

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CARACTERIZAÇÃO DE GRAFOELEMENTOS DO SONO POR TÉCNICAS DE  
DECOMPOSIÇÃO ESPECTRAL**

**SUZANA VEIGA SCHÖNWALD**

**Orientadora: Prof. Dra. Márcia L.F. Chaves**

**Co-orientador: Prof. Dr. Günther J. L. Gerhardt**

**Tese de Doutorado**

**2005**

**S371c** Schönwald, Suzana Veiga

Caracterização de grafoelementos do sono por técnicas de decomposição espectral / Suzana Veiga Schönwald ; orient. Márcia L.F. Chaves ; co-orient. Günther J. L. Gerhardt. – 2005. 158 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Sono 2. Monitoramento do sono 3. Análise espectral I. Chaves, Márcia Lorena Fagundes II. Gerhardt, Günther Johannes Lewczuk III. Título.

NLM: WL 108

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores, Prof. Dra. Márcia L.F. Chaves e Prof. Günther J.L. Gerhardt, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

De novo ao Günther, professor e companheiro.

Aos professores do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a quem muito devo.

Aos membros do Serviço de Neurofisiologia Clínica e do Laboratório de Sono do HCPA, antigos e atuais.

Às colegas de trabalho, Dra. Neusa Córdova e Dra. Ana Rech, que tiveram muita paciência.

À minha irmã Lizi, por todo o apoio.

*Este estudo é dedicado à minha família;*

*em especial, aos meus pais.*

## **Glossário de Símbolos e Abreviaturas**

A-D - Analógico-digital

AES - Associação Americana de Eletrencefalografia

ASDA - Associação Americana para Distúrbios do Sono

COS – Cosseno

EEG - Eletroencefalograma

EMG - Eletromiograma

EOG - Eletro-oculograma

FFT - Transformada Rápida de Fourier

FT - Transformada de Fourier

FTFT - *FastTime Frequency Transform*, Transformada Rápida de Tempo-Frequência

GT - Transformada de Gabor

K-C - Complexo K

ODS - Ondas em dente-de-serra

PSG - polissonografia

POSTS - Potenciais occipitais positivos de sono

RK - Rechtschaffen e Kales

RKR - Regras Rechtschaffen e Kales

SI - Sistema Internacional

SNREM - Sono não-REM

SREM - Sono de movimentos oculares rápidos

SS – *Sleep Spindles*, fusos de Sono

STW - *Saw-tooth waves*, ondas em dente-de-serra

V - Vertex

WFT - Transformada Janelada de Fourier

## Lista de tabelas e figuras da revisão da literatura

**Figura 1.** Série temporal de um trecho de EEG com atividade alfa típica de vigília em repouso.

**Figura 2.** Diagrama de Heisenberg de localização de um sinal no espaço de tempo-frequência.

**Figura 3.** Representação de dois fusos de sono por Transformada Janelada de Fourier e por Transformada de Gabor.

**Figura 4.** Alguns exemplos de funções *Wavelets* utilizadas para descrição de sinais.

**Figura 5.** Disposição dos eletrodos no Sistema Internacional 10-10.

**Figura 6.** Exemplo de histograma de frequências (hipnograma) de uma noite de sono.

**Figura 7.** Exemplos de grafoelementos normais do sono humano.

**Quadro 1.** Concordância entre investigadores para estágios e grafoelementos de sono.

**Figura 8.** Fluxograma do processo de detecção e quantificação de fusos de sono de acordo com (Matsubayashi et al, 1981).

**Quadro 2.** Alguns dos primeiros métodos desenvolvidos para detecção automática de fusos.

**Figura 9.** Distribuição da duração (A), frequência (B) e voltagem (C) dos fusos de um indivíduo normal, obtidas por Transformada de Gabor.

**Figura 10.** Espectrograma mostrando um sono normal de 7hs de duração por Transformada Janelada de Fourier.

**Quadro 3.** Principais características dos fusos de sono, conforme estabelecido através dos métodos de análise automática.

**Quadro 4.** Influência de algumas variáveis sobre as principais características dos fusos de sono

**Figura 11.** Comparação entre um sinal simulado tratado por Transformada Janelada de Fourier (WFT), e o mesmo sinal tratado por uma Transformada Wavelet (WT).

## Índice

Introdução.....	6
Revisão da Literatura.....	15
Classificação e Análise Visual do Sono Humano.....	15
Análise Quantitativa de Grafoelementos de Sono.....	29
Fusos de Sono.....	29
Complexos K.....	38
Introdução às Bases Matemáticas dos Métodos de Decomposição Espectral Utilizados neste Estudo.....	40
Transformada Rápida de Fourier (FFT) e Transformada Janelada de Fourier (WFT).....	40
Transformada de Gabor.....	45
<i>Matching Pursuit</i> .....	48
Objetivos.....	52
Referências Da Revisão Bibliográfica.....	53
Artigo 1. <i>Testing Performance of a Hybrid Algorithm for Sleep Spindle Detection</i> .....	57
Artigo 2. <i>Sleep Spindle Detection using a Similarity Approach for Time-Frequency Distribution</i> .....	77
Artigo 3. <i>REM-Sleep Sawtooth Waves Analyzed by Gabor Transform</i> .....	92
Artigo 1. Teste de Performance de um Algoritmo Híbrido para Detecção de Fusos de Sono.....	105
Artigo 2. Detecção de Fusos de Sono Usando Técnicas de Similaridade e Distribuição Média.....	126
Artigo 3. Análise de Ondas em Dente-de-Serra de Sono REM por Transformada de Gabor.....	140

## Introdução

Em neurofisiologia clínica, a inspeção visual de grandes quantidades de dados crus de eletroencefalograma (EEG) ainda é um procedimento de rotina (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). Isto ocorre apesar dos esforços para a quantificação do EEG desde a sua introdução na prática clínica, e do progresso inequívoco, embora lento, que já foi obtido nesse sentido (Kubicki e Hermann, 1996; Nuwer, 1998). Programas de informática contemplando diferentes aspectos da parametrização do sinal de EEG ainda não são amplamente disponíveis, e poucos protocolos de EEG quantitativo já foram implementados clinicamente (Kubicki e Hermann, 1996; Nuwer, 1998; Huupponen et al, 2000).

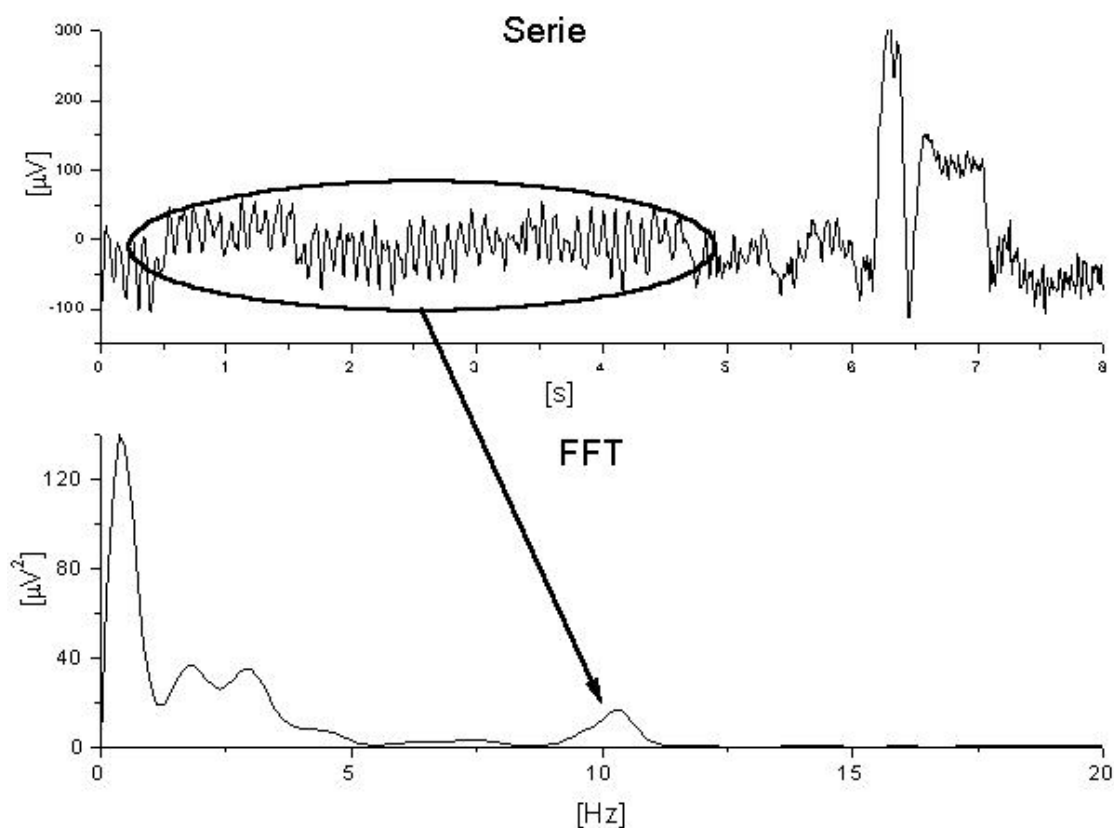
Por parametrização do sinal de EEG entende-se a sua descrição completa por métodos quantitativos (Blinowska e Durka, 2001). Isto implica em tomar o sinal de EEG, que constitui uma série temporal (ou seja, a variação, ou amplitude, dos valores de um sinal ao longo do tempo; no caso do EEG, os valores de voltagem) e realizar transformações matemáticas sobre esse sinal, visando extrair dele informações adicionais. Existem vantagens claras na complementação da análise visual do EEG por meio de técnicas quantitativas, que incluem redução da subjetividade e possivelmente dos custos (inclusive de tempo) inerentes ao método, bem como o aumento do grau de precisão das análises (Agarwal e Gotman, 2002).

A pesquisa em EEG de sono é ilustrativa. O EEG constitui a base principal da classificação atual do sono, que data de 1957 e considera três situações fisiológicas: vigília (acordado), sono de movimentos oculares rápidos (SREM, *Rapid Eye Movement Sleep*) e sono não-REM (SNREM), com quatro estágios (I a IV) de profundidade (Dement e Kleitman, 1957). A informação obtida a partir do EEG para a análise do sono é de dois tipos fundamentais. Existe uma atividade de base, espécie de pano de fundo de composição espectral que pode variar, dependendo da profundidade do sono, de mais rápida a mais lenta. Sobre este pano



de fundo identificam-se diversas estruturas gráficas, denominadas de grafoelementos próprios do sono. A informação contida nos detalhes da organização da atividade de base e dos grafoelementos combina-se, compondo uma macro e uma microestrutura, ou estrutura fina, do sono. O entendimento que se tem atualmente da macroestrutura do sono é em grande parte baseado nas observações visuais efetuadas nas primeiras décadas de uso do EEG. Já a noção da importância da microestrutura do sono é mais recente e baseia-se muito nas observações quantitativas realizadas sobre o sinal do EEG de sono, uma vez que se trata de informação situada no limite ou além do limite da capacidade humana de discriminação visual.

Tentativas de análise quantitativa do sinal de EEG foram feitas praticamente desde a sua introdução como método diagnóstico por Hans Berger, ao redor de 1930; o próprio Berger teria efetuado a primeira análise de Fourier em segmentos de EEG em 1932 (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). A Transformada de Fourier (FT) consiste em uma operação matemática que permite que um sinal obtido no domínio do tempo seja representado no domínio da frequência. Em outras palavras, a série temporal original do EEG é a sua representação no espaço de tempo-amplitude, enquanto que a FT permite a sua representação no espaço de frequência-amplitude, “perdendo-se” a informação de localização temporal e obtendo-se, em troca, a informação sobre o conteúdo espectral (distribuição de frequências) do sinal (figura 1).



**Figura 1.** Série temporal de um trecho de EEG com atividade alfa típica de vigília em repouso, bloqueada por abertura ocular aos 6s. Tanto na série temporal como no diagrama de Fourier (canonograma), o eixo das ordenadas informa sobre a amplitude do sinal (neste caso, relacionada com a voltagem). Já o eixo das abscissas informa sobre a variação do tempo no caso da série temporal, e sobre a variação da frequência no caso da FFT. Note-se que a FFT informa com precisão o pico de frequência alfa em 10.5Hz; entretanto, a informação da sua localização no tempo (somente primeiros dois terços da série temporal) foi perdida.

Os primeiros relatos de tratamento do sinal de EEG utilizando computadores para o cálculo da Transformada Rápida de Fourier (FFT), algoritmo implementado na década de '60 para agilização do cálculo da FT (Cooley e Tukey, 1993), são de 1969 (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). Entretanto, somente após a popularização dos microcomputadores com maior poder de processamento, nos últimos anos, tornou-se possível analisar grandes quantidades de dados em tempo hábil (Blume, 1998; Nuwer, 1998).

Muitos estudos procuraram identificar e caracterizar quantitativamente a microestrutura do EEG de sono nas últimas décadas (Jankel e Niedermeyer, 1985; Kuwahara et al, 1988; Uchida et al, 1992; Campbell e Feinberg, 1993; Uchida et al, 1994; Armitage, 1995; et al, 1998; Nunez et al, 1999; Barcaro et al, 2004). Para a análise da atividade de base do EEG de sono, sucesso razoável foi obtido com as técnicas baseadas em FFT (Kuwahara et al, 1988; Da Rosa et al, 1991; Armitage, 1995; Hasan, 1996; Acherman e Borbely, 1998; Barcaro et al, 1998). Entretanto, as propriedades da FFT impõem limitações (Meyer, 1993) para a sua utilização na análise de estruturas transitórias como os grafoelementos de sono, que requerem maior definição espaço-temporal, ou seja, requerem uma definição no espaço de tempo-frequência.

Os vários tipos de grafoelementos de sono identificados até hoje poderiam ser agrupados em quatro conjuntos: 1) fusos de sono NREM, que são pacotes razoavelmente bem definidos de ondas, considerados como epifenômenos de mecanismos promotores do sono (Steriade, 2000); 2) complexos de despertar de sono NREM, com grande variabilidade morfológica e considerados como consequentes a combinações de mecanismos mantenedores de sono e mecanismos de despertar (Terzano et al, 2002); 3) microdespertares a partir de sono NREM e sono REM (ASDA, 1992); e 4) ondas em dente-de-serra de sono REM, de significado desconhecido (Sato et al, 1997). Todos se caracterizam por ocorrer milhares de vezes ao longo de uma noite inteira, tornando a análise visual sistemática uma tarefa impossível.

Os grafoelementos melhor estudados são os fusos de sono (SS). Constituem pequenas estruturas fusiformes que ocorrem no EEG de sono de superfície registrado em mamíferos, e que representam epifenômenos de mecanismos sub-corticais relacionados com início e manutenção do sono. Suas principais características de forma, duração, frequência média, voltagem e distribuição temporal e topográfica foram descritas na segunda metade do

século XX (Jankel e Niedermeyer, 1985). Diversos métodos para detecção automática de fusos de sono foram desenvolvidos nas décadas de '70, '80 e '90 (baseados principalmente em FFT, mas também em outros métodos) (Schiff et al, 1994; Zigierewicz et al, 1999), todavia sem serem incorporados na prática clínica geral. Grande parte da pesquisa sobre SS nos últimos anos, por exemplo envolvendo efeitos farmacológicos ou desempenho cognitivo, baseou-se na análise visual com suas conseqüentes limitações de tamanho amostral (Guazzelli et al, 1986; Cote et al, 2000; Espa et al, 2000; Himanen et al, 2003), ou no cálculo do poder espectral na banda sigma (intervalo de frequências correspondendo à atividade de fusos), com dificuldade na caracterização de eventos isolados (Landolt et al, 1996). Também é comum que cada laboratório desenvolva seu próprio método de detecção automática de SS, dificultando a comparação entre diferentes estudos (Gais et al., 2002; Crowley et al., 2002; Ondze et al., 2003; Knoblauch et al., 2003).

A padronização de medidas quantitativas para os grafoelementos de sono tem sido precisamente limitada pela subjetividade inerente a esta ferramenta, o eletrencefalograma, que foi desenvolvida clinicamente durante décadas com base na análise visual, sujeita a variabilidade intra- e entre investigadores (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999; Nicolas et al, 2001; Blinowska e Durka, 2001). Além disso, tentativas de utilizar FFT para a investigação de grafoelementos esbarram nas limitações teóricas deste tipo de transformada. Não é possível obter uma localização simultânea perfeita, de um sinal finito, no tempo e na frequência (da mesma forma como um indivíduo que trafega por uma estrada pode ter sua velocidade medida com alta precisão entre dois pontos, e pode estar muito precisamente situado em um ponto em dado instante, mas não é possível estabelecer sua velocidade com base em um único ponto da estrada); quanto maior a precisão na frequência, menor a precisão no tempo, e vice-versa (figura 2). Este é o princípio da incerteza de Heisenberg, ou da desigualdade de Parcival (Meyer, 1993). Além disso a FFT não permite a representação simultânea do sinal em um espaço tri-dimensional de tempo,

frequência e amplitude, útil para a compreensão de um sinal não-estacionário, ou seja, um sinal que apresenta variações do seu conteúdo espectral ao longo do tempo.

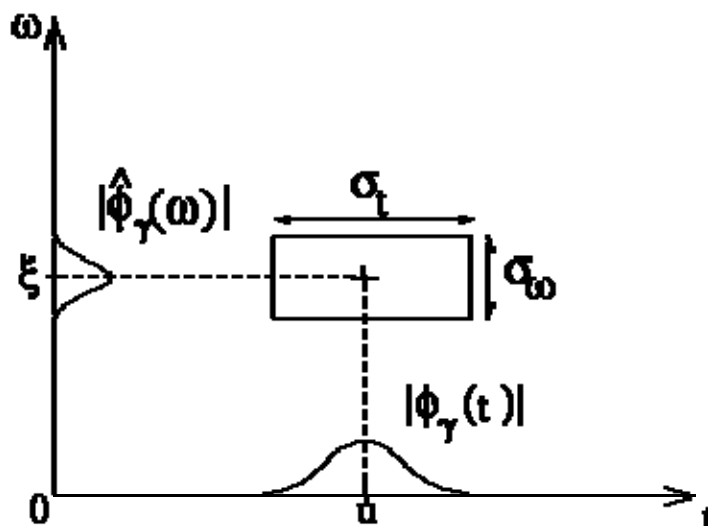


Figura 2. Diagrama de Heisenberg de localização de um sinal finito no espaço de tempo-frequência. No eixo das ordenadas está representada a frequência ( $\omega$ ). No eixo das abscissas está representado o tempo ( $t$ ). A localização pontual em um eixo implica em uma localização imprecisa no outro eixo, e vice-versa. O centro do retângulo indica o sinal de origem. Adaptado de [http://cas.ensmp.fr/~chaplais/Wavetour\\_presentation](http://cas.ensmp.fr/~chaplais/Wavetour_presentation).

Nas últimas décadas, outras transformadas foram desenvolvidas com o objetivo de superar as limitações impostas pela FFT. É o caso da Transformada Janelada de Fourier (WFT), espécie de representação sucessiva de vários trechos de sinal submetidos a FFT; da Transformada de Gabor (GT), semelhante à WFT mas minimizando o grau de incerteza espaço-temporal dessa transformada (figura 3); e das Transformadas de *Wavelets* (ondaletas), baseadas em diferentes funções matemáticas que otimizam a representação de sinais com morfologia variável (figura 4). Tanto a Transformada de Gabor como as Transformadas de *Wavelets* são adequadas para o tratamento de sinais não-estacionários. Além disso, as Transformadas de *Wavelets* possuem propriedades matemáticas intrínsecas, como a sua ortogonalidade, que permitem uma reconstrução robusta do sinal de origem a partir de sua descrição matemática (Meyer, 1993).

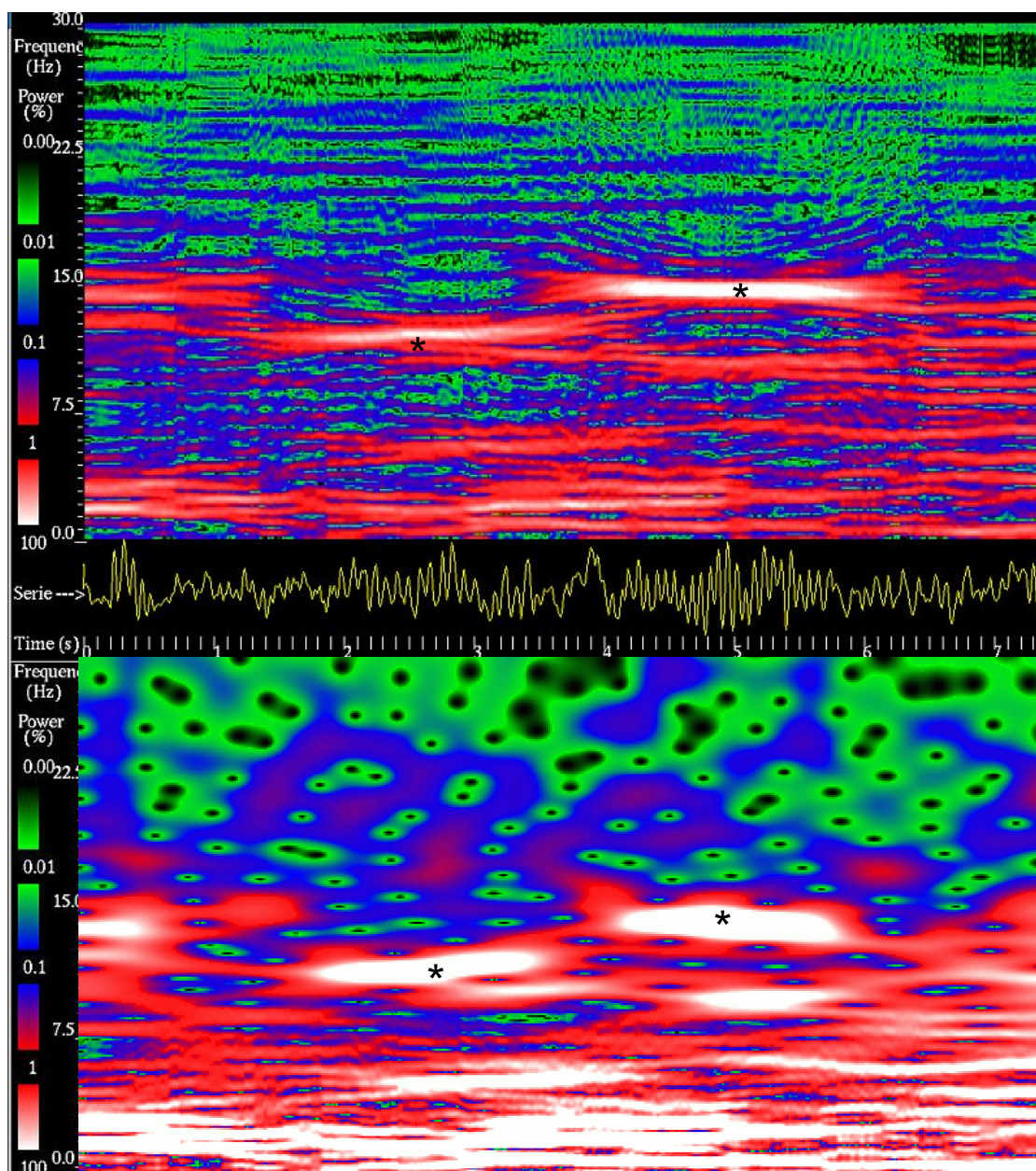
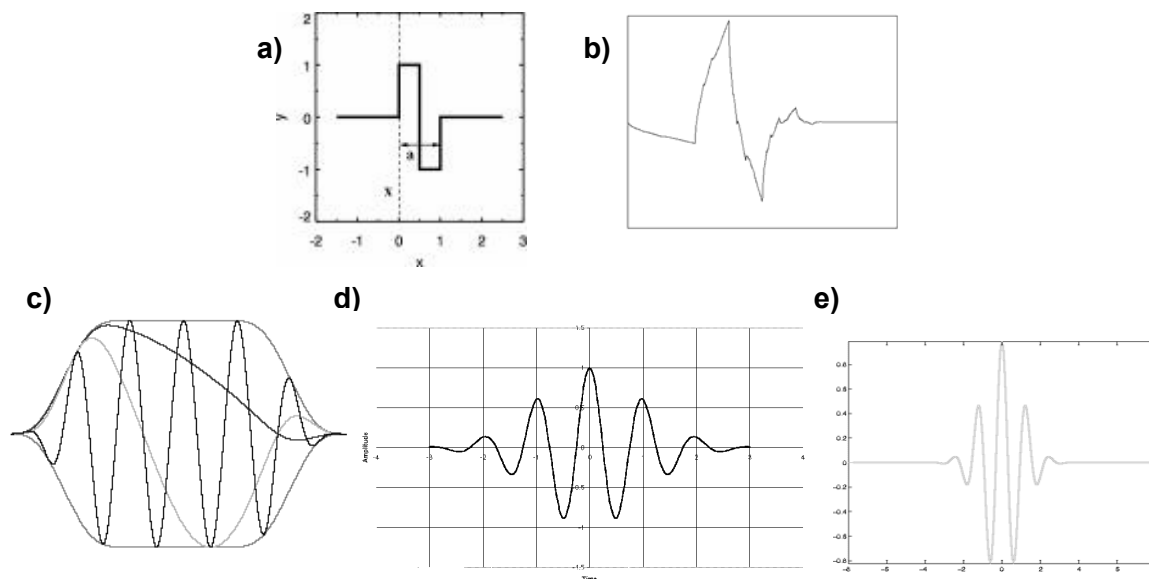


Figura 3. Representação de dois fusos de som (respectivamente entre 2s e 3.5s e entre 4s e 6s na série temporal) por Transformada Janelada de Fourier (parte superior) e por Transformada de Gabor (parte inferior). No eixo das ordenadas está representada a frequência (Hz). No eixo das abscissas está representado o tempo ( s ). O diagrama de cores informa sobre a potência espectral relativa ( $[\mu V^2]$ ) que estaria variando sobre um “terceiro eixo” na profundidade.



**Figura 4. Alguns exemplos de funções *Wavelets* utilizadas para descrição de sinais. a) Haar; b) Daubechies; c) Malvar; d) Gabor real (cos); e) Morlet.**

A aplicação das *Wavelets* em análise de sinais data da última década e tem-se revelado promissora para um sinal com as características do EEG (Mallat e Zhang, 1993; Schiff et al, 1994; Jobert et al, 1994; Mayer-Kress, 1994; Kubicki e Hermann, 1996; van Hoey et al, 1997; Staszewski e Worden, 1999; Quiroga et al, 1999; Durka et al, 2001; Barcaro et al, 2004). Nos sinais de EEG, tem sido utilizada em potenciais evocados (Quiroga et al, 1999), detecção de atividade epileptiforme (Senhadji et al, 1995; Quiroga et al, 1997; Latka et al, 2003; Kiyimik et al, 2005), análise de atividade delta (Durka et al, 2005a) e de fusos próprios do sono (Kubicki e Hermann, 1996; Durka and Blinowska, 1996; Zygierewicz et al, 1999; Durka et al, 2001; Schönwald et al, 2003; Durka et al, 2005b). A aplicação da técnica de *Wavelets* depende de se encontrar uma função de ondaleta adequada para o grafoelemento em estudo e de se implementar um algoritmo eficaz para a sua utilização.

O objetivo do presente estudo é desenvolver e testar ferramentas baseadas em decomposição espectral para a caracterização de diversos grafoelementos próprios do sono

normal em humanos. O estudo inclui tanto a implementação de ferramentas baseadas em técnicas tradicionais como a FFT, que entretanto não estão disponíveis no nosso meio para este tipo de aplicação, como o desenvolvimento de ferramentas baseadas em técnicas novas, como é o caso das *wavelets*.



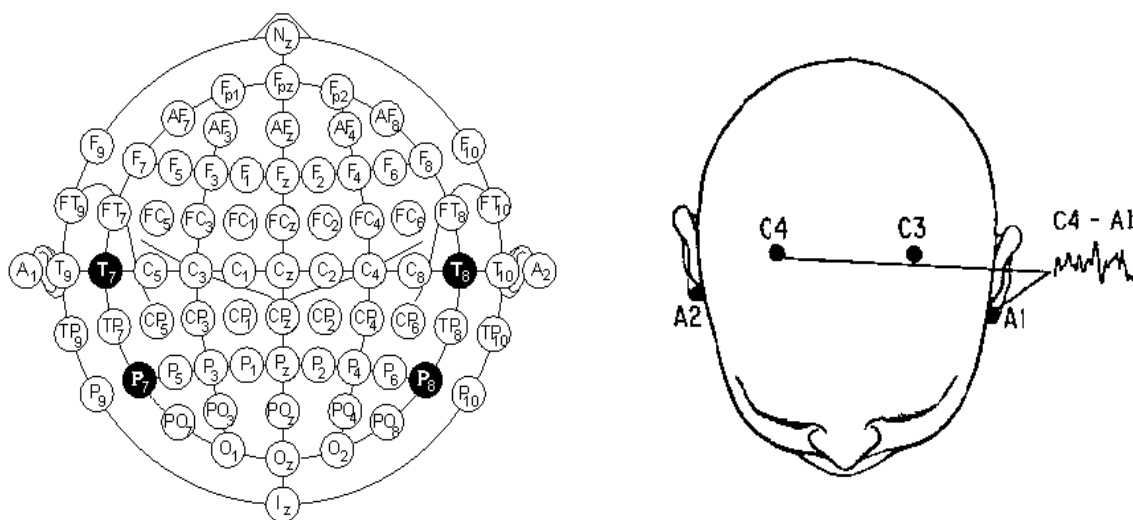
## Revisão da Literatura

### **Classificação e Análise Visual do Sono Humano**

Em 1929, Hans Berger inaugurou a era moderna do estudo do sono através da utilização do eletrencefalograma para exames em seres humanos. Já na década de '30 surgiu uma classificação do sono humano baseada no EEG, compreendendo três estágios de profundidade, proposta por Loomis (Krieger et al, 2000). No final da década de '50 identificou-se a ocorrência cíclica de trechos de sono acompanhados de atonia muscular e movimentos oculares rápidos, associados com a ocorrência dos sonhos, denominados sono REM (Dement e Kleitmann, 1957). A classificação dos estágios de sono aceita até os dias de hoje foi proposta por Dement e Kleitmann em 1957, consistindo de quatro estágios de sono não-REM, de profundidade crescente, e um estágio de sono REM. Esta classificação se baseia nas informações obtidas a partir de três variáveis fisiológicas: atividade elétrica cerebral (Eletrencefalograma, EEG), movimentos oculares (Eletro-oculograma, EOG) e tonus da musculatura sub-mentoniana (Eletromiograma, EMG) (Rechtschaffen e Kales, 1968). A partir da década de 70 foram acrescentadas outras variáveis ao que então já se denominava estudo poligráfico do sono ou polissonografia (PSG), incluindo uma série de parâmetros ventilatórios, eletrocardiograma e movimentos corporais (AES, 1992). Atualmente, dependendo do contexto clínico ou experimental, também são feitas medidas mais sofisticadas ou invasivas como variação do pH esofágico, pressão intra-esofágica, pressão arterial, tumescência peniana, temperatura corporal, resistência cutânea e outros, constituindo um campo de pesquisa vasto e profícuo. O EEG continua sendo, todavia, a variável eletrofisiológica isolada mais informativa para os diferentes estados de sono e vigília, e é a única que será abordada neste estudo.

O EEG de superfície consiste na medida da diferença de potencial elétrico entre duas regiões do escalpo (montagem bipolar) ou uma região do escalpo e uma referência

(montagem unipolar ou referencial) mediante aplicação de eletrodos de contato, de acordo com técnicas padronizadas (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). A figura 5 ilustra a disposição de eletrodos mais recomendada atualmente (Sistema Internacional (SI) 10-10) (AES EPN Committee, 1994).



**Figura 5. Disposição dos eletrodos no Sistema Internacional 10-10.** As letras significam A (auricular), C (central), F (frontal), P (parietal), O (ocipital). Números ímpares indicam localizações à esquerda, pares localizações à direita; o sub-índice z indica a linha média. O canal clássico de estagiamento do sono é o C3-A2 ou C4-A1. O eletrodo Cz fica posicionado sobre a região do vertex.

A atividade elétrica captada dessa maneira deriva, teoricamente, de potenciais de campo gerados intracorticalmente e propagados para a superfície por meio de condução de volume, sofrendo efeitos relacionados com a passagem através de barreiras biológicas não-homogêneas (pele, osso, etc.) (Schaul, 1998). Devido a peculiaridades anatômicas e funcionais, o EEG de superfície não representa de forma equânime os potenciais de campo gerados pelas diferentes populações de neurônios intracerebrais. A maior parte da atividade registrada na superfície se origina dos neurônios piramidais corticais, dispostos verticalmente em paliçada (ou seja, em campo aberto), formando dipolos de orientação transversa que sofrem várias inversões de fase até serem captados na superfície

(Speckmann e Elger, 1999). Dependendo do contexto clínico/experimental, podem ser realizados registros eletrencefalográficos semi-invasivos ou invasivos, como registros corticais diretos intra- e perioperatórios (Buzsáki e Traub, 1997), e o registro *in vitro* ou *in vivo* da atividade elétrica gerada por um ou mais neurônios individuais (Steriade, 2000), tanto em humanos como em animais.

Inicialmente, devido a limitações de equipamento, a informação de EEG obtida nos estudos de sono se resumia a uma montagem com poucos canais. Na medida em que mais canais puderam ser acrescentados à polissonografia, verificou-se que a derivação escolhida pelos primeiros investigadores, com um eletrodo posicionado próximo ao sulco rolândico (C3 ou C4 no SI 10-10) e referenciado para uma região próxima da orelha, era bastante informativa, e este canal continua sendo o padrão para a análise dos estágios de sono até hoje (Hirschkowitz, 2000).

No EEG de superfície em humanos, incluindo o EEG de sono, os potenciais elétricos captados variam, em amplitude, desde cerca de  $\pm 0.1\mu\text{V}$  até várias centenas de  $\mu\text{V}$  (com um limite prático frequentemente estabelecido ao redor de  $\pm 250\mu\text{V}$ ). A maior parte da informação de EEG conhecida atualmente situa-se na faixa de frequências entre 0.1Hz e 100Hz. Na prática, devido à aplicação de filtros, o limite superior de frequências captadas sem atenuação significativa fica muitas vezes abaixo de 40Hz. Esse intervalo de frequências não é de forma alguma absoluto, e provavelmente se deve a limitações dos equipamentos utilizados; existem, por exemplo, pesquisas envolvendo sinais de EEG de sono de alta frequência com muito baixa amplitude que procuram estabelecer a relação destas frequências com processamento de informação adquirida durante o dia (Draguhn et al, 2000). A seguir encontra-se a nomenclatura utilizada em neurofisiologia (Ehlers et al, 1998; Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999; Krieger et al, 2000) para subdivisões desse intervalo de frequências:

Delta: Abaixo de 3.5 Hz

Theta: 4 a 7.5 Hz

Alfa: 8 a 13 Hz

Sigma: 12 a 15 Hz

Beta: acima de 13 Hz; Beta 1 entre 12.5 e 17.9 Hz, Beta 2 entre 18 e 23.9 Hz

Gama: geralmente acima de 35 Hz.

Algumas dessas denominações de bandas de frequências, como delta, theta, alfa e beta, vêm sendo classicamente utilizadas na análise visual do sinal de EEG. Outras, como a sigma, gama e subdivisões da banda beta, embora sejam termos cunhados pelos primeiros investigadores, só mais recentemente vêm sendo utilizadas de forma sistemática, no contexto das análises quantitativas. Provavelmente por esse motivo, encontra-se grande variabilidade nas suas definições. Como veremos adiante, a informação obtida a partir do EEG de sono baseia-se fundamentalmente nas variações de seu conteúdo espectral.

O modelo atualmente melhor aceito para a regulação do sono humano normal considera-o como um acoplamento de dois processos: sono REM, ainda relativamente pouco compreendido, mais dependente do marca-passo circadiano ("relógio biológico") e no qual ocorrem os sonhos; e sono não-REM (NREM), também chamado de sono quieto, aparentemente mais relacionado com variações homeostáticas (ou seja, da necessidade ou pressão para dormir) (Borbély, 1982; Borbély et al, 1989; Dijk e Czeisler, 1995). As diversas funções biológicas cumpridas pelo sono humano vêm sendo aos poucos desvendadas, com ênfase, nos últimos anos, nas propriedades locais de processamento cerebral de informação durante o sono (Stickgold, 1998; Huber et al, 2004).

Em 1968, um comitê formado por especialistas em neurofisiologia e distúrbios do sono fez uma tentativa de padronizar a nomenclatura e os critérios utilizados para classificação dos estágios de sono humano, que na época variavam muito entre os laboratórios. Resultou o Manual de terminologia e técnicas para escoreamento de sono, também conhecido como “Manual RK” em função de Rechtschaffen e Kales, relatores da comissão (Rechtschaffen e Kales, 1968). As “regras de escoreamento de sono RK” (RKR), baseadas exclusivamente na análise visual, tornaram-se populares já na década de ‘70 e são muito utilizadas até hoje, sendo consideradas, por muitos investigadores, como o padrão-ouro para estagiamento do sono humano (Hirschkowitz, 2000).

