

# Identificação em Sinais de EEG de Eventos Epileptiformes e da Piscada Palpebral com um Classificador Neural Binário

Miguel Antonio Sovierzoski<sup>1</sup>, Leandro Schwarz<sup>2</sup>, Fernando Mendes de Azevedo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Eletrônica – Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)

<sup>2</sup>Departamento de Eletrônica – Instituto Federal de Santa Catarina (IF-SC)

<sup>1,3</sup>Instituto de Engenharia Biomédica – Universidade Federal de Santa Catarina (IEB-UFSC), [www.ieb.ufsc.br](http://www.ieb.ufsc.br)

[miguelaso@utfpr.edu.br](mailto:miguelaso@utfpr.edu.br), [schwarz@ifsc.edu.br](mailto:schwarz@ifsc.edu.br), [azevedo@ieb.ufsc.br](mailto:azevedo@ieb.ufsc.br)

**Abstract.** *This work presents the development and the evaluation of a binary neural classifier to separate the epileptiform events (spike and sharp wave) from the eye blink artifact in electroencephalography exams (EEG). The eye blink is the main artifact that affects the performance of the automatic systems for identification of epileptiform events in EEG signals. The methodology for the development of the binary neural classifier through an artificial neural network Multi Layer Perceptron is approached. The performance evaluation of the classifier is realized through the statistic index, performance index and ROC Curve with performance criterion. Finally, the work presents and comments the obtained results.*

**Resumo.** *Este artigo apresenta o desenvolvimento e a avaliação de um classificador neural binário para separar eventos epileptiformes (espícula e onda aguda) do artefato piscada palpebral em exames de eletroencefalografia (EEG). A piscada palpebral é o principal artefato que diminui o desempenho dos sistemas automáticos de identificação de eventos epileptiformes em sinais de EEG. É apresentada a metodologia de desenvolvimento do classificador neural binário utilizando uma rede neural artificial tipo Perceptron multicamadas. A avaliação de desempenho do classificador neural é realizada com índices estatísticos, índices de desempenho e curva ROC com critérios de desempenho. O artigo finaliza apresentando e comentando os resultados obtidos.*

## 1. Introdução

O sistema de identificação automática de eventos epileptiformes (espícula e onda aguda) em sinais de eletroencefalografia (EEG) é uma ferramenta computacional com recursos de inteligência artificial que auxilia o neurologista na marcação de eventos durante a análise do exame de EEG de pacientes com suspeita de epilepsia. Os sistemas automáticos de identificação de eventos ainda apresentam uma elevada indicação de eventos falso positivo (FP) provocados principalmente pela piscada palpebral [Argoud *et al.* 2004], devido a semelhança morfológica com os eventos epileptiformes

[Sovierzoski *et al.* 2008]. Este índice de FP acaba inviabilizando o uso dos sistemas de identificação automática de eventos pelos profissionais.

Este trabalho apresenta o desenvolvimento e a avaliação de um classificador neural binário para separar eventos epileptiformes de piscada palpebral, objetivando diminuir as indicações de falsos positivos dos sistemas de identificação automática de eventos epileptiformes em sinais de EEG. A seção 2 apresenta os conceitos dos eventos. A seção 3 apresenta os materiais e métodos utilizados no desenvolvimento do trabalho, destacando o sistema de avaliação do classificador neural através dos índices estatísticos, dos índices de desempenho e da curva ROC, o método de treinamento da rede neural artificial e a avaliação do classificador neural binário. A seção 4 apresenta os resultados do trabalho, e a seção 5 apresenta comentários finais.

## 2. Conceitos

### 2.1. Eventos Epileptiformes no Eletroencefalograma

No registro eletroencefalográfico de um indivíduo epilético, observa-se sinais bioelétricos característicos, como a espícula e a onda aguda, podendo ainda ser seguido por uma onda lenta de repolarização dos neurônios. Estes eventos podem ocorrer isoladamente ou podem ser repetitivos por uma época de alguns segundos a alguns minutos, caracterizando a manifestação clínica da crise epilética.

