

Este livro resultou dos esforços de pesquisadores nacionais e internacionais na direção de apresentar a estudantes e pesquisadores assuntos relevantes associados a técnicas, tecnologias e tendências da aplicação e da pesquisa em Engenharia Biomédica. Com esta obra, pretende-se prover condições de novos conhecimentos e atualização profissional, a partir da apresentação de conceitos, estratégias e pesquisas de renomados pesquisadores relacionados às áreas contempladas. Esta iniciativa, inovadora, enseja uma oportunidade única de difusão de conhecimento a todos os interessados, sejam especialistas ou novos na área.

Editores
Adriano de Oliveira Andrade
Alcimar Barbosa Soares
Alexandre Cardoso
Edgard Afonso Lamounier

TECNOLOGIAS, TÉCNICAS E TENDÊNCIAS EM
Engenharia Biomédica

XXIV CONGRESSO BRASILEIRO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
A ENGENHARIA BIOMÉDICA COMO PROPULSORA DE DESENVOLVIMENTO
E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE

TECNOLOGIAS, TÉCNICAS E TENDÊNCIAS EM
Engenharia Biomédica

Editores
Adriano de Oliveira Andrade
Alcimar Barbosa Soares
Alexandre Cardoso
Edgard Afonso Lamounier



TECNOLOGIAS, TÉCNICAS E TENDÊNCIAS EM

Engenharia Biomédica

APOIO FINANCEIRO:



XXIV CONGRESSO BRASILEIRO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**A ENGENHARIA BIOMÉDICA COMO PROPULSORA DE DESENVOLVIMENTO
E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE**

TECNOLOGIAS, TÉCNICAS E TENDÊNCIAS EM
Engenharia Biomédica

Editores

Adriano de Oliveira Andrade

Alcimar Barbosa Soares

Alexandre Cardoso

Edgard Afonso Lamounier

1ª edição

Bauru/SP – 2014

canal6 editora

Universidade Federal de Uberlândia

Faculdade de Engenharia Elétrica

Campus Santa Mônica - Bloco 1E

Av. João Naves de Ávila, 2121

Uberlândia - MG - 38408-100 - Brasil

Tel: +55 (34) 3239-4729 | +55 (34) 3239-4761

www.ufu.br

Revisores

Adriano de Oliveira Andrade (UFU)	José Marcos Alves (USP)
Alan Petrônio Pinheiro (UFU)	Jun-Wen Tan (Lishui University, China)
Ana Claudia Patrocínio (UFU)	Marcio Souza (UFRJ)
Anselmo Frizzera Neto (UFES)	Maria Elizete Kunkel (UNIFESP)
Anthony Portelli (University of Reading, Inglaterra)	Marly Guimaraes Fernandes Costa (UFAM)
Antônio Padilha L. Bo (UNB)	Mauro Conti Pereira (UCDB)
Carlos Galvão Pinheiro Júnior (UFG)	Orivaldo Lopes (USP)
Catherine Sweeney-Reed (Otto von Guericke University, Alemanha)	Pierre Pino (Universidade de Lorraine, França)
Eduardo Lázaro Martins Naves (UFU)	Renan Moritz Varnier Rodrigues de Almeida (UFRJ)
Fransérgio Leite da Cunha (UCL)	Ricardo José Ferrari (UFSCAR)
Guy Bourhis (Universidade de Lorraine, França)	Rosimary Terezinha de Almeida (UFRJ)
Helio Schechtman (FIOCRUZ)	Sérgio Santos Muhlen (UNICAMP)
Jean Faber Abreu (UNIFESP)	Teodiano Bastos-Filho (UFES)
Jefferson Luiz Brum Marques (UFSC)	Vanda Jorgetti (USP)
João Manuel R. S. Tavares (Universidade do Porto, Portugal)	Wagner Coelho de Albuquerque Pereira (UFRJ)
	Waldir Leite Roque (UFPB)

canal6 editora

Rua Machado de Assis, 10-35 | CEP 17014-038 | Bauru, SP

Fone/fax (14) 3313-7968 | www.canal6.com.br

T2559 Tecnologias, Técnicas e Tendências em Engenharia Biomédica /
Adriano de Oliveira Andrade (edit.). -- Bauru, SP: Canal 6, 2014.
416 p. ; 23 cm.

ISBN 978-85-7917-289-2

1. Engenharia biomédica – Formação profissional. I. Andrade,
Adriano de Oliveira. II. Soares, Alcimar Barbosa. III. Cardoso, Alex-
andre. IV. Lamounier, Edgard Afonso. V. Título.

CDD: 610.28

Sumário

Prefácio	9
■ Engenharia Biomédica e Ética da Ciência: os Problemas de Retratação e Plágio Renan MVR Almeida	11
■ Saúde Pública, Utilidade e Equidade Alcino Eduardo Bonella	18
■ Ferramenta Metodológica para Elaboração de Estudos de Avaliação para Equipamentos Médico-Assistenciais Assis, C. E. e Santos, F. A.	27
■ Esquemas CAD: Uma Análise dos seus Aspectos e Aplicações como Ferramenta de Auxílio ao Diagnóstico em Mamografia Homero Schiabel	34
■ Óptica Biomédica A. Z. Freitas, I. T. Kato, P. A. da Ana, R. E. Araujo e M. S. Ribeiro.	55
■ Caracterização da Estrutura do Osso Trabecular a partir de Imagens Waldir L. Roque	76

■ Ozônio – Fundamentos e Aplicações R. A. Zângaro, A. B. Fernandes e C. J. de Lima	94
■ Biologia Computacional e Engenharia Biomédica Paulo Eduardo Ambrósio e Carla Martins Kaneto.	114
■ Bioelectrical Impedance: Concepts, Applications and New Perspectives P. Bertemes-Filho, A. S. Paterno and Ø. G. Martinsen	130
■ Biossensores Associados à Síndrome Coronariana Isquêmica Laíse Oliveira Resende, Ana Graci Brito Maduro, João Marcos Maduro e Adriano O. Andrade	152
■ Short Review on Mathematical Models for Aedes Aegypti Population Dynamics and its Control Helio Schechtman, Daniel Villela, Claudia Torres Codeço and Max Oliveira Souza	167
■ Tendências e Métodos para o Gerenciamento do Tremor Humano Adriano O. Andrade, Ana P. S. Paixão, João A. F. Barbosa Jr., Alessandro R. P. Machado, Guilherme L. Cavalheiro e Adriano A. Pereira . . .	183
■ Multimodal Automatic Pain Recognition via Video Signals and Biopotentials S. Walter, S. Gruss, H. Traue, D. Hazer, XY. Ma, L. Jerg-Bretzke, P. Werner, A. Al-Hamadi, G. Moreira da Silva and A. O. Andrade.	201
■ Analysis of Emotions Based on EEG in Autistic Spectrum Disorder and Stress C. Goulart, A.G. Pomer-Esher, M. Trauernicht, J. Castillo, M.D.P. Souza and T.F. Bastos-Filho	211
■ Biocompatibilidade de Eletrodos e Processamento de Sinais Neurais para Sistemas Cérebro-Máquina Marco Aurelio M. Freire e Jean Faber.	237

■ Brain-Computer Interfaces Applied to a Robotic Wheelchair and an Autonomous Car Sandra Müller, André Ferreira, Javier Castillo, Richard Tello, Mário Sarcinelli-Filho and Teodiano Bastos-Filho	253
■ Robotic Systems for Gait Rehabilitation Villa-Parra A.C., Delisle-Rodríguez D., Loterio F., Valadão C., Bastos-Filho T. and Frizera-Neto A.	264
■ Movement Identification Using Weak SEMG Signals of Low Density for Upper Limb Control J. Villarejo, R. Mamede, A. Frizera-Neto and T. Bastos-Filho	280
■ EEG-BCI Technologies for Neurorehabilitation B. B. Longo, J. F. Castillo-Garcia, D., A. C. Villa-Parra, Delisle-Rodríguez and T. F. Bastos	301
■ Toward EEG-Based Emotion Recognition Using Brain Computer Interfaces Malte Trauernicht, Javier Castillo, Anibal Cortrina, Christiane Goulart, Alexandre Pomer and Teodiano F. Bastos-Filho	319
■ Toward a Hybrid Brain-Computer Interface Anibal Cotrina, Javier Castillo, Malte Trauernicht, Maria Dolores P. de Souza, Andre Ferreira and Teodiano Bastos	343
■ Sensory Substitution and Mobility Aids for Visually Handicapped People M. C. Pereira, F. Kassab Jr. and E. A. Batista	365
■ Advances, Trends and Assessment of Mobile and Wearable Assistive Technologies Eduardo Lázaro Martins Naves, Guy Bourhis, Yann Morere, Pierre Pino and Alcimar Barbosa Soares	385
■ Realidade Virtual e Aumentada na Saúde e Reabilitação Alexandre Cardoso, Edgard Lamounier Jr., Ezequiel Zorzal, Fátima L.S Nunes, Milton Miranda Neto e Adriana Porto Proença	402

Prefácio

A Engenharia Biomédica (EB) é uma área de interface que agrega profissionais e pesquisadores de diversas disciplinas. Devido à grande abrangência da EB muitas vezes pode ser difícil delimitar suas fronteiras. Neste contexto, esta obra apresenta uma coletânea de artigos que define e discute aplicações da EB em diversos cenários. A expectativa é prover, ao leitor, exemplos concretos e práticos que o auxiliem na identificação de tecnologias, técnicas e tendências em EB.

Este livro é resultado das inúmeras ações para a disseminação do conhecimento e promoção da EB no Brasil que foram realizadas durante o XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB 2014), promovido pela Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica (SBEB - www.sbeb.org.br), que aconteceu de 13 a 17 de outubro de 2014, em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

A obra reuniu a contribuição de pesquisadores renomados que apresentaram e discutiram temas atuais e de grande interesse no cenário nacional e internacional: Ética e Saúde Pública, Avaliação de Tecnologias em Saúde, Imagens Médicas, Óptica Biomédica, Biologia Computacional, Biossensores, Processamento e Modelagem de Sistemas Biológicos, Engenharia de Reabilitação, Instrumentação Biomédica.

Todos os artigos foram avaliados por pares que contribuíram significativamente para a excelência técnica e científica deste livro. Os editores agradecem a todos os revisores que doaram tempo e experiência, e também às agências de fomento (CAPES, CNPq, FAPEMIG) que financiaram a publicação da obra.

Editores

Engenharia Biomédica e Ética da Ciência: os Problemas de Retratação e Plágio

Renan MVR Almeida

E-mail: renan@peb.ufrj.br

Ética na ciência contemporânea

Entre as características da ciência moderna encontra-se sua grande preocupação com aspectos éticos: vigilância de fraude, plágio e duplicações de publicação; cuidados na definição de critérios de autoria, monitoramento de conflitos de interesse, preocupações com impacto social/meio-ambiente e exigência de análise por Comitês de Ética quando do estudo de sujeitos humanos / animais [1]. Na Engenharia Biomédica (EB), situada na junção entre as ciências exatas e da vida, essas questões tornam-se mais complexas, englobando também tópicos mais comuns às ciências da saúde, como ética de final de vida, ética reprodutiva e genética [2, 3].

No entanto, provavelmente devido à sua relativa juventude, esses problemas são ainda pouco discutidos na EB [4, 5]. Por exemplo, uma busca na base *ISI-Web of Knowledge* (Thomson Reuters) por trabalhos na área de Engenharia Biomédica com a palavra “ethics” no título identificou apenas 16 trabalhos nos últimos dez anos, e, entre esses, nenhum possuía autor brasileiro. Assim, visando a contribuir para que essas discussões sejam incorporadas à EB (e, especialmente, à EB brasileira), abaixo são discutidos duas importantes preocupações na ciência contemporânea: os fenômenos de *retratação* e *plágio*.

Retratações de trabalhos científicos

Apesar de pouco comuns, *retratações* (a anulação de um artigo após sua publicação) representam eventos da maior importância na ciência, uma vez que caracterizam “...evidência inequívoca da falência de um projeto” [6], e que “...provavelmente representam a ponta de um iceberg” [7]. Por esses motivos, uma sub-área de pesquisa cientométrica tem se dedicado a caracterizar, entender e prevenir sua ocorrência [6-10]. Uma constatação clara dessas pesquisas é que o aumento dos casos de retratação tem sido exponencial, com uma multiplicação, em pouco mais que uma década, por um fator superior a 10 [11]. Já em relação a seus motivos, não existe ainda consenso, sendo comumente apontadas como causas a expansão da produção científica em países com menor tradição em políticas de ética científica [6]; a introdução de “detectores de plágio” (programas automáticos que “varrem” a literatura à procura de similaridades entre artigos) e um amadurecimento geral entre editores de revistas científicas, com o desenvolvimento de diretrizes e de regras de retratação [12, 13].

Para avaliar o fenômeno das retratações na EB, na Tabela 1 são apresentados os resultados de uma busca realizada no indexador *ISI-Web of Knowledge* com a seleção [**Document Type = correction; Title Word = retraction**]. A pesquisa foi realizada nas áreas **Engineering, Biomedical Engineering** e (para fins de comparação) **General Medicine**. Os motivos alegados para as retratações foram identificados com auxílio do indexador *Pubmed*. As conclusões principais da busca são alinhavadas abaixo.

1. **“Retratações” são um fenômeno recente:** Essa característica, já apontada em várias publicações no tópico, pode ser constatada também na Tabela 1, na qual observa-se que, na Engenharia, praticamente não existiram retratações anteriores a 2005. Na EB, a primeira retratação registrada em trabalhos ISI data de 2009 (as 23 retratações desse ano dizem respeito a uma mesma revista e a um mesmo grupo de pesquisa na Coréia do Sul).
2. **Aumento nos últimos anos:** Como discutido, esse fenômeno encontra-se amplamente documentado, e (vinculado ao item 1) acima) pode ser também observado na Tabela 1. Mesmo em uma área na qual questões éticas são debatidas há mais tempo (Medicina Geral) observa-se um

grande aumento a partir de 2008, fenômeno também visível na Engenharia e na EB.

3. **Retratações são incomuns:** Como evidenciado na Tabela 1, retratações representam um “último recurso”, um indicativo de falha em mecanismos prévios de prevenção. No entanto, como dito, elas merecem atenção e investigação especiais, visto que são também uma “ponta de iceberg”, fornecendo indicações sobre os principais problemas de conduta afligindo determinada área de pesquisa.
4. **Plágio:** Entre as retratações identificadas para EB, apenas uma não incluía entre seus motivos (também) o plágio, uma séria infração ética discutida com mais detalhes a seguir.

Tabela 1: Notas de retratação identificadas nas áreas *Engineering* (cerca de 270000 trabalhos 2002-2013), *Biomedical Engineering* (75000) e *General Medicine* (600000); revistas indexadas na base *Thomson Reuters-Web of Knowledge*, busca em maio/2014. Em EB, seis das retratações de 2013 deram-se no *Acta Biomater* e vinte das de 2009 no *Tissue Eng Regen Med*. Apenas uma das retratações em EB não envolveu alegação de plágio.

Ano	Notas de retratação identificadas		
	Engineering	BE	Gen Medicine
2013	31	9	7
2012	19	1	11
2011	19	1	17
2010	19	1	2
2009	32	23	12
2008	15	-	14
2007	1	-	6
2006	1	-	3
2005	-	-	1
2004	-	-	1

Ano	Notas de retratação identificadas		
	Engineering	BE	Gen Medicine
2003	-	-	3
2002	1	-	4
2001-1992	-	-	4
Total	138	35	85

Plágio

“Plágio” refere-se à apropriação das idéias ou textos de outro autor, sem a devida atribuição de crédito. Embora de forma não estritamente correta, o conceito de “auto-plágio” (reprodução de textos do próprio autor) é também utilizado. “Plágio” é uma infração ética grave, passível de punição legal pelo código penal brasileiro (Art. 184), e comumente considerada motivo para anulação ou retratação de trabalhos científicos [12, 13].

Como mencionado, apenas uma das retratações na área de EB não envolveu alegação de “plágio”, e, de fato, “plágio” tem sido apontado como um motivo comum para retratações, particularmente entre países em desenvolvimento [6, 10]. Dois motivos para isso já foram apresentados acima: *a)* a introdução de programas automáticos de detecção de plágio, como o *CRossrefe* e o *Turnitin* [14, 15]; e *b)* a expansão da ciência para países com menor tradição no ensino de práticas de pesquisa adequadas. Como exemplo, uma pesquisa recente, baseada em publicações Scielo, constatou que entre revistas da América Latina e do Caribe sem indexação ISI, mais de 90% dos casos de retratação de artigos eram atribuídos a plágio [16].

Um instrumento importante, utilizado freqüentemente para o ensino de princípios adequados de referenciação e escrita científica é ilustrado no Quadro 1 (adaptado de [17]). No exemplo, a partir de um texto, indicado “Texto original” (no caso: Sagan C. *O Mundo Assombrado pelos Demônios*. Cia das Letras, 2000, p. 41-45) é criada uma versão plagiada, que permite discutir conceitos como citação adequada, paráfrase e “malabarismo de palavras”. No entanto, é

observação do presente autor que *uma substantiva fração de alunos, mesmo de pós-graduação, possuem grande dificuldade em compreender que o texto indicado como "versão" é, na verdade, utilização inadequada de material de referência, representando plágio*. É, portanto, evidente a necessidade de discussão desses problemas no ensino de graduação/pós-graduação do país.

Por outro lado, apesar da importância dos mencionados programas para detecção automática de plágio, o enfoque necessário deve ser fundamentalmente *educacional e preventivo*. Portanto, além do ensino dos princípios éticos que norteiam a escrita científica, é necessário também o desenvolvimento de instrumentos de acompanhamento da produção de trabalhos acadêmicos, como seminários e "relatórios de progresso". De outra forma, corre-se o risco da criação de uma "corrida armamentista", com medidas e contra-medidas tais como o *plagiphrasing* (substituição de sinônimos mantendo-se a estrutura e forma geral do texto), a introdução de alterações em caracteres ASCII para burlar programas de detecção ou o recurso a *article spinners* (programas automáticos de "re-escrita") [18].

Quadro 1: Exemplo de exercício para ensino de conceitos de redação e citação adequada. Texto original: Sagan C. *O Mundo Assombrado pelos Demônios* Cia das Letras, 2000, p. 41-45. A "versão" foi desenvolvida pelo próprio autor. Exemplo adaptado de [17].

Texto original	Qual o segredo da ciência? Em parte, é seu mecanismo embutido de correção de erros. Nela, não existem questões proibidas, assuntos delicados demais para serem examinados ou verdades sagradas. Essa abertura para novas idéias, combinada com o seu exame cético, separa o joio do trigo. Não importa o quanto você é inteligente, augusto ou amado. É preciso provar sua tese em face de uma crítica determinada e especializada.
Versão	Em um de seus livros mais importantes [*], Carl Sagan discute algumas das características da ciência. Qual o seu segredo? Em parte, é seu mecanismo interno de correção de erros. Nela, não existem questões proibidas, assuntos delicados demais para serem examinados ou verdades sagradas [*]. Essa abertura para idéias novas, combinada com o seu exame cético, separa o joio do trigo. Não importa o quanto você é inteligente ou amado: é preciso demonstrar sua tese [*]. [*] Sagan C. <i>O Mundo Assombrado pelos Demônios</i> . Cia das Letras, 2000, p. 41-45.

Considerações finais

Nas últimas décadas, a produção em ciência no Brasil cresceu notavelmente, ganhando visibilidade e importância em termos mundiais. Com esse crescimento, é de esperar-se que a formação em ética científica seja também priorizada, e que as discussões acima sejam enfatizadas na educação em ciência do país. Essas questões têm, de fato, atraído o interesse de agências de fomento brasileiras, como a FAPESP e o CNPq [19, 20], reforçando a necessidade de que sejam, urgentemente, trazidas para o seio da EB.

Papel importante para isso cabe tanto à sua Sociedade quanto aos veículos de informação científica em EB. Assim, para a boa consolidação das práticas científicas na área, é importante que diretrizes para o tratamento de alegações de fraude/infrações éticas sejam desenvolvidas e disponibilizadas. É recomendável também que o ensino de aspectos éticos da ciência, por exemplo, no que dizem respeito à comunicação científica, sejam incorporados à rotina de seu currículo de ensino.

Referências

- [1] Iaccarino M. Science and ethics. *EMBO Rep.* Sep 15, 2001; 2(9): 747–750.
- [2] Kwarteng K. Ethical considerations for biomedical scientists and engineers: issues for the rank and file. *Crit Rev Biomed Eng.* 2000; 28 (3-4):517-21.
- [3] Naurato N, Smith TJ. Ethical considerations in bioengineering research. *Biomed Sci Instrum.* 2003; 39:573-8.
- [4] Monzon JE. Professional ethics in biomedical engineering practice and research *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008:2893-6.
- [5] Brey P. *Biomedical Engineering Ethics* Eds. Berg-Olsen, J., Pedersen, S., Hendricks, V. (eds.), *A Companion to Philosophy of Technology.* Blackwell New York, 2009.
- [6] Fang F, Grant SCR, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *PNAS* 2012; October 1, 2012.
- [7] Morrison RP. Retracted Science and the Retraction Index. *Infection and Immunity* 2011, 3855–3859.

- [8] Cokol M, Ozbay F, Rodriguez-Esteban R. Retraction rates are on the rise. *EMBO Rep.* 2008 Jan; 9(1):2.
- [9] Steen, R. G. Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *J. Med. Ethics* 2011 37:249–253.
- [10] Grieneisen ML, Zhang M.A comprehensive survey of retracted articles from the scholarly literature. *PLoSOne.* 2012 7(10): e44118.
- [11] Van Noorden R. Science publishing: The trouble with retractions *Nature* 2011, 478, 26-28.
- [12] COBE – Committee on Publication Ethics. Retraction Guidelines, 2009. Disponível em: <tinyurl.com/l83arrk>. Acesso em: 02 mai. 2014.
- [13] IEEE. Boards Operation Manual. Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2013.
- [14] CROSSREF. About Crossref. Disponível em: <www.crossref.org>. Acesso em: 02 mai. 2014.
- [15] TURNITIN. Turnitin – Our Company. Disponível em: <turnitin.com/en_us/about-us/our-company>. Acesso 02 jun. 2014.
- [16] Almeida Rmvra, Catelani F, Fontes-Pereira AJ, Rocha KA, Vasconcelos SMR. Plagiarism and scientific retractions in two Latin American / Caribbean indexing databases. 6th International Integrity & Plagiarism Conference. Newcastle-upon-Tyne, UK, 14-16 June 2014.
- [17] Northwestern University. How to avoid plagiarism. (s/d) Disponível em: <tinyurl.com/nq8bjh4>. Acesso 02 mai. 2014.
- [18] Bailey J. 5 sneaky plagiarist tricks that don't work. *Plagiarism Today* 2012, August 7. Disponível em: <tinyurl.com/pt4ytvr>. Acesso 06 jul. 2014.
- [19] FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Código de Boas Práticas Científicas. Outubro 2012. Disponível em: <goo.gl/tLOYu>. Acesso em: 04 abr. 2014.
- [20] CNPq - Conselho Nacional de Pesquisa. Relatório da Comissão de Integridade de Pesquisa, 2012. Disponível em: <goo.gl/h49ce>. Acesso em: 02 fev. 2014.

Saúde Pública, Utilidade e Equidade

Alcino Eduardo Bonella¹

¹ Universidade Federal de Uberlândia. E-mail: abonella@gmail.com

Introdução

Este capítulo *expõe* e analisa dois conceitos éticos, beneficência (utilidade) e justiça (equidade), e um argumento empírico, o argumento dos determinantes sociais da doença, presentes no debate sobre o direito à assistência em saúde e à boa saúde pública. Outro argumento, o da igualdade equitativa de oportunidades é apresentado. Algumas referências ao Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro são indicadas para posterior investigação. Isto monta um cenário parcial para o debate sobre políticas de biotecnologia e tecnologia em saúde humana no Brasil.

Sistemas de Saúde e Utilidade

De acordo com a principal teoria normativa utilizada na bioética, há quatro grupos de princípios e regras para julgarmos ações e políticas biomédicas: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. Questões ligadas à saúde pública e assistência em saúde (especialmente *via* sistemas de saúde) são enfrentadas diretamente pelos princípios da beneficência e da justiça. Nosso dever de

promover o bem (o bem estar) – a beneficência – exige considerarmos políticas amplas que sejam as mais úteis dentre as disponíveis, o que nos coloca diante de cálculos de custo-benefício e de custo-eficácia. Nosso dever de nos tratarmos justamente exige considerarmos como a assistência em saúde é organizada institucionalmente e como distribuímos recursos, seja entre os vários setores sociais dentre os quais a saúde é apenas um, seja entre políticas de saúde específicas, de modo a garantir a equidade na distribuição de tais bens. O sistema de saúde é uma das formas, talvez principal, de expressarmos nosso compromisso com a beneficência e a justiça na área da saúde, um sujeito (uma instituição) que pode atuar eficazmente na promoção da qualidade de vida, e normalmente um objeto de políticas de racionamento. [1]

Em parte em razão de sua utilidade e equidade (e aqui se deveria pensar em complementaridade entre estes dois ideais), e em parte em função de fatores empíricos (sociais e econômicos), a forma de acesso universal normalmente se dá por um sistema público (estatal), universal e gratuito de saúde, financiado total (através dos impostos) ou parcialmente (através de contribuições sociais particulares ou pagamento obrigatório de um plano) pela sociedade. A maioria dos países desenvolvidos possui tal sistema ou uma variação dele. Na Inglaterra e na Noruega os hospitais e centros de saúde são na maioria *públicos e os servidores da saúde são* em geral funcionários do Estado. Apesar disso uma parte dos serviços na Inglaterra pode ser comprada por quem se dispõe a pagar. Na Alemanha o sistema é dual: há instituições públicas e privadas, sendo as últimas regulamentadas extensivamente acerca do que devem oferecer aos usuários. No Canadá e até pouco tempo na Noruega, o sistema universal de cobertura é único, e as pessoas em geral *não compram planos privados nem utilizam* serviços privados de saúde. Os Estados Unidos, único país desenvolvido que historicamente não organizou um sistema de cobertura universal, deu passos rumo à tal cobertura com o decreto de 2010, sobre proteção do paciente e acesso à assistência (conhecido como *Obamacare*). Ressalta-se que os idosos já tinham tal cobertura universal gratuita, e parte dos pobres tinham acesso a coberturas básicas para os necessitados. [1, 2]

Países em desenvolvimento também organizaram nas últimas décadas sistemas de cobertura universal. A Organização Mundial da Saúde aconselha a que mesmo países de renda baixa e média tenham serviços universais de saúde.

Países como a Coreia do Sul e o México estão organizando a cobertura universal. O Brasil criou um Sistema Único de Saúde a partir de 1988, após a promulgação da nova constituição em 1988, que prescreveu que a saúde é um direito social a ser assegurado pelo Estado. O sistema brasileiro porém, e na prática, é *um sistema dual: o sistema estatal pretende ser do tipo canadense e inglês, que atende a todos, mas opera um sistema chamado complementar, do tipo norte-americano (baseado em seguros e planos de saúde)*. O Sistema Único de Saúde brasileiro – SUS - foi um dos principais instrumentos de inclusão dos pobres e um incremento relevante das oportunidades equitativas na sociedade como um todo, dado que antes de sua organização só tinham assistência médica trabalhadores formais que contribuía para a seguridade social. [3, 4]

Desempregados, trabalhadores informais, indígenas, camponeses distantes dos grandes centros, não tinham ou tinham pouco acesso a serviços de saúde. Parcela significativa, acima de 20% da população, era absolutamente pobre (no critério internacional da ONU), acima de 40% era extremamente pobre (no critério internacional). No Brasil, depois da implementação do SUS, inspirado no modelo inglês, brasileiros antes excluídos passaram a contar com mais serviços de saúde gratuitos, e o sistema continua se expandindo, sendo agora financiado crescentemente por recursos orçamentários (advindo de impostos), ainda que *não possuindo* ainda fonte estável de financiamento, nem valor suficiente. [5] *Há* ainda parte dos serviços em precariedade, como filas de espera longas, dificuldades com urgências e emergências, foco excessivo no tratamento de doenças, ao invés de na prevenção, centralização de serviços em grandes centros e cidades maiores, pouca inclusão dos indígenas, falta de médicos nas periferias e regiões pobres distantes dos centros modernos. A população porém é mais rica hoje, e, com outras políticas públicas como transferência direta de renda, os pobres absolutos diminuíram no espectro da população (a pobreza absoluta diminuiu de 20,5% para 10,5% de 1995 a 2008; e a pobreza extrema de 43,4% para 28,8% – usando os termos no sentido internacional)¹ [19], e o país recentemente alcançou pleno emprego ou algo próximo disto. A população parece considerar

1 O IPEA utiliza a expressão “pobreza extrema” para o que se entende normalmente por pobreza absoluta, internacionalmente.

os serviços de saúde o seu principal problema, e os grupos recém incluídos passaram a reclamar maior inclusão e melhor atendimento. [6]

A saúde pública e o sistema de saúde são políticas sociais que mitigam males em saúde e promovem benefícios e bem-estar coletivos. O princípio da beneficência, que tem escopo fundamentalmente coletivo, se orienta basicamente pelo que se costuma chamar princípio da utilidade, que por sua vez, se orienta pelo que se costuma chamar de cálculos de custo-benefício e de custo-eficácia. Trata-se de analisar as várias ações e políticas disponíveis na promoção da saúde de modo a encontrar aquela ou aquelas que promovem a maior soma de benefícios e de bem-estar para aqueles afetados por elas. Daí a importância de se achar ações custo-eficazes que atendam o maior número de pessoas, o que sugere a preferência por políticas de prevenção e atendimento baratas, e que atinjam a população mais pobre. Com isso se espera ter encontrado a ação ou política que envolve o menor desperdício de recursos e o maior benefício possível a todos os afetados. Duas exigências utilitárias aplicáveis são: a utilidade marginal decrescente e o custo-eficácia. [11] Ambas prescrevem que se dê maior valor, no cômputo global, aos pobres. Mas encontrar a política mais útil não é encontrar a política que deve ser adotada. Há também exigências externas às considerações utilitárias. Uma delas é a restrição da justiça. [1]

Saúde Pública e Equidade

A beneficência em saúde pública e no sistema de assistência à saúde demanda utilidade social, no que orienta os agentes a escolher o que melhor atende aos pobres na execução do básico em saúde (às vezes chamado de direito a um mínimo digno de assistência em saúde), na alocação de recursos significativos para a saúde em contraste com outros valores sociais, e na prioridade de recursos para políticas de prevenção ou de intervenção de baixo custo e alta eficácia. E a justiça demanda equidade na consecução destes objetivos. A equidade, entendida como equilíbrio entre pretensões concorrentes a certos recursos de maneira a haver estrita igualdade na distribuição, ou desigualdades que melhorem a situação dos menos favorecidos [12, 13], também tem escopo fundamentalmente coletivo, e orienta a organização das instituições e políticas de saúde de forma

a que garantam certos direitos básicos iguais, e o valor social destes direitos. O valor equitativo é assegurado, especialmente, pelo respeito e promoção da igualdade de oportunidades: ninguém deveria ser prejudicado por condições ruins imerecidas que dificultam competir por recursos importantes com outros cidadãos com condições favoráveis também imerecidas. O cuidado com a infância é um dos fatores mais sérios para se criar e manter a igualdade de oportunidades, pois problemas de saúde na primeira infância comprometem as capacidades neurocognitivas pelo resto da vida. A condição de saúde é a principal candidata a este tipo de coisa: nascer com dificuldades de saúde, ou adquiri-las em razão de condições familiares e sociais prévias não controladas individualmente, além de não receber o devido cuidado na infância e por isso não poder usufruir dos benefícios sociais plenamente, *é algo imerecido*, e, então, socialmente injusto. A justiça como equidade prescreve o acesso universal ao sistema da saúde ou ao menos a parte dele, dado que a falta de tal acesso infringe a igualdade de oportunidades entre doentes e sãos. [2, 7, 9, 10]

O principal argumento em favor da garantia a um mínimo decente de assistência em saúde é sumarizado como segue por Norman Daniels:

1. “Suppose health consists of functioning normally for some appropriate reference class (e.g. a gender specific subgroup) of a species; in effect, health is the absence of significant pathology.
2. Maintaining normal functioning – that is health – makes a significant – if limited – contribution to protecting the range of opportunities individuals can reasonably exercise; departures from normal functioning decrease the range of plans of life we can reasonably choose among to the extent that it diminishes the functioning we can exercise (our capabilities).
3. Various socially controllable factors contribute to maintaining normal functioning in a population and distributing health fairly in it, including traditional public health and medical interventions, as well as the distribution of such social determinants of health as income and wealth, education, and control over life and work.
4. If we have social obligations to protect the opportunity range open to individuals, as some general theories of justice, such as Rawls’s justice as fairness, claim, then we have obligations to promote and protect normal functioning for all.

5. Providing universal access to a reasonable array of public health and medical interventions in part meets our social obligation to protect the opportunity range of individuals, though reasonable people may disagree about what is included within such an array of interventions, given resource and technological limits.” [8, 12, 13]

Se os problemas relacionados ao acesso à assistência em saúde e a falhas na saúde coletiva diminuem o arco de oportunidades especialmente aos pobres, aos doentes e aos deficientes de maneira geral, há ainda vários problemas específicos revelados pelo estudo empírico e pela monitoração dos fatos pelas autoridades e especialistas. Estar ou ficar doente enquanto o serviço é procurado, conseguir tratamento inadequado e não propriamente continuado, leva à maior morbidade e mortalidade. Grupos minoritários, e em especial os indígenas, são sub atendidos, assim como pessoas que sofrem barreiras geográficas, como distância dos centros de melhor atendimento, acesso a médicos, possibilidade de locomoção. Problemas de locomoção e de listas de espera longas fazem com os pobres tenham acesso muito tardio. Atitudes de exclusão ou discriminação, por exemplo, através de problemas de comunicação entre os agentes de saúde e os usuários mais pobres e pertencentes a grupos tradicionalmente marginalizados, como negros, assim como problemas de acesso à informação e de interpretação adequada desta geram atendimento precário. [2, 7]

Determinantes sociais são altamente relevantes para a saúde da população. A Organização Mundial da Saúde, em 2008, chamou a atenção para medidas que afetem positivamente as condições sociais de vida, para a distribuição mais equitativa de recursos econômicos (renda) e poder político, e para a importância de pesquisas sobre estes fatores e seu vínculo com a saúde. Há um forte impacto de determinantes sociais não relacionados à saúde, como renda e riqueza, educação, exclusão social, e coesão social. [15] Em uma sociedade em que a desigualdade de oportunidade é severa, como a brasileira, tais fatores são mais ativos em prejudicar a qualidade de vida relacionada à saúde, a morbidade e a mortalidade. Como dito acima, cuidados com a infância são um problema mais sensível: doenças crônicas, doenças parasitárias e diarreia prejudicam permanentemente crianças pobres, e as enfraquecem e tornam vulneráveis diante de crianças ricas. O saneamento básico é então fundamen-

tal como determinante social: no Brasil, metade dos lares ainda não usufrui de tratamento do esgoto adequado. A pobreza extrema e a pobreza relativa jogam então um papel significativo na piora da qualidade de vida, no índice de adoecimento, e na longevidade menor das camadas mais pobres da sociedade. A pobreza absoluta mata ou piora a vida pela má nutrição, moradias precárias e assistência ruim à infância. Mas mesmo a pobreza relativa piora significativamente a saúde: ansiedade e estresse pioram quanto mais você desce na escala social. Isso aumenta doenças. [7, 8, 14]

Um problema acerca do racionamento de recursos é a utilização de dinheiro para tratamentos caros e de baixo custo-eficácia, se comparados com tratamentos baratos e de alta eficácia: no Brasil em especial há uma judicialização afetando políticas públicas, por exemplo, juízes obrigam o sistema público a oferecer medicamentos caros ainda não totalmente testados, consumindo crescentemente fatia do orçamento da saúde, sem uso da regra de prioridade para benefícios modestos a uma parte grande da população, distribuindo benefícios significativos a uma parte minoritária, normalmente com mais poder de acionamento do judiciário. Sistemas públicos precários, para os pobres, ao lado de sistemas privados melhores, para quem pode pagar, é outra fonte de problemas. [17] No Brasil, a maior parte da população depende do sistema público, mas é gasto com ele apenas 43% dos recursos em saúde. Já os 25% mais ricos que utilizam o sistema privado complementar, gastam 57% dos recursos. Nos países desenvolvidos, por exemplo, 75 a 80% é gasto público no serviço de cobertura universal, além de se gastar mais proporcionalmente ao PIB, e se ter um valor por pessoa muito maior do que no Brasil e em outros países em desenvolvimento. [18, 14, 16]

Referências

- [1] Beachamp, T. & Chidress, J. Principles of Biomedical Ethics. Oxford, OUP, 2001.
- [2] Daniels, Norman. "Justice and Access to Health Care", The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2013 Edition), Edward N. Zalta (ed.), Disponível em: <<http://plato.stanford.edu/archives/spr2013/entries/justice-healthcareaccess/>>.

- [3] Fortes, Paulo A. C. “Os princípios do Sistema Único de Saúde – SUS potencializando a inclusão social na atenção saúde”. IN: O mundo da saúde, São Paulo, ano 29, v. 29 n. 1 jan./mar. 2005, 22-25.
- [4] Carvalho, R.; Fortes, P. A.C.; Garrafa, V. Perspectiva bioética do modelo de assistência suplementar no Brasil. *Revista de Bioética*, 2013; 21 (2): 259-67.
- [5] Servo, Luciana M.S.; PIOLA, Sérgio F; RIBEIRO, Andrea B P; RIBEIRO, José A. “Financiamento e gasto público de saúde: histórico e tendências”. In: MELAMED, Clarice; PIOLA, Sergio F. *Políticas Públicas e Financiamento Federal do Sistema Único de Saúde*. Brasília, IPEA, 2011, pp. 85-108.
- [6] Leite, Marcelo. “Datafolha aponta saúde como principal problema dos brasileiros”. *Caderno especial Saúde, Jornal Folha de São Paulo*, 03/07/2014.
- [7] Barry, B. “Equality of Opportunity”. In: *Why Social justice Matters*. Cambridge, Polity, 2005.
- [8] Daniels, Norman. “When are Health Inequalities Unjust: the social determinates of Health. In: *Just Health: meeting Health Needs Fairly*. Cambridge, CUP, 2008.
- [9] Kottow, Michael. “Comentários sobre bioética, vulnerabilidade e proteção”. In: GARRAFA & PESSINI, *Bioética, Poder e Injustiça*. São Paulo, São Camilo Edições Loyola, 2003: 71-78.
- [10] Maklin, Ruth. “Bioética, vulnerabilidade e proteção”. In: GARRAFA & PESSINI, *Bioética, Poder e Injustiça*. São Paulo, São Camilo-Edições Loyola, 2003: 59-70.
- [11] Ord, Toby. *The Moral Imperative toward Cost-Effectiveness in Global Health*. In: *Center for Global Development Essay*. In: <www.cgdev.org/content/publications/detail/1427016, 03/11/2013>.
- [12] Rawls, John. *A Theory of Justice*. Cambridge-Massachusetts, The Belknap Press of the Harvard University. 1971 (25. ed., 1995)
- [13] Rawls, John. 2001. *Justice as Fairness, a restatement*. Cambridge-Massachusetts. Harvard University, 2001.
- [14] Berlinguer, Giovanni. “Bioethics, power and injustice”. In: GARRAFA & PESSINI, *Bioética, Poder e Injustiça*. São Paulo, São Camilo-Edições Loyola, 2003: 45-58.
- [15] Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. *As causas sociais das iniquidades sociais em saúde no Brasil*. In: *Relatório Final da Comissão*, abril de 2008.

[16] Fortes, Paulo A. C. “Como priorizar recursos escassos em países em desenvolvimento”. In: GARRAFA & PESSINI, Bioética, Poder e Injustiça. São Paulo, São Camilo-Edições Loyola, 2003: 103-112.

[17] Collucci, Cláudia. “Judicialização faz desigualdade na saúde avançar”. Caderno especial Saúde, Jornal Folha de São Paulo, 03/07/2014.

[18] Fraga, Erica. “Setor privado gasta mais que o governo”. Caderno especial Saúde, Jornal Folha de São Paulo, 03/07/2014.

[19] IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada. Comunicado do Ipea Nº 58. Dimensão, evolução e projeção da pobreza por região e por estado no Brasil. Rio de Janeiro, 13/07/2010. Disponível em: <http://ipea.gov.br/agencia/images/stories/PDFs/100713_comuni58pobreza.pdf>.

Ferramenta Metodológica para Elaboração de Estudos de Avaliação para Equipamentos Médico-Assistenciais

Assis, C. E.¹ e Santos, F. A.²

¹ Departamento de Ciência e Tecnologia/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde, Brasília, Brasil. E-mail: courassis@ig.com.br

² DesignLab/Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.
E-mail: santoassis@yahoo.com.br

Revisão de sistemas/tecnologias existentes

A diretriz de elaboração de estudos para avaliação de Equipamentos Médico Assistenciais (EMA) é uma metodologia internacionalmente sem precedentes no campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), e este trabalho procurou abordar os vários tipos de análise que são específicos para EMA. O objetivo é que esta ferramenta metodológica em conjunto com outras já existentes, possam integrar áreas importantes ainda não vistas em outras diretrizes.

Desenvolvida pelo Instituto de Engenharia Biomédica (IEB-UFSC), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), membro da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), a diretriz metodológica foi uma iniciativa do Ministério da Saúde do Brasil, através do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e apoio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS).

A Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) pode ser compreendida como um processo contínuo de análise que visa o estudo sistemático das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias novas ou já exis-

tentes na saúde, desde a sua pesquisa e desenvolvimento (P&D) até sua obsolescência tecnológica (PANERAI; MOHR, 1989) [1].

Metodologias de estudos já existentes no campo da ATS são aplicáveis às outras tecnologias em saúde, como vacinas, medicamentos e hemoderivados, pois seu desempenho basicamente está fundamentado em pesquisas clínicas experimentais e/ou observacionais, visando medir a eficácia e segurança destas, diferentemente dos equipamentos que integra outros aspectos de análise.

Prós e contras (comparação entre os sistemas/tecnologias existentes)

De modo geral, quando é realizada uma busca de estudos em ATS na literatura científica, observa-se que o grande volume de publicações encontradas refere-se majoritariamente aos medicamentos, as vacinas e os hemoderivados. Ao realizar, por exemplo, uma busca na base de dados MEDLINE via Pubmed, selecionando o período de 1997 a 2011, e utilizando o termo “randomized controlled trials,” 65.946 artigos de língua inglesa são listados. Porém, ao adicionar o termo “device” ou “devices” são recuperados apenas 1.519 (2,303%) artigos. Uma busca similar foi publicada por Ramsey et al. (1998), apresentando somente 74 (1,014%) ensaios clínicos controlados randomizados, abordando dispositivos médicos de um total de 7.295, no período de 1990 a 1996. Ainda, deve-se observar que órteses, próteses e materiais, também, são considerados dispositivos médicos. Assim, a representatividade de ensaios clínicos randomizados focados em EMA pode ser menor. [2]

A obtenção desses dados primários é obtido na maioria dos casos, através de ensaios clínicos elaborados sob condições ideais de utilização, onde o objetivo principal dessas pesquisas está na busca da eficácia e segurança da tecnologia alvo de análise.

Todavia é possível perceber que os diversos tipos de desenhos de estudos epidemiológicos aplicam-se de modo geral aos medicamentos, já quando o objeto a ser estudado trata-se de um dispositivo médico, seja de finalidade terapêutica, diagnóstica ou monitoração, verifica-se que nem sempre é possível a execução dos mesmos ensaios.

Questões de ordem ética, aspectos técnicos e operacionais são as maiores barreiras para existência dessa lacuna. Mas as limitações mencionadas não se resumem apenas na produção dos dados primários, mas também pela razão desse grupo de tecnologias não permitir que essa análise se resuma somente às pesquisas clínicas, como acontece com os medicamentos, vacinas e hemoderivados.

Os equipamentos médico assistenciais apresentam características que vão além dos estudos clínicos de eficácia e segurança, consagrados na Medicina Baseada em Evidências (MBE), as particularidades inerentes a esse grupo como; necessidade de infraestrutura física para instalação dos mesmos, capacidade de operacionalização dessas máquinas de forma segura e confiável através dos recursos humanos existentes nos serviços, qualidade dos insumos que abastecem esses *gadgets* e a maneira que esses produtos são manuseados na etapa de assepsia são elementos indispensáveis de análise, quando necessitamos dos dados de efetividade e eficiência na aplicação da tecnologia.

Foi com esse contexto que ao desenvolver esse novo instrumento de avaliação, identificou-se a necessidade de abranger diversos domínios que permeiam essa família de tecnologias em saúde. Domínios já estudados em outras metodologias de avaliação foram preservados nesse novo trabalho, contudo apresentados de maneira mais sintética, enquanto os demais domínios mais específicos aos EMAs foram mais explorados em virtude da sua abordagem inédita nos estudos de ATS.

Os Domínios da Admissibilidade, Técnico, Operacional e da Inovação se somam aos já existentes e não tem a finalidade de substituí-los, uma vez que dependendo do demandante, poderá ser utilizado todos ou parte dos domínios contemplados nesse instrumento. [2]

Outra característica específica desse grupo de tecnologias em saúde refere-se aos seus dados primários que consistem na sua maioria em instrumentos normativos e legais, como portarias, resoluções diretivas colegiadas (RDCs), normas técnicas regulamentadoras (NRs), manuais de operação e manutenção dos equipamentos, entre outros. Evidências de pesquisa clínica consideradas de baixo rigor metodológico para os medicamentos, como relato de casos, opinião de especialistas, consensos, estudos observacionais quando direcionadas aos EMAs são bastante aceitas devido às peculiaridades na condução dos ensaios clínicos já mencionadas anteriormente.

Sabe-se que fatores inseridos nessa metodologia, como a usabilidade, curva de aprendizagem, ergonomia e fatores de risco são elementos que podem interferir diretamente no desempenho da tecnologia quando em uso e consequentemente nos desfechos que serão medidos, por isso salienta-se que na elaboração de um estudo, sejam observados todos os fatores técnicos e operacionais do ambiente, ou seja, do contexto onde o EMA será utilizado ou retirado. Ressalta-se também que essa metodologia poderá ser empregada tanto para incorporação, como retirada (desinvestimento) de um EMA que já se encontra obsoleto tecnologicamente ou operacionalmente.

Essa metodologia não contempla os equipamentos de infraestrutura hospitalar, equipamentos de apoio médico hospitalar, implantáveis e também as órteses, próteses e materiais (OPMEs). A busca pela definição desse grupo se deve pela complexidade que essas tecnologias trazem aos gestores, aliado ao custo elevado que apresentam.

Para consensuar a estrutura dessa ferramenta de processo, foi necessário primeiramente reunir todos os principais atores da gestão governamental macro que estivessem envolvidos com alguma etapa na avaliação dos EMAs.

Após identificar os principais atores nesse processo, uma sequência de reuniões foi realizada com o intuito de organizar a estrutura, estabelecer prazos e compromissos para desenvolvimento das atividades.

Tendências futuras

Diante das demandas em saúde, somado as pressões da sociedade e dos órgãos reguladores é vislumbrado uma crescente necessidade na avaliação sistemática das tecnologias em saúde para subsidiar as decisões em saúde. Uma das grandes conquistas para a área da ATS no Brasil refere-se à sanção da Lei Nº 12.401/2011 que torna compulsória a avaliação de tecnologias em saúde na perspectiva científica, investigando critérios de eficácia, efetividade e acurácia. Com isso, é fortalecida a importância de instrumentos como a Diretriz Metodológica para Elaboração de Estudos de Avaliação de EMA.

Nesse cenário, esforços do Ministério da Saúde do Brasil por meio da REBRATS estão voltados à capacitação de recursos humanos na direção de utilizar

a referida diretriz em diversas esferas do Sistema único de Saúde (SUS). Oficinas de trabalho estão sendo conduzidas para promover o entendimento e aplicação da Diretriz metodológica focada em EMAs. O intuito é disseminar o conhecimento e a prática de utilização do instrumento de avaliação em todas as unidades federativas do Brasil. Para isso, as oficinas de trabalho são oferecidas com a entrega de vagas para participantes de diversas regiões geográficas, tomando como princípio a seleção de atores chave no sistema de saúde, como gestores em saúde, engenheiros clínicos, engenheiros biomédicos e profissionais de saúde.

As respostas dos participantes dos trabalhos realizados até o momento é positiva e as discussões conduzidas apontam a relevância de utilizar uma sistematização que possa ser reproduzida em diferentes cenários em saúde, apresentando transparência e validade científica. Certamente, as potencialidades do método desenvolvido estão em ofertar aos pesquisadores um instrumento que direcione em uma avaliação imparcial, prospectiva e sustentada por evidências, levando em consideração as características próprias dos EMAs. O ciclo de vida longo e com diversos impactos em termos de infraestrutura, recursos humanos e aspectos técnicos tornam os equipamentos ativos diferentes das demais tecnologias em saúde e, por isso, uma avaliação direcionada é necessária.

É importante destacar a relevância dada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para área de dispositivos médicos. Em 2011, a OMS publicou uma série técnica que se destina a auxiliar na verificação de diversos parâmetros técnicos de EMA desde o pré-mercado, caracterizado pela fase de regulação até sua etapa de obsolescência. Entre as publicações pode-se destacar a “*Health technology assessment of medical devices*” [3] e “*Medical equipment maintenance programme overview*” [4]. Estes documentos apresentam fortes contribuições para a avaliação de EMA e no auxílio da aplicação de métodos de manutenção preventiva e corretiva nos estabelecimentos assistenciais à saúde. Isso vem ao encontro das políticas de saúde implementadas pelo MS do Brasil para promoção do gerenciamento e ATS de EMA direcionados ao SUS.

Entretanto, ainda existem desafios na aplicação de instrumentos de ATS, principalmente em países em desenvolvimento. Entre os fatores limitadores ao amplo emprego da ATS pode-se citar a escassez de evidências associada à produção de estudos primários predominantemente em países desenvolvidos. Diante disso, identificam-se oportunidades a serem desbravadas no contexto brasileiro.

No âmbito da produção de evidências para EMAs os ensaios pragmáticos podem entregar importantes contribuições. As características da abordagem pragmática são convergentes as particularidades de EMA em relação às demais tecnologias em saúde.

Entre as especificidades destacam-se que os EMAs podem apresentar mudanças ou melhorias constantes por estarem disponíveis para estudos pós-uso e os resultados das aplicações dos EMA poderem variar conforme a curva de aprendizagem do profissional em saúde, as complicações trazidas pela intervenção em saúde auxiliada por EMAs podem diminuir com o uso e aumentar no fim da vida útil.

Em oposição, os medicamentos são consumidos no uso, geralmente os resultados clínicos não são relacionados com o profissional da saúde e as complicações podem aumentar com o uso por interação medicamentosa [5, 6]. Esta dualidade direciona a necessidade de adaptações dos métodos sistemáticos de investigação científica na avaliação de EMAs.

Adicionalmente, assim como os demais métodos de pesquisa publicados pela REBRATS, para a Diretriz Metodológica para Elaboração de Estudos de Avaliação de EMAs são previstas novas edições. A dinâmica dos sistemas regulatórios e a atualização de políticas públicas normativas corroboram para novas versões do guia.

Recomendações

É necessária a implementação de políticas em saúde que promovam a construção de evidências científicas, por meio da elaboração de ensaios clínicos conduzidos na prática clínica. A produção de dados primários pelos países subdesenvolvidos ou emergentes poderá trazer resultados em cenários próximos ao nosso contexto o que facilitará nossas decisões.

Paralelamente, oficinas de trabalho devem continuar sendo promovidas, visando a disseminação da aplicação da diretriz metodológica e também contribuindo para a cultura dos pesquisadores em utilizar a ferramenta no subsídio às decisões em saúde. Somado a isso, outros veículos de disseminação podem ser aproveitados, como as redes de avaliação de tecnologias em saúde, que podem

representar importantes canais na divulgação e incentivo na utilização do método de avaliação de EMA, como exemplo, pode-se citar a REBRATS e REDETS-SA (Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas).

Referências

- [1] Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Monitoramento do horizonte tecnológico em saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar, 52p, Brasília, 2011.
- [2] Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico assistenciais. Brasília, 96p.: il, 2013.
- [3] World Health Organization. Health technology assessment of medical devices. Geneva, 2011a. (Medical Device Technical Series).
- [4] _____. Medical equipment maintenance programme overview. Geneva, 2011b. (Medical Device Technical Series).
- [5] Caetano, R. Tecnologias Em Saúde: Resgatando Conceitos Importantes para a Avaliação de Tecnologias em Saúde. Rio de Janeiro: [2011]. 58 slides.
- [6] Taylor, Rod. National Institute for Clinical Excellence (NICE), HTA Rhyme and Reason? International Journal of Technology Assessment in Health Care, [S.l.], v.18, n.2, p. 166-170, apr. 2002.

Esquemas CAD: Uma Análise dos seus Aspectos e Aplicações como Ferramenta de Auxílio ao Diagnóstico em Mamografia

Homero Schiabel¹

¹ Depto. Engenharia Elétrica e de Computação, EESC/USP São Carlos (SP), Brasil. E-mail: homero@sc.usp.br

Resumo

O presente texto procura retratar com alguma abrangência os aspectos que constituem os modelos e aplicações de esquemas computacionais de auxílio ao diagnóstico (CAD, de Computer-Aided Diagnosis) em mamografia, considerando as suas derivações – CADe, relativa à detecção de estruturas de interesse clínico, e CADx, que, além da detecção, enfoca a caracterização do achado de modo a proporcionar informações para a interpretação do caso. Procura-se, assim, apresentar não apenas os conceitos relacionados a essa ferramenta computacional de auxílio ao radiologista e alguns aspectos relativos a seu desenvolvimento e evolução nos últimos 25 anos, mas também produzir uma análise crítica do seu emprego prático e avaliações de desempenho com o intuito de buscar uma melhor compreensão das suas vantagens – e problemas. Alguns dados de avaliação prática do protótipo de um esquema CADx em mamografia, desenvolvido por nossa equipe de pesquisas, também são comentados a fim de mostrar a influência positiva que o processo de classificação das estruturas, muito mais do que sua simples

detecção, pode exercer na análise diagnóstica do radiologista, por aumentar a sensibilidade e reduzir a taxa de falsos positivos com conjuntos de imagens registradas em bases de dados.

Abstract

This paper intends to address comprehensively aspects relative to the models and applications of computer-aided diagnosis (CAD) schemes in mammography, taking into account their derivations – CADe, corresponding to the detection of structures of clinical interest, and CADx, which, besides the detection, focuses on the finding characterization in order to provide information for interpreting the case. An attempt is thus displaying not only the concepts related to this computational tool to aid the radiologist as well as some features of its development and evolution over the past 25 years, but also making a critical analysis of its application and performance evaluation with purposes of getting a better understanding of its benefits – and problems. Some data regarding a practical evaluation of a prototype of a CADx scheme in mammography, developed by our research team, are also commented in order to show the positive influence that the process of structures classification, much more than its simple detection, can play in radiologists' diagnostic analysis, due to increase the sensitivity, and reduction of false positive rates with sets of images recorded in mammography databases.

Keywords: *Esquema CAD, mamografia, processamento de imagens mamográficas.*

Introdução

O desenvolvimento de esquemas CAD na área médica tem por objetivo apoiar radiologistas na detecção de estruturas de interesse clínico. No processo, extraem-se das imagens médicas digitais parâmetros, detalhes, aspectos que visam fornecer aos médicos radiologistas informação adicional com objetivo de melhorar o desempenho e a precisão diagnóstica. Para tanto, são empregadas técnicas de processamento de imagens, utilizando recursos de visão computa-

cional, de inteligência artificial, de reconhecimento de padrões, dentre outros. Atualmente podem ser empregados para avaliação de diversas partes do corpo humano, como cabeça, mama, próstata, estruturas ósseas, cardíacas e pulmonares. Neste texto o foco está voltado à discussão dessa ferramenta computacional como auxiliar no diagnóstico de lesões da mama, particularmente por meio da mamografia por raios X, uma das áreas pioneiras do desenvolvimento desse tipo de aplicação.

Conceitos Básicos dos Esquemas CAD

A sigla CAD provém originalmente das iniciais em inglês para *Computer-Aided Diagnosis*, e refere-se a uma ferramenta computacional para uso complementar no diagnóstico radiológico.

A ideia da criação do CAD aplicado à mamografia data de 1967, em que computadores indicariam regiões mamárias com anormalidades. Entretanto, até a década de 1980 os esquemas de processamento tinham baixa acurácia em comparação à interpretação dos médicos radiologistas. A partir da década de 90 do século XX é que se estabeleceram técnicas mais avançadas de processamento de imagens nessa área. Nas últimas décadas, houve um aprimoramento considerável desta ferramenta, e estes sistemas passaram a ser usados em outras áreas radiológicas, tendo hoje aplicações em tomografia computadorizada do pulmão, de cabeça, pescoço e de estruturas ósseas, avaliação cardíaca e de neoplasias de colo de útero e de próstata [1]. Como são constituídos de processos muitas vezes genéricos, esquemas CAD também podem ser aplicados a diversas formas de diagnóstico por imagem, como na ultrassonografia e na ressonância magnética, além da radiologia clássica, uma vez que a fonte de todo o procedimento é uma imagem digital.

Também como consequência das pesquisas e aplicações correlacionadas, a nomenclatura existente hoje para essa ferramenta sofreu uma espécie de reclassificação. Na verdade, *Esquema CAD* é a denominação genérica de um sistema computacional de auxílio ao diagnóstico, conforme proposta originalmente no fim dos anos 1980 [2]. Atualmente, a denominação se desdobrou em esquemas *CADe* e *CADx* – o primeiro referindo-se àqueles que objetivam exclusivamente

a *detecção* de estruturas de interesse clínico (como os sistemas aprovados para uso clínico comercial pelo FDA, nos EUA, em 1998 [2,3]) e o segundo correspondente aos sistemas que avançam na análise das estruturas detectadas de modo a atingir também a etapa de *classificação*, auxiliando assim na *interpretação* dos eventuais achados[4].

Atualmente, há esquemas comerciais disseminados em diversos países (EUA, Canadá, Alemanha, França, Grã-Bretanha, Holanda, Bélgica) sendo utilizados em hospitais ou grandes centros radiológicos [5], muito embora exclusivamente voltados apenas à detecção de estruturas suspeitas, isto é, sem proporcionar informações que possibilitem ao médico ampliar seu poder interpretativo de cada caso. No Brasil, porém, desconhece-se a utilização de sistemas como esse pelos profissionais da radiologia de maneira geral, ainda que o parque de equipamentos esteja sendo rapidamente modificado, com a substituição dos equipamentos de aquisição das imagens através de filmes radiográficos por sistemas digitais (CR e DR)¹. Certamente, um dos principais motivos está associado ao alto custo desses esquemas em nível comercial, o que reduz drasticamente sua atratividade – ainda mais considerando-se a intrínseca alta taxa de falsos positivos que se verifica no seu uso [1,6]. O que se observa, então, é que os poucos centros clínicos que eventualmente aplicam algum tipo de esquema CAD no País apenas o fazem como recurso de pesquisa científica.

O diagrama esquemático da fig. 1 ilustra as diferenças que geraram essas derivações de nomenclatura do esquema CAD clássico.

1 CR, de *computed radiography*, correspondendo a sistemas em que a imagem é registrada numa IP (*imagingplate*) – que, essencialmente, armazena cargas em função da interação com os fótons – descarregada após varredura laser e captura da luz emitida por fotomultiplicadoras e um sistema de digitalização para registrar a imagem a ser armazenada e analisada em monitores radiológicos; DR, de *direct radiography*, correspondendo a sistemas de aquisição direta dos fótons de raios X durante a exposição e consequente transformação em sinal digital na mesma placa de aquisição para envio a um computador onde a imagem pode ser armazenada e reconstruída (em mamografia, também são conhecidos como sistemas FFDM – de *Full field digital mammography*).

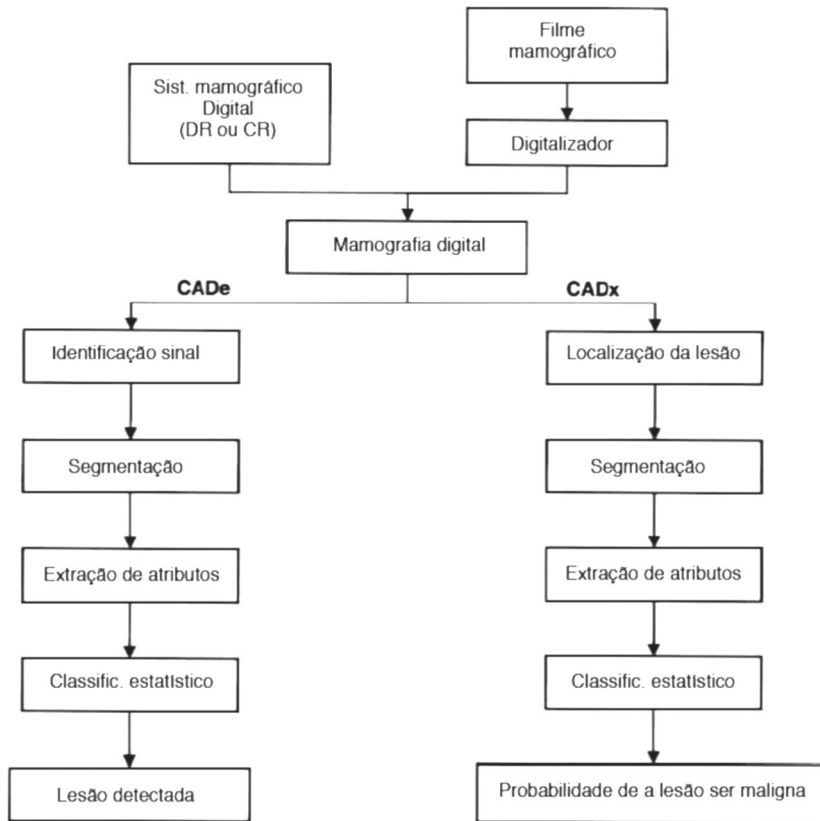


Figura 1: Fluxograma genérico de um esquema CAD, com suas derivações (CADE e CADx) [4]

Assim, um esquema CADx – que retrata a configuração mais completa desta ferramenta computacional de auxílio ao diagnóstico – geralmente pode ser organizado numa sequência de etapas: aquisição da imagem (se não em formato digital direto, através da digitalização de um filme radiográfico), pré-processamento, segmentação, detecção, extração de atributos e classificação [7]. Em linhas gerais, o pré-processamento objetiva principalmente reduzir o ruído da imagem e melhorar seu contraste. Na segmentação, inicialmente ocorre a separação entre o fundo da imagem e o objeto de interesse, enquanto na detecção, técnicas de processamento de imagens procuram identificar as regiões suspeitas de acordo com critérios clínicos. Nas etapas seguintes extraem-se determinados

atributos desses achados com a finalidade de proporcionar uma classificação e o diagnóstico relativo àquelas regiões.

CAD em mamografia

Desde que um esquema CAD comercial voltado à mamografia foi aprovado pelo FDA, em 1998 [3], cerca de 1500 sistemas do tipo já foram de algum modo desenvolvidos e utilizados para auxílio na detecção do câncer de mama, servindo como uma segunda opinião ao médico radiologista. De acordo com Nishikawa [4], cinco companhias comerciais estão desenvolvendo esquemas CAD para uso na mamografia, sendo que aproximadamente 50% de todas as mamografias realizadas nos Estados Unidos atualmente são submetidas ao auxílio de um esquema CAdE – o que é incentivado pelo fato de que, por lei aprovada em 2001 no congresso norte-americano [8], todo centro radiológico que comprovar uso de CAD nos procedimentos de exames mamográficos recebe um montante a mais de reembolso por exame.

Os principais esquemas CAD comerciais hoje são o *ImageChecker*, pioneiro na área, originário de empresa chamada *R2 Technologies* – hoje comercializado pela *Hologic* e um dos mais difundidos e, conseqüentemente, avaliados pela literatura médica -, além de *CADVision*, *VuComp*, *iCAD*, *Imagediagnostic*, *M-Vision* e alguns desenvolvedores japoneses. Em todos os casos, a alma do sistema é um software que faz uma varredura da imagem digital, destacando qualquer anormalidade que fuja do “padrão”, como assimetrias, microcalcificações e/ou massas suspeitas.

Assim, numa primeira etapa, todas as regiões diferentes de uma estrutura normal são demarcadas. A seguir, muitas dessas regiões perdem suas demarcações porque a maioria dos sistemas tem limite de número máximo permitido e possível por imagem. Por fim, os sinais demarcados são mostrados num monitor e/ou impressos. Os esquemas CAD disponíveis no mercado procuram diferenciar microcalcificações e massas densas de tecidos, destacando os achados separadamente. O *CADVision* e o *iCAD* possibilitam não apenas o destaque, mas também a demarcação do tamanho da área suspeita através de quadrados e elipses com tamanhos variáveis [6, 9].

Os detalhes matemáticos dos diferentes tipos de algoritmos existentes nos vários sistemas são sempre extremamente confidenciais, não sendo possível ao usuário alterá-los. Curiosamente, o único sistema que possui um pequeno guia mostrando os algoritmos usados é o *ImageChecker*®, que proporciona, sem detalhamento, uma ideia de como o sistema funciona [6]. Entretanto, como a maioria dos algoritmos utilizados para processamento de imagens requer um conjunto de parâmetros, frequentemente isso se torna um problema quando, por alguma razão, há mudanças no processo de aquisição da imagem, que levem à necessidade de alteração de algum dos parâmetros do processamento. Essa é uma das principais razões para não se obter o mesmo desempenho de um sistema computacional com diferentes tipos de imagens [10,11], ou mesmo redução na performance em função de uma alteração da rotina de aquisição da imagem digital.

Na mamografia, em particular, em que tem proliferado no Brasil nos últimos anos a utilização de sistemas CR na aquisição das imagens, a falta de uma melhor padronização dessa imagem – alvo da análise das ferramentas computacionais de um esquema CAD – dificulta a aplicação das técnicas. Com frequência, o que ocorre é que a etapa de detecção e segmentação dos sinais suspeitos acaba, na verdade, atuando apenas na “limpeza” dos ruídos e artefatos introduzidos no processo de aquisição da imagem, em vez de fazer o trabalho efetivo de buscar aqueles sinais de interesse entre as diferenças de tecidos inerentes a diferentes pacientes [12]. Assim, ainda que técnicas de pré-processamento sejam implementadas com o intuito de melhorar contraste e reduzir ruído, sem uma avaliação prévia do comportamento do processo de aquisição da imagem (desde o tubo de raios X até a sua formação em um arquivo digital), esse trabalho pode ser inútil [13].

Daí que é necessário verificar como o uso de um esquema CAD (em qualquer das versões, CADe ou CADx) pode influenciar o comportamento médico do ponto de vista do diagnóstico. E, a partir do relato das diferentes experiências nesse contexto, é que se deve direcionar o foco das pesquisas nessa área a fim de tornar tal ferramenta um auxiliar importante na avaliação dos casos em busca da detecção precoce do câncer de mama.

A influência do CAD na atuação do médico radiologista

Apesar de ser considerado o tipo de exame mais eficiente e bem aceito no rastreamento do câncer de mama[14], é considerável ainda a porcentagem de casos desse tipo de câncer que passam despercebidos: aproximadamente 50% dos casos de câncer de mama em estágios muito iniciais não são detectados pelos radiologistas nas imagens mamográficas [15] como verificado no *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) [16]. Na Austrália, por exemplo, em que mais de 800 mil mulheres por ano têm as mamas radiografadas, cerca de 30% dos casos de câncer de mama não são detectados pela mamografia [17].

Muitas dessas perdas se devem ao fato de que a avaliação mamográfica é sujeita a variações pessoais de interpretação, susceptível a interferências decorrentes de distração e de fadiga do examinador e, considerando mais o rastreamento mamográfico, há um grande volume de exames a ser analisado num tempo limitado, o que pode levar a perda de detecção de anormalidades [18]. Por isso, muitos serviços de diagnóstico por imagem utilizam-se da prática da dupla leitura, isto é, a reanálise de cada exame por um segundo médico radiologista, dadas as variações de performance do ser humano.

Embora exigida por normas relativas a garantia de qualidade na Europa, a dupla leitura nem sempre é praticada em outros países, EUA incluídos, possivelmente por exigir disponibilidade de tempo de trabalho não remunerado por parte de mais do que um radiologista para a execução do trabalho [19]. Além disso, os benefícios da dupla leitura dependem da forma como a informação do segundo radiologista é obtida e utilizada (se é independente da primeira avaliação, se o processo final de decisão médica requer consenso entre os dois radiologistas para determinar a conduta).

Muito em função de aspectos como esses, esquemas CAD foram desenvolvidos e propostos para melhorar a interpretação na detecção mamográfica do câncer de mama na triagem, e, embora planejados inicialmente como auxílio para reduzir o número de biópsias desnecessárias, na prática se mostraram mais eficazes na redução das taxas de falso-negativo na interpretação, causadas comumente pela sutileza dos achados radiológicos e pela arquitetura complexa da mama [20]. Entre as vantagens de seu emprego, estariam um possível aumento na precisão da análise mamográfica, não interferência de fatores subjetivos, e

não necessidade mais do trabalho de um segundo profissional para obtenção de uma segunda opinião [21].

Desde sua aprovação pelo FDA nos EUA em 1998 [3], a utilização da detecção assistida por computador (CAdE) tem-se difundido na prática clínica da mamografia, embora verifique-se que seu desempenho é muito influenciado pela quantidade de falsos-positivos indicados [22]. Na verdade, ainda que a quantidade de casos de existência de tumores de mama seja alta e crescente entre os tipos de câncer existentes, é baixa a taxa de casos de malignidade se considerada a população em geral que se submete anualmente a exames mamográficos (estima-se que seja de 6 ocorrências a cada 1000 pacientes submetidas ao rastreamento). E não apenas isso afeta a forma e persistência no emprego dessa ferramenta como coadjuvante na detecção de lesões suspeitas, mas também o padrão típico de abordagem do profissional médico em função das práticas de cada serviço radiológico. De fato, a prática clínica tem mostrado, por exemplo, que, enquanto nos EUA há uma tendência a se enfatizar um potencial sinal de anormalidade – como, aliás, normalmente, também ocorre no Brasil –, na Grã-Bretanha há mais zelo pela não realização de biópsias que se comprovem desnecessárias[23].

O fato é que estudos que têm sido publicados a respeito do tema em geral mostram que o uso do CAdE – essencialmente o emprego dos esquemas comerciais disponíveis – tendem a aumentar as taxas de reconvocação das pacientes, revelando menor especificidade, embora com melhora na questão da sensibilidade [18]. Mesmo que as informações sobre vantagens do CAdE em mamografia sejam limitadas e muitas vezes contraditórias, têm sido apresentados dados quanto a uma melhora na sua eficácia em rastreio mamográfico, com uma crescente redução da taxa de perda de casos positivos [15, 24, 25].

Muito, porém, da eficácia que um esquema desse tipo pode apresentar para auxílio efetivo ao diagnóstico em mamografia passa por um conjunto de fatores [26], como a formação do médico radiologista, sua experiência prévia e número de casos já detectados por ele, a experiência que ele tem com o uso do CAD [27], a versão e a interatividade do software usado e quanto foram feitas análises comparativas dos exames com e sem o uso do CAD sem que se soubesse o resultado do primeiro. Além, é claro, da qualidade da imagem a ser analisada [12].

Pelo fato de esquemas CAdE voltados à mamografia fazerem parte da prática clínica em diversos centros radiológicos pelo mundo, pode-se avaliar sua

interação com os radiologistas com vários diferentes enfoques. E alguns desafios se colocam. Por exemplo, os casos de mamas densas, que comprovadamente apresentam maior dificuldade na detecção diagnóstica por conta de muitas superposições de estruturas similares [28] e baixo contraste. Nesses casos, é possível verificar-se uma redução de até quase 10% no desempenho do esquema computacional quando confrontado com imagens extraídas de regiões radiograficamente mais densas (categoria 4 do BI-RADS[®]), em comparação com outras de regiões menos densas [29,30]. Por isso, técnicas de processamento de imagens típicas de esquemas CAD também têm sido aplicadas a imagens de ressonância magnética de mama, em procedimentos do tipo “realce dinâmico de contraste”(DCE-MRI, na literatura em inglês). Nesses casos, a ressonância tem sido utilizada como coadjuvante às técnicas de aquisição de imagem por raios X ou ultrassom, em particular, para auxiliar na avaliação desses casos de mamas densas, em cujas imagens aplicam-se técnicas, por exemplo, que fornecem estimativas quantitativas mais precisas da quantidade de tecido fibroglandular a partir de análise volumétrica [31]. Ou ainda, a partir de medidas de variações de simetria das mamas e parâmetros cinéticos do processo de DCE-MRI, indicam se uma lesão é ou não candidata a suspeita de malignidade [32]. Entretanto, é forçoso reconhecer que exames complementares como esse têm um custo significativamente maior e, mesmo associados a um esquema CADe/CADx, só são indicados a casos particulares, em que a alta densidade da mama pode ser um fator preocupante por alguma razão.

Mesmo assim, a literatura [4,33-36] tem apresentado um conjunto expressivo de trabalhos tendendo favoravelmente à atuação do CAD como auxiliar diagnóstico na detecção de câncer de mama, sobretudo em casos iniciais e na detecção de microcalcificações em mamografias digitais provenientes de sistemas DR². Por isso, era de se esperar que o uso do CAD fosse ampliado a diferentes populações, objetivando melhores resultados na detecção e criando a possibilidade da realização de mais testes para averiguar e aperfeiçoar sua especificidade.

No entanto, como previamente mencionado, isso não é uma realidade, particularmente no Brasil: como os esquemas CAD para mamografia comercial-

2 Essencialmente sistemas mamográficos do tipo FFDM (*Full Field Digital Mammography*).

mente disponíveis são de alto custo, costumam apresentar taxas consideráveis de falsos positivos a despeito de sua alta sensibilidade, e não proporcionam um aprimoramento do conjunto de informações necessárias aos médicos radiologistas, sua difusão na prática clínica por aqui é praticamente inexistente (restrita a alguns trabalhos de pesquisa científica, como previamente mencionado). E isso, apesar de a maioria desses radiologistas ter conhecimento razoável tanto da existência como do funcionamento desse tipo de recurso.

Por que não o CADx?

Apesar da “compensação” financeira que é regra há mais de dez anos nos EUA para serviços radiológicos que comprovem o emprego de um esquema CAD na avaliação dos exames que realiza³, observa-se uma redução no número de trabalhos que reportam busca de melhoria nos algoritmos nos últimos anos [22], pois o foco de empresas que comercializam esquemas CAD mudou do desenvolvimento básico para vendas, marketing, e novas aplicações, como MRI e tomossíntese. Debates em congressos científicos sobre o tema, confrontando diferentes setores como pesquisa científica, médicos e empresas têm mostrado aspectos que podem proporcionar uma significativa mudança de rumos na forma como essa ferramenta tem sido desenvolvida e, principalmente, aplicada na prática clínica da mamografia. Algumas dessas observações:

- a maioria dos radiologistas que utilizam essa tecnologia (CADE) percebe que ainda há necessidade de muitas melhorias, pois, embora satisfeitos na média com a performance do esquema para detecção de microcalcificações, têm muito menos confiança para detecção de massas (principal sinal de câncer invasivo); ou seja, está evidente a necessidade de melhoria nos algoritmos de detecção de massas, o que, por outro lado, é um expressivo desafio no caso mais crítico – e no qual o auxílio do CADE deveria ser decisivo – as imagens de mamas densas;

3 Em dez/2000 foi aprovada no Congresso uma emenda ao *Social Security Act* pela qual os exames mamográficos efetuados com comprovação de uso da tecnologia CAD passaram a ser reembolsados com um valor maior do que o exame convencional. Em 2005, a taxa média de reembolso pelo uso do CAD em mamografia estava em torno de US\$ 20 por exame [8].

- os falsos positivos: há muita reclamação a respeito, pois o achado falso positivo cria sempre algum grau de confusão no radiologista e torna a análise visual mais demorada; mas o pior em relação a isso é que, por observar muitas marcações irrelevantes do esquema em regiões que, para ele, são obviamente normais, o radiologista tende a perder a confiança na ferramenta e, por conseguinte, deixa de utilizá-la;
- de fato, dados recentemente apresentados em sessão específica na área (*Re-thinking CAD for the next generation*, por Eliot L. Siegel) no recente simpósio do SPIE Medical Imaging (San Diego, CA, USA, fev/2014), comprovam essas conclusões: pesquisas com conjuntos de médicos sobre sua confiança nesse tipo de esquema mostraram que apenas 2% acreditam no CADe, 49% talvez e outros 49%, não;
- curiosamente, radiologistas experientes parecem ser mais positivos quanto ao CADe do que os inexperientes, o que nossas pesquisas já possibilitaram comprovar [37]; a razão disso provavelmente é uma maior tolerância desse grupo de radiologistas aos falsos positivos porque facilmente os desconsideram, e eventuais lapsos de percepção podem ser evitados com a ajuda do esquema computacional, principalmente quando a dupla leitura não é possível por algum motivo; no entanto, radiologistas em aprendizado ou menos experientes têm maior dificuldade em desconsiderar um eventual achado falso positivo, implicando uma perda maior de tempo na interpretação das regiões demarcadas.

Disso decorre uma questão importante: o fato de que o CADe pode confundir o “leitor” revela – um fato bem reconhecido, aliás – que radiologistas têm dificuldade em interpretar as regiões mamográficas para tomar as decisões corretas.

Em programas de rastreamento, deve-se decidir se uma mulher deve ser chamada novamente ou não para análise mais detalhada do caso. Idealmente, deveria haver uma linha nítida entre regiões mamográficas suspeitas – que requerem uma investigação adicional – e outros achados mamográficos. Esse modelo simples de rastreamento de câncer de mama é frequentemente defendido pelos “experts” e, assim, forma a base da atual tecnologia de CAD. Ou seja, usuários dos programas de CAD comerciais são instruídos a usar a tecnologia como um “verificador” para evitar descuidos, mas fortemente desencorajados a usá-la como auxiliar da interpretação [22].

Como a realidade é, no entanto, mais complexa, radiologistas frequentemente acham difícil decidir se um achado anormal sutil é suspeito o suficiente para justificar um retorno da paciente. Além disso, estudos de percepção sugerem que a grande maioria dos erros parece ser devida a uma capacidade insuficiente do examinador em **interpretar** as regiões suspeitas já detectadas. O pessoal que comercializa os produtos das empresas que produzem CAD tem aumentado a confusão, pois divulga mensagens conflitantes em relação ao objetivo de seus produtos: enquanto, de um lado, recomenda-se que o usuário não mude suas decisões baseado no CAD, de outro, porém, muitos sistemas são lançados com marcadores de tamanho variável, que indicam, na verdade, maior ou menor confiança do próprio CAD quanto à presença do câncer [22].

Nesse ponto, entra em pauta um aspecto importante dessas considerações: a questão da interpretação – ou, em termos mais “computacionais”, a classificação dos eventuais achados. Isso leva ao que, na atual literatura do tema, está sendo chamado de esquema CADx – que retorna à nomenclatura original dessa abreviatura (*computer-aided **diagnosis***). A versão mais completa, assim, envolve não apenas o apontamento de sinais suspeitos, mas vai além, buscando estabelecer um parâmetro de categorização desses achados [10, 12, 13, 37].

Do ponto de vista prático, porém, fica a dicotomia: é altamente provável que muitos radiologistas fora do Brasil realmente usem esquemas CADe (projetados exclusivamente para **detecção**) como uma ajuda para **interpretação** quando se familiarizam mais com a técnica. Ainda assim, e agora falando em termos de nossa experiência com alguns radiologistas no Brasil – que não utilizam essa tecnologia no seu trabalho diário –, percebe-se haver uma mescla entre a vontade de que o sistema apresente um conjunto grande de informações e a de que ele se volte exclusivamente a uma marcação simples de um achado (como um auxiliar de detecção apenas). Definitivamente, radiologistas mais experientes têm uma tendência a aceitar bem a “participação” de um esquema desse tipo coadjuvando sua avaliação. Principalmente se o modelo é feito realmente para funcionar como coadjuvante, o que implica que informes óbvios são dispensáveis, mas dados quantitativos a respeito de densidade e eventuais achados (como a probabilidade de pertinência a uma dada classe) são considerados úteis.

Tanto é que, em geral, os usuários de esquemas CADe comerciais na Europa e nos EUA atuam melhor quando se trata de um algoritmo interativo – isto é,

que mostra na tela, por exemplo, apenas as regiões detectadas que coincidem com indicações suspeitas do radiologista – do que um que faça apenas marcas na imagem. Em outras palavras, o que trabalhos mais recentes têm demonstrado é que fica cada vez mais evidente que esse tipo de esquema pode efetivamente ser útil ao radiologista (e, portanto, melhor utilizado por ele) se for um auxiliar à sua interpretação do caso, em vez de simplesmente um detector de sinais (e muitas vezes, falsos, como se comentou aqui).

Com base nisso é que nossa equipe de pesquisas tem focado o desenvolvimento de um protótipo de esquema CADx [38], e cujo modelo tem sido avaliado com a participação de radiologistas experientes. Longe de ser um sistema computacional automático de diagnóstico da mamografia, pretende-se um sistema complementar de informações para o laudo. Baseado num conjunto de módulos que leva em consideração a necessidade de “padronização” da qualidade da imagem a ser processada, por meio da introdução de técnicas de pré-processamento baseadas nas características de qualidade do processo de aquisição da imagem mamográfica (incluídos aí aspectos do ruído identificado na exposição radiográfica e a curva característica do sistema responsável por gerar a imagem digital), tem a finalidade de, uma vez detectada uma estrutura de interesse clínico, apresentar os dados mais relevantes a respeito dela com base nos principais aspectos utilizados pelo radiologista para a interpretação e o diagnóstico mamográfico [13, 38].

Deve-se reconhecer que a informação do CADx sempre deve ser ponderada adequadamente, algo que o examinador só aprende a partir da experiência na sua utilização. Esse potencial do CADx tem sido demonstrado combinando achados de radiologistas independentemente com as marcas do esquema, cujo benefício é comparável ao efeito da dupla leitura. Isso se reflete também na possibilidade de apenas apontar áreas coincidentes entre o que o sistema computacional detectou e aquilo que é suspeito na análise do radiologista, diminuindo o número de marcações irrelevantes na resposta, e aproximando mais a técnica do procedimento corriqueiro de análise dos radiologistas.

No protótipo de esquema CADx aqui considerado, aliás, um dos grandes entraves para sua utilização prática, do ponto de vista financeiro, foi solucionado, qual seja a necessidade de utilização de digitalizadores de alto custo para a varredura da imagem analógica e sua transformação em digital, para o caso de

avaliação de imagens registradas em filme mamográfico [39]. Ainda que, como já mencionado antes, o parque de equipamentos de mamografia no País esteja mudando rapidamente, com a substituição do registro da imagem em filme mamográfico revelado pelo método tradicional (químico) por sistemas digitais, deve-se vislumbrar uma outra prática muito comum nesse contexto: a utilização de IPs “descarregados” nas leitoras a laser de sistemas CR, mas com laudo sendo dado de forma convencional, isto é, leitura de uma película (impressa nas impressoras laser associadas aos CR) analisada em negatoscópio, em vez da leitura em monitores de vídeo apropriados de alta resolução (que, por sua vez, são também bastante caros, podendo o par atingir preços variando entre metade a 2/3 do custo instalado de um sistema CR atual para mamografia). Isso significa que para a obtenção da imagem em formato digital a partir da digitalização da película também continua válida a metodologia [39] considerada no contexto acima.

Testes recentes quanto ao emprego desse protótipo na prática clínica têm produzido interessantes resultados a ponto de mostrar quanto o esquema pode influenciar positivamente na decisão médica. Dados recentes [37] mostraram que, numa avaliação da caracterização de nódulos detectados em um conjunto de imagens mamográficas selecionadas a partir de nossa base de dados [40], a utilização das informações proporcionadas pelo módulo classificador do esquema produziu um aumento bastante sensível no grau de concordância entre os radiologistas colaboradores e a referência: foi registrado um aumento médio nessa taxa de concordância da ordem de 22% para os casos benignos e de 19% para os malignos. Isso demonstra a capacidade do esquema CADx considerado em realmente auxiliar o diagnóstico de achados nodulares, por conta de, diferentemente da maioria dos esquemas voltados à detecção, possibilitar uma avaliação interpretativa mais detalhada, caracterizando o achado, o que significa possibilitar um indicativo mais aprimorado para análise por biópsia para os casos em que o grau de pertinência para uma suspeita de malignidade for mais alto.

Em complemento aos dados descritos no parágrafo anterior, avaliação posterior, utilizando outro conjunto de imagens – da base de dados DDSM [41] – referenda de forma mais categórica as observações acima: utilizando 147 casos com presença de nódulos nas imagens mamográficas, sendo 78 malignos e 69 benignos, conforme comprovados pelos dados da base, foram registrados os resultados da avaliação médica isoladamente, do processamento do CADx

e, em seguida, da nova avaliação médica (final) após tomar conhecimento do resultado do esquema computacional. Esses testes revelaram uma sensibilidade de 97,4% (na interpretação correta dos casos malignos após conhecimento dos resultados do CADx) que, por sua vez, representou um aumento de 5,5% na taxa de sensibilidade do radiologista, considerando sua primeira avaliação isolada. E, além disso, também mostraram uma melhoria na especificidade (em relação à primeira interpretação) de 18,2%, com uma conseqüente redução na taxa de falsos positivos da ordem de 32% (de 36,3% na primeira avaliação para 24,6%, após conhecimento da informação do CADx). Esses dados são bastante interessantes, pois indicam claramente que, uma vez familiarizado com o processo de avaliação do esquema computacional, o radiologista tem condições de usá-lo como ferramenta efetiva de auxílio para dirimir dúvidas na interpretação do achado e, com isso, melhorar a precisão diagnóstica.

Conclusão

No que se refere ao aspecto de utilização do esquema, uma questão polêmica fica ainda em aberto, embora em debate em congressos da área, e se refere ao rastreamento do câncer de mama. A inversão de aplicação dos esquemas CAD – de um coadjuvante auxiliar na detecção ou no diagnóstico durante a avaliação da imagem, para um método de triagem – pode ser um caminho alternativo interessante, em termos de Brasil, particularmente para hospitais de grande volume de exames diários. O tema, porém, é polêmico; na verdade, porque muda a própria concepção inicial desse tipo de metodologia, que se propôs desde os primeiros desenvolvimentos a ser um auxiliar à avaliação médica. Entretanto, considerando outras utilizações que, conforme já debatido anteriormente, os esquemas CAD têm tido mundo afora (auxiliando a interpretação e a reconvocação de pacientes em programas de rastreamento, por exemplo), é de se imaginar a possibilidade de um sistema de triagem que auxilie o radiologista a se debruçar sobre os casos que efetivamente requerem uma análise mais minuciosa.

Testes com o protótipo de um esquema CADx desenvolvido em nosso grupo [39], alguns dos quais comentados na seção anterior, mostram dois aspectos de importância nesse contexto: (1) taxas de sensibilidade e especificidade com-

patíveis com o que ocorre na prática clínica podem levar a uma revisão do emprego desse modelo como ferramenta auxiliar no diagnóstico de mamografias; e (2) sem dúvida, esse auxílio é efetivo se considerado o emprego do modelo interpretativo de um esquema CAD (ou seja, o chamado CADx), que proporciona informações relevantes ao radiologista, as quais podem ou não ser por ele descartadas, mas que, comprovadamente, têm alto potencial de influenciar positivamente a precisão da avaliação diagnóstica final.

Há, porém, um campo amplo aberto para a pesquisa nesse tipo de ferramenta no futuro. É necessário ainda pensar também nos diversos novos desenvolvimentos dessa tecnologia como chave para melhorar e disseminar o uso do esquema CAD. Em particular, focar na informação quantitativa como resposta do CAD para funcionar como um melhor previsor de existência ou não de câncer, pois isso é o que pode torná-lo mais poderoso para ajuda na interpretação. Outro aspecto também que merece consideração é o estabelecimento de uma análise temporal do caso, ou seja, a comparação entre mamografias obtidas em épocas diferentes da mesma paciente. O uso de esquemas computacionais de recuperação de imagens por conteúdo, implantação de esquemas com maior facilidade de interação e de compreensão pelos usuários médicos, introdução de recursos relativos a uma maior aproximação com o método de avaliação do sistema visual humano, provisão para padronização da imagem a ser processada a partir das informações relativas ao procedimento de aquisição da imagem mamográfica digital, redução dos custos associados ao equipamento necessário ao processo, além de novos desenvolvimentos em termos de técnicas de processamento de imagens, são alguns dos aspectos que devem ser alvo da atenção de pesquisadores dessa área desde já.

É preciso, portanto, que o desenvolvimento desses aspectos na linha de pesquisa em CAD permitam uma efetiva utilização da tecnologia na prática da avaliação da imagem mamográfica no Brasil, assim como possibilite um melhor nível de eficiência na interpretação de imagens em que mais os radiologistas precisam desse tipo de ajuda, como os cada vez mais numerosos casos de mamas densas.

Agradecimentos

Agradecimentos especiais à Dra. Luciana B. Verçosa por sua valiosa contribuição nas avaliações médicas e ao apoio financeiro da FAPESP, da CAPES e do CNPq.

Referências

- [1] Malich AA, Fischer DR and Böttcher J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. *Eur.Radiology*. 2006; 16 (7): 1449-1460.
- [2] Giger ML, Chan H-P and Boone J. History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. *Medical Physics*. 2008; 35 (12):5799-5820.
- [3] HOLOGIC ImageChecker Analog CAD. HOLOGIC Inc. 2012. Disponível em <<http://www.hologic.com/en/brest-screeneening/imagechecker/screen-film-cad-system/>>.
- [4] Nishikawa RM. Computer-aided Detection and Diagnosis. In: Brick U; Diekmann F. *Digital Mammography. Medical Radiology: Diagnostic Imaging and Radiation Oncology*. Springer: Germany, 2010, p. 85-106.
- [5] Sohns C, Angic BC, Sossalla S, Konietschke F, Obenauer S. CAD in full-field digital mammography-influence of reader experience and application of CAD on interpretation of time. *Clin Imagin*. 2010; 34(6): 418-424.
- [6] Fenton JJ et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (14): 1399-1409.
- [7] Masala GL. *Computer-aided detection on mammography*. World Academy of Science, Engineering and Technology, 2006.
- [8] Hall FM. Breast imaging and computer-aided detection. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (14): 1464-1466.
- [9] Malich A A, Schmidt S, Fishcer DR, Facius M, Kaiser WA. The performance of computer-aided detection when analyzing prior mammograms of newly detected breast cancers with special focus on the time interval from initial imaging to detection. *Radiology*. 2009; 69(3): 574-578.

- [10] Schiabel H, Nunes FLS, Escarpinati, MC, Benatti RH. Investigations on the effect of different characteristics of images sets on the performance of a processing scheme for microcalcifications detection in digital mammograms. *Journal of Digital Imaging*. 2001; 14(2), suppl. 1: 224-225.
- [11] Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Metz CE. Effectiveness of computer-aided diagnosis – observer study with independent database of mammograms. *Radiology*. 2002; 224: 560-568.
- [12] Schiabel H, Martinez AC, Vieira MAC, Escarpinati MC. Evaluating the influence of image acquisition system quality on a mammographic images processing scheme. In: *Proc. of SCAR Annual Meeting 2005, Orlando, FL (USA) – June, 2-5, 2005*, p. 90-91.
- [13] Schiabel H, Matheus BRN, Angelo MF, Patrocinio AC, Ventura L. A prototype of mammography CADx scheme integrated to imaging quality evaluation techniques. In: *Proc. of SPIE Medical Imaging 2011: Computer-aided Diagnosis, Orlando, FL (USA) – Feb, 12-17, 2011*, v. 7963, p. 796323-1 - 796323-12.
- [14] Berry AD, Cronin AK, Plevritis KS, Fryback GD, Clarke M, Zelen SJ, Mandelblatt YA, Yaklovev FDJ., Habbema JE. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 1784-1729.
- [15] Nishikawa RM, Fenton, JJ, Orthon GC. Computer-aided detection should be used routinely to assist screening mammogram interpretation? *Medical Physics*. 2012; 39: 5305-5307.
- [16] Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum J, Acharyya S, Conant E, Fajardo L, Bassett L, D'orsi C, Jong R, Rebner M. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast Cancer Screening - The Results of the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST). *New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 1773-1783.
- [17] Brennan PC, Tapia K, Ryan J, Lee W. BREAST: A novel method to improve the diagnostic efficacy of mammography. In: *Proc. of SPIE Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment, Orlando, FL (USA) – Feb 09-14, 2013*, v. 8673, p. 867307-1 – 867307-7.
- [18] Nishimura K, Muramatso C, Oiwa M, Shirairawa M, Endo T, Doi K, Fujita H. Psychophysical similarity measure based on multi-dimensional scaling for retrieval of similar images of breast masses on mammograms. In: *Proc. of SPIE Medical Imaging 2013: Computer-Aided Diagnosis, Orlando, FL (USA) – Feb 09-14, 2013*, v. 8670, p. 86701R-1 – 86701R-6.

- [19] Onega T, Bowles AJE, Miglioretti LD, Carney AP, Geller MB, Yankansas CB, Kerlikowske K, Sickles AE, Elmore, Joann, GE. Radiologists' perceptions of computer aided detection versus double reading for mammography interpretation. *Academic Radiology*. 2010; 17 (10): 1217-1222.
- [20] Dromain et al. Computer-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. *Eur. J Radiol*. 2013; 82(3): 417-423.
- [21] Giger ML. Computer-aided diagnosis of breast lesions in medical images. *Computing in Science & Engineering*. 2000: 2 (5): 39-45.
- [22] Karssemeijer N. CAD: more than a perception aid. *Medical Physics Web review*. Winter 2011 edition; p. 6
- [23] Chen Y, Gale GA, Evanoff M. Does routine breast screening practice over-ride display quality in reporting enriched test sets? In: *Proc. of SPIE Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment*. Orlando, FL (USA) – Feb 09-14, 2013, v. 8673, p. 86730V-1 – 86730V-9.
- [24] Burhenne WLJ, Wood SA, D'Orsi CJ. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology*. 2000; 215: 554-562.
- [25] Sadaf A, Crystal P, Saranelo A, Helbich T. Performance of computer-aided detection applied to full-field digital mammography in detection of breast cancers. *Radiology*. 2011; 77: 457-461.
- [26] Nishikawa RM. Mammographic database. *Breast Disease*. 1998; 10: 37-50.
- [27] Ganesan et al. Computer-aided breast cancer detection using mammograms: a review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2013; 6: 77-98.
- [28] McCormak VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006; 15 (6): 1159-1169.
- [29] García-Manso et al. Study of the effect of breast tissue density on detection of masses in mammograms. *Comput Math Methods*. 2013; doi: 10.1155/2013/213794.
- [30] Malich AA et al. Effect of breast density on computer aided detection. *Journal of Digital Imaging*. 2005; 18 (3): 227-233.
- [31] Wu S, Weinstein SP, Conant EF, Kontos D. Fully-automated fibroglandular tissue segmentation and volumetric density estimation in breast MRI by integrating a continuous max-flow model and a likelihood atlas. In: *Proc. of SPIE Medical Imaging 2013: Computer-aided Diagnosis*. Orlando, FL (USA) – Feb 09-14, 2013, v. 8670, p. 86701C-1 – 86701C-6.

- [32] Srikantha A, et al. Symmetry-based detection and diagnosis of DCIS in breast MRI. In: Proc. of SPIE Medical Imaging 2013: Computer-aided Diagnosis. Orlando, FL (USA) – Feb 09-14, 2013, v. 8670, p. 86701E-1 – 86701E-8.
- [33] Obenauer S, Sohns C, Werner C, Grabbe E. Computer-aided detection in full-field digital mammography: detection in dependence of the bi-rads categories The Breast Journal. 2006; 12 (1): 16–19.
- [34] Yang SK et al. Screening mammography-detected cancers: sensitivity of a computer-aided detection system applied to full-field digital mammograms. Radiology. 2007; 244 (1): 104-111.
- [35] Hadjiiski L et al. Breast masses: computer-aided diagnosis with serial mammograms. Radiology. 2006; 240 (2): 343-356.
- [36] Yuan Y, Giger ML, Li H, Bhooshan N, Sennett CA. Multimodality computer-aided breast cancer diagnosis with FFDM and DCE-MRI. Acad Radiol. 2010; 17:1158-1167.
- [37] Schiabel H, Matheus BRN, Verçosa LB, Elias S, Ribeiro PB. Investigations on a CADx scheme in mammography: evaluating the influence of the nodules contour classifier on radiologists analysis. Inter. Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2012; 7 (sup. 1): 258-259.
- [38] Matheus BRN, Schiabel H. A CADx scheme in mammography: considerations of a novel approach. In: Proc. of 7th International Conference on Advanced Engineering Computing and Applications in Sciences. Porto, Portugal – Sep 29 – Oct 03, 2013, p. 15-18.
- [39] Goes RF, Schiabel H, Sousa MAZ. Automatic scanning software based on the characteristic curve of mammograms digitizers. Journal of Electronic Imaging. 2013; 22 (1): 013024-1 – 013024-9.
- [40] Matheus BRN, Schiabel H. Online mammographic images database for development and comparison of CAD schemes. Journal of Digital Imaging. 2011; 24 (3): 500-506.
- [41] Heath M, Bowyer K, Kopans D, Moore R, Kegelmeyer JR. The digital database for screening mammography. Proceedings of the Fifth International Workshop on Digital Mammography, 2001. Disponível em: <http://nd.edu/~kwb/HeathEtAlIWDWM_2000.pdf>

Óptica Biomédica

A. Z. Freitas¹, I. T. Kato², P. A. da Ana², R. E. Araujo³ e M. S. Ribeiro¹

¹ Centro de Lasers e Aplicações, IPEN-CNEN/SP, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Engenharia Biomédica, UFABC, São Paulo, Brasil.

³ Departamento de Engenharia Biomédica, UFPE, Recife, Brasil.

E-mail: marthasr@usp.br

Introdução

A óptica biomédica é a área do conhecimento que explora luz em processos terapêuticos e diagnósticos nas áreas da Saúde. Uma longa história descreve a uso de luz como ferramenta na área médica e odontológica. Um marco deste percurso foi o desenvolvimento do microscópio composto, por Hans e Zacharias Janssen (1590). Galileo Galilei (1624) e Antonie van Leeuwenhek (1674) também apresentaram importantes contribuições para o aperfeiçoamento do microscópio óptico. Quase dois séculos depois, em 1850, Hermann Ludwig F. Von Helmholtz propôs a construção do oftalmoscópio para geração de imagens *in vivo* de retina. Outra importante contribuição para a óptica biomédica foi dada por G. Kirchhoff e R.W. Bunsen, que em 1859 mostraram que é possível avaliar quantitativamente componentes de uma amostra, pela análise da radiação emitida com aquecimento da mesma. Deste resultado, Henrik Lundegardh, em 1929, desenvolve o primeiro fotômetro de chama, usado para medir concentração de sais metálicos em fluidos biológicos. Em 1960, com a construção do primeiro LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*- Amplificação da Luz por Emissão Estimulada da Radiação) por Theodore H. Maiman, no-

vas técnicas espectroscópicas de diagnóstico e terapêuticas foram desenvolvidas e aperfeiçoadas. Técnicas como microscopia confocal, microscopia não-linear, tomografia por coerência óptica, microscopia e espectroscopia Raman, pinças ópticas, *biospeckle*, microscopia holográfica, etc, surgiram no século 20. Hoje, técnicas ópticas como *turbidimetria*, *nefelometria*, *imunoensaios* (reações antígeno-anticorpo indicadas por colorimetria ou fluorescência) e citometria de fluxo são comumente encontradas em laboratórios de análises clínicas.