O manual RK é um bom ponto de partida para a análise do sinal de EEG de sono. Nele, cada estágio é definido em termos de intervalos de frequência e amplitude do sinal. Duas ordens de grandeza aparecem claramente: uma ordem global, onde por várias épocas, ou seja, intervalos regulares de tempo (por exemplo, 30 segundos) mantêm-se padrões relativamente constantes na distribuição de frequências (embora a rigor, do ponto de vista estatístico, tais épocas não sejam estacionárias); e uma ordem de grandeza local, ou seja, de poucos segundos ou até menos de meio segundo de duração, composta de pequenos elementos ou estruturas denominadas grafoelementos de sono, que são indicativos de diferentes processos fisiológicos. A seguir encontra-se a definição mais preliminar dos estágios de sono, conforme consta em RK (Rechtschaffen e Kales, 1968). Note-se que a informação obtida dos canais extra-EEG só é necessária para o escoreamento do sono REM e estágio I, enquanto que a informação dos grafoelementos de sono só é necessária para o escoreamento do estágio II.

Estágio O: estágio de vigília. O EEG contém atividade alfa e/ou atividade de frequências mistas de baixa amplitude.

Estágio I: é um estágio de frequências mistas de voltagem relativamente baixa, sem movimentos oculares rápidos, com movimentos oculares lentos.

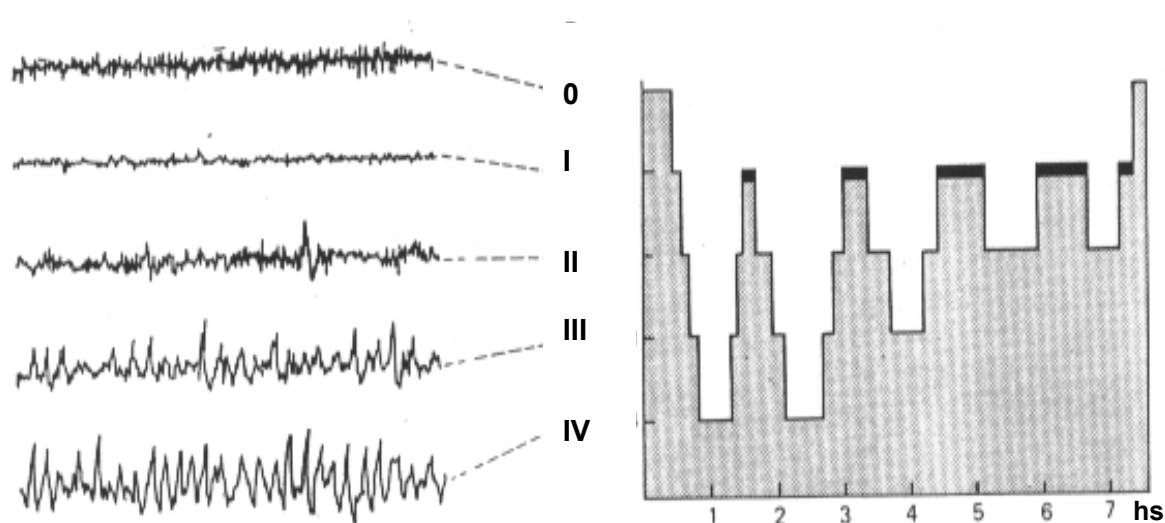
Estágio II: Caracterizado por pequenas oscilações de 12Hz a 14Hz no traçado (chamadas de fusos de sono, ou *spindles*) e complexos K (oscilações muito amplas e lentas, bi- ou polifásicas). Estas estruturas aparecem com frequência sobre um fundo de oscilações de baixa amplitude (este estágio é o mais frequente, compondo cerca de 50% do tempo de uma noite de sono).

Estágio III: Quantidades moderadas (20% a 50% ) de atividades de ondas lentas com amplitude alta (mínimo de 75  $\mu$ V).

Estágio IV: Quantidades grandes (acima de 50% ) de atividades de ondas lentas com alta amplitude (mínimo de 75  $\mu$ V) (este é considerado o estágio de sono mais profundo, no qual o limiar para despertar é mais alto).

Sono REM: EEG de frequências mistas com voltagem relativamente baixa, juntamente com movimentos oculares rápidos, episódicos, e amplitude baixa no eletromiograma (este é o estágio em que 80% dos sonhos acontecem).

Esses estágios são normalmente representados por meio de um histograma de frequências denominado hipnograma. Um exemplo está apresentado na Figura 6. Os diversos estágios se sucedem formando ciclos que se repetem ao longo da noite, alternando entre sono NREM e sono REM. A prevalência dos diversos estágios varia, de modo que o sono profundo (sono delta, de ondas lentas) predomina no terço inicial do sono e o sono REM é mais prevalente no final.



**Figura 6.** Exemplo de histograma de frequências (hipnograma) de uma noite de sono. O = vigília; I a IV = sono NREM; tarjas pretas indicando sono REM. Note-se que os estágios se alternam e acabam por se repetir formando uma ciclicidade durante o sono. Adaptado de Kelly, D. (In: Kandell & Schwartz), 1985.

O hipnograma permite a visualização rápida da arquitetura do sono de uma noite inteira e sintetiza a maior parte da informação de macroestrutura de sono habitualmente valorizada na prática clínica e que diz respeito, basicamente, às latências, proporções e grau de alternância dos diversos estágios, informação para a qual os parâmetros de normalidade já estão razoavelmente estabelecidos (Danker-Hopfe et al, 2005). Do ponto de vista da macroestrutura do sono, a variação das frequências dominantes é, portanto, a característica mais importante e, como podemos facilmente verificar, o manual RK pode ser considerado como um manual-ferramenta de análise visual de frequências.

As regras de análise do EEG para fins de classificação e análise da macroestrutura do sono foram, portanto, padronizadas em 1968 (Rechtschaffen & Kales, 1968) e são consideradas válidas até hoje. Baseiam-se estritamente na análise visual do sinal de EEG. Por sua vez, uma das tentativas de sistematização da terminologia para a maioria dos grafoelementos

tradicionais de sono pode ser encontrada em um glossário publicado em 1974 pela Sociedade Americana de Eletrencefalografia (AES), também com base na análise visual (Chatrian et al, 1974). Algumas definições para os principais grafoelementos de sono são vistas a seguir. Esse grafoelementos encontram-se ilustrados na Figura 7. Convém salientar que para muitos parâmetros, como por exemplo duração dos fusos, os limites foram estabelecidos de forma arbitrária.

Onda vertex (V): Potencial agudo, máximo no vertex, negativo em relação a outras áreas, isolado ou em salvas, com amplitude variável mas geralmente acima de  $250\mu\text{V}$  (Chatrian et al, 1974).

Potencial ocipital positivo de sono (*POST*): Potencial agudo máximo nas regiões occipitais, positivo em relação a outras áreas, isolado ou em salvas, com amplitude variável mas geralmente abaixo de  $50\mu\text{V}$  (Chatrian et al, 1974).

Fuso de sono (SS):

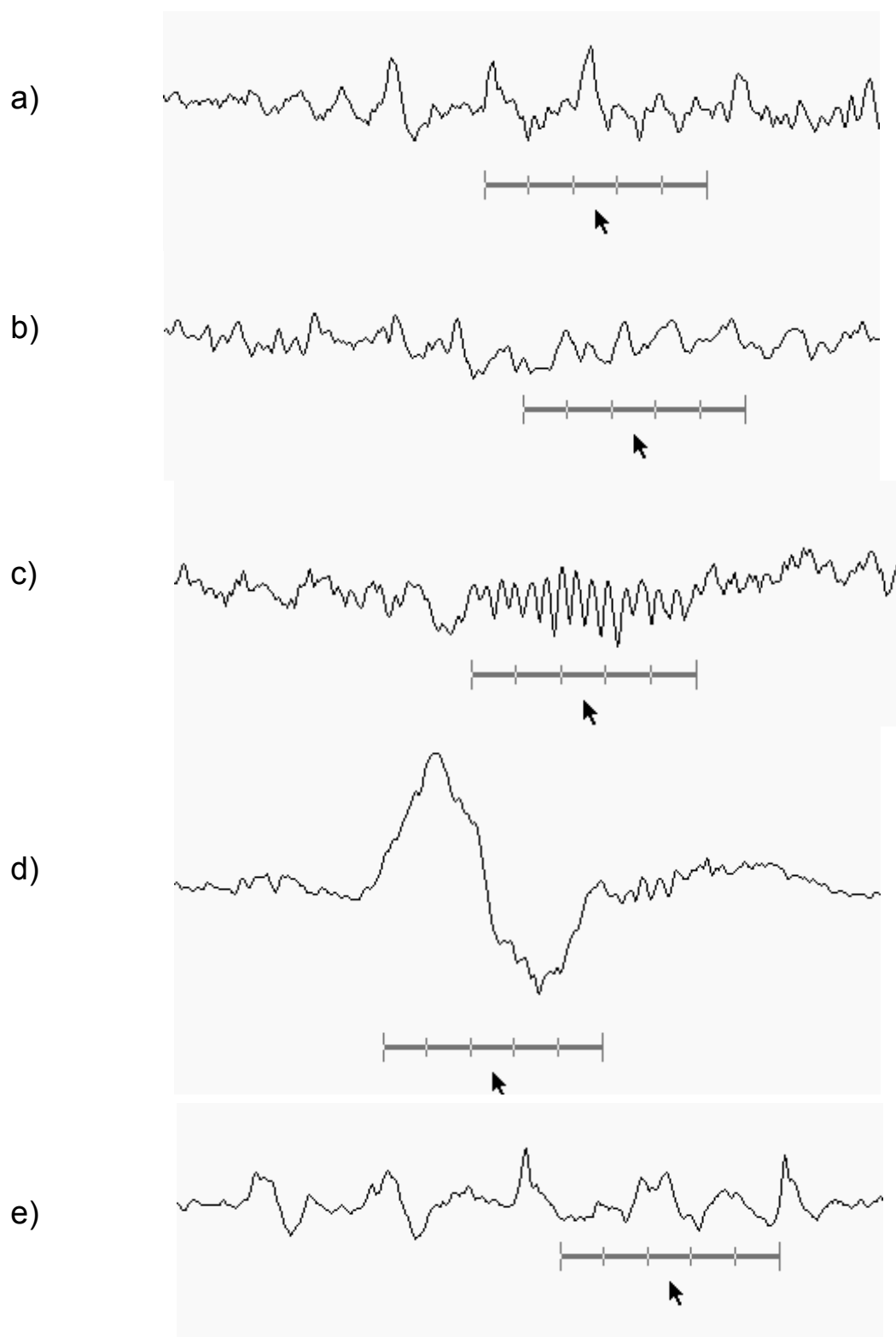
- Atividade de 12-14Hz durando no mínimo 0.5s (Rechtschaffen e Kales, 1968).
- Surtos com 11-15Hz (geralmente 12-14Hz), difusos mas predominando nas áreas centrais, com amplitude variável mas geralmente abaixo de  $50\mu\text{V}$  (Chatrian et al, 1974).
- Associação de dois ritmos distintos: ondas fusiformes de 7-14 Hz com sequências durando 1 a 2s, e recorrência periódica de sequências de fusos com um ritmo lento de 0.1- a 0.2-Hz (Steriade, 1993) (definição englobando gatos e humanos).
- Surtos de atividade eletrencefalográfica fusiforme entre 11.5- e 15-Hz durando 0.5 a 1.5s. Os surtos são geralmente difusos, mas com maior voltagem nas áreas centrais da cabeça. A amplitude fica geralmente abaixo de  $50\mu\text{V}$  em adultos. Estas ondas são um dos achados identificadores do estágio II de sono NREM; podem persistir nos estágios III e IV mas geralmente não são vistas em sono REM” (ASDA, 1997).



#### Complexo K (K-C):

- Onda aguda negativa bem delineada, seguida de componente positivo, durando no mínimo 0.5s, acompanhada ou não de atividade de 12-14Hz, máxima no vertex (Rechtschaffen e Kales, 1968).
- Surto de aparência algo variável, consistindo geralmente de uma onda lenta bifásica de alta voltagem, frequentemente associada com um fuso de sono (Chatrian et al, 1974).
- Uma onda eletrencefalográfica aguda, bifásica, seguida por uma onda lenta de alta voltagem. O complexo dura no mínimo 0.5s e pode se acompanhar de um fuso de sono. Complexos K ocorrem espontaneamente durante o sono NREM, começam no e definem o estágio II. São considerados respostas evocadas a estímulos internos. Complexos K podem também ser desencadeados durante o sono por estímulos externos (especialmente auditivos) (ASDA, 1997).

Ondas em dente-de-serra de SREM (ODS): ondas com duração média de 252 ms e frequência entre 2- e 5-Hz, usualmente ocorrendo em trens de três ou mais ondas consecutivas, com um ângulo maior do que 80 graus em relação à linha de base e amplitude de 20 a 100 $\mu$ V; apresentam uma ascensão lenta até um pico negativo, seguida de um declínio linear abrupto, terminando em um pico positivo. Mais proeminentes no vertex, com polaridade positiva na superfície e captadas de forma bilateral, simétrica e sincrônica nas áreas fronto-centrais (Taffi, 1981; Yasoshima, 1984; Geisler, 1987; Broughton e Hasan, 1995).



**Figura 7. Exemplos de grafoelementos normais do sono humano. a) onda vertex; b) POSTS; c) fuso de sono; d) complexo K; e) ondas em dente-de-serra. A régua vermelha representa 1s.**

Os grafoelementos normais presentes no EEG de sono são considerados como epifenômenos de processos subjacentes específicos, quase sempre relacionados com mecanismos protetores do sono ou, por outro lado, com reações de despertar ou respostas evocadas a estímulos.

Os fusos próprios do estágio II de sono NREM são os elementos melhor compreendidos. Parecem decorrer de oscilações periódicas de neurônios do núcleo reticular talâmico, dependentes de modificações de correntes iônicas e de voltagem nessa região, que são captadas por neurônios de projeção tálamo-cortical (Steriade, 2000; Fuentealba e Steriade, 2005). Os fusos de sono se relacionam com manutenção ativa de um estado pelo menos parcial de desaferentação cortical funcional. Marcam vividamente a transição entre vigília/sonolência superficial, de um lado, e sono profundo com redução importante das respostas aos estímulos do meio ambiente, de outro lado. Quase todos os demais grafoelementos de sono NREM são considerados como marcadores de respostas a estímulos sensoriais geradas por uma cortex cerebral parcialmente desaferentada. Por exemplo, tem-se, a partir do estágio I (superficial), as ondas vertex - relacionadas principalmente com estímulos auditivos - e os potenciais occipitais positivos, relacionados com atividade da cortex visual (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999). Nos estágios II e III tem-se os complexos K, relacionados tanto a estímulos exógenos como a estímulos endógenos, com uma morfologia que varia à medida que o sono vai-se aprofundando (Kubicki e Hermann, 1996). Existem ainda os microdespertares, que tiveram sua definição normatizada em 1992 pela Associação Americana de Distúrbios do Sono (ASDA, 1992); e outras ocorrências eletrencefalográficas relacionadas com estimulação sensorial e reações de despertar (*anti-arousals?*) (Hirschkowitz, 2002), na maioria agrupadas sob a denominação de complexos de despertar (complexos k-alfa, surtos delta com ou sem atividade alfa superposta, surtos de complexos K, complexos K-delta) que compõem, juntamente com os microdespertares ASDA tradicionais, variações sistemáticas na estrutura

intermediária ou “mesoestrutura” do sono, denominadas de padrão cíclico alternante (Terzano et al, 2000). Nas últimas décadas tem-se postulado uma hierarquia dos diversos complexos de despertar, em termos de ativação cortical e autonômica, permitindo o reconhecimento de despertares subcorticais (Halász, 1993; Sforza et al, 2000) ou episódios de ativação cortical transitória (Kubicki e Hermann, 1996). Já o padrão de ondas em dente-de-serra (*saw-tooth waves*, ODS) constitui, à exceção dos microdespertares, o único grafoelemento bem individualizado descrito para o EEG de sono REM de superfície em humanos (Jouvet et al, 1960). Ocupa cerca de 1 a 13% do tempo dispendido em sono REM (Pearl et al, 2002; Pinto Jr et al, 2002), emergindo do que tradicionalmente é considerado como uma atividade composta de frequências mistas, sem nenhum predomínio de bandas específicas (Rechtschaffen e Kales, 1968; Niedermeyer e Lopes da Silva, 1999; Carskadon e Rechtschaffen, 2000). Representam um dos componentes menos compreendidos da microestrutura do sono REM (Siegel, 2000), e parecem ser o único grafoelemento atualmente reconhecido no EEG de superfície do sono humano normal para o qual uma hipótese de mecanismo subjacente ainda não foi bem desenvolvida (seja do ponto de vista anatômico, neurofisiológico ou bioquímico).

Para a conceituação de alguns destes elementos do sono, como por exemplo para o reconhecimento dos despertares subcorticais (Halász, 1993; Sforza et al, 2000) ou para o entendimento da organização do padrão alternante cíclico (Rosa et al, 1999), foi necessária a contribuição de métodos de análise quantitativa de sinais, pois a identificação de tais padrões ultrapassava a capacidade humana de discriminação visual e de velocidade de processamento de informação. Neste campo, o especialista precisa identificar visualmente pequenos elementos razoavelmente bem localizados (no sentido de tempo-frequência) na série temporal, com duração frequentemente variando entre 0.5 e 2s ou até menos, que se repetem várias vezes por minuto, e milhares de vezes ao longo de uma noite (Jankel e Niedermeyer, 1985; Zigierewicz, 1999; Nicolas et al, 2001). Considerando-se que um

traçado completo de EEG de sono tem cerca de meio quilômetro de duração e precisa ser integralmente analisado, se todos os grafoelementos fossem contabilizados visualmente a tarefa seria completamente inviável na prática clínica.

Por um lado, a normatização proposta através dos critérios RK mostrou-se benéfica para a classificação e padronização dos estudos com sono. Por outro lado, este manual foi elaborado em uma época quando toda a possibilidade de quantificação do sinal passava pelo crivo do olho humano e este detalhe acabou sendo passado adiante nas gerações subsequentes de pesquisadores, tornando muito difícil padronizar ferramentas analíticas sobre o sinal quando o padrão ouro está longe de ser absoluto.

O Quadro 1 a seguir ilustra a concordância entre investigadores para a classificação de alguns estágios e grafoelementos de sono. Como a concordância entre investigadores dificilmente ultrapassa 90%, esse limiar acaba estabelecendo o limite para a concordância entre um método automático de análise e o método visual.

Quadro 1. Concordância entre investigadores para estágios e grafoelementos de sono

Característica	Concordância	Referência
Estágio II	90%	Schaltenbrand et al, 1996
Sono REM	90%	Kim et al, 1992
Estágio III	52% a 94%	Kim et al, 1992
Estágio IV	44% a 94%	Schaltenbrand et al, 1996
Complexos K	50% a 60%	Bremer et al, 1970
Idem	80% a 90%	McCormick et al, 1997
Fusos de sono	88%	Gaillard e Tissot, 1973
idem	85%	Smith et al, 1978
“	80% a 90%	Campbell et al, 1980
“	82%	Status et al, 1987
“	80%	Ferri et al, 1989
“	91,3%	Kubicki et al, 1989
“	67,3 a 75,3%	Kim et al, 1992

## Análise Quantitativa de Grafoelementos de Sono

### *Fusos de Sono*

Vários grafoelementos de sono já foram estudados por meio de análises quantitativas, incluindo complexos K e ondas vertex (Rosa et al, 1991), reações do tipo microdespertar (em animais) (BuSha et al, 2001), trens de atividade alfa (MacLean et al, 1995), ondas delta (Sekimoto et al, 2000; Durka et al, 2005) e surtos de atividade alfa (Cantero e Atienza, 2000); entretanto, os elementos melhor estudados são os fusos de sono. A predileção por estes elementos provavelmente se deve ao fato de serem estruturas de morfologia relativamente bem estereotipada, se comparadas aos demais grafoelementos. Além disso, por constituírem uma atividade com frequências dominantes ao redor de 11-15Hz, intermediárias no espectro de frequências medidas no EEG, tornam-se adequados para a abordagem por diversas técnicas de tratamento de sinais.

Os primeiros analisadores automáticos de fusos foram desenvolvidos a partir da década de '70. Muitos consistiam em sistemas híbridos, baseados em uma combinação de filtros analógicos (de *hardware*, ou seja, do próprio equipamento que adquiria o sinal de EEG) e filtros digitais (de *software*, inseridos nos programas computacionais que tratavam o sinal depois da conversão analógico-digital) (Principe et al, 1979). Tais conjuntos de filtros permitiam que se considerasse, por exemplo, a atividade em uma determinada faixa de frequências (identificada pelo intervalo ou distância entre dois picos de onda) sempre que sua amplitude (voltagem) ultrapassasse um determinado limiar pré-estabelecido, durante um intervalo de tempo pré-determinado. A figura 8 a seguir ilustra um desses sistemas (Matsubayashi et al, 1981). O Quadro 2 lista alguns dos primeiros métodos que foram utilizados para detecção automática de fusos, juntamente com seu desempenho. Estes métodos foram em geral abandonados ou adaptados durante a década de '90, quando

começaram a ser utilizados equipamentos de aquisição digital ou conversão analógico-digital (A-D) simultânea para o EEG.

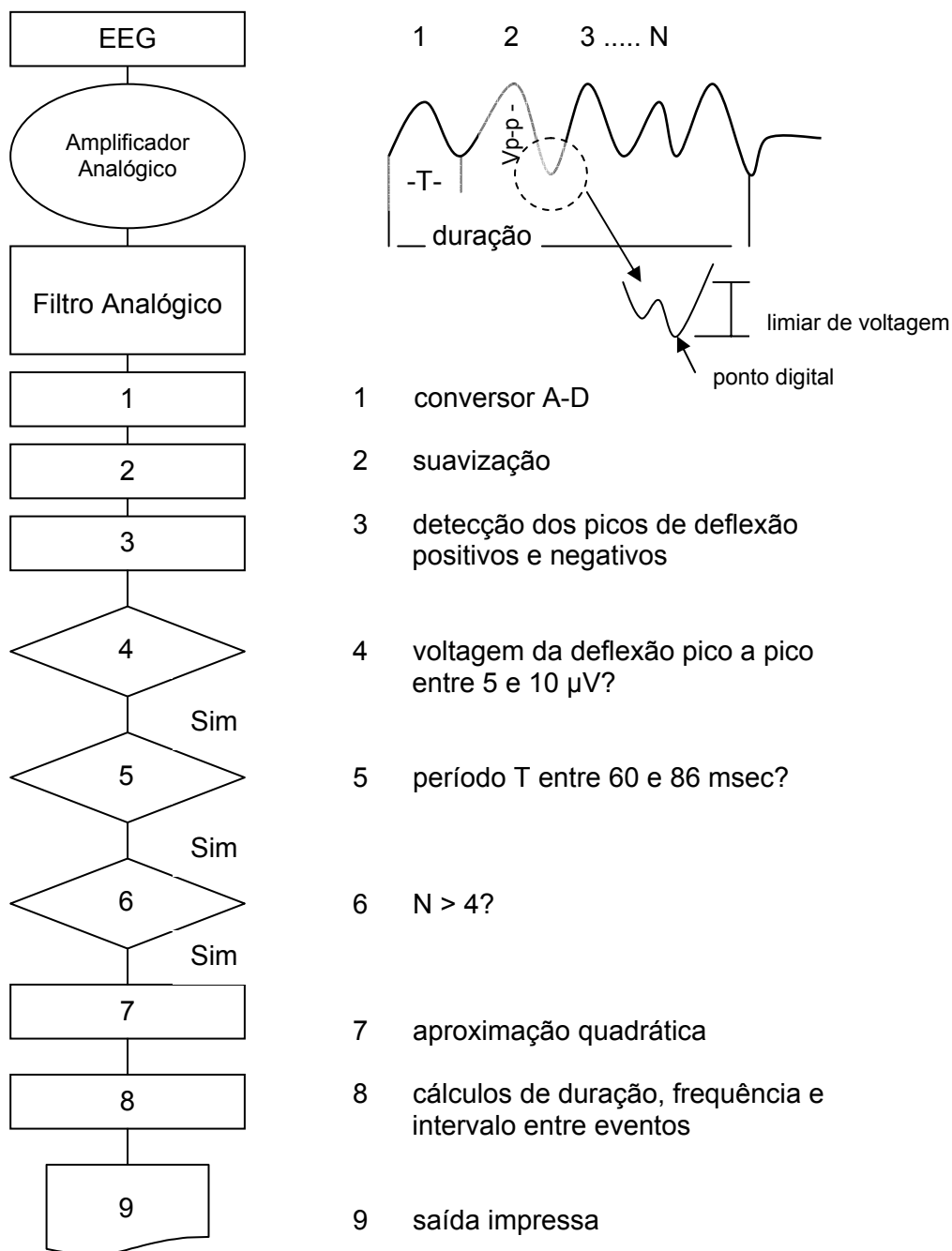


Figura 8. Fluxograma do processo de detecção e quantificação de fusos de sono de acordo com (Matsubayashi et al, 1981).

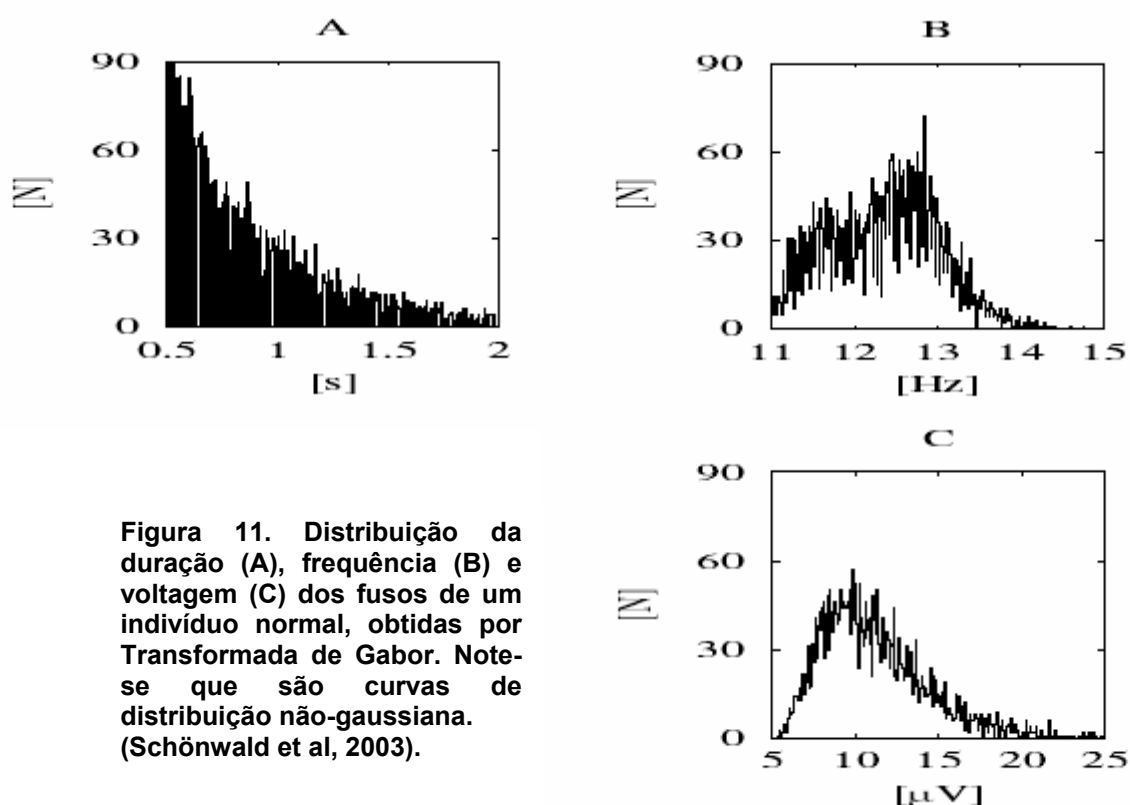


Quadro 2. Alguns dos primeiros métodos desenvolvidos para detecção automática de fusos

Referência	Método	Concordância c/ Análise Visual	Amostra
Campbell et al, 1980	Circuito em alça detector de fase	96,6%	8 voluntários sadios
Gaillard e Blois, 1981	Sistema híbrido	82,7%	5 homens, 5 mulheres
Matsubayashi et al, 1981	Sistema de filtros digitais	“por volta de 90%”	6 homens, 2 mulheres
Príncipe e Smith, 1982	Sistema de filtros digitais	Não-pesquisada (comparação com um sistema híbrido)	5 grupos etários, 4 sujeitos em cada
Azumi e Shirakawa, 1982	Sistema híbrido	86%	10 adultos jovens estudos farmacológicos com 17 e 8 sujeitos
Bowersox et al, 1985	Sistema de filtros analógicos	75%	5 gatos jovens e 5 gatos idosos
Fisch et al, 1988	Circuito em alça detector de fase	-	61 pacientes
Kuwahara et al, 1988	Sistema digital com análise do grau de inclinação das ondas	89,1%	12 controles

Note-se que, no que concerne à detecção de eventos em controles normais, o desempenho dos primeiros analisadores automáticos de fusos já se aproximava bastante do limite da

análise visual. Tais métodos permitiram a contagem de eventos ao longo de uma noite inteira de sono, com o cálculo da densidade (número de eventos por minuto) e dos intervalos de ocorrência dos fusos. Além disso, permitiram o cálculo das distribuições de frequência, duração e amplitude dos fusos, cujos limites normais haviam sido arbitrados, até então, com base na análise visual. O Quadro 3 adiante resume as principais características dos fusos de sono, conforme estabelecido através dos métodos de análise automática. A figura 11 abaixo ilustra a distribuição da duração, frequência e voltagem dos fusos de um indivíduo normal, obtidas por Transformada de Gabor (Schönwald et al, 2003). Note-se que são curvas de distribuição não-gaussiana.



**Figura 11. Distribuição da duração (A), frequência (B) e voltagem (C) dos fusos de um indivíduo normal, obtidas por Transformada de Gabor. Note-se que são curvas de distribuição não-gaussiana. (Schönwald et al, 2003).**

Quadro 3. Principais características dos fusos de sono, conforme estabelecido através dos métodos de análise automática

Variável	Achados	Referências
Densidade (sono NREM)	5/min entre 3,1 e 7/min ao redor de 4/min (3-10/min) 1.5/min (insones c/placebo)	Principe e Smith, 1982 Hischkowitz et al, 1982 Azumi e Shirakawa, 1982 Jobert et al, 1992
Intervalo de ocorrência	pico modal um pouco abaixo de 10s	Principe e Smith, 1982
Duração	maioria até 0.5s	Matsubayashi et al, 1981
	média de 0.71s	Principe e Smith, 1982
	1.2 a 1.7s (insones c/placebo)	Hischkowitz et al, 1982
Frequência (estágio II)	média de 13.8Hz	Principe e Smith, 1982
	12 Hz frontais; 13Hz parietais	Jobert et al, 1992
Amplitude	Média de 21 $\mu$ V	Principe e Smith, 1982

Os achados desses estudos são parcialmente congruentes com as definições mais atuais de fusos de sono (ASDA, 1997) e não fica claro, a partir da revisão da literatura, até que ponto foram aproveitados nessas definições. Por outro lado, muitos estudos com análise quantitativa seguiram sendo realizados com parâmetros variáveis, não se atendo às

definições “oficiais” de fuso. Também é interessante notar que a partir da década de '90 foram lançados comercialmente vários equipamentos que permitem classificação automática dos estágios de sono, com revisão (edição) humana posterior, mas quase nenhum deles incorporou algum analisador automático de fusos. Os poucos que o fizeram são geralmente pacotes computacionais fechados, que não permitem acesso direto aos dados (Martens e Kap, 1991), de modo que realizar pesquisa em análise quantitativa de fusos continua significando, até hoje, desenvolver um analisador automático de fusos para “uso pessoal”, dentro do próprio laboratório de sono. Esta situação contribuiu para aumentar ainda mais a variabilidade entre métodos e resultados. Outra fonte de variabilidade advém do fato de que muitos estudos investigaram atividade sigma (atividade na frequência de fusos) ao invés de fusos como eventos isolados (Dijk et al, 1993; Aeschbach et al, 1997; Werth et al, 1997).

Dentre os inúmeros métodos desenvolvidos nos últimos anos para análise automática de SS, alguns merecem ser citados com maior detalhe, por terem sido usados de forma mais sistemática pelos respectivos grupos de pesquisa.

Um sistema de filtros digitais paralelos (*matched filtering*) utilizando funções de Gabor foi usado por (Jobert et al, 1992) em estudos das variações das características dos fusos ao longo da noite e sob efeito de hipnóticos. Este sistema permitia classificar a atividade na frequência sigma em sub-bandas pré-estabelecidas, submetidas então a um limiar de voltagem para detecção de eventos. Não foi relatado o desempenho deste método em comparação com a análise visual.

(Wei et al, 1999) utilizaram um detector automático de fusos desenvolvido por W. Martens e cols. (aparentemente validado com relação ao julgamento humano e comercializado pela empresa Nicolet), baseado em um algoritmo de filtragem adaptativa múltipla, semelhante ao

descrito acima. Estudando grupos de voluntários normais de diferentes faixas etárias durante um mês, submetidos a um protocolo de dessincronização forçada do ritmo circadiano (dias de 28 hs), encontraram uma atenuação da modulação homeostática e circadiana das características dos fusos nos indivíduos mais idosos.

(Durka et al, 2001) modificaram e implementaram um algoritmo do tipo *Matching Pursuit* (MP), que consiste em uma rotina para aproximação adaptativa de sinais baseada em um conjunto de funções matemáticas diversas, para localização e caracterização de SS. Concordância do MP com detecção visual de SS por três especialistas atingiu 90% para limiares de amplitude acima de 25 $\mu$ V em uma amostra de estágio II de sono NREM, oriunda de três diferentes sujeitos (Zygierewicz et al, 1999).

(Knoblauch et al, 2003) utilizaram um algoritmo proposto por W. Martens para detecção automática de fusos, baseado em FTFT (*Fast Time Frequency Transform*, um tipo de Transformada Janelada de Fourier), para estudar os efeitos da privação de sono em voluntários normais. Os limiares de amplitude para detecção de eventos foram estabelecidos previamente em um conjunto de treino, visando otimizar a concordância com a análise visual. Os detalhes da comparação com a análise visual aparentemente não foram relatados.

O Quadro 4 abaixo lista algumas variáveis fisiológicas adicionais com efeitos conhecidos sobre as características dos fusos de sono em adultos. Tais estudos demonstram a grande heterogeneidade das características dos fusos. Aliada à uma taxa de concordância entre humanos que costuma ficar entre 80 e 90% para classificação destes eventos, a variabilidade fisiológica das características dos fusos representa um desafio adicional para os métodos de detecção automática e de parametrização destes elementos.

Quadro 4. Influência de algumas variáveis sobre as principais características dos fusos de sono

Variável	Achados	Referências
Localização Topográfica	frontais mais lentos que centro-parietais (em geral frontais ao redor de 12Hz, centrais 14Hz)	Gibbs e Gibbs, 1950 Matsubayashi et al, 1981 Jankel e Niedermeyer, 1985 Jobert et al, 1992
Estágio de sono	mais curtos e mais lentos em sono mais profundo	Matsubayashi et al, 1981
	densidade semelhante entre sono II, III e IV	Gaillard e Blois, 1981
	menor densidade em sono mais profundo	Azumi e Shirakawa, 1982 Jankel e Niedermeyer, 1985
	mais lentos em sono mais profundo	Himanen et al, 2002
Variação ao longo da noite	primeiro surgem centrais com 14Hz, depois frontais com 12Hz	Gibbs e Gibbs, 1950
	aumento da densidade ao longo da noite	Azumi e Shirakawa, 1982
	estabilidade da frequência; redução do poder nas regiões frontais e aumento nas parietais ao longo da noite	Jobert et al, 1992
	redução da frequência em sono mais profundo somente no início da noite	Himanen et al, 2002
Idade	maior frequência e amplitude com aumento da idade	Principe e Smith, 1982
	menor densidade com aumento da idade	Kubicki et al, 1989
Sexo	maior densidade nas mulheres	Gaillard e Blois, 1981
Ciclo hormonal feminino	redução da frequência na fase folicular	Ishizuka et al, 1994
Doses baixas de cafeína	redução na densidade e duração	Hischkowitz et al, 1982

A situação atual da pesquisa em análise quantitativa de fusos de sono poderia, portanto, ser resumida como um cenário de grande variabilidade metodológica, carecendo de alguma normatização e com dificuldade de replicação de resultados por diferentes grupos de investigadores.

### *Complexos K*

Provavelmente devido à sua grande variabilidade morfológica (ASDA, 1997), os Complexos K (CK) foram consideravelmente menos estudados do que os fusos de sono, não havendo, até o momento, nenhum método automático recomendado para a sua análise. Vários estudos utilizando análise visual de complexos K foram realizados ao longo das últimas décadas, procurando estabelecer a relação destes elementos de sono com processamento de informação, especialmente auditiva, durante o sono (Ehrart et al, 1981; Naitoh et al, 1982; Wauquier et al, 1995; Crowley et al, 2004). Grande parte do trabalho desenvolvido por Steriade e cols. ao longo das últimas décadas, associando a ocorrência dos complexos K com a oscilação cortical lenta basal < 1-Hz (Amzica e Steriade, 2002) utilizou observação visual e análise por FFT.

Um estudo interessante foi realizado por (Rosa et al, 1991) investigando a performance de um detector de complexos K para eventos simulados e reais. O detector foi concebido como a estrutura inversa de um modelo teórico de geração de complexos K desenvolvido simultaneamente, com base em uma combinação de filtros digitais (originalmente incluindo filtros analógicos). Para um total de 1755 complexos K reais classificados visualmente, o detector automático encontrou 94% de verdadeiros positivos e 13% de falsos positivos em estágio II.

Um método automático de detecção de complexos K utilizando redes neurais foi desenvolvido por (Bankman et al, 1992). Uma sensibilidade de 90% foi alcançada em comparação com a análise visual, com valores de falsos positivos variando entre 8.1% e 46.9% dependendo do ajuste de parâmetros do método.