A espícula e a onda aguda são transientes com pico pontiagudo, claramente distinguíveis da atividade de fundo do sinal de EEG, com duração entre 20 e 70 milissegundos para a espícula e duração de 70 a 200 milissegundos para a onda aguda [Chatrian *et al.* 1974], [Noachtar *et al.* 1999]. A figura 1 apresenta exemplos.

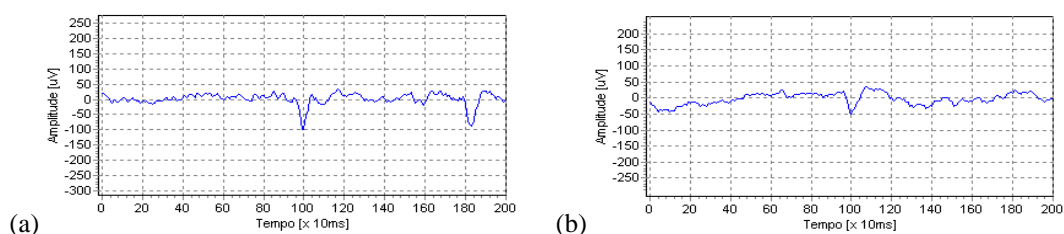


Figura 1 – Registro de (a) espícula e (b) de onda aguda em sinal de EEG.

### 2.2. Artefatos no Eletroencefalograma

O artefato é definido como qualquer diferença de potencial de origem extra-encefálica registrada como sinal de EEG [Chatrian *et al.* 1974][Noachtar *et al.* 1999]. Várias fontes de artefatos alteram o sinal de EEG registrado no escalpo [Anglinah *et al.* 2006]. Os artefatos podem ser classificados como: 1) biológicos; 2) ambientais ou interferências externas; e 3) do equipamento (instrumentais e de processamento) [Anglinah *et al.* 2006]. Os artefatos de origem biológica podem ser provocados por atividade muscular (movimentos linguais, deglutição, respiração, músculos faciais, movimento ocular e piscada palpebral), movimentos mecânicos nos eletrodos e interferência do batimento cardíaco que, devido ao aumento do fluxo sanguíneo, dilata as artérias e as veias no couro cabeludo podendo movimentar um eletrodo próximo [Anglinah *et al.* 2006]. Os artefatos ambientais são provocados por interferências conduzidas pela rede de energia elétrica e outros equipamentos no ambiente do exame

(principalmente lâmpadas fluorescentes) ou equipamentos, até fora do ambiente do exame, por interferência eletromagnética (interferência irradiada) [Anglinah *et al.* 2006]. Os artefatos do equipamento são gerados pela cadeia de circuitos eletrônicos de condicionamento e aquisição dos sinais e pelos processos de filtragem digital. Incluem-se também os artefatos operacionais do exame, como o marcapasso do paciente, o uso de brincos metálicos ou metalizados, o cabelo com gel ou tinturas, a má colocação dos eletrodos e a impedância de contato elevada.

Na preparação do paciente para o exame de EEG devem ser tomados os cuidados necessários para minimizar a ação dos fatores geradores de artefatos.

### 2.3. Artefato Piscada Palpebral

A fisiologia da piscada palpebral descrita por Iwasaki *et al.* (2005), apresenta os artefatos gerados conjuntamente pela atividade ocular e palpebral que são captadas pelos eletrodos de EEG no escalpo. A piscada palpebral espontânea ocorre cerca de 20 vezes por minuto e é caracterizada por um período rápido de retorno da pálpebra superior (fechamento) seguido por uma elevação mais lenta da pálpebra superior (abertura) com uma pequena rotação do globo ocular. A pálpebra superior desce de 9 a 15 graus durante 50 a 70 ms, enquanto o globo ocular rotaciona para baixo de 1 a 4 graus e para o centro de 1 a 3 graus. A atividade elétrica resultante da piscada palpebral captada pelos eletrodos de eletroencefalografia é apresentada pela figura 2, representando o artefato da piscada palpebral nos sinais de EEG, com predominância de artefatos nos eletrodos frontais.