O mercado mundial de equipamentos e insumos para diagnóstico médico é superior a 37 bilhões de dólares/ano. Esse número cresce quando a área de terapêutica é observada. Lasers cirúrgicos (para dermatologia, oftalmologia, odontologia), instrumentos e insumos para terapia fotodinâmica, microscópios cirúrgicos, fontes UV para tratamento de psoríase e hiperbilirrubinemia, lasers e LEDs (*Light Emitter Diode* – Diodo Emissor de Luz) para bioestimulação óptica de tecidos biológicos movimentam mais de 8 bilhões de dólares/ano no mercado mundial.

Inovações tecnológicas em óptica biomédica podem ser encontradas em diversas revistas científicas como *Journal of Biomedical Optics*, *Optics Express* e *Biomedical Optics Express*, *Lasers in Surgery and Medicine*, *Lasers in Medical Science*, *Photomedicine and Laser Surgery*, *Photodiagnosis & Photodynamic Therapy*, etc. Conferências internacionais também divulgam novos avanços na área e congregam pesquisadores de diversos países, como: *European Conferences on Biomedical Optics* (ECBO), *Biomedical Optics Conference* (BIOS – SPIE), *Biomedical Optics* (BIOMED), *World Association for Laser Therapy* (WALT) e *American Association for Lasers in Medicine and Surgery* (AALMS).

No Brasil, um dos pioneiros da pesquisa científica na área foi o prof. Dr. Jorge Humberto Nicola, na UNICAMP, com trabalhos de lasers aplicados à medicina em cirurgia e terapia fotodinâmica em meados da década de 80. Hoje, várias instituições apresentam de forma consolidada atividades de pesquisa em óptica biomédica, como IPEN, UFABC, UFMG, UFPE, UNICAMP, UNICAS-TELO, UNINOVE, UNIVAP, USP São Carlos, entre outras.

Em 2002, maior atenção é dada à área de óptica biomédica no Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. No CBEB VIII foi criada a seção de “Laser Aplicado à Medicina” coordenada pelo prof. Dr. Renato Amaro Zângaro. Durante vários encontros da Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica as seções de “Laser Aplicado à Medicina” abordaram principalmente temas relacionados

à terapia a laser com baixa potência (bioestimulação). Em 2010, a seção de Laser Aplicado à Medicina passou a se chamar “Óptica Biomédica” no intuito de melhor identificar e agregar os pesquisadores da área, além de ampliar o número de trabalhos submetidos incorporando as técnicas de diagnóstico óptico.

Diferentes linhas de pesquisa na área de óptica biomédica tem recebido crescente atenção da comunidade científica brasileira, como o desenvolvimento de fontes de luz para terapia e diagnóstico, técnicas avançadas de microscopia, espectroscopia clínica e biomédica, imagem por óptica difusa, métodos acústico-ópticos, tomografia por coerência óptica, nanobiofotônica, biossensores ópticos, que serão comentadas neste capítulo.

Terapia óptica

Terapia óptica, terapia com luz ou fototerapia, é um dos métodos terapêuticos mais antigos usado pelo homem. Historiadores reportam que civilizações antigas, como a egípcia, a grega e a asteca, conheciam os benefícios da exposição corporal à luz solar. Os egípcios usavam luz e extratos de plantas para tratar distúrbios da pele, e na Grécia, Heródoto observou que a exposição à luz solar poderia fortalecer os ossos. No entanto, a ação da luz nos tecidos animais e humanos foi pouco explorada até 1903, ano em que Niels Finsen ganhou o prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina pelo tratamento de lúpus vulgaris (tuberculose cutânea) com luz do ultravioleta próximo ao azul [1].

Outro fato que revolucionou a fototerapia foi o desenvolvimento do laser. Após o primeiro relato da radiação laser, diversas aplicações na área da saúde passaram a ser estudadas em todo o mundo. Particularmente no Brasil, apenas nas duas últimas décadas a fototerapia assumiu um papel de destaque tanto na aplicação clínica como na abordagem científica deste tema.

De fato, a comunidade científica possui um grande interesse nos efeitos biomédicos da radiação laser devido às suas propriedades de coerência, colimação e monocromaticidade. Para fazer funcionar um laser, três condições fundamentais devem ser satisfeitas: em primeiro lugar é necessário dispor de um meio ativo, ou seja, de uma coleção de átomos, moléculas ou íons que sejam capazes de emitir radiação quando estimulados; em segundo lugar, deve ser satisfeita

uma condição conhecida como inversão de população, que é gerada por um processo de excitação denominado bombeamento, transformando o meio ativo em amplificador da radiação; finalmente, é indispensável dispor de uma reação óptica para que o sistema composto por tal reação e pelo meio ativo seja a sede de uma oscilação laser (cavidade ressonante).

O desenvolvimento de uma grande variedade de equipamentos e a possibilidade de ajuste de diversos parâmetros físicos ampliou as áreas de investigação e estabeleceu o laser como primeira ferramenta de escolha para algumas aplicações na área da Saúde. Atualmente estão disponíveis equipamentos de laser de estado sólido, de corante e a gás, com emissão de radiação do ultravioleta (UV) ao infravermelho distante, como no caso do laser de CO₂. Além disso, equipamentos lasers de semicondutores (lasers de diodo) e outras fontes de luz, como o LED, também foram desenvolvidos, impulsionando o avanço tecnológico na área de terapia óptica.

Atualmente, a fototerapia é amplamente empregada nas diversas áreas da Saúde. Sua utilização baseia-se nos fenômenos que ocorrem quando a luz incide no tecido (i.e. reflexão, absorção, espalhamento e transmissão) e no tipo de interação resultante, como a fototérmica, a fotoquímica e a fotoablação. O tipo de fenômeno que ocorre durante a interação depende das características micro e macroestruturais da matéria e do comprimento de onda da fonte de luz utilizada. Contudo, a maioria dos efeitos da fototerapia é dependente da absorção da radiação pelas substâncias encontradas no tecido biológico.

De acordo com o tipo de equipamento e de interação luz-tecido, podemos dividir as aplicações clínicas da fototerapia em duas grandes áreas: a terapia com lasers de alta potência, que emitem alta irradiância e promovem efeitos biológicos pela interação térmica ou pela ablação dos tecidos alvos, e a terapia com lasers de baixa potência emitindo com baixa irradiância, que é caracterizada pela transformação da energia luminosa em energia química e desencadeia uma cascata de eventos biológicos em nível molecular, até a resposta clínica macroscópica.

Na Saúde, as aplicações do laser mais estudadas são aquelas determinadas pelos efeitos térmicos (quando a energia absorvida se transforma subsequentemente em calor), devido à possibilidade de emissão de altas potências focalizadas em pequenas áreas para coagular, vaporizar, derreter ou ablacinar tecidos

biológicos. Em cirurgia, por exemplo, a radiação laser é aplicada com uma irradiância de algumas dezenas de watts por centímetro quadrado, equivalendo a um “bisturi a luz”, permitindo operações seguras, com menor ocorrência de sangramento e boas condições de esterilidade. A intensa ação térmica dada pela radiação laser também auxilia a destruir tumores em oncologia, bem como pode ser utilizada na odontologia para remoção de cáries.

Estes efeitos são dependentes da temperatura alcançada no tecido e estão diretamente relacionados com os parâmetros de irradiação utilizados (comprimento de onda, emissão pulsada ou contínua, duração do pulso, taxa de repetição, densidade de potência, densidade de energia, tempo de exposição) e as características do tecido irradiado (propriedades ópticas e térmicas). Neste tipo de interação, é necessário identificar as substâncias absorvedoras do tecido e eleger o comprimento de onda que seja absorvido por estes componentes.

Além disso, o sucesso da fototerapia baseada na interação térmica depende de alcançar a temperatura desejada no tecido alvo, bem como evitar o dano térmico aos tecidos adjacentes. Desta forma, é necessário que o aquecimento ocorra até a temperatura almejada e que seja confinado às estruturas alvo. Este confinamento térmico também depende da escolha dos parâmetros adequados às características do tecido a ser tratado [2].

As substâncias presentes no tecido possuem características de absorção que determinarão o tipo de radiação que será empregada. Dentre os lasers de alta potência mais utilizados nas áreas da Saúde, o laser de CO₂ (laser a gás, $\lambda = 10600$ nm) é bem absorvido pela água e por isso é muito aplicado em cirurgia de tecidos moles, como a pele e mucosa. Por outro lado, o laser de argônio (laser a gás, $\lambda = 488$ nm e $\lambda = 514$ nm) é mais absorvido pela hemoglobina e melanina e, por isso, é indicado para o tratamento de lesões vasculares e lesões pigmentadas. O laser de Nd:YAG (laser de estado sólido, $\lambda = 1064$ nm) também pode ser utilizado em tecido mole, apesar de ser menos absorvido pela água, hemoglobina e melanina. Outra indicação deste laser é para a remoção de pelos e tatuagens. O laser KTP (laser de estado sólido, $\lambda = 532$ nm) também é bem absorvido pela hemoglobina e melanina e possui indicação semelhante a do laser de argônio. Os comprimentos de onda dos lasers de Er:YAG e Ho:YLF ($\lambda = 2940$ nm e $\lambda = 2065$ nm) são bem absorvidos pela água e pela hidroxiapatita e por isso utilizados em tecidos duros, como o osso e o esmalte dentário. De fato, ambos os lasers podem

ser usados com sucesso para remoção de tecidos cariados em odontologia. Outra indicação destes lasers é para *peeling*.

Os lasers de diodo (laser de semicondutor, $\lambda = 800-1440$ nm) possuem características de absorção semelhantes ao laser de Nd:YAG e são indicados para cirurgias de tecidos moles e remoção de pelos.

Também na oftalmologia, a fotocoagulação tecidual causada pela interação térmica é utilizada para tratar doenças vasculares, descolamento de retina, retinopatia diabética e degeneração macular. Nestas situações, a hemoglobina, a melanina e a xantofila são as principais moléculas absorvedoras e, por isso, são utilizados lasers com emissão de radiação entre a região do azul e vermelho, como o laser de argônio e kriptônio. A oftalmologia é uma das áreas em que mais se utiliza a terapia óptica, sendo o tratamento de escolha para diversas doenças.

Em dermatologia, a coagulação e a vaporização são dois efeitos térmicos muito utilizados para remoção de tatuagens, lesões pigmentadas benignas, lesões vasculares e pelos. Como já mencionado, a escolha do comprimento de onda da radiação depende do tipo de tecido (substâncias absorvedoras presentes) e o efeito desejado.

O segundo tipo de interação que pode ocorrer na fototerapia de alta irradiância é a fotoablação. Neste tipo de interação, a energia dos fótons absorvidos deve exceder a energia de ligação entre dois átomos para promover a quebra destas ligações químicas e promover a ablação do material exposto. Desta forma, ocorre a remoção de tecido de forma precisa, na ausência de danos térmicos [2]. Para promover este tipo de efeito são utilizadas fontes de luz UV, cujo fóton possui energia superior àquelas das ligações químicas. Os lasers de *excimer* com emissão de radiação entre $\lambda = 193$ nm e $\lambda = 351$ nm possuem características favoráveis para este tipo de efeito e são amplamente empregados em cirurgias refrativas de córnea para a correção de miopia, hipermetropia e astigmatismo.

Entretanto, quando um corpo é exposto a fontes luminosas com baixas irradiância (densidades de potência da ordem de 1 W/cm^2), a possibilidade de manifestação dos efeitos térmicos é nula. Esta terapia é responsável pelos efeitos não térmicos (efeitos fotofísicos, fotoquímicos e fotobiológicos), constituindo-se num tratamento à luz no qual a irradiância utilizada é baixa o bastante para que a temperatura do tecido tratado não ultrapasse $37,5^\circ\text{C}$. A ação fotoquímica

de tal radiação é usada para o tratamento fotodinâmico de tumores, analgesia e para acelerar a cicatrização de feridas, queimaduras, úlceras e processos inflamatórios de origem variada [3].

A fototerapia por conversão da energia luminosa em processos químicos para o tratamento de icterícia do recém-nascido é reportada na literatura desde o final da década de 50. Nesse caso, os fótons absorvidos transformam a bilirrubina IX alfa em um isômero geométrico relativamente estável. Em 1958, foi construído, artesanalmente, o primeiro equipamento fototerápico que era composto de oito lâmpadas fluorescentes azuis, montadas em uma calha de alumínio côncava e refletor. A primeira tentativa de profilaxia, utilizando a fototerapia, ocorreu em 1968, e desde a sua descoberta, não só as indicações para o seu uso mudaram consideravelmente, como novos e mais eficazes modelos foram introduzidos no mercado. Até hoje, a fototerapia (entre 400 e 500 nm) é a modalidade terapêutica mais utilizada mundialmente para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal [4].

No final da década de 60, Endre Mester quis testar se a radiação laser poderia causar câncer em camundongos. Ele fez o tratamento com um laser de rubi de baixa potência ($\lambda = 694$ nm) em um grupo de camundongos que teve o dorso depilado. Para sua surpresa, ao invés de desenvolver câncer, no grupo tratado o pelo cresceu mais rápido que no grupo não tratado [5]. Esta foi a primeira demonstração da “bioestimulação laser”. Atualmente, a terapia com laser ou luz de baixa potência, também conhecida como “bioestimulação” ou “fotobiomodulação” é praticada por profissionais da saúde em muitas partes do mundo. Para efeitos de analgesia e cicatrização de lesões de origem variada, as fontes de luz mais utilizadas emitem na região do vermelho e infravermelho próximo (600 a 1000 nm), como os lasers de He-Ne ($\lambda = 633$ nm), GaAlAs ($\lambda = 830$ nm) e GaAs ($\lambda = 904$ nm). Estes comprimentos de onda são os mais utilizados por penetrarem mais profundamente no tecido biológico, já que o sangue e a água (maiores cromóforos do corpo humano) absorvem pouco estes comprimentos de onda.

Estudos sugerem que para observação dos efeitos clínicos macroscópicos, a luz visível, ao ser absorvida por uma molécula, produz mudanças fotoquímicas nos fotorreceptores das mitocôndrias, que alteram o metabolismo, conduzindo à transdução (processo de transferir energia de um sistema para outro) do sinal a outras partes da célula (incluindo membranas), que finalmente conduzem à

fotorresposta (biomodulação). Enquanto que a luz visível provavelmente inicia a cascata de eventos na cadeia respiratória das mitocôndrias, por eventos fotoquímicos (provavelmente a fotoativação de enzimas), também se sugere que, por causa das propriedades fotofísicas e fotoquímicas da radiação infravermelha, esta inicie a cascata de eventos metabólicos através de efeitos fotofísicos sobre as membranas (provavelmente nos canais Ca^{++}), conduzindo à mesma resposta final [6].

Mais recentemente, LEDs vem sendo utilizados em substituição aos lasers por possuírem menor custo e por serem de fácil manuseio. O LED é um diodo semiconductor (junção P-N) que quando é energizado emite luz visível. A luz não é monocromática como a do laser, mas consiste de uma banda espectral relativamente estreita (por exemplo, um LED de emissão vermelha possui uma banda de $\lambda = 630 \pm 20$ nm) e é produzida pelas interações energéticas do elétron. Em qualquer junção P-N polarizada diretamente, dentro da estrutura, próximo à junção, ocorrem recombinações de lacunas e elétrons. Essa recombinação exige que a energia possuída pelos elétrons seja liberada, o que ocorre na forma de calor ou fótons de luz.

Trabalhos na literatura mostram que o LED pode ser usado com sucesso para estimulação de efeitos biológicos, assim como o laser de baixa potência [7-8]. No entanto, para o sucesso da terapia, é imprescindível que os parâmetros físicos e clínicos sejam obedecidos.

Atualmente, a utilização da terapia óptica está sendo expandida para outras aplicações na Saúde. Trabalhos recentes indicam que a fototerapia pode melhorar o desempenho muscular de atletas bem como reduzir a fadiga muscular durante exercícios, além de ajudar no reparo muscular [9]. Outro campo em expansão para novos estudos é a fototerapia transcranial. A literatura sugere que os benefícios da fototerapia em injúrias do cérebro incluem neuroproteção, redução de inflamação e estimulação de neurogênese, além de bons resultados para acidente vascular cerebral isquêmico [10].

Também é possível usar a absorção da luz em baixa irradiância por moléculas fotoaceitadoras não especializadas, isto é, moléculas que podem absorver luz em certos comprimentos de onda, mas não são incorporadas em órgãos especializados na recepção da luz. A molécula absorvedora pode transferir energia para uma segunda molécula e esta última, estando ativada, pode então causar

reações químicas no tecido vizinho. Este tipo de reação é utilizado, por exemplo, em terapia fotodinâmica (PDT - *PhotoDynamic Therapy*).

As primeiras experiências com a terapia fotodinâmica datam de aproximadamente 110 anos atrás, relatadas por Raab, que observou que a exposição do corante acridina e luz podia ser letal a paramécios, o protozoário causador da malária. Ele postulou que este efeito era causado pela transferência da energia da luz para a substância química, similar ao que ocorre nas plantas pela absorção da luz pela clorofila. Nem a luz ou o corante sozinhos tiveram qualquer efeito aparente sobre paramécios, mas juntos eles foram altamente citotóxicos [11].

Desde aquela época, vários exemplos do efeito fotodinâmico foram observados para uma variedade de fotossensibilizadores, ambos *in vitro* e *in vivo*. As pesquisas tomaram então um rumo diferente, o que levou a concentração de estudos na área de diagnóstico e combate ao câncer e ao desenvolvimento de novos fotossensibilizantes e novas fontes de luz. Em 1972, Diamond e colaboradores tentaram destruir células tumorais com a associação de hematoporfirina, atualmente um dos mais aceitos fotossensibilizantes, com exposição por raios X, entretanto, os autores não obtiveram sucesso, demonstrando que a fonte de luz (ou radiação eletromagnética) deve ser ressonante com a absorção do corante fotossensibilizador [12].

Além disso, as primeiras fontes de luz utilizavam lâmpadas convencionais, com luz não coerente e policromática, com um forte componente térmico associado. Com o desenvolvimento dos lasers, esta fonte de luz se mostrou muito mais eficiente que lâmpadas comuns para uso em terapia fotodinâmica [12].

Para o efeito fotodinâmico ocorrer, utiliza-se a ação combinada de irradiação com luz visível e fármacos que são fotoativados (fotossensibilizadores) para destruir tecidos ou organismos patogênicos que possuem rápida multiplicação. Moléstias, tais como degeneração macular da retina, vários tipos de câncer, psoríase, infecções fúngicas e bacterianas, verrugas, que têm como característica um crescimento anormal de células, estão sendo também tratadas através do efeito fotodinâmico [11-13].

O processo fotodinâmico é baseado na foto-oxidação de matéria orgânica. É necessária a presença do fotossensibilizador, oxigênio e irradiação luminosa no local a ser tratado. Quando o fotossensibilizador absorve a luz, ele vai a um estado excitado. Ao voltar para o estado fundamental, ele pode passar pelo seu

estado tripleto, reagindo com o substrato (reação tipo I) ou com o oxigênio molecular (reação tipo II). Espécies reativas de oxigênio (ânion superóxido, radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e oxigênio singlete) são geradas localmente e ocasionam a morte celular no tecido tumoral e/ou de outros tecidos doentes ou agentes infectantes por estresse oxidativo [12].

Diagnóstico óptico

O campo das ciências biológicas e da Saúde tem se beneficiado fortemente com os avanços das técnicas de diagnóstico empregando-se métodos ópticos. Tais técnicas permitem a diferenciação molecular, de células e tecidos e, com isso, propiciam o diagnóstico preciso de doenças de forma rápida e não invasiva. Dentre as técnicas de diagnóstico mais empregadas nas áreas de ciências da vida e ciências da saúde, podem ser citadas as técnicas que envolvem o fenômeno de fluorescência, tais como a técnica de espectroscopia de fluorescência, assim como as técnicas de espectroscopia vibracional, de análise por padrões de *speckle* e as que empregam o fenômeno Doppler, e técnicas baseadas nas propriedades de espalhamento da luz pelo tecido biológico, como por exemplo, a tomografia por coerência óptica, as quais se encontram descritas a seguir.

O fenômeno de fluorescência surge da absorção do fóton por um átomo e está relacionada com a liberação de energia envolvida na transição eletrônica de um estado excitado para o estado fundamental, a qual envolve o estado quântico singlete e tem duração da ordem de nanossegundos. Essa quantidade de energia emitida é característica de cada molécula e do ambiente em que ela se encontra, podendo ser usada para detectá-la [14].

O sistema de espectroscopia de fluorescência induzida por luz (LIF) utiliza-se, basicamente, de uma fonte de luz (lâmpada, LED ou laser) para excitação da amostra, fibra óptica para condução, um monocromador e detector, o qual pode ser de diferentes tipos [14]. As vantagens de uso desta técnica para diagnóstico é a não invasividade e possibilidade de quantificação dos fluoróforos no tecido, permitindo também o monitoramento de diferentes condições patológicas ao longo do tempo, em tempo real. Contudo, o sistema da LIF apresenta

a desvantagem de analisar uma pequena área da amostra, devido à pequena área da fibra de coleta [15].

A LIF tem sido amplamente empregada para diagnóstico de patologias de tecidos moles, tais como câncer [16], além de diferenciação e diagnóstico de lesões de tecidos duros dentais, tais como lesões de cárie [17]. Também, trata-se de uma ferramenta poderosa no diagnóstico de lesões cancerígenas previamente ao tratamento com terapia fotodinâmica, sendo empregadas fontes de luz que induzem a fluorescência dos fotossensibilizadores empregados nesta terapêutica. Por meio da seleção de diferentes comprimentos de onda de excitação, é possível detectar os fluoróforos mais comumente encontrados no corpo humano, tais como colágeno, porfirinas, aminoácidos, ácidos nucleicos e diversos constituintes bacterianos [14].

Recentemente, técnicas de formação de imagens digitais têm sido associadas aos sistemas de fluorescência, o que permite a análise dos sinais ópticos com resolução espacial e espectral ao mesmo tempo [15], possibilitando o diagnóstico e monitoramento por imagem de forma rápida e não invasiva.

As técnicas de espectroscopia vibracional empregam a radiação eletromagnética para caracterizar os níveis de energia de átomos ou moléculas. Tais técnicas incluem a espectroscopia Raman e de absorção no infravermelho médio (FTIR).

O espectro de absorção no infravermelho tem origem quando a radiação eletromagnética incidente tem uma componente com frequência correspondente a uma transição entre dois níveis vibracionais. A espectroscopia de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) utiliza-se da radiação proveniente de uma luz contínua, usualmente na região espectral de 2,5 a 25 μm ou 4000 a 400 cm^{-1} , envolvendo o uso de um interferômetro de Michelson e a posterior transformada de Fourier do interferograma [18].

A espectroscopia Raman utiliza uma fonte de luz monocromática que, ao ser transferida para uma molécula, induz a um espalhamento inelástico na mesma (espalhamento Raman) devido a transferência de energia da molécula ao fóton ou vice-versa. A diferença de energia entre a radiação incidente e a espalhada está relacionada com a energia de vibração dos átomos presentes na amostra.

Como pode ser observado, as técnicas de FTIR e Raman baseiam-se em princípios físicos diferentes e, muitas vezes, apresentam informações distintas

sobre o mesmo material, sendo, portanto, técnicas complementares [19]. Uma das vantagens que a espectroscopia Raman apresenta em relação a técnica de FTIR é a baixa influência da água no espectro, tendo em vista que a água é altamente absorvedora no infravermelho.

Ambas as técnicas de espectroscopia vibracional mostraram-se como ferramentas importantes para o estudo bioquímico de células e tecidos biológicos, sendo principalmente empregadas na literatura para diferenciação dos diferentes tipos celulares que se encontram em um mesmo tecido ou órgão, assim como é possível evidenciar o grau de metabolismo celular. Em estudos *in vitro* que envolvem cultura de células, foi possível evidenciar que as técnicas vibracionais podem diferenciar células neoplásicas das sadias [20]. Estudos *in vivo* evidenciam a possibilidade de diagnóstico de neoplasias e tecidos inflamatórios [21], permitem o diagnóstico não invasivo de lesões cutâneas, além de monitoramento de substâncias empregadas como estratégias de tratamento de lesões de pele, tais como dermo-cosméticos [22].

Por serem técnicas não destrutivas e exigirem uma preparação de amostra relativamente simples, o seu uso também em tecidos mineralizados vem crescendo ao longo dos anos, sendo que ambas as espectroscopias vibracionais já se mostraram eficientes na obtenção de informações sobre o conteúdo mineral, cristalinidade e maturidade do colágeno, indicando o potencial da técnica para a diferenciação de lesões dentárias e ósseas [19].

Atualmente, a combinação de técnicas de espectroscopia vibracional com técnicas de aquisição de imagens por microscopia tem possibilitado a obtenção de mapas bioquímicos dos diferentes tecidos. A então denominada técnica de histopatologia espectral consiste na combinação das técnicas de micro-espectroscopia vibracional e técnicas de análise multivariada, possibilitando a detecção da distribuição das diferentes vibrações moleculares nos tecidos, complementando as atuais análises histopatológicas. Os sistemas atuais de μ -FTIR permitem a construção de imagens com resolução espacial em torno de 6 μm ; os sistemas μ -Raman, contudo, possibilitam a formação de imagens com maior resolução espacial por empregarem região com menor comprimento de onda [22].

Speckle é o nome dado à formação de uma estrutura granular no espaço livre, decorrente de um fenômeno de interferência tipicamente ondulatório, que ocorre quando um feixe de luz coerente é espalhado ou transmitido por uma

superfície com rugosidades da ordem do comprimento de onda da fonte luminosa. Considerando a rugosidade dos tecidos biológicos, e que na maioria das vezes os centros espalhadores encontram-se em movimento (caracterizando o *speckle* dinâmico com flutuações temporais das intensidades), diz-se que, nestes tecidos, este fenômeno é chamado de *biospeckle*.

Por meio da formação de imagens, com registro em um filme ou sensor CCD (*charge-coupled device*), o fenômeno de *biospeckle* é empregado com sucesso para monitoramento da atividade biológica de um tecido em tempo real, com as vantagens de possibilitar uma análise não destrutiva e não invasiva dos tecidos biológicos. Apresenta, também, facilidade de implementação, considerando a simplicidade e o baixo custo de sua montagem experimental, a qual consiste em um laser de baixa potência, um dispositivo CCD de média resolução, lentes, espelhos e polarizadores [23].

A literatura evidencia que a técnica pode ser empregada com sucesso para análise dinâmica na área de botânica e agricultura, verificando contaminações e grau de degradação das estruturas. Considerando os tecidos biológicos, os estudos *in vivo* evidenciam que trata-se de uma técnica promissora para avaliação do processo de cicatrização e no monitoramento da vascularização em áreas lesionadas [24], proporcionando a avaliação da atividade de fármacos ou de outras técnicas terapêuticas, tais como o uso da laserterapia, nos processos de reparação tecidual. Estudos recentes mostram também a viabilidade da técnica no monitoramento do tempo de coagulação sanguíneo e no estudo de microtremores oculares [25].

A fluxometria Doppler é um método não invasivo para estudar a dinâmica de partículas espalhadoras de luz no decorrer do tempo. Para tal, é necessário o uso de fonte de luz coerente de baixa potência que possa ser retroespalhada pelos tecidos; a luz retroespalhada é coletada e guiada por fibra-óptica até um detector que gera um sinal de fotocorrente.

In vivo, esta técnica permite a medição do fluxo sanguíneo local, além de detectar a velocidade e a concentração das hemácias, com a vantagem da não invasividade e de monitoramento contínuo e em tempo real de variações rápidas de fluxo [24]. Nos tecidos biológicos, os equipamentos disponíveis podem detectar variações de fluxo em até 1 mm de profundidade. Contudo, esta técnica

apresenta-se bastante sensível a variações posturais, espaciais, temporais, intra e interindividuais.

Atualmente, as técnicas que empregam este princípio são utilizadas em estudos da microcirculação sanguínea, principalmente nas áreas de angiologia, cirurgia plástica, reumatologia, dermatologia e em odontologia [26].

A tomografia por coerência óptica (OCT – *Optical Coherence Tomography*) é uma técnica de diagnóstico que produz imagens de um corte transversal, com alta resolução espacial, de microestruturas internas de um tecido vivo [27] de forma não invasiva. A primeira aplicação em medicina foi divulgada há duas décadas [28]. Na pele e em outros tecidos altamente espalhadores, a técnica de OCT permite construir imagens de pequenos vasos sanguíneos e outras estruturas numa faixa de 1-2 mm abaixo da superfície, por sua característica não invasiva e por não utilizar radiação ionizante. A técnica tem sido aplicada com sucesso em odontologia, no diagnóstico precoce de lesões de cárie [29]. A tomografia por coerência óptica é baseada no processo de interferometria óptica que ocorre entre a luz que incide em um tecido e a luz de um espelho de referencia de um interferômetro de Michelson; o sinal interferométrico é detectado e decodificado para formação das imagens. Como a fonte de luz utilizada no interferômetro possui baixa coerência temporal, as estruturas internas do tecido podem também ser determinadas, formando imagens morfológicas equivalentes às obtidas pelos exames de lâminas histológicas ao microscópio. Outra característica interessante desta técnica é que ela pode fazer uso do *biospeckle* e da fluxometria *Doppler*, descritos acima, e das características de polarização para medidas de estruturas birrefringentes [30].

A termografia utiliza a região infravermelha do espectro eletromagnético para realizar imagens de tecidos biológicos e está baseada no princípio de que um corpo emite radiação infravermelha proporcional à sua temperatura (radiação de corpo negro). A aparência e o funcionamento de uma câmera termográfica moderna é semelhante a uma câmera de vídeo. O termograma revela variações de temperatura tão claramente que podem ser utilizados para diagnóstico de várias doenças. Essas câmeras utilizam sensores matrizes que respondem a comprimentos de onda mais longos (de médio e longo comprimento de onda infravermelho). Os tipos mais comuns são InSb, InGaAs, HgCdTe e QWIP FPA. As suas imagens são tipicamente de 160x120 ou 320x240 pixels, podendo chegar até 640x512 para os modelos mais caros [31]. Como método diagnóstico na área da Saúde, ela faz uso do princípio

de que a atividade metabólica e de circulação vascular nos tecidos resultam em diferentes temperaturas. Tumores cancerígenos, por exemplo, requerem um fornecimento maior de nutrientes e, portanto, um aumento na circulação de suas células, mantendo os vasos sanguíneos existentes dilatados, e também dando origem a novos vasos (neoangiogênese). Toda essa atividade acarreta em uma maior temperatura local, que pode ser detectada pelas câmeras termográficas.

A microscopia confocal, que é uma variação da microscopia tradicional, é uma técnica de imagem óptica que utiliza, para aumentar a resolução óptica e contraste de uma micrografia, a iluminação pontual e um *pinhole* espacial para eliminar a luz fora de foco em amostras que são mais espessas do que o plano focal [32]. Ela permite a reconstrução de estruturas tridimensionais a partir das imagens obtidas em diferentes planos focais consecutivos sendo interessante. Apesar da sua longa história, esta técnica tem se tornado um instrumento prático com aplicações bem definidas nas áreas da Saúde. Entre estas aplicações, pode-se citar a obtenção de imagens valiosas de amostras, monitoramento de processos biológicos, informação computadorizada tridimensional em pesquisa biomédica, além da análise química e de materiais, permitindo a localização tridimensional de estruturas e moléculas marcadas com fluoróforos [32].

O microscópio de Raman é um dispositivo baseado em microscópio óptico convencional que utiliza um laser como fonte de iluminação e realiza espectroscopia Raman [33]. O microscópio Raman utiliza a propriedade de espalhamento da luz pelos materiais, quando um foton é espalhado por uma molécula, existe uma probabilidade deste sofrer um alteração na sua frequência, ou energia, que é dependente da molécula espalhadora. Adicionando filtros, ou um espectrômetro acoplado a uma (CCD), ou ainda um detector simples, como fotomultiplicadoras, é possível construir com sistemas de varredura, imagens espectroscópicas que dependem da composição molecular do tecido analisado, sendo uma importante ferramenta de diagnóstico nas áreas biomédicas.

Tendências futuras

Um campo em crescente expansão é o desenvolvimento de novas fontes de luz para terapia com luz de baixa potência. Recentemente, pesquisadores

chineses desenvolveram um “tecido luminoso” 3-D, composto de fibras ópticas poliméricas flexíveis e LEDs, para ser usado sobre injúrias do corpo humano no tratamento de enfermidades de origem variada [34]. Capacetes, escovas de cabelo e de dentes emissoras de luz também se encontram em prospecção, além de irradiadores para o corpo inteiro.

O campo de pesquisa em biossensores é também relativamente novo e com grandes perspectivas, principalmente na tentativa de monitorar produtos em diferentes tipos de análises com aplicações em Saúde pública. Biossensores são dispositivos analíticos, sem marcadores, que integram uma biocamada, um transdutor elétrico, elementos de condicionamento e processamento do sinal elétrico. O objetivo de um biossensor é produzir um sinal elétrico que é proporcional em magnitude ou frequência à concentração do analito (que pode ser gás, líquido ou sólido) [35]. Há diferentes tipos de biossensores, entre eles, os biossensores ópticos, que se baseiam em mudanças nas propriedades ópticas das substâncias, com o objetivo de monitorar a concentração do analito. Entre as propriedades ópticas que podem ser utilizadas estão a absorção, o índice de refração, a fluorescência, a fosforescência, a refletividade e comprimento de onda. As principais vantagens dos biossensores ópticos são a possibilidade de miniaturização (através de circuitos micro-optofluídicos), a velocidade de resposta (de minutos a horas), a facilidade de integração, imunidade a ruído eletromagnético, boa biocompatibilidade e não há necessidade de elementos ativos definidos na biocamada, além da possibilidade de aplicação *on line* [35].

Pinças ópticas são instrumentos científicos que utilizam lasers extremamente focalizados para manipular pequenos objetos dielétricos sem contato, que têm sido principalmente aplicadas em experimentos de biologia celular nos últimos anos. As pinças ópticas são as únicas ferramentas capazes de manipular amostras em escala nanométrica e realizar medições de força em moléculas individuais e organelas dentro da célula viva, sem destruir a amostra e sem a necessidade de inserção de uma sonda não endógena. Até hoje, relatos na literatura em experimentos *in vivo* foram realizados em culturas de células em 2D ou micro-organismos unicelulares. Já que a radiação laser tem a capacidade de penetrar profundamente no tecido biológico na região do vermelho e infravermelho próximo, espera-se que pinças ópticas possam ser utilizadas no futuro para investigar a mecânica também de organismos pluricelulares ou em profun-

didade de tecido, além de fundamentar o mecanismo e a mecânica que regem a condução nervosa e o desenvolvimento de doenças neuronais [36].

A associação de técnicas ópticas com outras técnicas, como ultrassom, também se encontram em prospecção e o campo de pesquisa nessa área é amplo [37].

Finalmente, com o advento da nanotecnologia, muitas questões-chave para os distúrbios biológicos poderão ser respondidas, com conseqüente melhoria para a saúde da população, seja através de um diagnóstico precoce ou de uma terapia localizada através da liberação de fármacos.

A nanotecnologia envolve a criação de qualquer material, sistema ou dispositivo através da manipulação da matéria em escala diminuta, com dimensões de 1 a 100 nm. Nanomateriais são definidos como pequenos objetos que se comportam como uma unidade inteira com relação ao seu transporte e propriedades. Além disso, nanomateriais apresentam propriedades eletrônicas, ópticas, químicas e magnéticas únicas, e distintas de partículas maiores do mesmo material. Portanto, fenômenos biológicos podem ser explorados por precisamente controlar e aproveitar estas propriedades únicas dos nanomateriais.

Vários tipos de nanopartículas (metálicas - Ag e Au), cristalinas (*up conversion*- NaYF_4 dopada com terras raras) e semicondutoras- *quantum dots*) podem ser funcionalizadas (marcadas com moléculas específicas) para aplicação na óptica biomédica, seja como agente de contraste para melhorar a resolução na captação de sinais e imagens, ou como veículo para liberação de fármacos em sítios específicos [38]. Além disso, particularmente as nanopartículas metálicas mostram aumento de rendimento de oxigênio singlete [39], que otimizaria o efeito fotodinâmico na destruição de células tumorais e micro-organismos.

Sem dúvida, a proeza mais recente com o crescimento do campo da nanobiofotônica é a área da teranóstica, que tem como objetivo unir a terapia e o diagnóstico em um único *scaffold* [40] e se encontra em franca expansão. No entanto, vale ressaltar que o uso de nanopartículas na óptica biomédica ainda se encontra em estágio laboratorial e/ou pré-clínico. Mais estudos nessa área devem ser realizados antes da utilização de nanomateriais na prática clínica.

Referências

- [1] Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *Journal of American Academy of Dermatology*. 2002; 46:926-930.
- [2] Niemz MH. *Laser-tissue interactions. Fundamentals and Applications*, Springer-Verlag, Berlim Heidelberg, 1996.
- [3] Garcez AS, Ribeiro MS, Núñez SC. *Laser de baixa potência. Princípios básicos e aplicações clínicas na Odontologia*, Elsevier Rio de Janeiro, 2012.
- [4] Silva MPG, Nascimento MJP. Fototerapia no tratamento das hiperbilirrubinemias neonatais. *Revista de Enfermagem UNISA*. 2006; 7: 44-47.
- [5] Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiology and Radiotherapy*. 1968; 9:621-626.
- [6] Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. 1999; 49:1-17.
- [7] Spittle R, Berns MW. Comparison of laser and diode sources for acceleration of in vitro wound healing by low-level light therapy. *Journal of Biomedical Optics*. 2014; 19:38001.
- [8] Lanzafame RJ, Blanche RR, Bodian AB, Chiacchierini RP, Fernandez-Obregon A, Kazmirek ER. The growth of human scalp hair mediated by visible red light laser and LED sources in males. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2013; 45:487-95.
- [9] Ferraresi C, Hamblin MR, Parizotto NA. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. *Photonics & Lasers in Medicine*. 2012; 1:267-286.
- [10] Huang YY, Gupta A, Vecchio D, de Arce VJ, Huang SF, Xuan W, Hamblin MR. Transcranial low level laser (light) therapy for traumatic brain injury. *Journal of Biophotonics*. 2012; 5:827-837.
- [11] Nelson JS, McCullough JL, Berns MW. Principles and applications of photodynamic therapy in dermatology. Em: K.A. Arndt, J.S. Dover and S.M. Olbricht, editors. *Lasers in cutaneous and aesthetic surgery*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997. p. 349-382.
- [12] Núñez SC, Ribeiro MS, Garcez AS. *Terapia fotodinâmica antimicrobiana na Odontologia*, Elsevier Rio de Janeiro, 2012.

- [13] Hanout M, Ferraz D, Ansari M, Maqsood N, Kherani S, Sepah YJ, Rajagopalan N, Ibrahim M, Do DV, Nguyen QD. Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *Bio-Med Research International*. 2013; 2013:830837.
- [14] Bachmann L, Zezell DM, Ribeiro AC, Gomes L, Ito AS. Fluorescence spectroscopy of biological tissues – a review. *Appl Spectroscopy Reviews* 2006; 41: 575-590.
- [15] Lins, ECCC. Espectroscopia da fluorescência na citricultura. [tese] São Carlos: Universidade de São Paulo; 2009.
- [16] Francisco AL, Correr WR, Azevedo LH, Kern VG, Pinto CA, Kowalski LP, Kurachi C. Fluorescence spectroscopy for the detection of potentially malignant disorders and squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2014. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.03.009>>.
- [17] Zezell DM, Ribeiro AC, Bachmann L, Gomes AS, Rousseau C, Girkin J. Characterization of natural carious lesions by fluorescence spectroscopy at 405-nm excitation wavelength. *Journal of Biomedical Optics*. 2007; 12: 064013.
- [18] Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. *Principles of Instrumental Analysis*, 5th ed. USA: Brooks Cole; 1997.
- [19] Gamsjager S, Zoehrer R, Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, Mendelsohn R, Paschalis EP. Vibrational spectroscopy in biomedical science: bone. In: *Proceedings of SPIE*. 2009; 7166: 716602–716602–15.
- [20] Mostaco-Guidolin LB, Murakami LS, Nomizo A, Bachmann L. Fourier Transform Infrared Spectroscopy of Skin Cancer Cells and Tissues. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2009; 44: 438-455.
- [21] Garcia-Flores AF, Raniero L, Canevari RA, Jalkanen KJ, Bitar RA, Martinho HS, Martin AA. High-wavenumber FT-Raman spectroscopy for in vivo and ex vivo measurements of breast cancer. *Theoretical Chemistry Accounts*, 2011; 130: 1231-1238.
- [22] Teixeira AP, Rangel JL, Raniero LJ, Tosato MG, Fávero PP, Martin AA. Confocal Raman spectroscopy: determination of natural moisturizing factor profile related to skin hydration. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*. 2014; 30: 11-16.
- [23] Pereira TM, Zezell DM, Bird B, Miljkovic M, Diem M. The characterization of normal thyroid tissue by micro-FTIR spectroscopy. *Analyst*. 2013; 138: 7094-7100.
- [24] Silva ER. Estudo das propriedades do biospeckle e suas aplicações. [Dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.

- [25] Humeau-Heurtier A, Guerreschi E, Abraham P, Mahe G. Relevance of Laser Doppler and Laser Speckle Techniques for Assessing Vascular Function: State of the Art and Future Trends. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013; 60: 659-666.
- [26] Kenny E, Coakley D, Boyle G. Biospeckle in the human sclera and impact on laser speckle correlation measurement of eye tremor. *Journal of Biomedical Optics*. 2013; 18: 097009.
- [27] Salles AWR, Salles AMC, Nogueira GEC. Laser Doppler Blood-Flow Signals from Human Teeth during an Alignment and Leveling Movement Using a Supere-lastic Archwire. *IRSN Dentistry*. 2013;1-6.
- [28] Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254:1178-1181.
- [29] Fercher AF, Hitzinger CK, Drexler W, Kamp G., Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 1993; 116:113-114.
- [30] Freitas AZ, Amaral MM, Raele MP. Optical coherence tomography: development and applications. Em: F. J. Duarte, editor. *Laser Pulse Phenomena and Applications*. 1ed. Austria:I-Tech Education and Publishing, 2010, p. 409-432.
- [31] X. Maldague, P. O. Moore. *Nondestructive handbook, infrared and thermal testing*. Columbus, Ohio, ASNT Press, 2001.
- [32] Pawley JB. *Handbook of biological confocal microscopy (3rd ed.)*. Berlin: Springer, 2006.
- [33] Andersen ME, Muggli RZ. Microscopical techniques in the use of the molecular optics laser examiner Raman microprobe. *Analytical Chemistry*. 1981; 53:1772–1777.
- [34] Shen J, Chui C, Tao X. Luminous fabric devices for wearable low-level light therapy. *Biomedical Optics Express*. 2013; 4: 2925-2937.
- [35] Moreira CS, Lima AMN, Neff H, Barreto Neto AG, Loureiro FCCL, de Souza Filho CA, Lima Junior LHC. Biosensores: tecnologia e aplicações. Disponível em: <<http://connepi.ifal.edu.br/ocs/anais/conteudo/anais/files/conferences/1/schedConfs/1/papers/1920/public/1920-5801-1-PB.pdf>>.
- [36] Norregaard K, Jauffred L, Berg-Sørensen K, Oddershede LB. Optical manipulation of single molecules in the living cell. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2014; doi: 10.1039/c4cp00208c.

[37] Li X, Li J, Jing J, Ma T, Liang S, Zhang J, Mohar D, Raney A, Mahon S, Brenner M, Patel P, Shung KK, Zhou Q, Chen Z. Integrated IVUS-OCT imaging for atherosclerotic plaque characterization. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2014; 20:7100108.

[38] Jha RK, Jha PK, Chaudhury K, Rana SV, Guha SK. An emerging interface between life science and nanotechnology: present status and prospects of reproductive healthcare aided by nano-biotechnology. *Nano Reviews*. 2014; doi: 10.3402/nano.v5.22762.

[39] de Melo LS, Gomes AS, Saska S, Nigoghossian K, Messaddeq Y, Ribeiro SJ, de Araujo RE. Singlet oxygen generation enhanced by silver-pectin nanoparticles. *Journal of Fluorescence*. 2012; 22:1633-1638.

[40] Prabhu P, Patravale V. The upcoming field of theranostic nanomedicine: an overview. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2012; 8:859-882.

Caracterização da Estrutura do Osso Trabecular a partir de Imagens

Waldir L. Roque

PPG em Modelagem Matemática e Computacional

Departamento de Computação Científica

Universidade Federal da Paraíba

58038-900 João Pessoa, PB, Brasil

roque@ci.ufpb.br

Resumo

A osteoporose é uma doença que leva à perda de massa óssea e à degradação da estrutura do osso trabecular, tendo como consequência a fragilidade mecânica e um risco de fraturas aumentado. O estudo de vários aspectos do osso trabecular se tornou muito importante para avaliações da resistência do osso a cargas e do risco de fraturas por fragilidade óssea. Neste trabalho, apresenta-se uma introdução à composição do osso e os principais parâmetros que servem de indicadores quantitativos, os quais são estimados a partir de imagens, para caracterização da estrutura trabecular.

Palavras-chave: *Estrutura trabecular, fragilidade óssea, risco de fratura, osteoporose.*

Abstract

Osteoporosis is a disease that leads to bone mass loss and trabecular bone degradation, having as a consequence mechanical fragility and an increasing in the fracture risk. The study of several aspects of the trabecular bone became very important to the evaluation of strength and fracture risk due to bone fragility. This work presents an introduction to the bone composition and the main parameters that serve as quantitative indicators, which are estimated from images, to characterize the trabecular bone structure.

Keywords: *Trabecular structure, bone fragility, fracture risk, osteoporosis.*

Introdução

A osteoporose (do grego *ostoun*, que significa osso, e *poros*, que significa poroso) é uma doença caracterizada, de acordo com Consenso da Conferência de Amsterdã de 1996, pela baixa massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, causando fragilidade e uma redução da resistência mecânica, em consequência, um maior risco de fraturas [1]. Uma das grandes preocupações clínicas com relação à osteoporose surge quando há um risco aumentado de fraturas das vértebras e dos ossos longos. Como a osteoporose está geralmente relacionada a pacientes idosos, o tratamento das fraturas causa desconforto e morbidade, podendo levar o paciente a óbito [2]. Por outro lado, uma grande preocupação, em virtude do aumento da longevidade, está no crescimento vertiginoso da osteoporose e o alto impacto financeiro e social decorrente dos tratamentos e hospitalizações.

A osteoporose causa mais de 8,9 milhões de fraturas anualmente no mundo inteiro [3]. Uma em cada três mulheres, acima de 50 anos, irá sofrer uma fratura osteoporótica, como um em cada cinco homens [4]. Nas mulheres acima de 45 anos a osteoporose é responsável por mais dias de hospitalização do que muitas outras doenças, incluindo aqui diabetes, infarto do miocárdio e câncer de mama. O custo total das fraturas por fragilidade na França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Grã-Bretanha juntos é de 31 bilhões de euros por ano [5,

6]. Estimativas recentes mostram que 2,05 milhões de fraturas por fragilidade ocorrem nos Estados Unidos por ano, com um custo superior a 16,9 bilhões de dólares e a estimativa é de que em 2025 ocorrerá mais de 3 milhões de fraturas por ano, a um custo da ordem de 25,3 bilhões de dólares [7, 8]. No Canadá, estima-se uma ocorrência anual de 30.000 fraturas por fragilidade no quadril, a um custo da ordem de 1,1 milhões de dólares [9]. No Brasil, não há um estudo sistemático atualizado sobre os custos anuais com fraturas osteoporóticas. No entanto, um estudo de 2005 já mostrou que o custo apenas com fraturas do quadril para o sistema suplementar de saúde foi da ordem de 12 milhões de reais entre julho de 2003 e junho de 2004 [10, 11].

A identificação de indivíduos com elevado risco de futuras fraturas osteoporóticas se tornou muito importante e passou a ser um tema mundial de pesquisa. Muitos estudos prospectivos têm estabelecido uma forte correlação entre a baixa massa óssea e o risco de fratura. Em geral, a investigação diagnóstica da osteoporose é realizada mediante a avaliação clínica do paciente e da medição da densidade mineral óssea (DMO). A densitometria por raios-X de dupla energia (DEXA) realiza estimações exatas da massa óssea, mas não fornece uma estimativa adequada da qualidade da estrutura trabecular, de sua resistência mecânica e do risco de fratura. Medições mais acuradas, com auxílio de outras técnicas, podem melhorar o diagnóstico e o tratamento da osteoporose, bem como prover recursos mais sensíveis e de resposta mais rápida na avaliação das intervenções terapêuticas.

O osso, visto como um órgão, é composto por uma parte mais externa, mais rígida, chamada de osso cortical, e por uma parte interna chamada osso esponjoso ou trabecular. O osso esponjoso é uma estrutura formada por uma rede trabéculas entremeada pela medula óssea. Como a DMO é uma medida global, a mesma não é capaz de prover uma avaliação da microarquitetura trabecular, que desempenha um papel importante na qualidade da estrutura interna, principalmente quando essa é sujeita a esforços mecânicos. A Figura 1 ilustra um corte transversal de uma vértebra, exibindo o osso cortical e trabecular.

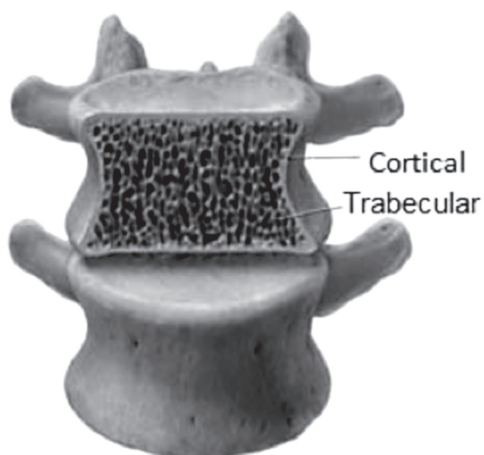


Figura 1: Seção transversal de uma vértebra, osso cortical, trabecular e cavidades medulares.

Composição do Osso

Do ponto de vista estrutural, o osso é composto de, aproximadamente, 60% de mineral, 10% de água e 30% de matriz de colágeno [12]. Cerca de 70 a 80% do esqueleto é constituído por osso cortical e 20 a 30% de osso trabecular. O osso esponjoso é uma estrutura que se assemelha a um meio poroso (Figura 1), com a fase sólida correspondendo às trabéculas e a fase fluida correspondendo à medula, sendo encontrado nos corpos vertebrais e na parte interna da diáfise e na epífise dos ossos longos. É formado por numerosas trabéculas interconectadas, as quais apresentam cerca de 100 a 300 μm de espessura, com espaçamento de 300 a 1.500 μm , formando uma estrutura em rede no formato de hastes (*rods*) e placas (*plates*). A Figura 2 apresenta a seção sagital do corpo vertebral de uma mulher de 67 anos, mostrando uma estrutura trabecular normal para a faixa etária. Pode-se observar a rede trabecular com certo alinhamento na vertical e conexões horizontais ligadas à parede cortical. As regiões vazias correspondem ao lugar ocupado pela medula, denominadas de cavidades medulares.

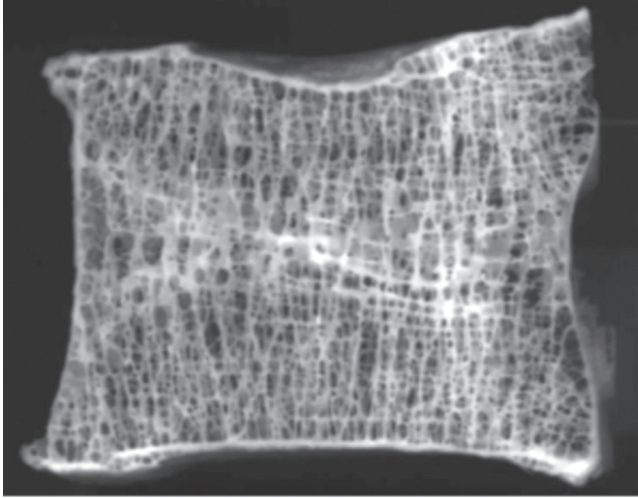


Figura 2: Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 67 anos, mostrando uma estrutura trabecular normal para a faixa etária [13].

O osso não é um elemento inerte, mas sim um tecido vivo, com uma hierarquia complexa e continuamente em ação. As atividades celulares do tecido ósseo são de três tipos: i) atividade de modelagem (associada ao crescimento); ii) atividade de reparo (relacionada às reparações dos danos causados por fadiga ou trauma); e iii) atividade de remodelagem (relacionada à manutenção da arquitetura óssea) [14].

A reposição óssea, conhecida como remodelagem óssea, é um processo crucial de renovação que ocorre em indivíduos saudáveis, a uma taxa fisiologicamente equilibrada, para garantir a máxima integridade do esqueleto. O comportamento dinâmico do osso prolonga-se por toda a vida, caracterizando-se por eventos contínuos de absorções e reposições. Dois tipos de células desempenham papel fundamental nesses processos: os osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção óssea, e os osteoblastos, que são responsáveis pela formação óssea.

Considerando que as taxas de reabsorção e reposição óssea em um indivíduo saudável são balanceadas, há flutuação fisiológica normal entre perda e ganho de massa óssea. Assim sendo, os osteoblastos desempenham papel importante no equilíbrio do processo de formação/reabsorção óssea, respondendo

pela função primária de formação da matriz óssea e sua posterior mineralização [12, 14]. No entanto, com o envelhecimento do indivíduo, há um desbalanço no processo de formação/reabsorção óssea, o que causa fragilidade, levando a um crescente risco de fraturas.

Ossos Trabecular

A estrutura do osso trabecular depende, dentre outros fatores, do tamanho, da forma e da orientação das trabéculas, que variam consideravelmente entre os diferentes tipos de sítios ósseos. No caso das vértebras, os segmentos trabeculares estão dispostos, preferencialmente, nas direções horizontal e vertical. A degradação trabecular afeta a microarquitetura de várias maneiras. Com a idade há um aumento de perfurações das placas, ruptura de conexões e redução da espessura das trabéculas, associadas à perda de massa óssea (Figura 5) [15, 16].

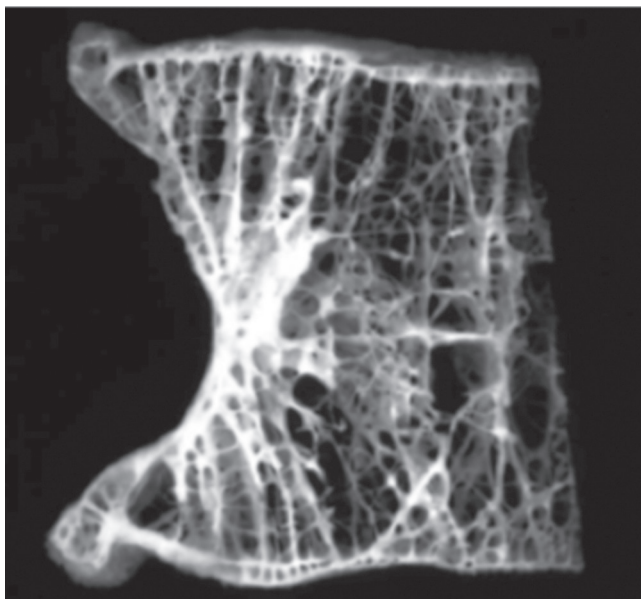


Figura 5: Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 91 anos com osteoporose [13].

Diversos estudos relatam medições da espessura trabecular e da densidade mineral na avaliação da resistência mecânica óssea, tanto nos quadros de osteopenia, como de osteoporose, mas não há informação sobre as condições de conectividade da rede trabecular. Mais recentemente, observou-se que a microarquitetura trabecular é fundamental na descrição quantitativa da estrutura óssea de pacientes com osteoporose, com vistas a estabelecer fatores de predição de risco de fratura [17, 18, 19].

As forças a que estamos submetidos na vida cotidiana podem produzir micro-fraturas ósseas com uma distribuição espacialmente aleatória. Quando o osso é submetido a cargas externas, a taxa de distribuição local de densidade de forças ativa os osteócitos da matriz óssea, por meio da transdução mecânica, a transferir estímulos osteoblásticos de formação óssea às superfícies trabeculares. Quando os estímulos na superfície trabecular excedem a um certo limiar há formação local de osso. A quantidade de estímulos depende da densidade de osteócitos, da sensibilidade mecânica dos osteócitos e do decaimento do sinal ao longo do percurso no tecido [14].

O osso trabecular, que é constantemente submetido a diferentes tensões, pode suportar melhor as forças de natureza compressiva. O colo do fêmur tem 75% de osso cortical e 25% de trabecular; o terço proximal do rádio apresenta 95% de osso cortical; e na coluna lombar 66% é osso trabecular [12]. A perda de massa óssea na mulher começa logo após o término do crescimento dos ossos longos, ou seja, entre os 20 e 30 anos de idade. O período da menopausa está associado a um aumento na função de remodelação óssea e a um aumento na perda óssea. O crescimento da função de remodelação produz muitas cavidades de reabsorção na superfície óssea, tornando as trabéculas mais delgadas. O aumento de cavidades de reabsorção resulta na perda de conectividade trabecular, o que se traduz em deterioração da arquitetura trabecular, aumentando as cavidades medulares e, como consequência, aumentando a tortuosidade da rede, o que provoca, por sua vez, uma diminuição da resistência mecânica. As trabéculas remanescentes apresentam uma espessura reduzida, comprometendo ainda mais a arquitetura óssea e, como consequência, aumenta a fragilidade estrutural [19]. Portanto, o desenvolvimento de ferramentas direcionadas a análise quantitativa da estrutura trabecular pode melhorar a avaliação do risco de fratura e o acompanhamento da estrutura quando submetida a tratamentos com fármacos.

Histomorfometria e parâmetros do osso trabecular

A histomorfometria analisa, de maneira quantitativa, os componentes da morfologia óssea, como volume, área, perímetro, espessura, entre outros. Durante alguns anos as medidas de volume foram obtidas pela técnica de discriminação e contagem de pontos sobre uma imagem microscópica [18], partindo de uma amostra de tecido ósseo coletada por meio de biópsia, sendo processadas e analisadas com o auxílio da microscopia ótica.

Estereologia é um conjunto de técnicas para obtenção de informações quantitativas e qualitativas sobre um objeto 2D ou 3D, partindo-se de dados unidimensionais ou bidimensionais do referido objeto, respectivamente [21, 22]. A estereologia tornou-se uma importante ferramenta em processos de contagem e na caracterização da geometria de estruturas 3D a partir de dados de seções planas finas e paralelas do objeto, os chamados *disectors* [23]. Entretanto, com o advento de técnicas sofisticadas de imageamento, que permitem uma análise mais detalhada e sem a necessidade de procedimentos invasivos, as medições de parâmetros histomorfométricos por processamento de imagens passaram a ser amplamente utilizadas.

Os principais indicadores histomorfométricos obtidos a partir da análise bidimensional da microestrutura óssea, realizada em cortes histológicos (histomorfometria) ou em seções de imagens tomográficas ou microtomográficas do tecido ósseo, são [24, 25]:

- *volume trabecular* [BV/TV em (%): é o volume ocupado pelo osso trabecular, expresso como porcentagem do volume ocupado pela medula e trabéculas. Por meio do processamento de imagens este parâmetro é estimado a partir da razão entre o número de voxels que representam osso trabecular, dividido pelo número total de voxels da amostra em questão;
- *espessura cortical* [Ct.Wi (mm)]: é a espessura do osso cortical compreendida entre a sua superfície externa (periósteo) e interna (endósteo), expressa em micra;
- *espessura trabecular* [Tb.Th (mm)]: é a medida da espessura das trabéculas ósseas definido por:

$$Tb.Th = \frac{2,000}{1,199} \times \frac{B.Ar}{B.Pm}$$

onde o fator 1,199 é usado para corrigir a obliquidade da seção óssea sob análise microscópica, $B.Ar$ é a área óssea e $B.Pm$ é o perímetro do segmento histológico ósseo analisado;

- *número trabecular* [$Tb.N$ (mm^{-1})]: é o número de trabéculas ósseas por milímetro linear de tecido. Esse índice expressa a densidade trabecular e é definido por:

$$Tb.N = (BV/TV) \times 10/Tb.Th$$

Alguns pesquisadores [24] também utilizam a seguinte expressão para o número trabecular, expresso em mm ..

que é expresso em mm .

$$Tb.N = T.Ar \times 10/Tb.Th,$$

- *separação trabecular* [$Tb.Sp$ (mm)]: é a distância entre os pontos médios das trabéculas ósseas, definida por:

$$Tb.Sp = Tb.Th \times 100/(BV/TV - 1)$$

Alguns pesquisadores definem a separação trabecular como sendo a distância entre bordas em vez da medida realizada entre os pontos médios, e é calculada de acordo com o modelo de lâminas paralelas como $Tb.Sp = 1000/Tb.N - Tb.Th$, sendo normalmente expresso em mm .

Além desses indicadores relacionados à quantidade óssea há aqueles para avaliação da estrutura trabecular e outros parâmetros de natureza topológica ou geométrica que estimam da conectividade e tortuosidade da rede trabecular tridimensional [25, 26]. Dentre tais indicadores, tem-se:

- *Volume estrelar* [$V^*m.space$ (mm^3)]: é a média da extensão das linhas irradiadas de um ponto aleatório do espaço medular até que intercepte uma trabécula óssea. Trata-se de uma análise tridimensional, também utilizada para avaliar o grau de conectividade das trabéculas ósseas;
- *Fator de Forma do Osso Trabecular (Trabecular Bone Pattern Factor)* [$TBPF$ (mm^{-1})]: trata-se da análise tridimensional da conectividade que

reflete a razão entre as superfícies côncavas e convexas em seções histológicas bidimensionais. Uma grande quantidade de superfícies côncavas representa uma rede trabecular bem conectada, ao passo que uma grande quantidade de superfícies convexas indica a diminuição da conectividade. Um valor mais alto de TBPf implica um estado pobre de interconexão e vice-versa, um baixo TBPf indica uma estrutura com alto grau de conectividade estrutural;

- *Índice de Interconectividade (ICI)*: é a conectividade das cavidades medulares que podem ser avaliadas depois de aplicada a técnica de esqueletização, isto é, redução da trabécula ao seu eixo medial. As extremidades terminais e os nós dos ramos da esqueletização são identificados e os ramos mais curtos são eliminados. Então, o número total de nós (N), os ramos nó para nó (NN) e os nós para pontas de ramos livres (NF) são determinados. O número de árvores (T) também é obtido (uma árvore é uma porção independente do espaço medular totalmente fechado por uma estrutura trabecular). O índice de conectividade do osso esponjoso pode ser definido como: $ICI = (N - NN) / [T - (NF + 1)]$. Quanto maior a interconectividade do osso esponjoso (caracterizada por um elevado número de nós e ramos segmentais e poucas árvores), maiores o índice ICI e a fragmentação do arranjo trabecular;
- *Característica de Euler-Poincaré (CEP)*: é expresso por volume total da amostra e representa o número de espaços vazios, menos o número de componentes conectados. Pode ser interpretado como o número máximo de ramos que pode ser removido sem quebrar o arranjo em diferentes partes. O número total de perfis trabeculares conectados é indicado por C_V , enquanto que o número das cavidades medulares (espaços vazios) por D_V . A Característica de Euler-Poincaré é, então, definida como:

$$CEP = D_V - C_V$$

Baixos valores de CEP indicam uma rede mais conectada. Quanto mais negativos forem os valores melhor conectada está a rede trabecular [27, 28, 29].

- *Tortuosidade (τ)*: a rede trabecular é formada por trabéculas com formatos de hastes e placas interconectadas. As trabéculas são como colu-

nas e vigas, que se prendem entre si e estão engastadas ao osso cortical. No entanto essas não se apresentam formando uma grade linear e sim uma rede com sinuosidades. A tortuosidade é uma medida do quanto o comprimento de um caminho entre dois pontos conexos a e b difere do comprimento Euclidiano entre eles. De maneira simplificada, a tortuosidade é definida da forma:

$$\tau = \frac{L_G}{L_E}$$

onde L_G é o comprimento geodésico e L_E o comprimento Euclidiano. Na literatura alguns autores consideram o comprimento Euclidiano, L_E , como sendo a distância entre dois pontos quaisquer de um poro, independente da forma geométrica das fases. Entretanto, quando o espaçamento é pequeno entre os planos de varredura perpendiculares à reta que liga os pontos, a distância Euclidiana entre os pontos e a distância Euclidiana entre os planos paralelos que delimitam a estrutura podem ser consideradas aproximadamente iguais. Neste caso, é comum assumir L_E como a distância entre os planos [19, 30, 31], como ilustrado na Figura 5.

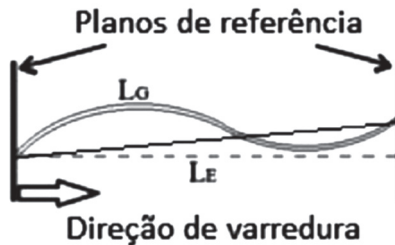


Figura 5: Ilustração da distância geodésica L_G e da distância Euclidiana L_E , tomada entre planos e entre pontos.

Um parâmetro que tem sido utilizado para avaliação da DMO, a partir de imagens radiográficas, foi proposto por M. Singh *et al.* [32, 33].

- *Índice de Singh:* é um índice para estimar massa óssea a partir de imagens radiográficas. Através da análise morfométrica e correlação com

achados histológicos, a perda na DMO resulta em uma alteração no padrão trabecular do fêmur proximal em radiografias simples da pélvis anteroposterior. De acordo com os achados, uma escala variando de 1 a 6 descreve as alterações trabeculares típicas, em que o nível 1 indica uma estrutura trabecular básica com baixa DMO e o 6 uma estrutura trabecular visível em todas as áreas do fêmur proximal, com elevada DMO.

Cada um dos indicadores descritos acima fornece uma informação distinta para fins de análise da microarquitetura trabecular.

Fragilidade trabecular

Com o envelhecimento, ou em alguns casos de tratamento com medicamentos à base de glucocorticóides, observa-se uma perda de massa óssea que é acompanhada pela degradação da estrutura trabecular. Como mencionado anteriormente, tais fatores, ampliados por demais fatores exógenos, como hábitos alimentares, estilo de vida, etc, levam a uma fragilidade estrutural do esqueleto frente a estresse mecânico.

Recentemente, um estudo apontou que a competência mecânica da estrutura trabecular está relacionada a uma baixa fração volumétrica, baixa conectividade da rede trabecular, elevado grau de tortuosidade e baixo módulo de Young [19, 34]. A fusão dessas grandezas, por meio da Análise de Componentes Principais [35], permitiu definir o parâmetro de competência mecânica, o qual possibilita avaliar o estado de qualidade da estrutura trabecular, indicando o nível relativo de fragilidade da estrutura.

Um debate vem sendo conduzido a respeito da influência do envelhecimento relativa à distribuição vertical e horizontal das trabéculas. Alguns estudos mostraram que há, de fato, um alinhamento trabecular na direção de maior frequência de estresse mecânico e que este alinhamento desempenha um papel importante para a resitência estrutural do osso [36]. Em particular, foi observado que, com o envelhecimento, os ossos das vértebras perdem massa e elementos trabeculares, i. e., perdem conectividade, resultando em um osso mais frágil, levando a um fator de risco de fratura aumentado. A densidade mineral é o prin-

principal determinante da resistência óssea, porém a microarquitetura trabecular é também muito importante para a resposta mecânica do osso [37, 38]. A redução e o afinamento das trabéculas horizontais osteoporóticas fazem com que as verticais se tornem mais suscetíveis a flambagens sob forças compressivas, as quais não são mais reforçadas pelas amarras horizontais. Entretanto, de que forma as características trabeculares podem influenciar a resistência do osso perante carregamento é ainda uma questão de interesse atual [39].

Na Figura 6 ilustra-se a reconstrução 3D de três amostras trabeculares do osso rádio-distal. Pode-se observar que a amostra (a) apresenta uma boa estrutura trabecular, com boa conectividade da rede trabecular; a amostra (b) apresenta uma degradação moderada e a amostra (c) apresenta uma estrutura bastante deteriorada, com baixa conectividade e grandes cavidades medulares.

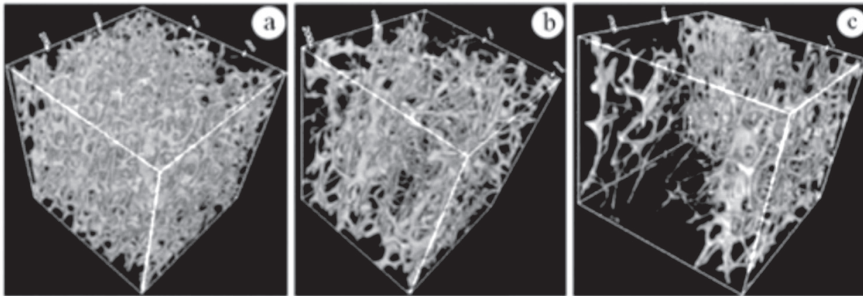


Figura 6: Reconstrução 3D da rede trabecular de amostras do rádio.

A avaliação dos vários parâmetros, que caracterizam a estrutura trabecular, tem sido, em sua grande maioria, realizada a partir de amostras *ex-vivo* (cadáveres), as quais são submetidas a imageamento em microtomógrafos computadorizados (mCT) e posteriormente analisadas com utilização de técnicas matemáticas e de processamento de imagens. Embora a mCT seja capaz de produzir imagens com alta resolução, capazes de discernir a estrutura trabecular, a mesma não é diretamente utilizada em humanos por causa da grande intensidade de radiação. Mais recentemente, novas tecnologias estão possibilitando o escaneamento de sítios ósseos *in-vivo*, como a ressonância magnética (MRI) e a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), o que levará a grandes avanços no conhecimento da estrutura trabe-

cular. Há, ainda, os novos microscópios atômicos que alcançam uma resolução na escala nano. Isso tem proporcionado o estudo de estruturas cada vez mais fundamentais na constituição da matriz óssea, facilitando a modelagem óssea multiescala [14, 40, 41].

Conclusão

O aumento da longevidade é algo bem-vindo, porém a osteoporose, que não era uma doença de grande incidência na população sênior, tornou-se uma doença prevalente e, por ser silenciosa, na maioria das vezes é apenas diagnosticada tardiamente, em geral após a ocorrência de fraturas por fragilidade. A DMO é uma importante indicadora de fragilidade, no entanto, a mesma não é capaz de caracterizar a estrutura trabecular. Por isso, o estudo da microarquitetura e da competência mecânica da mesma é fundamental para auxiliar na predição do risco de fratura por fragilidade óssea.

Neste trabalho alguns aspectos da estrutura óssea foram descritos com particular atenção à microarquitetura trabecular, apresentando os principais indicadores utilizados para caracterização qualitativa e quantitativa da estrutura óssea. O estudo da formação e estrutura óssea está subdividido em escalas: i) macroestrutura, onde o osso é visto como cortical e trabecular; ii) microestrutura, nível onde os osteons (unidades estruturais básicas) constroem o osso cortical; iii) ultraestrutura, nível onde ocorre a formação de osteons e trabéculas; iv) ultraestrutura fina, nível de algumas centenas de nanômetros onde se distingue domínios de colágenos e fibrilas, v) escala nano, onde os componentes elementares do tecido mineralizado, como hidroxiapatita e colágeno, são observados.

Claramente, o trabalho apresentado aqui não teve a pretensão de ser detalhado e completo, não apenas por limitação de espaço, mas também em virtude dos desafios impostos pelas diferentes escalas e da enorme literatura disponível na área. No entanto, a leitura do presente trabalho, acompanhada das referências, permitirá aos leitores uma visão sobre o estado da arte. É importante ressaltar que há alguns grupos de pesquisadores atuando nesta área em diferentes instituições acadêmicas e centro hospitalares brasileiros.

Agradecimentos

Agradeço imensamente a J. Pelisoli pelo apoio durante a elaboração deste trabalho e aos revisores pelas sugestões.

Referências

- [1] Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2010, 26(1): 89-96.
- [2] Pinheiro MM, Eis RS. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010, 54(2):164-170.
- [3] International Osteoporosis Foundation, <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-european-union-medical-management-epidemiology-and-economic-burden>, Março 2014.
- [4] Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral Fractures in Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2000, 3:281–290.
- [5] Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Economics Review*. 2012, 2:12.
- [6] Hip Fracture: Costing Report, NICE Clinical Guideline 124, <http://www.nice.org.uk/CG124>, Março 2014.
- [7] Dempster DW. Osteoporosis and the Burden of Osteoporosis-Related Fractures. *Am J Manag Care*. 2011;17:S164-S169.
- [8] Budhia S, Mikyas Y, Tang M, Badamgarav E. Osteoporotic Fractures A Systematic Review of US Healthcare Costs and Resource Utilization. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (2):147-170.
- [9] Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, Cadarette SM. Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporos Int*. 2013, 24:659–669.
- [10] Araújo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005, 49(6):897-901.
- [11] Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Lazaretti-Castro M. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em

dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. *J Bras Econ Saúde*. 2009, 1(1):3-10.

[12] Szejnfeld VL. Composição e organização do osso. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 3-19.

[13] Brown BH, Smallwood RH, Barber DC, Lawford PV, House DR. *Medical physics and biomedical engineering*. Bristol: IOP; 1999.

[14] Launey ME, Buehler MJ, Ritchie RO. On the mechanistic origins of toughness in bone. *Annu Rev Mater Res*. 2010, 40:25–53.

[15] Chen H, Zhou X, Fujita H, Onozuka M, Kubo K-Y. Age-related changes in trabecular and cortical bone microstructure. *International Journal of Endocrinology*. 2013, Article ID 213234, 9 pages.

[16] Thomsen S, Niklassen AS, Ebbesen EN, Brüel A. Age-related changes of vertical and horizontal lumbar vertebral trabecular 3d bone microstructure is different in women and men. *Bone*. 2013, 57:47–55.

[17] Carbonare LD, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest*. 2004, 27:99–105.

[18] Delmas PD. The role of bone microarchitecture in skeletal fragility. *Osteoporos Int*. 2007, 18(6):837-89.

[19] Roque WL, Arcaro K, Alberich-Bayarri A. Mechanical competence of bone: A new parameter to grade trabecular bone fragility from tortuosity and elasticity. *IEEE T Bio-Med Eng*. 2013, 60:1363–1370.

[20] Carvalho AB, Reis LM, Jorgetti V. Biópsia e histomorfometria óssea. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 259-74.

[21] Russ J, Dehoff R. *Practical Stereology*. Plenum Press, second edition, New York, 1999.

[22] Mouton PR. *Principles and practices of unbiased stereology: An introduction for Bioscientists*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2002.

[23] Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *Journal of Microscopy*. 1984, 134:127–136.

[24] Carbonare LD, Valenti MT, Bertoldo F, Zanatta M, Zenari S, Realdi G, et al. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. *Micron*. 2005, 36(7-8):609-16.

[25] Chappard D, Josselin N, Legrand F, Basle MF, Audran M. Histomorphometry in the evaluation of trabecular microarchitecture. *Osteoporos Int*. 2007, 18(6):862-4.

- [26] Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*. 2006;73(3):254-61.
- [27] Roque WL e Arcaro K. Modelagem estereológica e geométrica aplicada a meios porosos, In: Pesquisas Aplicadas em Modelagem Matemática - Volume I, Orgs. Paulo Sausen e Airam Sausen, editora Unijui, Ijuí, 2012, pp. 151- 192.
- [28] Vogel HJ, Kretschamr A. Topological characterization of pore space in soil-sample preparation and digital image processing. *Geoderma*. 1996, 73:23-38.
- [29] Roque WL, Souza ACA, Barbieri DX. The euler-poincaré characteristic applied to identify low bone density from vertebral tomographic images. *Rev Bras Reumatol*. 2009, 49:140–152.
- [30] Wua YS, van Vliet LJ, Frijlink HW, Maarschalka KV. The determination of relative path length as a measure for tortuosity in compacts using image analysis. *Eur J Pharm Sci*. 2006, 28:433–440.
- [31] Roque WL, Arcaro K, Lanfredi RB. Tortuosidade e conectividade da rede trabecular do rádio distal a partir de imagens micro-tomográficas. *Rev Bras Eng Bio*. 2012, 28:116–123.
- [32] Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg*. 1970, 52A:457–67.
- [33] Hauschild O, Ghanem N, Oberst M, Baumann T, Kreuz PC, Langer M, Suedkamp NP, Niemeyer P. Evaluation of Singh index for assessment of osteoporosis using digital radiography. *European Journal of Radiology*. 2009, 71:152–158.
- [34] Roque WL, Arcaro K, Alberich-Bayarri A, Tabor Z. An Investigation of the Mechanical Competence Parameter to Grade the Trabecular Bone Fragility. In *Proceedings of Computational Vision and Medical Image Processing IV*, Editors J. M. R. S. Tavares and R. M. Natal Jorge, CRC Press, USA, 2013, pp. 387-392.
- [35] Arcaro, K. Caracterização Geométrica e Topológica da Competência Mecânica no Estudo da Estrutura Trabecular. Tese de Doutorado, Julho 2013, PPGMAP, UFRGS, Brazil.
- [36] Fields AJ, Lee GL, Liu XS, Jekir MG, Guo XE, Keaveny TM. Influence of vertical trabeculae on the compressive strength of the human vertebra. *J Bone Miner Res*. 2011, 26:263–269.
- [37] Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1993, 53 (Suppl 1), S121-S126.

[38] Ebbesen EN, Thomsen JS, Beck-Nielsen H, Nepper-Rasmussen HJ, Mosekilde L. Lumbar vertebral body compressive strength evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and ashing. *Bone*. 1999, 25:713–724.

[39] Gefen A. Finite element modeling of the microarchitecture of cancellous bone: Techniques and applications. In Cornelius T. Leondes, editor, *Biomechanics System Technology: Muscular Skeletal Systems*, World Scientific, 2009, volume 4, p. 73–112.

[40] Buehler MJ, Molecular nanomechanics of nascent bone: fibrillar toughening by minealization. *Nanotechnology*. 2007, 18:295102 (9pp).

[41] Barkaoui A, Hambli R. Nanomechanical properties of mineralised collagen microfibrils based on finite elements method: biomechanical role of cross-links. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2014, 17(14):1590-1601.

Ozônio – Fundamentos e Aplicações

R. A. Zângaro¹⁻²⁻³, A. B. Fernandes¹⁻²⁻³ e C. J. de Lima¹⁻²⁻³

¹ Instituto de Engenharia Biomédica – UNICASTELO, São José dos Campos, Brasil.

² Associação Cidade da Ciência Tecnologia e Educação – CITÉ, São José dos Campos, Brasil.

³ Centro de Inovação Tecnológica em Saúde – CITS – PqTec, São José dos Campos, Brasil.

E-mail: razangaro@gmail.com

Resumo

O gás ozônio (O₃) é uma substância altamente reativa e sua estabilidade depende fundamentalmente da pressão, da temperatura e do pH do meio. Apresenta inúmeras aplicações na área da Saúde Humana e Animal e do Meio Ambiente. A ozonioterapia é uma técnica que se baseia na aplicação de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio (medicinal), por diferentes vias de administração e com finalidades terapêuticas diversas. A ozonioterapia que vem sendo cada vez mais utilizada na medicina humana tem despertado o interesse da medicina veterinária. Isto se deve ao fato de ser uma técnica minimamente invasiva, apresentar poucos efeitos colaterais quando aplicada adequadamente e apresentar excelente relação custo/benefício quando comparado às técnicas tradicionais. O uso do ozônio no meio ambiente está em grande parte associado à água. Após a transferência do ozônio para a água, os contaminantes contidos na mesma são oxidados a partir do ozônio dissolvido. O processo de ozonização utilizado na desinfecção de águas de maneira isolada apresenta relação custo/benefício muito superior aos demais processos, porém, o mesmo pode ser também aplicado em conjunto com outros processos, potencializando ainda mais seu efeito, como por exemplo, desinfecção e tratamento de água visando obtenção de água potável; de esgotos e efluentes

industriais e residenciais; de águas provenientes de hospitais, laboratórios, indústria farmacêutica, alimentícia, bebidas, entre outras. Desta forma, é evidente a grande importância do ozônio e a necessidade do desenvolvimento de novos processos e tecnologias que viabilizam o uso e aplicação do ozônio nas áreas da saúde e meio ambiente.

Palavras-chave: Ozônio, Saúde Animal, Saúde Humana, Meio Ambiente, Desinfecção.

Abstract

Ozone gas (O₃) is a highly reactive substance and its stability depends crucially on the pressure, temperature and pH. Features numerous applications have been described in the Health (human and animal) and Environment areas. Ozone therapy is a technique that relies on mixture of oxygen and ozone gases (medical), by different routes of administration and various therapeutic purposes. Ozone therapy that has been increasingly used in human medicine has aroused the interest of veterinary medicine. This is due to the fact that it is a minimally invasive technique, produce few side effects when applied properly and present excellent cost/benefit ratio compared to traditional techniques. The use of ozone in the environment is largely associated with the water. After the transfer of ozone to water, the contaminants contained therein are oxidized from the dissolved ozone. The ozonation process used to disinfect water in isolation presents cost/performance ratio far superior to other processes, but it can also be applied in conjunction with other processes, further enhancing its effect, disinfection and treatment water aiming obtain drinking water; sewage and industrial and residential waste; waters from hospitals, laboratories, pharmaceutical, food, beverages, among others. Thus, it is evident the importance of ozone and the need to develop new processes and technologies that enable the use and application in the Health and Environment areas.

Keywords: Ozone, Animal health, Human health, environment, disinfection.

Introdução

O domínio de novas tecnologias costuma com frequência impulsionar o uso de substâncias largamente conhecidas, e, há muito no mercado, como é o caso do gás ozônio. O desenvolvimento de modelos computacionais permitindo a otimização da difusão na interface gás-líquido, de reatores com alta performance, da produção de difusores à partir de ligas metálicas e de diferentes polímeros inclusive resistentes a ozônio, além do seu relativo baixo custo, vem impulsionando o uso deste gás em várias áreas do conhecimento.

Ozônio - Fundamentos

O gás ozônio (O_3) é uma substância altamente reativa com inúmeras aplicações na área da Saúde e do Meio Ambiente. Seu uso é altamente eficaz na desinfecção de instrumental cirúrgico, das mãos, de ambientes, e, de alimentos, além de ser muito bem indicado no tratamento de água e esgoto [1]. Sua molécula é constituída por três átomos de oxigênio (Figura 1), e sua estabilidade depende fundamentalmente da pressão, da temperatura e do pH do meio. A estabilidade da molécula aumenta com o aumento da pressão e diminui com o aumento da temperatura e com o aumento do pH [2].

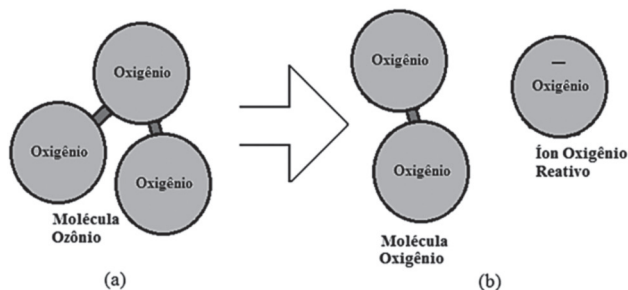


Figura 1: Estrutura da molécula de ozônio pré (a) e pós sua dissociação, gerando a partícula O^- (b).

A dissociação do gás gera um íon oxigênio, que combinará quimicamente com a molécula compatível mais próxima. No caso de um microrganismo haverá reação com a estrutura da sua membrana, lesando-a, e, acarretando a morte do mesmo. Processos desta natureza podem ocorrer tanto no ar, eliminando, por exemplo, o mau cheiro, quanto na água, provocando a desinfecção da mesma. O gás ozônio apresenta massa molecular igual a 48g, o que demonstra sua capacidade de decantação no meio ar, nas condições normais de pressão e temperatura [3]. O princípio de geração de O_3 mais conhecido, depende fundamentalmente das condições de pressão, temperatura, e, da presença da molécula de oxigênio (O_2), além da energia de excitação produzida pela radiação ultravioleta. No caso específico da camada de ozônio que envolve nosso planeta, a radiação ultravioleta emitida pelo sol estimula moléculas de O_2 , induzindo a dissociação dessas, resultando na liberação de íons O^- , os quais podem se associar a outras moléculas de oxigênio formando moléculas de ozônio [4]. A maneira mais eficaz de produzir o gás ozônio é copiar o que a natureza faz. Neste caso utiliza-se um reator, constituído por dois eletrodos metálicos concêntricos, espaçados entre si por uma distância sub-milimétrica. Aos eletrodos é aplicada uma diferença de potencial da ordem de alguns KVolts, induzindo o efeito corona no espaço inter-eletrodos, resultando na emissão de radiação UV, que é capaz de dissociar as moléculas de O_2 que passem pela região[5]. O gás injetado neste espaço pode ser o ar ambiente contendo aproximadamente 20% de O_2 , ou ainda, o oxigênio puro engarrafado. No primeiro caso, o resultado na saída é uma mistura contendo ar+ O_3 , e, no segundo caso O_2+O_3 . Na figura 2 é apresentado um esquema do reator de ozônio.

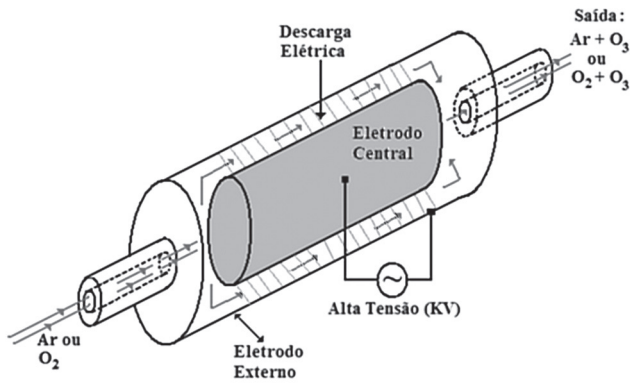


Figura 2: Princípio de funcionamento do gerador de ozônio.

A concentração do ozônio é calculada considerando a relação entre a massa do gás e o volume do meio em que ele está disperso. As unidades mais utilizadas são g/m^3 , mg/L , ou ainda, $\mu\text{g/ml}$. Considerando a concentração do ozônio no meio ar, cuja densidade é igual a $2,14 \text{ Kg/m}^3$, tem-se que, a concentração deste gás em 1m^3 equivale a 467 ppm. No caso da concentração do ozônio em meio água, cuja densidade é igual a 1000 Kg/m^3 , tem que, a concentração do gás em 1mg/L equivale a 1 ppm [6].

A difusão do ozônio na água, conhecida também como transferência de massa, é de fundamental importância nos processos que utilizam esse veículo como meio. Esse processo depende fundamentalmente de difusores de gás construídos a partir de óxidos ou metais de elevada resistência a corrosão, que, imersos na água devem ser capazes de gerar bolhas de pequenas dimensões. Quanto menor o diâmetro dessas bolhas mais eficaz é o processo de transferência de massa, uma vez que a área de contato entre ar e água aumenta com o aumento da densidade de bolhas. A função de probabilidade de transferência do gás ozônio para a água $f(r)$, pode ser obtida a partir da normalização da área com o volume da esfera, resultando na seguinte função, $f(r) = 3/r$, sendo que “r” representa a variável independente, raio da esfera. O gráfico dessa função mostrado na figura 3 evidencia que, quanto menor o diâmetro da bolha de gás O₃, maior será a probabilidade de transferência do ozônio para o meio líquido [6].

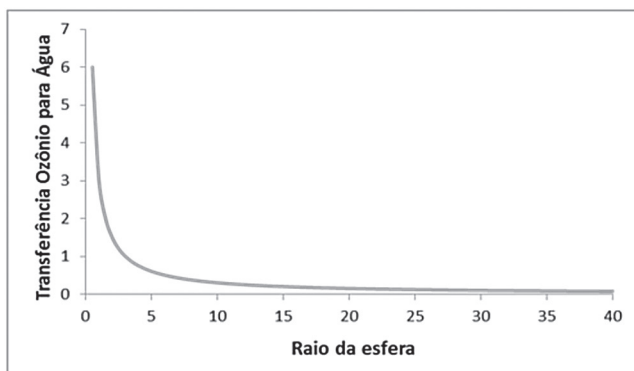


Figura 3: Função probabilidade de transferência do gás ozônio para o meio líquido, cuja função $f(r) = 3/r$, cujo cálculo utiliza área superficial, volume e raio de curvatura da bolha.

Ozônio – Aplicações na área da Saúde

Aplicações na Área da Saúde Humana – A ozonioterapia é uma técnica que se baseia na aplicação de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio (medicinal), por diferentes vias de administração e com finalidades terapêuticas diversas. O efeito antisséptico do ozônio é conhecido desde o início do século XX. No entanto, a avaliação e o estudo sistemático no campo da ozonioterapia iniciaram-se em meados dos anos 70, principalmente na Alemanha, devido o desenvolvimento de materiais (polímeros) resistente ao ozônio e de geradores de ozônio compatíveis com a utilização na prática clínica [7]. Cabe ressaltar que as investigações pré-clínicas e clínicas com um considerável rigor científico têm sido realizadas na Alemanha, Cuba, Itália, Rússia e outros países, sendo que nestes estudos são avaliados o uso do ozônio em diferentes protocolos médicos [8]. Atualmente, a Ozonioterapia é reconhecida pelo Sistema de Saúde da Alemanha, da Suíça, Áustria, da Itália, de Cuba, da Ucrânia, da Rússia, da Grécia, Israel, do Egito e da Austrália, além de ser praticada em 13 estados dos Estados Unidos da América (Arkansas, Washington, Califórnia, Colorado, Novo México, Texas, Oklahoma, Geórgia, Nova York, North Carolina, Ohio, Minnesota e Nevada). No Brasil, a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ) fundada em 2006, intensifica suas atividades para que a prática da Ozonioterapia no

Brasil possa ser realizada de maneira legal, consciente, responsável e ética. Entretanto, até o presente momento, não é uma prática reconhecida pelo Sistema de Saúde brasileiro [9]. O interesse na ozonioterapia vem aumentando devido o número crescente de relatórios provenientes de diferentes clínicas de todo o mundo sobre os efeitos biológicos do ozônio e sua utilização bem sucedida no tratamento de várias doenças [7].

Fundamentos terapêuticos – Na ozonioterapia analogamente ao que ocorre com a prescrição de fármacos, a dosimetria deve ser rigidamente observada, sendo que baixas doses não são efetivas e altas doses podem provocar efeitos colaterais danosos ao paciente. De uma maneira geral, recomenda-se escalonar a dose, iniciando sempre com baixas doses até atingir a dose ideal. As exceções são as úlceras ou feridas infectadas, nestas deve-se proceder de forma inversa (iniciar com altas concentrações e reduzir em função da resposta clínica) [8]. A dosimetria e o modo de aplicação variam de acordo com a afecção a ser tratada, sendo que a primeira determina o tipo de efeito biológico e a segunda como o ozônio interage com o organismo. A Tabela 1 apresenta a classificação de doses terapêuticas segundo seus efeitos biológicos.

Tabela 1: Classificação das doses terapêuticas de acordo com os efeitos biológicos.

Dose	Baixa	Média	Alta
Efeito Biológico	Efeito imunomodulador, indicadas para doenças que comprometem o sistema imunológico.	Efeito imunomodulador e estimulante do sistema enzimático de defesa antioxidante. Apresentam grande utilidade nas doenças crônico-degenerativas.	Indicadas nos casos de úlceras ou feridas infectadas. Neste aplica-se o óleo ou azeite ozonizado assim como a água ozonizada.

*Dose terapêutica (μg) = Concentração de O_3 ($\mu\text{g/mL}$) x Volume (mL) [8].

Vias de aplicação – O ozônio pode ser aplicado por via local ou parenteral, ou ainda combinando as duas com o objetivo de potencializar os efeitos. Cabe

ressaltar que, a aplicação de ozônio via endovenosa não é recomendada devido ao risco de embolia gasosa, mesmo que se utilize bomba de infusão lenta e com pequenos volumes [3]. Assim sendo, recomenda-se a utilização de vias de aplicação mais seguras e eficazes, como por exemplo, a auto-hemoterapia maior e menor e ainda a insuflação por via retal. Já a via inalatória é absolutamente proibida uma vez que os pulmões, devido suas características anatômicas e bioquímicas, são extremamente sensíveis aos danos oxidativos do ozônio, mesmo em concentrações muito baixas [8]. Na Figura 4 são apresentadas as principais formas de aplicação do ozônio com finalidades terapêuticas.

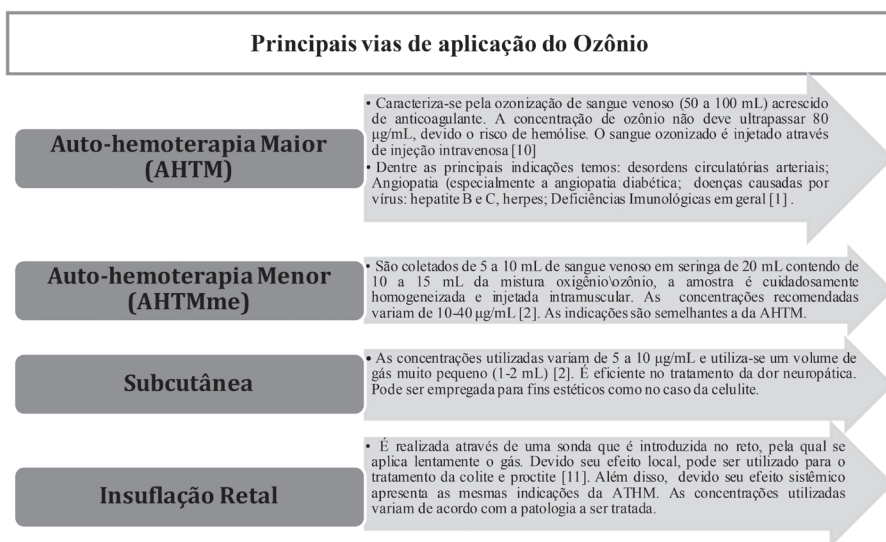


Figura 4: Principais vias de aplicação do ozônio terapêutico e suas indicações [8].

Mecanismos de ação – Devido ao potencial oxidante do ozônio ele é capaz de reagir com a maioria das substâncias orgânicas e inorgânicas até sua completa oxidação, ou seja, até a formação de água, óxidos de carbono e outros óxidos estáveis. Por essa razão, a sua detecção em tecidos biológicos apresenta sérias dificuldades de implementação, fazendo com que o oxigênio que é o seu principal produto de recombinação possa ser alvo dessa medida [12,13]. Em relação à sua reatividade com substâncias biológicas, estabeleceu-se a influência seletiva de ozônio para as moléculas que tem dupla e tripla ligação. Entre estas

se encontram as proteínas, aminoácidos e ácidos graxos insaturados, que constituem as lipoproteínas complexas do plasma e fosfolípidios das membranas celulares [14]. As reações com estes compostos são as bases dos efeitos biológicos da ozonioterapia e têm importância na patogênese de diferentes doenças. Seus mecanismos de ação estão intimamente ligados à produção de quatro espécies fundamentais, ozonídeos, aldeídos, peróxidos e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo que, sua interação ocorre principalmente com substâncias com ligações duplas presentes nas células, fluidos ou tecidos. Eles também interagem com as moléculas de DNA e resíduos de cisteína das proteínas. Em concentrações terapêuticas, os derivados da reação do O_3 com as duplas ligações dos constituintes celulares desempenham diferentes funções biológicas e terapêuticas, atuando como segundo mensageiro, com capacidade de ativar enzimas, além de atuarem na resposta imunológica, entre outros (Figura 5) [15].



Figure 5: Efeitos biológicos e terapêuticos do ozônio [15].

Quando o ozônio entra em contato com os fluidos biológicos (sangue, plasma, urina, entre outros) se dissolve na água presente nesses fluidos, reagindo rapidamente. Em altas concentrações é capaz de esgotar os antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos presentes nos líquidos orgânicos, portanto, a ozonioterapia deve sempre utilizar doses na faixa terapêutica, que é capaz de produzir quantidades ideais de espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos da lipoperoxidação (LPO), reduzindo assim danos desnecessários ao meio. A formação de ERO no plasma é extremamente rápida (inferior a 1 minuto), sendo acompanhada por uma redução (5% a 25%) transitória da capacidade antioxidante, que retorna ao

seu nível normal no período de 15 a 20 minutos. O peróxido de hidrogênio que funciona com mensageiro intracelular [16] e outros mediadores, se difundem para o interior das células, ativando diferentes vias metabólicas nos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, resultando em diferentes e numerosos efeitos biológicos.

Contraindicações da Ozonioterapia – As principais contra indicações para o uso do ozônio são apresentadas na Figura 6.

Contraindicações
Portadores de uma doença hereditária que reduz a deficiência da Glicose 6 fosfato-desidrogenase (G6PD). Devido à ausência dos sistemas de proteção antioxidantes presentes nas hemácias há risco acentuado de hemólise.
Pacientes com hipertireoidismo (tireotoxicose), condições hemorrágicas, trombocitopenia, intoxicação aguda por álcool e pancreatite.
Estados convulsivos ou relatos de crises convulsivas.
Pacientes com grave instabilidade cardiovascular (enfarto do miocárdio recente).
Primeiro trimestre de gravidez devido ao risco mutagênico, pois não há estudos clínicos de segurança.
Durante o tratamento com ozônio é necessário suspender todos os suplementos de antioxidantes que contém vitamina C e vitamina E. A presença destes compostos em concentrações elevadas interfere na ação oxidante do ozônio e conseqüentemente altera o curso normal da terapia.
Intolerância e alergia ao ozônio.

Figura 6: Principais contraindicações da ozonioterapia [8].

Doenças mais apropriadas para serem tratadas com ozonioterapia – De acordo com a Declaração de Madri (2010) [8], as doenças sensíveis ao tratamento com ozônio podem ser classificadas em três categorias, dependendo do grau de êxito terapêutico alcançado.

Doenças de primeira categoria – A Ozonioterapia se constitui em um importante apoio no tratamento de doenças de primeira categoria, funcionando de forma exclusiva ou adjuvante, com elevado êxito terapêutico nos casos abaixo.

