

Artigo Original

recebido em 29/11/2001 e aceito em 18/08/2002

Redes neurais artificiais na classificação de estados do ciclo sono-vigília em recém-nascidos

*Classifying the sleep-wake states cycle
of neonates using artificial neural
network*

Ronaldo Bosignoli

Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ
e-mail: rb@uss.br

Antonio Fernando Catelli Infantosi

Professor Titular - Programa de Engenharia Biomédica
COPPE/UFRJ Cidade Universitária, Caixa Postal 68510,
Cep.: 21945-970 - Rio de Janeiro, RJ
e-mail: afci@peb.ufrj.br

Resumo

No diagnóstico e prognóstico das condições de saúde de recém-nascidos, a estabilidade do ciclo sono-vigília é de fundamental importância. A ausência de alterações de estado, durante período de uma hora, indica possível disfunção neurológica e necessidade de investigação mais aprofundada. Para auxiliar a clínica neste processo, Redes Neurais Artificiais (RNA) foram desenvolvidas para reconhecimento e classificação dos estados de sono ativo (SA), sono quieto (SQ) e vigília (VIG), sendo cada uma das RNA projetadas de modo independente das demais. As RNA foram estruturadas com neurônios plenamente conectados, função interna tangente hiperbólica, treinamento supervisionado com correção de pesos pela técnica de retropropagação. Para o desenvolvimento e avaliação das RNA, sinais fisiológicos de dez recém-nascidos a termo foram utilizados. A partir de procedimento de otimização da classificação, reduziu-se o número de entradas de cada RNA de 61 parâmetros de potência média por banda de frequência característica dos sinais fisiológicos EEG, EOG, ECG, EMG e ventilação para somente 16. O desempenho das RNA resultou em acurácia entre 95 e 97%, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 97% e 92% para SA, 80% e 99% para SQ e 87% e 99% para VIG. Tal desempenho decorreu da incorporação de parâmetros de outros sinais fisiológicos de recém-nascidos além do EEG.

Palavras-chave: Classificação de estados de sono, EEG neonatal, Redes Neurais Artificiais.

Abstract

In the diagnosis and prognosis of neonatal seizures, stability of the sleep-wake cycle is of vital importance. No change of the sleep-wake states during one hour indicates possible neurological disorder and must be properly investigated. To aid in the clinical decision making, Artificial Neural Networks (ANN) were developed aiming at recognizing and classifying some of the neonatal sleep-wake states, i.e. active sleep (SA), quiet sleep (SQ) and wakefulness (VIG). For each of these states an ANN was structured with fully connected neurons and hyperbolic tangent activation function, using the supervised learning process based on the error back-propagation algorithm. For the validation and improvement of ANN performance, physiologic signals (EEG, EOG, ECG, EMG and ventilation) from ten full-term neonates were acquired. Using an optimization performance criterion of classification, the input of each ANN, initially 61 parameters of mean power within characteristic frequency ranges, were reduced to just 16. The performance of the resulting ANNs were assessed, giving correct classification score of 95% for either SA or SQ, and 97% for VIG, being the worse sensitivity (80%) for SQ and the lower specificity (92%) for SA. The high accuracy scores were achieved by also taking into consideration other physiologic signals rather than just the EEG.

Key words: Artificial Neural Networks, Classification Neonatal EEG, Sleep-wake States

Extended Abstract

Introduction

Sleep-wake states (active sleep - SA, quiet sleep - SQ - and wakefulness - VIG) definitions require coalescence among specific cerebral and/or noncerebral physiologic parameters for an arbitrarily assigned interval of time. Clinical neurophysiologists who visually analyze EEG multiple channels and other physiological signals usually determine the states. This expert decision-making requires both experience and time.

In the diagnosis and prognosis of neonatal seizures, stability of the sleep-wake cycle is of vital importance. The cerebral bioelectrogenesis in neonates reflects the continuous evolution and organization of the sleep-wake states (Scher, 1998). Thus the maturation process imposes another difficulty in classifying these states. Further there is an enormous variability between observers when interpreting the EEG from neonates (Goel et al., 1996), which can result in less than 51% correlation in the classification (Roberts and Tarassenko, 1992).

Neonatal EEG signals have been used in classifying different states (Scher et al., 1997; Shimada et al., 2000). Also, other physiological signals might be used as well as behavioral variables (Stockard-Pope et al., 1992). Using multivariate analysis applied to parameters extracted from EEG and EMG data from neonate human beings, Galhanone et al. (1996) have found 65% of accuracy. With this technique applied to the whole set of physiological signals, Scher et al. (1996) obtained an accuracy of 93.3%.

Artificial Neural Networks (ANN) have been employed for classifying sleep-wake states in EEG from rats (Robert et al., 1997), from young or adult humans (Grozinger et al., 1997, Shimada et al., 2000) and from children with more than six months (Baumgart-Schmitt et al., 1998). In this work ANN was developed aiming at recognizing and classifying sleep-wake states in human full term neonates.

Materials and Methods

EEG signals were acquired from 10 healthy full-term neonates up to three days of birth using the electrode configuration shown in Figure 1. Other four physiologic signals (EOG, ECG, EMG and ventilation) were also collected. Using these polysomnographic data and the behavioral notation the sleep-wake states SA, SQ and VIG for each neonate were classified by specialists (Table 2). The resulting relative duration of these states for the 10 neonates (Table 3), 52% SA, 33% SQ e 15% VIG (total of 4.2 h), is in accordance with Scher (1998).

After anti-alias filtering the signals were sampled at 256 Hz. The Bartlett's periodogram was then estimated for each 5 s duration segments using the Discrete Fourier Transform of five consecutive epochs of 1 s. The resulting 61 parameters of mean power within characteristic frequency ranges of the 16 signals were taken as the input

of ANN. For each sleep-wake states, an ANN was structured with fully connected neurons and hyperbolic tangent activation function, being the supervised learning process based on the error back-propagation algorithm (Figure 2). Using an optimization performance criterion of classification, the input set of parameters was reduced to just 16 (plus one constant value, Figure 3). These input parameters of each ANN were different depending on the sleep-wake state the network was designed to classify (Table 4). Some of the connections between neurons were also eliminated based on its relative importance for the classification. The criterion adopted to establish whether a 20 s duration segment belongs to a specific state was that three of four adjacent segments of 5 s must be correctly classified by the ANN.

Results and Discussion

Considering just the EEG parameters as input to the ANN for SA, denoted by ANN-SA, 64% accuracy (AC) is achieved (Table 5). Adding to the input parameters from EOG and EMG, the accuracy increases to 83% but the specificity (E) becomes worse (54%). Taking also the ventilation, ANN-SA gives an AC=95% and just 2% of false negative (FN) and 3% of false positive (FP). For ANN-SQ the accuracy also increases from 82% to 95% (4% FN and 1% FP) when parameters from other polysomnographic signals rather than just from the EEG were considered in the network input (Table 6). For ANN-VIG with just EEG as input, AC=93% accuracy is obtained but with a very low positive predictive value (VPP=48%) due to the small number of VIG segments compared to that of SA. The VPP increases to 96% (1% FP) and AC reaches 97% when EOG, ECG and ventilation are also input to ANN-VIG.

The increasing in the ANN performance by incorporating other physiological signal rather than just using the neonate EEG agrees with Nunes et al. (1996) who states that the polysomnography increases the acuity of the electroencefalographer. Further the performance of the classifiers based on ANN is superior to that based on multivariate analysis (Galhanone et al., 1996). The ANN classifier's accuracy is near, and even superior, compared to that proposed by Scher et al. (1996) in which discriminant analysis is applied to 60 s duration segments from a set of 32 signals (Table 7).

