentação

No presente estudo foi utilizado um USB *power-pack* de 14Ah, com tensão de saída regulada de 5V e 2.1A, tendo em vista a alimentação de todo o sistema.

A alimentação analógica dos ADS1299 é simétrica, através da utilização dos componentes TPS73225 [69] e TPS72325 [70], com $\pm 2.5V$.

Na perspetiva digital, os conversores foram alimentados através de uma saída de 1.8V da unidade UAPT.

3.8.6 Circuito e placa de circuito impresso

Uma vez desenhados todos os circuitos da placa de aquisição de EEG, procedeu-se à construção da placa de circuito impresso (PCB). A ferramenta utilizada para desenhar a PCB, foi o Eagle 8.6 da Autodesk®. Numa primeira fase elaborou-se o esquema elétrico do circuito (Anexo 1), sendo posteriormente produzida a placa com os vários componentes eletrónicos, colocados e soldados através de um processo automático. A Figura 3.11 apresenta o aspeto final da placa construída, com dimensões de 70x75x22mm.

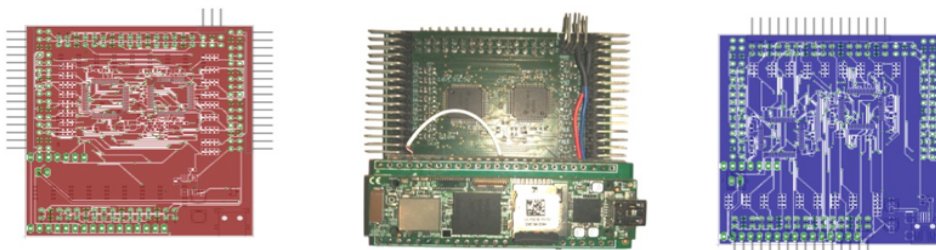


Figura 3.11- Placa eletrónica desenvolvida.

3.8.7 Consumo Energético

O sistema desenvolvido apresenta um consumo energético variável, consoante o modo de operação utilizado. Na tabela 3.1 poder-se-á visualizar os vários parâmetros de configuração e o seu impacto no consumo energético.

Tabela 3.1- Consumo energético médio em diferentes configurações.

Frequência de relógio	myBrain transmissão OFF	myBrain WiFi® ON s/transmissão	myBrain WiFi® ON Transmissão	myBrain Bluetooth® ON s/transmissão	myBrain Bluetooth® ON Transmissão
1Ghz (consumo em mAh)	Min= 210 Max= 280	Min= 370 Max= 440	Min= 450 Max= 550	Min= 220 Max= 240	Min= 220 Max= 240
300 MHz (consumo em mAh)	Min = 140 Max= 150	Min = 310 Max= 320	Min= 330 Max= 390	Min= 150 Max= 160	Min= 150 Max= 160

Em modo *streaming*, a plataforma consome em média 550mAh (WiFi® ligado em comunicação). Esta é a taxa máxima de consumo energético do myBrain, adquirindo 32 canais com 24 bits de resolução por canal, a uma frequência de amostragem de 1000 amostras/s. Em modo de deteção, o consumo médio decresce para aproximadamente 440 mAh (WiFi® ligado, mas não em comunicação). Esta taxa de consumo poderá ainda assim ser variável, dependendo do número de eventos a ser detetado, e da taxa de falsos positivos relativa ao algoritmo de deteção de eventos epiléticos.

O consumo energético poderá ainda diminuir, dependendo da configuração das características da aquisição. Por exemplo, se a frequência de amostragem diminuir para 250 amostras/s, pode-se alterar a tecnologia de comunicação de WiFi® para Bluetooth® e ainda alterar a frequência de relógio do CPU de 1GHz para 300MHz. Nesta condição, e em modo *streaming*, a plataforma apresenta um consumo médio de 160 mAh.

Se eventualmente, a monitorização não necessitar da comunicação entre a plataforma de aquisição e o repositório central, poder-se-á desligar o módulo de comunicação sem fios, atingindo um consumo médio de 150 mAh, funcionando como um dispositivo *holter*.

A tabela 3.2 apresenta as características do sistema desenvolvido, assim como as de outros sistemas disponibilizados comercialmente ou apresentados cientificamente.

3.9 Chapéu de EEG

A plataforma de aquisição desenvolvida foi montada numa estrutura têxtil (Figura 3.12), constituída por duas partes: a touca de montagem dos elétrodos e um chapéu de acoplamento da eletrónica e baterias.



Figura 3.12- Aspeto geral da estrutura têxtil desenvolvida.

A touca de montagem dos elétrodos foi construída num material têxtil elástico, e apresenta 33 ilhós plásticos localizadas segundo a norma 10-20, onde estão encaixados os 32 elétrodos, assim como o elétrodo de referência.

A eletrónica encontra-se alocada num “chapéu” especialmente desenhado e construído para suportar a placa de aquisição, com as baterias. A estrutura do “chapéu” é constituída por 3 revestimentos. O mais interno, apresenta regiões específicas onde estão localizadas a placa eletrónica e as baterias. O segundo revestimento, é constituído por tecido condutor elástico (MedTex130®- tecido de nylon com prata depositada), que está conectado à Terra da placa eletrónica, aumentando assim o nível de isolamento eletromagnético do sistema. O revestimento mais externo, tem como finalidade conferir uma estética adequada, recobrendo toda a plataforma, não deixando visível praticamente nenhum dos outros componentes (Figura 3.13).



Figura 3.13- Constituição em camadas da estrutura têxtil.

Os dois revestimentos mais externos estão fixos ao chapéu apenas na parte mais anterior, de forma a facilitar e permitir o ajuste e acesso, tanto da touca como da eletrónica.

O chapéu e a touca apresentam uma interface de velcro para a manutenção da estabilidade entre as duas, permitindo assim uma rápida colocação e montagem de toda a estrutura na cabeça do paciente.

O sistema completamente assembledo, com a estrutura têxtil, eletrónica (com elétrodos) e baterias, apresenta um peso de 650g.

Tabela 3.2- Comparação de características entre o sistema de biotelemetria apresentado nesta dissertação e outros sistemas anteriormente desenvolvidos.

Plataforma	Plataforma proposta (myBrain)	Brown et al. [73]	Boquete et al. [31]	Duan et al. [74]	Myung et al. [75]	Lin et al. [76]	Liao et al. [33]	Yu et al. [34]	Chi et al. [78] (Cognionics®)	Emotiv® EPOC[9]
Nº. Canais	32	8	8	4	16	4	16	32	32	14
Frequência de amostragem (Hz)	250-1000	500-1000	100-400	250-500	512	295	512	500 250	250	128-256
Resolução (bits)	24	11	12	16-24	24	8	24	16-24	24	14-16
Eléttodos	Passivos Secos	Passivos Secos	Ag/AgCl adesivos	Ag/AgCl adesivos	Gel	Passivos Secos	Passivos Secos	Passivos Secos	Ativos Secos	Ativos Gel
Tecnologia de comunicação	WiFi® 802.11 b/g Bluetooth®	Nordic® 2.4GHz	Zig-bee® IEEE 802.15.4	Radio-frequency Transceiver	WiFi® 802.11d	Bluetooth®	Bluetooth®	Bluetooth®	Bluetooth®	2.4GHz proprietário Bluetooth®
Tecnologia da plataforma	COTS	MoC	COTS	COTS	COTS	COTS	COTS	COTS	-	-
Processador	DM3730	MSP430	ATMega 2560	C8051F121	STM32F103	Altera Flex10K OMAP 1510	MSP430	-	-	-
Frequência de relógio	1GHz	16MHz	16MHz	100MHz	72MHz	168MHz	16MHz	-	-	-
Consumo energético	550 mAh 450 mAh	4.3 mAh	100 mAh	22 mAh	80 mAh	400 mAh	62.5 mAh	70 mAh	200 mAh	53 mAh 106 mAh
Consumo energético por bit transmitido	0,20 nA/bit	13 pA/bit	0,7 nA/bit	0,1 nA/bit	0,01 nA/bit	118 nA/bit	88.3 nA/bit	0,1 nA/bit	27 pA/bit	7 nA/bit 3 nA/bit
CMRR (dB)	140	-	-	115	-	-	-	110	>100	-
Ganho	1 to 24	-	10-10000	1-12	-	10000	-	1-12	-	-
Guardar dados localmente	Sd-Card	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sd-Card	Não
Dimensões (mm)	70 x 75 x 22	-	150 x 200,4	-	-	45 x 65	51 x 36	65 x 35	63,5 x 63,5	-
Processamento local	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não

3.10 Comparação de Sistemas de Aquisição de EEG

Como anteriormente apresentado, no estado de arte dos sistemas de aquisição de EEG, vários sistemas têm sido descritos com uma multiplicidade de características [31, 33, 34, 73-76, 78]. A maioria destes sistemas possui um número menor ou igual a 16 canais de aquisição, com menos de 24 bits de resolução por canal e frequência de amostragem inferior a 1000 amostras/s [31, 33, 74-76]. Adicionalmente, estes sistemas raramente funcionam com o máximo de canais e frequência de amostragem disponíveis, uma vez que com a utilização do número máximo de canais disponíveis implica frequência de amostragem mais baixa, de acordo com a banda de transmissão disponível.

As plataformas descritas utilizam normalmente microcontroladores (ARM® cortex M3, M0 ou M4) [75], ou arquiteturas proprietárias como a MSP430® [33, 73] ou Atmega® [31], com frequência de relógio baixa (16 a 168MHz), acompanhado de um baixo consumo energético. Apesar de colmatada esta necessidade de baixo consumo energético dos sistemas de monitorização em ambulatório, os requisitos computacionais necessários para o processamento local dos dados (como o processamento de sinal e aplicação de algoritmos de decisão), deverão também apresentar uma elevada performance.

Microcontroladores com frequências de relógio baixas, utilizam a maior parte do tempo de processamento na leitura e transmissão de dados. Os módulos sem fios que estes tipos de sistemas utilizam, comunicam por porta Serial UART ou SPI. A taxa de transmissão da porta Serial UART é limitada a 115200-921600 bps. Considerar estas taxas de transmissão suficientes para a comunicação do pacote de dados de EEG (p. ex. 32 canais x 24 bits x 1000Hz = 768 kbps) poderá ser ilusório, uma vez que para transmitir 1 segundo numa só trama, vai introduzir um atraso da leitura em tempo real (1ms), e enviar tramas a cada 1ms introduz o problema do tamanho dos dados a serem enviados somado ao tamanho do cabeçalho de endereçamento do protocolo de comunicação (*overhead* do protocolo). Apesar da taxa de transmissão efetiva ser a descrita pelos módulos e protocolos de comunicação, parte dos bytes transmitidos fazem parte do protocolo em si (p. ex. o protocolo Bluetooth® utiliza em cada trama transmitida 126 bits de *header* + 0-2745 bits de dados a transmitir). Os módulos que utilizam SPI, tipicamente disponibilizam *buffers* de memória pequenos, não dando possibilidade de libertação dos recursos do microprocessador, enquanto enviam dados. As implicações da frequência de relógio e largura de banda de transmissão sem fios, constituem a maior limitação das plataformas de aquisição de EEG com elevada resolução, frequência de amostragem e número de canais.

Em comparação com outros sistemas previamente reportados [24, 27, 38-42], a plataforma desenvolvida neste estudo apresenta um consumo energético mais elevado, principalmente devido a um protocolo de comunicação sem fios e elevada frequência de relógio. Apesar do consumo energético ser menor em outras plataformas descritas, apresentam também

menor número de canais, menor resolução e frequência de amostragem, o que acaba por definir um pacote de dados a transmitir bastante menor, do que o definido pela plataforma aqui desenvolvida. A elevada densidade de canais, frequência de amostragem, resolução dos sinais e capacidade computacional de processamento de sinais, necessária para aplicações clínicas como a monitorização da epilepsia ou estudos de sono, motivaram a seleção da norma 802.11, mesmo considerando as limitações energéticas. Numa perspetiva comparativa concreta, e considerando as diferentes abordagens tecnológicas, poder-se-á comparar o sistema desenvolvido aos outros descritos pelo consumo energético, por bit transmitido. O sistema desenvolvido neste estudo, apresenta uma taxa de consumo energético por bit transmitido de 0,20 nA/bit, no modo *streaming*. Em modo de deteção, e com apenas os eventos patológicos a serem transmitidos, este consumo poderá decrescer (variável dependendo do número de eventos detetados e transmitidos), uma vez que os indivíduos a serem monitorizados não irão estar constantemente submetidos a eventos epiléticos. Apesar do consumo energético mais elevado, nenhum sistema apresentado até à atualidade, quer do ponto de vista científico ou disponibilizado comercialmente, apresentou como função o processamento digital e aplicação de algoritmos online no próprio dispositivo de aquisição e transmissão dos sinais de EEG, excetuando as plataformas SoC que tipicamente têm ciclos de desenvolvimento mais longos e dispendiosos [13-17]. Tipicamente os sistemas de aquisição de EEG dependem de outra estrutura computacional para o processamento de dados (como um PC), enquanto que a plataforma de aquisição apenas adquire e transmite dados.

Dos dispositivos SoC apresentados, é de salientar a grande capacidade de aquisição e processamento online dos sinais, ainda que, e porque a maioria destes dispositivos são desenvolvidos com a finalidade do implante para a aquisição de ECOG, apresentam uma elevada resolução espacial, mas numa região cortical específica. Para além disso, porque os elétrodos estão diretamente colocados sobre a massa cortical, o nível de ruído por artefactos é efetivamente muito menor, possibilitando a estes sistemas uma conversão analógico-digital de menor resolução (comparativamente à EEG).

Apesar da elevada qualidade dos sinais livres de artefactos que levam a melhores resultados nos algoritmos de deteção de eventos patológicos dos dispositivos implantáveis, estes apresentam grandes limitações no estudo e diagnóstico da patologia. Pela dificuldade da sua implementação prática (processo cirúrgico) e fraca resolução espacial em todo o córtex, este tipo de sistemas apresenta-se mais direcionado para a monitorização e terapêutica após avaliada a condição patológica e mais objetivamente na epilepsia, depois de localizado o foco epilético.

Algumas abordagens baseadas em COTS já apresentaram sistemas que utilizam dois processadores [23, 24, 40], em que um funciona em tempo-real para a aquisição e transmissão, enquanto o outro recebe os dados e processa-os. Apesar deste tipo de estrutura poder apresentar maior capacidade computacional que a dos sistemas em que apenas adquirem e transmitem dados, parte dos recursos do processador são efetivamente despendidos na transmissão/receção. Com um microprocessador de

elevada performance, todas as tarefas podem ser desempenhadas por apenas uma estrutura computacional, eliminando a necessidade de depender tempo de processamento a comunicar dados. Este conceito é apresentado na plataforma desenvolvida, uma vez que no mesmo microprocessador é executada a aquisição em tempo real de uma elevada densidade de canais, mantendo concomitantemente uma elevada capacidade de processamento dos dados adquiridos. Esta capacidade, deve-se à estrutura de *software* que controla o alto desempenho de *hardware*, mantendo restrições temporais de tempo-real para algumas tarefas, enquanto disponibiliza recursos de processamento para outras, em paralelo com menor nível de restrição temporal.

3.11 Referências

- [1] J. G. Webster, "Biopotencial Amplifiers," in *Medical Instrumentation: Application and Design*, Wiley, Ed., 2009, pp. 233-286.
- [2] R. Anandanatarajan, *Biomedical Instrumentation and Measurements*. PHI Learning Pvt. Ltd., 2011.
- [3] N. F. Güler and E. D. Übeyli, "Theory and applications of biotelemetry," *Journal of Medical Systems*, vol. 26, no. 2, pp. 159-178, 2002.
- [4] A. Van Oosterom, "History and evolution of methods for solving the inverse problem," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 8, no. 4, pp. 371-380, 1991.
- [5] M. Teplan, "Fundamentals of EEG measurement," *Measurement science review*, vol. 2, no. 2, pp. 1-11, 2002.
- [6] D. Prutchi and M. Norris, *Design and development of medical electronic instrumentation: a practical perspective of the design, construction, and test of medical devices*. John Wiley & Sons, 2005.
- [7] D. P. Dobrev, T. Neycheva, and N. Mudrov, "Bootstrapped two-electrode biosignal amplifier," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 46, no. 6, pp. 613-619, 2008.
- [8] M. R. Neuman, "Biopotential amplifiers," *Medical instrumentation: application and design*, pp. 316-318, 1998.
- [9] E. E. Headset, "Availabe at: <http://www.emotiv.com>," Accessed on: 31st August, 2013.
- [10] Neurosky, "Academic Papers.[Online]."
<http://www.neurosky.com/AcademicPapers.aspx>, 2012.
- [11] R. F. Yazicioglu, P. Merken, R. Puers, and C. Van Hoof, "Low-power low-noise 8-channel EEG front-end ASIC for ambulatory acquisition systems," in *Solid-State Circuits Conference, 2006. ESSCIRC 2006. Proceedings of the 32nd European*, 2006, pp. 247-250: IEEE.
- [12] R. F. Yazicioglu, P. Merken, R. Puers, and C. Van Hoof, "A 200 W eight-channel EEG acquisition ASIC for ambulatory EEG systems," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 43, no. 12, pp. 3025-3038, 2008.
- [13] F. Last. (August 24, 2016). *EEG: DSI 10/20 | Quasar USA*. Available: http://www.quasarusa.com/products_dsi.htm
- [14] F. Last. (August 19, 2016). *Advanced Brain Monitoring - Neurotechnology + Wireless EEG Headsets*. Available: <http://www.advancedbrainmonitoring.com/neurotechnology/>
- [15] F. Last. (August 24, 2016). *Mindo-64 Coral - R&D Products - Products - Mindo | Wearable & Wireless EEG Device*. Available: <http://mindocom.tw/en/goods.php?act=view&no=18>
- [16] g.Tec, "Academic Papers. [Online],"
<http://www.gtec.at/Research/Publications>, 2014.
- [17] F. Last. (August 23, 2016). *72-Channel Dry EEG Headset System*. Available: <http://www.cognionics.com/index.php/products/hd-eeg-systems/72-channel-system>

- [18] F. Last. (August 19, 2016). *Medical Incorporated - Xitek LTM Systems*. Available: http://www.natus.com/index.cfm?page=products_1&crd=224
- [19] S. Filipe *et al.*, "A wireless multichannel EEG recording platform," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, 2011, pp. 6319-6322: IEEE.
- [20] N. Verma, A. Shoeb, J. Bohorquez, J. Dawson, J. Guttag, and A. P. Chandrakasan, "A micro-power EEG acquisition SoC with integrated feature extraction processor for a chronic seizure detection system," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 45, no. 4, pp. 804-816, 2010.
- [21] Y. Zhang *et al.*, "A batteryless 19 W MICS/ISM-band energy harvesting body sensor node SoC for ExG applications," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 48, no. 1, pp. 199-213, 2013.
- [22] K. Abdelhalim, H. M. Jafari, L. Kokarovtseva, J. L. P. Velazquez, and R. Genov, "64-channel UWB wireless neural vector analyzer and phase synchrony-triggered stimulator SoC," in *ESSCIRC (ESSCIRC), 2012 Proceedings of the*, 2012, pp. 281-284: IEEE.
- [23] W.-M. Chen *et al.*, "A fully integrated 8-channel closed-loop neural-prosthetic SoC for real-time epileptic seizure control," in *Solid-State Circuits Conference Digest of Technical Papers (ISSCC), 2013 IEEE International*, 2013, pp. 286-287: IEEE.
- [24] C. Qian, J. Shi, J. Parramon, and E. Sánchez-Sinencio, "A low-power configurable neural recording system for epileptic seizure detection," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 7, no. 4, pp. 499-512, 2013.
- [25] D.-G. Kim, K.-S. Hong, and K.-W. Chung, "Implementation of Portable Multi-Channel EEG and Head Motion Signal Acquisition System," *Journal of Next Generation Information Technology*, vol. 3, no. 4, 2012.
- [26] J. S. Lin and S. M. Huang, "An FPGA-Based Brain-Computer Interface for Wireless Electric Wheelchairs," *Applied Mechanics and Materials*, vol. 284, pp. 1616-1621, 2013.
- [27] H. Chen, W. Wu, and J. Lee, "A WBAN-based real-time electroencephalogram monitoring system: design and implementation," *Journal of medical systems*, vol. 34, no. 3, pp. 303-311, 2010.
- [28] R. Dilmaghani *et al.*, "Design and implementation of a wireless multi-channel EEG recording," in *Communication Systems Networks and Digital Signal Processing (CSNDSP), 2010 7th International Symposium on*, 2010, pp. 741-746: IEEE.
- [29] X. Chen and J. Wang, "Design and implementation of a wearable, wireless EEG recording system," in *Bioinformatics and Biomedical Engineering,(iCBBE) 2011 5th International Conference on*, 2011, pp. 1-4: IEEE.
- [30] Y. T. Wang, C. K. Chen, K. C. Huang, C. T. Lin, Y. J. Wang, and T. P. Jung, "Cell-Phone Based Drowsiness Monitoring and Management System," in *IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference*, 2012, pp. 200-203.
- [31] L. Boquete *et al.*, "A portable wireless biometric multi-channel system," *Measurement*, vol. 45, no. 6, pp. 1587-1598, 2012.
- [32] M. Sawan *et al.*, "Wireless recording systems: from noninvasive EEG-NIRS to invasive EEG devices," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 7, no. 2, pp. 186-195, 2013.
- [33] L. D. Liao *et al.*, "A Novel 16-Channel Wireless System for Electroencephalography Measurements With Dry Spring-Loaded Sensors," 2014.
- [34] Y.-H. Yu *et al.*, "An Inflatable and Wearable Wireless System for Making 32-Channel Electroencephalogram Measurements," 2016.
- [35] S. Feng, M. Tang, F. Quivira, T. Dyson, F. Cuckov, and G. Schirner, "EEGu2: an embedded device for brain/body signal acquisition and processing," in *Proceedings of the 27th International Symposium on Rapid System Prototyping: Shortening the Path from Specification to Prototype*, 2016, pp. 19-25: ACM.
- [36] D. B. Burkholder *et al.*, "Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges," *Neurology*, vol. 86, no. 16, pp. 1524-1530, 2016.
- [37] W. O. Tatum IV *et al.*, "Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, no. 1, pp. 14-19, 2001.

-
- [38] J. Ives, "Video recording during long-term EEG monitoring of epileptic patients," *Advances in neurology*, vol. 46, p. 1, 1987.
- [39] J. Gotman, "Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG," *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 54, no. 5, pp. 530-540, 1982.
- [40] J. Gotman, "Automatic seizure detection: improvements and evaluation," *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 76, no. 4, pp. 317-324, 1990.
- [41] M. L. Scheuer, "Continuous EEG monitoring in the intensive care unit," *Epilepsia*, vol. 43, no. s3, pp. 114-127, 2002.
- [42] A. M. Chan, F. T. Sun, E. H. Boto, and B. M. Wingeier, "Automated seizure onset detection for accurate onset time determination in intracranial EEG," *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 12, pp. 2687-2696, 2008.
- [43] J. Gotman and P. Gloor, "Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp EEG," *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 41, no. 5, pp. 513-529, 1976.
- [44] W. De Clercq *et al.*, "A new muscle artifact removal technique to improve the interpretation of the ictal scalp electroencephalogram," in *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, 2006, pp. 944-947: IEEE.
- [45] A. Vergult *et al.*, "Improving the interpretation of ictal scalp EEG: BSS-CCA algorithm for muscle artifact removal," *Epilepsia*, vol. 48, no. 5, pp. 950-958, 2007.
- [46] P. LeVan, E. Urrestarazu, and J. Gotman, "A system for automatic artifact removal in ictal scalp EEG based on independent component analysis and Bayesian classification," *Clin Neurophysiol*, vol. 117, no. 4, pp. 912-27, Apr 2006.
- [47] D. Mantini, M. G. Perrucci, S. Cugini, A. Ferretti, G. L. Romani, and C. Del Gratta, "Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis," *Neuroimage*, vol. 34, no. 2, pp. 598-607, Jan 15 2007.
- [48] T.-P. Jung *et al.*, "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation," *Psychophysiology*, vol. 37, no. 02, pp. 163-178, 2000.
- [49] H. Nolan, R. Whelan, and R. B. Reilly, "FASTER: Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection," *J Neurosci Methods*, vol. 192, no. 1, pp. 152-62, Sep 30 2010.
- [50] N. Mammone, F. La Foresta, and F. C. Morabito, "Automatic artifact rejection from multichannel scalp EEG by wavelet ICA," *IEEE Sensors Journal*, vol. 12, no. 3, pp. 533-542, 2012.
- [51] V. Krishnaveni, S. Jayaraman, L. Anitha, and K. Ramadoss, "Removal of ocular artifacts from EEG using adaptive thresholding of wavelet coefficients," *Journal of Neural Engineering*, vol. 3, no. 4, p. 338, 2006.
- [52] W.-Y. Hsu, C.-H. Lin, H.-J. Hsu, P.-H. Chen, and I.-R. Chen, "Wavelet-based envelope features with automatic EOG artifact removal: Application to single-trial EEG data," *Expert Systems with Applications*, vol. 39, no. 3, pp. 2743-2749, 2012.
- [53] F. Pauri, F. Pierelli, G.-E. Chatrian, and W. W. Erdly, "Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns," *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 82, no. 1, pp. 1-9, 1992.
- [54] G. W. Harding, "An automated seizure monitoring system for patients with indwelling recording electrodes," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 86, no. 6, pp. 428-437, 1993.
- [55] I. Osorio, M. G. Frei, and S. B. Wilkinson, "Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term prediction of clinical onset," *Epilepsia*, vol. 39, no. 6, pp. 615-627, 1998.
- [56] R. Hopfengärtner *et al.*, "Automatic seizure detection in long-term scalp EEG using an adaptive thresholding technique: A validation study for clinical routine," *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, no. 7, pp. 1346-1352, 2014.
- [57] M. A. Navakatikyan, P. B. Colditz, C. J. Burke, T. E. Inder, J. Richmond, and C. E. Williams, "Seizure detection algorithm for neonates based on wave-sequence analysis," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 6, pp. 1190-1203, 2006.
-

- [58] J. Gotman, D. Flanagan, B. Rosenblatt, A. Bye, and E. M. Mizrahi, "Evaluation of an automatic seizure detection method for the newborn EEG," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 103, no. 3, pp. 363-369, 1997.
- [59] A. Liu, J. S. Hahn, G. P. Heldt, and R. W. Coen, "Detection of neonatal seizures through computerized EEG analysis," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 82, no. 1, pp. 30-37, 1992.
- [60] G. R. Minasyan, J. B. Chatten, and R. N. Harner, "Detection of epileptiform activity in unresponsive patients using ANN," in *Neural Networks, 2009. IJCNN 2009. International Joint Conference on*, 2009, pp. 2117-2124: IEEE.
- [61] ISEE. (February, 09, 2016). *IGEP COM MODULE*. Available: <https://www.isee.biz/products/igep-processor-boards/igep-com-module-dm3730-am3703>
- [62] ISEE, "IGEP New York: HArduare Reference Manual," *IGEP New York datasheet*, Feb. 2013 [Revision 2.0].
- [63] "IGEP firmware Yocto - IGEP Community Wiki," ed, 2018.
- [64] T. Instruments, "Low-Noise, 8-Channel, 24-Bit Analog Front-End for Biopotential Measurements," *ADS1299 datasheet*, Jul. 2012 [Revised Aug. 2012].
- [65] Y. X. Li, N. Q. Li, and Y. Liu, "A New Design of Portable EEG Signal Acquisition System," in *Advanced Materials Research*, 2014, vol. 846, pp. 804-807: Trans Tech Publ.
- [66] J. Lovelace, T. S. Witt, and F. R. Beyette, "Bluetooth enabled electroencephalograph (EEG) platform," in *Circuits and Systems (MWSCAS), 2013 IEEE 56th International Midwest Symposium on*, 2013, pp. 1172-1175: IEEE.
- [67] P. J. Davies and J. Bohorquez, "Design of a Portable Wireless EEG System Using a Fully Integrated Analog Front End," in *Biomedical Engineering Conference (SBEC), 2013 29th Southern*, 2013, pp. 63-64: IEEE.
- [68] J. Lovelace, T. S. Witt, and F. R. Beyette, "Modular, bluetooth enabled, wireless electroencephalograph (EEG) platform," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*, 2013, pp. 6361-6364: IEEE.
- [69] B. Hu *et al.*, "Signal Quality Assessment Model for Wearable EEG Sensor on Prediction of Mental Stress," 2015.
- [70] A. M. van Rijn, A. Peper, and C. Grimbergen, "High-quality recording of bioelectric events," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 29, no. 4, pp. 433-440, 1991.
- [71] T. Instruments, "Cap-Free NMOS 250-mA Low-Dropout Regulator With Reverse-Current Protection," *TPS73225 datasheet*, May 2005 [Revised Aug. 2013].
- [72] T. Instruments, "200 mA Low-Noise, High-PSRR Negative Output Low-Dropout Linear Regulators," *TPS72325 datasheet*, Sep. 2010 [Revised Mar. 2011].
- [73] L. Brown, J. van de Molengraft, R. F. Yazicioglu, T. Torfs, J. Penders, and C. Van Hoof, "A low-power, wireless, 8-channel EEG monitoring headset," in *2010 Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2010*, pp. 4197-4200: IEEE.
- [74] J. Duan *et al.*, "A Wearable Wireless General Purpose Bio-signal Acquisition Prototype System for Home Healthcare," in *2012 Ann. Int. Conf. of the IEEE Biomedical Engineering and Biotechnology (iCBEB)*, 2012, pp. 1176-1179: IEEE.
- [75] B. R. Myung and S. K. Yoo, "Development of 16-channels Compact EEG System Using Real-time High-speed Wireless Transmission," *Engineering*, vol. 5, p. 93, 2013.
- [76] C.-T. Lin *et al.*, "Development of wireless brain computer interface with embedded multitask scheduling and its application on real-time driver's drowsiness detection and warning," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 5, pp. 1582-1591, 2008.
- [77] L.-D. Liao *et al.*, "Gaming control using a wearable and wireless EEG-based brain-computer interface device with novel dry foam-based sensors," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 9, no. 1, p. 5, 2012.
- [78] Y. M. Chi, Y. Wang, Y.-T. Wang, T.-P. Jung, T. Kerth, and Y. Cao, *A practical mobile dry EEG system for human computer interfaces* (Foundations of Augmented Cognition). Springer, 2013.

Programação de Sistemas Embebidos

Neste capítulo será apresentada a estrutura de *software* utilizada e desenvolvida para o funcionamento proposto do myBrain. O capítulo começa por descrever os sistemas embebidos, assim como as principais ferramentas para o seu desenvolvimento. De seguida é descrito o sistema operativo Linux®, no que diz respeito ao seu modo de funcionamento, assim como das principais estruturas de configuração do *kernel*. Depois é apresentada a configuração do sistema operativo utilizada neste trabalho, assim como o módulo de *kernel* e aplicação desenvolvidos. É ainda apresentado o algoritmo desenvolvido para a deteção de eventos epiléticos. Todo o sistema de funcionamento é explicado no que diz respeito à interface *kernel* *space userspace* para o cumprimento dos objetivos da estrutura de *software*. Por último são apresentados e discutidos os resultados da temporização das várias funções propostas.

4.1 Sistemas Embebidos

Os sistemas embebidos podem ser definidos como sistemas computadorizados propositadamente construídos para uma aplicação específica [1].

Basicamente, todo o equipamento com um microprocessador que não é considerado um computador mas realiza algum tipo de função computacional é uma forma de sistema embebido [2].

Porque o seu objetivo é mais restrito que um computador convencional, um sistema embebido tem menos suporte para realizar outras tarefas que não a sua aplicação. Geralmente existem restrições no *hardware*: p.e. um CPU que funciona mais lentamente para poupança de bateria; um sistema que utiliza menos memória para ser produzido mais barato; processadores que apresentam velocidades específicas ou um conjunto de periféricos específicos [1].

O *hardware* não é a única característica dos sistemas embebidos que apresenta restrições. Em alguns sistemas, o *software* tem de funcionar de forma determinística (sempre da mesma forma em cada momento) ou em tempo-real (reagindo de forma suficientemente rápida a um determinado evento). Alguns sistemas requerem que o *software* apresente sistemas redundantes para não sucumbir a falhas, de forma a não se degradar na presença de erros, como por exemplo os sistemas de vigilância. Outros podem ainda cessar a sua operação no primeiro sinal de mau funcionamento (monitor de batimento cardíaco) [1].

Outra forma de identificar sistemas embebidos é a utilização de *cross-compilers*. Enquanto um *cross-compiler* funciona num computador pessoal, o código por ele compilado só funcionará no sistema embebido alvo. Assim, toda a programação é desenvolvida num computador pessoal, e depois de compilada através da ferramenta disponibilizada pelo fornecedor do processador, será descarregada para o sistema embebido para sua execução. A maioria dos processadores utiliza como *cross-compiler* as ferramentas da família GNU, nomeadamente o GCC (*GNU compiler collection*) [1].

Os compiladores de sistemas embebidos suportam geralmente linguagem C e C++. Apesar destas linguagens serem as mais utilizadas, a linguagem *java* tem vindo a ganhar popularidade[1].

Independentemente da linguagem utilizada para criar a plataforma de *software*, os sistemas embebidos utilizam os mesmos princípios da linguagem orientada a objetos, e assim, o encapsulamento, modularidade e abstração podem também ser aplicados [1].

4.2 Desenvolvimento em Sistemas embebidos

Os sistemas embebidos de elevado desempenho utilizam como principal plataforma de desenvolvimento de *software* o sistema operativo GNU-Linux® [1].

Tecnicamente, Linux® refere-se apenas ao *kernel* do sistema operativo originalmente desenvolvido por Linus Torvalds. As aplicações de *software* dependem de características específicas do *kernel* de Linux®, como o manuseamento do *hardware* e promovem uma variedade fundamental de abstrações como a memória virtual, processos, *sockets*, ficheiros entre outros. O *kernel* do Linux® é tipicamente iniciado por um *bootloader* ou

firmware do sistema, que se manterá em funcionamento ininterruptamente [1].

No contexto dos sistemas embebidos, tipicamente encontram-se sistemas Linux® (dispositivos que utilizam o *kernel* do Linux® e outro *software*) e distribuições embebidas de Linux® (um pacote pré-programado com um conjunto de aplicações especificamente desenvolvidas para um sistema e as ferramentas de desenvolvimento para construir um sistema completo - Figura 4.1) [1].

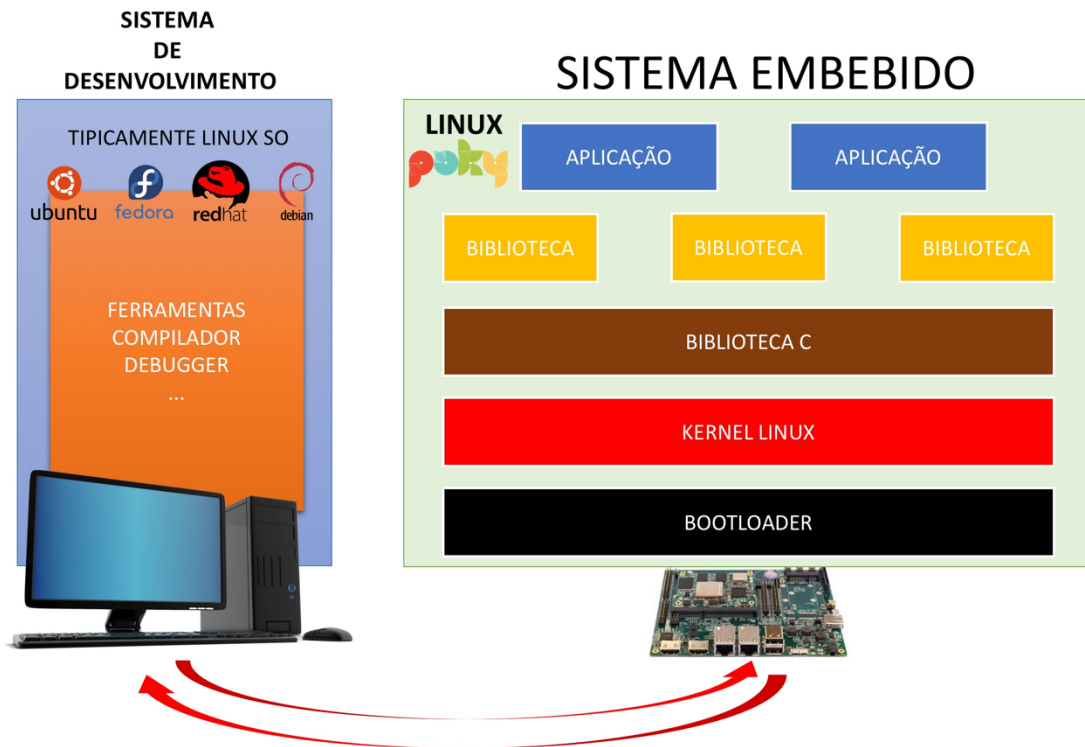


Figura 4.1- Ambiente de desenvolvimento nos sistemas embebidos baseados em Linux®.

As razões que levam à escolha deste sistema operativo para a maioria dos sistemas embebidos são a modularidade e estrutura, fácil leitura, portabilidade, facilidade de configuração, previsibilidade, recuperação de erros e longevidade. Para além destas, o código fonte do Linux® assim como as ferramentas de desenvolvimento são disponibilizadas sem quaisquer restrições, segundo a *GNU General Public Licence* (GPL) [1].

Nos dias de hoje, poder-se-á esperar que um sistema que utiliza Linux® funcione ininterruptamente durante anos sem problemas [3].

O sistema Operativo Linux® funciona numa vasta gama de arquiteturas de processadores, apesar de nem todas serem utilizadas em sistemas embebidos. Das 24 diferentes arquiteturas suportadas, destacam-se a Intel x86®, AVR32®, assim como a ARM® [3].

ARM® (*Advanced Risc Machine*) é uma família de processadores mantida e promovida pela ARM Holdings Ltd. Em contraste com outros fabricantes de processadores como a IBM®, Freescale® e a Atmel®, a ARM Holdings® não produz os seus próprios processadores. Em vez disso, desenha núcleos de CPUs baseados no núcleo ARM®, cobra licenças de

design e deixa outras empresas produzirem. Como principal vantagem desta abordagem comercial temos a característica unificadora de que todos os processadores ARM® partilham o mesmo conjunto de instruções, o que melhora a portabilidade do próprio sistema [3].

4.3 O sistema Operativo Linux®

O sistema operativo Linux® nasceu em 1991. Inicialmente desenvolvido nos tempos livres de Linus Torvalds (Cientista Finlandês na área da computação), o Linux® era acessível como um código fonte para aqueles com conhecimento suficiente para o compilar e instalar. O Linux® está hoje em todo o lado, desde *gadgets* até supercomputadores, e numa vasta gama de dispositivos que se encontram entre estes dois polos [2].

Como já descrito anteriormente e dependendo da aplicação, os sistemas embebidos podem ter a necessidade do funcionamento em tempo-real.

Tempo-real não significa necessariamente ser rápido, mas sim garantir que determinada tarefa se executa num intervalo de tempo específico. Assim sendo, o processamento em tempo-real requer alguma capacidade de predição de desempenho por parte do *software* que o suporta [2].

Porque o comportamento em tempo-real é uma questão de reação suficientemente rápida a eventos internos ou externos, um *kernel* em tempo-real tem de ser capaz de mudar o mais rapidamente possível entre o contexto de baixa prioridade para as tarefas de alta prioridade que precisam de maior atenção. O tempo que demora a fazer esta transição define-se como granularidade preemptiva.

4.3.1 Linux® em Tempo-Real

Um sistema em tempo-real define-se como “aquele em que a precisão da computação não só depende da lógica de programação, mas também do tempo em que o resultado é produzido. Se as restrições temporais não forem alcançadas, o sistema falha [1]. Por outras palavras, seja qual for a tarefa que tem que ser desempenhada em tempo-real, tem que ser realizada não só de forma adequada, mas também num tempo definido [1].

Os sistemas em tempo-real são caracterizados pela sua habilidade de processar eventos de forma temporizada. As aplicações em tempo-real não impõe as suas limitações temporais ao meio onde são realizadas, sendo o meio físico onde os sistemas funcionam que impõe uma cadência temporal. Tipicamente esta cadência é dada através de interrupções que geram determinados eventos. As aplicações têm que processar esses eventos numa janela temporal específica[1].

O sistema operativo Linux® não apresenta de forma nativa a garantia de tempo-real. Felizmente, é possível potenciar a versão standard de Linux® para cumprir as restrições temporais [1].

Numa primeira aproximação ao sistema operativo Linux® em tempo-real tentou-se criar um pequeno *kernel* que trabalha paralelamente ao do Linux no mesmo processador. Do ponto de vista mais prático, o *co-kernel* é basicamente um conjunto de módulos dinamicamente carregados na árvore do código fonte do Linux® que garantem a gestão temporal em tempo real de determinadas tarefas em detrimento de outras não em tempo real. As abordagens mais popularmente conhecidas são o RTAI® e o Xenomai® [2].

4.4 Xenomai®

Xenomai® é um subsistema operativo em tempo-real que pode ser altamente integrado no *kernel* do Linux® para garantir tempos de reposta preditivas às aplicações (Figura 4.2) [1].

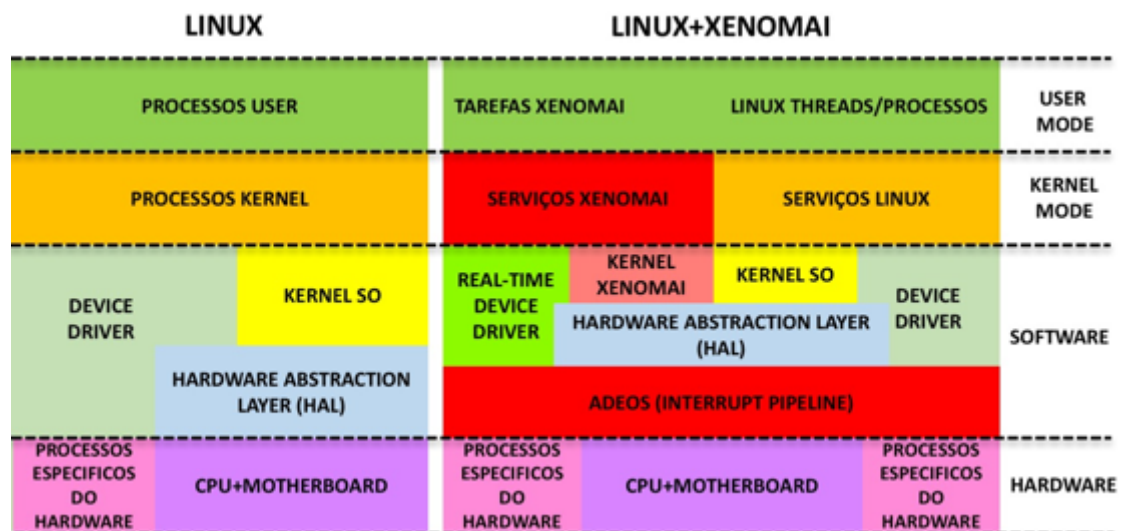


Figura 4.2- Comparação entre o SO Linux® e SO Linux® com Xenomai®.

Atualmente, o Xenomai® baseia-se na estratégia de *co-kernel* que funciona paralelamente ao do Linux no mesmo *hardware* [1]. O Xenomai® suporta o funcionamento em tempo-real de programas no *userspace*³ com a proteção da unidade de gestão da memória (MMU) quando está disponível do *kernel* [1]. As tarefas em tempo-real são exclusivamente

³ *Userspace* define um conjunto de localizações na memória onde os processos normais funcionam, ou seja, todos os processos que não fazem parte do *kernel*. O *Kernelspace* é o conjunto de localizações de memória onde o código do *kernel* está guardado e é executado. Os processos que são executados no *userspace* apresentam acesso a apenas uma parte da memória, enquanto que no *kernelspace* existe acesso integral. Os processos que são executados no *userspace* podem aceder ao *kernelspace* apenas utilizando *system calls*.

controladas pelo *co-kernel* durante as operações com tempo crítico, de forma a alcançar latências baixas [1].

O Xenomai® foi criado em 2001 para facilitar a migração de aplicações industriais proprietárias para o ambiente GNU/Linux®, sob a condição de manter as restrições de tempo-real. A diferença fundamental entre o Xenomai® e outros sistemas que utilizam o *co-kernel* (RTAI® ou RTLinux®) é um elevado nível de integração com o ambiente nativo do Linux®, de forma a proporcionar aos programadores o ambiente rico do POSIX do Linux® [1].

Do ponto de vista de arquitetura, o Xenomai® apresenta como principal estrutura de controlo de temporização uma camada de *software* entre o *kernel* do Linux®, o *kernel* do Xenomai® e o *hardware*. Esta camada age como um controlador virtual programável de interrupções permitindo que o Linux® e o Xenomai® mantenham máscaras de interrupção separadas, assim como as suas políticas de prioridade. A camada de *software* que o Xenomai® utiliza denomina-se de *interrupt pipeline* ou *I-PIPE*. O *I-PIPE* é uma modificação simplificada das *sources* do *kernel* do Linux® para a virtualização das máscaras de interrupção. Esta camada organiza o sistema como um conjunto de domínios conectados numa *pipeline* de *software*. Nesta implementação, estes domínios partilham um único espaço de endereçamento, o que se mostra útil quando uma *thread* precisa de invocar serviços a partir do Linux® num ponto, e noutra ponto do Xenomai®.

4.5 Kernel Preemptivo

Ao contrário de praticamente todas as variantes de Unix® e de outros sistemas operativos, o *kernel* de Linux® é totalmente preemptivo. Em *kernels* não preemptivos, cada processo do *kernel* funciona até ao seu término, ou seja, o *scheduler*⁴ não pode reagendar uma tarefa até o seu código terminar. Assim sendo, o código do *kernel* funciona até terminar, altura em que o SO retorna ao *userspace*, ou bloqueia explicitamente. A partir da versão 2.6, foi dada a oportunidade de configuração do *kernel* de Linux® Preemptivo, ou seja, tornou-se possível bloquear uma tarefa em qualquer momento, e por tempo indefinido desde que seja seguro reagendar a sua execução (Figura 4.3). Esta possibilidade, conjuntamente a estruturas de *locking* concorrential de certas áreas de código do *kernel*space, permitiu a diminuição de tempo de mudança de processos, acesso a código despoletado por interrupções e maior controlo dos processos no SO.

⁴ O *Linux Scheduler* ou *process scheduler* é uma parte do sistema operativo que decide qual processo deverá ser executado num determinado momento. Tem a capacidade de parar um processo em execução, movê-lo para uma diferente localização da fila de execução de processos e começar a executar outro processo. Um *scheduler* com a capacidade de para tarefas em detrimento de outras designa-se de Preemptivo senão designa-se de cooperativo. Desde a versão 2.6.23 do kernel do Linux que o *scheduler* padrão é denominado de *Completely Fair Scheduler* (CFS).