- Osteomielite, enfisema pleural, abscessos com fistula, feridas infectadas, úlceras decúbito, escaras, úlceras crônicas, pé diabético e queimaduras.
- Doenças isquêmicas avançadas.
- Degenerescência macular relacionada com a idade (forma trófica) porque a oftalmologia ortodoxa não apresenta um tratamento significativo.
- Doenças ortopédicas e osteoartrose localizada.
- Síndrome de fadiga crônica e fibromialgia.
- Odontologia relacionada com lesões de cáries primárias.
- Estomatologia para infecções crônicas e recorrentes da cavidade oral.
- Doenças infecciosas agudas e crônicas, particularmente causadas por bactérias resistentes aos antibióticos ou aos tratamentos químicos, vírus, fungos, e protozoários.

Doenças de segunda categoria – Nas doenças de segunda categoria a Ozonioterapia deve ser associada aos tratamentos ortodoxos, com o intuito potencializar os resultados, sendo considerada adjuvante ao tratamento convencional.

- Fadiga relacionada com o cancro (até o presente momento não foi demonstrado um efeito terapêutico no cancro).
- Asma.

Doenças de terceira categoria – No caso das doenças de terceira categoria as combinações de tratamentos ortodoxos e Ozonioterapia indicam bom potencial para aplicação, porém, há carência de embasamento clínico.

- Doenças auto-imunes (esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença de Crohn, psoríase).
- Demência senil.
- Doenças pulmonares: Enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática e a insuficiência respiratória aguda.
- Doenças da pele: psoríase e dermatite atópica.
- Metástase de cancro.
- Sepsis severa e disfunção múltipla de órgãos.

Aplicações na Área da Saúde Animal

A ozonioterapia vem sendo cada vez mais utilizada na medicina humana, e por isso tem despertado o interesse da medicina veterinária, devido os seus efeitos nas doenças de origem inflamatória, infecciosa e isquêmica. Além disso, é uma técnica minimamente invasiva, apresenta poucos efeitos colaterais quando aplicada adequadamente e possui excelente relação custo/benefício quando comparado as técnicas tradicionais, como é o caso da antibioticoterapia, uma vez que não é capaz de induz o fenômeno de resistência microbiana. Nestes casos, apesar da escassez de artigos científicos, a maioria dos trabalhos explora as propriedades microbicida, cicatrizante e anti-inflamatória.

O ozônio tópico [17] mostrou ser eficiente no tratamento de dermatomicoses, osteomielites, feridas infectadas, fístulas e doenças do úbere de bovinos e eqüinos [18]. Ogata e Nagahata (2000) [19] relataram que a aplicação intramamária de gás ozônio em mastite clínica de vacas leiteiras apresentou bons resultados clínicos. Em equinos, há relatos da sua aplicação em afecções locomotoras como na sinovite da bursa do osso navicular, na osteoartrite da articulação interfalangiana distal e na tendinopatia no local de inserção do tendão do músculo flexor digital profundo [20], em tratamento de processos isquêmicos [21] e na diminuição dos efeitos negativos do metabolismo aeróbico/anaeróbico em condições de máximo esforço em animais de corrida [22]. Neste último, tem-se utilizado um protocolo de aplicação a cada três dias. Segundo Alves et al. (2004) [21], a utilização do ozônio é alternativa possível no tratamento de equinos acometidos por abdome agudo, uma vez que as propriedades bioquímicas do ozônio induzem à modulação de enzimas antioxidantes, promovendo a proteção do trato gastrointestinal. Em um estudo mais recente, equinos sadios foram expostos a uma aplicação intravenosa de 500 e 1000 mL da mistura terapêutica de oxigênio\ozônio. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que não houve alterações clínicas na temperatura corporal, frequências cardíaca e respiratória, coloração das mucosas e tempo de enchimento capilar. A ozonioterapia diminuiu discretamente os valores de gama-glutamilttransferase, entretanto, ocasionou discreta diminuição na concentração da glicose, indicando que nestes casos é importante monitorar a glicemia dos animais durante a sua administração.

Além disso, foi observado discreto aumento dos valores de fibrinogênio em equinos, sugerindo um efeito benéfico nos processos de cicatrização [23].

Teixeira et. al. (2013) compararam o efeito analgésico do Meloxicam (anti-inflamatório não esteroide) e do ozônio (insuflação retal de ozônio e injetado em pontos de acupuntura) em cadelas submetidas à ovariectomia. Os dados obtidos mostraram que os três protocolos utilizados induziram analgesia de maneira semelhante. Além disso, a ozonioterapia não apresentou efeito adverso mensurável, o que sugere que o ozônio pode ser uma alternativa para promover o alívio da dor [24].

Entre diversos relatos de casos realizados na Coreia, destaca-se o tratamento de hérnia discal em cães utilizando o guia fluoroscópico para a aplicação do gás [25].

A ozonioterapia em Cuba é bastante desenvolvida com vários estudos publicados, incluindo o efeito gastroprotetor e o tratamento da giardíase a partir da ingestão de óleo ozonizado [26,27]. Além disso, a aplicação via retal de ozônio foi capaz de reverter o desequilíbrio pró-oxidante renal induzido pela Cisplatina (imunossupressor), por meio da ativação de alguns componentes do sistema antioxidante renal, e desse modo induziu diminuição no dano renal [28].

Os indicadores de produção científica atual evidenciam que a ozonioterapia veterinária vem apresentando um aumento gradual e constante em diversos países, se constituindo em uma importante alternativa ou complemento aos protocolos terapêuticos tradicionais, porém exigindo ainda estudos consistentes no que tange à compreensão dos mecanismos envolvidos.

Ozônio – Aplicações em Meio Ambiente

Desinfecção e Tratamento de Águas – A desinfecção de águas na atualidade é realizada majoritariamente com o uso da Clorina, porém, devido a inúmeros problemas relacionados à saúde, diversos países do hemisfério norte vem optando pela sua substituição. Considerando os aspectos relacionados à saúde, meio ambiente e relação custo/benefício, as técnicas de Ozonização e de Ultravioleta são as mais indicadas para o tratamento de água nas próximas décadas [29]. Abaixo são explicitadas algumas das principais aplicações do ozônio.

- Desinfecção e tratamento de água visando obtenção de **água potável**;
- Desinfecção de esgotos e efluentes industriais e residenciais;
- Desinfecção e tratamento de águas provenientes de hospitais, laboratórios, indústria farmacêutica, alimentícia, bebidas, entre outros;
- Tratamento de água em piscinas, viveiros e aquários;
- Combinação Ozônio-UV para desinfecção total da água visando aplicação na indústria farmacêutica;
- Combinação Ozônio-Cloro em água potável. Como a legislação brasileira exige a presença de cloro residual, o uso do ozônio neste caso permite a redução de até 90% do cloro, contribuindo ainda para a redução da formação de trihalometanos.

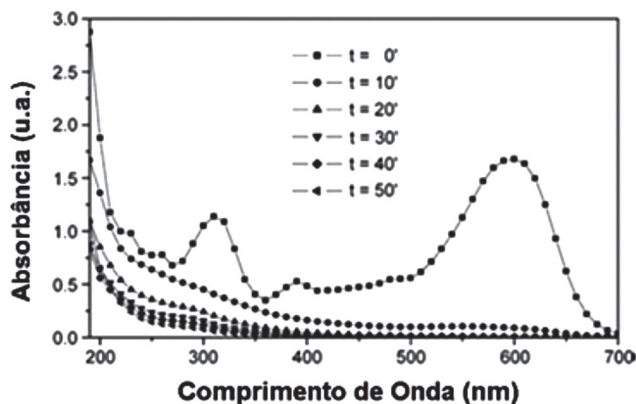


Figura 6: Descoloração do Corante Têxtil RB5 (50 mg/L) sob efeito do ozônio (2 mg/L) [30].

O uso de corantes na remoção de matéria orgânica de efluentes pode ser bastante interessante se considerarmos que o corante é altamente adsorvido pela matéria orgânica, para em seguida reagir com o ozônio. Esse efeito pode contribuir substancialmente na efetividade do uso do ozônio no tratamento de efluentes [31]. A figura 7, apresenta a transmissão de luz na região do UV-visível para o corante azul de metileno na concentração igual a 2 mg/L, submetido à ação do ozônio em diferentes tempos na concentração de 14mg/L[32].

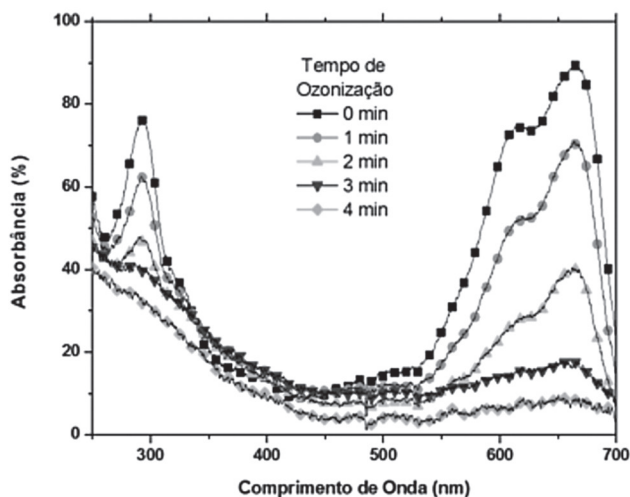


Figura 7: Espectro de Absorção do Azul de Metileno (2mg/L) sob efeito do Ozônio (14 mg/L) [32].

Estruturas alifáticas não-saturadas também reagem diretamente com ozônio para produzir aldeídos e ácidos carboxílicos, sem a formação de radicais ozonizados.

A oxidação pelo ozônio envolve por vezes compostos orgânicos sintéticos. As matérias orgânicas dissolvidas incluem compostos orgânicos naturais como aminoácidos, carboidratos, etc, e, micropoluentes não transformados tais como aromáticos, hidrocarboneto alifático, solventes clorados, fenóis, pesticidas, etc, e, ainda, micropoluentes transformados pela ação do homem, como, compostos halogenados, aromáticos, ftalatos e pesticidas [33]. Existem ainda compostos formados na água devido às altas concentrações de matéria orgânica, evidenciando que as características de reatividade de fato são muito importantes.

A ação do ozônio é também bastante efetiva na desinfecção de águas, é capaz de eliminar micro-organismos resistentes ao cloro, como é o caso da *Giardia ssp.*, conforme mostram PASSOS et al, no trabalho que compara o efeito do ultrassom e ozônio na desinfecção de água de reuso [34].

Ozonização de Poluentes Orgânicos Dissolvidos – A eficiência da ação do ozônio na água é diretamente proporcional à transferência de massa de ozônio ao meio e também à interação deste com os compostos orgânicos presentes.

A transferência de massa é o fator responsável pela desinfecção e oxidação de compostos orgânicos e micro-organismos enquanto que a reação química entre o ozônio e compostos orgânicos responde pelos subprodutos gerados, podendo impactar positiva ou negativamente no meio.

Visando contribuir para a compreensão destas variáveis no sistema de tratamento de efluentes, a partir do modelo proposto por Sheffer and Esterson para água potável [35], Farooq et al. [36] propuseram o estudo da cinética de reação química de um sistema de esgoto secundário, empregando um modelo matemático explicitado pela equação abaixo que leva em consideração a cinética de ozonização.

$$g_{entrada} = \left[\frac{QH_G}{1231.K_{la}.V} + Q + \frac{HG}{1231} \right] C_L + \left[\frac{K_1.HG}{1231.K_{la}} + K_1.V \right] C_L^n + \left[\frac{K_2.HG}{1231.K_{la}} + K_2.V \right] C_L^p . S^m$$

CL = concentração de ozônio na fase líquida, (mg/L);

entrada = dose de ozônio, (mg/min);

G = vazão de ozônio, (L/min);

H = constante de Henry, (atm/mol);

K_{la} = coeficiente de transferência de massa global na fase líquida, (min^{-1});

K_1 = constante de decomposição de ozônio, (min^{-1});

K_2 = constante da reação de ozônio, $[\text{L/mg}]^{1/2} \text{min}^{-1}$;

m, n, p = ordem de reação;

Q = vazão do líquido, (L/min);

S = concentração de matéria orgânica remanescente, (mg/L);

V = volume da coluna, (L).

As variáveis K_{la} , K_1 , K_2 , foram determinadas através de programa computacional. O valor médio de transferência de massa (K_{la}) para efluente pré-ozonizado foi igual a $1,04 \text{ min}^{-1}$, enquanto que para efluente sem prévia ozonização foi igual a $1,243 \text{ min}^{-1}$. Essa diferença se deve principalmente ao fato de que no segundo caso a reatividade do ozônio ocorre de maneira mais intensa. O cálculo da constante de decomposição de ozônio para efluentes sem pré-ozonização evidenciou um valor de K_1 igual a $0,087 \text{ min}^{-1}$. O cálculo da constante de reação de ozônio evidenciou um valor de K_2 igual $0,091 (\text{L/mg})^{1/2} \text{ min}^{-1}$.

A partir da equação acima é possível calcular o total de ozônio necessário para manter uma determinada quantidade de ozônio residual em um volume pré-determinado de água residual, reduzindo assim, o desperdício de ozônio e conservando a energia necessária para o tratamento exigido.

Conclusão

Com base nas informações apresentadas fica evidente a grande importância do ozônio e a necessidade do desenvolvimento de novos processos e tecnologias que viabilizam o seu uso e aplicação nas áreas da saúde (humana e veterinária) e meio ambiente.

Referências

- [1] Hill AG, Rice RG. Historical Background, Properties and Applications, Chapter 1, In: Handbook of Ozone Technology and Applications (Rip G. Rice, Aharon Netzer). 1982; 1:1-37, An Arbor Science.
- [2] Rakness K, Gordon G, Langlais B, Masschelein W, Matsumoto N, Richard Y, Robson CM, Somiya I. Guideline for Measurement of Ozone Concentration in the Process from an Ozone Generator. Ozone Science & Engineering. 1996; 19:209-229.
- [3] Bocci V. Ozone. A New Medical Drug, 2nd Edition, Springer, 2011.
- [4] DuRon B. Ozone Generation with Ultraviolet Radiation, In: Handbook of Ozone Technology and Applications (Rip G. Rice, Aharon Netzer). 1982; 1:78-102, Ann Arbor Science ed.
- [5] Kogelschatz U, Eliassom B, Egli W. From Ozone Generators to Flat Television Screens: History and Future Potential of Dielectric-Barrier Discharges. Pure Appl. Chem. 1999; 71(10):1819-1828.
- [6] Chiang HK, Floyd H Y. Mass Transfer of Ozone Into Aqueous Systems, In: Handbook of Ozone Technology and Applications (Rip G. Rice and Aharon Netzer). 1982; vol.1, Chapter 5. Ann Arbor Science Ed.
- [7] Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. Ozone Therapy in practice. Health Manual Nizhny Novgorod, Russia. 2008; 1-42.

- [8] Madrid Declaración on Ozonotherapy. Associação Espanhola de Profissionais Médicos de Ozonioterapia (AEPRIMO). International Scientific Committee (ISCO3) [internet]. 2010 Jun. Available from: <http://isco3.org/resources.html>.
- [9] Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ). [internet]. 2006. Available from: <http://www.aboz.org.br/institucional.cfm>.
- [10] Wehrli F, Steinbart H. Erfahrungen mit der Haematogenen Oxydations – Therapie (HOT). *Ars. Medici*. 1954; 10:44–51.
- [11] Carvalho HC, Lima CJ, Silveira LJr., Zângaro RA. Ozone Fluorescent Biomarker. In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012, Beijing. IFMBE Proceedings. 2012; 39:286-289.
- [12] Carvalho HC, Melo M; Lima C, Zângaro RA. Dissolved ozone in biological fluid monitored by optical device operating in the red-infrared region Ahead of Print DOI: 10.4322/rbeb.2014.008.
- [13] Knoch HG, Roschke W, Klug W. Ozone/oxygen therapy in proctology. *OzoNachrichten*. 1987; 6:51–70.
- [14] International Scientific Committee of Ozonotherapy (ISCO3). Ozone Therapy and Its Scientific Foundations. [internet]. 2012 Nov. Available from: <<http://www.isco3.org>>.
- [15] Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Re, L. et al. Guía para el uso médico del ozono.
- [16] Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett*. 2000; 486: 10-13.
- [17] Palacios DAB, Silveira Landulfo Jr., Zângaro RA. Estudio analítico de aceite de girasol ozonizado por Espectroscopia Raman Dispersiva. In: Congreso Latino Americano de Engenharia Biomédica, 2011, Cuba. Springer Verlag, 2011.
- [18] Sartori HE. Ozone the eternal purifier of the earth and cleanser of all living beings. Life Science Foundation: Flórida; 1994.
- [19] Ogata A, Nagahata H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci*. 2000; 62:681-86.
- [20] Pastoriza JM. El ozono - forma de aplicación tópica en distintas patologías, en equinos deportivos. 2002. [cited 2014 May 04] Available from: <<http://www.remonta.mil.ar/content/trabajo001.htm>>. Acesso em: 04 mar. 2014.
- [21] Alves GES, Abreu, JMG, Ribeiro Filho JD, et al. Efeitos do ozônio nas lesões de reperusão do jejuno em equinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. 2004; 56:433-37.

- [22] Scrollavezz AP, Ferrari F, Martini FM et al. Ozone treatment and blood lactate variation after thoroughbred racehorses. In: Proceedings of World Equine Veterinary Association Mondial Congress, 5; 1997; Padova. p. 466.
- [23] Haddad MA, Souza MV, Hincapie JJ, Ribeiro Junior JI, Ribeiro Filho JD, Benjamin LA. Profile of blood biochemistry components in horses treated with ozone therapy. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2009; 61(3):539-46.
- [24] Teixeira LR, Luna SPL, Taffarel MO, Lima AFM, Sousa NR, Joaquim JGF, Freitas PMC. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal.* 2013; 197(3):794–99.
- [25] Han HJ, Jang HY, Lee B, Yoon JH, Jang SK, Choi SH, Jeomg SW. Fluorescopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intravertebral disc herniations in dogs. *In Vivo.* 2007; 21:609-13.
- [26] Zamora ZR, Torres D, Souza M, Hernandez D, Hernandez F. Oral Oleozon, is an effective treatment in experimental giardiasis. *Revista CENIC Ciências Biológicas.* 2006; 37:45-48.
- [27] Rodriguez ZBZ, Alvarez RG, Guanche D, Merino N, Rosales FH, Cepero SM, Gonzalez YA, Schulz S. Antioxidant Mechanism is involved in the Gastroprotective Effects of Ozonized Sunflower Oil in Ethanol-Induced Ulcers in Rats. *Mediators of Inflammation.* 2006; 2007:1-6.
- [28] González R, Borrego A, Zamora Z, Romay C, Hernández F, Menéndez S, Montero T, Rojas E. Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Mediators of Inflammation.* 2004; 13(5-6):307-312.
- [29] Fedler CB, Francis R, Parekh D, Blanchet S. Review of Potential Onsite Wastewater Disinfection Technologies. Civil and Environmental Engineering. Department Texas Tech University. Lubbock, TX 79409, 2012.
- [30] Colindres PH, Madeira Y, Reguera E. Removal of Reactive Black 5 form aqueous solution by ozone for water reuse in textile dyeing processes, *Desalination.* 2010; 258:154-158.
- [31] Leal PVB et al. Estudo da adsorção do corante azul de metileno em resíduos de babaçu, *Journal of Biotechnology and Biodiversity.* 2012; 3(4):166-171.
- [32] Zângaro RA, Carvalho HC, Fernandes AB, Lima CJ, Alves LP. Efeito do Ozônio em Corantes, submetido ao XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, Uberlândia-MG.

- [33] Magara Y, Itoh M, Morioka T. Application of Ozone to Water Treatment and Power Consumption of Ozone Generating Systems. *Progress in Nuclear Energy*. 1995; 29:175-182.
- [34] Passos, TM, da Silva LHM, Marmo L, Zângaro RA, Santos RS, Fernandes FB, Lima CJ, Fernandes AB. Comparative analysis of ozone and ultrasound effect on the elimination of *Giardia* spp. cysts from wastewater. *Ozone: Science & Engineering*. 2014; 36:140108064530002.
- [35] Sheffer S, Esterson GL. Mass Transfer and Reaction Kinetics in the Ozone/Tap Water System, *Wat. Res.* 1982; 16:383-389.
- [36] Farooq S, Ahmed M. *Water Research*. 1989; 23(7):809-15.

Biologia Computacional e Engenharia Biomédica

Paulo Eduardo Ambrósio e Carla Martins Kaneto

Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA, Brasil. E-mail: peambrosio@uesc.br

Resumo

A biologia computacional é atualmente uma área em franca expansão, que vem despertando o interesse de pesquisadores de diferentes campos. Seu constante e crescente desenvolvimento depende diretamente da apropriação de conceitos e conhecimentos da biologia, matemática, física e computação. No campo da engenharia biomédica, a biologia computacional se apresenta como uma coadjuvante de grande destaque na geração de novos conhecimentos de forte impacto científico e social. Buscando apresentar a diversidade de linhas de atuação no campo da biologia computacional, o presente trabalho traz uma pequena amostra dos recentes avanços científicos proporcionados por estudos na área.

Palavras-chave: *Biologia computacional, bioinformática, genômica computacional, biologia de sistemas*

Abstract

Computational biology is currently an area in full expansion, which has aroused the interest of researchers from different fields. His constant and increas-

ing development directly depends on the appropriation of concepts and knowledge of biology, mathematics, physics and computing. In the field of biomedical engineering, the computational biology is presented as a supporting the generation of new knowledge of strong scientific and social impact. Seeking to present the diversity of lines in the field of computational biology, this work provides a small sample of recent scientific advances provided by studies in the area.

Keywords: *Computational biology, bioinformatics, computational genomics, systems biology.*

Introdução

Os avanços científicos alcançados em diversas áreas do conhecimento biológico conjuntamente com o aprimoramento da computação científica têm promovido um desenvolvimento sem precedentes no campo da engenharia biomédica. Neste desenvolvimento, destacam-se os estudos na área da biologia computacional.

Um dos grandes desafios da biologia computacional para o século XXI é a produção de ferramentas que suportem todo o ciclo da pesquisa biomédica, desde a aquisição dos dados, curadoria, análise e visualização das informações, assim como a integração de todos os resultados e dados obtidos.

Novas técnicas de processamento de dados ou informações biológicas, modelagem e simulação computacional de sistemas biológicos, permitem o desenvolvimento de inovações tecnológicas aplicadas à biologia capazes de prever com alto grau de confiabilidade o comportamento de sistemas biológicos frente a perturbações provenientes de doenças ou intervenções humanas. O desenvolvimento de tais inovações depende, em primeiro lugar, de poder integrar diversos grupos altamente capacitados de pesquisadores em diversas áreas do conhecimento interessados no seu desenvolvimento. Além disso, depende também de uma adequada infra-estrutura (humana e de sistemas computacionais) capaz de atender as necessidades requeridas por estas atividades.

Neste contexto, as pesquisas no campo da biologia computacional buscam proporcionar a integração de conhecimentos interdisciplinares, com destaque

para as áreas de computação avançada, biologia, genética, matemática aplicada, física e biotecnologia, com o objetivo de alcançar tal desenvolvimento tecnológico.

Biologia Computacional

Conceitualmente, a biologia computacional pode ser vista como um campo de estudo interdisciplinar que utiliza conceitos da computação avançada, matemática aplicada, física e estatística para promover e auxiliar a solução de problemas biológicos.

A biologia computacional engloba estudos nas áreas de bioinformática, modelagem e simulação de sistemas biológicos, interpretação e visualização de dados biológicos, armazenamento digital de informações biológicas, mineração em bases de dados biológicos, reconhecimento e classificação de padrões em dados biológicos.

As áreas da biologia mais comumente beneficiadas com os estudos da biologia computacional incluem a genômica, a biologia sistêmica e a biologia estrutural.

A **genômica** é uma subárea da genética molecular que busca avaliar o fenótipo de uma célula ou de um organismo em associação com alterações estruturais do genoma. Depende diretamente do uso da informática, uma vez que atua com a análise de grande volume de dados provenientes do DNA, RNA e proteínas. Trata-se de uma área em que são aplicadas técnicas de recombinação no DNA, métodos de sequenciamento de DNA e bioinformática para sequenciar, montar e analisar a função e a estrutura do genoma, inclusive para determinação da seqüência total de DNA de organismos e mapeamento genético. Também estão incluídos estudos de fenômenos intragenômicos como heterose, epistasia, pleiotropia e outras interações entre diferentes *loci* e alelos do genoma.

A **biologia sistêmica** estuda as interações entre os elementos constituintes de um sistema biológico desde sua caracterização (RNAs, proteínas, genes), a interconexão destes elementos, e a compreensão do organismo como um todo. Trata-se de um campo interdisciplinar que investiga interações complexas dentro dos sistemas biológicos, usando uma abordagem holística, em vez do reducionismo tradicional. Este conceito tem sido amplamente utilizado nas ciências biológicas em uma variedade de contextos com o objetivo de modelar e desco-

brir propriedades de diferentes tipos celulares, tecidos e organismos que funcionam como um sistema, cuja descrição teórica só é possível através de técnicas que geralmente envolvem redes metabólicas ou redes de sinalização, fazendo uso de modelos matemáticos e computacionais.

A **biologia estrutural**, por sua vez, é um ramo da biologia molecular, bioquímica e biofísica que investiga a estrutura de macromoléculas biológicas, especialmente proteínas e ácidos nucléicos. Trata-se do estudo de como essas estruturas são formadas e de como suas alterações podem afetar as funções dessas macromoléculas, fundamentais para o desenvolvimento da maioria das atividades celulares. Essa capacidade é bastante dependente da forma tridimensional específica das macromoléculas que, por sua vez, está intimamente relacionada a sua composição básica ou estrutura primária, sendo portanto, um assunto de grande interesse em grande parte dos estudos biológicos.

Recentes Avanços em Biologia Computacional

Com o intuito de apresentar a abrangência dos estudos em biologia computacional, destacamos alguns resultados científicos recentes encontrados por busca não exaustiva em periódicos de relevância na área.

Vlachakis *et al.* [1] apresentam uma interessante revisão sobre simulação em dinâmica molecular, na qual descrevem por meio do estado da arte, o campo da biologia computacional como responsável por significativas mudanças nos estudos sobre a estrutura das proteínas.

Sun *et al.* [2] destacam a importância da bioinformática e da biologia de sistemas para o conhecimento do mecanismo de regulação gênica, por meio da predição de sequências de microRNAs e seus genes-alvo. Apresentam uma revisão sobre os miRNAs voltada especificamente para as pesquisas em engenharia biomédica.

Fortney e Jurisica [3] abordam a mudança nas pesquisas clínicas relacionadas ao câncer ocorridas após a introdução das técnicas de análise de microarrays e espectrometria de massa, que proporcionaram a descoberta de marcadores moleculares de subtipos de câncer e metástase. Discutem também a importância da biologia computacional no tratamento do grande volume de dados gerado por estas técnicas, com a criação de novos softwares e métodos analíticos.

Ridder *et al.* [4] apresentam os conceitos da área de reconhecimento de padrões como uma importante fonte de recursos para aplicações em bioinformática, destacando a análise de dados de microarray, espectrometria de massa, seleção de marcadores e predição de estruturas. Entretanto, analisam em profundidade os principais problemas e armadilhas comuns na aplicação e interpretação de resultados, quando os conceitos não são aplicados de forma adequada, principalmente pelo fato da grande diversidade na formação dos pesquisadores da área.

Com a proposta de auxiliar na compreensão dos processos moleculares subjacentes a progressão de doenças, Nygard *et al.* [5] apresentam um novo método para identificação de grupos de moléculas conectadas a partir de um conjunto de genes diferencialmente expressos. O método apresentado utiliza a estatística bayesiana para identificar grupos de genes co-regulados com base em dados de microarray. O agrupamento é realizado pela técnica de Monte Carlo e cadeias de Markov. Como estudo de caso, o método foi aplicado a um conjunto de dados de microarray relacionado à insuficiência cardíaca, apresentando resultados de simulações melhores que os métodos tradicionais, especialmente em pequenas amostras.

Considerando que o reconhecimento automatizado de microRNAs baseado em características de seus precursores (pre-miRNA) é uma tarefa computacionalmente complexa, podendo tornar-se inviável para grandes genomas, Lopes *et al.* [6] apresentam um estudo comparativo do desempenho da classificação obtida por diferentes algoritmos de treinamento comumente utilizados, e propõem um conjunto de recursos com custo computacional reduzido como base para o desenvolvimento de novas ferramentas de previsão ab-initio pre-miRNA eficientes.

Reisdorph *et al.* [7] destacam a importância de um efetivo aprendizado das técnicas da genômica e da proteômica, por parte dos pesquisadores da área biomédica. Apresentam ainda um modelo de treinamento especialmente desenvolvido para integrar os modelos baseados em técnicas experimentais com a informática.

Sela-Culang *et al.* [8] introduzem uma proposta de abordagem combinando as técnicas experimental e computacional para o mapeamento de pontos de ligação de células B, proporcionando a caracterização de anticorpos para fins terapêuticos.

Novos conhecimentos acerca da saúde cardíaca foram proporcionados por estudos advindos da biologia de sistemas e da bioinformática, destacam Arrel *et al.* [9], como a previsão de insuficiência cardíaca, diagnóstico e terapia baseados na modelação e análise proteômica.

Jordan *et al.* [10] propõem um método computacional para previsão de variantes genéticas detectadas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. O modelo é baseado na técnica de regressão vetorial e emprega padrões filogenéticos e estruturais específicos de genes envolvidos nesta patologia. Os resultados apresentados mostram um efetivo desempenho do método, indicando seu emprego no suporte ao uso clínico de previsões automáticas.

Com o conceito de que a inferência da estrutura do operon é crucial para o entendimento das redes reguladoras de genomas procarióticos, e que as condições ambientais causam mudanças nesta estrutura em diversas espécies bacterianas, Fortino *et al.* [11] propõem um novo método de classificação integrando perfis de transcriptomas baseados em sequências de RNA para identificar com precisão os operons que são expressos sob um condição de medida.

A proposta de um ambiente computacional voltado ao estudo da reconstrução de genomas antigos é apresentada por Schubert *et al.* [12]. A proposta busca minimizar problemas de processamento encontrados nos estudos na área da paleogenômica, como por exemplo, a necessidade de uso de diferentes ferramentas computacionais em várias etapas do processamento.

Voltado ao estudo sobre as forças ecológicas envolvidas na definição da composição do microbioma humano e sua associação ao hospedeiro, Levy e Borenstein [13] apresentam resultados de uma abordagem integrando a metagenômica e a biologia de sistemas para modelar espécies componentes da microbiota humana e inferir interações metabólicas entre elas.

Tratando de uma técnica computacional específica para classificação de padrões, Wang *et al.* [14] propõem a utilização de redes bayesianas na predição de interações proteína-proteína. Descrevem a aplicação da técnica na descoberta de biomarcadores proteicos carcinoma hepatocelular, auxiliando nos estudos sobre os mecanismos de desenvolvimento e progressão desta patologia.

Silva *et al.* [15] apresentam a utilização da técnica de redes neurais artificiais para previsão e reconhecimento de promotores gênicos em sequências de nucleotídeos com resultados satisfatórios. A proposta levou em consideração o bom desempenho desta técnica computacional no reconhecimento de padrões imprecisos e incompletos, característicos das sequências de promotores.

Wong *et al.* [16] propõem um novo método para identificação do local da proteína de ligação em um desenho de medicamento baseado em estrutura. O méto-

do proposto baseia-se na técnica de máquinas de vetor de suporte para determinar e agrupar os sítios de ligação mais susceptíveis, levando em consideração características geométricas, potenciais de interação, taxa de conservação e propriedades de vizinhança. Apresentam resultados de melhora na taxa de acerto entre 60% e 80% em comparação com métodos tradicionais, para o caso avaliado.

Silveira *et al.* [17] descrevem a proposta de uma ferramenta baseada na técnica de aprendizagem supervisionada com o objetivo de melhorar a qualidade e a confiabilidade das anotações de enzimas ao longo do tempo. O método proposto foi avaliado experimentalmente, mostrando-se viável como um método complementar automático a ser utilizado em conjunto com outras técnicas.

Wanderley *et al.* [18] apresentam estudo sobre a previsão de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante que consistiu em avaliar um conjunto de treinamento de um classificador formado por dados de expressão gênica envolvidos em tumores de mama para determinação de resposta patológica completa.

Zang *et al.* [19] propõem um método computacional para inferir com precisão as relações subjacentes entre um determinado fator de transcrição e seus genes-alvo. O método proposto é indicado como ferramenta de apoio na previsão de componentes dos módulos de regulação em que qualquer gene candidato esteja envolvido, proporcionando assim uma abordagem experimental mais racionalizada para a validação biológica.

Faccioli *et al.* [20] apresentam a aplicação de um algoritmo evolutivo para previsão de estrutura terciária de proteínas, indicando resultados significativos, com a obtenção de estruturas semelhantes às nativas nos testes realizado. A abordagem proposta apresenta-se como uma alternativa viável em relação a técnicas tradicionais.

Na área da modelagem computacional, Galante *et al.* [21] apresentam estudo utilizando técnicas de análise comparativa de modelos tridimensionais gerados a partir da sequência primária do genoma do agente causador da doença conhecida como vassoura-de-bruxa, que atinge plantações de cacau.

Meng *et al.* [22] apresentam um estudo sistemático sobre as aplicações da análise por transformada *wavelet* em questões da bioinformática do câncer. Destacam a significativa relevância desta ferramenta de análise matemática uma vez que, do ponto de vista da área de processamento de sinais, as unidades biológicas de informação apresentam as características básicas de sinais unidi-

mensionais. Neste contexto, são discutidas várias abordagens para representar numericamente os dados de sequências biológicas.

Pennings [23] descreve um modelo baseado em dinâmica populacional e genética populacional para avaliar a resistência a drogas no tratamento do HIV. O modelo foi empregado na análise de três situações: a partir da terapia tripla de drogas, do tratamento com uma dose única de nevirapina, e na interrupção do tratamento.

Vukicevic *et al.* [24] propõem uma arquitetura baseada na implementação de métodos computacionais para o acompanhamento de terapia cardíaca após implante de stents convencionais e estimar o risco de reestenose intra-stent. Foi realizada uma reconstrução tridimensional das artérias coronárias por meio da fusão de imagens de angiografia de raios-X e ultrassom intravascular. Com o modelo construído, realizaram a simulação da progressão de placas com base na técnica de elementos finitos com condições de contorno realistas. Os resultados obtidos foram comparados com medições reais, apresentando-se adequados ao acompanhamento do progresso da doença.

Destacando a importância da modelagem computacional para a descoberta de novas estruturas e formulação de novos conceitos, Park *et al.* [25] apresentam um método desenvolvido para modelar a relação linear entre a expressão gênica e as características de seus elementos reguladores. Com a aplicação do método, indicam a descoberta de 24 fatores de transcrição diferencialmente expressos com significativa contribuição para o estudo da regulação da transcrição de células hematopoiéticas.

A modelagem computacional encontra grande aplicação em problemas onde a análise real é dificultada ou até impossibilitada por diferentes fatores, como por exemplo, os experimentos de eletrofisiologia celular que são normalmente realizados com miócitos não-humanos. O'Hara *et al.* [26] apresentam a proposta e validação de um modelo computacional preciso do potencial de ação do ventrículo humano não-doente.

Huang *et al.* [27] apresentam um estudo computacional com o objetivo de quantificar e comparar as distribuições de corrente elétrica e os perfis espaciais de recrutamento resultantes da combinação de eletrodos extra e intra-dural. No estudo, a distribuição do potencial elétrica é calculada por meio de um modelo de elementos finitos do canal espinhal humano.

Na linha da visualização científica, Basu *et al.* [28] propõem em método automático para detecção e visualização de diferenças fenotípicas entre classes de células, tendo como base a imagiologia microscópica de alta definição. Destacam, como estudo de caso, resultados eficientes obtidos na análise de padrões de distribuição da cromatina periférica nos núcleos de células extraídas de amostras de fígado e da tireóide.

O aumento no uso de sistemas automáticos de aquisição de imagens de microscopia tem gerado um grande volume de dados, sendo a maioria dos sistemas de análise adaptados para tipos específicos de exames, métodos e sondas. Uma forma de minimizar este problema é utilizar técnicas de reconhecimento de padrões. Neste contexto, Shamir *et al.* [29] apresentam uma revisão conceitual das tecnologias envolvidas no reconhecimento de padrões em imagiologia biológica e biomédica, e relacionam ferramentas de software baseadas nesta técnica.

Handfield *et al.* [30] propõem um método de análise não supervisionada para o reconhecimento de padrões de expressão de proteínas em um conjunto de imagens de microscopia de alta resolução. A análise é baseada em sete características biologicamente interpretáveis que são avaliadas em células identificadas automaticamente e cuja dependência em estágio celular é capturada por um modelo contínuo para o crescimento celular.

Jackson *et al.* [31] apresentam uma proposta de construção de modelos de proteínas em tempo real de aquisição de imagens, minimizando o tempo de aquisição e os efeitos da fotodegradação. Destacam os resultados obtidos em estudo envolvendo a classificação de padrões de localização subcelular de proteínas com economia de tempo de aquisição e armazenamento, sem perda de precisão.

Loo *et al.* [32] apresentam o desenvolvimento de um *framework* de análise automatizada para a construção e comparação de assinaturas quantitativas de padrões de localização subcelular de proteínas com base em imagens de microscopia. O conjunto de ferramentas produz mapas de localização de proteínas humanas interpretáveis que descrevem quantitativamente as semelhanças nos padrões de localização de proteínas e grandes compartimentos subcelulares, sem a necessidade de atribuição manual ou aprendizado supervisionado destes compartimentos.

Yu *et al.* [33] propõem uma abordagem integrativa para o problema de modelagem de padrões locais de absorção e retenção de pequenas moléculas membrana-permeantes empregada no desenvolvimento de agentes químicos de ação

direcionada para aplicações teraêuticas. Indicam que resultados de experiências in vivo foram consistentes com os resultados das simulações com o modelo proposto.

Li *et al.* [34] abordam o problema de classificação de proteínas com base em seu padrão subcelular. Apresentam uma metodologia composta por dois modelos discriminativos baseados em regressão logística, em um conjunto de imagens de imunofluorescência confocal. Afirmam, como resultado experimental, que os modelos propostos apresentaram maior exatidão na classificação da base de teste. Descrevem também [35] os resultados da abordagem automatizada desenvolvida com a técnica de agrupamento hierárquico auxiliando na anotação e reagrupamento das proteínas.

A modelagem e simulação baseada em imagens biológicas têm por objetivo a construção de modelos de sistemas biológicos. Sbalzarini [36] introduz a área da modelagem baseada em imagens biológicas, utilizando como exemplo a simulação por computador da difusão no retículo endoplasmático.

Carvalho *et al.* [37] apresentam os resultados de uma análise baseada em espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier associada a regressão dos mínimos quadrados parciais utilizada para diagnosticar artrite reumatóide a partir de soro humano.

Técnicas recentes de imagens médicas de alta resolução permitem significativos avanços na representação geométrica de estruturas internas de órgãos e outros elementos, como tumores, auxiliando no diagnóstico de patologias. Stamatelos *et al.* [38] propõem uma metodologia de análise computacional, mineração de dados e reconstrução gráfica da vasculatura de tumores relacionados a câncer de mama, permitindo maior eficiência no processamento computacional das imagens geradas por tomografia computadorizada.

Yang [39] apresenta uma revisão sobre os avanços na área de informática de imagens biológicas destinados a entender comportamentos espaço-temporais de processos celulares e mapear esta dinâmica.

Uma abordagem comumente utilizada na bioinformática é a construção de sistemas computacionais extensíveis e de baixa manutenção, capazes de suportar novas ferramentas e formatos de dados desenvolvidos. Nesta linha de atuação, Rodrigues *et al.* [40] propõem a implementação de *pipelines* extensíveis baseadas em grafos, compostas automaticamente por meio da compilação de

um conjunto especializado de ferramentas sob demanda, de acordo com a funcionalidade necessária.

Um grande desafio dos sistemas automatizados de representação, segmentação e classificação de cariótipos é a sobreposição de cromossomos nas imagens de metáfase. Neste contexto, Munot *et al.* [41] propõem um algoritmo baseado na técnica de triangulação de Delaunay para identificar automaticamente o número de sobreposições em um agrupamento e determinar os pontos de corte apropriados. O algoritmo foi testado em 240 casos de sobreposição, com resultados satisfatórios na resolução de até seis sobreposições.

Levando em conta a grande quantidade de dados disponibilizados em diferentes bases, Sharma e Surolia [42] apresentam uma compilação de ferramentas e recursos voltados à bioinformática, utilizando como estudo de caso as bases com dados de micobactérias. Nesta mesma linha, Sundaramurthi *et al.* [43] apresentam uma análise dos recursos de bioinformática destinados ao auxílio no desenvolvimento de medicamentos contra a tuberculose.

A área de processamento de linguagem natural encontra um vasto campo de estudo no que se relaciona ao reconhecimento automatizado de textos na literatura biomédica, em especial quando tratam de informações genéticas. Nesta linha, Li *et al.* [44] apresentam uma abordagem por métodos híbridos de classificação com resultados eficientes na tarefa de marcação de genes.

González-Nilo *et al.* [45] apresentam uma visão inovadora da bioinformática e da química computacional como recursos de apoio ao processamento e análise de informações geradas pela nanobiotecnologia aplicada às ciências da vida.

Sarkar *et al.* [46] abordam a perspectiva da bioinformática translacional como um área que se apropria dos conceitos da bioinformática e da informática biomédica para o estudo de doenças complexas e o conhecimento de suas bases genéticas.

Conclusão

Significativas mudanças de paradigmas foram possíveis nos últimos anos com o conhecimento proporcionado pelos estudos nas áreas de genômica e biologia de sistemas, sendo a área da biologia computacional direta ou indiretamente responsável por grande parte da geração desse conhecimento. Entretanto,

to, muitos conceitos ainda precisam ser aprimorados e novos conhecimentos serem gerados.

A biologia computacional está diante de um cenário fértil para o desenvolvimento de uma biologia moderna centrada na análise de sistemas complexos, com atuação em duas frentes principais: a disponibilização de ferramentas computacionais eficientes para analisar, integrar e interpretar grandes volumes de dados biológicos; e a indução da formulação de novos conceitos em questões biológicas de alta relevância.

Agradecimentos

Ao Núcleo de Biologia Computacional e Gestão de Informações Biotecnológicas (NBCGIB) da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) - <http://nbcgib.uesc.br>

Referências

- [1] Vlachakis D, Bencurova E, Papangelopoulos N, Kossida S. Current state-of-the-art molecular dynamics methods and applications. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2014; 94:269-313.
- [2] Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. microRNA: a master regulator of cellular processes for bioengineering systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2010;12:1-27.
- [3] Fortney K, Jurisica I. Integrative computational biology for cancer research. *Human Genetics*. 2011;130:465-81.
- [4] Ridder D, Ridder J, Reinders MJT. Pattern recognition in bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*. 2013;14(5):633-47.
- [5] Nygard S, Reitan T, Clancy T, Nygaard V, Bjornstad J, Skrbic B, Tonnessen T, Christensen G, Hovig E. Identifying pathogenic processes by integrating microarray data with prior knowledge. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:115.
- [6] Lopes ION, Schliep A, Carvalho APLF. The discriminant Power of RNA features for pre-miRNA recognition. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:124.

- [7] Reisdorph N, Stearmen R, Kechris K, Phang TL, Reisdorph R, Prenni J, Erle DJ, Coldren C, Schey K, Nesvizhskii A, Geraci M. Hands-on workshops as an effective means of learning advanced technologies including genomics, proteomics and bioinformatics. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2014;11(6):368-77.
- [8] Sela-Culang I, Benhnia MR, Matho MH, Kaefer T, Maybeno M, Schlossman A, Nimrod G, Li S, Xiang Y, Zaiou D, Crotty S, Ofra Y, Peters B. Using a combined computational-experimental approach to predict antibody-specific B cell epitopes. *Structure*. 2014;22(4):646-57.
- [9] Arrell DK, Lindor JZ, Yamada S, Terzic A. KATP channel-dependent metabo-proteome decoded: systems approaches to heart failure prediction, diagnosis, and therapy. *Cardiovascular Research*. 2011;90:258-66.
- [10] Jordan DM, Kiezun A, Baxter SM, Agarwala V, Green RC, Murray MF, Pugh T, Lebo MS, Rehm HL, Funke BH, Sunyaev SR. Development and validation of a computational method for assessment of missense variants in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88:183-92.
- [11] Fortino V, Smolander OP, Auvinen P, Tagliaferri R, Greco D. Transcriptome dynamics-based operon prediction in prokaryotes. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:145.
- [12] Schubert M, Ermini L, Sarkissian CD, Jónsson H, Ginolhac A, Schaefer R, Martin MD, Fernández R, Kircher M, McCue M, Willerslev E, Orlando L. Characterization of ancient and modern genomes by SNP detection and phylogenomic and metagenomic analysis using PALEOMIX. *Nature Protocols*. 2014;9(5):1056-82.
- [13] Levy R, Borenstein E. Metagenomic systems biology and metabolic modeling of the human microbiome: from species composition to community assembly rules. *Gut Microbes*. 2014;5(2).
- [14] Wang J, Zuo Y, Liu L, Man Y, Tadesse MG, Ransom HW. Identification of functional modules by integration of multiple data sources using a bayesian network classifier. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(2):206-17.
- [15] Silva SA, Gerhardt GJL, Echeverrigaray S. Rules extraction from neural networks applied to the prediction and recognition of prokaryotic promoters. *Genetics and Molecular Biology*. 2011;34(2):353-60.
- [16] Wong GY, Leung FHF, Ling SH. Prediction protein-ligand binding site using support vector machine with protein properties. *IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2013;10(6):1517-29.
- [17] Silveira SA, Melo-Minardi RC, Silveira CH, Santoro MM, Meira-Jr W. ENZY-MAP: Exploiting protein annotation for modeling and predicting EC number changes in UniProt/Swiss-Prot. *Plos One*. 2014;9(2):e89162.

- [18] Wanderley MFD, Torres LCB, Natowicz R, Braga AP. A maximum margin-based kernel width estimator and its application to the response to neoadjuvant chemotherapy. *Brazilian Journal of Biomedical Engineering*. 2014;30(1):17-26.
- [19] Zhang Y, Xuan J, Reyes BG, Clarke R, Ransom HW. Reconstruction of gene regulatory modules in cancer cell cycle by multi-source data integration. *Plos One*. 2010;5(4):e10268.
- [20] Faccioli RA, Bortot LO, Delbem ACB. Multi-objective evolutionary algorithm NSGA-II for protein structure prediction using structural and energetic properties. *International Journal of Natural Computing Research*. 2014;4(1):43-53.
- [21] Galante RS, Taranto AG, Koblitz MGB, Góes-Neto A, Pirovani CP, Cascardo JCM, Cruz SH, Pereira GAG, Assis SA. Purification, characterization and structural determination of chitinases produced by *moniliophthora perniciosa*. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 2012;84(2):469-86.
- [22] Meng T, Soliman AT, Shyu ML, Yang Y, Chen SC, Iyengar SS, Yordy JS, Iyengar P. Wavelet analysis in current cancer genome research: a survey. *IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2013;10(6): 1442-59.
- [23] Pennings PS. Standing genetic variation and the evolution of drug resistance in HIV. *Plos Computational Biology*. 2012;8(6):e1002527.
- [24] Vukicevic AM, Stepanovic NM, Jovicic GR, Apostolovic SR, Filipovic ND. Computer methods for follow-up study of hemodynamic and disease coronary artery by fusing IVUS and X-ray angiography. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2014;52(6):539-56.
- [25] Park SJ, Umemoto T, Saito-Adachi M, Shiratsuchi Y, Yamato M, Nakai K. Computational promoter modeling identifies the modes of transcriptional regulation in hematopoietic stem cells. *Plos One*. 2014;9(4):e93853.
- [26] O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *Plos Computational Biology*. 2011;7(5):e1002061.
- [27] Huang Q, Oya H, Flouty OE, Reddy CG, Howard-III MA, Gillies GT, Utz M. Comparison of spinal cord stimulation profiles from intra- and extradural electrode arrangements by finite element modeling. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2014;52(6): 531-8.
- [28] Basu S, Kolouri S, Rohde GK. Detecting and visualizing cell phenotype differences from microscopy images using transport-based morphometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(9):3448-53.

- [29] Shamir L, Delaney JD, Orlov N, Eckley DM, Goldberg IG. Pattern recognition software and techniques for biological image analysis. *Plos Computational Biology*. 2010;6(11):e1000974.
- [30] Handfield LF, Chong YT, Simmons J, Andrews BJ, Moses AM. Unsupervised clustering of subcellular protein expression patterns in high-throughput microscopy images reveals protein complexes and functional relationships between proteins. *Plos Computational Biology*. 2013;9(6):e1003085.
- [31] Jackson C, Glory-Afshar E, Murphy RF, Kovacevic J. Model building and intelligent acquisition with application to protein subcellular location classification. *Bioinformatics*. 2011;27(13):1854-9.
- [32] Loo LH, Laksameethanasan D, Tung YL. Quantitative protein localization signatures reveal an association between spatial and functional divergences of proteins. *Plos Computational Biology*. 2014;10(3):e1003504.
- [33] Yu J, Zheng N, Mane G, Min KA, Hinestroza JP, Zhu H, Stringer KA, Rosania GR. A cell-based computational modeling approach for developing site-direction molecular probes. *Plos Computational Biology*. 2012;8(2):e1002378.
- [34] Li J, Xiong L, Schneider J, Murphy RF. Protein subcellular location pattern classification in cellular images using latent discriminative models. *Bioinformatics*. 2012;28(ISMB):i32-i39.
- [35] Li J, Newberg JY, Uhlén M, Lundberg E, Murphy RF. Automated analysis and reannotation of subcellular locations in confocal images from the human protein atlas. *Plos One*. 2012;7(11):e50514.
- [36] Sbalzarini IF. Modeling and simulation of biological systems from image data. *Bioessays*. 2013;35:482-90.
- [37] Carvalho CS, Andrade LEC, Keusseyan SP, Rangel JL, Ferreira-Strixino J, Martin AA, Raniero LJ. Study of advanced rheumatoid arthritis. *Brazilian Journal of Biomedical Engineering*. 2014;30(1):54-63.
- [38] Stamatelos SK, Kim E, Pathak AP, Popel AS. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions. *Microvascular Research*. 2014;91:8-21.
- [39] Yang G. Bioimage informatics for understanding spatiotemporal dynamics of cellular processes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: System Biology and Medicine*. 2013;5(3):367-80.
- [40] Rodrigues MR, Magalhães WCS, Machado M, Tarazona-Santos E. A graph-based approach for designing extensible pipelines. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:163.

- [41] Munot MV, Mukherjee J, Joshi M. A novel approach for efficient extrication of overlapping chromosomes in automated karyotyping. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2013;51(12):1325-38.
- [42] Sharma D, Surolia A. Computational tools to study and understanding the intricate biology of mycobacteria. *Tuberculosis*. 2011;91:273-6.
- [43] Sundaramurthi JC, Brindha S, Reddy TBK, Hanna LE. Informatics resources for tuberculosis: towards drug discovery. *Tuberculosis*. 2012;92:133-8.
- [44] Li L, Fan W, Huang D, Dang Y, Sun J. Boosting performance of gene mention tagging system by hybrid methods. *Journal of Biomedical Informatics*. 2012;45:156-64.
- [45] González-Nilo F, Pérez-Acle T, Guínez-Molinos S, Geraldo DA, Sandoval C, Yévenes A, Santos LS, Laurie VF, Mendoza H, Cachau RE. Nanoinformatics: an emerging area of information technology at the intersection of bioinformatics, computational chemistry and nanobiotechnology. *Biological Research*. 2011;44:43-51.
- [46] Sarkar IN, Butte AJ, Lussier YA, Tarczy-Hornoch P, Ohno-Machado L. Translational bioinformatics: linking knowledge across biological and clinical realms. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2011;18:354-7.

Bioelectrical Impedance: Concepts, Applications and New Perspectives

P. Bertemes-Filho¹, A. S. Paterno¹ and Ø. G. Martinsen²

¹ Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, Brasil.

² University of Oslo, Oslo, Norway.

E-mail: pedro.bertemes@udesc.br

Introduction

The medical technologies have been growing since the last decades with the launch of new generation diagnostic equipments, characterized by mobility, virtualization, homecare and costs. The electrical impedance spectroscopy (EIS) technique has been considered one of such innovative technologies which have contributed to decrease costs and time for characterizing biological materials, and supporting intelligence and many other relevant clinical technologies, such as: detection of cancerous tissues, tumors, meningitis and brain cellular oedema. EIS has also been used to analyze bovine milk quality and body composition, among others.

This book chapter contains the basic physics phenomena of the technique, the measuring technique and the models for data analysis. It also contains a quick review of the applications, explaining the technology and the clinical data involved. The last section shows new trends on bioinstrumentation and signal processing applied to the area and describes the concept of an intelligent impedance probe for clinical applications.

Basic concepts

Electrical bioimpedance is all about the passive electrical properties of biological materials and deals with the ability of the material to oppose (impede) electric current [1]. Bioimpedance serves as an indirect transducing mechanism for physiological events and, as the output of a generic impedance measuring system is an electrical signal, one can even regard such systems as sensors.

The basis of impedance measurements is Ohm's law: $\mathbf{J}=\sigma\mathbf{E}$, which is a common approximation to the current density \mathbf{J} by assuming the current simply proportional to the electric field \mathbf{E} and the electrical conductivity σ . It can also be written, in practice, by $\mathbf{V}=\mathbf{Z}\mathbf{I}$, where \mathbf{V} is the potential difference across the two points, \mathbf{I} is the current through the conductor in units of amperes and \mathbf{Z} is the impeditivity of the conductor in terms of ohms. You can use a constant amplitude voltage and measure the current in the circuit, which will basically give you the electrical admittance $\mathbf{Y}=\mathbf{G}+j\mathbf{B}$. The conductance \mathbf{G} (Siemens) represents the conduction of free ions at DC and low frequency AC in addition to any dielectric loss at higher frequencies. The susceptance \mathbf{B} (Siemens) is physically in parallel with the conductance, and is due to capacitive or inductive currents. In biological tissue, the susceptance will typically be dominated by capacitance.

The alternative is to use constant amplitude current and measure the voltage drop over the electrodes. The voltage drop will then be proportional to the impedance of the material: $\mathbf{Z}=\mathbf{R}+j\mathbf{X}$, which is the inverse of the admittance \mathbf{Y} . Here, the resistance \mathbf{R} (ohm) is physically in series with the reactance \mathbf{X} (ohm).

Knowing the geometry of the biomaterial makes it possible to compute material properties like conductivity, resistivity and permittivity from the measured data. The measurements can be performed in several different ways, using different electrode systems.

Electrodes

Whereas the charge carriers in the electronic instruments used for impedance measurements are electrons, the studied biomaterials will be predominantly ionic conductors. The electrode will then be the actual region of transfer

between electronic and ionic conduction. Since an ionic current implies transport of substance, the electrolytic zone near the metal surface may be depleted or filled with electrolyte species. A layer of ions will also build up at the metal surface and this electric double layer will, together with the depletion zone, determine the electrode polarization impedance. This impedance may often be of the same order as that of the studied material and hence a significant source of error. This problem can to a certain extent be overcome by the proper choice of electrodes and electrode system.

The two-electrode system

Figure 1 shows two versions of a two-electrode system, one using constant current and the other using constant voltage.

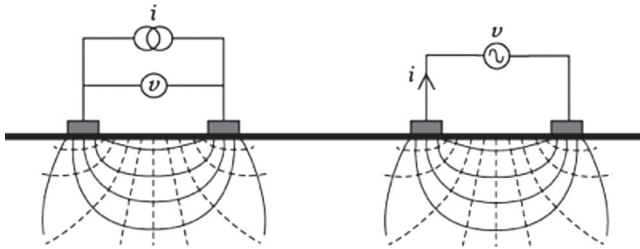


Figure 1: Basic two-electrode system utilizing constant current (left) or constant voltage (right).

Impedance measurements with the two-electrode system will have contributions from all layers conveying current between the metal surfaces of the two electrodes. The advantages of the two-electrode system are its simplicity and the fact that the measured volume often can be quite well defined. The latter is prerequisite for calculating material properties like resistivity, conductivity and permittivity.

There are strategies for eliminating the contribution of electrode polarization impedance from measured two-electrode bioimpedance data: Schwan [2] mentions four methods based on varying the distance between the electrodes, substituting the studied material by one with known electrical properties, extrapolation in the frequency domain, and using a four-electrode system, respectively. Kalvøy et al. [3] suggested another method for removal of electrode polar-

ization impedance from measured bioimpedance data. This method is based on plotting the measured data in the complex admittance plane and then extrapolating the dispersion of the biomaterial to low frequencies.

The three-electrode system

Adding a third electrode to a three-electrode system enables monopolar measurements. Figure 2 shows a basic system for skin measurements where constant voltage is obtained in the well-conducting, equipotential viable skin layers [4].

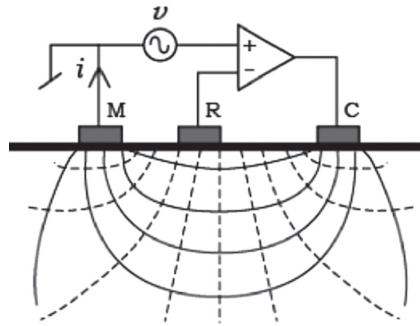


Figure 2: Basic three-electrode system with measuring (M), reference (R) and counter-current (C) electrodes.

In this setup, no current will pass through the reference electrode (due to the high input impedance of the operational amplifier), and hence there will be no voltage drop over the skin beneath this electrode. Consequently, the operational amplifier will produce the necessary potential to regulate the potential picked up by the reference electrode to the same level as the input potential v . At low frequencies, i.e. below 1 kHz where the stratum corneum has a much higher impeditivity than the deeper, viable skin layers, viable skin can be regarded as equipotential, and the measurement is hence effectively focused on the stratum corneum under the M-electrode alone [5].

The four-electrode system

Adding one more reference electrode to the three-electrode system, gives you a four-electrode system, as shown in figure 3. This system was described for AC measurements by Newberry in 1918 [6] and was later further developed for biological systems by Schwan [2]. It is now very commonly used and in many cases regarded as a patent way of doing segmental impedance measurements without the influence of elements such as electrode polarization impedance and skin.

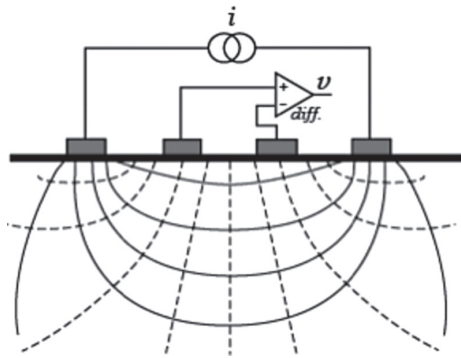


Figure 3: Basic four-electrode system with constant current setup.

The two outer electrodes in figure 3 drive the current through the biomaterial. The resulting potential difference over a segment between these electrodes is picked up by a differential amplifier using another set of electrodes. The general assumption is then that only the impedance of the segment “between the voltage pick-up electrodes” is measured, since the current through this segment is the applied current and the voltage is measured.

It is important to realize, however, that the four-electrode system used on a biomaterial is a two-port network and that the calculated impedance is actually the transfer function of this network. Consequently, the calculated impedance is the transfer impedance of the network. In other words, it is a measure of how much of the input signal is being picked up by the pick-up electrodes.

The sensitivity field of a four-electrode system is given by the dot product of the lead fields from the two sets of electrodes [7]. It is very important to have some idea of the sensitivity field of the four-electrode system you are using and

to be aware of the different possible pitfalls involved when using such a system [8]. When the sensitivity field is multiplied with the local impedivity, one gets the distribution of volume impedance density, which actually shows the contribution of each voxel to the measured impedance. This contribution can be positive or negative according to the corresponding sign of the sensitivity [9, 10]. Hence, an increase in the local impedivity may actually result in a decrease in the measured impedance if the sensitivity is negative in that specific volume. This is typically the case for parts of the volume between the current carrying electrodes and pick-up electrodes and this must be taken into account when designing the electrode system for a specific experimental set-up.

Be aware also that the three-electrode system is a combination of a two- and four-electrode system, and hence may be subject to some of the same difficulties. The two-electrode system, however, does not give negative sensitivity in any parts of the measured volume.

Dispersions

The frequency of some electrical property of the tissue, e.g. permittivity, is known as dispersion, which can be defined according to the mechanism causing dispersion. Different generating mechanisms cause different types of dispersion (α , β , γ). The three dispersion mechanisms were introduced by Schwan [11] in order to characterize the anomalous electric properties of biomaterials. At higher frequencies dispersion arises from the ability of molecules to re-orient in an applied field. Dispersions also occur at lower frequencies but their origin is less clear.

Thus it is expected that the electrical impedance Z of biological materials would be frequency-dependent over a wide range of frequencies. The origin of the α dispersion is still not well understood but it can be associated with tissue interfaces, such as membranes. Schwan [11] proposed that if the α dispersion is due to surface admittance, then it should be less dependent on the intracellular content but more dependent on the complex membrane surface structures.

Schawn [11] linked the β dispersion with the cellular structure of biological materials with low frequency properties caused by charging of the cell membranes. The γ dispersion results mainly from the dielectric relaxation of free wa-

ter. Figure 4 shows an idealized representation of these dispersions according to the relative permittivity of most biological tissue against frequency. This shows that the effective capacitance of tissue falls with increasing frequency.

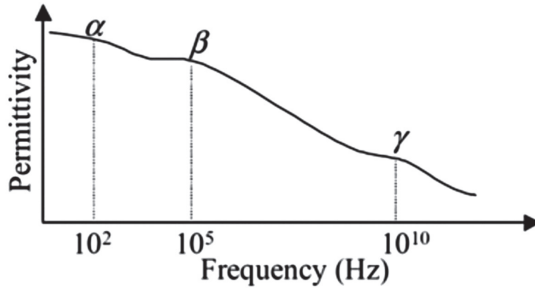


Figure 4: Theoretical impedance diagram showing α , β and γ dispersions for muscle tissue.

Models

A widely used, empirical equation for describing dispersion is the so-called Cole-equation [12]:

$$\mathbf{Z} = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}} \quad (1)$$

This equation produces a depressed circular arc in the complex impedance plane, and R_0 and R_{∞} are the low and high frequency intercepts of the arc with the real axis, respectively, τ is the time constant and α (values from 0 to 1) denotes the angle to the real axis of the tangent of the curve at the intercept (fig. 5).

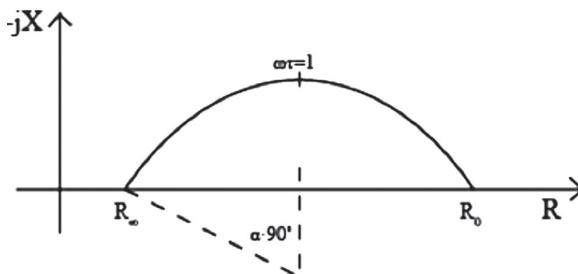


Figure 5: The Cole equation plotted in the complex impedance plane.

The Cole model does not comply with general relaxation theory and an alternative, more general equation has later been suggested [13].

Basic hardware

There are three major methods to measure tissue impedance over a wide frequency range: 1) changing the frequency of the drive current/voltage and measuring the voltage/current [14, 15]; 2) applying a current with a waveform containing multiple summed sine waves [16, 17]; 3) applying pulse or rectangular waves containing a broad spectral energy [18, 19].

Most transfer-impedance measurement systems use a constant amplitude sinusoidal current for the driving system. Hence the most important characteristic in this type of system is the accuracy of the current generators, which should have a constant output current over a wide range of frequencies and loads. The general principle of the system for measuring the resulting voltage in order to calculate the transfer impedance is shown in figure 6.

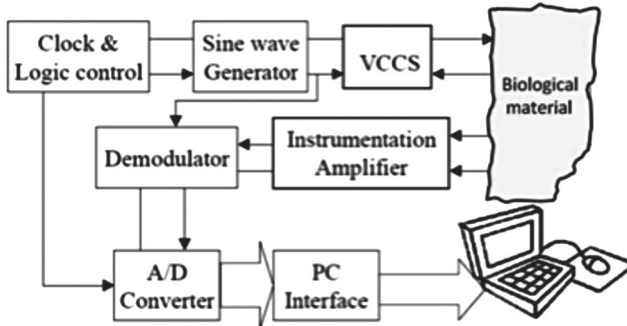


Figure 6: General concepts of a system to measure transfer impedance, where VCCS is the voltage-controller current source.

The VCCS circuit, also called current source, is an essential block in any bioimpedance measurement system. The measurement is based on the tetrapolar technique, where it is injected a multi-frequency sinusoidal current in the material under study by means of two electrodes and is measured a resulting voltage across the other two electrodes. The choice of injecting a current instead

of a voltage relies in the fact that the biological load and contact impedance are unknown. If a constant voltage is applied, the current increases as increasing the load and it can be harmful to patient if in vivo measurements are made. Furthermore, the injecting system has to meet the requirements regarding on accurately and on security.

One of its important and challenging features is to deliver constant current for a wide range of working loads with high signal to noise ratio and large bandwidth [20]. To ensure stable and accurate VCCS, high output impedance is required, which can be achieved by using operational amplifiers (Howland current sources) and transconductance amplifiers [21]. Most VCCS circuits use a modified Howland current source due to its high output impedance and high load voltage compliance [22, 23]. Usually, the biological load is floating and then a mirrored modified Howland current source is required in order to get higher output impedance and a better accuracy when measuring the differential voltage across the load.

The majority of the amplifiers used for measuring the potential across a load have differential inputs and a third input used as the reference potential for the amplifier. The reference is usually the amplifier ground and is connected to a third electrode placed on the tissue. The average of the voltage from the two differential inputs measured with respect to the reference electrode is called the common-mode voltage. It is very important that the instrumentation amplifier reject common-mode voltage. There are three important characteristics for a good instrumentation amplifier: high input impedance, high CMRR (common-mode rejection ratio) and low noise. Cable capacitances, stray capacitances from VCCS and from the instrumentation amplifier, and the input impedance of the instrumentation amplifier produce errors in the driven current and induce common-mode voltages. There are three major approaches for the reduction of these errors, such as: screen driving, active electrodes, and negative impedance circuits.

A demodulator is usually used to calculate the real and imaginary part of the measured impedance. Some systems use a multiplier, together with a low pass filter, instead of a demodulator only, if the phase shift across the load is required. Once the data are sampled and stored, the measurements can be recovered, processed and the transfer impedance can be calculated.

Applications

In practical terms, apart from the well-known medical applications, as discussed in the following sections, the bioimpedance analyzers could also be used to characterize virtually an unlimited number of materials. Such analyzers may suffer, however, from a potential lack of selectivity, requiring some customization of the used electrodes, probes or circuitry. There are computational procedures which could also be used in the determination of distortions in the acquired bioimpedance spectrum or in the improvement of selectivity. In addition, they could also be implemented to infer missing information in the acquired data. In this last case, for example, the systems of bioimpedance tomography that use multi-frequency excitation of samples can use algorithms to reconstruct images using signals from up to dozens of electrodes surrounding an analyzed tissue or biological material [24]. In such cases, one can infer the electrical information or even possible distortions in the bioimpedance spectrum, like the artefacts associated with parasitic capacitance from cables, or with the capacitance between electrode leads or even between different body segments and earth [25]. Such problems also inspired computational solutions for multi-frequency bioimpedance spectrometers, after the determination of a proper model to represent such distortions [26]. When considering a dispersion modeled by eq. (1), the electrical characteristics of the evaluated sample can be represented to a certain degree of accuracy by the set of parameters in a chosen dispersion function, for example, the Cole equation with R_0 , R_∞ , τ and α . Usually, one can use experimental data from multi-frequency bioimpedance spectrometers to the fitting of eq. (1), and characterize the biological tissue or sample from the obtained parameters. Methods of performing the fitting of the Cole function have already been published [27] showing the possibility of extracting some of the biological sample information from the Cole function parameters. The parameters may also be obtained by approximating the dispersion function using partial fraction expansion, as proposed by Sun [28]. In this case, each pole of the resulting dispersion function would correspond to an RC circuit which would be calculated to form the function of the approximated bioimpedance spectrum from experimental data. Such an approximation to the Cole function can be further simplified by limiting the number of poles while truncating the

previously mentioned partial fraction expansion [29]. The remaining RC poles information can be determined by using general optimization methods [30] or computational intelligence algorithms [31]. The number of RC poles and its frequency distribution would correspond to an indication of the electrical characteristics of the sample.

It is known that the R_0 , R_∞ , τ and α parameters from the Cole function may contain information to characterize the analyzed sample, biological material or even the bioimpedance system characteristics. The Cole function to represent the dispersion of raw milk containing different mastitis cell concentrations is an example of the characterization of biological material content which has already been demonstrated [32]. This application used the bioimpedance spectrum parameters to identify the presence of mastitis in raw milk. The number of cells in the milk sample was used to validate the investigation [33] and the Cole parameters were used to classify the sample by computational intelligence algorithms.

In addition to the representation of the bioimpedance spectrum information through the set of parameters from the dispersion, another idea provided a computational intelligence tool to identify and fuse data obtained from the impedance spectrometer and other sensors. In this idea, refractive index sensors fabricated in optical fibers were used to measure the dispersion in the optical spectrum together with the impedance spectrometer, which operated in the frequency range up to 1 MHz. A neural network has been used to fuse data [34] and tried the inference of more selective information while relating data from the optical and electrical spectrum to help classify the samples [35]. In this particular case, the evaluated samples were not biological material, but commercial fuel, that was tested to determine its degree of adulteration. However, the same methodology may be applied and extended to problems involving biological material characterization. The fusion of information allowed the frequency range of the dispersion to be extended by using additional sensors other than the impedance spectrometer probe.

The user of an additional sensor measuring different parameters with the impedance probe must be careful enough such that the sensors do not interfere with each other. In this case, a natural choice would be an optical sensor or a sensor in a dielectric material, for which the interference with the impedance probe could be reduced or eliminated, as well as its dimension. Those charac-

teristics would also allow one to obtain different measurands at the same tissue region where the bioimpedance probe is applied.

The impedance of biological material

In the evaluation of the bioimpedance as applied to human tissue investigation, some direct rules may be used. Based on the biology of sick tissue as affected by cancerous cells, it is the case that the blood flow will increase in the sick region [36]. In addition, this increase in blood flow will reduce the measured bioimpedance. Depending on the size of the cells, and the distribution of different cell forms and dimensions, the frequency dependence will also be influenced [12,13]. The size distribution of the cells' walls is part of the evaluated characteristics in sick tissue, mainly due to the changes occurring in a certain stage of development of a cancer, for example, and this will affect the dispersion.

Tissue cancer investigations

Most bioimpedance systems are used to characterize biological tissue by means of an electrode impedance probe. It is necessary to understand what properties of a tissue determine its impedance spectrum before any comparisons can be made between normal and pathological tissue. For the case of esophageal tissue, for example, differences have been shown both in the conductivity and permittivity of these tissues [37]. When the raw data is plotted the curves can be representatively shown as in figure 7, where R is related to extracellular conduction and S is related to intracellular conduction across the membrane capacitance. Squamous epithelium is an epithelium characterized by its most superficial layer consisting of flat and scale-like cells, whereas columnar one is a single layer of flat cells in contact with the basement membrane of the epithelium. When normal squamous epithelium becomes columnar, this change is called Metaplasia.

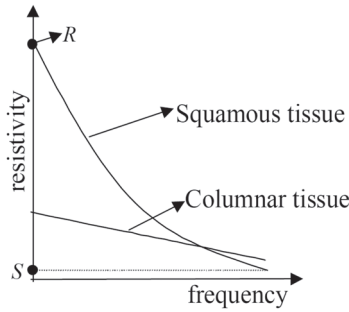


Figure 7: Representation of the resistivity frequency response for columnar and squamous tissue.

There are changes in both the arrangement of cells and the intracellular contents which may give rise to changes in the impedance spectrum. Those changes can be used for detecting cancerous tissues [36, 38, 39, 40] tumors [41], meningitis [42] and brain cellular oedema [43]. Electrical bioimpedance has also been used for measuring the cervical ripeness [44] by extracting the Cole parameters, as previously mentioned using equation (1). Cervical tissue has also been measured for investigating cancerous changes [45], such as cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Figure 8 shows the transfer impedance spectrum obtained for 4 different categories of cell to various layers in the epithelial model.

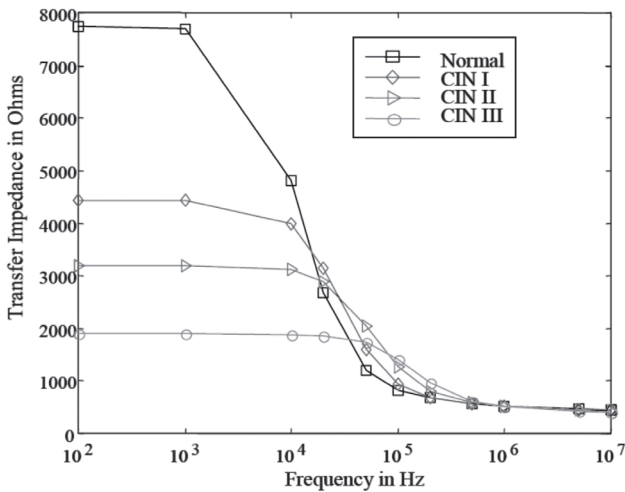


Figure 8: Impedance spectra obtained from epithelial models representing different tissue pathologies (epithelial depth=300 μm) [45].

Recently, it has been shown that the probe electrodes used to measure the impedance of tissue plays an important role in getting accurate readings. From this situation, measurements can be improved by changing the used probe geometry [46, 47]. Furthermore, it is known that the penetration depth of the electrical current injected into tissue increases with the space between the electrodes in the probe, and this may allow one to assess deeper tissue properties [48, 49, 50, 51]. It was also found that it is important to control the pressure applied by the probe during measurements to correct the acquired data [52, 53].

Tomographic imaging

Imaging techniques that use electrical bioimpedance are called electrical impedance tomography (EIT), since it would be processed by sections using a penetrating wave, in this case, a current. EIT is a technique for imaging the conductivity and permittivity distribution inside a volume conductor based on the measurements made at its border. Usually, 16 or 32 electrodes are connected to the border of the volume conductor to be imaged, as indicated by electrode indexes in figure 9. A current or a voltage injection system can be used. The mapping of the conductivity inside the volume conductor, which indicates its distribution, is called image reconstruction. This is done by an image reconstruction algorithm. The EIT images are tomographic cuts (2D) which show the variation of the conductivity distribution by means of a scaled color map.

EIT equipments contain a current injection module, a measuring system and a control unit for setting the electrodes, the gain, the signal generator, the analog to digital converter and the data communication. Once the data are stored, an image reconstruction algorithm is used for imaging the conductivity distribution inside the volume conductor under study. Figure 9 shows a transversal section of a circular volume involved by a set of 16 electrodes in a tetrapolar reading of impedance. The current injection ($\pm I_0$) is switched from a pair of electrodes to another, while the voltages (V_{diff}) are simultaneously read in all pairs. There are $N(N-1)$ independent voltage measurements, where N is the number of electrodes.

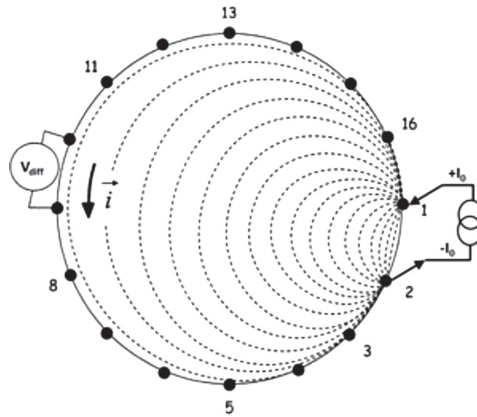


Figure 9: Electrode configuration of an EIT system.

The medical imaging using electrical impedance tomography considers that different organs and tissues have different conductivities and they vary with time during different physiological process [54]. The EIT can be used for the imaging of a segment of the lungs and the heart during the respiration process [55, 56]. Imaging with EIT of brain activity [57, 58] and of gynecological exams [59] have also been demonstrated.

In the heterodox usage of electrical impedance tomography, it is worth mentioning the soils studies that have largely used the EIT technique for investigating water content [60, 61] in the evaluated samples, whereas industrial processes have imaging and characterizing different fluid mixtures [62, 63] and detection of failures in metals [64].

One of the main advantages of this technique is the low cost due to the fact that the whole system is based on electronic devices not requiring large transducers. It is also a non-invasive method allowing a subject to be monitored for longer periods of time without requiring the transportation of the patient to a specific room in a hospital where larger equipments are present.

New perspectives

The trends in instrumentation indicate that the automation of electronic systems, allowing the processing and integration of several sensors into one sys-

tem, is an inevitable path to be taken by researchers in this field. As previously mentioned, the selectivity of sensors may be improved by using simultaneous measurements locally or in a distributed way, while evaluating a biological tissue or sample. This situation indicates that the usage of more than a probe in the sensor system would allow the improvement of the measurement accuracy. As an example, an algorithm would allow the correction of the acquired data if the temperature and pressure could be interrogated at the probe application point in the tissue. In this case, simultaneous measurements of different parameters would allow the bioimpedance spectrum to be corrected. A consistent calibration of the probe must be fully characterized, and this resulting information would be inserted in the algorithm to correct the impedance spectrum.

Considering other specifications that are necessary in bioimpedance systems, another tendency would be demonstrated in this research field by the attempt to embed it in a low cost and sufficiently rapid hardware using simple algorithms to drive the equipment [65].

For certain types of biological material, the concentration of hydrogen ions (pH) should also be measured in order to better characterize it [1]. Artefacts due to movements of the electrodes introduce noise in the measurands [66], and therefore the impedance probe should be able to detect and cancel its effect by means of software.

In this case, such accessories to the bioimpedance probe may add intelligence to the spectrometer and will imply the development of future applications. New trends on bioinstrumentation and signal processing applied to this field could then be mainly focused on clinical applications.

Acknowledgments

The authors would like to thank the FAPESC foundation for the financial support and UDESC for the institutional support. We also thank Dr. Dawn Walker from Computer Science Department, University of Sheffield, for the permission to publish figure 8.

References

- [1] Grimnes S, Martinsen ØG. Bioimpedance and bioelectricity basics. 2. ed. Oxford: Academic Press; 2008.
- [2] Schwan HP. Determination of biological impedances. In: W. L. Nastuk, editor. *Physical Techniques in Biological Research*. Academic Press; 1963. p. 323–429.
- [3] Kalvøy H, Johnsen GK, Martinsen ØG, Grimnes S. New method for separation of electrode polarization impedance from measured tissue impedance. *Open Biomed. Eng. J.* 2011; 5: 8-13.
- [4] Grimnes S. Impedance measurement of individual skin surface electrodes. *Med Biol Eng Comput.* 1983; 21: 750-755.
- [5] Martinsen ØG, Grimnes S, Haug E. Measuring depth depends on frequency in electrical skin impedance measurements. *Skin Res Technol.* 1999; 5: 179-181.
- [6] Newberry E. A new method for determination of conductivity. *J Chem Soc.* 1918; 113: 701.
- [7] Geselowitz DB. An application of electrocardiographic lead theory to impedance plethysmography. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1971; 18: 38-41.
- [8] Grimnes S, Martinsen ØG. Sources of error in tetrapolar impedance measurements on biomaterials and other ionic conductors. *J Phys D: Appl Phys.* 2007; 40: 9-14.
- [9] Brown BH, Wilson AJ, Bertemes-Filho P. Bipolar and Tetrapolar transfer impedance measurements from a volume conductor. *Electronics Letters.* 2000; 36(25): 2060-2061.
- [10] Bertemes-Filho P, Brown BH, Smallwood RH, Wilson AJ. Tetrapolar Probe Measurements: Can the Sensitivity Distribution be Improved? In: *Proceedings of the 6^o International Conference on Electrical Bio-Impedance*; 2001 Jun 17-21; Oslo, Norway. 2001. p.561-564.
- [11] Schwan HP. Electrical properties of tissue and cell suspensions. In: J.H. Lawrence, C.A. Tobias. Editors. *Advances in Biological and Medical physics*. Academic Press; 1957. p. 147-209.
- [12] Cole KS. Permeability and impermeability of cell membranes for ions. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1940; 8:110-122.
- [13] Grimnes S, Martinsen ØG. Cole electrical impedance model - a critique and an alternative. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2005; 52(1):132-135.

- [14] Griffiths H, Ahmed A. A dual-frequency applied potential tomography technique: computer simulations. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1987; 8(A):103-107.
- [15] Zhu Z, Lionheart WRB, Lidgley FJ, MacLeod CN, Paulson KS, Pidcock MK. An adaptive current tomography using voltage sources. *IEEE Trans. Biomedical Engineering.* 1993; 40(2):163-168.
- [16] Lozano A, Rosell J, Pallás-Areny R. Two-frequency impedance plethysmography real and imaginary parts. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1990; 28:38-42.
- [17] Sanchez B, Vandersteen G, Bragos R, Schoukens J. Optimal multisine excitation design for broadband electrical impedance spectroscopy *Meas. Sci. Technol.* 2011; 2:1-11.
- [18] Waterworth A, Brown BH, Smallwood R, Milnes P. Cole equation modeling to measurements made using an impulse driven transfer impedance system. *Phys. Meas.* 2000; 21:137-144.
- [19] Min M, Paavle T, Annus P, Land R. Rectangular Wave Excitation in Wideband Bioimpedance Spectroscopy. In: *IEEE International Workshop on Medical Measurements and Applications*; 2009 May 29-30; Cetraro, Italy. 2009. p. 268-271.
- [20] Bertemes-Filho P, Felipe A, Vincence VC. High Accurate Howland Current Source: Output Constraint Analysis. *Circuit and Systems.* 2013; 4:451-458.
- [21] Bragós R, Rosell J, Riu PJ. A Wide-band AC-coupled Current Source for Electrical Impedance Tomography. *Physiol. Meas.* 1994; 15(2A):91-99.
- [22] Sheingold DH. Impedance & Admittance Transformations Using Operational Amplifiers. *Lightning Empiricist.* 1964; 12(1):1-8.
- [23] Bertemes-Filho P, Negri LH, Felipe A, Vincence VC. Mirrored Modified Howland Circuit for Bioimpedance Applications: Analytical Analysis. *Journal of Physics: Conference Series.* 2012; 407:1-4.
- [24] Bayford RH. Bioimpedance tomography (electrical impedance tomography). *Annual Rev. Biomed. Eng.* 2006; 8(1): 63-91.
- [25] Scharfetter H, Hartinger P, Hinghofer-Szalkay H, Hutten H. A model of artefacts produced by stray capacitance during whole body or segmental bioimpedance spectroscopy. *Phys. Meas.* 1998; 19(2): 247-252.
- [26] Buendia R, Seoane F, Gil-Pita R. Experimental validation of a method for removing the capacitive leakage artifact from electrical bioimpedance spectroscopy measurements. *Meas. Sci. Technol.* 2010; 21:1-8.

- [27] Lu L, Noshiro HL, Brown BH, Rigaud B, Smallwood RH, Barber DC, Morucci JP. Parametric modeling for electrical impedance spectroscopy system. *Med. Biol. Eng.* 1999; 34(2): 122-126.
- [28] Sun H, Charef A, Tsao YY, Onaral B. Analysis of polarization dynamics by singularity decomposition method. *Ann. Biomed. Eng.* 1992; 20(3):321-335.
- [29] Haschka M, Krebs V. A Direct Approximation of Fractional Cole-Cole Systems by Ordinary First-Order Processes. In: J. Sabatier, O.P. Agrawal, J.A.T. Machado, editors. *Advances in Fractional Calculus Theoretical Developments and Applications in Physics and Engineering*. Netherlands: Springer; 2007. p. 257-270.
- [30] Paterno AS, Negri LH. Artifact Compensation in Bioimpedance Spectroscopy Using Particle Swarm Optimization. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*; 2012 May 26-31; Beijing, China. 2012. v. 39, p. 957-960.
- [31] Paterno AS, Negri LH, Bertemes-Filho P. Efficient Computational Techniques in Bioimpedance Spectroscopy. In: R.N. Ganesh, editor. *Applied Biological Engineering - Principles and Practice*. InTech; 2012.
- [32] Bertemes-Filho P, Valicheski R, Pereira RM, Paterno AS. Bioelectrical impedance analysis for bovine milk: Preliminary results. *Journal of Physics: Conference Series*. 2010; 224(1):1-4.
- [33] Bertemes-Filho P, Negri LH, Paterno AS. Mastitis characterization of bovine milk using electrical impedance spectroscopy. In: *Brazilian Congress on Biomedical Engineering*; 2010 Nov 21-25; Tiradentes, Brazil. 2010. p.1351-1353.
- [34] Bertemes-Filho P, Negri LH, Paterno AS. Detection of bovine milk adulterants using bioimpedance measurements and artificial neural network. In: *IFMBE Proceedings of the 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*; 2011 Sep 14-18; Budapest, Hungary. 2011. p. 1275-1278.
- [35] Negri LH, Zilli G, Cunha C, Ramos A, Kalinowski, HJ, Fabris JL, Paterno AS. FBG refractometry and electrical impedance analysis in fuel samples characterization. In: *Microwave & Optoelectronics Conference (IMOC)*; 2011 Oct 29-Nov 1; Natal, Brazil. p. 867-871.
- [36] Abdul S, Brown BH, Milnes P, Tidy JA. The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006; 16:1823-1832.
- [37] González-Correa CA, Brown BH, Smallwood R H, Kalia N, Stoddard CJ, Stephenson TJ, Haggie SJ, Slatter DN, Bardhan KD. Virtual Biopsies in Barrett's Eso-

phagus Using an Impedance Probe. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 873:313–321.

[38] Keshtkar A, Satlehnia Z, Shokouhi B. Cancer Detection Using Electrical Impedance Technique (Tabriz Mark 1). *Pathology Research International*. 2012; 1:1-5.

[39] Aberg P, Nicander I, Ollmar S. Minimally invasive electrical impedance spectroscopy of skin exemplified by skin cancer assessments. In: *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; 2003 Sep 17-21; Cancun, Mexico. 2003. p. 3211-3214.

[40] Aberg P, Nicander I, Hansson J, Geladi P, Holmgren U, Ollmar S. Skin Cancer Identification Using Multifrequency Electrical Impedance—A Potential Screening Tool. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004; 51(12):2097-2102.

[41] Skourou C, Rohr A, Hoopes PJ, Paulsen KD. In vivo EIS characterization of tumor tissue properties is dominated by excess extracellular fluid. *Phys. Med. Biol*. 2007; 52(2):347–363.

[42] Van Kreel BK. Multi-frequency bioimpedance measurements of children in intensive care. *Med. Biol. Eng. Comput*. 2001; 39(5):551–557.

[43] Lingwood BE, Dunster KR, Colditz PB, Ward LC. Noninvasive measurement of cerebral bioimpedance for detection of cerebral edema in the neonatal piglet. *Brain Res*. 2002; 945(1):97–105.

[44] Cole KS, Cole RS. Dispersion and absorption in dielectrics. *J Chem Phys*. 1941; 9:341–51.

[45] Walker DC. Modelling the electrical properties of cervical epithelium [thesis]. Sheffield: The University of Sheffield; 2001.

[46] Jones DM, Smallwood RH, Hose DR, Brown BH, Walker DC. Modelling of epithelial tissue impedance measured using three different designs of probe. *Physiol Meas*. 2003; 24:605–23.

[47] Gandhi, SV, Walker, DC, Brown, BH, Anumba, DOC. Comparison of human uterine cervical electrical impedance measurements derived using two tetrapolar probes of different sizes. *BioMedical Engineering OnLine*. 2006; 5:62.

[48] Brown BH. Electrical impedance tomography (EIT): a review. *J Med Eng Technol*. 2003; 27:97–108.

[49] Bertemes-Filho P. Tissue Characterisation using an Impedance Spectroscopy Probe [thesis]. Sheffield: The University of Sheffield; 2002.

- [50] Bertemes-Filho P, Brown BH, Smallwood RH, Wilson AJ. Stand-off electrode (SoE): a new method for improving the sensitivity distribution of a tetrapolar probe. *Physiol. Meas.* 2003; 24(2): 517-525.
- [51] Jokhi RP, Brown BH, Anumba DOC. The role of cervical Electrical Impedance Spectroscopy in the prediction of the course and outcome of induced labour. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2009; 9:40.
- [52] González-Correa CA, Brown BH, Smallwood RH, Walker DC, Bardhan KD. Electrical bioimpedance readings increase with higher pressure applied to the measuring probe. *Physiol. Meas.* 2005; 26(2):39-47.
- [53] Giovanazzo G, Al-Surakhi OI, Bogónez P, Riu PJ. Changes in the Arm Bioimpedance with Applied Pressure and Force. In: *Proceedings of the 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography*; 2007 Aug 29-Sep 2; Graz, Austria. p. 719-722.
- [54] Borsic A. *Regularisation Methods for Imaging from Electrical Measurements* [thesis]. Oxford: Oxford Brookes University; 2002.
- [55] Riera J, Riu PJ, Casan P, Masclans JR. Electrical impedance tomography in acute lung injury. *Medicina intensiva/Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias.* 2011; 35(8):509-517.
- [56] Victorino J, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Caraméz MPR, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DCB, Barbas CSV, Carvalho CRR, Amato MBP. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004; 169(7):791-800.
- [57] Holder DS. Electrical impedance tomography (EIT) of brain function. *Brain topography.* 1992; 5(2):87-93.
- [58] L Fabrizi, A McEwan, EJ Woo, DS Holder. A comparison of two EIT systems suitable for imaging impedance changes in epilepsy. *Physiological measurement.* 2009; 30(6):103-120.
- [59] Cherepenin VA, Gulyaev YV, Korjnevsky AV, Sapetsky SA, Tuykin TS. An electrical impedance tomography system for gynecological application GIT with a tiny electrode array. *Physiological measurement.* 2012; 33(5):849-862.
- [60] MH Loke. *Electrical imaging surveys for environmental and engineering studies: A practical guide to 2-D and 3-D surveys* [internet]. 2000. Available from: <http://moho.ess.ucla.edu/~pdavis/ESS135_2013/LITERATURE/%20LokeDCRE-sistivity.pdf>.

- [61] Samouelian A, Cousin I, Tabbagh A, Bruand A, Richard G. Electrical resistivity survey in soil science: a review. *Soil and Tillage Research*. 2005; 83(2):173-193.
- [62] Dickin FJ, Wang M. Electrical resistance tomography for process applications. *Measurement Science and Technology*. 1996; 7(3):247-260.
- [63] Friedman A, Vogelius M. Determining cracks by boundary measurements. *Indiana University Mathematics Journal*. 1989; 38(1):527-556.
- [64] Mann R, Dickin FJ, Wang M, Dyakowski T, William RA, Edwards RB, Forrest AE, Holden PJ. Application of electrical resistance tomography to interrogate mixing processes at plant scale. *Chemical Engineering Science*. 1997; 52(13):2087-2097.
- [65] Min M, Parve T, Ronk A, Annus P, Paavle T. Synchronous Sampling and Demodulation in an Instrument for Multifrequency Bioimpedance Measurement. *IEEE Transactions on instrumentation and Measurement*. 2007; 56(4), 1365-1372.
- [66] Khambete ND, Brown BH, Smallwood RH. Movement artefact rejection in impedance pneumography using six strategically placed electrodes. *Physiol Meas*. 2000; 21(1):79-88.

Biossensores Associados à Síndrome Coronariana Isquêmica

Laíse Oliveira Resende, Ana Graci Brito Madurro, João Marcos Madurro e Adriano O. Andrade

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil. E-mail: aoandrade@feelt.ufu.br

Resumo

Biossensores são dispositivos que utilizam um elemento bioativo e um transdutor para detecção e quantificação de moléculas. O desenvolvimento de biossensores é um campo de pesquisa de grande relevância e com amplas perspectivas, principalmente na rápida detecção e monitoramento de biomoléculas para diagnóstico de patologias, propiciando sua aplicação em análise clínica. Os biossensores apresentam características vantajosas em relação aos métodos laboratoriais convencionais, tais como, possibilidade de miniaturização do dispositivo facilitando sua portabilidade e utilização em campo, menor tempo de análise, facilidade de manuseio por profissionais da saúde e pacientes, além de menor custo operacional. A síndrome coronariana isquêmica é diagnosticada por meio do exame clínico, alterações eletrocardiográficas e bioquímicas. Os testes para quantificação das moléculas no soro sanguíneo são relevantes devido à obtenção de informações associadas à severidade e estágio da lesão cardíaca a partir da quantificação desses biomarcadores. Dentre os biomarcadores de lesão miocárdica, observa-se a importância das troponinas T e I, devido à alta sensibilidade, especificidade e importância clínica, assim como a relevância da proteína C reativa (PCR), que é considerada um biomarcador do processo inflamatório decorrente

de coronariopatias. Sensores para detecção de troponinas e PCR têm sido amplamente pesquisados, tendo em vista a elevada incidência de doenças cardiovasculares, a gravidade de lesões cardíacas e o elevado número de óbitos decorrentes principalmente do infarto do miocárdio. A partir dos testes clínicos e validação do dispositivo, é possível a obtenção de diagnóstico precoce, tratamento eficiente e melhor prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: *biossensor, diagnóstico, síndrome coronariana isquêmica.*

Síndrome Coronariana Isquêmica

A síndrome coronariana isquêmica ocorre quando há obstrução de uma artéria coronária, provocando a isquemia ou necrose da área miocárdica suprida pela artéria ocluída. Essa obstrução geralmente está relacionada a processos inflamatórios que ocasionam a formação de placas ateroscleróticas. A aterosclerose consiste no acúmulo de depósitos de lipídeos nas artérias, havendo assim, redução do fluxo sanguíneo [1].

O infarto do miocárdio está frequentemente associado à interrupção do fluxo sanguíneo para uma determinada área, devido à obstrução completa ou parcial da artéria coronária responsável por sua irrigação. A extensão da necrose depende de vários fatores, tais como o calibre da artéria acometida e tempo de evolução da obstrução.

O diagnóstico do infarto do miocárdio é feito com base nas alterações clínicas, eletrocardiográficas e bioquímicas. O sintoma mais frequente do infarto agudo do miocárdio é a precordialgia, de início súbito, intensa e constrictiva. A dor pode irradiar para o membro superior esquerdo, mandíbula, dorso e epigástrico [2, 3]. Já as alterações eletrocardiográficas incluem o supradesnivelamento do segmento ST (maior que 1 mm em duas derivações contíguas), onda Q proeminente (duração maior ou igual a 40 ms ou um terço da altura do complexo QRS) e onda T invertida [4, 5].

As alterações bioquímicas produzidas pelo infarto agudo do miocárdio são oriundas da liberação das células cardíacas necrosadas para a corrente sanguínea, a partir da membrana sarcolemal comprometida. O aumento da concentração de

biomarcadores indicativos da lesão cardíaca pode ser monitorado pela realização de testes de dosagem no soro sanguíneo, fornecendo informações relevantes para confirmação do diagnóstico, bem como para determinação da severidade e estágio desta lesão, a partir da quantificação desses biomarcadores [1, 6-9].

Um biomarcador ideal deve ser altamente sensível, específico, acessível, padronizado e de fácil interpretação, sendo utilizado na estratificação de risco e no monitoramento de pacientes acometidos por patologias, tais como doenças cardíacas isquêmicas, precordialgia, suspeita de síndromes coronarianas e manifestações agudas de insuficiência cardíaca. Os biomarcadores podem também ser utilizados para determinar suscetibilidade a doenças e elegibilidade para terapias específicas [10].

A alta incidência de cardiopatias e a importância do diagnóstico precoce do infarto do miocárdio, principalmente nas primeiras horas do início dos sintomas são fatores de estímulo para o aperfeiçoamento dos testes de dosagem de marcadores moleculares de lesão miocárdica, de tal forma que seja possível detectar níveis extremamente baixos destas biomoléculas no plasma, de maneira rápida, eficiente e com baixo custo, características encontradas em biossensores.

Biossensores

Um biossensor é um dispositivo que responde de forma seletiva a um analito particular, tornando possível sua determinação qualitativa ou quantitativa. Nos biossensores, o analito (alvo) é reconhecido seletivamente por um material biológico (sonda), o qual é imobilizado em um transdutor, produzindo um sinal quantitativo proporcional à concentração do analito. Os componentes biológicos são utilizados como elementos de reconhecimento, ligados a um sistema de detecção, transdução e amplificação do sinal gerado na reação com o analito [11].

Os biossensores são formados por um sistema de reconhecimento molecular (biorreceptor), acoplado a um transdutor e a uma unidade processadora de sinal (Figura 1).



Figura 1: Configuração de um biossensor.

O sistema de reconhecimento inclui um biocomponente (enzimas, tecidos, anticorpos, ácidos nucleicos, aptâmeros, entre outros) que entram em contato com o analito de interesse, produzindo um sinal [12, 13].

Dentre os biossensores para diagnóstico de doenças, é relevante destacar os imunossensores, que se baseiam na especificidade da interação antígeno-anticorpo. Os anticorpos e antígenos, assim como as demais biomoléculas, são incorporados sobre um transdutor, mais comumente pelas seguintes metodologias: adsorção, ligação covalente, ligação cruzada ou encapsulamento. As metodologias de incorporação visam reter a máxima quantidade e atividade possível do elemento biorreconhecedor na superfície do transdutor. Deste modo, a incorporação dos componentes de reconhecimento sobre a superfície do biossensor representa fator determinante para o bom funcionamento do mesmo, o que inclui as condições adequadas de sensibilidade e especificidade [14].

O analito, ao entrar em contato com o biorreceptor imobilizado na superfície do biossensor, produz uma mudança físico-química (variação de calor, massa, índice de refração, corrente elétrica, potencial, resistência elétrica, capacitância, dentre outras) que pode ser identificada por um transdutor, gerando sinal elétrico resultante, que é então processado. O sistema de aquisição, processamento e visualização dos dados fornece informações sobre a detecção e quantificação de analito na amostra (Figura 2).

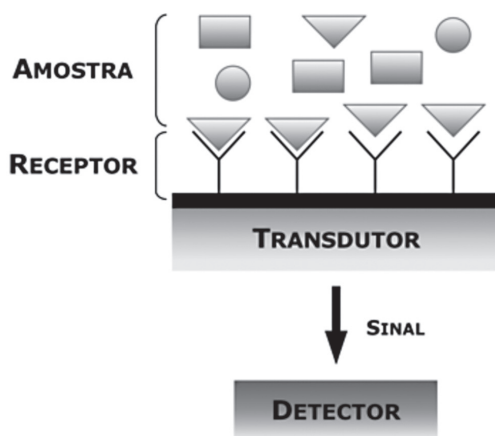


Figura 2: Principais componentes de um biossensor.

O transdutor pode se eletroquímico (potenciométrico, amperométrico ou condutimétrico), piezoelétrico, calorimétrico ou óptico [13, 15].