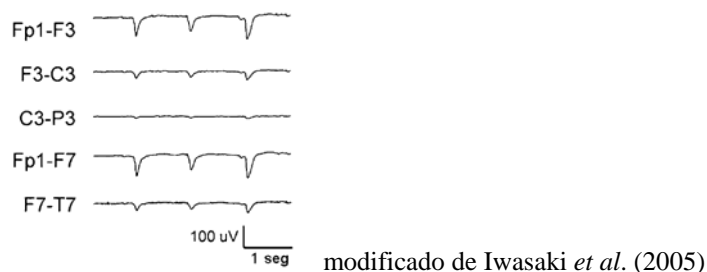


Figura 2 – Artefato piscada palpebral, captado por eletrodos de EEG.

## 3. Materiais e Métodos

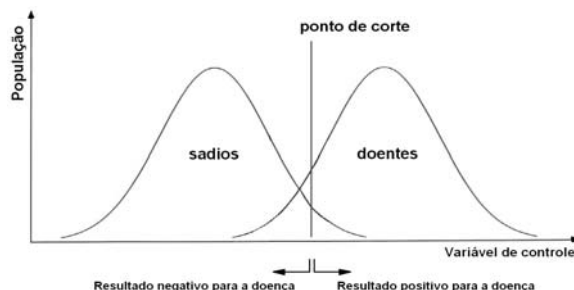
### 3.1. Teste-Diagnóstico

O teste-diagnóstico é a ferramenta estatística amplamente utilizada na avaliação de testes e exames, sendo representado pela distribuição de duas classes de eventos com um ponto de corte, como apresenta a figura 3. [Medronho *et al.* 2006],[Massad *et al.* 2004].

A direita do ponto de corte, o resultado do teste ou exame é positivo para a doença, à esquerda o resultado é negativo para a doença. [Medronho *et al.* 2006],[Massad *et al.* 2004].

A tabela de contingência (tabela 1) apresenta as combinações das distribuições de doentes e sadios com os resultados do teste. As indicações verdadeiro positivo (VP) e verdadeiro negativo (VN) são acertos do teste quanto a presença ou não da doença. As

indicações falso positivo (FP) e falso negativo (FN) representam os erros do teste com indicação errônea da presença da doença ou não. [Medronho *et al.* 2006][Massad *et al.* 2004].



**Figura 3 – Distribuição hipotética de pessoas saudáveis e doentes com um nível de decisão da variável de controle do exame (ponto de corte).**

**Tabela 1 – Tabela de contingência 2x2.**

		população		
		doentes	sadios	
indicação do exame (para a doença)	positivo	verdadeiro positivo (VP)	falso positivo (FP)	total de positivos (VP + FP)
	negativo	falso negativo (FN)	verdadeiro negativo (VN)	total de negativos (FN + VN)
		total dos doentes (VP + FN)	total dos saudáveis (FP + VN)	total (VP + VN + FP + FN)

### 3.2. Índices Estatísticos de Desempenho

A sensibilidade, ou a razão de verdadeiros positivos, é a porcentagem dos verdadeiramente doentes, indicados como doentes, apresentada pela equação 1. A especificidade ou a razão de verdadeiros negativos, é a porcentagem dos verdadeiramente saudáveis, indicados como saudáveis, apresentada pela equação 2.

$$\text{sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \text{ [\%]} \quad (1)$$

$$\text{especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \text{ [\%]} \quad (2)$$

A seletividade positiva, ou valor preditivo positivo (VPP), é a capacidade do teste ou exame em indicar corretamente os doentes, apresentada pela equação 3. A seletividade negativa, ou valor preditivo negativo (VPN), é a capacidade do teste ou exame em indicar corretamente os saudáveis, apresentada pela equação 4.

