

DINÂMICA SIMBÓLICA NA ANÁLISE DE APNEUSE E DE TAREFA  
SENSÓRIO-MOTORA EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Cláudio Paleólogo Elefteriadis de França Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO  
DOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

---

Prof. Antonio Fernando Catelli Infantosi, Ph.D.

---

Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.

---

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

---

Prof. Dráulio Barros de Araújo, D.Sc.

---

Prof. Mateus Joffily, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2008

SANTOS, CLAUDIO PALEÓLOGO  
ELEFTERIADIS DE FRANÇA

Dinâmica Simbólica na Análise de  
Apneuse e de Tarefa Sensório-motora  
em Ressonância Magnética Funcional  
[Rio de Janeiro] 2008

VIII, 78 p. 29,7 cm (COPPE /  
UFRJ, M.Sc., Engenharia Biomédica,  
2008)

Dissertação - Universidade  
Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Processamento de Imagens Médicas
2. Ressonância Nuclear Magnética
3. Cérebro
4. Respiração
5. Dinâmica Simbólica

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a minha família, que sempre me apoiou: Minha mãe, meu irmão, meus primos, avós e pai.

Agradeço aos professores Infantosi e Fred pela orientação, pelas críticas construtivas.

Agradeço também a professores e funcionários que colaboraram de alguma forma pro mestrado – Antonio Mauricio, Luiz, Luciano e outros.

Sou grato ao CNPq e à COPPE pela ajuda financeira com a bolsa e em congressos.

Por fim, guardo as lembranças e amizades do mestrado – as conversas de laboratório, de almoço, de bar, de futebol, etc.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

## DINÂMICA SIMBÓLICA NA ANÁLISE DE APNEUSE E DE TAREFA SENSÓRIO-MOTORA EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Cláudio Paleólogo Elefteriadis de França Santos

Março/2008

Orientadores: Antonio Fernando Catelli Infantosi  
Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

A Ressonância Magnética Funcional (RMf) utiliza informação de oxigenação no sangue para estimar, de forma indireta, a atividade cerebral. O sinal de RMf passa por várias correções necessárias, para compensar movimentos, distorções no campo magnético principal ou outros artefatos, mas ainda há outras fontes de ruído e artefatos, como variações do fluxo sanguíneo cerebral devido à ventilação pulmonar. Neste trabalho, avaliamos a técnica de dinâmica simbólica (DS) no estudo de efeitos globais de ventilação no sinal de RMf. Foram analisados dados de 5 sujeitos em 3 tarefas: apneuse (BH), sensório-motora (SM) e descanso (RS). As tarefas de apneuse contêm 8 períodos de 30 segundos, sendo 15 s de BH seguidos de 15 s de descanso. Nas tarefas SM, durante o período de 30 segundos, o sujeito tamborilou os dedos por 15 s e descansou nos 15 s restantes. Nas tarefas RS, o sujeito foi instruído a relaxar durante todo o tempo, aproximadamente 4m 30 s. Uma série de DS  $P(n)$ , definida pela proporção de *voxels* do cérebro com derivadas positivas em cada *scan* na sessão, foi calculada para cada sessão. Análises nos domínios do tempo e da frequência foram feitas nas séries  $P(n)$ , indicando efeitos globais e periódicos causados pela modulação respiratória, com período de 30 segundos, somente nas sessões de BH (com cerca de 35% da potência total). Esse resultado foi confirmado por um teste estatístico baseado em simulações de Monte Carlo com *surrogates* de  $P(n)$  ( $p < 0,05$ ). Resultados semelhantes foram obtidos utilizando-se apenas metade dos cortes (ímpares ou pares), e também a partir dos dados com correções de tempo e de movimento, sugerindo a robustez do método. A técnica de DS proposta pode ajudar na avaliação de mudanças globais de sinal BOLD de RMf em função da ventilação pulmonar.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M. Sc.)

## SYMBOLIC DYNAMICS IN THE ANALYSIS OF APNEUSIS AND SENSORIMOTOR TASK ON FUNCTIONAL MRI

Cláudio Paleólogo Elefteriadis de França Santos

March/2008

Advisors: Antonio Fernando Catelli Infantosi  
Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) uses information about blood oxygenation to indirectly assess brain activity. Corrections in the fMRI signal are usually applied to compensate for motion, distortions in the main magnetic field and other artefacts, but there may be other confounders to this signal, such as variations in vasoreactivity caused by lung ventilation. This work aims at evaluating a new technique, symbolic dynamics, to study the global effects of respiration in fMRI, using coarse encoding of the blood oxygenation level dependent (BOLD) signals. Data from five subjects were analyzed, from 3 different tasks: breath-holding (BH), sensory motor (SM) and resting runs (RS). In BH runs, there were 8 periods of 30 seconds, with 15 s of apneusis, at end-inspiration, followed by 15 s of resting. In sensory motor runs, the 30 s periods included 15 s of finger-tapping and 15 s of resting. In the resting task, subjects were told to relax for the entire duration of the run, approximately 4m 30 s. A symbolic dynamics series  $P(n)$ , defined as the proportion of brain voxels with positive derivatives at each scan in a run, was calculated for each run from its volume series. Time and frequency domain analyses on the  $P(n)$  series indicated global, periodic effects caused by the respiratory modulation at the repetition rate of 1/30 Hz (with about 35% of the total signal power), in every breath-holding run, as opposed to the other tasks. This finding was confirmed by a statistical test based on Monte Carlo simulation with surrogates of  $P(n)$  ( $p < 0,05$ ). Similar results were obtained with the original uncorrected data split into odd or even slices, and also with slice-time and motion corrected data, suggesting the robustness of the method. In conclusion, the proposed technique may help assessing global changes in fMRI BOLD signal in response to lung ventilation.

<b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVO.....	2
1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	2
<b>CAPÍTULO 2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL .....</b>	<b>4</b>
2.1 INTRODUÇÃO.....	4
2.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DE RM.....	5
2.3 AQUISIÇÃO DO SINAL DE RMF.....	9
2.4 APLICAÇÕES DE RMF.....	11
<b>CAPÍTULO 3. INFLUÊNCIA DA RESPIRAÇÃO NO SINAL DE RMF.....</b>	<b>13</b>
3.1 FISIOLOGIA DO SINAL BOLD DE RMF.....	13
3.2 INFLUÊNCIA DA RESPIRAÇÃO.....	15
3.3 MÉTODOS DE MEDIÇÃO DA INFLUÊNCIA DA RESPIRAÇÃO.....	17
3.3.1 Coleta do sinal de Respiração.....	17
3.3.2 Espectro de Potência com Superamostragem.....	18
<b>CAPÍTULO 4. DINÂMICA SIMBÓLICA .....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO 5. DINÂMICA SIMBÓLICA NA ANÁLISE DE APNEUSE E DE TAREFA SENSÓRIO-MOTORA EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.....</b>	<b>23</b>
5.1 OBTENÇÃO DOS DADOS DE RMF DO PROTOCOLO “FIRST BIRN”.....	23
5.2 PRÉ-PROCESSAMENTO.....	25
5.3 SEGMENTAÇÃO DO VOLUME DE INTERESSE.....	26
5.4 SÉRIE TEMPORAIS - DINÂMICA SIMBÓLICA.....	27
5.5 ANÁLISE NO DOMÍNIO DO TEMPO.....	36
5.5.1 Potência Total de $P(n)$ .....	36
5.5.2 Correlação entre Séries $P(n)$ .....	36
5.5.3 Padrões Temporais – Promediação.....	37
5.5.4 Análise Estatística por Simulação de Monte Carlo.....	37
5.6 ANÁLISE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA.....	38
5.6.1 Densidade Espectral de Potência.....	38
5.6.2 Análise Estatística por Simulação de Monte Carlo.....	39
5.6.3 Teste $F$ Espectral.....	39
<b>CAPÍTULO 6. RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
6.1 DOMÍNIO DO TEMPO.....	41
6.1.1 Potência Total.....	41
6.1.2 Correlação entre séries $P(n)$ .....	43
6.1.3 Promediação Temporal.....	46