A seção seguinte apresenta uma introdução às bases matemáticas dos métodos de decomposição espectral utilizados neste estudo para a caracterização de grafoelementos de sono em humanos. Sua leitura é opcional, dependendo da formação matemática e objetivos do leitor.

## Introdução às Bases Matemáticas dos Métodos de Decomposição Espectral Utilizados neste Estudo

### *Transformada Rápida de Fourier (FFT) e Transformada Janelada de Fourier (WFT)*

A primeira tentativa de quantificação de um sinal é feita com base nas informações dele extraídas visualmente (Muthuswamy e Thakor, 1998). Deste ponto de vista, pode-se considerar que o sono é uma área privilegiada pois a caracterização e classificação das atividades foi feita com base em frequências predominantes desde o início. Assim mesmo, somente na década de 1970 é que se iniciou o estudo sistemático deste sinal via transformadas de Fourier (Niedermayer e Lopes da Silva, 1999), que é a primeira escolha quando se possui uma forma de gravar e analisar computacionalmente os dados. Cumpre salientar que inicialmente tais estudos se limitavam a poucos centros de pesquisa e que, naquela época, a gravação digital de um sinal não fazia parte do dia-a-dia do médico. Somente na década de 90, com a popularização dos microcomputadores, começou a se generalizar a aplicação de ferramentas de análise quantitativa ao sinal de EEG de sono.

A transformada de Fourier é uma das escolhas primárias no estudo de distribuições de frequência sobre um sinal (Meyer, 1993). Do ponto de vista analítico, trata-se da integração de um sinal  $S(t)$  com uma função-peso tipo onda plana:

$$\mathcal{F}\{S(t)\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) e^{i\omega t} dt. \quad (1)$$

O resultado é uma função de  $\omega$ , ou seja, da frequência. As frequências são obtidas mas a informação de fase destas ondas que compõem o sinal é perdida. Na prática, deve-se levar em conta que esta integração será numérica, de uma série experimental de  $(t)$  discreta. Isto leva à existência de certos limites para a análise, tais como um limite superior de

frequências chamado frequência de Nyquist. Não há sentido em falar de frequências maiores que a metade da frequência de amostragem pois, para que seja computada uma oscilação, deve haver pelo menos um ponto subindo e outro descendo na série (Meyer, 1993).

Outra limitação experimental que existe para a aplicação da análise de Fourier é a finitude do sinal. Existe um mínimo de pontos necessário para que se possa realizar uma integração e isto depende do intervalo de frequências que se está analisando. Para observar uma frequência de 0.5Hz é preciso pelo menos 2s de oscilação (ou seja, sempre um tempo igual ou superior a  $1/f$ ). Aqui o sinal do EEG de sono também se mostra conveniente, pois é um dos sinais de EEG de duração mais longa. Intervalos de vários minutos, até horas, em amostragens iguais ou maiores que 128 Hz, são geralmente adequados para análise das frequências predominantes.

Um exemplo de transformada de Fourier foi mostrado na figura 1 da introdução, onde aparece um trecho de EEG com atividade alfa (amostrado em 128Hz) e sua transformada no espaço das frequências. A análise da figura mostra um pico em torno de 10Hz que pode ser quantificado. Uma comparação com a análise visual mostra que a contagem de oscilações mediante o auxílio de uma régua, com posterior anotação (o cerne da análise visual) nada mais é do que uma forma manual de fazer uma Transformada de Fourier Janelada (WFT). A vantagem agora é a sistematização e quantificação exata.

Outra questão a ser considerada, ao se trabalhar com análise de Fourier sobre um sinal de EEG, é a das condições de filtragem do sinal. Muitas vezes filtros são aplicados antes da digitalização do sinal e, mesmo que do ponto de vista visual isto possa ser útil, do ponto de vista quantitativo pode significar uma atenuação em algum intervalo de frequências de interesse. Além do filtro *NOTCH* (indispensável para atenuação do ruído da rede elétrica

local), que é específico para uma frequência (via de regra 60Hz ou 50Hz), outros filtros costumam ser aplicados, tanto de *hardware* como de *software*. Filtros de *hardware* estão presentes na máquina que faz a captação do sinal, quando este não é diretamente adquirido por meio digital. Normalmente (mas nem sempre) são bem descritos nos respectivos manuais, tratando-se de filtros de altas e baixas frequências, constante de tempo e o próprio filtro *NOTCH*. Não se tratará aqui de casos específicos mas mesmo um *NOTCH* de 50Hz que seja em cunha pode acabar atenuando frequências de 45Hz que seriam ainda relevantes para o estudo de atividades na banda gama de um sono REM típico. Tanto a aplicação destes filtros como sua confiabilidade variam muito de equipamento para equipamento, de forma que um teste de gravação bem controlado se torna um pré-requisito importante.

Muitas vezes somente os filtros de frequências mais altas e o *NOTCH* são aplicados por meio de *hardware* e o resto do sinal é gravado diretamente em formato digital binário. Antes deste dado ser apresentado na tela de um computador, o eletroencefalografista pode alterar os filtros aplicados sobre o sinal de forma a que seja exibida uma informação de fácil interpretação visual. Nestes casos deve-se ter em mente que uma análise de sinal feita sobre o EEG pré-filtrado pode resultar em conclusões errôneas sobre as frequências que participam da filtragem.

As condições de contorno (tratamento das bordas do sinal) são uma espécie de filtro, ainda que aplicadas somente depois de se ter acesso total ao dado gravado. Em uma análise clássica de frequências, a transformada de Fourier pressupõe um sinal infinito. Como esse não é o caso em um sinal real, as bordas devem ser consideradas de alguma forma. Com uma janela retangular é possível imaginar que o sinal acabe abruptamente e seja nulo fora do intervalo de duração. Existem várias formas de janelar um sinal, que significa multiplicá-lo por uma função janela  $W(t)$  na forma

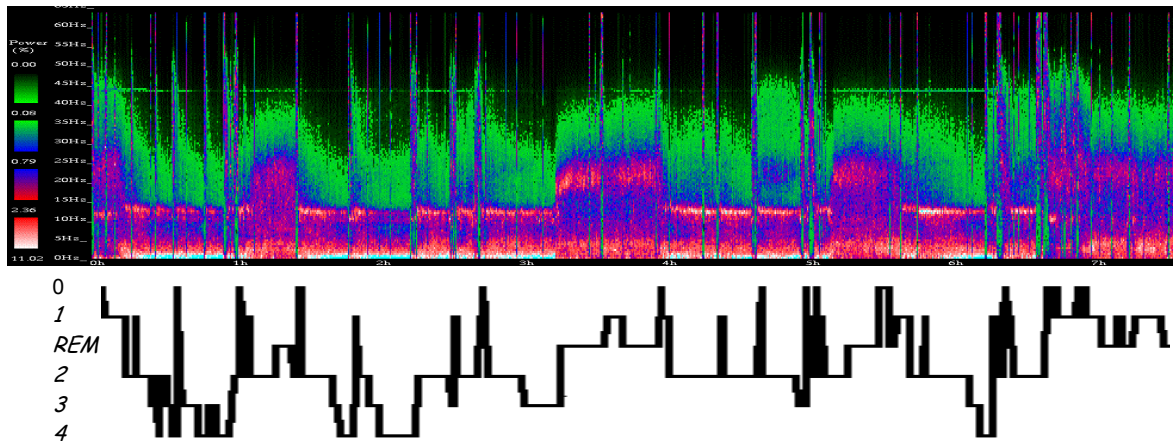
$$\mathcal{F}\{S(t)\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{t_f} S(t)W(t)e^{i\omega t} dt, \quad (2)$$

transformando o sinal em um sinal equivalente. Janelas introduzem frequências espúrias que variam com a forma de  $W(t)$ . Via de regra são frequências limítrofes altas ou baixas. Outras formas de janelamento podem fornecer melhores resultados nestas frequências, como janelas tipo Welsh (círculos) ou Gabor (gaussiana).

Uma vez feita uma análise sobre o sinal deve-se ter em mente se as frequências obtidas são todas devidas ao sinal ou se algumas delas são devidas ao janelamento utilizado. Todavia a finitude pode não representar um problema crítico quando se está tratando de sinais de variação longa (aqui o conceito de longo e curto é relativo; no caso do sono períodos de mais de meio minuto podem ser considerados longos, e períodos menores que isto, curtos). No sono, predominam macroscopicamente as variações longas. Assim mesmo, existe variação e esta deve ser considerada. Os estágios de sono não se alternam de forma abrupta, e sim suave, ainda que muitas vezes rápida, como pode ser visto na figura 9. Este é um ponto em que os critérios RK mostram-se insuficientes, uma vez que limiares de transição foram apontados de forma arbitrária para guiar o escoreador (Himanen e Hasan, 2000).

O polissonograma é normalmente uma série temporal de várias horas; portanto, é de se esperar que, se a transformada de Fourier for aplicada de forma janelada sobre este sinal (WFT), obtenha-se uma distribuição das variações das frequências ao longo do tempo. Uma forma de visualizar isto é via um espectrograma, como mostrado na figura 9, juntamente com um hipnograma. Trata-se de uma transformada de Fourier tomada a cada 30s de sinal usando-se um retângulo como  $W(t)$ , com frequência de amostragem de 128Hz.

No eixo das ordenadas mostra-se o intervalo de frequências (0-64Hz) e no eixo das abcissas está o tempo em horas. As cores mostram as intensidades em cada banda espectral.



**Figura 9.** Espectrograma mostrando um sono normal de 7hs de duração por Transformada Janelada de Fourier. No eixo das abcissas representa-se o tempo e no eixo das ordenadas, as frequências. Este espectrograma foi gerado com intervalos de 30s de traçado (128Hz) e o *degradé* de cores mostra o poder espectral em cada banda. Note-se a transição de frequências entre os diversos estágios do sono de forma contínua.

Macroscopicamente falando, o sono pode ser caracterizado por estas transições entre regiões de frequências dominantes (atividade delta nos estágios III e IV, de sono profundo; atividade sigma principalmente no estágio II, mas também III e IV), e regiões onde o intervalo de frequências é bem amplo (como no sono REM).

### Transformada de Gabor

Os pequenos grafoelementos do sono situam-se em intervalos muito curtos, para os quais as bordas do sinal (os problemas de finitude) tornam-se especialmente importantes. Formalmente, uma decomposição de Fourier não prevê sinais finitos. Ganha-se com a Transformada de Fourier informação das frequências que compõem o sinal, mas não se tem conhecimento das fases destas ondas. A informação local é perdida. Com um janelamento perde-se informação precisa das frequências mas, em compensação, ganha-se informação sobre a localização das frequências dominantes no sinal. Formalmente está-se obedecendo a um princípio de incerteza na frequência e no tempo do tipo

$$\Delta f \Delta t \geq 2\pi, \quad (3)$$

conhecida como princípio de incerteza de Heisenberg ou desigualdade de Parcival (Meyer, 1993).

Levando-se em conta as características de frequência e duração dos grafoelementos clássicos, torna-se relevante procurar por uma transformada que minimize a equação (3). Este é justamente o caso da transformada de Gabor. A Transformada de Gabor é uma caso especial da Transformada Janelada de Fourier:

$$\mathcal{G}\{S(t)\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) e^{-(t-t_0)^2/2\sigma(f)} e^{i\omega t} dt, \quad (4)$$

ou seja, uma janela  $W(t)$  nos moldes da equação (3) gaussiana. Este caso minimiza a relação de forma que pode-se procurar por uma distribuição local de frequências com um máximo de precisão. A Transformada de Gabor pode ser considerada como uma

Transformada do tipo *Wavelet*, embora não possua todas as propriedades matemáticas das funções *Wavelet* de modo geral.

A figura 3 da introdução mostrava uma comparação entre uma WFT de uma região com dois fusos de sono e a mesma região usando-se uma transformada de Gabor, na forma da equação (4). A maior localização em frequência do que no tempo explica a forma de “linhas” dos sinais usando a transformada de Fourier. A figura 10 abaixo mostra uma comparação semelhante entre WFT e uma Transformada *Wavelet* genérica, agora para uma simulação de sinal. Note que qualquer ganho em uma variável tipo frequência acarreta em perda na variável tempo, e isto é uma condição fundamental da teoria de análise de sinais. A completa localização em tempo e em frequência não é possível simultaneamente, mas, quando um ótimo é atingido, a separação dos blocos em um espaço tempo-frequência torna-se factível na sua maior precisão. O espaço de tempo-frequência é chamado também de gráfico ou plano de Wigner, ou ainda escalograma, e as elevações que aparecem nesse gráfico são chamadas de átomos de Heisenberg. Estas elevações são justamente as quantidades que podem ser usadas na quantificação.



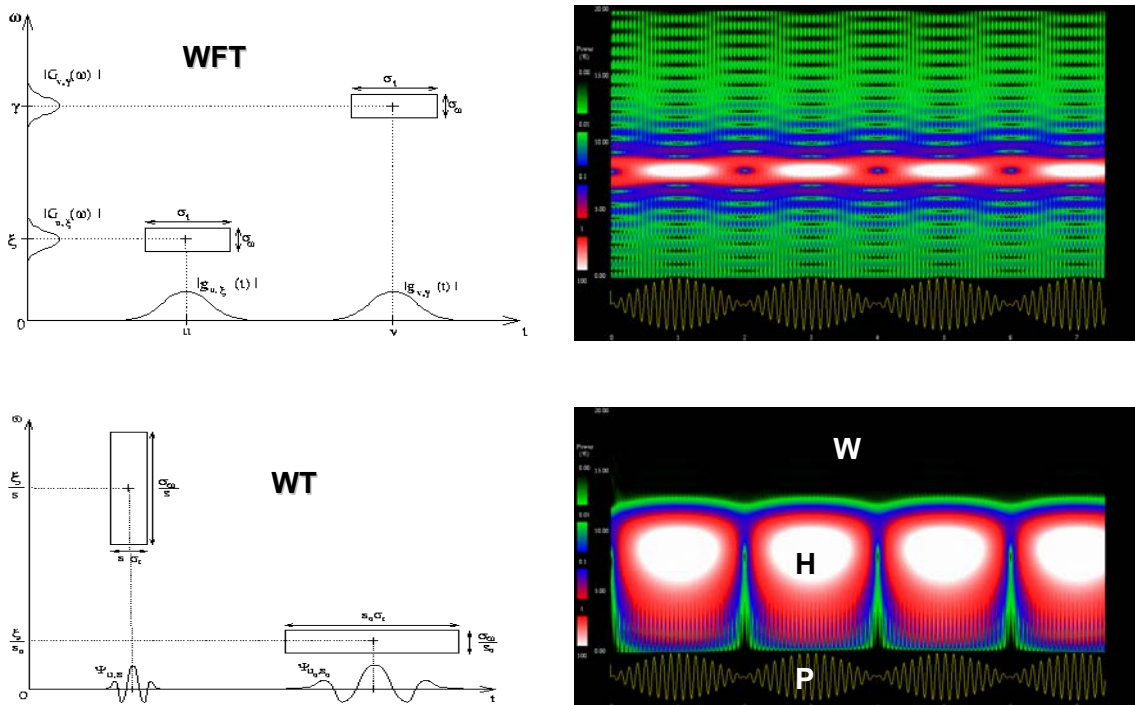


Figura 10. Comparação entre um sinal simulado tratado por Transformada Janelada de Fourier (WFT), e o mesmo sinal tratado por uma Transformada Wavelet (WT). Cada pacote de onda (P) é representado no diagrama de Wigner (W) por um átomo de Heisenberg (H).

### *Matching Pursuit*

Matching pursuits são rotinas genéricas para cálculo de representações adaptativas de sinais (Mallat and Zhang 1993). A decomposição por MP baseia-se na aproximação adaptativa recursiva do sinal, com funções escolhidas de um grande conjunto de formatos de ondas, denominado dicionário. Uma família de funções de Gabor é utilizada como conjunto básico, com funções delta de Dirac (picos agudos com alta definição temporal) e Fourier adicionais. O sinal é conseqüentemente decomposto em formas de ondas que podem ser representadas como átomos em um espaço tempo-frequência (diagrama de Wigner ) relacionado com a voltagem do sinal original (Durka 1996). Caso uma estrutura não se correlacione bem com qualquer elemento específico do dicionário, será decomposta em vários elementos e a sua informação, diluída. O MP está bem descrito em (Mallat and Zhang 1993, Durka 1996, Zygierewicz et al. 1999, Durka et al. 2001, Durka et al. 2002).

Através de operações matemáticas de modulação, translação e alteração na escala de uma função  $g(t)$  pode-se gerar um dicionário de funções redundantes muito grande, no estilo Gabor

$$g_{\alpha}(t) = K(\alpha, \phi) e^{-\left(\frac{t-u}{s}\right)^2} \sin(\omega(t - u) + \phi) \quad (5)$$

onde:  $s$  é a escala,  $\omega$  é a modulação em frequência,  $u$  é a translação e  $\phi$  é a fase. A constante de normalização é  $K(\alpha, \phi)$  e o índice  $\alpha = (\omega, s, u)$  descreve o conjunto de parâmetros. A função janela  $g(t)$  é normalmente par e sua energia está mais concentrada

em torno de  $u$  no domínio de tempo com o espalhamento proporcional a  $s$ . No domínio de frequência, a energia está mais concentrada em torno de  $\omega$  com o espalhamento proporcional a  $1/s$ . O produto da variância mínima do tempo e da frequência é obtido quando  $g(t)$  é Gaussiana. Os dicionários da transformada de Fourier janelada e da transformada de Wavelets podem ser derivados como subconjuntos deste dicionário redundante, através de certas restrições nas escolhas dos parâmetros. No caso da transformada de Fourier janelada, a escala  $s$  é constante, igual ao comprimento da janela, e o parâmetro  $\omega$  e  $u$  são amostrados uniformemente. No caso da transformada de Wavelet a modulação em frequência é limitada pela restrição no parâmetro de frequência  $\omega = \omega_0/s$ , onde  $\omega_0$  é constante. Uma comparação dos diferentes métodos de análise de tempo-frequência é apresentada por Durka em sua tese (Durka, 1996).

O algoritmo MP pode ser resumido da seguinte forma (Santa-Helena, 2004). No primeiro passo do procedimento iterativo, escolhemos um vetor que forneça o maior produto escalar com o sinal  $f(t)$ :

$$f = \langle f, g_{\alpha_0} \rangle g_{\alpha_0} + R^1 f \quad (6)$$

Então o vetor residual  $R^1 f$  obtido após a aproximação de  $f$  na direção de  $g_{\alpha_0}$  é decomposto de forma similar. O procedimento iterativo é repetido sobre os resíduos consecutivos obtidos da seguinte forma:

$$R^n f = \langle R^n f, g_{\alpha_n} \rangle g_{\alpha_n} + R^{n+1} f \quad (7)$$

Desta forma o sinal  $f$  é decomposto em uma soma de átomos de tempo-frequência escolhidos de forma que melhor representam os resíduos dos sinal:

$$f = \sum_{n=0}^m \langle R^n f, g_{\alpha_n} \rangle g_{\alpha_n} + R^{m+1} f \quad (8)$$

(Davis, 1994) provou que o procedimento converge para  $f$ , ou seja:

$$f = \sum_{n=0}^{\infty} \langle R^n f, g_{\alpha_n} \rangle g_{\alpha_n} \quad (9)$$

e

$$\| f \|^2 = \sum_{n=0}^{\infty} | \langle R^n f, g_{\alpha_n} \rangle |^2 \quad (10)$$

A magnitude  $Ef(t, \omega)$  é a densidade de energia no plano tempo-frequência da representação do sinal obtido através do MP:

$$Ef(t, \omega) = \sum_{n=0}^{\infty} | \langle R^n f, g_{\alpha_n} \rangle |^2 W g_{\alpha_n}(t, \omega) \quad (11)$$

onde

$$W g_{\alpha_n}(t, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} g_{\alpha_n}(t + \tau) \overline{g_{\alpha_n}(t - \tau)} e^{-i\omega\tau} d\tau \quad (12)$$

É a distribuição de Wigner de um átomo  $g_{\alpha_n}$ . A distribuição de Wigner de um único átomo  $g_{\alpha_n}$  conserva sua energia sobre todo espaço tempo-frequência

$$1 = \|g_{\alpha_n}\|^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} W g_{\alpha_n}(t, \omega) dt d\omega \quad (13)$$

Combinando a expressão acima com a expansão da conservação de energia (9) do MP e com (10) temos:

$$\| f \|^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} E f(t, \omega) dt d\omega \quad (14)$$

Isto justifica a interpretação de  $Ef(t, \omega)$  como a densidade de energia do sinal  $f(t)$  no plano tempo-frequência. As representações do sinal no chamado escalograma ou espectrograma estão baseadas no cálculo apresentado em (11) exceto pelo fato das somas serem finitas. O número de átomos na expansão (8) pode ser escolhido individualmente para cada sinal, baseado em critérios matemáticos, ou pode ser escolhido arbitrariamente.

## Objetivos

### **Objetivo Geral**

Desenvolver e testar ferramentas baseadas em decomposição espectral para a caracterização de grafoelementos próprios do sono normal em humanos.

### **Objetivos Específicos**

Implementar ferramentas tradicionais de análise de sinais ( análise de Fourier e outras) para quantificação da microestrutura do sono.

Testar o desempenho de um algoritmo baseado em Matching Pursuit para detecção automática de fusos de sono em humanos.

Testar o desempenho de um algoritmo baseado em Transformada de Gabor para detecção automática de fusos de sono e complexos K.

Aplicar o método de Transformada de Gabor para decomposição espectral de ondas em dente-de-serra de sono REM.

## Referências da Revisão Bibliográfica

Achermann, P., Borbély, A. A.; Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* 1998, 85(4): 1195-1208.

Aeschbach, D., Dijk, D.-J., Borbély, A.A.; Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of day. *Brain Research* 1997, 748:131-136.

AES, American Electroencephalographic Society; Guidelines for Polygraphic Assessment of Sleep-Related Disorders (Polysomnography). *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992, 9 (1): 88-93.

AES, American Electroencephalographic Society (Electrode Position Nomenclature Committee); Guideline Thirteen: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1994, 11 (1): 111-113.

Agarwal, R., Gotman, J.; Digital Tools in Polysomnography. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002, 19(2): 136-143.

Amzica, F., Steriade, M.; The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Reviews* 2002, 6(2): 139-149.

ASDA, American Sleep Disorders Association; Report - EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992, 15: 173-184.

ASDA, American Sleep Disorders Association; The International Classification of Sleep Disorders, revised. Diagnostic and Coding Manual. Minnesota: Davies Printing Co., 1997.

Armitage, R.; The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep* 1995, 18(5): 334-41.

Azumi, K., Shirakawa, S.; Characteristics of Spindle Activity and their Use in the Evaluation of Hypnotics. *Sleep* 1982, 5(1): 95-105.

Balzamo, E.; *Papio Anubis*: Um Primate Parmi les Primates. Etats de Vigilance et Activites ponto-Geniculo-Corticales (PGC). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1980, 48:694-705.

Barcaro U., Bonnani E., Maestri, M., Murri L., Parrino, L., Terzano, M.G.; A general method for the analysis of NREM sleep microstructure. *Sleep Medicine* 2004, 5: 567-576.

Barcaro U., Navona C., Belloli S., Bonnani E., Gneri C., Murri L.; A simple method for the quantitative description of sleep microstructure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998, 106:429-32.

Blinowska, K.J., Durka, P.J.; Unbiased high resolution method of EEG analysis in timefrequency space. *Acta Neurobiol Exp.* 2001, 61:157-174.

Blum D.E.; Computer-based electroencephalography: technical basics, basis for new applications, and potential pitfalls. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998, 106: 118-126.

Borbély, A.; A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1982;1(3):195-204.

Borbély, A., Achermann, P., Trachsel, L., Tobler, I.; Initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *J Biol Rhythms* 1989, 4(2):149-60.

Bowersox, S.S., Kaitin, K.I., Dement, W.C.; EEG spindle activity as a function of age: relationship to sleep continuity. *Brain Research* 1985, 334: 303-308.

BuSha, B., Leiter, J.C., Curran, A.K., Li, A.L., Nattie, E.E., Darnall, R.A.; Spontaneous arousals during quiet sleep in piglets: a visual and Wavelet-based analysis. *Sleep* 2001, 24(5): 499-513.

Buzsáki, G. e Traub, R.D.; Physiological basis of EEG activity. In: *Epilepsy, A comprehensive Textbook* (J. J. Engel and T. A. Pedley, eds.). New York: Raven Press 1997, 819-832.

Campbell, I.G., Feinberg, I.; A Cortical Frequency with a REM-Specific Increase in Amplitude. *Journal of Neurophysiology* 1993, 69: 1368-71.

Campbell, K., Kumar, A., Hofman, W.; Human and automatic validation of a phase-locked loop spindle detection system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1980, 48:602-605.

Cantiero, J.L., Atienza, M.; Alpha burst activity during human REM sleep: descriptive study and functional hypotheses. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111: 909-15.

Carskadon, M. e Rechtschaffen, A.; Monitoring and Staging Human Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 1197-1215.

Chatrian, G. E., Bergamini, L., Dondey, M., Klass, D.W., Lennox-Buchtall, M., Petersen, I.; A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1974, 37: 538-548.

Cooley, J.W. e Tukey, J.W.; On the Origin and Publication of the FFT Paper. *PC&ES*, V. 33, 51-52, DEC. 20-27, 1993 9.

Cote, K.A., Epps, T.M., Campbell, K.B.; The role of the spindle in human information processing of high-intensity stimuli during sleep. *Journal of Sleep Research* 2000, 9: 19-26.

Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., Colrain, I.M. et al; The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 2002, 113: 1615-1622.

Crowley, K., Trinder, J., Colrain, I.M.; Evoked K-complex generation: the impact of sleep spindles and age. *Clinical Neurophysiology* 2004, 115: 471-76.

Danker-Hopfe, H., Schäfer, M., Dorn, H., Anderer, P., Saletu, B., Gruber, G. et al; Percentile Reference Charts for Selected Sleep Parameters for 20- to 80-Year-Old Healthy Subjects from the SIESTA Database. *Somnologie* 2005, 9: 3-14.



Davis, G.; Adaptive Nonlinear Approximations. New York University, 1994 (Tese de Doutorado).

Debenham PE. Sleep Spindle Symposium - Introduction. *Sleep* 1981, 4(4):384.

Dement, W., Kleitman, N.; Cyclic Variations in EEG during Sleep and their Relation to Eye Movements, Body Motility, and Dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1957, 17:673-690.

Dijk, D-J., Czeisler, C.A.; Contribution of the Circadian Pacemaker and the Sleep Homeostat to Sleep Propensity, Sleep Structure, Electroencephalographic Slow Waves, and Sleep Spindle Activity in Humans. *The Journal of Neuroscience* 1995, 15(5): 3526-38.

Dijk, D-J., Hayes, B., Czeisler, C.A.; Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research* 1993, 626: 190-199.

Draguhn, A., Traub, R. D., Bibbig, A., Schmitz, D.; Ripple (~200-Hz) Oscillations in Temporal Structures. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000, 17(4):361-376.

Durka, P. J.; Time frequency analysis of EEG. Institute of Experimental Physics, Warsaw University, 1996 (Tese de Doutorado).

Durka, P.J., Ircha, D., Blinowska, K.J.; Stochastic time-frequency dictionaries for Matching Pursuit. *IEEE Transactions on Signal Processing* 2001, 49(3): 507-510.

Durka PJ, Malinowska U, Szelenberger W, Wakarow A, Blinowska K; High resolution parametric description of slow wave sleep. *Journal of Neuroscience Methods* 2005a, 147(1):15-21.

Durka, P.J., Matysiak, A., Montes, E.M., Sosa, P.V., Blinowska, K.; Multichannel matching pursuit and EEG inverse solutions. *Journal of Neuroscience Methods* 2005b, 148 (1): 49-59.

Ehlers, C. L., Kupfer, D. J., Buysse, D. J., Cluss, P. A., Mirewald, J. M., Bisson, E. F., et al; The Pittsburgh study of normal sleep in young adults: focus on the relationship between waking and sleeping EEG spectral patterns. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998, 106: 199-205.

Ehrhart, J., Ehrhart, M., Muzet, A., Schieber, J.P., Naitoh, P.; K-Complexes and Sleep Spindles Before Transient Activation During Sleep. *Sleep* 1981, 4(4): 400-07.

Espa, F., Ondze, B., Deglise, P., Billiard, M., Besset, A.; Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111: 929-39.

Fish, D.R., Allen, P.J., Blackie, J.D.; A new method for the quantitative analysis of sleep spindles during continuous overnight EEG recordings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1988, 70(3): 273-7.

Fuentealba, P., Steriade, M.; The reticular nucleus revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Progress in Neurobiology* 2005, 75: 125-141.

Gaillard, J.M., Blois, R.; Spindle Density in Sleep of Normal Subjects. *Sleep* 1981, 4(4): 385-391.

Gaillard, J.M., Tissot, R.; Principles of automatic analysis of sleep records with a hybrid system. *Comput. Biomed. Res.* 1973, 6:1-13.

Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J.; Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience* 2002, 22(15): 6830-34.

Gibbs, F.A., Gibbs, E.L.; *Atlas of Electroencephalography*, vol.3. Reading, MA: Addison-Wesley, 1950.

Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T.C., Maggini, C.; Sleep Spindles in Normal Elderly: Comparison with Young Adult Patterns and Relation to Nocturnal Awakening, Cognitive Function and Brain Atrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986, 63: 526-39.

Halász, P.; Arousals Without Awakening - Dynamic Aspect of Sleep. *Physiology and Behavior* 1993, 54:795-802.

Hasan, J.; Past and Future of Computer-Assisted Sleep Analysis and Drowsiness Assessment. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4):295-313.

Himanen, S.L., Hasan, J.; Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Medicine Reviews* 2000, 4(2):149-168.

Himanen, S.L., Virkkala, J., Huhtala, H. Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. *Journal of Sleep Research* 2002; 11, 35-42.

Himanen, S.L., Virkkala, J., Huupponen, E., Hasan, J.; Spindle frequency remains slow in sleep apnea patients throughout the night. *Sleep Medicine* 2003, 4: 361-66.

Hirschkowitz, M., Thornby, J.I., Karacan, I.; Sleep Spindles: Pharmacological Effects in Humans. *Sleep* 1982, 5(1): 85-94.

Hirschkowitz, M.; Standing on the shoulders of giants: the Standardized Sleep Manual after 30 years. *Sleep Medicine Reviews* 2000, 4(2): 169-179.

Hirschkowitz, M.; Arousals and Antiarousals (editorial). *Sleep Medicine* 2002, 3: 203-4.

Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M., Tononi, G.; Local Sleep and Learning. *Letters to Nature* 2004, 430: 78-81.

Huupponen, E., Värri, A., Himanen, S. L., Hasan, J., Lehtokangas, M., Saarinen, J.; Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection. *Journal of Sleep Research* 2000, 9: 327-334.

Ishizuka, Y., Pollak, C.P., Shirakawa, S., Kakuma, T., Azumi, K., Usui, A., et al. Sleep spindle frequency changes during the menstrual cycle. *Journal of Sleep Research* 1994, 3(1): 26-29.

Jankel, W. R., Niedermeyer, E.; Sleep spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1985, 2(1) 1-35.

Jobert, M., Poiseau, E., Jähnig, P., Schulz, H., Kubicki, S.; Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 1992, 26: 210-17.

Jobert, M., Tismer, C., Poiseau, E., Schulz, H.; Wavelets - a new tool in sleep biosignal analysis. *Journal of Sleep Research* 1994, 3: 223-232.

Jouvet, M., Michel, F., Mounier, D.; Analyse Électroencéphalographique Comparée du Sommeil Physiologique chez le Chat et chez l'Homme. *Revue Neurologique* 1960, 103(3): 189-205.

Kelly, D.; Sleep and Dreaming. In: *Principles of Neural Science* (Kandel, E.R. & Schwartz, J.H., eds.). New York: Elsevier 1985, 650.

Kim, Y., Kurachi, M., Horita, M. Matsuura K, Kamikawa Y.; Agreement in visual scoring of sleep stages among laboratories in Japan. *Journal of Sleep Research* 1992, 1:58-60.

Kiyimik, M.K., Güler, İ., Dizibüyük, A., Akin, M.; Comparison of STFT and wavelet transform methods in determining epileptic seizure activity in EEG signals for real-time application. *Computers in Biology and Medicine* 2005, 35(7): 603-616.

Knoblauch, V., Martens, W.L.J., Wirz-Justice A., Cajochen, C.; Human Sleep Spindles Characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology* 2003, 114: 2258-2267.

Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C. (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine* Philadelphia, W. B. Saunders 2000.

Kubicki, S., Hermann, W. M.; The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4): 285-294.

Kubicki, S., Holler, L., Berg, I., Pastelak-Price, C., Dorow, R.; Sleep EEG evaluation: a comparison of results obtained by visual scoring and automatic analysis with the Oxford sleep stager. *Sleep* 1989, 12(2): 140-9.

Kuwahara, H., Higashi, H., Mizuki, Y., Matsunari, S., Tanaka, M., Inanaga, K.; Automatic real-time analysis of human sleep stages by an interval histogram method. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1988, 70:220-229.

Landolt, H-P., Dijk, D-J., Achermann, P., Borbély, A.A.; Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research* 1996, 738: 205-212.

Latka, M., Wasa, Z., Kozik, A., West, B.; Wavelet analysis of epileptic spikes. *Physical Review E* 2003, 67: 052902-1 a -4.

MacLean, A.W., Lue, F., Moldofsky, H.; The Reliability of Visual Scoring of Alpha EEG Activity During Sleep. *Sleep* 1995, 18(7): 565-69.

McCormick, L., Nielsen, T., Nicolas, A., Ptito, M., Montplaisir, J.; Topographical Distribution of Spindles and K-complexes in Normal Subjects. *Sleep* 1997, 20(11): 939-41.

Mallat, S., Zhang, Z.; Matching Pursuits with Time-Frequency Dictionaries. *IEEE Transactions on Signal Processing* 1993, 41(12), 3397-3415.

Matsubayashi, K., Ishiyama, Y., Homma, I., Ebe, M.; Some Characteristics of Sleep Spindles Derived from Automatic Analysis. *Sleep* 1981, 4(4): 392-399.

Mayer-Kress, G.; Localized measures for nonstationary time-series of physiological data. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1994, 29(3) 205-10.

Meyer, Y.; *Wavelets: Algorithms and applications*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics 1993, 5-12.

Muthuswamy, J., Thakor, N.; Spectral analysis methods for neurological signals. *Journal of Neuroscience Methods* 1998, 83: 1-14.

Naitoh, P., Antony-Bass, V., Muzet, A., Ehrhart, J.; Dynamic Relation of Sleep Spindles and K-Complexes to Spontaneous Phasic Arousal in Sleeping Human Subjects. *Sleep* 1982, 5(1): 58-72.

Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., Montplaisir, J.; Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology* 2001, 112: 521-527.

Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.; *Eletroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics*. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.

Nunez, P.L., Silberstein, R.B., Shi, Z., Carpenter, M.R., Srinivasan, R., Tucker, D.M. et al; EEG Coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clinical Neurophysiology* 1999, 110:469-486.

Nuwer, M.; Assessing digital and quantitative EEG in clinical settings. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998, 15(6): 458-463.

Ondze, B., Espa, F., Dauvilliers, Y., Billiard, M., Besset, A.; Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology* 2003, 114: 867-874.

Pearl, P.L., LaFleur, B.J., Reigle, S.C., Rich, A.S., Freeman, A.A.H., McCutchen, C., et al. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in normal volunteers. *Sleep Medicine* 2002, 3: 255-258.

Pinto Jr., L.R., Peres, C.A., Russo, R.H., Remesar-Lopez, A.J., Tufik, S.; Sawtooth waves during REM sleep after administration of haloperidol combined with total sleep deprivation in healthy young subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002, 35: 599-604.

Principe, J. C., Smith, J.R.; Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep* 1982, 5(1): 73-84.

Principe J.C., Smith J.R., Balakrishnan S.K., Paige A.; Microcomputer Based Digital Filters for EEG Processing. *IEEE Trans. Acoust. Speech and Signal Process.* 1979, ASSP-27, 697-705.

Quian Quiroga, R., Blanco, S., Rosso, O., Garcia, H., Rabinowicz, A.; Searching for hidden information with Gabor Transform in generalized tonic-clonic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997, 103(4):434-9.

Quian Quiroga, R., Rosso, O. A., Basar, E.; Wavelet-entropy: a measure of order in evoked potentials. *Electr. Clin. Neurophysiol. (Suppl.)*, 1999; 49: 298-302.

Rechtschaffen, A., Kales, A.; A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects. Washington: US Government Printing Office, 1968.

Rosa, A. C., Kemp, B., Paiva, T., Lopes da Silva, F.H., Kamphuisen, H.A.C.; A model-based detector of vertex waves and K complexes in sleep electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991, 78: 71-9.

Rosa, A.C., Parrino, L., Terzano, M.G.; Automatic detection of cyclic alternating pattern (CAP) sequences in sleep: preliminary results. *Clinical Neurophysiology* 1999, 110: 585-592.

Santa-Helena, Emerson. Detecção de fusos de sono em adultos jovens por meio de Transformadas Wavelet. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004 (tese de doutorado).

Sato, S., McCutchen, C., Graham, B., Freeman, A., von Albertini-Carletti, I., Alling, D. W.; Relationship between muscle tone changes, sawtooth waves and rapid eye movement during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997, 103: 627-32.

Schaul, N.; The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998, 106: 101-107.

Schaltenbrand, N., Lengelle, R., Toussaint, M., Luthringer, R.M., Carelli, G., Jacqmin, A., et al; Sleep stage scoring using the neural network model: Comparison between visual and automatic analysis in normal subjects and patients. *Sleep* 1996, 19: 26-35.