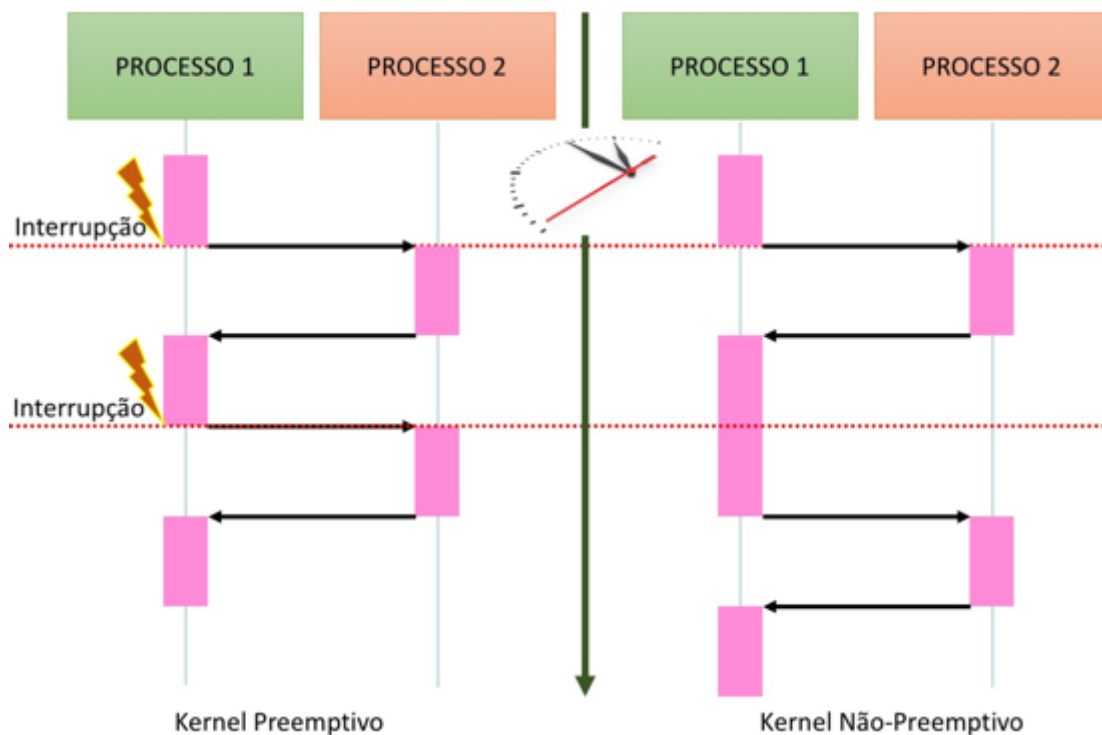


Figura 4.3- Agendamento dos processos segundo o tipo de configuração do kernel.

O *kernel* pode bloquear uma tarefa em funcionamento baseado no mecanismo de *locking*. As *Locks* são utilizadas como marcadores de regiões não preemptivas, levando a que as outras regiões em qualquer momento possam ser bloqueadas [2].

A preempção do *kernel* pode também ser explícita quando uma tarefa no *kernel* bloqueia ou explicitamente utiliza a função *schedule()*. Esta forma de preempção sempre foi suportada uma vez que não é necessária outra lógica adicional para assegurar que o *kernel* se encontra num estado seguro para entrar em preempção. É também assumido que o código que utiliza a função *schedule()* está escrito de forma segura ao reagendamento das suas tarefas [2].

O *kernel* de Linux® pode ser configurado em quatro formas distintas de preempção: *No forced preemption*, *Voluntary kernel preemption*, *Preemptible kernel* e ainda *Complete Preemption (RT patch)* [2].

Quando o *kernel* é configurado em modo *No forced Preemption* não existe qualquer tipo de preempção de tarefas. Isto significa que quando um processo com elevada prioridade é posto em execução, tem que esperar que o atual processo mude para o *user-mode* até conseguir obter tempo de processamento. A grande mais valia deste tipo de configuração é a diminuta utilização de mudanças de contexto, o que por sua vez leva a uma menor taxa de utilização do CPU. Como principal desvantagem, apresenta-se o baixo tempo de reação. Este tipo de configuração é útil para servidores ou aplicações que requerem tarefas em série, sem a necessidade de uma rápida mudança de contexto de processamento.

Na configuração *Voluntary kernel Preemption* existe maior flexibilidade que a acima descrita. Depende da inserção de pontos de preempção

voluntária no *kernel*, onde seja conhecido que a preempção é segura. Neste tipo de configuração, as partes do código onde é utilizada a função *migh_sleep()* tornam-se pontos de preempção. Esta funcionalidade melhora a experiência e interação do *kernel*, considerando-se ser bastante mais segura, uma vez que os pontos de preempção marcam a sua ocorrência [2].

Como já mencionado anteriormente, a configuração *Preemptible kernel* foi desenvolvida por Robert Love como um *patch*, encontrando-se agora fundida na *mainline*⁵ do *kernel*. Esta configuração permitiu ao *kernel* ser preemptivo, ou seja, os processos de alta prioridade já não precisam de esperar que os atuais processos terminem ou explicitamente saiam de processamento (*migh_sleep()*). Em vez disso, o processo atual em execução pode ser reagendado em praticamente qualquer ponto da sua execução.

O objetivo do *kernel* preemptivo era a conversão do Linux® num sistema de multiprocessamento simétrico. Neste tipo de ambiente, as secções críticas de código devem ser protegidas de acesso concorrente de processos a serem executados no CPU ou mesmo em outros núcleos (sistemas multi-core). Este tipo de proteção é normalmente assegurado por *spinlock*, que é um sistema de *locking* que faz com que um determinado processo (no mesmo núcleo ou noutra) entre em *loop* à espera que uma tarefa com maior prioridade entre em execução até libertar a *lock*. As *spinlocks* protegem as áreas do *kernel* que não devem ser acedidas de forma concorrente. Este tipo de configuração permitiu uma diminuição bastante significativa da latência do *kernel*, melhorando a experiência do utilizador, com melhores tempos de reação e multiprocessamento mais harmonioso [2].

Por último, a configuração *Complete Preemption* permitiu os requisitos de tempo-real ao *kernel* do Linux®. A diferença para com o *Preemptive kernel* consiste na utilização do mecanismo *mutex* em vez de *spinlock*, o que permite a um processo que entra em *spinlock* num CPU, em vez de se encontrar em *loop*, coloque o processo em *sleep* e deixe outros processos serem executados. Quando a *spinlock* é libertada, o processo anteriormente colocado em *sleep* entra em execução tomando o CPU para o seu processamento. Pela substituição da preempção das *spinlocks* por *mutexes*, o *kernel* Linux® torna-se bastante mais reativo diminuindo as latências para poucos microssegundos. A grande finalidade de converter as *spinlocks* em *mutexes* foi diminuir o tempo de reação dos processos com alta prioridade [2].

Para além da configuração do *kernel*, os sistemas embebidos que utilizam Linux® sofrem grandes alterações de performance dependendo do tipo de *scheduling* [2].

⁵ A *mainline* do *kernel* Linux é o repositório de código do *kernel* mantida pelo fundador Linus Torvalds. Todas as atualizações do *kernel* aprovadas por Linus Torvalds são fundidas no código fonte do *kernel*.

4.6 Scheduling

O Linux® permite dois tipos de *scheduling* em tempo-real, o SCHED_FIFO e o SCHED_RR. A política de *scheduling* normal (não em tempo real) é SCHED_NORMAL/SCHED_OTHER [2].

A política de *scheduling* SCHED_NORMAL implementa um algoritmo onde a quantidade de tempo de CPU disponível para cada processo é determinada pelo seu valor de *nice*⁶. As tarefas são executadas por períodos curtos de tempo e partilham o CPU com outras tarefas com a mesma prioridade *nice* de execução.

A política SCHED_FIFO implementa um simples algoritmo de *scheduling* em fila (primeiro a entrar, primeiro a sair). Uma tarefa com política SCHED_FIFO é sempre agendada anteriormente a qualquer tarefa com política SCHED_NORMAL. Quando uma tarefa com SCHED_FIFO se torna ativa continuará em funcionamento até se bloquear (por exemplo na execução de uma *spinlock*) ou explicitamente se libertar de processamento. Não apresenta um tempo específico de funcionamento e pode funcionar indefinidamente. Apenas uma tarefa SCHED_FIFO ou SCHED_RR com maior prioridade pode parar uma tarefa SCHED_FIFO. Duas ou mais tarefas SCHED_FIFO com a mesma prioridade funcionam segundo o algoritmo *Round-Robin*, no entanto apenas deixam o processador quando explicitamente assim esteja declarado no código. Se uma tarefa SCHED_FIFO está em execução, todas as tarefas com menor prioridade estão à espera [2].

A política SCHED_RR é idêntica à SCHED_FIFO com a exceção de que cada processo só poderá ser executado até ao limite de uma janela temporal pré-determinada. A política SCHED_RR é a SCHED_FIFO com temporização, ou seja, uma tarefa em tempo-real utilizando o algoritmo *Round-Robin* de *scheduling*. Quando uma tarefa SCHED_RR alcança o seu limite temporal de execução, quaisquer outros processos com *scheduling* em tempo-real serão executados segundo a sua prioridade. A janela temporal de execução apenas é utilizada para realizar o reagendamento de processos com a mesma prioridade. Assim como na política SCHED_FIFO, um processo com maior prioridade vai imediatamente bloquear uma tarefa de menor prioridade, e uma tarefa de menor prioridade nunca conseguirá bloquear uma tarefa com SCHED_RR, mesmo que a janela de tempo de execução se tenha esgotado [2].

Em Linux®, as duas políticas de prioridades em tempo-real oferecem um comportamento designado de *soft real-time*. Este conceito refere-se à noção de que o *kernel* tenta agendar tarefas dentro de janelas temporais de execução, no entanto sem garantias de conseguir alcançar sempre esse objetivo. Apesar do Linux® não garantir um comportamento *hard real-time*, a performance do *scheduling* em tempo-real apresenta alguma

⁶ Comando do sistema operativo Linux que estabelece a prioridade de uma tarefa que apresente como política de agendamento o SCHED_NORMAL. Pode variar entre -20 (maior prioridade) e 19 (menor prioridade).

previsibilidade, e a partir da versão 2.6 é mesmo capaz de alcançar requisitos de temporização bastante rigorosos [2].

4.7 Processamento Concorrencial

Desde a versão 2.6 do *kernel* do Linux® que existem vários métodos para controlo de atividade concorrential de processos. Quando um processo executa um evento assíncrono que requer uma ação por parte do CPU e as interrupções estão habilitadas, ele envia um sinal de interrupção que bloqueia o CPU do que quer que este estivesse a executar, para desempenhar a ISR. Esta rotina é executada numa maior prioridade que as outras tarefas. A única estrutura computacional que consegue interromper a *interrupt service routine* (ISR) é outra interrupção [2].

Para além das estruturas de programação já mencionadas anteriormente que garantem o controlo concorrente de recursos, como as *spinlocks* e *mutexes* (dependendo da configuração preemptiva do SO), um *driver* ou módulo do kernel corretamente desenvolvido, deverá ter em consideração a ISR, e poderá utilizar outras estruturas de programação como as *threads* de *kernel*, *tasklets* ou *softirqs* [2].

Uma *softirq* é uma rotina de serviço que é executada depois do término da ISR, mas antes da execução do processo que foi interrompido. Uma *tasklet* é semelhante às *softirqs* uma vez que também são executadas depois da ISR e antes do processo que foi interrompido, no entanto uma *tasklet* não pode ser executada simultaneamente em dois núcleos de CPU separados ao contrário das *softirqs* [2].

Uma *thread* do *kernel* é executada apenas dentro do *kernel*, e pode ser ativada pela ISR para desempenhar o trabalho restante a ser completado pela mesma, para que a ISR possa terminar rapidamente e permitir que o processo que foi bloqueado volte a ser ativado. Pode ser agendada, alterada a sua prioridade e manipulada pelo administrador do sistema como qualquer outra *thread* do sistema. Como exemplo de threads apresenta-se as *threaded_irqs*. Estas estruturas basicamente são utilizadas para desencadear ações em detrimento de eventos de *hardware*. Assim, aquando de uma interrupção de *hardware* (por exemplo um sinal que modifica o seu estado numa porta de entrada do microprocessador) em vez de executar um determinado código no *handler* (função que é executada no ato de interrupção), é ativada uma *thread* para o *handler* tornando assim as ações de interrupção mais responsivas. Para garantir que o *handler* é executado em tempo útil, não só a prioridade da *thread* tem que ser a mais elevada possível, como também o código que o constitui deverá ser protegido de processamento concorrente através de uma *spinlock*.

O Linux tem efetivamente uma política de que ISRs, *softirqs* e *tasklets* são os eventos com maior prioridade do sistema [2].

Uma *hard interrupt request* (IRQ) é uma espécie de involucro da ISR. Quando uma interrupção é desencadeada, o que quer que esteja a ser executado no CPU vai ser bloqueado. No entanto, a única atividade que será realizada antes de retomar o processo anterior será o agendamento

da nova interrupção. Dependendo da prioridade da tarefa anterior ou da atual, será executado o código da que tiver maior. Este processo evita o chamado problema de inversão de interrupções que poderá levar a uma tarefa a ser executada primeiramente a outra com maior prioridade, tendo as duas interrupções [2].

4.8 Configuração do sistema desenvolvido

A versão do *kernel* Linux® 2.6 foi utilizada para desenvolvimento do sistema proposto. O *kernel* foi compilado numa configuração *Preemptive Kernel*, uma vez que é a configuração que permite maior responsividade com diminuição do tempo de mudança de contexto de processos e *threads*. Foram utilizados apenas os módulos necessários ao funcionamento do sistema (comunicações sem fios, porto SPI, e definições standard). Previamente a esta compilação, foram alterados os ficheiros necessários à multiplexagem das portas, no sentido da sua utilização posterior para comunicação com os ADS1299, portas de sincronização e interrupção.

Do ponto de vista de *software* desenvolvido, foram programadas duas grandes estruturas: *driver* do *kernel* para interface entre o microprocessador e os ADCs; e uma aplicação *userspace* onde são processados, gravados e enviados os dados.

Depois de compilado o *kernel*, foram alterados alguns parâmetros de configuração da comunicação sem fios, nomeadamente o tamanho do *buffer* de transmissão. Posteriormente foi configurada a rede sem fios pelos protocolos TCP/IP e segurança WPA2.

4.8.1 Driver KernelSpace

No *driver* desenvolvido foi estabelecido o protocolo de comunicações SPI a uma velocidade de 10 MHz. Foram também programados os 25 registos de cada conversor ADS1299, assim como as portas de seleção de comunicação. Foi ainda programada uma *threaded_irq* numa porta de entrada, onde o ADS1299 Master estabelece a sincronização da frequência de amostragem (DRDY). No *driver* foram também programadas duas estruturas de memória, uma volátil e outra mapeada. (Figura 4.4).

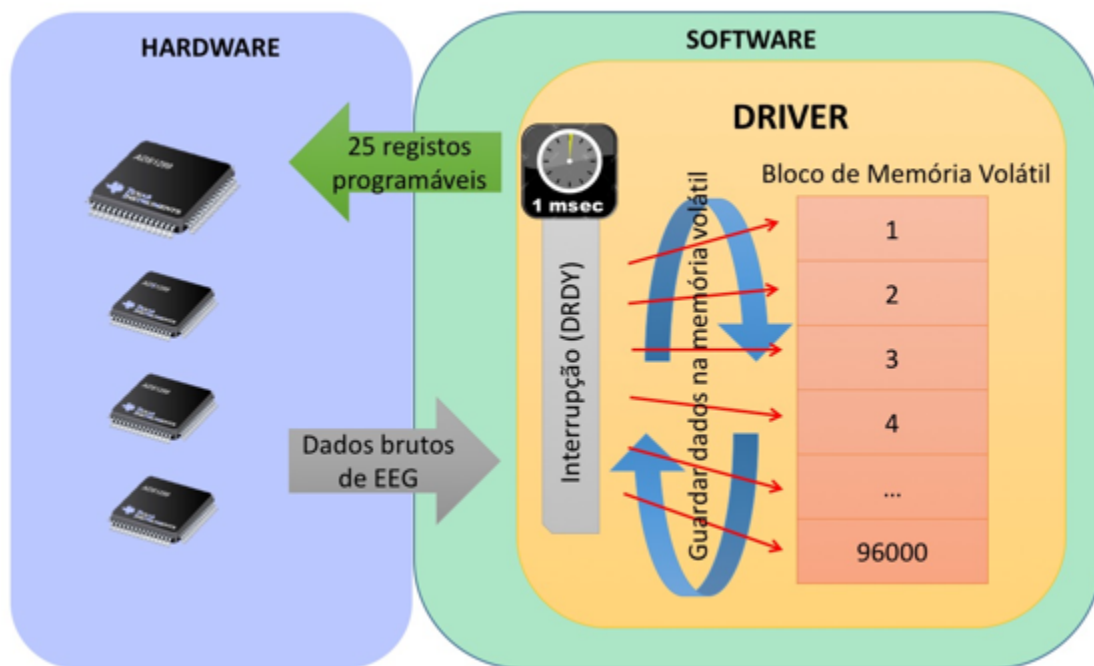


Figura 4.4- Interface entre o driver e os conversores.

Basicamente, quando ativado, o *driver* regista e liga o porto SPI iniciando posteriormente o processo de programação dos 4 ADS1299. Depois de programada a frequência de amostragem, o ADS1299 Master envia um sinal a cada intervalo (frequência de amostragem). Este sinal aciona uma interrupção *threaded* para leitura dos dados convertidos pelos ADS1299. Na função correspondente de leitura dos dados aquando da interrupção, é então acionada uma *spinlock*, que apenas é libertada com a finalização da leitura dos 4 ADCs. Estes dados progressivamente são guardados num bloco de memória volátil durante 1 segundo. Uma vez alcançado o final deste bloco de memória, os dados são copiados para um outro bloco de memória mapeada e a última célula de memória mapeada é colocada a "1", servindo assim como um semáforo. Este semáforo serve como propósito a sincronização entre a aplicação do userspace e o driver kernelspace no que diz respeito ao momento em que a aplicação deve copiar os dados lidos pelo driver para o seu posterior processamento. Este ciclo é repetido continuamente (Figura 4.5).

4.8.2 Aplicação *Userspace*

A outra estrutura de *software* desenvolvida foi a aplicação *userspace*. Nesta aplicação são utilizados 3 grandes blocos funcionais: a interface com a memória mapeada pelos *drivers*; o processamento dos dados; e a transmissão *sem fios*.

Assim, quando ativada, a aplicação tenta estabelecer a ligação com o servidor IP ou RFCOM. Uma vez estabelecida a ligação, a aplicação inicia o *pooling* da última célula de memória mapeada pelo *driver*. Quando esta se encontrar com o valor "1", a aplicação copia os dados da memória

mapeada do *driver* para um bloco de memória alocada e coloca um "0" no respetivo semáforo. Seguidamente, a cada segundo, os dados dos 32 canais com 1000 amostras por segundo (ou 250 amostras dependendo da configuração energética) são guardados na unidade de armazenamento externa e enviados através de um socket TCP/IP ou RFCOM (modo *streaming*), ou alternativamente, os dados são processados num algoritmo de deteção de eventos epiléticos (modo de deteção). Finalmente todo o processo é reiniciado pelo *pooling* do semáforo. (Figura 4.5).

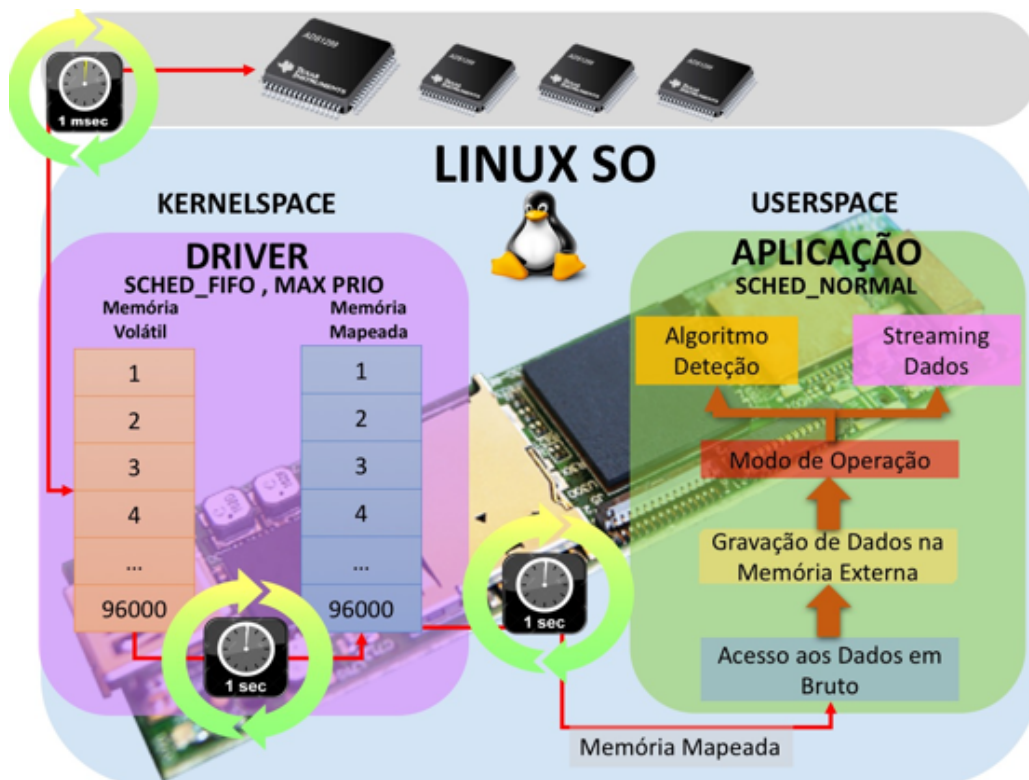


Figura 4.5- Interface entre o driver kernelspace e a aplicação userspace.

4.8.3 Scheduling do driver e aplicação

No sentido da melhoria da performance do *driver* da *kernel*, foram alteradas as suas prioridades de funcionamento para tempo real segundo o algoritmo SCHED_FIFO com máxima prioridade.

Utilizando estas duas estruturas de *software* (*driver* da *kernel* e aplicação *userspace*), garante-se o funcionamento autónomo da interface em tempo-real (sincronização entre os conversores e a UAPT) e do processamento não em tempo-real dos dados adquiridos (aplicação *userspace*), utilizando apenas uma variável de sincronização entre as duas (última célula de memória mapeada do *driver* dos conversores).

4.9 Algoritmo de Detecção de Eventos Epiléticos Ictais

No presente estudo, foi desenvolvido um algoritmo de detecção de eventos epiléticos baseado na morfologia e forma de onda do sinal de EEG (Figura 4.6).

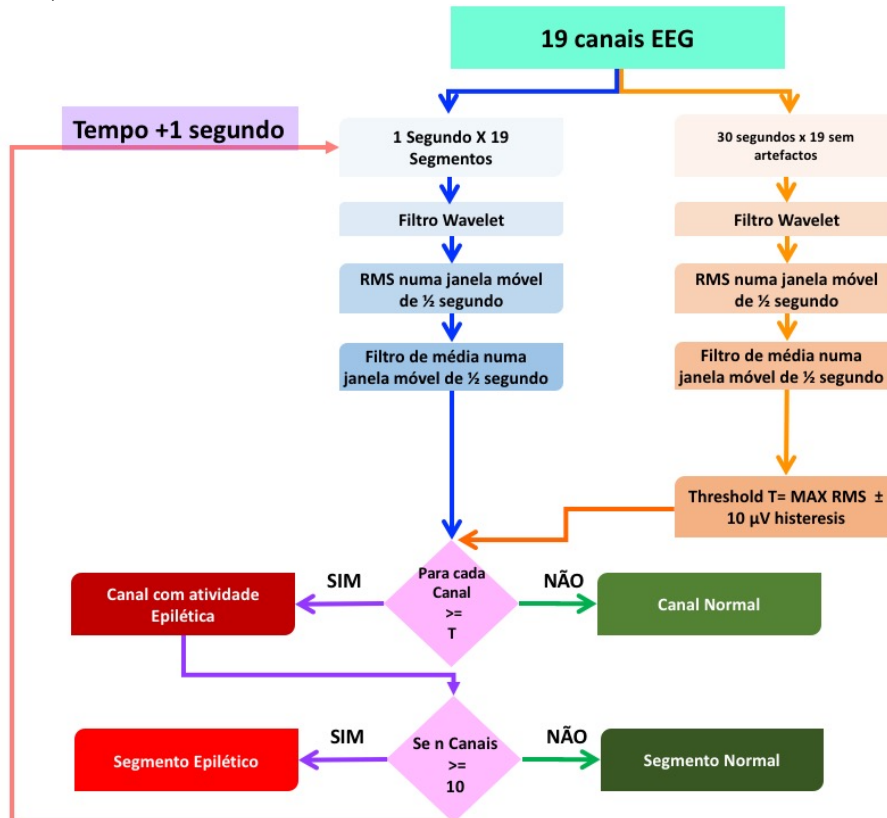


Figura 4.6- Diagrama representativo do algoritmo desenvolvido para detecção de atividade epilética, baseado na morfologia e forma de onda dos sinais de EEG.

Neste algoritmo foi utilizado um filtro passa-banda pela aplicação da Transformada *Wavelet Daubechies* de 8ª ordem [4]. Em estudos anteriores, a utilização desta transformada já tinha demonstrado bom desempenho em relação aos recursos computacionais consumidos [5]. Como exemplificado na Figura 4.9, os sinais foram decompostos 7 vezes pela aplicação da Transformada *Wavelet*, tendo-se de seguida colocado a zero os detalhes 1, 2 e 3, assim como a 7ª aproximação.

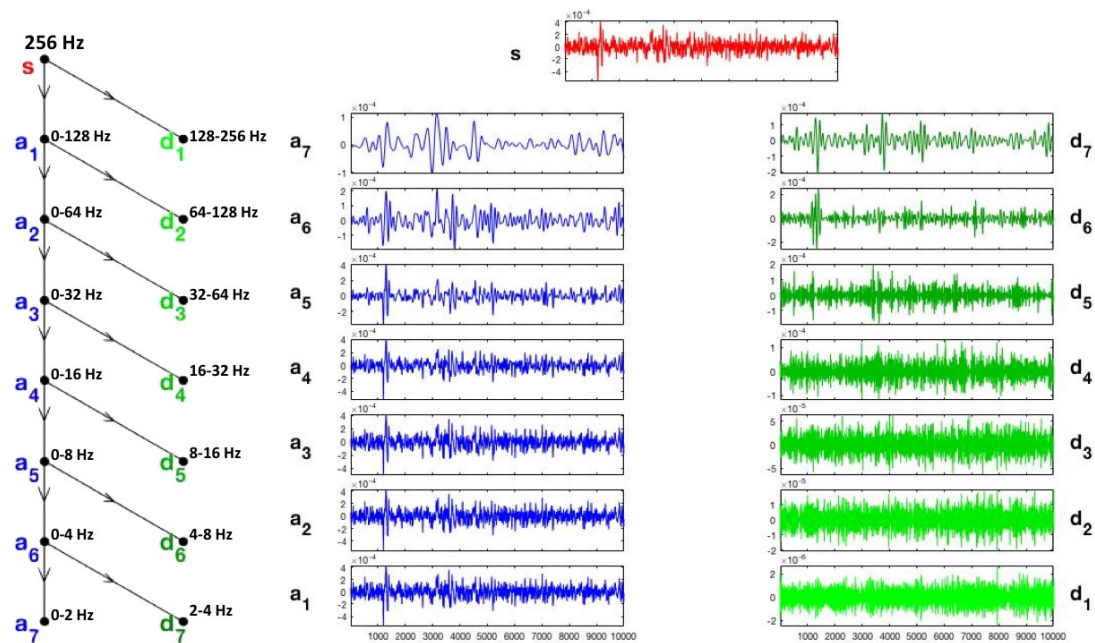


Figura 4.7- Esquema representativo da decomposição com a Transformada *Wavelet*. Por cada aplicação da Transformada são constituídos dois sinais, as aproximações (0-metade da banda de frequência do sinal original) e detalhes (metade da banda de frequência do sinal).

De seguida, foi aplicada a Transformada *Wavelet* Inversa para a reconstrução dos sinais numa banda de frequência de 2-32Hz.

Depois dos sinais filtrados, foi calculado o *root-mean-square* (RMS) numa janela em movimento de $\frac{1}{2}$ segundo, em cada canal. O valor *root mean squared* (RMS), ou valor eficaz, é uma medida estatística de magnitude de uma grandeza alternada (equação 4.1). A utilização desta medida foi já considerada como a característica mais eficaz a ser utilizada em algoritmos de deteção de eventos epiléticos [6]. O valor RMS tem em atenção a amplitude no domínio temporal e de frequência, e reflete as componentes DC e AC dos sinais numa janela específica temporal.

$$x_{rms} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2} \quad (4.1)$$

O tamanho da janela a calcular o RMS foi escolhido de acordo com a descrição dos padrões ictais, que apresentam aumento de amplitude das ondas com uma repetição de cerca de 3 a 4 ciclos por segundo.

Depois de calculado o valor RMS, foi aplicado um filtro de média, também numa janela em movimento de $\frac{1}{2}$ segundo. Este filtro teve como propósito diminuir a variabilidade do valor RMS e assim obter uma maior regularidade de onda.

De seguida, o valor máximo filtrado de RMS numa janela inicial de 30 segundos, livre de artefactos, entre todos os canais, serviu para estabelecer o *Threshold* de decisão entre Normal ou Evento epilético.

Para aumentar a sensibilidade foi ainda aplicado um valor de histerese de $\pm 10\mu\text{V}$. Este valor foi obtido de forma empírica, tendo sido

testados diferentes histerese num estudo piloto levado a cabo em dois indivíduos da base de dados que não entraram no estudo.

Devido à presença constante dos artefactos oculares, os canais frontais (Fp1-F7, Fp1-F3, Fp2-F4 e Fp2-F8), sensíveis aos artefactos devidos aos movimentos de abrir, fechar, e horizontal dos olhos, foram eliminados da regra de decisão.

De seguida, cada valor de RMS de cada canal foi analisado e comparado ao *Threshold* pré-estabelecido, e então considerado como um evento epilético sempre que mais de metade dos canais (10 canais) tivessem um valor superior ao *Threshold*.

Do ponto de vista operacional, conforme já descrito anteriormente, os 32 canais amostrados com 1000 amostras/s são inicialmente gravados na unidade de armazenamento. De seguida, são calculados os 19 canais bipolares (F7-T7, T7-P7, P7-O1, , F3-C3, C3-P3, P3-O1, , F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T8, T8-P8, P8-O2, FZ-CZ, CZ-PZ, P7-T7, T7-FT9, FT9-FT10, FT10-T8 e T8-P8) e é então constituída uma janela de 2 segundos de sinal onde é aplicado o algoritmo de deteção e calculado o valor máximo de RMS. Esta janela de 2 segundos para o processamento, cálculo e decisão servem o propósito de *sub-sampling* por um fator de 2 da Transformada *Wavelet*. Aquando da aplicação da Transformada *Wavelet* o sinal original é dividido em dois sinais (a aproximação e o detalhe) cada um com metade do número de pontos do original. Uma vez que no banco de filtragem são aplicadas 7 transformadas para se obter a banda de frequências desejada, sendo a função *Wavelet* mãe a *Daubechies* de ordem 8, são necessários pelo menos 2 segundos de sinal para uma frequência de amostragem de 1000 amostras/s. A cada novo segundo de dados, o processo é repetido de forma contínua. Uma vez que são também propostas diferentes configurações do sistema operativo para diferentes consumos energéticos, nomeadamente no que diz respeito à alteração da frequência de amostragem de 1000 para 250 amostras/s para uma transmissão de dados via Bluetooth, em vez de dois segundos de janela de dados para processar, tem que ser constituída uma janela de 8 segundos para cumprir os requisitos da Transformada *Wavelet* aplicada.

Reduzindo assim o consumo energético do sistema, não só a característica de amostragem dos sinais é diminuída, como também é implicado um atraso de deteção mínimo de 4 segundos.

Depois de comparado o valor RMS decisor com o calculado a cada segundo de novos dados em cada canal, é então decidido ser um evento epilético generalizado se 10 canais apresentarem resultados acima do limite (Figura 4.6).

4.10 Testes de latência

Para se atingir a configuração ideal de funcionamento o sistema proposto, procedeu-se à análise de temporização de várias funções específicas. Assim, foram configurados 4 modos diferentes de operação do Sistema operativo, relativamente ao *kernel* do Linux®: modo *Preemptive kernel* com política Normal de prioridades); modo *Preemptive kernel* com

política FIFO de prioridades; subsistema Xenomai® com política Normal de prioridades; subsistema Xenomai® com política FIFO de prioridades.

De seguida foram medidos tempos de funcionamento de funções críticas tanto no driver como na aplicação, assim como o tempo máximo de latência na mudança de contexto de *threads* utilizando uma aplicação disponibilizada (rttest) para o efeito, paralelamente ao comando stress que é uma ferramenta que gera uma carga de trabalho do CPU, memória e I/O [7].

Para cada uma das variáveis analisadas foram efetuadas 1000 medições.

4.11 Resultados

Na tabela 4.1 poder-se-á verificar as várias medições de tempos efetuadas nas 4 configurações diferentes propostas, sendo que a configuração do driver e aplicação aqui apresentada, expressa as características de maior nível de exigência de processamento, ou seja, a frequência de amostragem de 1000 amostras/s e modo de deteção.

Como se poderá constatar, o efeito da configuração no que diz respeito à política de *scheduling* teve impacto em todas as medições das funções propostas.

Tabela 4.1- Latências do Scheduling nas diferentes configurações de sistema operativo.

Configuração do Sistema Operativo e política de Scheduling	Tempo de latência do Kernel Thread swap (µs)	Tempo de leitura de uma amostra dos 32 canais (µs)	Copia dos dados da memória volátil para a mapeada (µs)	Tempo de acesso e cópia da aplicação aos dados na memória mapeada (µs)	Tempo para guardar 1 segundo de dados no cartão SD (µs)	Tempo de processamento do algoritmo de deteção de eventos (µs)
Preemptivo Normal	143-968 med=299	183-1099	183-306	244-275	1400	418000-523000
Preemptivo FIFO	84-267 med=267	214-244	152-305	244-275	1400	418000-523000
Xenomai Normal	71-2921 med=73	290-514	161-293	248-250	1400	210000-216000
Xenomai FIFO	18-131 med=21	338-342	171-298	248-250	1400	210000-216000
COMUM	KERNEL	KERNEL	KERNEL	KERNEL- USERSPACE	USERSPACE	USERSPACE

Em suma, apenas no modo de configuração *Preemptive kernel* com política de prioridade Normal, o sistema não apresenta uma temporização viável para a leitura em tempo-real dos ADC (máximo de tempo de leitura registado=1099 µs). No entanto, na configuração Xenomai com política de prioridade Normal, apesar do tempo máximo de leitura dos ADC ser de 514 µs (tempo aceitável pois o intervalo máximo é de 1 ms devido à frequência de amostragem de 1000 amostras/s) o tempo máximo medido de mudança de contexto das *threads* foi de 2921 µs. Uma vez que estes dois tempos devem ser assumidos como um só (Tempo total máximo de leitura =Tempo de mudança de contexto das *threads* + tempo de leitura),

constata-se então também não ser viável para o cumprimento do tempo-real.

Nas duas outras configurações todos os tempos medidos são aceitáveis para o correto funcionamento em tempo-real na leitura dos ADCs, assim como o processamento e transmissão dos dados.

4.12 Discussão

Os sistemas embebidos baseados em Linux®, com aplicações direcionadas para a monitorização de biossinais, tem sido apresentado recentemente [8-16].

Estes sistemas, apresentam tipicamente como grandes mais valias a elevada capacidade computacional, disponibilidade *open source* de toda a *Framework* de *software* e a grande portabilidade que o sistema operativo Linux® proporciona numa vasta gama de *hardware* disponível.

Apesar do elevado desempenho e fiabilidade disponibilizados pelo Linux®, como já referido anteriormente, este não foi desenvolvido tendo como finalidade o funcionamento em tempo-real. Com o desenvolvimento contínuo deste sistema operativo e com os esforços de alguns programadores, desde a versão 2.6 o *kernel* Linux® pode ser configurado de forma a proporcionar o tempo-real para algumas tarefas. Quando mesmo assim o sistema operativo não apresenta fiabilidade para cumprir tarefas em tempo-real, alguns subsistemas podem ser acoplados ao *kernel* (Xenomai®, entre outros) para assim subsistirem duas instâncias com diferentes prioridades de processamento (*co-kernel*).

No funcionamento normal e já descrito do SO Linux®, é importante salientar o importante papel da configuração do sistema operativo, no que diz respeito à Preempção e políticas de prioridade das tarefas. De notar que, tendo em conta os resultados da tabela 4.1., duas configurações permitem o a leitura dos dados em tempo real paralelamente ao processamento, gravação e transmissão de dados em tempo útil, no entanto sem este tipo de análise poder-se-á incorrer no erro de assumir que o SO não precisa de configurações específicas para a execução de tarefas com temporização restrita. Um dos principais fatores que influencia significativamente o tempo de execução de determinada tarefa é o intervalo de tempo que o SO demora a mudar de tarefa (*kernel thread swap*). Dependendo da configuração da Preempção do SO, este tempo poderá ser muito variável em função da carga de tarefas a desempenhar e nem mesmo a política de prioridade dada às tarefas, poderá assegurar o correto funcionamento de funções com tempos restritos. Como se poderá constatar pelos resultados obtidos na análise efetuada, o tempo de mudança de tarefa é em média viável para as funções pretendidas neste estudo, no entanto quando analisados os tempos máximos, apenas as configurações com políticas de prioridade FIFO apresentam um tempo máximo de mudança de tarefa claramente inferior a 1 ms (limite máximo de *kernel thread swap* devido à frequência máxima de amostragem de 1000 amostras/s do sistema proposto). A análise das várias temporizações de funções específicas mostra que a aplicação final pretendida deverá

sempre ser submetida a um controlo supervisionado e rigoroso do tempo de execução. Tanto na configuração Preemptiva como na utilização do subsistema Xenomai®, o driver desenvolvido, que assegura a leitura em tempo-real dos ADCs, precisa de fazer cada leitura em menos de 1 ms para cumprir a frequência de 1000 amostras/s. O período de 1 ms deverá assim ser suficiente para a mudança de tarefa (mudança de contexto *thread*), a leitura dos 4 ADCs e copiar os dados lidos da memória volátil para um bloco de memória mapeada. Apesar de paralelamente ao driver, a aplicação do *userspace* estar a ser executada e a tentar aceder aos dados da memória mapeada, o driver tem prioridade máxima, o que significa que sempre que a interrupção é acionada (sinal DRDY), uma *thread* é criada e a sua execução agendada na fila do *Scheduler*. A rotina desta nova *thread* é imediatamente processada sem haver qualquer tipo de concorrência para com a aplicação do *userspace* ou qualquer outro processo que esteja a ser executado pelo *kernel*, devido à sua prioridade máxima e portanto, superior a qualquer outra tarefa, além de estar “protegida” por uma *spinlock*. Quando termina a sua execução, a função anteriormente interrompida volta a realizar a sua tarefa (poderá por exemplo ser a aplicação do *userspace* a copiar os dados do driver para a aplicação ou o driver de comunicação sem-fios a ser utilizado para a transmissão de dados). Com esta estrutura de funcionamento assegura-se que os dados dos ADCs são sempre lidos em tempo-real, enquanto que a aplicação do *userspace* vai realizando as suas funções (cópia dos dados do driver para a aplicação, processamento no algoritmo de deteção, gravação dos dados numa memória externa e ainda transmissão dos dados quando necessário) em segundo plano. De notar que na utilização do subsistema Xenomai®, o tempo de processamento do algoritmo de deteção de eventos é significativamente inferior, o que reflete o somatório do tempo de mudanças de contexto das *threads* não só nas tarefas do próprio driver como também da própria aplicação quando comparado com o modo de Preempção do SO. Uma vez que na configuração do SO com o Xenomai® o tempo de mudança de tarefa é significativamente inferior, vai proporcionar uma maior otimização dos tempos de execução das várias tarefas que vão entrando e saindo da pilha do *Scheduler*.

Apesar da configuração com o Xenomai® se ter mostrado bastante mais otimizada do ponto de vista de temporização das funções e tarefas, a configuração de Preempção com política de prioridade máxima também se mostrou apta a desempenhar a funcionalidade proposta. Este facto acaba por demonstrar que os esforços desenvolvidos e fundidos na *mainline* do *kernel* do Linux® desde a versão 2.6 são determinantes para proporcionar ao SO alguma fiabilidade na temporização de tarefas. Também, o *kernel* Linux apresenta como principal foco de utilização os ambientes PC-desktop, o que por si só não apresenta a necessidade de tarefas em tempo-real, tendo como principal função o processamento paralelo *multi-thread*. Por esta razão, para que um sistema que utilize um SO Linux desempenhe tarefas em tempo-real, deverá ser devidamente configurado para tal.

Vários estudos apresentaram já sistemas de aquisição de sinais biológicos utilizando sistemas embebidos baseados em Linux® [8, 10-17], no entanto a análise aqui levada a cabo nunca foi apresentada em nenhum estudo. Algumas plataformas utilizam sistemas híbridos onde são utilizados microcontroladores para desempenhar as tarefas em tempo-real, que depois comunicam os dados com um sistema embebido [11, 12, 14-16, 18].

Apesar desta abordagem poder ser considerada a mais fiável e lógica no desenvolvimento deste tipo de sistemas, existe sempre um *bottleneck* no barramento de transmissão de dados. Para um sistema como o myBrain onde é necessária uma banda mínima de transmissão de 768 kbps, sendo que efetivamente a transmissão terá que ser mais rápida para que o processador não esteja simplesmente a comunicar dados (também precisa de realizar as outras tarefas como a leitura e processamento dos dados), a utilização de sistemas com microcontroladores e módulos externos de comunicação de dados mostra-se incapaz de realizar as mesmas tarefas aqui propostas. Uma grande parte dos módulos WiFi hoje encontrados funciona através de uma interface SPI ou I2C com o microcontrolador. Para uma velocidade SPI de 2 MHz, o tempo que demora simplesmente a transmitir dados do microcontrolador para o módulo de comunicações será de 384 us (24 bits x 32 canais) a cada interrupção (1 ms). Se a leitura dos dados demora aproximadamente o mesmo tempo, será praticamente impossível realizar outras tarefas que não a leitura e transmissão. Apesar das empresas vendedoras destes módulos publicitarem velocidades mais elevadas, tanto de *throughput* de transmissão como velocidade de interface SPI, a velocidade de comunicação entre o microcontrolador e o módulo de comunicações acaba por ser o *bottleneck*. Com a interface I2C a velocidade será ainda inferior uma vez que a velocidade de transmissão de dados que a norma impõe é no máximo 400KHz. A esta velocidade de transmissão, demoraria 1,92 ms apenas a comunicar os dados entre o microcontrolador e o módulo de transmissão. Existem ainda módulos que utilizam como interface de comunicação a porta UART, principalmente os módulos Bluetooth. Nestes, a comunicação é assegurada sem erros em velocidades de 115200 bps. A esta velocidade seria também impossível alcançar a frequência de amostragem designada do myBrain de 1000 amostras/s. Se o sistema tiver uma elevada densidade de dados a ser comunicada como no sistema aqui proposto, o próprio microcontrolador (leitor de dados em tempo-real) poderá não conseguir transmitir em paralelo esses mesmos dados para serem depois processados.

Outras abordagens simplesmente não equacionaram o funcionamento do SO do ponto de vista de temporização, uma vez que as funções aí descritas não necessitaram este tipo de análise [8, 10-17]. Nestes estudos, tanto o número de canais como a frequência de amostragem são suficientemente inferiores quando comparadas com o myBrain, e por isso, com o SO configurado em modo *Voluntary Preemption* e sem uma atribuição específica de prioridades aos processos do sistema conseguiram desempenhar as tarefas em tempo real propostas.

O principal fator que obrigou neste estudo a análise mais profunda do funcionamento do SO foi a frequência de amostragem dos sinais de EEG. Com frequências de amostragem de 250 ou mesmo 500 amostras/s em sistemas com 8 a 16 canais, o Linux® numa configuração de Preempção normal com políticas de prioridade normais consegue atingir os pressupostos temporais para o tempo-real. No entanto, com uma frequência de amostragem de 1000 amostras/s, não só o SO tem que ser rápido na execução da leitura de dados, como também tem que ser suficientemente rápido na mudança de tarefa agendada na fila do Scheduler para poder paralelamente às leituras também guardar os dados, processá-los e transmiti-los. Com uma frequência de amostragem e número de canais elevados, o SO tem que ser habilmente configurado para que consiga desempenhar todas as suas funções. Tendo o sistema embebido aqui apresentado um microprocessador de alto desempenho, é possível também para além de ler em tempo-real um grande número de canais de alta resolução numa frequência de amostragem também elevada, fazer o processamento de todos os dados num algoritmo de deteção de eventos. A plataforma aqui apresentada, demonstra que num só sistema de hardware e software é possível desempenhar funções com elevada restrição temporal, ao mesmo tempo que se processa uma elevada densidade de dados, tudo de forma autónoma, sem fios e disponibilizada aos indivíduos numa peça de vestuário.

4.13 Referências

- [1] K. Yaghmour, *Building embedded Linux systems*. O'Reilly Japan, 2003.
- [2] R. Love, *Linux kernel development*. Pearson Education, 2010.
- [3] G. Sally, *Pro linux embedded systems*. Apress, 2009.
- [4] H. Adeli and S. Ghosh-Dastidar, *Automated EEG-based diagnosis of neurological disorders: Inventing the future of neurology*. CRC Press, 2010.
- [5] D. Safieddine *et al.*, "Removal of muscle artifact from EEG data: comparison between stochastic (ICA and CCA) and deterministic (EMD and wavelet-based) approaches," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2012, no. 1, pp. 1-15, 2012.
- [6] B. Greene, S. Faul, W. Marnane, G. Lightbody, I. Korotchikova, and G. Boylan, "A comparison of quantitative EEG features for neonatal seizure detection," *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 6, pp. 1248-1261, 2008.
- [7] F. E. Team. (June 26). *Embedded Linux Experts - Free Electrons*. Available: <http://free-electrons.com/>
- [8] M. K. Wali, M. Murugappan, and R. B. Ahmmad, "Development of EEG data acquisition device by using single board computer," *International Journal of Medical Engineering and Informatics*, vol. 5, no. 3, pp. 191-200, 2013.
- [9] Z.-h. Liu, "OMAPL138-based Systematic Study on Portable EEG Detection System."
- [10] M. K. Hazrati, H. M. Husin, and U. G. Hofmann, "Wireless brain signal recordings based on capacitive electrodes," in *Intelligent Signal Processing (WISP), 2013 IEEE 8th International Symposium on*, 2013, pp. 8-13: IEEE.
- [11] K. Li and S. Warren, "GumPack: A Personal Health Assistant with Reconfigurable Surface Components," *Journal of healthcare engineering*, vol. 4, no. 1, pp. 145-166, 2013.
- [12] E. Konstantinidis, N. Conci, G. Bamparopoulos, E. Sidiropoulos, F. De Natale, and P. Bamidis, "Introducing Neuroberry, a platform for pervasive EEG signaling in the IoT"

-
- domain," in *Proceedings of the 5th EAI International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare*, 2015, pp. 166-169: ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering).
- [13] R. Roy and K. Venkatasubramanian, "EKG/ECG based driver alert system for long haul drive," *Indian journal of science and Technology*, vol. 8, no. 19, 2015.
- [14] G. Sun, S. Gotoh, and T. Matsui, "Development of a Stand-Alone Physiological Monitoring System for Noncontact Heart and Respiration Rate Measurements on Real-Time Linux Platform," in *The 15th International Conference on Biomedical Engineering*, 2014, pp. 649-651: Springer.
- [15] P. Visu, K. Varunkumar, R. Srinivasan, and R. V. Kumar, "Brainwave based Accident Avoidance System for Drowsy Drivers," *Indian Journal of Science and Technology*, vol. 9, no. 3, 2016.
- [16] F. Abtahi, B. Aslami, I. Boujabir, F. Seoane, and K. Lindecrantz, "An Affordable ECG and Respiration Monitoring System Based on Raspberry PI and ADAS1000: First Step towards Homecare Applications," in *16th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering*, 2015, pp. 5-8: Springer.
- [17] C.-T. Lin *et al.*, "Development of wireless brain computer interface with embedded multitask scheduling and its application on real-time driver's drowsiness detection and warning," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, no. 5, pp. 1582-1591, 2008.

Testes e Resultados

Neste capítulo serão abordadas algumas características da plataforma desenvolvida recorrendo a diferentes paradigmas de estudo dos sinais de EEG. Primeiramente serão apresentados alguns sinais adquiridos para medir o nível de ruído da plataforma. Depois, será explicada a metodologia utilizada e resultados obtidos em aquisições em sujeitos, quer em paradigmas de ritmo alfa quer em potenciais evocados. Serão ainda apresentados os resultados relativos ao algoritmo de deteção de eventos epiléticos. Por último os resultados são discutidos no que diz respeito à validade do sistema proposto para a aquisição de EEG e deteção de eventos epiléticos.