Conclusion

Features of ANN, such as learning without knowing the solution algorithm, capability of generalization and nonlinear modeling, have been exploited in this work. The methodology of designing three distinct ANN, one for each sleep-wake state and trained separately, results in accuracy of 95% for SA (or SQ) and 97% for VIG, when EEG and other polysomnographic signals from neonates are taken as input of the networks. Additionally, the performance of the classifiers based on ANN is superior, or even near, compared to that based on multivariate analysis.

Introdução

O alto índice de ocorrência de enfermidades e morte (Nunes et al., 1994) em recém-nascidos tem motivado a pesquisa e o desenvolvimento de técnicas de prognóstico e de diagnóstico das condições de saúde como a polissonografia. Schramm et al. (2000) formulam hipótese de prognóstico da síndrome da morte súbita do lactente, baseado na polissonografia de a termos e prematuros. Outros trabalhos, e.g. Thaler et al. (2000), buscam também caracterizar possíveis eventos de mortalidade durante o período de nascimento.

O eletroencefalograma (EEG), atividade elétrica do córtex cerebral captada sobre o couro cabeludo, tem sido largamente empregado na clínica (Niedermeyer e Lopes da Silva, 1998). Alterações no EEG de recém-nascidos (NB) têm sido apontadas como correlacionadas ao crescimento de dendritos e axônios, à formação de sinapses, à mielinização, ao desenvolvimento bioquímico de neurônios e glia, e a certas patologias (Scher, 1998). O desenvolvimento da bioeletrogênese cerebral do NB se manifesta através da permanente evolução e organização dos estados do ciclo de sono-vigília (Scher, 1998). O percentual de tempo no qual o NB permanece em vigília (VIG), sono ativo (SA) e sono quieto (SQ) revela as condições do seu estado de saúde (Scher, 1998). A permanência de um dos estados por mais de uma hora revela ser essencial uma análise minuciosa do NB na busca de possível disfunção neurológica (Vaadia et al., 1989). Logo, o conhecimento e a análise deste ciclo tem um grande valor no prognóstico para o NB, sendo fundamental que se reconheça os estados distintos (Lombroso, 1993).

Sinais EEG de recém-nascidos têm sido utilizados na classificação do sono em diferentes estágios: VIG, SA e SQ (Havelicek et al., 1975, Galhanone et al., 1996, Scher et al., 1997, Grozinger et al., 1997, e Shimada et al., 2000). Na polissonografia de recém-nascidos, registros de outros sinais fisiológicos (Eletromiograma-EMG, Eletroculograma-EOG, Eletrocardiograma-ECG e ventilação) com as anotações simultâneas das respectivas características dos sinais e das variáveis comportamentais (Tabela 1) são realizados. Segundo Stockard-Pope et al. (1992), a classificação do sono nesses estados baseia-se em características destas variáveis fisiológicas, e.g. regularidade da respiração, e nas variáveis comportamentais. A dificuldade na classificação decorre do processo de desenvolvimento cortical, de artefatos nos sinais e do conhecimento e experiência do especialista.

Roberts e Tarassenko (1992) apontam a complexidade desta classificação e comentam que correlação entre observadores pode ser menor que 51%. A grande variabilidade interobservadores na interpretação do EEG de recém-nascidos é também confirmada por Bell et al. (1990) e Goel et al. (1996). Para diminuir essa variabilidade e tornar possível o diagnóstico do estado do sono, o especialista se utiliza, além dos sinais (EEG, EOG, ECG, EMG e ventilação), necessariamente das anotações das variáveis comportamentais ou de gravações em vídeo do exame, podendo ainda realizar a classificação em conjunto e de comum acordo com outro especialista. Um manual que procura padronizar regras para quantificar e qualificar trechos desses sinais com vistas a reprodutibilidade de resul-

Tabela 1. Características fisiológicas e comportamentais dos estados do ciclo sono-vigília (Stockard- Pope *et al.*, 1992).

Table 1. Physiologic and behavioural characteristics of the sleep-wake states for neonates. VIG: wakefulness; SA: active sleep; SQ: quiet sleep (Stockard- Pope *et al.*, 1992).

Estado	Fisiológicas				Comportamentais			
	Vent.	EOG	EMG	EEG	Olhos	Movimento Corporal	Movimento Facial	Outros
VIG	Irregular	EM presente	Fásico	LVI, Misto	Abertos, piscando, brilhantes, ativos	Lento, remexendo, rápido, sacudindo, sobressalto espontâneo	Franze sobrançelha, sorri, suga, faz caretas	Ereção peniana, vocalização
SA	Irregular	REM presente	Baixo nível	LVI, Misto	Fechados	Lento, remexendo, sobressalto espontâneo	Franze sobrançelha, sorri, suga, faz caretas	Ereção peniana, vocalização
SQ	Regular	REM ausente	Alto nível (fásico)	HVS, TA	Fechados	Sobressalto espontâneo	Relaxado e sacode mandíbulas	_____

VIG: estado de Vigília; SA: Sono Ativo, SQ: Sono Quietos;

EM: Eyes Movement; REM: Rapid Eyes Movement; LVI: Low Voltage Irregular; HVS: High Voltage Slow; TA: Tracé Alternant.

tados existe desde 1968 (Rechtschaffen e Kales). Vários têm sido os procedimentos recomendados na classificação do sono em NB, e.g. classificar trechos de 20 s de duração (Grozinger et al., 1997). Recentemente, análise e revisão dos princípios e procedimentos de registros dos sinais fisiológicos foram feitas por Penzel e Contradt (2000).

Metodologias de análise quantitativa e outras consideradas técnicas inteligentes têm sido empregadas na classificação de estados do ciclo sono-vigília de recém-nascidos. Galhanone *et al.* (1996) usaram a análise multivariada aplicada a parâmetros espectrais extraídos de trechos de quatro segundos de uma única derivação EEG e do EMG submentoniano, tendo obtido acurácia de aproximadamente 65% para 11 min de polissonografia de seis recém-nascidos a termo. Scher et al. (1996) aplicaram esta mesma técnica a parâmetros extraídos, a cada minuto, dos sinais de polissonografia de NB a termo e prematuro, obtendo acurácia de 93,3% de acerto. Quando somente o ECG e a ventilação eram usados a acurácia diminuía para 85%. A importância do sinal ECG na polissonografia é reforçada pelo trabalho de Munger et al. (1998) que concluem que alterações de estado de a termo saudáveis estão relacionadas às variações de volume de sangue no cérebro.

Técnicas inteligentes, baseadas em Redes Neurais Artificiais (RNA), têm sido empregadas no reconhecimento de padrões do EEG, tais como para classificação do complexo-K (Jansen, 1990, Bankman *et al.*, 1992, Jansen e Desai, 1994), de segmentos pontanda (Jandó *et al.*, 1993) e maturação (Moreno *et al.*, 1995) e em epilepsia (Webber *et al.*, 1990, Wilson *et al.*, 1991, Gabor e Seyal, 1992, Webber *et al.*, 1994).

Na classificação de estados do sono utilizando-se RNA devem-se citar os trabalhos com EEG de ratos (Coimbra *et al.*, 1994, Robert *et al.*, 1997), de humanos jovens ou adultos (Roberts e Tarassenko, 1992, Pfurtscheller *et al.*, 1992, Schaltenbrand *et al.*, 1993, Grozinger *et al.*, 1995, Grozinger *et al.*, 1997, Shimada *et al.*, 1998, 2000) e para maiores de seis meses (Baumgart-Schimitt *et al.*, 1998). Uma avaliação crítica da aplicação desta técnica a sinais de humanos nesta faixa etária encontra-se em Dorffner (1997), o qual aponta ser a RNA uma alternativa efetiva no reconhecimento de padrões de sono. O presente artigo descreve o desenvolvimento de RNA para o reconhecimento de padrões do ciclo sono-vigília de recém-nascidos a termo com vistas a estabelecer metodologia inteligente para esta faixa etária e que, em médio prazo, possa ser empregada na monitorização de recém-

nascidos internados em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal.