Schiff, S., Aldroubi, A., Unser, M., Sato, S.; Fast wavelet transformation of EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994, 91: 442-455.

Schönwald, S., Gerhardt, G., Santa-Helena, E., Chaves, M.; Characteristics of Human EEG Sleep Spindles Assessed by Gabor Transform. *Physica A* 2003, 327: 180-184.

Sekimoto, M., Kato, M., Kajimura, N., Watanabe, T., Takahashi, K., Okuma, T.; Asymmetric interhemispheric delta waves during all-night sleep in humans. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111: 924-28.

Senhadji, L., Dillenseger, J. L., Wending, F., Rocha, C., Kinie, A.; Wavelet analysis of EEG for three-dimensional mapping of epileptic events. *Annals of Biomedical Engineering* 1995, 23: 543-552.

Sforza, E., Jouny, C., Ibanez, V.; Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111: 1611-19.

Siegel J.M.; Brainstem Mechanisms Generating REM Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 112-133.

Speckmann, E.J., Elger, C.E.; Introduction to the Neurophysiological Basis of the EEG and DC Potentials. In: *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics* (Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.; eds.). Lippincott Williams & Wilkins 1999, 20-31.

Smith JR, Funke WF, Yeo WC, Ambuehl, R.A.; Detection of human sleep EEG waveforms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1977; 43:229–237.

Smith, J.R., Karacan, I., Keane, B.P., Yang, M.; Automated sleep EEG analysis applied to the evaluation of drugs: Illustration by study of clorazepate dipotassium. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1976, 41: 587-594.

Smith, J.R., Karacan, I., Yang, M.; Automated analysis of the human sleep EEG. *Waking and Sleeping* 1978, 2:75-82. Citado por Hasan, J.; Past and Future of Computer-Assisted Sleep Analysis and Drowsiness Assessment. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4):295-313.

Status, E., Lacroix, B., Kerkhofs, M., Mendlewicz, J.; Automated sleep stage scoring: a comparative reliability study of two algorithms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987, 66: 448-56.

Staszewski, W. J., Worden, K.; Wavelet analysis of time-series: coherent structures, chaos and noise. *International Journal of Bifurcation and Chaos* 1998, 9(3): 455-471.

Steriade, M.; Cellular Substrates of Brain Rhythms. In: *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics* (Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.; eds.). Lippincott Williams & Wilkins 1993, 27-62.

Steriade, M.; Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends in Neuroscience* 2005, 28(6) 317-324.

Stickgold, R.; Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends in Cognitive Sciences* 1998, 2(12): 484-92.

Terzano, M.G., Parrino, L.; Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern. *Sleep Medicine Reviews* 2000, 4 (1): 101-23.

Terzano, M.G., Parrino, L., Smerieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., et al; Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine* 2002, 3:187-199.

Uchida S., Maloney T., Feinberg I.; Beta (20-28 Hz) and Delta (0.3-3 Hz) EEGs oscillate Reciprocally Across NREM and REM Sleep. *Sleep* 1992, 15(4): 352-358.

Ushida, S., Maloney, T., Feinberg, I.; Sigma (12-16 Hz) and beta (20-28 Hz) discriminate NREM and REM sleep. *Brain Research* 1994, 659: 243.

Van Hoey, G., Philips, W., Lemahieu, I.; Time-frequency analysis of EEG signals. *Proceedings of the ProRISC Workshop on Circuits, Systems and Signal Processing* 1997, 631-636.

Wauquier, A., Aloe, L., Declerck, A.; K-complexes: are they signs of arousal or sleep protective? *Journal of Sleep Research* 1995, 4: 138-43.

Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A., Dijk, D-J.; Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters* 1999, 260: 29-32.

Werth, E., Achermann, P., Dijk, D.-J., Borbély, A.; Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Clinical Neurophysiology* 1997, 103: 535-542.

Woodward, M.; *Epidemiology study design and data analysis*. New York: Chapman and Hall/CRC Press 1998.

Żygierewicz, J.; *Analysis of sleep spindles and model of their generation*. Varsóvia, 2000 (tese de doutorado).

Żygierewicz, J., Blinowska, K.J., Durka, P. ., Szelemburger, W., Niemcewicz, S., Androsiuk, W.; High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology* 1999, 110: 2136-2147.

Artigo 1. Testing Performance of a Hybrid Algorithm for Sleep Spindle Detection

*(aceito para publicação na Journal of Neuroscience Methods)*

Suzana V. Schönwald\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*, Roberto Rossatto\*, Márcia L. F. Chaves\*, Günther J. L. Gerhardt\* \*\*\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

*\*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

Key words:

Time Series, Matching Pursuit, EEG, sleep spindles

Corresponding author: [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br); [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br)

(S. Schönwald).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725



**Abstract**

The aim of this study is to evaluate performance of Matching Pursuit (MP) algorithm against visual analysis for automatic sleep spindle (SS) detection in a sample of sleep stages 2, 3, 4 and REM pertaining to nine healthy young subjects. MP-SS voltage, frequency and duration characteristics were investigated for the amplitude threshold (AT) that maximized yield between test sensitivity and specificity. Parameter distribution curves were also built for correctly detected (true positive) and false-positive events.

For sleep stage 2, MP reached 80.6% sensitivity and specificity for an AT value of 58.8. For all stages together, 81.2% sensitivity and specificity were reached for an AT value of 46.6. Specificity curves were adequate for all stages; sensitivity was lower for S3+4. Sigma frequency range activity with atypical characteristics was detected within REM sleep. Prevalence indexes obtained with MP were much higher than visual prevalence indexes for all stages; similar voltage, frequency and duration distribution curves were obtained for true positive and false positive events. For this sample of young male healthy subjects, the free-ware MP algorithm showed satisfactory performance for SS detection in sleep stage as reported earlier, acceptable performance in sleep stages 3+4, although with lowered sensitivity, and sigma frequency range activity within REM sleep that needs better understanding. Within NREM sleep, correspondence between the MP automatic and the visual method was supported.

## Introduction

From a historical perspective, sleep spindles (SS) may be considered as the most studied human sleep EEG transient (Jankel and Niedermeyer 1985). It is known that SS characteristics depend on factors such as age (Principe and Smith 1982), time within sleep (Guazzelli et al. 1986), scalp location (Jobert et al. 1992), pathology and drug exposure, not to mention a normal intersubject variability (De Gennaro and Ferrara 2003); however, systematic assessment of SS is still not a routine practice (Kubicki and Herrmann 1996). Routine visual SS scoring is not feasible; there is evidence for superimposed rhythms obscuring visual SS discrimination (Campbell et al. 1980, Zygierevicz et al. 1999). Interhuman agreement for SS scoring lies around 80-90% (Campbell et al. 1980). Automatic scoring is comparably fast and reproducible; nonetheless, several methods for automatic SS detection have been developed since the 70s with only a few being implemented on commercially available systems (Smith and Karacan 1971). Systematic testing on the performance of these methods is therefore limited, most of the time, to the first validation procedure carried out within the laboratory where a given method was developed (Campbell et al. 1980). Validation reports are often concerned with SS detection in sleep stage II only.

In the setting of different approaches to locate and characterize SS, the Matching Pursuit algorithm (MP) (Mallat and Zhang 1993) for adaptive time-frequency approximations of non-stationary signals has been successfully modified and implemented (Durka and Blinowska 1996, Zygierevicz et al. 1999, Durka et al. 2001). Introduced by Mallat and Zhang in 1993, MP decomposes a signal (by successive approximations) into a linear expansion of waveforms that belong to a redundant dictionary of functions (called atoms), that are the dilations, translations and modulations of a single window function (Mallat and Zhang 1993). The discrete Gabor dictionary (gaussian-modulated sinusoids) is used as a basic set to which the canonical basis of discrete Diracs (sharp peaks describing events well-localized in time) and the discrete Fourier basis of complex exponentials (for optimal frequency

resolution) are added. This method provides a parametric (fully quantitative) description of the signal in a time-frequency space (Blinowska and Durka 2001) and its application to SS detection was first described by (Durka and Blinowska 1996). Agreement of MP with visual SS detection by three experts reached 90% for SS amplitude thresholds above 25  $\mu\text{v}$  in a sample of stage II sleep pertaining to three different subjects (Zygierewicz et al. 1999). The original algorithm (Mallat and Zhang 1993) has been eventually modified so as to avoid bias in the atom-choosing process (Durka et al. 2001). The new algorithm, relying on stochastic rather than dyadic dictionaries, has been employed in a detailed study of SS distribution and characteristics along the night (Blinowska and Durka 2001) and also in the investigation of sleep-promoting agents (Durka et al. 2002). Performance of this modified algorithm against human scoring has not been reported. It should be useful to investigate performance of MP for SS detection in a larger sample, and in different sleep stages as well. Because visual SS discrimination in slow wave sleep (SWS) is apparently more difficult than in stage II (Jankel and Niedermeyer 1985), performance of an automatic method may be affected even if it surpasses human capacity for SS detection.

The aim of this study is to test further the performance of MP against visual scoring for sleep spindle detection in sleep stage II, SWS and REM (Rapid Eye Movement) sleep pertaining to healthy young subjects. In the first part of the study, MP-SS voltage, frequency and duration characteristics were investigated for the amplitude threshold that maximized yield between test sensitivity and specificity. In the second part of the study, parameter distribution curves were built for correctly detected (true positive) and false-positive events.

## Methods

### *Subjects and Data Acquisition*

Subjects (aged 20-34, average 24.6) were nine male volunteers with no history of drug use, neurologic diseases or problems related to sleep who reported regular sleep schedules from 6 to 8h/day. They completed an informed consent and agreed not to use alcohol, caffeine or any drugs in the 24hs prior to the investigation. Subjects underwent two studies, the second night being used in this experiment. Continuous recordings were performed throughout the sleep period (23:00-07:00 h) on an 18-channel analog NIHON-KOHDEN polygraph with 12 bit digital conversion (STELLATE RHYTHM V10.0). The basic montage included fifteen scalp silver disk electrodes combined into 11 bipolar EEG leads, including C3-A2, C4-A1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4, T4-O2; two electro-oculogram channels, two electromyogram channels (chin and both legs) and an electrocardiogram channel. Initial electrode impedance was below  $5k\Omega$ . All studies were recorded on paper (15 mm per second;  $7\mu\text{V}/\text{mm}$  EEG gain), hard disk (128Hz sampling rate) and optical disk for posterior analysis. A 60Hz NOTCH filter, 70Hz low-pass filter, 0.5Hz high-pass filter, 0.3 time-constant, and 32Hz low-pass IIR digital filter of order 3 were used on the signal. Conventional scoring after Rechtschaffen and Kales (RK) (Rechtschaffen and Kales 1968) was performed on 20-second epochs prior to quantitative analysis. Overall information on sleep architecture was obtained hereby.

### *Interval Selection and Visual SS Scoring*

Proportionally representative segments were extracted from conventionally (RK) scored stages 2, 3, 4 and REM from the first two sleep cycles (24 segments from each subject). When necessary (excessively noisy or insufficient data), substitute samples were taken from cycles 3 and 4 (3 instances for REM sleep and S4; one instance each for S2 and S3). Epochs with major noise contamination were not included, but minor noise was allowed in

order to reproduce realistic conditions. The experimental sample thus comprised 373min, corresponding to 8.9% of the original dataset. Prior to quantitative analysis, visual SS scoring was carried out simultaneously by two experts on 8-sec epochs of an isolated C3-A2 screen display (Stellate RHY10.0) of the segments previously described, with agreement being computed as true SS. Although information on RK staging was not provided at this moment, blindness to RK was not assumed. True sleep spindle events were to be scored when EEG activity showed dominant 12-14Hz frequency for at least 0.5s, regardless of concomitant slow activity. Filter conditions were as stated above, whereas signal gain was allowed to vary freely. Single event ASCII files were created containing data on spindle voltage and duration (considered from the first to the last digital point scored as SS).

#### *Matching Pursuit and Automated Scoring*

Matching pursuits are general procedures to compute adaptive signal representations (Mallat and Zhang 1993). MP decomposition relies on recursive, adaptive approximation of the signal with functions chosen from a large set of waveforms. A family of Gabor functions is used as a basic set with added Fourier and Dirac delta functions. The signal is thus decomposed into waveforms that can be represented as atoms in a time-frequency plane (Wigner plane) related to voltage (Durka 1996). If a structure does not correlate well with any particular dictionary element, it is subdecomposed into several elements and its information is diluted. MP is well described elsewhere (Mallat and Zhang 1993, Durka 1996, Zygierevicz et al. 1999, Durka et al. 2001, Durka et al. 2002) and only steps and parameters fundamental to this study will be mentioned here. The modified algorithm version provided in <http://eeg.pl/mp> was used in this study (Durka et al. 2001). Total energy of reconstruction chosen (a free parameter in the program, representing a degree of similarity with input data) was 100%. MP decomposition was carried out using 16s (2048 points) running windows over the time series obtained from EEG channels C3-A2, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4 and T4-O2, with 100 iterations for each segment and a dictionary size of 70000

(default for MP) Gabor atoms. Each atom obtained with MP has a central point both in time and frequency and limits established by a half-width (HW) corresponding to  $\sigma$  on a gaussian curve. No time limits were set for HW. Amplitude threshold (AT) was used here as a free parameter. In order to be classified as MP-detected events (MP-SS), atoms had to have a central frequency between 11Hz and 15Hz.

### *Statistical Procedure*

For comparisons between visual and MP scoring, 4-point steps (corresponding to  $1/32 = 0.03s$  and estimated as smaller than visual discrimination capacity) were defined as minimal time units. True Positive (TP), True Negative (TN), False Positive (FP) and False Negative (FN) regions were defined considering time in seconds, as shown in Figure 1. Spindle prevalence (SSP) was defined as the ratio between spindle time (SST) and sleep time (ST). Test Sensitivity ( $TP/(TP + FN)$ ) and Specificity ( $TN/(TN + FP)$ ) were calculated for data successively collected with 0.1-step variations on MP amplitude threshold (AT), as obtained from the program output, in order to build Receiver-Operator Characteristics (ROC) curves for sleep stage 2, SWS, REM sleep and all stages. Influence of HW variation over MP performance was also tested. MP-SS median voltage, duration and frequency distributions were compared to those of visual SS for events detected with the AT value that maximized relationship between MP sensitivity and specificity for all stages. For median frequency computations by FFT, 1-s or longer events were used, in order to reach 0.5Hz resolution. These events were extracted using limits given by MP but quantities were computed directly from the time series, avoiding mediation by MP. Additionally, parameter distribution curves were built for true-positive (TPE, accepted as any overlap with visual SS) and false-positive (FPE) events. Software R (<http://www.R-project.org>) was used for statistical descriptive analysis.

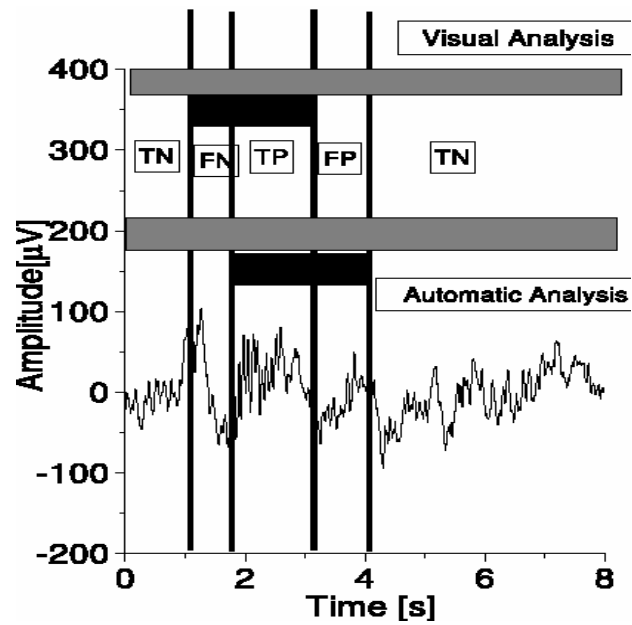


Figure 1. Benchmark procedure for SS identification. TP = True Positive, TN = True Negative, FP = False Positive and FN = False Negative. Black bars indicate a mark (initial and final part of an event) as taken from visual and automatic analysis. Here discrepancy was enhanced for demonstrative purposes.

## Results

Characteristics of visually scored SS are shown in Table 1. A total of 725 SS were visually obtained, corresponding to 530.58s spindle time. For sleep stage 2, total spindle count was 513, SS mean prevalence was 4.08% ( $\pm 1.03$ ), mean spindle density was 3.18/min ( $\pm 0.86$ ), median duration was 0.72s, median frequency was 12.5Hz and median voltage was 84 $\mu$ V. For sleep stages 3+4, total spindle count was 194, SS prevalence was 1.95% ( $\pm 1.05$ ), mean spindle density was 1.82/min ( $\pm 0.92$ ), median duration was 0.56s, median frequency was 12.5Hz and median voltage was 80 $\mu$ V. For five (55%) subjects, SS were visually detected in REM sleep, comprising a total of 18 events. SS prevalence in REM sleep (considering all subjects) was 0.19% ( $\pm 0.13$ ), mean spindle density was 0.17/min ( $\pm 0.10$ ), median duration was 0.50s and median voltage was 62 $\mu$ V.

**Table 1: Characteristics of SS: Visual and MP.**

		SII	S III+SIV	REM	All Stages
# SS [N]	V	513	194	18	725
	MP	2941 (465)	1271 (162)	691 (14)	4904 (641)
SS time [s]	V	394.31	124.38	11.93	530.58
	MP	2867.94	1252.00	520.61	4640.55
SS prevalence [%]	V	<b>4.08 <math>\pm</math> 1.06</b>	<b>1.95 <math>\pm</math> 1.05</b>	<b>0.19 <math>\pm</math> 0.13</b>	<b>2.38 <math>\pm</math> 0.66</b>
	MP	<b>29.68 <math>\pm</math> 7.12</b>	<b>19.59 <math>\pm</math> 9.66</b>	<b>8.24 <math>\pm</math> 5.15</b>	<b>20.70 <math>\pm</math> 6.15</b>
SS density [N/min]	V	<b>3.18 <math>\pm</math> 0.86</b>	<b>1.82 <math>\pm</math> 0.92</b>	<b>0.17 <math>\pm</math> 0.10</b>	<b>1.94 <math>\pm</math> 0.58</b>
	MP	<b>18.27 <math>\pm</math> 5.1</b>	<b>11.93 <math>\pm</math> 5.19</b>	<b>6.57 <math>\pm</math> 3.6</b>	<b>13.15 <math>\pm</math> 5.35</b>
SS median duration [s]	V	0.72	0.56	0.5	0.66
	MP	0.82	0.82	0.58	0.76
SS median frequency [Hz]	V	12.5	12.5	na	12.5
	MP	12.5	12.0	12.5	12.5
SS median amplitude [ $\mu$ V]	V	84	80	62	84
	MP	72	76	54	70

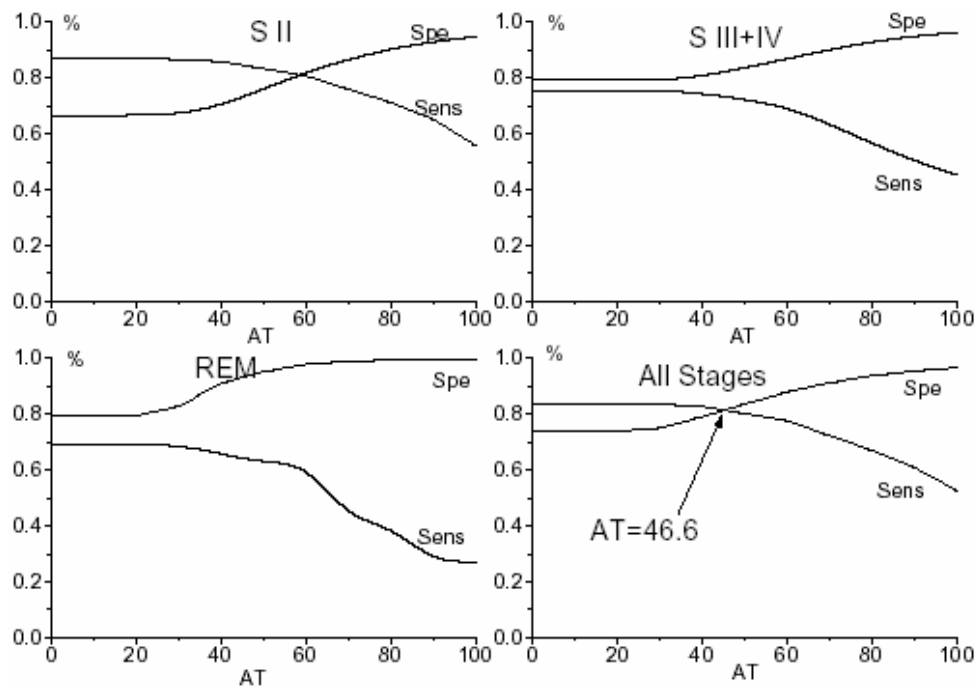


Figure 2 shows MP AT-dependent ROC curves for sleep stages 2, 3+4, REM and all stages. For stage 2, MP reached 80.6% sensitivity and specificity for an AT value of 58.8. For all stages together, 81.2% sensitivity and specificity were reached for an AT value of 46.6. Specificity curves were adequate for all stages; sensitivity was lower for SIII+IV and REM. Additionally, sensitivity showed a significant degree of saturation in all stages. In other words, the group of missed (false negative, FNE) spindles would not be picked up by the signal reconstruction strategy no matter how much AT was lowered. Missed spindles comprised 11.6% of the sample and showed distribution characteristics similar to true-positive events, except that frequency distribution peaked around 14Hz in stage II; however, 40% of these events came from the same subject who appears to have a tendency to produce faster SS. A possible effect of the dictionary size over saturation was tested in a subsample of 41min, making use of a dictionary size of 1000000 Gabor atoms. This procedure resolved saturation almost completely, increasing sensitivity in the sample in about 9%. However, computational time was increased exponentially, rendering it unpractical to submit a larger time series to this procedure.

Considering the entire sleep sample, manipulating SS duration (increasing the HW parameter) increased MP performance in only about 2% compared to working solely with an amplitude threshold (results not shown here).

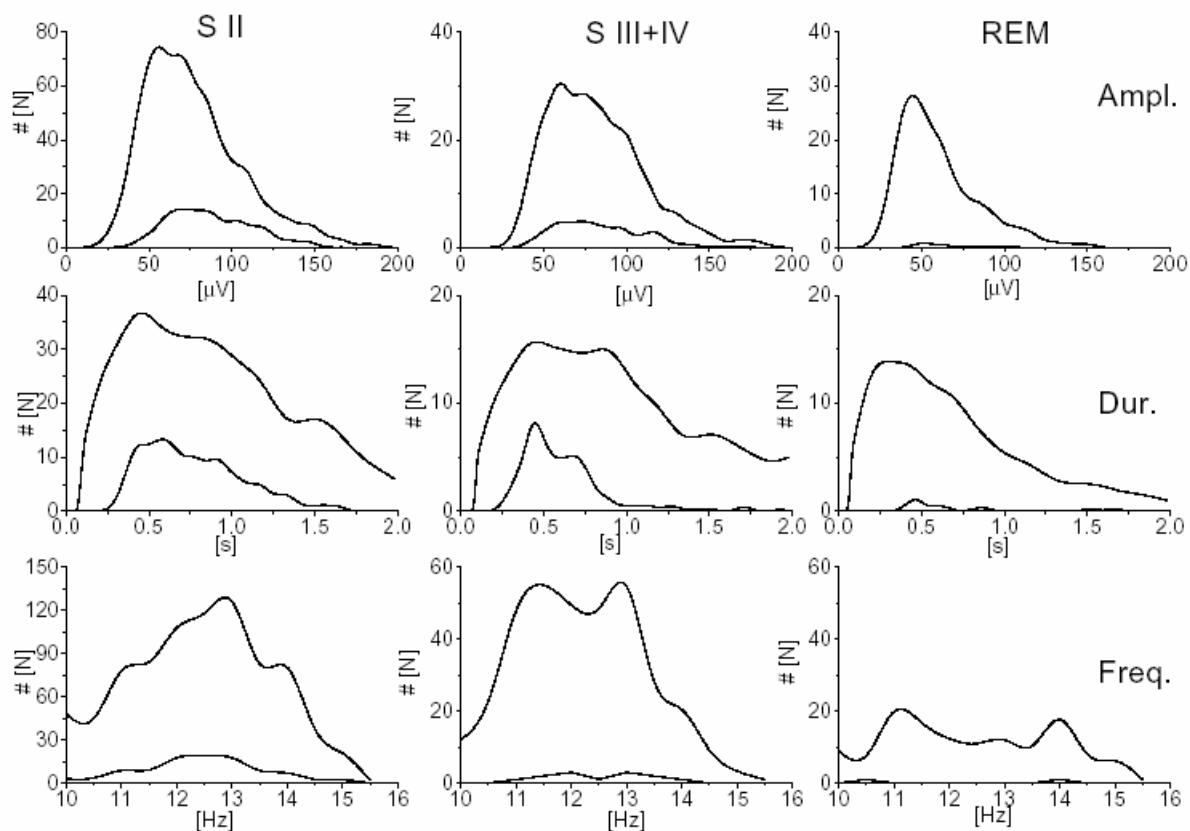
Characteristics of MP-SS events scored with the 46.6 AT threshold are shown in Table 1. Number of true-positive events are shown within parentheses. A total of 4904 SS were obtained by MP, corresponding to 4640.55s spindle time. For sleep stage 2, total spindle count was 2941, SS mean prevalence was 29.68% ( $\pm 7.12$ ), mean spindle density was 18.27/min ( $\pm 5.1$ ), median duration was 0.82s, median frequency was 12.5Hz and median voltage was 72 $\mu$ V. For sleep stages 3+4, total MP spindle count was 1271, SS prevalence was 19.59% ( $\pm 9.66$ ), mean spindle density was 11.93/min ( $\pm 5.19$ ), median duration was 0.82s, median frequency was 12Hz and median voltage was 76 $\mu$ V. During REM sleep, MP obtained atoms in the spindle frequency for all subjects, comprising a total of 691 events.

MP-SS prevalence in REM sleep was 8.24% ( $\pm 5.15$ ), mean spindle density was 6.87/min ( $\pm 3.6$ ), median duration was 0.58s, median frequency was 12.5Hz and median voltage was 54  $\mu$ V.



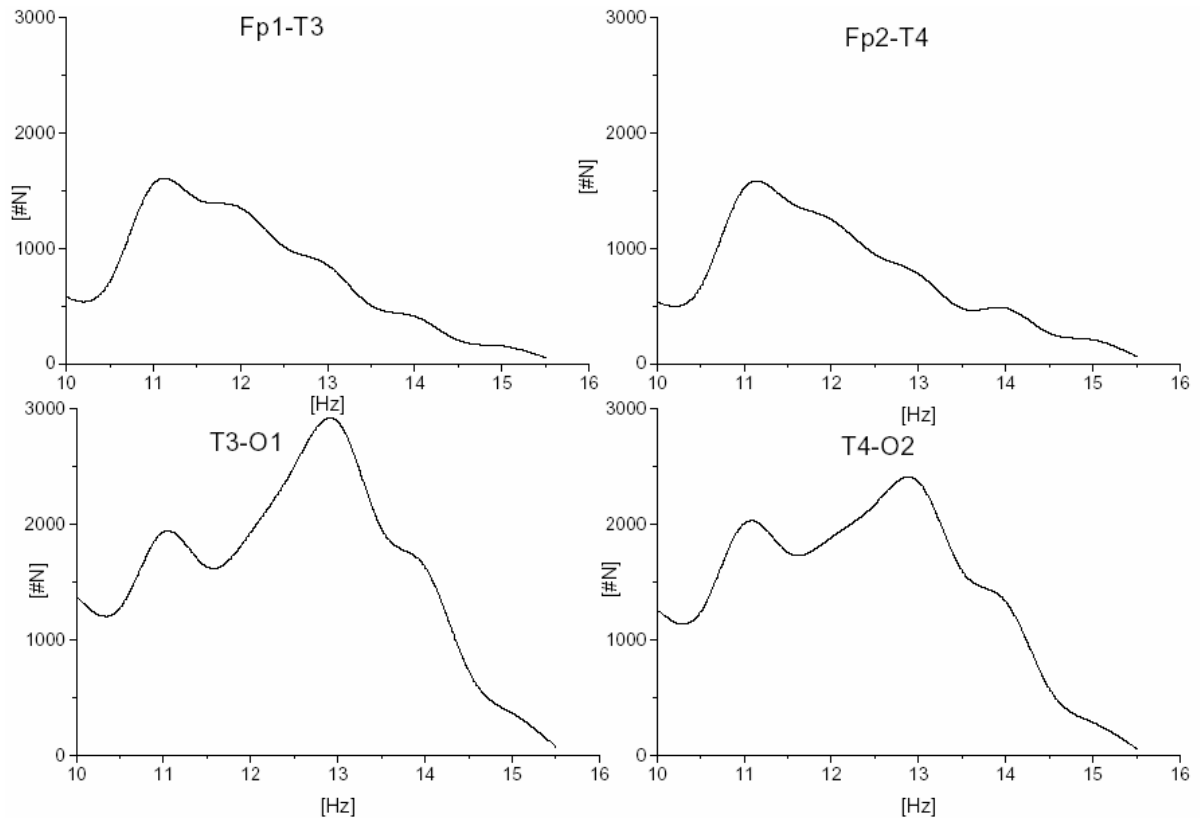
**Figure 2. AT-dependent ROC curves for nine subjects. Note sensitivity saturation for REM and SIII+IV, showing a greater number of false negative events for those stages.**

Figure 3 shows voltage, duration and frequency distribution curves for correctly detected (TPE) and false positive SS. Although NREM MP-SS prevalences were five to ten-fold those of visual SS, parameter distribution curves were similar, except for a lower MP-SS frequency peak in stages 3+4. A considerable portion of events were shorter than 0.5Hz, both for visual and MP methods. This was specially the case in REM sleep, where MP-SS were almost 50 times more frequent than visual SS. It should be noted that there was a minimum event duration restriction for visual, but not for MP-SS detection criteria. Duration and voltage curves showed a known (Principe and Smith 1982, Schönwald et al. 2003) poisson-like distribution.



**Figure 3. Amplitude, duration and frequency distribution curves for correctly detected (TPE) and false positive SS.**

As an illustration, all-night, whole-sample MP-SS frequency distribution curves for left-right and antero-posterior EEG derivations (channels Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4 and T4-O2) are displayed in Figure 4. Results show the expected lower spindle frequency distribution on more anterior channels, mainly due here to an absence of a faster (13Hz) peak (Matsubayashi et al. 1981, Jankel and Niedermeyer 1985, Werth et al. 1997, Zygierewicz et al. 1999, Blinowska and Durka 2001, Knoblauch et al. 2003).



**Figure 4. Whole-sample MP-SS frequency distribution curves for left-right and antero-posterior EEG derivations.**

## Discussion and Conclusions

This study verified performance of Matching Pursuit algorithm for detection of sleep spindles in a dataset representative of different sleep stages. For sleep stage 2, values for exact event matching (90.6%) were similar to originally reported (90%) (Durka 1996, Zygierevicz et al. 1999). Sensitivity / specificity (80.6%) were within the range of other sleep spindle detectors; for instance, approximately 90% sensitivity and 65% specificity compared to visual scoring are reported by (Agarwal and Gotman 2002). It should be kept in mind that noisy data that would still be scored in the routine but would often be excluded from a study was allowed in this sample, and no effort was made to select good spindle epochs. Furthermore, scoring only visual spindles simultaneously classified by two experts, while precluding the computation of kappa indexes, increased rigor on the test.

MP Sensitivity within sleep stages 3+4 and REM was decreased in comparison with stage II. Moreover, sensitivity showed significant saturation in all stages. Analysis of missed spindles (FNE) showed them to be basically similar to correctly detected (TPE) events. Apparently there was a group of spindles that would not be picked up by the signal reconstruction strategy (no matter how much AT was lowered). However, this was apparently due mainly to the dictionary size used here (70000 Gabor atoms, default for MP) as increasing the dictionary size to 1000000 Gabor atoms almost completely resolved saturation for a sub-sample of 41min, albeit at a prohibitive computational cost for larger time series. It should be remembered that the MP atom by itself does not truly *mean* an SS; instead, it is part of a reconstruction (not perfectly exact) in the time-frequency plane. The presence of an atom with SS characteristics is a good indicative of SS occurrence but an SS oscillation may also be reconstructed (at least with greater than zero chance) with some atoms out of SS frequency range. MP signal reconstruction with a function dictionary is not altogether dissimilar to writing sentences with a word dictionary. With smaller word dictionaries, minor

changes in meaning may have to be accommodated through major changes in a sentence's structure. Missed spindles comprised, however, only 11.6% of visually identified events.

MP Specificity curves were adequate for all stages. However, (and partly because visual spindle prevalence is relatively low even for stage 2), specificity curves do not readily let on that MP-SS prevalence is much higher than visual SS prevalence (even ignoring events shorter than 0.5s). This is the rule on automatic spindle detection and the question then arises on how to regard the great number of false positive events elicited by any automatic method. In this study, amplitude and frequency distributions were similar for false positive and true positive MP-SS. If this SS distribution truly represents SS activity remains an open question, perhaps to be addressed by more invasive studies, like the one by (Nakamura et al. 2003) that found lower sigma band electrocorticographic oscillations around 12Hz widely distributed across all prefrontal cortical areas in stage II sleep portions from epileptic patients that did not coincide with the faster (about 14Hz) Cz-located spindle. SS are short-time events with low prevalence if the approach is scalp electrode, visually-based. As SS are considered to result from the activity of thalamic pacemakers (Steriade 2000), they can also be considered as a time transient when that dynamics is activated (or at least becomes apparent on the scalp). MP can be seen as some parameterization of the signal (Zygierewicz et al. 1999) and activity not visually apparent perhaps is reflecting underlying thalamic dynamics. In this case number of SS would be much larger and duration distribution, different from that ascertained by the visual method, as is usually attained by automatic analysis. On the other hand, sigma frequency activity does not necessarily need represent sleep spindles any more than EEG alpha activity represents what is known as alpha rhythm.

A test of spindle detection in REM sleep was performed here, and the discrepancy between visual and MP-SS prevalence was even higher than for NREM sleep. MP-SS atoms in REM sleep tended to be shorter and lower in voltage. They also showed a frequency distribution still congruent with the conventional sigma band, but different from the NREM spindle

frequency distribution in this sample, peaking in extremes (11 and 14Hz) instead of intermediate (11.5 and 13Hz) values. This signals caution in the interpretation of these results. Nonetheless, sleep spindles, not traditionally associated with REM sleep, are considered to occur in up to 8% of total sleep time in normal subjects (Broughton 1999). Espa, Ondze and cols. showed REM sleep spindle indexes around 20-25/h for normal subjects, using integrated digital filtering analysis (Espa et al. 2000, Ondze et al. 2003).

Considering the entire sample, varying SS duration (increasing the HW parameter) increased MP performance in about 2% compared to working solely with an amplitude threshold. HW manipulation may have compensated for differences between human perception and motor ability when scoring SS over the time series, but this has not been directly tested here.

Several limitations should be considered in this study. In the first place, sample size - nine subjects - does not advance over the average sample size of similar studies and suffers from the normal intersubject variability of SS characteristics, usually compromising performance of automated methods. A second limitation is imposed by the absence of separate datasets for test training and validation. This tends to artificially raise method performance. Furthermore, comparisons between visual and MP scoring over the C3-A2 channel do not necessarily extend to other EEG channels not tested here.

Early SS detectors already performed within the range of recently-developed algorithms (Matsubayashi et al. 1981, Azumi and Shirakawa 1982). Possible advantages of MP (Zygierewicz et al. 1999) may be intrinsic to this method of adaptive time-frequency approximations, yielding high resolution in the time-frequency plane as well as a full parametric description of the signal (Blinowska and Durka 2001). This allows for the treatment of other problems, for instance scoring of different sleep transients or epileptic spikes (Franaszczuk et al. 1998, Pfurtscheller et al. 2001, Durka et al. 2005) within a same general frame, using quantities that relate directly to the quantities considered by clinical neurophysiologists, with a method suitable for the treatment of non-stationary signals.

Several recent studies aiming to analyse SS characteristics within a clinical context rely mainly on some kind of automatic SS detection (Gais et al. 2002, Crowley et al. 2002, Ondze et al. 2003, Knoblauch et al. 2003). Such studies are much needed in order to establish whether systematic SS analysis should be incorporated as routine. However, it is sometimes hard to visualize how automatically detected events relate to visual scoring. Inter-subject variability of SS characteristics, together with limitations of the standard (visual) method, apparently set the limits for automatic spindle scoring to date. Also there are unresolved issues like whether the arbitrary 0.5s minimum duration criterion still holds, whether amplitude thresholds should be fixed or allowed to vary with every subject, on how spindle frequency activity relates to individual SS. Automatic SS detection is considered, in many ways, as a long-solved problem in clinical neurophysiology; but twenty-some years after the Sleep Spindle Symposium (Debenham 1981), what is the gold standard for spindle scoring? Most commercially-available softwares do not allow data extraction for independent analysis. Babel-like, it is easier for each sleep laboratory to develop its own detection method.

In conclusion, for this sample of young male healthy subjects, the free-ware MP algorithm showed satisfactory performance for SS detection in sleep stage 2 as reported earlier; acceptable performance in sleep stages 3+4, although with lowered sensitivity; significant activity in the sigma frequency range within REM sleep, with atypical characteristics; considerably higher SS prevalence indexes than those obtained with visual SS scoring for all stages; and similar voltage, frequency and duration distribution curves for true positive and false positive events. Perhaps studies with larger samples, relying on more than one type of analysis, will further clarify the contribution of this method to the understanding of the spindling phenomenon. Comparison of MP with other methods should yield converging results for a satisfactory mathematical parameterization of the same oscillation dynamics.



## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Catarina Machado for the great help with data acquisition and FAPERGS and CNPq for partial financial support.

## References

Aeschbach D, Dijk D-J and Borbely AA. Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of day. *Brain Research* 1997, 748:131-136.

Agarwal R, Gotman J. Digital Tools in Polysomnography. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002, 19(2):136-143.

Anderer P, Klösch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J. Low-Resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* 2001, 103:581-592.

Azumi K and Shirakawa S. Characteristics of Spindle Activity and Their Use in Evaluation of Hypnotics. *Sleep* 1982, 5(1):95-105.

Blinowska KJ, Durka PJ. Unbiased high resolution method of EEG analysis in time-frequency space. *Acta Neurobiol Exp.* 2001, 61:157-174.

Broughton RJ. Polysomnography: Principles and Applications in Sleep and Arousal Disorders. In: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva, eds.; *Eletroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics.*, ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999, ch.50, p.868.

Campbell K, Kumar A and Hofman W. Human and automatic validation of a phase-locked loop spindle detection system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1980, 48:602-605.

Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 2002, 113:1615-1622.

Debenham PE. Sleep Spindle Symposium - Introduction. *Sleep* 1981, 4(4):384.

De Gennaro L. and Ferrara M. Sleep Spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, 2003, 7:423-440.

Durka PJ; Time frequency analysis of EEG. Institute of Experimental Physics, Warsaw University 1996, PhD Thesis.

Durka PJ, Blinowska KJ. Matching Pursuit Parametrization of Sleep Spindles. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE, Vol.3, 31oct-03nov.1996, 1011-1012.

Durka PJ, Ircha D, Blinowska KJ; Stochastic time-frequency dictionaries for Matching Pursuit. IEEE Transactions on Signal Processing 2001, 49(3): 507-510.

Durka PJ, Szelenberger W, Blinowska K, Androsiuk A, Myszka, W; Adaptive time-frequency parametrization in pharmaco EEG. Journal of Neuroscience Methods 2002, 117:65-71.

Durka PJ, Malinowska U, Szelenberger W, Wakarow A, Blinowska K; High resolution parametric description of slow wave sleep. Journal of Neuroscience Methods 2005, 147(1):15-21.

Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. Clinical Neurophysiology 2000, 111:929-939.

Franaszczuk PJ, Bergey GK, Durka PJ, Eisenberg HM. Time-Frequency analysis using the matching pursuit algorithm applied to seizures originating from the mesial temporal lobe. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1998; 106:513-521.

Gaillard JM, Blois R; Spindle density in sleep of normal subjects. Sleep 1981, 4 (4): 385-391.

Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. The Journal of Neuroscience 2002, 22(15):6830-6834.

Guazzelli M, Feinberg I, Aminoff M, Fein G, Floyd TC, Maggini C. Sleep Spindles in Normal Elderly: Comparison with Young Adult Patterns and Relation to Nocturnal Awakening, Cognitive Function and Brain Atrophy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1986, 63:526-539.

Himanen SL, Virkkala J, Huhtala H. Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. Journal of Sleep Research 2002, 11: 35-42.

Huupponen E, Värri A, Himanen SL, Hasan J, Lehtokangas M, Saarinen J; Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection. Journal of Sleep Research 2000, 9:327-336.

Jankel WR and Niedermeyer E; Sleep spindles. Journal of Clinical Neurophysiology 1985, 2(1): 1-35.

Jobert M, Poiseau P, J'ahnig P, Schultz S, Kubicki H. Topographical analysis of sleep spindle activity. Neuropsychobiology 1992, 26:210-217.

Knoblauch V, Martens WLJ, Wirz-Justice A, Cajochen C. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. Clinical Neurophysiology 2003, 114:2258-2267.

Kubicki S, Herrmann WM; The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. Journal of Clinical Neurophysiology 1996, 13(4) :285-294.

Mallat S, Zhang Z; Matching Pursuits with time-frequency dictionaries. *IEEE Transactions on Signal Processing* 1993, 41(12):3397-3415.

Matsubayashi K, Ishiyama Y, Homma I, Ebe, M. Some characteristics of sleep spindles derived from automatic analysis. *Sleep* 1981, 4(4): 392-399.

Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T. Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. *Neuroscience Research* 2003, 45:419-427.

Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology* 2003, 114:867-874.

Principe JC, Smith J; Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep* 1982, 5(1):73-84.

Pfurtscheller G, Woertz M, Krausz G, Neuper C; Distinction of different fingers by the frequency of stimulus induced beta oscillations in the human EEG. *Neuroscience Letters* 2001, 307:49-52.

R Development Core Team: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2004, ISBN 3-90051-00-3.

Rechtschaffen A, Kales A; A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects. Washington: US Government Printing Office 1968.

Smith JR and Karacan I. EEG sleep stage scoring by an automatic hybrid system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1971, 31(3):231-237.

Schönwald SV, Gerhardt GJL, de Santa-Helena EL, Chaves MLF. Characteristics of human EEG sleep spindles assessed by Gabor transform. *Physica A* 2003, 327:180-184.

Steriade M. Brain Electrical Activity and Sensory Processing During Waking and Sleep States. in: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement; *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia : W. B. Saunders Company 2000 (third edition), Cap.VIII:93-111.

Tan X, Campbell IG, Feinberg I. Internight reliability and benchmark values for computer analyses of non-rapid eye movement (NREM) and REM EEG in normal young adult and elderly subjects. *Clinical Neurophysiology* 2001, 112: 1540-1552.

Werth E, Achermann P, Dijk D-J, Borbély A. Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Clinical Neurophysiology* 1997, 103: 535-542.

Zygierewicz J, Blinowska KJ, Durka PJ, Szelenberger W, Niemcewicz S, Androsiuk W. High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology* 1999, 110: 2136-2147.

I. Artigo 2. Sleep Spindle Detection using a Similarity Approach for Time-Frequency Distribution

(Artigo escrito originalmente em Português e aceito para publicação na revista Hypnos, em Português).

Günther J. L. Gerhardt\* \*\*, Suzana V. Schönwald\*, Roberto Rossatto\*, Karina C. da Motta Dall'Agno\*, José L. Rybarczyk Filho\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*\*, Márcia L. F. Chaves\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

*\*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

Key words:

Time Series, Matching Pursuit, EEG, sleep spindles

Corresponding author: [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br) [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br);

(G. Gerhardt).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725

**Abstract**

Similarity techniques in time-frequency plane are used in this study for EEG Sleep Spindle (SS) recognition. Gabor transform was applied to a sleep sample pertaining to 9 healthy young subjects. An agreement of 81% between expert and method was reached showing that this methodology performs within the range of classical methods. Here advantages are related to the broad range of applications. The same methodology was tested for K-Complexes as an illustrative example.

## Introduction

In recent years, considerable effort has been invested on the characterization and classification of human sleep spindles (SS) (Barcaro et al. 2004, Schöonwald et al. 2003, Huupponen et al. 2000, De Carli et al. 2004, Gais et al. 2002, Crowley et al. 2002, Ondze et al. 2003, Knoblauch et al. 2003). One of the main reasons is the likely association of sleep spindles with specific thalamic pacemakers, necessary for the description and characterization of electrophysiological mechanisms involved in the sleep process (Jankel and Niedermeyer 1985, Niedermeyer and Lopes da Silva 1999, Fuentealba and Steriade 2005). These elements (SS) are 11-16 Hz wave packages with a duration of 0.5s to 2s, that appear thousands of times on each EEG channel along the entire night (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999), which justifies the search for automatic detection (Nuver 1998). Besides sleep spindles, other sleep transients are relevant to the characterization of the so-called sleep microstructure. The literature on pattern recognition applied to sleep EEG is extensive (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999). One needs to define not only the degree of concordance for a given event, but also the degree of specificity of the tool (the degree to which the tool will indicate that a given region of the time series does not correspond to the event being detected). These true negative regions are always important because although true positive regions are numerous, these events are very short in duration, compared to the entire time series: they will amount to seconds within some hours, so that prevalence will be low. Consider 2000 1s SS (long spindles) within a typical 7h sleep study. This would amount to a prevalence of only (7.8%), and one should keep in mind that most spindles are shorter than that (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999, Jankel and Niedermeyer 1985). Moreover, any methodology applied to pattern recognition must consider normal variability. In the case of sleep spindles, intervariability is considerable, but still smaller than for any other sleep transient, which is probably the reason why sleep spindles come in the first place for any sleep microstructure automatic detection strategy (Niedermeyer and Lopes da Silva

1999). Normal variability naturally increases with the complexity of the sleep transient (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999).

Sleep is divided into five classical stages (Rechtschaffen and Kales 1968). Here stages II, III, IV and REM will be considered. Deeper stages (III+IV) display great quantities of slow waves and are considerably more noisy from the signal analysis perspective. REM is classically considered as a stage with almost complete absence of sleep spindles. Stage II is the stage with the highest SS prevalence. This study will consider event detection within different sleep stages. The aim of this study is to introduce a methodology based on pattern similarity applied to automatic detection of sleep spindles which can also be applied to the detection of other sleep transients, thus keeping strategy uniformity.

## **Subjects and Data Acquisition**

### *Subjects*

Subjects (aged 20-34, average 24.6) were nine male volunteers with no history of drug use, neurologic diseases or problems related to sleep who reported regular sleep schedules from 6 to 8h/day. They completed an informed consent and agreed not to use alcohol, caffeine or any drugs in the 24hs prior to the investigation. Subjects underwent two studies, the second night being used in this experiment.

### *Data Acquisition*

Whole-night Channel C3-A2 information was used (10-20 IS). All polysomnograms were performed on an 18-channel analog NIHON-KOHDEN polygraph with 12 bit digital conversion (STELLATE RHYTHM V10.0). Studies were recorded with 128Hz resolution, with a high-pass filter of 0.5Hz and time constant of 0.3s. A IIR32 digital filter was applied to the signal. Conventional scoring after Rechtschaffen and Kales (RK) (Rechtschaffen and Kales 1968) was performed on 20-second epochs prior to quantitative analysis. Overall information on sleep architecture was obtained hereby (and considered normal for these nine subjects).

### *Interval Selection and Visual SS Scoring*

Proportionally representative segments were extracted from conventionally (RK) scored stages, comprising a total sample of 6.03hs. Two specialists scored all concordant spindles in these segments. Stage II segments were proportionally longer than stage III segments (Kriger et al. 1994). A total of 727 spindles were extracted from 160 sleep segments 1min to 3min long. Visual spindle time prevalence was 2.38%.



### *Gabor Transform*

For this study a Gabor Transform was chosen (Meyer 1993)

$$\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega, t_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) e^{-(t-t_0)^2/2\sigma^2} e^{-i\omega t} dt, \quad (1)$$

Where  $t_0$  is the center of the Gaussian window with variance  $\sigma^2$ ,  $S(t)$  is the EEG signal and  $\omega$  is the frequency. This transform yields a result dependent not only on frequency but also on temporal position. It minimizes time-frequency relationship so that it is possible to search for a local frequency distribution with maximal precision (Meyer 1993). Spectral power is defined, as in the Fourier Transform, like the square module of (1). Each point  $(i,j)$  of the scalogram thus obtained is a matrix element  $MS_{ij}$  defined as

$$MS_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega_i, t_j)|^2. \quad (2)$$

This procedure was applied to the 6.03hs sample through 256 points (2s) running windows. Other Wavelet transforms (Meyer 1993, Nuver 1998, Jobert et al. 1994) are important and useful, as they were conceived to optimize temporal as well as frequency resolution. All depends on the question being addressed. In the case of event characterization and standardization, even if a Gabor Transform is not employed, it is interesting to use the same transform for characterization of different sleep transients (Jobert et al. 1994).

### *Obtaining Sample Matrices*

From the 727 spindles found, a sample of 50 aleatory series of 256 points (2s) was chosen, thus yielding 50 matrices with a resolution of 16 points in time (a total of 8 digital points per second) and 12 points in frequency (frequency varying between 10Hz and 16Hz), called

sample matrices. These limits were arbitrary and it is important to remark that for the computations of matrix coefficients, all time series points are employed (otherwise one would be left with a sample which would not allow resolution beyond 4Hz). It should also be kept in mind that these spindles do not belong to the region where method performance will be tested (benchmark region, next section).

For each signal sample  $s(t)$  a matrix  $M_{ij}$  is defined as

$$M_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{s(t)\}(\omega_i, t_j)|^2, \quad (3)$$

So that a scalogram can be obtained for each element of the sample ensemble. Collecting an ensemble of signal samples  $s = \{s_1, \dots, s_n\}$ , with  $n$  examples a scalogram can be obtained for each element. These elements will usually be of different sizes. Therefore all elements from each signal sample  $S_k$  that are located between the end of the element and a given upper limit (256 points here) will be considered as zero. A new ensemble can thus be obtained  $S' = \{S'_1, \dots, S'_n\}$ , such that all series  $S'_k$  will have the same number of points. For each one of these series it is possible to obtain a matrix  $M_{i,j}\{k\}$  which is a small scalogram of the signal. The extraction of these elements (scored events) must, obviously, conform to a normalization, so as to be as homogeneous as possible in relation to the original signal (presence of filters, initial and final point for each element, an homogeneous sampling procedure over the whole night series or among different channels), as established in the previous section.

In order to build these matrices it is necessary to know which frequency intervals are relevant as one can not expect to find the presence of low frequency elements within higher frequency bands (in this study frequency bands are chosen for convenience). As already stated, different sleep transients show great variation in frequency distribution and this limits their search within given limits.

With these elements it is easy to define two matrices, one with the average of points  $(i,j)$  (average matrix) and another with these points variance, so that

$$\begin{cases} \overline{M_{i,j}} \equiv \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n M_{i,j}(k), \\ S_{i,j}^2 \equiv \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (M_{i,j}(k) - \overline{M_{i,j}})^2. \end{cases} \quad (4)$$

It is not expected that each element  $(i,j)$  of these matrices will bear a Gaussian distribution, but initial screening shows them to be at least unimodal (at least for the situations shown below).

#### *Average Distribution Analysis*

Here the average distribution analysis was chosen for systematic pattern search within the time series (Woodward 1998). Because subjectivity could not be excluded from human event scoring, it was included in the search strategy.

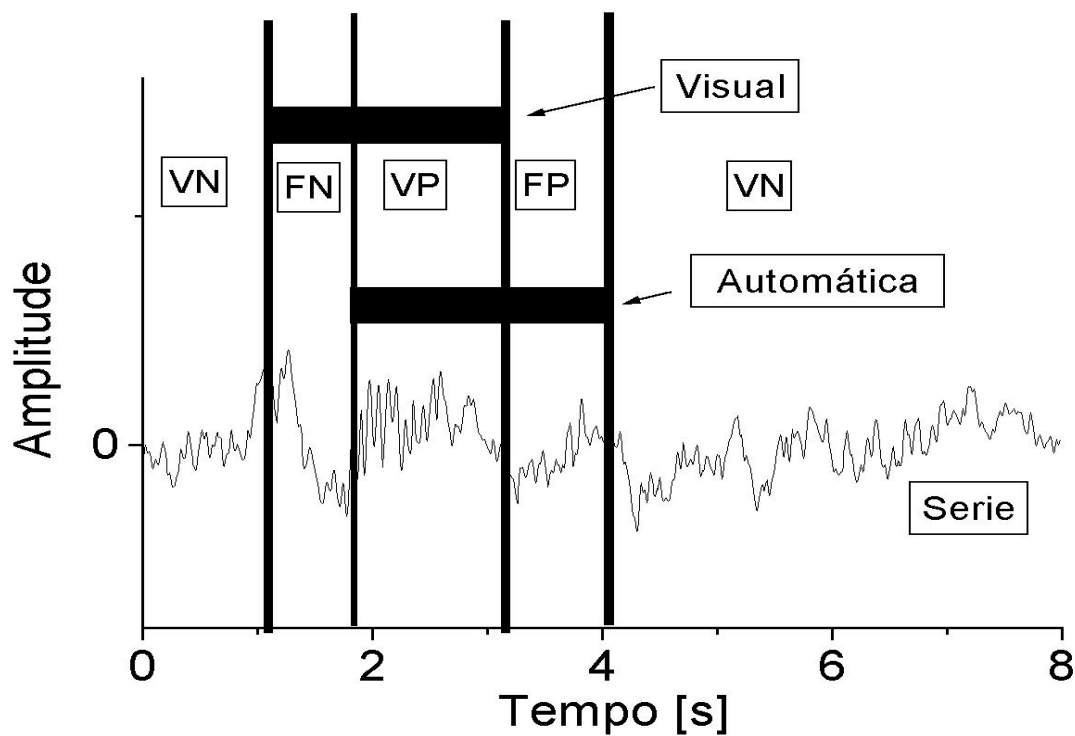
It is to be expected that a uniform sample of some signal will carry information on its most striking and most variable characteristics. Taking the time x frequency scalogram as the comparative element, one only has to define how these comparisons will be performed. In this case, the matrix ensemble described above was used. The acceptability condition of an interval from the original series  $S(t)$  as being similar to the standard dataset will be given every time that, for any point  $(i,j)$ , the following condition is valid:

$$(MS_{i,j} - \overline{M_{i,j}})^2 < \alpha S_{i,j}^2, \quad (5)$$

where  $\alpha$  is a threshold which will be analysed in order to find a cut-off point maximizing the relationship between sensibility and specificity for the method. This procedure was carried out over the original temporal series (benchmark region) by means of a running window.

### Comparison with Visual Analysis

Fig. 1 shows the process of comparison used here. True Positive (VP) is the region considered as spindle both by visual and automatic analysis; True Negative (VN) is the region where neither the visual nor the automatic method scored a spindle; False Negative (FN) is the region scored by the visual method but missed by the automatic method, and False Positive is the region classified as spindle by the automatic method which was not scored by humans.



**Figure 1. Benchmark procedure for SS identification. TP = True Positive, TN = True Negative, FP = False Positive and FN = False Negative. Black bars indicate a mark (initial and final part of an event) as taken from visual and automatic analysis. Here discrepancy was enhanced for demonstrative purposes.**

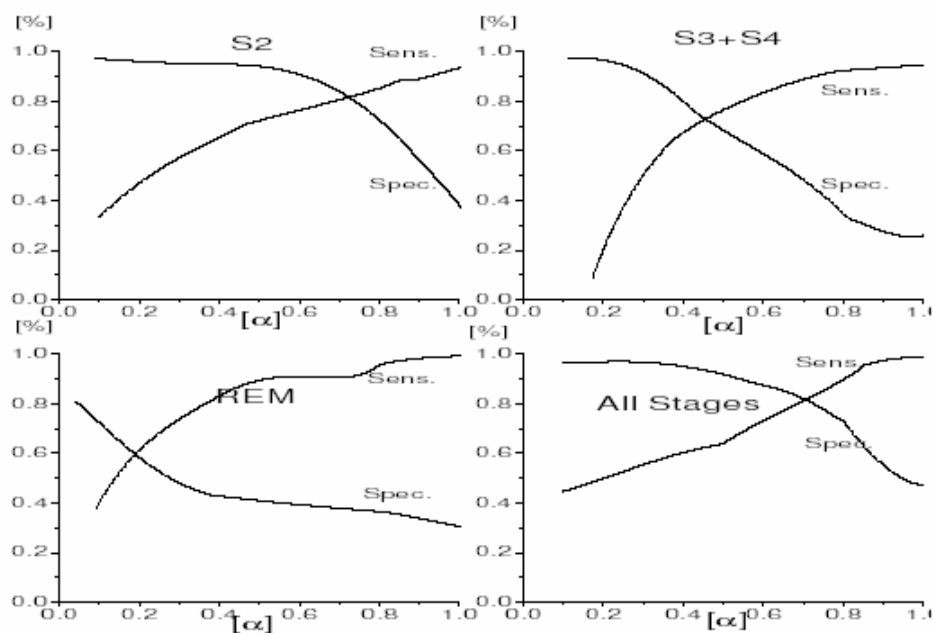
A graph showing sensitivity ( $TP/(TP + FN)$ ) and specificity ( $TN/(TN + FP)$ ) according to the increment of the variance fraction (threshold)  $\alpha$  (5), which is being used, shows the best cut-off point to be used with these data. Temporal precision of each spindle measure was

considered as being under 0.125s. This precision is in accordance with the visual spindle scoring procedure.

## Results

### *Sleep Spindles*

Fig. 2 shows an example of sensitivity x specificity curves for each sleep stage in this sample (for all stages together the value was (81%?). Horizontal parameter  $\alpha$  (threshold) refers to equation (5). It is important to remark that a different selection of spindle samples will lead to different sensitivity and specificity results. In a series of testing with 50 spindle samples it was possible to ascertain that the trade-off between sensitivity and specificity varied, for stage II (the most significant) from 63% to 93% .



**Figure 2: Results for Sensitivity and Specificity for stages II, III+IV, REM and all stages together.**

### *K Complexes*

Here an attempt was made to extend the application of this method to other typical sleep EEG transient: the K complex. This is a slow 0.5Hz wave 2s to 3s long, present in sleep stages II and III, which is sometimes associated with sleep spindles and sometimes isolated

(Rechtschaffen and Kales 1968, Niedermeyer and Lopes da Silva 1999). K complexes become more prevalent as sleep deepens towards stages III and IV, when they become confounded with the so-called Delta waves (Rechtschaffen and Kales 1968). The differentiation between K complexes and Delta waves is somewhat controversial. In the case of K complexes the sample gathered was smaller, and the method was applied over a 360s sample. Fifty (50) examples were also used, as was the case with sleep spindles. Temporal resolution was the same as for sleep spindles but frequency resolution, as well as its limits, were tailored for this sleep transient. Frequency interval was from 0.5Hz to 10Hz (divided in 19 parts). This interval was not extended to 16Hz because no attempt was made, at this moment, to identify the presence of spindles associated with K complexes.

Using the same procedure employed for sleep spindles the false/true ratio was calculated for K complexes. It should be noted that here the procedure is merely illustrative as the sampling size is small for an element of great variability, tested in an interval which is not representative of the whole exam. Still, the concordance rate remains high (60%), although there is an increase in the number of false positives. For K complexes the associated error is much higher than for well determined elements as sleep spindles.

## Discussion and Conclusions

Generic characterization of sleep transients is a very complex task due to their great variability and lack of an ideal gold-standard for comparisons. The empirism inherent to this kind of search in the last 40 years has led to an impasse related to the very automatization of the search process. There is some art in the search for patterns in the EEG, as stated in a seminal reference in this area (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999), but this art is slowly being substituted by quantification, in order to render systematic the search and characterization of these elements (Zygierevicz et al. 1999). Still historical references as (Rechtschaffen and Kales 1968) end up being normative for the search of these patterns, and such references were established to guide human judgement. The methodology used here performed adequately for these specific examples (sleep spindles and K complexes) but also poses open problems, such as the dependence of the databank on the judgement of the specialists who obtained it. This implicit subjectivity does not render the method an exact parameterization of the sleep transients, but on the other hand allows the search of very different patterns with a similar methodology, and one that is very fast. This method has advantages and disadvantages. One advantage is the possibility of application to several irregular sleep transients. The disadvantage is that it will always depend on a dataset called normative which will implicitly bear human judgement within. It is to be expected that the larger the dataset, the more faithful the search will be. However, caution should be exercised when a dataset is created with normal elements for the search of pathology, once fundamental element characteristics may be compromised. Naturally, bearing this type of problem in mind, new datasets could be built for specific cases, but this would compromise normalization and parameterization of systematic tools. However all depends on the question being asked: whether the question is to find a generic form of parameterization of the sleep EEG microstructure, or whether the question is to find, count and characterize in a fast, systematic way thousands of elements over a specific study with a group of patients.



## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Catarina Machado for the great help with data acquisition.

FAPERGS (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul) and CNPq are acknowledged for partial support to this study.

## References

- AES, American Electroencephalographic Society. Guidelines for Polygraphic Assessment of Sleep-Related Disorders (Polysomnography). *Journal of Clinical Neurophysiology* 9 (1): 88-188 (1992).
- Barcaro U., Bonanni, E., Maestri, M., Murry, L., Parrino, L., Terzano, M. A general automatic method for the analysis of NREM sleep microstructures. *Sleep Medicine* 5 567-576 (2004).
- Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 113:1615-1622 (2002).
- De Carli, F., Nobili, L., Beelke, M., Watanabe, T., Smerieri, A., Parrino, L., Terzano, M., Ferrilo, F. Quantitative analysis of sleep EEG microstructure in the time-frequency domain. *Brain Research Bulletin* 63: 399-405 (2004).
- Fuentealba, P., Steriade, M., The reticular nucleus revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Progress in Neurobiology* 75: 125-141 (2005).
- Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience* 22(15): 6830-6834 (2002).
- Huupponen, E., Väarri, S. A., Himanen, J., Hasan, M., Lehtokangas, J. and Saarinen, L. Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection *Journal of Sleep Research* 9: 327 (2000).
- Jankel, W. R. and Niedermeyer, E. Sleep spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2(1): 1-35 (1985).
- Jobert, M., Tismer, C., Poiseau, E. and Schutz, H. Wavelets- a new tool in sleep biosignal analysis. *Journal of Sleep Research* 3: 223-32 (1994).
- Knoblauch V, Martens WLJ, Wirz-Justice A, Cajochen C. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology* 114: 2258-2267 (2003).

Krieger, M. H., Roth, T. and Dement, W. C. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders (1994).

Meyer, Y. Wavelets: Algorithms and applications. Society for Industrial and Applied Mathematics 5-12 (1993).

Niedermeyer, E. and Lopes da Silva, F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics. Baltimore: Williams & Wilkins (1999).

Nuwer, M. Assessing digital and quantitative EEG in clinical settings. Journal of Clinical Neurophysiology 15(6): 458-63 (1998).

Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. Clinical Neurophysiology 114: 867-874 (2003).

Rechtschaffen, A. and Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects. Washington: US Government Printing Office (1968).

Schönwald, S., Gerhardt, G., Santa-Helena, E. and Chaves, M. Characteristics of Human EEG Sleep Spindles Assessed by Gabor Transform. Physica A 32:180-184 (2003).

Woodward, M. Epidemiology study design and data analysis. New Yourk: Chapman and Hall/CRC (1998).

Żigierewicz, J, Blinowska, K. J., Durka, P. J., Szelemberger, W. , Niemcewicz, S. and Androsiuk, W. High resolution study of sleep spindles. Clinical Neurophysiology 110: 2136-47 (1999).

### Artigo 3. REM-Sleep Sawtooth Waves Analyzed by Gabor Transform

Suzana V. Schönwald\*, Günther J. L. Gerhardt\* \*\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*\*, Maria Paz Hidalgo\*, Márcia L. F. Chaves\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

*\*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

Uniterms:

Time Series, Gabor Transform, EEG, sawtooth waves,

Corresponding author: [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br); [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br)

(S. Schönwald).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725

**Abstract.**

The occurrence of REM-sleep sawtooth waves (STW) in the sleep of five healthy young subjects was analyzed by means of Gabor Transform (GT) spectral decomposition as well as visual analysis. A total of 21 REM periods were reviewed for sawtooth activity scoring. There was an average of 115,20 (38,94) STW bursts per subject, with a mean STW prevalence of 13.86%. STW index was 1.5/min and mean STW duration, 4.8s.

Gabor spectrograms as well as visual STW inspection allowed the observation that sawtooth activity, rather than a well-delimited structure, may represent the superposition of different frequency activity composition of fundamental REM sleep rhythms, often occurring as waxing and waning rhythmic theta activity surrounding a typical STW burst.

It is suggested that depth electrode studies in epileptic patients may represent an experimental condition useful for further investigating mechanisms generating STW.

## Introduction

With the exception of ASDA arousals (ASDA, 1992), sawtooth-wave (STW) activity comprises the only well defined element of human REM sleep surface EEG. It occupies from 1% to 13% of REM sleep time (Pearl et al, 2003; Pinto Jr. Et al, 2003), emerging from otherwise mixed activity with no special frequency dominance (Rechtschaffen and Kales, 1968; Niedermeyer, 1999; Carskadon, 2000). STW are described as wave activity with a mean duration of 252ms and frequency between 2- and 5-Hz, usually occurring in bursts of three or more consecutive waves, with a greater than 80 degree angle with relation to the baseline and amplitude between 20 and 100 $\mu$ V; there is a slow ascention to a negative peak, followed by a linear decline ending in a positive peak. They are more prominent at the vertex, with positive surface polarity and bilateral, simetrical and synchronic over fronto-central areas" (Yasoshima, 1984; Geisler, 1987; Broughton e Hasan, 1995; Sato et al, 2001). First described by (Jouvet et al, 1960) and by Berger and cols. in 1962 (Yasoshima et al, 1984), STW have received surprinsingly little attention in recent years. They are but briefly mentioned in the Rechtschaffen and Kales Sleep Scoring Manual (Rechtschaffen and Kales, 1968) and are not considered to be necessary for the definition of REM sleep.

ODS represent one of the least understood components of REM sleep. REM sleep cortical activation is mainly attributed to thalamo-cortical cholinergic projection neurons (Siegel, 2000). Muscle atonia appears related to cessation of motoneuron discharges due to glicinerigi hyperpolarization and serotonergic and noradrenergic disfacilitation. Autonomic control changes such as arterial tension and heart rate fluctuations, as well as body heat disregulation are attributed to catecholaminergic inactivation (REM-off cells) (Siegel, 2000). It is believed that rapid eye movements are related to ponto-geniculo-ocipital spikes (PGO) generated by presumably cholinergic neurons from the peduncle-pontine tegment and laterodorsal tegmental nuclei. Other REM sleep components' underlying mechanisms are

not sufficiently elucidated, and the mechanism generating STWs is completely unknown (Kubicki and Hermann, 1996; Sato et al, 1997 and 2002).

STWs appear to be the only normal human surface sleep EEG transient for which there is no well developed underlying mechanism hypothesis (neither anatomical, electrophysiological or biochemical). There are speculations from studies with cats and *Papio anubis* (Ishiguro, 1979; Balzamo, 1980) that STW might be related to PGO spikes, but few researchers seem to support this notion (Sato et al, 2002). There is currently no kind of human surface EEG activity directly attributed to the subcortical occurrence of PGO spikes. Neither is there any certainty about the correspondence of human STW with surface or depth electrode activity recorded in animals (Sato et al, 1997; Siegel, 2000).

The aim of this study is to analyse the occurrence of REM sleep STW activity from healthy young subjects, visually and by spectral decomposition by Gabor Transform (GT). It is expected that this strategy may yield additional information about the spectral content of STW.

## Materials and Methods

### *Subjects*

A group of five healthy young male subjects (ages between 20 and 34 with no history of neurological diseases or substance use) participated in this study. They all reported regular sleep schedules with no sleep-related problems, signed an informed consent and agreed not to use alcohol, caffeine or any substance in the 24hs prior to the examination.

### *Obtention of Sleep Studies*

Recordings were obtained from C3-A2, C4-A1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4, T4-O2, F7-Fz, Fz-F8, T3-Cz, Cz-T4, Cz-Pz (SI 10-10), external eye canthi referenced to A2 and sub-mental region for EMG, as described (Rechtschaffen e Kales, 1968). All polysomnograms were performed on an 18-channel analog NIHON-KOHDEN polygraph with 12 bit digital conversion (STELLATE RHYTHM V10.0). Studies were recorded with 128Hz resolution, with a high-pass filter of 0.5Hz and time constant of 0.3s. A IIR32 digital filter was applied to the signal. Conventional scoring after Rechtschaffen and Kales (RK) (Rechtschaffen and Kales 1968) was performed on 20-second epochs prior to quantitative analysis. Overall information on sleep architecture was obtained hereby (and considered normal for these five subjects).

### *Visual STW Scoring*

All STW activity occurring during the whole REM period was scored by an investigator. Visual inspection of the digital signal allowed gain and epoch duration manipulation. STW scoring criteria were as described in (Pearl et al, 2003), namely, bilateral, simetric and synchronic fronto-central EEG activity with 2- to 5-Hz frequency and positive polarity,

showing at least 3 consecutive waves with typical indentation. Single ASCII files were generated for each STW burst, containing data on voltage and burst duration (considered from the first to the last scored digital point).

#### *Gabor Transform Spectral Decomposition*

For this study a Gabor Transform was chosen (Meyer 1993)

$$MS_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega_i, t_j)|^2.$$

where  $t_0$  is the center of the Gaussian window with variance  $\sigma^2$ ,  $S(t)$  is the EEG signal and  $\omega$  is the frequency. This transform yields a result dependent not only on frequency but also on temporal position. It minimizes time-frequency relationship so that it is possible to search for a local frequency distribution with maximal precision (Meyer 1993). Spectral power is defined as in the Fourier Transform. Each point  $(i,j)$  of the scalogram thus obtained is a matrix element  $MS_{ij}$  defined as

$$MS_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega_i, t_j)|^2.$$

For comparison with visual analysis this procedure was applied to 16s REM sleep segments obtained from EEG T3-Cz.



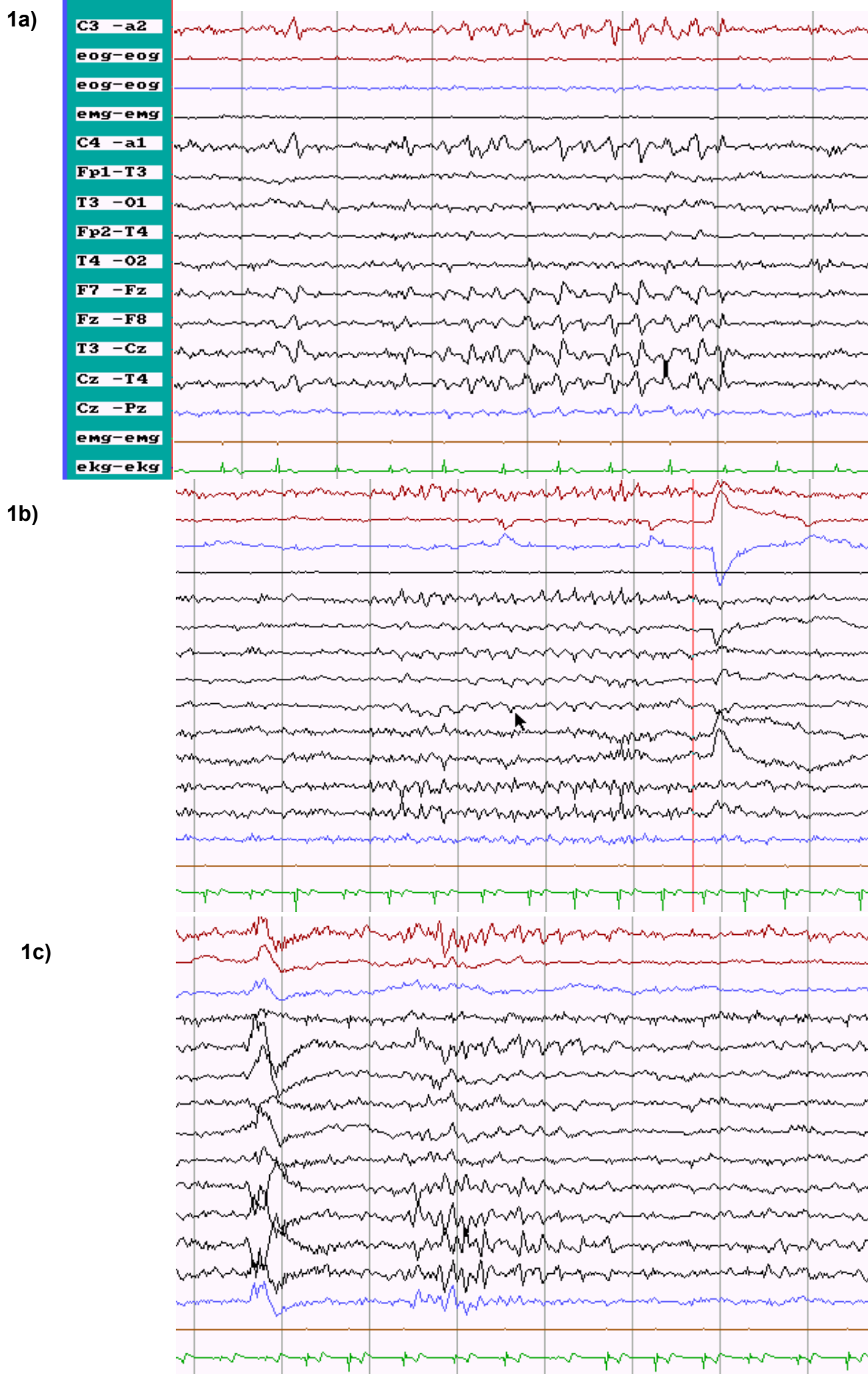
## Results

Twenty-one REM periods were obtained, with an average of 4,4 (1,14) REM cycles by subject, mean total REM sleep duration of 69,2min (13,9sd), mean REM latency of 69,6min (15,69sd) and mean REM period of 16,29min (4,08sd). Mean STW bursts was 115,20 (38,94sd) per subject, with a mean STW prevalence of 13,36% per subject. STW index was 1.5/min and mean STW burst duration, 4.8s.