5.1 Caracterização dos Sinais Adquiridos

No sentido da obtenção do ruído de aquisição intrínseco do sistema desenvolvido, duas entradas diferenciais de um ADC foram curto-circuitadas. Na Figura 5.1a visualiza-se um sinal em bruto, onde foi medido aproximadamente um ruído de $2 \mu\text{Vpp}$. Depois de aplicado um filtro passa banda de 2-35Hz baseado em *Wavelets* (*Wavelet Daubechies* de 8ª ordem, tal como proposto no capítulo 4), o sinal apresentou um ruído de aproximadamente $1 \mu\text{Vpp}$ (Figura 5.1b).

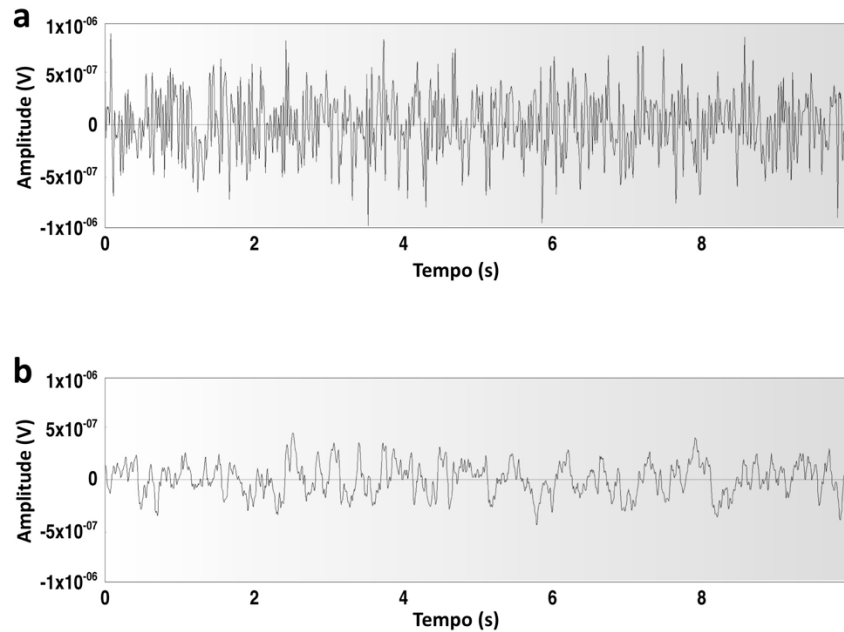


Figura 5.1- Aquisição de ruído: a) sinal em bruto; b) sinal filtrado 2-35 Hz.

Na Figura 5.2, é apresentado um segmento de 20 segundos de aquisição. A amostra apresenta alguns artefactos oculares assim como evidências do ritmo alfa. Os sinais foram amostrados a uma taxa de 1000 amostras/s e filtrados numa banda passante de (2-30 Hz) através da aplicação de um filtro *Chevyshev* do Tipo II aplicado nos dois sentidos temporais por forma a eliminar a distorção de fase [1, 2].

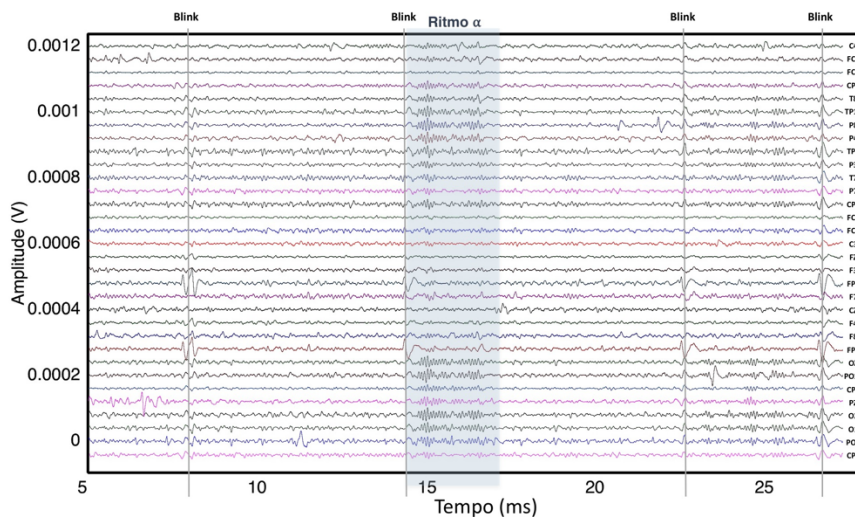


Figura 5.2- Amostra de 20 segundos de aquisição de EEG.

A plataforma aqui apresentada foi também analisada do ponto de vista do *Input Referred Noise* (IRN- equação 5.1) e *Common-Mode Rejection Ratio* (CMRR- equação 5.2).

$$IRN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2} \quad (5.1)$$

$$CMRR = 20 \log_{10} \left(\frac{\text{differential gain}}{\text{common-mode gain}} \right) \quad (5.2)$$

Para a avaliação do IRN, a entrada positiva e negativa de um canal foi conectada ao sinal GND da placa desenvolvida. Depois, 1 minuto de sinal foi adquirido e filtrado como descrito anteriormente. O IRN foi calculado em termos de RMS da tensão de output, sendo a variável x cada amostra adquirida. As medidas são comparáveis com as medições demonstradas na Figura 5.1.

No que diz respeito ao CMRR, uma onda sinusoidal de 50Hz e 20Vpp (criada num gerador de funções TENMA® 72-7710) foi injetada num canal do sistema aqui proposto, com a entrada positiva e negativa (canal de referência de EEG) curto-circuitadas, de acordo com o aconselhado [3]. Utilizando uma janela de aquisição de 1 minuto, foi calculada a transformada de *Fourier* do sinal de EEG através do algoritmo *Fast Fourier Transform (FFT)* tendo-se analisado a componente de 50 Hz do espectro. Na tabela 5.1, poder-se-á analisar as características apresentadas e medidas no sistema.

Tabela 5.1- Características do myBrain.

CMRR	146,9 dB @ 1000 amostras/s
IRN	0,8 μ Vrms (0,1-65Hz) @ 1000 amostras/s

Foram medidos um CMRR de 146,9 dB e um IRN de 0,8 μ Vrms numa banda de frequências de 0,1-65 Hz, para uma frequência de aquisição de 1000 amostras/s.

5.2 *Playback* de Sinais de Origem Epilética

Para testar a validade de aquisição de sinais de EEG de origem epilética no sistema proposto no cap. 3, foi aplicada a técnica de *playback* ilustrada na Figura 5.3 [4]. Para se realizar o *playback* dos sinais, foi utilizada a saída áudio de um computador com um conversor digital-analógico (DAC) de 24 bits de resolução [5]. Uma amostra de 1 hora de sinal do sujeito 3 da base de dados *CHB-MIT Scalp EEG dataset* [6], foi convertida para 24 bits numa banda de tensão de ± 6 V. Foi utilizado o *software* Matlab® versão 2016b para a geração dos sinais através da placa de som que foi conectada a um elétrodo da plataforma desenvolvida. Entre o DAC e o elétrodo, foi ainda implementado uma divisão de tensão, por forma a diminuir a amplitude do sinal 60000 vezes, para que a saída do sinal do DAC pudesse estar numa gama de amplitude de 0-100 μ V, comparável aos sinais originais de EEG. Os sinais foram amostrados pelo DAC a 1000 amostras/s, assim como a frequência de amostragem da plataforma desenvolvida.

O DAC e o ADC foram inicialmente sincronizados através de uma onda quadrada reproduzida no Matlab® pela placa de som e respetivo DAC.

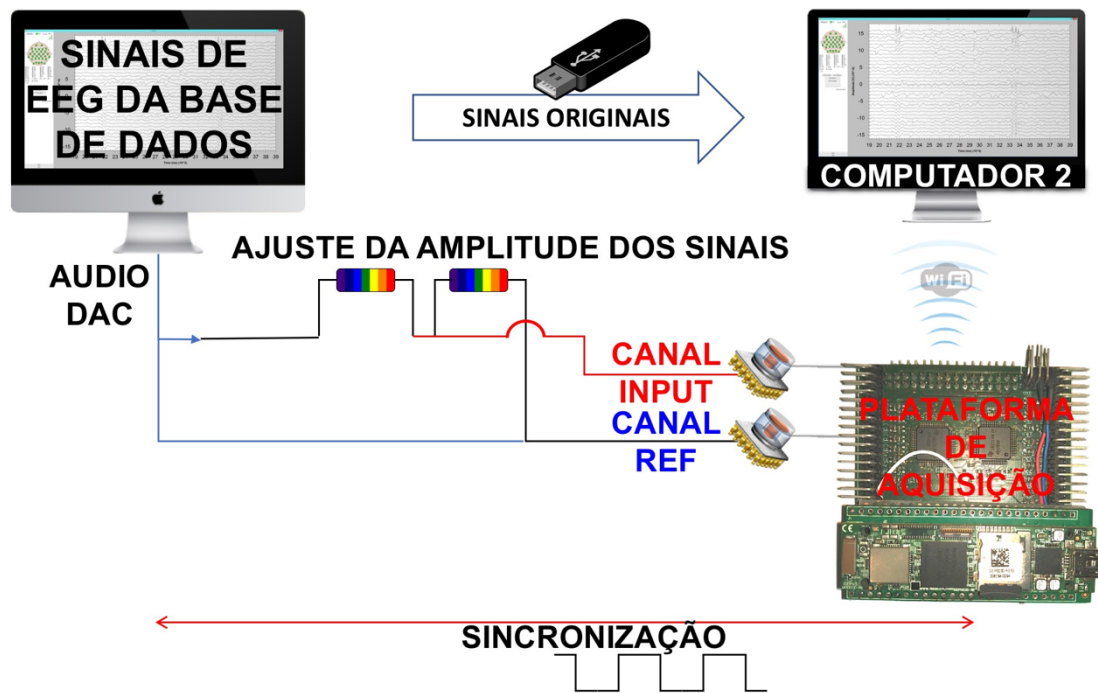


Figura 5.3- Esquema representativo da técnica de *playback* utilizada.

A Figura 5.4 mostra uma janela de 1 segundo de sinal original sobreposto ao sinal adquirido do canal Fp1-F7. Poder-se-á observar a semelhança entre os dois sinais na Figura 5.5, também refletida pelo coeficiente de correlação de *Pearson* com valor de 98%.

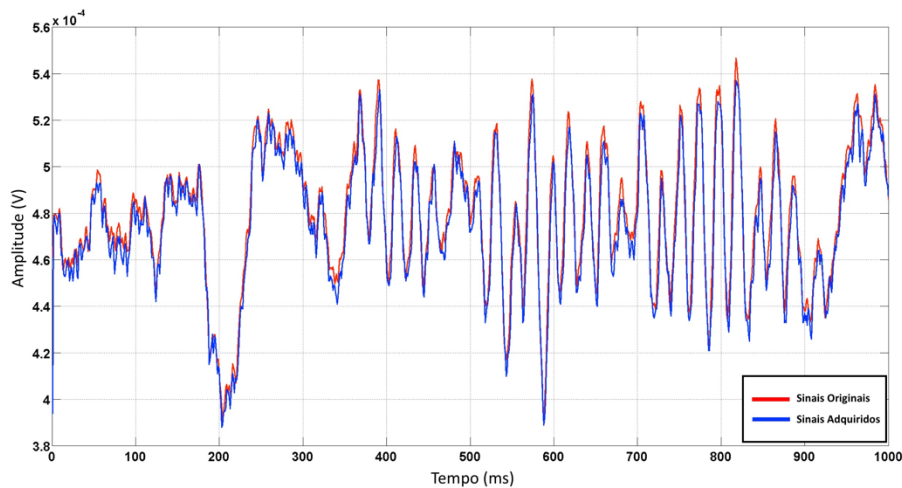


Figura 5.4- Janela de 1 segundo de sinal do canal Fp1-F7 original versus sinal adquirido pela técnica de *playback*.

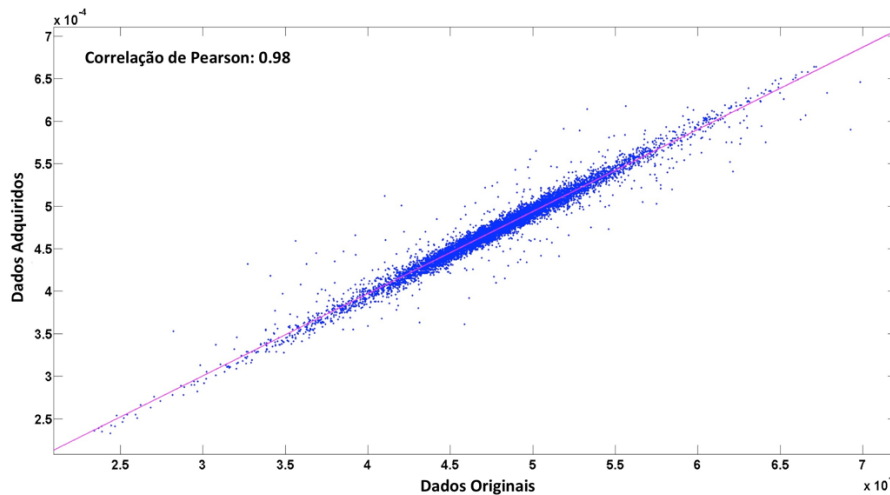


Figura 5.5- Gráfico de coeficientes de correlação de *Pearson* entre o sinal original e o sinal adquirido pela técnica de *playback* do canal Fp1-F7.

5.3 Aquisição de Sinais com Ritmo Alfa

Com o objetivo de comparar o sistema de aquisição de sinais EEG com outros sistemas disponíveis comercialmente, a plataforma desenvolvida foi também testada na aquisição do ritmo alfa. Nesta comparação foi utilizado um sistema de aquisição da marca Brain Products® designada de actiChamp® [7] e elétrodos ativos actiCAP® [8]. A plataforma actiChamp® compreende 32 canais de aquisição com 24 bits de resolução, CMRR anunciado superior a 100 dB, máxima frequência de amostragem de 50 kHz, interface de comunicação de dados USB, impedância de entrada superior a 1000 MΩ e aproximadamente 2 μVpp de ruído numa banda de frequências de 0.1-30 Hz. O sistema actiCAP® consiste em 32 elétrodos ativos de gel, com impedância de entrada superior a 200 MΩ, e ruído inferior a 2 μVpp numa banda de frequências de 0.1-35 Hz.

O ritmo alfa foi medido nos dois dispositivos em simultâneo (actiChamp®+actiCAP® e myBrain) numa montagem de elétrodos representada na Figura 5.7. Em ambos os dispositivos, os sinais foram adquiridos a 1000 amostras/s, e posteriormente filtrados numa banda-passante 2-30 Hz segundo o método anteriormente descrito recorrendo a um filtro *Chevyshev* do Tipo II.

Cinco indivíduos foram instruídos para fechar os olhos e relaxar. Dez segundos depois, foi pedido aos mesmos para abrir os olhos. Os sinais foram adquiridos simultaneamente em 4 localizações distintas (Fp1, Fp2, O1, O2) nos dois dispositivos. Utilizou-se um sinal de sincronização entre os dois dispositivos.

A Figura 5.5a mostra a semelhança entre os sinais adquiridos por ambos os dispositivos nos 4 canais. A Figura 5.6b ilustra a densidade espectral de potência (*power spectral density* -PSD) dos canais O1 e O2 em ambos os dispositivos no período em que os sujeitos estavam de olhos

fechados. Na Figura 5.6c está representada a PSD dos mesmos canais, mas no período em que os sujeitos estavam de olhos abertos.

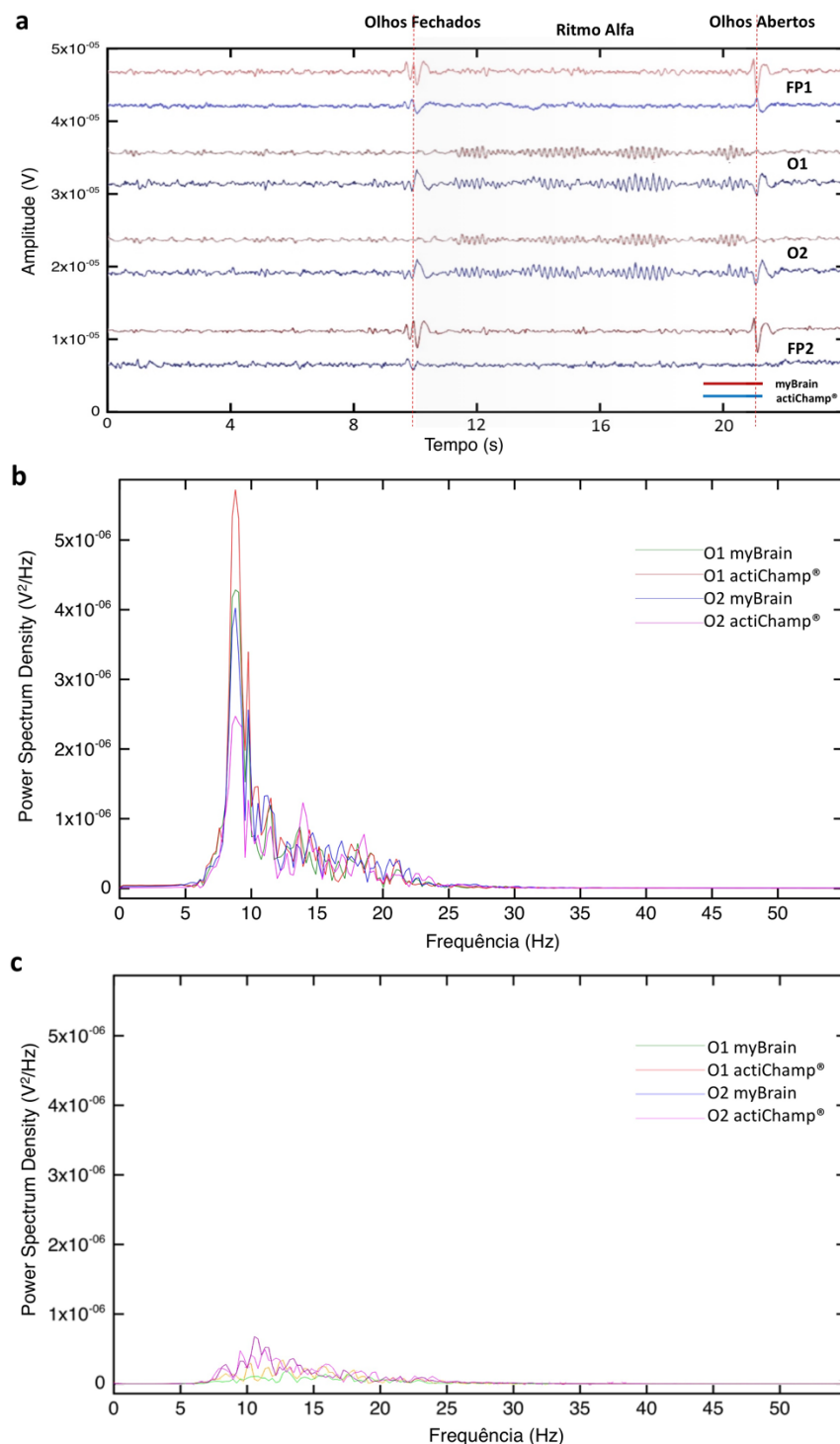


Figura 5.6- Paradigma do ritmo alfa: a) janela de sinal adquirido; b) PSD dos canais occipitais no período de olhos fechados; c) PSD dos canais occipitais no período de olhos abertos.

O pico de amplitude na banda de frequência de 8-12 Hz é representativo do ritmo alfa que se apresentou na região occipital. De todos os fenômenos relativos ao ritmo alfa observados, os sinais

mostraram elevada correlação nos 4 canais entre dispositivos [$\rho=0.74-0.92$ (min-max)].

Foi também calculado o rácio entre o sinal e o ruído (SNR) para os canais O1 e O2 nos dois dispositivos. O método de cálculo do SNR para aquisições de EEG foi já descrito de diferentes formas [1, 9, 10]. Neste estudo, o SNR foi calculado tendo como base estudos anteriores [1, 11] que descrevem da seguinte forma (equação 5.3):

$$SNR = 20 \log_{10} \left(\frac{\text{médiaPSD}_{\text{banda de interesse}}}{\text{médiaPSD}_{\text{espectro completo}} - \text{médiaPSD}_{\text{banda de interesse}}} \right) \quad (5.3)$$

A potência do sinal é definida como a média da PSD na banda de frequência de interesse, enquanto a potência do ruído como a média da PSD fora da mesma banda de frequência. Para os sinais adquiridos durante o período de olhos fechados, a banda de interesse corresponde ao ritmo alfa (8-12 Hz). A PSD foi calculada recorrendo ao método de estimativa do espectro de *Welch* numa janela de 1 segundo com 75% de sobreposição da janela [1].

Em ambos os dispositivos, cada canal foi ainda filtrado numa banda passante de (2-30Hz) com um filtro *Chevysheb* do tipo II que foi aplicado nos dois sentidos temporais para eliminar a distorção de fase [1, 2].

Os resultados dos 5 sujeitos testados, apresentaram uma média de SNR de 22,8 dB para o canal O1 no sistema actiCHamp® e 20,4 dB para o sistema myBrain. No canal O2, o sistema actiChamp® apresentou uma média de SNR de 23,9 dB e 23,2 dB no sistema myBrain.

5.4 Aquisição de Potenciais Evocados Visuais

A avaliação clínica da função cerebral depende frequentemente da avaliação de sinais fisiológicos que dependem do comportamento dos sujeitos e assim, a avaliação torna-se subjetiva e suscetível a vários fatores confundidores (por exemplo, interpretação de instruções, capacidade atencional, estado emocional, entre outros). Os potenciais evocados, derivados do EEG, são muitas vezes utilizados para dar medidas objetivas e fisiológicas da função cerebral [12]. Vários sistemas de aquisição de EEG foram já testados com o paradigma dos potenciais evocados em comparação com plataformas comerciais [13-16].

Os potenciais evocados visuais (*steady-state visually-evoked potentials* – SSVEP) são potenciais oscilatórios elétricos que são evocados no cérebro quando um indivíduo está visualmente focado num estímulo que está a cintilar numa frequência de 6 Hz ou superior [17]. Estes sinais apresentam maior evidência na região occipital (córtex visual), numa apresentação próxima da sinusoidal e com a mesma frequência fundamental da frequência de cintilação do estímulo, incluindo os seus harmónicos.

Um paradigma de SSVEP foi aplicado através da utilização da plataforma de *software* OpenVibe® [18] com os dois dispositivos de aquisição (actiChamp® e myBrain) sincronizados e ambos com a

frequência de amostragem de 500 Hz. Foram utilizados 4 elétrodos posicionados nas regiões Fp1, Fp2, O1 e O2, como demonstrado na Figura 5.7. Os elétrodos dos dois dispositivos foram colocados a 2 cm de distância em cada localização para evitar que os elétrodos do sistema myBrain fosse contaminado com o gel dos elétrodos actiCAP® [4].

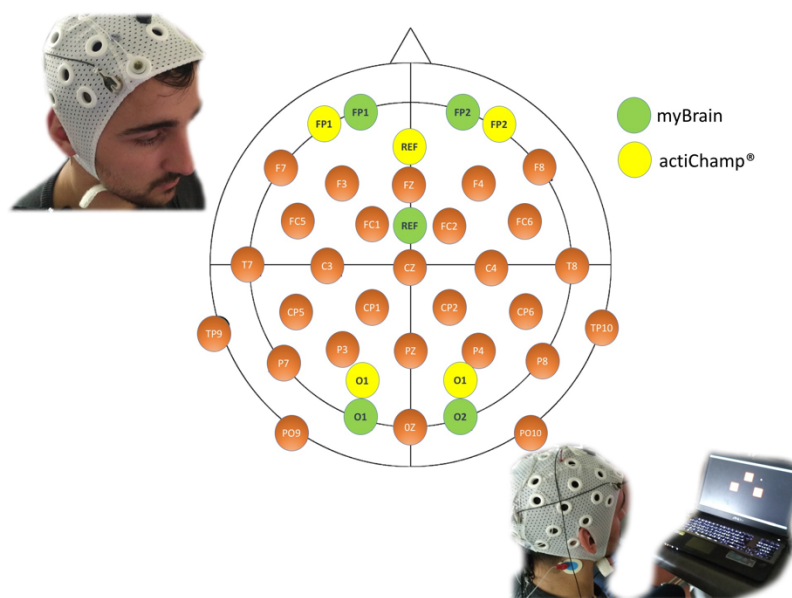


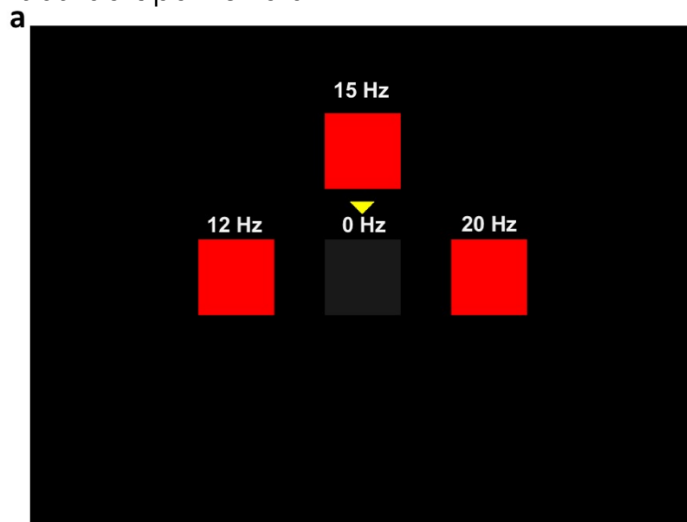
Figura 5.7- Posicionamento dos elétrodos das plataformas actiChamp® e myBrain.

O paradigma de SSVEP proposto na plataforma OpenVibe®, consiste em 3 passos de processamento dos sinais de EEG: o algoritmo de treino, o algoritmo de treino do filtro CSP⁷ (*common-space pattern*) [19], e o algoritmo classificador [18]. Durante o treino, 24 sequências de estimulação intercaladas com períodos de repouso foram realizadas. Cada sequência incluiu 7 segundos de estimulação visual (o alvo cintila à frequência pré-estabelecida) seguidos de 4 segundos de repouso. Antes de cada período de estimulação, um dos quadrados é marcado por uma seta amarela (Figura 5.8a). Os sujeitos focaram a sua atenção visual no quadrado marcado durante todo o período de estimulação. Cada quadrado é marcado 8 vezes durante toda a experiência. A experiência foi configurada para 3 diferentes frequências de estimulação (12 Hz, 15 Hz e 20 Hz), sendo que cada frequência foi utilizada 8 vezes. Uma vez adquiridos os dados, o algoritmo CSP foi utilizado para gerar os coeficientes de dois canais virtuais que melhor distinguem as frequências de estimulação nos sinais adquiridos (Figura 5.8 b/c). Neste algoritmo, os sinais adquiridos dos 4 canais de EEG foram inicialmente filtrados numa banda passante de 11,75-12,25 Hz, 14,75-15,25 Hz e 19,75-20,25 Hz através de um filtro IIR (*Infinite Impulse Response*) de 4ª ordem do tipo *Butterworth*. Os sinais resultantes (4 canais x 3 frequências)

⁷ O CSP é um algoritmo extensamente utilizado em processamento de sinal para a separação de um sinal multivariado em subcomponentes que apresentam máxima diferença de variância entre duas janelas de sinal.

foram divididos em janelas de 1 s e então processados pelo filtro CSP para se alcançar os coeficientes por canal que melhor distinguem as diferentes frequências de estimulação visual. Para isso foram utilizados 2 grupos de vetores próprios que foram calculados de acordo com o algoritmo de regularização de *Tikhonov*⁸, de onde se retiraram os maiores valores como coeficientes do filtro CSP.

Já no algoritmo classificador, os sinais dos 4 canais de EEG adquiridos foram transformados em 2 canais virtuais de acordo com os coeficientes do filtro CSP. Seguidamente, os sinais filtrados foram divididos em janelas de 1 s onde os seus valores foram elevados ao quadrado. Foi então aplicado o logaritmo natural à média de tensão de cada janela. Os resultados de cada janela para cada um dos 2 canais virtuais constituem uma tabela de características para 3 classes possíveis: 12 Hz, 15 Hz e 20 Hz. A tabela resultante foi depois submetida a um classificador do tipo *Support Vector Machine*⁹ (SVM-método de aprendizagem supervisionado) [20, 21], com o objetivo de detetar a classe a que pertence cada janela de 1 s. Os resultados de classificação foram validados por um teste de validação cruzada do tipo 10-fold.



⁸ A regularização de Tikhonov, também designada de regularização linear, é um método matemático de resolução do problema dos *least-squares* enquanto se utiliza a regularização para minimizar a solução resultante do problema.

⁹ Método matemático de aprendizagem supervisionada linear binário não probabilístico que analisa dados e reconhece padrões, usado para classificação e análise de regressão.

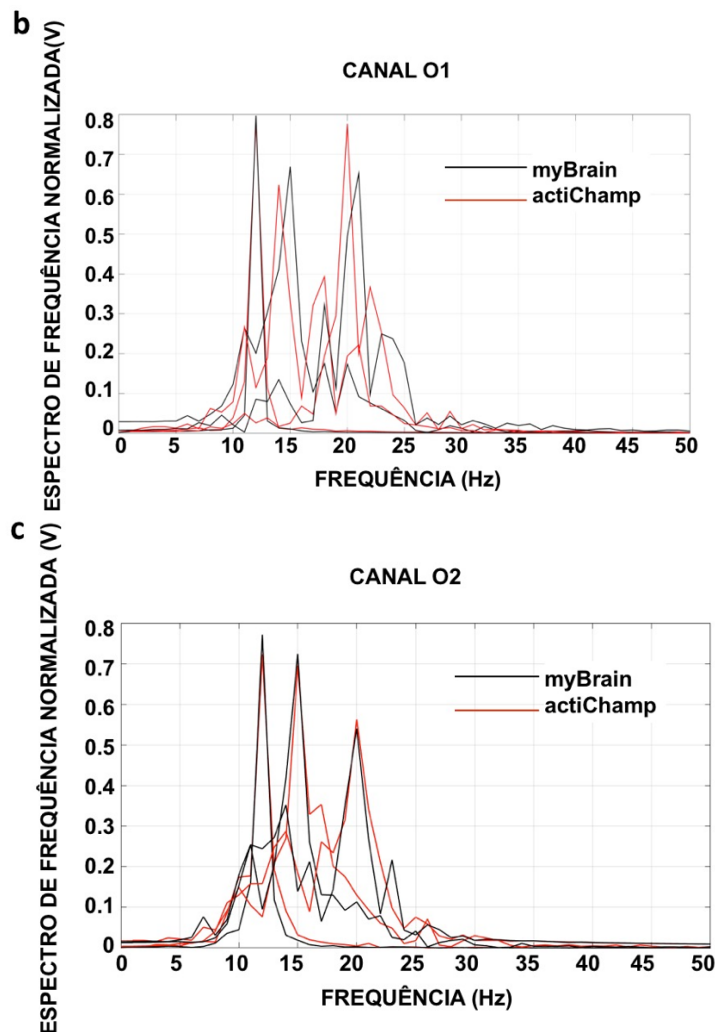


Figura 5.8- Paradigma SSVEP do OpenVibe®: a) interface de utilizador usada para estimulação dos potenciais SSVEP; b) exemplo do espectro de frequência dos canais occipitais O1 c) exemplo do espectro de frequência dos canais occipitais O2.

Na tabela 5.2 são apresentadas as percentagens de classificações bem-sucedidas para os 5 sujeitos testados, em ambos os sistemas.

Tabela 5.2- Percentagens médias de classificações corretas no paradigma SSVEP.

Sujeito	myBrain			actiChamp®		
	12 Hz	15 Hz	20 Hz	12 Hz	15 Hz	20 Hz
1	84%	81%	78%	80%	79%	90%
2	82%	82%	89%	76%	85%	86%
3	86%	79%	82%	82%	81%	83%
4	74%	84%	77%	78%	88%	89%
5	87%	78%	81%	84%	78%	79%
Média	83%	81%	81%	80%	82%	85%

Os dois dispositivos obtiveram desempenhos comparáveis no que diz respeito à percentagem de classificações corretas no paradigma SSVEP. A maior percentagem de discriminação resultante diz respeito á plataforma

actiChamp® (90%), enquanto a menor percentagem corresponde à plataforma myBrain no sujeito 4 para a frequência de 12 Hz (74%). Em média a plataforma actiChamp® obteve uma percentagem de discriminação 82,3%. A plataforma myBrain obteve uma média de discriminação de 81,6%.

5.5 Avaliação do Algoritmo de Detecção de Eventos Epiléticos

5.5.1 Base de Dados Pública de Sinais EEG

A metodologia de classificação e deteção de eventos epiléticos foi aplicada na *EEG Scalp CHB_MIT dataset* [6]. A base de dados consiste em aquisições de vários dias em 22 sujeitos do Hospital Pediátrico de Boston. No período de aquisição de EEG, os indivíduos estiveram inibidos de medicação anti-convulsão para melhor caracterização dos sinais. Os sinais foram adquiridos com uma frequência de amostragem de 256 amostras/s e 16 bits de resolução. Os elétrodos estão dispostos segundo o standard 10-20, e organizam-se em 23 canais bipolares: FP1-F7, F7-T7, T7-P7, P7-O1, FP1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, FP2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, FP2-F8, F8-T8, T8-P8, P8-O2, FZ-CZ, CZ-PZ, P7-T7, T7-FT9, FT9-FT10, FT10-T8 e T8-P8.

Nos sinais adquiridos estão identificados todos os eventos de convulsão em ficheiros marcadores cedidos na própria base de dados.

5.5.2 Resultados do Algoritmo de Detecção

Numa primeira fase, o algoritmo calculou um Threshold de decisão baseado no valor máximo de RMS filtrado numa janela de sinais livre de artefactos e eventos epiléticos. Depois, foi então calculado o RMS de cada canal numa janela em movimento de 0,5 segundos, e tomada a decisão em função do Threshold pré-calculado.

Na Figura 5.9 está representado um segmento dos sinais do individuo 1, com alguns sinais de EEG, RMS filtrado e o *Threshold*. De notar a diferença entre o momento antes e após o início da convulsão na sobreposição da onda de RMS calculada e o *Threshold*.

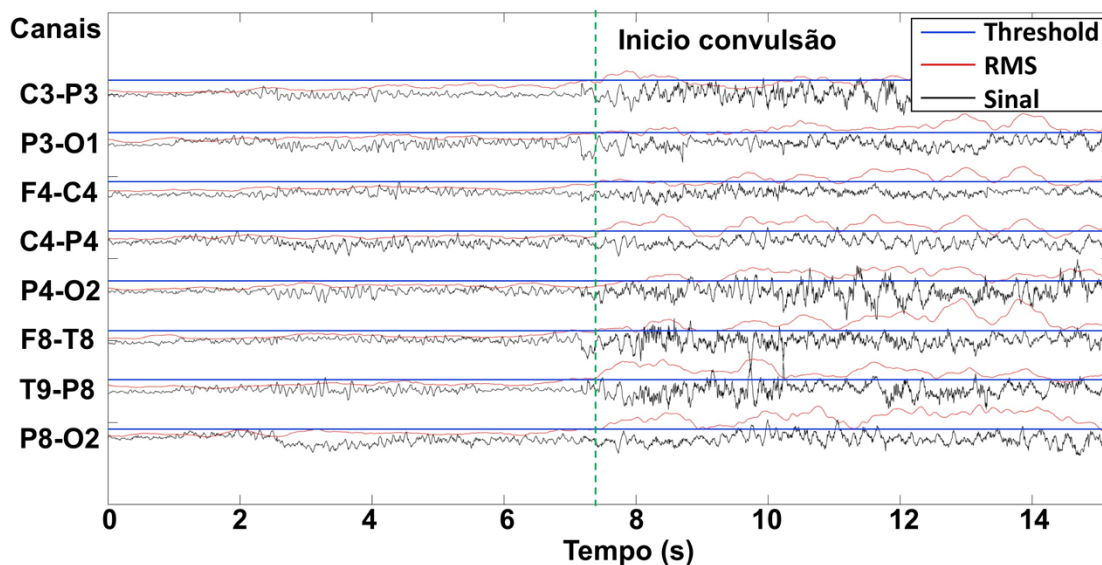


Figura 5.9- Exemplo do algoritmo aplicado num segmento de sinal do sujeito 1.
 Figura 5.9:

Na Tabela 6.2, estão apresentados os resultados de sensibilidade (equação 5.4) e especificidade (equação 5.5) do algoritmo desenvolvido.

$$sensibilidade = \frac{verdadeiros\ positivos}{verdadeiros\ positivos + falsos\ negativos} \quad (5.4)$$

$$especificidade = \frac{verdadeiros\ negativos}{verdadeiros\ negativos + falsos\ positivos} \quad (5.5)$$

De notar que o algoritmo apresentou uma sensibilidade média de cerca de 97,7% e especificidade de 99,7%. Poder-se-á também constatar que o *Threshold* calculado para cada individuo é variável entre 20,5-72,3 μV .

Tabela 5.3- Resultados da aplicação do algoritmo baseado na morfologia e forma de onda.

Sujeito	Sensibilidade	Especificidade	Threshold (μV)
1	99,4%	99,4%	33,8
2	97,1%	99,8%	35,4
3	98,8%	99,7%	20,5
4	99,6%	99,4%	68,2
5	96,9%	99,9%	40,7
6	94,3%	99,9%	72,3
Média	97,7%	99,7%	45,2

O algoritmo apresentou ainda uma taxa de geração de falsos positivos (FDR) média de 7 eventos/h.

5.6 Discussão

A plataforma desenvolvida neste estudo, foi testada no que diz respeito à aquisição de sinais de EEG de indivíduos com epilepsia. Para tal, utilizou-se a técnica de playback de sinais de origem epilética. Esta técnica anteriormente descrita [4], apresenta como mais valias a fácil montagem laboratorial, sendo que não são consideradas variáveis que normalmente estão presentes em ambiente real, como por exemplo a mobilidade dos sujeitos e respetivas interferências no sinal EEG. Apesar da finalidade da plataforma desenvolvida ser a monitorização de indivíduos com epilepsia em ambiente não controlado, a aquisição de sinais devidos a eventos epiléticos torna-se muito complexa e demorada. Neste sentido, e porque este tipo de análise poderia ser um processo extremamente moroso, procedeu-se ao playback de sinais pré-adquiridos em indivíduos com epilepsia. A utilização do circuito de divisão de tensão colocou os sinais nos níveis de amplitude adequados aos do EEG, tendo, no entanto, possivelmente também inserido algum ruído, o que poderá explicar a diferença entre os sinais.

O sistema aqui apresentado foi estudado e comparado com um sistema de aquisição comercial em modo *streaming*. Como demonstrado, os dois sistemas apresentaram resultados similares, tanto no teste do paradigma do ritmo alfa como no paradigma dos potenciais evocados (SSVEP), apesar das limitações descritas das aquisições *same-time diferente-place* [4]. Algumas das diferenças nos sinais poderão ser justificadas pela localização dos elétrodos. Os elétrodos frontais do actiChamp® foram posicionados lateralmente às localizações originais (as localizações dos elétrodos do myBrain). O elétrodo de referência do actiChamp® também foi colocado anteriormente à localização original (elétrodo de referência do myBrain). Nestas localizações, os artefactos oculares não se mostraram tão evidentes nos canais Fp1 e FP2 do actiChamp®, em contraste com o sistema myBrain e esta poderá ser a razão da correlação menor ($\rho=0,74$) entre estes canais. O posicionamento diferente nos canais O1 e O2 apresentou um impacto menor na correlação entre os sistemas ($\rho=0,92$).

Apesar das limitações implícitas neste tipo de comparação [4], os sinais apresentaram ainda assim correlação elevada, especialmente na região occipital. Este é um resultado promissor porque a região occipital é uma das localizações mais desafiantes no que diz respeito à qualidade dos sinais de EEG, devido à presença de cabelo e da forma da cabeça.

Em relação ao paradigma do ritmo alfa, os picos de amplitude na banda alfa (8-12 Hz) ficou presente no espectro de frequências em ambos os dispositivos. Também no nível de SNR, ambos os dispositivos apresentaram resultados similares, apesar do sistema actiChamp® apresentar resultados superiores. Apesar do sistema proposto neste estudo apresentar resultados similares, a utilização de elétrodos secos (myBrain) versus os elétrodos com gel (actiCAP®) com um circuito integrado de acondicionamento do sinal no próprio elétrodo acabam por

mostrar a superioridade de qualidade nos sinais adquiridos. A menor impedância pele-eléctrodo que geralmente se regista em eléctrodos ativos com gel (actiCAP®) resulta sempre em sinais com um rácio de sinal-ruído superior.

Os resultados da aplicação do paradigma SSVEP mostraram percentagens de classificação elevadas comparativamente a outros estudos [22, 23]. Estes resultados poderiam ser ainda melhorados pela inclusão de mais canais occipitais, como recomendado [24].

O sistema aqui proposto apresentou sinais com níveis de ruído comparáveis a sistemas comerciais (aproximadamente 1 μ Vpp), sem a utilização de eléctrodos com gel ou circuito de acondicionamento de sinal no próprio eléctrodo, tendo-se demonstrado assim a sua validade na aquisição de sinais de EEG. O baixo nível de IRN e elevado CMRR comparável a outros dispositivos de aquisição de EEG [25], acabam por possivelmente colmatar as menores valias da utilização de eléctrodos secos.

Sendo o objetivo principal deste estudo o desenvolvimento de uma plataforma de aquisição de EEG para monitorização de pacientes com epilepsia, entendeu-se como fulcral, a fácil generalização do algoritmo de deteção. Assim, o algoritmo deveria ter a capacidade de deteção de eventos epiléticos em qualquer individuo, com o mínimo de pré-processamento necessário para a sua personalização.

O desenvolvimento do algoritmo baseado na morfologia e forma de onda apresentou resultados médios de sensibilidade e especificidade elevada, apesar do número de FDR ser também elevado. O algoritmo foi sintonizado para o máximo de sensibilidade, o que por sua vez teve um impacto na falsa deteção. No entanto, e como já descrito anteriormente [24], na impossibilidade de obter elevadas sensibilidade e especificidade em aquisições prolongadas de EEG, é preferível um FDR mais elevado (elevada sensibilidade) do que muitos falsos negativos, uma vez que se determinados eventos patológicos não forem classificados, poderão nunca ser observados na inspeção visual dos profissionais que requereram o exame.

No sentido da diminuição dos artefactos, neste algoritmo foi utilizada a filtragem recorrendo à Transformada *Wavelet*. A utilização da Transformada *Wavelet* teve como principal motivação o fato de outros algoritmos standard de atenuação de artefactos, como por exemplo o *blind source separation- canonical correlation analysis*¹⁰ (BSS-CCA) [26], ser computacionalmente bastante exigente. Foram realizados alguns testes piloto para testar a viabilidade do BSS-CCA no sistema desenvolvido, contudo esta solução mostrou-se impraticável do ponto de vista temporal, no conjunto de canais proposto (32 canais). Assim, e uma vez descrita extensamente a utilização da Transformada *Wavelet* no pré-processamento

¹⁰ Técnica aplicada aos sinais de EEG com a finalidade de inibição de artefactos que se baseia no método estatístico de análise de correlação canónica (CCA) aplicado como método de separação cega de fontes (BSS). O método não só identifica as fontes de sinal como extrapola fatores de atenuação na propagação de sinais.

de sinais de EEG na detecção automática de eventos [27, 28], optou-se por utilizar este método no algoritmo proposto.

Apesar da elevada sensibilidade obtida no algoritmo, a percentagem de FDR foi elevada em comparação com outros algoritmos já descritos [29]. No entanto, a base de dados onde os algoritmos de detecção de eventos epiléticos são estudados é um fator de sucesso da maior importância. Muitos são os estudos onde os algoritmos de detecção são aplicados em bases de dados pré-processadas para o efeito, apresentando-se como principal exemplo a base de dados disponibilizada pela Universidade de Bonn [30]. Nesta, os dados são disponibilizados em 5 grupos pré-classificados, segmentados sem identificação de canal nem estrutura temporal do canal de onde os segmentos foram retirados. Não tendo em consideração a natureza temporal evolutiva e espacial dos padrões ictais refletidos no EEG [31] dos sujeitos com epilepsia, os algoritmos desenvolvidos poderão não enquadrar o problema da detecção real da forma mais conveniente. Outros algoritmos desenvolvidos, estudaram métodos de detecção em bases de dados de electrocorticograma (ECOG) [32-34]. Os resultados destes estudos não poderão ser extrapolados para sinais de EEG, uma vez que os sinais de ECOG apresentam uma relação sinal-ruído e expressão muito superiores às dos sinais de EEG e são praticamente livres de artefactos. Adicionalmente, os sinais ECOG apresentam ainda uma superior resolução espacial, dada a localização dos seus eléctrodos no suposto foco cerebral da atividade epilética [35].

Um estudo recente [36], aplicado na mesma base de dados aqui utilizada, apresentou 99,9% de sensibilidade e 87,5% de especificidade na detecção de eventos epiléticos. O algoritmo utilizou um vetor de 264 características (176 características do domínio da frequência e 88 espectrais) que foram obtidas de segmentos de sinal de 2 segundos.

Outro estudo [37], apresentou 98,5% de sensibilidade e 84,2% de precisão em segmentos de sinal de 1 segundo. Os resultados foram alcançados com vetores de 20 características por canal.

Nestes estudos foi utilizada uma metodologia bastante diferenciada da aqui proposta, uma vez que os algoritmos de decisão são baseados em métodos de aprendizagem supervisionada, o que pressupõe a pré-marcação dos eventos patológicos e posterior treino da máquina de decisão para ajustar a função decisora. Não só este processo pressupõe à partida que o indivíduo a ser monitorizado já tenha sinais pré-adquiridos para o cálculo da função de decisão, como o número de características a serem calculadas numa cadência de 1 ou 2 segundos se torna computacionalmente muito exigente para uma tomada de decisão próxima do tempo real.

Assim, e quando comparados os resultados deste estudo a estudos já realizados na mesma base de dados, poder-se-á constatar resultados similares do ponto de vista de classificação dos eventos epiléticos, utilizando um método baseado na morfologia e forma de onda, com personalização e sem necessidade de treino do algoritmo para a detecção.

Apesar dos resultados promissores obtidos no estudo da algoritmia aqui proposto, algumas limitações deverão ser cuidadosamente perspectivadas. A análise dos algoritmos aqui levada a cabo deverá compreender um maior número de sujeitos para se poder tirar elações mais sustentadas. Além disso, o algoritmo que efetivamente foi aplicado na plataforma de aquisição, apresenta como menor valias a elevada FDR, o que em condições de monitorização real poderá ainda tomar valores mais elevados devido aos possíveis artefactos gerados, principalmente os devidos ao movimento. Deverão ser desenvolvidos no futuro métodos de identificação e inibição de artefactos mais robustos, eventualmente com a aquisição paralela de outros sinais que não os de EEG [42], para que assim o algoritmo de deteção mantenha as mesmas características de elevada sensibilidade e especificidade com baixo FDR.