6.1.4 <i>Simulação de Monte Carlo</i> .....	47
6.2 DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA.....	49
6.2.1 <i>Análise de Espectro de Potência</i> .....	49
6.2.2 <i>Simulação de Monte Carlo</i> .....	55
6.2.3 <i>Teste F Espectral</i> .....	56
<b>CAPÍTULO 7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>CAPÍTULO 8. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICE A: ROTINAS UTILIZADAS.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE B: ARTIGOS ORIGINADOS DA PESQUISA .....</b>	<b>74</b>

## Nomenclatura

BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i> - Sinal dependente do nível de oxigenação no sangue
$B_0$	Campo magnético principal do equipamento de RM
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i> – fluxo sanguíneo no cérebro
CBV	<i>Cerebral Blood Volume</i> – volume de sangue no cérebro
CMRO <sub>2</sub>	<i>Cerebral Metabolic Rate of Oxygen</i> – Taxa de metabolismo de oxigênio no cérebro
DS	Dinâmica Simbólica
FOV	<i>Field Of View</i> - Área de um corte 2-D
HRF	<i>Hemodynamic response function</i> – Resposta impulsiva de sinal BOLD à estimulação do cérebro.
MC	<i>Motion correction</i> – Correção de movimento em dados de RMf
P(n)	Série de dinâmica simbólica implementada neste trabalho
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de gás carbônico
PetCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> - Tomografia por emissão de pósitrons
PSD	<i>Power spectral density</i> – Espectro de potência
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SPM	<i>Statistical parametric mapping</i> – software de processamento de RMf
STC	<i>Slice-time correction</i> – correção de tempo em dados de RMf.
T1	tempo de relaxação referente à recuperação da componente longitudinal de magnetização
T2	tempo de relaxação referente ao decaimento da componente transversal de magnetização
T2*	tempo de relaxação utilizado para se obter o sinal BOLD
TE	<i>Time to Echo</i> - Intervalo entre o pulso de excitação e a aquisição da imagem
TFE	Teste F espectral
TR	<i>Repetition Time</i> - Intervalo entre dois pulsos de excitação
Tmask	Limiar de intensidade para segmentação de volume de interesse
VOI	<i>Volume of interest</i> – volume de interesse, selecionado pela segmentação

## Capítulo 1: Introdução

A técnica de imagem por ressonância magnética (RM) surgiu nos anos 70, quando foi demonstrada sua capacidade de detectar tumores. No início da década de 90, o equipamento de RM foi adaptado para estudos da hemodinâmica do cérebro, a partir da descoberta do contraste por RM relacionado à oxigenação sanguínea (OGAWA *et al.*, 1990). Por se tratar de uma análise dinâmica de metabolismo, esta adaptação ficou conhecida como ressonância magnética funcional (RMf). O sinal de RMf varia com a concentração de oxigênio nos vasos encefálicos, que está relacionada à demanda metabólica do sistema nervoso (HUETTEL *et al.*, 2004). A RMf é utilizada em estudos de neurociências sobre as bases neurofisiológicas da cognição, assim como em pesquisa de fisiologia, perfusão e hemodinâmica.

Desde a descoberta da fisiologia do sinal de RMf, sabe-se que a ventilação pulmonar afeta sua composição (WEISKOFF *et al.* 1993, NOLL e SCHNEIDER, 1994, LUND *et al.* 2006). Além de artefatos de movimento, os principais fatores de influência da respiração são (i) a mudança no campo magnético principal devido às variações de suscetibilidade magnética da caixa torácica (RAJ *et al.* 2000) e (ii) as variações hemodinâmicas no cérebro durante o período respiratório, que influenciam diretamente a intensidade do sinal de RMf (POSSE *et al.*, 1997). A ventilação pulmonar também afeta a hemodinâmica cerebral na medida em que interfere na pressão parcial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>), no fluxo sanguíneo do cérebro (CBF) e na taxa de metabolismo cerebral de O<sub>2</sub> (CMRO<sub>2</sub>) (HOGE *et al.*, 1999).

Diferentes técnicas são utilizadas para se medir o efeito da respiração no sinal de RMf do cérebro. Pode-se, por exemplo, medir o sinal de fluxo respiratório com uma máscara facial e transdutor adequados. Alguns equipamentos de RM possuem interface para uma cinta pneumática que é presa no abdômen do indivíduo, colhendo um sinal indireto de volume respiratório (HUETTEL *et al.*, 2004). Pode-se controlar a respiração com o uso de um sinal audiovisual, com ou sem realimentação, ou ainda com manobras de apneuse ou hiperventilação (LUND *et al.*, 2006, WINDISCHBERGER *et al.*, 2002). Outros pesquisadores utilizam uma mistura de gases que o indivíduo inala ao longo do experimento, contendo proporções fixas de oxigênio ou dióxido de carbono. Porém, há restrições para se acrescentar novos equipamentos ao ambiente de ressonância magnética: nenhum equipamento pode interferir com o campo magnético nem causar muito desconforto ao indivíduo, que já se encontra em posição desconfortável dentro do equipamento.

Em comparação com outras manobras para estudo da influência da respiração no sinal de RMf, a apneuse apresenta várias vantagens: não é invasiva, não requer outros equipamentos ou mistura de gases e evita movimento do tórax (e suas conseqüências no

campo magnético). A apneuse pode acontecer voluntária ou involuntariamente, e pode ainda ser síncrona com uma tarefa (e.g., cognitiva) (ABBOTT *et al.*, 2005). O estudo da apneuse tem aplicação tanto na clínica, por exemplo em estudos a respeito da vasorreatividade ao CO<sub>2</sub>, quanto em pesquisa básica sobre o cérebro (KASTRUP *et al.*, 1998, ANDRADE *et al.*, 2006).

A análise das imagens de RMf pode ser feita com técnicas diversas. É usual o emprego de modelos lineares (ANDRADE *et al.* 2006; HUETTEL *et al.*, 2004) que relacionam tarefas ou condições experimentais com os sinais resultantes, e posterior análise estatística. A técnica da dinâmica simbólica (DS), cujo uso na análise das imagens de RMf é proposto neste trabalho, é uma técnica alternativa para análise de sinais ou séries. Ela envolve a codificação dos sinais como seqüências de símbolos de um alfabeto (por exemplo, o alfabeto binário {0,1}), e a avaliação dessas seqüências resultantes. Com as séries assim formadas, é possível avaliar, por exemplo, as taxas de ocorrência de determinadas “palavras” ou n-uplas de símbolos (por exemplo, a dupla 01), bem como a tendência de ocorrência privilegiada de algumas delas.