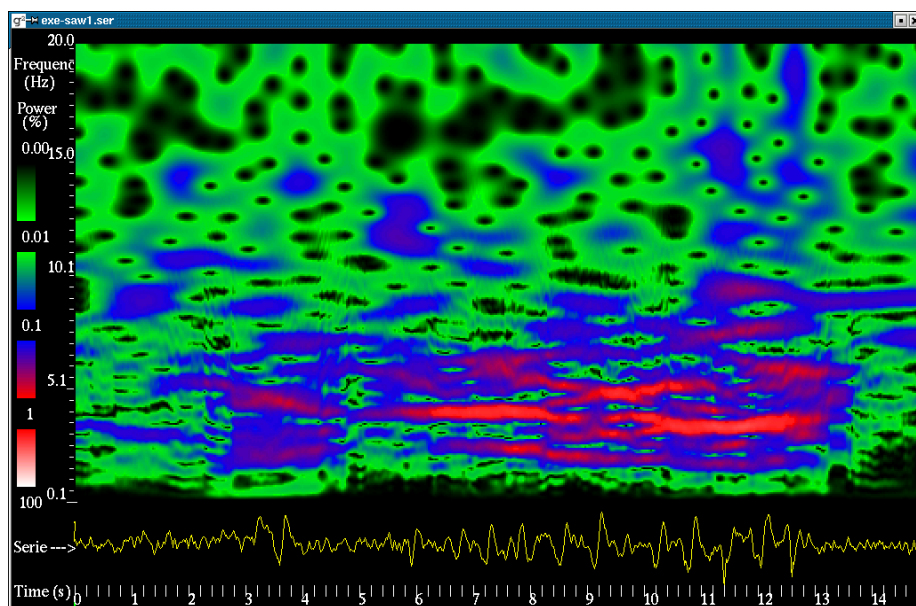
Figure 1 on next page shows three REM sleep segments containing typical STW activity. Figure 2 on the following page shows the respective Wigner plots (scalograms) obtained for these segments. Figure 3 shows one segment with theta rhythmic activity that only in its median portion complies with STW scoring criteria.

**Figure 1 (a, b, c). REM sleep segments containing typical STW.**

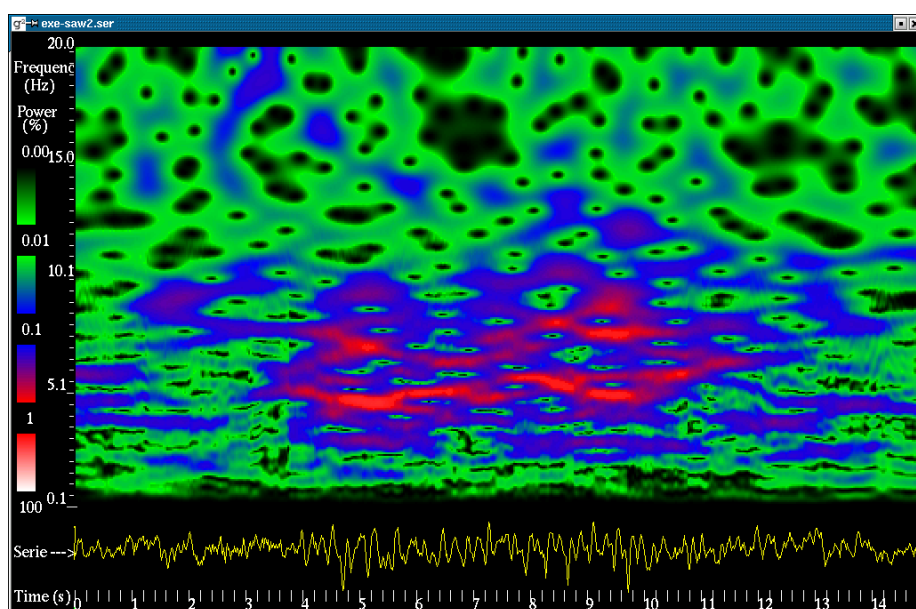
**Figure 2 (a, b, c). REM sleep segments containing typical STW decomposed by Gabor Transform.**



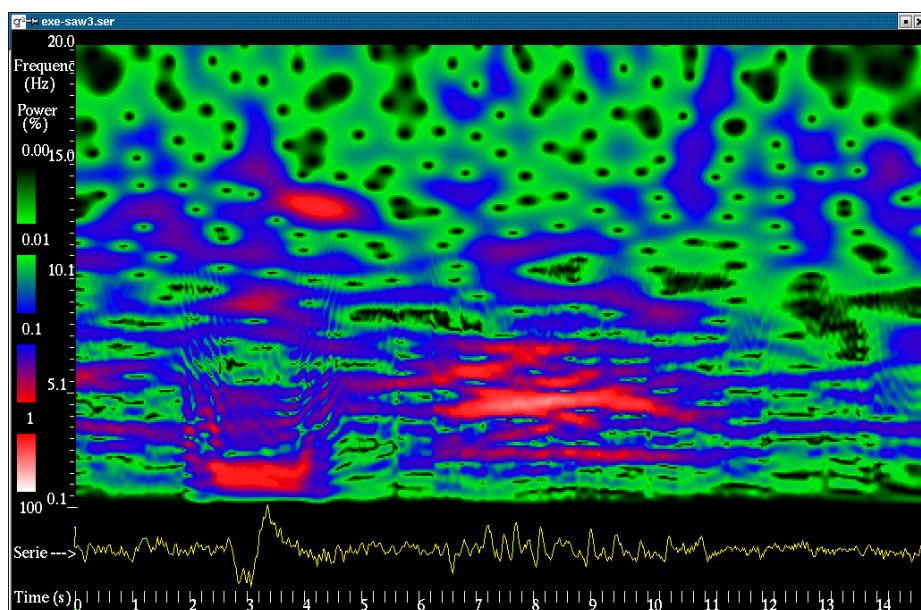
2a)

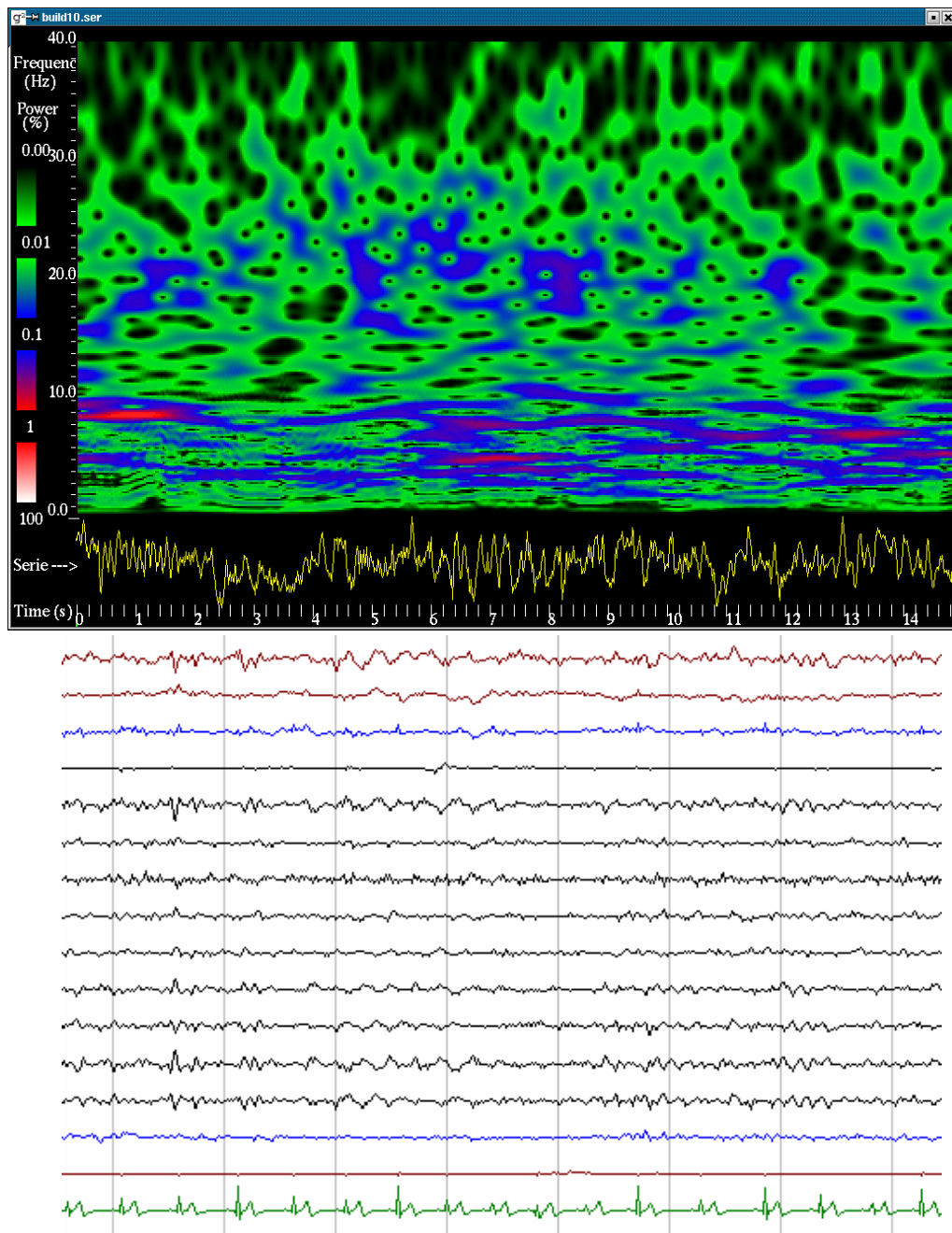


2b)



2c)





**Figure 3 . A segment of rhythmic theta activity (lower portion of the figure) that only in its central part is compliant with visual STW scoring criteria, together with its Gabor Transform scalogram (upper portion).**

## Discussion and Conclusions

This study analysed the occurrence of REM sleep sawtooth wave activity in healthy young subjects, visually and through spectral decomposition based on Gabor Transform (GT). Results for prevalence (13.36%), mean burst duration (4.8s) and density (1.5/min) were congruent with other reported results. Only two STW prevalence studies were found in the literature. In the study by (Pearl et al, 2002) a 0.97/min STW burst density was obtained, with STW prevalences around 11% in a sample of 20 sleep studies from healthy young subjects. In the study by (Pinto et al, 2002) an STW prevalence of 3.8% ( $\pm 2.9$ ) was found for the control group in a haloperidol study.

The analysis of the Wigner plots (Gabor scalograms) obtained allows some considerations. In the first place, GT time-frequency resolution for 2- to 7-Hz dominant activity still meets with considerable limitations. Moreover, this type of Transform discards an information crucial for STW classification, that is, the positive phase criterium.

On the other hand, visual inspection as well as spectral decomposition allow the observation that STW, rather than a well-defined element, may be seen as an overlap of activities in different frequency bands, i.e., a composition of underlying rhythms. One such activity – a theta rhythm around 5-Hz – is seen to occur much more frequently than typical STW; it is indeed often possible to see such a waxing and waning activity surrounding a typical STW burst (figure 3).

The understanding of underlying mechanisms generating STW activity remains intriguing to sleep neurophysiologists. STW activity might be related with REM sleep onset or maintenance, or even linked to REM sleep intensity or quality (it should be noted that REM sleep quality is not yet defined). It is possible that a change of perspective on STW activity – for instance, working with the hypothesis that they represent some intermittent, perhaps strategical overlap of basic rhythms, in the line of what has been observed for rat hippocampal theta rhythms in relation to information processing during REM sleep (Chrobak

e Buszáki, 1994; Hölscher et al, 1997; Louie e Wilson, 2001) - may help find experimental models more useful for STW investigation. An interesting perspective might derive from depth electrode studies in intractable epilepsy, just as sleep spindles have already been studied (Malow et al, 1999).

## References

ASDA, American Sleep Disorders Association; Report - EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992, 15: 173-184.

Balzamo, E.; *Papio Anubis*: Um Primate Parmi les Primates. Etats de Vigilance et Activites ponto-Geniculo-Corticales (PGC). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1980, 48:694-705.

Broughton, R., Hasan, J.; Quantitative Topographic Electroencephalographic Mapping During Drowsiness and Sleep Onset, *Journal of Clinical Neurophysiology* 1995, 12(4): 372-86.

Carskadon, M e Rechtschaffen, A.; Monitoring and Staging Human Sleep. In: Principles and Practice of Sleep Medicine (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 1197-1215.

Chrobak, J.J., Buszáki, G.; Selective Activation of Deep Layer (V-VI) Retrohipocampal Cortical Neurons during Hippocampal Sharp Waves in the Behaving Rat. *The Journal of Neuroscience* 1994, 14(10): 6160-70.

Geisler, P., Meier-Ewert, K., Matsubayashi, K.; 1987; Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987, 67(6):499-507.

Hölscher, C., Anwyl, R., Rowan, M.J.; Stimulation on the Positive Phase of Hippocampal Theta Rhythm Induces Long-Term Potentiation that can be Depotentiated by Stimulation on the Negative Phase in Area CA1 *In Vivo*. *The Journal of Neuroscience* 1997, 17(16): 6470-77.

Ishiguro, T., Hanamura, S., Otaka, K.; The saw-tooth wave associated with small nystagmus: a study on a narcoleptic patient and her family. *Sleep Research* 1979, 8:195.

Jouvet, M., Michel, F., Mounier, D.; Analyse Électroencéphalographique Comparée du Sommeil Physiologique chez le Chat et chez l'Homme. *Revue Neurologique* 1960, 103(3): 189-205.

Kubicki, S., Hermann, W. M.; The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4): 285-294.

Louie, K., Wilson, M. A.; Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron* 2001, 29: 145-56.

Malow, B.A., Carney, P.R., Kushwaha, R., Bowes, R.J.; Hippocampal sleep spindles revisited: physiologic or epileptic activity? *Clinical Neurophysiology* 1999, 110: 687-93.

Meyer, Y.; *Wavelets: Algorithms and applications*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics 1993, 5-12.

Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.; *Eletroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics*. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.

Pearl, P.L., LaFleur, B.J., Reigle, S.C., Rich, A.S., Freeman, A.A.H., McCutchen, C., et al. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in normal volunteers. *Sleep Medicine* 2002, 3: 255-258.

Pinto Jr., L.R., Peres, C.A., Russo, R.H., Remesar-Lopez, A.J., Tufik, S.; Sawtooth waves during REM sleep after administration of haloperidol combined with total sleep deprivation in healthy young subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002, 35: 599-604.

Rechtschaffen, A., Kales, A.; *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects*. Washington: US Government Printing Office, 1968.

Sato, S., McCutchen, C., Graham, B., Freeman, A., von Albertini-Carletti, I., Alling, D. W.; Relationship between muscle tone changes, sawtooth waves and rapid eye movement during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997, 103: 627-32.

Siegel J.M.; Brainstem Mechanisms Generating REM Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 112-133.

Yasoshima, A., Hayashi, H., Iijima, S., Sugita, Y., Teshima, Y., Shimizu, T., et al; Potential distribution of vertex sharp wave and saw-toothed wave on the scalp. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1984, 58(1):73-6.

Artigo 1. Teste de Performance de um Sistema Híbrido para Detecção de Fusos de Sono

Suzana V. Schönwald\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*, Roberto Rossatto\*, Márcia L. F. Chaves\*, Günther J. L. Gerhardt\* \*\*\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

*\*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

Unitermos:

Time Series, Matching Pursuit, EEG, sleep spindles

Séries Temporais, fusos de sono

Corresponding author: [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br); [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br)

(S. Schönwald).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725



## Resumo

**Objetivo:** Comparar a performance do algoritmo Matching Pursuit (MP) contra análise visual para detecção automática de fusos de sono (SS) em uma amostra de sono II, III, IV e REM de nove adultos jovens normais.

**Métodos:** Características de voltagem, frequência e duração dos MP-SS foram investigadas para o limiar de amplitude (AT) que maximizava a relação entre sensibilidade e especificidade (S e E). Curvas de distribuição de parâmetros também foram obtidas para eventos verdadeiros positivos e falsos positivos.

**Resultados:** Para o estágio II, MP alcançou S e E de 80.6% para um valor de AT de 58.8. Considerando todos os estágios, 81.2% de S e E foram obtidos para AT = 46.6. Curvas de especificidade mostraram performance adequada em todos os estágios; a sensibilidade foi mais baixa para os estágios SIII+IV e mostrou um grau considerável de saturação em todos os estágios. Atividade na frequência sigma com características atípicas foi detectada durante sono REM. As prevalências obtidas com MP foram muito mais altas do que as visuais para todos os estágios; curvas de voltagem, frequência e duração mostraram distribuições semelhantes entre verdadeiros positivos e falsos positivos.

**Conclusões:** Para esta amostra de adultos jovens normais, o algoritmo livre MP confirmou o desempenho satisfatório previamente relatado para a detecção de SS em estágio II e demonstrou desempenho aceitável em estágios III+IV, apesar da sensibilidade menor. A atividade na frequência sigma detectada durante sono REM necessita maior esclarecimento. Para o sono NREM, os dados deste estudo apoiaram uma correspondência entre o método automático MP e o método visual.

**Relevância:** Este é um estudo independente de verificação do desempenho do algoritmo MP para detecção de fusos no EEG de sono de sujeitos normais. Possibilita comparação com outros métodos no mesmo banco de dados, que pode ser disponibilizado pelos autores mediante solicitação.

## Introdução

De uma perspectiva histórica, os fusos de sono (SS) podem ser considerados como os grafoelementos mais estudados no EEG de sono humano (Jankel and Niedermeyer 1985). Sabe-se que as características dos SS dependem de fatores como idade (Principe and Smith 1982), evolução temporal dentro do sono (Guazzelli et al. 1986), topografia (Jobert et al. 1992), patologia e efeitos farmacológicos, além da variação normal entre indivíduos (De Gennaro and Ferrara 2003); entretanto, avaliação sistemática dos SS ainda não faz parte da prática clínica rotineira (Kubicki and Herrmann 1996). Escoreamento visual de SS não é viável como rotina; existem evidências de ritmos superpostos obscurecendo a discriminação visual dos SS (Campbell et al. 1980, Zygierewicz et al. 1999). A concordância entre investigadores para o escoreamento de SS fica ao redor de 80-90% (Campbell et al. 1980). Escoreamento automático é comparativamente rápido e reprodutível; todavia, vários métodos de detecção automática de fusos foram desenvolvidos a partir da década de 70, com apenas poucos sendo implementados em sistemas disponíveis comercialmente (Smith and Karacan 1971). A avaliação sistemática do desempenho desses métodos fica portanto limitada, na maior parte das vezes, ao primeiro procedimento de validação realizado no próprio laboratório onde um método foi desenvolvido, (Campbell et al. 1980), frequentemente restrito ao estágio II de sono.

No contexto de diferentes abordagens para a localização e caracterização dos SS, o algoritmo Matching Pursuit (MP) (Mallat and Zhang 1993) para aproximação adaptativa de sinais não –estacionários no tempo-frequência foi modificado e implementado com sucesso (Durka and Blinowska 1996, Zygierewicz et al. 1999, Durka et al. 2001). Introduzido por Mallat and Zhang in 1993, MP decompõe um sinal (por sucessivas aproximações) em uma expansão linear de formas de ondas pertencentes a um dicionário redundante de funções (denominadas átomos) que são as dilatações, translações e modulações de uma função de

janelamento única (Mallat and Zhang 1993). O dicionário discreto de Gabor (sinusóides modulados por gaussianas) é usado como um conjunto básico ao qual a base canônica de funções delta de Dirac (picos agudos que descrevem elementos bem localizados no tempo) e a base discreta de exponenciais complexos de Fourier (para ótima resolução de frequência) são adicionados. Este método permite uma descrição paramétrica (quantitativa completa) do sinal em um espaço de tempo-frequência (Blinowska and Durka 2001) e sua aplicação à detecção de SS foi primeiramente descrita por (Durka and Blinowska 1996). Concordância do MP com detecção visual de SS por três especialistas atingiu 90% para limiares de amplitude acima de  $25\mu\text{V}$  em uma amostra de sono II oriunda de três diferentes sujeitos (Zygierewicz et al. 1999). O algoritmo original (Mallat and Zhang 1993) foi eventualmente modificado para evitar vieses no procedimento de escolha de átomos (Durka et al. 2001). O novo algoritmo, baseado em dicionários estocásticos e não diádicos, foi utilizado em um estudo detalhado da distribuição e características dos SS ao longo da noite (Blinowska and Durka 2001), e também na investigação de hipnóticos (Durka et al. 2002). Performance deste algoritmo modificado em comparação com julgamento humano não foi relatada. Seria útil investigar performance do MP para detecção de SS em uma amostra maior, e em outros estágios de sono. Uma vez que a discriminação visual dos SS no sono de ondas lentas (SWS) é aparentemente mais difícil que em sono II (Jankel and Niedermeyer 1985), a performance de um método automático pode ser afetada mesmo quando este ultrapassa a capacidade humana de detecção de SS.

O objetivo deste estudo é investigar o desempenho do MP contra análise visual para detecção de fusos de sono em estágio II, SWS e sono REM (Rapid Eye Movement) de adultos jovens normais. Na primeira parte do estudo, as distribuições de voltagem, frequência e duração dos fusos MP foi investigada para o limiar de amplitude que maximizava a relação entre sensibilidade e especificidade do teste. Na segunda parte do estudo, curvas de distribuição de parâmetros foram obtidas para eventos verdadeiros positivos e falsos positivos.

## **Métodos**

### *Sujeitos e Aquisição de Dados*

Foi utilizado um grupo de nove indivíduos (idades variando entre 20 e 34 anos), todos do sexo masculino e sem histórico de doenças neurológicas ou uso de drogas. Todos afirmaram ser dormidores normais (6-8hs/dia), sem problemas relacionados ao sono. Todos aceitaram não usar álcool, cafeína ou qualquer droga nas 24hs antes do exame. Todos fizeram dois exames no Laboratório do Sono: um de ambientação e um segundo usado neste experimento.

Registros contínuos de noite inteira (23:00-07:00) foram realizados em um polígrafo analógico NIHON-KOHDEN com conversão analógico-digital de 12 bits simultânea pelo programa STELLATE RHYTHM V10.0. A montagem incluía quinze eletrodos de superfície (de concha de prata) combinados em 11 montagens bipolares de EEG, incluindo C3-A2, C4-A1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4, T4-O2; dois canais de eletro-oculograma, dois canais de eletromiograma (mento e combinação de pernas) e eletrocardiograma. A impedância inicial dos eletrodos estava abaixo de 5Kohms. Todos os estudos foram gravados em papel com velocidade de 15 mm/s, e ganho para o EEG de 7 $\mu$ V/mm. Um filtro em cunha de 60Hz, filtro passa-alta de 0.5Hz, passa-baixa de 70Hz e constante de tempo de 0.3s foram aplicados sobre o sinal. Os exames foram gravados simultaneamente em disco rígido com frequência de aquisição de 128Hz. Um filtro IIR32 digital de ordem 3 foi aplicado sobre o sinal. Escoreamento convencional, segundo RK (Rechtschaffen and Kales 1968), foi feito para épocas de 20s antes de qualquer análise quantitativa. Informação sobre macroestrutura do sono foi obtida nesta etapa.

### *Seleção dos Fusos e Séries Temporais*

Segmentos proporcionalmente representativos de estágios II, III IV e REM (escore visual RK) foram selecionados dos primeiros dois ciclos de sono (24 segmentos de cada sujeito), Quando necessário (dados ruidosos ou insuficientes), trechos substitutos foram extraídos dos ciclos 3 e 4 (3 segmentos REM e SIV; 1 segmento SII e um SIII). Épocas excessivamente ruidosas não foram incluídas, mas alguma contaminação por ruído foi aceita para reproduzir condições mais realísticas. A amostra perfazia um total de 373min, correspondendo a 8.9% do conjunto original de exames.

Antes da análise quantitativa, escoreamento visual dos SS foi feito simultaneamente por dois especialistas em telas de 8s de uma visualização isolada do canal C3-A2 (Stellate RHY10.0) para todos os segmentos descritos previamente. Apenas os eventos concordantes foram considerados como fusos escoreados. Apesar de informação sobre o estágio não ser fornecida neste momento, não foi assumido cegamento para estagiamento RK. Fusos deveriam ser escoreados visualmente para atividade EEG dominante na frequência 12-14Hz por no mínimo 0.5s, independente de atividade lenta concomitante. As condições de filtragem eram aquelas descritas acima, enquanto o ganho poderia variar livremente. Arquivos ASCII individuais foram criados para cada fuso escoreado, contendo dados de voltagem e duração (considerada do primeiro até o último ponto digital escoreado como SS).

### *Matching Pursuit e Escoreamento Automático*

Matching pursuits são rotinas genéricas para cálculo de representações adaptativas de sinais (Mallat and Zhang 1993). A decomposição por MP baseia-se na aproximação adaptativa recursiva do sinal, com funções escolhidas de um grande conjunto de formatos de ondas. Uma família de funções de Gabor é utilizada como conjunto básico, com funções delta de Dirac e Fourier adicionais. O sinal é conseqüentemente decomposto em formas de ondas que podem ser representadas como átomos em um espaço de tempo-frequência

(diagrama de Wigner ) relacionado com a voltagem do sinal original (Durka 1996). Caso uma estrutura não se correlacione bem com qualquer elemento específico do dicionário, será decomposta em vários elementos e a sua informação, diluída. O MP está bem descrito (Mallat and Zhang 1993, Durka 1996, Zygierewicz et al. 1999, Durka et al. 2001, Durka et al. 2002) e apenas etapas e parâmetros fundamentais para este estudo serão mencionados aqui. A versão modificada do algoritmo, disponível na *home-page* <http://eeg.pl/mp> foi utilizada neste trabalho (Durka et al. 2001). A energia total de reconstrução escolhida (um parâmetro livre no programa, representando grau de similaridade com os dados de entrada) foi 100%. A decomposição por MP foi realizada utilizando janelas deslizantes de 20s (2048 points) sobre as séries temporais obtidas respectivamente dos canais de EEG C3-A2, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4 e T4-O2, com 100 iterações para cada segmento. Cada átomo obtido pelo MP tem um ponto central tanto em tempo como em frequência, e limites estabelecidos por uma largura média (HW) correspondendo a  $\pm\delta$  em uma curva gaussiana. Não foram estabelecidos limites de tempo para HW. Limiar de amplitude (AT) foi usado aqui como um parâmetro livre. Para ser classificado como evento MP (MP-SS), os átomos necessitavam ter uma frequência central entre 11- e 15Hz.

#### *Procedimento Estatístico*

Para comparação entre MP e escoreamento visual, passos de 4 pontos (correspondendo a 1/32s e estimados como menores do que a capacidade de discriminação visual) foram definidos como unidades mínimas de tempo. Regiões de Verdadeiro Positivo (TP), Verdadeiro Negativo (TN), Falso Positivo (FP) e Falso Negativo (FN) foram definidas considerando tempo em segundos, como mostrado na Figura 1. Prevalência de fuso (SSP) foi definida como a razão entre tempo de fuso (SST) e tempo de sono (ST). Sensibilidade ( $TP/(TP + FN)$ ) e Especificidade ( $TN/(TN + FP)$ ) foram calculadas para dados coletados sucessivamente com variações de 0.1 AT, de acordo com a saída do programa, para construção de Curvas do tipo Receiver-Operator Characteristics (ROC) para os estágios II,

SWS, REM e todos os estágios. A influência da variação do parâmetro HW sobre o desempenho do MP também foi testada. As distribuições de voltagem, duração e frequência dos fusos MP detectados com o valor de AT que maximizava a relação entre sensibilidade e especificidade para o conjunto dos estágios foram obtidas. Para o cálculo da frequência mediana por FFT, somente eventos com duração mínima de 1s foram utilizados, afim de obter uma resolução de 0.5Hz. Estes eventos foram extraídos usando limites fornecidos pelo MP, mas as quantidades foram computadas diretamente a partir da série temporal, evitando mediação pelo MP. Adicionalmente, curvas de distribuição de parâmetros foram obtidas para eventos verdadeiros positivos (TPE, aceitos como qualquer grau de superposição com fusos visuais) e eventos falsos negativos. O programa R (<http://www.R-project.org>) foi utilizado nas análises de estatística descritiva.

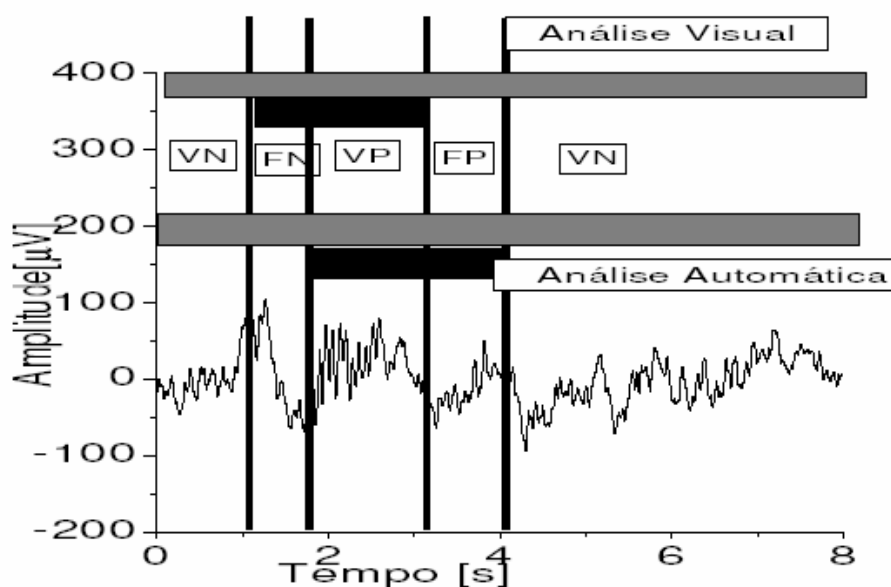


Figura 1: Exemplico do cálculo de acerto e erro do método. VP= Verdadeiro Positivo, VN=Verdadeiro Negativo, FP=Falso Positivo e FN=Falso Negativo.

## Resultados

As características dos fusos escoreados visualmente são mostradas na Tabela 1. Um total de 725 SS foram obtidos visualmente, correspondendo a um tempo de fuso de 530.58s. Para SII, o total de fusos foi 513, a prevalência média foi 4.08% ( $\pm 1.03$ ), a densidade média foi 3.18/min ( $\pm 0.86$ ), a mediana da duração foi 0.72s, da frequência foi 12.5Hz e da amplitude foi 84 $\mu$ V. Para SIII+IV, o total de fusos foi 194, a prevalência média foi 1.95% ( $\pm 1.05$ ), a densidade média foi 1.82/min ( $\pm 0.92$ ), a mediana da duração foi 0.56s, da frequência foi 12.5Hz e da amplitude foi 80 $\mu$ V. Em 5 (55%) sujeitos, SS foram detectados visualmente em sono REM, perfazendo um total de 18 eventos. A prevalência SS em sono REM (considerando todos os sujeitos) foi 0.19% ( $\pm 0.13$ ), a densidade média foi 0.17/min ( $\pm 0.10$ ), a mediana da duração foi 0.50s e da amplitude foi 62 $\mu$ V.

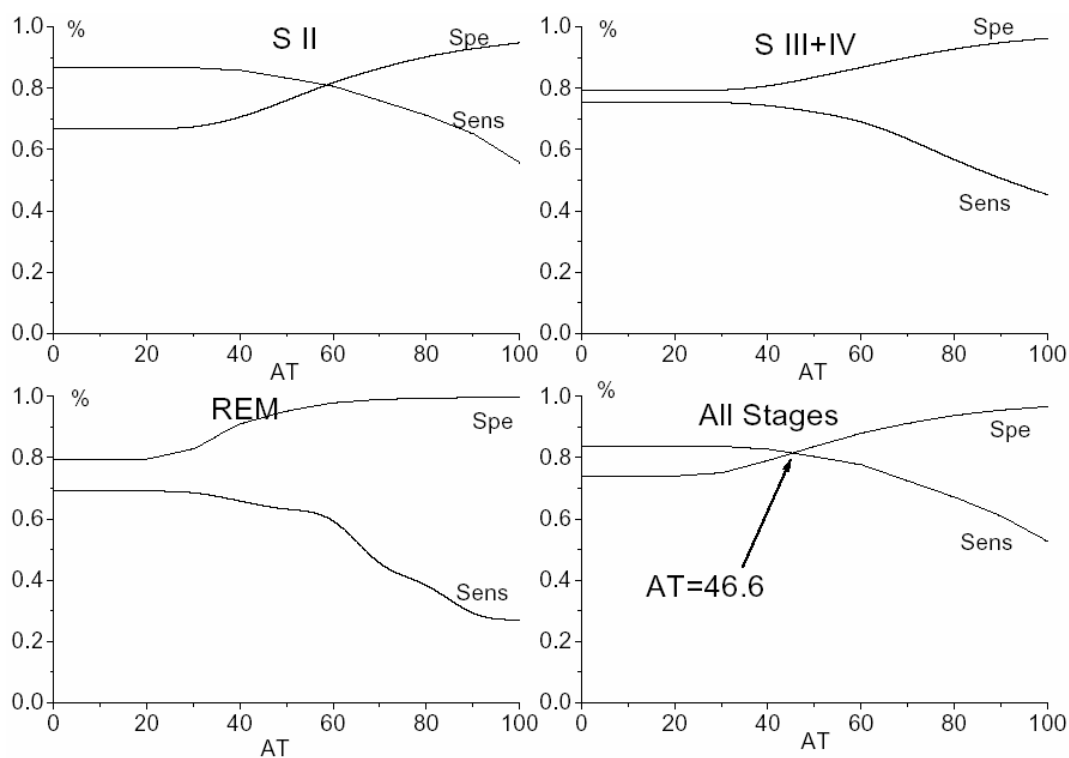
**Table 1: Characteristics of SS: Visual and MP.**

		SII	S III+SIV	REM	All Stages
# SS [N]	V	513	194	18	725
	MP	2941 (465)	1271 (162)	691 (14)	4904 (641)
SS time [s]	V	394.31	124.38	11.93	530.58
	MP	2867.94	1252.00	520.61	4640.55
SS prevalence [%]	V	<b>4.08 <math>\pm</math> 1.06</b>	<b>1.95 <math>\pm</math> 1.05</b>	<b>0.19 <math>\pm</math> 0.13</b>	<b>2.38 <math>\pm</math> 0.66</b>
	MP	<b>29.68 <math>\pm</math> 7.12</b>	<b>19.59 <math>\pm</math> 9.66</b>	<b>8.24 <math>\pm</math> 5.15</b>	<b>20.70 <math>\pm</math> 6.15</b>
SS density [N/min]	V	<b>3.18 <math>\pm</math> 0.86</b>	<b>1.82 <math>\pm</math> 0.92</b>	<b>0.17 <math>\pm</math> 0.10</b>	<b>1.94 <math>\pm</math> 0.58</b>
	MP	<b>18.27 <math>\pm</math> 5.1</b>	<b>11.93 <math>\pm</math> 5.19</b>	<b>6.57 <math>\pm</math> 3.6</b>	<b>13.15 <math>\pm</math> 5.35</b>
SS median duration [s]	V	0.72	0.56	0.5	0.66
	MP	0.82	0.82	0.58	0.76
SS median frequency [Hz]	V	12.5	12.5	na	12.5
	MP	12.5	12.0	12.5	12.5
SS median amplitude [ $\mu$ V]	V	84	80	62	84
	MP	72	76	54	70

A Figura 2 mostra curvas ROC em função de AT para os estágios II, III+IV, REM e todos os estágios. Para SII, MP alcançou 80.6% de sensibilidade e especificidade para um valor de AT de 58.8. Para todos os estágios, 81.2% de sensibilidade e especificidade foram alcançadas para um valor de AT de 46.6. As curvas de especificidade foram adequadas em



todos os estágios; a sensibilidade foi mais baixa para SIII+IV e SREM. Adicionalmente, a sensibilidade mostrou um grau considerável de saturação em todos os estágios. Em outras palavras, o grupo de fusos falsos negativos (FNE) não era detectado pela estratégia de reconstrução do sinal por mais que o limiar AT fosse reduzido. Estes fusos não detectados perfaziam 11.6% da amostra e mostravam características de distribuição semelhantes aos eventos verdadeiros positivos, exceto por um predomínio de frequência ao redor de 14Hz em SII; entretanto, 44% desses eventos eram oriundos do mesmo sujeito, que aparentemente tendia a produzir fusos mais rápidos.

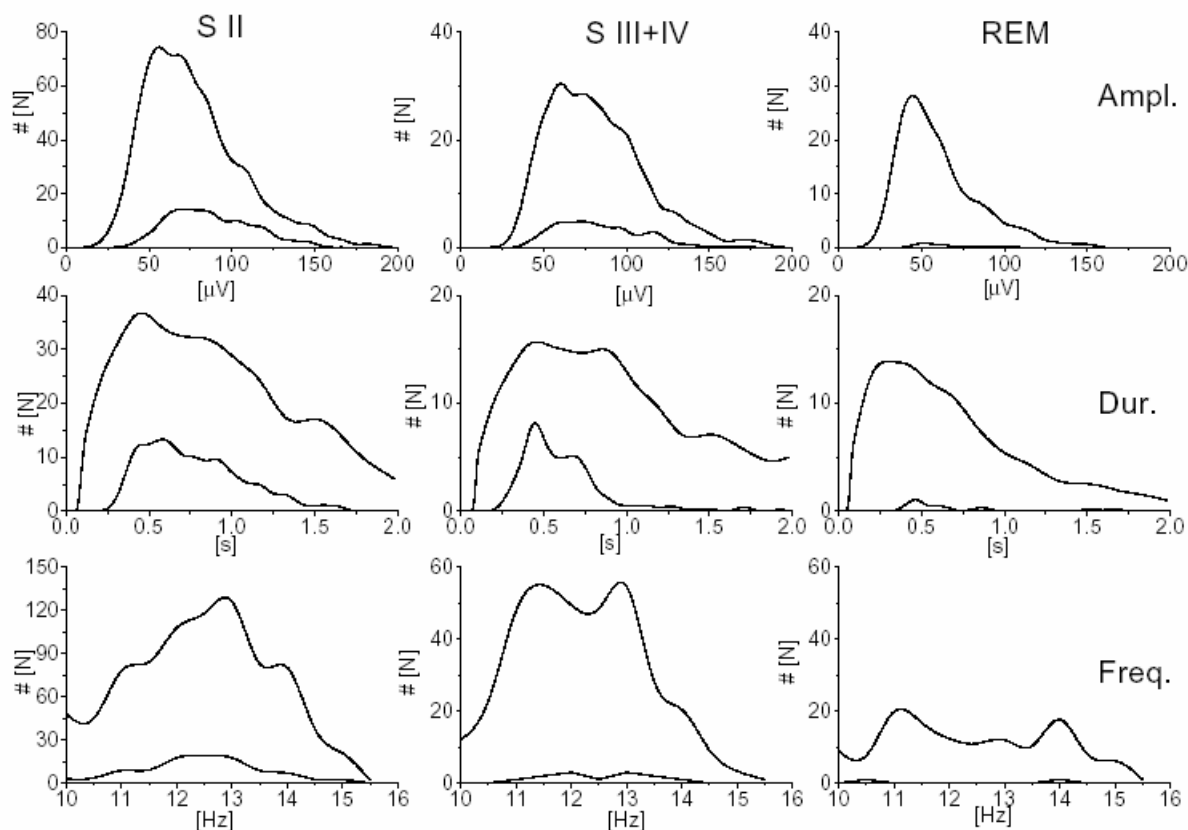


**Figura 2. Curvas ROC dependentes de AT para 9 sujeitos. Note saturação da sensibilidade para SREM e SIII+IV, demonstrando o número maior de eventos falsos negativos nesses estágios.**

Considerando a amostra completa, a manipulação da duração SS (alargando o parâmetro HW) melhorou a performance do MP em apenas 2% comparada com manipulação isolada do limiar de amplitude (resultados não mostrados).