No transdutor potenciométrico, o potencial é gerado a partir da diferença de potencial entre um eletrodo de referência e o eletrodo de trabalho, o qual varia com a atividade ou concentração da molécula analisada. A diferença de potencial entre os eletrodos é relacionada à concentração do analito [16]. O transdutor **amperométrico mede a** intensidade de corrente de uma célula eletroquímica a um potencial fixo, sendo a corrente gerada por reações de oxidação e redução na superfície do biossensor, que são proporcionais à concentração do analito [17]. Já o transdutor condutimétrico é utilizado para biorreconhecimento do substrato pela sonda biológica e ocasiona modificações na condutividade elétrica do sistema [18].

O **transdutor piezoelétrico ou detector de massa é um** dispositivo que possui um cristal oscilante para alternar a frequência, sendo observada variação da oscilação mecânica do cristal, de acordo com a mudança de massa. Os cristais são recobertos com biomoléculas que devem apresentar alta seletividade para detecção da molécula de interesse [19].

Os biossensores calorimétricos são utilizados para reações com importante conversão de entalpia. O calor ocasiona aumento de temperatura que pode ser relacionada com a concentração do analito [20].

Os transdutores ópticos atuam por meio de medidas de absorção ou emissão de luz a partir de uma reação biológica. Neste tipo de biossensor, ondas de luz são guiadas por meio de fibras ópticas para um detector adequado [21]. Um exemplo é a ressonância de plasma de superfície (SPR). O princípio de desenvolvimento dos sensores de SPR envolve um feixe luminoso que atravessa um prisma e alcança uma superfície de ouro, de forma a excitar os plásmons de superfície. As alterações nas proximidades da interface metal/ambiente proporcionam uma alteração nas condições de ressonância do sistema, sendo assim, ocorre um deslocamento no ângulo. As propriedades ópticas do sistema, como as constantes dielétricas do metal, do prisma e da matriz, provocam mudanças no ângulo de ressonância, o que possibilita o monitoramento de alterações na superfície do sensor, a partir do acompanhamento do ângulo de ressonância em função do tempo. Sendo assim, o monitoramento do índice de refração nas proximidades da superfície do sensor torna possível a aplicação da técnica de SPR

para obter informações em tempo real [22]. Além disso, é possível monitorar a refletividade em função da variação do comprimento de onda [23].

Sistemas e tecnologias existentes

A seguir serão analisados os métodos de quantificação de dois marcadores muito utilizados na prática clínica para o diagnóstico e acompanhamento da evolução dos pacientes acometidos por infarto do miocárdio, a troponina T (TnT) e a proteína C reativa (PCR).

A troponina destaca-se entre os biomarcadores, devido à sua alta sensibilidade, especificidade e importância clínica [10]. Os métodos laboratoriais mais utilizados para quantificação da troponina são: imunoensaio por eletroquimio-luminescência, teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e imunocromatografia.

Já a proteína C reativa está relacionada à fisiopatologia de cardiopatias. Esta é uma proteína de fase aguda que é considerada um marcador para inflamação, neste caso, para o processo inflamatório decorrente de doenças arteriais coronárias [24]. As técnicas mais utilizadas para quantificar a PCR são: imunoensaio, que incluem radioimunoensaio, ELISA, turbidimetria, aglutinação em látex e nefelometria.

A maior eficácia dos testes com biossensores em relação às técnicas existentes para detecção destes biomarcadores é referente à otimização do tempo para esta quantificação, que permite o diagnóstico em tempo real, propiciando um tratamento precoce e melhor prognóstico para os pacientes. Além destes parâmetros, é relevante ressaltar também a importância do desenvolvimento e utilização de biossensores em análise clínica, pois apresentam tamanho reduzido, baixo custo e elevada sensibilidade, além de requerer pequeno volume de amostras dos pacientes [25, 26].

Biossensores para detecção de troponinas

Os biossensores são desenvolvidos com a finalidade de detectar interações em nível celular e molecular em tempo real, a partir da obtenção de dispositi-

vos com alta sensibilidade quando comparados aos métodos convencionais [27]. Alguns biomarcadores são encontrados normalmente no plasma sanguíneo em baixas concentrações, o aumento dos níveis destes biomarcadores é indicativo de lesão de tecidos ou órgãos.

O aumento dos níveis do biomarcador troponina representa risco de morte ou infarto do miocárdio em pacientes com síndromes coronárias agudas, é um dos indicadores de estratégias invasivas precoces, como revascularização miocárdica. Além disso, há relação entre a gravidade do infarto e a duração da elevação sérica das troponinas cardíacas [28-30].

As troponinas T e I são consideradas um padrão-ouro para o diagnóstico de lesão miocárdica. Estas proteínas são conhecidas como os biomarcadores mais específicos e com maior importância clínica para detecção de lesão miocárdica [31-34].

Os níveis plasmáticos da troponina T, em condições normais, ou seja, sem alterações decorrentes de isquemia miocárdica, são menores que $0,01 \mu\text{g/ml}$. Na presença de necrose miocárdica, ocorre liberação deste biomarcador no plasma, com valor igual ou superior a $0,1 \mu\text{g/ml}$ [8].

A Figura 3 apresenta a comparação entre as troponinas T e I, de acordo com a duração de níveis elevados destes biomarcadores na corrente sanguínea após a ocorrência da síndrome coronariana isquêmica. Ressalta-se que a troponina T permanece elevada durante maior período.

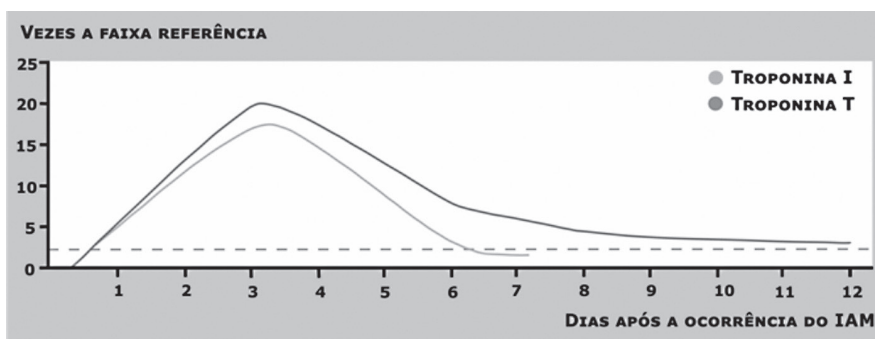


Figura 3: Tempo de elevação das troponinas T e I.

Diversos tipos de sensores têm sido desenvolvidos e analisados para detecção e quantificação das troponinas cardíacas e para o diagnóstico de síndromes coronarianas isquêmicas.

Um imunossensor piezoelétrico, com base em nanopartículas de ouro imobilizadas sobre uma superfície, foi proposto para a detecção de troponina T como auxílio diagnóstico de cardiopatias. O anticorpo anti troponina T humana foi imobilizado sobre a superfície do eletrodo, para posterior interação com o antígeno, troponina T proveniente de amostras de soro humano. Estudos de voltametria cíclica foram utilizados. O imunossensor apresentou bom desempenho em amostras reais. A faixa linear de resposta foi de 0,003 ng/mL a 0,5 ng/mL e limite de detecção de 0,0015 ng/mL ($r = 0,989$, $p < 0,01$). O imunossensor desenvolvido pode ser utilizado no diagnóstico de infarto do miocárdio, demonstra alta sensibilidade, rápida análise e facilidade de utilização para os usuários [35].

Há ainda, pesquisas com transdutores ópticos para detecção de troponinas, onde o desenvolvimento de imunossensores para detecção de troponina T pode ser realizado com a utilização de um eletrodo de ouro para imobilização do anticorpo. A detecção da interação antígeno-anticorpo pode ser feita por meio da ressonância de plasma de superfície. Uma pesquisa demonstra ligação específica da troponina T no dispositivo desenvolvido, limite de detecção de 100 ng/ml ($r = 0,991$, $p < 0,0009$). O sensor demonstrou alta capacidade de detecção, alta precisão e reprodutibilidade [36].

Ademais, um biossensor para detecção de troponina I (TnI) foi desenvolvido a partir da utilização de nanopartículas de ouro. O princípio de detecção é fundamentado na variação de capacitância a partir da reação antígeno-anticorpo. Esta reação provoca variação da capacitância do sistema devido às respostas das moléculas biológicas. Nanopartículas de ouro foram depositadas sobre os eletrodos impressos. O anticorpo anti TnI foi imobilizado na matriz de ouro e caracterizado por microscopia confocal. A troponina I foi detectada com êxito e apresentou limite de detecção de 0,2 ng/mL. Este dispositivo apresenta como principais vantagens o baixo custo e rápido tempo de resposta [37].

Além disso, eletrodos impressos (*screen printed*) têm sido amplamente utilizados no desenvolvimento de sensores, estes eletrodos propiciam avanços na utilização de biossensores para análise clínica. Há uma pesquisa que foi realizada com a utilização de microesferas de poliestireno com estreptavidina, as quais foram incorporadas na superfície do eletrodo impresso, a fim de aumentar a resposta analítica da troponina T. A utilização do sistema estreptavidina-biotina permitiu o aumento da sensibilidade e estabilidade do imunossensor para

troponina T. A superfície do imunossensor foi caracterizada por microscopia eletrônica de varredura e voltametria cíclica. Observou-se que a utilização de microesferas de poliestireno sensibilizadas com estreptavidina aumentou significativamente a sensibilidade analítica do eletrodo, demonstrando uma curva com uma faixa linear de resposta entre 0,1 ng/mL e 10 ng/mL de TnT e um limite de detecção de 0,2 ng/mL. O sensor proposto possui alta sensibilidade e permite a detecção de TnT para aplicação clínica [38].

A tecnologia de eletrodos impressos possibilita o desenvolvimento de sensores que podem ser fabricados em larga escala e, devido ao baixo custo podem ser descartados após a utilização.

Portanto, com a utilização desse dispositivo, a detecção do biomarcador a ser analisado pode ser realizada posteriormente à coleta de sangue da polpa digital do paciente. Esses eletrodos possibilitam o desenvolvimento de sensores comerciais, a partir da fabricação de um sistema completo, o qual contém os eletrodos de trabalho, auxiliar e referência impressos no mesmo suporte.

Biossensores para detecção de proteína C reativa

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, liberada em processos inflamatórios. Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre o risco de eventos cardiovasculares e concentrações crescentes da PCR [39 - 41].

A associação da PCR às síndromes coronarianas consiste em sua função no desenvolvimento de processos inflamatórios na aterosclerose, como indução da expressão de moléculas de adesão, redução da produção de óxido nítrico pelas células endoteliais [42] e aumento da captura de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pelos macrófagos [41], fatores que contribuem para o desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica.

Observa-se a possibilidade de estratificação de categorias de risco cardiovascular, de acordo com a concentração detectada de PCR (Figura 4). Concentrações abaixo de 1 mg/L são associadas a baixo risco, entre 1 e 3 mg/L são indicativas de risco moderado e acima de 3 mg/L demonstram alto risco. Valores acima de 10 mg/L são considerados sugestivos de alterações e possível resposta de fase aguda [41].



Figura 4: Estratificação de risco cardíaco de acordo com a concentração de PCR.

Diversas pesquisas para detecção e quantificação da proteína C reativa a partir do desenvolvimento de biossensores têm sido descritas. Dentre elas, destaca-se um trabalho com a utilização de nanofibras de carbono, que foram utilizadas para fabricar *arrays* de nanoeletrodos. As técnicas de voltametria cíclica e espectroscopia de impedância eletroquímica foram utilizadas para a detecção de PCR. Detectou-se a imobilização de anti-PCR sobre o eletrodo e a interação da sonda PCR com o alvo anti-PCR, sobre a superfície do transdutor. O limite de detecção do sensor foi de 90 pM ou 11 ng/mL, valores que são clinicamente relevantes. Os testes controle confirmaram a especificidade do dispositivo [43].

Observa-se ainda, um método de alta sensibilidade para detectar PCR, a partir da utilização de uma microbalança de cristal de quartzo e nanopartículas de ouro conjugadas a anticorpos anti-PCR. A proteína C reativa foi reconhecida pelo anticorpo, o qual foi imobilizado sobre o eletrodo de ouro. A resposta da microbalança de cristal de quartzo é linear em relação à concentração de PCR no intervalo de 20 ng/mL - 30 µg/mL [44].

Além disso, a interação entre a PCR e seu anticorpo específico (anti-PCR), imobilizado sobre a superfície de um eletrodo de ouro, foi avaliada por meio de técnicas eletroquímicas. O eletrodo foi funcionalizado com cisteamina e gluta-

aldeído, criando uma camada automontada que interagia covalentemente com o eletrodo (via ligação tiol-ouro) e com o anticorpo (via ligação aldeído-amina). O sistema foi capaz de detectar concentrações de PCR de $1,15 \times 10^{-5}$ mg/L [45]. Outra pesquisa, que também utilizou eletrodos de ouro e camadas automontadas para desenvolver um biossensor para PCR, apresentou um limite de detecção de 176 pmol/L [46].

Em outro trabalho, verificou-se a aplicação de eletrodo impresso para detecção da PCR. Utilizou-se um polímero e eletrodo impresso de carbono. A superfície modificada foi caracterizada por microscopia de força atômica e análises de microscopia eletrônica de varredura. O limite de detecção foi de 0,04 ng/L. A eficácia do sensor foi também realizada em soro sanguíneo humano. O dispositivo apresentou características desejáveis, tais como seletividade e especificidade [47].

Conclusão e perspectivas

O desenvolvimento e aplicações clínicas de biossensores contribuem para o avanço científico e tecnológico na área de cardiologia, com destaque para as possibilidades de inserção de novos dispositivos na prática clínica e considerável melhoria no diagnóstico da síndrome coronariana isquêmica.

A nanotecnologia possibilita o desenvolvimento de dispositivos nanométricos utilizando nanopartículas, nanofios e nanotubos em sensores biológicos [48-50] para detecção de interações moleculares em tempo real, por meio do desenvolvimento dos biossensores que apresentam capacidade de detecção em tempo real, especificidade, seletividade, sensibilidade e maior especificidade em relação aos métodos convencionais [47]. Outros fatores importantes incluem a redução do tempo de resposta do sensor, acréscimo da estabilidade e obtenção de limite de detecção em concentração até zeptomolar.

O desenvolvimento e utilização de biossensores apresentam importantes avanços científicos e possibilidade de aplicação clínica, já que novos dispositivos e materiais estão sendo testados por diversos centros de pesquisa.

Destaca-se, portanto, a importância de diagnóstico em tempo real para que, se necessário, a revascularização miocárdica seja realizada precocemente, o que possibilita um tratamento eficaz, além de melhor prognóstico dos pacientes.

Os biossensores para detecção de marcadores moleculares de lesão miocárdica são promissores e as pesquisas laboratoriais são conectadas aos testes clínicos, para validação e otimização dos dispositivos desenvolvidos.

Referências

- [1] Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Tratado de Medicina Cardiovascular. 6ª ed., v. 1. São Paulo: Roca, 2003.
- [2] Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. *Chest*, 126 (2): 461-469, 2004.
- [3] Anderson JL. Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e complicações do infarto do miocárdio. In: Goldman, L.; Ausiello, D. Tratado de Medicina Interna. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 472-489, 2005.
- [4] Rawlings CA. Eletrocardiography: Biophysical Measurement Series. Washington: SpaceLabs, 1991.
- [5] Clifford GD. Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis. 1. ed. New York: Artech House Publishers, 2006.
- [6] Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11. ed., Philadelphia: Elsevier, 2006.
- [7] Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5. ed., Porto Alegre: Artmed, 2011.
- [8] Lewandrowski KB. Cardiac markers of myocardial necrosis. A history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 34, n. 1, p. 31-41, 2014.
- [9] Vasatova M, Pudil R, Horacek JM, Buchler T. Current applications of cardiac troponin T for the diagnosis of myocardial damage. *Advances in Clinical Chemistry*, v. 61, p. 33-65, 2013.
- [10] Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'NEILL WW. Cardiac biomarkers - the old and the new: a review. *Coronary Artery Disease*, v. 21, p. 244-56, 2010.
- [11] Wang, J. From DNA biosensors to gene chips. *Nucleic Acids Research*, v. 28, n.16, p.3011-3016, 2000.

- [12] Chambers JP, Arulanandam BP, Matta LL, Weis A, Valdes JJ. Biosensor Recognition Elements. *Current issues in molecular biology*, v.10, p.1-12, 2008.
- [13] Lee, TMH. Over-the-Counter Biosensors: Past, Present, and Future. *Sensors*, v. 8, p. 5535-5559, 2008.
- [14] Murphy L. Biosensors and bioelectrochemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 10, p. 177-184, 2006.
- [15] Mehrvar M, Bis C, Scharer JM, Moo-Young M, Luong JH. Fiber-Optic Biosensors - Trends and Advances. *Analytical Sciences*, v. 16, p. 677-692, 2000.
- [16] Thévenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 16, p. 121-131, 2001.
- [17] Calvo EJ, Danilowicz, C. Amperometric Enzyme Electrodes, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 8, p. 563-574, 1997.
- [18] Turner APF, Karube I, Wilson GS. *Biosensors: Fundamentals and applications*. Oxford University Press, 1987.
- [19] Babacan S, Pivarnik P, Letcher S, Rand AG. Evaluation of antibody immobilization methods for piezoelectric biosensor application. *Biosensors and Bioelectronics*, v.15, n. 11-12, p. 615-621, 2000.
- [20] Danielsson B. Calorimetric biosensors. *Journal of Biotechnology*, v. 15, n. 3, p. 187-200, 1990.
- [21] Zhang JXJ, Hoshino K. Optical Transducers: Optical Molecular Sensors and Optical Spectroscopy. *Molecular Sensors and Nanodevices. Principles, Designs and Applications in Biomedical Engineering*, Chapter 5, p. 233-320, 2014.
- [22] Green RJ, Frazier RA, Shakesheff KM, Davies MC, Roberts CJ, Tendler SJB. Surface plasmon resonance analysis of dynamic biological interactions with biomaterials. *Biomaterials*, v. 21, p. 1823-1835, 2000.
- [23] Hanken DG, Jordan CE, Frey BL, Corn RM. Surface Plasmon Resonance measurements of ultrathin organic films at electrode surfaces. *Electroanalytical Chemistry*, v. 20, p. 141-225, 1998.
- [24] Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, v. 164, p. 282-294, 2013.
- [25] Chen JC, Chung HH, Hsu CT, Tsai DM, Kumar AS, Zen JM. A disposable single-use electrochemical sensor for the detection of uric acid in human whole blood, *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 110, p. 364-369, 2005.

- [26] Tymecki L, Koncki R. Thick-film potentiometric biosensor for bloodless monitoring of hemodialysis, *Sensor and Actuators B: Chemical*, v. 113, p. 782-786, 2006.
- [27] Kohles SS, Sam Bradshaw S, Mason SS, Looft FJ. A Multivariate logistical model for identifying the compressive sensitivity of single rat tactile receptors as nanobiosensors. *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine*, v.2, n.1, 2011.
- [28] Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in acute coronary syndrome. *Biomark Insights*, v. 3, p. 453-468, 2008.
- [29] Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 38, p. 423-49, 2001.
- [30] Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 102, n. 3, Supl. 1, p.1-61, 2014.
- [31] Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac Troponins and High-sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 34, n. 1, p. 59-73, 2014.
- [32] Iversen K, Kober L, Gotze JP, Dalsgaard M, Nielsen H, Boesgaard S, Bay M, Kirk V, Nielsen OW. Troponin T is a strong marker of mortality in hospitalized patients. *International Journal of Cardiology*. v. 168, n. 2, p. 818-824, 2013.
- [33] Soares JLMF, Rosa DD, Leite VRS, Pasqualotto AC. *Métodos diagnósticos*. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2012.
- [34] Streng AS, Jacobs LHJ, Schwenk RW, Cardinaels EPM, Meex SJR, Wodzig WKWH, Diejjen-Visser MP. Cardiac troponin in ischemic cardiomyocytes: Intracellular decrease before onset of cell death. *Experimental and molecular pathology*, 2014.
- [35] Fonseca RA, Ramos-Jesus J, Kubota LT, Dutra RF. A nanostructured piezoelectric immunosensor for detection of human cardiac troponin T. *Sensors (Basel)*, v. 11, n. 11, p. 10785-97, 2011.
- [36] Liu JT, Chen CJ, Ikoma T, Yoshioka T, Cross JS, Chang SJ, Tsai JZ, Tanaka J. Surface plasmon resonance biosensor with high anti-fouling ability for the detection of cardiac marker troponin T. *Analytica Chimica Acta*, v. 703, n. 1, p. 80-6, 2011.
- [37] Bhalla V, Carrara S, Sharma P, Nangia Y, Suri CR. Gold nanoparticles mediated label-free capacitance detection of cardiac troponin I. *Sensors and actuators B: Chemical*, v. 161, n. 1, 2012, 761-768.
- [38] Silva BV, Cavalcanti IT, Mattos AB, Moura P, Sotomayor MP, Dutra RF. Disposable immunosensor for human cardiac troponin T based on streptavidin-micros-

phere modified screen-printed electrode. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 26, n. 3, p. 1062-7, 2010.

[39] Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clinical chemistry*, v. 58, n. 1, p. 72-82, 2012.

[40] Ge Y, Wang TJ. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. *Journal of internal medicine*, v. 272, n. 5, p. 430-439, 2012.

[41] Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vascular health and risk management*, v. 9, p. 37-45, 2013.

[42] Ramasamy, I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, v. 412, n. 15-16, p. 1279-96, 2011.

[43] Gupta RK, Periyakaruppana A, Meyyappana M, Koehnea JE. Label-free detection of C-reactive protein using a carbon nanofiber based biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 59, p. 112-119, 2014.

[44] Ding P, Liu R, Liu S, Mao X, Hu R, Li G. Reusable gold nanoparticle enhanced QCM immunosensor for detecting C-reactive protein. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 188, p. 1277-1283, 2013.

[45] Hennessey H, Afara N, Omanovic S, Padjen AL. Electrochemical investigations of the interaction of C-reactive protein (CRP) with a CRP antibody chemically immobilized on a gold surface. *Analytica chimica acta*, v. 643, n. 1-2, p. 45-53, 2009.

[46] Bryan T, Luo X, Bueno PR, Davis JJ. An optimised electrochemical biosensor for the label-free detection of C-reactive protein in blood. *Biosensors & bioelectronics*, v. 39, n. 1, p. 94-98, 2013.

[47] Kumar D, Prasad BB. Multiwalled carbon nanotubes embedded molecularly imprinted polymer-modified screen printed carbon electrode for the quantitative analysis of C-reactive protein. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 171-172, p. 1141-1150, 2012.

[48] Choi JW, Oh BK, Kim YK, Min J. Nanotechnology in Biodevices. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 17, n.1, p. 5-14, 2007.

[49] Wang X, Liu LH, Ramstrom O, Yan M. Engineering Nanomaterial Surfaces for Biomedical Applications. *Experimental Biology and Medicine*, v. 234, p. 1128-1139, 2009.

[50] Silva BV, Cavalcanti IT, Silva MM, Dutra RF. A carbon nanotube screen-printed electrode for label-free detection of the human cardiac troponin T. *Talanta*, v. 117, p. 431-7, 2013.

Short Review on Mathematical Models for *Aedes Aegypti* Population Dynamics and its Control

Helio Schechtman¹, Daniel Villela¹, Claudia Torres Codeço¹ and Max Oliveira Souza²

¹ Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil 4365 Residência Oficial, 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Email: h.schechtman@fiocruz.br.

² Departamento de Matemática Aplicada, Universidade Federal Fluminense, R. Mário Santos Braga, s/n, 22240-920, Niterói, RJ, Brasil.

Introduction

Among the earliest references in the literature to mosquitoes are certain passages in Aristotle's *Historia Animalium*. Aristotle tells that many animals live at first in water and afterwards change their form. About 350 years after Aristotle, the Roman author Caius Plinius Secundus, better known as Pliny the Elder, describes the gnat as an example of the wonderfulness of nature in providing on such a small scale the organs required for the five senses and other life requirements. Among other things he comments on the fineness and perfection of the small and sharp sucking tube used to suck in and convey the blood [8].

Robert Hooke published in 1665 his microscopy observations in the book *Micrographia*. Seemingly the first author to do so, he describes and figures the *Culex* larva. The larva is depicted as having jaws rather like a crustacean, which can be seen extracting invisible nourishment from the water. The author also shows the sequence of larva, pupa and imago. Hooke refers to spon-

taneous generation, but thinks it more likely that the mosquito drops its eggs upon the water [8].

One of the earliest works to give special importance to the *Aedes aegypti* mosquito species was done by Carlos Juan Finlay, who as early as 1881 had associated it with the transmission of yellow fever and made observations on its habits. From 1900 onwards, it became “the yellow fever mosquito” and has ever since acquired a vast literature [8].

Domestic water pots, cisterns, flower vases and shaded rooms with cupboards and hanging equipments and humans to feed upon provide suitable *loci* for *Aedes aegypti* thriving. The mosquito does not find conditions so suitable where communities are well housed with permanent water supply and good drainage system and tidier house habits [8].

Aedes aegypti is the usual vector species for two, namely dengue and yellow fever, among the four most important human diseases transmitted by mosquitoes: malaria, yellow fever, dengue and filariasis. It has also been the subject of considerable research before it could be established that it did not play an important role as a vector of filariasis. Whilst *Aedes aegypti* plays little part in forest or sylvan yellow fever, it still remains the sole vector and cause of urban epidemics. Indeed, it is now generally recognized as the usual vector of dengue [8]. Figure 1 shows the geographical distribution of *Aedes aegypti* and the prevalence of dengue.

Dengue fever is a viral infection with symptoms that range from influenza – like to haemorrhagic and shock syndromes. Dengue has seen a four-fold increase in incidence since 1970 and is a major public health problem threatening an estimated 2.5 billion people worldwide, with 50 to 100 million new infections per year [41]. It is also the leading cause of infant death in Asia, and this re-emergence is a serious burden for public health systems world wide [3, 6, 33].

Currently, control of *Aedes aegypti* populations is the only form of dengue prevention, given that at present there is neither aetiological treatment, chemoprophylaxis, nor vaccine [30, 49].

Styer et al. (2007) [43], indeed following Ross (1910) [42], reasoned that daily mortality is the most important determinant of a mosquito’s ability to transmit pathogens. The longer a mosquito lives, the more likely it is to encounter an infectious host, survive the incubation period, and transmit an infectious

agent during subsequent feeding attempts. Their work has shown that mosquito mortality was highly age dependent in both sexes. Mortality was low at young ages (< 10 days old), steadily increased at middle ages, and decelerated at older ages. Currently the most widely used age-grading technique for *Aedes aegypti* separates mosquitoes into only two age classes

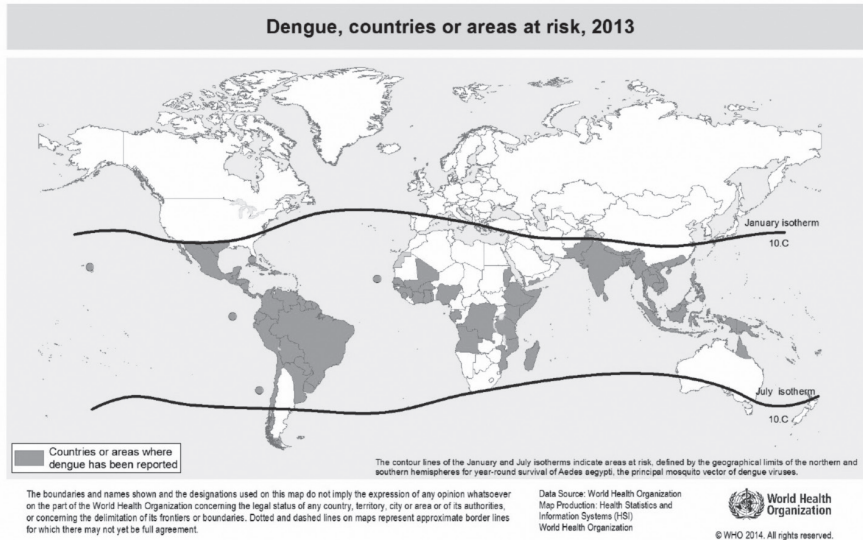


Figure 1: Map of dengue world distribution. Note that dengue is limited to the areas of winter isothermals above 10°C , which also correlates to areas where the *Aedes aegypti* mosquito is found. Source: World Health Organization (<http://gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global - DengueTransmission ITHRiskMap.png>).

(non-parous, < 5 days old and parous, > 5 days old).

Mathematical modelling of population dynamics of the *Aedes aegypti* mosquito, therefore, emerged as an important research topic due to the need of control of its populations at multiple localities, especially where this mosquito is a vector of diseases leading to epidemic states.

Aedes aegypti Population Dynamics

The *Aedes aegypti* mosquito life cycle presented in Figure 2 was well described in biological terms. However, in order to produce meaningful predictions about the dynamics of the population, it is necessary to translate the mosquito life cycle into numbers. To achieve that, the life cycle has been modelled in many ways, either lumping together two or more stages or considering them individually. Moreover, the metamorphosis and/or evolution from one to stage to another has been approached from many angles [24].

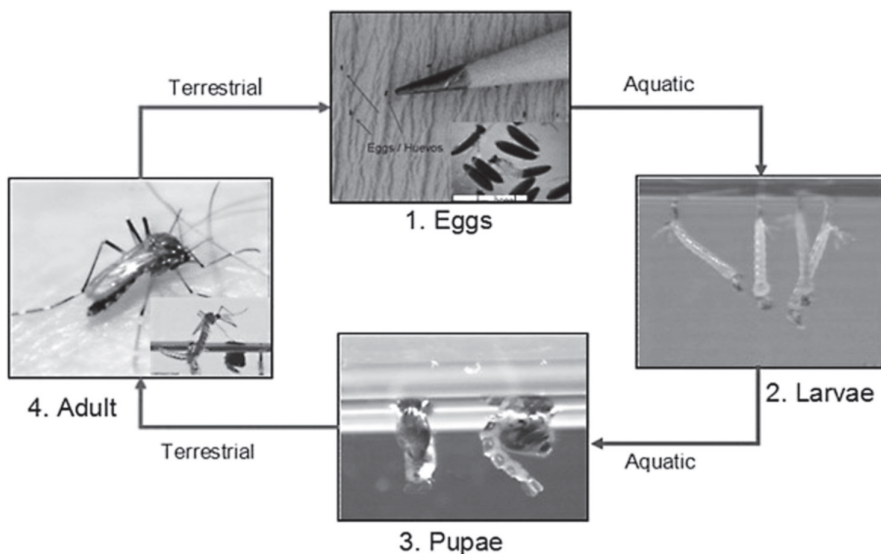


Figure 2: Schematics of the mosquito life cycle. Source: U.S.A. Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/dengue/entomologyEcology/mlifecycle.html>)

The earliest population dynamical models for *Aedes aegypti* seem to be the time-discrete models by [16, 17] and the single-class model by [19]. This last model was later improved with a delay-differential single-class model by [10].

Focks et al. (1993) [13,14] [13, 14] developed a life table simulation model (CIMSIM) of the population dynamics of *Aedes aegypti*. They assumed life history parameters that are functions of temperature and humidity. Some parameters are also affected by density, such as larval mortality.

Magori et al. (2009) [32] developed a modelling tool, Skeeter Buster, to predict how *Aedes aegypti* population dynamics and population genetics might be affected by stochasticity and spatial variation in the mosquito habitat. Skeeter Buster was based on CIMSIM [13, 14], while adding stochasticity, explicit spatial structure and genetics. In Skeeter Buster, genotypes were represented as a binary sequence of loci, *i.e.* only two alleles were allowed for any given locus.

The Skeeter Buster tool modelled multiple geographical premises independently. Each and every location hosted a specific set of containers both inside and outside of buildings, and the immature cohorts in these containers as well as the adults emerging from those were specifically assigned to that particular place. Premises were laid out on a rectangular grid, each cell of the grid representing a single location. Adults could disperse between premises, allowance being made for both short and long range dispersal. However, to achieve such a location-specific level of accuracy, Skeeter Buster requires intensive field work to obtain a description of the container distribution and relative productivity in any particular location. Indeed there were more than 60 required parameters to accurately describe the mosquito biology and life history in the geographical space. The uncertainties regarding these parameters were further investigated by Xu et al. (2010) [51].

Otero et al. (2008) [39] extended a previously developed model [40] to an explicit spatial model, in which the space is represented by a collection of patches where homogeneous dynamics takes place, complemented with interactions between patches. The stochastic dynamical model for the evolution of *Aedes aegypti* was described in terms of a non-linear or state-dependent Markov chain. It considered four mosquito life stages: egg, larva, pupa, and adult. For every life stage, the relevant changes were modeled in terms of random events with temperature dependent rates.

The two dimensional space was a mesh or grid of rectangular patches where the local dynamics took place and adult mosquitoes could fly from patch to patch. The model therefore considered six different populations: eggs, larvae, pupae, non-parous adult females, migrating winged mosquitoes, and parous adult females. The population of adult male mosquitoes was not taken into account explicitly. The model considered that one half of the emerging adults were females.

The evolution of the six populations in each patch was affected by different possible local events: death of eggs, egg hatching, death of larvae, pupation, death of pupae, adult emergence, completion of gonotrophic cycles, death of non-parous adults, oviposition by migrating mosquitoes, death of parous adults, and death of migrating mosquitoes. Events occurred at rates that depended not only on population sizes at the various stages, but also on temperature, which in turn was a function of time since it changes over the course of the year.

The results of the simulations, when compared with field data, indicate that the model reproduced the observed positivity in the ovitraps during spring and summer, but over-estimated the fraction of positive ovitraps in fall. The model has shown high sensitivity to the number of breeding sites.

A deterministic *Aedes aegypti* population dynamic model was developed by Ferreira and Yang [12]. The model comprised four insect life stages: eggs, larvae, pupae and winged mosquitoes. The model also considered that the parameters oviposition, transformation and death rates were adjustable by temperature and humidity. Two yearly climates, summer (hot and humid) and winter (cold and dry), were imposed upon the adjustable parameters. It was found that population control was most effective by elimination of eggs with the added benefit that there is no saturation for this type of control. Employment of similar models allowed those researchers to investigate the influence of sterile insect release [11], temperature [53] and entomological parameters [52] on the population dynamics.

Lana et al. (2014) [26] compared the goodness-of-fit of different deterministic *Aedes aegypti* population dynamics models using transition functions proposed in studies by Yang [11, 12, 53], Otero [40] and Focks [13, 32]. Fitting models to time series of mosquito trap data collected in Rio de Janeiro, Brazil, they found that these models fail to capture the population dynamics patterns observed at the scale of the neighbourhood. The authors conclude that models tend to predict more seasonal structure than it is observed.

Yang et al. [52] investigated the basic off-spring number Q_0 . Q_0 is a key parameter in population dynamics theory, and its mathematical expression depends on many of the details considered in the development of the model. The parameter Q_0 may be explained in biological terms as the number of eggs that will become female mosquitoes generated by a female mosquito that hatched from an egg and survived larval and pupal stages. Therefore, Q_0 can also be in-

terpreted roughly as the mean number of viable female off-springs produced by one female mosquito during the entire survival time. If the mean number of viable female off-springs produced by one female mosquito is lower than one ($Q_0 < 1$), the trivial equilibrium point is an attractor disregarding the initial conditions, *i.e.* a negative semi-definite Lyapunov function can be constructed, and from La-Salle Lyapunov theorem it is globally asymptotically stable for $Q_0 \leq 1$.

Population Control

As already discussed in the Introduction, there is no current approved vaccine for dengue, although there are several ongoing developments, and one has reached stage III (clinical trials). This suggests that dengue transmission is better controlled at the vector level [37, 38]. Such control is usually done through the use of insecticides. However, despite an early success with the use of DDT, we are witnessing a global resurgence of dengue, with *Aedes aegypti* becoming increasingly more resistant to the currently used insecticides [7, 9, 15, 20, 46]. Development of insecticide resistance might undermine a number of control programs that exist worldwide [4]. Although regional and worldwide health organisations are trying to identify and manage such behaviour [50], alternative approaches are needed [18].

We shall now review the work in modelling insecticide resistance, and discuss the proposals, together with some of the modeling, for biological control.

Insecticide Resistance

In order to study quantitatively the effects of resistance, Luz et al. [28] developed a deterministic age-structured model with resistance being genetically mediated by a single locus with alleles. The model considers five mosquito life stages: eggs, larvae, pupae, non-parous and parous adults, and assumes that the genetic evolution is in Hardy-Weinberg equilibrium. For individuals with the resistance allele, the parameters for birth and death at each stage could be modulated by means of cost impairments attributed to insecticide resistance.

Moreover, in order to ensure continual existence of resistant mosquitoes, a fixed rate of mutation was imposed. The pictorial description of the model is given in Figure 3.

The model was then employed to determine the effects of various regimes of insecticide application on population control. They found that the combined application of larval and adult insecticides during the dengue transmission season only, was the optimal strategy, minimizing long term evolution of resistance while maximizing population reduction effect.

The model was further employed as a basis for various investigations on the impact of vector activity on dengue transmission [29] and the economic impact of vector control [30].

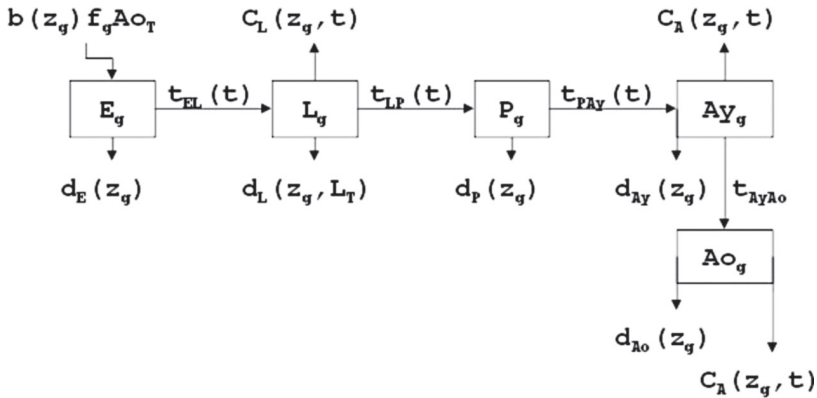


Figure 3: The mosquito life cycle genetic model describes the five life-stages by rectangular boxes. Source: [28]

Biological Control

Proposals of recent strategies for control involve biological methods due to various recent advances [31]. Some of these advances involve the development of genetically modified *Aedes aegypti* strains to be used in a sterile insect pest control system in which released male mosquitoes mate with wild-type females producing non-viable progeny [34]. Simple deterministic population dynamic models are generally optimistic regarding the success of these techniques. The

stochastic Skeeter Buster model [32], on the other hand, predicts that wild-type mosquito elimination or consistent reduction is highly unlikely in complex urban settings, characterized by heterogeneous landscapes where mosquito density varies in space and time as well as the efficacy of the intervention program [27].

Another approach for control is to use the bacteria *Wolbachia*, that is present in many insects in endosymbiotic relationships – indeed it infects around 16% of neotropical insect species [23, 48]. It has recently been artificially introduced in several insect species [35, 47].

From the point of view of biological control, mosquitoes that are infected with *Wolbachia* might have reduced vector capabilities in two ways: (i) the reduced life span of infected individuals might avoid that the virus has time to go through its extrinsic incubation period, and so the mosquito dies before being able to transmit. (ii) transmission to the salivary gland – and hence to human host is partially blocked by *Wolbachia*. The blocking efficiency depends on the particular strain, but there are reports of near perfect blocking for some strains [21, 36].

Wolbachia is transmitted vertically, and its infection affects the host fitness usually in a negative way. In mosquitoes it reduces their survival and it might reduce its fecundity. On the other hand, *Wolbachia* has an advantage in its host reproduction [22, 44]. In *Aedes aegypti*, and in other mosquitoes in general, it induces the so-called cytoplasmic incompatibility (CI): off-spring of infected males with uninfected females are less (or not at all) viable. This gives a transmitting advantage for off-spring with *Wolbachia*. In this scenario, one expects that infection-free state should be stable, and that there is threshold of infected individuals to allow for the invasion of a population infection-free.

The first model to describe the dynamics of *Wolbachia*-infected and *Wolbachia*-free insect population dynamics was proposed by Turelli [45], using the naturally infected *Drosophila* fly as a biological example. Turelli's model shows that the system is bistable with a further unstable equilibrium, whose position depends on the fitness costs versus the CI conferred advantage.

Using the same notation of Barton & Turelli (2011) [2] let p denote the frequency of *Wolbachia*-infected flies and $(1 - sf)$ describe the reduced fecundity of an infected female relative to non-infected ones. Let sh denote the intensity of the cytoplasmic incompatibility, and let sv be the survival cost induced. It is

shown [2] that the unstable equilibrium point is given by with the other two stable equilibrium points corresponding to $p = 0$ and $p = 1$. In particular, for initial conditions with $p > \hat{p}$, then $p = 1$ is the attractor. The previous calculations in [45] do not take into account survival costs, and are obtained from the above formula by setting $sv = 0$.

$$\hat{p} = \frac{s_f + s_v - s_f s_v}{s_h}$$

A recent mathematical model that takes into account both the mosquito population dynamics, and the disease dynamics is [23]. They start from [10] to construct a model with infected and uninfected mosquitoes. The system has three equilibria: uninfected, infected only and a coexistence equilibrium. Linearised analysis shows that the coexistence equilibrium is always unstable, and the pure equilibria are always locally stable. This suggest the bi-stable behaviour mentioned above, and it was indeed verified numerically. An interesting result found for the authors is that for the easier introduced strain *wAlbB* strain, the reduction on R_0 is of the order of 70%, which might not be enough to prevent epidemics if R_0 is very large¹. Moreover, for such large values of R_0 , the final size of the epidemic is nearly unaltered.

Wolbachia infection on mosquitoes and its effect on dengue was also studied by [25]. Using a different population model, they obtain similar qualitative results of [23]. Under some assumptions on the biological parameters — and that approximately holds for literature values for *Aedes aegypti* — they obtain a multiscale reduction that yields the bi-stable behaviour with the same threshold point obtained [2]. They have also calibrated the model to the first release of mosquitoes in the Australia experiment [21], and obtain a good agreement with the overall field data. Furthermore, using the parameters for *wMel* strain, they found that for several estimates of R_0 in the literature, R_0 should be reduced below unity upon the introduction by *Wolbachia*. This contrasts with the results by [23] who used the parameters of *wAlb*, and strengths further the

1 R_0 is the number of infections caused by a single infection in the event of onset of potential epidemic.

conclusion in [23] that efforts in trying to establish more efficient strains of *Wolbachia* are worthwhile.

An additional question that is now being considered is how both the virus and the mosquitoes will evolutionary react to the introduction of *Wolbachia* in *Aedes aegypti*. In some cases, species managed to overcome the *Wolbachia* infection after long times, and one might speculate on the prognostics for the biological control of dengue using *Wolbachia*. Bull & Turelli (2013) [5] discuss this issue by comparing the observation evolution of *Wolbachia* infections in other insects, and also taking into account the related genetic variation. Among their forecasts, we can single out the following: over a decade or so both life-shortening should be reduced, with the virus being selected for rapid maturation, and population suppression should also be less effective. Transmission blocking should be overcome by the virus, but partial blocking should persist indefinitely. A mathematical modelling of this question remains an open problem.

While some of the experimental and theoretical results are promising, experience has shown, however, that control methods should be taken as integrated approaches [31], as multiple strategies help to achieve control in an efficient manner.

Conclusion

Dengue fever is currently one of the most modeled diseases. Still, many questions are open to mathematical investigation. From the purely academic perspective, some questions are: what are the evolutionary forces limiting the number of virus serotypes to four? What forces explain the cycling of virus serotypes between epidemics? What are the forces modulating the dynamics of mild and severe dengue cases? Why dengue dynamics is characterized by a succession of small and large outbreaks?

From a more pragmatic perspective, policy makers need tools to assess the cost-benefit of new control strategies. Some of them were illustrated in this document but many others will emerge in the next years, as result of large investment in new technologies. Many vaccine candidates are also under test and proper use will require careful modeling. Models are also necessary to investigate the impact of climate change on dengue spread to temperate countries

and how it will change in tropical countries in response to modifications in precipitation regimens.

This modelling efforts require a cross-disciplinary approach as indeed found in many of the current international projects aiming to reduced and or eliminate dengue [1]. While the task is daunting, the stakes for the benefit of the worldwide population are high.

References

- [1] <http://www.eliminatedengue.com>.
- [2] N. Barton and M. Turelli. Spatial waves of advance with bistable dynamics: cytoplasmic and genetic analogues of allee effects. *The American Naturalist*, 178(3):E48–E75, 2011.
- [3] S. Bhatt, P. W. Gething, O. J. Brady, J. P. Messina, A. W. Farlow, C. L. Moyes, J. M. Drake, J. S. Brownstein, A. G. Hoen, O. Sankoh, M. F. Myers, D. B. George, T. Jaenisch, G. R. W. Wint, C. P. Simmons, T. W. Scott, J. J. Farrar, and S. I. Hay. The global distribution and burden of dengue. *Nat, Adv. Online*, Apr. 2013.
- [4] W. G. Brogdon and J. C. McAllister. Insecticide resistance and vector control. 4(4):605–613, Dec. 1998.
- [5] J. J. Bull and M. Turelli. Wolbachia versus dengue evolutionary forecasts. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2013(1):197-207, 2013.
- [6] M. N. Burattini, M. Chen, A. Chow, F. a. B. Coutinho, K. T. Goh, L. F. Lopez, S. Ma, and E. Massad. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. 136(03):309-319, 2008.
- [7] H. H. Chan and J. Zairi. Permethrin resistance in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and associated fitness costs. 50(2):362–370, Mar. 2013.
- [8] S. S. R. Christophers. *Aedes Aegypti* (L.) *The Yellow Fever Mosquito: Its Life, Bionomics and Structure*. Cambridge University Press, London, UK, 1960.
- [9] M. R. David. Avaliação temporal de aspectos relacionados à capacidade vetorial de populações de *Aedes aegypti* com diferentes perfis de resistência a inseticidas. Master's thesis, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, 2012.
- [10] C. Dye. Models for the Population Dynamics of the Yellow Fever Mosquito, *Aedes aegypti*. *The Journal of Animal Ecology*, 53(1):247–268, Feb. 1984.

- [11] L. Esteva and H. M. Yang. Mathematical model to assess the control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique. *Mathematical Biosciences*, 198(2):132–147, Dec. 2005.
- [12] C. P. Ferreira and H. M. Yang. Estudo Dinâmico da População de Mosquitos *Aedes Aegypti*. *TEMA Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 4(2):187–196, 2003.
- [13] D. A. Focks, D. G. Haile, E. Daniels, and G. A. Mount. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Analysis of the Literature and Model Development. 30(6):1003–1017, Nov. 1993.
- [14] D. A. Focks, D. G. Haile, E. Daniels, and G. A. Mount. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Simulation Results and Validation. 30(6):1018–1028, Nov. 1993.
- [15] G. d. A. Garcia. Dinâmica da resistência a inseticidas de populações de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) de quatro regiões do Brasil. Master's thesis, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, 2012.
- [16] M. E. Gilpin and G. McClelland. Systems analysis of the yellow fever mosquito *aedes aegypti*. *Fortschritte der Zoologie*, 25, 1979.
- [17] M. E. Gilpin, G. McClelland, and J. Pearson. Space, time, and the stability of laboratory mosquito populations. *American naturalist*, pages 1107–1111, 1976.
- [18] D. J. Gubler. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews*, 11(3):480–496, 1998.
- [19] M. P. Hassell, J. Lawton, and R. May. Patterns of dynamical behaviour in single-species populations. *J. anim. Ecol*, 45(2):471–486, 1976.
- [20] J. Hemingway and H. Ranson. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. 45:371–391, 2000.
- [21] A. Hoffmann, B. Montgomery, J. Popovici, I. Iturbe-Ormaetxe, P. Johnson, F. Muzzi, M. Greenfield, M. Durkan, Y. S. Leong, Y. Dong, et al. Successful establishment of *wolbachia* in *aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*, 476(7361):454–457, 2011.
- [22] A. A. Hoffmann, M. Turelli, and L. G. Harshman. Factors affecting the distribution of cytoplasmic incompatibility in *Drosophila simulans*. *Genetics*, 126(4):933–948, 1990.
- [23] H. Hughes and N. F. Britton. Modelling the use of *wolbachia* to control dengue fever transmission. *Bulletin of mathematical biology*, 75(5):796–818, 2013.

- [24] S. A. Juliano. *Population Dynamics*. 23(2 Suppl):265–275, 2007. [25] J. Koiller, M. Da Silva, M. Souza, C. Codeço, A. Iggidr, G. Sallet, et al. *Aedes, wolbachia and dengue*. 2014.
- [26] R. M. Lana, T. G. S. Carneiro, N. A. Honório, and C. T. Codeço. Seasonal and nonseasonal dynamics of *Aedes aegypti* in Rio de Janeiro, Brazil: fitting mathematical models to trap data. *Acta tropica*, 129:25–32, Jan. 2014. PMID: 23933186.
- [27] M. Legros, C. Xu, K. Okamoto, T. W. Scott, A. C. Morrison, A. L. Lloyd, and F. Gould. Assessing the feasibility of controlling *Aedes aegypti* with transgenic methods: a model-based evaluation. *PloS one*, 7(12):e52235, 2012. PMID: 23284949 PMCID: PMC3528761.
- [28] P. M. Luz, C. T. Codeço, J. Medlock, C. J. Struchiner, D. Valle, and A. P. Galvani. Impact of insecticide interventions on the abundance and resistance profile of *Aedes aegypti*. 137(8):1203–1215, Aug. 2009.
- [29] P. M. Luz, T. N. Lima-Camara, R. V. Bruno, M. G. d. Castro, M. H. F. Sorgine, R. Lourenço-de Oliveira, and A. A. Peixoto. Potential impact of a presumed increase in the biting activity of dengue-virus-infected *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) females on virus transmission dynamics. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(6):755–758, Sept. 2011.
- [30] P. M. Luz, T. Vanni, J. Medlock, A. D. Paltiel, and A. P. Galvani. Dengue vector control strategies in an urban setting: an economic modelling assessment. 377(9778):1673–1680, May 2011.
- [31] R. Maciel-de Freitas, R. Aguiar, R. V. Bruno, M. C. Guimarães, R. Lourenço-de Oliveira, M. H. Sorgine, C. J. Struchiner, D. Valle, S. L. O’Neill, and L. A. Moreira. Why do we need alternative tools to control mosquito-borne diseases in Latin America? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107(6):828–829, 2012.
- [32] K. Magori, M. Legros, M. E. Puente, D. A. Focks, T. W. Scott, A. L. Lloyd, and F. Gould. *Skeeter Buster: A Stochastic, Spatially Explicit Modeling Tool for Studying Aedes aegypti Population Replacement and Population Suppression Strategies*. 3(9):e508, Sept. 2009.
- [33] E. Massad and F. A. B. Coutinho. The cost of dengue control. 377(9778):1630–1631, May 2011.
- [34] B. Massonnet-Bruneel, N. Corre-Catelin, R. Lacroix, R. S. Lees, K. P. Hoang, D. Nimmo, L. Alphey, and P. Reiter. Fitness of transgenic mosquito *Aedes aegypti* males carrying a dominant lethal genetic system. *PloS one*, 8(5):e62711, 2013. PMID: 23690948 PMCID: PMC3653897.

- [35] C. J. McMeniman, R. V. Lane, B. N. Cass, A. W. Fong, M. Sidhu, Y.-F. Wang, and S. L. O'Neill. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*. *Science*, 323(5910):141–144, 2009.
- [36] L. A. Moreira, I. Iturbe-Ormaetxe, J. A. Jeffery, G. Lu, A. T. Pyke, L. M. Hedges, B. C. Rocha, S. Hall-Mendelin, A. Day, M. Riegler, et al. A *Wolbachia* Symbiont in *Aedes aegypti* Limits Infection with Dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*, 139(7):1268–1278, 2009.
- [37] E. A. Newton and P. Reiter. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. 47(6):709–720, Dec. 1992.
- [38] M. Oki, T. Sunahara, M. Hashizume, and T. Yamamoto. Optimal Timing of Insecticide Fogging to Minimize Dengue Cases: Modeling Dengue Transmission among Various Seasonalities and Transmission Intensities. 5(10):e1367, Oct. 2011.
- [39] M. Otero, N. Schweigmann, and H. G. Solari. A stochastic spatial dynamical model for *Aedes aegypti*. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5):1297–1325, July 2008.
- [40] M. Otero, H. G. Solari, and N. Schweigmann. A stochastic population dynamics model for *Aedes aegypti*: formulation and application to a city with temperate climate. 68(8):1945–1974, 2006.
- [41] H. K. Phuc, M. H. Andreasen, R. S. Burton, C. Vass, M. J. Epton, G. Pape, G. Fu, K. C. Condon, S. Scaife, C. A. Donnelly, P. G. Coleman, H. White-Cooper, and L. Alphey. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology*, 5(1):11, Mar. 2007.
- [42] S. R. Ross. *The Prevention of malaria*. J. Murray, 1910.
- [43] L. M. Styer, J. R. Carey, J.-L. Wang, and T. W. Scott. Mosquitoes do Senesce: Departure from the Paradigm of Constant Mortality. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(1):111–117, Jan. 2007.
- [44] M. Turelli. Evolution of incompatibility-inducing microbes and their hosts. *Evolution*, 48(5):1500–1513, 1994.
- [45] M. Turelli. Cytoplasmic incompatibility in populations with overlapping generations. *Evolution*, 64(1):232–241, 2010.
- [46] J. Vontas, E. Kioulos, N. Pavlidi, E. Morou, A. della Torre, and H. Ranson. Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. 104(2):126–131, Oct. 2012.

- [47] J. H. Werren. Biology of wolbachia. *Annual review of entomology*, 42(1):587–609, 1997.
- [48] J. H. Werren, D. Windsor, and L. Guo. Distribution of wolbachia among neotropical arthropods. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 262(1364):197–204, 1995.
- [49] WHO. Dengue and severe dengue - Fact sheet N°117, 2013. Last checked: 07-November-2013.
- [50] WHO. WHO Pesticide Evaluation Scheme: "WHOPES", 2014. [51] C. Xu, M. Legros, F. Gould, and A. L. Lloyd. Understanding Uncertainties in Model-Based Predictions of *Aedes aegypti* Population Dynamics. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(9):e830, Sept. 2010.
- [52] H. M. Yang, M. d. L. d. G. Macoris, K. C. Galvani, and M. T. M. Andrighetti. Follow up estimation of *Aedes aegypti* entomological parameters and mathematical modellings. *103(3):360–371*, Mar. 2011.
- [53] H. M. Yang, M. L. G. Macoris, K. C. Galvani, M. T. M. Andrighetti, and D. M. V. Wanderley. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *137(8):1188–1202*, Aug. 2009.

Tendências e Métodos para o Gerenciamento do Tremor Humano

Adriano O. Andrade¹, Ana P. S. Paixão¹, João A. F. Barbosa Jr.¹, Alessandro R. P. Machado¹, Guilherme L. Cavalheiro¹ e Adriano A. Pereira¹

¹ Faculdade de Engenharia Elétrica, Laboratório de Engenharia Biomédica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil. E-mail: aoandrade@feelt.ufu.br

Introdução

É comum ao ser humano apresentar algumas doenças e disfunções ao envelhecer, devido às alterações do sistema neuromusculoesquelético. Dentre estas, destaca-se o tremor humano, uma manifestação clínica caracterizada por movimento involuntário de caráter oscilatório e rítmico, de qualquer parte do corpo, decorrente de contrações de músculos antagonistas [1-3]. Em alguns casos, tal problema pode causar incapacidade funcional considerável, levando ao afastamento social pela interferência nas atividades de vida diária (AVDs), como alimentação, escrita, vestuário e manutenção de cuidados pessoais [1, 4-6].

O tremor humano pode ser classificado em duas categorias: tremor fisiológico e patológico [5, 7]. O fisiológico é considerado normal e decorrente da atividade mecânica do coração, ou de processos relacionados ao envelhecimento. Este tipo de tremor está presente em todos os indivíduos, mas não é perceptível a olho nu [4, 8]. O tremor patológico é anormal e, geralmente, está associado às síndromes neurológicas [8]. Este pode acometer grupos musculares nas partes distais dos membros, cabeça, língua, corda vocal e raramente, o tronco [4, 8, 9]. O tremor patológico pode ser subdividido em tremor de repouso e ação. O tremor de repouso manifesta-se quando a parte do corpo acometida encontra-se

sem ativação voluntária e apoiada sobre uma superfície contra a gravidade. Já o tremor de ação ocorre durante a contração voluntária dos músculos envolvidos [4, 8]. Este pode ser subdividido em:

- Tremor postural: o membro se mantém em uma posição contra a gravidade;
- Tremo cinético: ocorre durante o movimento voluntário de uma extremidade;
- Tremor intencional: ocorre durante o movimento, na intenção de atingir um alvo;
- Tremor de tarefa-específica: manifesta-se quase exclusivamente durante o ato motor específico, como a escrita ou o manuseio de instrumento musical;
- Tremor isométrico: quando o segmento afetado está contraído sem que ocorra o deslocamento do segmento corporal.

Uma possível causa do tremor patológico é a Doença de Parkinson (DP), sendo esta uma desordem neurodegenerativa do sistema nervoso central, com implicações profundas para o indivíduo, causando principalmente déficits nas funções motoras [10].

O impacto negativo provocado pelo tremor tem motivado cada vez mais os pesquisadores na busca por uma melhor compreensão das causas e consequências dos diversos tipos de tremores.

Um tratamento totalmente eficaz para o tremor patológico ainda não está disponível, uma vez que os fármacos atuais e alternativas cirúrgicas ainda apresentam limitações com relação à eficácia, riscos e custos, porém, existem alguns métodos para o gerenciamento do tremor que têm permitido aos pacientes: (i) uma redução dos sintomas, melhorando a capacidade das realizações de tarefas, e ainda na habilidade de alcançar, pegar e manipular objetos; (ii) aumento da autoestima e melhoraria do convívio social [11].

Neste contexto, afim de identificar e compreender os métodos para o gerenciamento do tremor humano, este capítulo tem como objetivo fornecer ao leitor uma revisão da literatura sobre os principais métodos de controle do tremor, enfatizando o uso de dispositivos eletromecânicos, tais como o AWTS (pronuncia-se Altis; do inglês, *Active Wrist Tremor Supression*) recentemente desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, na Universidade Federal de Uberlândia.

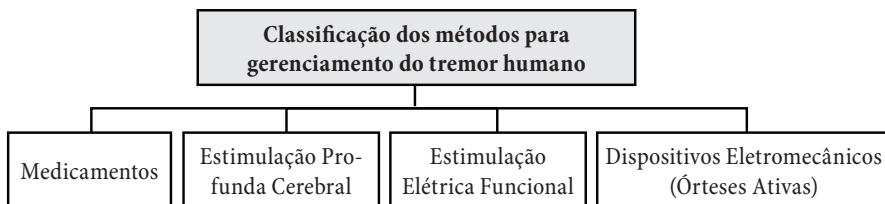


Figura 1: Principais métodos para o gerenciamento do tremor humano.

Classificação dos métodos para gerenciamento do tremor humano

Dentre os vários métodos para gerenciamento do tremor (Figura 1), podemos citar: (i) medicamentos; (ii) pequenas cirurgias no cérebro; (iii) estimulação elétrica funcional e (iv) uso de órteses ativa.

O tratamento padrão e rotineiro para atenuação do tremor Parkinsoniano é o uso de medicamentos [12, 13]. A Levodopa é a principal droga utilizada no caso da Doença de Parkinson, o precursor da dopamina, entretanto esse tratamento tem inúmeras desvantagens, pois não impede a progressão da doença, apenas ameniza os sintomas, sendo que, no decorrer do tratamento a droga perde sua eficácia e muitos efeitos colaterais indesejáveis podem ocorrer [13-15]. Apesar dos avanços no tratamento neurocirúrgico de outros tipos de tremores, como o essencial, o tratamento clínico não tem contado com medicamentos mais eficazes do que os tradicionalmente indicados – o propranolol e a primidona [16, 17]. O uso dos beta-bloqueadores no tratamento do tremor essencial é a principal arma terapêutica para um grande número de pacientes [16-18].

Outra possível estratégia para a atenuação do tremor é por meio da realização de pequenas cirurgias no cérebro, denominadas de estimulação profunda do cérebro (DBS – do inglês *Deep Brain Stimulation*). Este tipo de estratégia consiste em um implante cirúrgico que proporciona uma estimulação elétrica focada na modulação do funcionamento de circuitos cerebrais [19]. Os sistemas de estimulação profunda cerebral foram desenvolvidos para o tratamento de indivíduos diagnosticados com distúrbios de movimento. Recentemente, esta técnica tem sido empregada no tratamento de várias doenças neuropsiquiátricas

[19, 20]. Entretanto, a estimulação profunda cerebral é invasiva e dependente de ajustes (e reajustes) de parâmetros do estimulador para uma eficácia ótima. O uso da DBS visa atingir as regiões primárias no cérebro que contribuem para a geração do tremor. Dependendo da causa do tremor, os usuários podem ter um ganho significativo nas funções motoras afetadas pela doença [19, 21, 22].

Uma abordagem distinta é o uso de Estimulação Elétrica Funcional (FES - do inglês *Functional Electrical Stimulation*) [23, 24]. A estimulação ocorre nos músculos antagonistas ao movimento do tremor [23]. Esses músculos antagonistas são estimulados em anti-fase em relação ao tremor [24]. Esta estratégia destina-se a atenuar o tremor com o efeito mínimo sobre o movimento voluntário. A eletromiografia de superfície pode ser utilizada como uma ferramenta de apoio ao ajuste de parâmetros de estimulação utilizados na FES [24, 25]. Contudo, o uso contínuo e prolongado da FES pode produzir fadiga, dor e desconforto.

Uma alternativa de atenuação de tremor cada vez mais investigada consiste na utilização de dispositivos eletromecânicos, como as órteses, que auxiliam o membro na realização do movimento, e ainda realizam o processo de supressão do tremor. No entanto, dispositivos de compensação do tremor ativo apresentam vários desafios. Tal dispositivo deve ser capaz de diferenciar o movimento voluntário do patológico, e também de considerar a aleatoriedade do tremor, visto que o mesmo apresenta uma dinâmica caótica variável no tempo.

Alguns estudos têm demonstrado que a utilização de uma órtese amortecedora na articulação do punho pode reduzir a amplitude do tremor de membros superiores, auxiliando a restaurar o controle funcional do membro acometido [12, 13, 26]. O amortecimento pode ser gerado a partir da utilização de atuadores na órtese, como por exemplo, um fluido conhecido como *Magneto-Rheological Fluids* (MRFs) ou motores de corrente contínua [12].

Do ponto vista de aprendizagem, esse tipo de dispositivo pode ser ativo ou passivo [26]. Será ativo quando acionado por comandos elétricos que estimularão o sistema nervoso a reaprender os movimentos. O passivo, por outro lado, depende totalmente do movimento do paciente ou é usado para restringi-lo [27, 28].

A órtese ativa (que produz forças contrárias ao tremor dinamicamente em função do tempo) deve atenuar o tremor e é ideal para pessoas alérgicas a medicamentos, ou que não podem se submeter a uma cirurgia [29], e também que não sejam tolerantes a estímulos elétricos [23].

Novas tecnologias

O uso de tecnologia robótica tem sido amplamente difundido como técnica promissora no gerenciamento do tremor. Uma grande vantagem do uso da tecnologia robótica é que a mesma pode ser utilizada concomitantemente aos diversos métodos discutidos na Seção II, que estão atualmente disponíveis para o gerenciamento do tremor.

Um dos aspectos que deve ser considerado no uso de tecnologias robóticas é a avaliação da relação entre robô e homem, no qual o humano possui o controle sobre o dispositivo robótico, sendo este capaz de prover um *feedback* ao usuário. Essa interação intrínseca é feita por meio de forças recíprocas entre homem e máquina [12, 13, 30, 31].

Em geral, os dispositivos robóticos utilizados no gerenciamento do tremor fornecem auxílio ao movimento voluntário e atenuação do tremor [12]. A principal estratégia para a atenuação do tremor consiste no emprego de forças dinâmicas contrárias àquelas geradas pelo tremor. Hogan [32] analisa como diferentes tipos de tremores podem responder a uma carga biomecânica aplicada. O aumento do amortecimento ou da inércia do membro correlaciona-se com a redução dos movimentos de tremor, sendo esta a principal abordagem eletromecânica para a atenuação.

Um possível dispositivo eletromecânico é o exoesqueleto (também denominado de órtese), que pode ser vestível e atuar em paralelo ao membro afetado. No caso de supressão do tremor, o exoesqueleto aplica uma força de amortecimento nas articulações dos membros e apresenta ótimas características estéticas, cosméticas e funcionais [30-33].

A principal função dos membros superiores é garantir que a mão realize suas atividades e atinja qualquer ponto no espaço, principalmente pontos na superfície do corpo humano, de tal modo que a pessoa possa manipular, desenhar e mover objetos, a partir do corpo ou para o corpo [29, 31]. O objetivo do uso de uma órtese é compensar alguma função perdida.

Neste contexto, é possível identificar estudos que buscam desenvolver sistemas ortóticos para controle e quantificação do tremor humano, como o WOTAS (*Wearable Orthosis for Tremor Assessment and Suppression*) e o DRIFTS (*Dynamically Responsive Intervention for Tremor Suppression*) [28, 32, 34, 35].

Nas próximas seções são apresentadas propostas de órteses ativas desenvolvidas por vários grupos de pesquisa, incluindo o AWTS (lê-se como Altis em Português) – *Active Wrist Tremor Supression* –, que foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa.

Projeto WOTAS

O projeto WOTAS [28, 32, 35, 36] é um sistema de medição experimental e uma plataforma de teste para avaliação comparativa das estratégias e componentes necessários para supressão do tremor nos membros superiores (Figura 2).

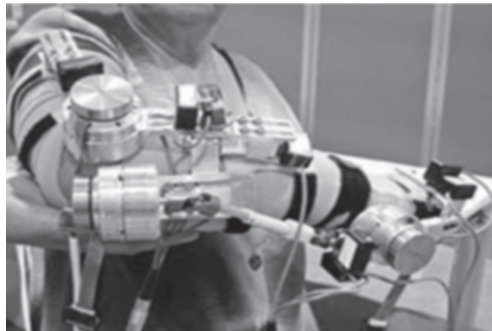


Figura 2: Protótipo ortótico do projeto WOTAS. (Fonte: “Impedance control: An approach to manipulation: Part I -theory,” *Journal of dynamic systems, measurement, and control*, vol. 107, pp. 1-7, 1985).

O WOTAS é capaz de simular o comportamento dinâmico da órtese para supressão do tremor. Sendo assim, este sistema possibilita a especificação de parâmetros tais como a impedância mecânica aplicada no punho e cotovelo do indivíduo que utiliza a órtese. Os sinais de saída podem ser monitorados e controlados em tempo real. Em suma, esse sistema possibilita a simulação do funcionamento de órteses que venham a ser fabricadas futuramente e que utilizam atuadores e novas tecnologias [29, 36]. Um dos principais resultados do WOTAS foi a construção de uma órtese baseada em atuadores mecânicos. O dispositivo baseia-se em um exoesqueleto ativo apoiado em tecnologia robótica, capaz de gerar forças para atenuar o tremor, e também recuperar informações relaciona-

das ao movimento do membro superior, que envolvem o cotovelo (flexão-extensão), antebraço (pronação-supinação) e punho (extensão-flexão), sendo que os dedos permanecem livres [29, 34, 36].

A supressão do tremor por meio de cargas mecânicas aplicadas no membro superior por exoesqueletos robóticos implica em uma interação entre o usuário e o robô. Alguns aspectos devem ser observados com cautela nesse tipo de aplicação: (i) a tolerância do usuário a pressão; (ii) a caracterização mecânica dos tecidos moles dos membros superiores, visto que, a aplicação de uma força de intensidade superior à suportada pelo sujeito poderá causar lesões graves ao mesmo [29, 36].

Projeto DRIFTS

O projeto DRIFTS compara a funcionalidade de dois sistemas distintos: (i) uma órtese desenvolvida pelo projeto WOTAS e (ii) um sistema baseado em fluidos capazes de modificar suas características de viscosidade devido a variação dos campos magnéticos presentes. O fluido utilizado no DRIFTS é *Magneto Rheological Fluid* (MRF), que fornece amortecimento viscoso [34, 35] (Figura 3).

Os MRFs são capazes de responder a um campo magnético aplicado, causando mudança de comportamento [26, 33, 37]. Este possui a capacidade de passar do estado de líquido a quase sólido. Os MRFs consistem em pequenas partículas de ferro suspensas em uma solução oleosa. Em seu estado inicial, ou melhor, sem a aplicação do campo magnético, o MRF se comporta como um fluido normal. Quando há aplicação de um campo magnético, as partículas começam a se movimentar com a capacidade de formar pontes nas direções das linhas de fluxo magnético. Dessa forma, dependendo da concentração de partículas de ferro suspensas em solução e da força do campo magnético aplicado, torna-se possível alterar o comportamento do MRF [12, 13, 33, 35, 37].

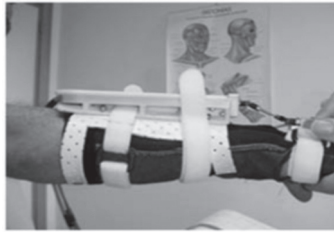


Figura 3: Projeto DRIFTS - MRF. (Fonte: “Controllable mechanical tremor reduction. Assessment of two orthoses,” *Technology and Disability*, vol. 19, pp. 169-178, 2007).

Projeto AWTS¹

Com o intuito de desenvolvermos uma tecnologia nacional, e dedicada à quantificação e atenuação do tremor de punho, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu o AWTS (*Active Wrist Tremor Supression*).



Figura 4: Diagrama esquemático da luva instrumentada e da órtese ativa para caracterização e atenuação do tremor de punho.

O AWTS é constituído por uma luva instrumentada, equipada com sensores de movimento e de detecção da ativação muscular, um atuador mecânico, responsável pelo fornecimento do torque no sentido contrário ao movimento produzido pelo tremor, e por fim, por uma placa microcontroladora, responsável por comandar tanto a luva quanto o atuador (Figura 4).

¹ Patente depositada INPI-DIREG-MG BR 10 2014 023282 6.

Arranjo construtivo da luva instrumentada

A luva é composta pelos seguintes componentes: (i) Sensores de movimento (Sensor MiniIMU e Sensor resistivo flexível); (ii) Sensores para detecção da ativação muscular (Eletromiografia); (iii) Placa microcontroladora e (iv) Luva de material Neoprene (Figuras 5 e 6). Os sensores de movimento têm a função de fornecer informações relacionadas a qualquer movimento mínimo (resolução em torno de 0,5 mm) realizado pela mão do indivíduo que a utiliza; seja o movimento voluntário ou involuntário (tremor). Já os sensores para detecção da ativação muscular fornecem informações relativas à atuação dos grupos musculares flexores e extensores responsáveis pelo movimento do punho e da mão do usuário. A principal finalidade desse conjunto de sensores é contribuir para a caracterização e quantificação do tremor de punho.

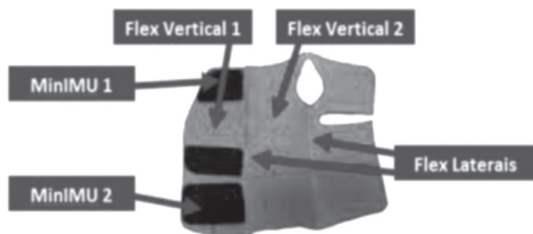


Figura 5: Luva instrumentada e posicionamento dos sensores.



Figura 6: Luva instrumentada durante realização de testes de desempenho.

Arranjo construtivo da órtese ativa AWTS

A estrutura mecânica da órtese ativa AWTS é composta basicamente por um atuador ou motor CC, com seu respectivo controlador e conjunto de engrenagens, sendo o mesmo comandado pelo microcontrolador. Além disso, o conjunto ainda apresenta duas estruturas anatomicamente construídas: um primeiro elemento, fixo, apoiado sob o antebraço do indivíduo, e uma segunda estrutura móvel, acoplada ao eixo do motor e sob a palma da mão, de forma que o motor transfira o movimento de seu eixo para a mão do usuário da órtese (Figura 7). Deve-se destacar que o conjunto atuador, assim como os sensores de movimento, estão acoplados à luva instrumentada.

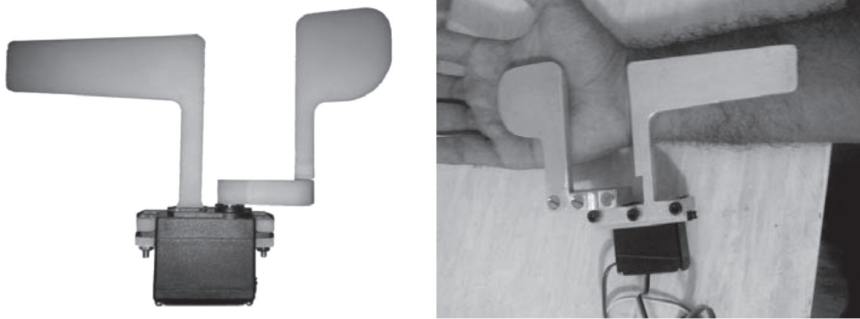


Figura 7: Estrutura mecânica da órtese ativa.

Para controlar o funcionamento da órtese, foi desenvolvido um sistema de controle que monitora o movimento do punho e envia sinais de ajustes ao atuador com o intuito de atenuar o tremor, e também uma estratégia para um possível apoio ao movimento voluntário (Figura 8). O princípio de funcionamento se baseia no monitoramento do movimento real do punho, por meio de um sensor de posição. O sinal advindo do referido sensor passa por filtros passa baixa (FPB) para extrair ruídos de artefato do sinal e para a separação do movimento voluntário do movimento do tremor. Por fim, utiliza-se um controlador PD (Proporcional Derivativo) para a obtenção do sinal de controle necessário para comandar o sentido e magnitude da força fornecida no eixo do atuador, para se contrapor ao movimento causado pelo tremor.

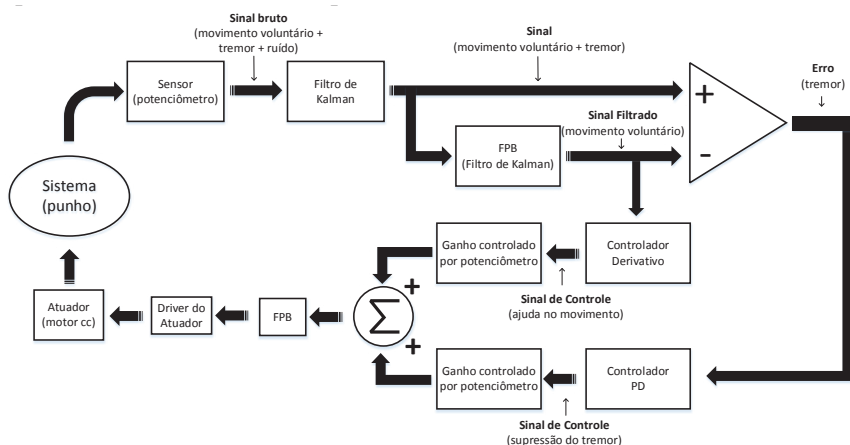


Figura 8: Diagrama de blocos do sistema de controle da órtese AWTS. Nota: FPB – Filtro passa-baixa.

Atualmente, estamos executando um estudo clínico com o intuito de avaliar o desempenho do AWTS e da luva instrumentada. Este estudo está registrado sob o número CAAE 07075413.6.0000.5152, com pareceres favoráveis concedidos pelo CONEP n. 361.526 e CEP n.270.782. Este certamente será um dos principais estudos nesta área, tanto no contexto nacional quanto internacional.

Outros tipos de órteses ativas

Os estudos de Kotovsky and Rosen [13] (Figura 9) e do projeto DRIFTS [34], demonstraram que a utilização de uma órtese amortecedora no punho pode reduzir drasticamente a amplitude do tremor do tipo intencional cinético de membros superiores, permitindo restaurar o controle funcional do membro. Tais resultados sugeriram que a supressão mecânica do tremor por dispositivos ortóticos pode ser uma alternativa de tratamento eficiente.

De acordo com Belda-Lois *et al.*[34], a redução do tremor depende da amplitude do mesmo, sendo que com o uso da órtese pode-se obter uma diminuição em 98% nos casos mais graves. Além disso, para muitas pessoas que sofrem desta disfunção, a supressão mecânica através de órteses pode produzir um feedback de reforço, ou seja, quando os indivíduos percebem uma redução inicial

do tremor devido à órtese, acabam exibindo uma diminuição espontânea do mesmo. Há também indícios de que alguns participantes com tremor podem apresentar migração desta disfunção de uma articulação controlada para outras articulações livres.

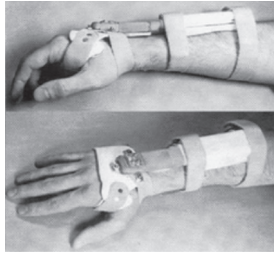


Figura 9: Órtese amortecedora para a articulação do punho (Fonte: “A wearable tremor-suppression orthosis,” *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 35, pp. 373-387, 1998).

Uma recente inovação da órtese amortecedora que utiliza a tecnologia baseada em MRF foi desenvolvida por Yang *et al.* [33] (Figuras 10 e 11). Esta pesquisa descreve uma nova técnica de amortecimento, usando um robô para a reabilitação através de um fluido magneto rotatório (MRF Rotatório) para a supressão de tremor patológico. O robô portátil para reabilitação foi desenvolvido para a aplicação prática em terapia assistida. O projeto de amortecimento por MRF apresenta tamanho compacto, leve e com saída para torque de cerca de 4,5 Nm, sendo eficaz na atenuação do tremor patológico [33].

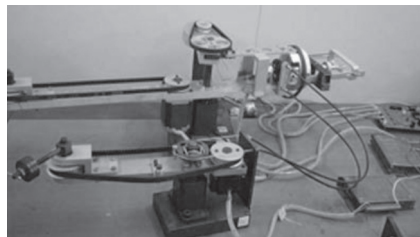


Figura 10: A configuração do tremor para verificar o efeito de supressão tremor através do amortecedor proposto (Fonte: “A Rotary Magnetorheological Fluid Damper for Pathological Tremor Suppression,” in *IEEE. International Conference on Mechatronics and Automation*, Chengdu, China., August 5 - 8, 2012.).

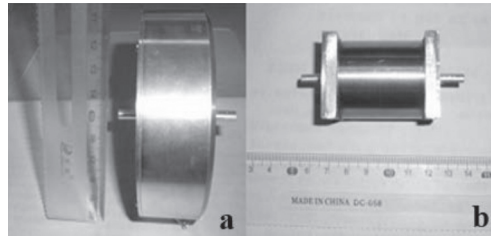


Figura 11: Exemplos amortecedores MR: (a) supressão de tremor de cotovelo; (b) supressão de tremor de pulso (Fonte: “A Rotary Magnetorheological Fluid Damper for Pathological Tremor Suppression.” in IEEE. International Conference on Mechatronics and Automation, Chengdu, China., August 5 - 8, 2012.).

Gallego *et al.* [38] desenvolveram um robô vestível e macio para a avaliação e supressão do tremor humano (Figura 12). O novo projeto para atenuar o tremor foi denominado de neurorobô TREMOR, que monitora todo o sistema neuromusculoesquelético, com o objetivo de caracterizar tanto o movimento voluntário quanto o tremor. É um sistema de estimulação elétrica funcional dos músculos do membro superior que tem a capacidade de compensar os movimentos trêmulos sem impedir o usuário de executar suas tarefas funcionais. Os resultados demonstram o desempenho do neurorobô TREMOR, como uma nova alternativa de se avaliar e atenuar tremores patológicos.

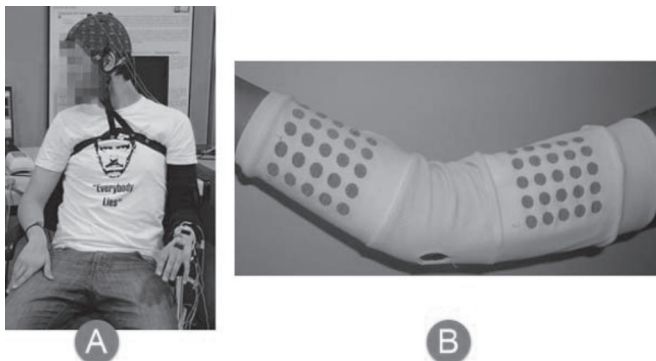


Figura 12: (a) Um usuário com o neurorobô TREMOR, incluindo o sistema de EEG e a veste ativa com sensores. (b) Detalhe da parte interna da veste ativa mostrando a estimulação e gravação de eletrodos incorporado na mesma (Fonte: “A Soft Wearable Robot for Tremor Assessment and Suppression.” in IEEE International Conference on Robotics and Automation Shanghai International Conference Center, May 9-13, Shanghai, China., 2011).

Prós e contras das técnicas para o gerenciamento do tremor

Apesar da importância das técnicas aplicadas ao gerenciamento do tremor, deve-se destacar que cada uma apresenta particularidades, e conseqüentemente, algumas características positivas e outras indesejáveis.

Neste contexto, ressalta-se que o tratamento medicamentoso, embora seja padrão e rotineiro para atenuação do tremor, não impede a progressão da doença, e na maioria das vezes, apenas ameniza os sintomas, trazendo ainda inúmeros efeitos colaterais passíveis de manifestação nos pacientes [15]. As técnicas de cirurgias cerebrais, apesar dos grandes avanços no ramo da neurocirurgia e do crescimento de sua utilização, ainda são muito invasivas e em muitos casos contra indicadas [19]. O gerenciamento por meio da estimulação elétrica funcional é inovador e não invasivo, no entanto, apresenta diversos desafios, tais como redução da fadiga, dor e desconforto [23]. Por fim, a órtese ativa é não invasiva e ideal para pacientes alérgicos a medicamentos ou que não podem se submeter a uma cirurgia [29], e também não são tolerantes a estímulos elétricos. Porém, as mesmas podem ser desconfortáveis e de difícil adaptação [23].

Tendências futuras

Um dos grandes desafios na área de gerenciamento do tremor, que envolve o processo de quantificação e atenuação do mesmo, está no desenvolvimento de técnicas mais eficientes para o monitoramento contínuo de sua intensidade. Isto pode se dar de inúmeras formas: (i) desenvolvimento de dispositivos implantáveis com a capacidade de fornecer informações contínuas sobre a contração muscular e a atividade neural; (ii) desenvolvimento de sistemas dinâmicos para a atenuação do tremor, baseados no monitoramento contínuo de indivíduos em ambiente médico-hospitalar e no lar. Informações obtidas por meio do monitoramento contínuo do tremor podem contribuir para o aprimoramento de todos os métodos utilizados em seu gerenciamento, sejam medicamentosos ou não.

A principal crítica que podemos fazer a todos os estudos analisados em nossa revisão é a falta de evidências clínicas, que possam sugerir o verdadeiro sucesso das tecnologias desenvolvidas fora dos laboratórios onde elas foram cria-

das. Isto se aplica principalmente ao uso das órteses ativas, estimulação elétrica funcional e cerebral. Sendo assim, há uma grande necessidade de que pesquisas futuras realizem testes clínicos considerando-se o ambiente médico-hospitalar e residencial do usuário.

Conclusão

Um método completamente eficiente para o gerenciamento do tremor patológico ainda não está disponível, uma vez que os fármacos, as cirurgias e a estimulação elétrica ainda apresentam limitações em relação à eficiência, riscos e custos. Diante disso, é preciso aprimorar e avaliar melhor o uso de técnicas alternativas não-invasivas, como as tecnologias robóticas. Esta evolução só será possível com a atuação de equipes multidisciplinares engajadas em pesquisas que objetivem aprimorar a eficácia do gerenciamento do tremor.

Agradecimentos

Os autores agradecem às agências governamentais brasileiras CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro concedido para a construção e avaliação da órtese ativa AWTS.

Referências

- [1] S. VIEIRA, “Tremores”. Revista Portuguesa de Clinica Geral, vol. 21, pp. 61-7, 2005.
- [2] P. H. G. Mansur, A. O. Andrade, and A. A. Pereira, “O TREMOR EM IDOSOS” presented at the V CEEL - Conferência de Estudo em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia, Minas Gerais - Brasil, Set 2007.
- [3] K. T. Wyne, “A comprehensive review of tremor,” JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants., vol. 18, pp. 43-50; quiz 57-58, 2005.
- [4] V. BORGES and H. B. FERRAZ, “Tremores,” Revista Neurociência, vol. 14, pp. 43-47, 2006.

- [5] W. C. Koller, "Diagnosis and treatment of tremors," *Neurologic clinics*, vol. 2, pp. 499-514, 1984.
- [6] G. COOPER and R. RODNITZKY, "The many forms of tremor: precise classification guides selection of therapy," *Postgraduate Medicine*, vol. 108, pp. 57-70, 2000.
- [7] J. P. De Mattos, "Differential diagnosis of tremors," *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 56, pp. 320-323, 1998.
- [8] S. Smaga, "Tremor," *American Family Physician*, vol. 68, pp. 1545-1553, 2003.
- [9] R. R. YOUNG and K. E. HAGBARTH, "Physiological tremor enhanced by manouvers affecting the segmental stretch reflex," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 43, pp. 248-56, 1980.
- [10] B. Rossi, G. Siciliano, M. C. Carboncini, M. L. Manca, R. Massetani, P. Viacava, et al., "Muscle modifications in Parkinson's disease: Myoelectric manifestations," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control*, vol. 101, pp. 211-218, 1996.
- [11] A. P. L. Bó, Christine Azevedo-Coste, Philippe Poignet, Christian Geny, and C. Fattal, "On the use of FES to attenuate tremor by modulating joint impedance," presented at the 50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference (CDC-ECC), Orlando, FL, USA, December, 2011.
- [12] J. L. Pons, R. Ceres, E. Rocon, S. Levin, I. Markovitz, B. Saro, et al., "Virtual reality training and EMG control of the MANUS hand prosthesis," *Robotica*, vol. 23, pp. 311-317, 2005.
- [13] J. Kotovsky and M. J. Rosen, "A wearable tremor-suppression orthosis," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 35, pp. 373-387, 1998.
- [14] T. O. MORE, M. A. BURACK, and J. P. GIUFFRIDA, "Qualitative Assessment of Levodopa-Induced Dyskinesia Using Automated Motion Sensing Technology," presented at the 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Diego, California USA, 2012.
- [15] V. A. RUBERT, D. C. REIS, and A. C. ESTEVES, "Doença de Parkinson e Exercício Físico," *Revista Neurociência*, vol. 15, pp. 141-146, 2007.
- [16] W. C. Koller, A. Hristova, and M. Brin, "Pharmacologic treatment of essential tremor," *Neurology* vol. 54, pp. S30-S38, 2000.
- [17] Teravainen H, Fogelholm R, and L. A.; "Effect of propranolol on essential tremor," *Neurology* vol. 26, pp. 27-30, 1976.

- [18] Calzetti S, P. E., and; “The pharmacological management of essential tremor. In Findley LJ, Koller WC (eds)”, in *Handbook of tremor disorders*, M. Dekker, Ed., ed New York, 1995.
- [19] K. Zhang, Sanjay Bhatia, Y. O. Michael, David Cohen, R. N. Cindy Angle, and Donald Whiting, “Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor,” *J Neurosurg* vol. 112, pp. 1271-1276, 2010.
- [20] N. R. Williams and M. S. Okun, “Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry,” *J Clin Invest* vol. 123, pp. 4546-4556, 2013.
- [21] N. Pouratian, S. Thakkar, W. Kim, and J. M. Bronstein, “Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson’s disease: efficacy and safety,” *Degener Neurol Neuro-muscul Dis*, vol. 2, 2012.
- [22] H. Yu and J. S. Neimat, “The Treatment of Movement Disorders by Deep Brain Stimulation,” *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, vol. 5, pp. 26-36, January 2008.
- [23] A. e. a. Prochazka, “Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation i: Method,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, pp. 205-224, 1992.
- [24] L. P. Maneski, Nikola Jorgovanovic, V. Ilic, S. Dosen, T. Keller, M. B. Popovic, et al., “Electrical stimulation for the suppression of pathological tremor,” *Med Biol Eng Comput* vol. 49, pp. 1187-1193, 2011.
- [25] Zhang D and W.T., “Reciprocal EMG controlled FES for pathological tremor suppression of forearm,” in *IEEE Eng Med Biol Soc.*, Singapore, 2007, pp. 4810-3.
- [26] D. Case, B. Taheri, and E. Richer, “Dynamic Magnetorheological Damper for Orthotic Tremor Suppression,” in *Conference On Mathematics and Engineering*, Hawaii University International Conference, 2011.
- [27] M. V. Araújo, “Desenvolvimento de uma órtese ativa para os membros inferiores com sistema eletrônico embarcado,” *Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e comutação*, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.
- [28] A. F. R. E. e. a. Rocon, “Rehabilitation Robotics: a Wearable Exo-Skeleton for Tremor Assessment and Suppression,” in *presented at the International Conference on Robotics and Automation*, Barcelona, Spain,, 2005.
- [29] M. F. S. ALMEIDA, “Análise Temporal da Relação entre o Tremor Fisiológico Cinético e o Envelhecimento com Base em Desenhos Digitalizados da Espiral de Arquimedes,” *Doutorado, Engenharia Elétrica*, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

- [30] J. A. Gallego, E. Rocon, J. Ibanez, J.L. Dideriksen, A.D. Koutsou, R. Paradiso, et al., “A Soft Wearable Robot for Tremor Assessment and Suppression,” in IEEE International Conference on Robotics and Automation Shanghai International Conference Center Shanghai, China, May 9-13, 2011.
- [31] K. Kiguchi and Y. Hayashi, “Upper-Limb Tremor Suppression with a 7DOF Exoskeleton Power-Assist Robot,” in 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS Osaka, Japan,, 3 - 7 July, 2013.
- [32] N. Hogan, “Impedance control: An approach to manipulation: Part I -theory,” *Journal of dynamic systems, measurement, and control*, vol. 107, pp. 1-7, 1985.
- [33] T. Yang, Y. Gao, J. Zhao, S. Wang, and Y. Zhu, “A Rotary Magnetorheological Fluid Damper for Pathological Tremor Suppression.,” in IEEE. International Conference on Mechatronics and Automation, Chengdu, China., August 5 - 8, 2012.
- [34] J. M. Belda-Lois, A. I. Martinez-Reyero, A. Castillo, E. Rocon, J. L. Pons, R. Loureiro, et al., “Controllable mechanical tremor reduction. Assessment of two orthoses,” *Technology and Disability*, vol. 19, pp. 169-178, 2007.
- [35] J. M. Belda-Lois, A. I. Martinez-Reyero, E. R. A. Castillo, J. L. Pons, R. Loureiro, M. Manto, et al., “Controllable mechanical tremor reduction. Assessment of two orthoses,” *Technology and Disability*, vol. 19, pp. 169-178, 2007.
- [36] E. Rocon, M. Manto, J. Pons, S. Camut, and J. Belda, “Mechanical suppression of essential tremor,” *The Cerebellum*, vol. 6, pp. 73-78, 2007.
- [37] J. L. Pons, R. Ceres, E. Rocon, S. Levin, I. Markovitz, B. Saro, et al., “Virtual reality training and EMG control of the MANUS hand prosthesis,” *Robotica*, vol. 23, pp. 311-317, 2005.
- [38] J. A. Gallego, E. Rocon, J. L. D. J. Ibanez, A. D. Koutsou, R. Paradiso, M.B. Popovic, et al., “A Soft Wearable Robot for Tremor Assessment and Suppression,” in IEEE International Conference on Robotics and Automation Shanghai International Conference Center, May 9-13, Shanghai, China, 2011.

Multimodal Automatic Pain Recognition via Video Signals and Biopotentials

S. Walter¹, S. Gruss¹, H. Traue¹, D. Hazer¹, XY. Ma¹, L. Jerg-Bretzke¹, P. Werner², A. Al-Hamadi², G. Moreira da Silva³ and A. O. Andrade³

¹ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Ulm, Ulm, Germany.

² Institute for Information Technology and Communications, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany.

³ Biomedical Engineering Laboratory (BioLab), Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

E-mail: steffen.walter@uni-ulm.de

Abstract

The objective measurement of subjective, multi-dimensionally experienced pain is a problem to which there is as yet no adequate solution. Although verbal methods (i.e., pain scales, questionnaires) are commonly used for measuring clinical pain, they tend to lack objectivity, reliability or validity when applied to mentally impaired individuals. Biopotential and behavioral parameters (video signals) – and many other variables – could represent a solution to recognize robust automatic pain, implemented in a modern monitoring system. In this regard, an optimal individual adapted injection of analgesic can be ensured.

Keywords: multimodal automatic pain recognition, video signals, biopotentials.

Conventional pain recognition

Pain is a very personal sensation that is difficult to interpret without any communication from the patient. Consequently, a method for objective measurement of pain would be beneficial, particularly in cases where the patient is not able to describe the pain he or she is experiencing - for example neonates [1], somnolent patients and patients suffering from dementia [2], [3], [4]. Under certain circumstances, there is little correlation between subjectively experienced pain and tissue lesions or other pathological changes; the pain may even be completely unrelated. Therefore, the somatic pathology does not allow any conclusions to be drawn about subjectively experienced pain [5]. Children, older individuals and patients suffering from dementia have different pain thresholds as well as a varying tolerance for pain relative to healthy adults [6], [7].

One central problem is the fact that there is currently no simple method that can be used to measure pain directly. The examining physician must rely on the patient's qualitative description of the intensity, location and nature of the pain. It is possible to quantify pain with the help of the visual analog scale (VAS) or the numeric rating scale (NRS). However, these methods only work when the patient is sufficiently alert and cooperative, which is not always the case in the medical field (e.g., post-surgery phases). Overall, these methods are either considered inadequate or still in development [6]. If conditions do not allow for a sufficiently valid measurement of the pain, this may lead to cardiac stress in at-risk patients, under-perfusion of the operating field, or to the chronification of pain. For example, 30 - 70% of patients report moderate to severe pain after surgery [8].

Goal is the advancement of pain diagnosis and monitoring of pain states in clinical settings. With the use of multimodal sensor technology and highly effective classification methods reliable and valid automated pain recognition will be possible.

Automatic pain recognition via video signals

Commonly, pain recognition from video is based on facial expressions. Lucey et al. [9] employ Active Appearance Models to track and align the face based

on manually labeled key-frames. They extract shape and appearance features and apply a Support Vector Machine (SVM) to classify at frame level whether there is a facial expression of pain, i.e. whether any of the pain related action units previously found by Prkachin [10] is present. At sequence level they classify three intensities by fusing frame level results via majority voting. As they try to mimic an expert observer, the ground truth pain intensity labels were assigned by considerably trained observers. All experiments are conducted on the UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database, which is publicly available. Chen et al. [11] compare several learning algorithms for training person-specific classifiers on the same database. Based on the landmarks provided by Lucey et al. and Local Binary Pattern features, their Inductive Transfer Learning outperforms Lucey et al. [9] on the frame level. Also on the UNBC database, Hammal and Cohn [12] applied Log-Normal filter based features and SVMs to classify four pain expression intensities (no pain and three pain levels). Niese et al. [13] distinguish pain from five other expression classes (neutral and four basic emotions) based on facial distances and angles taken as input of an SVM. Werner et al. [14] extend their work by measuring the pain expression intensities in a continuous scale and integrating gradient based features for measuring facial wrinkles. Hammal and Kunz [15] utilize distances and measure nasal wrinkles, which are automatically extracted from frontal face. Based on the Transferable Belief Model which is designed for handling noisy and partial input, they provide a prediction for each frame, but incorporate dynamics using a temporal evolution model to refine the prediction until the end of the sequence. They propose the inclusion of context variables to bias the classifier towards the most relevant expression. All above mentioned works aim at predicting an observational measure, i.e. they employ computer vision and pattern recognition methods for analyzing facial expressions. Werner et al. [16] go a step further and try to predict the pain stimulus that the person was subjected to. They reveal challenges that pain recognition research has to face for gaining clinical relevance, most notably the diversity of individuals, e.g. in expressiveness. Whereas some persons show strong facial reactions even for low stimulation, others show only little or no facial expression, also during high stimulation. The issue of pain posing is addressed by Littlewort et al. [17]. They

use Gabor features and SVMs to classify real versus posed pain at sequence level. Their system outperforms untrained observers in this task.

Automatic pain recognition via biopotentials

In the area of pure research many studies have been carried out to find correlations between the autonomic nervous system [18] (primary electrocardiogram and galvanic skin conductance) and pain stimulation [19], [20], [21], [22]. However, these studies only examined the correlation between a single biopotential parameter [18] and were not oriented towards applied research. In order to receive an objective, reliable and valid diagnosis of pain, we need a combination of multi-parameter features. To the best of our knowledge, the study of Treister et al. [18] was the first that took a multi-parameter biopotential approach. Tonic heat was applied to elicit pain for a duration of 1 minute, with intensities of no pain, low, medium and high pain. The pain intensities were calibrated individually. The biopotential measurements used were: heart rate, heart rate variability-high frequency, skin conductance, number of skin conductance fluctuations, photoplethysmography and a linear combination parameter. All features differed significantly in 'no pain' and the other categories, but none of the parameters differed significantly in all 3 categories, only the linear combination parameter. In addition, a clinical study by the same working group [23], provided similar results to those obtained with a linear regression and a non-linear Random Forest regression based on the same six features by Treister et al. [18]. Like Treister et al. [18], the authors of the present chapter represent the scientific viewpoint that extracting only six features is insufficient for objective, reliable and valid pain recognition. A clear statement about which features are the most innovative can only be made based on simultaneous testing of a large collection of features. Furthermore, innovative applied pain recognition requires the use of modern machine learning classification methods (e.g. Neural Networks, Support Vector Machines).

Automatic pain recognition via data fusion of video signals and biopotentials

The article writers of the present chapter take the position that a multi-modal automatic pain detection leads to more robust detection rates. In this regard, a DFG project was performed at the University of Ulm [24], [25] and Magdeburg (Germany) [16], [26].

- **Methods:** Embedded into an experimental design four levels of painful heat stimuli (independent variables) by a Medoc Pathway Cheps (Fig. 1B) were elicited on 85 participants under controlled conditions.

The dependent variables (Fig. 1A, 1D) were biopotentials and video signals. 135 features – amplitude, frequency, stationarity, entropy, linearity, variability and similarity – derived from biopotentials such as skin conductance level (SCL), electromyography (EMG) and electroencephalogram (ECG) were used to measure the responses. For video recording the setup allowed the study participant to move his head freely, while ensuring that his face is fully visible even in case of large out of plane rotations. We employed three AVT Pike F145C cameras, one directly in front of the study participant and two at the side. The latter captured a frontal face in case the participant turned his head 45° to the left or right, respectively. The Pike cameras were triggered synchronously at a frame rate of 25 Hz and recorded at a resolution of 1388 x 1038 colored pixels. To synchronize the video streams and the biofeedback data, we recorded a frequency divided version of the camera trigger signal along with the biofeedback signals using a Nexus device. Afterwards we automatically analyzed the recording of this known trigger signal to compensate for the offset and drift between the biofeedback and the Pike video recordings. Additionally, a Kinect Sensor was utilized from above the frontal Pike camera to record depth maps (640 x 480 pixels, ca. 30 Hz), color images (1280 x 1024 pixels, ca. 10 Hz) and the associated timestamps provided by the Kinect. Although the depth map resolution is not very high, the Kinect is a valuable sensor for head pose estimation that also has shown potential for facial expression recognition. The Kinect and Pike video streams were synchronized manually by finding a kind of clapperboard action

in both streams. These were used to correct offset and drift assuming a constant clock drift rate. All videos were encoded using the HuffYUV codec during the recording and transcoded to H.264 afterwards. The depth map streams are encoded in a lossless format.