A proposta da dinâmica simbólica é de codificar o sinal em uma seqüência de símbolos, simplificando-se o processamento e a quantidade de variáveis analisadas (JENSEN *et al.*, 2000). Há perda de detalhes do sinal (*coarse graining*), porém a informação robusta é preservada com o mínimo de tempo e processamento necessários (CAMINAL *et al.*, 2005a). A dinâmica simbólica tem sido utilizada no processamento de sinais biológicos: por exemplo, os grupos de Wessel e Baier propõem algoritmos de DS para prever a ocorrência de arritmia cardíaca (WESSEL *et al.*, 2000, BAIER *et al.*, 2006). Caminal e colaboradores utilizam a DS para analisar padrões cardiorrespiratórios, enquanto que o grupo de Graben analisa potenciais evocados do cérebro com o auxílio de DS (CAMINAL *et al.*, 2004, CAMINAL *et al.*, 2005a, 2005b, GRABEN *et al.*, 2000).

### **1.1 Objetivo**

O objetivo deste trabalho é analisar, usando a técnica da dinâmica simbólica, o efeito da manobra de apneuse nas imagens de RMf.

### **1.2 Estrutura do Trabalho**

O capítulo 2 apresenta a técnica de ressonância magnética funcional (RMf), a formação e a aquisição de imagens. O capítulo 3 descreve a influência da respiração na fisiologia por trás do sinal de RMf. Este capítulo também apresenta os métodos utilizados para medir e analisar esta influência, incluindo a dinâmica simbólica, que foi o

método analítico empregado neste trabalho. O capítulo 4 apresenta a técnica de dinâmica simbólica e suas aplicações.

O capítulo 5 descreve o conjunto de dados e relata o procedimento experimental empregado, incluindo a coleta dos dados de RMf, o pré-processamento de imagens, a computação da dinâmica simbólica, as análises no domínio do tempo e da frequência e teste estatístico por simulação de Monte Carlo. Em seguida, nos capítulos 6 a 8, apresentam-se os resultados, discussão e conclusão, respectivamente.

## Capítulo 2. Ressonância Magnética Funcional

### 2.1 Introdução

Em 1952, Purcell e Bloch dividiram o prêmio Nobel de Física pela descoberta da ressonância magnética nuclear. Quase vinte anos depois, em 1970, Damadian descobriu que os vários tecidos animais possuíam propriedades de ressonância magnética (RM) diferentes, em particular o tecido canceroso, o que possibilitava o uso clínico do sinal de ressonância magnética. Damadian patenteou esta descoberta em 1974, e desenvolveu o primeiro equipamento de RM três anos depois. O exame por RM se popularizou na década de 80, depois que as empresas de saúde passaram a incluí-lo na cobertura de seus planos (EMRF, 2005). Hoje a técnica de RM é utilizada em diversos ramos da medicina clínica e da pesquisa científica. Existem mais de 10 mil unidades de RM no mundo, e cerca de 75 milhões de exames são feitos por ano (EMRF, 2005). A importância desta tecnologia foi reconhecida em 2003, quando Lauterbur e Mansfield ganharam o prêmio Nobel de Medicina pelas descobertas sobre imageamento por RM (HORNACK, 2005).

A Ressonância Magnética se baseia nas propriedades magnéticas do núcleo atômico. Em uma descrição macroscópica e clássica, o momento magnético (*spin*) de determinados núcleos atômicos presentes no corpo humano pode ser alinhado por um campo magnético externo, que os faz precessar. Quando uma onda eletromagnética é apresentada na frequência de ressonância dos núcleos, tais núcleos podem absorver energia, ocorrendo o fenômeno de ressonância magnética. A absorção e posterior emissão da energia absorvida pode ser usada para mapear os tecidos quanto às suas propriedades, como a densidade de núcleos ressonantes e os tempos de decaimento ou relaxação da emissão. Os núcleos de hidrogênio, ou prótons, são particularmente propícios ao uso em RM, em vista de suas propriedades de ressonância e de sua abundância nos tecidos.

A imagem estrutural ou anatômica de RM foi a primeira a ser desenvolvida. Nas imagens de RM baseadas na densidade de prótons, a variação da concentração de núcleos de hidrogênio nos tecidos é representada usualmente em escala de cinzas. Com esse contraste se obtém, por exemplo, imagens que resolvem bem as partes moles da cabeça e coluna vertebral (PASSARIELLO e MORA, 1995). Por isso, uma aplicação importante da RM estrutural é detectar a presença de tumores ou outras lesões.

A técnica de RM funcional surgiu no início da década de 90, quando Ogawa e colaboradores (1990) conseguiram visualizar vasos sanguíneos em função da mudança de oxigenação no sangue. Dois anos depois eles publicaram novos resultados, denominando o sinal de “BOLD” – *Blood Oxygenation Level Dependent* (OGAWA et

*al.*, 1992) em função dessa relação entre o sinal obtido e a concentração de oxigênio no sangue. Até 1990, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) era a principal técnica funcional para associar variações de metabolismo no cérebro com atividade neuronal, e portanto, cognitiva. A pesquisa de Ogawa e colaboradores mostrou que com RMf também se poderia rastrear uma medida de atividade neuronal, ainda que indireta.

Com base nesta descoberta, dezenas de laboratórios no mundo inteiro passaram a utilizar a RMf para pesquisar as bases neurológicas da cognição. Questões como percepção visual, atenção, memória de trabalho, planejamento motor e até mesmo emoção podem ser investigadas com um paradigma experimental e equipamentos adequados para a tecnologia de ressonância magnética funcional. Centenas de artigos foram publicados nos últimos 15 anos (POSNER, 2000), enquanto ocorria o aperfeiçoamento das técnicas de aquisição e processamento. A demanda por mão-de-obra qualificada nesta área tem atraído engenheiros, físicos e técnicos em computação (HORNAK, 2005).

Outras aplicações foram desenvolvidas com base no efeito de RM. Com a angiografia por RM, pode-se visualizar fluxo sanguíneo em veias e artérias. A espectroscopia por RM analisa a composição de tecidos de acordo com as propriedades magnéticas de suas moléculas. A difusão por RM detecta o movimento resultante de moléculas de água em tecidos biológicos. Se o movimento não for aleatório, então pode-se inferir a presença de fibras ou axônios (MATTSON e SIMON, 1996). A RM também tem sido utilizada em exames do pulmão e do fígado (HUANG *et al* 2004, WILD *et al.* 2005, PAULEIT *et al.*, 2001).

## **2.2 Fundamentação Teórica de RM**

A ressonância (nuclear) magnética baseia-se na propriedade magnética dos núcleos atômicos. Quando observados em grandes amontoados de matéria, alguns núcleos atômicos apresentam o equivalente a um dipolo magnético, cujo modelo macroscópico análogo é a rotação de um corpo extenso carregado eletricamente (Figura 2.1). Portanto, quando sujeitos a um campo magnético externo  $B_0$ , esses núcleos podem sofrer um torque de alinhamento de seu dipolo (Figura 2.2). Além disso, devido à sua massa, os núcleos têm também um momento angular. A combinação de carga elétrica e massa em rotação dá origem ao efeito giroscópico de precessão do eixo de rotação em torno do eixo do campo  $B_0$  (Figura 2.3).