A Polissonografia e o ciclo sono-vigília em recém-nascidos

Nunes *et al.* (1996) descrevem polissonografia como a técnica na qual se obtém o EEG relacionado a diversas variáveis fisiológicas, tais como respiração, frequência cardíaca, movimentos oculares e EMG. Além disso, cita a realização do registro simultâneo destes sinais e da atividade comportamental através de um sistema de vídeo (videopolissonografia). Tal atividade também pode ser acompanhada pelo preenchimento periódico (e.g., a cada minuto, conforme Bokehi (2000)) de formulários padronizados, ao invés do sistema de vídeo. Em quaisquer dos casos, a polissonografia aumentaria a acuidade da eletroencefalografia ao considerar aspectos comportamentais.

A disposição e o número de eletrodos para aquisição do EEG de recém-nascidos, baseia-se no Sistema Internacional 10-20 modificado (Stockard-Pope *et al.*, 1992, AEEGS, 1996), devido à menor circunferência da cabeça e à fragilidade do NB. Não há ainda, entretanto, consenso quanto ao melhor número e a posição mais adequada destes eletrodos, e.g. Thornberg e Ekström-Jodal (1994), utilizam dois eletrodos na monitorização do EEG, Nunes *et al.* (1997) usam doze eletrodos para o estudo da maturação.

Segundo Lombroso (1993), a atividade cerebral dos recém-nascidos é predominantemente em estados de sono. O sinal EEG do recém-nascido a termo normal, conforme Nunes *et al.* (1996), pode ser organizado em cinco estados. O estado I caracteriza-se pela respiração regular, olhos fechados, nenhum movimento de cabeça ou membros, enquanto que no estado II, também com os olhos fechados, caracteriza-se pela respiração irregular existindo pequenos movimentos corporais. Por outro lado, no estado III, o NB encontra-se com os olhos abertos e em alerta, porém inativo, em contraposição ao estado IV (olhos abertos) quando apresenta movimentos bruscos, sem, entretanto, chorar. Finalmente, no estado V, com os olhos abertos ou fechados, o NB está agitado e chorando.

Os três primeiros estados são considerados os mais relevantes para análise (Stockard-Pope *et al.*, 1992). O estado I está associado ao SQ, o estado II ao SA e os demais à VIG (Nunes *et al.*, 1996). Segmentos de EEG não reconhecidos como pertencentes a um destes três estados são denominados transitórios ou transientes. Na VIG o recém-nascido está com os olhos abertos e aparência alerta e desperta, os movimentos do corpo

são aleatórios, vocaliza, respira irregularmente, o EMG é fásico e o EEG não tem artefatos excessivos, apresentando comumente os padrões de eletrográficos LVI (Low Voltage Irregular) e o Misto. O LVI é caracterizado pela baixa amplitude (20 a 50 μV) e pela mistura de atividades lentas delta e teta com frequências mais rápidas, distribuídas pelo couro cabeludo de forma contínua e difusa. O Misto apresenta amplitude entre 40 e 100 μV e atividade difusa, constante e regular nas faixas delta e teta com alguma atividade nas faixas alfa e beta.

Em SA (ou REM) os movimentos oculares são rápidos, normalmente laterais, ocorre movimentos corporais, queda do tônus muscular (mais evidente a partir de 40 sem.), ereção peniana e alterações do ritmo cardíaco e da resistência da pele, a respiração é frequentemente irregular com períodos de apnéia. O EEG não apresenta padrões contínuos e se caracteriza por um padrão simples de baixa amplitude ou superposto com ondas lentas, semelhante aos padrões de VIG. Normalmente o Misto aparece após o período de VIG e, o LVI, logo após o período de SQ.

No estado de SQ (não-REM) raramente ocorre movimento ocular simples, a respiração é regular, os movimentos corporais são raros, há movimentos ocasionais da boca e expressões de susto, a atividade muscular é consideravelmente reduzida em relação às outras fases e o tônus muscular retorna ao nível normal. O EEG apresenta dois padrões, HVS (*High Voltage Slow*) e TA (*Tracé Alternant*); o primeiro na banda de frequência de 0,5 a 4 Hz com amplitude variando de 50 e 200 μV misturadas às ondas rápidas de menor amplitude. O TA apresenta ondas lentas (1 a 4 Hz) de alta amplitude (50 e 200 μV) e transientes aleatórios rápidos de baixa amplitude (20 e 40 μV), semelhante à atividade LVI. Logo após o nascimento a termo, o padrão TA prevalece no EEG, sendo que o padrão HVS aumenta progressivamente durante o estado SQ até tornar-se predominante por volta da 4ª a 5ª semana com alguns breves períodos de TA, e então tende a desaparecer completamente (Lombroso, 1993, Nierdemeyer, 1998).

Aquisição e Pré-Processamento

Dez recém-nascidos a termo, normais, com até três dias de pós-parto, foram sujeitos deste estudo. Os exames foram realizados no período diurno, no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Instituto Fernandes Figueira (LNC/IFF), após amamentação da criança e durante sono espontâneo. Os recém-nascidos apresentavam peso de nascimento normal (2500-

4000 g), índice de Apgar maior que sete (no primeiro e quinto minutos), e exame físico e neurológico também normais. Além destas informações, outros dados de interesse clínico, tais como data e hora de nascimento, motivo de internação, idade gestacional e concepcional (IC) e uso de medicação foram também anotados. A polissonografia foi realizada na presença de um membro do corpo clínico do Hospital após ter sido obtido o consentimento livre e esclarecido, fornecido por escrito pelos pais ou responsável e na presença de pelo menos um destes.

O protocolo de aquisição dos sinais EEG foi estabelecido em conjunto com especialistas médicos do LNC/IFF e tomando-se por base as recomendações da "American EEG Society": nove eletrodos simetricamente posicionados em ambos os hemisférios sobre escalpo (Figura 1) e adquiridas 12 derivações EEG bipolares (Fp2-C4, Fp1-C3, C4-O2, C3-O1, Fp2-T4, Fp1-T3, T4-O2, T3-O1, T4-C4, C4-Cz, Cz-C3, C3-T3). Os outros sinais fisiológicos adquiridos foram duas derivações EOG (Pg1-A1 e Pg2-A1), o EMG submentoniano (montagem bipolar) e a derivação D1 do ECG. O sinal de ventilação foi captado por meio de cinta abdominal usada em cinco dos recém-nascidos (Tabela 2). Em geral, a duração do exame foi de no mínimo 60 minutos, podendo ser interrompido por solicitação dos pais ou por alteração das condições de saúde do recém-nascido, sendo em ficha apropriada anotado, por um especialista, o comportamento do NB a cada minuto.

Os sinais fisiológicos foram registrados em papel (polígrafo EEG-5414K, Nihon Kohden) e também armazenados em fita (gravador Teak de 22 canais XR7000). A estes sinais aplicou-se filtragem passa-faixa (frequência de corte inferior de 0,5 Hz e superior de 35 ou 70 Hz), e realizou-se a amostragem em 256 Hz usando-se a placa A/D de 16 bits (DAQpad-MIO-16XE-50 de 16 canais - National Instruments) e um microcomputador portátil Pentium 133MHz (Magitronic). Nos casos de amostragem do sinal de ventilação, a derivação Fp2-C4 não foi amostrada. O software de aquisição, desenvolvido em LabView no Laboratório de Processamento de Sinais e Imagens do PEB/COPPE-LAPIS, permite a identificação automática e controle da A/D.