5.7 Referências

- [1] A.-M. Tautan, V. Mihajlovic, Y.-H. Chen, B. Grundlehner, J. Penders, and W. A. Serdijn, "Signal Quality in Dry Electrode EEG and the Relation to Skin-electrode Contact Impedance Magnitude," in *BIODEVICES*, 2014, pp. 12-22.
- [2] D. J. Acunzo, G. MacKenzie, and M. C. van Rossum, "Systematic biases in early ERP and ERF components as a result of high-pass filtering," *Journal of neuroscience methods*, vol. 209, no. 1, pp. 212-218, 2012.
- [3] T. Instrument, "Improving Common-Mode Rejection Using the Right-Leg Drive Amplifier," *Application Report. SBAA*, vol. 188, 2011.
- [4] M. Lopez-Gordo, D. Sanchez-Morillo, and F. P. Valle, "Dry EEG electrodes," *Sensors*, vol. 14, no. 7, pp. 12847-12870, 2014.
- [5] Apple. Inc. (January 23, 2017). *iMac external features, ports, and connectors*, <https://support.apple.com/en-us/HT204392>.
- [6] A. L. Goldberger *et al.*, "Physiobank, physiobank, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation*, vol. 101, no. 23, pp. e215-e220, 2000.
- [7] F. Last. (October, 19, 2016). *Brain Products GmbH / Products & Applications / actiCHamp*. Available: <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=42>
- [8] F. Last. (October, 19, 2016). *Brain Products GmbH / Products & Applications / actiCAP*. Available: <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=4>
- [9] Oliveira AS, Schlink BR, Hairston WD, König P, Ferris DP. Proposing Metrics for Benchmarking Novel EEG Technologies Towards Real-World Measurements. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10
- [10] A.-M. Tăuțan, W. Serdijn, V. Mihajlović, B. Grundlehner, and J. Penders, "Framework for evaluating EEG signal quality of dry electrode recordings," in *2013 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, 2013, pp. 186-189: IEEE.
- [11] S. G. Hajra *et al.*, "Developing brain vital signs: Initial framework for monitoring brain function changes over time," *Frontiers in neuroscience*, vol. 10, 2016.
- [12] Y. M. Chi, Y. Wang, Y.-T. Wang, T.-P. Jung, T. Kerth, and Y. Cao, "A practical mobile dry EEG system for human computer interfaces," in *International Conference on Augmented Cognition*, 2013, pp. 649-655: Springer.
- [13] L.-D. Liao *et al.*, "Gaming control using a wearable and wireless EEG-based brain-computer interface device with novel dry foam-based sensors," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 9, no. 1, p. 5, 2012.
- [14] A. J. Ries, J. Touryan, J. Vettel, K. McDowell, and W. D. Hairston, "A comparison of electroencephalography signals acquired from conventional and mobile systems," *Journal of Neuroscience and Neuroengineering*, vol. 3, no. 1, pp. 10-20, 2014.

- [15] T. O. Zander *et al.*, "A dry EEG-system for scientific research and brain-computer interfaces," *Frontiers in neuroscience*, vol. 5, p. 53, 2011.
- [16] M. Cheng, X. Gao, S. Gao, and D. Xu, "Design and implementation of a brain-computer interface with high transfer rates," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 49, no. 10, pp. 1181-1186, 2002.
- [17] Y. Renard *et al.*, "Openvibe: An open-source software platform to design, test, and use brain-computer interfaces in real and virtual environments," *Presence*, vol. 19, no. 1, pp. 35-53, 2010.
- [18] O. Falzon, K. P. Camilleri, and J. Muscat, "The analytic common spatial patterns method for EEG-based BCI data," *Journal of neural engineering*, vol. 9, no. 4, p. 045009, 2012.
- [19] J. Legény, R. Viciana-Abad, and A. Lécuyer, "Toward contextual ssvep-based bci controller: Smart activation of stimuli and control weighting," *IEEE Transactions on Computational Intelligence and AI in games*, vol. 5, no. 2, pp. 111-116, 2013.
- [20] C.-W. Hsu, C.-C. Chang, and C.-J. Lin, "A practical guide to support vector classification," 2003.
- [21] Y.-P. Lin, Y. Wang, and T.-P. Jung, "Assessing the feasibility of online SSVEP decoding in human walking using a consumer EEG headset," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 11, no. 1, p. 1, 2014.
- [22] I. Martišius and R. Damaševičius, "A Prototype SSVEP Based Real Time BCI Gaming System," *Computational intelligence and neuroscience*, vol. 2016, 2016.
- [23] Y. Wang, X. Gao, B. Hong, C. Jia, and S. Gao, "Brain-computer interfaces based on visual evoked potentials," *IEEE Engineering in medicine and biology magazine*, vol. 27, no. 5, pp. 64-71, 2008.
- [24] I. Osorio *et al.*, "Performance reassessment of a real - time seizure - detection algorithm on long ECoG series," *Epilepsia*, vol. 43, no. 12, pp. 1522-1535, 2002.
- [25] W. O. Tatum IV *et al.*, "Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, no. 1, pp. 14-19, 2001.
- [26] A. Vergult *et al.*, "Improving the Interpretation of Ictal Scalp EEG: BSS-CCA Algorithm for Muscle Artifact Removal," *Epilepsia*, vol. 48, no. 5, pp. 950-958, 2007.
- [27] V. Krishnaveni, S. Jayaraman, S. Aravind, V. Hariharasudhan, and K. Ramadoss, "Automatic identification and Removal of ocular artifacts from EEG using Wavelet transform," *Measurement Science Review*, vol. 6, no. 4, pp. 45-57, 2006.
- [28] D. Safieddine *et al.*, "Removal of muscle artifact from EEG data: comparison between stochastic (ICA and CCA) and deterministic (EMD and wavelet-based) approaches," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2012, no. 1, pp. 1-15, 2012.
- [29] A. T. Tzallas *et al.*, *Automated epileptic seizure detection methods: a review study*. Citeseer, 2012.
- [30] R. G. Andrzejak, K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David, and C. E. Elger, "Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state," *Physical Review E*, vol. 64, no. 6, p. 061907, 2001.
- [31] J. M. Stern and J. Engel, *Atlas of EEG patterns*, 1st ed. (no. 1). Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [32] K. K. Majumdar and P. Vardhan, "Automatic seizure detection in ECoG by differential operator and windowed variance," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 19, no. 4, pp. 356-365, 2011.
- [33] D. Hernández, L. Trujillo, E. Z-Flores, O. Villanueva, and O. Romo-Fewell, "Detecting Epilepsy in EEG Signals Using Time, Frequency and Time-Frequency Domain Features," in *Computer Science and Engineering—Theory and Applications*: Springer, 2018, pp. 167-182.
- [34] W. Tatum *et al.*, "Clinical Utility of EEG in Diagnosing and Monitoring Epilepsy in Adults," *Clinical Neurophysiology*, 2018.
- [35] L. Orosco, A. G. Correa, P. Diez, and E. Laciari, "Patient non-specific algorithm for seizures detection in scalp EEG," *Computers in biology and medicine*, vol. 71, pp. 128-134, 2016.

-
- [36] N. Ahammad, T. Fathima, and P. Joseph, "Detection of epileptic seizure event and onset using EEG," *BioMed research international*, vol. 2014, 2014.
- [37] S. Beniczky, T. Polster, T. W. Kjaer, and H. Hjalgrim, "Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: A prospective, multicenter study," *Epilepsia*, 2013.

Discussão e Conclusões

O trabalho apresentado nesta tese tem como objetivo geral o desenvolvimento de uma plataforma de aquisição de EEG sem fios para a monitorização da epilepsia, baseada num sistema de biotelemetria baseado em componentes COTS (*commercial-off-the-shelf*) e elétrodos secos. Relativamente aos sistemas convencionais de aquisição de EEG, pretendia-se:

- i. Diminuir o tempo de preparação dos indivíduos e possibilitar a utilização de um sistema de monitorização prolongada sem recorrer a gel eletrolítico ou qualquer efeito abrasivo da pele;
- ii. Permitir utilizações prolongadas de EEG sem degradação da qualidade dos sinais;
- iii. Proporcionar a monitorização dos indivíduos com epilepsia sem qualquer restrição de mobilidade no meio-atraves de uma ligação sem fios entre o sistema de aquisição e a estrutura principal de visualização e alerta;
- iv. Possibilitar não só a aquisição de um elevado número de canais de EEG numa frequência de amostragem e resolução elevadas, como também o processamento local dos dados adquiridos no sentido da identificação e imediata transmissão de eventos epiléticos.

Os resultados apresentados nesta tese debruçaram-se sobre os referidos objetivos apresentando as seguintes soluções:

- i. Eléctrodo seco para a aquisição de biopotenciais;
- ii. Um sistema de biotelemetria de elevada capacidade computacional;
- iii. Algoritmo capaz de discriminar e identificar eventos epiléticos próximo do tempo-real;
- iv. Plataforma portátil e de média dimensão que o paciente usa num chapéu.

6.1 Eléctrodo seco para aquisição de biopotenciais

Esta tese apresentou uma alternativa aos eléctrodos convencionais para a aquisição de EEG baseada em sondas [1]. Cada eléctrodo é constituído por 32 sondas soldadas num PCB, cuja constituição permite uma boa adaptabilidade à forma irregular do escalpe. Cada sonda é então constituída por um pistão, um cilindro, uma mola e uma cabeça. Sendo revestidos por uma camada externa de cerca de 0,5 μm de ouro, os testes demonstraram um comportamento estável no que diz respeito à impedância ao longo do tempo de aquisição. Foram ainda utilizados na aquisição de sinais de EEG em paradigmas reais, tendo-se encontrado resultados similares a uma plataforma comercial que utiliza eléctrodos ativos com gel.

Em conclusão, os eléctrodos com sondas poderão constituir uma boa opção comparativamente aos eléctrodos convencionais de Ag/AgCl para utilizações prolongadas pois apresentam elevada biocompatibilidade, resistência e capacidade de adaptação ao escalpe.

Adicionalmente, os novos eléctrodos permitem encurtar o tempo de preparação dos indivíduos, assim como a possibilidade de aquisições prolongadas sem a necessidade de constante monitorização da impedância e substituição do gel eletrolítico.

6.2 Sistema de biotelemetria para monitorização da epilepsia

Um sistema de biotelemetria de dimensões reduzidas para permitir a integração numa estrutura de vestuário (chapéu), transforma a monitorização convencional de EEG numa prática mais atraente em aplicações clínicas, como por exemplo, no estudo de doentes epiléticos (cuja monitorização requer normalmente um período de vários dias) ou de outras doenças neurodegenerativas.

Esta tese apresentou o desenvolvimento de um sistema de biotelemetria para aplicações biomédicas, mais especificamente para a monitorização de doentes com epilepsia, através da aquisição do EEG. O sistema de biotelemetria desenvolvido é capaz de adquirir sinais de 32 canais, com 24 bits de resolução, a uma taxa de amostragem de 1000 amostras/s, transmitir dados a uma velocidade máxima de 11Mbps e

consumo energético de 2,75 Wh. Apesar do protótipo atual ainda apresentar dimensões substanciais (70x75x22 mm), a sua miniaturização deverá ser realizada em trabalho futuro.

Este sistema proposto permite uma maior mobilidade ao indivíduo/paciente, mantendo o poder de processamento próximo ao de um computador pessoal, para analisar os sinais recolhidos na mesma estrutura computacional.

6.3 Estrutura de software para a manutenção da funcionalidade

O sistema de biotelemetria baseia-se num *single board computer* (SBC) de elevado rendimento, com uma frequência de relógio de 1 GHz. Este tipo de sistemas de *hardware* é tipicamente acompanhado de um sistema operativo utilizado já em computadores pessoais. Apesar da facilidade de interface visual proporcionada pelos sistemas operativos *desktop*, apresenta como funcionalidade principal o *multitasking* de aplicações. De entre todos os sistemas operativos que podemos encontrar nos sistemas computacionais de alto desempenho baseados em microprocessadores ARM®, os baseados em Linux® acabam por ser os mais predominantemente utilizados.

Nesta tese, foi apresentado um sistema operativo baseado em Linux®, com as várias instâncias de *software* constituintes do *kernel*, que depois de configuradas poderão permitir ao sistema o funcionamento em tempo real de determinadas tarefas (aquisição dos sinais na frequência de amostragem pretendida) paralelamente ao processamento de outras tarefas com menores restrições temporais (processamento dos dados no algoritmo de identificação de eventos epiléticos).

Para tal, foi criado um módulo de *software* que funciona diretamente no *kernel* do Linux® e outro módulo que funciona no *userspace*. Estas duas estruturas estão sincronizadas para permitir o desempenho pretendido. Foi ainda testada a possibilidade de utilizar um sistema operativo em tempo real (*microkernel* Xenomai®), em comparação com a utilização do sistema operativo convencional configurado em modo Preemptivo.

Foi possível concluir que o sistema proposto funciona nas duas configurações propostas, sendo que a funcionalidade em tempo real é alcançada não só pela utilização do *microkernel*, como também no sistema operativo convencional desde que sejam atribuídas as corretas prioridades às tarefas, conjuntamente à utilização de estruturas de proteção concorrential a áreas de código.

6.4 Algoritmo de deteção de eventos epiléticos

Nesta tese foi apresentado um estudo do problema da deteção de eventos epiléticos.

A abordagem consistiu num algoritmo baseado na morfologia e forma de onda, com decisão baseada em regras.

O algoritmo atingiu elevado poder de discriminação e detecção de eventos epiléticos, sem a necessidade de qualquer tipo de treino ou pré-marcação de eventos patológicos.

Apesar da elevada sensibilidade e precisão do algoritmo desenvolvido, apresenta como principal limitação um FDR elevada quando em comparação com outros sistemas. Será então necessário, não só a evolução do algoritmo, como também possivelmente a inclusão de outros sinais (como por exemplo sinais de acelerómetros para a identificação de padrões de movimento como por exemplo a marcha), para a manutenção da mesma sensibilidade e precisão, mas em aquisições em ambiente real.

Conclui-se assim, que o sistema proposto apresenta vários argumentos para a monitorização prolongada de indivíduos com epilepsia de forma autónomo, contínua e proporcionando a mobilidade quotidiana no meio.

6.5 Trabalho futuro

Material Eléttodos Secos

Apesar da utilização de sondas com diferentes comprimentos para permitir o máximo de adaptabilidade e contacto com o escalpe, foi referido pelos indivíduos algum desconforto nos minutos iniciais de utilização. Alguns estudos [2, 3] apresentaram já soluções baseadas em outros materiais ou mesmo outra geometria. No futuro, e com o objetivo de aumentar o conforto de contacto e diminuição dos custos de produção, perspetiva-se a utilização e combinação de materiais condutores flexíveis, eventualmente com a possibilidade de impressão 3D e assim testar geometrias inovadoras.

Miniaturização do sistema de biotelemetria

O sistema de biotelemetria apresentado no capítulo 3 é ainda um protótipo que foi fabricado com a intenção de testar os vários circuitos e funções projetados. O trabalho futuro neste sistema de biotelemetria irá incidir na redução das suas dimensões atuais (70x75x22 mm) através da montagem de componentes eletrónicos superficiais de menores dimensões (foram essencialmente utilizados componentes de tamanhos 0603 e 0402). O sistema de interface entre os cabos e a placa de circuito irá ser revista no sentido da diminuição de dimensões e aumento da resistência mecânica.

Upgrade do microprocessador

O sistema apresentado nesta tese apresenta como grande mais valia a possibilidade de adquirir uma elevada densidade de dados em tempo real, ao mesmo tempo que os processa através de um algoritmo de detecção de eventos. Esta elevada capacidade de gestão de dados poderá ser aumentada, tanto pelo número de canais, como pela exigência do algoritmo de detecção de eventos. Para isso, sistemas de microprocessador *dual-core*, *quad-core* ou mesmo *octa-core* poderão servir como um *upgrade*

do sistema para o aumento da sua capacidade de processamento. Uma vez que a plataforma aqui apresentada utiliza um sistema operativo Linux[®], e devido à sua grande portabilidade e escalabilidade, a adaptação do sistema proposto a novos microprocessadores está facilitada. No que diz respeito à alimentação deste tipo de sistemas, apesar da capacidade de processamento duplicar ou quadruplicar, com as novas técnicas de produção (10 nm) os níveis de consumo energético mantêm-se mais ou menos constantes para este tipo de SBC. Do ponto de vista energético, e uma vez que o sistema proposto apresenta ainda um consumo energético elevado de 2,75Wh, poderão ser exploradas outras arquiteturas de microprocessador (nomeadamente FPGA[®] – *Field-Programmable gate Array*) ou arquiteturas híbridas ARM[®]-FPGA[®] ou ARM[®] cortex-A8:A4[®], onde um núcleo poderá ser utilizado para a leitura e pré-processamento dos sinais que quando detetam um evento poderão acordar o processador de alto desempenho (Linux[®]) para a aplicação da algoritmia de deteção. Neste tipo de processador o consumo energético poderá ser diminuído uma vez que o núcleo de alto rendimento estaria maioritariamente em *standby*.

Algoritmia de deteção de eventos epiléticos

Nesta tese foi apresentado um algoritmo de deteção de eventos epiléticos baseado na morfologia e forma de onda. Apesar dos resultados promissores, o algoritmo ainda não foi testado em ambiente real, pelo que se espera uma diminuição da especificidade com um aumento da taxa de geração de falsas deteções devidas essencialmente à mobilidade dos utilizadores. Propõe-se então, não só a evolução do algoritmo proposto para uma maior especificidade, como também a utilização de outros sinais (nomeadamente os acelerómetros) para a diminuição e mesmo eliminação dos possíveis artefactos gerados. Os acelerómetros não só têm sido utilizados para a identificação de padrões de movimento humano (hoje praticamente todos os *smartphones* possuem aplicações de monitorização de movimento) como também na deteção de eventos epiléticos [4-6]. Com a inclusão destes sinais e seu processamento, poder-se-á não só identificar que movimentos os indivíduos poderão estar a realizar, como também o processamento dos sinais de EEG para a inibição dos artefactos de movimento [7-9].

Para além da deteção de eventos, um dos aspetos mais importantes a estudar é a existência de algum tipo de estímulo do quotidiano que esteja relacionado com a geração dos eventos patológicos.

Atualmente, existem câmaras de filmar de dimensões reduzidas (Figura 6.1), que podendo ser sincronizadas com os sinais de EEG, por exemplo nuns óculos com câmara, poderão enriquecer a informação relacionada com os eventos epiléticos. A contextualização dos eventos patológicos poderá servir não só para a compreensão mais global destes acontecimentos como também na sua prevenção.



Figura 6.1- Smartglasses, com câmaras de filmar [retirado de [10]].

Algoritmia de predição de eventos epiléticos

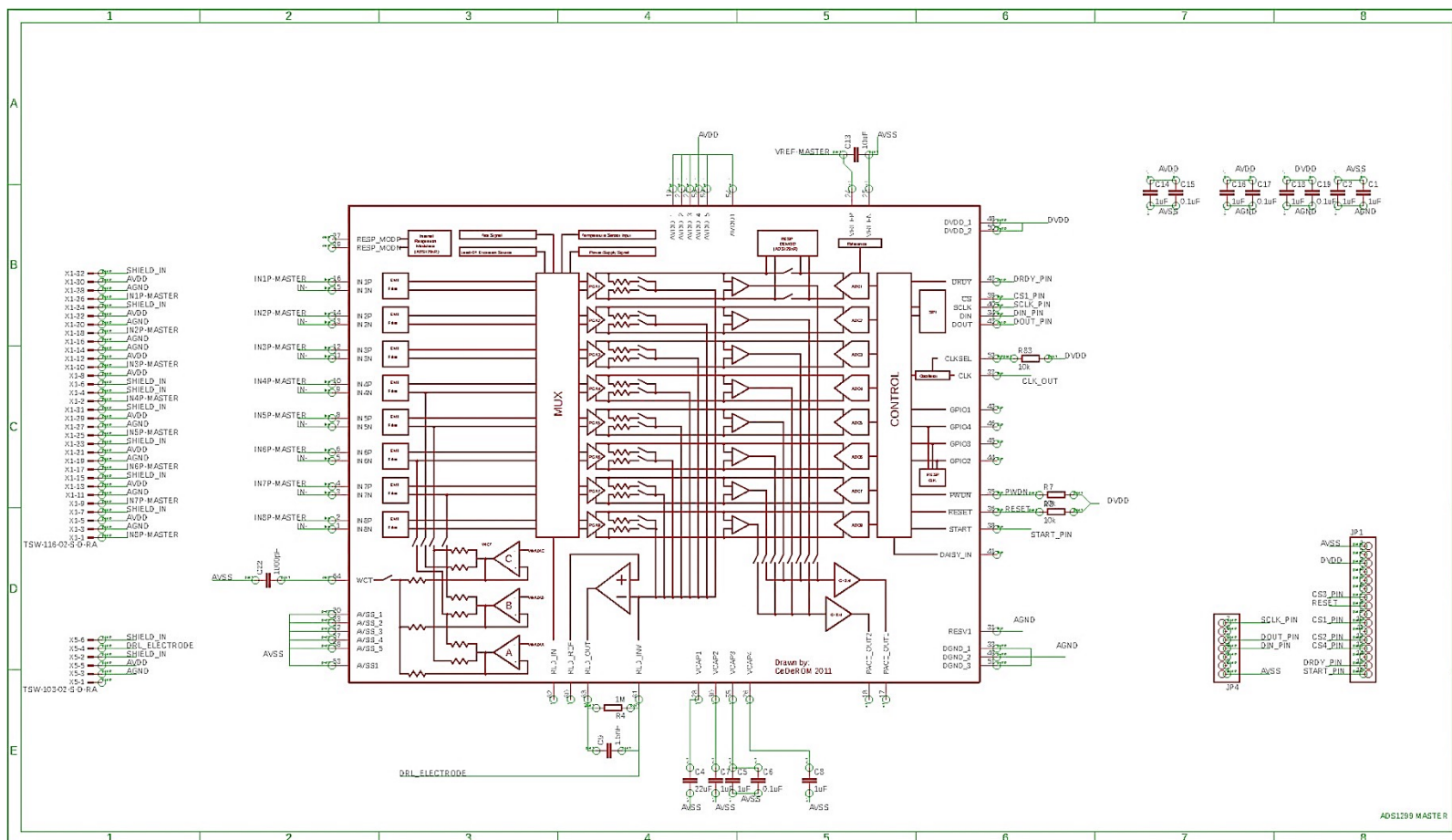
O sistema apresentado nesta tese propõe-se a realizar monitorizações tanto protocolares clínicas, como de longa duração de pacientes com epilepsia. A deteção automática dos possíveis eventos patológicos com sinalização num curto espaço de tempo apresenta grandes mais valias, essencialmente no diagnóstico da patologia. Na perspetiva terapêutica, a predição dos acontecimentos epiléticos acaba por ter uma maior importância, uma vez que prevendo um acontecimento patológico, poderão ser tomadas antecipadamente medidas para a sua cessação ou mesmo evitar que iniciem. Apesar de alguns investigadores apresentarem dúvidas relativamente à real possibilidade de prever eventos epiléticos [11, 12], alguns estudos já mostraram resultados promissores nesse sentido [13, 14]. No futuro, o desenvolvimento e aplicação de algoritmos de predição de eventos epiléticos será devidamente analisado e estudado.

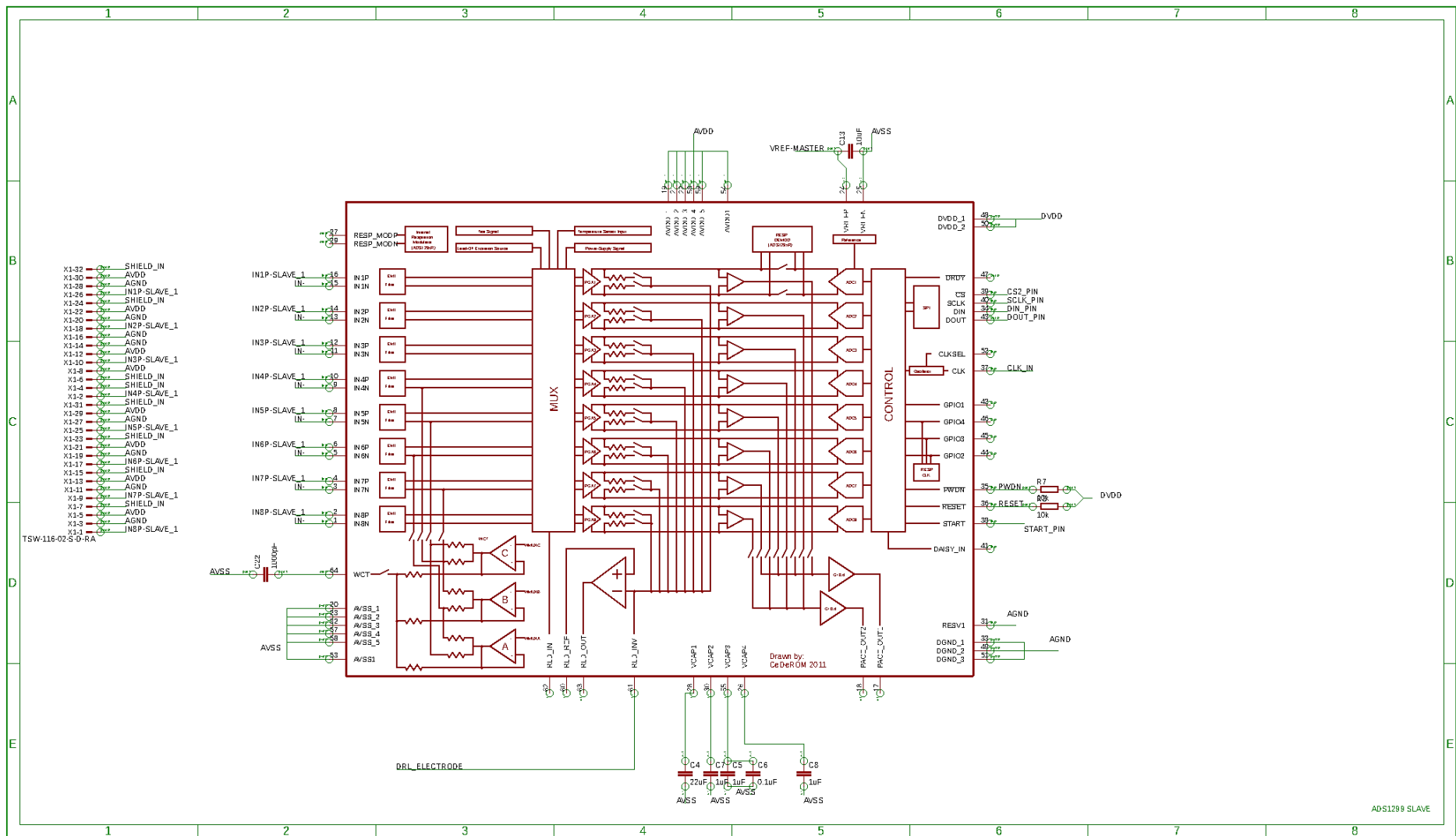
6.6 Referências

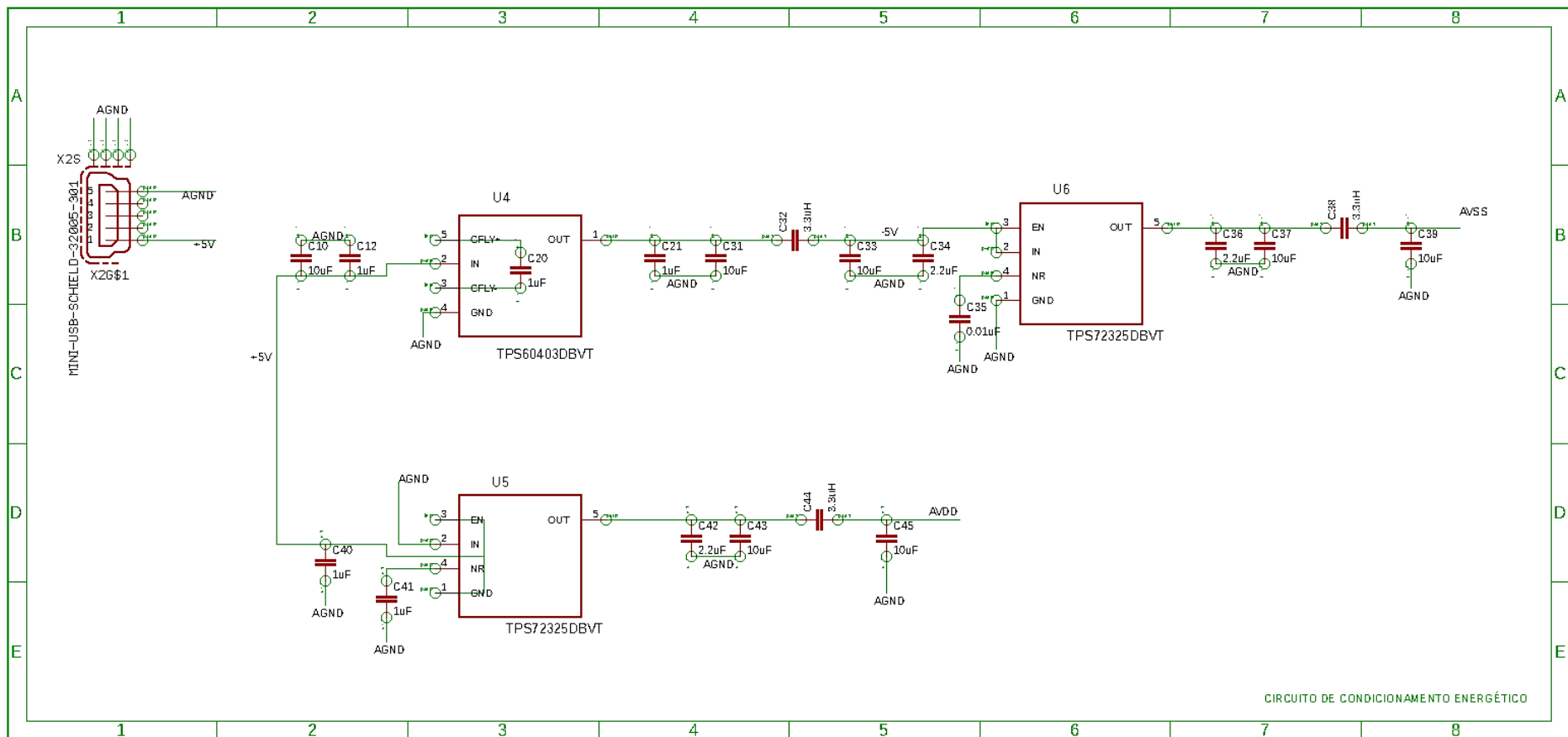
- [1] L. Brown, J. van de Molengraft, R. F. Yazicioglu, T. Torfs, J. Penders, and C. Van Hoof, "A low-power, wireless, 8-channel EEG monitoring headset," in *2010 Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2010*, pp. 4197-4200: IEEE.
- [2] P. Fiedler *et al.*, "Novel multipin electrode cap system for dry electroencephalography," *Brain topography*, vol. 28, no. 5, pp. 647-656, 2015.
- [3] C.-T. Lin, L.-D. Liao, Y.-H. Liu, I.-J. Wang, B.-S. Lin, and J.-Y. Chang, "Novel dry polymer foam electrodes for long-term EEG measurement," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 5, pp. 1200-1207, 2011.
- [4] M. Z. Poh *et al.*, "Convulsive seizure detection using a wrist - worn electrodermal activity and accelerometry biosensor," *Epilepsia*, vol. 53, no. 5, pp. e93-e97, 2012.
- [5] S. Beniczky, T. Polster, T. W. Kjaer, and H. Hjalgrim, "Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: A prospective, multicenter study," *Epilepsia*, 2013.
- [6] T. R. Burchfield and S. Venkatesan, "Accelerometer-based human abnormal movement detection in wireless sensor networks," in *Proceedings of the 1st ACM SIGMOBILE international workshop on Systems and networking support for healthcare and assisted living environments*, 2007, pp. 67-69: ACM.

- [7] K. T. Sweeney, H. Ayaz, T. E. Ward, M. Izzetoglu, S. F. McLoone, and B. Onaral, "A methodology for validating artifact removal techniques for physiological signals," *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, vol. 16, no. 5, pp. 918-926, 2012.
- [8] J. E. Kline, H. J. Huang, K. L. Snyder, and D. P. Ferris, "Isolating gait-related movement artifacts in electroencephalography during human walking," *Journal of neural engineering*, vol. 12, no. 4, p. 046022, 2015.
- [9] A. Savelainen, "Movement artifact detection from electroencephalogram utilizing accelerometer," MS thesis, School of Sci. and Tech., Aalto Univ., Helsinki, Finland, 2011.
- [10] "Wearables Devices," ed, 2018.
- [11] "Seizure Prediction: An Elusive, Yet Important, Goal," ed, 2018.
- [12] "Predicting epileptic seizures, just like the weather," ed, 2018.
- [13] L. D. Iasemidis *et al.*, "Long-term prospective on-line real-time seizure prediction," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 532-544, 2005.
- [14] M. H. Myers, A. Padmanabha, G. Hossain, A. L. de Jongh Curry, and C. D. Blaha, "Seizure Prediction and Detection via Phase and Amplitude Lock Values," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 10, 2016.

Anexo I- Esquema elétrico do circuito de PCB para a aquisição de EEG







Anexo II- Artigos em Revistas Internacionais

F. Pinho, J. Cerqueira, J.H. Correia, N. Sousa & N.S. Dias
(2017) myBrain: a novel EEG embedded system for epilepsy monitoring,
Journal of Medical Engineering & Technology, 41:7, 564-585, DOI:
10.1080/03091902.2017.1382585

(anexado nas páginas seguintes)

A.C. Peixoto, S.B. Gonçalves, F. Pinho, A.F. Silva, N.S. Dias, J.H. Correia
(2014) Flexible three-dimensional microelectrode array for neural
applications, Sensors and Actuators A: Physical, 217, 21-28, DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sna.2014.06.020>

(anexado nas páginas seguintes)

Dias, N.S., Ferreira, D., Reis, J., Jacinto, L.R., Fernandes, L., Pinho, F., Sousa,
N.
(2015) Age effects on EEG correlates of the Winsconsin Card Sorting Test.
Physiological Reports, 3(7), e12390. <http://doi.org/10.14814/phy2.12390>

(anexado nas páginas seguintes)

RESEARCH ARTICLE



myBrain: a novel EEG embedded system for epilepsy monitoring

Francisco Pinho^{a,b,c,d} , João Cerqueira^{e,f}, José Correia^c, Nuno Sousa^{e,f} and Nuno Dias^{e,f,g}

^aDepartment of Diagnostic and Therapeutics Technology, CESPU-IPSN, Vila Nova de Famalicao, Portugal; ^bSchool of Health Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal; ^cDepartment of Industrial Electronics, University of Minho, Guimaraes, Portugal; ^dDepartment of Algoritmi, Research Center of School of Engineering, Guimaraes, Portugal; ^eSchool of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal; ^fICVS/3Bs Associate Laboratory, University of Minho, Braga, Portugal; ^gInstituto Politécnico do Cávado e do Ave, Vila Nova de Famalicao, Portugal

ABSTRACT

The World Health Organisation has pointed that a successful health care delivery, requires effective medical devices as tools for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation. Several studies have concluded that longer monitoring periods and outpatient settings might increase diagnosis accuracy and success rate of treatment selection. The long-term monitoring of epileptic patients through electroencephalography (EEG) has been considered a powerful tool to improve the diagnosis, disease classification, and treatment of patients with such condition. This work presents the development of a wireless and wearable EEG acquisition platform suitable for both long-term and short-term monitoring in inpatient and outpatient settings. The developed platform features 32 passive dry electrodes, analogue-to-digital signal conversion with 24-bit resolution and a variable sampling frequency from 250 Hz to 1000 Hz per channel, embedded in a stand-alone module. A computer-on-module embedded system runs a Linux[®] operating system that rules the interface between two software frameworks, which interact to satisfy the real-time constraints of signal acquisition as well as parallel recording, processing and wireless data transmission. A textile structure was developed to accommodate all components. Platform performance was evaluated in terms of hardware, software and signal quality. The electrodes were characterised through electrochemical impedance spectroscopy and the operating system performance running an epileptic discrimination algorithm was evaluated. Signal quality was thoroughly assessed in two different approaches: playback of EEG reference signals and benchmarking with a clinical-grade EEG system in alpha-wave replacement and steady-state visual evoked potential paradigms. The proposed platform seems to efficiently monitor epileptic patients in both inpatient and outpatient settings and paves the way to new ambulatory clinical regimens as well as non-clinical EEG applications.

ARTICLE HISTORY

Received 21 February 2017
Revised 7 September 2017
Accepted 18 September 2017
Published online 11 October 2017

KEYWORDS

EEG; epilepsy; wireless; dry-electrodes; embedded systems

1. Introduction

The World Health Organisation states that a successful health care delivery, requires effective medical devices as tools for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation [1]. Approximately, 50 million people worldwide suffer from epilepsy, and nearly 80% of those people live in low- and middle-income countries. Globally, an estimated 2.4 million people are diagnosed with epilepsy each year, but in low- and middle-income countries this picture may be up to two times higher. Technology can provide more inexpensive and effective access to health care services. A very recent study on a large population have shown that the accuracy of epilepsy diagnosis can be increased by approximately 20% just by increasing the average acquisition time above the 30-min of current

electroencephalography (EEG) protocol [2]. Another study also concluded that seizure events occur mostly in outpatient environments which lead to non-optimal diagnosis and treatment on current monitoring approach [3].

The current clinical gold-standard for diagnosis of epilepsy involves capturing abnormal EEG activity, which is invaluable for decision making. The current approach is time-consuming and expensive. Thus, as an alternative, EEG ambulatory monitoring has been pointed out as a promising tool to improve diagnosis, classification, and treatment of patients with epilepsy and other neurological disorders [4–8].

Several other approaches have been described for epilepsy monitoring based on signals other than EEG. Such studies are based on body movements

(measured using accelerometers) [9], electrocardiogram [10], or even galvanic-skin response [11]. Although epilepsy patients can be monitored using these different signals, the EEG analysis can be used for actual epilepsy diagnosis based on focussed or generalised abnormal activity, frequency occurrence, and the identification of triggers for convulsions. Traditional EEG systems are not very convenient, especially due to their bulkiness and the wires used for data acquisition. During the EEG measurement protocol, patients must complete a procedure in a room and cannot move freely in their environment. Additionally, most medical EEG products use wet EEG sensors to acquire low noise brain signals. The application of such systems is very time-consuming and forces the patient to remain in a monitoring centre to replace the electrode gel periodically, otherwise the signal quality is impaired.

As technology advances, EEG systems for inpatient and outpatient monitoring have improved in many aspects. A rising demand for portable and mobile EEG systems has been noted. Many EEG system manufacturers are already producing wireless EEG systems [12–15], and others have announced the production of dry electrodes to overcome the usual limitations. The long-term ambulatory monitoring paradigm raises several concerns regarding portability, freedom of movement, comfort, and aesthetics, while maintaining the same signal quality. Patients tend to refuse long-term usage of EEG systems that do not address these concerns properly [16]. Thus, wearable and wireless EEG systems for long-term patient monitoring should be small, lightweight, energy-efficient, and computationally powerful to acquire, process, and communicate data for critical decision making in any environment [8,17].

Along with these features, guidelines from the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) recommend that devices have 32–64 channels for good spatial resolution, as well as a minimum monitoring length of 24 h [18]. The ACNS also references the usage of event detection algorithms to improve efficiency, by diminishing communication bandwidth needs. The integration of all the necessary features for long-term monitoring of epileptic patients in a single platform has already been reported using specially designed implantable systems-on-a-chip (SoCs) [19–25]. These systems usually rely on surgical interventions to implant electrocorticogram electrodes. Although those systems have already shown good results, their invasive approach limits their application to the general epileptic population. Some other platforms [12,26–29] and commercial products [15] have been trying to accomplish practical outpatient

monitoring, but the features required for effective long-term monitoring remain to be met in a single device, especially if this device is made of COTS (commercial off-the-shelf) technology. According to Voros and Antonopoulos, the most needed technological advances in EEG systems for outpatient are: wireless connectivity, dry electrodes, signal resolution, sampling frequency, comfort, portability, signal artefact attenuation, event detection and event prediction [30].

In order to tackle these needs, traditional EEG systems rely on microcontrollers to acquire, save and transmit EEG data, while a computer mainframe processes the signals for display and analysis [15,31,32]. To achieve an all-in-one system, the processing platform must be fast enough to maintain the constraints of real-time acquisition and process the signals at the same time. Some platforms have tried to achieve these goals by sacrificing some of state-of-the-art features, such as signal resolution, sampling frequency, and the number of channels due to restrictions on transmission bandwidth and processing performance [6,26–28,33,34].

With the advent of ARM[®] core processors and especially designs based on COTS electronic parts, the ability to acquire and process large amounts of data has become possible in single wireless devices. This large family of microprocessors has mainly been developed for mobile telecommunication devices and is behind the success of operating systems such as Android[®], which is based on the Linux[®] kernel and its strong performance is supported a multitasking graphical user interface. However, the app ecosystem makes it less suitable for real-time applications [35]. Even the Linux[®] kernel itself was not developed with real-time performance as a goal.

General purpose operative systems such as Unix-based[®] and Windows[®] rely on multitasking functionality to run more than one process simultaneously [36]. Multitasking is achieved by time sharing, which implies the parallel distribution of system resources among all active tasks. As a practical example, the OS can stop (preemption) a given active task A in favour of another active task B before A has ended. If there are more active tasks, the OS may instruct the CPU to work on each task before returning to task A. This process occurs continuously, and as tasks are completed or new ones initiated, the OS allocates resources accordingly. This approach optimises average system performance by ensuring that no single task monopolises the system resources [36].

Due to multitasking design, general purpose OS usually do not guarantee hard real-time tasks, i.e. periodic tasks with critical time constraints (e.g. real-time

data acquisition). Thus, the operative system ensures tasks execution in soft real-time, i.e. the active executed task is one for which timing requirements can be statistically defined [37,38].

The common strategy to meet real-time deadlines is to use software interrupts, which forces the OS to return or leave from a given task at a designated time. However, because interrupt resolution is typically coarse, the utility of this approach is limited to slow real-time tasks (task rate slower than the interrupt rate) [36,39].

Another approach to ensure hard real-time tasks is the usage of real-time operative systems (RTOSs) such as Xenomai or RTAI [38]. These systems are appealing because they are design specifically for real-time processing [39]. Basically, the Linux[®] approach to RTOS consists on a micro-kernel that functions in parallel to the Linux[®]-kernel. The real-time kernel allows the direct access to low level processing tasks (such as reading a port) with the highest priority of execution. The Linux[®] kernel allows the usage of non-real-time (NRT) processes in parallel with the real-time ones, but with lower priority of execution. To use the high functionality of the full range of Linux[®] resources, the NRT processes can be run concurrently with the RT ones [37].

Although RTOSs may unite all the desirable features for bio devices development [40], the costs are often high, especially considering that they typically lack the general-purpose functionality that would make them useful for typical NRT applications.

Since 2.6 kernel version of Linux[®], several software structures were introduced for a more accurate soft real-time performance in terms of task scheduling latencies and high-resolution timers [39,41].

When developing a system with real-time constrains under a general purpose OS, another aspect to consider is the kernel space versus user space usage. User space processes can only access a small part of the kernel via an interface exposed by the kernel – the system calls. If a process performs a system call, a software interrupt is sent to the kernel, which then dispatches the appropriate interrupt handler and continues its work after the handler has finished. On kernel space, all the modules execute directly their functions without system calls, and are also directly scheduled to the kernel stack [36]. With all of that in perspective, the usage of a NRT OSs seems to be the most flexible choice when developing biomedical embedded systems due to the general-purpose functionality, although the RT constrains must be met to achieve its functions.

With the evolution of microprocessors features that support high level operating systems and all OS

developments, it is now possible to exploit the reliability and zero cost of the Linux[®] operating system in a high-power microprocessor targeting more autonomy and capability for mobile health devices.

The system described herein aims to meet all the necessary features for long and short-term monitoring of epileptic patients, in both outpatient and inpatient settings, all build with COTS electronic parts. Two operation modes are proposed with different levels of power consumption: a data streaming mode that is more suitable for inpatient short-term monitoring, and an event detection mode for outpatient monitoring. The proposed system overcomes the state-of-the-art specifications, with 32-channel EEG dry electrodes, 24-bit resolution per channel, 1-kpsps sampling frequency, data storage for 24 h, wireless transmission of the EEG data stream, and a novel feature of on-board data processing through an epilepsy event detection algorithm while acquiring EEG data in real-time. All these features run on an NRT embedded Linux[®] platform.

2. System architecture

The EEG acquisition platform herein described is an evolution of some previous work [42]. The system can be divided into five major components: the EEG cap and hat, where the circuit board and batteries are attached; the dry EEG electrodes; the hardware responsible for EEG data acquisition (analogue front-end and driven right-leg circuit); the central processing and transmission unit (CPTU); and the software which includes the Linux[®] operating system and an epileptic event detection algorithm. The system comprises 32 EEG dry electrodes that are connected to four analogue-to-digital converters (ADCs) (each converter supports up to eight data channels) for data acquisition. The CPTU includes a microprocessor that runs a Linux[®] operating system to drive the data acquisition, recording, analysis, and transmission to an external device. To accomplish real-time data acquisition, a Linux[®] module was developed to establish bidirectional communication between the ADC and CPTU. Once the acquired data arrive at the CPTU, it is saved on external storage unit (SD-card).

The proposed system may function in two operating modes: streaming mode or detection mode. In streaming mode, data are wirelessly streamed directly to a visualisation terminal (stream mode for inpatients), while on detection mode, data can be processed through an event detection algorithm and only the alarm events are wirelessly transmitted (detection mode for outpatients) (Figure 1). Nevertheless, the acquired data are always stored locally. The CPTU can

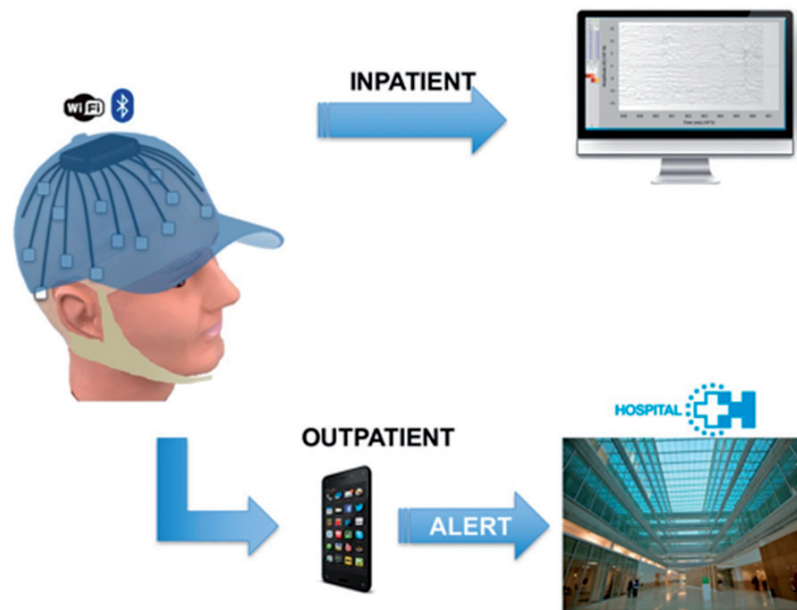


Figure 1. Platform running modes.

wirelessly send data through the IEEE 802.11 b/g standard (Wi-Fi[®]) or Bluetooth. Over Wi-Fi[®], it can transmit data using ad hoc or infrastructure network while on Bluetooth only PAN topology.

On detection mode, the proposed platform can communicate with a handheld device (smartphone, tablet, smartwatch) that functions as router between myBrain and Hospital mainframe (via 3G, 4G communication protocols).

3. Hardware

3.1. EEG cap and wearable hat

A wearable textile structure was developed to accommodate the electronics and batteries while maintaining a more user-friendly and aesthetic appearance (Figure 2). This structure is based on a hat design (Figure 2(a)) and was built with three material layers. The outer material layer has a conductive fabric coating connected to the electronic ground (Figure 2(c)), that functions as a Faraday cage to block electric fields and so reduce noise (electromagnetic shielding). The inner layer is composed of several pockets where the electronics and batteries are located (Figure 2(c)). The electrode cap is made of elastic fabric (Figure 2(b)). The electrode organisation and location comply with the extended 10–20 standard for EEG electrode positioning [43], according to the Brain Products[®] standard 32-channel actiCAP[®] [44]. For each electrode location, a plastic housing was specifically designed to attach to the cap material to interface with the electrodes

(Figure 3(c)). On the lateral side of the hat, seven specially design pockets accommodate seven 2000 mAh lithium polymer batteries connected in parallel.