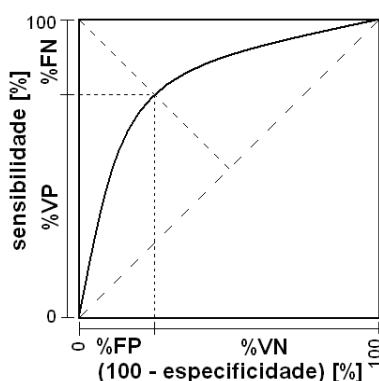
$$\text{seletividade positiva} = VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \text{ [\%]} \quad (3)$$

$$\text{seletividade negativa} = VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 \text{ [\%]} \quad (4)$$

### 3.3. Curva ROC

O desempenho de um especialista humano ou de um sistema classificador pode ser representado objetivamente por uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) [Tilbury *et al.* 2000]. É um gráfico cartesiano que permite visualizar e selecionar classificadores pelo seu desempenho [Fawcett 2006]. A curva ROC é a ferramenta freqüentemente utilizada nas pesquisas em Informática Biomédica para avaliar a classificação binária em sistemas de diagnóstico e sistema de suporte à decisão [Lasko *et al.* 2005].

A curva ROC apresenta os valores da fração de falsos positivos ( $1 - \text{especificidade}$ ), que é o complemento da especificidade, no eixo das abscissas e apresenta os valores da fração de verdadeiros positivos (*sensibilidade*) no eixo das ordenadas, conforme apresenta a figura 4. A curva ROC é composta por um conjunto discreto de pares ordenados de valores de sensibilidade e especificidade, dispostos no primeiro quadrante do plano cartesiano. Estes pontos são interligados descrevendo a curva ROC, desde a origem do gráfico ( $\text{sensibilidade}=0$ ,  $\text{especificidade}=1$ ), até o extremo oposto do quadrante ( $\text{sensibilidade}=1$ ,  $\text{especificidade}=0$ ).



**Figura 4 – A curva ROC representando a relação de reciprocidade entre a sensibilidade e a especificidade de um classificador binário.**

Na figura 4, a diagonal tracejada ( $\text{FP}=\text{VP}$ ) representa um classificador que não consegue discriminar, ou seja, é um sistema de classificação no qual o percentual de verdadeiros positivos é igual ou menor ao percentual de falsos positivos [Eberhart and Dobbins 1990]. Quanto mais afastada a curva estiver acima da diagonal tracejada ( $\text{FP}=\text{VP}$ ), melhor será a discriminação do classificador. O classificador ideal possui  $\text{FN}=0$  e  $\text{FP}=0$ , ou seja,  $\text{sensibilidade}=1$  e  $\text{especificidade}=1$  [Brown and Davis 2006].

#### 3.3.1. Índice de Discriminação AUC

A área sob a curva (*Area Under the ROC Curve* – AUC) representa o índice de discriminação da curva ROC, assumindo valores entre 0,5 (sem discriminação, quando  $\text{VP}=\text{FP}$ ) e 1,0 (discriminação ideal, quando  $\text{FP}=\text{FN}=0$ ). A vantagem de se comparar o índice AUC de classificadores é que este independe do limiar de decisão. Na curva ROC, é eliminada a influência do limiar de decisão nos valores de sensibilidade e especificidade [Erkel and Pattynama 1998].

O índice de discriminação AUC não é um indicador absoluto de desempenho de um classificador binário, devido ao comportamento da curva, mas é um índice importante para indicar o nível de discriminação da curva ROC, sendo muito utilizado

em testes e classificadores nas áreas de imunoinformática e bioinformática [Ponomarenko and Bourne 2007].

### 3.3.2. Critério EER

Um critério de desempenho é especificado pela taxa de erro igual (*Equal Error Rate – EER*), obtida aonde a sensibilidade e a especificidade assumem o mesmo valor [Hese *et al.* 2004]. Na curva ROC, o critério EER pode ser observado na semi-diagonal pontilhada (FP=FN), conforme apresenta a figura 4. Na área de Imunologia, em muitas aplicações do teste diagnóstico plasmático (*serodiagnostic test*) é mais apropriado selecionar o ponto de corte do teste aonde os valores de sensibilidade e especificidade são iguais [Greiner *et al.* 1995].