Os exames foram classificados em estados do ciclo sono-vigília por meio de inspeção visual do registro em papel de todos os sinais fisiológicos por especialista, que considerou também as anotações comportamentais. Devido à variabilidade interindividual dos NB e ao próprio protocolo experimental adotado, a

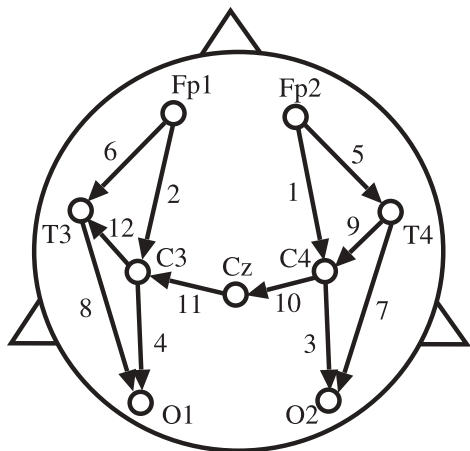


Figura 1. Protocolo de montagem dos eletrodos para aquisição do EEG de recém-nascidos. Região anatômica da localização dos eletrodos é indicada por letras (Fp: fronto polar; C: central; T: temporal; O: occipital), as quais são seguidas por números indicando o hemisfério esquerdo (ímpar) ou direito (par) ou pela letra z (linha média). A derivação EEG bipolar é indicada somente por números. **Figure 1.** Bipolar electrode montage for acquiring EEG from neonates. Anatomic region of the electrode is indicated by letters (Fp: front polar; C: central; T: temporal; O: occipital) which are followed by numbers indicating the hemisphere (odd: left, even: right hemisphere) or by the letter (z: midline). Bipolar EEG recording is designed only by numbers.

Tabela 2. Duração, em minutos, dos segmentos polissonográficos classificados como SA, SQ e VIG para cada recém-nascido e para o conjunto dos 10 recém-nascidos. (*) indica o recém-nascido para os quais adquiriu-se também o sinal de ventilação. **Table 2.** Duration in minutes for the segments of the polysomnographic signals classified as SA, SQ and VIG for each neonate and for all neonates. (*) indicates the neonate from whom ventilation was also acquired.

Estado	NB										Total
	1*	2*	3*	4*	5*	6	7	8	9	10	
VIG	10,4	—	14,6	5,0	1,6	—	—	—	5,2	1,6	38,4
SA	31,6	10,6	32,3	—	41,6	4,4	4,0	4,4	—	—	128,9
SQ	9,1	14,3	12,6	—	23,7	4,8	8,0	2,0	6,0	5,2	81,7
Total	51,1	24,9	59,5	5,0	66,9	9,2	12,0	6,4	11,2	6,8	249

duração dos segmentos identificados como pertencentes a um determinado estado de sono varia consideravelmente entre os NB, podendo inclusive não ter sido possível identificar todos os estados em um mesmo NB (Tabela 2).

A curta duração de VIG em alguns dos NB deveu-se, talvez, ao exame ter sido realizado após amamentação ou, conforme Carroll *et al.* (1999), a distribuição temporal dos estados ser dependente do estresse do parto. Para os estados SA e SQ (e.g., NB #4 e #10) a curta duração resultou da rejeição de trechos do sinal contaminados por artefatos. Para o conjunto dos NB, a duração relativa dos estados do ciclo sono-vigília, 52% SA, 33% SQ e 15% VIG, é compatível com a distribuição temporal destes estados em NB normais, que é de 40-50% para SA e 35-40% para SQ (Scher, 1998).

Com base na classificação realizada (duração total de 4,2 h), calculou-se a Transformada Discreta de Fourier de trechos de 1 s de duração e, então, esti-

mou-se (periodograma de Bartlett) a densidade espectral de potência de cinco trechos consecutivos de sinal (assumido estacionário, conforme Lopes da Silva, 1998), mantendo-se, assim, resolução em frequência de 1 Hz. O número de trechos de 5 s para cada estado de sono é mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Duração total em horas e número de segmentos de 5 s para os estados SA, SQ e VIG. (*) indica a duração total dos segmentos de polissonografia que incluem o sinal de ventilação. **Table 3:** Sleep estate distribution of 5 s data segments and total duration in hours for SA, SQ and VIG. (*) indicates this duration when the ventilation signal is included in the polysomnography.

	VIG	SA	SQ
3,4 h*	420	1.480	560
4,2 h	504	1.628	872

Arquitetura das RNA e sinais de ativação

Para cada estado do ciclo sono-vigília foi projetada uma RNA, de atuação independente das outras duas. As RNA foram desenvolvidas de maneira semelhante, utilizando-se mesma padronização de sinais e de arquitetura inicial de rede. Durante o desenvolvimento de cada RNA, realizou-se uma otimização do número de sinais e dos parâmetros de entrada da rede.

Entrada, Critérios de Classificação e Avaliação da RNA

Com vistas a incorporar uma abordagem espaço-temporal, todas as 11 (ou 12) derivações EEG foram consideradas e cada RNA foi, inicialmente, desenvolvida tendo como variáveis de entrada 25 parâmetros de potência relativa (% da potência total) nas frequências de 1 a 25 Hz, para cada um dos 16 sinais fisiológicos. Durante o processo de desenvolvimento das RNA, considerando o apontado por Scher *et al.* (1996), o número de parâmetros de entradas de cada sinal do EEG foi reduzido utilizando-se o parâmetro espectral de potência média relativa nas faixas de frequência características: delta (1-3 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz) e beta (14-25 Hz), resultando em quatro parâmetros por derivação. Para o ECG, EMG, EOG e a Ventilação foram também extraídas as potências médias relativas, em faixas de frequência característica do espectrograma de trechos de 5 s destes sinais investigada para estados distintos do ciclo sono-vigília, e tomando-se por base a literatura específica. Para os dois sinais EOG e para a ventilação foram utilizadas as mesmas bandas estabelecidas para o EEG; no caso do sinal de ventilação observou-se o limite máximo de 10 Hz. Com relação ao ECG, observada a similaridade das estimativas espectrais de potência para os três estados do ciclo e a evidencia de três faixas distintas, 1-4 Hz (potência relativa elevada), 5-10 Hz (baixa) e 11-35 Hz (média), foram extraídos os três parâmetros espectrais para estas faixas. Tendo-se constatado que para a maioria dos NB o EMG encontrava-se contaminado pelo ECG, os parâmetros de potência média relativa das bandas 1-4 Hz, 5-8 Hz e 9-35 Hz foram extraídos. Tal procedimento resultou em um conjunto de 61 parâmetros de entrada para as RNA.

Cada RNA foi projetada para classificar segmentos de exame com duração de 20 s (Rechtschaffen e Kales, 1968). O critério de classificação consistiu em considerar como pertencente a uma determinada classe o segmento que contivesse pelo menos três dos quatro trechos de 5 s ativados pela RNA como

pertencentes a esta classe. Por facilidade, designou-se vetor como o conjunto de parâmetros de potência extraídos dos sinais fisiológicos de 20 s de duração, resultando em 600 vetores (correspondendo a 3,4 h de exame), os quais foram separados aleatoriamente em dois sub-conjuntos, mantendo-se, porém, a proporcionalidade da classificação original. O primeiro (400 vetores) foi usado para treinamento da RNA e, o segundo, para teste, consistiu de 124 vetores classificados como SA, 46 vetores SQ e 30 VIG. Alternativamente, poder-se-ia subdividir o conjunto original de vetores em três com vistas a se efetuar a validação cruzada (Dorfner, 1997), entretanto devido ao número limitado de vetores, em particular do estado VIG, isto resultaria em um número de vetores para treinamento da rede inferior a cinco vezes o número de neurônios desta, podendo não assegurar a generalização e, talvez, implicando em super-treinamento, conforme apontado por Hudson e Cohen (2000).