At the beginning of the experiment, we identified the pain (T_1) and tolerance thresholds (T_4) of every participant. From these values, a specific average was calculated for T_1 and T_4 for each individual. Two other intermediate individual pain thresholds (T_2 and T_3) were determined mathematically. For about 25 minutes, we randomly stimulated the participants with the four individual specific thresholds of pain. The baseline (B) was 32 °C. Every pain level (T_1 vs. T_2 vs. T_3 vs. T_4) was applied 20 times (4s), resulting in a total of 80 stimulations (Fig. 1C).

- **Research questions:** What kind of features and feature combinations are most relevant for a robust pain recognition? Does the fusion of biopotentials and behavioral data outperform pain recognition rates only made with biopotential or behavioral data alone? Details on feature extraction and classification are given in Werner et al. (2014) [26], [27].
- **Results:** The thresholds T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , including the effects of age and gender effects, are consistent with the results reported in the existing literature. The biopotential features *scl_stationarity_sdz_mean*, *ecg_slopeRRz_mean*, *emg_trapecius_variance_intrangez_mean* and video signal features *inter_decile_range_of_brow_to_mouth_distance* and *standard_deviation_of_nasal_wrinkling* were chosen as the most selective. It was shown that the automatic recognition rates of the data fusion are significantly superior compared with separate biopotential or video signal analyses (Fig. 2). We tested also the distinction between individual-specific models and generic models. In particular the detection rates were significantly improved with feature selection methods.

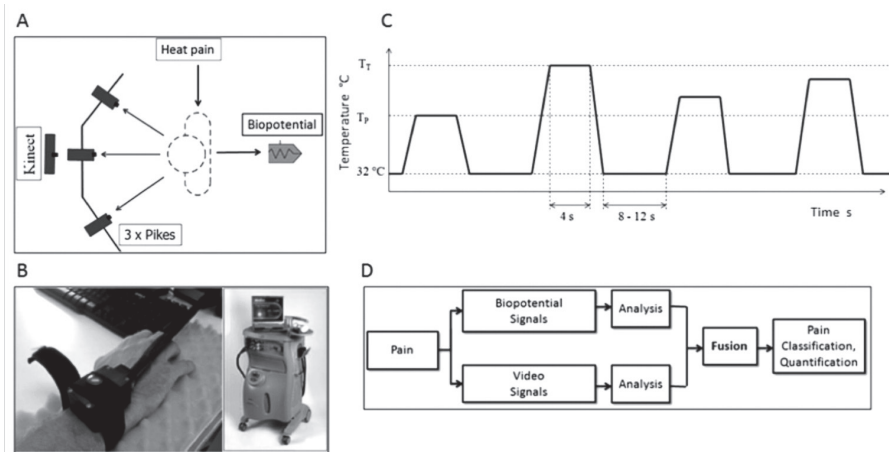


Figure 1: (A) Labor setting with (B) Peltier element for heat stimulation, (C) Heat signal with baseline vs. pain level 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4, (D) Procedure of the study.

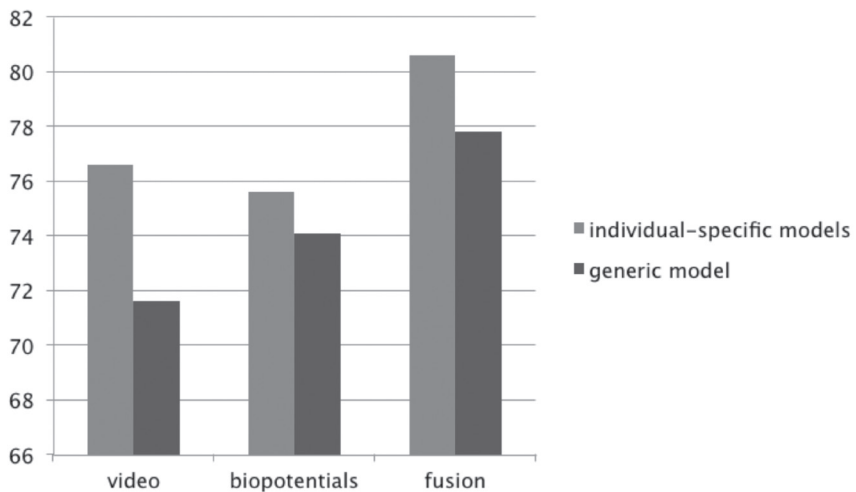


Figure 2: The classification results for baseline vs. pain level 4 differentiate between separate video and biopotential classification and classification with data fusion via video and biotentials signals. The distinction between individual-specific models [blue] and generic models [brown] is significant.

Conclusion

Automatic pain recognition is a highly relevant topic in the area of biomedical signal processing and telemedicine. With an effective automatic detection, optimal injection of analgesic can be ensured, especially to people whose communication abilities are limited. The next destination is to make multimodal data recordings in a clinical environment. A future challenge for an optimal automatic pain recognition system is also to determine pain quality and pain localization!

Acknowledgement

This research was part of the DFG/TR233/12 -“Advancement and Systematic Validation of an Automated Pain Recognition System on the Basis of Facial Expression and Psychobiological Parameters” project, funded by the German Research Foundation, FAPEMIG, CNPq, CAPES and the Brazilian Government.

Reference

- [1] Brahnam S, Chuang CF, Shih F, Slack M. SVM classification of neonatal facial images of pain. In: I. Bloch, A. Petrosino, & A.B. Tettamanzi (Eds.), *Fuzzy Logic and Applications: 6th International Workshop; WILF 2005 Sep 15-17; Crema, Italy. Revised selected papers (series title: Lecture notes in computer science, vol. 3849)*. Berlin: Springer; 2006. p. 121-8.
- [2] Basler, HD, Bloem, R, Casser, HR, Gerbershagen, HU, Griefßinger, N, Hanke-meier, U. Ein strukturiertes Schmerzinterview für geriatrische Patienten. *Der Schmerz*. 2001;15(3):164-71.
- [3] Zwakhalen, SM, Hamers, JP, Abu-Saad, HH, Berger, MP. Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics*. 2006, 6:3.
- [4] Herr, K, Bjoro, K, Decker, S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. *Journal of Pain Symptom Management*. 2006;31(2):170-92.

- [5] Turk, DC, Okifuji, A. Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. *Lancet*. 1999;353(9166):1784-8.
- [6] Lautenbacher, S. Schmerzmessung. In: H. D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, & H.P. Rehfisch (Eds.), *Psychologische schmerztherapie*. Berlin: Springer; 2004. p. 271-88.
- [7] Soetanto, AL, Chung, JW, Wong, TK. Gender differences in pain perception: a signal detection theory approach. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2004;42(1):15-22.
- [8] Wiebalck, A, Vandermeulen, E, Aken, HV, Vandermeersch, E. Ein konzept zur verbesserung der postoperativen schmerzbehandlung. *Der Anaesthesist*. 1995;44(12):831-42.
- [9] Lucey P, Cohn JF, Prkachin KM, Solomon PE, Chew S, Matthews I. "Painful monitoring: Automatic pain monitoring using the UNBC-McMaster shoulder pain expression archive database." *Image and Vision Computing*. 2012;30(3): 197-205.
- [10] Prkachin KM. "The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities." *Pain*. 1992;51(3):297-306.
- [11] Chen J, Liu X, Tu P, Aragonés A. "Person-specific expression recognition with transfer learning," in *Image Processing (ICIP)*. 2012 19th IEEE International Conference; Orlando, USA. 2012, p. 2621-24.
- [12] Hammal Z, Cohn JF. Automatic detection of pain intensity. In: *Proceedings of the 14th ACM International Conference on Multimodal Interaction*. New York, USA. 2012, p. 47-52.
- [13] Niese P, Al-Hamadi A, Panning A, Brammen D, Ebmeyer U, Michaelis B. Towards pain recognition in post-operative phases using 3D-based features from video and support vector machines. *International Journal of Digital Content Technology and its Applications*. 2009;3(4): 21-33.
- [14] Werner P, Al-Hamadi A, Niese R. "Pain recognition and intensity rating based on comparative learning," in *Image Processing (ICIP)*. 2012 19th IEEE International Conference; Orlando, USA. 2012, p. 2313-2316.
- [15] Hammal Z, Cohn JF, Automatic detection of pain intensity, in *Proceedings of the 14th ACM International Conference on Multimodal Interaction*. New York: ACM, 2012, pp. 47-52.
- [16] Werner P, Al-Hamadi A, Niese R, Pain recognition and intensity rating based on comparative learning, in *Image Processing (ICIP)*, 2012 19th IEEE International Conference on, Orlando, 2012, 2313-2316.

- [17] Hammal Z, Kunz M. Pain monitoring: A dynamic and context sensitive system. *Pattern Recognition*. 2012;45(4):1265-80.
- [18] Treister R, Kliger M, Zuckerman G, Goor Aryeh I, Eisenberg E. Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. *Pain*. 2014; 153 (9):1807-14.
- [19] Colloca L, Benedetti F, Pollo A. Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *European Journal of Pain*. 2006;10(7):659-65.
- [20] Cortelli P, Pierangeli G. Chronic pain-autonomic interactions. *Neurological Sciences*. 2003; 24(Suppl. 2):S68-S70.
- [21] Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2009, p. 1840-3.
- [22] Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(8):975-85.
- [23] Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2013;27(6):659-68.
- [24] Walter S, Kim J, Hrabal D, Crawcour SC, Kessler H, Traue HC. Transsituational individual-specific biopsychological classification of emotions. *IEEE Transactions on Systems Man Cybernetics-Systems*. 2013;43(4):988-95.
- [25] Walter S, Gruss S, Limbrecht K, Traue HC, Werner P, Al-Hamadi A, Moreira da Silva G, AO Andrade AO (in print). Automatic pain quantification using autonomic parameters. *Psychology & Neuroscience*.
- [26] Werner P, Al-Hamadi A, Niese R, Walter S, Gruss S, Traue HC. Towards pain monitoring: Facial expression, head pose, a new database, an automatic system and remaining challenges. In: *Proceedings of the British Machine Vision Conference*; 2013.
- [27] Werner P, Al-Hamadi A, Niese R, Walter S, Gruss S, Traue HC, "Automatic Pain Recognition from Video and Biomedical Signals", in *IEEE International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*, Stockholm, Sweden, 2014.

Analysis of Emotions Based on EEG in Autistic Spectrum Disorder and Stress

C. Goulart¹, A.G. Pomer-Esher¹, M. Trauernicht², J. Castillo², M.D.P. Souza³ and T.F. Bastos-Filho¹⁻²

¹ Post-Graduate Program in Biotechnology, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

² Post-Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

³ Post-Graduate Program in Psychology, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

E-mail: tfbastos@ele.ufes.br

Abstract

The study of emotions related to the analysis of physiological signals has been much approached, and among these signals, the brain signals are highlighted. Electroencephalography (EEG) technique is generally used to capture electrical brain signals through electrodes placed on the scalp. The analysis of emotions through EEG can be beneficial for individuals suffering from stress and possibly those connected to Autism Spectrum Disorder (ASD). Individuals with ASD have difficulty interpreting others' emotions and expressing them. The use of EEG to detect emotions of individuals with ASD can play an important role in clarifying their emotions and expressions. According to the World Health Organization, recent studies indicated that the global average prevalence of ASD is 62 in 10,000 children, whereas stress affects many people in modern society, causing a cost to American businesses up to \$300 billion a year. The use of EEG involved in the characterization of the stress level would assist in targeting the most appropriate

treatment. In this chapter, descriptions of researches involving studies about emotions and EEG techniques applied in ASD and stress will be found.

Keywords: EEG, Emotions, ASD, Stress.

Introduction

The study of emotions has become a target of many researches in the field of psychology, physiology, computing and engineering, with the formulation of theories and models of emotions as well as their origin, expression and characterization. Although many difficulties exist in the characterization of emotions, these can be evidenced by physiological signals of which brain signals have been much studied. By the technique of EEG, such signals are captured through electrodes placed on the skull in non-invasive and painless manner. EEG reflects the electrical activity of the brain, becoming a tool widely used in diagnosis of neurological diseases, sleep disorders and in research related to the fields of neurology and emotions. The importance of studying emotions is found in the acquisition of knowledge about their actions in the body. In case of stress, this study can aid treatments, and help to understand feelings in individuals who have difficulty in expressing them, as in the case of individuals with ASD. Many challenges are associated in the study of the emotions, analyzed through EEG. One of them is to ensure a good signal acquisition; the other one is the choice of appropriate algorithms and equations that provide a suitable feature extraction, and a correct classification with high accuracy in the characterization of emotions.

In this chapter, to contextualize the approach to the analysis of emotions, concepts about emotions and EEG will be addressed. Besides, applications and recent research projects involving characterization of emotions using EEG in ASD and stress will be mentioned as well as future trends and recommendations.

Emotions

Theories/Models of Emotions

In the XIX and XX centuries, theories of emotions had been proposed, relating emotional expression and experience, as the James-Lange Theory and the Cannon-Bard Theory [1]. Previous to the theory proposed by the American North psychologist and philosopher William James, and by the Danish psychologist Carl Lange, it was believed that the emotion would be evoked by a situation and that the organism would change in response to emotion. The James-Lange theory proposes that the emotion occurs in response to physiological changes in the body [2]. Contradicting the theory of James-Lange, the American North physiologist Walter Cannon and his student Philip Bard proposed that emotion occurs from the appropriate activation of the thalamus in response to a situation [3, 4]. In general, James and Lange claimed that different patterns of somatovisceral activity can produce different emotions, and Cannon and Brand claimed that different emotions can produce different patterns of somatovisceral activity.

The emotional state can be defined as specific sets of changes in the somatic and/or neurophysiological activity, involving changes in the neurophysiological and hormonal responses as well as in the facial, body and vocal behavior [5]. Freud's research in clinical psychology has shown that some aspects of emotional states can be reported and that others cannot. Emotions are usually directed to certain objects, unlike humor, which tend to be more diffuse. Emotions also tend to be of short duration, lasting in the order of seconds or minutes, however, other emotional reactions such as humor and especially the attitudes tend to be longer [6].

It is very difficult to define and characterize emotions. Psychologists themselves have trouble to agreeing what is an emotion, and how many emotions there are [7]. It has been a great challenge to find which brain area is responsible for the emotions. Also, there is a difficulty to define a single system for the emotion.

The first "mapping" of brain functions was proposed by the neurologist French Pierre Paul Broca, obtained through the observation of patients with brain injury. He identified the limbic lobe, comprising of the cortex around the corpus callosum and cingulate gyrus mainly, as well as the cortex in the medi-

al surface of the temporal lobe, including the hippocampus [1]. The neurologist North-American James Papez proposed the existence of an “emotion system” in the medial wall of the brain, that would connect the cortex with the hypothalamus. He believed that the emotional experience was determined by the activity in the cingulate cortex, and that the emotional expression was directed by the hypothalamus. Although the limbic system is the term more used to date, the idea of an existence of a single emotion system is questioned, when it is identified that different regions of central nervous system are connect to emotional states [1].

Emotion Representation Categories

In the emotions approach, Paul Ekman categorizes six basic emotions: happiness, sadness, anger, fear, disgust and surprise [8] and relies on universal emotional expressions to distinguish such basic emotions. On the other hand, Russell proposes a two-dimensional model of emotion with horizontal and vertical axes [9], arguing that all emotions can be placed in the space of valence-arousal (Figure 1), and then, be described quantitatively. Furthermore, there is a third dimension included in the model: dominance [10]. The valence varies from negative to positive (or unpleasant to pleasant), whereas arousal varies from inactive (or calm) to active (or excited). The dominance varies from a weak feeling (or no control) to a competent and strong feeling (full control over the situation) [11].



Figure 1: Distribution of emotions in two dimensions: Valence (horizontal axe) and Arousal (vertical axe). Source: [12]

The Elicitation of Emotions

There are generally two different approaches to evoke emotions: imagining a desired emotion or using images, sounds or a combination of both [12]. As for the selection of a stimulus, there are the visual: images/pictures, the audio: songs/sounds, the audio-visual: film clips/video clips and the recalling of past emotional events. Many researchers are using visual stimuli for eliciting emotions, but audio-visual stimuli have more potential in elicit emotions than visual stimuli [13].

Differentiating emotion categories is not easy and clear, and the expression of emotions is different for each individual. Therefore, characterizing emotions becomes a hard task [13]. In the assessment of emotion in humans, the analysis of human expressions and physiological reactions can be considered. Human expressions are characterized in verbal and non-verbal cues, comprising of speech and face recognition systems, that communicate emotions [14]. Physiological pattern recognition of emotion becomes potentially useful in assessing and quantifying stress, anger and other emotions that influence health, and assumes important applications in medicine, entertainment and human-computer interaction [15]. Physiological signals originate from the Central Nervous System (CNS) and the Peripheral Nervous System (PNS) [14], and they can be evaluated in study of emotions, consisting of skin temperature, perspiration, respiratory and heart rates, muscle tension, brain signals and others [15]. Signals originated from the CNS have gained great interest for studying emotions, specifically using the technique of electroencephalography (EEG) [12, 13]. Besides emotions, EEG is being widely used to study cognitive processes such as perception, memory, attention and language in normal adults and children [16].

Emotion recognition has an important role in learning and in developing the ability to attend to what is important and is likely a key part of the difference between healthy child development and development of autistic children, who typically trouble in recognizing emotions [15]. Moreover, another important approach related to importance of emotion recognition is stress, as it affects many people in modern society [17].

Electroencephalography (EEG)

The Characteristics of EEG

The EEG is the recording of neuronal electrical activity from the cerebral cortex through arranged electrodes on the skull. This record is featured as potential differences over time between an active electrode and a reference electrode placed on the scalp. EEG rhythms originate from excitatory and inhibitory synaptic potentials that occur in cortical neurons and are characterized on several frequencies, dependent on many factors, like the state of consciousness, the individual's age, the location of the recording electrodes and the presence or absence of drug or diseases [18]. Well known frequency bands include (Table 1) [18, 19].

Table 1: EEG rhythms.

Rhythm	Frequency	Occurrence
Delta (δ)	0.5 – 3 Hz	They are very slow, have large amplitudes and indicate deep sleep.
Theta (θ)	4 – 7 Hz	They occur during some sleep states.
Alpha (α)	8 – 13 Hz	They are associated to a state of wakefulness, in calm repose. In EEG, they are present in the parietal and occipital lobes of normal adult in relaxed state and with eyes closed.
Beta (β)	13 – 30 Hz	They signal an activated cortex. They are present in the less synchronized EEG generated when the individual opens the eyes.
Gamma(γ)	30 – 100 Hz	They are related to higher mental activity and consolidation of information.

Possible measurement configurations for EEGs can range from as minimal as three electrodes (one active, one reference and one ground electrode) to large multi-channel configurations comprising of 128 up to 256 active electrodes [16]. Nowadays, the electrode placement on the scalp complies to standardized and

frequently applied systems such as the 10-20 standard [20] or higher-density, yet somewhat lesser used EEGs like 10-10 [21], or 10-5 systems [22].

EEG, whose advantages are high speed, non-invasive and painless to the human beings, is a very powerful tool in the field of neurology and clinical neurophysiology, being widely used in the diagnosis of certain neurological conditions, such as epileptic crisis, and in the research and study of sleep, due to capability to reflect both the normal and abnormal electrical activity of the brain [16].

Nowadays, brain activity can be monitored and translated into tractable electrical signals in one of two ways: (1) electrophysiological and (2) hemodynamic. The former refers to the inter-neuronal exchange of information through electro-chemical transmitters to generate ionic currents flowing across neuronal assemblies [23]. Electrophysiological activity can be measured non-invasively by electroencephalography (EEG) [19, 24], magnetoencephalography (MEG) [25] or invasively through electrocorticography (ECoG) [26] or intra-cortical neuron recording [27]. Hemodynamic responses are described as processes to release glucose and oxygen through the blood stream to active neural regions, which then create a local gradient of de- and oxyhemoglobin [28]. The changes in the local ratio can be measured and quantified by means of neuroimaging methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and near infrared spectroscopy (NIRS).

Because hemodynamic responses are triggered by electrophysiological activity, they are only indirectly related neuronal activity. EEG is yet the most commonly used neuroimaging modality due to its high temporal resolution regarding neural activation patterns, relative low cost, high portability and few associated risks to the user [19, 24]. The EEG has been the most widely used signal to assess brain function. It measures directly brain electrical activity and offers the possibility of higher temporal resolution when compared to techniques such as PET (Positron Emission Tomography) or fMRI. Besides, it allows the study of neural network dynamics and groups of cells that occur in typical time scales of the order of tens of milliseconds [29]. However, the analysis of the EEG signal and extraction of characteristics of these signals have been a difficult task, given its complexity and variability [30].

EEG Signal Processing

Signal contaminations, also referred to as artefacts, can be of various origin and can be broadly classified into two classes: physiological artifacts and non-physiological (or technical) artifacts. The former is usually associated with ocular, muscular and heart activity, hence referred to as electrooculography (EOG), electromyography (EMG) and electrocardiography (ECG) artifacts, respectively [31]. EOG artifacts are caused by eye movements or blinking, each of which produces distinct amplitude patterns over brain signals. Electrocardiography artifacts result from rhythmic heart muscle contractions and introduce cyclic signal patterns in the EEG. Finally, EMG signal disturbances occur with muscular activity and can have large impacts on the EEG signal quality. Research has shown, that at particular locations of the scalp, i.e. frontal, temporal and occipital regions, EEG signals can even be surpassed by EOG and/or EMG activity [32].

Non-physiological artefacts can be attributed to all potential noise sources of non-cerebral origin including power-line interference, improvident electrode placement or changing lead impedances. Yet, there are several remedial tools such as filters and shielding methods available to suppress technical artefacts and focus on the reduction of physiological artefacts.

Handling noise sources can be approached in several ways and the choice of method will often depend on the nature of the artefact aimed to be reduced. As one of the simplest methods to use because it does not pose any computational load is trying to avoid artefacts by asking the subjects to not move or blink throughout the experiment [33]. However, this approach is assumed to be limitedly successful as some motoric movements may be involuntary or cannot be circumvented, as it is the case for patients with neurological and/or motoric impairments [33]. Alternatively, artefact rejection may become applicable when dealing with contaminated signal epochs. This can be done either manually by an expert selecting epochs or channels when analysing the signal or automatically, by means of implemented algorithms with established rejection criteria. Automated artefact detection is an effective way of handling epoch contamination, however, under the condition that EOG/EMG amplitudes are high enough. Amongst recent techniques, stochastic approaches of blind source separation

(BSS), namely independent component analysis (ICA) and canonical correlation analysis (CCA), and deterministic methods such as Empirical Mode Decomposition (EMD) and wavelet transform (WT) have been successfully utilized for EMG and partially EOG rejection [31]. Results show that the performance of artefact correction methods strongly depends on the level of contamination and of the fundamental EEG signal source configurations and therefore need to be chosen carefully. In comparison to rejection methods, artifact removal intends to remedy contaminated signals while keeping the underlying neurological phenomenon intact. In achieving this aim, numerous methods have been developed amongst which linear filtering, linear combination and regression, BSS and principal component analysis are common [19].

Applications

Autistic Spectrum Disorder

Among the characteristics associated with Autism Spectrum Disorder (ASD) stand out social deficit, deficits in communication and in the production and perception of affective expressions [34]. ASD includes Autism, Asperger Syndrome and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified, with variations in severity and nature of symptoms [35, 36]. The Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Autism include conditions that may or not be associated with mental retardation [37]. Autism signs are the difficulty in talking about personal feelings and understand the feelings of others, lack of engagement in interactive games, lack of eye contact and joint attention, communication difficulties and sensitivity to physical contact [36]. On the other hand, Asperger syndrome is characterized by deficits in social interaction and limitation of interests and behaviors, but it is differentiated in its early development by the absence of delay in speech or in perception, cognitive development, self-help skills and in curiosity about the environment [37].

According to the World Health Organization (2013) [38], recent studies indicate that the global average prevalence of ASD is 62 in 10,000 children, i.e., every 160 children 1 has the disorder. Frequencies approached 1% of the popu-

lation for the occurrence of ASD reported in recent years among North American and non-North Americans, with similar estimates in samples of children and adults [39].

Although, at present, there is no known cure or universally accepted treatment nor intervention for the remedial of autistic disorders, there is an increasing consensus that intensive educational and behavioural intervention programs can help to develop positive long term outcomes for both, affected individuals and their families [40]. Nevertheless, appropriate intervention resources for children with ASD and their families are mostly very costly and not easily accessible [41]. Thus, research efforts are encouraged to identify and develop assistive therapeutic tools in order to facilitate access and increase the intervention quality. This need has been recognized by new research directions embracing advanced computer technologies such as virtual realities (VR), robotic systems and human-computer interfaces (HCI). Moore et al. have shown that VR-based intervention may become a simplified, exploratory tool for children in the autism spectrum [42] whereas other software tools attempted to remedy specific deficits associated with autism, e.g., expression recognition [43], attention [44], and social communication [45]. In human-robot interaction (HRI) and mobile robotics, they have been used to teach basic social skills on a game-based, turn-taking manner as well as getting the role of mediators to encourage joint attention and stimulate interactions [46].

Due to difficulty to understand and express feelings that individuals with ASD have, the characterization of emotions, using EEG, plays an important role in the getting of acknowledgement about their emotions and expressions. Systems based on EEG signals have been used to detect emotions. However, it is very difficult to find in literature some specific system or technique developed to recognize emotions by EEG in people with autism. Therefore, methods here mentioned consist of EEG techniques in some works related to autistic people generally, and methods that can aid as a base for the development of an emotion recognition system.

As an example, the system implemented in [47] used brain signals to enable a robot to recognize human emotions in three classified categories, namely: pleasant, unpleasant and neutral by seeing emotional pictures. However, the overall recognition rate was found to be 47%. Others have used similar multi-

channel EEGs evoked by pleasant and unpleasant stimulus and several classifiers such as support vector machines (SVM) and distance-based Mahalanobis (MHV) to achieve overall classification rates of 81.3% and 79.5% [48].

Othman and Wahab [49] have used pattern classification methods for affective face processing of ASD children and mapping results on the 2-dimensional (valence/arousal) affective space model. In this study, three basic emotions, namely fear, happy and sad have been investigated while calm was monitored as neutral state for 6 subjects ranging between 7 to 9 years of age. Emotional valence by showing affective faces was measured through 8 electrodes placed on the frontal, temporal and parietal lobes according to the International 10-20 system. Findings indicate an influenced emotion perception towards matching displayed affective states in the non-autistic group, which is conversely to the results found for autistic children watching emotionally related stimuli. Seemingly, the autistic group exhibited positive emotions while looking at sad faces and vice versa.

Alhaddad *et al.* [50] investigated in the suitability of using Fisher Linear Discriminant (FLD) Analysis for EEG based Autism diagnosis. In their first work, different pre-processing techniques, as well as different ensemble averages were studied, yielding an average classification correctness of 92% for extracted features. For the classification, the Regularized Fisher Linear Discriminant (RFLD) has been utilized in comparison to their sequel study in [50] where a non-regulated FLD was applied to yield a correct rate of 90% by applying similar pre-processing and feature extraction methods. A total number of 12 subjects (8 in the autistic group and 4 in the control group, age 10-11 years) participated in the study and the EEG was obtained from 16 electrode based on the 10-20 system.

McPartland *et al.* [51] present findings for temporal characteristics for face processing in autism with regard to their behaviour. In an experiment recording high-density event-related brain potentials (ERPs), images of faces, inverted faces and objects have been presented to 9 individuals with ASD (15-42 years old) and 14 typically developing individuals (16-37 years old). EEG signals were collected by the aid of a 128 lead Geodesic sensor net, edited to reduce environmental noise and artifacts and then analysed with regard to the face-sensitive ERP component (N170) in terms of amplitude and latency. Analysed results reveal that N170 latencies for autistic individuals were longer for presented faces than typical in-

dividuals but similar to objects. Furthermore, typical individuals have shown longer N170 latencies to inverted as compared to upright faces, whereas autistic subjects did not exhibit latency differences to inverted vs. upright faces. With regard to neural speed processing of faces, which is reflected by N170, evidence showed a slowed processing of faces among individuals with autism as compared to the control group with typical individuals. This finding highlights the role and importance of neural speed processing in autism spectrum disorders.

Duffy and Als [52] evaluated the coherence differences between children with ASD and neuro-typical healthy controls, using principal components analysis (PCA) to identify EEG spectral coherence factors, and discriminant function analysis (DFA) to determine the spectral coherence factor's discrimination success for the two groups.

Coben *et al.* [53] evaluated topographical differences in cerebral functioning, using estimates of absolute, relative and total power, besides intrahemispheric and interhemispheric coherences, by using quantitative EEG. This study was developed with twenty children with ASD and equally sized control group matched for age, gender and IQ. The results suggested a dysfunctional integration of frontal and posterior brain regions in autistics along with a pattern of neural under connectivity.

Peters *et al.* [54] studied the brain functional networks of EEG connectivity through graph measures in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC), ASD and without ASD, as well as patients with non-syndromic ASD and controls. EEG connectivity was characterized by the mean coherence, the ratio of inter-over intra-hemispheric coherence and the ratio of long-over short-range coherence. Besides, graph measures were computed and a resilience analysis was conducted. One of results identified in ASD, both with and without a diagnosis of TSC, a decreased long-over short-range coherence and an increased network resilience.

A recent important application of emotions study has been developed at Federal University of Espírito Santo (Vitoria, Brazil), using EEG to identify feelings of children with ASD during the interaction with a mobile robot [55, 56].

There are studies that focus on building robots to establish an interaction with children with ASD and show that this interaction is satisfactory, using robots that are simple, predictable and easy to understand [57]. The development

of mobile robots in toy form has also been employed as a pedagogical tool for the treatment of children with ASD on social level [36]. These robots can trigger interest in children and encourages skills of social interaction, such as eye contact and imitation [57].

The robot, called MARIA, (Mobile Autonomous Robot for Interaction with Autistics), shown in Figure 2, is a three-wheeled mobile robot PIONEER 3 DX, equipped with a screen and speakers used for, respectively, the issuance of images and sounds to attract the child's attention, while a video camera captures images of the child's face. The robot has a laser system for automatic location of the child, and an onboard computer for signal processing and to schedule rules for the interaction with the child.

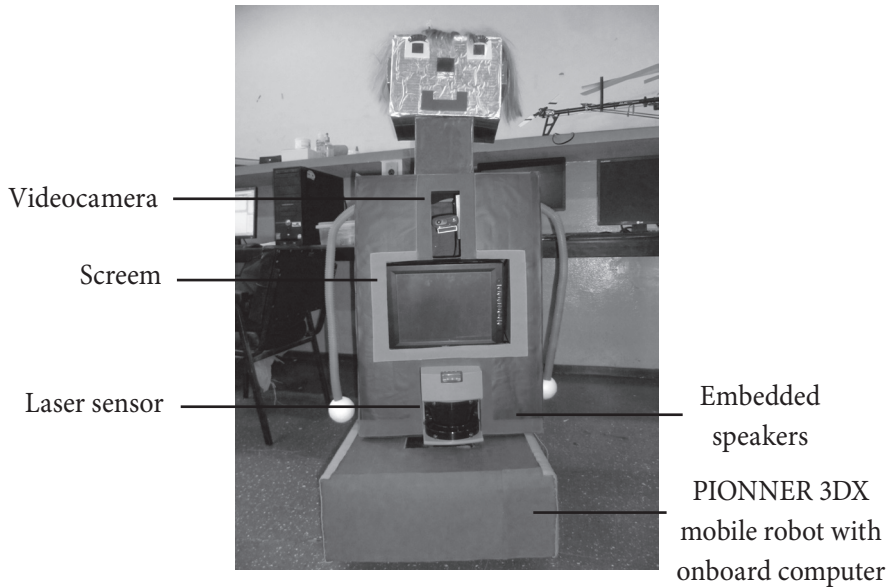


Figure 2: Mobile Robot MARIA of UFES/Brazil for interaction with ASD children.

The difficulty of individuals with ASD in interpreting others' emotions was reported and this may be due to lack of social motivation and eye contact during communication, generating little information to the brain for interpretation of emotional faces [49]. Thus, the EEG technique is relevant to the understanding of mental and emotional states of human being. In this technique, electrodes are

placed directly on the scalp, in a non-invasive and painless way [49], following the 10-20 international system.

The wireless EEG device (Emotiv Epoc), used for the experiments with the mobile robot MARIA, consists of 14 channels (AF3, F7, F3, FC5, T7, P7, O1, O2, P8, T8, FC6, F4, F8, AF4) (Figure 3) in order to capture brain signals when the child is exposed to the robot.

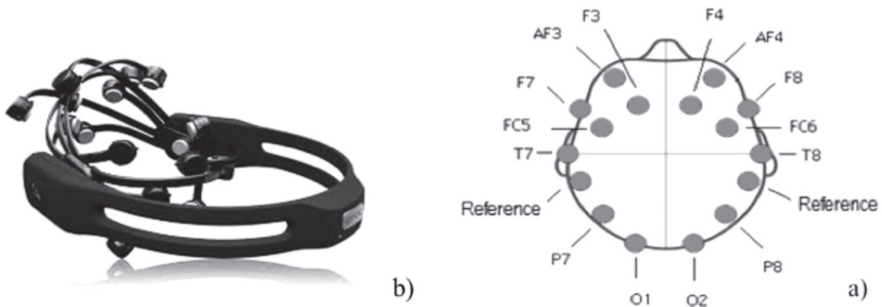


Figure 3: a) Emotiv Epoc device; b) Electrodes disposition over the scalp.

Basically, after the brain signals are captured by EEG, they are processed, feature extracted and are classified by means of various translation algorithms using Matlab. The classification of the signal associated with the emotional state generated by exposure to robot is based on a scale on which emotions are mapped according to its valence (positive versus negative) and arousal (passive versus active) [9], as shown in Figure 1.

Stress

Stress is frequently defined in singular form, but with important concepts such as the body's reaction to the perception of a mental, physical or emotional distress [58]. Historically, the stress was defined as a change from state of calm to a state of heightened arousal, in order to preserve the integrity of the organism.

Stress can affect all people, regardless of age, gender or ethnicity. The human body uses stress as an adaptive response against three different situations

that can be classified according to the pathway that generates it: physical, mental or emotional stress [58].

Although it affects everyone, there are areas in which are more prone than most, as is the case of some specific professional areas of society, such as civil defense, police force, fire department, first aid, among others, because these professionals are often more exposed to the risk of finding traumatic events during their work. For some of these professionals it is hard to imagine, remember and discuss such events, however for others, through conditioning and repetition of those events, desensitization can occur through gradual exposure which is a technique generally accepted by various area of Psychotherapy, aiming at treating phobias and disorders post-traumatic stress, besides also be useful to train professionals who are likely to encounter traumatic events [59].

Stress has been called the “health epidemic of the 21st century” by the World Health Organization and its estimated cost to American businesses is up to \$300 billion a year (as a result of: accidents, absenteeism, employee turnover, diminished productivity, direct medical, legal, and insurance costs, and workers’ compensation awards). Research done by Perkins (1994) [60] cited in the Harvard Business Review showed that 60% to 90% of doctor visits were stress-related and insurance data indicates insurance claims for stress-related work accidents cost nearly twice as much as non-stress-related work accidents.

Nowadays, stress affects many people in modern society. For instance, a study carried in the United States by American Psychological Association showed that on a scale of 1 to 10 (where 1 is “little or no stress” and 10 is “a great deal of stress”), adults reported their stress level is 4.9, compared with 5.2 in 2011, 5.4 in 2010 and 2009, 5.9 in 2008 and 6.2 in 2007; Americans believe 3.6 is a healthy level of stress. This study reported that 72% of respondents say that their stress level has increased or stayed the same over the past five years, and 80% say the same in relationship of the past year [17].

Half of all Americans report that stress has a negative impact on both their personal and professional lives. Stress at work affects career decisions and results in lost productivity; 52% of employees report that they have considered or made a decision about their career such as looking for a new job, declining a promotion or leaving a job based on workplace stress [61].

The number of Americans reporting extreme stress is high (20%) – their stress levels are 8, 9 or 10 on a ten point scale – which is comparable to the numbers reporting extreme stress in 2011 (22%), 2010 (24%) and 2009 (23%). In the last five years, 60 % of adults have tried to reduce their stress, but only half these (53%) are still trying to meet this goal. Most frequent cited stressors are still: money (69 %), work (65%) and economy (61%) [17].

During stress, the activity of the sympathetic branch Autonomic Nervous System increases preparing the body for action (fight or flight). In opposition, the activity of the parasympathetic branch decreases during rest and relaxation, where the inversion of activities takes place. Since the two branches always act jointly [58], this imbalance in level of sympathetic and parasympathetic nervous system occurs in response to stress [62].

Stress can be categorized into eustress (“positive stress”), such as joy, and distress (“negative stress”) such as depression, tension, anxious, angry and frustration [63]. The most human suffered negative stress that affects their lifestyle. Studies showed that change of human cognitive state after performing some mental tasks or due to stressors affects human emotion where stress is classified as negative emotions [58].

To determine the level of stress and depression, psychologists used questionnaires based on method, such as Cohen’s Perceived Stress Scale (PSS), Life Events and Coping Inventory (LECI), Stress Response Inventory (SRI) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [63]. With the advance of biotechnology, the stress could be determined with biological markets, as cortisol, main stress market hormone. Besides, stress can be quantified using human bio-signals, such as Electroencephalogram (EEG), Electrocardiogram (ECG), Electromyogram (EMG), Galvanic Skin Response (GSR), Blood Volume Pulse (BVP), Blood Pressure (BP), Skin Temperature (ST) and Respiration [63].

Nowadays, techniques of feature extraction of EEG signals are used. For instance, recent studies of the identification of emotions has consistently been used to analyze the asymmetry of brain signals. Evidence suggests that the activity of the alpha band of EEG signal (typically 8-13 Hz) can be inversely related to underlying cortical processing, since the decrease in this band tends to be observed when the underlying cortical systems are involved in active processing [7, 59].

The analysis of several studies strengthens the consensus that a relative activation of the brain's left frontal region is associated with characteristic tendencies of the overall approach (motivational system of behavioral activation), while a higher activity on the brain's right region is associated with characteristics toward a withdrawal system [7].

Commonly, for the calculation of this index, it is necessary to subtract the natural logarithm of the left hemisphere alpha power from the natural logarithm of the right hemisphere alpha power (Equation 1). This approach results in an one-dimensional scale representing the relative activity of the right and left hemispheres, with the midpoint of equivalent scale reflecting the zero or symmetric activity [7, 58]. In interpreting this scale, higher values indicate greater relative left frontal activity while lower values indicate greater relative right frontal activity.

$$\ln(\alpha \text{ power right}) - \ln(\alpha \text{ power left}) \quad (1)$$

Another way to accomplish the mathematical calculation of the asymmetry is shown in Equation 2, where E refers to the left electrode pair and D to the right of the homologous. The energy change of alpha power from left hemisphere to the right hemisphere results in greater activation of the right side negative values of the asymmetry, which could be related to the negative emotional state while positive values would be related to increased activity on the left side, or positive emotions [64].

$$\% \text{ Asymmetric} = \frac{\ln(\text{power } \alpha E) - \ln(\text{power } \alpha D)}{\ln(\text{power } \alpha E) + \ln(\text{power } \alpha D)} \times 100 \quad (2)$$

A last interesting way to conducted a study of stress is used to Alpha Asymmetric (Equation 1) combined with Beta/Alpha ratio (Equation 3) features when Alpha Asymmetric is a good indicator of the Valence dimension of emotion whereas Beta/Alpha is related to the Arousal dimension of emotions [65].

$$\text{Beta/Alpha Ratio} = \frac{\text{Power Alpha}}{\text{Power Beta}} \quad (3)$$

An application of emotion recognition has been developed at the UFES/ Brazil, through the EEG to identify stress in health professionals. The studies

based on the identification of stress use different physiological measures with the purpose of identifying the onset of stress, relating it to the EEG signal. Various method of obtaining signals for the identification of emotions are used. A largely used measure is the conductance of the skin (SC – Skin Conductance), which essentially, measures the conductivity of the skin, that increases when one experiences stress; the average value of SC is also associated with the excitement level. Another physiological measure is the slow breath that is linked to relaxation, while the irregular rhythm, quick variations and cessation of respiration correspond to more aroused emotions, such as anger or fear. Furthermore, blood pressure and heart rate variability are variables that correlate with defensive reactions, pleasantness of a stimulus and basic emotions [66].

Those physical signals (electrical impedance of the skin, peripheral temperature, heart rate, blood pressure and breathing rate) can be monitored through of the utilization of devices positioned in accordance with the Figure 4.

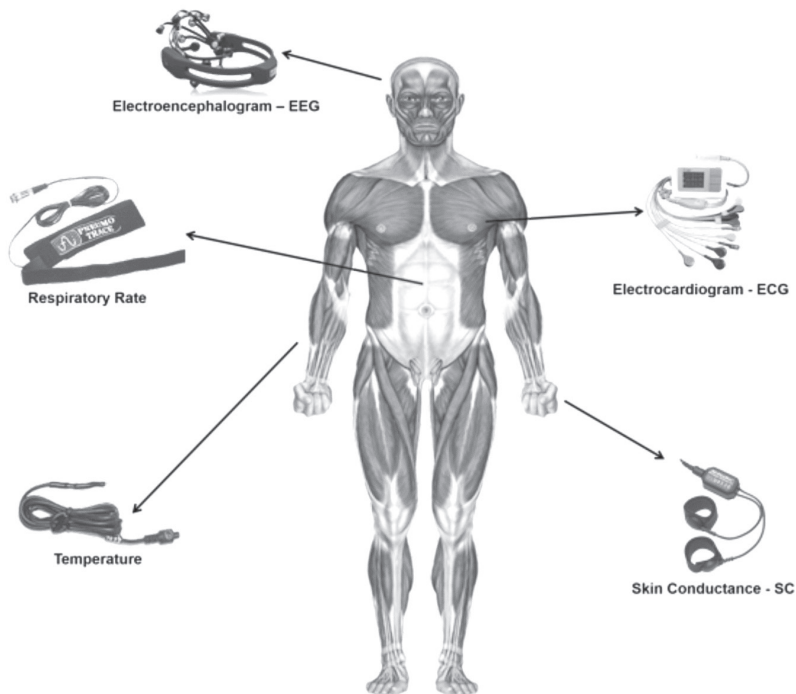


Figure 4: Devices and sensors used for stress estimation: brain waves (EEG), heart rate (ECG), respiratory rate, temperature peripheral and skin conductance.

According to [58], several methods for stimulating the subject in order to elicit emotions can be used, for example, the use of photos, movies, sounds, run tests or play games. In the research developed at the UFES/ Brazil, images belonging to International Affective Picture System (IAPS) were used to stimulate the volunteers. The images selected for the tests are based on the means and standard deviations of valence and arousal [11]. The selection of subsets corresponding to the emotional states of interest is instrumented via empirical thresholds on valence and arousal, according to the following rule [67]:

Group	Valence	Arousal
Positive	> 6.8	> 5
Negative	< 3	> 5
Calm	6-4	< 4

EEG data are recorded using Emotiv Epoc device positioning the electrodes in specific locations, as shown in Figure 3. For each displayed image the EEG data are collected for 3.5 seconds, which is the same time period of the image display. The alpha power extracted from the data for each volunteer and its analysis is focused on data from homologous pairs of electrodes AF3-AF4 and F3-F4 (Figure 5). This alpha power is then normalized by transforming the natural logarithm. The front asymmetry is analyzed in each of the three set (negative, neutral and positive) and individual for each image.

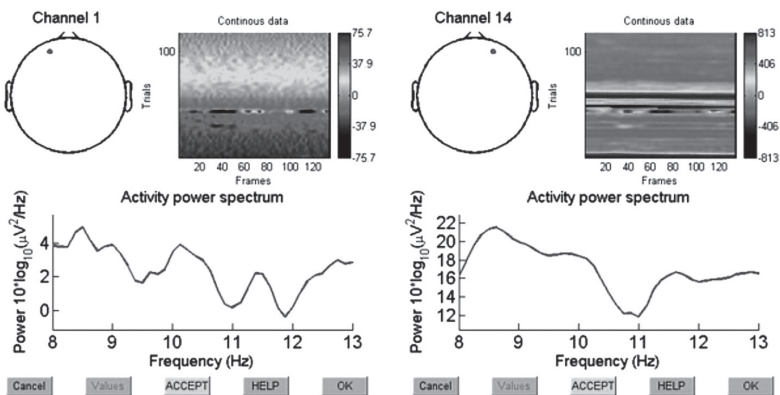


Figure 5: Asymmetry analysis; left showing Alpha activity of F3; and right F4.

According to [68] and [7], an increase in alpha power indicates the underlying hemispherical activity, and there is a decrease in alpha power in the right hemisphere, indicating increased activity in this hemisphere. The focus of this research is to identify the stress in subjects who are working with stressful environments, in case of urgency and emergency. Therefore, the subjects of this research are professionals from Vitoria's Fire Department. With this study it is expected to obtain parameters that allow evaluating the degree to which the firefighters are affected with stressful situations, in order to assist the development and training of these professionals to work in emergency situation.

Future trends

The development of systems and techniques, able to identify and recognize emotions, becomes important future trends in the context of feelings acknowledgment of individuals with autism and under stress, aiding a better manner of dealing with these people. Besides, analysing brain signals along with other forms of emotion recognition is interesting, as the study of facial expressions and use of robots, for example.

There are many work-related stress measures by using EEG, and we are proposing the realization of a study that seeks to assess the level of stress in a specific population. Although stress is able to affect anyone, there are those who are more prone, as is the case of people that work in some specific professional areas of the society, such as civil defense, police force, fire department, first aid, among others. These professionals are often more exposed to the risk of finding traumatic events during their work.

As other future trend, variations in the response to event related potential (ERP) components, called P300 (Positive 300), is being currently studied. These variations could be approached on cognitive process and, probably, on emotional states. P300 can be elicited in the process of decision making and in the evaluation of perception and attention.

Recommendations

We recommend that future studies aim to investigate EEG signals, seeking application in social context, as is the case of researches whose goal is to facilitate interaction with children with ASD, as well as the use of stress analysis for professionals that develop works in the area of emergency and urgency. However, with the arising of various devices that use broadcast technology without the use of cables, the quality of this type of signal should be monitored and, when possible, validated by a physiological or psychological measure. The psychological monitoring during the tests is of paramount importance, since most of these can cause transient changes in the emotional state of the participant.

As an aid for the treatment of individuals with ASD, robots with varied functionalities are built to establish an interaction with children with ASD, in order to get their attention and encourage their interaction with the environment around them. Thus, a robot is able to provide a significant interaction, becoming a possible educational tool to help these children, in regard to their social development. Due to difficulties in people with ASD to understand, express and interpret their own and others' emotions, it is important to develop an emotional recognition system to identify the emotional state in these individuals, leading to a better understanding of ASD and individuals affected by this disorder. It is recommended that the stimuli used to elicit emotions be validated prior to testing, in order to check what feelings they really will evoke in the study group.

References

- [1] Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Os mecanismos da emoção no encéfalo. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*; 3. ed. Porto Alegre: Artmed. pp 563-583, 2008.
- [2] James W. What is an emotion? *Mind*, 9, 188-205, 1884.
- [3] Cannon, WB. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. *The American Journal of Psychology*, vol 39, 106-124, 1927.
- [4] Cannon WB. Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. *Psychological Review*, vol 38(4), 281-295, 1931.

- [5] Lewis M. The Emergence of Human Emotions. Developmental Changes. Handbook of Emotions. 3rd ed. New York: The Guilford Press, pp. 304-319, 2008.
- [6] Lewis M, Haviland-Jones JM & Barrett LF. Handbook of emotions. 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2008
- [7] Coan JA & Allen JJ. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological Psychology* 67, pp. 7-49, 2004.
- [8] Ekman P (Ed); Davidson, RJ (Ed). The nature of emotion: Fundamental questions. Series in affective science. New York, NY, US: Oxford University Press, 1994.
- [9] Russell JA. A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, vol. 39, no 6, pp. 1161-1178, 1980.
- [10] Russell JA and Mehrabian A. Evidence for a three-factor theory of emotions. *Journal of research in personality* 11, 273-294, 1977.
- [11] Lang PJ, Bradley MM & Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL. 2008.12.
- [12] Bos DO. EEG-based Emotion Recognition: The Influence of Visual and Auditory Stimuli. *Journal Emotion*. Vol. 57, no.7, pp. 17981806, 2006.
- [13] Murugappan M, Ramachandran N, Sazali Y. Classification of human emotion from EEG using discrete wavelet transform. *J. Biomedical Science and Engineering*, vol. 3, 390-396, 2010.
- [14] Koeslra S, Mühl C, Soleymani M, Lee J-S, Yazdani A, Ebrahimi T, Pun T, Nijholt A, Patras I. DEAP: A database for emotion analysis using physiological signals. *Transactions on affective computing*, vol 3, no 1, 2012.
- [15] Picard RW, Vyzas E and Healey J. Toward Machine Emotional Intelligence: Analysis of Affective Physiological State. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 23, no. 10, pp. 1175-1191, 2001.
- [16] Teplan M. Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, Vol 2(2), pp. 1-11, 2002.
- [17] American Psychological Association. Our stress is higher than people think is healthy. *American Physical Association*, 44, p. 24, 2013.
- [18] Koeppen BM and Stanton BA. (Eds). *Funções Cerebrais Superiores do Sistema Nervoso*. Berne & Levy: Fisiologia. 6. ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

- [19] Nicolas-Alonso, L.F. and J. Gomez-Gil, Brain Computer Interfaces, a Review. *Sensors*, 2012. 12(2): p. 1211-1279. [20] Klem GH, et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52: p. 3-6, 1999.
- [21] Chatrian GE, Lettich E and Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. *American Journal of EEG Technology*, 25(2): p. 83-92, 1985.
- [22] Oostenveld R and Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 112(4): p. 713-719, 2001.
- [23] Shepherd, G.M. *Neurobiology*. 1988: Oxford University Press.
- [24] Allison BZ et al. *Towards Practical Brain-Computer Interfaces: Bridging the Gap from Research to Real-World Applications*. Springer, 2012.
- [25] Mellinger J et al. An MEG-based brain-computer interface (BCI). *NeuroImage*, 36(3): p. 581-593, 2007.
- [26] Schalk G. and Leuthardt EC. Brain-Computer Interfaces Using Electrographic Signals. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, 4: p. 140-154, 2011.
- [27] Santhanam G. et al. A high-performance brain-computer interface. *Nature*, 442(7099): p. 195-198, 2006.
- [28] Jaszewski G. et al. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1): p. 479-488, 2003.
- [29] Baillet S, Mosher JC and Leahy RM. Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*. pp. 14-30, 2001.
- [30] Wang Y, Wang W, Liu Y, Wang D, Liu B, Shi Y, et al. Feature Extracting of Weak Signal in Real-Time Sleeping EEG with Approximate Entropy and Bispectrum Analysis. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (ICBBE), pp. 1-4, 2009.
- [31] Fatourehchi M et al. EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey. *Clinical Neurophysiology*, 118(3): p. 480-494, 2007.
- [32] Vaughan TM et al. EEG-based communication: Analysis of concurrent EMG activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107(6): p. 428-433, 1998.

- [33] Vigário RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(3): p. 395-404, 1997.
- [34] Kim ES, Berkovits LD, Bernier EP, Leyzberg D, Shic F, Paul R and Scassellati B. Social robots as embedded reinforcers of social behavior in children with autism. *J Autism Dev Disord.*, vol. 43, pp. 1038–1049, 2013.
- [35] Ministry of Health. Guidelines of the attention for rehabilitation of the person with Autism Spectrum Disorders (ASD). Ministry of Health, Brasilia, Brazil, 2013.
- [36] Scassellati B, Admoni H and Matarì C M. Robots for use in autism research. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 14, pp. 275–94, 2012.
- [37] Klin A. Autism and Asperger Syndrome: an overview. In *Rev Bras Psiquiatr*, vol. 28, supl. I, pp. S3-11, 2006.
- [38] World Health Organization. Questions and answers about autism spectrum disorders (ASD). Online Q&A, 2013. Available in: <http://www.who.int/features/qa/85/en/>
- [39] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- [40] Rogers, S.J., Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism. *J Clin Child Psychol*, 1998. 27(2): p. 168-79.
- [41] Tarkan, L., Autism Therapy is Called Effective, but Rare, in *The New York Times*, 2002.
- [42] Moore, D., P. McGrath, and J. Thorpe, Computer-Aided Learning for People with Autism – a Framework for Research and Development. *Innovations in Education & Training International*, 2000. 37(3): p. 218-228.
- [43] Silver, M. and P. Oakes, Evaluation of a New Computer Intervention to Teach People with Autism or Asperger Syndrome to Recognize and Predict Emotions in Others. *Autism*, 2001. 5(3): p. 299-316.
- [44] Trepagnier, C.Y., et al., Simulating social interaction to address deficits of autistic spectrum disorder in children. *Cyberpsychol Behav*, 2006. 9(2): p. 213-7.
- [45] Chen, S.H. and V. Bernard-Opitz, Comparison of personal and computer-assisted instruction for children with autism. *Ment Retard*, 1993. 31(6): p. 368-76.
- [46] Robins, B. and K. Dautenhahn, Interacting with robots: can we encourage social interaction skills in children with autism? *SIGACCESS Access. Comput.*, 2004(80): p. 6-10.

- [47] Schaaff, K. and T. Schultz. Towards an EEG-based emotion recognizer for humanoid robots. in *Robot and Human Interactive Communication*, 2009. RO-MAN 2009. The 18th IEEE International Symposium on. 2009.
- [48] Frantzidis, C.A., et al., On the Classification of Emotional Biosignals Evoked While Viewing Affective Pictures: An Integrated Data-Mining-Based Approach for Healthcare Applications. *Information Technology in Biomedicine*, IEEE Transactions on, 2010. 14(2): p. 309-318.
- [49] Othman, M. and A. Wahab. Affective face processing analysis in autism using electroencephalogram. in *Information and Communication Technology for the Muslim World (ICT4M)*, 2010 International Conference on. 2010.
- [50] Alhaddad, M.J., et al., Diagnosis Autism by Fisher Linear Discriminant Analysis FLDA via EEG. *International Journal of Bio-Science & Bio-Technology*, 2012. 4(2): p. 45.
- [51] McPartland, J., et al., Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 2004. 45(7): p. 1235-45.
- [52] Duff FH and Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neurotypical controls - a large case control study. *BMC Medicine* 2012, 10:64.
- [53] Coben R, Clarke AR, Hudspeth W and Barry RJ. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology* 119 (2008) 1002-1009.
- [54] Peters JM, Taquet M, Vega C, Jeste SS, Fernández IS, Tan J, Ill CAN, Sahin M and Warfield SK. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Medicine* 2013, 11:54.
- [55] Goulart, C. ; Garcia, J. F. C. ; Valadão, Carlos ; Trauernicht, M. ; Eliete Maria de Oliveira Caldeira ; Bastos Filho, T. F. Proposal of Evaluation Methods of Interaction between a Mobile Robot and Children with Autism Spectrum Disorder. In: 5th IEEE Biosignals and Biorobotics Conference (BRC 2014), 2014, Salvador. Proc. of the 5th IEEE Biosignals and Biorobotics Conference, 2014. p. 6 pg.
- [56] Castillo J, Goulart C, Valadão C, Caldeira E, Bastos T. *Robótica Móvil: Una Herramienta para Interacción de Niños con Autismo*. In VII Congreso Iberoamericano de Tecnologías de Apoyo a la Discapacidad - IBERDISCAP, 2013; v. 1, pp. 222-228.
- [57] Duquette A, Michaud F, Marcier H. Exploring the use of a mobile robot as an imitation agent with children with low-functioning autism. *Autonomous Robots Journal* 2008, 24(2):147-157.

- [58] Hosseini, S. A., & Khalilzadeh, M. A. (2010). Emotional stress recognition system using EEG and psychophysiological signals: Using new labelling process of EEG signals in emotional stress state. *International Conference on Biomedical Engineering and Computer Science (ICBECS)*, 2010, pp. 1-6.
- [59] Brouwer, A.-M., Kallen, V., Neerincx, M. A., Ten Brinke, M., & Van der Leer, L. (2011). EEG alpha asymmetry, heart rate variability and cortisol in response to virtual reality induced stress. *Journal of CyberTherapy and Rehabilitation*, pp. 27-40.
- [60] Perkins, A. (1994). Saving money by reducing stress. *Harvard Business Review*, 72, p. 12.
- [61] American Psychological Association, A. (2007). *Stress in America: Mind/Body Health: For a healthy Mind and Body, talk to a psychologist.*
- [62] Hoffmann, E. (October de 2005). *Brain Training Against Stress: Theory, Methods and Results from an Outcome Study.* *Stress Report*, 4.2.
- [63] Seo, S., & Lee, J. (2010). Stress and EEG. (M. Crisan, Ed.) *Convergence and Hybrid Information Technologies*, pp. 413-426.
- [64] Ferreira, C., Deslandes, A., Moraes, H., Cagy, M., Basile, L. F., Piedade, R., et al. (2006). The relation between EEG prefrontal asymmetry and subjective feelings of mood following 24 hours of sleep deprivation. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 382-7.
- [65] Sardà, AR. *Computational Intelligence Techniques for Electro-Physiological Data Analysis.* Barcelona: Universitat de Barcelona, 2012.
- [66] Guillaume Chanel, Student Member, Karim Ansari-asl, and Thierry Pun. Valence-arousal evaluation using physiological signals in an emotion recall paradigm. *41(22):2662-2667*, 2007.
- [67] Arman Savran, Koray Ciftci, Guillame Chanel, Javier Cruz Mota, Luong Hong Viet, Lale Akarun, Alice Caplier, and Michele Rombaut. *Emotion Detection in the Loop from Brain Signals and Facial Images.*
- [68] Edelyn Verona, Naomi Sadeh, and John J Curtin. Stress-induced asymmetric frontal brain activity and aggression risk. *Journal of abnormal psychology*, 118(1): 131-45, February 2009.

Biocompatibilidade de Eletrodos e Processamento de Sinais Neurais para Sistemas Cérebro-Máquina

Marco Aurelio M. Freire¹ e Jean Faber²

¹ Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lily Safra (IINN-ELS), Natal/RN, Brasil. E-mail: freire.m@gmail.com

² Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São José dos Campos/SP, Brasil. E-mail: jeanfaber@gmail.com

Resumo

Um dos grandes desafios das pesquisas biomédicas envolve o estabelecimento de métodos que permitam a recuperação de funções perdidas por indivíduos acometidos por lesões traumáticas no sistema nervoso. Um campo de pesquisa bastante promissor é o desenvolvimento de próteses mecânicas integradas a dispositivos eletrônicos acionados e controlados por sinais biológicos. Interface cérebro-máquina é a definição dada a um conjunto de técnicas que busca integrar diferentes procedimentos de aquisição, processamento e envio dos sinais neurais para algum dispositivo artificial, seja um aparato robótico ou um software. Atualmente os métodos de aquisição mais populares são implantes com multieletródos, classificado como um método invasivo (coleta informação diretamente de grupos neuronais), eletrocorticografia, semi-invasivo (capta sinais diretamente sob o escalpo e sobre o córtex, mas sem penetração encefálica) e a eletroencefalografia, não-invasivo (coleta os sinais sobre o escalpo, sem qualquer tipo de cirurgia). Para os dois primeiros, um fator fundamental é a relação entre o material de captação de sinal e o sistema biológico. Esses materiais pre-

cisam ser biocompatíveis, isto é, perfeitamente integrados ao organismo, sem causar alterações indesejáveis, coletando um registro eficaz dos sinais neurais por um longo período. Os principais obstáculos para o sucesso desta técnica são os eventos subjacentes ao implante dos eletrodos, especialmente a resposta inflamatória e alterações metabólicas. Para minimizar estes efeitos tanto o material quanto a forma do eletrodo precisam ser adequados. Aqui abordamos os aspectos gerais de alteração tecidual induzida pelos eletrodos bem como discutimos alguns métodos de análise de sinais neurais coletados por estes aparatos.

Palavras-chave: *Interface cérebro-máquina, resposta tecidual, análise de sinais, biocompatibilidade.*

Abstract

A major challenge of biomedical research involves the development of therapies capable of ensuring a better quality of life for people suffering with traumatic injury in the nervous system. A very promising field of research is the development of mechanical prostheses integrated to electronic devices powered and controlled by biological signals. Brain-machine interface is the definition given to a set of techniques that integrates different procedures for acquisition, processing and transmission of neural signals to a given artificial device, such as a robotic apparatus or software. Currently the most popular methods of signal acquisition are multielectrode implants – invasive method (recording information directly from neuronal groups), electrocorticography - semi-invasive (captures the signal directly under the scalp and the cortex, but no brain penetration) and electroencephalography – non-invasive (collects the signal on the scalp, precluding any surgery). For both invasive and semi-invasive methods, a key factor is the harmonious relationship between the material employed in the manufacture of the apparatus of recording and the biological system. These materials must be biocompatible, i.e., perfectly integrated into the body without causing detrimental changes, collecting an effective record of neural signals over a long period. The main obstacles to the success of this technique are the events underlying implant electrodes, especially the inflammatory response and metabolic changes. To minimize these effects both

the material and the shape of the electrode need to be adequate. Here we discuss the general aspects of tissue changes induced by electrodes as well as appraise some methods for analyzing neural signals collected by these devices.

Keywords: *Brain-machine interface, tissue response, signal analysis, biocompatibility.*

Introdução

Um dos grandes objetivos das pesquisas biomédicas atualmente envolve o desenvolvimento de métodos que permitam a recuperação de funções perdidas, tais como a restauração da visão, fala, movimentos e mesmo de alguns aspectos cognitivos [1]. Há basicamente duas formas de tentar alcançar este objetivo. A primeira é baseada no implante de células indiferenciadas (células-tronco) que têm potencial para originar novos tecidos, que substituiriam o tecido perdido ou deficiente, restaurando assim a funcionalidade do órgão/sistema [2]. A segunda envolve o desenvolvimento de próteses mecânicas integradas a dispositivos eletrônicos acionados e controladas por algum sinal biológico.

Dá-se o nome de Interface cérebro-máquina (ICM) ao método que integra diferentes técnicas de aquisição, processamento (hardware e software) e transdução de um sinal neural específico para determinado dispositivo artificial [3]. Dependendo da técnica empregada, um dado tipo de sinal é adquirido, gerando um modo particular de análise e processamento. As técnicas mais populares de aquisição são três. Os implantes com multieletrodos são classificados como um método invasivo (coletando informação diretamente de grupos neuronais). A eletrocorticografia (ECoG), por sua vez, envolve um aparato semi-invasivo, captando sinais sob o escalpo e diretamente sobre o córtex, porém sem lesão encefálica profunda. Já a eletroencefalografia (EEG), não-invasiva, é empregada com sucesso por apresentar um baixo custo em relação às outras técnicas, bem como por coletar os sinais sobre o escalpo sem qualquer tipo de cirurgia, permitindo uma aplicação direta e imediata a seres humanos. No entanto, os sinais coletados a partir de EEG apresentam alto ruído e imprecisão na leitura dos padrões espaciais e temporais. Dessa forma, os métodos invasivos ainda se apresentam com uma promessa de sucesso muito maior. Todavia, para os métodos invasivos

e semi-invasivos, uma questão fundamental é a relação entre o material de captação de sinal e o sistema biológico com o qual estará associado. Estes aparatos, caso permaneçam em contato com o tecido de maneira permanente ou por um longo período, precisam ser perfeitamente integrados ao organismo, causando o mínimo de alteração fisiológica. Em outras palavras, precisam ser biocompatíveis. Neste contexto, uma das grandes aplicações da engenharia biomédica envolve o desenvolvimento de ICMs que preencham este requisito [4].

Um dos maiores desafios médicos nos dias atuais é restabelecer os movimentos de indivíduos acometidos especialmente por lesão medular. Nestes casos, o cérebro processa normalmente o comando motor, porém a via responsável por sua transferência aos membros (a medula espinhal) está comprometida, gerando uma conseqüente restrição de movimentos (tetra ou paraplegia, dependendo da altura da lesão). O emprego de ferramentas eletrofisiológicas invasivas, fundamentadas no implante de eletrodos, tem permitido a extração dos padrões de atividade cerebral e sua transferência para modelos capazes de controlar um aparato mecânico visando à restauração da função motora [5-9]. Este tipo de aparato permite definir com precisão como a atividade neural está associada a comportamentos específicos a partir de um posicionamento dos eletrodos na proximidade dos grupos neuronais que se pretende registrar [10].

Desta forma, para que humanos consigam o controle eficaz de um dispositivo de neuroprótese que restaure seus movimentos, os eletrodos implantados cronicamente devem fornecer registros neurais de alta qualidade e que sejam viáveis por muitos anos. Os principais obstáculos para o sucesso desta técnica são os eventos subjacentes ao implante de eletrodos no tecido nervoso, especialmente relacionados às alterações metabólicas e à reação inflamatória desencadeada durante o processo de implante e durante sua permanência no tecido. A alteração metabólica envolve perda de atividade neuronal e também déficit no aporte sanguíneo na área afetada. Já a resposta inflamatória envolve a ativação de células de defesa do organismo, como microglia e macrófagos. O principal resultado da absorção destas células na interface do eletrodo é uma lenta degradação na qualidade da captação do sinal neural, que pode inutilizar o implante com o tempo. Uma vez que o objetivo clínico em longo prazo desta ferramenta é desenvolver um dispositivo eficaz de alta fidelidade quanto à leitura dos eletrodos, que devem permanecer viáveis por muitos anos, é primordial identificar a

configuração ótima, que minimize a reação inflamatória no local do implante e que também preserve o tecido nervoso contra as alterações metabólicas.

Uma vez realizada a cirurgia de implante com um aparato adequado e verificada alguma captação de sinal neural, já pré-processado em hardware, com uma relação sinal-ruído suficientemente estável, inicia-se outra abordagem, focada na análise e decodificação do sinal gerado, associada a alguma tarefa comportamental. É importante garantir a captação do sinal neural de maneira eficiente, que por sua vez necessita ser analisado e convertido em uma linguagem que possa ser interpretada pela interface mecatrônica. Aqui abordamos de maneira breve os aspectos gerais de alteração tecidual induzida pelos eletrodos bem como discutimos alguns métodos eficientes de análise dos sinais neurais coletados pelos mesmos.

Impacto do implante crônico de eletrodos no tecido nervoso

O campo de estudo dos implantes crônicos de eletrodos tem se tornado cada vez mais amplo. Entretanto, ainda há muito por saber a respeito dos impactos causados pela persistência prolongada dos mesmos no tecido cerebral.

Um fator primordial na funcionalidade do implante de eletrodos envolve o tipo de material e a configuração do arranjo. O material utilizado deve preencher alguns requisitos, como ser inerte e pouco reativo quimicamente [11], além de flexível o suficiente para permitir a manipulação e também rígido o bastante para permitir o implante no tecido. Diferentes materiais têm sido empregados para a manufatura de eletrodos visando uma configuração biocompatível, como por exemplo, o silício [12], a platina [13] e o tungstênio [14], com impactos variados na integridade tecidual, especialmente no que concerne ao aparecimento de uma resposta inflamatória em diferentes níveis. Além do material utilizado, outros fatores devem ser levados em consideração na tentativa de se criar um implante estável e funcional, como a forma do eletrodo, sua textura, geometria da ponta e a configuração da matriz. Diversos estudos têm sido feitos em busca da configuração ótima, apresentando resultados variados [12-17]. Outro fator bastante relevante e que tem influência direta na longevidade funcional do eletrodo é a técnica de implante, que precisa ser a mais adequada possível para evi-

tar danos ao tecido. Os eletrodos precisam ser introduzidos no parênquima com bastante cuidado para não induzirem compressão tecidual e nem provocarem alterações fisiológicas extensas que podem comprometer sua funcionalidade.

Dentre as alterações relacionadas à persistência dos eletrodos no tecido nervoso, o processo inflamatório é possivelmente o mais importante. A inflamação é uma condição inerente a alterações sutis na fisiologia normal do organismo, atuando como a primeira linha de defesa contra a invasão de agentes estranhos, sendo geralmente benéfica por impedir a proliferação de patógenos e por promover a recuperação do tecido lesado [18]. No entanto, quando a inflamação se torna crônica acaba por contribuir para o aumento da lesão tecidual [19].

Os dois principais grupos de células inflamatórias ativadas no sistema nervoso decorrentes de uma alteração fisiológica são a microglia e os astrócitos [20]. A microglia corresponde a um grupo de células residentes com função de manutenção da homeostasia tecidual cerebral [21], sendo altamente sensíveis às mínimas alterações fisiológicas [22]. No que tange ao implante de eletrodos, a microglia é ativada localmente em resposta à presença do eletrodo (reconhecido como um elemento estranho ao tecido), contribuindo para um fenômeno chamado de encapsulamento [23], causando uma alteração na impedância elétrica do eletrodo ao longo do tempo, interferindo diretamente na qualidade do sinal captado [24]. Dependendo do tipo de material utilizado na confecção do eletrodo e de sua configuração, esta resposta pode ser muito intensa, contribuindo para a degradação do tecido a partir da liberação de substâncias pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1beta (IL-1 β) e óxido nítrico (NO), que induzem mais inflamação no local, caracterizando o processo de inflamação crônica [25].

Os astrócitos, por sua vez, são os componentes principais do processo de encapsulamento dos eletrodos [12]. Essas células, que respondem de maneira rápida e vigorosa às mínimas alterações fisiológicas [20], são ativadas no local de alteração tecidual originando um fenômeno conhecido como cicatriz glial [26], que tem como função principal auxiliar no reparo do tecido lesado, mas por se constituir em uma barreira física e química, acaba, em sentido mais amplo, comprometendo a regeneração dos axônios [27]. Com a persistência do eletrodo no tecido nervoso os astrócitos se depositam ao seu redor, promovendo um

fenômeno chamado de gliose, que compromete a capacidade do eletrodo em permanecer funcional [23] (Figura 1).

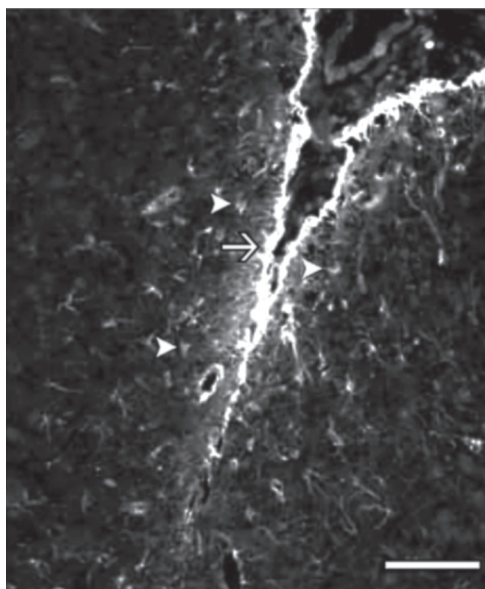


Figura 1: Ativação glial em resposta ao implante crônico de eletrodos. Ativação de astrócitos após o implante crônico de eletrodos de tungstênio (seta) no córtex motor do rato. Há uma maior reatividade nas bordas do implante, com a presença de astrócitos com morfologia modificada (cabeças de seta), que tem função de preservar a homeostasia tecidual. Barra de escala: 100 μ m.

Ao se fazer a opção pela ferramenta invasiva na busca da restauração de movimentos, pelo menos três conceitos gerais, que definem um aparato como biocompatível, precisam ser considerados: se o aparato é ‘biosseguro’, se é ‘bioestável’ e se é ‘biofuncional’. O primeiro conceito (biosseguro) se relaciona mais especificamente aos aspectos de alteração fisiológica que podem ser induzidos no tecido e que precisam ser evitados ou reduzidos a um mínimo. De modo a preservar o tecido de uma alteração induzida pela persistência do eletrodo, algumas substâncias com propriedades antiinflamatórias podem ser administradas por via sistêmica, como por exemplo, a minociclina, uma tetraciclina sintética que tem como característica impedir o alastramento da inflamação em condições de fisiologia alterada [28, 29]. O conceito de ‘bioes-

tável' está diretamente associado ao de biosseguro, uma vez que está relacionado à capacidade do eletrodo em não ser um indutor de inflamação e nem desencadear alterações metabólicas acentuadas [30]. Já o terceiro, a biofuncionalidade, refere-se à capacidade do aparato em realizar sua função de maneira eficiente pelo maior tempo possível, qual seja: coletar o sinal neural e permitir sua análise e conversão em uma linguagem capaz de ser interpretada pela prótese que trabalhará em conjunto com o organismo no restabelecimento do comportamento motor. Em relação a este último ponto, discorreremos na sequência do presente trabalho a respeito de algumas técnicas de análise do sinal neural empregadas atualmente

Análise e processamento de sinal neural captado por eletrodos cronicamente implantados

Uma vez registrados os sinais neurofisiológicos, independente da técnica e método utilizados, o próximo passo é estabelecer quais características deste sinal serão utilizadas nas análises. Dentro da proposta deste compêndio, duas abordagens importantes e distintas podem ser realizadas. A primeira objetiva encontrar correlações entre a qualidade de certas características do sinal com a resposta tecidual ao implante cirúrgico. A segunda destina-se a encontrar as melhores condições do sinal para acionar o circuito cérebro-máquina-ação em si.

A primeira abordagem é limitada por métodos de registro neural realizados com técnicas invasivas, tais como registro unitário [31], multiunitário [32] e eletrocorticograma [33]. Essa análise é relativamente nova e, portanto, aberta a diferentes métodos de correlação entre a resposta tecidual de determinado implante com as características do sinal adquirido. Em geral uma boa resposta tecidual ao longo do tempo, mensurada a partir de alguma técnica imunohistoquímica, deve estar correlacionada com uma boa resposta eletrofisiológica de sinal/ruído.

A segunda abordagem é extremamente vasta e está ligada ao campo de pesquisa que hoje se designa por Neuroinformática, definida como o desenvolvimento e sistematização de técnicas de processamento de sinais neurais seja para ciência básica como para alguma aplicação específica, como em ICM [34].

Atualmente esse é um campo em pleno desenvolvimento e pode tomar diferentes direções dependendo da técnica de registro, do sinal avaliado e da pergunta que se deseja responder [35,36]. Aqui abordaremos apenas aspectos gerais de duas técnicas de registro utilizadas e de como estas podem fornecer as respostas necessárias para a realização de um sistema ICM.

ICM: estado da arte

De forma geral, toda e qualquer tecnologia para ICM segue quatro etapas principais: aquisição do sinal, seu processamento, reconhecimento de um padrão neural nesse sinal (assinatura) e controle de um sistema artificial externo, através desses padrões, usando algum algoritmo de interpretação [37, 38] (Figura 2).

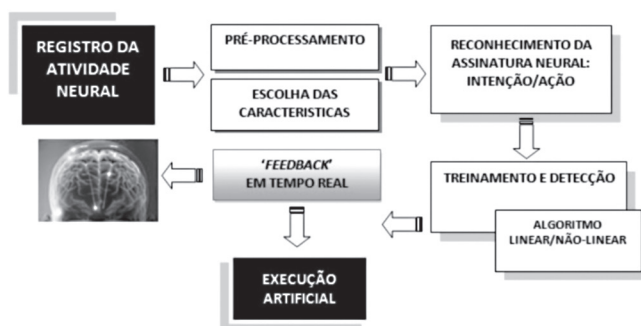


Figura 2: Esquema geral de um ciclo Interface cérebro-máquina (ICM). O ciclo se inicia com a aquisição de algum tipo de sinal neural associado à determinada tarefa cognitiva/motora. O segundo passo é a filtragem e amplificação do sinal e aplicação de alguma ferramenta matemático-computacional que segregue melhor as características do sinal avaliado, seguido da escolha de algumas dessas características e associadas ao padrão neuronal específico à tarefa empregada. O passo seguinte é a aplicação de alguma técnica de classificação (linear ou não) para modelagem e previsão dos padrões futuros. A partir dessa classificação, determina-se algum tipo de resposta artificial associada à intenção do indivíduo. Este último passo do ciclo se desdobra em duas partes: a primeira é resposta artificial em si e a outra é a percepção dessa resposta pelo indivíduo, de modo a vincular sua intenção à resposta artificial (feedback).

Essas etapas se baseiam na premissa de que os estímulos externos que chegam ao cérebro, através dos sentidos, são de algum modo representados e/ou codificados por sincronizações de disparos neuronais em regiões específicas, com frequências e formatos também específicos. Em princípio, essas sincronizações representam nossas memórias e todo processamento cognitivo [39]. Desse modo, para cada tarefa e para cada estímulo sensorial haveria um tipo específico de sincronização, uma assinatura ou um código neural. Essa assinatura carregaria as informações sobre as possíveis respostas comportamentais, especialmente motoras [40].

A ideia central em todo sistema ICM é capturar essas assinaturas neuronais e interpretá-las, em princípio, de maneira similar àquela realizada pelo cérebro, decidindo com algum algoritmo artificial se um dado padrão contém ou não as informações de execução de um movimento motor (por exemplo, movimentar um braço). Essa interpretação é então enviada para algum dispositivo externo (um aparato robótico, um cadeira de rodas, ou mesmo algum software de simulação virtual) que executará o movimento em si [41].

Processamento e classificação do sinal neuronal

Em geral, o sistema de processamento de sinal é dividido em etapas: primeiramente deve haver algum *hardware* para um pré-processamento como amplificação e filtragem do sinal de modo a atenuar o ruído. Em seguida aplica-se um conjunto de ferramentas para se analisar o sinal. As mais comuns são a Transformada de Fourier ou *Wavelets*, para decomposição espectral (potência, frequência e tempo), filtro de *bandpass* para seleção de bandas específicas de frequência (remoção de alguma frequência específica ou decomposição nas bandas características: delta, 0-4Hz; teta, 4-8Hz; alfa, 8-12Hz; beta, 12-30Hz e gama, 30-150Hz), pró-medição, entre outras [42,43]. Em técnicas de registro por seleção de grupos específicos de neurônios, como multieletrodos ou tetrodos, aplica-se também algum procedimento para classificação e distinção de neurônios como PCA (*Principal Component Analysis*), ICA (*Independent Component Analysis*) [44,45], *K-means*, ou algum outro critério de organização em aglomerados (clusterização) [46].

A partir desse processamento, seleciona-se alguma característica do sinal, como frequência, tempo, fase ou outra. Em alguns casos utiliza-se também algum

critério de seleção de arranjo espacial dos eletrodos. Ou seja, alguns eletrodos ou grupos neuronais podem ter maior ativação ou maior correlação com a resposta final que outros. Feito isso e associando-se essas características ao momento aproximado de quando ocorreria a resposta cerebral para a ação motora, a idéia é tentar prever quando haveria a intenção de movimento motor para implementação desse movimento artificialmente. O primeiro grande desafio é encontrar um padrão (assinatura) associado às características escolhidas, que seja estável e consistente com o movimento. Atualmente existem técnicas para se trabalhar com varias características ao mesmo tempo. Assim, ao invés de agrupar os dados em matrizes, agrupa-se em tensores. Desta forma, aumenta-se a complexidade das análises, porém com um ganho em robustez, precisão e informação dos padrões [47, 48]. O próximo passo é a escolha de um algoritmo adequado de classificação e/ou detecção desse padrão sempre que ele ocorrer, de forma ótima.

Atualmente existem inúmeros algoritmos sendo aplicados e desenvolvidos para essa classificação. Podemos dividi-los em métodos de classificação linear, como PCR (*Principal Component Regression*), PLS (*Partial Least Square*) [49], *Logistic Regression* [50], juntamente com suas versões multidimensionais como PARAFAC, TUCKER e NPLS [51,52] e métodos de classificação não-linear como *Quadratic Bayesian Classifier* ou Redes Neuronais Artificiais [53-55].

Relação sistema biológico/sistema de registro de sinal

Além dos diferentes métodos de análise e classificação há também diferentes vertentes quanto à modalidade sensorial analisada. E não obstante, como dito, diferentes métodos de aquisição de sinal que variam de acordo com o tipo de implante, como técnicas não-invasivas, tais como EEG [37], MEG [56], imageamento por ressonância magnética funcional (fMRI) [57] e técnicas invasivas, tais como multieletrodos [6,9,58,59], ou ainda eletrocorticografia (ECoG), que realiza registros sobre/subdural, em contato direto com o córtex [60].

Técnicas invasivas em geral produzem uma qualidade de sinal muito maior, pois o sinal é diretamente coletado do tecido neural, uma vez que o escalpo pode funcionar como um forte isolante e fonte de ruído durante a medição do sinal. Por isso técnicas não-invasivas sofrem muito com a qualidade e precisão espacial/

cognitiva do sinal adquirido, tornando muito mais complicado extrair características do sinal que sejam realmente relevantes. Muitos pesquisadores apostam que somente usando uma técnica invasiva se poderá realmente extrair informações do sinal suficientes para um controle com vários graus de liberdade de algum mecanismo prostético [41]. Contudo, as dificuldades ainda são muitas, especialmente quanto aos riscos cirúrgicos, pós-operatório e rejeição pelo tecido cerebral ao dispositivo implantado. Por conta desses fatores, atualmente a maioria das pesquisas em ICM empregando técnicas invasivas está sendo realizada em roedores (mais notadamente em ratos) e também em primatas não humanos [5, 40, 61].

Agradecimentos

À Associação Alberto Santos Dumont para Apoio à Pesquisa (AASDAP) pelo apoio logístico e financeiro.

Referências

- [1] Potter SM. Closing the loop between neurons and neurotechnology. *Front Neurosci.* 2010; 4:2.
- [2] Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders - time for clinical translation? *J Clin Invest.* 2010; 120:29-40.
- [3] Donoghue JP. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nat Neurosci.* 2002; 5 Suppl:1085-1088.
- [4] Marin C, Fernandez E. Biocompatibility of intracortical microelectrodes: current status and future prospects. *Front Neuroengineering.* 2010; 3:8.
- [5] Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP. Instant neural control of a movement signal. *Nature.* 2002; 416:141-142.
- [6] Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature.* 2006; 442:164-171.
- [7] Ojakangas CL, Shaikhouni A, Friehs GM, Caplan AH, Serruya MD, Saleh M, Morris DS, Donoghue JP. Decoding movement intent from human premotor cortex neurons for neural prosthetic applications. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23:577-584.

- [8] Schwartz AB, Cui XT, Weber DJ, Moran DW. Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron*. 2006; 52:205-220.
- [9] Truccolo W, Friehs GM, Donoghue JP, Hochberg LR. Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J Neurosci*. 2008; 28:1163-1178.
- [10] Pesaran B. Neural correlations, decisions, and actions. *Curr Opin Neurobiol*. 2010; 20:166-171.
- [11] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 2008; 29:2941-2953.
- [12] Turner JN, Shain W, Szarowski DH, Andersen M, Martins S, Isaacson M, Craighead H. Cerebral astrocyte response to micromachined silicon implants. *Exp Neurol*. 1999; 156:33-49.
- [13] Griffith RW, Humphrey DR. Long-term gliosis around chronically implanted platinum electrodes in the Rhesus macaque motor cortex. *Neurosci Lett*. 2006; 406:81-86.
- [14] Freire MAM, Morya E, Faber J, Santos JR, Guimaraes JS, Lemos NAM, Pereira A, Nicolelis MAL. Comprehensive analysis of tissue preservation and recording quality from chronic multielectrode implants. *PLoS One*. 2011; 6:e27554.
- [15] Szarowski DH, Andersen MD, Retterer S, Spence AJ, Isaacson M, Craighead HG, Turner JN, Shain W. Brain responses to micro-machined silicon devices. *Brain Res*. 2003; 983:23-35.
- [16] Biran R, Martin DC, Tresco PA. Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Exp Neurol*. 2005; 195:115-126.
- [17] Ward MP, Rajdev P, Ellison C, Irazoqui PP. Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings. *Brain Res*. 2009; 1282:183-200.
- [18] Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003; 358:1669-1677.
- [19] Guimaraes JS, Freire MAM, Lima RR, Souza-Rodrigues RD, Costa AM, dos Santos CD, Picanço-Diniz CW, Gomes-Leal W. Mechanisms of secondary degeneration in the central nervous system during acute neural disorders and white matter damage. *Rev Neurol*. 2009; 48:304-310.
- [20] Gomes-Leal W, Corkill DJ, Freire MAM, Picanço-Diniz CW, Perry VH. Astrocytosis, microglia activation, oligodendrocyte degeneration, and pyknosis following acute spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2004; 190:456-467.

- [21] Streit WJ. Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicol Pathol.* 2000; 28:28-30.
- [22] Heneka MT, Rodriguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res Rev.* 2010; 63:189-211.
- [23] Roitbak T, Sykova E. Diffusion barriers evoked in the rat cortex by reactive astrogliosis. *Glia.* 1999; 28:40-48.
- [24] Kralik JD, Dimitrov DF, Krupa DJ, Katz DB, Cohen D, Nicoletis MAL. Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. *Methods.* 2001; 25:121-150.
- [25] Freire MAM. Pathophysiology of neurodegeneration following traumatic brain injury. *West Indian Med J.* 2012; 61:751-755.
- [26] Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia.* 2005; 50:427-434.
- [27] McKeon RJ, Schreiber RC, Rudge JS, Silver J. Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J Neurosci.* 1991; 11:3398-3411.
- [28] Van Den Bosch L, Tilkin P, Lemmens G, Robberecht W. Minocycline delays disease onset and mortality in a transgenic model of ALS. *Neuroreport.* 2002; 13:1067-1070.
- [29] Guimaraes JS, Freire MAM, Lima RR, Picanço-Diniz CW, Pereira A, Gomes-Leal W. Minocycline treatment reduces white matter damage after excitotoxic striatal injury. *Brain Res.* 2010; 1329:182-193.
- [30] Heiduschka P, Thanos S. Implantable bioelectric interfaces for lost nerve functions. *Prog Neurobiol.* 1998; 55:433-461.
- [31] Nguyen DP, Layton SP, Hale G, Gomperts SN, Davidson TJ, Kloosterman F, Wilson MA. Micro-drive array for chronic in vivo recording: tetrode assembly. *J Vis Exp.* 2009; 26: pii: 1098.
- [32] Nicoletis MAL, Ribeiro S. Multielectrode recordings: the next steps. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12:602-606.
- [33] Placantonakis DG, Shariff S, Lafaille F, Labar D, Harden C, Hosain S, Kandula P, Schaul N, Kolesnik D, Schwartz TH. Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy: efficacy, risk, and outcome. *Neurosurgery.* 2010; 66:274-283.
- [34] Tao JX, Chen XJ, Baldwin M, Yung I, Rose S, Frim D, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52:467-476.

- [35] Wrobel A. The need of neuroinformatic approach in functional neurophysiology. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2005; 65:421-423.
- [36] Gardner D, Akil H, Ascoli GA, Bowden DM, Bug W, Donohue DE, Goldberg DH, Grafstein B, Grethe JS, Gupta A, Halavi M, Kennedy DN, Marenco L, Martone ME, Miller PL, Muller HM, Robert A, Shepherd GM, Sternberg PW, Van Essen DC, Williams RW. The neuroscience informatics framework: a data and knowledge environment for neuroscience. *Neuroinformatics*. 2008; 6:149-160.
- [37] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113:767-791.
- [38] Vaughan TM, Heetderks WJ, Trejo LJ, Rymer WZ, Weinrich M, Moore MM, Kubler A, Dobkin BH, Birbaumer N, Donchin E, Wolpaw EW, Wolpaw JR. Brain-computer interface technology: a review of the Second International Meeting. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2003; 11:94-109.
- [39] Buehlmann A, Deco G. Optimal information transfer in the cortex through synchronization. *PLoS Comput Biol*. 2010; 6.
- [40] Nicolelis MAL. Actions from thoughts. *Nature*. 2001; 409:403-407.
- [41] Nicolelis MAL, Lebedev MA. Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10:530-540.
- [42] Addison PS. *The Illustrated Wavelet Transform Handbook*. Institute of Physics. 2002.
- [43] van Drongelen W. *Signal processing for neuroscientists - Introduction to the analysis of physiological signals*. Elsevier, 320 p. 2006.
- [44] Geladi P, Kowalski B. Partial least squares regression: A tutorial. *Analytica Chimica Acta*. 1996; 185:1-17.
- [45] Stone JV. *Independent Component Analysis: A Tutorial Introduction*. Bradford Books. 2004:1-191.
- [46] Zha H, Ding C, Gu M, He X, Simon HD. *Spectral Relaxation for K-means Clustering - Neural Information Processing Systems*. Vancouver, Canada. 2001; 14:1057-1064.
- [47] Cichocki A, Zdunek R, Phan AH, Amari S. *Nonnegative matrix and tensor factorizations: applications to exploratory multi-way data analysis and blind source separation*. Wiley. 2009; 1:1-500.

- [48] Kolda TG, Bader BW. Tensor decompositions and applications *SIAM Review*. 2009; 51:455-500
- [49] Krishnan A, Williams LJ, McIntosh AR, Abdi H. Partial Least Squares (PLS) methods for neuroimaging: A tutorial and review. *Neuroimage*. 2010.
- [50] Mark J, Goldberg MA. Multiple regression analysis and mass assessment: A review of the Issues. *The Appraisal Journal*. 2001:89-109.
- [51] Bro R. Multiway calibration. Multi-linear PLS. *Journal of Chemometrics*. 1996; 10:47-61.
- [52] De Jong S. Regression Coefficients in multilinear PLS. *Journal of Chemometrics*. 1998; 12:77-81.
- [53] Bertsekas DP. *Nonlinear Programming*. Athena Scientific. 1999.
- [54] Dayan P, Abbott LF. *Theoretical Neuroscience*. MIT Press. 2001:1-576.
- [55] Webb GI, Boughton J, Wang Z. Not so naive bayes: aggregating one-dependence estimators. *Machine Learning*. Netherlands: Springer. 2005; 58:-24.
- [56] Mellinger J, Schalk G, Braun C, Preissl H, Rosenstiel W, Birbaumer N, Kubler A. An MEG-based brain-computer interface (BCI). *Neuroimage*. 2007; 36:581-593.
- [57] Weiskopf N, Veit R, Erb M, Mathiak K, Grodd W, Goebel R, Birbaumer N. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*. 2003; 19:577-586.
- [58] de Araujo IE, Gutierrez R, Oliveira-Maia AJ, Pereira A, Jr., Nicoletis MAL, Simon SA. Neural ensemble coding of satiety states. *Neuron*. 2006; 51:483-494.
- [59] Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*. 2008; 453:1098-1101.
- [60] Leuthardt EC, Schalk G, Wolpaw JR, Ojemann JG, Moran DW. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng*. 2004; 1:63-71.
- [61] Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science*. 2002; 296:1829-1832.

Brain-Computer Interfaces Applied to a Robotic Wheelchair and an Autonomous Car

Sandra Müller, André Ferreira, Javier Castillo, Richard Tello, Mário Sarcinelli-Filho and Teodiano Bastos-Filho

Post-Graduate Program in Electrical Engineering
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitoria, Brazil
E-mail: teodiano@ele.ufes.br

Abstract

This chapter presents some works developed at UFES/Brazil towards the implementation of Brain-Computer Interfaces (BCI) applied to a robotic wheelchair and an autonomous car. The BCIs developed by our group are based on some paradigms extracted from the electroencephalogram (EEG) signal, such as Event-Related Synchronization/Desynchronization (ERS/ERD), motor imagery and visual evoked potential (dependent and independent). These BCIs translate cerebral activities into commands that allow moving a robotic device such as a robotic wheelchair or an autonomous car. The results are solid and have been published in the current literature.

Keywords: Brain-computer interface (BCI), Event-Related Synchronization/Desynchronization (ERS/ERD), motor imagery, visual evoked potential, independent BCI.

Introduction

Nowadays, there are motorized wheelchairs that can be commanded by a joystick available at the chair. Nevertheless, this manual control requires some ability from the users and, sometimes it is not suitable for people with severe disabilities. Thus, a motorized wheelchair can be converted in a robotic wheelchair from some electro-mechanical adaptations. Moreover, this kind of wheelchairs can be commanded from biological signals from their users.

The electrical activity associated with the human brain can be recorded using electrodes located on the surface of the scalp and is called electroencephalogram (EEG). This recording can be used by the user to control a robotic wheelchair or an autonomous car, and such a system is referred to as the Brain-Computer Interface (BCI).

EEG is the tracking of electrical activity that corresponds to very complex neural activity and is a sum of a large number of neurons. It is nonspecific, the signal magnitude is only a few microvolts, and tends to be composed of large background noise, making it difficult to accurately identify the thought command of the user.

A number of different paradigms have been used to identify the brain activity of the user to obtain commands to control different robotic devices using a BCI. The use of Event-Related Synchronization/Desynchronization (ERS/ERD), motor imagery, and visual evoked potential are three major techniques.

A BCI can be used, for instance, to command a robotic wheelchair or an autonomous car. The BCI system would be responsible to choose the direction to follow or the final destination in a path. Several techniques of signal processing can be used to evaluate the presence of certain paradigm on the EEG signal.

Paradigms of EEG Signal

One of the paradigms to command a wheelchair is by altering the alpha rhythm. One option is based on visual excitation (eyes should be kept open) and relaxation (eyes closed) [1]. This can be detected using Event-Related Synchronization/Desynchronization (ERS/ERD). For that, a pair of electrodes is placed

on the occipital cortex (visual region), position O1 and O2, according to the International 10-20 Standard of Electrode Placement, and a reference electrode is placed on the right earlobe (Figure 1). To identify the two alpha activity conditions, the signal variance (VAR) is evaluated. This method reduces the number of false positives, and allows preventing any accidental command [1].



Figure 1: Robotic wheelchair of UFES/Brazil commanded by ERD/ERS paradigm.

Once the user does not have the ability of blink his/her eyes, another EEG paradigm is necessary. One option is to use the motor imagery, which is correlated with imagination of the movement. Moreover, imagination of words can be used as a mental task. When using motor imagery, the initial cognitive activity responsible for the intention of performing a motor task occurs in the brain cortex, over the frontal, prefrontal, and parietal lobes [2]. The change in the EEG has opposite laterality to the imagined action [3]. On the other hand, when using the mental task of thinking of words beginning with the same first character, the correspondent pattern can be detected in the language-processing section of the brain (Broca's area). This can be captured by electrodes placed on the left hemisphere of the frontal and parietal lobes. The BCI system developed at UFES/Brazil has considered the EEG corresponding to the user imagining three options: movement of the right hand, left hand, and words beginning with the same letter. The results reach a hit rate of up to 94.9 % [4].

Sometimes the imagination of a mental task requires a hard effort. Thus, another paradigm to command a robotic wheelchair can be used, which is an

inherent response of the brain based on Steady State Visual Evoked Potential (SSVEP). The user has to gaze at the icon or direction arrow, which is associated with a visual flickering stimulation, being the target of that gaze identified because the frequency of this flickering stimulus is present in the EEG signal. In contrast with other BCIs, an SSVEP-BCI requires no user training or calibration and achieves a high Information Transfer Rate (ITR) [4]. Also, this kind of BCI is easy to operate and configure, and it is less susceptible to artifacts produced by eye blinks and eye movements as the EEG signal is recorded on the occipital area, which is far from the source of such artifacts [5].

The SSVEP-BCI was installed onboard the robotic wheelchair developed at UFES/Brazil. It uses four black/white checkerboard stripes flickering at 5.6 reversals per seconds – rps (top), 6.4 rps (right), 6.9 rps (bottom), and 8.0 rps (left), shown in Figure 2. The brain waves are temporally and spatially filtered and then features are extracted by a statistical test called Spectral F-Test (SFT). The test is used to identify a threshold and classified using a decision tree-based classifier [5]. The final destination of the wheelchair can be chosen by the user, according to different options (Figure 2b).

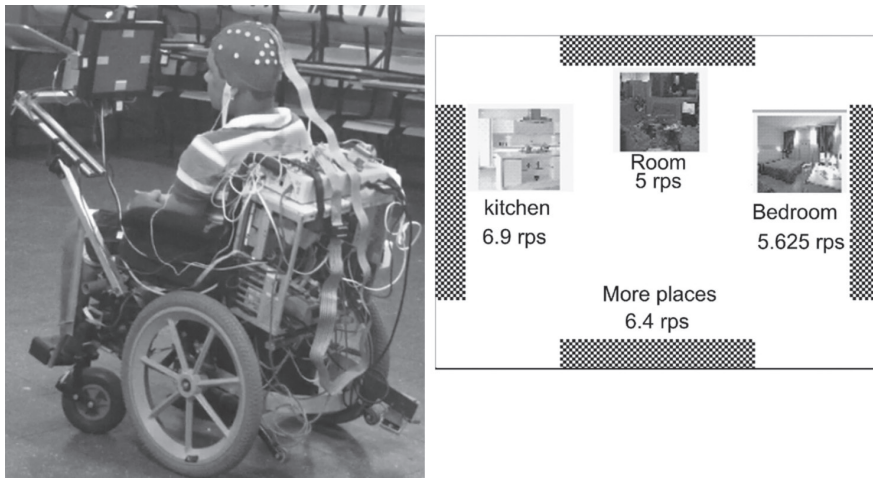


Figure 2: (a) Robotic wheelchair commanded by SSVEP, according to the stripe (top, bottom, left, and right) gazed by the user. (b) Visual stimuli used to choose destination places.

Robotic Wheelchair and Autonomous Car

Several works deal with robotic wheelchairs since beginning of 80's. A complete state-of-art can be found in [6]. Some of these wheelchairs can be commanded by brain waves, such as those ones developed in the IDIAP Research Institute (Switzerland) and University of Zaragoza (Spain) [7]. However, the robotic wheelchair developed at UFES/Brazil is the only one able to be command by different BCI paradigms in addition to be able of being commanded by eye blinks, gaze movements, head movements and sip and puff.

In relation to the autonomous car, only preliminary works are related to its control through a BCI [19]. On the other hand, for the autonomous car of UFES/Brazil, a complete work to command the car was developed. First, the process of commanding the autonomous car using a BCI requires the generation of relevant information related to the address or route to go. Thus, the use of brain signals provides a communication channel through which it is possible to generate actions to command such autonomous car. The car used in this work is an unmanned autonomous car with high level of autonomy (Autonomous Car of UFES/Brazil, Figure 3) [9]. The main features of this autonomous car is the ability of locating itself, orienting and planning ways, through laser, radar, GPS and computer vision. Advanced control systems interpret these information to identify the appropriate path and obstacles, and relevant signals. However, this navigation capability requires a reactive behavior, with the ability of interpreting the information respect to the environment and error recovery.



Figure 3: Autonomous car of UFES/Brazil.