3.2. Dry electrodes

The electrodes use a pin contact interface configuration [6]. As shown in Figure 3, the dry electrodes are composed of two parts: a metallic interface with the scalp (Figure 3(e)) and a shielded cable that connects to the ADC (Figure 3(a)). The electrodes contact the scalp using 32 gold-plated (0.25- μm plating) spring-loaded beryllium/copper pins with 1.07-mm diameter from Mill-Max 0908-2/7-15-20-75-14-11-0 [45]. Each pin consists of a head, plunger, spring and barrel (Figure 3(d)). The electrodes were built with two different pin lengths (7.5 mm and 9.9 mm) to compensate for the different pressures applied by the stretchable cap material on certain regions of the scalp (Figure 3(b)). The 9.9 mm electrodes were positioned on Fz, Cz, Pz and FCz (reference electrode) for better contact with scalp (regions with less pressure given from the stretchable cap). When compressed, the maximum stroke of each pin is about 1.47 mm with an initial force of 3 N. The 32 pins were soldered to a double-layered printed circuit board with a female snap on top. The reference electrode includes a simple buffering circuit using a TLC272 precision op-amp, which offers high input impedance ($10^{12}\Omega$) and a low noise function, as indicated by the ADS1299 application datasheet [46].

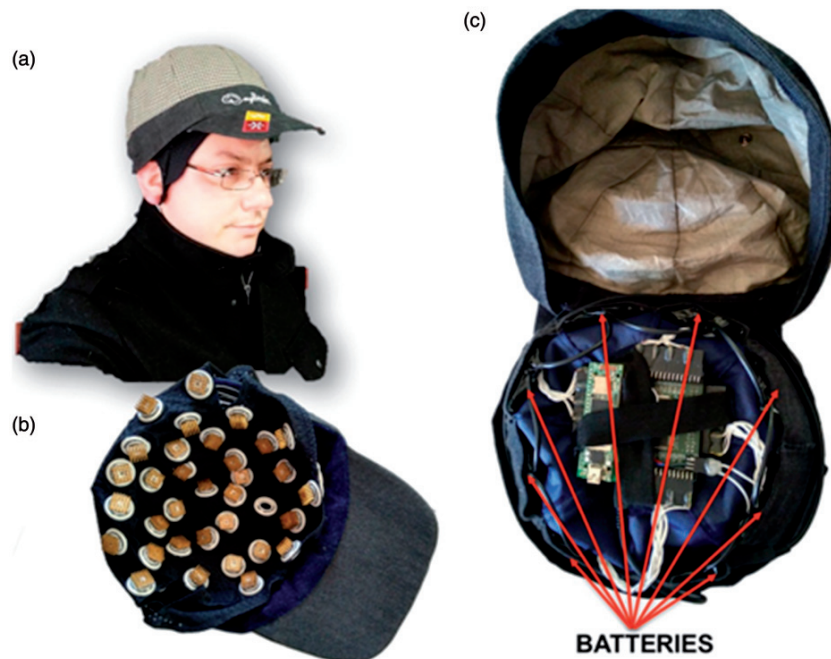


Figure 2. myBrain textile components: (a) hat design; (b) electrode cap configuration; (c) outer layer coated with conductive fabric.

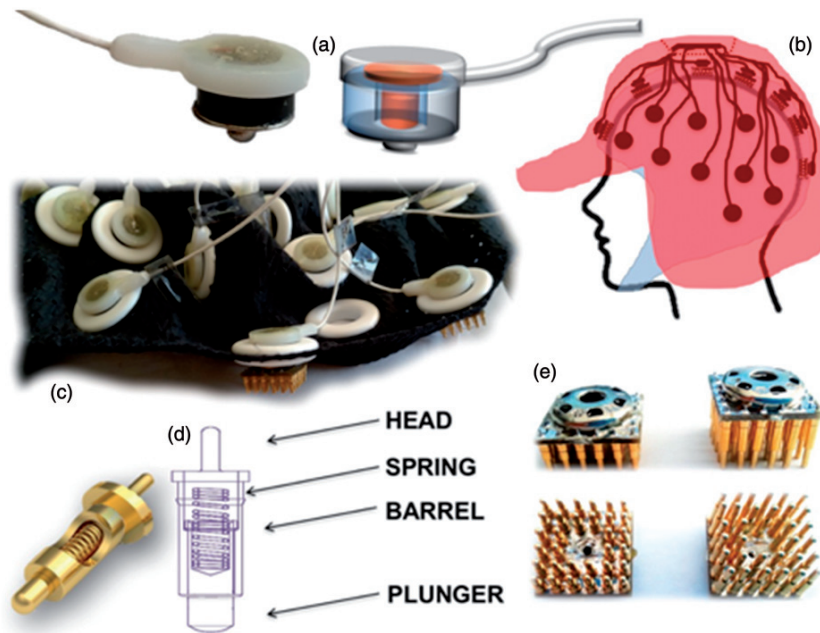


Figure 3. Dry EEG electrode and cap: (a) electrode mechanical interface with plastic housing; (b) overall electrode position and relation with the textile components; (c) plastic housing for electrodes on the cap; (d) electrode pin configuration; (e) assembled electrodes.

3.3. Analogue front-end

Four Sigma-Delta ADS1299 ADCs from Texas Instruments[®] were used for the front-end and data conversion. These components feature a specific

design for EEG applications and support up to eight channels, sampling frequencies between 250 sps and 16 ksps, 24-bit resolution, instrumentation amplifiers with Programmable Gain (PGA) of 1–24 with

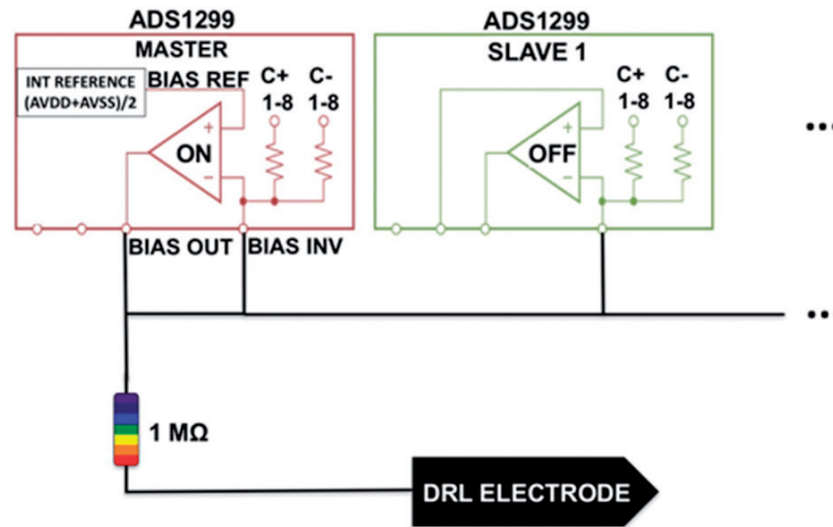


Figure 4. DRL circuit.

common-mode rejection ratio (CMRR) of 110 dB, driven-right-leg (DRL) circuitry, input referenced noise of $1 \mu\text{Vpp}$ (70 Hz BW), and low power consumption of 5 mW/channel. It is also described on datasheet that each input presents impedance higher than $1 \text{ G}\Omega$. All of the ADS1299's specifications are configured through 25 registers, such as the sampling rate, PGA, reference, DRL properties and leadoff detection. The ADCs were programmed for a sampling rate of 1 ksp/s, PGA of 24, internal reference of about $\frac{1}{2} \text{ VCC}$, and a DRL circuit. The four ADCs were connected in cascade mode and share the same DRL output and reference signal. One of the ADS1299s was configured and connected as a master and defines the clock signal for the other three ADCs (slaves). This configuration establishes synchronisation between the ADCs so that the 32 channels are sampled at exactly the same time. The amplitude dynamic range was set as $\pm 2.25 \text{ V}$, which is provided by a bipolar power source. In continuous reading mode, the ADS1299 outputs an interrupt signal (DRDY-Data Ready), which was used for the synchronisation of data readings with the CPTU unit.

3.4. Driven-right leg

On the proposed platform, a DRL circuit was used. All the Common-mode outputs from the 32 and reference channels were connected to the master ADS1299 BIAS INV input. BIAS INV and BIAS OUT outputs were also connected to a $1 \text{ M}\Omega$ resistor according to IEC60601 standard [47]. BIAS REF was configured internally to be at mid supply. On master ADS1299, the internal opamp that provides the BIAS output was configured

to be powered on, while on slave converters it was configured to be powered off (Figure 4).

3.5. Central processing and transmission unit

The CPTU consists of an IGEP[®] COM embedded system. It includes a DM3730 microprocessor with a single-core ARM[®] cortex-A8 running at 1 GHz, 802.11 b/g Wi-Fi[®], and a Class 2 Bluetooth[®] 2.0 + EDR on-board module. The platform runs on a Multitask Open-source Linux[®] operating system (Poky distribution). The IGEP[®] New York expansion board was also used, which has a constant voltage output of 1.8 V and was used to power the digital circuits of the ADCs. The main functions of this unit are data acquisition from the ADS1299s, data storage on an SD card for backup and offline analyses, digital data processing, and transmission by a TCP/IP or Bluetooth socket.

3.6. Software

3.6.1. Operating system

On this work, the operating system was built using the Linux[®] 2.6 kernel release and configured in two different ways. In the first configuration, the kernel was compiled in Pre-emptible Kernel (Low-latency Desktop) mode (NRT), while the second uses the real-time sub-system enabled mode (Xenomai patch). High resolution timer was also included on both kernel configurations.

A kernel module was developed to interface the ADCs with CPTU, and a user space application was developed to deal with data storage, transmission and

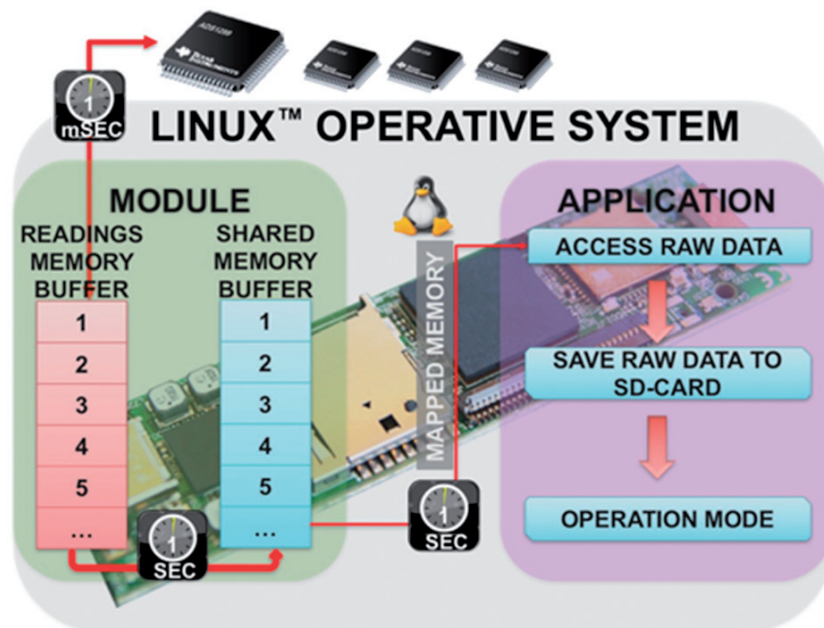


Figure 5. Software diagram of the overall system.

algorithm application. On both kernel configurations, the module was programmed using standard Linux[®] kernel API. No real-time functions were developed. On the kernel module, a threaded interrupt was assigned to the ADC "data ready", so the kernel task could be manipulated in terms of scheduling policy and priority. The interrupt handler is responsible for reading ADC data (at the millisecond scale) in an interrupt-safe spinlock, to ensure that this particular code would never be stopped by another kernel task. The separation of the hardware interface and data processing by the respective use of the module and the application allows the real-time priority control over the signals acquisition, while data processing is made in background.

3.6.2. Kernel module

Under Linux[®] operative system, the peripheral hardware control is typically made through kernel modules. Although some hardware may be controlled by user space applications, on kernel space it can be used locking structures on pieces of code, to allow uninteruptible priority of functions (e.g. spinlocks, mutexes, tasklets, etc.). The main functions of the module are to read data at each hardware interruption, save data readings for each second and enable the user space application to access that data at each second. The synchronisation between the module and the ADC reading completion is provided by a DRDY interrupt signal from the master ADC. The module was

programmed to create two equally sized memory blocks: the first saves data readings at every interrupt ("reading memory block"), and a mapped memory block to be used as a "shared memory buffer" along with the user space application. The period of each interruption is determined by the programmed ADC sampling frequency, and the module reads the converted data and sends it to the "Reading memory block" (Figure 5).

The module saves the readings continuously until the block size is met ($1s \times 32 \text{ channels} \times 24 \text{ bits} \times \text{Sampling frequency}$). Then, it copies the data to the "shared memory buffer" and turns a synchronisation flag "ON".

3.6.3. User space application

The user space application directly accesses the "shared memory buffer" and checks the flag status. Once the flag is "ON", the application copies the entire data array, saves it on the storage drive, and turns the flag "OFF". This process is done continuously and independently of the operation mode.

Depending on the operation mode, the data are then wirelessly transmitted to another device (streaming mode), or processed through an event detection algorithm (detection mode). On the latter, if a pathological event is detected, an alarm signal is transmitted to another device. The application can transmit data over TCP-IP sockets (WiFi) or RFCOMM protocol

(Bluetooth) depending on chosen signals sampling frequency (1 ksps or 250 sps, respectively).

3.6.4. Epileptic-event detection algorithm

In the detection mode, the data on the “shared memory buffer” are analysed by an epilepsy detection algorithm. The algorithm is based on an amplitude time-varying analysis along with spatial filtering and decision-making based on rules. In previous work [48], the algorithm showed good accuracy and sensitivity for detecting epileptic events (sensitivity, specificity and accuracy of 97.7%, 99.7% and 99.4% respectively, false detection rate of 7 events/h and 1 s detection delay). Here, the focus was centred on the processing time for the two operating system configurations (pre-empt and real-time). Briefly, the signals are primarily filtered through an eight-order Daubechies wavelet band-pass filter (2–32 Hz) [49]. The filter uses a seventh-level decomposition of the original signals into the respective approximations and details, as well as reconstruction with the selected frequency bands. The discrete wavelet transform has shown good performance in terms of computational time [50].

Next, the signal’s root-mean-square (RMS) and moving filtered average are continuously calculated with a 0.5-s sliding window. The signals are compared point by point with a preliminary calculated threshold given by the maximum RMS moving average of a 30-s artefact and event-free epoch. A hysteresis of $\pm 10 \mu\text{V}$ is added to the threshold. As vertical and horizontal eye movement artefacts may be detected above the threshold, the algorithm ignores four channels (FP1-F7, Fp1-F3, Fp2-F4, Fp2-F8). If at least 10 of the 19 EEG channels are epileptic-like candidates, then the status is considered as an epileptic-like epoch.

4. Platform performance evaluation methodology

The platform was tested in terms of electrode feasibility, software functionality under different operating systems task-scheduling policy configurations and EEG signal accuracy.

4.1. Hardware

The dry electrodes were evaluated through electrochemical impedance spectroscopy (EIS) in order to assess their impedance and frequency characteristics. A three-electrode setup was used, which consisted of a test electrode, Ag/AgCl reference electrode, and a large-area (4 mm \times 4 mm) platinum counter electrode.

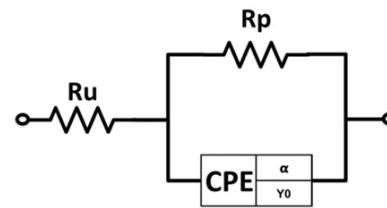


Figure 6. Electrode’s modified Randles model.

The EIS was performed using a Gamry Reference 600TM Potentiostat. The area of the working electrode was of 65.89 mm² [0.535^2 (pin radius) $\times \pi \times 2.29$ (length of submerged pins on solution) $\times 32$ (number of pins per electrode)]. The electrolyte was a saline solution with a concentration of 0.9% NaCl. The experiment was carried out at room temperature. The alternating current excitation voltage was 10 mV with a frequency range of 0.1 Hz to 10 kHz. Three readings of the same sample were performed to increase measurement reliability. Data acquired from EIS were then fitted with Gamry Electrochemical AnalystTM software according to modified Randles model (instead of the double-layer capacitor it is used the constant-phase-element—CPE) (Figure 6) with Levenberg–Marquardt’s algorithm [51]. The total impedance of electrode can be given by $Z_u + (Z_p // Z_{CPE})$, and Z_{CPE} is calculated with Equation (1):

$$Z_{CPE} = \frac{1}{Y_0(j\omega)^\alpha} \quad (1)$$

Long-term electrode’s stability was measured during 6 h through an electrode-skin-electrode impedance setup. First, one wet electrode (with electrolyte gel) on Oz location, with reference electrode (FCz). Second, the same electrodes montage but without the electrolyte gel. This location was chosen due to hair. The impedance was measured through the ADS1299 lead-off-detection function. On this mode, a 6 nA alternate current is injected at each electrode at 31.2 Hz. As current flows from the selected channel to the reference channel, the signal’s RMS can be calculated for a given time window. Through Ohms Law, the impedance can be obtained as already described [52]. This test was performed in one subject, and at each hour a 5-min window was acquired.

The power consumption was assessed for different resource configurations. In the most demanding configuration, CPU runs at 1 GHz clock frequency and data from 32 channels are sampled at 1 ksps, scanned by the event detection algorithm and streamed through WiFi connection. A less demanding energy profile was tested with no data transmission. In long-term monitoring setups, the WiFi module is mostly in standby

mode. Once Bluetooth is also available, it can be used instead of WiFi connection. Due to the narrower bandwidth available on Bluetooth protocol, another power consumption configuration was carried out, by decreasing CPU clock frequency to 300 MHz and sampling frequency to 250 sps.

4.2. Software

OS was evaluated in terms of timing and multitasking performance, mainly due to the real-time requirements of data acquisition and event detection processing. During the software tests, CPU frequency was set to 800 MHz and ADC sampling frequency configured to 1 ksp. Then, each task was timed for both OS configurations. The system call function *get_time_of_day()* was used in timing variables.

The context switching and timer resolution was tested specifically with an user space application written in C language called *rttest* [53]. The scheduling priorities were programmed to maximum priority over SCHED-FIFO policy against the medium priority over normal scheduling policy (SCHED-OTHER).

4.3. Signal quality

Signal quality was thoroughly assessed in two different approaches: playback of EEG reference signals and benchmarking with a clinical-grade EEG system in both alpha-wave replacement and steady-state visual evoked potential (SSVEP) paradigms. It was also analyzed the intrinsic signals noise along with the CMRR.

Intrinsic noise signal was measured in terms of the input referred noise (IRN) of the ADC used on the

myBrain system. The IRN measurement protocol requires that both the positive and negative leads of an acquisition channel are connected to the system ground. Using this protocol, a 1-min signal epoch was acquired and bandpass filtered at 0.1–65 Hz through a IIR 4th order Butterworth. The INR was calculated in terms of converter output RMS voltage, according to Equation (2):

$$IRN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2} \quad (2)$$

In order to measure the CMRR, a 20 Vpp sinusoid waveform at 50 Hz was generated through a TENMA[®] 72-7710 and played into an acquisition channel, whose positive and negative leads were short-circuited. Following this procedure, a 1-min signal epoch was acquired and the average peak-to-peak amplitude voltage calculated. The CMRR was given according to Equation (3):

$$CMRR = 20 \log_{10} \left(\frac{A_{DIF}}{A_{CM}} \right) \quad (3)$$

A playback technique was applied in order to test and validate the ability of the proposed platform to reliably acquire pathological epileptic signals, as depicted in Figure 7 [54]. The audio output a digital-to-analogue converter (DAC) with 24-bit resolution [55], was applied as the signal generator of the EEG playback system. An 1-h epoch from 1 channel of the *CHB-MIT Scalp EEG dataset* was converted to a 24-bit $\pm 6V$ scale [56]. Matlab[®] played the signal through the soundcard output, which was connected to an electrode of the developed platform. A voltage divider

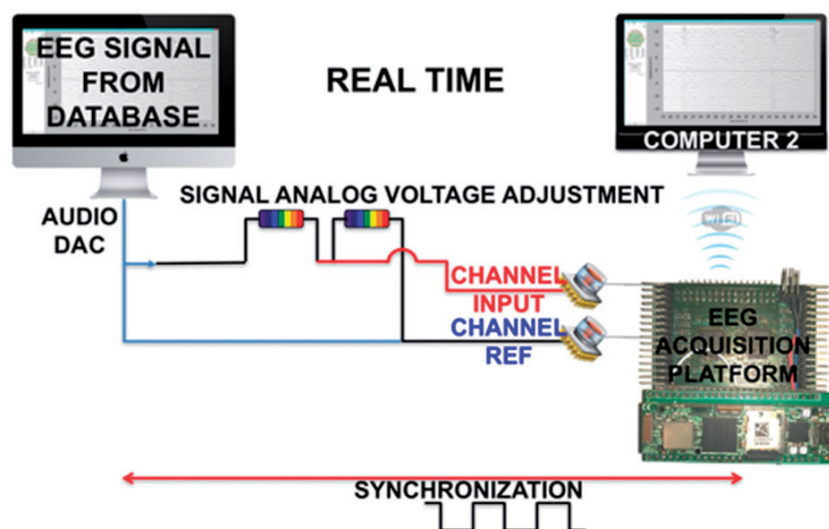


Figure 7. Playback scheme.

was employed to decrease the signal amplitude by 60,000 times so that the DAC output would generate a signal amplitude (5–100 μ Vpp) comparable to the original EEG. The output signal was generated at 1000 samples/s and the acquired signal was sampled at the same frequency.

The DAC and ADC signals were synchronised through a square wave produced by the DAC. Pearson's correlation coefficient was used to compare the generated and sampled signals.

myBrain was also evaluated on the elicitation of common EEG waveforms, such as alpha waves and SSVEPs. A benchmark of myBrain against an established EEG acquisition setup was also evaluated. The alpha wave replacement paradigm was performed in parallel with both myBrain and the Brain products[®] actiChamp[®] device [57], with actiCAP[®] electrodes [44]. actiChamp[®] comprises 32 acquisition channels with 24-bit resolution, CMRR higher than 100 dB, maximum sampling frequency of 50 kHz, USB data communication interface, input impedance higher than 1 G Ω and approximately 2 μ Vpp of intrinsic noise on the 0.1–30 Hz frequency band. actiCap[®] consist in 32 wet active electrodes (gel required), with input impedance >200 M Ω , and <2 μ Vpp noise on 0.1–35 Hz frequency band. This commercial platform was choose due to its high reliability and usage on clinical applications and investigation studies [58–60].

Five subjects were instructed to close their eyes and relax for 10 s and then they would open their eyes. EEG signals were recorded simultaneously in four different locations (Fp1, Fp2, O1 and O2) with both devices, which were synchronised.

The signal-to-noise ratio (SNR) was calculated for alpha band on channels O1 and O2. Herein, the SNR was calculated as described previously [61,62], and is described in Equation (4):

$$SNR = 20 \log_{10} \left(\frac{PSD_{FBI}}{PSD_{FS} - PSD_{FBI}} \right) \quad (4)$$

where PSD stands for the mean power spectral density (PSD) estimated through Welch's spectrum, on each 1-s segment with 75% overlap. The signal power is defined as the mean PSD in the frequency band of interest (PSD_{FBI}), while the noise is the mean PSD in all the rest spectrum components and is calculated as the difference between the full spectrum PSD (PSD_{FS}) and PSD_{FBI} . The frequency band of interest corresponds to the alpha band (8–13 Hz).

Each channel signal was previously bandpass filtered (2–30 Hz) with a Chebyshev type II, which was applied forward and backward in order to eliminate phase distortion [61,63].

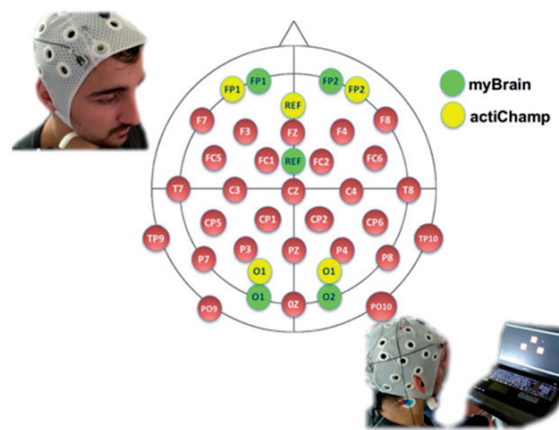


Figure 8. Electrodes positioning on parallel actiChamp[®] and myBrain SSVEP EEG acquisition.

The two EEG acquisition systems were also compared in a SSVEP paradigm. Several benchmarks between in-development and commercial EEG systems have been done on SSVEP paradigms [12,34,64,65]. Event related or evoked potentials, derived from EEG, are often used to yield objective, physiological measures of brain function [66]. SSVEP are oscillatory electrical potential that are elicited in the brain when the person is visually focussing his/her attention on a stimulus that is flickering at a frequency of 6 Hz or above [67]. These signals are more noticeable in electrodes located on occipital region of the scalp (visual cortex), displaying the same fundamental frequency as the flickering stimulus and some of its harmonics. The SSVEP paradigm was applied in OpenVibe software platform [68] with the two acquisition devices synchronised. Both devices (myBrain and actiChamp[®]) accomplished the SSVEP paradigm with the usage of four electrodes positioned at regions Fp1, Fp2, O1 and O2, as demonstrated in Figure 8, with the same sampling frequency of 500 sps. The electrodes from both devices were placed 2 cm apart in every location to avoid gel contamination of dry electrodes [54].

The SSVEP paradigm required three configuration steps on OpenVibe: the training scenario, the CSP training scenario and the classifier training scenario [68]. During training, 24 sequences of stimulation and resting periods were performed. Each sequence includes a 7-s stimulation period (target square flickers at a predefined frequency) and a 4-s resting period (no flickering). Before each stimulation period, one of the squares is marked by a yellow arrow. The subjects should attend the marked square for the whole stimulation period. Each square is marked eight times during the whole experiment (Figure 9(a)). The experiment was configured for three different

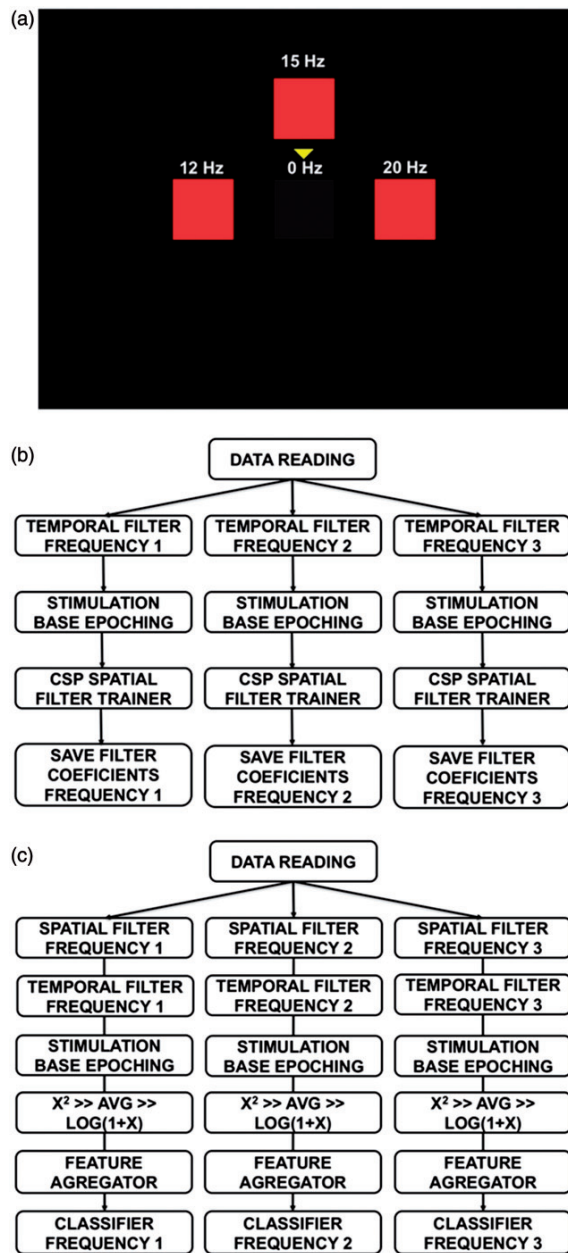


Figure 9. (a) OpenVibe SSVEP user-interface scenario; (b) CSP training scenario; (c) classification scenario.

stimulation frequencies (12 Hz, 15 Hz and 20 Hz), and each was used eight times. Once the data were acquired, the CSP training scenario was used to generate the coefficients for two virtual channels calculation that better distinguish the acquired signals stimulation frequencies (Figure 9(b)). At last, the classification scenario was used to access the discrimination performance of each frequency (Figure 9(c)).

On the CSP training scenario, the acquired signals from the four channels were band-pass filtered

through a 4th order IIR Butterworth at 11.75–12.25 Hz, 14.75–15.25 Hz and 19.75–20.25 Hz. The resulting channel signals (4 channels \times 3 frequencies) were divided into 1 s epochs, and then processed through a Common Spatial Pattern (CSP) [69] filter trainer to achieve the channel coefficients that best discriminate the SSVEP different frequencies. This was performed by using two sets of eigenvectors that were calculated according to Tikhonov's regularisation algorithm [70], and picked the largest eigenvalues as filter coefficients.

On the classifier training scenario, the acquired signals from the four channels were first transformed into two virtual channels through the application of the calculated CSP filter coefficients for each frequency, and then band-pass filtered as previously on the CSP training scenario. The filtered signals were divided into epochs of 1 s, whose values were then squared. The natural logarithm of the mean value for each epoch was computed and their values were used as dataset features in a support vector machine (SVM) classifier that was implemented to predict stimulation frequencies [37,71]. The classification results were validated through a 10-fold cross-validation test.

5. Results

This section presents testing and validation results for all three components of the myBrain platform: hardware-related results, in terms of both short and long-term electrode impedance behaviour as well as power consumption measurements; operating system timing performance; and signal quality in what regards to noise contamination, playback of epileptic signals and implementation of standard EEG paradigms.

5.1. Hardware

5.1.1. Electrode electrochemical impedance characterisation

Figure 10 shows a Bode plot of the impedance magnitude and phase angle versus frequency, that resulted from electrochemical impedance characterisation of the proposed electrode. Frequencies from 0.1 to 100 Hz, the impedance decreases from 1450 Ω to 30 Ω . On the same frequency band, the electrode exhibits a capacitive behaviour that is expressed from -35° to -30° phase shifting.

According to the Randles model (Figure 6), data were fitted using the Levenberg–Marquardt algorithm. A "Goodness of Fit" value of 6.8×10^{-4} is considered as "good fit" which corresponds to an approximate

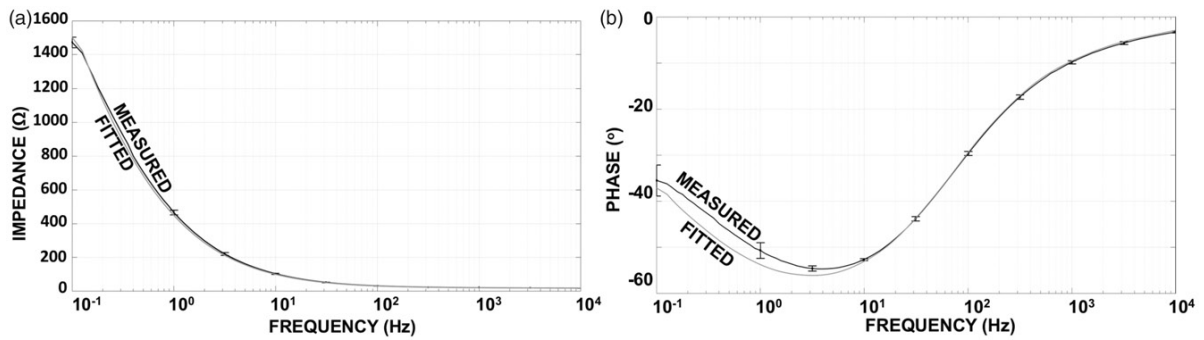


Figure 10. Electrode's Bode plot from EIS: (a) average and standard deviation impedance measured and fitted; (b) average and standard deviation phase angle measured and fitted.

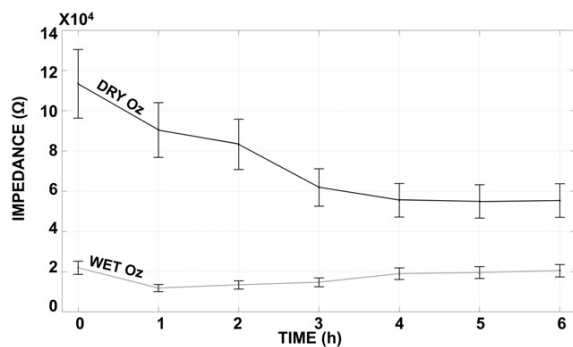


Figure 11. 6 h impedance measures for dry and wet electrodes.

difference of 7% between measured and calculated impedances. From the modelling, it was calculated impedances of $R_p = 2.46 \times 10^{-3} \pm 49.27 \Omega$ and $R_u = 19.39 \pm 0.11 \Omega$. The constant phase element impedance components calculated were $Y_0 = 5.46 \times 10^{-4} \pm 5.01 \times 10^{-6} F^\alpha$ and $\alpha = 0.709 \pm 2.26 \times 10^{-3}$.

5.1.2. Electrode long-term impedance measurement

The results from the electrode long-term impedance monitoring can be observed in Figure 11.

The wet electrode montage showed values of impedance below 20 kΩ on the first 5 h. From the 5th hour to the 6th hour, the impedance increased to approximately 22 kΩ. The dry electrode started with about 115 kΩ and progressively decreased to approximately 55 kΩ during the first 4 h monitoring, maintaining this approximate impedance for the rest of the time.

5.1.3. Power consumption

Power consumption was assessed in three different configurations. In data streaming mode, considering Wi-Fi® connection active and transmitting data, myBrain platform's overall power consumption

is 550 mAh. On event detection mode, power consumption may vary on the number of alert signals detected and transmitted, but considering that data transmission is mostly off, myBrain consumes around 450 mAh. A further power saving mode can be achieved by downgrading some features such as, decreasing the sampling frequency to 250 sps and the CPTU clock frequency to 300 MHz. With these features, the data generated at each second are much smaller, and thereby Bluetooth can be used for transmission. As a result of this power saving mode, the platform consumes around 300 mAh in data streaming mode. A 14-Ah LIPO power pack was accommodated in the EEG hat, which can maintain operation for 25 h in the most demanding power mode (i.e. data streaming full sampling frequency), and 47 h on power saving configuration (i.e. data streaming with 250 sps and Bluetooth connection).

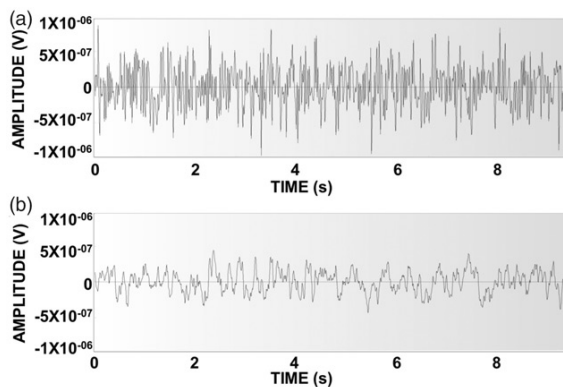
5.1.4. Operating system performance

As shown in Table 1, the pre-empt operating system (NRT) with SCHED-OTHER policy takes 2373 μs to swap to the hardware interrupt thread (968 μs), read one sample (1099 μs), and copy the entire set of data from the "reading memory block" to the "shared memory buffer" (306 μs). The Xenomai operating system (RT) with SCHED-OTHER policy takes a maximum time of 3728 μs to execute corresponding tasks (2921 + 514 + 293 μs). On the other hand, in pre-empt with SCHED-FIFO scheduling policy, the platform spends a maximum of 816 μs (267 + 244 + 305 μs), while Xenomai with the SCHED-FIFO scheduling policy takes a maximum time of 771 μs (131 + 342 + 298 μs).

The user space application has no real-time requirements, but there is a just-in-time factor that is important for executing tasks in every second. Regardless of the operating system configuration, the application takes around 250 μs to assess the module's shared

Table 1. Operating system and kernel scheduling latencies performance.

Operating system configuration	Context switching time (μ s)	Module: 32 channels 1 sample reading time (μ s)	Module: 1 second data copy from readings to shared memory buffer time (μ s)	Application: 1 second data access and copy time (μ s)	Application: save 1 second data to SD card time (μ s)	Algorithm processing time (μ s)
Pre-empt SCHED-OTHER policy	143–968 avg =299	183–1099	183–306	244–275	1400	418,000–523,000
Pre-empt SCHED-FIFO policy	84–267 avg =267	214–244	152–305	244–275	1400	418,000–523,000
Xenomai SCHED-OTHER policy	71–2921 avg =73	290–514	161–293	248–250	1400	210,000–216,000
Xenomai SCHED-FIFO policy	18–131 avg =21	338–342	171–298	248–250	1400	210,000–216,000

**Figure 12.** (a) Raw channel noise; (b) filtered channel noise.

memory buffer and copy the one-second data block. Apart of the operating system configuration, the application takes the exact same time of 1400 μ s to save the raw data to an SD card. Overall, the application takes a maximum time of 524,675 μ s (275 + 1400 + 523,000 μ s) with the pre-empt configuration and 217,650 μ s (250 + 1400 + 216,000 μ s) with the Xenomai configuration.

5.2. Signal quality

5.2.1. Noise characterisation

In order to assess the intrinsic input noise of the system, the ADCs' differential inputs were connected to ground. In the raw signal, approximately 2 μ Vpp was measured (Figure 12(a)), while about 1 μ Vpp was measured after the band-pass filter application (Figure 12(b)).

In Table 2, the system's main features are presented, as well as the CMRR and IRN measured according the procedures above described.

CMRR was measured with and without DRL circuit connected. The maximum achieved CMRR was of approximately 147 dB with DRL circuit connected,

Table 2. myBrain main features.

Specifications	Values
Channels	32
Electrodes	Passive Dry
Sampling rate	Max-1000 Min-250
Resolution	24 bits
Amplification	1x
Battery	3.7 V/14 Ah lithium polymer
Battery life	25 h (with Wifi @ 1 ksps) 47 h (with Bluetooth @ 250 sps)
CMRR	100.9 dB without DRL @ 1 ksps 146.9 dB with DRL @ 1 ksps
IRN	0.8 μ Vrms (0.1–65 Hz) @ 1 ksps
Communication	Wifi 802.11 b/g Bluetooth 2.1 + EDR

while 101 dB without DRL. Both values were measured at 1 ksps sampling frequency. Input referred noise measurements achieved 0.8 μ Vrms after band-passed filter at 1 ksps sampling frequency.

Figure 13 shows a random 20-s EEG acquisition sample from one subject. The sample presents some eye blink artefacts and the alpha rhythm. The signals were sampled at 1 ksps and band-pass filtered (2–30 Hz) with a Chebyshev type II filter applied forward and backward to eliminate distortion [61].

5.2.2. Playback of epileptic signals

According to the procedures above described, publicly available standard epileptic signals have been played back into a channel input in order to evaluate myBrain ability to acquire pathological EEG signals. Figure 14 displays an epoch with synchronised both original and acquired (played back) epileptic signals. The acquired raw signal showed a correlation of 0.98 with the original signal.

5.2.3. Alpha wave replacement

The alpha wave replacement paradigm was used to detect the alpha rhythm, which is an easily identifiable rhythm from the background EEG signal and often

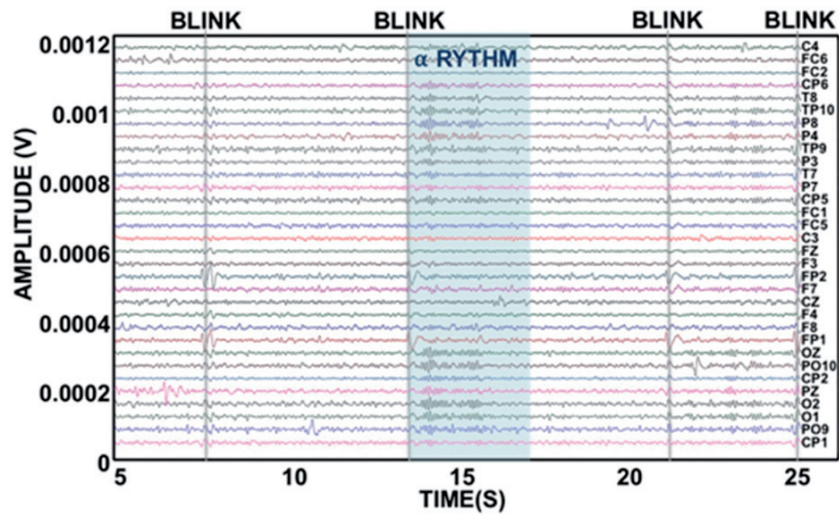


Figure 13. 20-s EEG acquisition sample.

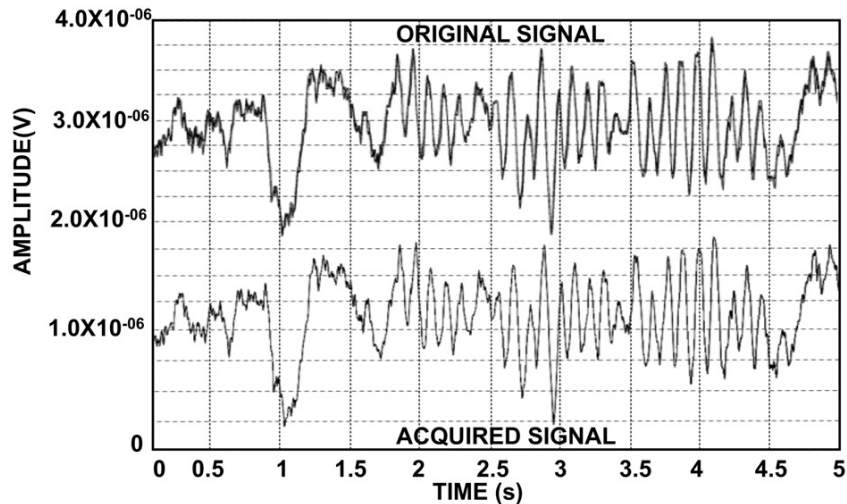


Figure 14. Original and acquired signals from Fp1-F4 channel playback.

develops when the subject closes eyes. Figure 15(a) shows the EEG signals for the alpha wave replacement on channels FP1, FP2, O1 and O2 for both the myBrain platform and actiChamp® system. Figure 15(b) illustrates the PSD from the O1 and O2 channels for both devices with subject’s eyes closed, and Figure 15(c) the PSD from the same channels with eyes opened. The high amplitude spike of the frequency spectrum at 8–12 Hz is representative of the alpha wave detected in occipital regions. In the five tested subjects, the signals showed high correlation ($\rho = 0.74\text{--}0.92$) between the four channels of both devices.

In the five tested subjects, the average SNR of 22.9 dB on O1 channel for actiChamp® system and 20.4 dB for myBrain platform were calculated. On the

O2 channel, actiChamp® presented an average SNR of 23.9 dB against 23.2 dB from myBrain.

5.2.4. SSVEP

The SSVEP paradigm was tested with both actiChamp® with actiCap®, and myBrain synchronised. In Figure 16, it can be seen an example of a frequency spectrum from O1 (Figure 16(a)) and O2 (Figure 16(b)) channels signals from one subject, after band-pass filtered a one second epoch from each stimulation frequency. The three peaks at visual stimulation frequencies are distinguish from the rest of the spectrum.

As shown in Table 3, both myBrain and actiChamp® performed similarly with identical percentages of

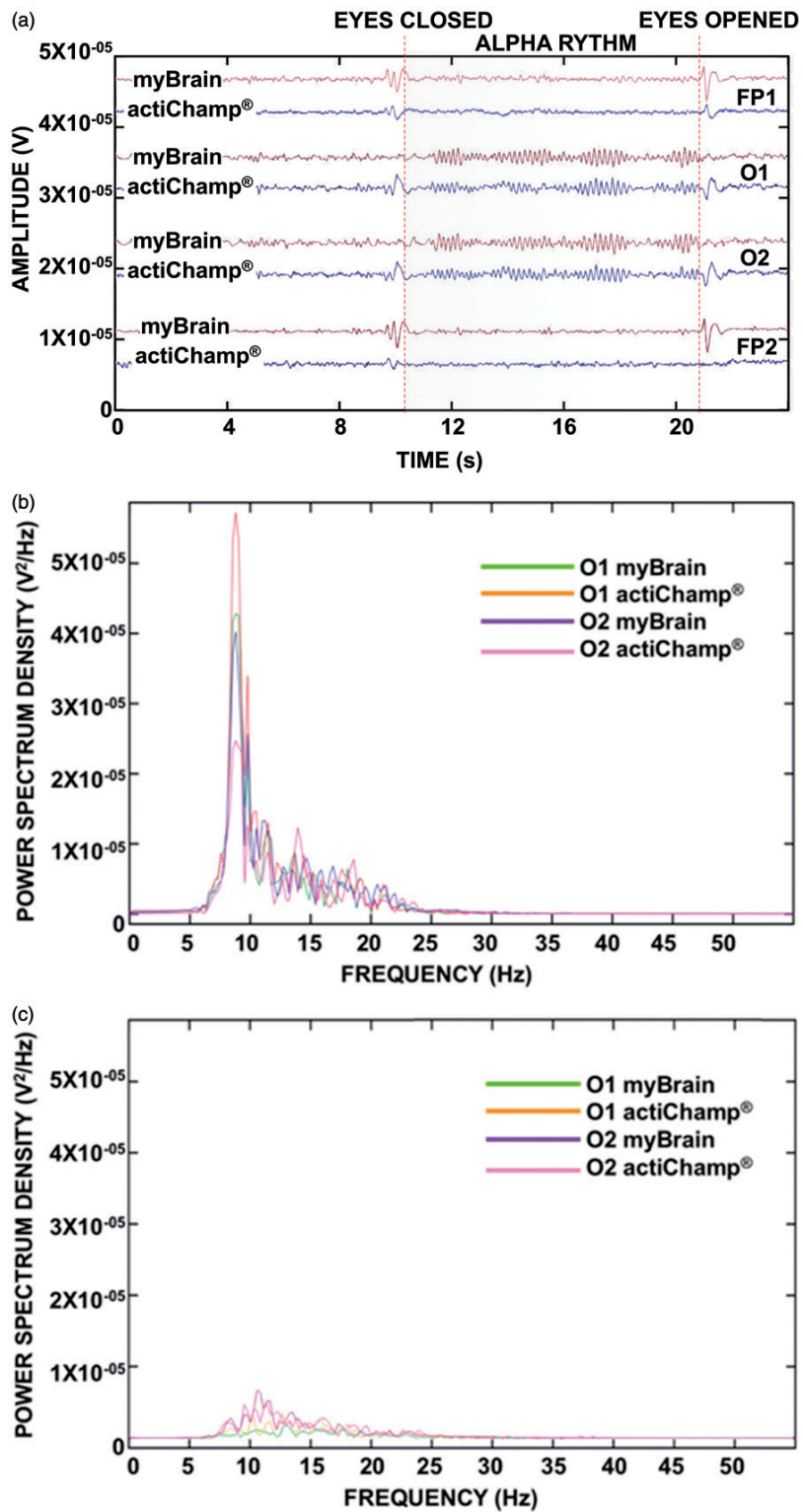


Figure 15. Alpha wave replacement paradigm: (a) acquired signals; (b) closed eyes PSD of occipital channels; (c) opened eyes PSD of occipital channels.