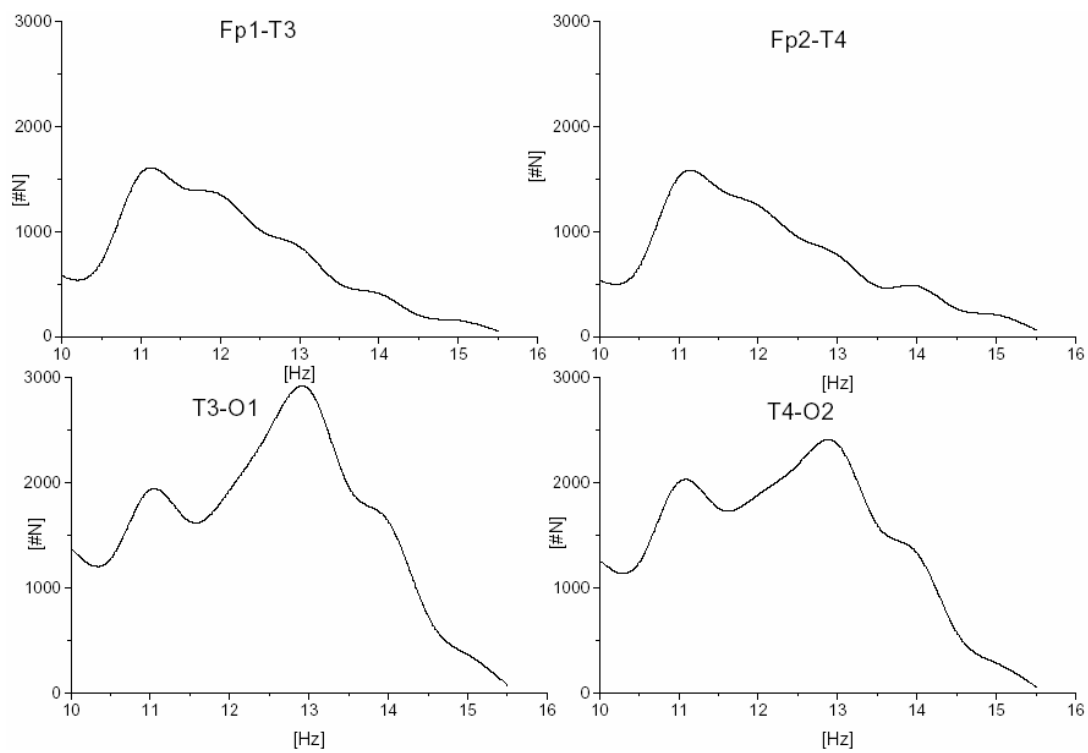
As características dos eventos MP-SS scoreados com o limiar AT de 46.6 são mostradas na Tabela 1. Entre parênteses são mostrados os números de eventos verdadeiros positivos. Um total de 4904 SS foram obtidos pelo MP, correspondendo a um tempo de fuso de 4640.55s. Para o sono II, o total de fusos foi 2941, a prevalência média foi 29.68% ( $\pm 7.12$ ), a densidade média foi 18.27/min ( $\pm 5.1$ ), a mediana da duração foi 0.82s, da frequência foi 12.5Hz e da amplitude foi 72 $\mu$ V. Para os estágios III+IV, o total de fusos foi 1271, a prevalência média foi 19,59% ( $\pm 9.66$ ), a densidade média foi 11.93/min ( $\pm 5.19$ ), a mediana da duração foi 0.82s, da frequência foi 12Hz e da amplitude foi 76 $\mu$ V. Em sono REM, MP obteve átomos na frequência de fusos para todos os sujeitos, perfazendo um total de 691 eventos. A prevalência média MP-SS em SREM foi 8.24% ( $\pm 5.15$ ), a densidade média foi 6.87/min ( $\pm 3.6$ ), a mediana da duração foi 0.58s, da frequência foi 12.5Hz e da amplitude foi 54  $\mu$ V.

A Figura 3 mostra curvas de distribuição de amplitude, duração e frequência para os eventos verdadeiros positivos (TPE) e falsos positivos. Apesar das prevalências MP-SS serem 5 a 10 vezes mais altas que dos fusos visuais, as curvas de distribuição destes parâmetros são semelhantes, exceto por um pico de frequência MP mais baixo em sono III+IV. Uma porção considerável de eventos eram menores de 0.5s, tanto pelo método visual como pelo MP. Isto ocorreu especialmente em sono REM, onde os eventos MP-SS foram quase 50 vezes mais frequentes do que os visuais. Note-se que havia uma restrição na duração mínima dos eventos para o critério visual, mas não para o MP. As curvas de duração e amplitude mostraram a distribuição tipo Poisson conhecida da literatura (Principe e Smith, 1982; Schönwald et al, 2003).



**Figura 3. Distribuição de voltagem, duração e frequência para eventos corretamente detectados (TPE) e SS falsos positivos.**

Como ilustração, curvas de distribuição de frequência para os fusos de noite inteira de toda a amostra, obtidos pelo método MP para derivações de quadrantes anterior, posterior, direito e esquerdo (canais Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4 and T4-O2) são mostradas na Figura 4. Os resultados mostram a distribuição de frequência de fusos mais baixa nos canais anteriores que já era esperada (Matsubayashi et al 1981, Jankel e Niedermayer 1985, Werth et al 1997, Zygierewicz et al 1999, Blinowska e Durka 2001, Knoblauch et al 2003), principalmente devida, no caso desta amostra, à ausência de um pico anterior mais rápido (13Hz).



**Figura 4. Curvas de distribuição de frequência para a amostra de MP-SS em derivações de EEG antero-posteriores e direita-esquerda.**

## Discussão e Conclusões

Este estudo verificou o desempenho do algoritmo Matching Pursuit para a detecção de fusos de sono em uma amostra representativa de diversos estágios de sono. Para o estágio II, os valores de concordância (90.6%) foram similares ao relatado originalmente (90%) (Durka 1996, Zygierewicz et al. 1999). Sensibilidade e especificidade (80.6%) encontram-se na faixa de outros detectores de fusos; por exemplo, aproximadamente 90% de sensibilidade e 65% de especificidade de um método em comparação com a análise visual foram relatados por (Agarwal e Gotman 2002).

Deve-se ter em mente que dados ruidosos, que ainda seriam escoreados na rotina clínica mas que frequentemente seriam excluídos de um estudo foram aceitos neste trabalho, e que não foi feito nenhum esforço para selecionar “boas épocas de fusos”. Além disso, o escoreamento visual simultâneo entre dois especialistas, embora não permita o cálculo de índices kappa, aumentou o rigor sobre o teste.

O comportamento da sensibilidade do MP nos estágios III+IV e REM foi pior do que no estágio II. Além disso, a sensibilidade mostrou considerável saturação em todos os estágios. A análise destes eventos falsos negativos (FNE) mostrou que os mesmos eram basicamente similares aos eventos corretamente detectados (TPE). Aparentemente, havia um grupo de fusos que não era detectado pela estratégia de reconstrução do sinal (independente de quão reduzido fosse o limiar AT). É importante lembrar que o átomo MP por si só não *significa* realmente um fuso de sono, e sim, parte de uma reconstrução no plano de tempo-frequência. A presença de um átomo com características SS é um bom indicativo da ocorrência de SS, mas uma oscilação SS pode também ser reconstruída (pelo menos com uma chance maior do que zero) com alguns átomos fora da faixa de frequência dos fusos. Os falsos negativos representaram, entretanto, apenas 11.6% dos eventos identificados visualmente.

O comportamento da especificidade do MP mostrou-se adequado em todos os estágios. Entretanto (e em parte porque a prevalência dos fusos é baixa mesmo para o estágio II), as curvas de especificidade não tornam aparente o fato de que a prevalência dos fusos MP é muito maior que a dos fusos visuais (mesmo ignorando os eventos menores de 0.5s). Esta é a regra em detecção automática de fusos e a questão que então se apresenta é de como encarar o grande número de eventos falsos positivos obtidos pela maioria dos métodos automáticos. Neste estudo, as distribuições de frequência e voltagem eram semelhantes entre os eventos falsos positivos e verdadeiros positivos. Se esta distribuição representa, de fato, atividade de fusos permanece como uma questão em aberto, talvez para ser abordada com estudos mais invasivos, como o estudo de (Nakamura et al. 2003) que encontrou oscilações eletrocorticográficas na banda sigma inferior (ao redor de 12Hz) largamente distribuídas sobre todas as áreas pré-frontais em porções de sono II de portadores de epilepsia intratável, atividade esta que não coincidia com os fusos mais rápidos (ao redor de 14Hz) localizados em Cz. SS são eventos curtos, com baixa prevalência no escalpo se a abordagem é baseada na análise visual. Como se considera que os SS resultam da atividade de marcapassos talâmicos (Steriade 2000), eles poderiam também ser considerados como um elemento transitório quando aquela dinâmica é ativada (ou pelo menos se torna aparente no escalpo). O MP pode ser visto como um tipo de parametrização do sinal de EEG (Zygierewicz et al. 1999) e atividade não aparente visualmente talvez reflita uma dinâmica talâmica subjacente. Neste caso, o número de SS seria muito maior e a distribuição da duração, diferente da obtida pelo método visual. Por outro lado, atividade na frequência sigma não precisa necessariamente representar fusos de sono, assim como nem toda atividade alfa do EEG representa o que se conhece por ritmo alfa. Um teste de detecção de fusos em sono REM foi realizado neste estudo, e a discrepância entre a prevalência de fusos visuais e pelo MP foi ainda maior do que para o sono NREM. Os átomos MP-SS de sono REM tendiam a ser mais curtos e de amplitude menor. Eles também mostraram uma distribuição de frequência ainda congruente com a

banda sigma convencional, porém diferente da distribuição de frequência de fusos em sono NREM desta amostra, com picos nos extremos (11 e 14Hz) e não nos valores intermediários (11.5 and 13Hz). Isto sugere que se tenha cautela na interpretação destes resultados. Apesar disso, considera-se que fusos de sono, tradicionalmente não associados com sono REM, ocorram em até 8% do tempo de sono REM de sujeitos normais (Broughton 1999). Espa, Ondze e cols. Mostraram índices de fusos em sono REM ao redor de 20-25/h para sujeitos normais, usando análise por filtragem digital integrada (Espa et al. 2000, Ondze et al. 2003), enquanto (Tan et al. 2001) mostram alguns gráficos com distribuições individuais de frequência em sono REM de jovens normais, com atividade de pico e platô ao redor de 15Hz.

Considerando o conjunto da amostra, a variação da duração dos fusos MP (alargando o parâmetro HW) melhorou a performance do método em cerca de 2% comparado com a manipulação isolada do limiar de amplitude. Manipulação de HW pode ter compensado diferenças entre a percepção humana e habilidade motora durante o escoreamento dos fusos sobre a série temporal, mas isto não foi diretamente testado aqui.

Várias limitações devem ser consideradas neste estudo. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra – nove sujeitos – não é maior do que o tamanho amostral médio de estudos semelhantes e sofre pela intervariabilidade normal das características dos fusos humanos, que geralmente compromete o desempenho dos métodos automáticos. Uma segunda limitação é imposta pela ausência de grupos separados de treinamento e validação do teste, que tende a melhorar artificialmente o desempenho deste. Além disso, comparações entre o método visual e o MP realizadas sobre o canal C3-A2 não são necessariamente extensíveis a outros canais de EEG não testados aqui.

Os primeiros detectores de fusos já tinham uma performance semelhante aos algoritmos desenvolvidos recentemente (Matsubayashi et al. 1981, Azumi and Shirakawa 1982). Possíveis vantagens do MP (Zygierewicz et al. 1999) podem ser intrínsecas a este método de aproximações adaptativas em tempo-frequência, permitindo alta resolução no plano de

tempo-frequência, bem como uma descrição paramétrica completa do sinal (Blinowska and Durka 2001). Isto permite o tratamento de outros problemas por exemplo o escoreamento de diferentes grafoelementos de sono ou descargas epileptogênicas (Franaszczuk et al. 1998, Pfurtscheller et al. 2001, Durka et al. 2005) dentro de uma mesma estrutura geral, usando quantidades que correspondem diretamente às quantidades consideradas pelos neurofisiologistas clínicos, com um método adequado para o tratamento de sinais não-estacionários.

Vários estudos recentes que analisam características dos SS em contextos clínicos se baseiam em algum tipo de detecção automática (Gais et al. 2002, Crowley et al. 2002, Ondze et al. 2003, Knoblauch et al. 2003). Tais estudos são muito necessários para estabelecer se a análise sistemática dos SS deve ou não ser incorporada na rotina diária. Entretanto, às vezes é difícil visualizar como os eventos detectados automaticamente se relacionam com eventos escoreados pelo método visual. Inter-variabilidade das características dos fusos, juntamente com limitações do método padrão (visual) aparentemente constituem os limites atuais para o escoreamento automático. Além disso existem questões não resolvidas como a adequação do critério arbitrário de duração mínima de 0.5s, se os limiares de amplitude deveriam ser fixados ou variar individualmente, de qual é a correspondência da atividade de frequência sigma com os fusos de sono como elementos individuais. Detecção automática de SS é considerada, em muitos sentidos, como um problema resolvido há muito tempo em neurofisiologia clínica; mas após mais de vinte anos do Simpósio de Fusos de Sono (Debenham 1981), qual é o padrão-ouro para escoreamento de fusos? A maioria dos programas comercialmente disponíveis não permite extração de dados para análise independente. Como uma Babel, torna-se mais fácil para cada laboratório de sono desenvolver seu próprio método de detecção de fusos.

Em conclusão, para esta amostra de adultos jovens normais, o algoritmo *free-ware* MP demonstrou desempenho satisfatório para detecção de SS em sono II, como relatado previamente; desempenho aceitável em sono III+IV, embora com menor sensibilidade;



considerável atividade na frequência sigma em sono REM, com características atípicas; índices de prevalência de fusos consideravelmente mais altos do que os obtidos com análise visual, para todos os estágios de sono estudados; e distribuições de voltagem, frequência e duração semelhantes entre eventos verdadeiros positivos e falsos positivos. Talvez estudos com amostras maiores, baseados em mais de um tipo de análise, possam esclarecer melhor a contribuição deste método para o entendimento do fenômeno fuso. Comparações do MP com outros métodos deverá obter resultados convergentes para uma parametrização satisfatória da mesma dinâmica oscilatória.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Catarina Machado pela grande ajuda na aquisição dos dados e à FAPERGS e CNPq por apoio financeiro parcial.

### **Bibliografia**

Aeschbach D, Dijk D-J and Borbely AA. Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of day. *Brain Research* 1997, 748:131-136.

Agarwal R, Gotman J. Digital Tools in Polysomnography. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002, 19(2):136-143.

Anderer P, Klösch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J. Low-Resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* 2001, 103:581-592.

Azumi K and Shirakawa S. Characteristics of Spindle Activity and Their Use in Evaluation of hypnotics. *Sleep* 1982, 5(1):95-105.

Blinowska KJ, Durka PJ. Unbiased high resolution method of EEG analysis in time-frequency space. *Acta Neurobiol Exp.* 2001, 61:157-174.

Broughton RJ. Polysomnography: Principles and Applications in Sleep and Arousal Disorders. In: E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva; *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics.* Baltimore: Williams Wilkins 1999. ch.50, p.868.

Campbell K, Kumar A and Hofman W. Human and automatic validation of a phase-locked loop spindle detection system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1980, 48:602-605.

Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 2002, 113:1615-1622.

Debenham PE. Sleep Spindle Symposium - Introduction. *Sleep* 1981, 4(4):384.

De Gennaro L. and Ferrara M. Sleep Spindles: an overview *Sleep Medicine Reviews* 2003, 7:423-440.

Durka PJ; Time frequency analysis of EEG, Institute of Experimental Physics Warsaw University 1996, PhD Thesis.

Durka PJ, Blinowska KJ. Matching Pursuit Parametrization of Sleep Spindles. *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE*, Vol.3, 31oct-03nov.1996, 1011-1012.

Durka PJ, Ircha D, Blinowska KJ; Stochastic time-frequency dictionaries for Matching Pursuit *IEEE Transactions on Signal Processing* 2001, 49(3): 507-510.

Durka PJ, Szelenberger W, Blinowska K, Androsiuk A, Myszka, W; Adaptive timefrequency parametrization in pharmaco EEG *Journal of Neuroscience Methods* 2002, 117:65-71.

Durka PJ, Malinowska U, Szelenberger W, Wakarow A, Blinowska K; High resolution parametric description of slow wave sleep. *Journal of Neuroscience Methods* 2005, in press.

Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111:929-939.

Franaszczuk PJ, Bergey GK, Durka PJ, Eisenberg HM. Time-Frequency analysis using the matching pursuit algorithm applied to seizures originating from the mesial temporal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998, 106:513-521.

Gaillard JM, Blois R; Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep* 1981, 4 (4) 385-391.

Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience* 2002, 22(15):6830-6834.

Guazzelli M, Feinberg I, Aminoff M, Fein G, Floyd TC, Maggini C. Sleep Spindles in Normal Elderly: Comparison with Young Adult Patterns and Relation to Nocturnal Awakening, Cognitive Function and Brain Atrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986, 63:526-539.

Himanen SL, Virkkala J, Huhtala H. Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. *Journal of Sleep Research* 2002; 11, 35-42.

Huupponen E, Värri A, Himanen SL, Hasan J, Lehtokangas M, Saarinen J; Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection. *Journal of Sleep Research* 2000, 9:327-336.

Jankel WR and Niedermeyer E; Sleep spindles *Journal of Clinical Neurophysiology* 1985, 2(1): 1-35.

Jobert M, Poiseau P, Jähnig P, Schultz S, Kubicki H. Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 1992, 26:210-217.

Knoblauch V, Martens WLJ, Wirz-Justice A, Cajochen C. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology* 2003, 114:2258-2267.

Kubicki S, Herrmann WM; The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4) :285-294.

Mallat S, Zhang Z; Matching Pursuits with time-frequency dictionaries. *IEEE Transactions on Signal Processing* 1993, 41(12):3397-3415.

Matsubayashi K, Ishiyama Y, Homma I, Ebe, M. Some characteristics of sleep spindles derived from automatic analysis. *Sleep* 1981, 4(4): 392-399.

Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T. Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. *Neuroscience Research* 2003, 45:419-427.

Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology* 2003, 114:867-874.

Principe JC, Smith J; Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep* 1982, 5(1): 73-84.

Pfurtscheller G, Woertz M, Krausz G, Neuper C; Distinction of different fingers by the frequency of stimulus induced beta oscillations in the human EEG. *Neuroscience Letters* 2001, 307:49-52.

R Development Core Team: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2004, ISBN 3-90051-00-3.

Rechtschaffen A, Kales A; A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects. Washington: US Government Printing Office, 1968.

Smith JR and Karacan I. EEG sleep stage scoring by an automatic hybrid system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1971, 31(3):231-237.

Schönwald SV, Gerhardt GJL, de Santa-Helena EL, Chaves MLF. Characteristics of human EEG sleep spindles assessed by Gabor transform. *Physica A* 2003, 327:180-184.

Steriade M. Brain Electrical Activity and Sensory Processing During Waking and Sleep States. in: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement; Principles and Practice of Sleep Medicine Philadelphia: W. B. Saunders, 2000 (third edition). Cap.VIII: 93-111.

Tan X, Campbell IG, Feinberg I. Internight reliability and benchmark values for computer analyses of non-rapid eye movement (NREM) and REM EEG in normal young adult and elderly subjects. Clinical Neurophysiology 2001, 112: 1540-1552.

Werth E, Achermann P, Dijk D-J, Borbély A. Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. Clinical Neurophysiology 1997, 103: 535-542.

Zygierewicz J, Blinowska KJ, Durka PJ, Szelenberger W, Niemcewicz S, Androsiuk W, High resolution study of sleep spindles. Clinical Neurophysiology 1999, 110: 2136-2147.

## Artigo 2. Detecção de Fusos de Sono Usando Técnicas de Similaridade e Distribuição Média

Günther J. L. Gerhardt\* \*\*, Suzana V. Schönwald\*, Roberto Rossatto\*, Karina C. da Motta Dall'Agno\*\*, José L. Rybarczyk Filho\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*\*, Márcia L. F. Chaves\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

*\*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

Unitermos:

Time Series, Matching Pursuit, EEG, sleep spindles

Séries Temporais, fusos de sono

Corresponding author: [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br); [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br)

(G. Gerhardt).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725

**Resumo**

Neste trabalho foram utilizadas técnicas de similaridade no plano tempo-frequência para identificação de fusos de sono (SS). Foi utilizada uma transformada de Gabor em uma amostra representativa do sono de 9 indivíduos normais. Os resultados nos mostram uma concordância entre especialista/método da ordem de (81%). Este resultado mostra que a metodologia está nos mesmos patamares de técnicas de tempo-frequência clássicas. Aqui a vantagem é que esta técnica possui uma banda de aplicação ampla. Um teste com complexos K é executado ilustrativamente.

## Introdução

Nos últimos anos, muitos trabalhos foram realizados no intuito de caracterizar e classificar fusos de sono (SS) (Barcaro et al. 2004, Schönwald et al. 2003, Huupponen et al. 2000, De Carli et al. 2004, Gais et al. 2002, Crowley et al. 2002, Ondze et al. 2003, Knoblauch et al. 2003). Uma das principais razões é a provável relação dos fusos de sono com marcapassos talâmicos específicos, necessários à descrição e caracterização dos mecanismos eletrofisiológicos envolvidos no processo do sono (Jankel and Niedermeyer 1985, Niedermeyer and Lopes da Silva 1999, Fuentealba and Steriade 2005). Estes elementos (SS) constituem-se de pacotes de onda entre 11Hz e 16Hz com tempo de duração da ordem de 0.5s a 2s e que ocorrem milhares de vezes ao longo de uma noite de sono em um único canal de EEG (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999), o que justifica a procura por métodos de contagem automática (Nuwer 1998).

Além dos fusos de sono, também outros grafoelementos são importantes na caracterização da chamada microestrutura do sono. No caso da procura de padrões, a literatura é muito diversificada (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999). É preciso definir não somente o grau de acerto para um elemento mas também o grau com que a ferramenta acerta que uma determinada região do traçado não possui aquele elemento. Estas regiões de verdadeiro negativo são importantes em todos os casos pois, apesar das regiões de verdadeiro positivo serem muito numerosas, tais eventos são curtíssimos em comparação com uma gravação de traçado de noite inteira: são poucos segundos em muitas horas de sono de forma que sua prevalência acaba por ser baixa. Considere 2000 fusos de 1s de duração (fusos grandes) em um sono típico de 7hs. Trata-se de apenas 7.85% de prevalência, e deve-se levar em conta que dificilmente um sono normal teria tantos fusos de 1s (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999, Jankel and Niedermeyer 1985).

Além disso, qualquer metodologia que se proponha a encontrar tais padrões deve levar em conta também a sua intervariabilidade. No caso dos fusos de sono, a intervariabilidade é grande, mas é uma das menores que existem, razão pela qual este elemento aparece sempre em primeiro plano para qualquer estudo referente a métodos de contagem automática da microestrutura do sinal de EEG de sono (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999). Esta variabilidade cresce com a complexidade do grafoelemento (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999).

O sono é dividido em cinco estágios clássicos (Rechtschaffen and Kales 1968). Aqui os estágios II, III, IV e REM serão considerados. Estágios mais profundos (III+IV) possuem maior quantidade de ondas lentas e consideravelmente mais ruído do ponto de vista do sinal. REM é considerado o estágio clássico com ausência quase completa de fusos. O estágio II é o estágio que apresenta maior quantidade de fusos. Nossa análise considerará o problema por conjunto de estágios.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma técnica baseada na similaridade de padrões aplicada à detecção automática de fusos de sono e que pode ser também aplicada a outros grafoelementos, mantendo assim uma uniformidade em aplicação.



## **Materiais e Métodos**

### *Sujeitos*

Foi utilizado um grupo de nove indivíduos (idades variando entre 20 e 34 anos), todos do sexo masculino e sem histórico de doenças neurológicas ou uso de drogas. Todos afirmaram ser dormidores normais (6-8hs/dia), sem problemas relacionados ao sono. Todos aceitaram não usar álcool, cafeína ou qualquer droga nas 24hs antes do exame. Todos fizeram dois exames no Laboratório do Sono: um de ambientação e um segundo usado neste experimento.

### *Aquisição dos Dados*

O canal C3-A2 de noite inteira (Sistema Internacional 10-20) foi utilizado. Todos os polissonogramas foram feitos em uma máquina poligráfica analógica NIHON-KOHDEN com um conversor analógico-digital de 12 bits (STELLATE RHYTHM V10.0). Os exames foram gravados em 128Hz com filtro passa-alta de 0.5Hz e constante de tempo 0.3. Um filtro IIR32 digital foi aplicado sobre o sinal. Escoreamento convencional, segundo RK (Rechtschaffen and Kales 1968), foi feito para épocas de 20s antes de qualquer análise quantitativa. Informação sobre qualidade do sono (baseada na macroestrutura do sono) foi computada em todos os casos (e nestes nove casos considerada normal).

### *Seleção dos Fusos e Séries Temporais*

Segmentos representativos de cada estágio e ciclo de sono foram selecionados visualmente perfazendo um total de 6.03hs de exame. Nestes intervalos (percentualmente representativos de estágios II, III IV e REM) foram encontrados, por dois peritos, todos os Fusos de sono e separados para posterior análise. Assim os intervalos de sono II foram proporcionalmente maiores que os intervalos de sono III de acordo com (Krieger et al. 1994). Um total de 727 fusos de sono foram extraídos de 160 intervalos que variaram de 1min a 3min. A prevalência de tempo de fuso visualmente encontrado foi de 2.38%.

### Transformada de Gabor

Neste trabalho optou-se por uma transformada do tipo Gabor (Meyer 1993)

$$\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega, t_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) e^{-(t-t_0)^2/2\sigma^2} e^{-i\omega t} dt, \quad (1)$$

onde  $t_0$  é o centro da janela Gaussiana com variância  $\sigma^2$ ,  $S(t)$  é o sinal de EEG e  $\omega$  é a frequência. Esta transformada gera um resultado que depende não somente da frequência mas também da posição temporal. Ela minimiza a relação tempo-frequência de forma que se pode procurar por uma distribuição local de frequências com um máximo de precisão (Meyer 1993). O poder espectral é definido da mesma forma que na Transformada de Fourier, como sendo o módulo quadrado de (1). Cada ponto  $(i,j)$  do escalograma assim obtido é um elemento de matriz  $MS_{ij}$  definido da seguinte forma:

$$MS_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega_i, t_j)|^2. \quad (2)$$

Este procedimento foi aplicado à amostra completa de 6.03hs, analisada por meio de janelas deslizantes de 256 pontos (2s).

Outras transformadas tipo Wavelet (Meyer 1993, Nuwer 1998, Jobert et al. 1994) são importantes e extremamente úteis pois foram concebidas para dar resolução temporal além de resolução na frequência. Tudo depende da pergunta que se está querendo responder sobre o sinal. No caso de uma caracterização e padronização, mesmo que uma transformada de Gabor não seja escolhida, é interessante ficar com a mesma transformada quando se estiver caracterizando diferentes grafoelementos (Jobert et al. 1994).

### Construção das Matrizes-Exemplo

A partir dos 727 fusos encontrados foi escolhido um conjunto de 50 séries aleatórias de 256 pontos (2s), elaborando-se um conjunto de 50 matrizes com resolução de 16 pontos no

tempo (um total de 8 pontos por segundo) e 12 pontos na frequência, esta variando entre 10Hz e 16Hz, denominadas matrizes-exemplo. Estes limites são arbitrários e é preciso salientar que para calcular os coeficientes componentes das matrizes são usados todos os pontos da série (caso contrário estaríamos com uma amostragem que somente permitiria uma resolução até 4Hz). Saliente-se que estes fusos não pertencem à região na qual será feita a avaliação de acerto e erro do método (região de *benchmark*, ver próxima seção).

Para cada exemplo de sinal  $s(t)$  é definida uma matriz  $M_{ij}$  da seguinte forma:

$$M_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{s(t)\}(\omega_i, t_j)|^2, \quad (3)$$

de tal forma que um escalograma pode ser traçado para cada elemento de um conjunto de amostras. Coletando-se um conjunto de exemplos de sinal  $s = \{s_1, \dots, s_n\}$ , com  $n$  exemplos pode-se traçar um escalograma para cada elemento. Estes elementos terão, via de regra, tamanhos distintos. Então serão considerados como zero os elementos de cada exemplo de sinal  $S_k$  que estejam entre o final do sinal e um limite superior qualquer (aqui 256 pontos). Desta forma, pode-se escrever um novo conjunto  $S' = \{S'_1, \dots, S'_n\}$ , tal que todas as séries  $S'_k$  possuam o mesmo número de pontos. Para cada uma destas séries é possível elaborar uma matriz  $M_{i,j}\{k\}$  que é um pequeno escalograma do sinal. A coleta destes elementos deve obedecer, evidentemente, uma normatização de forma que sejam o mais homogêneos possível com relação ao sinal (presença de filtros, ponto inicial e final de cada elemento, amostragem homogênea sobre o sinal de noite inteira e/ou entre os diversos canais), como estabelecido na seção anterior.

Para elaborar estas matrizes é preciso saber quais os intervalos de frequência relevantes pois não se pode esperar encontrar elementos de baixa frequência presentes nas bandas de altas frequências (neste trabalho as bandas de frequência são escolhidas por conveniência). Pelo que foi visto, os intervalos de frequências variam muito entre os grafoelementos e isto restringe sua busca dentro destes limites.

Com estes elementos é fácil definir duas matrizes, uma com a média dos pontos  $(i,j)$  (matriz média) e outra com a variância destes pontos, tal que

$$\begin{cases} \overline{M_{i,j}} \equiv \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n M_{i,j}(k), \\ S_{i,j}^2 \equiv \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (M_{i,j}(k) - \overline{M_{i,j}})^2. \end{cases} \quad (4)$$

Não se pode esperar que cada elemento  $(i,j)$  das matrizes obedeça a distribuições Gaussianas, mas uma inspeção inicial mostra que pelo menos acabam por ser unimodais (pelo menos nas situações estudadas a seguir).

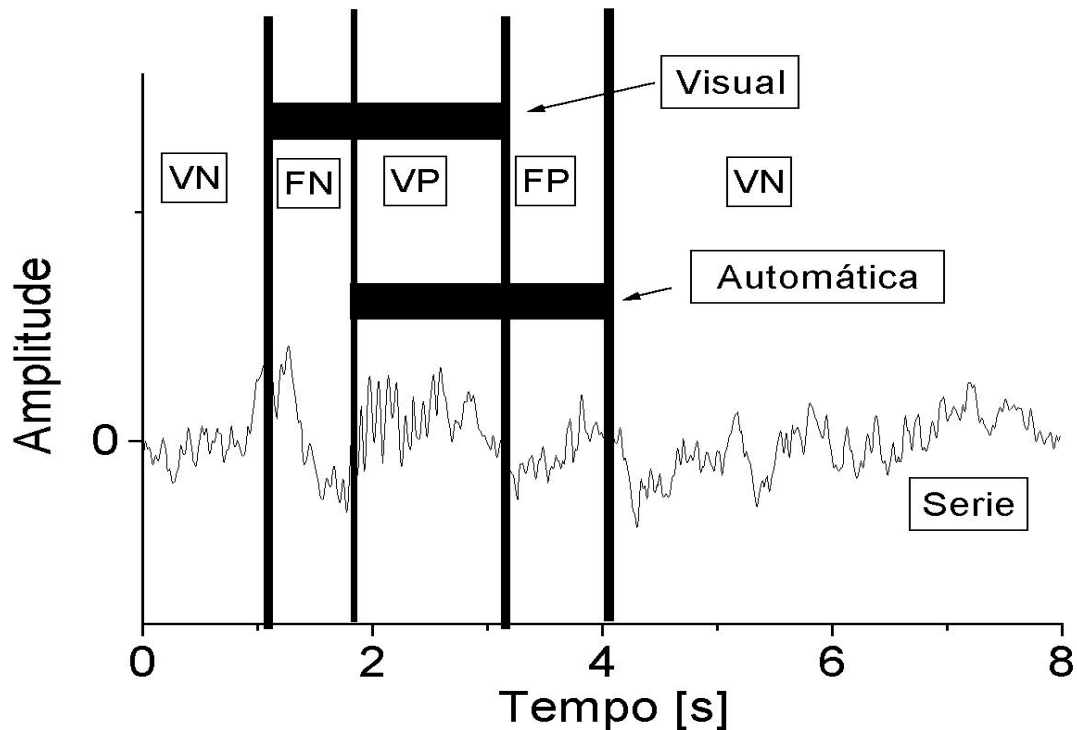
#### *Análise de Distribuições Médias*

Aqui se escolheu a análise de distribuições médias para a procura sistemática de algum padrão na série (Woodward 1998). Como não foi possível excluir a subjetividade na seleção dos grafoelementos, a saída encontrada foi levá-la em consideração na procura pelos padrões. Imagina-se que uma amostragem uniformemente adquirida de sinal deva carregar um indicativo de quais as características mais importantes e quais as mais variáveis do mesmo. Usando-se como elemento comparativo o escalograma tempo h frequência, basta definir como serão feitas estas comparações. No caso, foi utilizado o conjunto de matrizes descrito acima. A condição de aceitabilidade de um intervalo na série original  $S(t)$  como sendo similar às presentes no banco de padrões será dada toda a vez que, para qualquer ponto  $(i,j)$ , a seguinte condição for válida:

$$(MS_{i,j} - \overline{M_{i,j}})^2 < \alpha S_{i,j}^2, \quad (5)$$

onde  $\alpha$  é um limiar que será analisado visando encontrar um ponto de corte que maximize a relação sensibilidade/especificidade. Este procedimento foi executado ao longo da série original (região de *benchmark*) na forma de uma janela deslizante.

Comparação com a análise Visual



A Figura 1 exemplifica o processo de comparação utilizado neste trabalho. Verdadeiro Positivo (VP) é a região do traçado que tanto o método como o perito consideraram como fuso; Verdadeiro Negativo (VN) é a região do traçado que tanto o método como o perito consideraram como não possuindo fuso; Falso Negativo (FN) é a região do traçado não classificada como fuso pelo método mas computada pelo perito e Falso Positivo é a região computada como fuso pelo método que não era computada pelo perito. Um gráfico mostrando a sensibilidade ( $TP/(TP + FN)$ ) e a especificidade ( $TN/(TN + FP)$ ) em função do incremento da fração da variância (limiar)  $\alpha$  (5), que se está usando, mostra qual um ponto de corte adequado a ser utilizado com estes dados. Considerou-se a precisão temporal de cada medida dos fusos como não sendo superior a 0.125s. Esta precisão está de acordo com o perito que fez a escolha do conjunto de fusos visualmente.

## Resultados

### Fusos de Sono

A Fig. 2 mostra um exemplo de curvas de sensibilidade e especificidade divididos por estágio de sono na nossa amostra (aqui o valor para o conjunto de todos os estágios foi de 81%). O parâmetro  $\alpha$  (limiar) que aparece na horizontal nas figuras refere-se à equação (5). É importante salientar que uma escolha diferente de amostras de fusos leva a resultados diferentes de sensibilidade e especificidade. Em uma série de testes usando sempre amostras de 50 fusos foi possível determinar que o grau de sensibilidade e especificidade variou, para o estágio II (o mais significativo) de 63% até 93% .