### 3.3.3. Critério SnSpO e SpSnO

O valor da sensibilidade para a especificidade igual a 100%, ou seja com FP=0, corresponde ao critério SnSpO (*sensitivity to specificity equal one*). O valor da especificidade para a sensibilidade igual a 100%, ou seja com FN=0, corresponde ao critério SpSnO (*specificity to sensitivity equal one*).

## 3.4. Rede Neural Artificial – Perceptron Multicamadas

A rede neural artificial (RNA) tipo Perceptron Multicamadas (*Multi Layer Perceptron – MLP*) possui várias camadas de neurônios artificiais. A primeira camada apenas distribui os sinais de entrada para todos os neurônios da camada intermediária, ou primeira camada oculta. Esta RNA é organizada em camadas, havendo uma total conexão entre neurônios de camadas adjacentes. Cada conexão é associada a um peso sináptico, ajustado no processo de treinamento supervisionado. [Haykin 1999], [Braga *et al.* 2007].

O neurônio artificial da rede MLP é constituído pelo somatório dos produtos de todos os sinais de entrada, incluindo a entrada de polarização (*bias*), pelos respectivos pesos sinápticos das conexões, seguido por uma função de ativação. A função de ativação ( $\varphi(\cdot)$ ) executa a limitação no valor de saída do neurônio, sendo implementada por uma função sigmoideal (contínua, não linear e derivável), tal como a função logística da equação 5, com imagem [0, +1]. [Haykin 1999], [Braga *et al.* 2007].

$$\varphi(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (5)$$

## 3.5. Classificador Neural Binário

O classificador neural binário utiliza uma RNA MLP, com saída contínua na imagem da função de ativação, e um discretizador de saída controlado pelo limiar de decisão, conforme apresenta o diagrama da figura 5.

O classificador neural binário efetua a classificação entre os eventos epileptiformes (espícula e onda aguda) e o evento não epileptiforme (piscada palpebral). O evento de entrada utilizado para o classificador neural é o sinal digitalizado de EEG com 101 amostras. A metodologia utilizada para o treinamento da RNA e a avaliação do classificador neural binário segue a metodologia descrita por Sovierzoski *et al.* (2008).

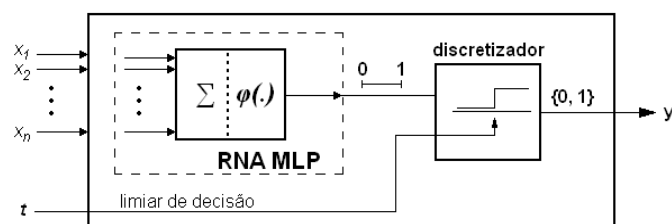


Figura 5 – Estrutura do Classificador Neural Binário.

### 3.5.1. Conjuntos de Padrões de Treinamento e Teste

O conjunto de padrões de treinamento da RNA foi composto por 100 padrões epileptiformes (60 padrões de ondas agudas e 40 padrões de espículas) e 100 padrões não epileptiformes (piscada palpebral). Para o conjunto de padrões de teste foi utilizada a mesma composição quantitativa com padrões disjuntos ao conjunto de padrões de treinamento.

### 3.5.2. Topologia e Treinamento da RNA

A topologia da rede neural MLP utilizada é 101:7:1, sendo 101 elementos de distribuição na camada de entrada, sete neurônios de camada interna e um neurônio na camada de saída. Para todos os neurônios foi utilizada a função logística com função de ativação e a entrada de polarização (*bias*) foi ativada com valor unitário.

Para o treinamento da rede neural MLP foram utilizadas as seguintes configurações: inicialização aleatória dos pesos sinápticos com valores entre  $\pm 0,1$  e diferente de zero, taxa de aprendizagem constante ao longo do treinamento com valor 0,002, e momento de 0,7.