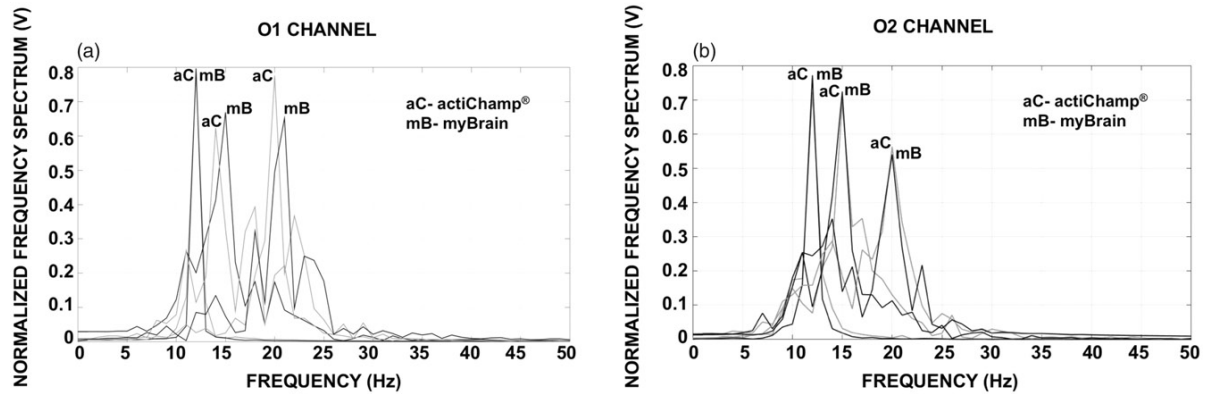


Figure 16. Normalised frequency spectrum example of O1 and O2 channels stimulation specific band-passed filtered.

Table 3. Discrimination percentages.

Subject	Average discrimination of myBrain			Average discrimination of actiChamp®		
	12 Hz	15 Hz	20 Hz	12 Hz	15 Hz	20 Hz
1	84%	81%	78%	80%	79%	90%
2	82%	82%	89%	76%	85%	86%
3	86%	79%	82%	82%	81%	83%
4	74%	84%	77%	78%	88%	89%
5	87%	78%	81%	84%	78%	79%
Average	83%	81%	81%	80%	82%	85%

discrimination for each tested subject. The highest discrimination result was achieved on subject 1 at 20 Hz from actiChamp® acquisition (90%), while the lowest discrimination resulted from subject 4 at 12 Hz with the myBrain (74%). On average, actiChamp® performed with higher discrimination percentages on 15 Hz and 20 Hz stimulation frequencies. On the contrary, at 12 Hz frequency stimulus, myBrain achieved higher discrimination.

6. Discussion

Wireless EEG acquisition devices offer the possibility of remote monitoring for epileptic patients, among others. Although some key features have never been introduced, many academic [6,26–28,33,34] and commercial products [12–15] have already presented developments in EEG wireless long-term monitoring platforms. Some concerns in long-term EEG monitoring, such as the electrode impedance stability, comfort, usability, freedom of movement, and signal accuracy and quality are yet to be satisfied in a stand-alone device. Long-term brain activity monitoring may be time-consuming for healthcare professionals in what regards to EEG data visual inspection, which may be as long as 72 h of continuous data. Currently,

epileptic patient’s assessment is mostly performed at specialised centres which own the tools for proper monitoring of signal quality over time. With this approach, not only the patients are located at a very different environment when compared to their daily lives, but also requires specialised health care professionals to be all the time monitoring the signals to maintain the acquisition quality. From time to time, these professionals must re-wet the electrodes to preserve the impedance features. This approach not only may be more expensive, but also very limited to access all the stimuli that can cause an epileptic event. The patient’s everyday environment has not been properly considered, which may represent an approach limitation since specific familiar stimulus may trigger individual responses in a patient that might lead to epileptic events. In order to overcome this limitation, EEG acquisition platforms must be comfortable, aesthetically pleasing and compatible with out-of-hospital environments. This premise has oriented the development of all components in the proposed system, ranging from the materials used on the electrode, cap and the overall electronics, as well as cap assembly.

The electrodes with contact pins were developed due to its capacity to overcome hair. Unlike other electrodes, the pin electrodes can easily surpass hair (high impedance structure) to directly contact with the scalp. Although the electrodes can produce some initial discomfort when placed in contact with the patient’s head due to their metallic hard structure, the usage of the elastic textile cap, different pin sizes and the pins spring movement compensate with more comfort. The myBrain assessment tests were described by the five subjects as slightly uncomfortable on the first 5 min, with a slight sense of pressure on the remaining time. Still, further tests must be performed to assess the patient comfort on long-term

monitorisation to finally conclude the electrodes ability to this application. The proposed electrodes were not intended for sleeping conditions, which would generate further discomfort. Some studies have already devoted their attention to the comfort and usability of EEG systems. Some focussed on the comfort of the pin electrodes with the scalp while maintaining the correct pressure to allow good signals acquisition [72], while others assess the electrode typology itself [73–76]. Despite to the importance of signal quality, the aesthetics is an important factor on the patient's willingness to use the acquisition system. The myBrain system includes all the necessary parts to accommodate the electronics and electrodes with minimum initial discomfort to enable the long-term monitoring on outpatient settings with a pleasant aesthetics.

While the patients are not in a controlled environment, the acquisition platform must guarantee signal accuracy and maintain continuous communication with a healthcare professional for any time the situation is updated.

In this work, this feature is presented using dry electrodes that are stable enough to perform acquisitions for a long time. The long-term impedance monitoring performed on this study showed very stable behaviour after the initial 4h, which is of utmost importance on signals recordings quality. Although the impedance of dry electrodes may be high, it can be compensated by the ultra-high input impedance (1 T Ω) of ADS1299 front-end [77].

On the electrochemical characterisation, and by the model approximation, the electrode showed more capacitive than resistive behaviour (α is more approximate to 1 than zero). While this aspect should be avoided because the capacitive feature may lead to a high-pass filter that can cut important low-frequency components of the signal [78], the main application of the presented platform is to monitor epileptic events that are characterised to have signal frequency features above 3–4 Hz [79].

The impedance measures of dry electrodes collected from electrochemical characterisation differ significantly from those acquired in the long-term monitoring approach. Besides to the fact that the long-term monitoring is performed with absolute absent of electrolyte, this discrepancy is also due to the higher area of contact between the electrode and the electrolyte (NaCl solution). When the electrode was dipped on NaCl solution, the plungers got completely sunk (i.e. due to superficial tension of fluids). This behaviour led the area of contact of the electrodes to be significantly higher than the contact area in the scalp. A similar behaviour can be observed for the

wet electrode long-term recordings, because gel can augment the actual contact area between the scalp and the electrode and thus, decreasing the contact impedance. However, the usage of gel in long-term recordings leads to higher impedance variance along time due to electrolyte dry out. The results from the wet electrode recording showed that the impedance started to increase after 5 h of recording. This wet electrode's behaviour has already been described and results on lower signals accuracy has been reported [74,80]. The myBrain acquisition platform is intended for every-day-everywhere use, with automatic algorithm application to detect pathologic events and so, the stability of signals along time is fundamental. The dry electrodes have shown a very stable impedance behaviour, with impedance values comparable to other systems [31,74,81–84], as well as an adequate SNR results when benchmarked with a standard device using wet electrodes.

The system herein proposed presents various configuration types in terms of application. On streaming mode, event detection mode, with different sampling frequencies, the myBrain can achieve very different power consumptions that in turn can also affect its overall application time. With this flexibility of configuration, the myBrain system may be intended for applications of high channel-density streaming, as well as holter-like monitoring that can deliver from 25 to 47 h straight monitoring.

In terms of signal's characteristics, myBrain presented high CMRR with the DRL circuit, comparable with other state-of-the-art EEG acquisition systems [31,57,85]. The IRN also presented values of the same level as other systems [13,31,85]. These two signal acquisition features have extreme importance to the overall functionality of the presented platform, specially because of the proposed long-term outpatient monitoring feature where the signals must be reliably acquired with good performance even in noisy environments.

The proposed system must also deal with large data sets being acquired and processed at the millisecond scale, and still maintain communication with the health care professional. To manage this feature, only Wi-Fi or a proprietary wireless protocol that is specially designed for this purpose has enough bandwidth to support data transmission of 32 channels with 24-bit resolution at sampling frequencies as high as 1 ksp/s [14,32,81]. It is rather difficult to manage a microprocessor or a microcontroller to acquire all data and transmit them in time. Although current Linux[®]-based embedded systems are powerful in what regards to processing speed and application flexibility, they

hardly comply with the timing constraints imposed by sensor data acquisition routines. Some Linux[®]-based bio signals acquisition platforms has already been described [86–88] but with different features (smaller sampling frequency, signals resolution and number of channels) when compared to myBrain. When the overall data being generated increases significantly with the number of channels, sampling frequency and even the signals resolution, the software mainframe that rules the microprocessor must be precisely adjusted for the necessary timing demands. In this work, this problem was analysed with respect to the timing of the real-time functions in parallel with NRT ones. Two operating system configurations and scheduling task policies were analysed for the overall functionality. As demonstrated, the operating system can only accomplish all tasks with very specific configurations. It was also demonstrated that a NRT Linux[®] configuration can actually deliver real-time performance of some tasks as long as the system is properly tuned for. As shown, the RT (Xenomai) configuration of the OS delivered the best temporisation results in comparison to the general-purpose configuration. Nonetheless, for proper real-time functionality, the scheduling policies must always be reconfigured for proper real-time performance as showed in Table 1 Xenomai SCHED-OTHER versus SCHED-FF policies context switching temporisation results. Although the two presented OS configurations' may achieve the functionality expectations, the NRT configuration can be preferred mainly because of software's compatibility and maintenance (Xenomai patch is not available for all versions of Linux kernel with all of its features fully available). Besides that, RTOSs reduce drastically kernel process execution latencies, but in turn degrade the overall OS performance. Although the described platform achieved the real-time constrains on the NRT OS configuration, the time deadline for execution of all tasks is near the limit, and so, if the system is upgraded with more features, such as more channels or higher sampling frequency, probably the RT configuration is needed.

This problem disappears when EEG systems rely on lower performance microcontrollers, which has already been reported in similar EEG acquisition systems [6,26–28,33,34]. But when the applications are more demanding, the system may not reliably work with the real-time constraints, and the signals will not be acquired in time. The ARM[®] processor used in the proposed system consumes more power than others that have been described before [6,26–28,33,34], but it has a low current requirement per acquired or transmitted bit (0.20 nA/bit).

Another advantage on using Linux[®] operating system on microprocessors is related to portability. Due to Linux[®] high portability feature, the proposed system may be upgraded or downgraded at any time to another microprocessor, depending on the algorithm processing demands or power consumption, with multicore or different clock speed, with minimum impact in terms of software development.

To assess and benchmark myBrain against a research-grade acquisition platform, the alpha-wave replacement and SSVEP paradigms were used. As shown, the two systems presented very similar results, considering the described limitations of the same-time different-place EEG comparison [54]. The actiChamp[®] frontal electrodes were positioned laterally to the original locations, used on the myBrain electrode locations. The actiChamp[®] reference electrode was also positioned anteriorly to the location selected for the myBrain reference location. Due to these electrode's localisation variance, the eye blink artefacts were not very noticeable on actiChamp[®] Fp1 and Fp2 channels, in contrast to myBrain, and that may have deviated correlation from even higher values. The different positioning of O1 and O2 channels had less impact on correlation measures between both systems. Even though this kind of comparison always has limitations, the signals presented very high correlation, especially on the occipital channels. This is a promising result because the occipital region is one of the most challenging locations in what concern to EEG signal quality, due to hair concentration and scalp's shape.

The measurements of the alpha wave replacement paradigm presented similar results on both tested devices, with the frequency spectrum showing the characteristic magnitude peak from 8 to 13 Hz. The SNR calculated over this paradigm indicates high similarity between devices on the same frequency band. On the SSVEP paradigm, the frequency discrimination was similar on both devices, with actiChamp[®] presenting a slightly higher overall discrimination. Although the discrimination of all tested frequencies could be improved with the addition of more channels [89], the intention of this paradigm was to compare both devices in terms of SSVEP acquisition ability. The discrimination results herein presented are comparable to other studies' [90,91]. The results from the alpha wave replacement and SSVEP paradigms are of high importance not only because they attest the ability of myBrain to be applied on EEG applications.

The event detection algorithm has been reported previously with high discrimination rates and seems suitable to operate on multichannel real-time autonomous systems. While the system could use many

epileptic discrimination event algorithms already reported [92–95], the no-training requirement was one of the most important characteristic that led to this choice. Although the algorithm showed good results on inpatient recordings, the outpatient acquisition paradigm may lead to lower discriminations due to more frequent artefacts, especially from movement and muscle activity. Some studies have already devoted their work to the artefact attenuation and rejection [96–98] that can be applied to myBrain platform due to its high capacity of online data processing.

The most distinguishing feature of the myBrain platform is its ability to process EEG data while it is being acquired in real time and opens several opportunities for the assessment of neurological conditions. In the case of epilepsy, myBrain can be used for long-term EEG monitoring while discriminating potentially pathological events, in any environment. Due to its high capacity for online signal processing, myBrain can also be applied on the prediction of epileptic seizures, using other state-of-the-art algorithms [5,99].

7. Conclusions

The proposed wearable EEG platform comprises 32 pin-type dry electrodes, a wearable structure that accommodates all the platform, an epileptic event detection algorithm, wireless transmission infrastructure, all running on a high-level Linux[®] operative system. The system is based on a single-core ARM[®] COM that controls 4 sigma-delta ADCs to perform a sampling rate of 1 ksp/s with 24-bits resolution per channel. Even not being the least expensive system in terms of power consumption, the myBrain platform provides the highest channel density with high signal resolution and sampling rate available on COTS Linux[®]-based system, which gives a promising trade-off between the system features and power consumption. Furthermore, myBrain runs an epileptic event detection algorithm and triggers epilepsy alarms with no additional computational infrastructures.

The development of such monitoring platforms raises a new paradigm for high density bio-signals acquisition and online data processing. With the advent of the powerful ARM[®] microprocessors and affordable COTS electronics running high level operating systems that can be modulated for real-time performance with parallel data processing, the online pathological event detection can promote better patient's assessment and treatment. The proposed system can efficiently monitor epileptic patients in both inpatient and outpatient settings, and it may be a

promising tool for interpreting EEG activity for several other clinical and non-clinical applications, such as alertness, workload, stress and emotional response monitoring.


Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest.

Funding

This work is supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia with the reference project FCOMP 01 0124-FEDER-010909 [FCT/PTDC/SAU-BEB/100392/2008], FCOMP 01 0124 FEDER 021145 [FCT/PTDC/SAU-ENB/118383/2010] and by FEDER funds through the Programa Operacional Factores de Competitividade – COMPETE and National Funds through Fundação para a Ciência e Tecnologia with the reference Project: FCOMP-01-0124-FEDER-022674. This work is also supported by ADI Project “DoIT – Desenvolvimento e Operacionalização da Investigação de Translação” (project no. 13853, PPS4-MyHealth), funded by Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) through the Programa Operacional Factores de Competitividade (POFC).

ORCID

Francisco Pinho  <http://orcid.org/0000-0003-0640-8181>

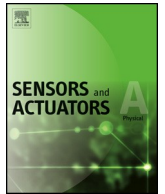
References

- [1] Evans DB, Hsu J, Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ.* 2013;91:546–546A.
- [2] Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology.* 2016;86:1524–1530.
- [3] Tatum IW, Winters L, Gieron M, et al. Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18:14–19.
- [4] Castellaro C, Favaro G, Salemi G, et al. Hardware for seizure prediction: towards wearable devices to support epileptic people. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2011 Annual International Conference of the IEEE.* Boston (MA): IEEE; 2011.
- [5] Iasemidis LD, Shiao DS, Pardalos PM, et al. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:532–544.
- [6] Brown L, van de Molengraft J, Yazicioglu RF, et al. A low-power, wireless, 8-channel EEG monitoring headset. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE.* Buenos Aires, Argentina: IEEE; 2010.
- [7] Seneviratne U, Mohamed A, Cook M, et al. The utility of ambulatory electroencephalography in

- routine clinical practice: a critical review. *Epilepsy Res.* 2013;105:1–12.
- [8] Faulkner HJ, Arima H, Mohamed A. The utility of prolonged outpatient ambulatory EEG. *Seizure.* 2012;21:491–495.
- [9] Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C, et al. Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor. *Epilepsia.* 2012;53:e93–e97.
- [10] Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, et al. Detection of epileptic seizures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot. *Seizure.* 2015;24:1–7.
- [11] Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PBC, et al. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav.* 2004;5:216–223.
- [12] Chi YM, Wang Y, Wang Y-T, et al. A practical mobile dry EEG system for human computer interfaces. In: *International Conference on Augmented Cognition.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
- [13] Advanced Brain Monitoring, Neurotechnology & Wireless EEG Headsets; [Internet]; [cited 2016 Aug 19]. Available from: <http://www.advancedbrainmonitoring.com/neurotechnology/>
- [14] Mobita wireless EEG system, MOBITA-W-32EEG; [Internet]; [cited 2016 Aug 19]. Available from: <https://www.biopac.com/product/mobita-32-channel-wireless-eeeg-system/>
- [15] NATUS Medical Incorporation, Xltek LTM Systems; [Internet]; [cited August 19, 2016]. Available from: http://www.natus.com/index.cfm?page=products_1&crd=224
- [16] Schulze-Bonhage A, Sales F, Wagner K, et al. Views of patients with epilepsy on seizure prediction devices. *Epilepsy Behav.* 2010;18:388–396.
- [17] Casson AJ, Smith S, Duncan JS, et al. Wearable EEG: what is it, why is it needed and what does it entail? In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS) 2008, 30th Annual International Conference of the IEEE.* Vancouver, Canada: IEEE; 2008.
- [18] Brenner RP, Drislane FW, Ebersole JS, et al. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2008;25:170–180.
- [19] Liang S-F, Shaw F-Z, Young C-P, et al. A closed-loop brain computer interface for real-time seizure detection and control. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE.* Buenos Aires, Argentina: IEEE; 2010.
- [20] Raghunathan S, Gupta SK, Ward MP, et al. The design and hardware implementation of a low-power real-time seizure detection algorithm. *J Neural Eng.* 2009;6:056005.
- [21] Young C-P, Hsieh C-H, Wang H-C. A low-cost real-time closed-loop epileptic seizure monitor and controller. In: *Instrumentation and Measurement Technology Conference, 2009 (I2MTC'09), IEEE.* Singapura, Republic of Singapura: IEEE; 2009.
- [22] Verma N, Shoeb A, Bohorquez J, et al. A micro-power EEG acquisition SoC with integrated feature extraction processor for a chronic seizure detection system. *IEEE J Solid-State Circuits.* 2010;45:804–816.
- [23] Chandler D, Bisasky J, Stanislaus JLVM, et al. Real-time multi-channel seizure detection and analysis hardware. In: *Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS), 2011 IEEE.* San Diego (CA): IEEE; 2011.
- [24] Van Helleputte N, Tomasik J, Galjan W, et al. A flexible system-on-chip (SoC) for biomedical signal acquisition and processing. *Sens Actuators A: Phys.* 2008;142:361–368.
- [25] Hsu C-M, Liao W-Y, Luo C-H, et al. The 2.4 GHz biotelemetry chip for healthcare monitoring system. *Sens Actuators A: Phys.* 2007;139:245–251.
- [26] Boquete L, Ascariz JMR, Cantos J, et al. A portable wireless biometric multi-channel system. *Measurement.* 2012;45:1587–1598.
- [27] Myung BR, Yoo SK. Development of 16-channels compact EEG system using real-time high-speed wireless transmission. *Engineering.* 2013;5:93.
- [28] Lin C-T, Chang C-J, Lin B-S, et al. A real-time wireless brain-computer interface system for drowsiness detection. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.* 2010;4:214–222.
- [29] Yuce MR. Implementation of wireless body area networks for healthcare systems. *Sens Actuators A: Phys.* 2010;162:116–129.
- [30] Voros NS, Antonopoulos CP. Cyberphysical systems for epilepsy and related brain disorders: multi-parametric monitoring and analysis for diagnosis and optimal disease management. London: Springer; 2015.
- [31] Cognionics Incorporation, 72-Channel Dry EEG Headset System; [Internet]; [cited 2016 Aug 23]. Available from: <http://www.cognionics.com/index.php/products/hd-eeeg-systems/72-channel-system>
- [32] Brain Products GmbH, Products & Applications, MOVE; [Internet]; [cited 2016 Aug 19]. Available from: <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=40>
- [33] Duan J, Chen C, Pun SH, et al. A wearable wireless general purpose bio-signal acquisition prototype system for home healthcare. In: *2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (iCBEB).* Macau: IEEE; 2012.
- [34] Liao L-D, Chen C-Y, Wang IJ, et al. Gaming control using a wearable and wireless EEG-based brain-computer interface device with novel dry foam-based sensors. *J Neuroeng Rehabil.* 2012;9:5.
- [35] Maia C, Nogueira LM, Pinho LM. Evaluating android OS for embedded real-time systems. In: *6th International Workshop on Operating Systems Platforms for Embedded Real-Time Applications (OSPERT);* 2010.
- [36] Christini DJ, Stein KM, Markowitz SM, et al. Practical real-time computing system for biomedical experiment interface. *Ann Biomed Eng.* 1999;27:180–186.
- [37] Hsu C-W, Chang C-C, Lin C-J. A practical guide to support vector classification. Taipei, Taiwan: Department of Computer Science, National Taiwan University; 2010.
- [38] Brown JH, Martin B. How fast is fast enough? Choosing between Xenomai and Linux for real-time applications. In: *Real-Time and Embedded Technology*

- and Applications Symposium, 2002. Proceedings Eighth IEEE. San Jose (CA): IEEE; 2002.
- [39] Abeni L, Goel A, Krasic C, et al. A measurement-based analysis of the real-time performance of Linux. In: 2012 International Conference on Biomedical Engineering (ICoBE). Penang, Malaysia: IEEE; 2012.
- [40] Alam M, Azad A. Development of biomedical data acquisition system in Hard Real-Time Linux environment. In: 2012 International Conference on Biomedical Engineering (ICoBE). Penang, Malaysia: IEEE; 2012.
- [41] Love R. Linux kernel development. Crawfordsville: Pearson Education; 2010.
- [42] Pinho F, Correia JH, Sousa NJ, et al. Wireless and wearable EEG acquisition platform for ambulatory monitoring. In: 2014 IEEE 3rd International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH). Rio de Janeiro, Brazil: IEEE; 2014.
- [43] Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10–20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987;66:376–382.
- [44] Brain Products GmbH, Products & Applications, actiCAP; [Internet]; [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=4>
- [45] Corporation M-M. 0908-Spring-loaded Pin 2017; [Internet]; [cited 2017 Jun 26]. Available from: <https://www.mill-max.com/products/pin/0908>
- [46] Instruments T. Low-noise, 8-channel, 24-bit analog front-end for biopotential measurements ADS1299. Datasheet; 2012.
- [47] IEC 60601-1. Medical electrical equipment – general requirements for basic safety and essential performance; 2015.
- [48] Pinho F, Ferreira J, Reis J, et al. Epileptic event detection algorithm for ambulatory monitoring platforms. In: 2014 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). Lisbon, Portugal: IEEE; 2014.
- [49] Adeli H, Ghosh-Dastidar S. Automated EEG-based diagnosis of neurological disorders: inventing the future of neurology. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010.
- [50] Safieddine D, Kachenoura A, Albera L, et al. Removal of muscle artifact from EEG data: comparison between stochastic (ICA and CCA) and deterministic (EMD and wavelet-based) approaches. *EURASIP J Adv Signal Process.* 2012;2012:1–15.
- [51] Moré JJ. The Levenberg–Marquardt algorithm: implementation and theory. *Numerical analysis.* Berlin: Springer; 1978. p. 105–116.
- [52] Casal L, La Mura G. Skin-electrode impedance measurement during ECG acquisition: method's validation. *J Phys.: Conf Ser.* 2016;705(1).
- [53] Team FE. Embedded Linux experts – free electrons; [Internet]; [cited 2017 Jun 26]. Available from: <http://free-electrons.com/>
- [54] Lopez-Gordo M, Sanchez-Morillo D, Valle FP. Dry EEG electrodes. *Sensors (Basel).* 2014;14:12847–12870.
- [55] iMac external features, ports, and connectors; [Internet]; [cited 2017 Jan 23]. Available from: <https://support.apple.com/en-us/HT204392>
- [56] Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, et al. Physiobank, physiotoolkit, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation.* 2000;101:e215–ee20.
- [57] Brain Products GmbH, Products & Applications, actiCHamp; [Internet]; [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.brainproducts.com/productdetails.php?id=42>
- [58] Saboor A, Rezeika A, Stawicki P, et al. SSVEP-based BCI in a smart home scenario. In: International Work-Conference on Artificial Neural Networks. Cádiz, Spain: Springer; 2017.
- [59] Pierce AM, Crouse MD, Green JJ. Evidence for an attentional component of inhibition of return in visual search. *Psychophysiology.* 2017 [Jun 5]. doi: 10.1111/psyp.12905.
- [60] Lourenço PR, Abbott W, Faisal AA. Supervised EEG ocular artefact correction through eye-tracking. *Advances in neurotechnology, electronics and informatics.* Rome: Springer; 2016. p. 99–113.
- [61] Tautan A-M, Mihajlovic V, Chen Y-H, et al. Signal quality in dry electrode EEG and the relation to skin-electrode contact impedance magnitude. In: BIODEVICES. Lorre Valey, France; 2014.
- [62] Tăuțan A-M, Serdijn W, Mihajlović V, et al. Framework for evaluating EEG signal quality of dry electrode recordings. In: 2013 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). IEEE; 2013.
- [63] Acunzo DJ, MacKenzie G, van Rossum MC. Systematic biases in early ERP and ERF components as a result of high-pass filtering. *J Neurosci Methods.* 2012;209:212–218.
- [64] Ries AJ, Touryan J, Vettel J, et al. A comparison of electroencephalography signals acquired from conventional and mobile systems. *J Neurosci Neuroeng.* 2014;3:10–20.
- [65] Zander TO, Lehne M, Ihme K, et al. A dry EEG-system for scientific research and brain–computer interfaces. *Front Neurosci.* 2011;5:53.
- [66] Hajra SG, Liu CC, Song X, et al. Developing brain vital signs: initial framework for monitoring brain function changes over time. *Front Neurosci.* 2016;10.
- [67] Cheng M, Gao X, Gao S, et al. Design and implementation of a brain-computer interface with high transfer rates. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002;49:1181–1186.
- [68] Renard Y, Lotte F, Gibert G, et al. Openvibe: an open-source software platform to design, test, and use brain–computer interfaces in real and virtual environments. *Presence.* 2010;19:35–53.
- [69] Falzon O, Camilleri KP, Muscat J. The analytic common spatial patterns method for EEG-based BCI data. *J Neural Eng.* 2012;9:045009.
- [70] Kothe CA, Makeig S. BCILAB: a platform for brain–computer interface development. *J Neural Eng.* 2013;10:056014.
- [71] Legény J, Vicianá-Abad R, Lécuyer A. Toward contextual SSVEP-based BCI controller: smart activation of stimuli and control weighting. *IEEE Trans Comput Intell AI Games.* 2013;5:111–116.
- [72] Yu Y-H, Lu S-W, Chuang C-H, et al. An inflatable and wearable wireless system for making 32-channel

- electroencephalogram measurements. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Engng* 2016;24:806–813.
- [73] Matthews R, McDonald NJ, Fridman I, et al. The invisible electrode – zero prep time, ultra low capacitive sensing. In: *Proceedings of the 11th International Conference on Human-Computer Interaction*, Las Vegas, USA; 2005.
- [74] Toyama S, Takano K, Kansaku K. A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface. *Front Neur*. 2012;3.
- [75] Lee SM, Kim JH, Byeon HJ, et al. A capacitive, biocompatible and adhesive electrode for long-term and cap-free monitoring of EEG signals. *J Neural Eng*. 2013;10:036006.
- [76] Wyckoff SN, Sherlin LH, Ford NL, et al. Validation of a wireless dry electrode system for electroencephalography. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12:1.
- [77] Ferree TC, Luu P, Russell GS, et al. Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:536–544.
- [78] Wu J, Jia W, Xu C, et al. Impedance analysis of ZnO nanowire coated dry EEG electrodes. *JBEI*. 2017;3:44.
- [79] Stern JM, Engel J. *Atlas of EEG patterns*. 1st ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [80] Lin C-T, Liao L-D, Liu Y-H, et al. Novel dry polymer foam electrodes for long-term EEG measurement. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011;58:1200–1207.
- [81] Chi YM, Wang Y-T, Wang Y, et al. Dry and noncontact EEG sensors for mobile brain-computer interfaces. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2012;20:228–235.
- [82] Salvo P, Raedt R, Carrette E, et al. A 3D printed dry electrode for ECG/EEG recording. *Sens Actuators A: Phys*. 2012;174:96–102.
- [83] Zhou W, Song R, Pan X, et al. Fabrication and impedance measurement of novel metal dry bioelectrode. *Sens Actuators A: Phys*. 2013;201:127–133.
- [84] Fiedler P, Griebel S, Pedrosa P, et al. Multichannel EEG with novel Ti/TiN dry electrodes. *Sens Actuators A: Phys*. 2015;221:139–147.
- [85] G. Tec, g.Nautilus – g.tec’s wireless EEG system with active electrodes; [Internet]; [cited 2016 Aug 19]. Available from: <http://www.gtec.at/Products/Hardware-and-Accessories/g.Nautilus-Specs-Features>
- [86] Liu Z-h. OMAPL138-based systematic study on portable EEG detection system. *Int J Sci Res*. 2016;5:3.
- [87] Wali MK, Murugappan M, Ahmmad RB. Development of EEG data acquisition device by using single board computer. *IJMEI*. 2013;5:191–200.
- [88] Hazrati MK, Husin HM, Hofmann UG. Wireless brain signal recordings based on capacitive electrodes. In: 2013 IEEE 8th International Symposium on Intelligent Signal Processing (WISP). Funchal, Portugal: IEEE; 2013.
- [89] Wang Y, Gao X, Hong B, et al. Brain-computer interfaces based on visual evoked potentials. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2008;27:64–71.
- [90] Lin Y-P, Wang Y, Jung T-P. Assessing the feasibility of online SSVEP decoding in human walking using a consumer EEG headset. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11:1.
- [91] Martišius I, Damaševičius R. A prototype SSVEP based real time BCI gaming system. *Comput Intell Neurosci*. 2016;2016:Article ID 3861425. doi: 10.1155/2016/3861425
- [92] Guo L, Rivero D, Dorado J, et al. Automatic epileptic seizure detection in EEGs based on line length feature and artificial neural networks. *J Neurosci Methods*. 2010;191:101–109.
- [93] Zainuddin Z, Huong LK, Pauline O. Reliable epileptic seizure detection using an improved wavelet neural network. *AMJ*. 2013;6:308.
- [94] Yadav R, Agarwal R, Swamy MNS. A novel morphology-based classifier for automatic detection of epileptic seizures. In: 2010 IEEE Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Buenos Aires, Argentina: IEEE; 2010.
- [95] Tzallas AT, Tsipouras MG, Tsalikakis DG, et al. Automated epileptic seizure detection methods: a review study. In: Stevanovic D, editor. *Epilepsy - Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects*, InTech, DOI: 10.5772/31597. Available from: <https://www.intechopen.com/books/epilepsy-histological-electroencephalographic-and-psychological-aspects/automated-epileptic-seizure-detection-methods-a-review-study>
- [96] Urigüen JA, Garcia-Zapirain B. EEG artifact removal-state-of-the-art and guidelines. *J Neural Eng*. 2015;12:031001.
- [97] Vergult A, De Clercq W, Palmi A, et al. Improving the interpretation of ictal scalp EEG: BSS-CCA algorithm for muscle artifact removal. *Epilepsia*. 2007; 48:950–958.
- [98] Gwin JT, Gramann K, Makeig S, et al. Removal of movement artifact from high-density EEG recorded during walking and running. *J Neurophysiol*. 2010; 103:3526–3534.
- [99] Myers MH, Padmanabha A, Hossain G, et al. Seizure prediction and detection via phase and amplitude lock values. *Front Hum Neurosci*. 2016;10.



Flexible three-dimensional microelectrode array for neural applications



A.C. Peixoto^{a,*}, S.B. Goncalves^a, F. Pinho^a, A.F. Silva^b, N.S. Dias^{c,d,e}, J.H. Correia^a

^a Department of Industrial Electronics, University of Minho, Campus of Azurem, 4800-058 Guimarães, Portugal

^b MIT Portugal Program, University of Minho, School of Engineering, Campus of Azurem, Guimarães, Portugal

^c Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, 4710-057 Braga, Portugal

^d DIGARC, Polytechnic Institute of Cávado and Ave, 4750-810 Barcelos, Portugal

^e ICVS/3B's – PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

article info

Article history:

Received 19 March 2014

Received in revised form 24 June 2014

Accepted 24 June 2014

Available online 2 July 2014

Keywords:

Aluminum

Neural electrode

Microfabrication

Dicing

Flexible

abstract

A neural electrode array design is proposed with 3 mm long sharpened pillars made from an aluminum-based substrate. The array is composed by 25 electrically insulated pillars in a 5 × 5 matrix, in which each aluminum pillar was precisely machined via dicing saw technique. The result is an aluminum structure with high-aspect-ratio pillars (19:1), each with a tip radius of 10 μm. A thin-film of platinum was deposited via sputtering technique to perform the ionic signal transduction. Each pillar was encapsulated with an epoxy resin insulating the entire pillar excluding the tip. This process resulted in mechanically robust electrodes each capable of withstanding loads up to 200 mN before bending. The array implantation tests were conducted on agar gel at speeds of 50 mm/min, 120 mm/min and 180 mm/min which resulted in average implantation forces of 119 mN, 145 mN and 150 mN, respectively. Insertion and withdrawal tests were also performed in porcine cadaver brain showing a necessary force of 66 mN for successful explantation. A three point flexural test demonstrated a displacement of 0.8 mm before array's breakage. The electrode's impedance was characterized showing a near resistive impedance of 385 kΩ in the frequency range from 2 kHz to 125 kHz. The resultant array, as well as the fabrication technique, is an innovative alternative to silicon-based electrode solutions, avoiding some fabrication methods and limitations related to silicon and increasing the mechanical flexibility of the array.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The ability to access areas of the brain in order to record neural electrical activity or to perform functional stimulation is a key feature to understand the neurophysiological processes and to restore the nervous system's lost functionalities [1]. Advances in microtechnologies allowed the development of micrometer size instruments to interact with neural tissue. These instruments, known as neural electrodes, are usually invasive, of small size, and with multiple channels.

Currently, there are many neural electrode approaches and designs [2]. The Michigan probe [3] and the Utah array [4] stand out due to their high-density of electrodes, tridimensional nature and efficacy in long term recording.

These two approaches are based on silicon microfabrication. This implies that their fabrication is heavily dependent on CMOS technology, which is readily and easily available due to the massification of consumer electronics. Due to this fact, there's a significant advantage on using standard microfabrication techniques. However, this implies that the entire process will be based on silicon.

Despite the many advantages of silicon, brittleness stands out as a major disadvantage when interacting with biological tissues. A logical evolution toward bio-integration would be the use of materials with superior flexibility than silicon.

Both arrays are commercially available but are limited to cortical regions, due to the size of the electrodes being restricted to 1.5 mm. Longer electrodes have been achieved by using μ-wire electrical discharge machining [5]. Longer electrodes like these would allow the exploration of other brain structures of great importance for neurophysiology, such as the hippocampus [6]. Rats are commonly used as animal models by neurobiologists to better understand the human brain [7]. In rats the hippocampus is situated between 2 and 4 mm below the surface [8]. In this paper

* Corresponding author. Tel.: +351 967947793.

E-mail addresses: ID3251@alunos.uminho.pt, alexbr82@gmail.com (A.C. Peixoto).

we describe an array consisting of 25 electrodes, each able to reach 3 mm below the brain surface. At this depth the electrodes are able to reach the hippocampus. Aluminum was used as structural material and also as electrical conductor for the acquired signals.

Epoxy resin was used as encapsulation and also as structural adhesive between micropillars. The combination of these two materials allows greater flexibility than silicon. A sputtered thin-film of platinum was used as the transduction layer between signal acquisition electronics and neural activity. By introducing materials with higher degree of flexibility than silicon, this approach decreased the mechanical mismatch between the brain and the array, reducing possible trauma due to brain mechanical dynamics [9]. By avoiding some advanced microfabrication techniques such as reactive ion etching and chemical vapor deposition, the present approach is more cost-effective than the two aforementioned alternatives. Although using alternative materials, the processes are based on standard microfabrication techniques, this means that the arrays can be manufactured in batches with a throughput yield similar to silicon. The fabrication steps are described in detail, the array is morphologically and mechanically characterized, and the platinum thin-film electrodes are electrochemically characterized.

This paper also offers a significant improvement in several aspects over a previously described aluminum array [10]. The present encapsulation process relies on the deposition and selective removal of the resin around each pillar, while in the previous version an anodizing process was used. While the present approach performs a uniform and sealed layer the previous relies on aluminum oxide, which has nanopores that are inherent of the anodizing process [11]. Also, the present approach is simpler since it avoids the need of a special set-up to inject a controlled current from the array to the cathode while submerged in an acidic solution [12]. The reproducibility is increased in the present version, because it relies on the precision of the dicing machining to deinsulate the tips and control the electrode's active area. The new array has a density of 2.8 electrodes per mm² which is more than double the density of the previous version. Higher electrode densities allow higher spatial resolution of the brain activity, which is of great value to better understand brain functions [13]. Finally, the pillars' aspect-ratio almost doubled going from 12:1 to 19:1. This reduction in the pillar's cross-section is very important since it is crucial for neural electrodes to displace the minimum quantity of neural tissue [6].

2. Array design

Due to the various applications of invasive electrodes in neurophysiology, the array's design should be made according to a specific application. Arrays with high-density are preferred when used for applications such as neuroprosthetics or for mapping the interaction between diverse brain's regions [2,10]. The described array has 25 electrodes, one at each tip of a micropillar, with a spacing of 600 μm between each, resulting in an electrode density of 2.8 electrodes per mm².

It is also important that the micropillars cause minimum tissue trauma due to insertion and subsequent tissue displacement. It was a major concern to design a probe that would displace the smallest volume of brain tissue during insertion. This implies that the pillars should have the smallest cross section possible. Each micropillar has a cross section of 160 μm x 160 μm and 3 mm of length, which results in a high-aspect-ratio of 19:1. Each micropillar has a pyramidal profile with a tip radius of 10 μm . These sharp tips reduce the insertion force for penetration, subsequently reducing insertion trauma by minimizing tissue dimpling and compression [15].

The thin and long profile of the pillars requires that their mechanical properties should withstand the axial forces needed

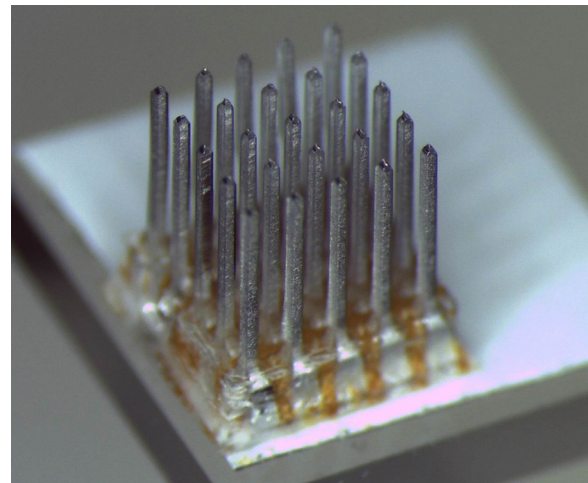


Fig. 1. Perspective view of the 5 × 5 electrode array.

for penetration without buckling or breaking, as well as to withstand the shear stresses due to imperfect insertion, namely, angled penetration and movement during penetration. Each pillar consists of a combination of an aluminum pillar and a thick epoxy coating all around the pillar. The aluminum has a compressive strength of approximately 70 N/mm² while the epoxy has a compressive strength of 65 N/mm² [12,13]. Although with a significantly smaller compressive and shear strength than silicon, aluminum and epoxy offer superior strength than the soft and viscoelastic brain tissue (Table 1). Also the penetration forces of cylindrical probes ranging from 100 μm to 200 μm in diameter have been reported to be below 15 mN in the rat brain [15]. For this magnitude of forces, both materials have the mechanical properties to withstand penetration without bending, as shown in the results section. In the case of imperfect insertions, the probes can be subjected to shear forces, which could bend them and lead to breakage. Aluminum and epoxy are ductile materials; this property gives the probes a greater degree of flexion than silicon.

Signal quality is of great importance, since neural signals have a magnitude of power in the order of few micro-watts. At this scale, signal attenuation due to electrical resistance becomes important, therefore the conducting material should have the least possible amount of resistance. Aluminum is inherently an excellent electrical conductor with resistivity values of approximately 26.9 n Ωm , which makes it an appropriate choice for conducting electrical signals [17]. This characteristic offers an electrical advantage over doped silicon, which has been reported to have a resistivity of 50 $\mu\Omega\text{m}$ [18], which is a difference of 3 orders of magnitude between aluminum and doped silicon. Table 1 compares the different materials properties.

It was necessary to select a material to perform the ionic transduction at each tip since aluminum is not adequate to perform the charge transfer at the electrode–electrolyte interface. Platinum has been widely used as a neural electrode for recording and stimulation, with evidences of chemical stability in saline, highly polarizable, and with relative high charge-injection limits [18–20]. A thin-film of Platinum was deposited via DC sputtering at each electrode, allowing the transduction of electrical signals from the neuronal tissue. Fig. 1 shows a perspective view of the final array.

3. Array fabrication

The fabrication process for the proposed electrode design used a combination of standard CMOS processes such as wafer dicing, wet-etching, thin-film deposition; and also non-standard processes such as microcasting and adhesive bonding. Although the

Table 1
Material properties comparison.

Parameter	Unit	Brain [19]	Aluminum [17]	Hysol 3430 [16]	Silicon [20]
Young's modulus	GPa	19×10^{-6}	70	3.21	190
Shear strength	MPa	–	75	–	7000
Resistivity	$\text{K}\Omega\text{m}$	–	2.69×10^{-8}	3×10^{15}	700×10^{-6a}
Compressive strength	N/mm^2	16×10^{-3}	70	65	8300
Cost	–	–	\$	\$	\$\$

^a Highly doped silicon [18].

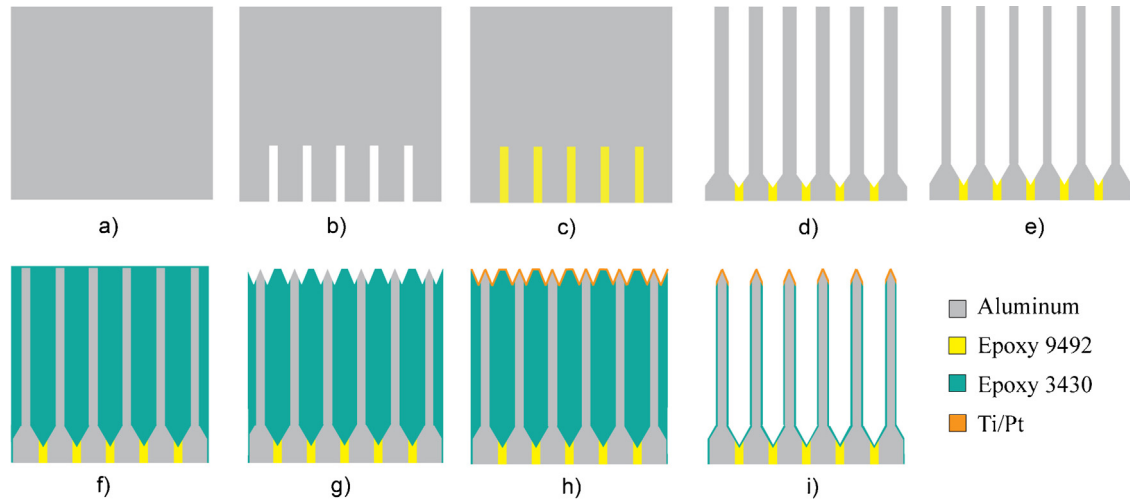


Fig. 2. Fabrication steps.

wafer dicing is usually performed on silicon, our process technology applied it for dicing aluminum and epoxy resin.

All dicing steps were performed on a Disco DAD 2H/6T dicing machine, equipped with Disco ZHDG blades capable of performing 3 mm deep, 350 μm wide cuts and V-shaped grooves. The substrate used was a 99% pure aluminum block, 25 mm wide and 4 mm thick (Fig. 2a). The first series of cuts were performed on one of the surfaces that we will define as the “backside” of the array. These cuts outlined the pads’ region. These pads made the electrical connection between each electrode tip and the acquisition electronics. The cuts have a grid pattern with a spacing of 600 μm and depth of 1 mm (Fig. 2b). Afterwards, the resultant cavities were filled with an epoxy resin (Hysol 9492) that serves as electrical insulation between each pillar, individualizing all the electrodes and also acting as the structural bond between pillars [24]. The polymer was injected over the backside, forcing out any air remaining inside the grooves and replacing the empty space between pads with the epoxy resin. After the curing of the polymer, the backside surface was abraded with small grit sandpaper to remove the excess polymer, resulting in a smooth surface (Fig. 2c).

The epoxy resin was selected as the bonding material due to its high-level of adhesion to aluminum, excellent electrical insulation and chemical resistance [25].

With the backside defined, the substrate was turned over in order to create the pillars. A program was performed to cut a matrix of 3 mm deep and 250 μm wide pillars (Fig. 2d). Each pillar was centered with each pad. After this dicing stage, a significant amount of burr was formed at the pillars’ edges. In order to remove the burr and also to decrease the pillars’ cross section, the array was immersed in 20 mL of aluminum etchant at 50 °C for 70 min [26]. The etchant was constantly circulating through the pillars with the aid of a magnetic stirrer. As a result of the etching step, extremely thin aluminum pillars were achieved (Fig. 2e). The pillars’ dimensions will be discussed in further detail in the next section. Although visually, the epoxy appeared to be slightly

discolored by the etching bath, it remained strong enough for normal handling.

A second step of casting was performed, this time to completely fill the space between pillars with epoxy resin (Fig. 2f). The next cutting step had a twofold purpose: one was to sharpen the pillars’ tips to facilitate insertion into the brain tissue and the second was to guarantee the deposition of the Platinum thin-film only on the tips. The tips were formed by passing a V-shaped blade on the top of each pillar (Fig. 2g).

In the resulting surface was deposited a layer of 70 nm of titanium (Ti) followed by a 200 nm layer of platinum (Pt). The Pt layer will allow an efficient charge transfer between the electrode and electrolyte (neural tissue) while Ti serves as an adhesive layer. The Ti layer was deposited using electron beam evaporation at a starting pressure of 2.8×10^{-6} mBar while supplying a current of 60 mA and a potential of 7 kV. The duration of the deposition was 5 min and the maximum temperature measured at the substrate was 60 °C. The Pt layer deposited using DC sputtering at a starting pressure of 3.3×10^{-6} mBar while supplying a current of 60 mA and a potential of 7 kV. The duration of the deposition was 3 min and the maximum temperature measured at the substrate was 45 °C (Fig. 2h).

Afterwards, a third step of dicing was performed to remove the excess epoxy, resulting in the high-aspect-ratio pillars. The resulting pillars have a core of aluminum to serve as a pathway for neural signals to be transmitted from the tips to the pads. The epoxy layer serves as an electrical insulator, blocking the aluminum core to receive unwanted neural activity (Fig. 2i). Photos of the fabrication steps are shown in Fig. 3.