Na avaliação das RNA, os índices de desempenho de acurácia, sensibilidade, especificidade e, valores preditivos positivo e negativo foram utilizados. A acurácia, tomada como índice global, definido por (Iatros, 2001):

$$AC = (VP+VN) / (VP+VN+FP+FN), \quad (1)$$

onde, por exemplo, o número de segmentos SA de 20 s classificados corretamente como SA pela RNA-SA é denotado por *VP* (verdadeiro positivo) e os classificados erroneamente como não pertencentes a classe SA são os falsos negativos (*FN*). O número de segmentos SQ ou VIG de 20 s classificados corretamente como não SA pela RNA-SA é denotado por *VN* (verdadeiro negativo) e os segmentos SQ ou VIG classificados falsamente por SA pela RNA-SA se constituem nos falsos positivos (*FP*). Considerando tais definições tem-se, então, os índices:

$$\text{Sensibilidade} \quad S = VP / (VP+FN) \quad (2)$$

$$\text{Especificidade} \quad E = VN / (VN+FP) \quad (3)$$

$$\text{Valor Preditivo Negativo} \quad VPN = VN / (VN+FN) \quad (4)$$

$$\text{Valor Preditivo Positivo} \quad VPP = VP / (VP+FP) \quad (5)$$

Projeto das RNA

Cada RNA foi estruturada com a arquitetura de rede neural descrita por Werbos (Werbos, 1990), tendo ini-

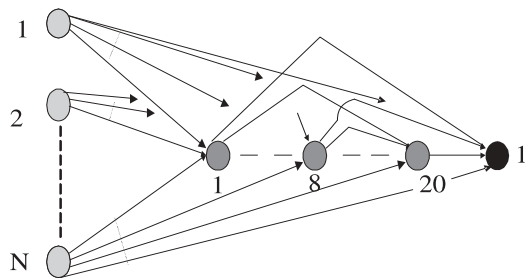


Figura 2. Arquitetura Inicial de cada Rede Neural. (1, N) entradas, (1-20) neurônios intermediários, (1) saída. **Figure 2.** Initial network design of each ANN. (1, N) inputs, (1-20) hidden neurons, (1) output.

cialmente todos os seus neurônios ou elementos processadores (EP) plenamente conectados e, tomando-se por base Shimada *et al.* (1998), 20 neurônios entre as entradas e a saída (Figura 2). Cada EP foi projetado tendo como função interna a tangente hiperbólica. As RNA têm um único elemento de saída com resposta binária (± 1), que se positivo indica o segmento como pertencente a classe em análise. As RNA foram desenvolvidas na linguagem de programação Fortran 90, e implementadas em um microcomputador PC K6-II 333 MHz.

O treinamento utilizado foi o supervisionado com correção de pesos pela técnica de retropropagação (Werbos, 1990). Conforme recomendado por Hudson e Cohen (2000), utilizou-se um número de vetores para treinamento da rede (400) superior a cinco vezes o número de neurônios desta, assegurando assim sua capacidade de generalização e, conseqüentemente, evitando o super-treinamento. Considerando não existir um critério bem estabelecido para a interrupção do treinamento (Haykin, 1999), adotou-se como critério interrompê-lo quando o número de vetores do conjunto de teste classificados erroneamente fosse um mínimo e também se pudesse considerar adequada à capacidade de generalização da RNA (Haykin, 1999, Capítulo 6.3, p. 153).

Ainda durante o treinamento, com objetivo de otimizar o tempo do processo de convergência da RNA e de sua estrutura de ligações, algumas das conexões sinápticas entre os EP da estrutura inicial da rede foram zeradas (Haykin, 1999, Capítulo 6.17, p. 208), sem, no entanto, alterar significativamente a capacidade de generalização. Deste modo, também se dificulta o aprendizado de ruídos ou interferências pela rede (Haykin, 1999). Assim, novamente baseado no comportamento do erro, obteve-se uma rede me-

nor e igualmente eficiente quanto àquela com as conexões originárias.

O procedimento de redução da dimensionalidade consistiu em analisar o erro de classificação da rede treinada com os 16 sinais fisiológicos (61 parâmetros) ao se substituir os parâmetros de entrada relativos a um dos sinais pelos respectivos valores esperados (Amaral *et al.*, 1998). Perturbações menores que 5% na acurácia da RNA resultaram em considerar o sinal fisiológico em questão como não relevante para a classificação final. Isto resultou em diminuição do número de sinais de entrada da RNA a duas derivações EEG e três outros sinais fisiológicos (Tabela 4).

Tabela 4. Sinais fisiológicos de ativação das RNA de SA, SQ e VIG. (.) indica o número de parâmetros espectrais extraídos, totalizando as N=16 entradas da rede. **Table 4.** Physiological input signals for each ANN (SA, SQ and VIG). (.) indicates the number of spectral parameters extracted from a signal, resulting in N=16 inputs.

RNA	SA	VIG, SQ
N (16)	T4-Cz (4)	Cz-T3 (4)
	Fp2-O2 (4)	Fp1-O1 (4)
	EOG (3)	EOG (3)
	Vent. (2)	Vent. (2)
	EMG (3)	ECG (3)

Adotando-se esse procedimento, os sinais de ativação para a RNA-VIG e RNA-SQ foram os EEG (derivações: Cz-T3, Fp1-O1), EOG (1-13 Hz), ECG e Ventilação (1-7 Hz). Para a RNA-SA, além da Ventilação e do EOG, duas diferentes derivações EEG (T4-Cz, Fp2-O2) e o EMG ao invés do ECG, foram selecionados. Desta forma, o número de parâmetros de ativação da rede, extraídos de todos sinais de polissonografia, foi reduzido para 16. Similarmente ao feito por Haykin (1999, Capítulo 6.2, p. 142) em RNA de retropropagação, acrescentou-se no vetor de entrada um valor constante negativo (-0,1), em particular, devido aos parâmetros fisiológicos extraídos serem todos positivos.

Utilizando-se procedimento similar ao adotado por Grozinger *et al.* (1997), reduziu-se gradativamente o número de neurônios da camada intermediária, inicialmente de 20, até que o erro de classificação da RNA se mantivesse praticamente inalterado. Assim, cada RNA de classificação de estados do ciclo sono-vigília de recém-nascidos resultou em arquitetura constituída de 17 entradas, um único EP de saída e 11 EP entre as entradas e a saída (Figura 3).

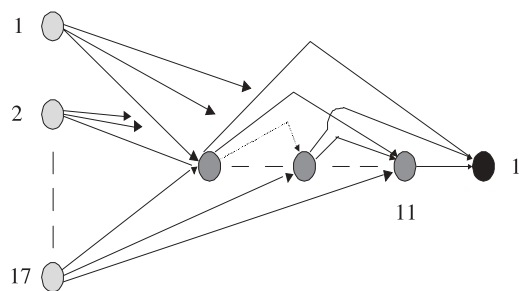


Figura 3. Arquitetura Final de cada Rede Neural. (1-17) entradas, (1-11) neurônios intermediários, (1) saída.
Figure 3. Final network designed for each ANN. (1, 17) inputs, (1-11) hidden neurons, (1) output.