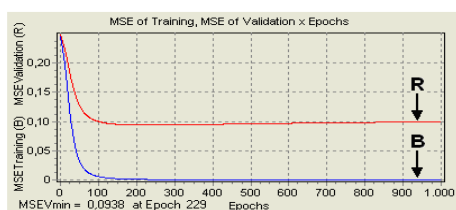
### 3.5.3. Avaliação de Desempenho do Classificador Neural Binário

Para cada época do treinamento da RNA foi realizada a avaliação de desempenho do classificador neural, aplicando-se o conjunto de padrões de teste e variando-se o valor do limiar de decisão com passo de 0,02. Foram tabulados os índices estatísticos e calculados os índices de desempenho, gerando os respectivos gráficos de desempenho e a curva ROC com o índice AUC.

## 4. Resultados

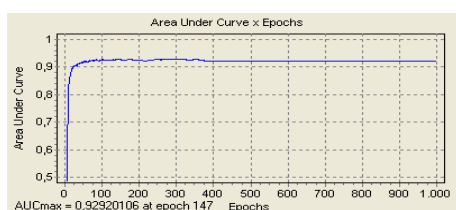
Após a realização de uma bateria exaustiva de treinamentos e avaliações, são apresentados os resultados do classificador neural com o melhor desempenho na separação entre eventos epileptiformes e piscada palpebral.

O erro médio quadrático (*mean square error* – MSE), obtido no treinamento da RNA, para o conjunto de padrões de treinamento e para o conjunto de padrões de teste é apresentado pela figura 6. Observa-se um decaimento contínuo do erro médio quadrático para o conjunto de padrões de treinamento, indicando convergência do treinamento. Quanto ao conjunto de padrões de teste, observa-se um decaimento do erro médio quadrático até a **época 229**, atingindo um valor mínimo ( $MSE_{V_{\min}} = 0,09384756$ ), e ocorrendo um aumento gradativo do erro devido a especialização da RNA no reforço do aprendizado dos padrões do conjunto de treinamento.



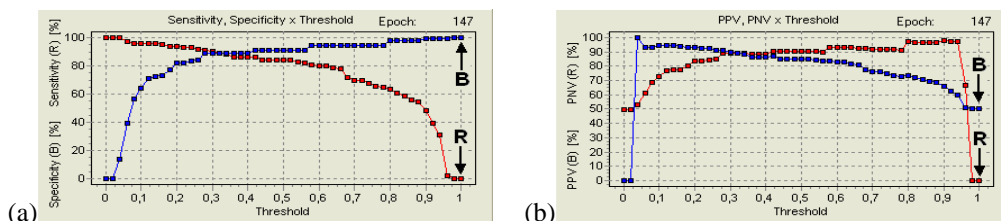
**Figura 6 – Erro médio quadrático para o conjunto de treinamento (B) e para o conjunto de teste (R) em função de épocas de treinamento da RNA.**

Em cada época de treinamento da RNA, foi também avaliado o desempenho do classificador neural binário. A figura 7 apresenta a avaliação do índice de discriminação AUC da curva ROC, obtendo valor máximo ( $AUC_{m\acute{a}x} = 0,9292$ ) na época 147.

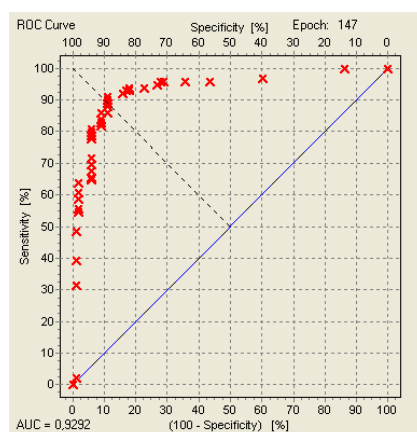


**Figura 7 – Comportamento do índice de discriminação AUC da curva ROC.**

Os gráficos de comportamento dos índices estatísticos de desempenho são apresentados pela figura 8. A curva ROC correspondente é apresentada pela figura 9.