4. Results

4.1. Morphological

A total of 4 arrays were used for the measurement of the array’s dimensions. After the wet etching process the aluminum pillars

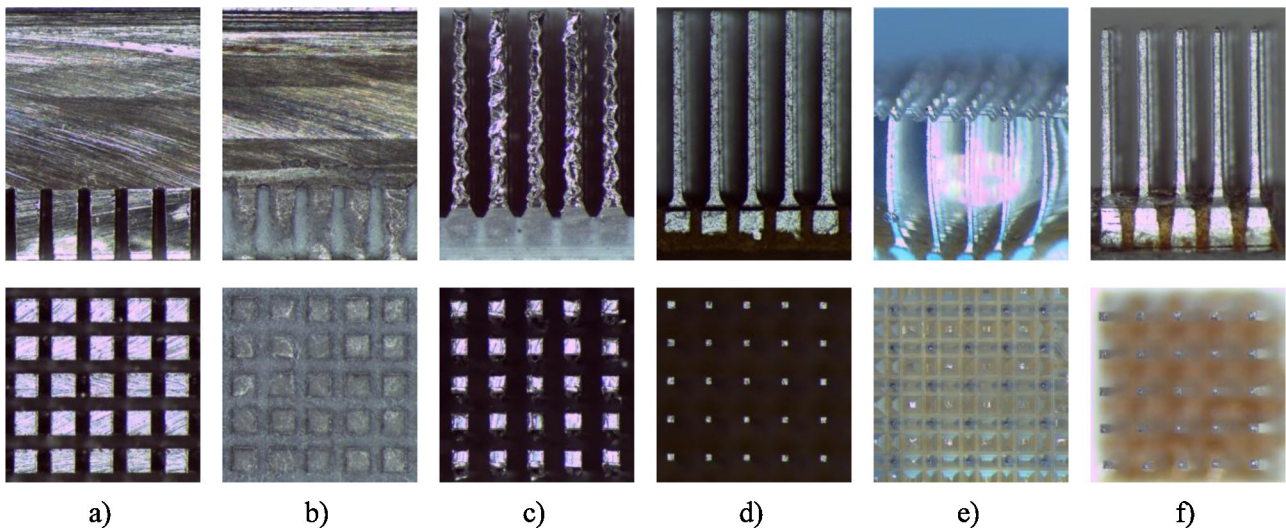


Fig. 3. Structure fabrication. First row photos correspond to the side view and second row photos correspond to either top or bottom view: (a) aluminum substrate with pads region delimitation; (b) pads' grooves filled with epoxy resin; (c) pillars after dicing stage; (d) pillars after the wet-etching step; (e) casted array with tips (optical distortion due to the convex shape of the epoxy); (f) final array structure.

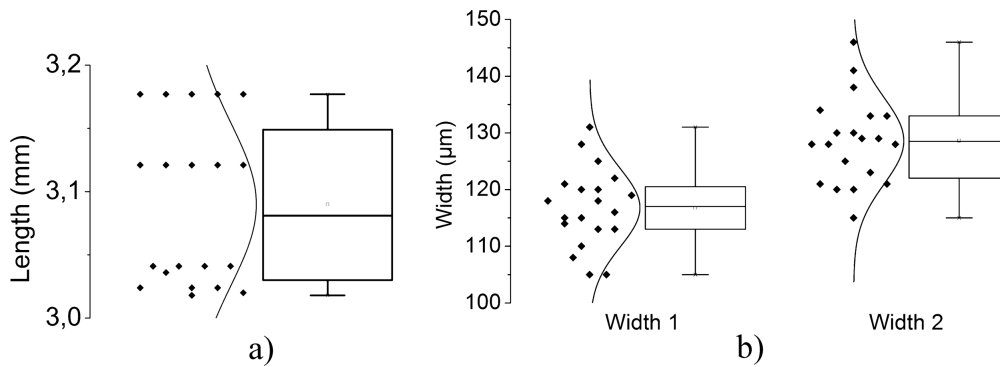


Fig. 4. Box plot with normal distribution of the aluminum pillars after wet-etching: (a) length of the pillars; (b) width of the pillars in the first direction and second direction (width 1 and width 2).

were measured to verify the variation that the corrosion introduces to their main dimensions. In a population of 20 samples, the average length was 3.09 mm with a standard deviation of 0.06 mm. Since aluminum is ductile and each cut creates small amounts of burr at the pillars' edges, it was important to observe the different widths between the first and second series of cuts when creating the pillars (Fig. 3c). These cuts are perpendicular so there should be a small difference in widths between two perpendicular sides of each pillar. For these measurements, 20 samples positioned at the perimeter of

each array were used. All widths were measured at middle height of each pillar. The average width was 117 µm for the first direction and 129 µm for the second direction; both standard deviations were of 7 µm. The width difference between the two directions showed no statistical significance ($p < 0.05$; T -test). Fig. 4 shows the box plot for each group of measurements.

Fig. 5 shows the main dimensions that define each pillar with the epoxy coating. The pillars are 3 mm long and 160 µm wide, with a pyramidal shaped tip. The encapsulating epoxy is approximately

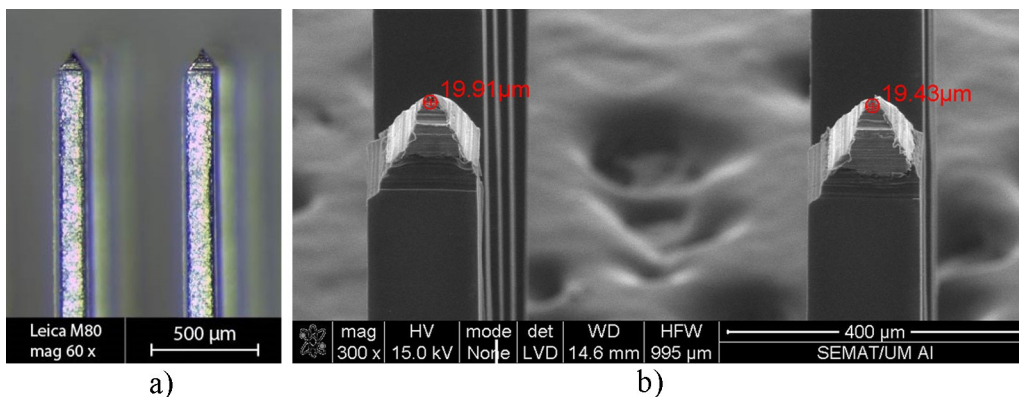


Fig. 5. Detailed view of the final pillars: (a) pillars lateral view coated with an epoxy layer; (b) tip morphology.

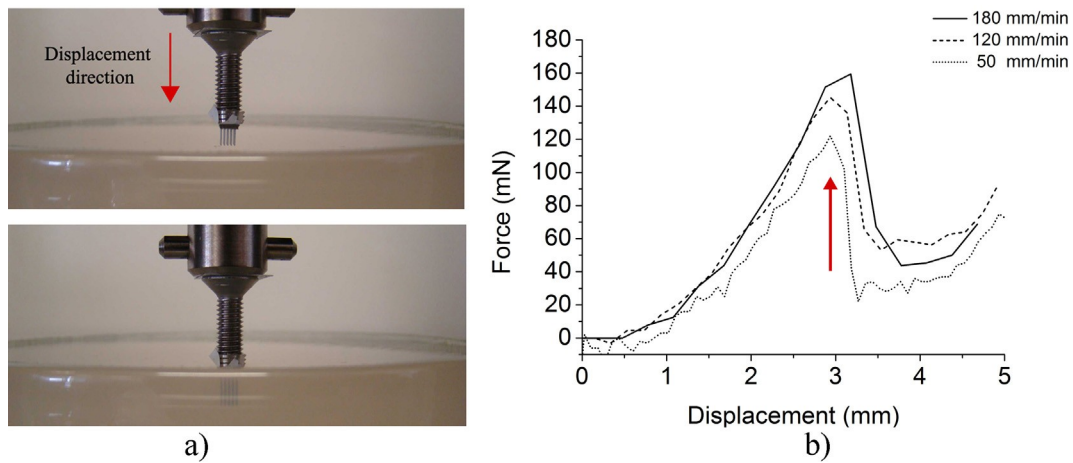


Fig. 6. Mechanical insertion tests on 0.5% agar gel: (a) insertion setup. Top picture, array before implantation, bottom picture, array fully implanted; (b) force versus displacement for the three tested speeds. The penetration moment is highlighted with a red arrow. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

20 μm thick. We have achieved alignment accuracies of 30 μm between the wafer's upper and back sides and of 6 μm between the epoxy layer and the aluminum pillar. The level of accuracy depends on the optical magnification of the dicer's microscope.

The measured tip radius was 10 μm . The pillars' base is an aluminum block of 400 $\mu\text{m} \times 400 \mu\text{m} \times 750 \mu\text{m}$. The tip measurement was performed in a FEI Nova NanoSemTM 200. All other measurements were performed with Leica M80TM stereo microscope and Leica LASTM software.

4.2. Mechanical

The mechanical tests focused on the force required to implant and explant the array on agar brain phantom and also on porcine cadaver brain. The tests were performed on a Shimadzu AG-IS dynamometer equipped with a 50 N load cell capable of a 5 mN resolution. Agar gel has been widely used as an in vitro alternative for brain tissue [27–29]. The insertion mechanics were tested in 0.5% agar gel which mimics the brain cortex. Fig. 6a shows the setup arrangement for the implantation tests. The array was attached to the dynamometer shaft, which moved downward toward the agar gel at a predetermined speed. The shaft was set to move at three different speeds, namely, 180 mm/min, 120 mm/min and 50 mm/min. Fig. 6b shows the force applied versus the array's displacement toward the gel.

In Fig. 6b was observed an increase on the force applied on the initial stage while still subjected to the gel's resistance until the moment where the electrodes' tips appear to pierce the surface. Beyond this moment, as expected, there was an abrupt drop in the required load. After the electrode's full penetration there was a slight increase in the curve's slope, indicating that the array's base was pushing against the gel. It could be concluded that the maximum force coincided with the necessary load for piercing the gel and beginning implantation. By increasing the implantation speed, the force needed to penetrate the agar increased as well. The acquired data is summarized in Table 2.

Between the three tested speeds there is a maximum variation of force of 1.24 mN per electrode. The average implantation

force is considerably lower than our previous thicker probe [10] and in the same order of magnitude of Das et al. [29]. Implantation tests with similar parameters as the agar gel were performed on porcine cadaver brain with the purpose of testing the array robustness, these tests showed significant tissue dimpling without implantation success. Penetration of the *duramater* and subsequent implantation on the brain was only possible when displacements of four times the length of the electrodes were applied, which suggests that for a high-density electrode matrix it is necessary the use of impact insertion techniques to avoid massive tissue dimpling and compression before penetration [30]. Successful implantation could only be verified through explantation data, since it could not be observed from the penetration curve. Fig. 7a shows the withdrawal data on porcine cadaver brain while Fig. 7b shows the data related to the agar gel. Each figure shows the key moment highlighted by a red arrow. Moment 1 is where the brains' surface is in its relaxed state, in moment 2 there is a maximum tension applied and in moment 3 there is a complete detachment between the array and the tested material. Moment 1 happens because the array goes from a state of actively compressing the brain tissue to a relaxation state. The rise in tension during withdrawal is due to the drag forces between the electrodes and the surrounding material. This could be observed clearly in the cadaver brain as it followed the array trajectory originating a temporary protuberance in the region of implantation (moment 2). This was followed by a drop in the applied tension which led to the instant where the array was completely detached from the brain (moment 3). For the brain, the difference in force between brain relaxation and maximum tension was of 66 mN. This suggests that the array was fully implanted prior to removal. Besides this analysis the full implantation in agar could also be observed visually (Fig. 6a bottom).

A destructive test was performed against a glass substrate to acquire the force needed to bend the pillars. At a displacement rate of 5 mm/min, the measured buckling load was 5 N. This buckling load is inferior to silicon probes since aluminum has inferior Young's modulus [31].

A flexibility test was performed using the three point flexural test. The tested sample was 20 mm wide and 9.6 mm long. The

Table 2
Statistical data of the implantation tests.

Implantation speed (mm/mim)	Number of samples	Average maximum force (mN)	Standard deviation (mN)	Average maximum force per electrode (mN)
50	4	119	8	4.76
120	4	145	8	5.8
180	4	150	2	6

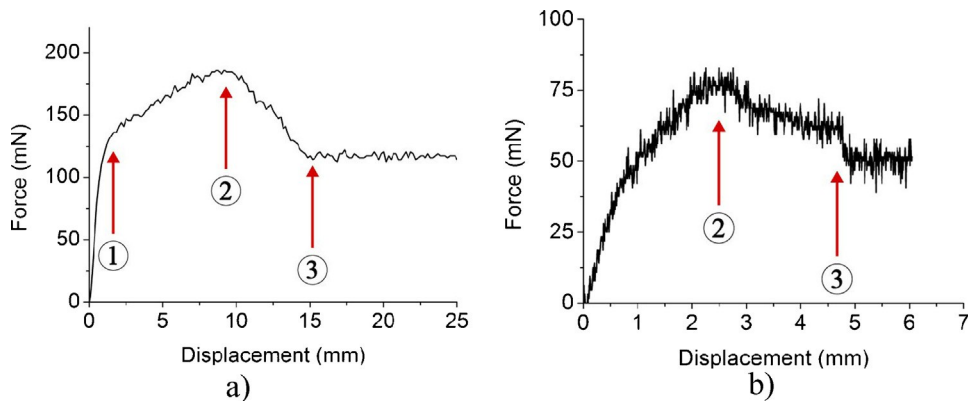


Fig. 7. Withdrawal results with key moments highlighted by red arrows. Moment 1, brain relaxation; moment 2, maximum tension; moment 3 complete detachment; (a) porcine cadaver brain; (b) agar gel.

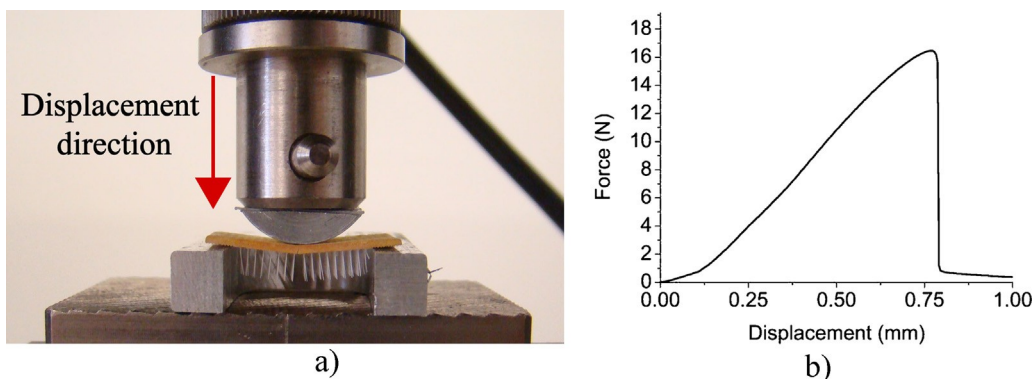


Fig. 8. Three point flexural test set up and results; (a) aluminum base with 15 mm spacing between support points. The picture was taken at the moment of rupture. (b) Force versus displacement graph.

support was made of aluminum with 15 mm spacing between support points (Fig. 8a). A downward force was applied in the middle of the sample with a cylindrical aluminum support until sample rupture could be observed. A maximum deflection before rupture of 0.8 mm was achieved (Fig. 8b).

4.3. Electrochemical

The electrochemical impedance characteristics of the platinum thin-film were obtained using a Gamry Reference 600™ Potentiostat/Galvanostat. A three-electrode chemical cell configuration with an Ag/AgCl reference electrode and a large area platinum counter electrode were used. The corresponding area of the platinum thin-film tested as the working electrode was

of 38.4 mm². The electrolyte used was a saline solution with a concentration of 0.9% of NaCl. The experiment was carried out at room temperature. The alternate current excitation voltage was 10 mV with a frequency range from 1 Hz to 1 MHz. Fig. 9a shows the Bode plot of the impedance magnitude versus frequency for the platinum thin-film. Three readings of the same sample were performed for increased measurement reliability. At 1 kHz the average impedance was 385 Ω . The impedance at this specific frequency is of neurobiological interest because the neuronal cell's action potential has a duration close to 1 ms, and therefore, provides the attenuation introduced by the electrode for this range of frequencies. The electrode exhibits a near-resistive phaseangle in the frequency range between 2 kHz and 125 kHz (Fig. 9b), and a capacitive behavior for the remaining frequencies.

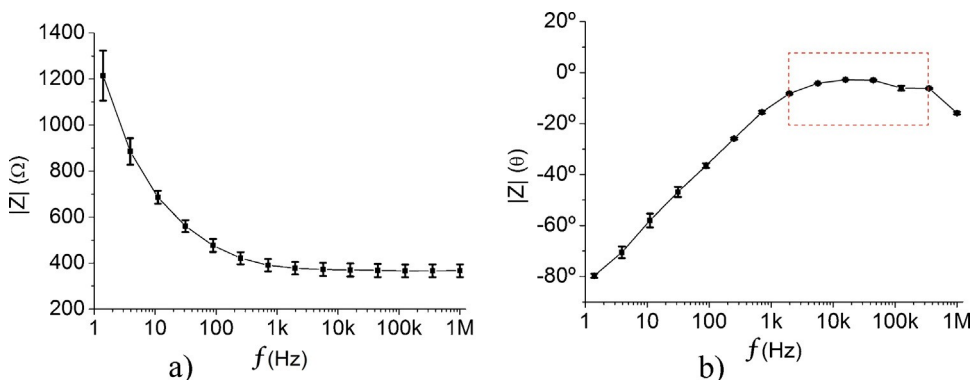


Fig. 9. Bode plot of the electrochemical impedance spectroscopy of the electrode in saline solution: (a) magnitude; (b) phase angle with highlight of the near resistive region.

5. Conclusions

The present work demonstrated that despite the challenges of micromachining aluminum, it is possible to fabricate high-aspect-ratio structures employing only dicing and wet-etching techniques. The aluminum-based substrate proved to be a possible alternative to silicon-based arrays by offering some advantages in terms of flexibility and electrical conductivity. The fabrication approach is cost-effective by avoiding advanced microfabrication techniques. Although the wet-etching step introduces some variations in the pillar's width, the encapsulating process corrects these variations by relying in the dicing machine's high resolution. The electrode array has the ability to penetrate deeper than commercially available arrays and is not subject to breakage during insertion. The result was a robust invasive neural electrode array with 3 mm long pillars with the ability to penetrate agar brain phantom and porcine cadaver brain tissue. Results showed that increasing implantation speeds would increase penetration forces in agar gel proportionally. The three point flexural test showed the ability of the array to bend made possible by the combination of aluminum and epoxy resin at its base. The platinum coating demonstrated through the electrochemical tests in saline solution to have the required performance for neural tissue interface. The present fabrication method can be applied to other metals, allowing alternate structural materials instead of silicon in the design of neural array. Overall, the proposed design and fabrication procedure is an eligible alternative for neural signal recording and stimulation systems and also offers a contribution to the future of flexible implantable devices.

Acknowledgments

A.C. Peixoto is supported by the Portuguese Foundation for Science and Technology under grant SFRH/BD/89509/2012. This work was supported by FCT with the reference project FCOMP 01 0124-FEDER-010909 (FCT/PTDC/SAU-BEB/100392/2008). The authors wish to thank Professor Senentxu Lanceros-Mendez for kindly granting access to the Shimadzu dynamometer and also to Pedro Libânio Martins for the valuable suggestions and technical assistance during the implantation tests.

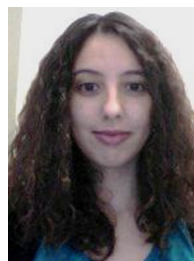
References

- [1] R.A. Normann, Technology insight: future neuroprosthetic therapies for disorders of the nervous system, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 3 (8) (2007) 444–452.
- [2] K.C. Cheung, Implantable microscale neural interfaces, *Biomed. Microdevices* 9 (December (6)) (2007) 923–938.
- [3] K.D. Wise, Wireless integrated microsystems: wearable and implantable devices for improved health care, in: *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference*, 2009, pp. 1–8.
- [4] A. Sharma, L. Rieth, P. Tathireddy, R. Harrison, H. Oppermann, M. Klein, M. Töpfer, E. Jung, R.A. Normann, G. Clark, F. Solzbacher, Long term in vitro functional stability and recording longevity of fully integrated wireless neural interfaces based on the Utah Slant Electrode Array, *J. Neural Eng.* 8 (August (4)) (2011).
- [5] P. Tathireddy, D. Rakwal, E. Bamberg, F. Solzbacher, Fabrication of 3-dimensional silicon microelectrode arrays using micro electro discharge machining for neural applications, in: *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference*, Transducers, 2009, pp. 1206–1209.
- [6] J. Csicsvari, D.A. Henze, B. Jamieson, K.D. Harris, A. Sirota, P. Barthó, K.D. Wise, G. Buzsáki, Massively parallel recording of unit and local field potentials with silicon-based electrodes, *J. Neurophysiol.* 90 (2) (2003) 1314–1323.
- [7] N.A. Fineberg, M.N. Potenza, S.R. Chamberlain, H.A. Berlin, L. Menzies, A. Bechara, B.J. Sahakian, T.W. Robbins, E.T. Bullmore, E. Hollander, Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review, *Neuropsychopharmacology* 35 (February (3)) (2010) 591–604.
- [8] G. Paxinos, C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates – Part 1*, 6th ed., Elsevier Inc., 2007.
- [9] T. Kim, J.G. McCall, Y.H. Jung, X. Huang, E.R. Siuda, Y. Li, J. Song, Y.M. Song, H.A. Pao, R.-H. Kim, C. Lu, S.D. Lee, I.-S. Song, G. Shin, R. Al-Hasani, S. Kim, M.P. Tan, Y. Huang, F.G. Omenetto, J.A. Rogers, M.R. Bruchas, Injectable, cellular-scale optoelectronics with applications for wireless optogenetics, *Science* 340 (April (6129)) (2013) 211–216.
- [10] A.C. Peixoto, S.B. Goncalves, A.F. Silva, N.S. Dias, J.H. Correia, Neural electrode array based on aluminum: fabrication and characterization, *IEEE Sens. J.* 13 (9) (2013) 3319–3324.
- [11] J. Zahavi, M. Metzger, Electron microscope study of breakdown and repair of anodic films on aluminum, *J. Electrochem. Soc.* 119 (11) (1972) 1479.
- [12] J. Yahalom, T.P. Hoar, Galvanostatic anodizing of aluminium, *Electrochim. Acta* 15 (June (6)) (1970) 877–884.
- [13] M.A. Nicolelis, A.A. Ghazanfar, B.M. Faggin, S. Votaw, L.M. Oliveira, Reconstructing the engram: simultaneous, multisite, many single neuron recordings, *Neuron* 18 (April (4)) (1997) 529–537.
- [14] A.A. Sharp, A.M. Ortega, D. Restrepo, D. Curran-Everett, K. Gall, In vivo penetration mechanics and mechanical properties of mouse brain tissue at micrometer scales, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 56 (January (1)) (2009) 45–53.
- [15] Henkel AG & Co., Hysol® 3430TM Technical Datasheet, 2008, Available at: <http://www.loctite.co.uk/fullproduct-list-loctite-4995.htm?countryCode=uke&BU=industrial&parentredDotUID=productfinder&redDotUID=1000000IC7Z>
- [16] R. Cobden, A. Banbury, Aluminum: physical properties, characteristics and alloys, TALAL (1994) 60.
- [17] R. Sharma, P. Tathireddy, S. Lee, L. Rieth, Application-specific customizable architectures of Utah neural interfaces, *Procedia Eng.* 25 (2011) 1016–1019.
- [18] B. Rashid, M. Destrade, M. Gilchrist, Mechanical characterization of brain tissue in compression at dynamic strain rates, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* (2012).
- [19] K.E. Petersen, Silicon as a mechanical material, *Proc. IEEE* 70 (5) (1982) 420–457.
- [20] Henkel AG & Co., Hysol® 9492TM Technical Datasheet, 2007, Available at: <http://www.loctite.co.uk/fullproduct-list-loctite-4995.htm?countryCode=uke&BU=industrial&parentredDotUID=productfinder&redDotUID=1000000J9BL>
- [21] DSM Engineering Plastics, Gluing Guide, 2013, Available at: www.dsm.com/content/dam/dsm/automotive/en_US/documents/gluing-guide.pdf
- [22] Transene Co. Inc., Material safety data sheet for aluminum etchant Type A, Rowley, MA, 1987.
- [23] Z.-J. Chen, G.T. Gillies, W.C. Broaddus, S.S. Prabhu, H. Fillmore, R.M. Mitchell, F.D. Corwin, P.P. Fatouros, A realistic brain tissue phantom for intraparenchymal infusion studies, *J. Neurosurg.* 101 (2) (2004) 314–322.
- [24] R. Pomfret, G. Miranpuri, K. Sillay, The substitute brain and the potential of the gel model, *Ann. Neurosci.* 20 (July (3)) (2013).
- [25] R. Das, D. Gandhi, S. Krishnan, L. Saggere, P.J. Rousche, A benchtop system to assess cortical neural interface micromechanics, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54 (June (6 Pt 1)) (2007) 1089–1096.
- [26] P.J. Rousche, R.A. Normann, A method for pneumatically inserting an array of penetrating electrodes into cortical tissue, *Ann. Biomed. Eng.* 20 (January (4)) (1992) 413–422.
- [27] M. Hajj-Hassan, V.P. Chodavarapu, S. Musallam, Microfabrication of ultra-long reinforced silicon neural electrodes, *Micro Nano Lett.* 4 (January) (2009) 53–58.

Biographies



A.C. Peixoto graduated, on 2008, in electrical Engineering, at University of Trás-os-Montes e alto Douro, Vila Real, Portugal. He obtained in 2010 the Master's degree in electrical engineering, at the same institution. Presently, he is pursuing a PhD on biomedical engineering at University of Minho, Guimarães, Portugal.



S.B. Goncalves graduated, on 2012, in biomedical engineering (integrated masters) with the major in medical electronics, at University of Minho, Portugal. Presently, she is a researcher at University of Minho.



F. Pinho graduated, on 2002, in physical therapy and in industrial electronics engineering in 2009. Presently he is an assistant professor at Instituto Politécnico de Saúde do Norte (IPCA) and is also pursuing a PhD on biomedical engineering at University of Minho, Guimarães, Portugal.



A.F. Silva graduated, in 2007, in biomedical engineering (integrated masters) with the specialization in medical electronics, at University of Minho, Braga, Portugal. He obtained in 2011 the PhD degree in leaders for technical industries, at the same institution, over the MIT-Portugal Program within the Engineering Design and Advanced Manufacturing (EDAM) focus-area. Presently, he is an assistant professor to the MIT Portugal's EDAM focus-area at University of Minho.



J.H. Correia graduated in physical engineering from University of Coimbra, Portugal in 1990. He obtained in 1999 a PhD degree at the Laboratory for electronic instrumentation, Delft University of Technology, The Netherlands, working in the field of microsystems for optical spectral analysis. Presently, he is a full professor in Department of Industrial Electronics, University of Minho, Portugal. He was the General-Chairman of Eurosensors 2003 and MME 2007, Guimarães, Portugal. His professional interests are in micromachining and microfabrication technology for mixed-mode systems, solid-state integrated sensors, microactuators and microsystems.



N.S. Dias graduated in industrial electronics and computers at University of Minho, Portugal in 2004. In 2009, he obtained the PhD degree in industrial electronics from the University of Minho, Guimarães, Portugal, in collaboration with the Center for Neural Engineering at The Pennsylvania State University, State College, PA, USA. During his PhD, Nuno developed a brain-machine interface based on biotelemetry and dry electrodes. He is currently pursuing a post-doc position at ICVS/3Bs Associate Laboratory, University of Minho, Braga, Portugal.

ORIGINAL RESEARCH

Age effects on EEG correlates of the Wisconsin Card Sorting Test

Nuno S. Dias^{1,2,3,4,†}, Daniela Ferreira^{1,2,†}, Joana Reis^{1,2}, Luís R. Jacinto^{1,2}, Luís Fernandes^{1,2}, Francisco Pinho⁵, Joana Festa^{1,2}, Mariana Pereira^{1,2}, Nuno Afonso^{1,2}, Nadine C. Santos^{1,2,3}, João J. Cerqueira^{1,2,3} & Nuno Sousa^{1,2,3}

1 Life and Health Science Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal

2 ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga, Guimarães, Portugal

3 Clinical Academic Center-Braga, Braga, Portugal

4 DIGARC, Polytechnic Institute of Cávado and Ave, Barcelos, Portugal

5 Department of Industrial Electronics, School of Engineering, University of Minho, Braga, Portugal

Keywords

Aging, cognition, EEG rhythms.

Correspondence

Nuno S. Dias, Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), Universidade do Minho, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal.

Tel: +351 253 604 781

E-mail: nunodias@ecsau.de.uminho.pt

Funding Information

The work was partially funded by the European Commission (FP7): "SwitchBox" (Contract HEALTH-F2-2010-259772) and co-financed by the Portuguese North Regional Operational Program (ON.2 – O Novo Norte) under the National Strategic Reference Framework (QREN), through the European Regional Development Fund (FEDER). This work was also co-sponsored by FCT – Foundation for Science and Technology and Compete Program with the project reference FCOMP-01-0124-FEDER-021145 (PTDC/SAU-ENB/118383/2010) and Agência De Inovação "DoIT - Desenvolvimento e Operacionalização da Investigação de Translação" (project no. 13853, PPS4-MyHealth), funded by Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) through the Programa Operacional Factores de Competitividade (POFC).

Received: 9 March 2015; Accepted: 16 March 2015

doi: 10.14814/phy2.12390

Physiol Rep, 3(4), 2015, e12390, doi: 10.14814/phy2.12390

†N.S. Dias and D. Ferreira have contributed equally to this work.

Abstract

Body and brain undergo several changes with aging. One of the domains in which these changes are more remarkable relates with cognitive performance. In the present work, electroencephalogram (EEG) markers (power spectral density and spectral coherence) of age-related cognitive decline were sought whilst the subjects performed the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Considering the expected age-related cognitive deficits, WCST was applied to young, mid-age and elderly participants, and the theta and alpha frequency bands were analyzed. From the results herein presented, higher theta and alpha power were found to be associated with a good performance in the WCST of younger subjects. Additionally, higher theta and alpha coherence were also associated with good performance and were shown to decline with age and a decrease in alpha peak frequency seems to be associated with aging. Additionally, inter-hemispheric long-range coherences and parietal theta power were identified as age-independent EEG correlates of cognitive performance. In summary, these data reveals age-dependent as well as age-independent EEG correlates of cognitive performance that contribute to the understanding of brain aging and related cognitive deficits.

Introduction

In an increasingly aged society, it is critical to understand how the brain ages and develops strategies to reverse or decelerate unhealthy aging. This knowledge may provide strategies to prevent, ameliorate or at least delay cognitive impairments that entail high personal, social and financial costs (Lustig et al. 2009). Decrease in neuronal plasticity and connectivity may be signatures of cognitive decline, from healthy aging to dementia. In fact, the progressive loss of plasticity associated with increasing age leads to a decrease in the retention of parallel information, information processing, and short-term memory retention (Rossini et al. 2007). Some aging theories also show decrements in memory control processes as one of the key determinants of cognitive decline (Werkle-Bergner et al. 2012).

The electroencephalogram (EEG) has been used to determine which neuronal areas, their function and rhythms, are altered with aging (Rossini et al. 2007). The identification of age-related EEG phenotypes is challenging as the aging process is complex and heterogeneous. Yet, previous EEG studies have highlighted some correlates of cognitive performance. More specifically, studies on working and episodic memory have revealed an increase in theta activity during the encoding phase (Klimesch 1999; Head et al. 2009; Itthipuripat et al. 2013); importantly theta synchronization is often associated with good performance during cognitive tasks (Klimesch 1996, 1999). Alpha activity has also been associated with cognitive performance through its role on attention and binding processes (Klimesch 1999; Herrmann and Knight 2001). Many studies suggest that increases in alpha power are closely related to the successful inhibition of irrelevant information (Herrmann and Knight 2001; Werkle-Bergner et al. 2012). Alpha synchronization, on the other hand, provides a mechanism for the timing of neuronal information processing and the successful formation of integrated representations (Klimesch 1999; Werkle-Bergner et al. 2012).

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) requires the subject to match different cards according to their symbols' color, quantity and shapes, and is often applied in EEG cognitive studies (Barceló 1999). The WCST is able to measure cognitive flexibility, that is the ability to alter a behavioral response mode in the face of changing contingencies (i.e., rule shifting), and working memory, which is the ability to manipulate data in short-term periods. In the first studies, the WCST was used mainly to investigate the frontal lobe, but more recently it has been shown as a powerful task to study other anterior and posterior brain regions (Barceló 2001; González-Hernández et al. 2002).

In this study, we sought to understand the age effects on EEG correlates of performance during the WCST and thus,

discriminate EEG markers of brain alterations naturally occurring with aging from those hypothetically indicative of age-independent cognitive deficits. Considering the expected decline of cognitive performance with increasing age, young, midage, and elder subjects performed the WCST while their EEG signals were acquired. Analysis of variance and linear regression analysis were applied in order to identify the linear dependence of each EEG marker from the independent variables: age and performance scores. The partial correlations between EEG features and the independent variables allowed us to identify age-dependent and age-independent neuronal markers.

Methods

Ethical approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (59th Amendment), and was approved by national and local ethics committees. Potential participants were explained the study goals and the neurocognitive assessment.

Subjects

The 62 participants of this study were divided into three age groups:

- Young group: 19 subjects aged between 20- and 34-years old (24.3 ± 3.1 SD); 10 females and 9 males;
- Mid-age group: 28 subjects aged between 51- and 64-years old (56.4 ± 3.7 SD); 11 females and 17 males;
- Elderly group: 15 subjects aged between 67- and 82-years old (average: 73.5; standard deviation: 5.6); 6 females and 9 males.

Midage and elderly participants were selected from the Guimarães and Vizela local area health authority registries. The sample is part of a larger cohort ($n = 3038$, males and females 18–97 years of age, from an original $n = 4000$; drop-out rate for the age group over 50 years of age: 27.8%) (Santos et al. 2013). The young subjects were recruited from the research and student communities of University of Minho. The primary exclusion criteria included inability to understand informed consent, participant choice to withdraw from the study, dementia and/or diagnosed neuropsychiatric and/or neurodegenerative disorder (medical records). The Edinburgh Handedness Test was used to determine laterality. All subjects were right-handed and had normal or corrected-to-normal vision. All subjects answered a questionnaire about their educational, medical (including medication), and family records and voluntarily signed the informed consent to participate on these experiments.

Electroencephalogram acquisition

Electroencephalogram (EEG) signals were recorded with a Quickamp (Brain Products, GmbH) using the 10–20 system (32 electrodes plus reference and ground electrodes), as represented in Fig. 1A. The EEG system consisted of Ag/AgCl active electrodes, an actiCAP[®] (Brain Products, GmbH) for the placement of the 32 electrodes, electrolyte gel to decrease the contact impedance between electrodes and the scalp and straps to keep the cap in place. The OpenVibe (<http://openvibe.inria.fr/>) software was used to acquire and synchronize the EEG signals with the WCST paradigm and to save data for offline analysis (Renard *et al.* 2010). A version of the WCST which has been implemented with the Psychology Experiment Building Language (PEBL - <http://pebl.sourceforge.net/>) was applied in this study (Mueller and Piper 2014). Figure 1 presents the electrode locations of the acquired EEG signals.

The subjects were seated, in an illuminated and acclimatized room, distancing 50–70 cm from the computer screen, with touch technology. All subjects were asked to answer as quickly as possible, always with the right hand and not make any movements beyond those required. Each subject performed three sessions of the WCST, while the EEG signals were recorded with a sampling rate of 1024 samples per second. Before each WCST, a 30 sec baseline was recorded where the subjects were looking at the computer's monitor with a black screen as relaxed as possible.

Wisconsin Card Sorting Test

The WCST is constituted by four decks of cards that differ according to three categories: colors (red, green yellow, and blue), shapes (triangle, star, cross, and circle) and number of symbols (from 1 to 4). When a card appears at the bottom of the screen, the subject has to match it to one of the four decks, following one of the three categories. The subject has to touch in the deck that

matches the card according to the category in use. After each answer, the feedback ('correct' or 'incorrect') is given to the subject. Once the subject discovers the category (e.g., symbol, color, or number), he/she should follow it until change, which occurs after 10 correct card matches. When the category in use changes, the subject has to discover the new category, which is always different from the previous one. The test ends after nine completed categories or when a total of 128 cards are drawn.

The performance measures considered on the WCST are as follows: completed categories, perseverative errors and nonperseverative errors. The number of completed categories indicates the number of categories in which the subject receives ten times the feedback 'correct'. The perseverative errors occur when the subject continues to answer according to the category used before rule change. The nonperseverative errors are a set of two types of errors: efficient and distraction. The efficient errors are related to the strategy of discovering a new category, when the subject first receives a negative feedback after 10 correct card matches. The distracting errors occur when the subject selects a card incorrectly after discovering the category in use (Barceló 1999). Each performance measure (i.e., completed categories, perseverative errors and nonperseverative errors) was standardized according to the eq. (1):

$$z - \text{score} = \frac{V - \bar{V}}{SD} \quad (1)$$

where V is the result of each subject in a performance measure; \bar{V} and SD are the subject mean and standard deviation for each performance measure.

The performance z -score is a weighted average of the completed categories, perseverative errors and nonperseverative errors z -scores. The perseverative and nonperseverative errors have a negative weight and the completed categories have a positive weight on the z -score pooling. Good performers should maximize the number

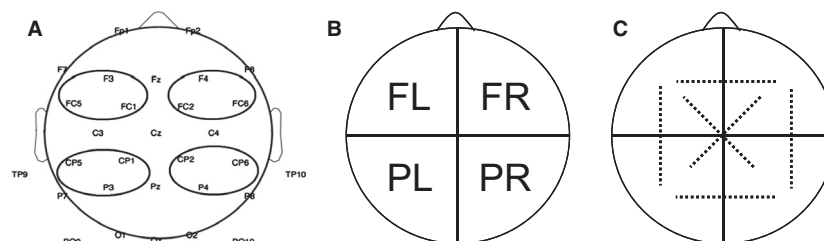


Figure 1. (A) Electrodes arrangement used in EEG recording and electrode locations selected for four electrode pools; (B) electrode pools considered for power analysis: FL-frontal left; FR-frontal right; PL-parietal left; PR-parietal right; and (C) pool couplings considered for coherence analysis: FL-FR, FL-PL, FL-PR, FR-PR, FR-PL, and PL-PR.

of completed categories and minimize perseverative and non-perseverative errors.

Clustering analysis – performance vs. age

The scattering of the subjects according to z-score and age is represented in Fig. 2A. Although cognitive performance has been described to decrease with age (Lustig et al. 2009), as expected, some midage and even elderly subjects performed the WCST as well as the young subjects. Thus, while the young group presents a unimodal distribution of z-scores, the midage and elders groups seem to present bimodal distributions on z-scores. EEG power spectral density and spectral coherence were investigated in the participants in respect to their age and performance success at the WCST. Using K-means clustering analysis, three performance levels were defined in respect to the mean z-score: good performers ($n = 38$; 0.51 ± 0.11 SD), medium performers ($n = 13$; -0.18 ± 0.28 SD), poor performers ($n = 10$; -1.56 ± 0.21 SD).

Signal preprocessing

Analyzer 2 (Brain Products, GmbH) was used to analyze the EEG signals. Signals were filtered with: a Butterworth zero-phase high-pass filter (cutoff frequency of 0.3 Hz, time constant of 0.5305 sec, and slope of 48 db/Oct), a

Butterworth zero-phase low-pass filter (cutoff frequency of 100 Hz and slope of 48 db/Oct) and a Butterworth zero-phase notch filter rejecting the frequency of 50 Hz. After filtering the signals, the ocular artifacts were corrected using an algorithm based on independent component analysis (Jung et al. 2000). In order to increase the independence of the signals between neighboring electrode locations, an implementation of the current source density (CSD) method was applied on the filtered data (Perrin et al. 1989). CSD reduces the redundancy, ambiguity, and reference-dependency of volume-conducted EEG measures (Tenke and Kayser 2012).

The segmentation of EEG signals in 5 sec epochs was applied on the whole data set, from the appearance of the first card to the last feedback message, as well as for the 30 sec baseline period. The EEG data were not segmented in respect to any task event. The power spectral density and the spectral coherence were calculated for each 5 sec segment, on theta (approx. 4–8 Hz) and alpha (approx. 8–13 Hz) frequency bands. The artifacts still remaining in the data (possibly due to subject movement or poor electrode contact) were removed by rejecting the segments with current source density amplitude higher than $500 \mu\text{V}/\text{m}^2$ and also with a difference between the maximum and minimum values higher than $800 \mu\text{V}/\text{m}^2$.

From the 32 electrodes recorded (Fig. 1A), only 12 electrodes, were used to calculate the power spectral density and the spectral coherence for theta and alpha

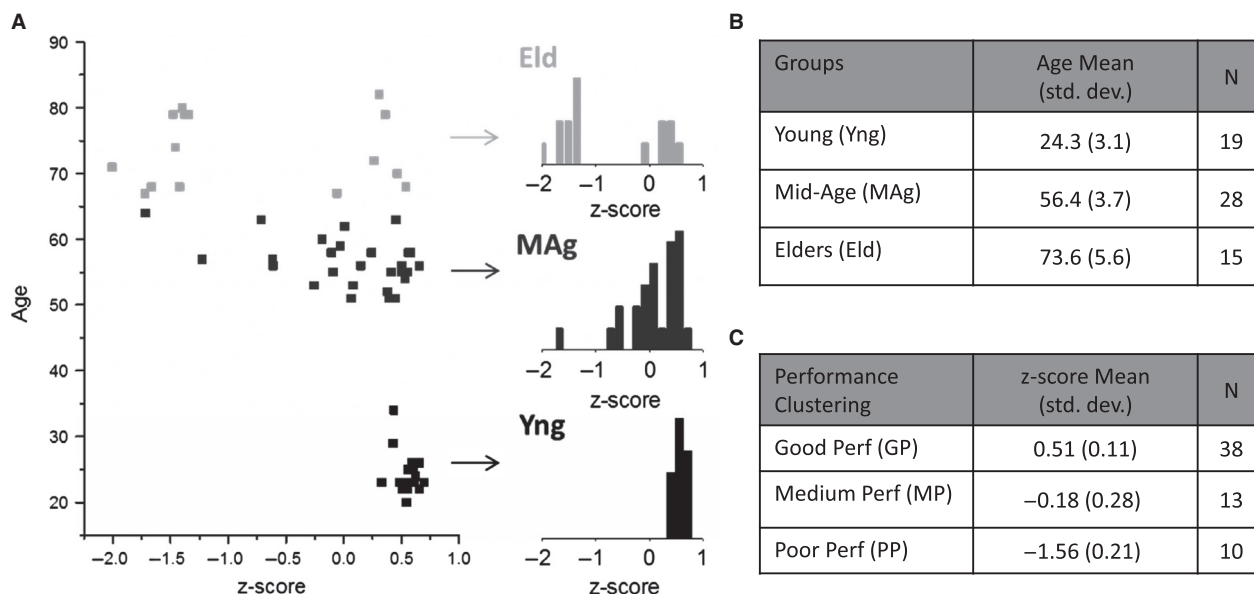


Figure 2. (A) Scatter plot of all subjects included in the study according to age and z-score performance on WCST; inset histograms show an increasing tendency to a bimodal z-score distribution as age increases; (B) statistics for young, mid-age and elders groups; (C) statistics for good performers, medium performers and poor performers clusters.

rhythms. Four electrode pools were selected for analysis according to Fig. 1B: frontal region on left hemisphere (FL), frontal region on right hemisphere (FR), parietal region on left hemisphere (PL) and parietal region on right hemisphere (PR). The border electrodes between regions were discarded. As a result of channel pooling, the average of three channels per area were considered for power spectral density and coherence analyses (Fig. 1B and C): (1) FL pool: FC5, F3 and FC1 electrodes; (2) FR pool: FC6, F4 and FC2 electrodes; (3) PL pool: CP5, P3 and CP1 electrodes; (4) PR pool: CP6, P4 and CP2 electrodes. The frequency limits of each frequency band were adjusted according to the alpha peak of the subject. The alpha peak is the value of the frequency for which the amplitude of the signal is higher in the frequency band of 8–13 Hz. The alpha band was adjusted in ± 2 Hz from the value of the alpha peak and the theta band was adjusted between alpha peak minus 7 Hz and alpha peak minus 3 Hz. Lateral asymmetry of the alpha peak was calculated as the difference between FL and FR or between PL and PR alpha peak frequencies.

Power spectral density analysis

The power spectral density (PSD) was calculated for the 5 sec data segments, during the baseline period and during the task period – execution of WCST, through absolute or baseline-corrected measures using the Fourier transform. The power values for alpha and theta frequency bands were extracted from the PSD averaged over all 5 sec segments.

Spectral coherence analysis

The coherence of the EEG signals from two electrodes is a measure of the degree of association between the spectra of the two channels, providing possible information about the functional coupling between two neuronal areas. Mathematically, coherence is defined as the normalized cross frequency spectrum between two EEG signals recorded from different locations of the scalp (Sanei and Chambers 2007). The coherence was calculated using:

$$\text{Coh}_{ij}^2(\omega) = \frac{(C_{ij}(\omega))^2}{C_{ii}(\omega) \cdot C_{jj}(\omega)} \quad (2)$$

where $C_{ij}(\omega) = X_i(\omega)X_j^*(\omega)$ is the cross-correlation coefficient between the Fourier transform of the EEG signals of channel i and channel j and $C_{ii}(\omega)$ is the autocorrelation of the Fourier transform of the EEG signal from i channel (Sanei and Chambers 2007). Absolute and baseline-corrected measures were calculated. Figure 1C

presents the color scheme for the coherence between the six region pairs under study.

Statistical analysis

The effects of the age and performance factors on power spectral density and spectral coherence of alpha and theta rhythms were analyzed through a two-way ANOVA. Linear regression analyses were also applied to assess the dependence of each EEG marker from the independent variables: age and performance z -scores. Considering that age and performance are highly correlated factors (Pearson coefficient: -0.621 ; P -value < 0.01), the partial correlations between each EEG marker and age or between each EEG marker and performance z -scores were also assessed. Additionally, age effects on PSD and coherence were analyzed on a sub-group of subjects with best performance on WCST and performance effects on PSD and coherence were studied on a sub-group consisting of the oldest subjects. The statistical analyses were performed using Matlab[®] (Mathworks, Natick, MA) and IBM SPSS Statistics v.22 (IBM, New York, NY) and plots were generated from Origin[®] (OriginLab, Northampton, MA).

Results

EEG baseline recordings

Figures 3A and C present the age effects on power spectral density of alpha and theta rhythms, respectively, for frontal left (FL), frontal right (FR), parietal left (PL), and parietal right (PR) scalp regions, during baseline recordings. Figures 3B and D, present the correlations between alpha power and age and between theta power and age, respectively.