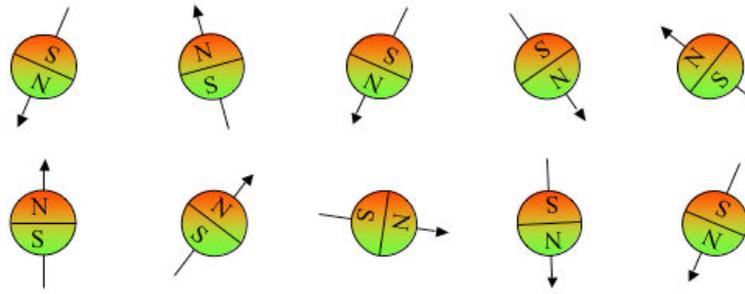


Figura 2.1. Representação macroscópica de dipolos magnéticos dos núcleos atômicos com alinhamento aleatório (Lufkin, 1999).

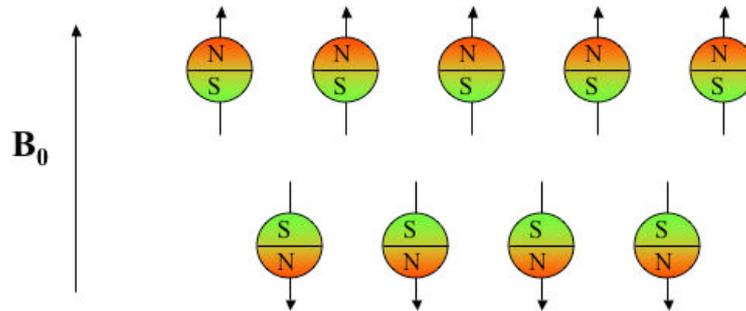


Figura 2.2. Representação macroscópica de dipolos magnéticos dos núcleos atômicos com alinhamento induzido pelo campo magnético uniforme  $B_0$  (Lufkin, 1999).

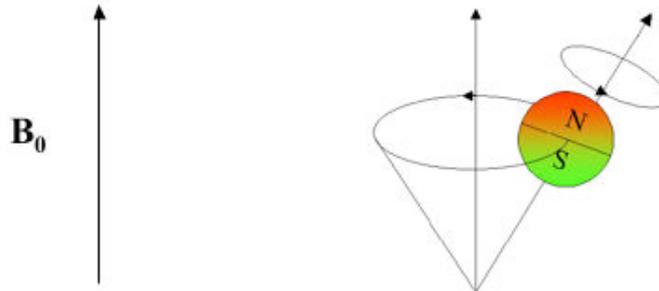


Figura 2.3 . Precessão do núcleo atômico em torno do eixo de magnetização de  $B_0$ . (Lufkin, 1999).

A frequência angular de precessão é proporcional à razão entre carga e massa, e também à intensidade do campo  $B_0$ : quando maior a massa, menor a aceleração angular resultante do torque de alinhamento e menor a frequência de precessão; quanto maior a carga, maior o dipolo e portanto a frequência angular, do mesmo modo que o aumento do campo  $B_0$ . A expressão para a frequência de precessão para um núcleo, deduzida a partir das equações de conservação de momento angular, é:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \cdot \frac{q}{2m} B_0 \quad (2.1)$$

onde  $f_0$  é a frequência de precessão, chamada frequência de Larmor,  $q$  e  $m$  são a carga elétrica e a massa equivalentes do núcleo em questão. No caso do hidrogênio em um campo magnético  $B_0 = 1,5$  T, a frequência de Larmor é de 63,87 MHz. Após o alinhamento induzido, a magnetização longitudinal resultante (na direção do campo

magnético) é não-nula, de amplitude proporcional à diferença do número de prótons em estados de alta e baixa energia (BUSHBERG *et al.*, 2001). Por outro lado, a magnetização resultante no plano perpendicular é nula, pois as precessões não são sincronizadas.

A ressonância nuclear ocorre se um segundo campo magnético, oscilatório, é aplicado perpendicularmente ao campo  $B_0$ . Se a frequência desse campo transversal é igual à frequência de Larmor, o efeito global é a ressonância entre a precessão dos núcleos e o campo aplicado, o que ocasiona o aumento progressivo da energia e amplitude da precessão até a completa transversalização (*tilt*) do eixo de precessão. Nesse processo, os núcleos absorvem energia, sincronizam-se coletivamente com o campo oscilatório aplicado, e o dipolo resultante gira na frequência de Larmor no plano transversal a  $B_0$ . Se o campo oscilatório é desligado, a rotação do dipolo resultante se reduz até que este novamente se alinhe com o campo  $B_0$ . Esse realinhamento ocorre gradualmente, e o processo se compõe de dois fenômenos distintos. Um deles é a defasagem ou perda de sincronismo entre os dipolos girantes. Essa defasagem é causada por pequenas inhomogeneidades locais do campo  $B_0$ , devidas por exemplo a diferenças de permeabilidade magnética do material, que fazem com que haja diminutas heterogeneidades nas frequências de Larmor locais e portanto nas velocidades de precessão. A defasagem e portanto a perda do dipolo gigante resultante ocorre de forma exponencial (equação 2.2), com uma constante de tempo denominada T2 (Figura 2.4).

O outro fenômeno é a radiação eletromagnética emitida pelos dipolos girantes. A energia eletromagnética é emitida e, nesse processo, os dipolos individuais precessam com amplitude cada vez menor até voltarem ao estado inicial de mínima energia (Figura 2.5). O dipolo longitudinal resultante aumenta assintoticamente, segundo uma exponencial (equação 2.3) com constante de tempo denominada T1 (BUSHBERG *et al.*, 2001).

$$M_{xy}(t) = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T2}} \quad (2.2)$$

$$M_z(t) = M_0 \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T1}}) \quad (2.3)$$

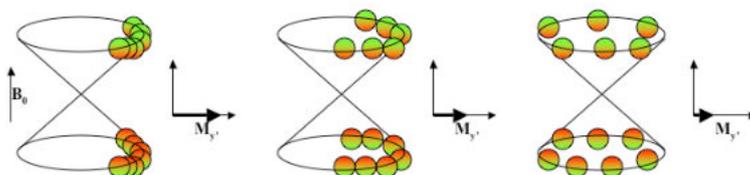


Figura 2.4. Perda da magnetização transversal (constante T2). Após o desligamento do campo magnético oscilatório, os núcleos atômicos retornam ao estado inicial. (Lufkin, 1999).

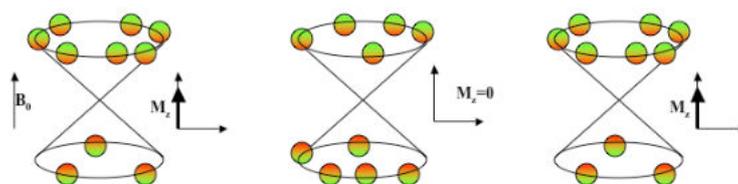


Figura 2.5. Recuperação da magnetização longitudinal (constante T1). Após o desligamento do campo magnético oscilatório (centro), os núcleos retornam ao estado inicial. (Lufkin, 1999).