**Figura 8 – Gráfico de comportamento da (a) sensibilidade e especificidade e gráfico de comportamento da (b) seletividade positiva e seletividade negativa para a época 147 de avaliação do classificador neural binário.**



**Figura 9 – Curva ROC do classificador neural binário para a época 147.**

O critério da taxa de erro igual (EER) ocorreu com limiar de decisão de 0,28 e obteve os seguintes índices de desempenho: sensibilidade de 90,91%, especificidade de 89,11%, seletividade positiva de 89,11% e seletividade negativa de 90,91%.



A tabela 2 apresenta os pontos de quebra da curva ROC. Nesta situação o classificador neural binário é implementado com os pesos sinápticos da época 147 de treinamento da RNA e os pontos de quebra da curva ROC são obtidos ajustando-se o valor do limiar de decisão para um dos valores da tabela 2.

**Tabela 2 – Pontos de quebra da curva ROC do classificador neural binário.**

critério	sensibilidade	especificidade	seletividade positiva	seletividade negativa	época	limiar de decisão
SnSpO	0,00%	100%	0,00%	50,50%	147	0,98
	48,48%	99,01%	97,96%	66,23%	147	0,90
	63,64%	98,02%	96,92%	73,33%	147	0,80
	80,81%	94,06%	93,02%	83,33%	147	0,58
	85,86%	91,09%	90,43%	86,79%	147	0,42
EER	90,91%	89,11%	89,11%	90,91%	147	0,28
	91,92%	84,16%	85,05%	91,40%	147	0,26
	92,93%	83,17%	84,40%	92,31%	147	0,24
	93,94%	82,18%	83,78%	93,26%	147	0,20
	94,95%	73,27%	77,69%	93,67%	147	0,16
	95,96%	72,28%	77,24%	94,81%	147	0,14
	96,97%	39,60%	61,15%	93,02%	147	0,06
SpSnO	100%	13,86%	53,23%	100%	147	0,04

## 5. Comentários

O gráfico de avaliação do treinamento da RNA (figura 6) expressando o erro médio quadrático para os conjuntos de padrões de treinamento e teste apresentou um comportamento típico, com um período de rápido aprendizado até próximo da época 100, seguido de um período de especialização com aprendizado lento, após a época 229. O melhor desempenho do classificador neural binário ocorre em épocas próximas da indicada pela parada antecipada, como apresentado em Sovierzoski *et al.* (2008).

Os gráficos dos índices estatísticos de desempenho, apresentado pela figura 8(a) são gráficos intermediários para obter-se a curva ROC. A curva ROC do classificador (figura 9) apresentou um elevado valor para o índice de discriminação AUC (0,9292). Os valores dos índices de desempenho obtidos para o classificador neural binário com o critério EER demonstram uma elevada discriminação entre os eventos epileptiformes e o artefato piscada palpebral, com sensibilidade de 90,91% e especificidade de 89,11%, apesar de valores insignificantes para os critérios SpSnO e SnSpO.

Como resultado deste trabalho, observa-se que o uso de critérios na análise da curva ROC, como os critérios EER, SnSpO e SpSnO facilitam a comparação de desempenho entre classificadores binários.

## 6. Agradecimentos

A profa. Fernanda Argoud pelo empréstimo do seu banco de sinais de EEG (amostrado a 100 Hz, montagem bipolar longitudinal e sem marcações) para realizar este trabalho. Agradecimentos a Sra. Sumaia Deguer do CEPESC – Hospital Celso Ramos, por realizar as marcações dos eventos nos sinais.

## 7. Referências

Argoud, F.I.M., Azevedo, F.M., Marino-Neto, J. (2004), "Sistema de Detecção Automática de Paroxismos Epileptogênicos em Sinais de Eletroencefalograma", *Revista Controle & Automação*, 15:4, p. 467-475.