The basal alpha power of young subjects was higher than that of older subjects' on FL, FR, PL and PR electrode pools (Fig. 3A). Basal alpha power of young subjects was also higher than midage subjects' on FL, FR and PR electrode pools (Fig. 3A). Basal alpha power was inversely correlated with age (Fig. 3C), controlling for the partial correlation between age and performance z -scores, on FL (partial correlation = -0.43), FR (partial correlation = -0.37), PL (partial correlation = -0.30) and PR (partial correlation = -0.39). Basal theta power of young subjects was higher than elders' on FL, FR, PL and PR electrode pools (Fig. 3B). Basal alpha power of young subjects was also higher than midage subjects' on FL electrode pool (Fig. 3B). Basal theta power was also inversely correlated with age (Fig. 3D), controlling for the partial correlation between age and performance z -scores, on FL (partial correlation = -0.56), FR (partial correlation = -0.43), PL

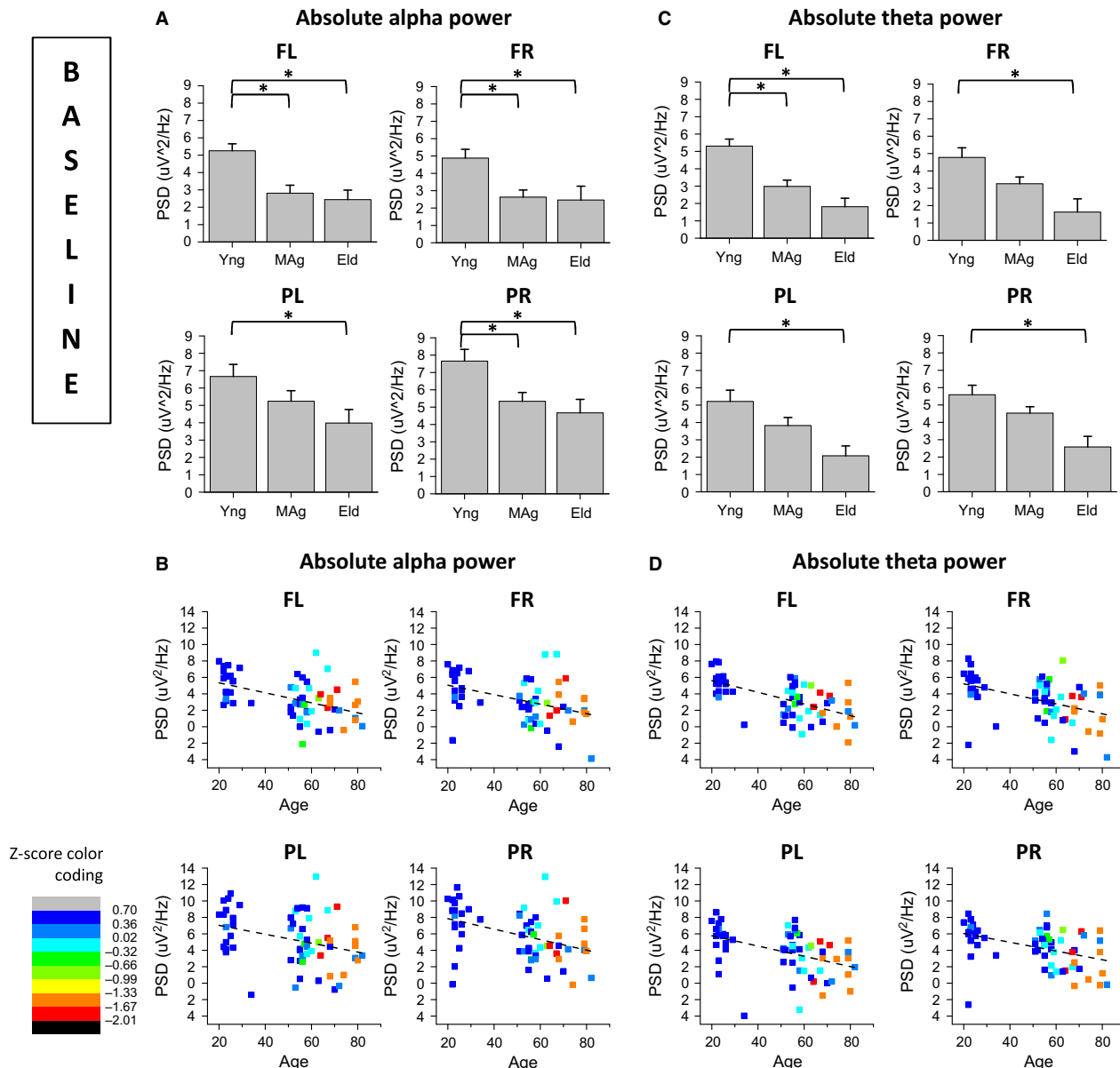


Figure 3. Analysis of age effects on Power Spectral Density (PSD) of alpha and theta rhythms during baseline recordings; (A) alpha PSD is generally higher on young subjects than on middle-age and elders; (B) alpha PSD is inversely correlated with age in all four electrode pools; (C) theta PSD is higher on young rather than on elder subjects in all electrode pools, and higher than on middle-aged subjects on FL pool; (D) theta PSD is inversely correlated with age in all four electrode pools.

(partial correlation = -0.37) and PR (partial correlation = -0.33). There were no significant effects of age on spectral coherence of EEG during baseline recordings. The inverse correlation between alpha and theta power during baseline and age was confirmed through a linear regression analysis design (see Tables S1.3 and S1.4, in Appendix S1). Detailed statistical results of two-way ANOVA are also presented on Tables S1.1 and S1.2 in Appendix S1.

EEG recordings during the WCST

Alpha and theta power recorded during the WCST is generally inversely correlated with age

Figure 4A and C present the age effects on absolute power spectral density of alpha and theta rhythms, respectively, for FL, FR, PL, and PR scalp regions, recorded during the performance of the WCST. Figure 4B

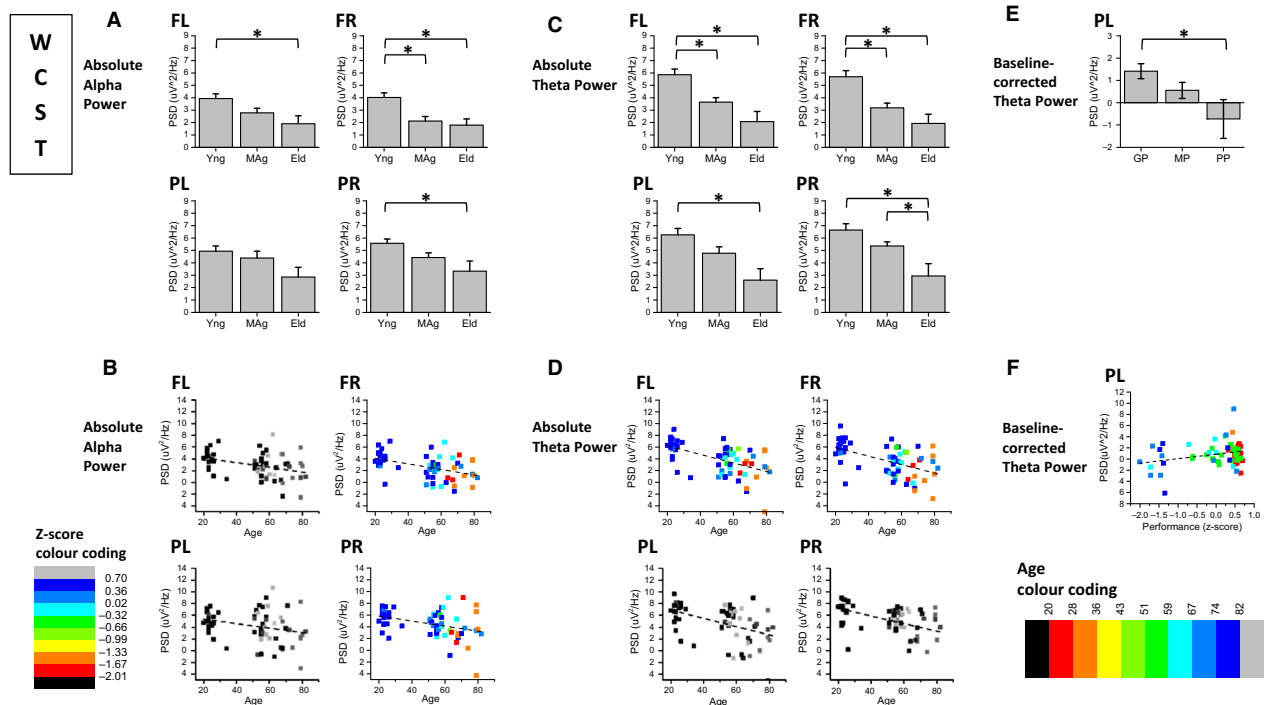


Figure 4. Analysis of Power Spectral Density (PSD) of alpha and theta rhythms with simultaneous WCST performance; (A) alpha PSD is generally higher on young subjects than on middle-age and elders, during WCST performance; (B) alpha PSD is inversely correlated with age in right hemisphere; (C) theta PSD is generally higher on young subjects rather than on elders and middle-age subjects; (D) theta PSD is inversely correlated with age in frontal regions; (E) Baseline-corrected theta power recorded simultaneously to WCST is higher for good than for poor performers on PL scalp region; (F) Baseline-corrected theta power on PL is directly correlated with performance success on WCST.

and D, present the correlations between alpha power and age and between theta power and age, respectively, for the same task. Figure 4E presents baseline-corrected PL theta power recorded simultaneously to WCST performance and Fig. 4F shows the correlation between corrected theta power and performance z-score.

During the performance of the WCST, alpha power of young subjects was higher than elders’ for FL, FR and PR electrode pools and higher than midage subjects for FR pool, as shown in Fig. 4A. Alpha power was inversely correlated with age on FR (partial correlation = -0.31) and PR (partial correlation = -0.29) electrode pools (Fig. 4B). Theta power of young subjects was higher than elders’ on FL, FR, PL, and PR, and higher than midage subjects on FL and FR pools (Fig. 4C). Mid-age subjects presented higher theta power than elders on PR electrode pool. The power of theta rhythm acquired during the WCST was inversely correlated with age on FL (partial correlation = -0.43) and FR pools (partial correlation = -0.41), according to Fig. 4D. While the alpha power was generally higher during the resting state (baseline) than in the activity state (WCST performance) across subjects, the opposite was generally valid for theta power. Linear regression analysis on Tables S2.3. and S2.4

in Appendix S2, confirms the inverse correlation between alpha power and age on the right hemisphere and the inverse correlation between theta power and age on frontal sites (see supplementary data). Detailed statistical results of two-way ANOVA are presented on Tables S2.1 and S2.2 in Appendix S2.

As shown in Fig. 4E, baseline-corrected theta power recorded during the WCST was higher for good than for poor performers on left parietal scalp region. Baseline-corrected theta power was directly correlated (partial correlation = 0.31) with performance success on WCST, as shown in Fig. 4F (see detailed statistical results on Tables S4.1. and S4.2., in Appendix S4).

Interhemispheric and fronto-parietal coupling between frontal right and other scalp regions is inversely correlated with age, for alpha and theta rhythms recorded during WCST performance

Figure 5A and C present the age effects on absolute spectral coherence of alpha and theta rhythms, respectively, for coherence between FL and FR ($Coh_{FL,FR}^2$), coherence between FR and PR ($Coh_{FR,PR}^2$) and coherence between FR and PL ($Coh_{FR,PL}^2$), recorded during the WCST. Fig-

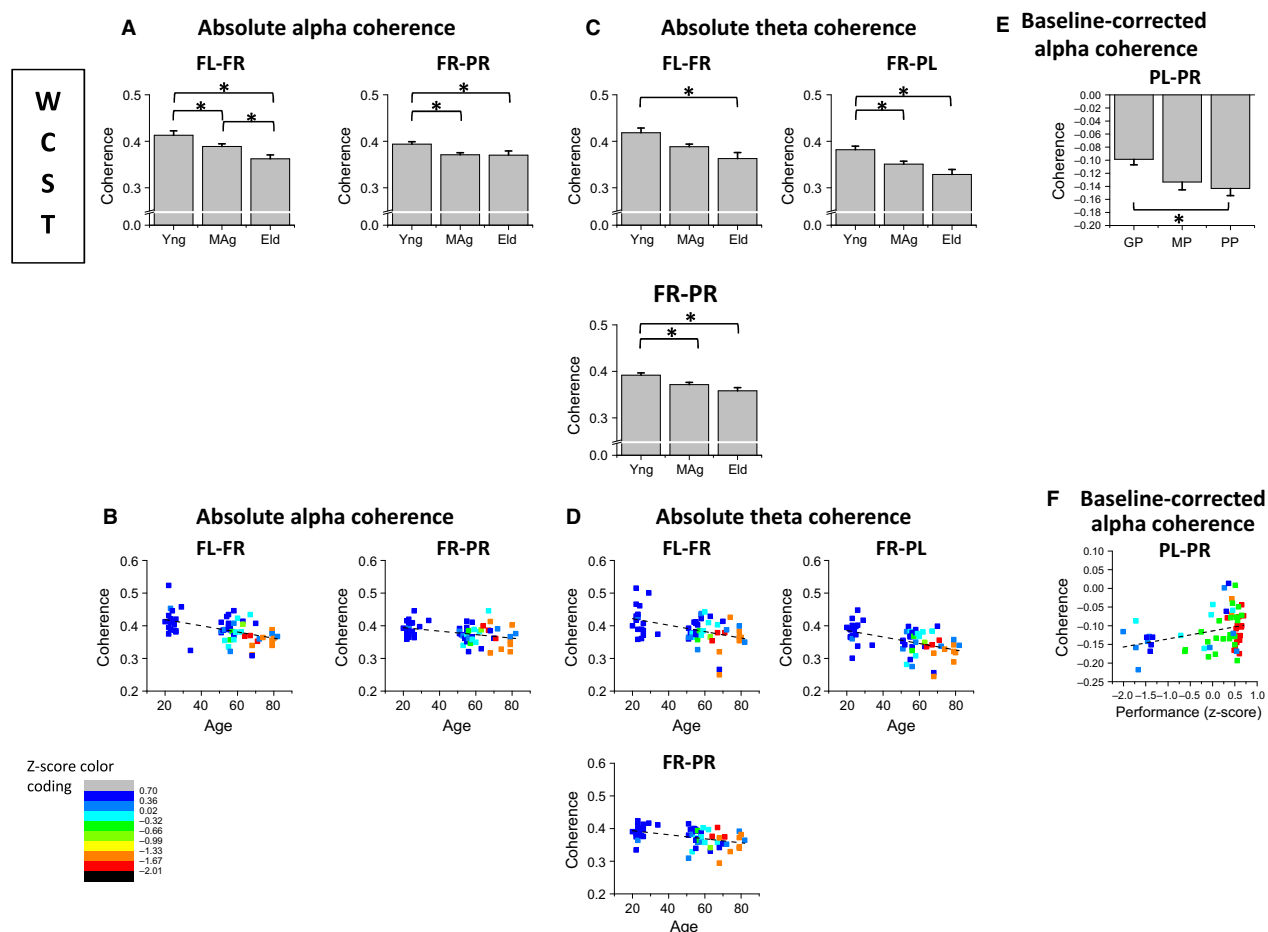


Figure 5. Analysis of Spectral Coherence of alpha and theta rhythms acquired simultaneously to WCST performance; (A) alpha coherence is higher for young rather than older subjects on FL-FR and FR-PR scalp regions; (B) alpha spectral coherence is inversely correlated with age both on FL-FR and FR-PR couplings; (C) theta coherence is higher for young rather than older subjects on frontal inter-hemispheric FL-FR, FR-PL and FR-PR couplings; (D) theta spectral coherence is inversely correlated with age on FL-FR, FR-PL and FR-PR couplings; (E) baseline-corrected PL-PR alpha coherence is higher for good than for poor performers; (F) baseline-corrected PL-PR alpha coherence is directly correlated with performance success on WCST.

ures 5B and D, present the correlations between alpha coherence and age and between theta coherence and age, respectively. Figure 5E presents the performance effects on baseline-corrected alpha coherence between PL and PR ($\text{Coh}_{\text{PL,PR}}^2$) and Fig. 5F shows the correlation between baseline-corrected alpha coherence and performance z-scores.

Absolute alpha spectral coherence recorded during the WCST was higher for young subjects on frontal inter-hemispheric ($\text{Coh}_{\text{FL,FR}}^2$) and right fronto-parietal ($\text{Coh}_{\text{FR,PR}}^2$) scalp regions (Fig. 5A). Absolute alpha spectral coherence was inversely correlated with age, controlling for the partial correlation between age and performance z-scores, both on $\text{Coh}_{\text{FL,FR}}^2$ (partial correlation = -0.29) and $\text{Coh}_{\text{FR,PR}}^2$ (partial correlation = -0.27) coupling

(Fig. 5B). Absolute theta coherence was higher for young rather than elder subjects on frontal interhemispheric ($\text{Coh}_{\text{FL,FR}}^2$), interhemispheric fronto-parietal $\text{Coh}_{\text{FR,PL}}^2$ and right fronto-parietal $\text{Coh}_{\text{FR,PR}}^2$ couplings (Fig. 5C). Absolute theta spectral coherence was inversely correlated with age both on $\text{Coh}_{\text{FL,FR}}^2$ (partial correlation = -0.26), $\text{Coh}_{\text{FR,PL}}^2$ (partial correlation = -0.30) and $\text{Coh}_{\text{FR,PR}}^2$ (partial correlation = -0.32) couplings (Fig. 5D). Linear regression analysis confirms the inverse correlations between alpha and theta coherence and age (see Tables S3.3. and S3.4., in Appendix S3). As depicted in Fig. 5E, baseline-corrected interhemispheric parietal coherence ($\text{Coh}_{\text{PL,PR}}^2$) of alpha rhythm recorded during WCST was higher for good than for poor performers and was directly correlated with performance success on WCST

(partial correlation = 0.41; Fig. 5F). Although no age effects were found on baseline spectral coherences, alpha and theta coherence were higher in baseline than during the performance of the task, in all location pairs. Two-way ANOVA results are presented on Tables S3.1. and S3.2. in Appendix S3.

Alpha and theta coupling between frontal left and parietal right scalp regions is directly correlated to performance success on WCST

Figure 6A and C present the performance effects on absolute spectral coherence of alpha and theta rhythms, respectively, for spectral coherence between FL and PR ($\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$) recorded during the WCST. Figure 6B and D, present the correlations between alpha coherence and performance z-score and between theta coherence and performance z-score, respectively.

Plots in Fig. 6A show that alpha coherence between frontal left and parietal right scalp regions ($\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$) was higher for good than for poor performers and was directly correlated with performance z-score on WCST (partial correlation = 0.50) (see Fig. 6B). Similarly, theta

coherence between frontal left and parietal right scalp regions ($\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$) was also higher for good than for poor performers, as plotted in Fig. 6C. Theta $\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$ was higher for medium than for poor performers. Theta $\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$ was directly correlated with performance z-score on WCST (partial correlation=0.61). The linear dependence between $\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$ and performance z-scores is confirmed through the linear regression analysis presented on Tables S3.3. and S3.4. in Appendix S3.

In order to confirm the results of sections A (baseline recordings) and B (recordings during the WCST) on participant sub-populations affected by only one factor (i.e. age or performance), the age effects on PSD and spectral coherence were also analyzed on a sub-group of subjects with good performance ($z\text{-score} = 0.51 \pm 0.11$ SD) on WCST (Fig. 7) and performance effects on PSD and coherence were studied on a sub-group consisting of elderly subjects ($\text{age} = 73.6 \pm 5.6$ SD) only (Fig. 8). Figure 7B and C confirm an inverse correlation of both alpha and theta baseline PSD with age, when only considering good performers. Figure 7D and E confirm similar correlations during the WCST. Coherence decrease with age was also seen for the subgroup of subjects with good

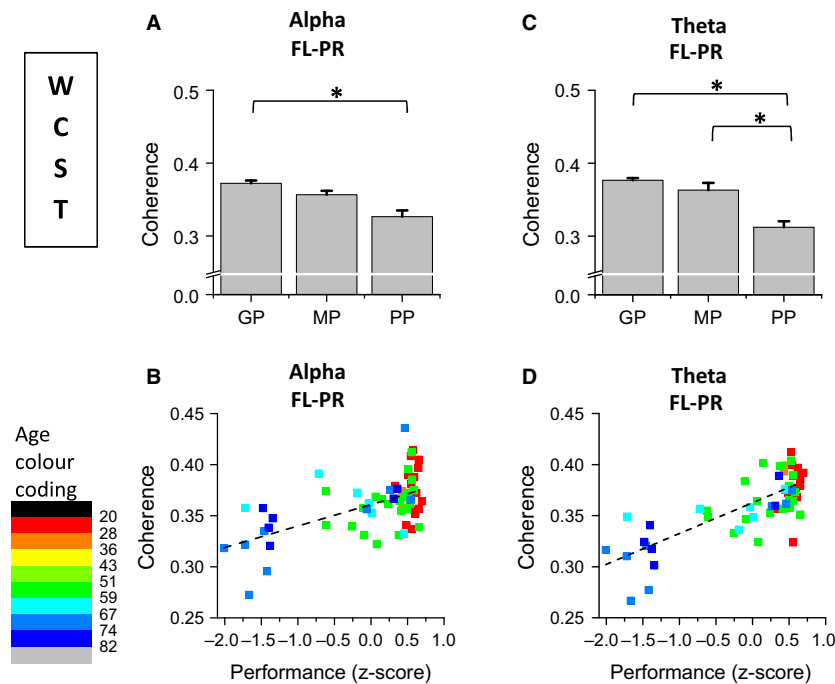


Figure 6. Analysis of performance effects on Spectral Coherence of alpha and theta rhythms recorded during the WCST performance; (A) alpha coherence between FL and PR scalp regions is higher for good than for poor performers; (B) FL-PR coherence of alpha rhythm is directly correlated with z-score performance on WCST; (C) Theta coherence between frontal left and parietal right scalp regions is higher for good than for poor performers; FL-PR coherence is higher for medium than for poor performers; (D) Theta coherence between frontal left and parietal right is directly correlated with z-score performance on WCST.

performance on WCST (see Fig. 7F and G), for the same region pairs identified on all-subject analysis (Fig. 5). Direct correlation between coherence and performance but not with age was also observed when only considering elderly subjects, both for alpha ($\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$ and $\text{Coh}_{\text{PL,PR}}^2$) and theta ($\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$) rhythms, as shown in Fig. 8B, C and D.

Alpha peak frequency

Frequency of alpha peak recorded during WCST performance is inversely correlated with age on left hemisphere

Figure 9A present the alpha peak frequency (APF) for FL, FR, PL and PR scalp regions and Fig. 9B shows the correlation between APF and age for FL and PL scalp regions.

APF recorded from young subjects during the WCST was higher than the one found in mid-age subjects on FL, FR, PL, and PR electrode pools and higher than elders' APF on FL and PL electrode pools. APF was inversely correlated with age on FL (partial correlation = -0.28) and PL (partial correlation = -0.40) electrode pools (Fig. 9B). Although elders' APF was higher than midage subjects' on FR and PR scalp regions (Fig. 9A), a more detailed analysis of the elders' APF on FR sites reveals that elders with good performance at the WCST present an alpha frequency slowing as measured on the left hemisphere (inset plot of Fig. 9A). Both linear regression analysis and two-way ANOVA statistical designs confirm the inverse correlation between APF and age on the left hemisphere (see Tables S5.1–S5.4., in Appendix S5).

Lateral asymmetry of alpha peak frequency is correlated with performance success on WCST

Figure 9C presents the lateral asymmetry of APF for frontal and parietal scalp regions and Fig. 9D shows the correlations between APF symmetry and performance z -scores for frontal (difference between FL and FR APFs) and parietal (difference between PL and PR APFs) APF asymmetries. The frontal difference between left and right (lateral asymmetry) APF was higher for good and medium performers than for poor performers, the latter being mostly elders. Both frontal and parietal lateral asymmetries were directly correlated with performance z -scores (FL-FR: partial correlation = 0.41 ; PL-PR: partial correlation = 0.26). Linear regression analysis and two-way ANOVA statistical designs confirm the direct correlation between alpha peak symmetry and z -scores on frontal sites (see details in section Appendix S5 of supplementary data).

Discussion

The main goal of this study was to identify the effects of age on EEG markers in a task testing working memory and rule shifting. In baseline recordings (i.e., resting state), the power spectral density of alpha and theta rhythms from older subjects were globally reduced in respect to younger ones. Similar reductions were observed while subjects were performing the WCST. Considering partial correlations and controlling for the co-linearity between age and performance z -scores, alpha power was inversely correlated with subject age only on the right hemisphere while theta power was inversely correlated with age on frontal locations. Some aging studies, especially on Alzheimer's disease, have been showing that a decrease in frontal alpha power is a marker for cognitive aging (Jeong 2004), specifically reporting that alpha power decreases with age. Alpha power seems to be associated with the inhibition of irrelevant information, allowing the maintenance of focus and concentration on the task in hands (Werkle-Bergner et al. 2012). The inhibition of irrelevant information is also important for the working memory processes, since working memory relates to the ability to maintain and manipulate information in memory for a short period of time (Werkle-Bergner et al. 2012). Functional imaging studies with simultaneous EEG acquisition have shown that alpha activity is directly correlated with activity in default and self-referential networks and negatively correlated with activity in attention networks (Laufs et al. 2003; Mantini et al. 2007). In the results herein presented, the negative difference between task and baseline-recorded alpha power, across all subjects regardless of age, may indeed represent the engagement of the subject in the task and thus reflect the assignment to attentional mechanisms. In contrast, the increase in task-recorded theta power in respect to the baseline period may reflect the efficient recruitment of working memory processes. This result is expected since the subject is not engaged in any cognitive task during the baseline period (black screen) thus, not recruiting working memory processes that usually involve theta oscillations in its encoding phase (Cummins and Finnigan 2007; Nyhus and Curran 2010). Particularly on parietal left scalp region, baseline-corrected theta power does not correlate with age but is directly correlated with performance z -scores instead. This may reflect influences from theta activity of the medial temporal lobe and hippocampus on memory encoding and retrieval (Guderian et al. 2009). Interestingly, low-frequency EEG rhythms with no baseline correction may apparently be regarded as markers of the aging brain, since their spectral power allows mainly the discrimination between young and older subjects. In contrast, baseline-corrected theta power on parietal

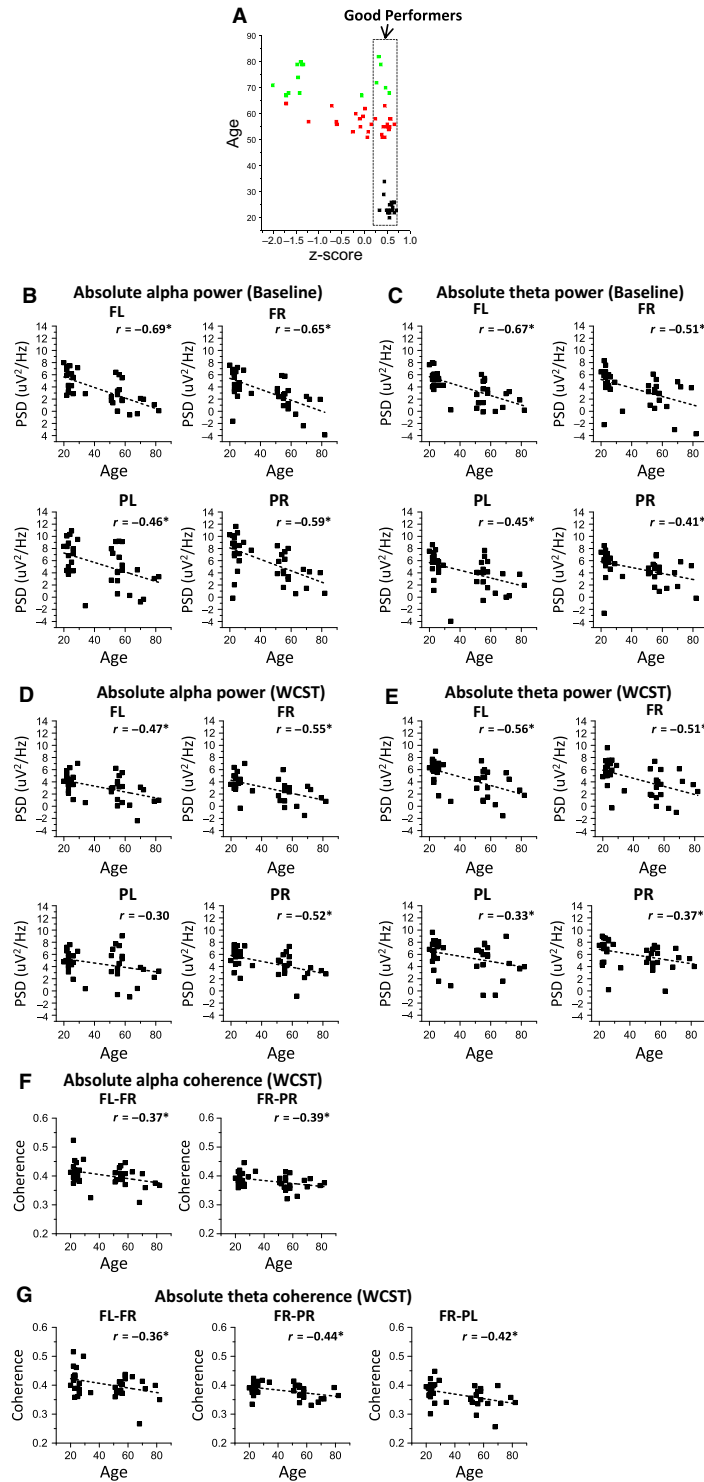


Figure 7. Analysis of age effects on alpha and theta rhythms during baseline and WCST recordings for good performers sub-group; (A) subgroup of good performers $n = 37$; (B) absolute alpha PSD is inversely correlated with age during baseline recordings on good performers; (C) absolute theta PSD is inversely correlated with age during baseline recordings on good performers; (D) absolute alpha PSD is inversely correlated with age during WCST recordings on good performers; (E) absolute theta PSD is inversely correlated with age during WCST recordings on good performers; (F) absolute alpha coherence is inversely correlated with age during WCST recordings on good performers, namely between FL-FR and FR-PR scalp regions; (G) absolute theta coherence is inversely correlated with age during WCST recordings on good performers, namely between FL-FR, FR-PR and FR-PL scalp regions.

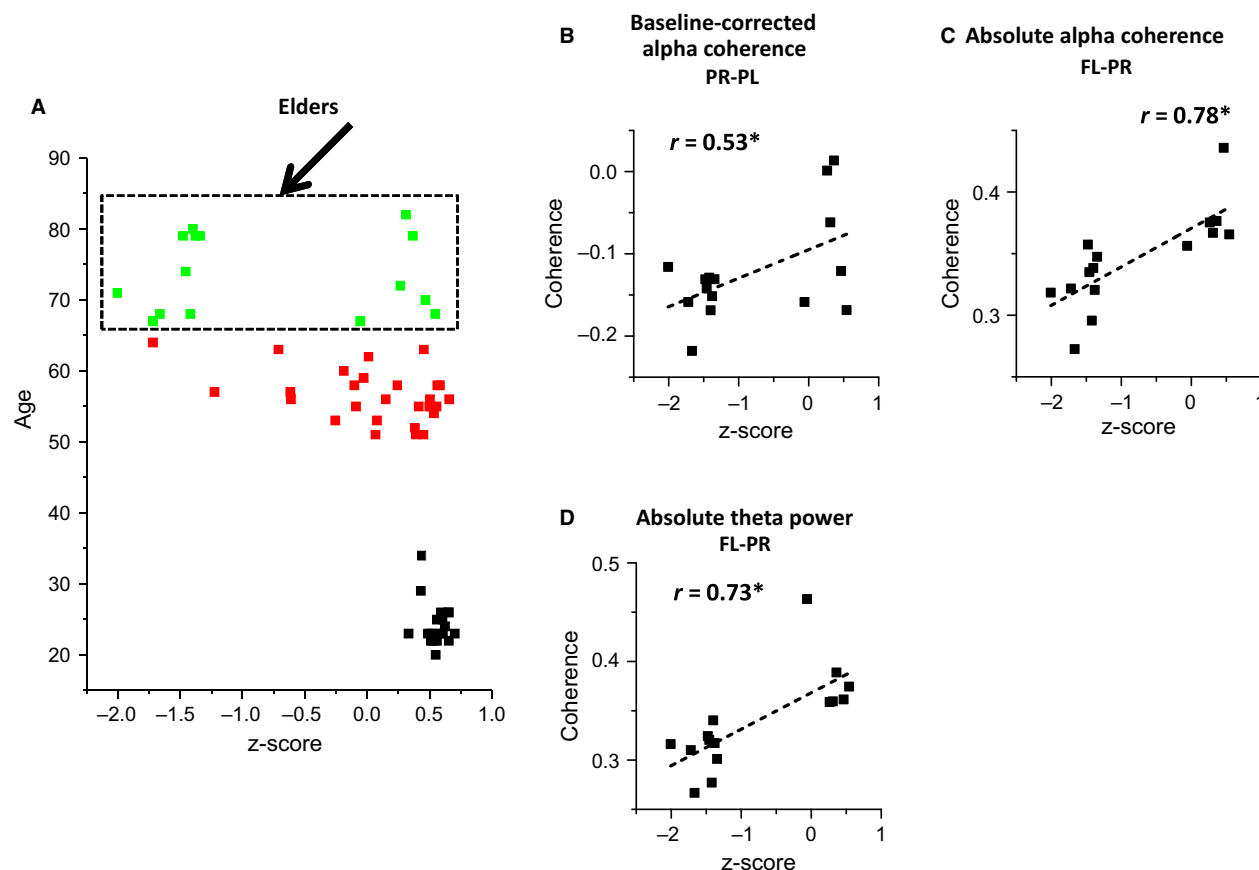


Figure 8. Analysis of performance effects on alpha and theta coherence during WCST and baseline-corrected recordings for elders' sub-group; (A) subgroup of elderly subjects $n = 15$; (B) Baseline-corrected alpha coherence between PL-PR scalp locations is directly correlated with performance z-scores during WCST recordings on elderly subjects; (C) Absolute alpha coherence between FL-PR scalp locations is directly correlated with performance z-scores of WCST recordings on elderly subjects; (D) absolute theta coherence between FL-PR scalp locations is directly correlated with performance z-scores of WCST recordings on elderly subjects.

regions seems a rather promising marker for performance prediction independent of age factor.

Regarding spectral coherence, while frontal interhemispheric (alpha and theta $\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$) and fronto-parietal (alpha and theta $\text{Coh}_{\text{FR,PR}}^2$; theta $\text{Coh}_{\text{FR,PL}}^2$) spectral coherences seem to be generally reduced as a function of age, the specific baseline-corrected alpha parietal $\text{Coh}_{\text{PL,PR}}^2$ and absolute alpha and theta fronto-parietal $\text{Coh}_{\text{FL,PR}}^2$ coherences seem sensitive to performance success on the WCST. Our findings suggest that scalp-wise coherence on theta and alpha rhythms are progressively degraded with age. In particular, coherence on frontal and fronto-parietal regions, which are often associated with working memory processes (Sarnthein et al. 1998; Sauseng et al. 2005), executive functions (Sauseng et al. 2005), and attention (Carrillo-de-la-Peña and García-Larrea 2007; Holz et al. 2010; Werkle-Bergner et al. 2012), seem to be particularly sensitive to the aging effect. High coherence is generally associated with augmented linear functional

connections and information transfer, which is crucial to a correct use of working memory (Jiang 2005; Rossini et al. 2007), namely in the theta band (Klimesch 1999; González-Hernández et al. 2002). These results are in agreement with other studies that have shown a decline of coherence with age and associated deficits in cognitive function (Jiang 2005; Werkle-Bergner et al. 2012). The overall higher alpha coherence seen during baseline recordings seems to reflect an idling state of several brain regions which are later attenuated by task engagement. Although comparable results were seen to the theta rhythm, the same mechanism may not explain them.

In our results, the alpha peak frequency seems to decrease with age on the left hemisphere. Evidence can be seen from the negative correlations between alpha peak frequency and age, in the left frontal and parietal regions. Alpha peak frequency has been likewise directly correlated with working memory capacity and attention (Klimesch 1999). However, the herein presented results show an

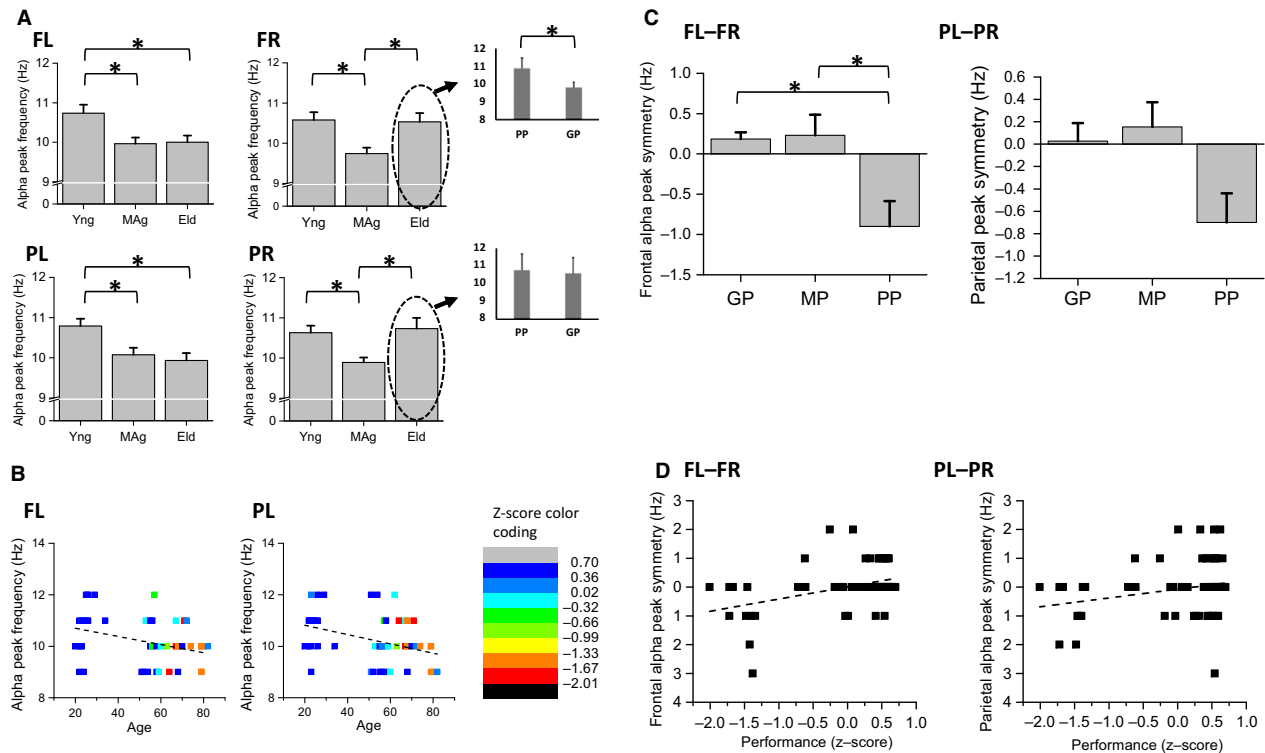


Figure 9. Analysis of age and performance effects on alpha peak frequency (APF) acquired simultaneously to WCST performance; (A) APF is higher for young than middle-age subjects overall four electrode pools and higher than APF of elders on FL and PL electrode pools; APF is higher for elders than middle-age subjects on FR and PR scalp regions; (B) APF is inversely correlated with age on FL and PL electrode pools; (C) difference between left and right APF is higher for good and medium performers than for poor performers on frontal scalp regions; (D) difference between left and right APF is directly correlated with performance z-scores on frontal and parietal scalp regions.

apparent age modulation of the alpha peak frequency uniquely for the left hemisphere. On the right hemisphere, poor performers, whom are mostly elders, present an alpha peak frequency as high as the younger subjects', while the elders with good performance also present an alpha frequency slowing on the right hemisphere. Accordingly, the peak difference between left and right hemispheres reveals an asymmetry for subjects with poor performance on WCST, which may account for the lack of frontal coherence in elders (Fig. 5A), and may therefore be regarded as a correlate of cognitive deficit in elders. The right frontal alpha of cognitively diminished elders seems to equal the frequencies measured on young subjects. Although the alpha peak covariance with age requires further study, the herein presented results suggest a generalized alpha peak frequency slowing with aging, while a topographic reorganization of the alpha rhythm source generators might be associated with cognitive impairment at a later age.

From the results presented herein, the correct functioning of frontal brain regions, and specifically the prefrontal cortex, seems critical for a good performance in the

WCST (Barceló 2001; Sumitani *et al.* 2006). However, the parietal regions are also essential for the correct recruitment of attention, working memory and visual processing mechanisms. Thus our results corroborate the idea that the WCST is not a test that assesses only the functioning of frontal brain regions (Monchi *et al.* 2001; Wang *et al.* 2001; González-Hernández *et al.* 2002). The communication between the frontal and temporal, parietal and occipital areas is known to support an efficient performance in the WCST (Holz *et al.* 2010; Kawasaki *et al.* 2014). Specifically, interhemispheric long-range correlates such as alpha and theta FL-PR coherence and baseline-corrected parietal alpha coherence are crucial for the correct judgment of stimuli categorization and memory-matching, as it seems to be the case on visual working memory tasks (Knecht *et al.* 2000).

In summary, the results herein presented demonstrate that both alpha and theta power, as well as coherence, play important roles in WCST performance and are influenced by aging. On one hand, high level of theta power and coherence seems to be a requisite for efficient use of memory resources as shown by the performance on

WCST. On other hand, high level of alpha power and coherence seems necessary for correct management of attentional mechanisms during the performance of the WCST. To the best of our knowledge, the performance-specific EEG correlates such as alpha and theta coherence between FL and PR, baseline-corrected theta power on PL and parietal alpha coherence have not been previously reported and therefore are herein suggested as potential age-independent EEG correlates of cognitive performance. Besides leading to a better understanding of the age effects on cognitive performance, the present results also contribute to the identification of EEG markers of cognitive performance that can be employed in the development of new cognitive intervention protocols (e.g., neurofeedback) for the amelioration of cognitive deficits and enhancement of executive functions.

Acknowledgments

We are thankful to all study participants and to Carlos Portugal-Nunes and Teresa C Castanho for aid in participant recruitment. NCS is supported by a post-doctoral fellowship of the “SwitchBox” project.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Barceló, F. 1999. Electrophysiological evidence of two different types of error in the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroReport* 10:1299–1303.
- Barceló, F. 2001. Does the Wisconsin Card Sorting Test measure prefrontal function? *Span. J. Psychol.* 4:79–100.
- Carrillo-de-la-Peña, M. T., and L. García-Larrea. 2007. Right frontal event related EEG coherence (ERCoh) differentiates good from bad performers of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Clin. Neurophysiol.* 37:63–75.
- Cummins, T. D. R., and S. Finnigan. 2007. Theta power is reduced in healthy cognitive aging. *Int. J. Psychophysiol.* 66:10–17.
- González-Hernández, J., C. Pita-Alcorta, I. Cedeño, J. Bosch-Bayard, L. Galán-García, W. A. Scherbaum, et al. 2002. Wisconsin Card Sorting Test synchronizes the prefrontal, temporal and posterior association cortex in different frequency ranges and extensions. *Hum. Brain Mapp.* 17:37–47.
- Guderian, S., B. H. Schott, A. Richardson-Klavehn, and E. Düzel. 2009. Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106:5365–5370.
- Head, D., K. M. Kennedy, K. M. Rodrigue, and N. Raz. 2009. Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 47:1200–1203.
- Herrmann, C. S., and R. T. Knight. 2001. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25:465–476.
- Holz, E. M., M. Glennon, K. Prendergast, and P. Sauseng. 2010. Theta-gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. *NeuroImage* 52:326–335.
- Itthipuripat, S., J. R. Wessel, and A. R. Aron. 2013. Frontal theta is a signature of successful working memory manipulation. *Exp. Brain Res.* 224:255–262.
- Jeong, J. 2004. EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease. *Clin. Neurophysiol.* 115:1490–1505.
- Jiang, Z. 2005. Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *J. Zhejiang Univ.* 6:1213–1219.
- Jung, T. P., S. Makeig, C. Humphries, T. W. Lee, M. J. McKeown, V. Iragui, et al. 2000. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* 37:163–178.
- Kawasaki, M., K. Kitajo, and Y. Yamaguchi. 2014. Fronto-parietal and fronto-temporal theta phase synchronization for visual and auditory-verbal working memory. *Front. Psychol.* 5:200.
- Klimesch, W. 1996. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 24:61–100.
- Klimesch, W. 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 29:169–195.
- Knecht, S., B. Dra, M. Deppe, L. Bobe, H. Lohmann, A. Flo, et al. 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123:2512–2518.
- Laufs, H., A. Kleinschmidt, A. Beyerle, E. Eger, A. Salek-Haddadi, C. Preibisch, et al. 2003. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage* 19:1463–1476.
- Lustig, C., P. Shah, R. Seidler, and P. Reuter-Lorenz. 2009. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol. Rev.* 19:504–522.
- Mantini, D., M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, and M. Corbetta. 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104:13170–13175.
- Monchi, O., M. Petrides, V. Petre, K. Worsley, and A. Dagher. 2001. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 21:7733–7741.
- Mueller, S. T., and B. J. Piper. 2014. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J. Neurosci. Methods* 222:250–259.

- Nyhus, E., and T. Curran. 2010. Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34:1023–1035.
- Perrin, F., J. Pernier, O. Bertrand, and J. F. Echallier. 1989. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72:184–187.
- Renard, Y., F. Lotte, G. Gibert, M. Congedo, E. Maby, V. Delannoy, et al. 2010. OpenViBE: An open-source software platform to design, test, and use brain-computer interfaces in real and virtual environments. *Presence* 19:35–53.
- Rossini, P. M., S. Rossi, C. Babiloni, and J. Polich. 2007. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 83:375–400.
- Sanei, S., and J. A. Chambers. 2007. EEG signal processing. John Wiley & Sons Ltd., Chennai, India.
- Santos, N. C., P. S. Costa, P. Cunha, J. Cotter, A. Sampaio, J. Zihl, et al. 2013. Mood is a key determinant of cognitive performance in community-dwelling older adults: a cross-sectional analysis. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35:1983–1993.
- Sarnthein, J., H. Petsche, P. Rappelsberger, G. L. Shaw, and von Stein A. 1998. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:7092–7096.
- Sauseng, P., W. Klimesch, M. Schabus, and M. Doppelmayr. 2005. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *Int. J. Psychophysiol.* 57:97–103.
- Sumitani, S., T. Tanaka, S. Tayoshi, K. Ota, N. Kameoka, S. Ueno, et al. 2006. Activation of the prefrontal cortex during the Wisconsin Card Sorting Test as measured by multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology* 53:70–76.
- Tenke, C. E., and J. Kayser. 2012. Generator localization by current source density (CSD): implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions. *Clin. Neurophysiol.* 123:2328–2345.
- Wang, L., R. Kakigi, and M. Hoshiyama. 2001. Neural activities during Wisconsin Card Sorting Test—MEG observation. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12:19–31.
- Werkle-Bergner, M., R. Freunberger, M. C. Sander, U. Lindenberger, and W. Klimesch. 2012. Inter-individual performance differences in younger and older adults differentially relate to amplitude modulations and phase stability of oscillations controlling working memory contents. *NeuroImage* 60:71–82.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Appendix S1. Statistic tables of the age effects on power spectral density during baseline recordings.

Appendix S2. Statistic tables of the age effects on power spectral density during WCST performance.

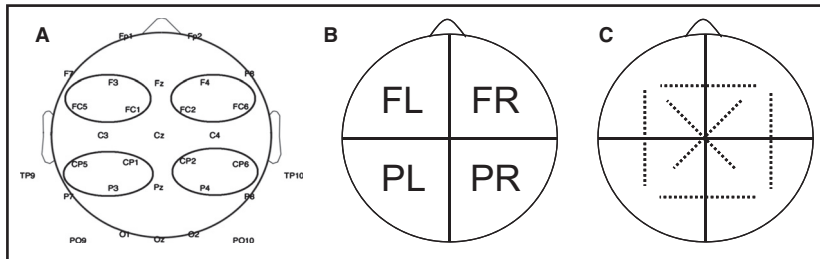
Appendix S3. Statistic tables of the age effects on spectral coherence during WCST performance.

Appendix S4. Statistic tables of performance effects on baseline-corrected spectral coherence during WCST performance.

Appendix S5. Statistic tables of age and performance effects on Alpha Peak Frequency (APF) during WCST performance.

Graphical Abstract

The contents of this page will be used as part of the graphical abstract of html only. It will not be published as part of main.



Alpha and theta power recorded both during resting state and WCST are generally inversely correlated with age. Inter-hemispheric and fronto-parietal alpha and theta coupling between frontal right and all the other scalp regions are inversely correlated with age. Alpha Peak Frequency (APF) is inversely correlated with age on left hemisphere and frontal asymmetry of APF seems to be an age-independent correlate of performance success on WCST. Performance specific EEG correlates such as alpha and theta coherence between frontal left and parietal right scalp regions, baseline-corrected theta power on parietal left, parietal alpha coherence and APF asymmetry are newly reported and therefore are herein suggested as potential age-independent EEG correlates of cognitive performance.