Nos tecidos biológicos, o átomo de hidrogênio tem a maior combinação de abundância e momento magnético, por isso é a fonte mais comum de informação para imageamento por RM (BUSHBERG *et al.*, 2001). Em um centímetro cúbico de tecido nervoso há cerca de  $10^{21}$  prótons de hidrogênio, suficiente para produzir um sinal mensurável pelo *scanner* de RM.

O sinal medido na antena receptora depende de quatro componentes (HUETTEL *et al.*, 2004) : (i) T1 – o tempo de relaxação referente à recuperação da componente longitudinal de magnetização; (ii) T2 – o tempo de relaxação referente ao decaimento da componente transversal de magnetização; (iii) o intervalo de tempo entre dois envios de pulsos de RF (TR- *repetition time*); (iv) o intervalo de tempo entre o envio do pulso e captação do sinal (TE- *time to echo*). Os fatores T1 e T2 dependem do tecido. Os intervalos TR e TE são escolhidos pelo usuário e controlam o sinal de RM.

Na RM estrutural por contraste de T1, o TR possui valor intermediário, de tal forma a capturar uma diferença entre tecidos durante a recuperação da magnetização longitudinal. O valor de TE é bem menor do que T2, para se evitar interferências da magnetização transversal na diferenciação de tecidos. Essa combinação aumenta o contraste entre tecidos com concentrações diferentes de hidrogênio, sendo ótimo para partes moles como cartilagem, ligamentos ou tecido nervoso (HUETTEL *et al.*, 2004).

O *scanner* de RM possui o gerador do campo magnético principal, bobinas de radiofrequência (RF) e bobinas de gradiente. O gerador fornece o campo magnético constante ( $B_0$ ), de grande intensidade. As bobinas de RF emitem o pulso eletromagnético e captam a energia liberada pelos prótons, resultante da ressonância magnética. As bobinas de gradiente geram campos magnéticos ortogonais que induzem uma distribuição espacial variável do campo magnético, de forma que cada ponto possua uma resposta única ao pulso enviado pela bobina de RF (BUSHBERG *et al.*, 2001), permitindo o mapeamento das regiões desejadas.

A primeira bobina de gradiente acionada faz uma seleção de corte. Com seu campo magnético ligado, a frequência de precessão dos núcleos de hidrogênio varia linearmente ao longo do campo magnético resultante. Somente os núcleos com frequência de precessão igual à frequência do pulso de RF irão absorver energia significativa e entrar em ressonância magnética. Esses núcleos se localizam no plano perpendicular ao eixo do gradiente de campo magnético gerado por essa bobina

(BUSHBERG *et al.*, 2001). A segunda bobina de gradiente gera um campo magnético perpendicular ao da primeira, e induz uma variação da frequência de precessão ao longo de uma das dimensões do plano definido pela primeira bobina. A terceira bobina produz um pulso de curta duração que altera a fase do sinal adquirido ao longo da dimensão perpendicular à da segunda bobina, no mesmo plano definido pela primeira bobina.

O sinal resultante de cada corte em 2D é uma soma de componentes de frequências e fases diferentes, que codificam todas as coordenadas  $(x,y)$  do corte (Figura 2.6). Por exemplo, um ponto próximo do centro da imagem não representa o tecido naquela posição, mas o sinal coletado naquela combinação de frequência e fase. Para se obter a imagem de RM típica (de exames médicos), o sinal captado ainda passa por uma transformada de Fourier espacial em duas dimensões (BUSHBERG *et al.*, 2001).

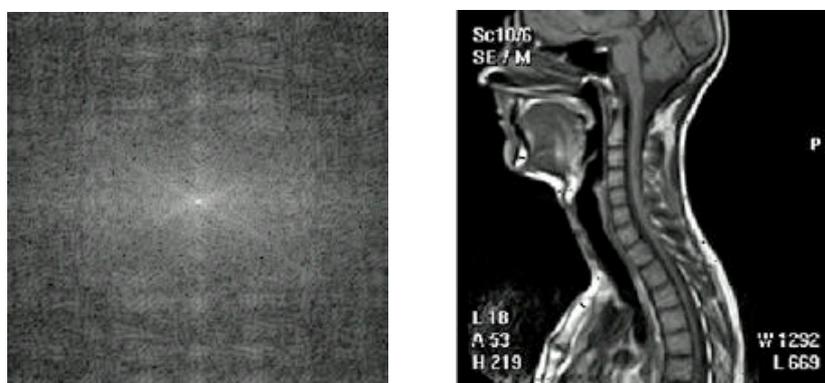


Figura 2.6 Imagens de RM em tons de cinza (branco se refere à maior intensidade). À esquerda, a imagem de um corte de RM tal como é adquirido, com os eixos codificados por frequência e fase. À direita, o mesmo corte após a transformada de Fourier no espaço. A imagem resultante corresponde à região mapeada pelas 3 bobinas de gradiente (Gráficos cedidos por Mateus Joffily).

### 2.3 Aquisição do Sinal de RMf

Na Ressonância Magnética Funcional, a constante de relaxação relevante é  $T2^*$ , uma variante de  $T2$  (HUETTEL *et al.*, 2004). O decaimento da magnetização transversal ocorre não somente pela perda da coerência de fase dos prótons, mas também pelas inhomogeneidades locais do campo magnético (BUSHBERG *et al.*, 2001). A técnica de aquisição de sinais na RMf, chamada *gradient-echo*, também foi escolhida de modo a permitir que as imperfeições no campo magnético que afetam o decaimento  $T2^*$  sejam captadas pelo *scanner*.

As mudanças de metabolismo durante atividade cerebral afetam a razão de concentração entre oxi e desoxihemoglobina no sangue, o que afeta o decaimento  $T2^*$ . Na RMf, configura-se o intervalo de aquisição TE mais longo do que na RM estrutural, de modo a captar a variação de  $T2^*$  devido às variações de desoxihemoglobina

(HUETTEL *et al.*, 2004). Por conta dessa relação, o sinal passou a ser conhecido como BOLD, dependente do nível de oxigenação no sangue (ver capítulo 3).

Os dados de RMf formam uma sucessão temporal de volumes. Cada volume é composto de cortes (*slices*) divididos em *voxels* iguais. O *voxel* é um paralelepípedo de poucos milímetros de lado, 2 a 4 mm tipicamente (HUETTEL *et al.*, 2004). Um corte padrão é dividido em *grids* de 64x64 a 256x256 *voxels*. A cada período TR, um volume é adquirido. Portanto, para cada *voxel* pode-se ter uma série temporal com frequência de amostragem de 1/TR Hz. Em alguns casos, somente um corte é coletado a uma taxa de amostragem bem superior. Isto acontece em experiências com objetivo específico de análise temporal do sinal, sem preocupação de localizar regiões de ativação diferenciada.

As imagens de RMf têm resolução espacial melhor do que a de tomografia por emissão de pósitrons (HUETTEL *et al.*, 2004). Outra vantagem da RMf é que não há necessidade de injeção de contraste radioativo nos indivíduos. A frequência de amostragem do *scanner* de RMf pode chegar a até 20 amostras por segundo (MENON e KIM, 1999). Mesmo a frequência de amostragem típica, na faixa de 0,5 a 1 Hz, é suficiente para o estudo de processos cognitivos. Na Figura 2.7, vê-se um exemplo de imagem de RMf superposta na imagem de RM estrutural do mesmo corte.