The BCI for the autonomous car of UFES/Brazil was developed to emulate the behavior and decision-making in the same manner as a common driver, using the necessary sensors for this task. From this perspective, an overview of a system for the autonomous car can be described as follows:

- **Control level:** the lowest level of control is one that arises from the direct communication of sensors: GPS, radar, etc. This level of compensation is based on monitoring behavioral skills, such as maintaining a direction and speed.
- **Steering level:** the average level of command is performed with sensor information, which is called perception, and hence microcommands would be made in order to drive the car. These commands are related to rule-based monitoring of behavior. Thus, one can define a reference speed or distance, with stopping rules with red lights or changing lanes on a highway.
- **Planning Level:** the highest level is about an abstraction structure; when decisions are made and performed, it is called planning, and corresponds to behavior-based knowledge. This analysis requires conscious decisions and information from the environment.

The BCI used to navigate the autonomous car is shown in Figure 4. This BCI is composed of two parts: synchronous and asynchronous, here named “hybrid-BCI”. The asynchronous BCI is responsible to switch the stimuli on/off based on the paradigm of ERS/ERD. The reason of this first BCI lies in the fact of minimizing the user’s visual fatigue, typical for BCI based on SSVEP. The second BCI, the synchronous one, is responsible to generate the information of final destination chosen by the user. Then, the system of Planning/Steering/Control of the autonomous car uses this information to guide it.

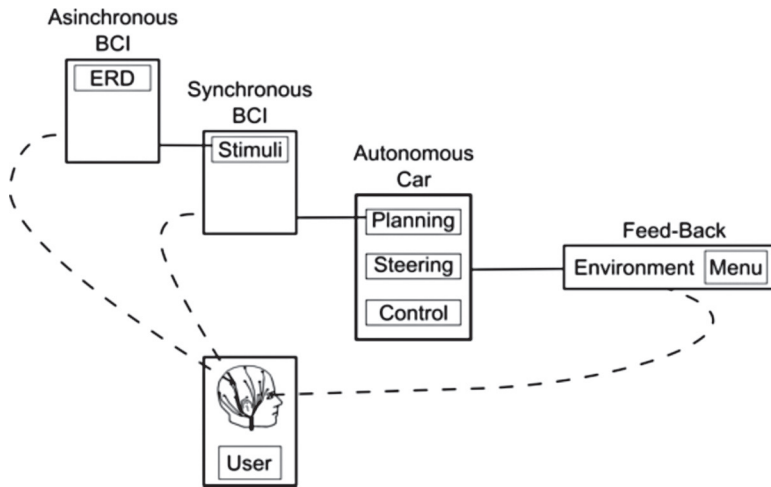


Figure 4: BCI to command the autonomous car.

The brain commands are then sent to the module of classification, and the autonomous car plans and executes this action. A menu of options is presented to the user (Figure 5), which shows the possible directions that are georeferenced using GPS. Each selection has a command validation. When a decision has been validated, the system disables the stimuli. When the user requests a new activity, his/her eyes should be closed for a while, and the asynchronous BCI detects this condition and enables the stimuli.

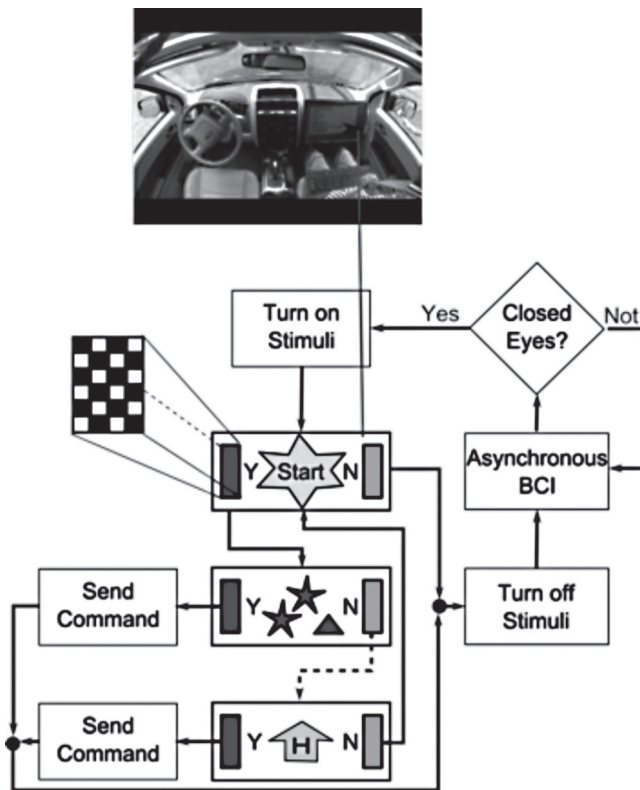


Figure 5: Menu for destination selection and stimuli control of the hybrid-BCI for the autonomous car.

Trends and Perspectives

The previous BCIs based on ERD/ERS and SSVEP paradigms do require eye movements from the user in order to gaze the flickering, which are not useful for people who cannot move their eyes. Nevertheless, there is a new paradigm that does not depend on gaze control [10-13], defining a type of BCI named Independent-BCI. This kind of BCI is controlled by the subject's attentions without requiring head neuromuscular control or eye movements.

This new Independent-BCI is now being developing at UFES/Brazil in order to be applied to command the robotic devices of UFES/Brazil. This BCI is based on SSVEP using Figure-Ground Perception (FGP), widely used in

Gestalt psychology for object recognition by means of changes in perception. This new BCI proposes to identify two different objects that represent commands or targets in a limited visual space without needing to shift the gaze. The famous example of FGP (faces-vase) in drawing by psychologist Edgar Rubin is here used (Figure 6).

The participants observe stimuli based on LEDs with two colors (blue for the faces and white for the vase) covered. The flickering frequencies are 15.0 Hz (vase) and 11.0 Hz (faces). Additionally, two channels of EOG (EOG-R and EOG-L) are used to confirm that the volunteers performed the tasks effectively without muscular movements of the eyes (Figure 6a and 6b). Details about the visual stimulation are presented in Figure 7.

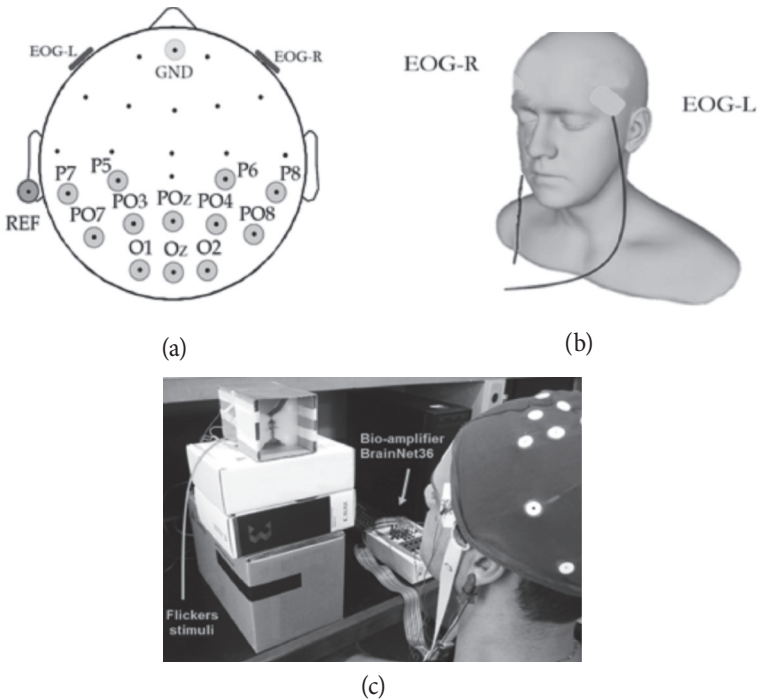


Figure 6: (a) Electrode placement on the scalp during the experiments; (b) position of the channels of EOG used; (c) a volunteer with the acquisition system and the corresponding stimulator system.

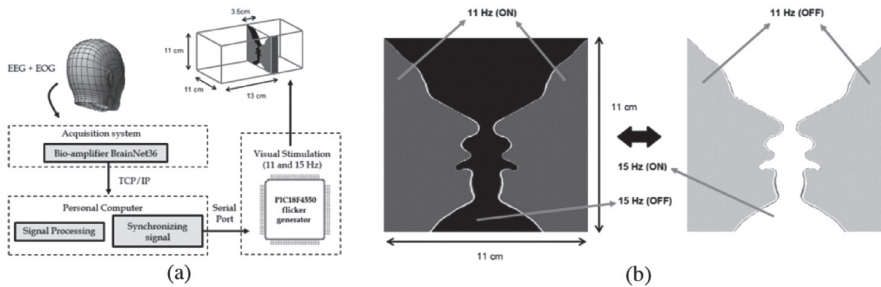


Figure 7: (a) Block diagram of the stimulator system; (b) dimensions of the FGP adopted (faces-vase) and their respective frequencies.

This new paradigm is currently being installed onboard the robotic devices developed at UFES/Brazil, in order to have a BCI with no dependence of muscle control.

References

- [1] Ferreira, A., Celeste, W. C., Cheein, F. A., Bastos-Filho, T. F., Sarcinelli-Filho, M., Carelli, R., Human-machine interfaces based on EMG and EEG applied to robotic systems. *J NeuroEng Rehabil*, vol. 5, pp. 1-15, 2008.
- [2] Guyton, A. C., Hall, J. E., *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed., Philadelphia, 2006.
- [3] Bianchi, A. M., Leocani, L., Mainardi, L. T., Comi, G., Cerutti, S., Time frequency analysis of event-related brain potentials. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 20 (3), pp. 1486-1489, 1998.
- [4] Benevides, A. B., Bastos Filho, T. F., Sarcinelli-Filho, M., *Design of a General Brain-Computer Interface*. *Controle & Automação (Impresso)*, v. 22, p. 638-646, 2011.
- [5] Müller, S. M. T., Bastos-Filho, T. F., Sarcinelli-Filho, M., Proposal of a SSVEP-BCI to command a robotic wheelchair. *J Control Autom Electr Syst*, vol. 24, pp. 97-105, 2013.
- [6] Bastos Filho, T. F., Cheein, F. A., Müller, S. M. T., Celeste, W. C., Cruz, C. L., Cavalieri, D., Sarcinelli Filho, M., Amaral, P. F. S., Perez, E., Soria, C., Carelli, R., Towards a New Modality-Independent Interface for a Robotic Wheelchair. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, v. 90, p. 1-16, 2013.

- [7] Ferreira, A., Müller, S. M. T., Celeste, W. C., Cavalieri, D. C., Benevides, A. B., Filgueira, P. N. S., Perez, E., Soria, C., Amaral, P. F. S., Sarcinelli-Filho, M. , Bastos-Filho, T. F., Smart Wheelchairs. In: Teodiano Freire Bastos-Filho; Dinesh Kant Kumar; Sridhar Arjunan. (Org.). *Devices for Mobility and Manipulation for People with Reduced Abilities (Rehabilitation Science in Practice Series)*. 1ed.: CRC Press, 2014, v. 1, p. 17-44.
- [8] Göhring, D., Latotzky, D., Wang, M., Rojas, R., Semi-autonomous Car Control Using Brain Computer Interfaces, *Intelligent Autonomous Systems, Advances in Intelligent Systems and Computing*, v. 194, pp 393-408, 2013.
- [9] Garcia, J. F. C., Müller, S. M. T., Caicedo, E., Souza, A. F., Bastos-Filho, T. F., Proposal of a Brain Computer Interface to Command an Autonomous Car, *5th IEEE Biosignals and Biorobotics Conference (BRC 2014)*, Salvador, pp 1-6, 2014.
- [10] Kelly, S., Lalor, E., Finucane, C., Reilly, R., A comparison of covert and overt attention as a control option in a steady-state visual evoked potential-based brain-computer interface, *26th Annual International Conference on Engineering in Medicine and Biology*, v. 2, pp. 4725-4728, 2004.
- [11] Kelly, S., Lalor, E., Finucane, C., McDarby, G., Reilly, R., Visual spatial attention control in an independent brain-computer interface, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 52(9), pp. 1588-1596, 2005.
- [12] Allison, B. Z., McFarlan, D. J., Schalk, G., Zheng, S. D., Jackson, M. M., Wolpaw, J. R., Towards an independent brain-computer interface using Steady State Visual Evoked Potentials, *Clinical Neurophysiology*, v. 119 (2), pp. 399-408, 2008.
- [13] Zhang, D., Gao, X., Gao, S., Engel, A. and Maye, A., An independent brain computer interface based on covert shifts of non-spatial visual attention, *Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology*, pp. 539-542, 2009.

Robotic Systems for Gait Rehabilitation

Villa-Parra A.C.,¹⁻³ Delisle-Rodríguez D.,¹⁻⁴ Loterio F.², Valadão C.¹, Bastos-Filho T.¹ and Frizera-Neto A.¹

¹ Post-Graduate Program in Electrical Engineering, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil.

² Post-Graduate Program in Biotechnology, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil.

³ CIDII, Universidad Politécnica Salesiana, Cuenca, Ecuador.

⁴ Center of Medical Biophysics, Universidad de Oriente, Santiago, Cuba.

E-mail: tfbastos@ele.ufes.br

Abstract

The field of rehabilitation has rapidly evolved during the last decades with the development of smart systems that can assist training sessions and provide effective tools for evaluation of people with motor disabilities. This represents a challenge in our society, where cases of stroke and elderly population have increased. This chapter presents a review of exoskeletons and robotic walkers as systems to assist gait rehabilitation, focusing first on the advances in this field, then describing advances in the signal acquisitions and control algorithms in rehabilitation therapy and the importance of monitoring tasks. We also describe a hybrid exoskeleton that integrates an active knee orthosis with a smart walker for gait rehabilitation as an option to improve the motor function in users with pathological gait and, also, promote the relearning of his/her motor control.

Keywords: exoskeleton, smart walker, gait rehabilitation, EEG, sEMG.

Introduction

Many types of rehabilitation currently used do not provide a complete restoration of motor functions for most patients. As a result, many people do not recover from the paralysis, keeping an altered gait pattern and impaired functional mobility [1, 2].

It is important that the patients remain active throughout the rehabilitation process, in addition to restore, their remaining muscle strength. This has the benefit of a faster restoration, with less risk of damage of healthy members and further complications related to weakened muscles [3].

Consequently, the field of robotic systems has greatly advanced in the recent years, making possible the improve of the effectiveness of the treatments and also turning robotics into a new and modern rehabilitation strategy for people with motor disabilities [4]. It has been shown that the use of robots in rehabilitation, such as robotic therapy for repetitive movement practice and systems for managing and restoring important gait characteristics, leads to better results.. These types of systems, currently, use different technologies for measurement, control and health monitoring, which represent complete systems for rehabilitation supervision. Robotic devices may have an advantage over conventional therapies because the user increases his/her motivation to train, and the opportunity for independently executing exercises [5]. Additionally, robots allow a more intensive training protocol by providing repetitive and systematic training sessions. The gait therapy usually requires two or three therapists to assist the leg stepping motion and to stabilize the trunk. Nevertheless there are other advantages of robotic devices, such as the reduction of manual assistance needed from therapists [6]. Moreover, these devices can be used by physical therapists to monitor the physiological response and to adjust the patients setup during rehabilitation to avoid improper exercising [7].

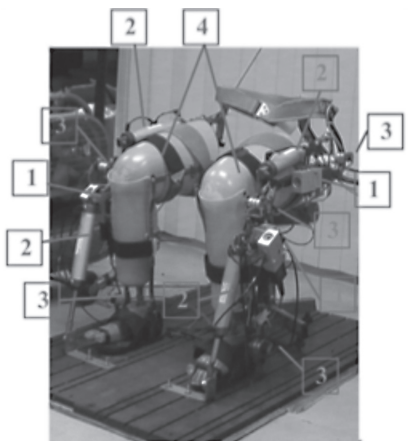
This chapter presents a review of exoskeletons and smart walkers, followed by advances in control algorithms, and EEG/sEMG wireless acquisition systems, and discusses the importance of monitoring tasks in rehabilitation. Finally, we propose a hybrid exoskeleton for assistive gait rehabilitation, as a research project developed at UFES/Brazil.

Exoskeletons – The more relevant exoskeletons assist people with disabilities by using part of their energy to walk. These devices are adapted for the body to provide functional compensation, guiding safe trajectories of movement, augmenting the performance and increasing force and obtaining elements for synchronization with the user movement. These devices are also called wearable robots or active orthosis.

Some examples of these systems (Figure 1) are the Vanderbilt lower limb exoskeleton that provides legged mobility to paraplegics [8], the Hybrid Assistive Limb (HAL), cited as the first exoskeleton used in a hospital for rehabilitation training [9], the Self-Adjusting Knee Exoskeleton for assisting the treatment of knee injuries [10], and the Pneumatic Power Active Lower Limb Orthosis (PPA-LO) developed to aid in the rehabilitation of patients suffering from spinal cord injuries or poliomyelitis [11]. Other examples are the Robotic Knee Exoskeleton, which is an augmentative robot that reduces the metabolic cost of squatting [12], and the Walking Supporting Exoskeleton (WSE) developed to support motions of walking, sitting and standing [13]. The review by Viteckova et al. [14] provides details of other exoskeletons.



(a)



1. Proportional valve 3. Rotary potentiometer
2. Pneumatic cylinder 4. Dummy legs

(b)



(c)



(d)

Figure 1: (a) Valderbilt lower limb exoskeleton; (b) PPALO lower limb orthosis; (c) Robotic Knee Exoskeleton; (d) Walking Supporting Exoskeleton WSE.

In general, these studies report that the kinematics of normal gait can be achieved, and found effective in clinical applications for paraplegics. Besides, these devices can significantly reduce the metabolic cost and increase the walking speed [14]. The review by Hussain [15] reports that robotic orthosis and “body weight supported systems” have allowed significant improvements in step length, endurance and walking speed of neurological patients.

The exoskeleton classification can be defined accordingly to the application (augmentative, rehabilitation, alternative, ambulatory, functional), section of the body assisted (upper limb, lower limb, full body), Degrees Of Freedom (DoF), type of sensors employed (FES, kinematic only, bio-signals feedback), and others. To design exoskeletons, it is necessary to know the biomechanical principles that govern the human motion. For lower limb devices, the thigh and leg are estimated from anthropometric and biomechanical viewpoint in order to consider angular displacements, forces and efforts of lower limbs in the sagittal plane.

Many types of analysis can be performed in order to find parameters to define models of the gait, such as two-dimensional inverse dynamics and three-di-

mensional kinetics that can be used to assess the coordination of human movement, vector coding or continuous relative phase techniques [16].

Regarding the hardware, the principal developments are focused on actuators and controllers. For actuator selection, the main parameters, or criteria, are the application, weight, power supply and cost. For example, for the application of repetitive movements, a hydraulic actuator is a good alternative, because the exoskeleton can be supported by a structure where the weight does not represent the main problem. In ambulatory applications, portable power supply is required. Thus, DC servomotors and series elastic actuators are options normally employed.

Quantifying the efficacy of the rehabilitation robots is a difficult task. The system performance evaluation should take into consideration variables such as the metabolic cost when the user walk, the speed, the muscle fatigue, the stability, among others [6], [17]. For example, in the evaluation of the Vanderbilt lower limb exoskeleton, a slower walking speed was quantified by mobility measures, such as the Timed Up and Go (TUG) and the 10-Metre Walking Test (10MWT) [8].

These kinds of devices are still in a development stage, but in the next decades they will represent an option to ensure effectiveness and safer processes. Development of new technologies for applications in the rehabilitation field are of great interest, especially for developing health management systems, which are required for dealing with the current and future challenges, such as the Super Aged Society [18] and the increasingly risk of stroke [19].

Smart Walkers – These intelligent devices are evolving from the conventional walkers and use electronics systems with motorized traction and/or wheel orientation.

Electronic control incorporated to a walker has the advantage of detecting eventual problems during the gait and correcting them. Since it can avoid muscular atrophy by forcing the user to make some movement and, at the same time, provide physical support as well as balance support, they are good tools to be used in physiotherapy.

Some examples of smart walkers are the Personal Adaptive Mobility AID (PAM-AID) and the GUIDO Smart Walker [20], which are devices that have systems to detect obstacles and advertise collision risk [21].

On the other hand, the Medical Automation Research Center Smart Walker (MARC Smart Walker) is a 3-wheel rollator [22], [23]. The SIMBIOSIS, can assist people and monitor their gait [24]. The JARoW (JAIST Active Robotic Walker) can help users who still have ambulatory locomotion potential [25]. The iWalker uses proprioceptive information from the walker and the environment for localization and to find the way to a specific place [26], and the UFES's Smart Walker [27] provides a safe and more natural human gait.

In the rehabilitation process, the use of these devices as body weight support has shown promising results [28], however, it is important to consider that these devices can modify the gait pattern of the individual [29]. Then, to solve this problem, it is necessary that smart walkers rehabilitate the user by using symmetric gait patterns, which are restorative and use muscle activation pattern similar to physiological [30]. For that, an analysis of gait pattern should be taken before using the smart walker, including kinematic parameters and muscle activation.

Control Algorithms – Controllers incorporated in the robotic system for rehabilitation applications need to be intelligent and adaptable. Exoskeletons and smart walkers can take advantage of all sensors with the control system and rely on the intelligence of the human user [31], however, there are factors that difficult the development of a general design of control, such as the specific nature of disabilities, the type of neurologic injury and the user morphology.

A review by Jimenez et al. [32] talks about control algorithms for active orthosis, where the main objective of the control algorithm is to allow the system to move accordingly to the user, with minimal interaction force between them. Control systems dedicated to analyze the human motion intentions in order to recognize them and, further, adapt the system to those human movement behaviors are the main trend regarding gait rehabilitation systems.

To adapt the control system for different situations, the device requires kinetic, kinematic and physiological information provided by angle, torque, foot contact and pressure sensors, EEG and sEMG sensors. This information need to be synchronized and applied to advanced algorithms for motor intention used in these type of applications, for example imaginary task recognition, “Agonist-Antagonist muscle-pair Ratio (A-A ratio)”, “Agonist-Antagonist mus-

cle-pair Activity (A-A activity)” [33], and pattern recognition techniques, such as Extreme Learning Machine and Artificial Neural Network [14], [32].

Among the algorithms required for control tasks in applications that involve gait rehabilitation with exoskeleton, it can be highlighted the gait phase identification, the trajectory tracking, the motion intentionality recognition, the torque estimation and the muscle fatigue adaptation as the more important algorithms that may be used to adapt the hardware to the user.

In terms of biosignals, in the area of exoskeletons, myoelectric control is normally applied, which have the advantage that the user can regulate the device in a more natural way using his/her own muscles [32]. On the other hand, impedance control allows variable deviation from the reference gait trajectory, depending on the user’s resistance, and adaptive control, and enhances the user’s active participation in the rehabilitation process and it is employed for real time tuning of the controllers [15].

To develop these types of techniques, it is necessary to have a robust biosignal and kinematic acquisition system, because the signals processing is performed on-line. Inertial sensors (accelerometer and gyroscope) usually present errors in motion estimation, due to measurement noises and fluctuation of offsets. This problem is known as the “drift problem” and can be solved by calibration techniques [7]. Also, it is important to define an appropriate protocol of measurement that does not affect the characteristics of the signals. For example, the arrangement of electrodes can affect the characteristics of sEMG records [34].

In smart walkers an indispensable measure is the force in each side of the handlebar and user’s motion intention in order to obtain the leg position. Smart walkers need to be autonomous and adjust their movement according to the user’s walking in an efficient and cost-effective way. Also, warranting an easy maneuverability by creating a natural interface between the user and the walker is taken into account [25].

sEMG, EEG acquisition systems – Surface myoelectric potentials (sEMG) can be measurement on skin, through Ag-AgCl electrodes to study the muscle activity [35]. sEMG has small amplitudes ranging from few microvolts to 5 mV, and bandwidth from 10 Hz to 500 Hz [35], [36].

Electronic instrumentation combined with wireless technologies such as Bluetooth and Zigbee, has made possible the development of new hybrid sEMG sensors. This kind of sensor has a low weight and size, and can be employed during the human gait to measure the muscle activity and other kinematic variables when incorporating accelerometers, gyroscopes and magnetometers, and can also be employed for myoelectric control in motion applications of upper and lower limbs exoskeletons and prosthesis [7], [37].

In the field of neuro-control, bioelectrical potentials measured from the brain on primary motor areas and supplementary motor cortex have demonstrated high potentialities in BCI (Brain Computer Interface) and neuro-rehabilitation applications [7], [38]. These bioelectrical potentials have amplitudes from 0.25 to 100 μV in the electroencephalogram (EEG) [39]. The relevant information of EEG signal correlated with planning movement are based on motor primary cortex and supplementary motor cortex, from 8 Hz to 12 Hz (μ rhythm) and 18 Hz to 26 Hz (β wave) [40], [41]. Furthermore, recent researches here demonstrated that slow cortical potential (0.1 to 1 Hz) measured on supplementary cortex can be used to improve the onset detection of movement intention [38].

EEG signals can be measured by Ag-AgCl electrodes placed on the scalp, but their small amplitudes are affected by several sources of interferences, such as electromagnetic, triboelectrical noise, skin potential, and movement artefacts [39]. EEG signals have a low Signal-Noise Ratio (SNR), which require the use of redundant electrodes to achieve a higher SNR using CAR filter, spatial filter, and others. This aspect has limited the development of wireless sensors and motion applications in “real time” due to the high computational cost. Additionally, most of EEG acquisition systems use unipolar and average reference methods. However, it was demonstrated that bipolar methods allow to obtain signals with best SNR [41].

Recently, a new sensor, known as dry electrode, [39], [40], has been used, since it does not require skin preparation and conductive paste [42]. However, although this advantages, they have higher costs and may present higher electrode-to-skin impedance as well as poor skin-to-electrode contact, producing noises known as motion artifacts. The increase of the use of dry electrodes has initiated studies to optimize the reference electrode location in order to improve the EEG signal quality, reducing the computational cost [43]. In [40] a bipolar

distribution C3-FCz and C4-FCz was proposed, inspired by the synchronization between supplementary motor area and primary motor area [44]. In [45] a six dry electrodes configuration (FC1, FC2, C3, C4, CP1, CP2 and reference electrode) was proposed for study of imagery motor.

EEG dry electrodes combined with wireless technology are available for gait rehabilitation, BCI applications to neuro-rehabilitation and others. Currently, there are several EEG wireless systems that use EEG dry electrodes, such as Emotiv EPOC, BioNomadix [46], and others. However, the low density EEG handset system developed by Cognionics does not allow exploring the primary and supplementary motor cortex, and the second system has a rigid electrode configuration that not allows select a new reference point to reduce the number of electrodes and noise.

Monitoring Task – To achieve optimal rehabilitation outcomes, the user should be monitored and corrected during the training. A challenge in the rehabilitation field is to develop systems for monitoring the rehabilitation progress in order to obtain the complete information about the user and to assist the physiotherapist in assessing the patient's physical condition and adjusting treatments.

A review by A. Hadjidj et al. [7] considers in their conclusion as new application to achieve optimal rehabilitation, a continuous monitoring called Human Motion Tracking.

Observing the biosignals and dynamic data involved in the rehabilitation process helps to evaluate the physiological condition of the user and allow knowing if the treatment helps to enhance the motor system.

The patterns recognized by the therapist about trajectories and muscle fatigue can be incorporated to analyze pathologies. In recent years, the study of the brain state in rehabilitation situations provides information about the capacity of the brain to adapt the body to new devices, which help to assist movements.

In this context, the challenge now is to understand how the humans learn to interact with the robotic devices and the results of this assistance, in order to obtain a guide for future devices and better strategies for gait rehabilitation [6], [31], [47], [48].

It is important to consider the user in the complete context, and develop systems that are able to adapt to situations with fatigue, learning from the progress gradually. These activities require a multidisciplinary team composed by engineers, therapists, psychologists and, as far as possible, by the user's family in order to know all the variables about adaptation, progress, limitations, motivation, among others.

Future trends – The integration of exoskeletons with robotic walkers is a tendency to obtain a complete system for assisting gait rehabilitation. This can provide advantages of better controllability and less power consumption, improved systems for assistive mobility safety and low cost.

This motivates the Federal University of Espirito Santo, to follow a project to develop a system which consists of a lower limb active orthosis model EXO-H2 [49] and the UFES's Smart Walker [27] (as shown in Figure 2) as an option to have a complete system for rehabilitation.

The walker is used as a tool to increase the stability support during walking and the active orthosis is used to provide assistance specifically to the knee. The orthosis supplies assistive torque at the knee to alleviate the loading and reduce the excessive muscular effort to perform sessions for gait rehabilitation.

The objectives are to implement protocols for gait rehabilitation, to predict risk situations for the user and to establish a platform for monitoring the training.

These devices come with a set of sensors and actuators; the walker can monitor the user's gait by using laser and force sensors, together with IMU (Inertial Motion Unit) information.

The orthosis with a signal acquisition system allows determining the user's motor intent from EEG and sEMG signals. The kinematic state of the user is obtained using inertial sensors at the lower extremity and a rotary potentiometer at the knee, in addition to accelerometers at the thigh and trunk. This adaptive control system will be developed for control of the articulation motion in the different phases of the human gait, adapting different impedance during stance and swing phase and providing robustness when using brain patterns from the user in motor intention.

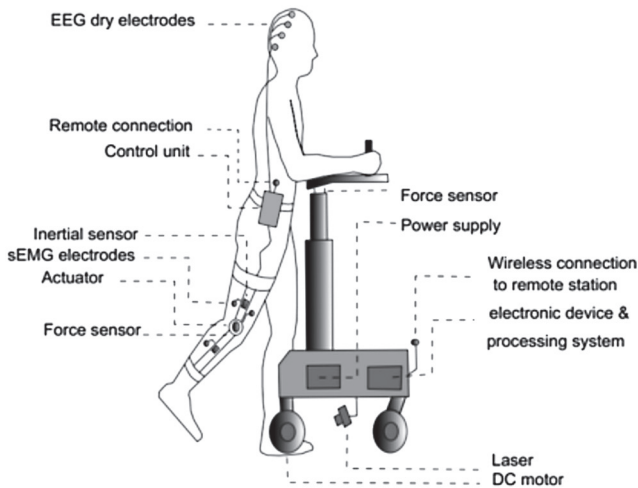


Figure 2: Robotic system for assisting the gait rehabilitation [50].

To guarantee the accuracy of measured data, especially in dynamic conditions due to user activity, a calibration and synchronization of hardware (network of sensors and actuators) and software will be developed.

With these data, it is possible to infer control outputs that makes the user's gait more natural and helps in the rehabilitation process, making this system suitable to be used in physiotherapy sessions assisted by healthcare professionals.

The monitoring task, which is based on the use of sensors of the EXO-H2 along with sensors embedded on the smart walker, is carried out in order to have a complete evolution of the user and to get measurement of active time of rehabilitation. The model of the complete system (EXO-H2 and walker) will be developed based on a kinematic study.

Conclusions

In this chapter the main technologies available for gait rehabilitation were studied. The trend in this area is to employ hybrid exoskeletons (smart walkers and active orthosis), in order to provide portability and increase accessibility to people with disabilities.

Incorporating a control strategy and integration of EEG/sEMG wireless technology into a hybrid exoskeleton can improve the user motor function in order to promote the gait relearning.

At UFES/Brazil we are developing a hybrid exoskeleton, which consists of a lower limb active orthosis and a smart walker as an option to have a complete system for rehabilitation. Thus, the walker monitors the user's gait by using laser and force sensors, together with IMU information, and the orthosis supplies assistive torque at the knee to alleviate the loading and reduce the excessive muscular effort to perform sessions for gait rehabilitation. With these data, it is possible to infer control outputs that makes the user's gait more natural and helps in the rehabilitation process, making this system suitable to be used in physiotherapy sessions assisted by healthcare professionals.

Acknowledgment

The authors would like to thank CAPES/Brazil for technical and financial support (CAPES-MES 137/2011), A.C.V. also thanks SENESCYT/ Ecuador.

References

- [1] R. Meijer, M. Plotnik, E. G. Zwaafink, R. C. van Lummel, E. Ainsworth, J. D. Martina, e J. M. Hausdorff, "Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study", *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 8, no 1, p. 23, maio 2011.
- [2] M. E. Dohring e J. J. Daly, "Automatic synchronization of functional electrical stimulation and robotic assisted treadmill training", *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 16, no 3, p. 310–313, jun. 2008.
- [3] A. Pennycott, D. Wyss, H. Vallery, V. Klamroth-Marganska, e R. Riener, "Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review", *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 9, no 1, p. 65, set. 2012.
- [4] J.-M. Belda-Lois, S. M. Horno, I. Bermejo-Bosch, J. C. Moreno, J. L. Pons, D. Farina, M. Iosa, M. Molinari, F. Tamburella, A. Ramos, A. Caria, T. Solis-Escalante, C. Brunner, e M. Rea, "Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach", *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 8, no 1, p. 66, dez. 2011.

- [5] G. B. Prange, M. J. A. Jannink, C. G. M. Groothuis-Oudshoorn, H. J. Hermens, e M. J. Ijzerman, “Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke”, *J. Rehabil. Res. Dev.*, vol. 43, no 2, p. 171–184, abr. 2006.
- [6] P.-C. Kao, “Principles of Motor Adaptation when Walking with a Powered Exoskeleton”, The University of Michigan, 2009.
- [7] A. Hadjidj, M. Souil, A. Bouabdallah, Y. Challal, e H. Owen, “Wireless sensor networks for rehabilitation applications: Challenges and opportunities”, *J. Netw. Comput. Appl.*, vol. 36, no 1, p. 1–15, jan. 2013.
- [8] R. J. Farris, H. A. Quintero, S. Murray, K. Ha, C. Hartigan, e M. Goldfarb, “A Preliminary Assessment of Legged Mobility provided by a Lower Limb Exoskeleton for Persons with Paraplegia”, 2013.
- [9] Y. Sankai, “Hal: Hybrid assistive limb based on cybernics”, in *Robotics Research*, Springer, 2011, p. 25–34.
- [10] M. A. Ergin e V. Patoglu, “A self-adjusting knee exoskeleton for robot-assisted treatment of knee injuries”, in *Intelligent Robots and Systems (IROS)*, 2011 IEEE/RJS International Conference on, 2011, p. 4917-4922.
- [11] C.-E. Huang e J.-S. Chen, “On the implementation and control of a pneumatic power active lower-limb orthosis”, *Mechatronics*, vol. 23, no 5, p. 505–517, ago. 2013.
- [12] A. Gams, T. Petric, T. Debevec, e J. Babic, “Effects of Robotic Knee Exoskeleton on Human Energy Expenditure”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, no 6, p. 1636–1644, jun. 2013.
- [13] U. Onen, F. M. Botsali, M. Kalyoncu, M. Tinkir, N. Yilmaz, e Y. Sahin, “Design and Actuator Selection of a Lower Extremity Exoskeleton”, *IEEEASME Trans. Mechatron.*, p. 1-10, 2013.
- [14] S. Viteckova, P. Kutilek, e M. Jirina, “Wearable lower limb robotics: A review”, *Biocybern. Biomed. Eng.*, vol. 33, no 2, p. 96–105, jan. 2013.
- [15] S. Hussain, S. Q. Xie, e G. Liu, “Robot assisted treadmill training: Mechanisms and training strategies”, *Med. Eng. Phys.*, vol. 33, no 5, p. 527–533, jun. 2011.
- [16] A. User, “Research Methods in Biomechanics-2nd Edition - Gordon Robertson, Gary Kamen, Graham Caldwell, Joseph Hamill, Saunders Whittlesey”, *human-kinetics*, 31-maio-2013. [Online]. Available at: <<http://www.humankinetics.com/products/all-products/research-methods-in-biomechanics-2nd-edition>>. Acesso em: 27 abr. 2014.

- [17] A. M. Dollar e H. Herr, “Lower Extremity Exoskeletons and Active Orthoses: Challenges and State-of-the-Art”, *IEEE Trans. Robot.*, vol. 24, no 1, p. 144-158, fev. 2008.
- [18] S. Kamiyama, “The Super Aged Society | IEEE PULSE”, mar-2014.
- [19] R. FEDERATION, “Global burden of stroke 15”, *Stroke*, vol. 25, p. 26.
- [20] G. Lacey e D. Rodriguez-Losada, “The Evolution of Guido”, *IEEE Robot. Autom. Mag.*, vol. 15, no 4, p. 75–83, dez. 2008.
- [21] S. MacNamara e G. Lacey, “A smart walker for the frail visually impaired”, in *Robotics and Automation, 2000. Proceedings. ICRA'00. IEEE International Conference on, 2000*, vol. 2, p. 1354–1359.
- [22] A. J. Rentschler, R. Simpson, R. A. Cooper, e M. L. Boninger, “Clinical evaluation of Guido robotic walker”, *J. Rehabil. Res. Dev.*, vol. 45, no 9, p. 1281-1293, 2008.
- [23] G. Wasson, J. Gunderson, S. Graves, e R. Felder, “An assistive robotic agent for pedestrian mobility”, in *International Conference on Autonomous Agents, 2001*, p. 169-173.
- [24] A. Frizera Neto, R. Ceres, E. Rocón de Lima, e J. L. Pons, “Empowering and assisting natural human mobility: The symbiosis walker”, *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, vol. 8, no 3, p. 34-50, 2011.
- [25] G. Lee, T. Ohnuma, e N. Y. Chong, “Design and control of JAIST active robotic walker”, *Intell. Serv. Robot.*, vol. 3, no 3, p. 125-135, jul. 2010.
- [26] V. Kulyukin, A. Kutiyawala, E. LoPresti, J. Matthews, e R. Simpson, “iWalker: Toward a Rollator-Mounted Wayfinding System for the Elderly”, in *2008 IEEE International Conference on RFID, 2008*, p. 303-311.
- [27] C. Valadao, C. Cifuentes, A. Frizera, R. Carelli, e T. Bastos, “A Smart Walker to Help the Mobility of People with Disabilities and Elderlies”, apresentado em *V Congreso Internacional de Diseño, Redes de Investigación y Tecnología para todos, 2013*, p. 12-20.
- [28] R. Bogey e G. T. Hornby, “Gait training strategies utilized in poststroke rehabilitation: are we really making a difference?”, *Top. Stroke Rehabil.*, vol. 14, no 6, p. 1-8, dez. 2007.
- [29] A. Frizera, A. Elias, A. J. del-Ama, R. Ceres, e T. F. Bastos, “Characterization of spatio-temporal parameters of human gait assisted by a robotic walker”, in *2012 4th IEEE RAS EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechanics (BioRob), 2012*, p. 1087–1091.

- [30] T. A. Schuler, R. Müller, e H. J. van Hedel, “Leg surface electromyography patterns in children with neuro-orthopedic disorders walking on a treadmill unassisted and assisted by a robot with and without encouragement”, *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 10, no 1, p. 78, jul. 2013.
- [31] D. P. Ferris, “The exoskeletons are here”, *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 6, no 1, p. 17, 2009.
- [32] R. Jiménez-Fabián e O. Verlinden, “Review of control algorithms for robotic ankle systems in lower-limb orthoses, prostheses, and exoskeletons”, *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, no 4, p. 397-408, maio 2012.
- [33] R. Merletti e P. Parker, Orgs., *Electromyography: physiology, engineering, and noninvasive applications*. Hoboken, NJ: IEEE/John Wiley & Sons, 2004.
- [34] I. Campanini, A. Merlo, P. Degola, R. Merletti, G. Vezzosi, e D. Farina, “Effect of electrode location on EMG signal envelope in leg muscles during gait”, *J. Electromyogr. Kinesiol. Off. J. Int. Soc. Electrophysiol. Kinesiol.*, vol. 17, no 4, p. 515-526, ago. 2007.
- [35] R. Merletti e P. Parker, *Electromyography Physiology, Engineering, and Noninvasive Applications*, Wiley IEEE Press. Wiley IEEE Press, 2004.
- [36] H. J. Hermens, B. Freriks, C. Disselhorst-Klug, e G. Rau, “Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures”, *J. Electromyogr. Kinesiol. Off. J. Int. Soc. Electrophysiol. Kinesiol.*, vol. 10, no 5, p. 361-374, out. 2000.
- [37] T. D. Lalitharatne, K. Teramoto, Y. Hayashi, e K. Kiguchi, “Towards Hybrid EEG-EMG-Based Control Approaches to be Used in Bio-robotics Applications: Current Status, Challenges and Future Directions”, *Paladyn J. Behav. Robot.*, vol. 4, no 2, p. 147-154, 2013.
- [38] E. Lew, “Detection of self-paced reaching movement intention from EEG signals”, *Front. Neuroengineering*, vol. 5, 2012.
- [39] B. A. Taheri, R. T. Knight, e R. L. Smith, “A dry electrode for EEG recording”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 90, no 5, p. 376-383, 1994.
- [40] Y. Wang, B. Hong, X. Gao, e S. Gao, “Design of electrode layout for motor imagery based brain-computer interface”, *Electron. Lett.*, vol. 43, no 10, p. 557-558, 2007.
- [41] J. W. Osselton, “Acquisition of EEG data by bipolar unipolar and average reference methods: a theoretical comparison”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 19, no 5, p. 527-528, nov. 1965.

- [42] G. Pfurtscheller, C. Neuper, D. Flotzinger, e M. Pregenzer, “EEG-based discrimination between imagination of right and left hand movement”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 103, no 6, p. 642–651, dez. 1997.
- [43] S. H. Choi, M. Lee, Y. Wang, e B. Hong, “Estimation of optimal location of EEG reference electrode for motor imagery based BCI using fMRI”, in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS’06. 28th Annual International Conference of the IEEE, 2006*, p. 1193-1196.
- [44] Y. Wang, B. Hong, X. Gao, e S. Gao, “Phase synchrony measurement in motor cortex for classifying single-trial EEG during motor imagery”, in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS’06. 28th Annual International Conference of the IEEE, 2006*, p. 75-78.
- [45] F. Popescu, S. Fazli, Y. Badower, B. Blankertz, e K.-R. Müller, “Single Trial Classification of Motor Imagination Using 6 Dry EEG Electrodes”, *PLoS ONE*, vol. 2, no 7, p. e637, jul. 2007.
- [46] T. Mullen, C. Kothe, Y. M. Chi, A. Ojeda, T. Kerth, S. Makeig, G. Cauwenberghs, e T. P. Jung, “Real-Time Estimation and 3D Visualization of Source Dynamics and Connectivity Using Wearable EEG”.
- [47] M. Chandrapal, “Intelligent Assistive Knee Orthotic Device Utilizing Pneumatic Artificial Muscles”, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand, 2012.
- [48] M. M. Martins, C. P. Santos, A. Frizera-Neto, e R. Ceres, “Assistive mobility devices focusing on Smart Walkers: Classification and review”, *Robot. Auton. Syst.*, vol. 60, no 4, p. 548-562, abr. 2012.
- [49] Technaid, “EXO-H2”. fev-2014.
- [50] L. Broche-Vázquez, A. C. Villa-Parra, D. Delisle-Rodríguez, R. Zagaró, T. Bastos-Filho, e Frizera Neto, “Proposal of a Robotic System for Assisting Human Gait”. 2013.

Movement Identification Using Weak SEMG Signals of Low Density for Upper Limb Control

J. Villarejo¹, R. Mamede², A. Frizzera-Neto¹ and T. Bastos-Filho¹⁻²

¹ Post-Graduate Program in Electrical Engineering.

² Post-Graduate Program in Biotechnology.

Federal University of Espirito Santo (UFES), Vitoria, Brazil.

E-mail: teodiano@ele.ufes.br

Introduction

The last 20 years several researches have been focused on hand prostheses development, being one of the most advanced areas in rehabilitation robotic field. These works range from actuators and mechanic systems to the development of techniques to improve the control, providing more functionality to the prostheses, similar to a sound limb. Ideal upper-limb prosthesis must be recognized as a natural part of the amputee body, supplying motors and sensorial limb abilities. One of the major problems is the acceptance by amputees, taking into account the facilities and comfort, exterior appearance, but, most of all, its functionality. There are a variety of prostheses, from purely esthetics to actives hand prosthesis. The myoelectric prostheses use myoelectric (EMG) signals to generate commands for control system of the device. Commonly, pattern recognition systems are used to classify surface EMG signals (sEMG) acquired from a set of hand gestures.

Although several commercial prostheses have important functionalities [1] [2] [3], mostly of these control systems do not include the recent achievements in pro-

cessing signals, sensors, control and feedback. In a recent study [4] an evaluation of activities of daily living was presented, considering relevant for the arm prostheses users. Tasks like open/close zipper, make the bed, gripping a glass, catch a ball and use a knife and a fork were taken into account. As a result, grasps were considered more important than wrist movements, being lateral, cylindrical and tripod grasp the main ones [5]. Furthermore, the same study considered that wrist movements, as flexion/extension, and grasp should be taken into account simultaneously. This would avoid non-natural movements with shoulder and elbow. Another study [6] reports that 100% of interviewed would like to point the finger, 90% wanted to have individual fingers control and 70% found useful to have wrist flexion/extension. The control of dexterous movements is important for daily living tasks, like use a computer, a telephone and other electronic and domestic devices.

The upper limb prostheses have constantly evolved, mainly in the developing of control strategies often related to pattern recognition systems. The use of electrical signals from residual muscles is one of the current research objectives that seek to provide the user a natural control of the prosthetic device. Techniques based on time and frequency domain and other techniques for featurizing and reducing the complexity are typically used to process the sEMG. Classifiers are trained to recognize the patterns and generate a set point as an output of the control system. Traditional statistical techniques and artificial intelligent techniques are frequently used for this process. Furthermore, optional processing is performed to identify the onset and offset of the muscular activity for selection and projection of data and decoding the output.

This chapter aims to present an overview about current needs in control for hand prostheses, evaluating traditional and newer techniques used to improve the control, looking for achieving movements similar to sound limb. Two mainly criteria are taking into account: the first one, the use of weak sEMG signals related to precision movements performed at low level of muscle contraction; the second one, the sEMG signals of low density, referring to the use of fewer input sEMG signals associated to the number of electrodes.

Prosthetic Hand and System Control: a review

Prostheses control system can be divided into two systems: one of high level and another one of low level, as shown in the Figure 1. The first one interprets

sEMG signals to detect the intention of the user and produce angles for each articulation. The second one takes the output of the first system as a set point to control individual articulations. A subsystem of feedback can provide sensorial information to the user. Some developed prostheses like AR III Hands System [7] and Cyberhand [8] use individual finger control. Others like MANUS [9], Fluidhand [5] and Southampton hybrid [10] use a selection of different discrete grasps. The first method is considered more natural but is more complex. The automation of the prostheses lets an easier control but is less intuitive. An intuitive prosthesis control is the main challenge for researchers, reducing the effort of the user in learning the use of an artificial hand. Myoelectric prostheses are closer to the others in order to obtain a transparent human machine interface. However, its unskillful control, lack of feedback and training make them unacceptable among users.

The functions to be controlled and the methods for pattern recognition to process the sEMG signals have been the focus in research about myoelectric prostheses. Despite many works have achieved identifying with high precision different hand gestures, few of them have conducted a study with forearm amputees [11] [12] [13] [14]. Moreover, few studies have reported results identifying grasp functions to handle different types of objects [4].

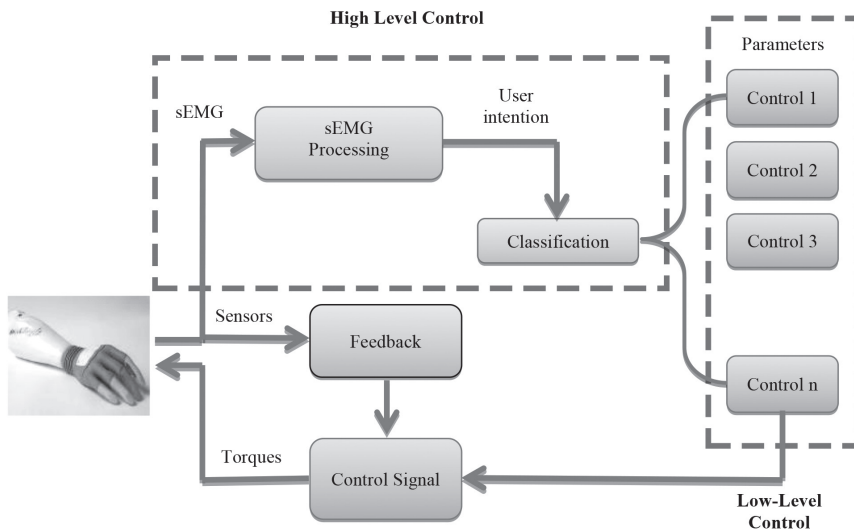


Figure 1: Signal flow in main subsystems of modern myoelectric forearm prostheses.

Most studies focus in recognize forearm contractions and wrist movements, and the problems with four or more gestures mostly include open/close hand. Some works include individual finger classification [15] [16] [17], but a validation with amputees and experiments in real time are some of the major interest in this research line. A simultaneous control on multiples movements in real time for the prostheses is bit covered in the literature [4].

Modern prostheses like i-Limb (Touch Bionics) and Kinetic Human Hand S1 (Dainichi, Japan) have individual finger movement but offer a limited user control. These devices include a reduced set of finger movements and do not resemble completely a natural hand. More advanced projects like DARPA [18], Smart Hand [19] and the UNB hand [20] allow users make a grasp with all fingers; however a reliable identification would increase their acceptance. Rami et al. [21] proposed a pattern recognition system based on sEMG, which classifies 10 different finger movements.

Myoelectric signals involve diverse factors related to neurons's firing rates, motor unit recruitment and anatomy of muscles and issues. These factors are involved in the signal acquisition and have a non-linear relationship with the signal. Mostly traditional techniques to model sEMG signals are linear and have been used mainly in applications with high muscular activity and low sensitivity to other muscle activity. However, actions involving complex tasks like individual finger movements and hand gestures cannot be modeled by linear techniques. Muscle selectivity in sEMG signals captured on the skin surface is difficult due to the integration of electric activity from near muscles [22]. The relative force contraction exerted from an individual muscle within a muscle group can be estimated to identify movements as a result from multiple muscle contractions. Artificial Intelligence techniques and electrode array have been used to estimate the relative force contraction based on spatial distribution [23] [24] [25]. However, dexterous movements with fingers and wrist would need a precise localization of the electrodes and a calibration for each use [23].

In the literature, several classification techniques have been used successfully to obtain a myoelectric control, leading to an interest for more specialized control and dexterous hand movements [15] [26] [27] [28]. In 2002, Peleget et al. identified activation signals from individual fingers using two electrodes on the forearm, achieving success of 93% [29].

A similar work was reported by Tsenov in 2006 using temporal features and Artificial Neural Networks (ANN) [30]. Afterward, in 2007, Tenore et al. considered also flexion and extension for a three fingers group with 32 electrodes. Recently, Oskoi and Hu [31] compared a set of features to identify 5 hand gestures in healthy subjects. Also used classifiers based on Support Vector Machine (SVM), Local Discriminant Analysis (LDA) and Multilayer Perceptron (MLP). Although the results were above 95%, training is required for each session and is limited to some user's actions. Other works developed using similar methods appeared to be sensitive to experimental conditions such as motion artifact and variations in the resting state [32] [31]. In some cases, the hand closed is interpreted as a different state than resting with the hand open, which depends of the participant's point of view. Such aforementioned, there is a need for obtaining a simple and reliable system, using minimum number of electrodes as possible and easily adapted to the user.

At low level muscle contraction in process with similar energy, statistical features are not reliable [33]. Furthermore, there is a non-linear relationship between force and electric activity on the muscles with low levels of contraction. Otherwise, the time scale based features have high computational cost and require more execution time. Non-linear properties of sEMG can be estimated by techniques like Fractal Dimension (FD), entropy or autocorrelation. It has been reported the sensibility of FD at frequency and magnitude of the muscular force generated [34]. Cipriani et al. have shown experiments in real time including amputees using 8 sEMG channels identifying 7 movements with fingers, where two of them are finger pairs, with 79% of success rate in amputees and 89% on healthy people.

The use of multichannel sensors can increase the number of hand and fingers commands, leading to more complex gestures control and improving the performance. However, the addition of new channels increases the complexity and the processing time, being it a drawback for the user. Some works have used only one sEMG channel with satisfactory results [35] [36] [37], reducing problems during the electrodes fixation and low computational cost. Nevertheless, it is needed to map the sEMG signals related to contraction from different muscles. The sEMG signals classification is based on the information from different electrodes on the muscles, so that reducing the channels requires more efficient feature extraction methods. Instead of the features presented by Hundgins [11], related to signal

amplitude (RMS, WL, MAV) which depend on electrode arrays, other methods based on time-scale like Discrete Wavelet Transform (DWT), Wavelet Package (WPT), or features based on fractals, like Higuchi's Fractal Dimension (HFD) or Detrended Fluctuation Analysis (DFA) are being used [38] [33]. Another limitation using a single channel is the correspondence of the movements with the muscles. Signals derived from a muscle group contain both, high and low level of muscle contraction, even when a strong movement is performed. Low level sEMG signals can be defined as the response of a muscle contraction during a movement realized by its own muscular group with less force as possible.

Currently, human machine interface (HMI) and controlled devices based on sEMG developed for forearm amputees, are not completely viable due to the unreliability of classification systems working with low level contractions and nearby muscles close to the capture region [4]. Moreover, in cases like finger flexion or wrist movements, where the muscles have low activity and with cross-talk with other muscle activated simultaneously, the gestures identification is more complex. Features based on amplitude are limited in weak sEMG signals due to the poor SNR (Signal to Noise Ratio). Additionally, the relation between strength of contraction and sEMG amplitude is non-linear, making arduous the differentiation of muscular activities with the rest state at these conditions [39].

Some studies have indicated that MUAP (Motor Unit Action Potential) density could be used to measure the strength of contraction in low muscle activity [40] [41]. In [42] [43] sEMG signals have been decomposed in MUAPs, and high statistical order models have been used to decompose the signal in individual MUAPs [44]. However, MUAPs decomposition with techniques based on a priori knowledge is not adequate when multiple active muscles are involved in the signal [39]. According to the sEMG fundamental model in [24], MUAPs from superficial muscles have a higher frequency than others from deeper muscles.

Fractal Dimension has been applied in different works to measure the muscle strength [45] [46] [22]. Arjunan [22] proposed a new parameter, Maximum Fractal Length (MFL), to measure the force of muscle contraction in hand movements using a logarithmic scale making the parameter less sensitive to noise. In a posterior work, Arjunan proposed a set of features including MFL to measure the relative force in different muscles associated with four finger flexion and wrists flexion. Recently, in 2013 Arjunan, Singh e Kumar proposed an alternative

method to estimate the relative intensity from different muscles, based on the transmission properties from action potential in the tissues [47] [48] [49]. They established an equal magnitude for similar MUAPs from the same muscle. In [50] the finger flexions were identified, except the thumb, in addition of the rest state for 7 healthy subjects and 1 amputee using Wavelet Maxima Density (WMD) and Twin Support Vector Machine (TSVM).

On the other hand, DFA is one of the fractal techniques more used, combining advantages from time and frequency domains. Phinyiomark used DFA in several works to classify low level sEMG signals [38] [51] [52] [53]. In [38], 8 gestures were classified with the wrist, hand and forearm using weak upper-limb sEMG signals for five channels, for 20 healthy subjects. The individual finger movements were not taken into account in their work. This technique offers an optimal performance and can be combined with other parameters used in multifunctional control problems with high level of sEMG signals classification.

Classification of low level sEMG signals for upper limb control: Case of study

In a recent work [54], the classification of individual finger movements on healthy subjects, using a combination of Time Domain features (TD) with DFA as features set and comparing the results with MLP and Fuzzy Logic (FL) classifiers was presented, showing a successful classification of individual fingers flexion and wrist and hand gestures in able-bodied and amputees subjects. A combination of DFA, Frequency Domain (FD) and TD features was studied to obtain the best set of features, and using SVM and Linear Discriminant Analysis (LDA) as classifiers. The research currently developed at UFES/Brazil aims to obtain a pattern recognition system for upper-limb sEMG signals, for both healthy and amputee people. Two aspects are taking into account. First, sEMG of low density, which is the collection of less information as possible, decreasing from four to one sEMG channel or using possible combinations; second one, the low-level sEMG contractions.

- **Subjects** – Five healthy subjects (3 female and 2 male) and two amputees (1 female and 1 male, amputation at the level of the proximal third

of the elbow) volunteered to participate in this study. Demographic information about the amputees is shown in Table 1. The amputees had 3 and 40 years since amputation at the experimentation time, respectively. Subjects were previously assessed by a physiotherapist, including aspects of participant identification and physical examination (inspection, palpation, range of motion and sensitivity).

Table 1: Demographic Information about amputees.

ID	Age	Amputated Hand	Stump length (cm)	Stump circ. (cm)	Time since amputation	Prosthesis
A1	35	Right	26	24,5	3	Esthetic
A2	60	Left	31	26	40	Esthetic

As inclusion criteria the volunteers should not present in their medical history evidence of peripheral neuropathy, central nervous system diseases and restricted mobility. The study was conducted with skilled subjects, using their dominant hand. The volunteers were informed of the objectives and methodology, through oral presentation. After knowing the detailed procedures, they signed the free consent form according to the ethical principles of UFES/Brazil. All procedures were approved by the UFES ethical committee.

- **Signal Recording Procedure** – Bipolar electrodes, manufactured by Touch Bionics, were placed on four different muscles on the forearm. These are active electrodes, reusable, with embedded pre-amplification and electronic conditioning, with a 60Hz notch filter and a variable gain. The electrodes have three silver bars; each of 1 mm thickness, 10 mm length and inter-electrode distance of 3 mm. The skin was previously cleansed with 70% alcohol, and conductive gel was used before attaching the electrodes. Three channels were recorded from flexor muscles on the surface side of the flying forearm, and one channel was placed on the surface of extensor muscles, on the dorsal side of the forearm. The sEMG signals were sampled (1 kHz with four analog inputs channels) and stored to a computer via an NI USB-9001 data acquisition device, from National Instruments.

A user interface for the acquisition and signal processing, based on Matlab 7.14, was developed.

- **Experimental Protocol** – Experiments were conducted while the volunteers performed each motor task described in Table 2. The subjects were seated in a chair with both hands on a table and were trained before performing the tasks. For the experiment with amputees, training was performed with bilateral action with both hands. Each task was performed with five repetitions and maintained 5-6 seconds, followed of a rest period of 4-5 seconds to avoid fatigue. The examiner gave visual and oral commands to the participant to perform each repetition, for the same task. Each experiment was repeated three times for the able-bodied volunteers and five times for the amputees on different days, for enhanced generalization capability for performing tasks.

The motor tasks were classified into two groups, A and B. The first one consisted of individual in finger flexion movements individually, and the second one included wrist, grasps and hand movements. Each group was studied independently, including the rest state in both cases. The rest state, included as a class in both groups, was considered as a motor task, with signals taken in an independent experiment. The rest states among each repetition, into the others motor tasks, was discarded for the analysis.

- **Data Analysis** – The system is covered by capture, conditioning, feature extraction and classification stages, as shown in Figure 2, performed off-line after the sEMG data were entirely recorded. Despite the system was validated in off-line mode, the time for recording and processing the raw sEMG signals is according with the criteria reported in [48] [49] to be used in real time application. For that, the response cannot have a significant delay in real time in relation to the response expected by the subject, which is less than 300ms [55].

Table 2: Motor tasks used in the experiments.

Group	Task	Class Name
	1	Rest state
A	2	Little finger movement
	3	Ring Finger movement
	4	Middle Finger movement
	5	Index finger Movement
	6	Thumb finger movement
B	7	Wrist flexion
	8	Wrist extension
	9	All fingers flexion
	10	Hand grasp
	11	Pinch grip
	12	All fingers extension

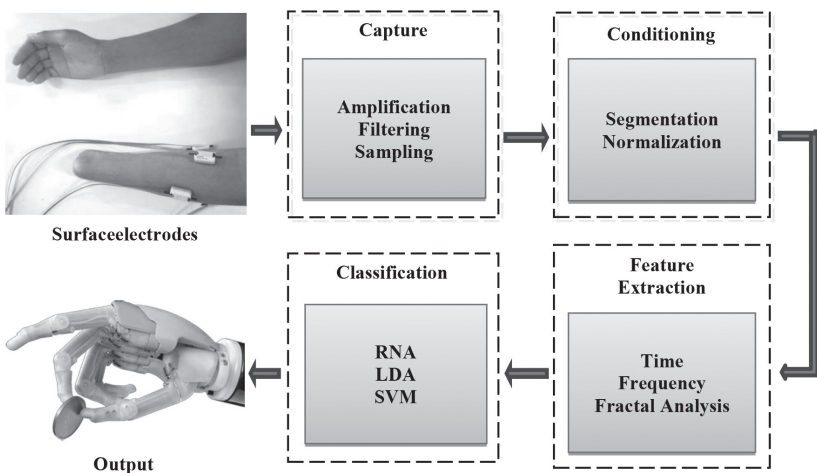


Figure 2: Myoelectric processing subsystems.

In the first stage, the DC level was eliminated from each channel, subtracting the mean value from each signal. Some studies use computer based methods for the determination of onset of muscle activity. These methods use low pass filters and a baseline reference defined for comparison. Often the muscle activity is determined to be “on” when a number of consecutive samples exceed two or three standard deviations of the mean baseline activity [56] [57]. In the current study, the isometric task was identified for each repetition, taking one second after started the motor tasks, until one second before starting the return to the rest state. This process was made manually, due to the unsuccessful application of other onset algorithms with low level signals. The signals were divided into segments using a sliding window, with length of 250 ms (250 samples). An overlapping segmentation with an increment of 125 ms (125 samples) was applied.

Next, sEMG features in TD, FD and DFA were calculated in the second stage, for each motor task, subject and segment. A list of all the features is shown in Table 3. Sets of maximum four features were considered to form the sEMG patterns and each set was computed by the classifiers. Thereafter, in the last stage, a classification of different tasks was computed for each group. For that, LDA and SVM were selected to be used due to their high performance in classification and low computational cost. In order to evaluate the classifiers, the accuracy was taken into account. Training and testing sets were randomly selected, with 60% for training and 40% for testing. After the system was trained, the system accuracy was validated using ten-fold cross-validation, and the classification accuracy was computed as an average accuracy based on the results from cross validation for 10 different training sets.

- **Results and Discussion** – Initially, all features were evaluated to define the feature set to be used in future experiments. Signals from one amputee volunteer were used in this analysis. Further, the signals for the healthy and amputees were analyzed separately for both groups of tasks. Only the isometric activity was extracted to be computed by a manual process, discarding other activities. The low level contraction lead to low performance in determining the onset using the previous methods, due to the difficult of differentiation between motor tasks and rest state. The average classification accuracy was computed for all feature sets, selecting the best set to represent the sEMG patterns.

From results of both classifiers, 10 sets with the highest accuracy were selected for the study in both task groups. Here, the features with more occurrences were identified. For tasks in the group A, VAR, SSC, MNP and DFA features were in most of sets. In group B, VAR was included in all sets with LDA classifier, and the same happened with WL for the SVM classifier. ZC, MAV and RMS were also in most of sets. Finally, five sets that include those features were used for posterior study, shown in Table 3.

Table 3: Features extracted from sEMG signals.

Domain	Abbreviation	Feature
Time Domain	MAV	Mean absolute value
	VAR	Variance of EMG
	RMS	Root mean square
	WL	Waveform length
	ZC	Zero crossing
	SSC	Slope sign change
Frequency Domain	MNF	Mean frequency
	MDF	Median frequency
	PKF	Peak frequency
	MNP	Mean Power
	TTP	Total power
Fractal Dimension	DFA	Detrended Fluctuation Analysis

Results with all healthy subjects and with amputees volunteers were computed with the features sets from previous analysis. A confusion matrix describes results from discrimination of gestures based on the accuracy. For the group A, with healthy subjects, results show success rate above 88% for each movement, with the feature set S3 and LDA. On the other hand, results with amputees were studied individually. For the amputees, the first one had a lower recognition

rate with 76.1% of success, while the second one reached 88.9%, both using S1 as features. The higher performance for the second amputee regarding healthy subjects is due to the difference to generalize 5 subjects and one. Moreover, differences between results from the amputees were found due to each own skills to keep the movement patterns in the remaining muscles. For the group B, higher result were found with the S4 feature set, achieving 81.9% of success rate with healthy subjects; 84.2% was found for the first amputee and 95.5% for the second one. Table 4 summarizes those results. All cases had higher performance using LDA instead of SVM. Confusion matrix for the healthy volunteers and the second amputee volunteer are illustrated in Figure 3.

Table 4: Success classification results (LDA). Numbers are given in percentages.

Subjects	Group A		Group B	
Healthy Subject	S1	84.1	S4	81.9
	S3	88.0	S5	78.3
Amputee 1	S1	76.1	S4	84.2
	S3	71.5	S5	82.6
Amputee 2	S1	88.9	S4	95.5
	S3	83.3	S5	87.9

Results indicate that a combination of S1 and S3 features sets led for better results than other combinations in individual finger tasks. Only the set S3 included DFA in the features and both included MAV as a common parameter. The discrimination of individual finger movements is relatively lower than the wrist and grasps tasks, in the group B. The WL and MAV were in sets used with higher performance for the tasks of group B. This can be explained due to the larger number of MUAPs innervated for these kinds of movements, what requires a higher force than finger movements. Amputees were analyzed independently and a study with their sEMG raw data will be part of future works.

Group A						
	1	2	3	4	5	6
1	90,4	2,2	0,0	5,1	0,3	1,9
2	4,7	84,3	3,3	6,7	0,0	1,0
3	1,8	0,4	84,1	8,9	0,7	4,1
4	1,6	4,1	8,5	83,3	0,3	2,2
5	0,0	0,3	1,9	0,6	95,8	1,3
6	1,1	0,0	3,7	3,7	1,5	90,0

Group B							
	1	2	3	4	5	6	7
1	86,3	0,0	0,0	1,4	0,3	9,9	2,0
2	0,0	98,4	0,0	1,3	0,0	0,3	0,0
3	0,0	0,0	77,1	0,0	13,6	5,0	4,3
4	1,7	1,0	3,1	75,0	5,1	3,8	10,3
5	0,0	0,0	17,7	2,6	71,3	4,2	4,2
6	10,4	0,0	4,0	2,0	3,0	78,3	2,3
7	0,7	0,3	1,0	7,0	4,6	2,0	84,4

Group A						
	1	2	3	4	5	6
1	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,8	86,0	7,4	1,7	3,3	0,8
3	0,0	5,9	87,3	2,0	4,9	0,0
4	0,0	5,2	7,0	81,7	4,3	1,7
5	0,8	3,3	5,8	2,5	83,5	4,1
6	0,0	0,0	3,3	1,7	1,7	93,3

Group B							
	1	2	3	4	5	6	7
1	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	99,1	0,0	0,0	0,0	0,9
4	0,0	0,0	0,0	93,6	3,7	2,8	0,0
5	1,7	0,0	0,0	7,6	87,3	2,5	0,8
6	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	96,0	2,0
7	0,0	0,0	3,0	0,0	1,5	3,0	92,5

Figure 3: Confusion matrix for results of classification with healthy and amputee subjects, for A and B motor tasks groups. LDA classifier was used for these results. At left side: confusion matrix for 5 healthy volunteers; at right side: confusion matrix for one amputee.

Conclusions

The design and control of versatile upper limb prostheses is a very challenging task. While many breakthroughs have been made over the last several decades, the difference in performance and quality between human hands and artificial hands is quite substantial. Powered prosthetic hands are often controlled by EMG signals; the voltage related to muscle contraction is measured and used to drive the motor of the prosthesis. The EMG signals are often measured on the surface of the skin of the amputee and used for proportional control of the prosthetic hand. Traditionally, the signals from these two antagonistic muscles are amplified, filtered, rectified, and then given opposite algebraic signs so that

activation of the extensor muscles causes the hand to open, while the activation of the flexor muscles causes the hand to close.

Robotic hands have many degrees of freedom distributed among several kinematic chains, the fingers. The complexity of the mechanical design is needed to adapt hands to the many kinds of tasks required in unstructured environments. Although it has been acknowledged that a prosthetic limb does not provide all of the amputation functionality of a human limb, there have been many recent advances to improve the upper limb prosthetic restoration. These advances can be categorized as follows: prosthetic interface, microprocessor technology, terminal device, and treatment protocols. In this context, it can be concluded that the upper limb prosthesis, currently on the market, does not satisfactorily meet the requirements of its users.

Future research and development of upper limb prostheses continue to be held to mimic the human hand in terms of dexterity and adaptive capacity. The literature shows that intention movement should be controlled by the user, while the grasp and movement executions should be performed automatically in a low level control system, making sure to hold objects and avoid slippage. On the other hand, continuous grasp and force feedback are desirable, as well as, simultaneous recognition of wrist movements as flexion/extension and grasps. Recent works show an increasingly interest to provide more functionality to the current prostheses for better acceptance on amputees. It is addressed to be able to identify dexterous tasks and different precision grasps to increase the skills on task of daily living. Further, different works used weak sEMG signals instead of big forces to obtain a better human machine interaction. Non-linear techniques like fractal analysis are being used in the literature to model weak sEMG to develop high level control systems. Low density is desirable to improve the accuracy of above systems, avoiding interferences, training and decreasing computational cost for real time implementations. However, implementation of these techniques could require embedded systems with Mid-Range microcontrollers or Digital Signal Processors (DSP).

As a case of study, a method to identify individual and grasps movements for hand prosthesis, using weak signals and sEMG low density was presented. Low level sEMG contractions were considered to obtain a more natural hand prosthesis control increasing the functionality. This method is based on feature extraction using

a non-linear technique and statistical parameters proportional to the sEMG amplitude. TD and FD features were combined with a technique based on fractal analysis, the DFA parameter. The system was divided into two categories for the study: individual finger movements and wrist and grasps gestures. Results obtained from able-body and amputee subjects show that using combinations of parameters is suitable for accurately identifying individual finger flexion. Thus, system proposed in this work entails obtaining a system that can be implemented with an on-line or real time scheme, which will allow the recognition of hand gestures when executed simultaneously by the subject, without any noticeable delay for the user.

References

- [1] The i-LIMB Hand [Internet]. Hilliard (OH): Touch Bionics; 2011. Available from: <<http://www.touchbionics.com/i-LIMB>>.
- [2] Bebionic [Internet]. Leeds (UK): RSL Steeper; 2011. Available from: <<http://www.bebionic.com/>>.
- [3] Michelangelo hand [Internet]. Duderstadt (Germany): Otto Bock; 2011. Available from: <<http://www.ottobock.com/>>.
- [4] Peerdeman B, Boere D, Witteveen H, in 't Veld RH, Hermens H, Stramigioli S, Rietman H, Veltink P, Misra S. Myoelectric forearm prostheses: state of the art from a user-centered perspective. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48(6):719-37.
- [5] Sensinger JW, Lock BA, Kuiken TA. Adaptive pattern recognition of myoelectric signals: Exploration of conceptual framework and practical algorithms. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2009;17(3):270-78.
- [6] Shanghai, China, pp. 4670-46, D. Zhang, X. Chen, S. Li, P. Hu, and X. Zhu, EMG Controlled Multifunctional Prosthetic Hand: Preliminary Clinical Study and Experimental Demonstration, IEEE International Conference on Robotics and Automation, May 9-13, 2011.
- [7] Yang DP, Zhao JD, Gu YK, Wang XQ, Li N, Jiang L, Liu H, Huang H, Zhao DW. An anthropomorphic robot hand developed based on underactuated mechanism and controlled by EMG signals. *J Bionic Eng.* 2009;6(3):255-63.
- [8] Matrone G, Cipriani C, Secco EL, Carrozza MC, Magenes G. Bio-inspired controller for a dexterous prosthetic hand based on principal components analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009: 5022-25.

- [9] Pons JL, Ceres R, Rocon E, Levin S, Markovitz I, Saro B, Reynaerts D, Van Moorleghe W, Bueno L. Virtual reality training and EMG control of the MANUS hand prosthesis. *Robotica*. 2005;23(3):311-17.
- [10] Light CM, Chappell PH, Hudgins B, Engelhart K. Intelligent multifunction myoelectric control of hand prosthesis. *J Med Eng Technol*. 2002;26(4):139-46.
- [11] Hudgins B, Parker P, Scott RN. A new strategy for multifunction myoelectric control. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993; 40(1):82-94.
- [12] Ito K, Tsuji T, Kato A, Ito M. Limb-function discrimination using EMG signals by neural network and application to prosthetic forearm control. *Proceedings of the IEEE International Joint Conference on Neural Networks*; 1991 Nov 18-21. Singapore. Los Alamitos (CA): IEEE; 1991. p. 1214-19.
- [13] Kuruganti U, Daley H, Englehart KB. High density EMG data of normally limbed and transradial amputees. *Proceedings of the Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology (ISEK)*; 2010 Jun 16-19; Aalborg, Denmark.
- [14] Zhou R, Liu X, Li G. Myoelectric signal feature performance in classifying motion classes in transradial amputees. *Proceedings of the Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology (ISEK)*. 2010 Jun 16-19; Aalborg, Denmark.
- [15] Tenore FV, Ramos A, Fahmy A, Acharya S, Etienne-Cummings R, Thakor NV. Decoding of individuated finger movements using surface electromyography. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009;56(5):1427-34.
- [16] Sebelius F, Axelsson M, Danielsen N, Schouenborg J, Laurell T. Real-time control of a virtual hand. *Technol Disabil*. 2005;17(3):131-41.
- [17] Sebelius FC, Rosén BN, Lundborg GN. Refined myoelectric control in below-elbow amputees using artificial neural networks and a data glove. *J Hand Surg Am*. 2005;30(4): 780-89.
- [18] J. Burck, J. Bigelow, and S. Harshbarger, Revolutionizing prosthetics: Systems engineering challenges and opportunities, in *Johns Hopkins APL Tech. Dig.*, 2011, vol. 30, no. 3, pp. 186–197.
- [19] C. Cipriani, M. Controzzi, and M. C. Carrozza, The SmartHand transradial.
- [20] Y. Losier, A. Clawson, A. Wilson, E. Scheme, K. Englehart, P. Kyberd, and B. Hudgins, An overview of the UNB hand system, presented at the MyoElectric Controls/Powered Prosthetics Symp., Fredericton, New Brunswick, Canada, 2011.

- [21] Rami N. Khushaba, Sarath Kodagoda, Maen Takruri, and Gamini Dissanayake, Toward improved control of prosthetic fingers using surface electromyogram, *Expert Systems with Applications* 39, pp. 10731–10738, 2012.
- [22] Arjunan SP and Kumar DK, 'Fractal based modelling and analysis of electromyography (EMG) to identify subtle actions', in *Proceedings of 29th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Lyon, France, 22-26 August 2007*.
- [23] Tenore F, Ramos A, Fahmy A, Acharya S, Etienne-Cummings R, Thakor NV: Towards the control of individual fingers of a prosthetic hand using surface EMG signals. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS. Lyon, France 2007*, 6145-6149.
- [24] Merletti R, Lo Conte L, Avignone E, Guglielminotti P: Modelling of Surface Myoelectric Signals–Part I: Model Implementation. *IEEE transactions on biomedical engineering* 1999, 46(7):810-820.
- [25] Ma N, Kumar D, Pah N: Classification of hand direction using multichannel EMG by neural network. *Proceedings of the seventh Australian and New Zealand Intelligent Information Systems Conference 2001*, 504-510.
- [26] Tatiana Tommasi, Francesco Orabona, Claudio Castellini, and Barbara Caputo, Improving Control of Dexterous Hand Prostheses Using Adaptive Learning, *IEEE TRANSACTIONS ON ROBOTICS*, VOL. 29, NO. 1, FEBRUARY 2013.
- [27] Christian Cipriani et al., Online Myoelectric Control of a Dexterous Hand Prosthesis by Transradial Amputees, *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 19, NO. 3, JUNE 2011.
- [28] Ali H. Al-Timemy, Guido Bugmann, Javier Escudero, and Nicholas Outram, Classification of Finger Movements for the Dexterous Hand Prosthesis Control With Surface Electromyography, *IEEE JOURNAL OF BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS*, VOL. 17, NO. 3, MAY 2013.
- [29] Peleg, D., Braiman, E., Yom-Tov, E., & Inbar, G. F. (2002). Classification of finger activation for use in a robotic prostheses arm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 10(4), 290-293.
- [30] Tsenov, G., Zeghib, A. H., Palis, F., Shoylev, N., & Mladenov, V. (2006). Neural networks for online classification of hand and finger movements using surface EMG signals, In *Proceedings of the 8th seminar on neural network applications in electrical engineering* (pp. 167-171).

- [31] Oskoei MA, Hu H: Support vector machine-based classification scheme for myoelectric control applied to upper limb. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2008, 55(8):1956-1965.
- [32] Kaveh Momen, Sridhar Krishnan, and Tom Chau, Real-Time Classification of Forearm Electromyographic Signals Corresponding to User-Selected Intentional Movements for Multifunction Prosthesis Control, *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 15, NO. 4, DECEMBER 2007.
- [33] Naik, G. R., Kumar, D. K., & Arjunan, S. P. (2010). Pattern classification of Myo-Electrical signal during different maximum voluntary contractions: A study using BSS techniques. *Measurement Science Review*, 9(1), 1–6.
- [34] M. A. Nussbaum, Localized Muscle Fatigue in *Lecture Notes on Advanced Methods in Occupational Biomechanics*, <http://www.nussbaum.org.vt.edu/courses.htm>, Last Access: Aug-2006.
- [35] Sridhar Poosapadi Arjunan, *Fractal Features of Surface Electromyogram: A New Measure for Low Level Muscle Activation*. Ph.D. Dissertation. RMIT University, Melbourne, Vitoria, Australia, 2008.
- [36] Arjunan, S. P., & Kumar, D. K. (2010). Decoding subtle forearm flexions using fractal features of surface electromyogram from single and multiple sensors. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7(53).
- [37] Maitrot, A., Lucas, M.-F., Doncarli, C., & Farina, D. (2005). Signal-dependent wavelets for electromyogram classification. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 43(4), 487–492.
- [38] Angkoon Phinyomark, Pornchai Phukpattaranont, and Chusak Limsakul, Fractal analysis features for weak and single-channel upper-limb EMG signals, *Expert Systems with Applications*, Volume 39, Issue 12, 15 September 2012, Pages 11156–11163.
- [39] Arjunan SP, Kumar DK: Decoding subtle forearm flexions using fractal features of surface electromyogram from single and multiple sensors. *J Neuroeng Rehabil* 2010, 7:53.
- [40] Karlsson S, Yu J, Akay M: Time-Frequency Analysis of Myoelectric Signals during Dynamic Contractions: A Comparative Study. *IEEE transactions on Biomedical Engineering* 2000, 47(2):228-238.
- [41] Katsis CD, Exarchos TP, Papaloukas C, Goletsis Y, Fotiadis DI, Sarmas I: A two-stage method for MUAP classification based on EMG decomposition. *Computers in Biology and Medicine* 2007, 37(9):1232-1240.

- [42] Zhou P, Rymer WZ, Suresh N, Zhang L: A study of surface motor unit action potentials in first dorsal interosseus (FDI) muscle. In Proceedings of 23rd annual IEEE EMBS international conference. Istanbul, Turkey: IEEE; 2001:1074-1077.
- [43] Kleine BU, van Dijk JP, Lapatki BG, Zwarts MJ, Stegeman DF: Using twodimensional spatial information in decomposition of surface EMG signals. *J Electromyogr Kinesiol* 2007, 17:535–548.
- [44] Plevin E, Zazula D: Decomposition of surface EMG signals using nonlinear LMS optimisation of higher-order cumulants. In Proceedings of the 15th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems volume 32. Maribor, Slovenia; 2002:149–154.
- [45] Hu X, Wang Z, Ren X: Classification of surface EMG signal with Fractal dimension. *Journal of Zhejiang University Science* 2005, 6B(8):844-848.
- [46] Chen B, Wang N: Determining EMG Embedding and Fractal Dimensions and its application. Proceedings of the 22nd Annual EMBS International Conference Chicago IL USA 2000, 1341-1344.
- [47] Blok JH, Stegeman DF, Oosterom AV: Three-layer volume conductor model and software package for applications in surface electromyography. *Ann Biomed Eng* 2002, 30:566-577.
- [48] Roeleveld K, Blok J, Stegeman DF, Oosterom AV: Volume conduction models for surface EMG; confrontation with measurements. *J Electromyogr Kinesiol* 1997, 7(4):221-232.
- [49] Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA: Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: state of the art. *Clin Biomech* 2009, 24:122-134.
- [50] Kumar DK, Poosapadi Arjunan S, Singh VP. Towards identification of finger flexions using single channel surface electromyography--able bodied and amputee subjects. *J Neuroeng Rehabil.* 2013 Jun 7;10:50. doi: 10.1186/1743-0003-10-50. PubMed PMID: 23758881.
- [51] Phinyomark, A., Phothisonothai, M., Limsakul, C., & Phukpattaranont, P. (2010). Effect of trends on detrended fluctuation analysis for surface electromyography (EMG) signal. In Proceedings of 8th PSU-engineering conference (pp. 333-338).
- [52] Phinyomark, A., Phukpattaranont, P., Limsakul, C., & Phothisonothai, M. (2011). Electromyography (EMG) signal classification based on detrended fluctuation analysis. *Fluctuation Noise Letter*, 10(3), 281-301.

- [53] Phinyomark, A., Phothisonothai, M., Limsakul, C., & Phukpattaranont, P. (2009). Detrended fluctuation analysis of electromyography signal to identify hand movement. In Proceedings of 2nd biomedical engineering international conference (pp. 324–329).
- [54] Villarejo, J.J.; Frizera, A.; Bastos, T.F.; Sarmiento, J.F., Pattern recognition of hand movements with low density sEMG for prosthesis control purposes, Rehabilitation Robotics (ICORR), 2013 IEEE International Conference on, Seattle, USA, vol., no., pp.1,6, 24-26 June 2013. doi: 10.1109/ICORR.2013.6650361.
- [55] K. Englehart and B. Hudgins, “A robust, real-time control scheme for multifunction myoelectric control” IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 50, no. 7, pp. 848-854, Jul. 2003.
- [56] Di Fabio, R. P. “Di Fabio, R. P. (1987). Reliability of Computerized Surface Electromyography for Determining the Onset of Muscle Activity” Physical Therapy Jan 1987, vol 67, no 1, pp. 43-48,.
- [57] Hodges, P. W., Bui, B. H., “A comparison of computer-based methods for the determination of onset of muscle contraction using electromyography”, Electroencephalography and clinical Neurophysiology Jun 1996, vol 101, pp. 511-519.

EEG-BCI Technologies for Neurorehabilitation

B. B. Longo¹, J. F. Castillo-Garcia², D., A. C. Villa-Parra², Delisle-Rodriguez² and T. F. Bastos¹⁻²

¹ Post-Graduate Program in Biotechnology, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

² Post-Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

E-mail: tfbastos@ele.ufes.br

Abstract

A Brain Computer Interface (BCI) helps to improve the quality of life for people with neuromotor disabilities, due to stroke, Parkinson, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and others diseases. BCI employs equipment to measure the brain signal from the subject, which can be converted as computer or robot commands. The research groups in BCI area grow each year, and the technology used in these studies are growing with it. Nowadays, Virtual Reality Environments (VRE) are being used to generate better feedback to BCI users and, in a near future, BCI might expand to a broad range of usage, even out of medical purposes. The integration of BCI, VRE and haptic interfaces provide to the user a better similarity to the real world once it allows the incorporation of proprioceptive information as force. This chapter presents a study about EEG-BCI technologies for neurorehabilitation, and its integration with other technologies.

Keywords: Brain-Computer Interface, Neurorehabilitation, hBCI, Exoskeleton.

Introduction

It is well known that one of the main functions of the central nervous system (CNS) is to respond to events of the outside world of the body to serve the needs of the organism most adequately. It generates the responses by producing outputs, which are neuromuscular or hormonal. Some diseases strikes the CNS, affecting its neuromuscular function, and the person's movements. Neurorehabilitation aims to recover the CNS from an injury, and/or compensate its fault, helping person with this disability to live a more normal, active, and independent life after this injury. The aim of neurorehabilitation is to restore this injury and improve quality of life using different type of therapies. Neuroplasticity is the fundamental explanation that supports the scientific basis for treatment of brain injury and it is basically a brain structure reorganization [1], [2]. In the last twenty years, there has been an increasing recognition that technologies (orthotics, wearable sensors, electrical stimulation and robots) and techniques (computer vision, computer gaming, virtual reality, machine learning, computational modeling) can play an important role in efforts to promote positive outcome for treatment in motor system injuries and diseases. The treatment with these technologies might improve the quality of life and restore the motor function for people with these diseases [3]. Authors of some studies used this techniques and technologies to treat these diseases. They accomplished encouraging results, even for people with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), a disease that causes muscle weakness and atrophy due to the degeneration of the upper and lower motor neurons [3], [4], [5], [6]. Stroke is another of these diseases, and person affected by it usually shows neurological damage symptoms, with motor prejudice if the motor cortex is affected [7]. Stroke is the major cause of disability and the second most common cause of death worldwide. With the ageing population, this health problem tends to increase greatly during the next years, especially in developing countries [2], [8], [9], [10], [11]. Parkinson's disease also causes motor function loss. This progressive, incapacitating disease causes the degeneration of the central nervous system. It has, as motion disability consequences, the subject's postural instability, rigidity, and tremor. This disability is consequence of neuronal loss in the motor circuits of the basal ganglia, and its effect increases the disability over time [12], [13], [14]. To improve

the therapy process for these previously cited diseases, the patient may receive feedback signals from his own body during some treatments. This response is called biofeedback, which is a process that enables an individual to be aware of some of his/her physiological functions, using instruments that provides him/her this information. A BCI may be equipped with biofeedback tools. Thus, BCI equipment provides the CNS with a new output that is neither neuromuscular nor hormonal. It is a system for communication between human and computer, which allows people to send messages or commands directly from his/her brain to the external world without the use of peripheral nerves and muscles activities [2], [3], [15]. To do so, the BCI needs to obtain patterns of brain activity to use as information. Over the course of research, a number of physiological phenomena of brain signals have been recognized as being good for BCI usage, e.g., Steady-State Visually Evoked Potential (SSVEP), P300 Evoked Potentials, Slow Cortical Potentials (SCP) and Sensorimotor Rhythms (SMR) [16]. These brain activity patterns can be detected and recorded by measurement equipment, such as Electrocorticogram (ECoG), Electroencephalography (EEG) Magnetoencephalography (MEG), Positron Emission Tomography (PET) or Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The first one is used in invasive kinds of BCI. It requires surgery to implant sensors to acquire brain signals. The four last ones quoted above are used in non-invasive BCIs and there is no need of surgery to acquire the brain signals. The practical value of each one of these methods will depend on which applications it will be used and the extent of the disadvantages are being dealt with. Most BCIs rely on EEG equipment to acquire brain activity. EEG equipment are often cheap and sometimes even portable, but it has poor spatial resolution and signal-to-noise ratio [17]. In this method, the electrodes are placed in predefined positions to obtain the desired region signals, using the 10-20 system. The 10-20 is a standardized electrodes placement system, to guide the electrode placement on scalp for EEG recording purposes, and it is an internationally recognized method [18].

At the signal acquisition point, to facilitate the BCI detection and classification process, the BCI can be set to use a specific parcel of time in which the user is instructed to send the command when advised by a cue. It could be, for example, a sound or an image on a screen. During this time, the user is supposed to perform a specific task. This mode of operation is called synchronous BCI (or

cue-paced BCI). These BCIs are relatively easy to develop and use, however, they are impractical in many real-world settings [19]. On an asynchronous BCI (or self-paced BCI), on the other hand, the user can send a signal, or choose not to do it, whenever they want, and there is no worry about predetermined time to do so, but the BCI needs to analyze the brain signals continuously, which is more software/hardware demanding. After the acquisition, the signals are processed, and this process period is divided in three sub-stages: preprocessing, feature extraction and classification, and the results can be sent as commands to the software/hardware, reflecting the user's intent. Figure 1 shows a BCI scheme.

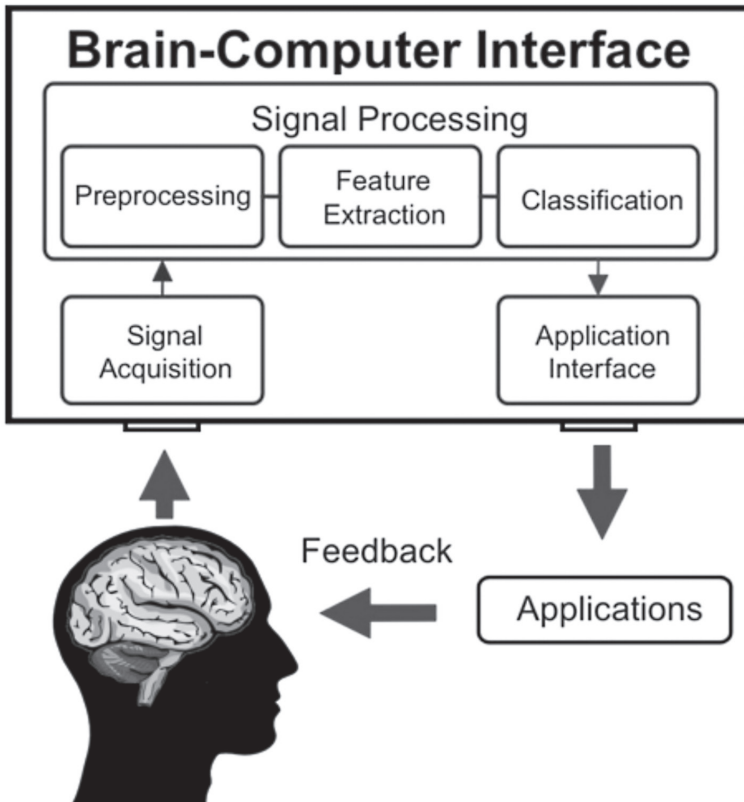


Figure 1: Block diagram of a BCI.

Figure 2 shows a scheme of brain signal acquisition and process stage. After the signal acquisition, there are two ways of processing the data concerning

when it will be done, called online or offline data processing. Online processing usually refers to an algorithm that processes data, element-by-element, while the BCI is going on. It usually makes use of simple equations in order to quickly process the events. On the other hand, offline data processing uses stored data, and it is done after the BCI event. It can make use of more computationally demanding processes once a quick response is not necessary in this case. It is important to mention that a real time processing is necessary if the user needs a quick feedback, which is fundamental when he/she needs to make decisions based on his/her previous commands and feedback. The acquired EEG data need filtering (preprocessing) in order to remove the unwanted DC artifacts or/and environmental components. For this reason, a number of filters can be applied to reject some signal bands and focus on the range of the desired signals. There are several preprocessing techniques, and Common Average Reference (CAR) is a widely used one.

At the next stage of the signal processing, the feature extraction, many methods to extract features from EEG data can be used. These methods can be divided into dimension reduction, spatial, temporal, spectral domain, and others. Because brain signals are often measured through multiple channels, not all collected information may be relevant for the extraction of features. Dimension reduction techniques such as principal component analysis (PCA) or independent component analysis (ICA) may become applicable to sort out notoriously redundant and extract relevant features by also reducing the computational load. Frequency domain based approaches aim to extract relevant information from EEG signals by transforming it to the frequency domain, where the signals are then analyzed. A popular example allowing for a quantitative analysis of the spectral decomposition in EEG signals is Power Spectral Density (PSD) [20]. Another commonly used feature extraction used is Common Spatial Patterns (CSP). The classification of brain patterns is the most important step in the signal processing task. The BCI detects and classifies certain brain patterns performed by the user through mental tasks, according to mental strategies, and it translates this brain patterns into commands for BCI applications. Several classifiers can be implemented for analysis, such as: Extreme Learning Machines (ELM) [21], [22], [23]; Support Vector Machine (SVM) [24]; Multi-

layer Perceptron (MLP); Learning Vector Quantization (LVQ) [25]; Adaptive Resonance Theory Map (ARTMAP) [26]; and K-Nearest Neighbors (KNN) [27].

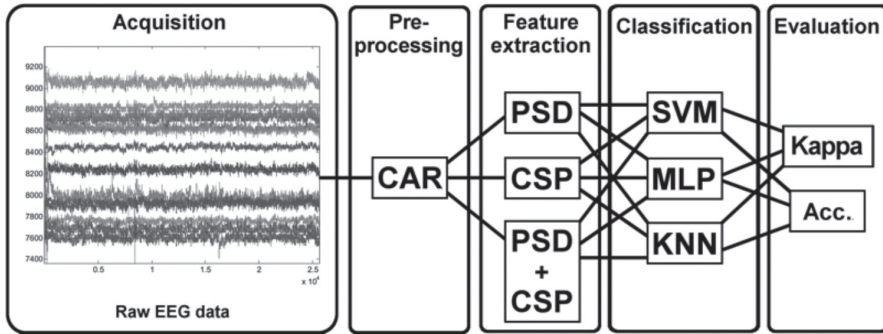


Figure 2: Brain signals acquisition and processing stages of a BCI.

Accuracy and Cohen's Kappa coefficient are used as parameters to evaluate the classifiers performance. The accuracy is measured by the ratio of correctly classified trials and the total number of trials. Kappa is a measurement of the concordance of the labels and predictor (classifier). The best characteristics and classifiers achieve the highest results for both parameters. After the classification, the BCI can deliver the result, and if it is operating online, this result is shown to the user as a feedback.

The feedback used on BCI usually is an interface shown on a computer monitor in the form of a simple 2-D bar displayed on screen. Latterly the usage of VRE as BCI feedback interface is growing. VRE is an advanced computer interface that allow its users to have a better immersion, using computer graphics to build a third dimension environment. Several impressive prototypes already exist that enable users to navigate in virtual scenes or manipulate virtual objects solely by means of their cerebral activity, recorded from the scalp via EEG electrodes. Thereby, VRE technologies provide motivating, safe, and controlled conditions that enable improvement of BCI learning as well as the investigation of the brain responses and neural processes involved [28], [29]. Figure 3 shows a VRE used at UFES/Brazil [30]. This VRE simulates a rehabilitation room where the avatar stands still. He is designed to take a step when a command is triggered, walking thought the room in a straight line, step by step. In this case, the

command is triggered by the user's motor imagery, which can be, for example, the imaginations of the flexion of a leg.



Figure 3: VRE used on a neurorehabilitation BCI (UFES/Brazil).

BCI equipment can be used in two different ways. The first one, and most used by the majority of the research groups, is an Assistive BCI. In this strategy, the BCI works as a substitute of the neuromuscular output, enabling people to interact with the environment without the usage of his/her muscles, but only using brain signals. In the second strategy, BCI can be used in a more complex way and has only recently started to be studied. It is called Restorative BCI and it focus on motor function restoration by inducing brain plasticity to restore normal brain function. It might help to guide brain plasticity by affecting motor learning, for example, by demanding close attention to motor tasks or by requiring the activation or deactivation of specific brain signals [3]. Traditional computer interfaces provide visual and auditory information, but almost all human task involve the use of delicate sensory-motor skill, and computer interface has not taken great advantage of these funda-

mental human capabilities. With the exception of input devices such as the mouse, computer interaction depends on skills similar to those needed for using typewrites. For this reason, the haptic interfaces are developed to address this limitation, which generate mechanical signals that stimulate human kinesthetic and touch channels. Furthermore, haptic interfaces also provide humans with the means to act on their environment.

The word haptic refers to the capability to sense a natural or synthetic mechanical environment through touch. Haptic also includes kinesthesia (or proprioception), the ability to perceive one's body position, movement and weight [31]. Robotic exoskeletons has acquired a rapid development in recent years with the advances of the technology in mechanical, biomedical, and electronic engineering, as well as artificial intelligence. It is usually a wearable device, which consists of a structural mechanism with actuator and sensors whose links and joints correspond to those of human body [32], [33], [34], [35], [36]. The combination of a BCI with another form of sending information can be defined as a hybrid BCI (hBCI). In general, in an hBCI, two or more systems can be combined sequentially or simultaneously. hBCI research is beginning to explore BCIs as multi-modal interfaces in which users can interact, in an intuitive and natural way, using BCIs as one of the communication channels [37].

The objective of this work is to make a review about EEG-BCI technologies in rehabilitation, focusing disabilities involving motor cortex injuries, and its integration with exoskeleton. In this chapter, the main technologies based on BCI are presented. It also presents the development of BCI equipment for neurorehabilitation, which makes usage of the presented technologies in two different stages. At the first stage, it uses the VRE with a synchronous BCI, and spontaneous EEG signals as motor imagery to train the BCI in a safer condition, and to adapt it to the user before its usage with the exoskeleton on a real test. The second stage is the usage of the exoskeleton itself, with an asynchronous BCI to make the exoskeleton reacting the user's intent to move, with the assistance of a smart walker [38]. Furthermore, a comparison between these technologies is presented, and their future trends are analyzed. Finally, recommendations around neurorehabilitation and biofeedback are recounted.

State of the art

There are several examples of BCIs and/or exoskeletons successfully used for neurorehabilitation: Before 2005, most BCI works presented their output (feedback) on a computer screen in the form of letters, icons, or arrows. Holden et al. revised the usage of VRE applications in the field of motor rehabilitation. They found some interesting results in favor of the usage of VRE. As they describe, people with disabilities are capable of motor learning within VRE. Comparing motor learning in real versus virtual environments, some advantage for VRE training has been found in all cases studied till this date [29].

In 2007, Chatterjee et al. used a motor imagery BCI to control a virtual cursor. The cursor position was shown visually as well as transmitted haptically, which returned state information to the user through vibrotactile feedback to the upper limb, placed on the biceps. Although recent studies have begun to evaluate the use of vibrotactile feedback [39], most studies to date have employed only visual or auditory feedback presentations. However, within the visual and auditory domains, different types of feedback have been pioneered. In an optimal BCI feedback design, obviously the current skill level of the participants must be taken into account.

Moreno et al. published, in 2011, a review focusing on lower limbs rehabilitation. They examined motor learning principles, robotic control approaches and novel developments from studies with neurorobotic and hybrid systems. A neurorobotic is a mechatronic wearable robot that can be applied to drive a paralyzed limb. It can assist, replace, or retrain a certain motor function [40].

In 2012, Gancet et al. presented the Mindwalker. In this project, the objective was to obtain a crutch-less assistive lower limbs exoskeleton, with noninvasive brain control. They described the interface as a Brain Neural Computer Interfaces (BNCI). This project made research in multiple areas, in particular: assistive and rehabilitation robotics for walk empowering and BNCI approaches for the control of robotic platforms aiming at empowering subjects with disabilities with walking ability. Additionally, they addressed how effectively VRE-based technologies can support the training of patients, so they could be prepared, in a safe and fully controlled environment, for the usage of assistive robotics technologies in their daily life [41]. Also in 2012, the IntelliSense tech-

nology of exoskeleton robot included an optical fiber motion capture system to capture human motion gesture, the EEG measurement system to predict the direction of human motion, and the EMG perceptual system to identify the pattern of human motion. The idea was to design can improve the pattern recognition rate by combining the EEG and EMG; meanwhile, the human movement is followed precisely by combining the fiber motion capture system with the exoskeleton robot hydraulic driving device [42]. In the same year, Reinkensmeyer et al. made a review about technologies for enhancing movement training and exercise for people with disability. In this review, they cited the usage of a treadmill with the Lokomat gait robot. They discuss how could be improved the usage of physical rehabilitation therapies by combining brain computer interfaces (BCI) with wearable exoskeletons and robotic gait trainers, such as the Lokomat. They also reviewed several studies still that year, aiming at combining movement training with plasticity or regeneration therapies [43].