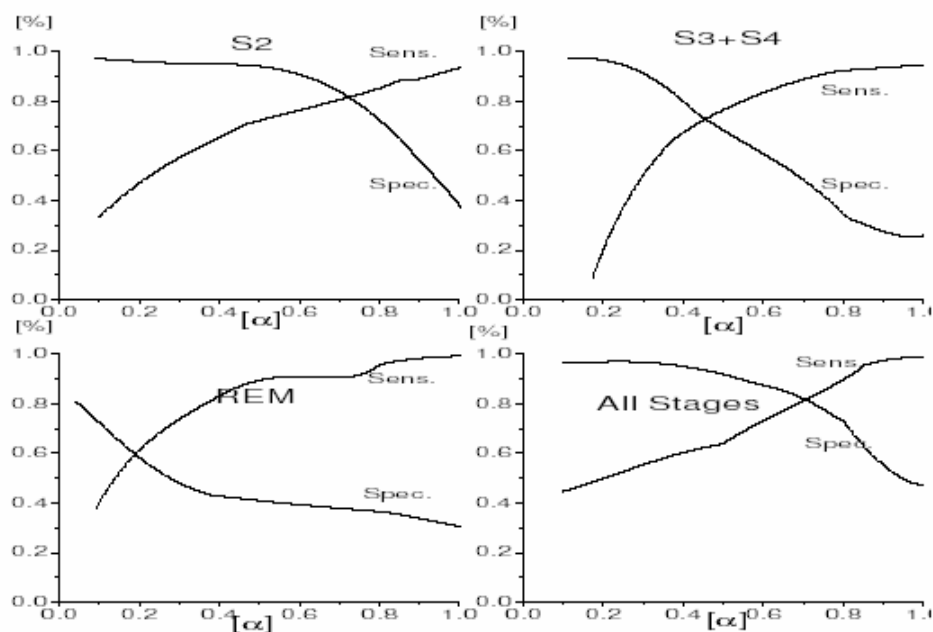


Figura 2: Resultados de Sensibilidade e Especificidade para estágios II, III+IV, REM e toda a amostra.

### *Complexos K*

Aqui se procura ampliar a aplicação do método para um outro grafoelemento típico do EEG de sono: o complexo K. Trata-se de uma onda lenta de 0.5Hz com 2s a 3s de duração presente em sono II e III que aparece algumas vezes associada a fusos de sono e outras vezes sozinha (Rechtschaffen and Kales 1968, Niedermeyer and Lopes da Silva 1999). Ela aumenta sua prevalência a medida que o sono se aprofunda na direção dos estágios III e IV, sendo então confundida com as chamadas ondas Delta (Rechtschaffen and Kales 1968). Na verdade a diferença entre complexos K e ondas Delta é controversa. No caso dos complexos K a amostragem utilizada foi menor, tratando-se de aplicar o método sobre uma amostra de 360s. Usou-se também 50 exemplos como no caso dos fusos. A resolução temporal utilizada foi a mesma do caso dos fusos mas a resolução na frequência, assim como os seus limites, foi escolhida de acordo com este elemento específico. O intervalo de frequência foi de 0.5Hz até 10Hz (dividido em 19 partes). Este intervalo não foi estendido até 16Hz porque não se estava procurando, neste momento, separar Complexos K acompanhados ou não de fusos. Reproduzindo o mesmo procedimento que foi empregado para os fusos de sono encontrou-se a taxa de acertos e erros para os complexos K. Note que aqui o exemplo é meramente ilustrativo pois é uma amostragem baixa de um elemento de grande intervariabilidade testado em um intervalo que não é demonstrativo da totalidade do exame. Ainda assim, a taxa de concordância acaba mantendo-se alta (60%), se bem que o número de falsos positivos aumenta). No caso dos complexos K o erro associado é muito maior do que no caso de elementos bem determinados como os fusos de sono.

## Discussão e Conclusões

A caracterização de grafoelementos de sono de forma genérica é uma tarefa muito complexa dada sua intervariabilidade grande e falta de um padrão ouro ideal para possíveis testes. O empirismo presente neste tipo de procura nos últimos 40 anos acabou por levar a um impasse relacionado à própria automatização do processo de procura. Existe um pouco de arte na procura por padrões de EEG, como diz uma referência básica da área (Niedermeyer and Lopes da Silva 1999), mas esta arte está aos poucos sendo substituída por quantificação de forma a sistematizar a busca destes elementos e sua caracterização (Zygierevicz et al. 1999). Ainda assim referências históricas como (Rechtschaffen and Kales 1968) acabam por ser normativas na busca destes padrões, e tais referências foram feitas para nortear o julgamento humano. A metodologia que se apresentou aqui mostrou-se adequada nestes casos específicos (fusos e complexos K) mas apresenta também problemas abertos, como por exemplo a adequação do banco de exemplos à avaliação do perito que o constrói. Esta subjetividade implícita faz com que o método não seja exatamente parametrizador dos grafoelementos, mas por outro lado permite que se procure qualquer padrão com uma metodologia absolutamente similar e de forma extremamente rápida.

Esta metodologia possui vantagens e desvantagens. Uma vantagem é a evidente possibilidade de aplicação em vários grafoelementos, ainda que sejam irregulares. A desvantagem é que dependerá sempre de um banco de dados que se chamará de normativo e que terá implícita, dentro dele, a escolha humana de cada elemento. É de se esperar que, quanto maior seja este banco de dados, mais fiel seja a procura. Por outro lado, deve-se tomar cuidado se este banco for montado com grafoelementos normais e se estiver procurando grafoelementos patológicos, uma vez que características básicas destes podem apresentar variações. Evidentemente, tendo em mente este tipo de problema, pode-se montar novos bancos para casos específicos, mas com isto perde-se um pouco na



normatização e parametrização de buscadores sistemáticos. Mas isto depende da questão que se está querendo responder: se a questão é encontrar uma forma única de parametrizar o sinal da microestrutura de EEG de sono ou se é encontrar, contar e caracterizar de forma rápida e sistemática milhares de estruturas encontradas sobre um estudo específico com alguns pacientes.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Catarina Machado pela grande ajuda na aquisição dos dados e à FAPERGS e CNPq por apoio financeiro parcial.

### **Bibliografia**

AES, American Electroencephalographic Society. Guidelines for Polygraphic Assessment of Sleep-Related Disorders (Polysomnography). *Journal of Clinical Neurophysiology* 9 (1): 88-188 (1992).

Barcaro U., Bonanni, E., Maestri, M., Murry, L., Parrino, L., Terzano, M. A general automatic method for the analysis of NREM sleep microstructures. *Sleep Medicine* 5 567-576 (2004).

Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 113:1615-1622 (2002).

De Carli, F., Nobili, L., Beelke, M., Watanabe, T., Smerieri, A., Parrino, L., Terzano, M., Ferrilo, F. Quantitative analysis of sleep EEG microstructure in the time-frequency domain. *Brain Research Bulletin* 63: 399-405 (2004).

Fuentealba, P., Steriade, M., The reticular nucleus revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Progress in Neurobiology* 75: 125-141 (2005).

Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience* 22(15): 6830-6834 (2002).

Huupponen, E., Väarri, S. A., Himanen, J., Hasan, M., Lehtokangas, J. and Saarinen, L. Optimization of sigma amplitude threshold in sleep spindle detection *Journal of Sleep Research* 9: 327 (2000).

Jankel, W. R. and Niedermeyer, E. Sleep spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2(1): 1-35 (1985).

Jobert, M., Tismer, C., Poiseau, E. and Schutz, H. Wavelets- a new tool in sleep biosignal analysis. *Journal of Sleep Research* 3: 223-32 (1994).

Knoblauch V, Martens WLJ, Wirz-Justice A, Cajochen C. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology* 114: 2258-2267 (2003).

Krieger, M. H., Roth, T. and Dement, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders (1994).

Meyer, Y. *Wavelets: Algorithms and applications*. Society for Industrial and Applied Mathematics 5-12 (1993).

Niedermeyer, E. and Lopes da Silva, F. *Eletroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics*. Baltimore: Williams & Wilkins (1999).

Nuwer, M. Assessing digital and quantitative EEG in clinical settings. *Journal of Clinical Neurophysiology* 15(6): 458-63 (1998).

Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology* 114: 867-874 (2003).

Rechtschaffen, A. and Kales, A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects*. Washington: US Government Printing Office (1968).

Schönwald, S., Gerhardt, G., Santa-Helena, E. and Chaves, M. Characteristics of Human EEG Sleep Spindles Assessed by Gabor Transform. *Physica A* 32:180-184 (2003).

Woodward, M. *Epidemiology study design and data analysis*. New Yourk: Chapman and Hall/CRC (1998).

Żigierewicz, J, Blinowska, K. J., Durka, P. J., Szelemberger, W. , Niemcewicz, S. and Androsiuk, W. High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology* 110: 2136-47 (1999).

### Artigo 3. Análise de Ondas em Dente-de-Serra de Sono REM por Transformada de Gabor

Suzana V. Schönwald\*, Günther J. L. Gerhardt\* \*\*, Emerson L. de Santa-Helena\* \*\*\*, Maria Paz Hidalgo\*, Márcia L. F. Chaves\*

*\*Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2040/ 90035-003 Porto Alegre RS Brazil*

*\*\*Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1130 95001-970 Caxias do Sul Brazil*

*\*\*\*FURB-Universidade Regional de Blumenau / Dep. de Física-Campus I R. Antônio Veiga, 140-Vitor Kunder 89010-500 Blumenau, SC*

Unitermos:

Time Series, Gabor Transform, EEG, sawtooth waves,

Séries Temporais, ondas em dente-de-serra

Corresponding author: [gunther\\_lew@yahoo.com.br](mailto:gunther_lew@yahoo.com.br); [sschonwald@hcpa.ufrgs.br](mailto:sschonwald@hcpa.ufrgs.br)

(S. Schönwald).

Tel: +55 51 9641 4740

Fax: +55 51 3312 2725

## Resumo

A ocorrência da atividade do tipo ondas em dente-de-serra no sono REM de adultos jovens normais foi analisada visualmente e por meio de uma decomposição espectral baseada na transformada de Gabor (GT).

Foram analisados no total 21 períodos de sono REM oriundos de cinco indivíduos jovens normais. A média de trechos de ODS na amostra foi de 115,20 (38,94) trechos por indivíduo, com prevalência média de 13,36% de atividade ODS por indivíduo. O índice de ODS foi de 1,5/min e a duração média dos trechos ODS, 4.8s.

A análise dos espectrogramas de Gabor, juntamente com a inspeção visual das ODS, permitiu observar que as ondas em dente-de-serra, mais do que um grafoelemento bem delimitado, podem ser vistas como uma superposição de atividade em diferentes frequências, ou seja, uma composição de ritmos mais básicos de sono REM, muitas vezes se apresentando com uma atividade do tipo *waxing and waning* antecedendo e sucedendo um trecho ODS típico. Sugere-se que estudos com eletrodos de profundidade em pacientes portadores de epilepsia possam constituir uma condição experimental de utilidade para o entendimento dos mecanismos geradores das ODS.

## Introdução

O padrão de ondas em dente-de-serra (*sawtooth waves*, ODS) constitui, excetuando-se os microdespertares ASDA, o único grafoelemento bem individualizado descrito para o EEG de sono REM de superfície em humanos (Jouvet, 1960). Ocupa cerca de 1 a 13% do tempo dispendido em sono REM (Pearl et al, 2003; Pinto Jr. Et al, 2003), emergindo do que de resto é considerado como uma atividade composta de frequências mistas, sem nenhum predomínio de bandas específicas (Rechtschaffen e Kales, 1968; Niedermeyer, 1999; Carskadon, 2000). As ODS são descritas como "ondas de duração média de 252 ms e frequência entre 2 e 5 Hz, usualmente ocorrendo em trens de três ou mais ondas consecutivas, com um ângulo maior do que 80 graus em relação à linha de base e amplitude de 20 a 100 microvolts. Apresentam uma ascensão lenta até um pico negativo, seguida de um declínio linear abrupto, terminando em um pico positivo. São mais proeminentes no vertex, com polaridade positiva na superfície e captadas de forma bilateral, simétrica e sincrônica nas áreas fronto-centrais" (Yasoshima, 1984; Geisler, 1987; Broughton e Hasan, 1995; Sato et al, 2001). Descritas primeiramente por Jouvet e cols. em 1960 (Jouvet et al, 1960) e por Berger e cols. em 1962 (Yasoshima et al, 1984), as ODS tem recebido surpreendentemente pouca atenção na literatura médica recente. São mencionadas com brevidade no Manual de Escoreamento do Sono de Rechtschaffen e Kales (RK) (Rechtschaffen e Kales, 1968) e não são consideradas como um critério necessário para definição de sono REM.

As ODS representam um dos componentes menos compreendidos da microestrutura do sono REM. A ativação cortical própria do sono REM é atribuída principalmente a neurônios colinérgicos de projeção tálamo-cortical (Siegel, 2000). A atonia muscular é atribuída a cessação de descargas por hiperpolarização glicinérgica e também a desfacilitação serotoninérgica e noradrenérgica dos motoneurônios. Modificações do controle autonômico

tais como flutuações da pressão arterial e frequência cardíaca, e prejuízo da regulação da temperatura corporal são atribuídas a inativação catecolaminérgica (células REM-off) (Siegel, 2000). Acredita-se que os movimentos oculares rápidos estejam relacionados com as espículas ponto-geniculo-ocipitais (PGO) geradas por neurônios (presumivelmente colinérgicos) do tegmento pedúnculo-pontino e núcleos tegmentais latero-dorsais. Os mecanismos subjacentes a vários outros componentes do sono REM não estão suficientemente elucidados e o mecanismo de geração das ODS ainda é completamente desconhecido (Kubicki e Hermann, 1996; Sato et al, 1997 e 2002).

As ODS parecem ser o único grafoelemento atualmente reconhecido no EEG de superfície do sono humano normal para o qual uma hipótese de mecanismo subjacente ainda não foi bem desenvolvida (seja do ponto de vista anatômico, eletrofisiológico ou bioquímico). Existem especulações baseadas em estudos com gatos e com *Papio anubis* (Ishiguro, 1979; Balzamo, 1980) de que as ODS se relacionem com as espículas ponto-geniculo-ocipitais, mas poucos pesquisadores parecem endossar esta hipótese (Sato et al, 2002). Atualmente, não existe nenhum tipo de atividade eletrencefalográfica captada por eletrodos de superfície em humanos que seja diretamente atribuível à ocorrência do fenômeno subcortical das PGOs (que não são detectáveis por eletrodos de superfície). Tampouco existe certeza sobre a correspondência das ODS humanas com os padrões eletrencefalográficos de superfície ou profundidade registrados em animais (Sato et al, 1997; Siegel, 2000).

O objetivo deste estudo é analisar a ocorrência da atividade do tipo ondas em dente-de-serra no sono REM de adultos jovens normais, visualmente e por meio de uma decomposição espectral baseada na transformada de Gabor (GT). Espera-se que esta abordagem possa extrair informação adicional sobre o conteúdo espectral das ODS.

## **Materiais e Métodos**

### *Sujeitos*

Um grupo de cinco indivíduos (idades variando entre 20 e 34 anos), todos do sexo masculino e sem histórico de doenças neurológicas ou uso de drogas participou deste estudo. Todos afirmaram ser dormidores normais (6-8hs/dia), sem problemas relacionados ao sono; assinaram um termo de consentimento informado e aceitaram não usar álcool, cafeína ou qualquer droga nas 24hs antes do exame.

### *Obtenção dos Polissonogramas*

O registro foi obtido a partir de C3-A2, C4-A1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-T4, T4-O2, F7-Fz, Fz-F8, T3-Cz, Cz-T4, Cz-Pz (SI 10-10), cantos externos dos olhos referenciados para A2 para eletro-oculograma, e região submentoniana para eletromiograma, conforme descrito em RK (Rechtschaffen e Kales, 1968). Todos os polissonogramas foram adquiridos em uma máquina poligráfica analógica NIHON-KOHDEN com conversão analógico-digital simultânea de 12 bits (STELLATE RHYTHM V10.0). Os exames foram gravados em 128Hz com filtro passa-alta de 0.5Hz e constante de tempo 0.3. Um filtro IIR32 digital foi aplicado sobre o sinal. Escoreamento convencional, segundo RK (Rechtschaffen and Kales 1968), foi feito para épocas de 20s antes de qualquer análise quantitativa. Informação sobre qualidade do sono (baseada na macroestrutura do sono) foi computada em todos os casos (e nestes cinco casos considerada normal).

### *Detecção visual das Ondas em Dente-de-Serra*

Foram detectados visualmente por um investigador todos os surtos de atividade do tipo ODS ocorrendo durante a totalidade do sono REM da amostra de indivíduos normais. A inspeção visual do sinal digital permitia variações do ganho e duração das épocas inspecionadas. Os critérios para escoreamento das ODS foram aqueles descritos por (Pearl et al, 2003), ou seja, atividade eletrencefalográfica fronto-central bilateral, simétrica e sincrônica com frequência entre 2- e 5-Hz e polaridade positiva, exibindo no mínimo 3 ondas consecutivas com indentação típica. Arquivos ASCII individuais foram criados para cada trecho ODS, contendo dados de voltagem e duração (considerada do primeiro até o último ponto digital escoreado).

### *Decomposição Espectral por Transformada de Gabor*

Para construção de diagramas de tempo-frequência foi utilizada uma transformada do tipo Gabor (Meyer 1993) onde  $t_0$  é o centro da janela Gaussiana com variância  $\sigma^2$ ,  $S(t)$  é o sinal de EEG e  $\omega$  é a frequência. Esta transformada gera um resultado que depende não somente da frequência mas também da posição temporal. Ela minimiza a relação tempo-frequência de forma que se pode procurar por uma distribuição local de frequências com um máximo de precisão. O poder espectral é definido da mesma forma que na Transformada de Fourier. Cada ponto  $(i,j)$  do escalograma assim obtido é um elemento de matriz  $MS_{ij}$  definido da seguinte forma:

$$MS_{i,j} \equiv |\mathcal{G}\{S(t)\}(\omega_i, t_j)|^2.$$

Este procedimento foi aplicado a segmentos de 16s de duração do sinal obtido a partir do canal T3-Cz (SI 10-10) para fins de comparação com a análise visual.



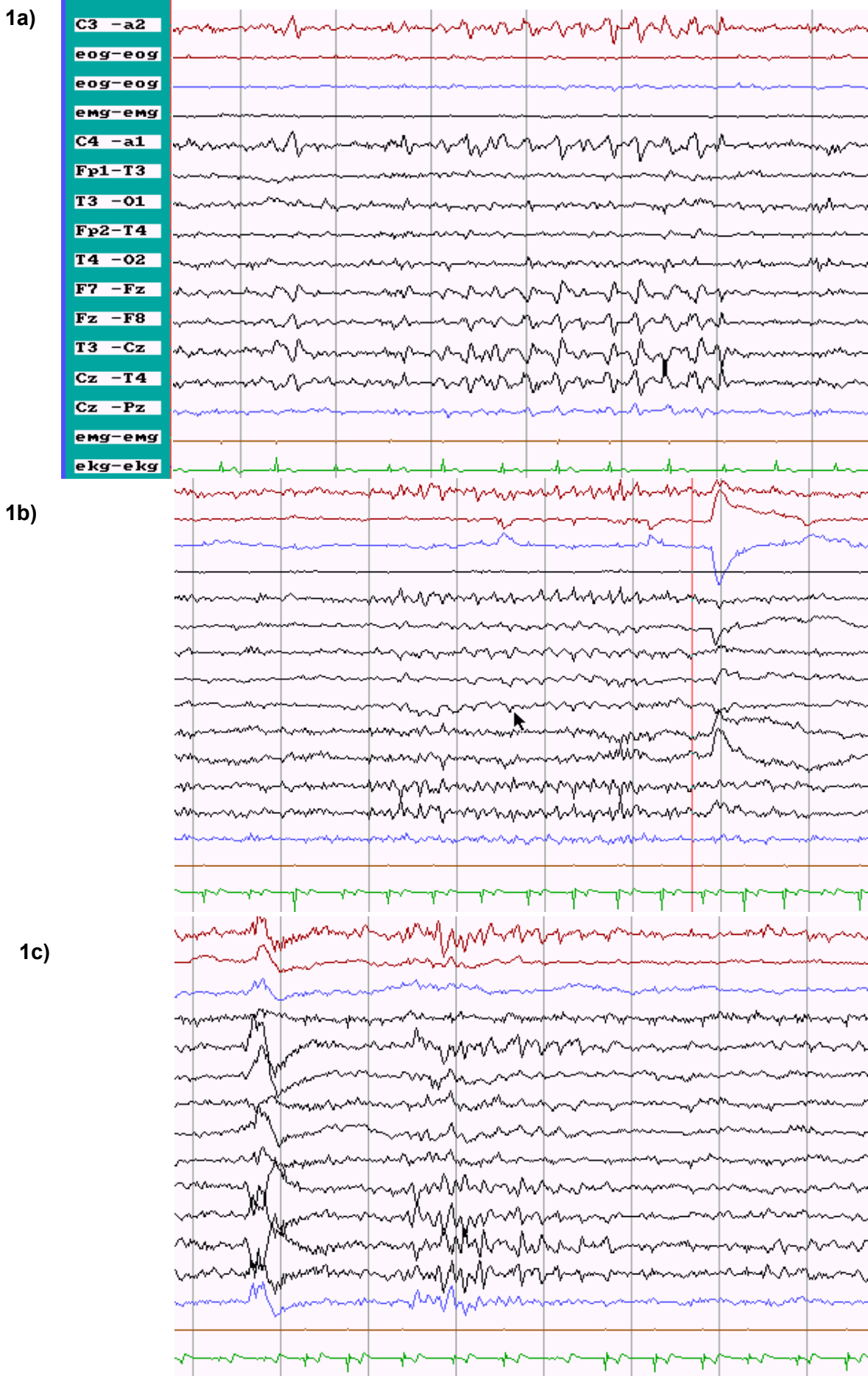
## Resultados

Foram analisados no total 21 períodos de sono REM, com média de 4,4 (1,14) ciclos REM por indivíduo, duração média total de sono REM de 69,2min (13,9), latência média REM de 69,6min (15,69) e período médio REM de 16,29min (4,08). A média de trechos de ODS na amostra foi de 115,20 (38,94) trechos por indivíduo, com prevalência média de 13,36% de atividade ODS por indivíduo. O índice de ODS foi de 1,5/min e a duração média dos trechos ODS, 4.8s.

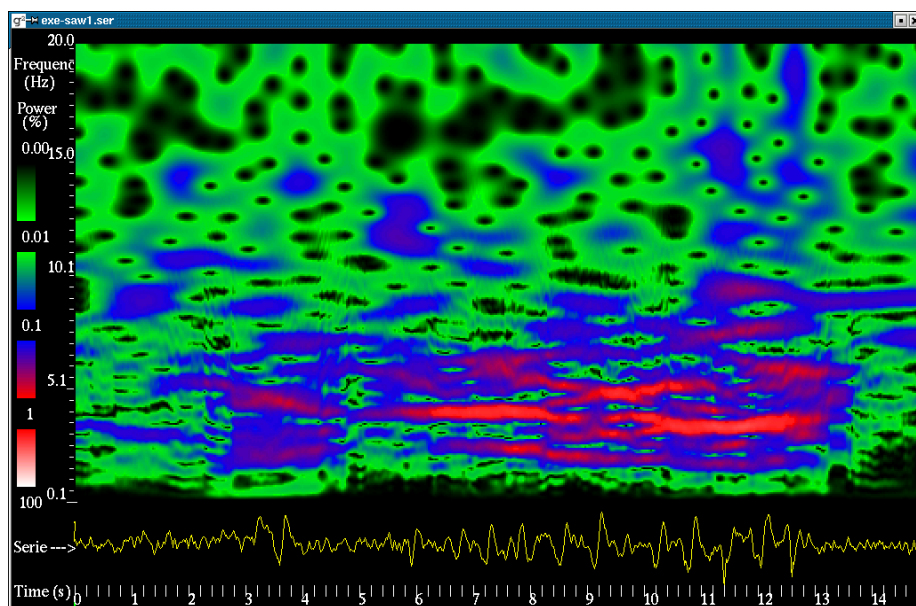
A Figura 1 na próxima página ilustra 3 trechos de sono REM contendo atividade típica do tipo onda em dente-de-serra. A Figura 2 na página seguinte mostra os respectivos diagramas de Wigner (espectrogramas) gerados para esses trechos de sinal. A Figura 3 mostra um trecho de atividade teta rítmica que somente no seu período central preenche os critérios visuais para atividade ODS.

**Figura 1 (a, b, c). Trechos de sono REM contendo atividade típica do tipo onda em dente-de-serra.**

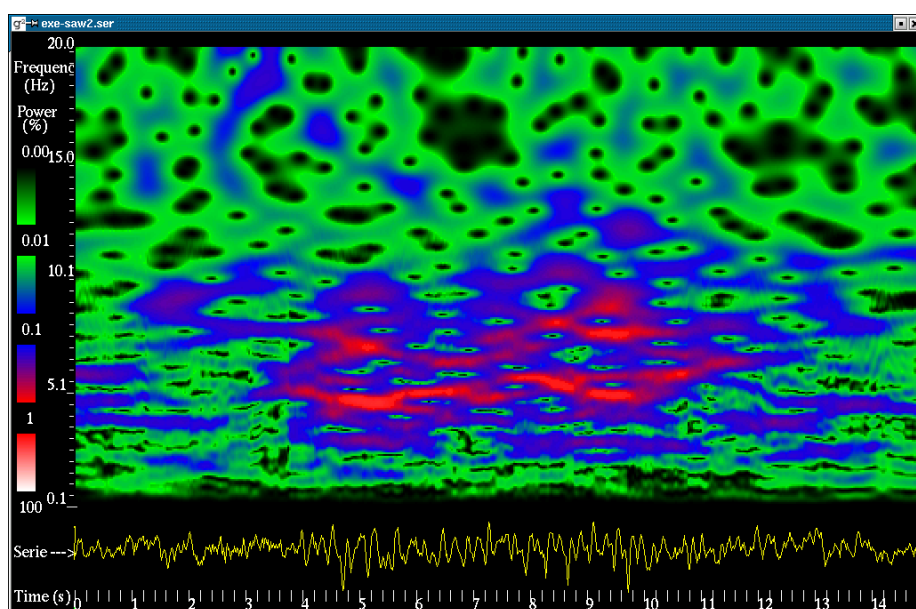
**Figura 2 (a, b, c). Trechos de sono REM contendo atividade típica do tipo onda em dente-de-serra submetidos a decomposição espectral por Transformada de Gabor.**



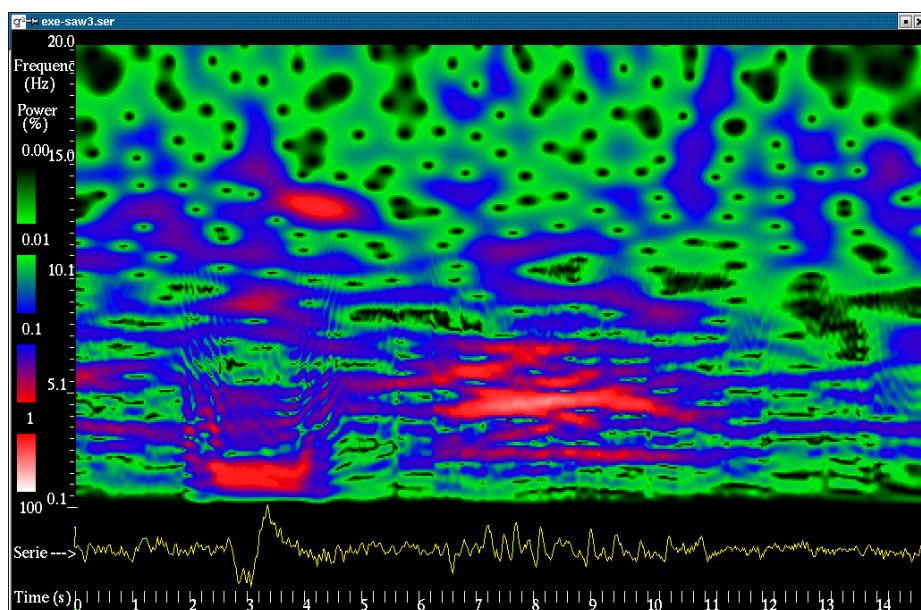
2a)



2b)



2c)



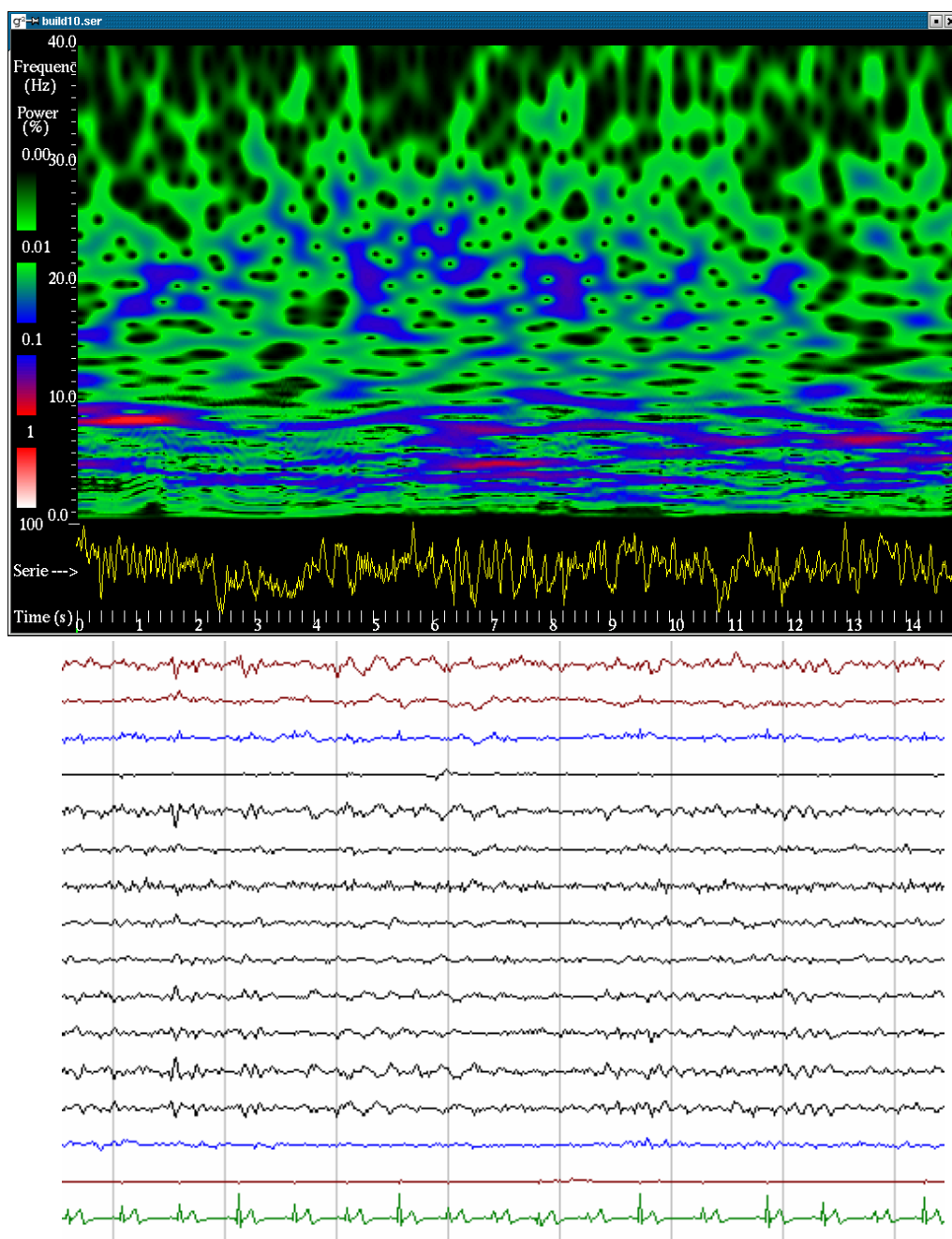


Figura 3 . Um trecho de atividade teta rítmica (metade inferior da figura) que somente no seu período central preenche os critérios visuais para atividade ODS, juntamente com seu espectrograma por Transformada de Gabor (metade superior).

## Discussão e Conclusões

O presente estudo analisou a ocorrência da atividade do tipo ondas em dente-de-serra no sono REM de adultos jovens normais, visualmente e por meio de uma decomposição espectral baseada na transformada de Gabor (GT). Os resultados de prevalência (13.36%), duração média (4.8s) e densidade (1.5/min) de ondas em dente-de-serra encontrados nesta amostra foram congruentes com os relatados na literatura. Somente dois estudos de prevalência das ODS foram encontrados na revisão bibliográfica. O estudo de (Pearl et al, 2002) encontrou uma densidade de 0.97 trechos de ODS por minuto e uma prevalência ao redor de 11% em uma amostra de 20 polissonogramas de adultos jovens normais. O estudo de (Pinto et al, 2002) encontrou uma prevalência de 3.8% ( $\pm 2.9$ ) de ODS no grupo controle normal de um estudo farmacológico com haloperidol.

A análise dos diagramas de Wigner (espectrogramas de Gabor) obtidos permite tecer algumas considerações. Em primeiro lugar, a resolução em tempo-frequência da GT para uma atividade com esta frequência dominante – entre 2- e 7-Hz – ainda encontra limitações importantes. Além disso, este tipo de transformada desconsidera uma informação crítica para a detecção das ODS, que é o seu critério de fase positiva.

Por outro lado, tanto a inspeção visual como a decomposição espectral permitem observar que as ondas em dente-de-serra, mais do que um grafoelemento bem delimitado, podem ser vistas como uma superposição de atividade em diferentes frequências, ou seja, uma composição de ritmos mais básicos. Uma dessas atividades “básicas” – um ritmo teta ao redor de 5-Hz – ocorre de forma bem mais prevalente do que os trechos ODS típicos; de fato, é possível observar muitas vezes uma atividade do tipo *waxing and waning* antecedendo e sucedendo um trecho ODS típico (figura 3).

A compreensão dos mecanismos básicos geradores das ODS permanece sendo um desafio para os neurofisiologistas. As ODS poderiam estar relacionadas com mecanismos de manutenção ou desencadeamento de sono REM, ou poderiam estar associadas com

intensidade ou qualidade de sono REM (qualidade de sono REM sendo outro conceito que ainda não está bem definido), entre outras possibilidades. Talvez uma mudança na perspectiva com que as ODS são vistas – por exemplo, trabalhando-se com a hipótese de que representem uma superposição intermitente, talvez estratégica de ritmos componentes básicos de sono REM, em moldes semelhantes ao que tem sido observado para o ritmo teta hipocampal de ratos em relação a processamento de informação durante o sono REM (Chrobak e Buszáki, 1994; Hölscher et al, 1997; Louie e Wilson, 2001) - possa auxiliar na construção de modelos experimentais mais eficazes para a sua investigação. Uma contribuição útil poderia vir de estudos com implantes de eletrodos de profundidade em pacientes portadores de epilepsia com indicação cirúrgica, da mesma forma como os fusos de sono já foram investigados (Malow et al, 1999).

## Bibliografia

Balzamo, E.; *Papio Anubis*: Um Primate Parmi les Primates. Etats de Vigilance et Activites ponto-Geniculo-Corticales (PGC). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1980, 48:694-705.

Broughton, R., Hasan, J.; Quantitative Topographic Electroencephalographic Mapping During Drowsiness and Sleep Onset, *Journal of Clinical Neurophysiology* 1995, 12(4): 372-86.

Carskadon, M e Rechtschaffen, A.; Monitoring and Staging Human Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 1197-1215.

Chrobak, J.J., Buszáki, G.; Selective Activation of Deep Layer (V-VI) Retrohipocampal Cortical Neurons during Hippocampal Sharp Waves in the Behaving Rat. *The Journal of Neuroscience* 1994, 14(10): 6160-70.

Geisler, P., Meier-Ewert, K., Matsubayashi, K.; 1987; Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987, 67(6):499-507.

Hölscher, C., Anwyl, R., Rowan, M.J.; Stimulation on the Positive Phase of Hippocampal Theta Rhythm Induces Long-Term Potentiation that can be Depotentiated by Stimulation on

the Negative Phase in Area CA1 *In Vivo*. *The Journal of Neuroscience* 1997, 17(16): 6470-77.

Ishiguro, T., Hanamura, S., Otaka, K.; The saw-tooth wave associated with small nystagmus: a study on a narcoleptic patient and her family. *Sleep Research* 1979, 8:195.

Jouvet, M., Michel, F., Mounier, D.; Analyse Électroencéphalographique Comparée du Sommeil Physiologique chez le Chat et chez l'Homme. *Revue Neurologique* 1960, 103(3): 189-205.

Kubicki, S., Hermann, W. M.; The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996, 13(4): 285-294.

Louie, K., Wilson, M. A.; Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron* 2001, 29: 145-56.

Malow, B.A., Carney, P.R., Kushwaha, R., Bowes, R.J.; Hippocampal sleep spindles revisited: physiologic or epileptic activity? *Clinical Neurophysiology* 1999, 110: 687-93.

Meyer, Y.; *Wavelets: Algorithms and applications*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics 1993, 5-12.

Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.; *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related topics*. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.

Pearl, P.L., LaFleur, B.J., Reigle, S.C., Rich, A.S., Freeman, A.A.H., McCutchen, C., et al. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in normal volunteers. *Sleep Medicine* 2002, 3: 255-258.

Pinto Jr., L.R., Peres, C.A., Russo, R.H., Remesar-Lopez, A.J., Tufik, S.; Sawtooth waves during REM sleep after administration of haloperidol combined with total sleep deprivation in healthy young subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002, 35: 599-604.

Rechtschaffen, A., Kales, A.; *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects*. Washington: US Government Printing Office, 1968.

Sato, S., McCutchen, C., Graham, B., Freeman, A., von Albertini-Carletti, I., Alling, D. W.; Relationship between muscle tone changes, sawtooth waves and rapid eye movement during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997, 103: 627-32.

Siegel J.M.; Brainstem Mechanisms Generating REM Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Krieger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., eds.). Philadelphia: W. B. Saunders 2000, 112-133.

Yasoshima, A., Hayashi, H., Iijima, S., Sugita, Y., Teshima, Y., Shimizu, T., et al; Potential distribution of vertex sharp wave and saw-toothed wave on the scalp. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1984, 58(1):73-6.