O sinal de RMf tem vários componentes indesejáveis, seja de ruído ou artefatos (LUND *et al.*, 2005). O equipamento de RM é fonte de ruído intrínseco, devido às imperfeições do *scanner*, das bobinas, da estimativa da frequência de ressonância e do seu aquecimento (HUETTEL *et al.*, 2004). O indivíduo também causa variações indesejadas, como os artefatos de movimento da cabeça, que atrapalham a interpretação da sequência de imagens do cérebro. O método de correção empregado estima a quantidade de translação e rotação da cabeça nos 3 eixos (FRISTON *et al.*, 1995). Há, ainda, variações de baixa frequência no sinal que se tornam significativas devido à duração do experimento, tanto pela adaptação e fadiga do indivíduo quanto pelo uso do equipamento. A diferença de vascularização entre indivíduos é outra fonte de variabilidade indesejada, porém essa diferença é pouco considerada na maioria dos artigos publicados (AGUIRRE *et al.*, 1998). A influência da respiração no sinal de RMf é tratada em detalhes no capítulo 3.

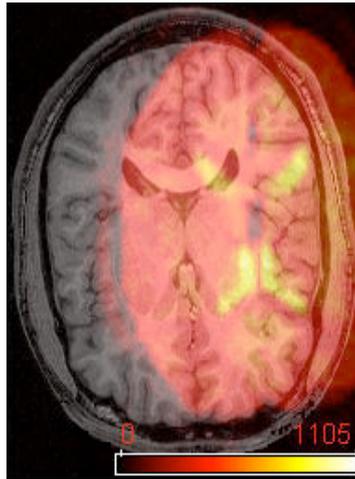


Figura 2.7. Imagem de RM de um corte horizontal do cérebro de um dos indivíduos deste trabalho, sem nenhum pré-processamento. A imagem de RM estrutural está ao fundo, em preto e branco. Em vermelho e amarelo vê-se a imagem de RM funcional do corte de mesma posição. Os *voxels* são codificados em cores (tons de cinza no caso de RM estrutural) de acordo com sua intensidade. A escala de 0 a 1105 se refere à codificação da imagem de RMf, em unidades arbitrárias. A imagem funcional foi deslocada propositalmente, para melhor visualização.

## 2.4 Aplicações de RMf

Nesses 15 anos desde seu desenvolvimento, uma das principais aplicações de Ressonância Magnética Funcional foi nas neurociências. Sabe-se que o consumo de oxigênio varia de acordo com a região do cérebro, e está ligado à atividade cerebral (OGAWA, 1990, MENON e KIM, 1999, HOGE *et al.*, 1999). Por conta disso, os experimentos com RMf contém tarefas que exigem esforços diferenciados, tais como percepção visual, atenção, memória, emoções, julgamento ou linguagem. Os primeiros experimentos em RMf foram feitos com apresentação de estímulos visuais, para conferir com o conhecimento prévio de que o córtex visual teria resposta distinta (BLAMIRE *et al.*, 1992, BANDETTINI *et al.*, 1992). A relação entre o sinal BOLD e atividade cerebral ainda está sob investigação, mas os resultados de RMf confirmam dados obtidos com outras técnicas como eletrofisiologia, PET e déficits cognitivos causados por lesões em regiões específicas (SAVOY, 2005, HUETTEL *et al.*, 2004).

Em neurocirurgias, é necessário mapear regiões do cérebro envolvidas em funções nobres, como a linguagem. Fernandez e colaboradores testaram a capacidade de RMf de executar o mapeamento em tempo real, sem a necessidade de um exame invasivo (2001). Foi desenvolvido um programa de processamento em tempo real, sendo que os resultados foram comparados com os resultados obtidos da maneira habitual, com a ferramenta SPM de pós-processamento. Seis neurocirurgiões veteranos foram requisitados para comparar as imagens de RMf de 24 indivíduos com e sem processamento em tempo real. Em 92% dos casos (22 de 24 pessoas), concluíram que

as imagens em tempo-real mostravam os mesmos resultados das imagens obtidas posteriormente.

A perfusão no cérebro pode ser investigada com a RMf, com aplicação clínica em pacientes lesionados (ANDRADE *et al.*, 2006). Segundo o grupo de Kastrup, a apneuse é uma opção de teste de vasorreatividade melhor do que inalação de dióxido de carbono ou injeção de acetazolamida, e foi apresentada em 1990 por Ratnatunga e Adiseshiah (KASTRUP *et al.*, 1999b).

Com o emprego de técnicas alternativas, outros órgãos puderam ser observados quanto a sua função pelo uso da RM. Por exemplo, com o método de inspiração de gases nobres hiperpolarizados, a estrutura e dinâmica do pulmão têm sido estudadas com maior refinamento (MIDDLETON *et al.*, 1995, MACFALL *et al.*, 1995). O termo ‘ressonância magnética funcional’ passou então a abranger também essas pesquisas de dinâmica respiratória (VAN BEEK *et al.*, 2004).

## Capítulo 3. Influência da Respiração no Sinal de RMf

O decaimento  $T2^*$  do sinal BOLD reflete variações locais de suscetibilidade magnética, seja de origem interna (fisiologia) ou externa, de outros fatores que deformam o campo magnético.

A influência externa da ventilação pulmonar no campo magnético foi investigada pelos grupos de Brosch e Raj, que observaram imagens de RMf de um corpo de prova que simula a respiração (RAJ *et al.*, 2001, BROSCH *et al.*, 2002). Como não há fisiologia em um corpo de prova, qualquer distorção na imagem só pode ser causada por variações na suscetibilidade magnética durante a simulação. O grupo de Raj utilizou uma câmara esférica estática com concentração de oxigênio variável, e mostrou que a troca gasosa durante a respiração é uma fonte de artefato. Brosch e colaboradores utilizaram um corpo de prova com solução salina e bolsas de ar, conectadas por tubos e controladas por um ventilador mecânico (BROSCH *et al.*, 2002). A simulação deste grupo confirmou a teoria de Raj de que o movimento respiratório altera a suscetibilidade magnética na região do cérebro, causando artefatos nas imagens de RMf.

### 3.1 Fisiologia do sinal BOLD de RMf

A informação extraída do sinal BOLD provém de suas variações, ao passo que seu valor absoluto não tem interpretação, sendo divulgado em unidades arbitrárias (u.a.) (HUETTEL *et al.*, 2004). A atividade cerebral, seja autonômica, voluntária ou involuntária, altera o consumo de glicose e oxigênio em determinadas regiões do cérebro. Esse consumo de energia aumenta o fluxo sanguíneo cerebral (CBF), assim como o volume total de sangue da região (CBV), para equilibrar o suprimento de energia (NOLL, 2001). As mudanças de CBF e CBV são correlacionadas, o que a pesquisa de Grubb descreveu com a equação  $CBV = 0,80 \text{ CBF}^{0,38}$  (GRUBB *et al.*, 1974). As mudanças de CBF e CBV decorrentes de atividade cerebral alteram as concentrações de oxi e desoxihemoglobinas, e portanto o campo magnético, nas regiões em questão.

A Figura 3.1 é um modelo simplificado da cadeia de eventos que relaciona atividade cerebral e mudanças no sinal BOLD (Noll *et al.*, 2001). As setas maiores indicam os efeitos preponderantes. Por exemplo, o efeito do aumento de CBF na oxigenação sanguínea é maior do que o efeito do consumo de energia. Essa variação de CBF é o maior causador do aumento de sinal BOLD (MALONEK e GRINVALD, 1996). A variação de CBV atua no sentido inverso, isto é, quanto maior o volume de sangue menor a uniformidade do campo magnético, causando diminuição do sinal BOLD (NOLL, 2001).