In the next year, 2013, McDaid et al. used steady state visual evoked potential (SSVEP) signals to read, decode and extract the user's intent, and then use it to control a robot exoskeleton to move the patient's limbs for therapy. They suggest that this artificial reconnection of the brain to the limbs can allows therapy in a natural way, and provides positive reinforcement for learning, and so it is believed that it will result in improved outcomes. Evidence does suggest the brain can remodel after a stroke, primarily through synaptogenesis (the formation of synapses between neurons in the nervous system), and specific tasks with repetitive exercises appear to be key components in promoting synaptogenesis following stroke. This artificial reconnection of the brain to the limbs allows therapy in a natural way and provides positive reinforcement for learning, so it is believed it will result in improved outcomes. Frolov and colleagues discussed, still in 2013, the possibility of rehabilitation for patients with motor disorders using BCI based on motor imagery and exoskeleton. They used a strategy that allows them to teach the patient to stimulate a more stable pattern of brain activity corresponding to the intention to perform a certain movement. It suggest that multiple repetition of this pattern could reinforce the relation between intention and the corresponding activity of the brain, thereby improving motor control. Another strategy assumed that, in addition to the identification of the specific brain activity, it is necessary to stimulate the corresponding movement,

using a mechanical manipulator (exoskeleton) or by electrical stimulation of muscles. Such a movement ensures the proprioceptive stimulation of the sensorimotor regions of the brain, which additionally activates their plasticity [44].

Advantages and disadvantages - BCI vs hBCI

BCI and hBCI have shown applicability for neurorehabilitation. Both technologies are portable and its usage can be extended to the previously cited diseases. BCI presents a better cost/benefit than hBCI. They also can be used at any stage of the neurorehabilitation, even the stage where the patients present lack of movement. On the other hand, the usage of hBCI requires a minimum level of remaining muscular movement from the user. The BCIs can make use of VRE as feedback, but the hBCI can provide a better immersion than BCI, because the first one uses haptic sensations complementing the feedback. The hBCI can add performance to the rehabilitation process because it uses EEG for movement intention, EMG to trigger the movement, and movement execution using inertial sensors and/or force sensors. These items together make the usage of the hBCI with a more natural feeling of usage. On the other hand, BCI works only with motor imagery, being this the only feedback, with no physical contact feeling.

Future trends

Neurorehabilitation technologies should be developed to be used at the patient's home. For this reason, robotic exoskeleton builders should consider the physiological demand of the user. Furthermore, these devices should be portable, fashionable, svelte, and improved to wear for daily activities without any discomfort [45]. Additionally, certain percentage of power requirement of the exoskeleton system should be generated using the mechanical work during user motion. Future exoskeleton would be designed as a "second skin" of humans [46], acting as a sensory interface with the surroundings of the wearer. Future robotic exoskeletons will be controlled by EEG signals or the combinations of the EMG and EEG signals so that the user motion intention can be effectively

reflected. BCI system for home application and everyday use must be robust, lightweight, wireless, and simple to use, considering only one or two channels, in order to reduce the computational cost [47]. The creation of EEG dry electrodes has allowed new development of EEG wireless system [48]. Strategies to reduce the total number of electrodes were adopted in [49], which was acquired doing a BCI training session with full-head EEG montage (> 30 channels), selecting the best performance electrodes and bands, and continuing the training procedure with feedback using the fewest possible EEG derivation.

The implementation of adaptive BCIs that use software agents based on genetic algorithms for selection of automatic features, shows that it is possible to obtain a set of reduced features and/or channels that maximize the performance of a BCI [50].

Recommendations

To address neurorehabilitation using brain computer interfaces, it is important to have systems that use a small features set and/or channels, with least computational cost, and low delays in the feedback. The above characteristics define an adaptive BCI. To train the BCI before using it in the real world, a VRE can simulate the test in a safer condition. It also let the equipment builders to make the necessary changes to adapt it to the user before the real event. The adaptive interfaces can allow tracking the patient's progress. Such systems facilitate studies to assess the relationship between the accuracy of the feedback and neurorehabilitation, and the impact of using these technologies in the rehabilitation process [51]. Neurorehabilitation BCI equipment projects can gather and carry many of the technologies cited above. It can be composed of an hBCI exoskeleton system with a support structure that could be a robotic walker, a sensor network as EEG to detect intentionality of movement, EMG signals to detect the onset of movement, and integration of fiber optic sensors in order to assess the performance of the inertial motion. All of this united with haptic interfaces (force sensors, vibrotactiles, etc.) [11].

Figure 4 shows the current development of UFES/Brazil, which has a good portability, and can be easily adapted to several neurorehabilitation applica-

tions. The prototype (Figure 4-a) has 16 EEG electrodes and 4 EMG wireless electrodes sensors. It integrates a lower limb active orthotic EXO-H2 (Figure 4-b) [52] with a Smart Walkers (Figure 4-c) [38], and uses EEG, EMG, inertial, and force sensors that allow the assistance of gait rehabilitation, also providing an haptic interface for a better similarity of its usage to the perception of the real world.

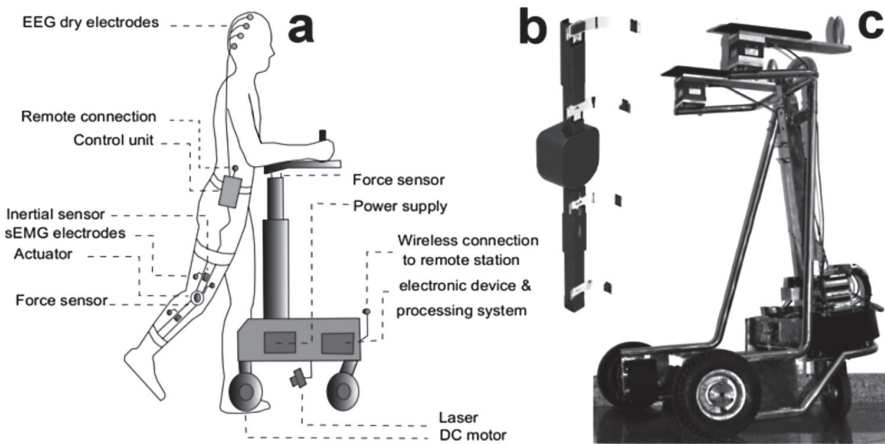


Figure 4: Robotic system to assist gait rehabilitation after brain injury disease (UFES/Brazil); a) Whole system integration scheme; b) orthotic EXO-H2; c) Smart Walker.

Thus, the integration of different technologies (robotic systems, BCI, EMG) can allow the improvement of neurorehabilitation treatments. Each disease stage needs different techniques or methods to achieve good results on its treatment. Thus, assistive robotics can provide a better way to achieve these goals because it can supply the user with higher precision in repetitive tasks. A Smart Walker can provide support, safety and stability to the system usage, and a VRE combined with the BCI, can help the users to tune up the mental task, which is used to send commands to the orthosis. Thus, at the exoskeleton usage phase, the user can use this system sending high performance commands, and the haptic interface gives him/her the neurofeedback.

References

- [1] S. Cramer, M. Sur, B. Dobkin, C. O'Brien, T. Sanger, J. Trojanowski, J. Rumsey, R. Hicks, J. Cameron, D. Chen, W. Chen, L. Cohen, C. DeCharms, C. Duffy, G. Eden, E. Fetz, R. Filart, M. Freund, S. Grant, S. Haber, P. Kalivas, B. Kolb, A. Kramer, M. Lynch, H. Mayberg, P. McQuillen, R. Nitkin, A. Pascual-Leone, P. Reuter-Lorenz, N. Schiff, A. Sharma, L. Shekim, M. Stryker, E. Sullivan, and S. Vinogradov. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain a journal of neurology*, 134 (Pt 6), 2011, pp. 1591-1609.
- [2] S. Halder, D. Agorastos, R. Veit, E.M. Hammer, S. Lee, B. Varkuti, M. Bogdan, W. Rosenstiel, N. Birbaumer, and A. Kabler. Neural mechanisms of brain computer interface control. *NeuroImage*, 55(4), 2011, pp. 1779-1790.
- [3] J. Daly and J. Wolpaw. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. *The Lancet Neurology*, 7(11), 2008, pp. 1032-1043.
- [4] G. Lightbody, B. Allison, and P. McCullagh. Managing communication for people with amyotrophic lateral sclerosis: The role of the brain computer interface. In *Rare Diseases in the Age of Health 2.0*, volume 4 of *Communications in Medical and Care Compunetics*. Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 215-235.
- [5] A. Kubler, F. Nijboer, J. Mellinger, T. Vaughan, H. Pawelzik, G. Schalk, D. McFarland, N. Birbaumer, and J. Wolpaw. Patients with ALS can use sensorimotor rhythms to operate a brain-computer interface. *Neurology*, 64(10): 2005, pp. 1775-1777.
- [6] F. Nijboer, E. Sellers, J. Mellinger, M. Jordan, T. Matuz, A. Furdea, S. Halder, U. Mochty, D. Krusienski, T. Vaughan, J. Wolpaw, N. Birbaumer, and A. Kubler. A P300-based brain-computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(8), 2008, pp. 1909-1916.
- [7] G. Donnan, M. Fisher, M. Macleod, and S. Davis. Stroke. *Lancet*, 371(9624): 2008, pp.1612-1623.
- [8] E. Buch, C. Weber, L. Cohen, C. Braun, M. Dimyan, T. Ard, J. Mellinger, A. Caria, S. Soekadar, A. Fourkas, and N. Birbaumer. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (bci) system for chronic stroke. *Stroke*, 39(3): 2008, pp. 910-917.
- [9] D. Broetz, C. Braun, C. Weber, S. Soekadar, A. Caria, and N. Birbaumer. Combination of brain-computer interface training and goal-directed physical therapy in chronic stroke: A case report. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(7): 2010, pp. 674-679.
- [10] N. Sharma, V. Pomeroy, and J. Baron. Motor imagery: A backdoor to the motor system after stroke? *Stroke*, 37(7): 2006, pp. 1941-1952.

- [11] A. McDaid, S. Xing, and S. Xie. Brain controlled robotic exoskeleton for neurorehabilitation. In *Advanced Intelligent Mechatronics (AIM)*, 2013 IEEE/ASME International Conference on, 2013, pp. 1039-1044.
- [12] L. Dibble, O. Addison, and E. Papa. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*, 33(1): 2009, pp. 14-26.
- [13] S. Little, A. Pogosyan, S. Neal, B. Zavala, L. Zrinzo, M. Hariz, T. Foltynie, P. Limousin, K. Ashkan, J. FitzGerald, A. Green, T. Aziz, and P. Brown. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of neurology*, Vol. 74, No.(3): 2013, pp. 449-457.
- [14] A. Mirelman, I. Maidan, J. Deutsch. Virtual reality and motor imagery: promising tools for assessment and therapy in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(11): 2013, pp.1597-1608.
- [15] J. Wolpaw, N. Birbaumer, D. McFarland, G. Pfurtscheller, T. Vaughan. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(6): 2002, pp. 767-791.
- [16] A. Kubler, K. Mller. *Introduction to Brain-Computer Interfacing*, in *Toward brain-computer interfacing*, 1st ed. London, England: The MIT Press, ch. 1, 2007, pp. 1-26.
- [17] J. Millan, P. Ferrez, A. Buttfeld. *The IDIAP Brain-Computer Interface: An Asynchronous Multiclass Approach*, in *Toward brain-computer interfacing*, 1st ed. London, England: The MIT Press, ch. 6, 2007, pp. 103-110.
- [18] G. Klem, H. Luders , H. Jasper, C. Elger. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 1999, pp. 3-6.
- [19] B. Graimann, B. Allison, and G. Pfurtscheller. *Brain-Computer Interfaces: A Gentle Introduction*, *Brain-Computer Interfaces: Revolutionizing Human-Computer Interaction*, 2011, pp.1-27.
- [20] P. Welch, "The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms." *IEEE Trans. Audio Electroacoustics*, vol. 15, 1967, pp. 70-73.
- [21] P. Bartlett, "The sample complexity of pattern classification with neural networks: the size of the weights is more important than the size of the network." *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 44(2), 1998, pp. 525-536.

- [22] G. Huang, H. B., Q. Zhu, and C. Siew, "Extreme learning machine: Theory and applications." *Neurocomputing*, 2006, pp. 489-501.
- [23] G. Coelho, C. Barbante, L. Boccatto, R. Atuxx, J. Oliviera, and F. Vonzuben, "Automatic feature selection for bci: an analysis using the davies-bouldin index and extreme learning machines." *IEEE Congress on Computational Intelligence*, 2012.
- [24] N. Vapnik, "Statistical learning theory," Wiley, 1998.
- [25] T. Kohonen, "The self-organizing map." in *In: Proceedings of the IEEE*, vol. 789, 1990, pp. 1464-1480.
- [26] G. Carpenter, S. Grossberg, and J. Reynolds, ARTMAP: A Self-Organizing Neural Network architecture for fast supervised learning and pattern recognition in: *Artificial Neural Networks*, T. Kohonen, K. Mˆakisara, O. Simula, and J. Kangas, Eds. Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland), 1991.
- [27] R. Duda, P. Hart, and D. Stork, "Pattern classification," Wiley 2nd edition, 2001.
- [28] A. Lecuyer, F. Lotte, R. B. Reilly, R. Leeb, M. Hirose, and M. Slater. *Brain-Computer Interfaces, Virtual Reality, and Videogames*. *Computer*, 41(10), 2008, pp. 66-72.
- [29] M. Holden. *Virtual Environments for Motor Rehabilitation: Review*. *CyberPsychology & Behavior*, 8(3): 2005, pp.187-211.
- [30] B. B. Longo; J. Castillo,, A. Benavides, and T. Bastos. *Using Brain-Computer Interface to Control an Avatar in a Virtual Reality Environment*. *Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2014.
- [31] V. Hayward, O. Astley, M. Cruz-Hernandez, D. Grant, G. de la Torre. *Haptic interfaces and devices*. 2004.
- [32] R. Gopura, K. Kiguchi, D. Bandara. *A brief review on upper extremity robotic exoskeleton systems*. In *2011 6th International Conference on Industrial and Information Systems*, IEEE, 2011, pp. 346-351.
- [33] D. J. Reinkensmeyer, L. E. Kahn, M. Averbuch, A. McKenna-Cole, B. D. Schmit, and W. Z. Rymer. *Understanding and treating arm movement impairment after chronic brain injury: progress with the ARM guide*. *Journal of rehabilitation research and development*. 37(6): 2000, pp. 653-662.
- [34] P. Lum, C. Burgar, P. Shor, M. Majmundar, M. Van der Loos. *Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke*. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 83(7): 2002, pp. 952-959.

- [35] S. Masiero, A. Celia, G. Rosati, M. Armani. Robotic assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(2): 2007, pp.142-149.
- [36] B. Iwamuro, E. Cruz, L. Connelly, H. Fischer, D. Kamper. Effect of a gravity-compensating orthosis on reaching after stroke: Evaluation of the therapy assistant WREX. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(11): 2008, pp. 2121-2128.
- [37] B Z Allison, C Brunner, V Kaiser, G R Müller-Putz, C Neuper, and G Pfurtscheller. Toward a hybrid brain-computer interface based on imagined movement and visual attention. *Journal of neural engineering*, 7(2), 2010.
- [38] C. Valadao, C. Cifuentes, A. Frizera, R. Carelli, T. Bastos. A smart walker to help the mobility of people with disabilities and elderlies. *V Congreso Internacional de Diseño, Redes de Investigación y Tecnología para todos*, 2013, pp. 12-20.
- [39] A. Chatterjee, V. Aggarwal, A. Ramos, S. Acharya, N. Thakor. A brain-computer interface with vibrotactile biofeedback for haptic information. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(1):40, 2007.
- [40] J. Moreno, A. Ama, A. Reyes-Guzman, A. Gil-Agudo, R. Ceres, J. Pons. Neuro-robotic and hybrid management of lower limb motor disorders: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(10): 2011, pp. 1119-1130.
- [41] J. Gancet, M. Ilzkovitz, E. Motard, Y. Nevatia, P. Letier, D. de Weerd, G. Cheron, T. Hoellinger, K. Seetharaman, M. Petieau, Y. Ivanenko, M. Molinari, I. Pisotta, F. Tamburella, F.S. Labini, A. d' Avella, H. van der Kooij, L. Wang, F. van der Helm, S. Wang, F. Zanow, R. Hauffe, F. Thorsteinsson. Mindwalker: Going one-step further with assistive lower limbs exoskeleton for sci condition subjects. In *Biomedical Robotics and Biomechanics (BioRob)*, 2012 4th IEEE RAS EMBS International Conference on, 2012, pp. 1794-1800.
- [42] Y. Du, X. Zhang, Y. Wang, T. Mu. Design on exoskeleton robot intellisense system based on multi-dimensional information fusion. In *Mechatronics and Automation (ICMA)*, 2012 International Conference on, 2012, pp. 2435-2439.
- [43] D. Reinkensmeyer, M. Boninger. Technologies and combination therapies for enhancing movement training for people with a disability. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9(1):17, 2012.
- [44] A. Frolov, E. Biryukova, P. Bobrov, O. Mokienko, A. Platonov, V. Pryanichnikov, L. Chernikova. Principles of neurorehabilitation based on the brain-computer interface and biologically adequate control of the exoskeleton. *Human Physiology*, 39(2): 2013, pp. 196-208.

- [45] R. Gopura, K. Kiguchi, and D. Bandara. A brief review on upper extremity robotic exoskeleton systems, 2011, pp. 346-351.
- [46] D. Ferris. The exoskeletons are here. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 6:17, 2009.
- [47] G. Pfurtscheller, G.R. Muller-Putz, R. Scherer, and C. Neuper. Rehabilitation with Brain-Computer Interface Systems. *Computer*, 41(10): 2008, pp. 58-65.
- [48] B. Taheri, R. Knight, and R. Smith. A dry electrode for EEG recording. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 90(5): 1994, 376-383.
- [49] N. Birbaumer and L. Cohen. Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *The Journal of physiology*, 579(Pt 3): 2007, 621-636.
- [50] J. Castillo, A. Cotrina, A. Benavides, D. Rodriguez, B. Longo, E. Caicedo, and T. Bastos. Adaptive BCI based on software agents. *Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2014.
- [51] M. Grosse-Wentrup, D. Mattia, and K. Oweiss. Using brain computer interfaces to induce neural plasticity and restore function. *Journal of Neural Engineering*, 8(2): 2011.
- [52] M. Bortole. Design and Control of a Robotic Exoskeleton for Gait Rehabilitation. Master Thesis Design and Control of a Robotic. Universidad Carlos III De Madrid, 2013.

Toward EEG-Based Emotion Recognition Using Brain Computer Interfaces

Malte Trauernicht¹, Javier Castillo¹, Anibal Cortrina¹, Christiane Goulart², Alexandre Pomer² and Teodiano F. Bastos-Filho¹⁻²

¹ Post-Graduate School in Electrical Engineering.

² Post-Graduate Program in Biotechnology.

Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil.

E-mail: tfbastos@ele.ufes.br

Abstract

Recognizing emotion through electroencephalographic (EEG) signals has opened up new communication options for those with severe neuromuscular impairments through the creation of communication channels that do not depend on the brain's peripheral output through muscles and nerves, as in the case of brain-computer interfaces (BCIs). Essential for the success of emotion recognition and operation of BCIs are methods used to process the brain signals according to the user's intend. In this chapter, we provide a high-level overview of the principal design structure and operation of an EEG-based BCI system for emotion recognition and discuss associated properties of BCI paradigms as well as information extraction and selection methods. Furthermore, we survey state-of-the-art BCI designs towards the applicability for emotion recognition and expand shortly on emerging future trends. Conclusively, recommendations as a result of this work are presented.

Keywords: Emotion Recognition, EEG, BCI, Feature Extraction.

Introduction

Detecting and recognizing emotional information for the study and development of systems to improve communication among individuals and machines has emerged in recent decades and is becoming considerably popular [1, 2]. Advances in cognitive neuroscience and brain imaging technologies have made it possible to directly interface with the human brain in order to build communication systems that do not depend on its regular output channels such as peripheral nerves and muscles. This has lead researchers to explore the possibility of building a brain-computer interface (BCI) to enable humans to interact with their surroundings through the detection, recognition and interpretation of electroencephalographic (EEG) activity [3]. This is particularly interesting for people suffering from severe neurological neuromuscular impairments who are intrinsically restricted in conventional augmentative communication.

In this chapter, we will look at essential parts and features that will make up a EEG-based BCI including: *signal acquisition*, *signal-processing or enhancement*, *feature extraction* and *translation algorithms*, also referred to as *classifiers*. A conceptual schematic is shown below (Figure 1). In discussing these components, we will outline inherent advantages and drawbacks when using them as well as to give an overview of the current technologies found in the scientific literature towards the design possibilities of a BCI, followed by recommendations resulting from this work.

This chapter is outlined as follows: Section 2 discusses EEGs as most commonly used neuroimaging approach to BCIs which is followed by Section 3 to briefly outline certain types of BCIs. Sections 4 and 5, deal with the different signal processing techniques utilized for signal enhancement, feature extraction and classification, respectively. Section 6 provides an overview of current trends in BCI applications by highlighting current efforts made in recent areas of application such as aiding treatments for children in the autism spectrum and stress recognition. A number of recommendations as a result of the analysis will be presented in Section 7.

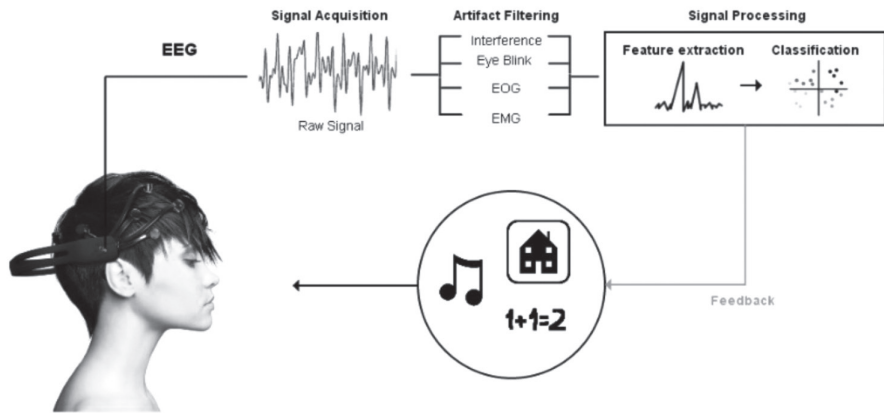


Figure 1: Emotion recognition estimation process.

Popular Neuroimaging Approach in BCI: EEG

Nowadays, brain activity can be monitored and translated into tractable electrical signals in one of two ways: (1) electrophysiological and (2) hemodynamic. The former refers to the inter-neuronal exchange of information through electro-chemical transmitters to generate ionic currents flowing across neuronal assemblies [4]. Electrophysiological activity can be measured non-invasively by electroencephalography (EEG) [2, 3, 5, 6], magnetoencephalography (MEG) [7] or invasively through electrocorticography (ECoG) [8] or intra-cortical neuron recording [9, 10]. Hemodynamic responses are described as processes to release glucose and oxygen through the blood stream to active neural regions which then create a local gradient of de- and oxyhemoglobin [11]. The changes in the local ratio can be measured and quantified by means of neuroimaging methods such as functional magnetic resonance (fMRI) and near infrared spectroscopy (NIRS). Because hemodynamic responses are triggered by electrophysiological activity, they are only indirectly related neuronal activity.

Although BCI system implementations of the above mentioned methods exist, electroencephalography (EEG) is yet the most commonly used neuroimaging modality due to its high temporal resolution regarding neural activation patterns, relative low cost, high portability and few associated risks to the user

[2, 3]. EEG signals are measured as potential differences over time between an active electrode and reference electrode placed on the scalp. Brain signals occur as electric oscillations of neuronal populations and can be classified according to their frequency, also referred to as brain rhythms. Well known frequency bands include delta (δ , 0.5 – 3Hz), theta (θ , 4 – 7Hz), alpha (α , 8 – 12Hz), beta (β , 13 – 30Hz), and gamma (γ , 30 – 100Hz) [3]. Possible measurement configurations for EEGs can range from as minimal as three electrodes (one active, one reference and one ground electrode) to large multi-channel configurations comprising of 128 up to 256 active electrodes [12]. Nowadays, the electrode placement on the scalp complies to standardized and frequently applied systems such as the 10-20 standard [13] or higher-density, yet somewhat lesser used EEGs like 10-10 [14], or 10-5 systems [15].

Types of BCIs

Current BCIs come in a variety of different design possibilities owing to their respective purpose of use. Moreover, in order to interpret users intent, BCIs need to obtain control signals i.e. patterns of brain activity that can be used for communication. Over the course of research a number of physiological phenomena of brain signals have been decoded enabling the BCI to interpret users intentions, some of which are listed below along with their main features (Table 1). A detailed discussion of the presented control signals has been presented in [3].

Table 1: Summary of control signals (adapted from [3])

Signal	Physiological phenomena	Number of choices	Training	Information transfer rate
Visual evoked potentials (VEP)	Brain Signal modulations in the visual cortex	High	No	60-100 bits/min
Slow cortical Potentials (SCP)	Slow voltages shift in the brain signals	Low (2 or 4, very difficult)	Yes	5-12 bits/min

Signal	Physiological phenomena	Number of choices	Training	Information transfer rate
P300 evoked potentials	Positive peaks due to infrequent stimulus	High	No	20-25 bits/min
Sensorimotor rhythms (SMR)	Modulations in sensorimotor rhythms synchronized to motor activities	Low (2,3,4,5)	Yes	3-35 bits/min

Including the aforementioned control signals current BCIs can be largely categorized into three types: (i) directly controlled or indirectly controlled, (ii) synchronous (cue-paced) or asynchronous (self-paced) and (iii) exogenous and endogenous. The different types of BCI are presented in the table below (Table 2), by also listing the dedicated control signals as well as attributed advantages and disadvantages. Furthermore, it shall be noted that BCIs can also distinguished as dependent, i.e. peripheral (motoric-) actions from the user are needed to communicated, or totally independent of muscle activity whatsoever [5]. However, being very similar to the nature of exogenous and endogenous BCIs and exhibiting analogous advantages and drawbacks, they will not be particularly mentioned here.

Directly and indirectly controlled BCIs as “classical” paradigms bypass the natural outputs of the brain, e.g. peripheral nerves and muscles to directly interface with the mental activity of the brain through EEGs. Mapping controlled mental activity onto an artificial output channel, for example with sensorimotor imagery [16], can be used to obtain multi-valued control signals. However, the power of direct control comes at a price of apparent resource and control conflicts. Being limited in parallel conscious communication with conventional (manual) human-computer interface and the BCI, this may cause problems for the user. Besides, leaving the option for both, conscious control from the user and interpreted control from the BCI may create a conflict of resources.

In distinction to direct control, indirect BCIs are based on conscious modulation of brain activity through the exposure of external stimuli. The most documented and successfully applied method in this regard are P300 spellers and have been well adapted for EEG-based BCIs [5, 17, 18].

Table 2: Main differences between directly and indirectly BCI approaches.

BCI	Category	Paradigms	Advantages	Disadvantages	
Directly	Active	<ul style="list-style-type: none"> • Endogenous • Asynchronous 	<ul style="list-style-type: none"> • Mental tasks • SMR • SCP 	<ul style="list-style-type: none"> • Independent of any stimulation • Can be operated at free will • Useful for users with sensory organs affected • Suitable for cursor control applications • No requirement to wait for external cues • Offers a more natural mode of interaction 	<ul style="list-style-type: none"> • Very time-consuming training (months or weeks) • Not all users are able to obtain control • Multichannel EEG recordings required for good performance • Lower bit rate (20–30 bits/min) • Much more complicated design • More difficult evaluation
	Reactive	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous • Synchronous 	<ul style="list-style-type: none"> • P300 • SSVEP 	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal training • High bit rate (60 bits/min) • The user can avoid generating artifacts since they can perform blinks and other eye movements when brain signals are not analysed • Only one EEG channel required 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanent attention to external stimuli • May cause tiredness in some user • Does not offer a more natural mode of interaction
Indirectly	Passive	<ul style="list-style-type: none"> • Exogenous • Synchronous 	<ul style="list-style-type: none"> • Emotional states 	<ul style="list-style-type: none"> • Direct communication with technical system • Offers the most natural mode of interaction • Can improve performance of other BCI types 	<ul style="list-style-type: none"> • One-trial emotion recognition, requires high accuracy rate • Highly subjective towards: <ul style="list-style-type: none"> • user characteristics • environmental influences

Being a subset of directly and indirectly controlled BCIs recent research efforts have proposed to further categorize into *active*, *reactive* and *passive* BCIs, allowing for additional application possibilities [19, 20]. Active and reactive BCIs derive their outputs from brain activity either dependently by user control (active) or independently through external stimulation (passive) and therefore matching the template of directly or indirectly controlled BCIs. Passive BCIs, as a third type, create an implicit communication interface i.e. the user does not try to control his brain activity and instead assimilates to an input which can be used to adapt control or applications towards the user's affective state [21]. Nonetheless, distinct frontiers between the different subcategories may yet be difficult to establish. Prominent applications of implicit and explicit interaction include, amongst others, adaptive automation, affective computing and video games.

Exogenous and endogenous BCIs distinguish one another from the nature of signals used as an input. Whereas exogenous BCI uses external stimuli such as visual or auditory evoked potentials (VEP or AEP, respectively) to induce neural activity, endogenous BCI is based on self-regulation of brain rhythms, i.e. does not require any external stimuli [22]. The advantage of using endogenous over exogenous BCIs results from the restriction of exogenous BCIs to present predefined control choices instead of voluntary cursor control in a two-dimensional space, as in the case of an endogenous BCI. Relying on internal brain signal regulation also benefits to applications for users with advanced stages of ALS who show sensory impairments.

Synchronous and asynchronous BCI approaches rely on different data processing modalities as the basis of operation. Synchronous interfaces allow user interaction only in fixed time windows, specified by the BCI (system initiation). Most BCI systems use evoked responses with determined stimulus onset and duration time as a trigger for initiation, therefore making exogenous control interfaces a suitable candidate for synchronous configurations. However, synchronous paradigms also allow even endogenous inputs to be used when precise correlation is not needed [23]. Another advantage of synchronous interfaces is that they simplify the design and evaluation of the signal by simply disregarding any brain activity outside the set time window and mental activity is known in advance as associated with specific cues [24]. Asynchronous interfaces do not make use of time windows, hence the user performs a mental task to trig-

ger the interaction (user-initiation). This allows for self-paced interaction and thus offering a more natural mode of communication in comparison to its synchronous counterpart. Nonetheless, because of the continuous analysis of brain signals endogenous inputs require high recognition rates for mental tasks to be performed to avoid “false positive” errors. For general-purpose-problems, asynchronous interfaces show promising results but for interactions involving discrete selections in a timed window, synchronous paradigms are best suited [23].

Signal Enhancement: Artifact Reduction

Regarding the non-linear, noisy nature of EEG signals, they pose additional challenges to be dealt with to increase the performance of BCIs. Signal contaminations, also referred to as artifacts, can be of various origin and can be broadly classified into two classes: non-physiological (or technical) artifacts and those of physiological nature. Artifacts of non-physiological nature include power-line interference, changes in electrode impedances, etc., whereas the physiological artifacts are usually associated with ocular, muscular and heart activity, hence referred to as electrooculography (EOG), electromyography (EMG) and electrocardiography (ECG) artifacts respectively [25]. EOG artifacts are caused by eye movements or blinking each of which produces distinct amplitude patterns over brain signals. Electrocardiography artifacts result from rhythmic heart muscle contractions and introduce cyclic signal patterns in the EEG. Finally, EMG signal disturbances occur with muscular activity and can have large impacts on the EEG signal quality. Research has shown, that at particular locations of the scalp, i.e. frontal, temporal and occipital regions, EEG signals can even be surpassed by EOG and/or EMG activity [26, 27].

Handling noise sources can be approached in several ways and the choice of method will often depend on the nature of the artifact aimed to be reduced. Among simple methods exist artifact avoidance and artifact rejection which refer to ways and means to obtain cleaner signals by, for instance, asking the subject not to move or blink throughout the experiments, or having an expert system looking at parts of the signal to discard [28]. More effective approaches are those of automated artifact detection algorithms to deal with inherent epoch

contamination, given that artifact amplitudes are high enough. Common stochastic methods for removing artifacts are Blind Source Separation (BSS), Principal or Independent Component analysis (PCA, ICA), Canonical Correlation Analysis (CCA) as well as linear filtering and regression models [3]. Besides, deterministic methods such as Empirical Mode Decomposition (EMD) and wavelet transform (WT) have been successfully utilized for EMG and partially EOG rejection [25, 29, 30]. Results show that the performance of artifact correction methods strongly depend on the level of contamination and of the fundamental EEG signal source configurations and therefore need to be chosen carefully. In comparison to rejection methods, artifact removal intends to remedy contaminated signals while keeping the underlying neurological phenomenon intact.

Signal Processing: Emotion Recognition Algorithms

The fundamental aim of EEG-based BCI is to turn mental activity into command outputs for a computer to carry out the user's intent. Popular approaches in achieving this aim are the use of classification algorithms (e.g. neural networks) in comparison to lesser used regression models (e.g. classical statistical analysis) [31]. Given the nature of a BCI as a pattern recognition system, it discriminates sets of brain patterns into different classes according to its features (or targets). These features are derived from inherent signal properties containing discriminative information to reflect similarities from a particular class and distinguishes it from other classes. In point of fact, the overall performance rate of a BCI depends on the effective combination of both, feature extraction and classification methods.

Over the course of research many methods to extract features from EEG data sets have been thought up which can be largely categorized into four groups: (i) *spatial*, (ii), *time-frequency*, (iv) *statistical*, and others (v). Because brain signals are often measured through multiple channels, not all collected information from selected channels may be relevant for the extraction of features. Dimension reduction techniques such as principal component analysis (PCA) or independent component analysis (ICA) may become applicable to sort out notoriously redundant and extract relevant features by also reducing the

computational load. Other approaches divide signals into small segments to estimate their individual parameters. Nevertheless, the length of the segment often affects the accuracy of estimated features, thus aggravating classification results [3]. The following Tables 3 and 4 outline some of the most frequently used feature extraction and selection algorithms for BCIs by also listing inherent properties and BCI applications. Presented material has been partially adopted from [3] and further extended.

One of the key factors for the classification performance of acquired data subsets is feature selection. In this process, irrelevant and redundant features are removed by retaining a crucial set of features sufficient enough to make a good classification possible. Besides, it inherently reduces the data dimensionality which has the positive effect of accelerating the classification process as well as to produce a more compact classification rule [48]. A set of common feature selection methods and their attributed characteristics is listed in Table 3 and partly adapted from [3]. Individual operation principles will not be presented here.

Table 3: Summary of feature extraction methods according to their category.

Cat.	Advantages	Disadvantages	Applications
Dimension reduction	Principal Component Analysis (PCA)		[32]
	<ul style="list-style-type: none"> • Linear transformation • Set of possibly correlated observations is transformed into a set of uncorrelated variables • Optimal representation of data in terms of minimal mean-square-error • Valuable noise and dimension reduction method. PCA requires that artifacts are uncorrelated with the EEG signal 	<ul style="list-style-type: none"> • No guarantees always a good classification • Standardized data, i.e. mean is zero and the unbiased estimate of variance is unity, is required to work properly • Has problems of removing higher order correlation and interdependencies of variables. 	
	Independent Component Analysis (ICA)		[33,34]
	<ul style="list-style-type: none"> • Splits a set of mixed signals into its sources • Mutual statistical independence of underlying sources is assumed • Powerful and robust tool for artifact removal. Artifacts are required to be independent from the EEG signal 	<ul style="list-style-type: none"> • May corrupt the power spectrum • Scale of resulting is not the same as original data • May lead to local minimum solution in praxis 	

Cat.	Advantages	Disadvantages	Applications
Spatial	Common Spatial Filter (CSP)		[35]
	<ul style="list-style-type: none"> • Spatial filter designed for 2-class problems. Multiclass extensions exist • Good result for synchronous BCIs. Less effective for asynchronous BCIs 	<ul style="list-style-type: none"> • Its performance is affected by the spatial resolution. Some electrode locations offer more discriminative information for some specific brain activities than others 	
Temporal	AutoRegressive (AR)		[36,37]
	<ul style="list-style-type: none"> • Spectrum model • High frequency resolution for short time 	<ul style="list-style-type: none"> • Not suitable for non-stationary signals • Optimal model order is not known a priori • It is readily susceptible to heavy biases and even large variability 	
	Matched Filtering (MF)		[38,39]
	<ul style="list-style-type: none"> • Detects a specific pattern on the basis of its matches with predetermined known signals or templates • Suitable for detection of waveforms with consistent temporal characteristics 	<ul style="list-style-type: none"> • Computational cost, especially when computed at multiple scales 	
	Higher-Order Crossings		[40]
	<ul style="list-style-type: none"> • Ability to recognize nonlinear couplings between phases, i.e. distinguishes between superimposed frequencies • Noise suppression 	<ul style="list-style-type: none"> • Highly dependent on the dominance of certain frequency in a specific sub-band of the whole frequency spectrum 	
Fast Fourier Transform		[41]	
<ul style="list-style-type: none"> • Good tool for stationary signal processing • It is more appropriate for narrowband signal, such as sine wave • It has an enhanced speed over virtually all other available methods in real-time applications 	<ul style="list-style-type: none"> • Weakness in analysing non-stationary signals such as EEG • Weak spectral estimation and cannot be employed for analysis of short EEG signals • Suffers from large noise sensitivity, and it does not have shorter duration data record 		
Short Time Fourier Transform (STFT)		[42]	
<ul style="list-style-type: none"> • Suitable for time-frequency analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Trade-off between time and frequency resolution 		

Cat.	Advantages	Disadvantages	Applications
Spectral	Wavelet Transform (WT)		[43,44]
	<ul style="list-style-type: none"> Provides both frequency and temporal information Suitable for non-stationary signals It has a varying window size, being broad at low frequencies and narrow at high frequencies 	<ul style="list-style-type: none"> May pose high computational and memory requirement Needs proper mother wavelet selection 	
	Power Spectral Density (PSD)		[45]
	<ul style="list-style-type: none"> Only requires a finite sample data to generate a value Easy implementation 	<ul style="list-style-type: none"> Sensitive towards outliers Trade-off between spectral resolution of bias and variance of the estimate 	
Statistical	Analysis of Variance (ANOVA)		[46]
	<ul style="list-style-type: none"> Avoids α-error accumulation in hypothesis testing Does not perform multiple tests Interactions between more than one factor or independent variable can be revealed 	<ul style="list-style-type: none"> Must satisfy sphericity assumption in a repeated measures ANOVA design 	
	Statistical Features (SF)		[47]
	<ul style="list-style-type: none"> Very simple to implement Various statistical features can be computed (mean, variance, 1st & 2nd difference, standard deviation) 	<ul style="list-style-type: none"> Very prone to noisy data and outliers 	

Table 4: Summary of feature selection methods.

	Advantages	Disadvantages	Applications
Feature selection	Genetic Algorithm (GA)		[49, 50]
	Solves problems with multiple solutions	Possible premature convergence High resource consumption	
	Fisher Projection (FP)		[51]
	Minimizes within-class variance and maximizes inter-class variance	Can only be applied to full rank data Prior PCA computing may be necessary	
	Sequential Forward Selection (SFS)		[52]
	Requires less computation than SBS	Suboptimal methods Once a feature is retained, in cannot be discarded; nesting problem (SFS)	

Advantages		Disadvantages	Applications
Feature selection	Sequential Backward Selection (SBS)		[53]
	Works best when the optimal feature subset has a large number of features	Suboptimal methods Nesting problem	
	Sequential Floating Forward Search (SFFS), modified versions of SFS/SBS		[54]
	Based on <i>plus l-take away r</i> algorithm Partially overcome the deficiencies of SFS/SBS Flexible backtracking capabilities	Outperformed by other selection methods when dealing with problems of higher complexity	

For real-time (on-line) applications, a general objective is to keep computational loads minimally by classifying more emotions with fewer electrode channels used. With regard to emotion recognition algorithms, yet most systems rely on offline simulations, some of which are summarized in Table 7, comparing feature extraction types and classification methods by the emotion types recognized and achieved accuracy. To date, there are many developed approaches towards emotion classification, however, the most used algorithms can be divided into four categories: (i) *linear* and (ii) *nonlinear classifiers*, (iii) *neural networks*, (iv) *combinations of classifiers*. Given the brevity of this chapter, individual descriptions and analysis will not be provided here.

In general, linear, as compared to nonlinear classifiers usually exhibit superior robustness when handling emotion data sets due to the reduced number of parameters to specify [3]. This reduces the chance of over-fitting the data especially when the knowledge about the data is limited and tune parameters cannot be well estimated. Noisy data and outliers may decrease the signal quality significantly for which even linear systems can fail. Regularization, at this point, may help to bound the impacts of noise and outliers, as well as reducing the classifier complexity [3]. However, facing large data sets where little is known about its properties, nonlinear methods are better suited finding underlying data structure. Popular linear classification methods, amongst others, include (Bayesian) Linear Discriminant Analysis ([B]LDA), Fisher Discriminant Analysis (FDA) and Support Vector Machines (SVMs) [33]. In learning nonlinear decision boundaries between classes, various methods have been developed and applied for various types of BCIs. Frequently used nonlinear classifiers in EEG-

BCI are: k-nearest neighbours (k-NN), learning vector quantisation (LVQ), kernel SVMs, quadratic discriminant analysis (QDA), Mahalanobis distance (MD) and higher order crossings (HOC). Information about their respective description and application can be retrieved from works summarized in Table 5.

Another powerful tool for finding nonlinear decision boundaries of classes are so called *artificial neural networks*, ANN, and essentially mimicking the human brain structure of interconnected neural nets to process information. The most common application of neural networks is that of supervised classification with the MultiLayer Perceptron (MLP) being the most popular architecture [31]. Despite the popularity of MLP, several other neural network architectures have been developed based on various approaches, e.g. LVQ, Fuzzy ARTMAP, Radial Basis Function (RBF) and Multiple Back-Propagation (MBP) methods [31, 69].

Although most research efforts have investigated in single unit classifiers, recent trends show increased interest in assembling different classifiers in various ways. Novel classifier combination strategies propose cascading translation algorithms to reduce error margins, class voting, or meta-classification which are referred to as Boosting, Voting and Stacking, respectively [31].

Table 5: Accuracy of classifiers in offline **emotion recognition** based BCI.

Protocol	Data Set	Pre-processing	Features	Classification	Accuracy	Ref.
Auditory	Pre-labelled emotional music	4 emotions	1-100 Hz band-pass, 60 Hz notch, EOG	ASVM	92.73±2.09%	[55, 56]
				MLP	69.69%	
		4 emotions on valence/arousal model	Low passed Normalized Artifact reduction (EMG)	ANOVA SFS SBS PCA Fisher	LDA kNN MLP	~ 80% for all classifiers Up to 92% with feature reduction
4 emotions	STFT, 50% hanning window	PSD ASM12	Multi-class SVM	Valence: 94.86±1.76% Arousal: 94.43±2.12% All: 90.52±2.16%	[58]	

Protocol		Data Set	Pre-processing	Features	Classification	Accuracy	Ref.
Visual	Affective faces	5 emotions on valence/ arousal scale	Band-pass but-terworth	SF WT HOC	QDA	62.3%	[59]
					kNN	67.81%	
					SVM	83.33%	
					MD	<50%	
		4 emotions	Not mentioned	SF	NN	individual fea- tures: 49.17% - 85.00% Combination: 50.83% - 90.00%	[60]
	Affective pictures	3 emotions	Band-pass 4-45Hz, Lapla- cian reference signal	STFT	TBM		[61]
ST				QDA	76.66%	[62]	
IAPS	6 emotions	Not mentioned	None	MLP	Arousal: 96.58% Valence: 89.93%	[63]	
Guided imagery technique [60]	8 emotions	Normalization + Smoothing	Fisher PSD	DFA QDF	80% - 90% for different subsets	[64, 65]	
			SFFS SFFS-FP (hybrid)	DFA QDF	81.25% for all 8 emotions		
IAPS	6 emotions	Not mentioned	None	MLP	Arousal: 96.58% Valence: 89.93%	[66]	
Audio-visual	IAPS & IADS	4 emotions	Band-pass limited to α and β frequencies + PCA	Alpha/ beta ratio band power	FDA	Modality: 82.1% Arousal: 92.3% Valence: 92.3%	[67]
		6 emotions	SL + Normalization	WT SF	kNN	79.14%	[68]
					LDA	74.52%	
	Induced by movie clips	6 emotions	Normalized for each emotion	None	kNN	71.6%	[69]
DFA					74.3%		
Multimodal	Multi-modal	5 emotions	50 Hz low-pass filter	SF	SVM	41.7%	For 5 emo- tions For 3 emo- tions
					NN	31.7%	
					SVM	66.7%	
					NN	63.9%	
		4 emotions	Not mentioned	FFT, WT, PCA, SF	NN	67.7%	[71]

Future Trends

Given the pace of research and technical advances in processing and translation of brain signals, there is incredible potential for EEG-based BCIs to be embracing new user groups with new application possibilities in the future. However, near term developments are yet likely remain focused on the ‘classical’ purpose of BCIs, i.e. the direct accomplishment of user-oriented tasks in which the BCI is the primary interface of interaction or directly support the task the user is performing without BCI interaction [2]. Advances in sensor technologies, analysis algorithms, multi-aspect, brain sensing, artificial intelligence, computing algorithms and environment through pervasive technologies, will make future task-oriented BCIs capable of collecting and analysing brain data for prolonged periods and are anticipated to become ascendant in many aspects of life [72].

Although not being entirely new, recent endeavours have shown the various possibilities of ‘fusing’ BCI methods, modalities, or entire BCIs, in an effort to enhance accuracy, speed and robustness of BCI systems [73]. Ideally, an effective way for hybrid BCIs or *hBCIs* is to combine all possible control channels decisions and weighting the contribution of each modality to form a general output, i.e. an estimation of the user’s intent. In estimating the weights, supervision signals such as mental states (e.g. attention level, tiredness) and physiological parameters (e.g. muscular fatigue) can be used as control organs. Preliminary studies in this regard have been recently reviewed by [74] to develop *hBCIs* introducing multiple brain signals alone or in combination with other biosignals. As outlined in [73,74] current trends reveal a strong tendency towards *self-adapting* (h)BCIs in which the user can dynamically switch between interaction channels he/she thinks is best or through the intelligent recognition of the BCI to adapt itself by means of mental or cognitive state recognition, automatic choice of EEG phenomena, etc.

Yet, the most prevalent user-group encouraged from the inherent need of assistive technologies are moderately to severely disabled individuals suffering from neurological neuromuscular impairments. Areas of intensive research for these people include communication and development, control, assistive products (AP), motor substitution and motor recovery [73]. An example for communication and development is the use of EEG-based BCIs in autism research

helping children with autism spectrum disorder to interact with their environment and simultaneously studying their mental and cognitive processes to improve intervention programs [74]. Other examples include P300-based speller applications with binary decisions made by the BCI, the control of wheelchairs or ‘helper’ robots, games and virtual realities as well as for cognitive diagnostics and rehabilitation [23].

Another recently illuminated area of research involves the recognition of the user’s cognitive processes and mental states (e.g. tiredness, mental workload, attention as well as stress level) in an attempt to make the assistive BCI more reactive and less cognitively demanding for the user. As an example, interaction complexity of the interaction can be adapted by the onset of high mental workload or stress level recognized by the BCI or can use switching mechanisms to allow for alternative interaction pathways (e.g. muscle-based) to take over. First steps in this direction have been attempted by [75] and [76] evaluating and computing stress-related emotional states to be applied in (Passive-ss)BCIs, respectively.

Recommendations

Considering the complexity of an EEG-based BCI as a whole and the various technical and challenges associated to employing BCI control for real-world tasks, making predictions and recommendations is a difficult endeavour. Nonetheless, in summarizing this work, we can arrive at a number of observations and recommendations to be potentially considered in future BCI designs and research associated.

Identifying the particular roles of modalities in a multi-modal hybrid BCI approach and estimating the reliability of each channel can lead to a more naturally adapting design. Error-related potentials, when reliably recognized and corrected, can be used to reduce the weights associated with each channel, and thus potentially improving the performance and adaptivity of the BCI system. Also, when changes in the system configuration or adaptations of algorithms have been performed, offline training data from previous training and test sessions can be used to verify possible enhancements by comparing the old against the new system performance.

In P300 studies, it appears worthwhile to investigate in possible variations of event-related potentials (ERPs) when using identical stimuli in different emotional states, recognized by the BCI. It may occur that stimuli responses are identical in supposedly different mental states or they may alter greatly. To this end, it is also interesting to find out fundamental user-related differences between ERPs, input modalities, and the like.

Passive-BCIs reveal potential to be used 'outside' laboratory conditions to obtain information about the cognitive processes and mental states directly associated with the users environment. Feeding back this information to control channels or using it to improve the information transfer rates can be beneficially for any type of BCI.

Other, more general recommendations include the encouragement of interaction with other research groups and fields. Embracing opportunities to share data, software, results, experience, knowledge and active communication should be identified earlier. Furthermore, it is highly recommended for research groups to address identified needs and expectations of specified target groups through extensive testing in field settings to learn fundamental and inherent challenges when dealing with real-world environments.

References

- [1] Picard, R.W. and J. Klein, Computers that recognise and respond to user emotion: theoretical and practical implications. *Interacting with Computers*, 2002. 14(2): p. 141-169.
- [2] Allison, B.Z., et al., *Towards Practical Brain-Computer Interfaces: Bridging the Gap from Research to Real-World Applications*. 2012: Springer.
- [3] Nicolas-Alonso, L.F. and J. Gomez-Gil, Brain Computer Interfaces, a Review. *Sensors*, 2012. 12(2): p. 1211-1279.
- [4] Shepherd, G.M., *Neurobiology*. 1988: Oxford University Press.
- [5] Wolpaw, J.R., et al., Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*, 2002. 113(6): p. 767-91.
- [6] Rached, T.S. and A. Perkusich, Emotion Recognition Based on Brain-Computer Interface Systems. *Brain-Computer Interface Systems - Recent Progress and Future Prospects*. 2013.

- [7] Mellinger, J., et al., An MEG-based brain-computer interface (BCI). *NeuroImage*, 2007. 36(3): p. 581-593.
- [8] Schalk, G. and E.C. Leuthardt, Brain-Computer Interfaces Using Electrocorticographic Signals. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, 2011. 4: p. 140-154.
- [9] Santhanam, G., et al., A high-performance brain-computer interface. *Nature*, 2006. 442(7099): p. 195-198.
- [10] Schwartz, A.B., et al., Brain-Controlled Interfaces: Movement Restoration with Neural Prosthetics. *Neuron*, 2006. 52(1): p. 205-220.
- [11] Jaszewski, G., et al., Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 2003. 20(1): p. 479-488.
- [12] Teplan, M., Fundamentals of EEG measurement. *Measurement science review*, 2002. 2(2): p. 1-11.
- [13] Klem, G.H., et al., The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 1999. 52: p. 3-6.
- [14] Chatrian, G.E., E. Lettich, and P.L. Nelson, Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. *American Journal of EEG Technology*, 1985. 25(2): p. 83-92.
- [15] Oostenveld, R. and P. Praamstra, The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 2001. 112(4): p. 713-719.
- [16] Blankertz, B., et al., The non-invasive Berlin Brain-Computer Interface: fast acquisition of effective performance in untrained subjects. *Neuroimage*, 2007. 37(2): p. 539-50.
- [17] Blankertz, B., et al., The BCI competition 2003: Progress and perspectives in detection and discrimination of EEG single trials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2004. 51(6): p. 1044-1051.
- [18] Sellers, E.W. and E. Donchin, A P300-based brain-computer interface: Initial tests by ALS patients. *Clinical Neurophysiology*, 2006. 117(3): p. 538-548.
- [19] Zander, T., et al., Enhancing Human-Computer Interaction with Input from Active and Passive Brain-Computer Interfaces, in *Brain-Computer Interfaces*, D.S. Tan and A. Nijholt, Editors. 2010, Springer London. p. 181-199.

- [20] 15th International Conference on Human-Computer Interaction, HCI International 2013, 2013.
- [21] George, L. and A. Lécuyer. An overview of research on “passive” brain-computer interfaces for implicit human-computer interaction. in International Conference on Applied Bionics and Biomechanics ICABB. 2010. 2010.
- [22] Kleber, B. and N. Birbaumer, Direct brain communication: Neuroelectric and metabolic approaches at Tübingen. *Cognitive Processing*, 2005. 6(1): p. 65-74.
- [23] Tan, D.S. and A. Nijholt, *Brain-Computer Interfaces: Applying Our Minds to Human-Computer Interaction*. 2010: Springer.
- [24] Tsui, C. and J. Gan, Asynchronous BCI Control of a Robot Simulator with Supervised Online Training, in *Intelligent Data Engineering and Automated Learning - IDEAL 2007*, H. Yin, et al., Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 125-134.
- [25] Fatourehchi, M., et al., EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey. *Clinical Neurophysiology*, 2007. 118(3): p. 480-494.
- [26] Vaughan, T.M., et al., EEG-based communication: Analysis of concurrent EMG activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998. 107(6): p. 428-433.
- [27] Fatourehchi, M., et al., EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey. *Clinical Neurophysiology*, 2007. 118(3): p. 480-494.
- [28] Vigário, R.N., Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1997. 103(3): p. 395-404.
- [29] Safieddine, D., et al., Removal of muscle artifact from EEG data: comparison between stochastic (ICA and CCA) and deterministic (EMD and wavelet-based) approaches. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2012. 2012(1): p. 1-15.
- [30] Mammone, N., F. La Foresta, and F.C. Morabito, Automatic artifact rejection from multichannel scalp EEG by wavelet ICA. *IEEE Sensors Journal*, 2012. 12(3): p. 533-542.
- [31] Lotte, F., et al., A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces. *J Neural Eng*, 2007. 4(2): p. R1-R13.
- [32] Lin, C.J. and M.H. Hsieh, Classification of mental task from EEG data using neural networks based on particle swarm optimization. *Neurocomputing*, 2009. 72(4-6): p. 1121-1130.

- [33] Li, K., et al. Single trial independent component analysis for P300 BCI system. 2009.
- [34] Flexer, A., et al., Using ICA for removal of ocular artifacts in EEG recorded from blind subjects. *Neural Networks*, 2005. 18(7): p. 998-1005.
- [35] Grosse-Wentrup, M. and M. Buss, Multiclass common spatial patterns and information theoretic feature extraction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2008. 55(8): p. 1991-2000.
- [36] Krusienski, D.J., D.J. McFarland, and J.R. Wolpaw, An evaluation of autoregressive spectral estimation model order for brain-computer interface applications. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2006. 1: p. 1323-1326.
- [37] Wang, J., et al. Feature extraction of brain-computer interface based on improved multivariate adaptive autoregressive models. 2010.
- [38] Krusienski, D.J., et al., A μ -rhythm matched filter for continuous control of a brain-computer interface. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2007. 54(2): p. 273-280.
- [39] Brunner, C., et al., Improved signal processing approaches in an offline simulation of a hybrid brain-computer interface. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010. 188(1): p. 165-173.
- [40] Hosseini, S.A., et al. Higher order spectra analysis of EEG signals in emotional stress states. 2010.
- [41] Kim, M.K., et al., A review on the computational methods for emotional state estimation from the human EEG. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013. 2013.
- [42] Yuan-Pin, L., et al., EEG-Based Emotion Recognition in Music Listening., 2010, *IEEE Trans. Biomed. Engineering*. p. 1798-1806.
- [43] Bostanov, V., BCI competition 2003 - Data sets Ib and IIb: Feature extraction from event-related brain potentials with the continuous wavelet transform and the t-value scalogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2004. 51(6): p. 1057-1061.
- [44] Mason, S.G. and G.E. Birch, A brain-controlled switch for asynchronous control applications. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2000. 47(10): p. 1297-1307.

- [45] Murugappan, M., et al., An investigation on visual and audiovisual stimulus based emotion recognition using EEG. *International Journal of Medical Engineering and Informatics*, 2009. 1(3): p. 342-356.
- [46] Allison, B.Z., et al., *Towards Practical Brain-Computer Interfaces: Bridging the Gap from Research to Real-World Applications*. 2012: Springer.
- [47] Wang, X.-W., D. Nie, and B.-L. Lu, EEG-Based Emotion Recognition Using Frequency Domain Features and Support Vector Machines, in *Neural Information Processing*, B.-L. Lu, L. Zhang, and J. Kwok, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 734-743.
- [48] Hall, M.A., Correlation-based Feature Selection for Discrete and Numeric Class Machine Learning, in *Proceedings of the Seventeenth International Conference on Machine Learning 2000*, Morgan Kaufmann Publishers Inc. p. 359-366.
- [49] Dal Seno, B., M. Matteucci, and L. Mainardi. A genetic algorithm for automatic feature extraction in P300 detection. 2008.
- [50] Fatourechi, M., G.E. Birch, and R.K. Ward, Application of a hybrid wavelet feature selection method in the design of a self-paced brain interface system. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2007. 4.
- [51] Doynov, P., J. Sherwood, and R. Derakhshani. Classification of imagined motor tasks for BCI. 2008.
- [52] Dias, N.S., et al., Feature selection on movement imagery discrimination and attention detection. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2010. 48(4): p. 331-341.
- [53] Lakany, H. and B.A. Conway, Understanding intention of movement from electroencephalograms. *Expert Systems*, 2007. 24(5): p. 295-304.
- [54] Townsend, G., B. Graimann, and G. Pfurtscheller, A comparison of common spatial patterns with complex band power features in a four-class BCI experiment. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2006. 53(4): p. 642-651.
- [55] Yuan-Pin, L., et al. Support vector machine for EEG signal classification during listening to emotional music. in *Multimedia Signal Processing, 2008 IEEE 10th Workshop on*. 2008.
- [56] Lin, Y.P., et al. Multilayer perceptron for EEG signal classification during listening to emotional music. 2007.
- [57] Wagner, J., J. Kim, and E. André. From physiological signals to emotions: Implementing and comparing selected methods for feature extraction and classification. 2005.

- [58] Wang, X.-W., D. Nie, and B.-L. Lu, EEG-Based Emotion Recognition Using Frequency Domain Features and Support Vector Machines, in *Neural Information Processing*, B.-L. Lu, L. Zhang, and J. Kwok, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 734-743.
- [59] Petrantonakis, P.C. and L.J. Hadjileontiadis. EEG-based emotion recognition using hybrid filtering and higher order crossings. 2009.
- [60] Yuen, C.T., et al., Effectiveness of statistical features for human emotions classification using EEG biosensors. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, 2013. 5(21): p. 5083-5089.
- [61] Savran, A., et al., *Emotion Detection in the Loop from Brain Signals and Facial Images*, 2006.
- [62] Khalili, Z. and M.H. Moradi. Emotion recognition system using brain and peripheral signals: Using correlation dimension to improve the results of EEG. 2009.
- [63] Haag, A., et al., Emotion Recognition Using Bio-sensors: First Steps towards an Automatic System, in *Affective Dialogue Systems*, E. André, et al., Editors. 2004, Springer Berlin Heidelberg. p. 36-48.
- [64] Clynes, M., *Sentics: the touch of emotions*. 1977: Anchor Press.
- [65] Healey, J.A., *Wearable and Automotive Systems for Affect Recognition from Physiology*. 2000: Massachusetts Institute of Technology, Department of Electrical Engineering and Computer Science.
- [66] Picard, R.W., E. Vyzas, and J. Healey, Toward machine emotional intelligence: Analysis of affective physiological state. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2001. 23(10): p. 1175-1191.
- [67] Oude Bos, D. EEG-based emotion recognition - The Influence of Visual and Auditory Stimuli. in *Capita Selecta (MSc course)*. 2006. University of Twente.
- [68] Murugappan, M., R. Nagarajan, and S. Yaacob. Comparison of different wavelet features from EEG signals for classifying human emotions. 2009.
- [69] Nasoz, F., et al., Emotion recognition from physiological signals using wireless sensors for presence technologies. *Cognition, Technology & Work*, 2004. 6(1): p. 4-14.
- [70] Takahashi, K. Remarks on SVM-based emotion recognition from multi-modal bio-potential signals. 2004.
- [71] Ishino, K. and M. Hagiwara. A feeling estimation system using a simple electroencephalograph. 2003.

- [72] Lance, B. J., et al., Brain-Computer Interface Technologies in the Coming Decades. Proceedings of the IEEE, 2012. 100(Special Centennial Issue): p. 1585-1599.
- [73] Millán, J. D. R., et al., Combining brain-computer interfaces and assistive technologies: State-of-the-art and challenges. Frontiers in Neuroscience, 2010. 4(SEP).
- [74] Pfurtscheller, G., et al., The hybrid BCI. Front Neurosci, 2010. 4: p. 30.
- [75] Atencio, A.C., et al. Computing Stress-Related Emotional State via Frontal Cortex Asymmetry to be Applied in Passive-ssBCI. 2014.
- [76] Atencio, A., et al. EEG Evaluation During Emotional State Elicited by Unpleasant Sounds to be Applied in BCI. in Proceedings of the Fifth International Brain-Computer Interface Meeting 2013 2013. Graz University of Technology.

Toward a Hybrid Brain-Computer Interface

Anibal Cotrina¹, Javier Castillo¹, Malte Trauernicht¹, Maria Dolores P. de Souza², Andre Ferreira¹ and Teodiano Bastos¹

¹ Post-Graduate Program in Electrical Engineering.

² Post-Graduate Program in Psychology.

Federal University of Espirito Santo, Vitória, Brazil.

E-mail: tfbastos@ele.ufes.br

Abstract

Brain-computer interface (BCI) provides a direct connection between the user's brain signals and a computer, generating an alternative channel of communication that does not involve the traditional way as muscles and nerves. A BCI defines a new input modality of human-computer interface (HCI), which could substitute or add up to other input modalities like manual input. In order to improve the accuracy of BCIs, subjects can perform simultaneous or sequential tasks typically used in two BCI approaches in a "hybrid" condition that combines both BCIs. Hence, in a hybrid BCI, two types of BCI systems can be combined. Careful hybridization allows to successfully integrate otherwise impractical BCI control into a practical HCIs. In this chapter a combination of two tasks is introduced which could inspire BCI systems that are more accurate than conventional BCIs, especially for users who cannot attain the accuracy adequate for effective communication.

Keywords: *BCI, hybrid BCI, passive-BCI, reactive-BCI, SSVEP-BCI, emotion-based BCI.*

Introduction

Although presenting many advantages, BCI systems do not work for all users [1], specifically when moving from controlled laboratory conditions to highly varying real-world situations. Also, most current BCIs are highly susceptible to emotional states experienced by their users, since emotion plays major role in perception, memory and attention, rational decision making, and in human-machine interaction [2]. An integration of the existing knowledge about factors that influence a BCI performance into a model of BCI-control was presented in [3]. Four different aspects that contribute for BCI-control were suggested: 1) individual characteristics of the BCI user, which include physiological, neurological and psychological factors; 2) characteristics of the BCI that comprises hardware and software components; 3) type of feedback and instruction, including feedback modality, presentation within each modality and instruction that is provided prior to the training; and 4) the BCI-controlled application, which can range from simple two-choice to multiple-choice paradigms for communication, neuro-prosthetic control, and clinical applications. A new perspective on BCI has emerged [4], which suggests that not only voluntary self-regulated signals can be used as input, but also involuntary signals might tell us something about the state of the BCI user (e.g. the emotional and cognitive state). It is assumed that relevant features from these involuntary signals (also referred to as passive signals) can be extracted and used to adapt the recognition algorithms of the BCI. In sum, the knowledge of the emotional state influences brain activity patterns allowing the BCI system to adapt its recognition algorithms aiming the efficient interpretation of the user's intentions.

In order to improve the accuracy of BCIs, subjects can perform simultaneous or sequential tasks typically used in two BCI approaches (like well known steady state visual evoked potential (SSVEP) or emotion based BCI) in a "hybrid" condition that combines both BCIs. So, in a hybrid BCI, two types of BCI systems can be combined. In [5] a categorization of BCIs into three types was proposed: 1) active-BCIs whose outputs derive from brain activity, and is directly and consciously controlled by the user, therefore being independent of external events; 2) reactive-BCIs whose outputs derive from brain activity arising in reaction to external stimulation and is indirectly modulated by the user; and 3)

passive-BCIs whose outputs derive from implicit information on the actual user mental state and arises arbitrarily without the purpose of voluntary control. The first two categories derive their outputs for controlling, and application and the last one derive its output to improve human-environment interaction or human-machine interaction. The performance of reactive-BCI and active-BCI decreases when the user becomes stressed or bored, for example, because BCI technology is prone to errors due to the changes in emotional states of the user. However, one could use these errors as well as the information about the emotional state of the user as potential data of a passive-BCIs; in order to build a hybrid BCI. A passive-BCI fuses BCI technology with cognitive monitoring, providing valuable information about the user's intentions, the situational interpretations and mainly the emotional state. But, how does the computer recognize human emotional state? Affective computing studies and develops systems that can recognize, interpret, process, and even simulate human emotions. Efficiently recognized human emotion states can be used to provide the user a natural way to control the BCI. This way, machine learning is necessary for feature based recognition of emotional states [6], and, careful hybridization can allow successfully integrating otherwise impractical BCI control into HCIs.

The objective of this chapter is to introduce how the combination of tasks could inspire hybrid BCI systems that are more accurate than conventional BCIs, especially for users who cannot attain accuracy adequate for effective communication. In this sense, BCI is defined and categorized before to present a definition of hybrid BCI. Next, a hybrid BCI that combine SSVEP-BCI with Emotional-based BCI is described. Finally, open questions and challenges are discussed.

Brain-computer interface

Brain-computer interfaces are new technology that could help to restore useful functions to people severely disabled by a wide variety of devastating central nervous system (CNS) and neuromuscular disorders and to enhance functions in healthy individuals [7]. A BCI is a system that measures CNS activity and converts it into artificial output that replaces, restores, enhances, supplements, or improves natural CNS output and thereby changes the ongoing interactions

between the CNS and its external or internal environment [8]. A BCI records brain signals, extracts particular features from them, and translates the features into new artificial outputs that act on the environment or on the body itself. The output could replace natural output that has been lost for injury or disease, and help to restore lost natural output of someone with a spinal cord injury whose limbs are paralyzed. Also, it could enhance natural CNS output of someone who is engaged in a task that needs continuous attention, and supplement natural neuromuscular output of a subject who is able to control a robotic arm. In this sense, recent years have seen BCI applications as a novel and promising new channel of communication, control and entertainment not only for people with disabilities but also for healthy people. All mental activity (for example, decision making, intending to move, and mental arithmetic) is accompanied by excitation and inhibition of distributed neural structures or networks. It produces various phenomena that can be measured using appropriate sensing technology. Consequently, it can base a BCI on electrical potentials, magnetic fields, or metabolic/hemodynamic recordings. Electrical potential measurements include action and field potentials which can be recorded through invasive and non-invasive techniques. Non invasive techniques are given by Electroencephalographic (EEG) and Magnetoencephalographic (MEG). Hemodynamic measurements include functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron emission tomography (PET), and functional nearinfrared brain monitoring (fNIRS). Because of its high time resolution, noninvasiveness, ease of acquisition, and low cost, EEG-based BCI is the preferred method in current BCI works. The type of mental activities and their corresponding EEG signals are termed as electrophysiological sources of control and the main sources are given by sensorimotor rhythms [9], slow cortical potentials [10], the P300 event-related potential [11] and event-related potentials [12] like SSVEP.

BCI categorization

The classical BCIs can be divided into directly and indirectly controlled BCIs, according to direct communication or conscious modulated way, respectively. Also, there are other ways to characterize BCIs. Thus, BCIs can be di-

vided into dependent BCI, that employs brain signals that depend on muscle activity, and independent BCI, that does not “depend” on muscle activity to generate the crucial brain signals. In accordance with the way to record the signal, BCIs can be divided into invasive and non-invasive. BCIs in classical assessment occupy the role of providing information that is either reactively, in which conscious control depend on external stimuli; or actively, in which conscious control arise independently of external influences. What is not covered by classical notions, however, is information that is not consciously sent by the user, spanning a large fraction of implicit user state. In this chapter a recent categorization proposed by [5] is adopted, that adds to active and reactive classical categories, an important category for non-consciously information. These will be outlined in the following.

- **Active-BCI.** Active-BCIs have outputs derived from brain activity, which are directly and consciously controlled by the user, therefore being independent of external events. Active BCIs are based on users actively performing cognitive tasks, such as motor imagery (e.g. imagined movement of the left hand or the right foot), imagined word association and mental calculation. After the brain signals have been classified, they are translated into a system command, such as turn left or right, stop or continue. The match between mental task and resulting navigation action is often arbitrary, violating the aim for intuitive navigation controls.
- **Reactive-BCI.** Reactive-BCIs have outputs derived from brain activity arising in reaction to external stimulation, which are indirectly modulated by the user. Reactive BCIs in general are event driven and measure brain responses to visual, tactile or auditory (probe) stimuli. These responses can be modulated by the user through focusing attention to the stimulus of interest. The disadvantage is that the user depends on external cues to give a command. The P300 and SSVEP are both features that can be elicited in the EEG by focusing attention to a specific stimulus.
- **Passive-BCI.** Passive-BCIs have outputs derived from implicit information on the actual user mental state, which arises arbitrarily without the purpose of voluntary control. Traditionally, passive BCIs are aimed at detecting changes in a cognitive states or an (affective) user state that spontaneously occurs during task execution. This type of BCI is mainly

applied to enhance or facilitate other tasks or interactions and not so much for voluntary control. A broad spectrum of cognitive states can be accessed with passive BCIs [5]. This includes latent cognitive state (such as fatigue, vigilance, visual attention, or some emotional state) and temporary cognitive events (such as surprise, decision-making load, or perception of user/machine errors like error potentials (ErrP) [13]).

Hybrid-BCI

A hybrid-BCI is assembled by a collection of BCI systems that work together to provide a communication pathway between the human brain and a computer. It could combine active, reactive, and passive BCIs. Currently, it can be found hybrid BCIs composed by two, that are combined simultaneously or sequentially. In the simultaneous case both systems process the EEG signals in parallel. In the sequential case the output of one system is used as the input of the other one. Hybrids BCIs must include at least one component that fulfills the following basic BCI criteria: provide volitional control, rely on brain signals, provide feedback, and work in on-line mode [17, 18]. Other components could fulfill criteria as: improve bandwidth, confirm selections, or turn external stimuli off when is not needed. This last criterion, known as brain-switch” is commonly used when the user does not intend to send a command [21].

Although presenting many advantages, BCI systems have not reached the universality, because they do not work for all users, specifically when moving from controlled laboratory conditions to highly varying real-world situations. One way to solve this problem is by developing a Hybrid-BCI, because one BCI might convey the user intent if another BCI cannot. Combination of tasks could improve the accuracy of an interface for users who cannot attain accuracy adequate for effective communication [19]. A review of the current state of the art and possible future developments, while discussing the main research issues in these four areas can be found in [20]. Hybrids active-reactive, active-passive, and passive-reactive BCIs are described below.

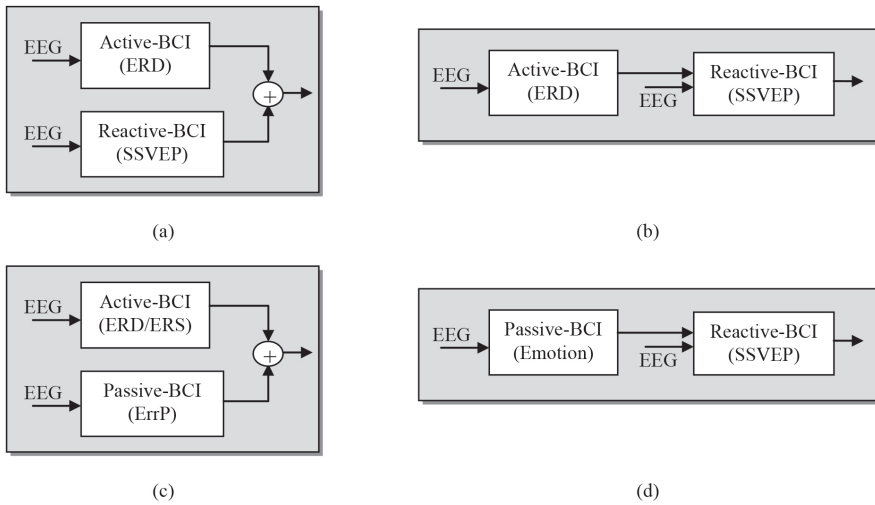


Figure 1: Some examples of hybrid BCIs. (a) Simultaneous Active-reactive. (b) Sequential active-reactive BCI (c) Simultaneous active-Passive BCI. (d) Sequential passive-reactive BCI.

- **Active-reactive BCI** It is composed by an active-BCI that can be based on motor imagery and a reactive-BCI that can be based on SSVEP or P300. In [19], a BCI that identifies imagined movements by using event-related (de)synchronization (ERD/ERS) technique and a BCI that identify the SSVEP pattern the visual attention of the user are combined simultaneously (see Figure 1(a)). In [21], a BCI based on motor imagery works as brain-switch because its output turns on/off the SSVEP stimuli of a reactive-BCI that is used to control an orthosis. Turning off the SSVEP stimuli decreases the false positive rate because it avoids user sends unintended commands. (See Figure 1(b)).
- **Passive-reactive BCI** Figure 1(d) shows a Hybrid-BCI that combines sequentially a passive-BCI based on emotional components identification and a BCI based on SSVEP. Identifying of user's emotional state could improve or maintain the accuracy rate of the reactive-BCI. The system can update the parameters of reactive-BCI when a specific emotional state, like stress, is detected.
- **Active-passive BCI** One of such hybrid BCIs is given by the combination of an active-BCI based on motor imagery and a passive-BCI based

on ErrP. Computing of ERD/ERS and detecting of user's error potentials are performed simultaneously [22]. ErrP detection was used to filter out the erroneous responses of the system.

- **Multimodal HCI** A BCI system is able to be combined with another assistive technology as an interface based on electromyogram signals (EMG) or conventional interface like a keyboard, giving rise to multimodal interface. One can debate if this type of system should be defined as hybrid BCI. Although many authors use the term hybrid BCIs if at least one of the input signals must be a signal recorded directly from the brain [5], [19], [17]; in the rest of this chapter, this kind of interfaces will be called as multimodal HCI system. Figure 2(a) shows a simultaneous multimodal HCI in which heart rate data recorded during simulated wheelchair control in an immersive virtual environment. A tetraplegic patient had to “move” a wheelchair in a virtual street by using brain commands. In particular, movement through the virtual street was controlled by mentally induced EEG [23]. Figure 2(b) shows a sequential multimodal HCI in whis the user turn on/off an SSVEP stimuli generator via eye gaze [18].

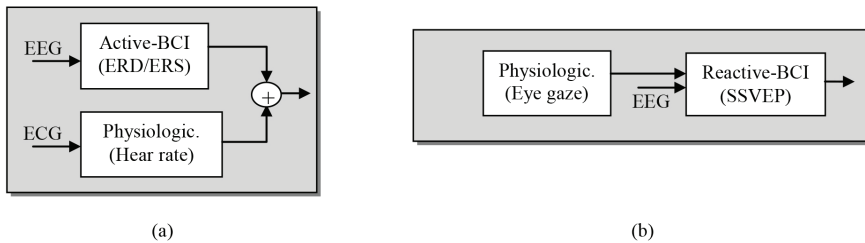


Figure 2: Multimodal HCIs. (a) Simultaneous multimodal HCI. (b) Sequential HCI.

A Hybrid BCI based on SSVEP and Emotional BCI

As shown in Figure 3, in this hybrid BCI the reactive BCI and the passive BCI are given by a BCI based on SSVEP and a BCI based on emotional components, respectively. The BCI based on SSVEP detects and translates the

elicited evoked potential from EEG signals registered at occipital region into a command. Simultaneously the BCI based on emotional components identification provides to the computer information about the emotional state of the user by monitoring EEG signals on the frontal brain region. The system is then switched to a “passive mode” when the success rate of SSVEP decreases due to the emergence of an specific component of emotional state, like stress. In this mode, some parameters of SSVEP could be adjusted in order to maintain or recovering the accuracy. The results are promissory, because the accuracy of the SSVEP-BCI can be recovered using techniques that enhance the searching of the SSVEP peak in the amplitude or frequency response that can be used when some emotional state was detected. These techniques are described below.

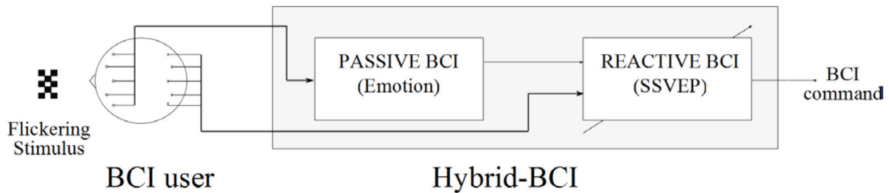


Figure 3: Sequential hybrid BCI based on SSVEP and Emotional BCI.

BCI based on SSVEP

An event related potential (ERP) used in many BCI systems is the visual evoked response (VEP). This potential occurs involuntarily in response to a visual stimulus can be measured over brain occipital areas. Steady-State VEP or SSVEP is a periodic response elicited by repetitive presentation of a visual stimulus, with the same fundamental frequency as that of the flickering stimulus as well as its harmonics [12]. Due to its outputs depend on a set external stimulus; BCI based on SSVEP is categorized as a reactive BCI [5]. To send a command, user is asked to gaze at particular flickering stimulus. Then, the increase in the SSVEP amplitude at the frequency of the stimulus is detected in the EEG signals, which are further processed, classified and translated into a control commands [24], [25], [26], [27].

However, it is well known that BCIs, like SSVEP-based BCIs, are not suitable for all users [28], [29], [30]. As there is a high variability in the signals recorded between sessions or between subjects, and even within sessions (mostly due to changes in context), an initial system calibration used for detecting patterns in brain activity is necessary. The adaptation of the SSVEP-based BCI to the user could be achieved changing some parameters of the BCI after evaluating the accuracy rate or the internal state of the user. Two ways to recover the accuracy of SSVEP are presented below: 1) Adjusting the Amplitude of the SSVEP; and 2) Adjusting the Frequency of the SSVEP response, considering a sampled frequency and a stimulus flickering frequency.

- **Amplitude of the Response adjustment.** The amplitude of the SSVEP response of the EEG signals depends on the quantity of samples employed to perform the FFT transform. Figure 4(a) shows the normalized amplitude spectra corresponding to these different ways using Hamming window. If $n = 200$ samples (corresponding to 1 s of data length) are considered, then the amplitude of the response is weak. So, this kind of response will be more affected with changes in the user mental states. The response becomes more robust when more samples are considered. Thus, SSVEP response peak will be strong when 800 samples (corresponding to 4 s) are employed. In this sense, one way to maintain the SSVEP potential amplitude could be achieved through adjusting the data length of each trial. The number of samples increases the data and the processing time, so this assessment maintains the success rate, but reduces the information transfer rate. In practice, the length of the samples is determined by a window function.

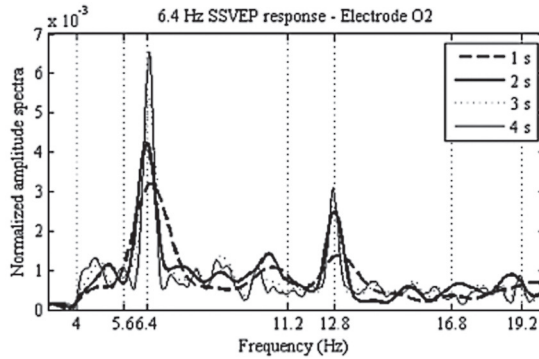


Figure 4: Normalized amplitude spectra corresponding to different data lengths of the EEG signal of the electrode O2 when the frequency of the stimulus was 6.4 Hz.

- Searching frequency adjustment.** The frequency corresponding to amplitude of peaks in the frequency domain is compared with stimuli flickering frequencies to determine which stimulus was chosen by the subject. However, it is common that the frequency of the peak (fundamental or harmonic) is slightly different to the stimulus frequency, or other peaks appear at frequency domain as shown in Figure 5. To solve this problem, Power Spectral Density Analysis (PSDA), which involves processing in the frequency domain, was used to perform automatic recognition of SSVEP responses of the target stimulus. If there is a peak in the same frequency of the stimulus, the error will be zero. If the error is not zero, the ratio will be small if the amplitude is high, and at different frequencies, the error will be small. In this case, f_k and f_h could be adjusted. The power spectral density analysis around the stimulus frequency is given by:

$$S_k = \frac{mP(f_k)}{\sum_{i=-m/2}^{m/2} P(f_k + if_r)}, \quad (1)$$

usually expressed in *dB*; m is number of samples around the stimulus frequency, and f_r is the frequency resolution which depends on the Fourier transformation. $P(f_k + if_r)$ is the power density around the stimulus frequency. In this study $m = 60$ was considered. So, given k -th stimulus frequency f_k , the closer peak response frequency f_h , and the magnitude

of the peak frequency $P(f_k)$, the following ratio of proportion was used. It is given by:

$$rate = \frac{|f_k - f_h|}{P(f_k)}. \quad (2)$$

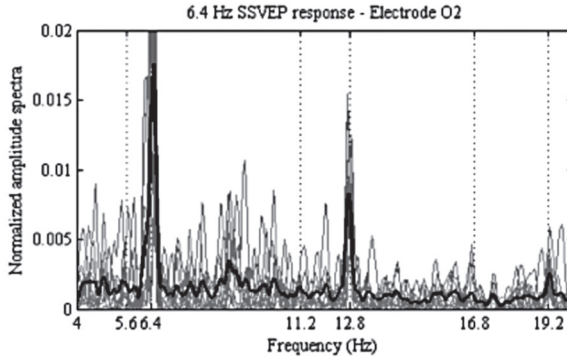


Figure 5: Normalized amplitude spectra SSVEP responses corresponding to ten trials (gray) and its average curve (black) of the EEG signal of the electrode O2 when the frequency of the stimulus was 6.4 Hz.

BCI based on Emotional Components

In psychology, emotion is often defined as a complex state of feeling that results in physical and psychological changes that influence the mental states and behavior [31]. Emotionality is associated with a range of psychological phenomena including temperament, personality, mood and motivation. But, how can a computer recognize human emotional states? Affective computing studies and develops systems that recognize, interpret, and process human emotions [32]. Currently, many affective computing techniques are being developed to recognize human emotions based on face expressions [33], physiological reactions like skin conductance [34] or electroencephalography (EEG) [35], [36]. In the case of EEG signals, the asymmetry of the frontal lobe, given by the variation of the alpha band power, is significantly associated with human emotional states in which, high alpha band power in the right hemisphere is associated to nega-

tive emotional states while high power in the left hemisphere is associated with positive emotional states [37], [38].

- **Evaluation of Emotional States.** How does the volunteer evaluate their emotional state? According to factors of theory of emotion study [39] there is evidence that three dimensions, called basic emotional components dimensions, are necessary and sufficient to define any emotional state. To report its internal feeling states, volunteers always fill-out a self-assessment form, in order to report this subjective state based on three independent basic emotions, whose values comprising dependent dimensions: 1) valence, which ranges from pleased to displeased; 2) arousal, which ranges from calming to exciting; and 3) dominance, which ranges from the uncontrolled and insecurity to controlled and dominant. Table 1 shows the mean and the standard deviations of the dimension values of some emotion terms considered as stress-related emotion of N subjects.

Table 2: Stress-related emotional states in terms of valence, arousal and dominance (adapted from [39]).

Term	N	Valence		Arousal		Dominance	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Aggressive	28	0.41	0.30	0.63	0.25	0.62	0.24
Irrited	29	-0.58	0.16	0.40	0.37	0.01	0.40
Hate	28	-0.56	0.16	0.59	0.29	0.13	0.34
Hostiled	29	-0.42	0.31	0.53	0.36	0.30	0.32
Angry	29	-0.51	0.20	0.59	0.33	0.25	0.39
Enraged	29	-0.44	0.25	0.72	0.29	0.32	0.44
Cold anger	30	-0.43	0.29	0.67	0.27	0.34	0.44
Hostiled	30	-0.24	0.31	0.42	0.35	0.09	0.38
Frustrated	27	-0.64	0.18	0.52	0.37	-0.35	0.30
Distressed	27	-0.61	0.17	0.28	0.46	-0.36	0.21
Embarrassed	29	-0.46	0.30	0.54	0.26	-0.24	0.40
Upset	30	-0.63	0.20	0.30	0.39	-0.24	0.24
Tense	30	-0.33	0.35	0.58	0.32	-0.11	0.39

These mean values were plotted in a three dimensional valence-arousal-dominance space shown in Figure 6. One can see that all points but the point corresponding to aggressive emotional state, are clustered in a region of the space.

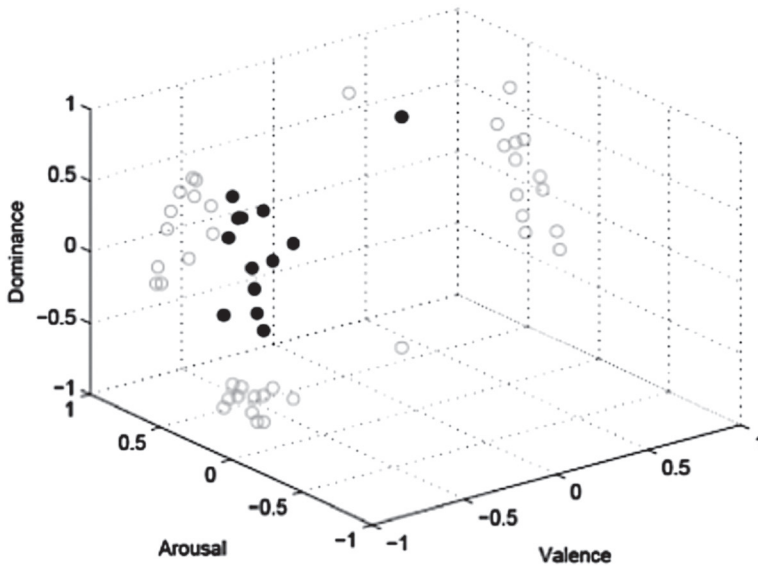


Figure 6: Mean values (black circles) of stress related emotions terms at three dimensional space with the corresponding projections (blue circumferences) at arousal-valence, valence-dominance and arousal-dominance planes.

The self-assessment manikins (SAM) scale is used to self evaluate the user emotional state (See Figure 7). The SAM scale is a non-verbal pictorial assessment technique that directly measures basic emotions (pleasure, arousal, and dominance) associated with a person's affective reaction to a wide variety of emotional stimuli. This scale is rated along a 9-point of each basic emotion [40]. In order to compare results obtained using the SAM scale with values of Table 1, normalize into +1 and -1 scale must be performed.

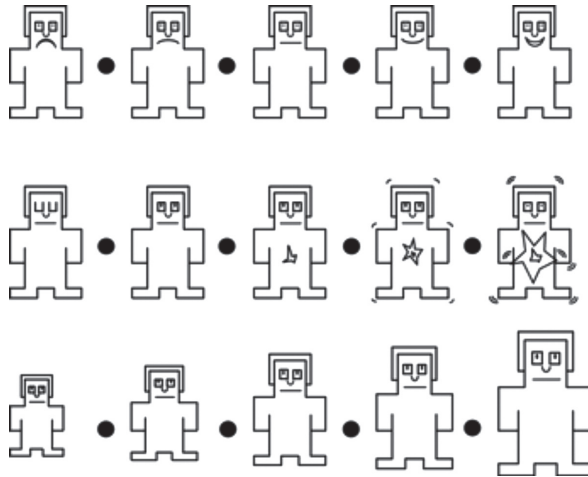


Figure 7: Self-assessment SAM scales for levels of valence (above), arousal (middle), and dominance (below). Adapted from [40].

- **Computation of the Basic Emotions** Although three basic emotion emotions is being used to assess a specific emotion, in this section algorithms to compute arousal and valence are described. Both values can be used to modify BCI based on SSVEP parameters. Beta waves are related to an alert state of mind, whereas alpha waves are more dominating a relaxed person. Current research works have shown a relation between alpha activity and brain inactivation, which also leads to the same conclusion. Hence, the beta/alpha ratio could therefore been interesting indication of the state of arousal the subject is in. On the other hand, psychological research has shown the importance of the difference between the two cortical hemispheres. Left frontal inactivation is an indicator of a withdrawal response, which is often related to a negative emotion [37]. Frontal electrodes (usually F3 and F4) are the most used for looking for the alpha activity, as they are located above the dorso-lateral pre-frontal cortex. Although the energy of the alpha and/or beta rhythms are difficult to measure, some researchers suggest that it could compute the hemispherical activation differences as indication of affective valence in one trial.

Thus, in [41], the arousal value was computed from the beta/alpha ratio as:

$$arousal = \frac{\alpha_{F3} + \alpha_{F4}}{\beta_{F3} + \beta_{F4}}$$

and valence value was calculated as:

$$valence = \frac{\alpha_{F4}}{\beta_{F4}} - \frac{\alpha_{F3}}{\beta_{F3}}$$

Compute the components of emotion through brain rhythms using the above equations would be of great importance as it could directly modify the parameters of the reactive interface using the outputs of the passive interface. Otherwise, it would have to find another way to characterize an emotion, also based on alpha and beta rhythms.

Open Questions and Challenges

The question whether BCI technology could be applied in a useful way for a broader sense of HCI can thus be answered positively. At least the framework here presented of passive-reactive hybrid BCIs leads to a new and more efficient way of interaction between human and machine. Future works should assess different combinations of input signals, possibly involving three or more signals. One of the great challenges in hybrid BCI research is identifying the best combinations of signals to accomplish desired goals. The optimal combination probably differs considerably across users and, in some situations, a BCI might not be the best input mechanism. For a more comprehensive evaluation of hybrid BCIs, factors including system complexity, cost, user workload have to be evaluated.

The work described here explored only the possibility that a hybrid BCI could improve accuracy, and thereby universality. However, information transfer rate (ITR) depends on the number of selections per minute and the number of selections available, as well as accuracy. New categories and combinations for hybrid BCIs are very exciting, but other future directions should be considered

too. No work has addressed training with hybrid BCIs, which could improve performance, reduce user's workload, and enable combinations of two (or more) approaches that would be unfeasible for novice users. Because some hybrid BCIs would probably be more difficult to use, usability should also be explored through questionnaires and perhaps EEG or other indices of workload or frustration. Demographic information might help identify the best BCI approach and parameters for each user. Alternate classification parameters and mechanisms could also be explored. A hybrid BCI also opens up new questions regarding feedback. How should the BCI inform subjects of their performance with two different systems? [19], [17], [18]. On the other hand, studies should consider measures of mental workload, application of methods from the human factors, ergonomics, and neuro ergonomics to hybrid BCI research in order to this research more from controlled laboratory conditions to highly varying real-world situations to benefit people with motor disabilities. Aspect such as mental demands, physical demands, temporal demands, performance, effort and frustration are used for evaluated mental workload [42].

On the other hand, a suitable human-machine interaction can be proposed, in which HCI based on a hybrid-BCI can be complemented with additional elements, as shown in Figure 8. The Re-classifier monitors the accuracy of the reactive-BCI, the autonomous interface take control of the machine when the accuracy of the BCI is low by sending commands, like "Stop the machine", "Return to previous stage" or "Return to the starting point", to a control system. The switch is activated by the re-classifier.

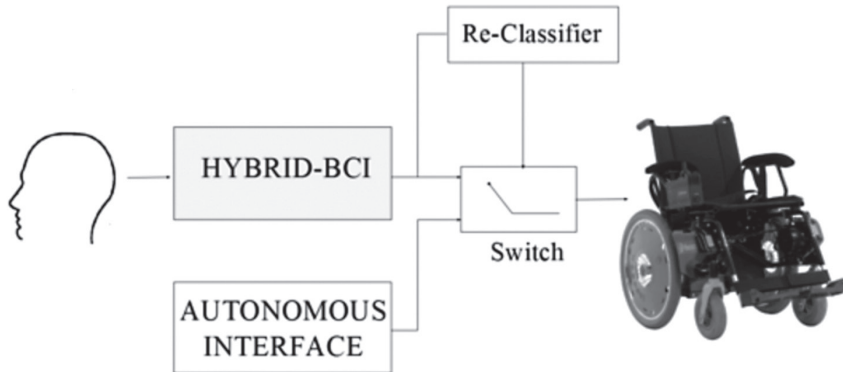


Figure 8: Human computer interaction composed by Hybrid BCI and autonomous interface.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge the financial funding from FAPES/CNPq (Process 53666038/2011), and thank CAPES agency for scholarship support.

References

- [1] Guger C, Edlinger G, Harkam W, Niedermayer I, Pfurtscheller G. "How many people are able to operate an EEG-based brain-computer interface (BCI)?," *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 11, no. 2, pp. 145-147, 2003.
- [2] Picard RW. "Affective computing: From laughter to IEEE," *Affective Computing, IEEE Transactions on*, vol. 1, no. 1, pp. 11-17, 2010.
- [3] Müller KR, Neuper C, Kubler A, Blankertz B. "A model of bci-control," in *5th International BCI conference*, 2011.
- [4] Nijboer F, Carmien SP, Leon E, Morin FO, Koene RA, Hoffmann U, "Affective brain-computer interfaces: Psychophysiological markers of emotion in healthy persons and in persons with amyotrophic lateral sclerosis," in *Affective Computing and Intelligent Interaction and Workshops, 2009. ACII 2009. 3rd International Conference on*, Sept 2009, pp. 1-11.

- [5] Zander TO, Kothe C, Welke S, Roetting M. “Enhancing human-machine systems with secondary input from passive brain-computer interfaces,” in 4th International BCI conference, 2008.
- [6] Picard RW, Vyzas E. “Toward machine emotional intelligence: Analysis of affective physiological state,” *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 23, no. 10, pp. 1175-1191, 2001.
- [7] He B, Gao S, Yuan H, Wolpaw, JR. “Brain computer interfaces,” in *Neural Engineering*, Bin He, Ed., pp. 87-151. Springer US, 2013.
- [8] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. “Brain-computer interfaces for communication and control,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 6, pp. 767-791, Junho de 2002.
- [9] Wolpaw JR, McFarland, D, Neat G, Forneris C. “An EEG-based brain-computer interface for cursor control,” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol.78, no. 3, pp. 252-259, 1991.
- [10] Birbaumer N, Kubler A, Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kaiser J, Iversen I, Kotchoubey B, Neumann N, Flor H. “The thought translation device (ttt) for completely paralysed patients,” *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 8, no. 2, pp. 190-193, Jun 2000.
- [11] Farwell LA, Donchin E, “Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 70, no. 6, pp. 510-523, 1988.
- [12] Middendorf M, McMillan G, Calhoun G, Jones K, “Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response,” *IEEE transactions on rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 8, no. 2, pp. 211-214, 2000.
- [13] Pierre W, Ferrez, Millan JR. “Error-related eeg potentials generated during simulated brain-computer interaction,” *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol.55, no. 3, 0 2008.
- [14] Zander TO, Kothe C. “Towards passive brain-computer interfaces: applying brain-computer interface technology to human-machine systems in general,” *Journal of neural engineering*, vol. 8, no. 2, 2011.
- [15] Muller SMT, Celeste WC, Bastos TF, Sarcinelli M. “Brain-computer interface based on visual evoked potentials to command autonomous robotic wheelchair,” *Journal of Medical and Biological Engineering*, vol. 30, no. 6, pp. 407-415, 2010.

- [16] Atencio AC, Benevides AB, Ferreira A, Bastos TF. “Eeg evaluation during emotional state elicited by unpleasant sounds to be applied in bci,” in Proceedings of the Fifth International Brain-Computer Interface Meeting 2013:Defining the Future. Graz University of Technology, 2013, pp. 166-167.
- [17] Pfurtscheller G, Allison B, Brunner C, Bauernfeind G, Solis-Escalante T, Scherer R, Zander TO, Mueller-Putz G, Neuper C, Birbaumer N. “The hybrid BCI,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 4, 2010.
- [18] Muller-Putz G, Leeb R, Millan JR, Horki P, Kreiling A, Bauernfeind G, Allison B, Brunner C, Scherer R. “Principles of hybrid brain-computer interfaces,” in *Towards Practical Brain-Computer Interfaces, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering*, pp. 355–373. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [19] Allison B, Brunner C, Kaiser V, Muller-Putz G, Neuper C, Pfurtscheller G, “Toward a hybrid brain-computer interface based on imagined movement and visual attention,” *Journal of neural engineering*, vol. 7, no. 2, 2010.
- [20] Millan JR, Rupp R, Mueller-Putz G, Murray-Smith R, Giugliemma C, Tangermann M, Vidaurre C, Cincotti F, Kubler A, Leeb R, Neuper C, Mueller KR, Mattia D. “Combining brain-computer interfaces and assistive technologies: State-of-the-art and challenges,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 4, no. 161, 2010.
- [21] Pfurtscheller G, Solis-Escalante T, Ortner R, Linortner P, Muller-Putz. “Self-paced operation of an SSVEP-Based orthosis with and without an imagery-based “brain switch:” a feasibility study towards a hybrid BCI,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 18, no. 4, pp. 409–414,2010.
- [22] Ferrez PW, Millan JR. “Simultaneous Real-Time Detection of Motor Imagery and Error-Related Potentials for Improved BCI Accuracy,” in *Proceedings of the 4th International Brain-Computer Interface Workshop and Training Course, 2008*,pp. 197-202.
- [23] Pfurtscheller G, Leeb R, Friedman D, Slater M. “Centrally controlled heart rate changes during mental practice in immersive virtual environment: A case study with a tetraplegic,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 68, no. 1, pp. 1-5, 2008.
- [24] Wang Y, Wang R, Gao X, Hong B, Gao S. “A practical VEP-based brain-computer interface,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 14, no. 2, pp. 234-239, 2006.
- [25] Gao X, Xu D, Cheng M, Gao S. “A BCI-based environmental controller for the motion-disabled,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation enginee-*

ring: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 11, no. 2, pp. 137-140, 2003.

[26] Cheng M, Gao X, Gao S, and Xu D. “Design and implementation of a brain-computer interface with high transfer rates,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 49, 2002.

[27] Muller-Putz G, Scherer R, Brauneis C, Pfurtscheller G. “Steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based communication: impact of harmonic frequency components,” Journal of neural engineering, vol. 2, no. 4, pp. 123-130, 2005.

[28] Guger C, Allison B, Hintermueller C, Prueckl R, Grosswindhager B, Kapeller C, and Edlinger G. “Poor performance in SSVEP BCIs: are worse subjects just slower?” Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, vol. 2012, pp. 3833-3836, 2012.

[29] Guger C, Allison B, Grosswindhager B, Prueckl R, Hintermuller C, Kapeller C, Bruckner M, Krausz G, Edlinger G. “How many people could use an SSVEP BCI?” Frontiers in neuroscience, vol. 6, 2012.

[30] Allison B, Luth T, Valbuena D, Teymourian A, Volosyak I, Graser A. “BCI demographics: how many (and what kinds of) people can use an SSVEP BCI?” IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 18, no.2, pp. 107–116, 2010.