Resultados

Quando ativada somente com parâmetros extraídos do EEG (T4-Cz, Fp2-O2), a RNA-SA classificou falsamente (FP) 9% dos SQ e VIG, deixando de classificar corretamente (FN) 27% dos SA. Logo, embora com acurácia de 64% (Tabela 5), o valor preditivo negativo de 50% indica claramente um desempenho insatisfatório. Ao se acrescentar à entrada da RNA-SA os parâmetros do EOG e do EMG, o classificador melhora sua acurácia (83%), porém piora a especificidade (54%). Acrescentando-se também à entrada da RNA-SA parâmetros extraídos do sinal de ventilação, obtém-se acurácia de 95% e somente 2% de FN e 3% de FP, resultando em um classificador com índices de desempenho superiores a 92%.

A RNA-SQ treinada somente com as duas derivações EEG (Cz-T3, Fp1-O1), apesar de ter acurácia de 82% (Tabela 6), resultou em sensibilidade de apenas 46% (12% FN). Além disso, constatou-se 6% FP, sendo a maioria (88%) de SA. Acrescentando-se parâmetros extraídos do EOG, ECG e Ventilação à entrada da RNA quando do treinamento, a acurácia e a sensibilidade

aumentam para 95% e 80%, respectivamente, ocorrendo somente 4% FN e 1% de FP.

Para a RNA-VIG, inicialmente treinada com somente as duas derivações EEG (Tabela 6), embora a acurácia de 93% seja elevada (2% FN, 5% FP), a sensibilidade (66%, i.e. 6 FN) e, em particular, o valor preditivo positivo (48%, i.e. 13 FP) são baixos. O resultado deste último índice se deve ao número de segmentos de VIG ser muito menor que o de SA (Tabela 3), implicando que 84% dos FP classificados pela RNA-VIG são SA. Treinando-se a rede com parâmetros do EOG, ECG e Ventilação, a sensibilidade e o valor preditivo positivo aumentam para 87% (ou seja, 4 FN) e 96% (somente 1 FP), respectivamente.

Discussão

Os desempenhos das RNA com os 16 parâmetros extraídos dos cinco sinais fisiológicos resultaram em acurácia de 95% para SA e SQ, e de 97% para VIG, sendo que para essas duas últimas redes a sensibilidade ficou em 80% e 87% respectivamente. O elevado percentual de acerto na classificação só foi possível pela incorporação de parâmetros de outros sinais fisiológicos de recém-nascidos, além daqueles do EEG. Esta melhoria de desempenho concorda com o apontado por Nunes *et al.* (1996) de que a polissonografia aumenta a acuidade da eletroencefalografia. Além disso, os resultados obtidos são compatíveis com o procedimento do especialista no reconhecimento de estados do ciclo sono-vigília, o qual utiliza não somente o EEG, mas também os demais sinais fisiológicos e anotações comportamentais.

A redução de dimensionalidade baseou-se no desempenho das RNA, permitindo reduzir o número inicial de 61 parâmetros espectrais de potência média relativa para somente 16. Procedimento similar, descrito por Dorffner (1997), para o sistema SASCIA - *Sleep Analysis System to Challenge Innovative Artificial Networks*

Tabela 5. Desempenho da RNA-SA para diferentes conjuntos de parâmetros extraídos de sinais fisiológicos. S= sensibilidade, E= especificidade, VPP= valor preditivo positivo, VPN= valor preditivo negativo e AC= acurácia, todos em porcentagem.

Table 5. Performance of the ANN-SA for different sets of input parameters extracted from polysomnographic signals. S= sensitivity, E= specificity, VPP= positive predictive value, VPN= negative predictive value and AC= accuracy. All parameters in percentage.

Sinais	S	E	VPP	VPN	AC
EEG	59	73	73	50	64
EEG, EOG, EMG	97	54	79	97	83
EEG, EOG, EMG, Vent.	97	92	95	95	95

Tabela 6. Comparação do desempenho entre RNA para os estados SA, SQ e VIG tendo como entradas da rede somente parâmetros do EEG ou de todos os sinais de polissonografia. **Table 6.** Comparison of the performance of ANN for the states SA, SQ and VIG designed with different set of input parameters: from EEG or from all the polysomnographic signals.

Índices (%)	SA		SQ		VIG	
	EEG	EEG, EOG, EMG, Vent.	EEG	EEG, EOG, ECG, Vent.	EEG	EEG, EOG, ECG, Vent.
S	59	97	46	80	66	87
E	73	92	93	99	94	99
VPP	79	95	67	95	48	96
VPN	50	95	85	94	97	98
AC	64	95	82	95	93	97

(Baumgart-Schmitt *et al.*, 1998), resultou em diminuição de 200 para 12 entradas. Para as RNA de classificação de SQ e VIG os mesmos parâmetros de entrada foram selecionados; porém para a RNA-SA, além da ventilação e do EOG, outras derivações EEG e o EMG, em lugar do ECG, resultaram em melhor acurácia. No que concerne à ventilação, esta apresenta distinção reconhecida entre os três estados; no SQ a respiração é regular, no SA é irregular com freqüentes períodos de apnéia e na VIG é irregular (Lombroso, 1993). Quanto ao EOG, sua importância decorre, provavelmente, da distinção de suas características entre os estados de sono ativo (REM) e sono quieto (não-REM). A importância do EOG e da ventilação para o reconhecimento do ciclo sono-vigília é apontada por Kamp *et al.* (1998).

Para RNA-SA, a existência de parâmetros do EMG na entrada da rede deve-se, talvez, à diminuição do tônus muscular durante SA, enquanto que em SQ o tônus é normal e em VIG o EMG é fásico e os movimentos corporais aleatórios. O fato do ECG não ser entrada da RNA-SA, ao contrário do que ocorreu com as RNA-SQ e RNA-VIG, deve-se ao EMG estar contaminado pelo ECG e, portanto, a informação da atividade cardíaca do recém-nascido estar indiretamente sendo considerada no classificador RNA-SA.

As RNA-SQ e RNA-VIG têm parâmetros de entradas de derivações EEG homólogas de hemisférios distintos em comparação com a RNA-SA, indicando talvez uma predominância de um hemisfério sobre o outro, em determinadas faixas de freqüência, durante sono REM e não-REM, conforme descrito por Roth *et al.* (1999) e Obermeyer *et al.* (1997).

Treinando-se as três RNA com um mesmo conjunto de entradas, e.g. RNA-SQ (ou VIG) treinada com os mesmos parâmetros extraídos dos sinais selecionados para RNA-SA, -resultou em diminuição da acurácia para cerca de 85%. Este resultado sugere a adequação do procedimento adotado para seleção dos sinais fisiológicos, dos quais foram extraídos os parâmetros de entrada das redes. Além disso, indicam que o conhecimento adquirido pela rede é capaz de estruturar o processo de reconhecimento de SA a partir dos 16 parâmetros dos cinco sinais.

As RNA foram também investigadas quanto à duração dos segmentos a serem classificados, resultando em desempenho superior para segmentos com 20 s em comparação aos de 5 s de duração (Tabela 7). Este resultado, além de concordar com a recomendação de se utilizar 20 s de duração no exame clínico (Rechtschaffen e Kales, 1968), está de acordo com o

Tabela 7: Acurácia (%) de diferentes classificadores de estados do ciclo sono-vigília de recém-nascidos.

Table 7: Accuracy (%) of different sleep state classifiers.

Estado	RNA ¹ (5 sinais/trechos 5 s)	RNA ² (5 sinais/trechos 20 s)	Scher <i>et al.</i> (1996) (32 sinais/trechos 60 s)
SA	90	95	90,3
SQ	93	95	97,4
VIG	95	97	97

RNA ¹: 5 polysomnographic input signals and segments of 5 s duration. RNA ²: 5 polysomnographic input signals and segments of 20 s duration. Scher *et al.* (1996): multivariate classifier based on 32 signals and segments with duration of 60 s.

procedimento adotado por Grozinger *et al.* (1997), Schaltenbrand *et al.* (1993) e Pfurtscheller *et al.* (1992).