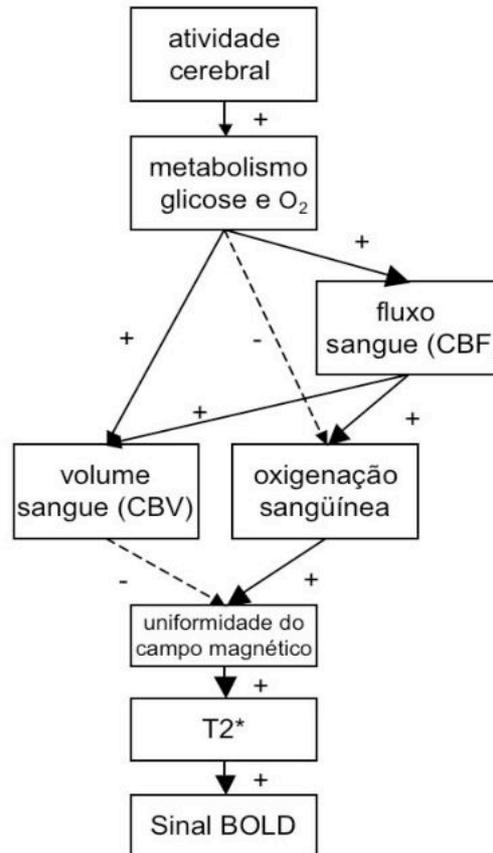


Figura 3.1. Cadeia de eventos que relaciona variação de atividade cerebral com variação de sinal BOLD (adaptado de Noll, 2001).

O diagrama simplificado da Figura 3.1 inclui os principais fatores que relacionam variações do sinal BOLD e a perfusão no cérebro. Modelos mais complexos levam em consideração as propriedades físicas dos capilares (BUXTON e FRANK, 1997, Hoge *et al.*, 1999) ou propriedades bioquímicas das moléculas envolvidas (AUBERT e COSTALAT, 2002).

A relação entre um estímulo externo e a variação de sinal BOLD tem sido considerada linear e invariante no tempo, segundo as experiências de Boynton e Dale (BOYNTON *et al.*, 1996, DALE e BUCKNER, 1997). Essa resposta do sinal BOLD foi então modelada por uma resposta impulsiva, denominada função de resposta hemodinâmica (HRF – ver Figura 3.2). A HRF é convoluída com o estímulo para gerar a resposta esperada a esse estímulo, e é válida para a maioria dos estímulos de curta duração usados em experimentos (MILLER *et al.*, 2001). A curva de HRF tem quatro fases destacáveis : (i) a queda inicial, (ii) o pico, (iii) a queda suave após o pico e (iv) o retorno à linha de base. Na fase (i), o sinal BOLD tem uma pequena queda de pequena duração, cerca de 1-2 segundos. Acredita-se que um aumento temporário de desoxihemoglobinas no sangue é responsável por essa queda (HUETTEL *et al.*, 2004). Na fase (ii), a amplitude máxima chega a cerca de 1 a 5% do valor médio do sinal, com um atraso de 5 a 6 segundos (HUETTEL *et al.*, 2004). Isto acontece depois que o fluxo

sangüíneo aumenta e traz mais oxihemoglobina para a região, diminuindo a concentração de desoxihemoglobina. Após o pico de ativação, o sinal BOLD decresce (iii) enquanto o fluxo sanguíneo retorna à sua linha de base. No entanto, o volume de sangue está acima do normal, o que deixa a concentração de desoxihemoglobina acima de seu valor inicial, causando o decréscimo do sinal BOLD acima do nível inicial. Quando o nível de CBV é restabelecido (iv), o sinal BOLD retorna ao valor de sua linha de base.

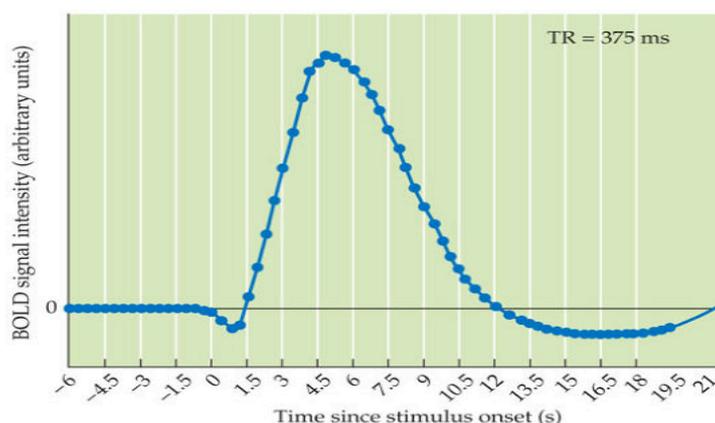


Figura 3.2. Resposta hemodinâmica de sinal BOLD (HRF) amostrado a uma taxa de 2,67 Hz (TR de 375 ms). Tarefa motora - o indivíduo fecha a mão após estimulação visual (extraído de HUETTEL *et al.*, 2004).

### 3.2 Influência da Respiração

Os grupos de Weckesser e Posse investigaram o efeito da hiperventilação no sinal BOLD. A hiperventilação é uma manobra que induz a hipocapnia, ou redução da pressão parcial arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), e permite investigar variações de CBF sem mudança de consumo de  $\text{O}_2$  (POSSE *et al.*, 1997, WECKESSER *et al.*, 1999). A pressão parcial expiratória de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PetCO}_2$ ) foi monitorada com um capnômetro, e é um estimador indireto da  $\text{PaCO}_2$ , sendo a diferença de medidas menor do que 4 mmHg em pessoas normais. A hiperventilação causou uma queda na  $\text{PaCO}_2$  de aproximadamente 20 mmHg, ou seja, de cerca de 38-40 para 18-20 mmHg. Ambos os grupos constataram que o sinal BOLD decresce com a hipocapnia, mais em regiões de substância cinzenta do que de substância branca. O grupo de Weckesser sugeriu que isto se devia a vasoconstrição (conseqüentemente, diminuição do fluxo sanguíneo), bem como da mudança na pressão parcial de  $\text{CO}_2$ . Kemna e Posse confirmaram o efeito relatado por Weckesser, mostrando que a HRF é afetada pela mudança de  $\text{PetCO}_2$ , tanto na amplitude do pico de ativação quanto no tempo de decaimento (KEMNA e POSSE, 2001).

Dois outros grupos experimentaram a manobra inversa (hipercapnia), com o objetivo de melhorar a resolução espacial do sinal BOLD, e constataram que o sinal

BOLD médio aumentou (BANDETTINI *et al.*, 1997, COHEN *et al.*, 2004). Ao mesmo tempo, a variação relativa de sinal BOLD diminuiu sobretudo em áreas de maior vascularização, que costumam mascarar o sinal das outras áreas. Por isso a hipercapnia foi considerada útil para melhorar a especificidade espacial das imagens de RMf.