[31] Panksepp J, “The affective brain and core consciousness: how does neural activity generate emotional feelings?” in Handbook of emotions, vol. 3rd, pp. 47-67+. Guilford Press, 2008.

[32] Picard RW, “Affective computing: challenges,” International Journal of Human-Computer Studies, vol. 59, 2003.

[33] Bassili J, “Emotion recognition: the role of facial movement and the relative importance of upper and lower areas of the face.,” Journal of personality and social psychology, vol. 37, no. 11, pp. 2049-2058, 1979.

[34] Picard RW, Vyzas E, Healey J. “Toward machine emotional intelligence: analysis of affective physiological state,” IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 23, 2001.

[35] Bastos TF, Ferreira A, Atencio AC, Arjunan S, Kumar D. “Evaluation of feature extraction techniques in emotional state recognition,” in Intelligent Human Computer Interaction (IHCI), 2012 4th International Conference on, Dec 2012, pp. 1-6.

- [36] Atencio AC, Ferreira A, Bastos TF, Menezes MLR, Pereira CE. “Reconhecimento de componentes emocionais no eletroencefalograma para aplicações em interfaces cérebro-computador,” in Congresso Brasileiro de Automacao, 2012, pp. 519–526.
- [37] Davidson RJ, “Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion,” *Brain and cognition*, vol. 20, no. 1, pp. 125-151, 1992.
- [38] Davidson RJ, “Cerebral asymmetry and emotion: Conceptual and methodological conundrums,” *Cognition & Emotion*, vol. 7, 1993.
- [39] Russell JA, Mehrabian A. “Evidence for a three-factor theory of emotions,” *Journal of Research in Personality*, vol. 11, 1977.
- [40] Bradley M, Lang P. “Measuring emotion: the Self-Assessment manikin and the semantic differential,” *Journal of behaviour therapy and experimental psychiatry*, vol.25, no. 1, pp. 49-59, 1994.
- [41] Giraldo S, Ramirez R. “Brain-activity-driven real-time music emotive control,” in *Proceedings of the Fifth International Brain-Computer Interface Meeting 2013: Defining the Future*. Graz University of Technology, 2013.
- [42] Kuehn KA, Chourasia AO, Wiegmann DA, Sesto ME, “Effects of orientation on workload during touch screen operation among individuals with and without disabilities,” *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, vol. 57, no. 1, pp. 1580-1584, 2013.

Sensory Substitution and Mobility Aids for Visually Handicapped People

M. C. Pereira¹, F. Kassab Jr.² and E. A. Batista³

¹ Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS, Brazil.

² Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

³ Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

E-mail: maurocp@gmail.com

Abstract

Sensory substitution systems work by using a sensory modality to gather information normally acquired by another sense, and can be used in different applications, such as equipment for virtual reality, telesurgery, in proprioception of artificial limbs and prosthesis, as an additional input channel for fighter jet pilots, as orientation for navy divers in deep ocean, and the focus here, to improve the life of handicapped people. Techniques for input channels are discussed, several works are cited, and at the end, a system using electrotactile stimulation to pass visual information for blind people is described.

Keywords: *Sensory substitution, visual aids, blindness.*

Introduction

According to CIF 2001 of WHO (World Health Organization), and ISO standard 9999, assistive technology or “technical aid” is “*any product, instrument, strategy, service and practices, used by handicapped or elderly people,*

specifically done or generally available to prevent, compensate or neutralize a handicap or disadvantage and to improve the autonomy and quality of life of individuals". WHO mentions that *"technologies such as wheelchairs, prostheses, mobility aids, hearing aids, visual aids, and specialized computer software and hardware increase mobility, hearing, vision and communication capacities, allowing the people with a loss in functioning to be better able to live independently and participate in their societies."* Here we show some of the ones created over the years, both usual equipments in the commercial market, as well ones still under research and development, which can be used as assistive technology.

Sensory substitution (SS) occurs when a sensory modality (e.g. vision) is used to gather information normally acquired by another modality (e.g. audition). It has been used for a long time, especially when deaf people do lip reading or blind people use their touch to replace vision, mainly when reading Braille characters. In these cases training is necessary because contrary to people's beliefs, the loss of one sense does not automatically improve the remaining ones. [4]

Since the first works of Bah-Y-Rita's group in the 60's to pass visual information to blind people using touch, several groups in the world have been working to improve the life of visually handicapped people, developing basic research and SS equipments using touch [9], [10], [33], [41], [5], [18], [54], [73], [56], [6], [11], [8], [14], [47], [69], [70], [64], [65], [49], [54], or hearing like Meijer's The Voice [48], [68] and Amedi's EyeMusic [46], [45], [1]. They also try to replace hearing by touch [61], developing visual prosthesis towards an artificial retina [73], [20], [23] or even trying to directly stimulate the cerebral cortex.[23]

There are also groups studying SS for artificial proprioception for use in prosthesis, in virtual reality and telesurgery. [50], [5], [56], [61], [18], [24], [11], [60], [62]. Sensory substitution systems are also largely used in haptic research for telesurgery and for proprioception for use in prosthesis and orthosis in rehabilitation. SS systems are used even as additional information channel for fighter jet pilots tactile actuators (*tactors*) embedded in clothes of fighter jet pilots. Another technology that could be used for blind people is the projection of images at the retina of fighter jet planes, superposed over the regular image that the pilot sees, allowing for additional information channel that allows the pilot to literally look at the plane's panel when he turns his head. It uses low power lasers that could be used to people with age related macular degeneration, of

night blindness, for example, which requires more light than normally to excite its rods and cones. There already is projection on the helmets visor but projecting directly on the pilot's retina is more natural. It is called RSD, or Retinal Scanning Display, under development by the US company Micro Vision and University of Washington [37].

Systems to aid visual handicapped people can be classified into two groups, as electronic travel aids (ETA) and sensory substitution systems (SSS). ETA were designed to provide users additional information so vision impaired people wouldn't need to rely on simple long canes or seeing dogs, or depend on someone else's help. Several equipments and some researches are mentioned ahead.

Common Aids

Amongst the most used helping aids for the blind are low tech ones, like the long cane, Braille writing guides and guides to sign checks [15], [52]. Other equipments were more technological, like the Optacom and enhancing viewers. The Optacom, shown in Figure 1, used a mini-camera and pins that raised just like a Braille matrix. As it passed over a line of text it raised the corresponding pins, but users preferred to regular Braille, because it took too much training and was tiresome, because the formed image was of the regular letter, not the Braille equivalent. It also used to cost more than 4 thousand dollars.



Figure 1: Optacon [52], and the laser cane and its cover area [51].

For low vision patients, commonly used are image enhancers based on webcams or CMOS sensors, that send the image to be magnified at a computer

screen or a TV. Some look like transparency projectors, others have the form factors of computer mice. There are also software based enhancers that allow the use of computers, but do not fit the problem of reading printed material. There are several companies that make them, both in Brazil and abroad.

To allow blind people to use computers there are also programs to read text, like DosVox and Jaws, but they are not the focus of this chapter. Braille lines are commercially available to supply a whole line of text to the Braille user, but they are still too expensive. Each Braille character can cost more than 80 (eighty) dollars, so a complete 80-character line can cost a few thousand dollars [15], [52].

Other common devices are speaking watches, color markers for identifying clothes, raised material like compasses, watches, rulers, speaking calculators and color readers.

The Laser Cane and the Polaron were made by Nurion Industries of Pennsylvania, it is a regular long cane with a laser distance estimator, shown in figure 1. Similar to sonar, it sends a signal and measures the time till it comes back, estimating the distance. There are three laser beams to detect obstacles in the floor, at waist level and head level. The same company also makes the Polaron, in the flash light form, similar to use to the laser cane, but based on ultrasound.

The MOWAT sensor is similar to Polaron, also in the flash light format.

The Sonic Guide is a system composed of glasses with attached ultrasound, created by Leslie Kay in 1984. It transfers visual information using sounds of different frequencies and more harmonics when the object is not plane. I.e., it emits different harmonics for different measured distances [37], [16].

The Voice is a system for completely blind people, that sends visual information via sounds of different frequencies, similar to the Sonic Guide, but it is portable. Horizontal distances are represented by tones of different frequencies, vertical ones are represented by longer stimulation time. The literature indicates good results for simple 2D images, but more complex images create a cacophony, difficult to perceive.

The Sonic Vision's KASPA and EyeMusic use the same principle of The Voice, sending visual information via acoustic stimulation. The trick for making a good SSD is in finding a mapping from visuals to sound that makes it easy to interpret what one is hearing. EyeMusic maps visual information by representing colors using different sounds (white = vocals, blue = trumpet, red =

reggae organ) and brighter objects are made to sound louder. The system scans the image left to right and plays the audio representation along with the scan. So objects on the left side sound first and ones on the right sound last.

The Vibe [29] works also use acoustical stimulation, but with less information to pass and less ambitious goals. The Kromophone, for example, is a program to turn colors into different tones.

Talking Signs was a system developed by Brabin's team in the 70's, at SKI (Smith Kettlewell Institute), made of signs that emitted sound when someone using a transmitter got close by, activating a pre-recorded message in the sign [16].

Bus stops, corners and talking semaphores are projects of some cities in Brazil, like Campinas and Porto Alegre, to allow blind users to easily choose their buses, using technology similar to Talking Signs.

The Videotact e BrainPort are SS systems based on Paul Bach-Y-Rita and Kurt Kaczmarek experiments over the last decades, using electro-tactile stimulation transferring the technology to two start-up companies, Unitech and Wicab [8], [33], [34]. The first was based on tactile stimulation on the abdomen, which can be mechanical or electrical, using a matrix of up to 32x24 abdomen electrodes. It was used by only a few research centers and universities due to its cost of more than 70 thousand dollars. The second stimulates the tongue, made by Wicab, created in 2005, is shown on Figure 2. Due to its high cost for individual users (more than 10 thousand dollars) and due to the long and complex promise of helping blind users, it was redirected to more immediate applications like labyrinthitis treatment and for orientation of divers on low-visibility waters for the US Navy [17].

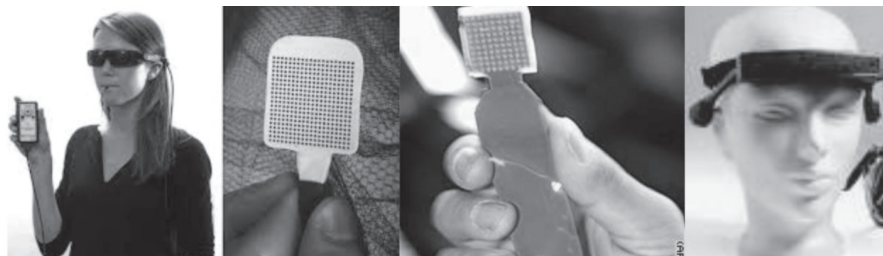


Figure 2: Tongue electrical stimulator from Wicab [17] and the Sonic PathFinder.

The EasyWalker was made by Fame Electronics from Holland. It uses infra-red to guide the user in the direction chosen on a keyboard, through pre-installed signs in buildings [66].

The Electronic Guide Stick was made by Hyderabad Science Society of India. It is a cane with battery and a sensor to interact with a guiding wired at the boardwalk.

The Location Finder made by Maxi Aids of New York, by pressing a key-ring, sends a RF to signal to where the user wants to go, similar to remote control of car alarms.

The Teletact is made by New Technology for Blind People, of France. Like the Polaron and Mowat, it has the shape of a flash light and gives an estimate of the distance to obstacles, vibrating more when it is closer to them.

The Sonic PathFinder, shown on Figure 2, is made Perceptual Alternatives of Australia. It also measures distance using ultra-sound, but it is head-mounted.

Table 1: List of some SS systems (extended from Lenay [41]).

Type	Sensor	Stimulator/ Actuator	Reference
ETA	3 laser	Vibration	Laser Cane (Nurion Ltd)
ETA	1 ultrasound	Vibration	Polaron (Nurion Ltd)
ETA	2 ultrasound	Monophonic	Ultrasonic Torch (Kay, 1965)
ETA	Infra-red	Monophonic	EasyWalker (Fame Ltd)
	Boardwalk RF	Monophonic	Electronic Guide Stick (Hyderabad Science Society)
	RF	Monophonic	Location Finder (Maxi Aids)
	1 ultrasound	Vibration	Teletact (New Technology for Blind People Ltd)
ETA1	5 ultrasound	Stereophonic	Sonic Pathfinder (Heyes, 1984)
	ultrasound	tones	NavBelt and GuideCane (Borensteins,96)
ETA/SS S2	3 ultrasound	stereophonic	Sonic Glasses (Kay, 1974)
ETA/SS S	3 ultrasound	stereophonic	TriSensor (Kaspa) distributed by SonicVison Ltd

Type	Sensor	Stimulator/ Actuator	Reference
ETA/SS S	1 ultrasound	Tactile (EM)	Mowat Sensor (Pulse Data Int Ltd)
SSS	Video camera	stereophonic	The Voice (Meijer, 1992)
SSS	Video camera	Tactile (EM)	TVSS (20x20 factors, Bach Y Rita 1969)
SSS	CCD camera	Tactile (EM)	The Brain Port (2005, Wicab, Kacmarek et al)
SSS	CCD	Tactile (EM)	Tactile Image Creation System (Way TP 1997)
SSS	CCD camera	Tactile (ET)	VideoTact (1996) Unitech Research Inc.
SSS	Acoustic (microphone)	Tactile (EM)	Tactile Sound Transducer (Clark Synthesis)
SSS	Tactile (SG)	Tactile (EM)	EVTS (Orbitec, up to 20 stimulators)
		Tactile (PE)	Exeter Fingertip Stimulator Array, Chant, Sing & Summers, 1998 (10x10 in 1cm ²)
		Tactile (EM)	Tactile Feeling Display, (Asamura, Shinoda et al, 1998)
		Tactile (SMA)	Form memory activators (shape memory alloy) (Grant and Hayward, 1997)
		Tactile (CA)	Stimulation using compressed air (Asamura, Shinoda et al, 98)
		Tactile (LS)	Lateral stretch by piezo-electric effect (Pasquero, 2003)
	CMOS		Cheap technology that allows sensor miniaturization
	Ocular implant		Retina ganglion cells stimulation (Wyatt e Rizzo, 1996)
	Cortical implant		(Schimidt et al, 1996)
		acoustical	EyeMusic (Amedi, 2002)
		acoustical	Kromophone (Capalbo, 2010)
		acoustical	The Vibe (Hanneton, 2010)

The NavBelt and the GuideCane were developed by Borensteins team of Michigan University, taking advantage of his experience of mobile robotics. It uses two ultrasound sensors from Polaroid, model 6500 (currently SensComp), to estimate the distance to obstacles. NavBelt mounts the sensors on a waist belt, while the GuideCane simulates a seeing dog, connecting the long cane to a mobile robot, as shown on Figure 3. However, the drawback is that they don't detect high obstacles like Brazilian public phones and low tree branches [58].

There are several other distance estimator using ultrasound or infra-red, like Walkmate of SaveMax from New Jersey, DRO of Seal from Italy, GPS-talk of Sendero Group from California, MiniGuide of GDP Research, from Australia, indicating distance using audible tones.

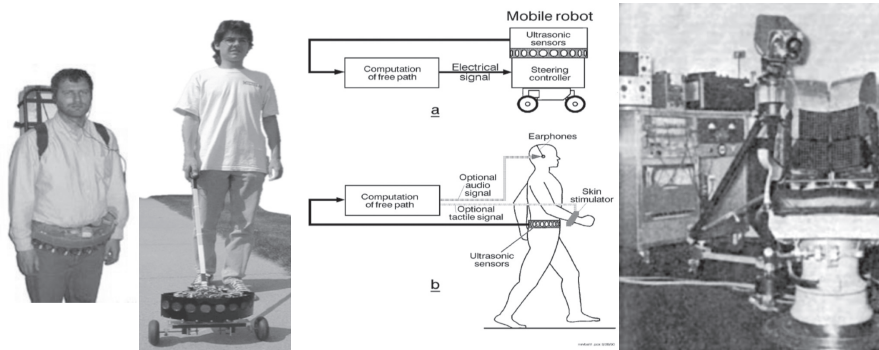


Figure 3: Pictures of NavBelt and GuideCane, and its schematics [58], and the TVSS from Bach-Y- Rita early works [9].

Non-invasive technological solutions

Sony Corporation registered a patent in the USA for a system for direct stimulation of the cerebral cortex, called “Method and system for generating sensory data onto the human neural cortex”. She required in 2000 and was granted in 2003, with follow-ups in 2004. (Patent US 2004/267118).

There are also researches on non-invasive direct stimulation using transcranial magnetic stimulation, but not yet fine enough to activate specific determined cortex areas. Sony bases its patent in ultrasound stimuli, claiming to have a better stimuli precision, but its long term effects are not proved yet [31].

In this section we list some equipments and systems, for commercial or research use, summarizing in Table 1 some of the systems available today with their respective technical devices (sensors and actuators). We classify them as sensory substitution systems (SSS), more complex, or the simpler electronic travel aids (ETA) following suggestions of Lenay [41].

Most of the works follow Bach-Y-Rita's original ideas [11], [8]. He called the first system TVSS, tactile vision substitution system, shown in Figure 3, which used tactile mechanical vibration to pass visual information. He put together a dictionary of common objects, testing several equipment configurations. The original system used mechanical vibrators mounted in the back of a dentist chair, drawing in the users back. He then compared the results obtained with groups of blind people, with and without training, with the same image projected in an oscilloscope for seeing volunteers to try to recognize the image. All processing at the time was analogical, more cumbersome, but they still managed to build a portable version.

Later, Bach-Y-Rita, Kaczmarek and their team at University of Madison-Wisconsin created stimulators for the abdomen, finger-tip (in the 90's) and tongue.[33] The original had a resolution of $20 \times 20 = 400$ actuators, the finger tip allowed a 7×7 matrix (49) and the tongue a 6×7 matrix (42 electrodes). As mentioned, these technologies were transferred into commercial products, VideoTact and BrainPort. Kaczmarek summarized abdomen stimulation up to 2000 in two main articles, citing the main articles of the 70's, 80's and 90's [34].

Thomas Way also did a good job in summing up several works in the area, describing his Tactile Image Creation System [69], [69].

In Japan, Shinoda and Shinohara groups developed similar systems, using the palate (mouth roof) [6], [57]. The advantage of stimulating the palate or the tongue is that this system requires less energy to operate due to the lack of the epidermis, using voltages of around 3 Volts instead of 50 Volts. The drawback is the lower quantity of nervous receptors, limiting the size of the electrode matrix. According to Kaczmarek the tongue stimulus is better because allows the use of a voltage source instead of a constant current source in the previous models.

At Heidelberg Maucher and colleagues developed graphics displays for blind users, applying raising pins to study the way blind people perceive graphics. [47]

In Brazil, in 1993 Antonino did a stimulator in protoboard connected to a PC that sent letters to a matrix via parallel port, and later Fonseca tested it in a few patients, but the research later got discontinued [5], [26]. At FEI some of the ideas were put in test by Rossi using a more complex prototype [55].

At USP, Pereira assembled a more complete microcontrolled system, using image sensors, image processing, ultrasound and vibrators, and a flexible printed circuit matrix for electrical stimulation, described in more details ahead [54].

At Federal University of Espirito Santo (UFES) a cap was made using ultra-sound sensors and vibrators to indicate possible obstacles in the user's way, in a similar way that the laser cane did. At Federal University of Campina Grande a glove with tactors (tactile actuators) was developed in 2006, used to indicate obstacles in the user's way [2].

In 2009, Auvray and Myin presented four traditional criteria for sensory perception, based on works of Grice (1962), Morgan (1977), Keeley (2002) and O'Regan & Noe, 2001. According to them, sensory substitution is a transformation, extension or increase in our perception capacities, not the something to be equivalent or reduced to a sensory modality already existent. Therefore, it is an adaptive modality and conditioned to performance improvement [7].

In 2011, works of Wijekoon, Cecchinato, Hoggan and Linjama presented electrostatic friction for tactile feedback. They describe preliminary results of perception intensity modulated by friction created by electrostatic force, or "electro-vibration". The experimental prototype was created to evaluate the users perception to electro-vibrations of sine shape, in a plane surface emulating the touch of a screen. The results suggest that there are significant correlations between the intensity perception and the signal amplitude, with the best sensibility around 80 Hz frequency.

Deroy and Auvray in 2012 wrote "Reading the world through the skin and ears" covered several works in the area, pointing where they thought the SS systems have failed and proposing a perceptive-semantics integration [21].

In 2013, Amedi and colleagues showed results that lead to believe that sensory substitution devices (SSD) could be used successfully for visual rehabilitation based on recent theoretical advances, which suggest new opportunities. They presented a post-operation system, combining a SSD and retinal prosthesis. [44].

Amongst the actuators that send pass information to the user we can cite: EM: electromagnetic, ET: electrotactile, SMA: shape memory alloy, PE: piezo-electric, CA: compressed air, SG: strain gauge, LS: lateral stretch.

Haptic Systems

Although not the focus of this work, another large application of sensory substitution is haptic systems, and a several groups around the world have been working with telesurgery or robotics in general, involving tactile and force feedback [18], [56], [12]. The same systems can find use as a way o proprioception for rehabilitation in prosthesis and orthesis [61], [30].

A good study in proprioception is done by Nohama [50], which covers the physiological aspects of senses, describing his system using electrical stimulation using PAM (pulse amplitude modulation) using the phi tactile phenomena.

One hot topic is the feedback on cellular phone screens, for example Nokia works of sawtooth planar waves to achieve feedback [38]. Several works on tactile feedback can be found at IEEE's World Haptic Conference (WHC), IAB's Interact, ACM's Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI), EHS's EuroHaptics and WorldHaptics, ACM's Symposium User Interface Software and Technology (UIST).

The USP/UCDB System

At LAC (Laboratory of Automation and Control) of EPUSP (Escola Politécnica da Universidade de São Paulo) a system shown on Figure 4 was made to pass visual information to visually impaired people by means of electrotactile stimulation and image processing techniques. It is important to point out that this system was not intend to create artificial vision like other long-term researches try to do; it tries to improve life condition in a shorter time, by solving practical daily problems.

Consisting of dedicated hardware and software, its resolution and frame rate are far lower than natural human vision. However, its limitations are suit-

able for helping visually impaired people in assembling mental images of their surroundings, as well as reading of doors, buildings and bus signs, when the blind need help from others. This permits quicker information gathering than traditional orientation and mobility (OM) techniques, which consist basically of searching algorithms of the surroundings, usually taking too long [25], [54].

This system “draws” in the user’s skin a simplified version of a picture taken from the surroundings or from written signs. It uses image processing techniques, like edge detection and others, to simplify the image to be “drawn” on the users skin, to compensate for the lower receptor density and smaller cortical representation of touch when compared to vision. The first prototype was composed of a webcam, PC, microcontroller, stimulation hardware and rigid electrode matrix. The final prototype replaced the webcam and PC by a MOS image sensor interfaced directly to the processor board, as shown in Figure 4. The webcam captures an image, which is then digitally treated at the PC to detect its edges, lower its details and resolution, binarize it, transforming it from an image of 240x320 colored pixels to 15x20 binary pixels, i.e., just 300 bits, sending it to a flexible printed circuit matrix for electrical stimulation.

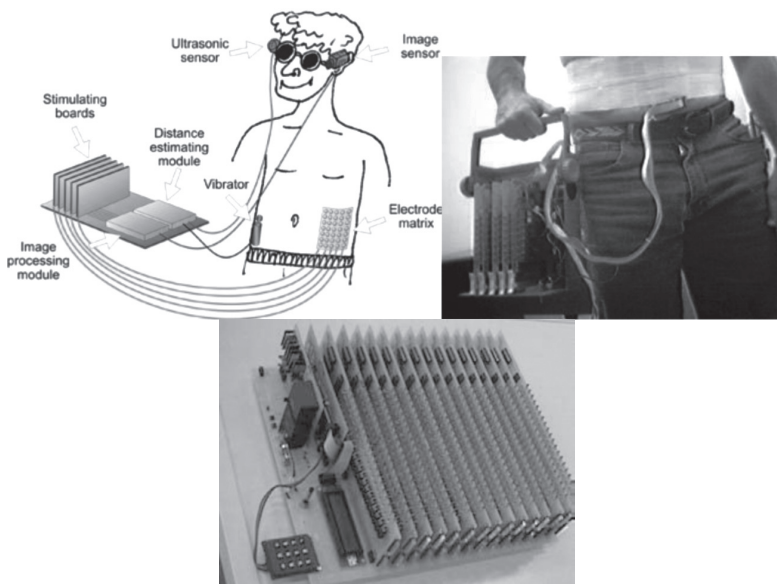


Figure 4: General view of the system, and pictures of the two prototypes.

These 300 bits are then passed serially to a dedicated hardware that sends electrical stimuli to an electrode matrix on the user's abdomen, activating each electrode corresponding to each lit pixel in the image. On figure 5 the matrices are shown, as well as the image sensor of the second prototype, a serial CMOS sensor mounted on glasses.

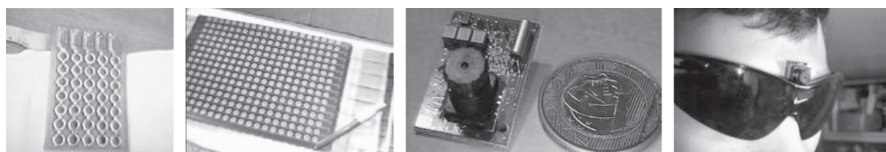


Figure 5: The 1st and 2nd stimulation matrices, and the image sensor.

Also, to compensate for the lack of stereoscopy from using just one camera, an ultrasonic sensor is used to estimate the distance to an obstacle and activate an eccentric motor, similar to cell phone vibrators. This way, the closer the object, the more the motor vibrates, so the user can differentiate from a large and distant object from a smaller and closer one.

It also uses image segmentation to detect letters and signs and in the future it should use character recognition to try stimulate the letters in Braille to facilitate the future user comprehension.

Besides being used for visual experiments, it also can be used in hearing experiments by replacing the input from an image sensor by a microphone. Right now it can also be used for psychophysical experiments.

For the future, enhancements in the software and hardware are planned, to incorporate better image algorithms and functionalities, which will require a better processor. The OMAP processor from Texas Instruments has been under test, which has both an ARM processor and a DSP C60 processor embedded in the same IC. Under studies also are ways of incorporating reconfigurable hardware to minimize the addressing of pixels so we can reduce the form factor of the whole system. Finally, experiments with the saltation and phi tactile phenomena will try almost doubling the resolution of the stimulator matrices, by “creating virtual” nervous receptors [54], [27].

Discussion

The systems described here all have advantages and disadvantages, and can be applied in different situations. Due to lower density of neural receptors and lower cortical representation of tactile and of the hearing, SS systems cannot replace vision the same way a direct stimulation of the cerebral cortex or artificial retinas eventually could. Although the SS systems do not intend to completely replace vision, they serve the main purpose of improving the quality of life of the visually impaired. Also, they can and have been used in experiments to better understand cognition processes and the somesthetic system and human brain in general. Traditionally, according to the majority of neuroscience textbooks the brain is divided in “visual cortex”, “auditory cortex” and so on [35], but results from articles suggest that this may not be fully accurate, because the “visual” cortex of the blind is recruited to process other input signals and even cognitive tasks as language and memory. [44] Bach-Y-Rita states that the brain can adapt and reorganize [11], and Merzenich showed that after removing a finger from a monkeys hand, the cortical area of the remaining fingers expanded, not only the neighbours but the distant ones too [13]. For example, using fMRI (functional magnetic resonance imaging) Calvert showed that deaf people activate the auditory cortex while doing lip reading [19]. Maucher showed that that visual cortex was activated when his subjects used his tactile graphic display [47]. Wanet-Delafalque showed using PET scans that born blind subjects had their visual cortex activated when under tactile or audio stimuli [67]. Sabel group at Magdeburg created visual perceptions in blind subjects using magnetic stimuli [63].

Future works tend to improve the equipments, as the mentioned authors described. For example, a SS tactile system for the blind can be adapted to be used by deaf people by changing the input channel from a CMOS camera to a microphone and changing its firmware. Different groups try different body areas to stimulate, like the abdomen, fingers, tongue roof of the mouth for tactile stimulation. One can use the saltatory and phi tactile phenomena to try doubling the resolution of a the stimulator matrices xxx Several groups are working in testing the equipments in different behavioral tasks like functional visual acuity (like the Snellen test), reaching, relative size estimation, object recognition, location identification, reaching, motion detection, depth perception and obstacle avoid-

ance. Some groups are working with audio stimuli instead of tactile, while some are combining retinal prosthesis along with SS systems.

The experimental results converge that the brain is highly flexible and can regain vision functionality with input from other senses. Although most of the systems are not used at large for practical visual rehabilitation, being still used in experiments in controlled settings, some equipments already became available commercially, like the Brain Port that originated from University of Wisconsin's works, that has been used by the US navy deep sea divers as well as for treating labyrinthitis.

References

- [1] Abboud S, Hanassy S, Levy-Tzedek S, Maidenbaum S, Amedi A. EyeMusic: Introducing a “visual” colorful experience for the blind using auditory sensory substitution RNN 2013.
- [2] ALves RL et al. Uma alternativa mais acessível para transdutores táteis. IV Congresso Iberoamericano de Tecnologias para Discapacitados, Vitória, ES., 2006.
- [3] Amedi A. et al. Shape conveyed by visual-to-auditory sensory substitution activates the lateral occipital complex. *Nature Neuroscience*. 2007; v. 10, n. 6, p. 687-689.
- [4] Amiralian MLTM. A reorganização perceptiva dos deficientes visuais e sua implicação na aprendizagem. Caderno de didática num.6, Educação especial, depto de metodologia do ensino e educação comparada da Faculdade de Educação da USP. 1985.
- [5] Antonino PHD. Estudo preliminar para o desenvolvimento de um sistema de visão através da sensação tátil, utilizando estimulação eletrocutânea. [dissertação] UNICAMP, 1993.
- [6] Asamura N, Yokoyama N, Shinoda H. Selectively Stimulating Skin Receptors for Tactile Display. *IEEE Computer Graphics and Applications*. Nov, 1998. p. 32-37.
- [7] Auvray M, Myin E. Perception with compensatory devices: from sensory substitution to sensorimotor extension. *Cognitive Science* 33 (2009) 1036–1058.
- [8] Bach-Y-Rita P, Kaczmarek KA, Tyler ME, Garcia-Lara M. Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: A technical note. *J. Rehab. Res. Dev.*, vol. 35, p. 427, 1998.

- [9] Bach-Y-Rita P. *Brain Mechanisms in Sensory Substitution*. New York: Academic Press, 1972.
- [10] Bach-Y-Rita P. Neurophysiological Basis of a Tactile Vision-Substitution System. *IEEE Transactions on Man-Machine System*, MMS-11,(1):108-110, March, 1970.
- [11] Bach-Y-Rita P. *Nonsynaptic Diffusion Neurotransmission and Late Brain Reorganization*. New York: Demos. 1995.
- [12] Barfield W, Furness TA. *Virtual environments and advanced interface design*. Oxford University Press, 1995.
- [13] Bear, MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências - desvendando o sistema nervoso* Porto Alegre: Artmed. 2002.
- [14] Beebe DJ, Hymel CM, Kaczmarek KA, Tyler ME. A polyimide-on-silicon electrostatic fingertip tactile display. *IEEE-EMCB and CMBEC Theme 7: Instrumentation*, p.1545, 1995.
- [15] Blazie Engineering. *Product Catalog*. Fall 1995.
- [16] Brabyn, J.A. New developments in mobility and orientation aids for the blind, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-29, NO. 4, p. 285, 1982.
- [17] Brain Port Sensory Substitution System. <http://www.wicab.com> Accessed in 2006, april 20th.
- [18] Burdea GC. *Force and Touch Feedback for Virtual Reality*. New York: John Willey & Sons, Inc., 1996.
- [19] Calvert, GA, Bullmore ET, Brammer MJ, Campbell R, Williams SCR, Mcguire PK, Woodruff PWR, Iversen SD, David AS. Activation of Auditory Cortex During Silent Lipreading Science. V.276, N. 5312, p.593-596. Abril 1997.
- [20] Chow AY et al "Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, Vol. 9 No 1, Março 2001, page 86ff.
- [21] Deroy O, Auvray M. Reading the world through the skin and ears: a new perspective on sensory substitution. *Frontiers in Psychology*. 2012; 3:457.
- [22] Deroy O, Auvray M. Reading the World through the Skin and Ears: A New Perspective on Sensory Substitution. *Front Psychol*. 2012; 3: 457-2012.
- [23] Dobbelle WH. Artificial Vision for the Blind by Connecting a Television Camera to the Brain. *American Society of Artificial Internal Organs (ASAIO) Journal* 2000, 46:3-9.

- [24] Emiliani PL. Development of Electronic Aids for the Visually Impaired. Dordrecht: Martinus Nijhoff / Dr W.Junk Publishers, 1986.
- [25] Felipe JAM, Felipe VLR. Orientação e Mobilidade. São Paulo: Laramara - Associação Brasileira de Assistência ao Deficiente Visual, 1997.
- [26] Fonseca DV. Estudo do processo de aprendizagem do deficiente visual no reconhecimento de caracteres utilizando estimulação eletrotáctil. 1995. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Universidade Estadual de Campinas.
- [27] Geldard FA. Sensory saltation: metastability in the perceptual word. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates Pub., 1975.
- [28] Haigh A, Brown DJ, Meijer P, Proulx MJ. How well do you see what you hear? The acuity of visual-to-auditory sensory substitution. *Frontiers in Psychology*. 2013; 4: 330.
- [29] Hanneton S, Auvray M, Durette B. The Vibe: a versatile vision-to-audition sensory substitution device. *Applied Bionics and Biomechanics* 7, 4 (2010) 269-276
- [30] Heller MA, Schiff W. The psychology of touch. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1991.
- [31] Hogan J, Fox B. Sony patent takes first step towards real-life Matrix. *New Scientist*. 07 April 2005.
- [32] Johnston RS, Willey SR. Development of a commercial retinal scanning display. *Proc. SPIE 2465, Helmet-and Head-Mounted Displays and Symbology Design Requirements II*, 2 – 1995.
- [33] Kaczmarek KA, et al. Electrotactile and Vibrotactile Display for Sensory Substitution Systems Neurophysiological Basis of a Tactile Vision-Substitution System, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-38, (1): 1-16, January, 1991.
- [34] Kaczmarek, K. A. Electrotactile adaption on the abdomen: Preliminary results *IEEE trans. Rehab. Eng.* vol. 8, p. 499, 2000.
- [35] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. “Principles of Neural Science. New York: McGrawHill, 4th ed. 2002.
- [36] Kastrup V, Carijó FH, Almeida MCA. Abordagem da Enação no Campo da Deficiência Visual. *Informática na Educação: teoria & prática*, Porto Alegre. 2009; v. 12, n. 2, p. 114-122, jul./dez.
- [37] Kay, L. Auditory perception of objects by blind persons, using a bioacoustic high resolution air sonar. *JASA* 107, p. 3266-3285. June 2000.

- [38] Kaye J. Sawtooth planar waves for haptic feedback UIST 2012, Cambridge, MA, USA.
- [39] King AJ, Calvert GA Multisensory integration: perceptual grouping by eye and ear. *CurrentBiology*. 2001; v. 11, n. 8, p. 322-325.
- [40] Lee VK, Nau AC, Laymon C, Chan KC, Rosario BL, Fisher C. Successful tactile based visual sensory substitution use functions independently of visual pathway integrity. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014; 8: 291.
- [41] Lenay YC et al. La Substitution Sensorielle: Limites Et Perspectives. Université de Technologie de Compiègne, COSTECH – BIM, 2000.
- [42] Levy-Tzedek S, Hanassya S, Abbouda S, Maidenbaum S, Amedi A. Fast, accurate reaching movements with a visual-to-auditory sensory substitution device. *Restorative Neurology and Neuroscience* 30 (2012) 313–323.
- [43] Maidenbaum S, Abboud S, Amedi A. Sensory substitution: Closing the gap between basic research and widespread practical visual rehabilitation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 41 (2014) 3–15
- [44] Maidenbaum S, Abboud S, Amedi A. Sensory substitution: Closing the gap between basic research and widespread practical visual rehabilitation NBR 2013.
- [45] Maidenbaum S, Chebat DR, Levy-Tzedek S, Amedi A. Depth-to-audio sensory substitution for navigation in virtual environments. *Proceedings of the HCII 2014*.
- [46] Maucher T, Meier K, Schemmel J. “An interactive Tactile Graphics Display. Sixth International Symposium on Signal Processing and its Applications, ISSPA 2001.
- [47] Merabet LB, Battelli L, Obretenova S, Maguire S, Meijer P, Pascual-Leone A. Functional recruitment of visual cortex for sound encoded object identification in the blind. *NeuroReport* 20:2, 132-138 – 2009.
- [48] Niki T, Shimojo M. “A Development of simple haptic display. IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, 2000, Volume: 2, 8-11 Oct. 2000.
- [49] Nohama P. “Investigação em Propriocepção Artificial” Tese de Doutorado, UNICAMP, 1997. [50] Nurion-Raycal Inc, maker of Laser Cane and Polaron. <http://www.nurion.net/> Accessed in january 10th, 2006.
- [51] ONCE Catálogo de Material Tiflotécnico. Organizacion Nacional de Ciegos de España. Madrid, 2000.
- [52] Pereira MC et al. Substituição sensorial para auxílio à mobilidade de deficientes visuais via eletroestimulacao tátil. III Congresso Iberoamericano Iberdiscap, Costa Rica, 2004.

- [53] Pereira MC. Sistema de substituição sensorial para auxílio a deficientes visuais via técnicas de processamento de imagens e eletro-estimulação cutânea [tese] Escola Politécnica da Universidade de São Paulo; 2006.
- [54] Rossi HP, Castro MCF. Interface De Comunicação Para Deficientes pôster no IV Congresso Iberoamericano de Tecnologias para Discapitados, IBERDISCAP, Vitória, ES., 2006.
- [55] Schiff W, Foulke E. "Tactual Perception: a sourcebook. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.
- [56] Shinohara M, Shimizu Y, Mochizuki A."Three-Dimensional Tactile Display for the Blind. IEEE Transactions On Rehabilitation Engineering, Vol. 6, No. 3, September 1998.
- [57] Shoval S, Borenstein J, Koren Y. Auditory Guidance With the NavBelt - A Computerized Travel Aid for the Blind. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, August 1998, Volume 28, Number 3, pp. 459-467.
- [58] Siegle JH, Warren WH. Distal attribution and distance perception in sensory substitution. Perception. 2010; 39(2): 208-223.
- [59] Stolle A et al. "Functional mapping of the somatosensory cortex with a new pneumatically driven tactile display matrix. Human Brain Mapping, HBM2001.
- [60] Summers IR. "Tactile Aids for The Hearing Impaired. Whuer Pub, 1991.
- [61] Szeto AYJ, Lin D. "Electrotactile information processing speed. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol.13, No.14, 1991.
- [62] Talan, J. Scientists trigger visual perceptions in blind. The Seattle Times. January, 4th, 2000. [63] Tan HZ, Pentland A. "Tactual Displays For Wearable Computing. Proceedings of the International Symposium on Wearable Computers, 1997.
- [64] Tang H, Beebe DJ. "An ultra-flexible electrotactile display for the roof of the mouth" Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference Advanced Technology Serving Humanity, Oct.13-16, 1999, Atlanta, GA, USA.
- [65] TIRESIAS. Personal Electronic Mobility devices. <<http://www.tiresias.org/>> Accessed in 30 march 30th, 2012.
- [66] Wanet-Defalque MC, Veraart C, Devolder A, Metz, R.; Michel, C.; Doods, G.; Goffinet A. High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. Brain Research, 446, p. 368-373. 1988. apud. BACH-Y-RITA, P. Nonsynaptic Diffusion Neurotransmission and Late Brain Reorganization. New York: Demos. 1995.

- [67] Ward J, Meijer P. Visual experiences in the blind induced by an auditory sensory substitution device. *Consciousness and Cognition* Volume 19, Issue 1, March 2010, Pages 492–500.
- [68] Way TP, Barner KE. “Automatic Visual to Tactile Translation—Part I: Human Factors, Access Methods, and Image Manipulation. *IEEE Transactions On Rehabilitation Engineering*, Vol. 5, No. 1, March 1997.
- [69] Way TP, Barner KE. “Automatic Visual to Tactile Translation—Part II Evaluation of the TACTile Image Creation System. *IEEE Transactions On Rehabilitation Engineering*, Vol. 5, No. 1, March 1997.
- [70] Wijekoon D, Cecchinato ME, Hoggan E, Linjama J. Electrostatic Modulated Friction as Tactile Feedback Intensity Perception. *EuroHaptics 1*, volume 7282 of *Lecture Notes in Computer Science*, page 613-624. Springer, (2012).
- [71] Yarmush ML; Diller KR, Toner M. *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 3. Palo Alto, CA: Annual Reviews, 2001.

Advances, Trends and Assessment of Mobile and Wearable Assistive Technologies

Eduardo Lázaro Martins Naves¹⁻³, Guy Bourhis², Yann Morere², Pierre Pino² and Alcimar Barbosa Soares¹

¹ BioLab, Faculty of Electrical Engineering, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, MG, Brazil.

² LCOMS, Lorraine University, Metz, France.

³ E-mail: eduardonaves@yahoo.com.br

Abstract

Recent technological advances have provided many assistive devices for disabled people. A prominent area is mobile robotics, which may potentially offer devices such as powered wheelchairs (PW) for people with severe motor disabilities. However, in order to drive such devices successfully a human-machine cooperation is presumed, which can involve different complexity levels depending on the user capabilities. For that purpose, virtual reality has been an interesting tool for the mobile assistive technologies developing, since simulators may emulate real situations providing a totally safe environment for training the user. Then, in this work we explore these technologies and point out trends on wearable assistive technologies. Finally, we describe strategies used to assess assistive technologies, in which the main goal is to maximize the information flow while minimizing the user physical and mental workload.

Keywords: *Assistive Technology, disabilities, rehabilitation engineering.*

Introduction

The past decades have shown a myriad of breakthroughs in assistive technologies. Most notably, we have seen great advances on understanding physiological process, which promise to drastically improve the life of many people suffering from neuromotor dysfunctions or disabilities such as amputation, congenital disorders, amyotrophic lateral sclerosis, stroke and various levels of paralyse and difficulties in mobility. However, there still a long way to go. Most of those suffering from some neuromotor dysfunctions are still unable to fully execute basic tasks such as moving and communicating independently and, therefore, face great difficulties to return to normal social life. In an attempt to facilitate and promote greater independence for those people, a number of devices and processes have been designed to help them restore, at least partially, the lost functionalities. Assistive Technology (AT) embeds a broad range of processes and devices used to assist or restore functions, adapt devices and the living environment, help with rehabilitation etc. In this sense, an AT could range from a simple cardboard, used to facilitate communication, to very advanced systems such as a prosthetic multi-degree of freedom arm or exoskeletons used to help elderly people to walk.

In this chapter we discuss the fundamentals on the design and use of mobile technologies, such as smart wheelchairs, and the application of wearable devices as tools for AT. In conclusion, we point out some of the most important aspects related to the not-so-simple task of evaluating the performance of ATs.

Mobile Robotics for Assistive Technology

Since the 1970s powered wheelchairs (PW) became essential assistive devices for people with severe motor disabilities who cannot actuate a manual wheelchair. Nevertheless, a significant number of potential users of PW have great difficulties to drive them. Interviews of 55 rehabilitation professionals show that 32% of PW regular users have difficulties in carrying out delicate maneuvers and 9% are unable to carry out them without assistance [1]. In addition, following a classification of pathologies and associated disabilities, another study

showed that in the USA between 1.4 and 2.1 million people would benefit from assistive control of PWs [2]. The first studies on the so-called “smart wheelchairs” (also called “semi-autonomous wheelchairs”) aiming to address those issues date from the late 1980s [3, 4]. Since then, a number of projects emerged from the laboratories worldwide. Most of them came from research teams in mobile robotics that found there a relevant and motivating application field. The most intricate aspect around this issue lies on the importance of an optimal interaction between the user, by assumption a person with disability, and the machine, an instrumented electrical wheelchair. In this case, this interaction has to be studied from the point of view of both the allocation of functions between human and machine (human-machine cooperation) and the dialogue to be established between these two entities (human-machine interface).

Human-Machine Cooperation

The study of the semi-autonomous wheelchairs presents many analogies with the teleoperation of robotic devices, but with the main difference that the operator is located on the mobile robot and thus has a direct visual and haptic feedback of the ongoing task. The problem of the data transmission delay from the robot towards the operator, a critical issue in teleoperation, finds here a functional equivalent: because of its motor or cognitive disabilities, the reaction time of the person is not always compatible with the wheelchair navigation requirements. In this sense, smart devices must be designed carefully and may range from an entirely manual control mode up to a fully automated mode.

The usual control mode of an electrical wheelchair is the manual mode: the user has direct and permanent control of the motion using a joystick or a functional equivalent (chinstick, headstick, footstick, etc.). Some authors also proposed haptic information as an alternative for that basic mode of control. In this mode, also known as “assisted manual mode”, information is sent to the user by means of haptic (tactile) feedback – for instance, the distance to obstacles around the wheelchair is returned to the pilot via a force feedback joystick. Here the feedback can be provided in a passive or active manner: the joystick resists a movement towards an obstacle (passive force feedback) or the joystick moves

the wheelchair away from the obstacles (active force feedback). The objective is either to carry out navigation assistance by stabilizing an erratic control [5] or to conceive a driving training system for young children [6].

In “shared” control mode the human and the mobile device simultaneously control a part of the driving task: the person shows the direction to be followed and the system deals locally with obstacle avoidance. The Vector Field Histogram was the first algorithm based on this principle, developed based on data coming from ultrasonic rangefinders [7]. A polar histogram is built representing the obstacles density around the wheelchair and the chosen running direction is the free direction nearest to that indicated by the user. Since then, many other authors were interested in this problem of sharing control, with an essential question in mind: how to evaluate the user’s intention on the one hand and to define the weight of each entity (human/machine) in the control on the other hand? In [8], for example, the user intention is predicted thanks to a map of the environment in which goals can be defined. Urdiales et al. [9] proposes to modulate the control between the user and the robot measuring physiological signals that are indicative of the stress of the person.

In the “traded” mode we switch several times during the same navigation task from a manual to an automatic control of the wheelchair and conversely. This is carried out calling upon an automatic primitive, as for example a passing through a door, following a wall, following a person, a docking or an automatic navigation towards a target point. In the majority of the applications reported in the literature it is the person who decides to change the mode. The design of the human-machine interface then becomes an important element in this process. Leishman et al. [10] propose a “deictic interface”: a correspondence established between data resulting from rangefinders laser and a video image of the environment makes it possible to the user to select a narrow passage on a screen and then the wheelchair passes this passage automatically. A wall following is also possible by using similar approach.

Finally the “automatic” mode necessarily implies to get a model of the environment. It is in particular plausible in rehabilitation centers or hospitals. The first projects of smart wheelchairs often focused on this mode with modest results, since the technology at that time was not sufficiently mature for ensuring good reliability of the prototypes [3]. A complete automated wheelchair navi-

gation, in which the user simply indicates the objective to be reached, seems an interesting solution only in the case of persons with the most severe disabilities.

In [45] the authors used both of the approaches. They developed a robotic wheelchair which can be controlled in two ways: by the user in a supervised way or by a fully automatic controlled unsupervised navigation system.

Indeed, it is in general preferable, for safety reasons, reliability and acceptability of the assistive technology, to use as well as possible the motor and cognitive capacities of the user.

Finally, it seems that among the great number of smart wheelchairs prototypes described in the literature, very few of them were the object of proper assessments on disabled users and, to date, to our knowledge, only one led to an industrial transfer, and even so only with elementary automatic features (line following and collision detection) [11]. Among the many reasons for this situation, we may consider: i) unreliability of the prototypes, taking bad account of the real needs of the user; ii) bad assumptions on the problem of acceptability of the assistive device for the person and his human environment; and iii) prohibitive cost of realization due to the narrowness of the potential market or inadequate design methodology. Therefore, the challenge in this field, at the present time, is not only to design new prototypes of smart wheelchairs but also to fill the gap between the laboratory studies and their real use.

Virtual Reality for Mobile Assistive Technology

A wide range of powered wheelchairs is currently available on the market. They are different not only by their mechanical (base, mechanism of mobility) and electric (motorization, command, feeding) characteristics, but also by the possibilities of control (man-machine interface, additional control devices). Many technological innovations now allow the adaptation of such devices for a great diversity of users and pathological situations. The personalization of the wheelchair is normally carried out in an empirical way. And many parameters like maximum acceptable speed or acceleration must be tuned according to the physical capabilities of the user. However, to date, there are not adequate tools or objective methods to test the adequacy of the human-wheelchair interface/cou-

pling. In addition, the access to electric wheelchairs is limited, even impossible for many users with some severe physical disorders [1]. Researchers try to overcome these difficulties by developing new modes of man-machine interaction or by introducing some primitives of automatic navigation, as described earlier. But, it is still essentially difficult to evaluate the real contribution of these new functionalities. Indeed, such assistive devices are difficult to test for multiples reasons that involve physiological (significant fatigability), psychological (acceptability of the assistive technology) and safety (reliability of the prototypes) issues. Therefore, there is a growing need for tools capable of helping in the various phases of designing and adjusting specific devices or processes to specific users. In this sense, virtual simulation systems may play a significant role by allowing: to setup different parameters of the wheelchair (maximum speed, maximum acceleration, dead zone around the central position of the joystick, starting delay etc.) for individual users with little effort; to test the abilities and capacities of potential users to drive an electric wheelchair; to safely try out new features but without the heavy material constraints inherent to the design of such prototypes; to carry out driving training in a safe manner.

Simulators for mobility assistance

The first electric wheelchair simulators appeared in the 1990's [12]. The first ones used basic 2D representations of the environment, but nowadays almost all are designed in 3D environments. Although fully immersive 3D environments allow for great flexibility, there is still the possibility of coupling that with mechanical platforms, allowing for an even more realistic experience with movement and kinesthetic feedbacks associated with visual perception.

In the majority of the simulators, a visual feedback is given to the conductor by means of single or multiple screens [13]. Audio feedback can also be provided to inform the users about a possible collision etc [14] and some systems may also use head mounted displays instead of screens in an attempt to provide better immersion in the virtual world [15]. Nevertheless, users often complain about immersive systems due to dizziness, difficulties to judge distances etc. Kinesthetic feedback can also improve the experience by providing the sensations of speed, acceleration

and slope. Figure 1 shows the simulator designed by [13], which is assembled on a 6 axis Stewart and provides visual feedback by means of 4 displays. Such device allows feedback of longitudinal acceleration, vibration and yaw.

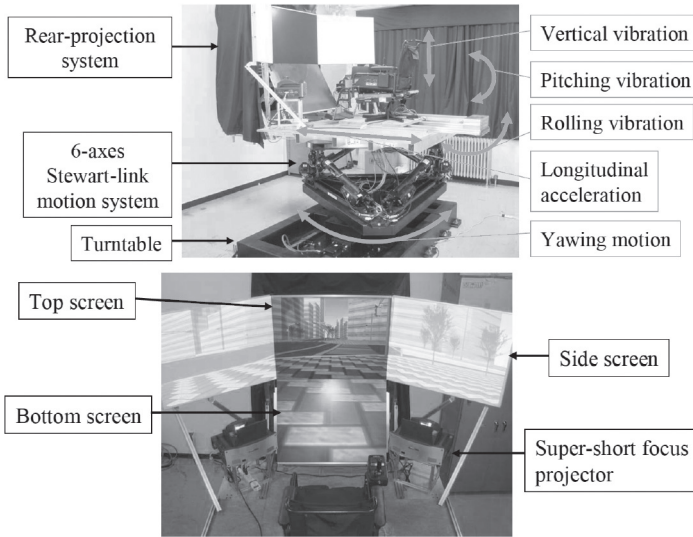


Figure 1: The wheelchair simulator designed by [13].

Another interesting example of a virtual simulator was designed in the scope of the Accessim Project [16]. The researchers created a virtual reality system for training users of standard wheelchairs and also as a tool to improve the design of accessible environments. On the other end of this class of simulators we have the so-called “serious games”. The “Slalom the video game” [17] simulates a sport called “Wheelchair Slalom”, practiced by people with cerebral palsy. The aim of this game is to provide an insight into the rules, type of tests and circuits to people who want to practice the sport, or even improve their performance practicing new movements.

Although we can find in the literature a number of simulators devoted to the control of electric wheelchairs, none of them have actually reached the market. In general, only research centers and specialized labs are equipped with wheelchair simulators. The reasons for that vary but cost plays an important role. To overcome such limitation, some researches are now focusing on improving virtual

and augmented reality systems to achieve better correlations with the real world and different commercial wheelchairs. In [18], the authors use electromyographic signals to control the simulated wheelchair in a virtual environment (figure 2). Such systems can provide most of the necessary features found in more expensive systems, allowing the development of cognitive strategies and perceptual abilities useful for driving wheelchairs, at a much lower cost.



Figure 2: The ViEW electric wheelchair simulator [18].

Another important advantage of simulations is that they allow for easy assessment of various parameters. As a consequence, various indexes of driving performance can be computed, such as time to complete a navigation task, number of movements on the joystick, spectral analysis of movements, average speed, average and standard deviation from the reference or optimal trajectory, length of a route and number of collisions.

Trends on Wearable Devices for Use in Assistive Technologies

A “connected” object is an object that incorporates technologies from computer systems and electronics in order to provide information that can be

collected and treated for further use. For almost a decade now, the market for connected devices is booming with, for example, 15 million connected objects identified in Europe in 2014 and a forecast of about 80 million by 2020. Connected objects can also be part of a so-called “web object” [19], where all connected objects become resources available on the Web. Hence, they can be used in any web-based application designed to interact with the physical world. Large companies that manufacture smartphones are including more and more sensors to their devices allowing us to be connected not only with the digital world, but also the physical one. We have also observed a strong trend in the use of connected objects that is currently impacting health monitoring and assistance to people throughout the world. In the next paragraphs we discuss the applications of a class of wearable devices that are in fact connected objects that a person can wear as an accessory, a coat or even an implant [20].

Wearable devices: a short survey

There are currently many connected objects in the market that people can have/wear. The first connected objects in the market essentially allowed to “geo-tag” the object in its external environment (horizontal tilt / vertical or latitude / longitude position). We begin to see more and more objects that incorporate sensors to measure physiological values such as temperature, blood pressure, oxygen saturation, etc. [21]. In January 2014, approximately 250 wearable connected objects of various types could be found for sale in the world market. Most of those objects are accessories that can be worn like a watch, a bracelet or a pair of glasses, which incorporate embed sensors and may serve as a screen for notifications and data visualization. For instance, some of the newest connected watches (from Oxitone, Adidas, Sonywatch, Samsung gear, etc.) can display notifications on smartphones related to heart rate, oxygen levels in the blood and, for those equipped with a GPS chip, distances traveled and average speed. Connected bracelets (from Withings, Jawbone, Nike, Flex, Netatmo, etc.) have been designed to collect data related to number of steps taken, calories burned, distance, heart rate, and some can even provide basic information about quality of sleep. Connected glasses are also coming into the market with a panel

to display information and some allow for the use of augmented reality [22]. Eglases, a European project, is currently underway to design a platform for the development of a pair of glasses with multi sensors [23]. Some more advanced systems use highly miniaturized circuits that are incorporated to fabric (wearable devices) allowing for “intelligent and communicative” clothing, such as the t-shirts distributed by OMSignal (www.omsignal.com), capable of monitoring pulse, respiration, moisture, skin temperature, humidity, outdoor temperature, number of steps taken and other variables related to physical activity.

For the past 30 years, most of the solutions for technical aid designed to assist people with disabilities were developed to allow them to partially control their environment and to communicate with their entourage. Now, we are shifting towards new means of human/machine interaction capable of using better features and functionalities for the control of assistive devices [24]. The rapid development of the wearable devices, supported by the leaders in the computer and smartphone world (Apple, Google, IBM, LG, Microsoft, Samsung, Sony, ...) opens a new dimension to the design of assistive devices [25]. Such devices will soon be capable of proving sophisticated measures of physiological data and inform the person about his/her health status, as well as will be able to communicate with the “medical environment”, acting as tools to improve health, support better diagnoses or provide medical records as complete as possible.

Obtaining accurate physiological measures of people with disabilities by means of traditional sources (e.g. surface electrodes) is often not a simple task due to the many limitations associated with difficulties in mobility and other physical constraints inherent to each situation. In this sense, wearable devices may provide an interesting solution. The use of devices that are easy to “wear”, do not require intricate techniques to position sensors and could be used for long periods of time will certainly revolutionize treatment and the design of assistive devices. Nevertheless, several obstacles must still be overcome until such technique reaches its full potential. Among them we can highlight: (a) How can we ensure reliable reading of physiological variables? Various researches on implantable sensors have shown some promising results and may be a viable alternative since they wouldn't require constant manipulation and would always be in the right position to capture and transmit data. Flexible thin sensors are also promising and may lead to less intrusive devices; (b) Can we design a ful-

ly autonomous wearable device? As any other electronic system, these devices require a minimum amount of energy to perform their task. Also, the strategy used to collect the physiological signals (implant, patch on the skin, wearable accessory) may affect the protocols for data transmission - RFID technology is under intense development lately and may help to overcome those barriers, and; (c) The amount of information required to achieve the final results must also be carefully studied to avoid overloading both the user and the control system of the assistive device.

The use of connected objects in the context of assistive technology is not only limited to wearable devices. It is also possible to develop a range of connected objects that may not be carried by the person, but are capable of performing various functions to assist him/her. For instance, DOmedic, a Canadian company, recently launched an intelligent pill-box (DO-Pill SecuR) that can emit audible and visual signals to warn patients when it is time to take the medicine and also relays information to the doctor or health care facility so they can monitor the treatment [26].

Assessment of Assistive Technologies

Since the 1970s important progress was accomplished in the field of assistive technology for people with disability. Exoskeletons were designed to facilitate walking of paraplegic people, retinal prostheses are under continuous development to aid the visually impaired, prosthetic limbs allow amputees to regain functionality and a variety of advanced brain-computer interfaces can now be found. However, we can note a gap between what is possible in the current state of the technology and what is actually used on a large scale. Research in rehabilitation engineering indeed raises singular issues because of the “extra-ordinary” character of these people [27]. Rehabilitation engineering becomes a real scientific field at the moment we take into account the end-user in all his complexity and in his ecological environment. That involves adopting a user-centered approach and also addressing the problem in a multidisciplinary manner (engineering, medicine, neurosciences, psychology, sociology, etc.). We find here strong analogies with the human engineering field [28] with an additional diffi-

culty: the human with motor, cognitive or perceptual disability does not always follow the laws and models defined for healthy people. Taking bad accounts for the end-user is consequently a factor that will lead to failure in rehabilitation engineering, if we consider that the criterion for success in this field is not only the quality of the resulting publications: to be a success, an assistive technology must be “useful” and “usable”, classical criteria in ergonomics, but it also must be “used” before we can reach any final conclusion. Therefore, measuring the performance of an assistive device cannot dissociate the machine from the user. One must always assess the human-machine system as a whole, for example by the means of interaction models or user models associated with a model of the task, as described in [29]. The main objective of the technologies intended for people with motor disability is to maximize the information flow while minimizing the user physical and mental workload. The performance evaluation may be carried out following an experimentation concerning a panel of disabled users that are generally compared to a control group (non disabled). To do so, one must also decide for the proper performance criteria. Two parameters are often used: the task execution time and the number of errors. In particular, it is the case for selection tasks (pointing or selection after scanning) in an assistive communication device [30] or for navigation tasks in the context of smart wheelchairs [31]. Other criteria more specific to a task or even to a particular assistive device may also be defined. For example, [32] propose metrics like “average number of scan-steps per character” or “average number of keystrokes per character” to evaluate the performance of users in text entry tasks of a scanning communication system. Also, various information theories initially developed for signal transmission in telecommunication [33] are often used to evaluate the human-machine or machine-human transmission channels. In the field of brain-computer interfaces, for instance, by recognizing correct control information embedded in electroencephalographic data it is possible to define an Information Transfer Rate (ITR) index and use it to evaluate and optimize the devices at various levels [34].

In rehabilitation engineering most studies reported in the literature aim at adapting a model defined initially for healthy people to people with disability. Koester and Levine, for example, adapt the KLM model (Keystroke Level Model [35]) for a text entry task with words prediction [36]. In [37] this same KLM model is used to evaluate Web accessibility methods for blind people. The Fitts law

[38], which models the reaction time in a pointing task, is used by many authors in the context of assistive technology in particular to assess new sensors for example based on head motions [39] or lower lip motions [40]. For simple reactions to visual or auditory stimuli we can call upon MHP model (Human Model Processor [35]). However, when we use these various psychophysical laws, well established for healthy people, it should be taken into account if they are also valid for the chosen panel of disabled people [41, 42]. Hence, to assess an assistive human-machine system, in addition to performance measurements, it is essential to make sure that the task realization does not imply a too important physical or mental workload for the user. This evaluation can be carried out offline using standardized questionnaires as the NASA-TLX (Task Load Index) that breaks down the mental workload into 6 components (performance, frustration level, effort, temporal demand, physical demand and mental demand) [43]. To evaluate the workload online some authors propose to measure physiological parameters like heart rate [9]. In addition, we can usually call upon the double task paradigm where we add a secondary task in parallel with the main task in order to detect overloads [44]. In [31], for example, the reaction time (action on a switch) to an auditory stimulus is measured to assess the attentional mechanisms of a powered wheelchair driver.

As shown in this chapter, the design and the evaluation of assistive devices are not always easy tasks to accomplish. It should be noted that every device must be thought for specify classes of users, if not specific users, and the results based on quantitative performance criteria validated by statistical tools are not always convenient during experimentation on a panel of disabled people. It is indeed often difficult to constitute user groups of sufficiently large sizes and with homogeneous clinical characteristics. Then, most certainly, we will need to carry out only case studies with qualitative data. Moreover, an assessment carried in laboratory for practical reasons should always be supplemented by experiments in ecological situations to guarantee the utility and the usability of the assistive technology.

References

[1] Fehr L, Langbein W, Skaar S. Adequacy of power to wheelchair control interfaces for let us persons with severe disabilities: A clinical survey. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2000; 37(3):353-60.

- [2] Simpson R, Lopresti E, Cooper R. How many people would benefit from a smart wheelchair. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2008; 45(1):53-72.
- [3] Madarasz RL, Heiny L, Crompton R, Mazur N. The design of an autonomous vehicle for the disabled. *IEEE Journal of Robotics and Automation*. 1986; RA-2(3):117-26.
- [4] Bourhis G, Pruski A, Moumen K, Bop C. The V.A.H.M. project (Autonomous vehicle for disabled). *European Conference on the Advancement of Rehabilitation Technology*. Maastricht, Pays-Bas, 5-8 nov. 1990, p. 95-6.
- [5] Hadj-Abdelkader MA, Bourhis G, Cherki B. Haptic Feedback Control of a Smart Wheelchair. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2012; 9(2):181-92.
- [6] Chen X, Ragonese C, Galloway J, Agrawal S. Training Toddlers Seated on Mobile Robots to Drive Indoors Amidst Obstacles. *IEEE Transactions On Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2011; (99):271-9.
- [7] Borenstein J, Koren Y. The vector field histogram – fast obstacle avoidance for mobile robots. *IEEE Journal of Robotics and Automation*. 1991; 7(3):278-88.
- [8] Carlson T, Demiris Y. Human-wheelchair collaboration through prediction of intention and adaptive assistance. In *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2008. 2008, pp. 3926-31.
- [9] Urdiales C, Fernández Espejo B, Annicchiarico R, Sandoval Hernández F, Caltagirone C. Biometrically modulated collaborated control for an assistive wheelchair. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2010; 18(4):398-408.
- [10] Leishman F, Horn O, Bourhis G. Smart wheelchair control through a deictic approach. *Robotics and Autonomous Systems*. 2010; 58:1149-58.
- [11] Smile Rehab Ltda. <<http://www.smilerehab.com/>>. Accessed 23/04/2014.
- [12] Swan II JE, Stredney D, Carlson W, Blostein B. The determination of wheelchair user proficiency and environmental accessibility through virtual simulation. In *Proceedings of the Second Annual International Conference: Virtual Reality and Persons with Disabilities*. 1994. pp. 156-61.
- [13] Ito T, Shino M, Inoue T, Kamata M. Development of a powered wheelchair driving simulator for research and development uses. *Journal of Mechanical Systems for Transportation and Logistics*. 2009; 2(2):90-101.
- [14] Hasdai A, Jessel AS, Weiss PL. Use of a computer simulator for training children with disabilities in the operation of a powered wheelchair. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1998; 52:215-20. PMID: 9521997.

- [15] Jannink MJ, Erren-Wolters CV, de Kort AC, van der Kooij H. An Electric Scooter Simulation Program for Training the Driving Skills of Stroke Patients with Mobility Problems: A Pilot Study. *Cyberpsychology & Behavior*. 2008; 11(6):751-4.
- [16] Goncalves F, Trenoras L, Monacelli E, Schmid A. Motion adaptation on a wheelchair driving simulator. In: *Proceedings of the 2nd Workshop on Virtual and Augmented Assistive Technology (VAAT)*. 2014. pp. 17-22.
- [17] AccessAble Games. <<http://www.accessablegames.com/projects/slalom.html>>. Accessed: 30/04/2014.
- [18] Silva AN, Morère Y, Naves ELM, de Sá AAR, Soares AB. Virtual electric wheelchair controlled by electromyographic signals. In: *Proceedings of the 4th ISSNIP Biosignals and Biorobotics Conference*. 18-20 June 2013, Rio de Janeiro, Brazil. 2013. pp. 1-5.
- [19] Guinard D. A Web of Things Application Architecture - Integrating the Real-World into the Web [thesis]. ETH Zurich. 2011. pp. 1-225.
- [20] Tehrani, Kiana, Michael A. Wearable Technology and Wearable Devices: Everything You Need to Know. *Wearable Devices Magazine*. <http://www.wearable-devices.com/what-is-a-wearable-device/>. Access: 30/04/2014.
- [21] Smith ND. Wristify: Thermal Comfort via a Wrist Band. <https://alum.mit.edu/pages/sliceofmit/2013/11/05/wristify-thermal-comfort-via-a-wrist-band/>. Access: 30/04/2014.
- [22] The glass explorer program. <http://www.google.com/glass/start/>. Access: 30/04/2014.
- [23] Chist-era. <http://www.chistera.eu/projects/eglasses>. Access: 30/04/2014.
- [24] Pinheiro CG, Naves ELM, Pino P, Losson E, Andrade AO, Bourhis G. Alternative communication systems for people with severe motor disabilities: a survey. *BioMedical Engineering OnLine* 2011 10:31.
- [25] Android wear. <http://developer.android.com/wear/index.html?utm_source=ausdroid.net>. Access: 30/04/2014.
- [26] Odomedic. <<http://www.domedic.ca/en/>>. Accessed: 30/04/2014.
- [27] Newell AF, Gregor P. Extra-ordinary human-machine interaction: what can be learned from people with disabilities? *Cognition, Technology & Work*. 1999; 1:78-85.
- [28] Stassen HG. The rehabilitation of severely disabled persons: a man-machine system approach. *Advances in man-machine systems research*. 1989; 5:153-227.

- [29] Biswas P, Samanta D. Friend: a communication aid for persons with disabilities. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2008; 16(2):205-9.
- [30] Junker A, Sudkamp T, Eachus T, Mikov T, Wegner J, Edmister E, Livick S, Heiman-Patterson T, Goren M. Hands-free computer access for severely disabled. NIH final report 1R43 HD39070-01, Brain Actuated Technologies Inc. <<http://www.brainfingers.com/BATFinalNIH2.pdf>>. Accessed: 30/04/2014.
- [31] Leishman F, Monfort V, Horn O, Bourhis G. Driving assistance by deictic control for a smart wheelchair: the assessment issue. *IEEE transactions on Human-Machine Systems*. 2014; 44(1):66-77.
- [32] MacKenzie IS. Modeling text-input for single-switch scanning. In: *Proceedings of ICCHP 2012, Part II*. 2012. LNCS 7383. pp. 423-30.
- [33] Shannon CE. A Mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*. 1948; 27:379-423 & 623-56.
- [34] Obermaier B, Neuper C, Guger C. Information transfer rate in a five-classes brain-computer interface. *IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering*. 2001; 9(3):283-8.
- [35] Card SK, Moran TP, Newell A. *The Psychology of Human-Computer Interaction*. Hillsdale, NJ (USA): Lawrence Erlbaum Associates. 1983.
- [36] Koester H, Levine S. Modeling the speed of text entry with a word prediction interface. *IEEE Transactions on rehabilitation engineering*. 1994; 2(3):177-87.
- [37] Schrepp M. GOMS analysis as a tool to investigate the usability of web units for disabled users. *Universal Access in the Information Society*. 2010. 9:77-86.
- [38] Fitts PM. The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movements. *Journal of experimental psychology*. 1954; 47(6):381-91.
- [39] Lopresti EF, Brienza DM. Adaptive software for head-operated computer controls. *IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering*. 2004; 10(1):102-11.
- [40] Jose MA, Lopes RD. Human-computer interface controlled by the lip. *IEEE journal of Biomedical and health informatics*. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2014.2305103>.
- [41] Ghedira S, Pino P, Bourhis G. Conception and experimentation of a communication device with adaptative scanning. *ACM Transactions on Accessible Computing, Special issue on Augmentative and Alternative Communication*. 2009; 1(3):#14.

- [42] Keates S, Clarkson J, Robinson P. Investigating the applicability of user models for motion-impaired users. *Proceeding of the fourth international ACM Conference on Assistive Technologies*. Arlington, Virginia, United States. 2000. p. 129-36.
- [43] Sharma V, Simpson R, LoPresti E, Schmeler M. Evaluation of semiautonomous navigation assistance system for power wheelchairs with blindfolded nondisabled individuals. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2010; 47(9):877-90.
- [44] Wellmon R, Pexxillo K, Eichhorn G, Lockhart W, Morris J. Changes in Dualtask Voice Reaction Time Among Elders Who Use Assistive Device. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2006; 29(2):74-80.
- [45] Freire Bastos-Filho, T.; Auat Cheein, F.; Torres Muller, S.M.; Cardoso Celeste, W.; de la Cruz, C.; Cavalieri, D.C.; Sarcinelli-Filho, M.; Faria Santos Amaral, P.; Perez, E.; Soria, C.M.; Carelli, R. Towards a New Modality-Independent Interface for a Robotic Wheelchair. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2014; 22(3): 567-584, doi: 10.1109/TNSRE.2013.2265237.

Realidade Virtual e Aumentada na Saúde e Reabilitação

Alexandre Cardoso¹, Edgard Lamounier Jr.¹, Ezequiel Zorzal², Fátima L.S Nunes³, Milton Miranda Neto¹ e Adriana Porto Proença¹

¹ Grupo de Realidade Virtual e Aumentada, Engenharia Elétrica, UFU, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Autor para contato: alexandre@ufu.br

Conceituação

Realidade Virtual

A expressão Realidade Virtual (RV) foi cunhada no final da década de 80, por Jaron Lanier (Biocca, 1995). Entretanto, as primeiras propostas de concepção de RV antecedem, em muito, a sua conceituação. Na década de 60, Ivan Sutherland criou o *Sketchpad*, sistema que usa princípios de Computação Gráfica na geração do primeiro capacete de Realidade Virtual (ver Figura 1).

De fato, a Realidade Virtual é uma forma de interface que, baseada em computadores, provê condições de interação com ambientes virtuais concebidos em 3D, imersão, física e/ou emocional, com tais ambientes de navegação. Tais requisitos (interação, imersão e navegação) fundamentam as soluções de Realidade Virtual. Além do uso da visão, geralmente, sistemas de Realidade Virtual excitam outros sentidos e são capazes de rastrear ações dos usuários.

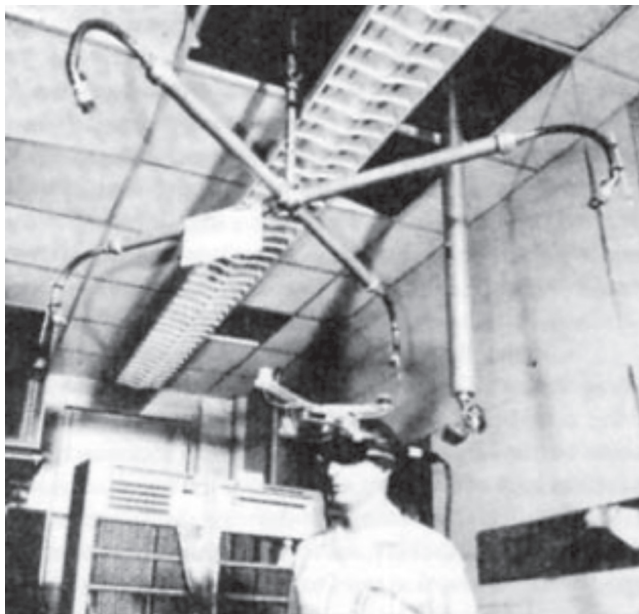


Figura 1: Head Mounted Display (HMD) de Ivan Sutherland.

Vantagens do uso de interfaces de Realidade Virtual

Nos últimos anos, tanto a Medicina, quanto outras áreas da Saúde têm se beneficiado dos avanços tecnológicos propiciados pela Realidade Virtual. De fato, no caso da Reabilitação Humana, a natureza intuitiva da interação humano computador, inerentes a RV, favorecem o treinamento das habilidades cognitivas e motoras dos pacientes (Weiss et. all, 2004)

A seguir, apresentam-se algumas vantagens de utilização da Realidade Virtual nas áreas de Reabilitação e Saúde:

1. Utilização, de forma segura, sem exposição a riscos presentes nos ambientes reais, tais como a contaminação, ferimentos, exposição a fatores de risco etc.;
2. É possível visualizar, navegar e interagir com estruturas virtuais à semelhança das reais, sem custos inerentes aos ambientes reais;

3. É possível simular operações e situações de risco, sem danos reais à equipamentos, instalações e pessoas;
4. Ações permeadas em ambientes virtuais permitem projetar comportamentos adequados a situações rotineiras;
5. A RV requer maior quantidade de tentativas para treinamento, que aquelas efetuadas em ambientes reais, gerando, em consequência, um treinamento mais robusto (Sebuk at al, 2002);
6. Permite ao paciente refazer sessões, de forma atemporal;
7. Permite ao médico (ou assemelhado) customizar os ambientes virtuais, atendendo demandas específicas de cada perfil de paciente, com uso de bibliotecas de objetos virtuais comuns a distintos tratamentos;
8. Provê igual oportunidade de comunicação para profissionais de culturas diferentes, a partir de representações comuns, alicerçadas em conhecimentos inerentes a um dado domínio.

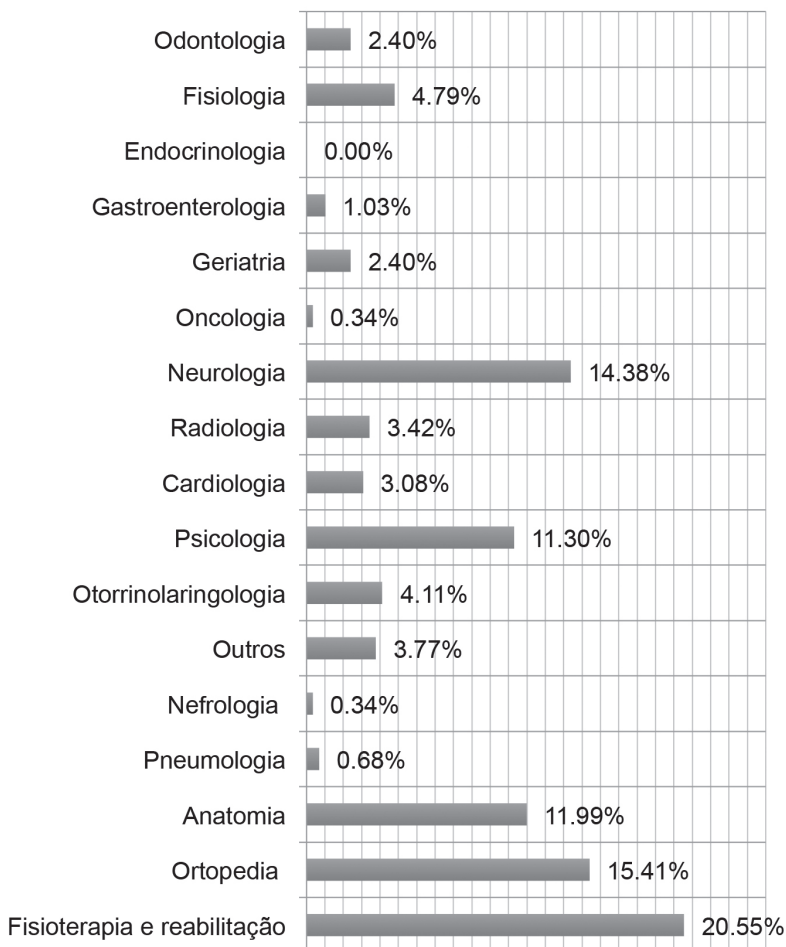
Com a finalidade de analisar trabalhos correlatos à área de Realidade Virtual associada à saúde e mapear as áreas de maior concentração de trabalhos e de publicações, uma busca sistemática foi elaborada com uma detalhada revisão dos artigos publicados nos últimos dez anos e que estão disponíveis na Web em diferentes bibliotecas digitais. Dentre as bibliotecas examinadas, a IEEE Xplore Digital Library e a ACM Digital Library se destacaram por manterem uma maior concentração dos trabalhos analisados.

Foram investigados trabalhos publicados que contivessem em seus títulos as palavras-chave “Realidade Virtual” para os trabalhos escritos em português e “Virtual Reality” para trabalhos escritos em inglês, seguido de análise de títulos, resumos, autores, data de publicação, áreas beneficiadas e considerações. O resultado foi sintetizado na Tabela 1, onde pode-se notar a forte concentração na Fisioterapia e Reabilitação, Ortopedia, Neurologia, Anatomia e Psicologia.

A Figura 2 apresenta dados da distribuição das áreas de concentração, ao longo dos últimos dez anos. A linha de ligação entre as distintas áreas de concentração e os anos tem espessura proporcional ao número absoluto de artigos publicados. Ademais, a espessura das bandas, em cada um dos anos é determinada por tal número.

A observação da mesma permite identificar uma evolução progressiva e contínua da pesquisa, com utilização de Realidade Virtual na Saúde Humana.

Tabela 1: Áreas de aplicação de Realidade Virtual.



Realidade Aumentada

Pode-se definir Realidade Aumentada (RA) como a inserção de objetos virtuais no ambiente real (meio físico), em tempo real, com o apoio de algum dispositivo tecnológico, usando a interface do ambiente real para visualizar e manipular os objetos reais e virtuais (Kirner e Kirner, 2007).

Interfaces de RA permitem amplificação da percepção sensorial humana, além da interação com objetos virtuais sobrepostos a objetos reais. Estratégias para geração de tais objetos pressupõem dispositivos de captura do ambiente real, de registro de elementos reais e a geração, em tempo real, dos objetos virtuais. Assim, a interação ocorre no domínio dos ambientes reais, envolvendo, de forma mista, componentes reais e virtuais. As informações de registro são relevantes para prover condições de sobreposição e associação de tais objetos.

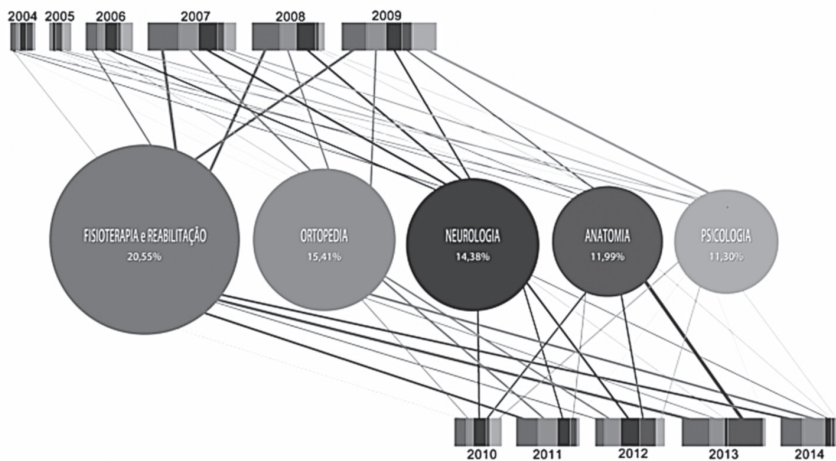


Figura 2: Evolução de número de publicações entre 2004 e 2014.

A Figura 3 apresenta um exemplo de aplicação de RA, com o objetivo de mostrar partes do sistema muscular, em diferentes níveis de profundidade, sobrepostas ao corpo humano utilizando dispositivos móveis (Galvão and Zorzal, 2013). Esta aplicação permite a interação de objetos virtuais, representados pelas partes do sistema muscular, que podem ser visualizados sobre o corpo do usuário. O usuário pode realizar capturas das imagens sobrepostas e armazená-las no dispositivo para uma análise futura.

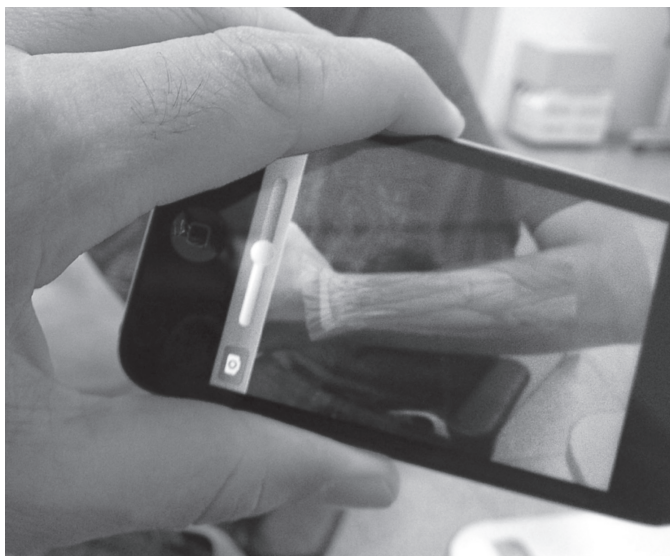


Figura 3: Utilização da RA a partir da aplicação MuscleView Portable para visualizar partes do sistema muscular (Galvão e Zorzal, 2013).

Vantagens do uso de interfaces de Realidade Aumentada

Baseada na sobreposição de informações virtuais no ambiente real, RA tem, como principal diferencial, a ampliação da percepção sensorial, notadamente, a percepção visual.

Considerando as áreas da Saúde, a possibilidade de incremento da percepção sensorial, de imediato, possibilita ganhos inerentes à visualização das informações. Destacam-se, ainda:

1. RA provê condições de sobreposição de informações virtuais a ambientes cirúrgicos e/ou de tratamento;
2. Com uso de RA associada a jogos sérios, é possível conceber sistemas destinados a reabilitação;
3. A RA é promissora no ensino da saúde uma vez que é possível visualizar objetos virtuais que representam a anatomia humana, por exemplo, sobre o corpo do usuário;

4. A possibilidade de interação entre imagens reais e virtuais, que ocorre por meio da RA, pode oferecer, ao usuário, melhores informações sensíveis, facilitando a associação e a reflexão sobre uma dada situação.

Realidade Aumentada Aplicada à Saúde

O uso da RA aplicada na saúde vem sendo alvo de pesquisas nos últimos anos. Vários trabalhos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de implementar sistemas de visualização com RA para fornecer interfaces acessíveis e de fácil utilização que apoiam as intervenções médicas e apresentam informações do paciente.

Podem-se citar os mais diversos trabalhos de RA na saúde como, por exemplo, o sistema Mirracle (Blum, et al. 2012) desenvolvido para ser utilizado em ambientes educacionais e que permite criar a ilusão de que seus usuários estão visualizando as estruturas internas de seus corpos. O sistema utiliza o sensor de movimentos Kinect para estimar a posição do usuário e projetar sobre ele imagens de músculos e ossos que foram previamente obtidas a partir de exames de tomografia computadorizada. A Figura 4 apresenta a interface utilizada no Mirracle.



Figura 4: Sistema Mirracle (Blum, et al. 2012).

A prática de utilizar jogos terapêuticos para apoiar a fisioterapia e a reabilitação com pacientes já vem sendo usada e tem apresentado bons resultados (Alankus et al. 2011). O projeto desenvolvido por Lin, et al. (2012) é um exemplo dessa afirmação e foi desenvolvido para apoiar a reabilitação de pacientes. Utilizando apenas um computador doméstico. A reabilitação de pacientes é realizada a partir de jogos sérios na Internet e uso de redes sociais para a integração de mais pacientes.

O trabalho desenvolvido por Hsu et al. (2013) é outro exemplo de utilização de jogos sérios. O trabalho visa o melhoramento na postura de crianças com problemas na coluna, como escoliose, usando o sensor de movimentos Kinect e utiliza animais no enredo do jogo para estimular seus usuários.

Por fim, também pode-se mencionar o trabalho desenvolvido por Vandermaesen et al. (2014) que propõe facilitar o processo de neuroreabilitação, para pessoas que sofreram lesões nos membros superiores, a partir de jogos (Figura 5) que estimulam a prática de exercícios em suas residências com materiais de baixo custo.

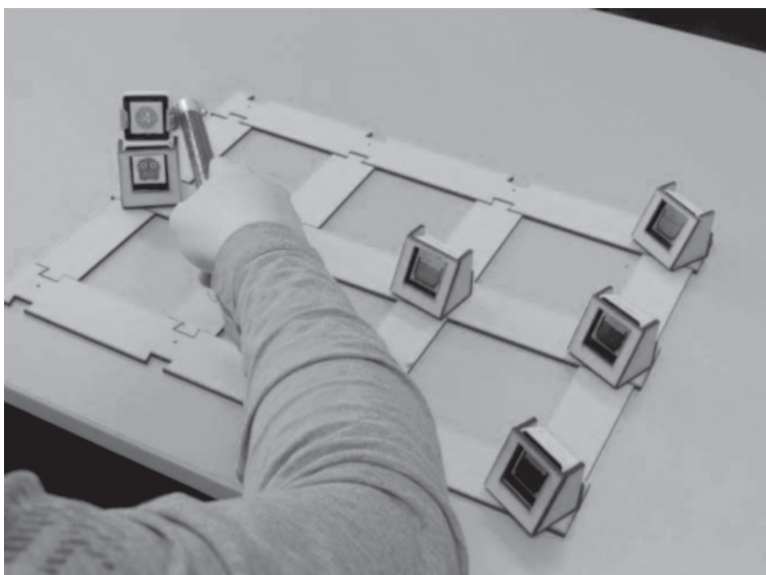


Figura 5: Sistema PhysiCube (Vandermaesen, et al. 2012).

Com a finalidade de analisar trabalhos correlatos à área de RA aplicada à saúde e mapear os principais desafios, realizou-se uma revisão dos artigos publicados nos últimos dez anos e que estão disponíveis na Web em diferentes bibliotecas digitais. Dentre as bibliotecas examinadas a IEEE Xplore Digital Library e a ACM Digital Library se destacaram por manterem uma maior concentração dos trabalhos analisados.

Buscaram-se trabalhos publicados que contivessem em seus títulos as palavras-chave “Realidade Aumentada” para os trabalhos escritos em português e “Augmented Reality” para trabalhos escritos em inglês. Foram analisados os títulos de todos os trabalhos encontrados e quando houve dúvida se o artigo seria considerado dentro da área de saúde, seus resumos e textos foram analisados. Para que um artigo fosse selecionado para leitura completa deveria contemplar revisão, desenvolvimento ou reflexão sobre aplicações de RA na saúde. Foram selecionados 76 trabalhos que apresentaram as pesquisas focadas em aplicações de RA na saúde (a lista dos artigos selecionados pode ser encontrada no seguinte sítio eletrônico: <http://www.hiperrealidade.com.br/RAsaude.pdf>).

A Figura 6 apresenta a classificação dos trabalhos analisados em função das categorias de utilização. Percebe-se que grande parte das aplicações, principalmente nos últimos anos, foi desenvolvida com o foco maior em apoiar procedimentos médicos e no treinamento de usuários utilizando para isso sistemas de RA baseados no uso de monitores de vídeos ou capacetes. Este acontecimento deve estar associado ao grande interesse de transferências de tecnologias, que tem como objetivo assegurar que o desenvolvimento científico e tecnológico seja acessível para um grupo maior de usuários que pode desenvolver e explorar a tecnologia em novos produtos, materiais e serviços.

a especialização humana de algum domínio específico. Cabe ressaltar que em muitos casos as aplicações foram classificadas como multiespecialistas tornando-as especialistas em dois ou mais ramos de áreas distintas.

A Figura 7 apresenta o gráfico da classificação dos trabalhos analisados em função das especialidades. Nota-se que, apesar de existirem diversas aplicações de RA nos mais diferentes ramos da saúde, as áreas da Fisioterapia e reabilitação, Radiologia, Anatomia, Ortopedia e Cardiologia se destacaram por representarem juntas quase 50% das especialidades oferecidas pelas aplicações analisadas neste trabalho. Este alto índice pode estar relacionado ao fato de que a maioria dessas aplicações foi desenvolvida com a finalidade de melhorar a concepção das informações, que comumente são representadas por laudos de exames de imagem, com representações tridimensionais sobrepostas ao corpo do usuário.

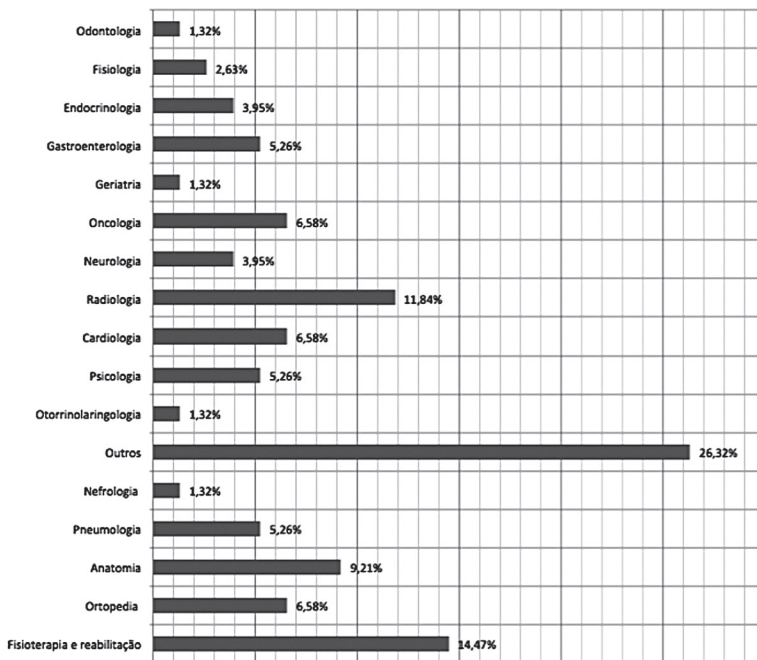


Figura 7: Classificação dos trabalhos analisados em função das categorias

As áreas relacionadas à saúde têm sido beneficiadas nos últimos anos com os avanços tecnológicos apresentados pela RA. Acredita-se que tais avanços propicia-

ram um recurso ímpar para o ensino e treinamento. Entretanto, alguns desafios ainda precisam ser explorados. A próxima seção apresenta alguns destes desafios.

Desafios identificados nos trabalhos analisados

A construção de ambientes e soluções de Realidade Virtual demanda uma definição de escopo e de domínio de aplicação, que será fundamental para escolha de estratégias de Hardware e Software. As etapas que envolvem a concepção das soluções, envolvem, dentre outras:

1. Modelagem Geométrica: elaboração de modelos, em 3D, que comporão os ambientes virtuais;
2. Modelagens acústicas: definição de sons associados aos distintos objetos virtuais;
3. Modelagem Física e de restrições cinemáticas: restrições que serão aplicadas aos objetos e as cenários virtuais, assemelhadas, em geral, a restrições Físicas reais;
4. Elementos de simulação e de tempo real;
5. Segmentação do modelo, para prover condições de redução de custo de renderização e interação adequada com modelos no campo visual do usuário;
6. Mapeamento de interações, considerando os elementos de hardware providos para a solução.

Zhao (2011) distingue dez problemas relacionados com o desenvolvimento, genérico, de soluções de Realidade Virtual: Modelos Digitais compatíveis com modelos reais; complexidade, similaridade e credibilidade de tais modelos; qualidade das imagens; possíveis *gap* entre o ambiente real e o ambiente virtual (tempo real); elementos básicos que determinam o comportamento físico, material e comportamento de modelos, integração de imagens, de forma suave e performance.

Acresce-se a esta lista que, no caso de desenvolvimento de soluções de Realidade Virtual para simulações, treinamento e educação que envolvam a concepção de ambientes virtuais assemelhados a órgãos humanos, há grande diversidade de modelos e a distinção de perfis dos mesmos, em função das características inerentes a modelos reais humanos.

Considerando Realidade Aumentada, vários desafios foram identificados nos trabalhos analisados. Um dos desafios mais discutidos está relacionado ao problema de registro dos objetos virtuais inseridos ao ambiente real. O problema do registro diz respeito à necessidade de alinhar de maneira precisa os objetos virtuais que serão sobrepostos aos objetos reais. Em aplicações em que há exigências precisas do mapeamento dos objetos virtuais sobre o ambiente real, por exemplo, aplicações que apoiem procedimentos cirúrgicos de alta precisão, os problemas relativos ao registro é crucial e podem ocasionar erros graves e até mesmo fatais.

Outro desafio importante na área é fazer com que as aplicações ofereçam características realistas. Partindo do pressuposto que as proporções de tamanho e localização dos objetos no mundo virtual devem ser observadas a fim de que representem com propriedade o mundo real, é interessante implementar técnicas que melhoram a percepção do usuário e a correlação espacial entre objetos físicos e virtuais.

Inserir novas abordagens de ensino na cultura tradicional é um desafio corrente para as aplicações que atuam na área da educação. Verifica-se que algumas aplicações têm feito isso principalmente utilizando dispositivos móveis com acesso à Internet, aproveitando a recente disseminação de uso de tais dispositivos por estudantes. Nesse contexto, os jogos têm sido explorados para abordar hábitos de saúde principalmente para crianças e adolescentes. No entanto, ainda verificam-se limitações de tamanho e capacidade de processamento em tais dispositivos.

Outra preocupação importante consiste em entender o tipo de atividades que os usuários estão realizando quando estão interagindo com as aplicações. As aplicações devem ser projetadas para fornecer feedback adequado aos usuários, assegurando que eles conheçam os próximos passos durante a realização das tarefas. As aplicações desenvolvidas para a área de saúde exigem ambientes virtuais realísticos e feedback que forneçam ao usuário a sensação de estarem realizando o procedimento como se fosse, de fato, real. Esta afirmação está ligada diretamente em aspectos ergonômicos e o modelo de interação. Projetar aplicações interativas com boa ergonomia e usabilidade é um desafio para a área. Ainda, fornecer ao usuário uma realimentação física de forma natural e realista, sem o uso de dispositivos hápticos especiais, também é um grande desafio para a RA.

Outro desafio identificado é a ausência de avaliação das aplicações e a participação efetiva de profissionais da área da saúde no projeto e desenvolvimento

das aplicações. Nota-se que há uma necessidade de realizar avaliações e estudos de casos longitudinais para a validação das características gerais das aplicações em termos de eficácia, eficiência e satisfação, não apenas no que diz respeito ao funcionamento do produto e à conformidade com os padrões de usabilidade, mas também acerca das opiniões dos usuários sobre as suas explorações no sistema.

A indústria de jogos eletrônicos está se dedicando cada vez mais ao desenvolvimento de dispositivos não convencionais que permitem a interação natural do usuário com o jogo. Técnicas de RA têm sido usadas nas mais diversas modalidades de jogos na saúde. No entanto, a escolha e a capacitação da equipe multidisciplinar, além da condução sistemática do desenvolvimento de jogos com RA aplicada na saúde tem sido um grande desafio para área. Um projeto mal elaborado pode não ser capaz de atrair os jogadores. O uso de marcadores já não é algo inovador e pode inibir a motivação dos jogadores, e os jogos que permitem a interação sem marcadores ainda possuem algumas limitações, sendo assim, a elaboração de novas técnicas de interação e jogabilidade pode ser alvo de pesquisas para a área.

Diversos outros desafios tais como a eliminação de marcadores físicos, que comumente são utilizados em sistemas de rastreamento, a dificuldade na interpretação de sistemas baseados em gestos em ambientes multiusuários ou em condições de má iluminação, e a limitação do sistema de rastreamento que impede movimentos naturais do usuário, também foram identificados nos artigos analisados neste trabalho.

Soluções para estes e outros problemas são essenciais para a construção de novas abordagens tecnológicas capazes de apoiar de maneira eficiente o ensino em saúde, garantir a segurança ao paciente no momento da intervenção, aperfeiçoar o desenvolvimento de produtos tecnológicos e facilitar a transferência do mesmo para o setor produtivo.

Referências

Alankus G., Proffitt R., Kelleher C., and Engsberg J. 2011. Stroke Therapy through Motion-Based Games: A Case Study. *ACM Trans. Access. Comput.* 4, 1, Article 3 (November 2011), 35 pages.

Blum, T., Keeberger, V., Bichlmeier, C., Navab, N. (2012) "Mirracle - An Augmented Reality Magic Mirror System for Anatomy Education". IEEE Virtual Reality 2012 (VR), Orange Country, USA, 4 - 8, 2012.

Galvão, M. A. and Zorzal, E. R. (2013), Augmented Reality Applied to Health Education., In Proceedings of the 2013 XV Symposium on Virtual and Augmented Reality (SVR '13). IEEE Computer Society, Washington, DC, USA, 268-271.

Hsu, Sheng-Jhe, Wen-Sheng Tseng, Fu-Chieh Hsu, and Yung-Ying Lo. 2013. iSpine: a motion-sensing edutainment system for improving children's spinal health. In: CHI '13 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems (CHI EA '13). ACM, New York, NY, USA, 2635-2638.

Lin, Jia-Kuan; Po-Hsun Cheng; Yen Su; Shao-Yu Wang; Hsiang-Wen Lin; Hsiao-Chi Hou; Wen-Cheng Chiang; Ssu-Wei Wu; Jer-Junn Luh; Mei-Ju Su, "Augmented reality serious game framework for rehabilitation with personal health records," e-Health Networking Applications and Services (Healthcom), 2011 13th IEEE International Conference on, vol., no., pp. 197, 200, 13-15 June 2011.

Vandermaesen, Marijke, Tom DE WEYER, Kris LUYTEN, and Karin CONINX. "PhysiCube: providing tangible interaction in a pervasive upper-limb rehabilitation system." (2014).

Weiss, P. et al. Video capture virtual reality as a flexible and effective rehabilitation tool. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, BioMed Central Ltd, v. 1, n. 1, p. 12, 2004.

Zhao Qiping, 10 Scientific Problems in Virtual Reality, Communications of the ACM, vol. 54, n°2, February, 2011.