Embora o estado de sono ativo envolva padrões eletrográficos semelhantes aos de vigília (Lombroso, 1993), a RNA-SA classificou corretamente este estado em 95% dos segmentos analisados, com sensibilidade de 97% e especificidade de 92%. Este desempenho é superior ao obtido por Galhanone *et al.* (1996), que no reconhecimento do estado de sono ativo (usando análise multivariada com somente sinais de EEG - SA com padrão Misto e vigília com padrão LVI), obteve especificidade de 83%, sensibilidade de 78%, e classificação correta em percentual de todos os estados do ciclo de cerca de 65%. A acurácia dos classificadores RNA para os estados do ciclo sono-vigília quando comparada com os resultados obtidos por Scher *et al.* (1996), usando análise discriminante (Tabela 7), evidencia que o desempenho das RNA é bastante próximo ou, até mesmo, superior, como ocorreu com o sono ativo. Além de empregar metodologia distinta, Scher *et al.* (1996) utiliza um número muito maior de sinais fisiológicos e duração de trechos destes sinais três vezes maior.

Conclusão

Características da RNA, tais como capacidade de aprender sem que seja necessário conhecer o algoritmo da solução, generalização e modelagem não-linear, foram exploradas neste estudo. A importância de outros sinais fisiológicos além do EEG na classificação dos estados de sono ativo, sono quieto e vigília foi evidenciada. A metodologia adotada de desenvolver três RNA distintas, uma para cada estado, e treinadas em separado para serem então avaliadas em conjunto, resultou em cerca de 95% de acurácia. Usando parâmetros extraídos de sinais fisiológicos de recém-nascidos a termo, o desempenho das RNA mostrou-se superior ao de outros classificadores que empregam métodos estatísticos convencionais. Tais achados, além de indicarem a relevância do emprego de Redes Neurais Artificiais, sugerem seu uso para o desenvolvimento de um sistema inteligente de classificação automática de estados do ciclo sono-vigília de recém-nascidos que, por exemplo, poderia reavaliar os falsos negativos (~5%) classificados erroneamente pelas RNA desenvolvidas.

Agradecimentos

Ao PRONEX/MCT e ao CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro, e a Paulo Ricardo Galhanone e José Raphael Bokehi pelo auxílio na polissonografia neonatal.

Referências

- AEEG - AMERICAN EEG SOCIETY, 1996, "Guideline Two: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography". *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 11, n. 1, p. 6-9.
- Amaral, J.A.A., Ebecken, N.F., Calôba, L.P., 1998, "Ship's Classification by its Magnetic Signature". In: WCCI'98 - IEEE World Congress on Computational Intelligence, p. 1889-1892, 4-9 May, 1998.
- Bankman, I.N., Sigilito, V., Vincent, W.G., Smith, R.A., Philip, L., 1992, "Feature Based Detection of the K-Complex Wave in the Human EEG Using Neural Networks", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 39, n. 12, p. 1305-1310, Dec.
- Baumgart-Schmitt, R., Herrmann, W.M., Eilers, R., 1998, "On the Use of neural network techniques to analyze sleep EEG data. Third Communication: robustification of the classifier by applying an algorithm obtained from 9 different networks". *Journal of Neuropsychobiology*, v. 37, n. 1, p. 49-58.
- Bell, A.H., McClure, B.G., Hicks, E.M., 1990, "Power Spectra Analysis of the EEG of Term Infants Following Birth Asphyxia". *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 32, p. 990-998.
- Bokehi, J.R., 2000, *Parâmetros Espectrais da Modelagem AR Adaptativa para a Monitoração do EEG Neonatal*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica/COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- Carroll, D.A., Denenberg, V.H., Thoman, E.B., 1999, "A Comparative Study of Quiet Sleep, Active Sleep and Waking on the First 2 Days of Life", *Dev. Psychobiol.*, v. 35, n. 1, p. 43-48.
- Coimbra, A.J.F., D'Angelo, G.G., Azevedo, F.M., Marino, J.N., Barreto, J.M., 1994, "Electrographic Analysis of Brain States Using Neural Networks. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Abstract PS17-1.11, p. 463, Rio de Janeiro, August.
- Dorffner, G., 1997, "Can Neural Networks Improve Signal Processing? - A Critical Assessment from the ANNDEE Project", *Proceedings of Measurement 97*, Comunicado do Projeto ANNDEE, disponível na internet na página do Austrian Research Institute Artificial Intelligence em 05/03/2001 - <http://www.ai.univie.ac.at/georg/papers//measurement.ps.Z/>.
- Gabor, J. A., Seyal, M., 1992, "Automated Interictal EEG Spike Detection Using Artificial Neural Networks", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Journal*, v. 83, n. 13, p. 271-280, Jul.
- Galhanone, P.R., Infantsosi, A.F.C., Simpson, D.M., 1996, "Classificação de Padrões Eletro-Encefalográficos das Fases de Sono-Vigília Neonatais", *Revista Brasileira de Engenharia, Caderno de Engenharia Biomédica*, v. 12, n. 3, p. 63-73, Out.
- Goel, V., Brambrink, A.M., Baykal, A., Koehler, R.C., 1996, "Dominant Frequency Analysis EEG Reveals Brain's Response During Injury and Recovery". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 43, n. 11, p. 1083-1092.
- Grozinger, M., Rosche, J., Kloppel, B., 1995, "Automatic