- Sovierzoski, M.A., Argoud, F.I.M., Azevedo, F.M. (2008), "Identifying Eye Blinks in EEG Signal Analysis", In: *Proceedings of the 5th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB2008)*, Shenzhen, China, May 30-31, pp. 406-409.
- Chatrian, G.E., Bergamini, L., Dondey, M., Klass, D.W., Lennox-Buchthal, M., Petersén, I. (1974), "A Glossary of Terms Most Commonly Used by Clinical Electroencephalographers", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol 37, pp. 538-548.
- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Mauguière, F., Sakamoto, A., Westmoreland, B. (1999), "A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form the EEG findings", *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology*, EEG Suppl. 52, pp. 21-41.
- Anghinah, R., Basile, L.I., Schmidt, M.T., Sameshima, K., Gattaz, W.F. (2006), "Artefatos Biológicos no EEG Quantitativo", *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, Brasil, vol. 64, n. 2a, p. 264-268.
- Iwasaki, M., Kellinghaus, C., Alexopoulos, A.V., Burgess, R.C., Kumar, A.N., Han, Y.H., Lüders, H.O., Leigh, R.J. (2005), "Effects of eyelid closure, blinks, and eye movements on the electroencephalogram", *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 878-885.
- Medronho, R.A., Carvalho, D.M., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (2006), *Epidemiologia*, Atheneu, São Paulo.
- Massad, E., Menezes, R.X., Silveira, P.S.P., Ortega, N.R.S. (2004), *Métodos Quantitativos em Medicina*, Manole, São Paulo.
- Tilbury, J.B., Eetvelt, W.J., Garibaldi, J.M., Curnsw, J.S.H., Ifeachor, E.C. (2000), "Receiver operating characteristic analysis for intelligent medical systems-a new approach for finding confidence intervals", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47:7, pp. 952-963.
- Fawcett, T. (2006), "An introduction to ROC analysis", *Pattern Recognition Letters*, 27:8, p.861-874.
- Lasko, T.A., Bhagwat, J.G., Zou, K.H., Ohno-Machado, L. (2005), "The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics", *J Biomedical Informatics*, vol. 38, pp. 404-415.
- Eberhart, R.C., Dobbins, R.W. (1990), *Neural Network PC Tools: A Practical Guide*, Academic Press.
- Brown, C.D., Davis, H.T. (2006), "Receiver operating characteristics curves and related decision measures: A tutorial", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 80, issue 1, p. 24-38.
- Erkel, A.R., Pattynama, P.M.T. (1998), "Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis: Basic Principles and Applications in Radiology", *European Journal of Radiology*, 27:2, p. 88-94.
- Ponomarenko, J.V., Bourne, P.E. (2007) "Antibody-protein interactions: benchmark datasets and prediction tools evaluation", *BMC Structural Biology*, vol. 7:64, pp. 1-19.
- Hese, P., Hallez, H., Vanrumste, B., D'Asseler, Y., Boon, P. (2004), "Evaluation of Temporal and Spatial EEG Spike Detection Algorithms", In: *Proceedings of the 5th FTW PhD Symposium*.
- Greiner, M., Sohr, D., Göbel, P. (1995), "A modified ROC analysis for the selection of cut-off values and the definition of intermediate results of serodiagnostic tests", *Journal of Immunological Methods*, vol. 185, pp. 123-132.
- Haykin, S. (1999), *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, Prentice Hall.
- Braga, A.P., Carvalho, A.C.P.L., Ludermir, T.B. (2007), *Redes Neurais Artificiais: Teoria e Aplicações*, LTC Editora, São Paulo.
- Sovierzoski, M.A., Argoud, F.I.M., Azevedo, F.M. (2008), "Evaluation of ANN Classifiers During Supervised Training with ROC Analysis and Cross Validation", In: *Proceedings of the First International Conference on BioMedical Engineering and Informatics – BMEI 2008*, Sanya, Hainan, China, May 28-30, pp. 274-278.