- Recognition of Rapid Eye Movement (REM) Sleep by Artificial Neural Networks”, *J. Sleep Res.*, European Sleep Research Society, v. 4, n. 1, p. 86-91, Fev.
- Grozinger, M., Wolf, C., Uhl, T., Schaffner, C., Rosche, J., 1997, “Online Detection of REM Sleep Based on the Comprehensive Evaluation of Short Adjacent EEG Segments by Artificial Neural Networks”, *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, v. 21, n. 6, p. 951-963.
- Havelick, V., Childiaeva, R., Chernick, V., 1975, “EEG Frequency Spectrum Characteristics of Sleep Stages in Full Term and Pre Term Infants”, *Neuropädiatrie*, v. 6, p. 25-41
- Haykin, S., 1999, *Neural Networks, A Comprehensive Foundation*, Ed. Tom Robbins, 2º ed., Prentice-Hall.
- Hudson, D.L., Cohen, M.E., 2000, *Neural Networks and Artificial Intelligence for Biomedical Engineering*, Series in Biomedical Engineering, Series Editor Metin Akay, Piscataway: IEEE.
- Iatros - Estatística e Pesquisa Científica para Profissionais de Saúde, 2001, “Tutorial de Desempenho de Testes”, http://www.vademecum.com.br/iatros_em_09/05/01.
- Jandó, G., Siegel, R.M., Horváth, Z., Buzsáki, G., 1993, “Pattern Recognition of the Electroencephalogram by Artificial Neural Networks”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Journal*, v. 86, n. 2, p. 100-109, Feb.
- Jansen, B.H., 1990, “Artificial Neural Nets for K-Complex Detection”, *IEEE Eng. Med. Biol.*, v. 9, n. 3, p. 50-52, Sept.
- Jansen, B.H., Desai, P.R., 1994, “K-complex Detection Using Multi-layer Perceptrons and Recurrent”, *Int. Journal Biomed. Comput.*, v. 37, n. 3, p. 249-257, Nov-Dec.
- Kamp, A., Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F., 1998, “Polygraph”. In: *Electroencephalography - Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Eds.: E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, 4º ed., Baltimore, Williams&Wilkins, p. 851-857.
- Lombroso, C.T., 1993, “Neonatal EEG Polygraphy in Normal and Abnormal Newborns”. In: *Electroencephalography-Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Eds. E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, Baltimore: Williams&Wilkins, p. 803-875.
- Lopes da Silva, F., 1998, “EEG Analysis: Theory and Practice”. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Eds: E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, Lippincott: Williams&Wilkins, p. 1135-1163.
- Moreno, L., Piñeiro, J.D., Sánchez, J.L., Mañas, S., Merino, J., Acosta, L., Hamilton, A., 1995, “Brain Maturation Estimation Using Neural Classifier”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 42, n. 4, p. 428-432, Apr.
- Munger, D.M., Bucher, H.U., Duc, G., 1998, “Sleep State Changes Associated with Cerebral Blood Volume Changes in Healthy Term Newborn Infants”, *Early Hum Dev.* v. 52, n. 1, p. 27-42, Aug.
- Niedermeyer, E., 1998, “Sleep and EEG”. In: *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Eds.: E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, 4º ed., capítulo 10, Baltimore: Urban and Schwarzenberg, p. 174-188.
- Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F., 1998, “Preface”. In: *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Eds.: E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, 4º ed., Baltimore: Urban and Schwarzenberg, p. v-vii.
- Nunes, M.L., Costa, J.C., Godinho, C.C., Rodrigues, M.P.R., 1994, “Prognóstico de Recém-Nascidos com Convulsões: Aspectos Clínicos e Eletroencefalográficos”, *Jornal da Liga de Epilepsia*, v. 7, n. 1, p. 27-30.
- Nunes, M.L., Da Costa, J.C., Roitman, I., Fernandes, R.M.F., 1996, “Guia Técnico para Execução de Registro Poligráfico e Eletroencefalograma no Período Neonatal”. *Brazilian Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 2, n. 1, p. 27-42.
- Nunes, M.L., Da Costa, J.C., Moura-Ribeiro, M.V., 1997, “Polysomnographic Quantification of Bioelectrical Maturation in Preterm and Fullterm Newborns at Matched Conceptional Ages”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 102, n. 3, p. 186-191.
- Obermeyer, W.H., Larson, C., Yun, B., Dolski, I., Weber, S.M., Davidson, R.J., Benca, R.M., 1997, “Comparison of Frontal Activation in Sleep and Wake”, *Sleep Research*, n. 26, p. 232.
- Penzel, T., Contradt, R., 2000, “Computer Based Sleep Recordings and Analysis”, *Sleep Medicine Reviews*, v. 4, n. 2, p. 131-148.
- Pfurtscheller, G., Flotzinger, D., Matuschik, K., 1992, “Sleep Classification in Infants Based on Artificial Neural Network”, *Biomed. Tech.(Berl)*, v. 37, n. 6, p. 122-130.
- Rechtschaffen, A., Kales, A., 1968, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*, Public Health Service. NIH Publication 204, Washington D.C., US Government, Printing Office.
- Robert, C., Guilpin, C., Limoge, A., 1997, “Comparison between Conventional and Neural Network Classifiers for Rat Sleep-Wake Stage Discrimination”, *Neuropsychobiology*, v. 35, n. 4, p. 221-225.
- Roberts, S., Tarassenko, L., 1992, “Analysis of the sleep EEG using a multilayer network with spatial organisation”, *IEE Proceedings-F*, v. 139, n. 6, p. 420-425, Dec.
- Roth, C., Achermann, P., Borbely, A.A., 1999, “Frequency and state specific hemispheric asymmetries in the human sleep EEG”, *Neuroscience Letters International Journal*, v. 271, n. 3, p. 139-142.
- Schaltenbrand, N., Lengelle, R., Macher, P., 1993, “Neural Networks Model: Application to Automatic Analysis of Human Sleep”, *Computers and Biomedical Research Journal*, v.26, n. 2, p. 157-171, Apr.
- Schramm, D., Scheidt, B., Hubler, A., Frenzel, J., Holthausen, K., Breidbach, O., 2000, “Spectral Analysis of Electroencephalogram During Sleep-Related Apneas in Preterm and Term Born Infants in the First Weeks of Life”, *Clinical Neurophysiology*, v. 111, n. 10, p. 1788-1791.
- Scher, M.S., 1998, “Electroencephalography of the Newborn: Normal and Abnormal Features”. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applica-*

- tions and Related Fields, Eds.: E. Niedermeyer e F. Lopes da Silva, Lippincott: Williams&Wilkins, p. 896-946.
- Scher, M.S., Steppe, D.A., Banks, D.L., 1997, "Computer Classification of State in Healthy Preterm Neonates", *Sleep*, v. 20, n. 2, p. 132-141, Feb.
- Scher, M.S., Steppe, D.A., Banks, D.L., 1996, "Prediction of Lower Developmental Performances of Healthy Neonates by Neonatal EEG-Sleep Measures", *Pediatric Neurology*, v. 14, p. 137-144.
- Shimada T., Shiina T., Saito Y., 1998, "Sleep Stage Diagnosis System with Neural Network Analysis". In *Proceedings-20th Annual International Conference-IEEE/EMBS*, Institute of Information Sciences and Electronics, University of Tsukuba, Research Institute for EEG Analysis, Oct. 29/Nov.1, Hong Kong, p. 2074-2077.
- Shimada T., Shiina T., Saito Y., 2000, "Detection of Characteristics Waves of Sleep EEG by Neural Network Analysis", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 47, n. 3, p. 369-379.
- Stockard-Pope, J.E., Werner, S.S., Bickford, R.G., Curran, J.S., 1992, "Computer Techniques in Neonatal Electroencephalography". In: *Atlas of Neonatal Electroencephalography*, 2^o ed., New York: Raven Press, p. 369-380.
- Thaler, I., Boldes, R., Timor-Tritsch, I., 2000, "Real-time Spectral Analysis of the fetal EEG: a New Approach to Monitoring Sleep States and Fetal Condition During Labor", *Pediatr. Res.*, v. 48, n. 3, p. 340-345.
- Thornberg, E., Ekström-Jodal, B., 1994, "Cerebral Function Monitoring: a Method of Predicting Outcome in Term Neonates after Severe Perinatal Asphyxia". *Acta Paediatr.*, v. 83, p. 596-601.
- Vaadia, E., Bergman, H., Abeles, M., 1989, "Neuronal Activities Related to Higher Brain Functions: Theoretical and Experimental Implications", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, v. 36, n. 1, p. 25-35, Jan.
- Webber, W.R.S., Wilson, K., Lesser, R.P., Fisher, R.S., Eberhart, R.C., 1990, "On Line Detection of Epileptic Spikes Using a Patient Independent Neural Network", *Epilepsia*, v. 7, n. 1, p. 31-68.
- Webber, W.R.S., Brian, L., Lesser, R. P., Wilson, K., 1994, "Practical Detection of Epileptiform Discharges in the EEG Using an Artificial Neural Network: a Comparison of Raw and Parameterized EEG data", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Journal*, v. 91, n. 3, p. 194-204, Sep.
- Werbos, P.J., 1990, "Backpropagation Through Time: What it does and How to do it", *Proceedings of The IEEE-Special Issue on 'Neural Networks II, analysis, techniques & applications'*, v. 78, n. 10, p. 1550-1560, Oct.
- Wilson, K., Webber, W.R.S., Lesser, R.P., Fisher, R.S., Eberhart, R.C., Dobbins, R.W., 1991, "Detection of Epileptiform Spikes in the EEG Using a Patient-Independent Neural Network". In: *Proc. 4th Annual IEEE Symp. IEEE Computer Society Press*, Computer-Based Medical Systems, I.N. Bankman e J.E. Tsitlik, Washington, DC, p. 264-271.