Com vistas a investigar mais detalhadamente as variações de sinal BOLD, fluxo sanguíneo no cérebro (CBF) e taxa de consumo de oxigênio no cérebro ( $CMRO_2$ ), HOGE *et al.* (1999) induziram hipercapnia com uma mistura de gases. Ao reproduzir seu modelo de relação de variações de CBF e sinal BOLD com curvas de  $CMRO_2$  constante (Figura 3.3), concluíram haver associação linear entre essas variáveis na faixa de operação dos experimentos de RMf (variação de até 0,5 no gráfico).

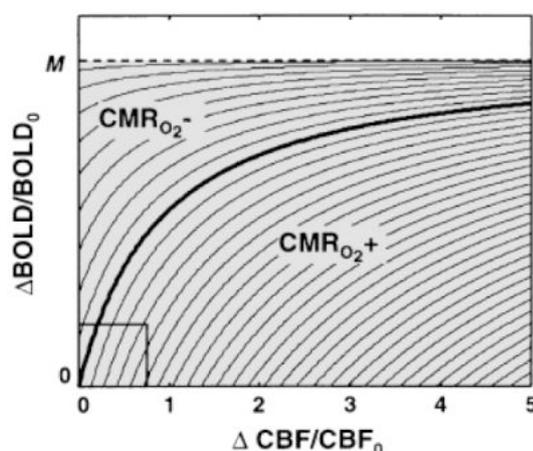


Figura 3.3. Relação entre variações de CBF, sinal BOLD e  $CMRO_2$  do modelo de HOGE *et al.* (1999). Linhas de  $CMRO_2$  constante são lineares na faixa de operação de experimentos (canto inferior esquerdo).  $CMRO_{O_2^+}$  e  $CMRO_{O_2^-}$  indicam aumento ou redução de  $CMRO_2$  em relação ao valor basal, representado em linha grossa.

Windischberger e colaboradores estudaram o efeito de variações da respiração no sinal de RMf (WINDISCHBERGER *et al.*, 2002). Os autores utilizaram respiração educada, combinando dois valores de volume corrente (6 e 12 ml/kg de massa do indivíduo) e dois valores de frequência respiratória (10 e 15 ciclos por minuto). Os sinais BOLD de regiões de líquido e substância cinzenta possuem contribuição na frequência respiratória mais forte do que o sinal de regiões de substância branca (WINDISCHBERGER *et al.*, 2002). Não houve nenhuma diferença estatística entre condições de respiração nas regiões de substância cinzenta ou líquido. Na região de substância branca, um teste post-hoc de Wilcoxon confirmou que a combinação de volume corrente e frequência respiratória mais altos resultou em um componente de frequência respiratória no sinal de RMf significativamente maior ( $p < 0,03$ ). A hipótese dos autores é de que em regiões pouco vascularizadas como as de substância branca, a influência respiratória mais significativa afeta o campo magnético  $B_0$ , devido à mudança de suscetibilidade magnética do pulmão e dos movimentos cíclicos do tórax.

Os grupos de Stillman e Kastrup utilizaram a manobra de apneuse, que aumenta a pressão parcial arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), e notaram um aumento do sinal BOLD no cérebro (STILLMAN *et al.* 1995, KASTRUP *et al.*, 1998). Assim como no trabalho de Windischberger, o aumento foi mais acentuado em regiões de substância cinzenta, onde há maior vascularização. Os autores mencionam dois processos que afetam a relação oxi/desoxihemoglobina durante a apneuse: o aumento do fluxo sanguíneo devido ao aumento de  $\text{PaCO}_2$  traz mais oxigênio pra região, enquanto que o aumento de metabolismo consome oxigênio. Isso explica o aumento inicial do sinal BOLD, que sofre maior influência do aumento de CBF. Em seguida, a influência do consumo de oxigênio se torna mais importante e há tendência à saturação (STILLMAN *et al.*, 1995). O grupo de Kastrup analisou os dados por região do cérebro, e constatou maiores aumentos de sinal BOLD no cerebelo, córtex visual, córtex somatosensorial, córtex frontal e por último gânglios da base (KAUSTRUP *et al.*, 1999a).

No experimento de Andrade e colaboradores, duas manobras de apneuse foram realizadas pelos voluntários, de 14 e 27 segundos (ANDRADE *et al.*, 2006). Os autores utilizaram o método tradicional de promediação do sinal de RMf de cada *voxel*, em uma janela de 60 s (13 amostras), pela qual foi observada a variação de sinal em função do tipo de apneuse. O grupo de Andrade relatou uma correlação entre o aumento de sinal BOLD e a duração da apneuse, ausência de lateralização no efeito da apneuse, e confirmou a diferença encontrada por outros autores entre regiões de substância branca e cinzenta. As diferenças de sinal de RMf entre crianças e adultos durante apneuse foram analisadas em um artigo recente, o que forma uma base de comparação nos estudos de perfusão (THOMASON *et al.*, 2005).

### **3.3 Métodos de Medição da Influência da Respiração**

#### **3.3.1 Coleta do sinal de Respiração**

Na maioria dos experimentos de RMf, a coleta do sinal de respiração é feita de forma indireta, com uma cinta pneumática presa no abdômen (BIRN *et al.*, 2006, LUND *et al.*, 2005, VAN DE MOORTELE *et al.*, 2002, GLOVER *et al.*, 2000). A cinta é conectada a um sensor de pressão e envia um sinal proporcional à expansão do abdômen durante o movimento respiratório. Como a mudança de pressão do ar dentro da cinta é diretamente proporcional à expansão do diafragma, obtém-se uma medida indireta de volume respiratório sem causar muito desconforto ao indivíduo. Do sinal da cinta se extrai a informação de frequência respiratória instantânea, fração de volume inspirado e fração do período respiratório no momento de aquisição de cada corte de RMf (LUND *et al.*, 2005).

Na experiência de Birn (BIRN *et al.*, 2006), por exemplo, o sinal de respiração dos indivíduos foi coletado com o objetivo de distinguir a variabilidade no sinal de RMf relacionada ao movimento respiratório daquela relacionada à atividade neural durante descanso. Foram analisados tanto o sinal de respiração quanto seu envelope (Figura 3.4).

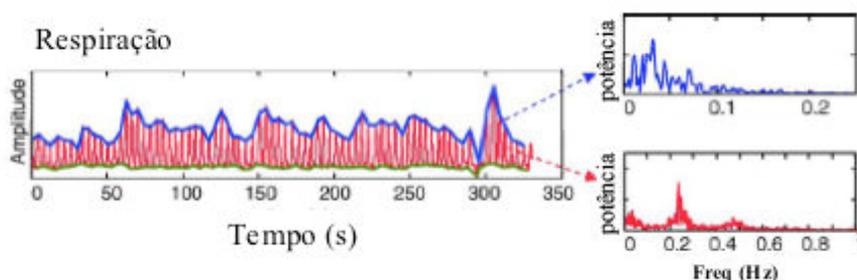


Figura 3.4. Exemplo de sinal de respiração coletado com cinta pneumática em experiência de RMf. Ao lado, os espectros de potência do envelope (em cima) e do restante do sinal (adaptado de BIRN *et al.*, 2006).

Duas alternativas ao uso da cinta pneumática são a máscara facial e a cânula nasal. A máscara permite a coleta de um sinal de fluxo de ótima qualidade, porém não é muito empregada pelo desconforto adicional que causa ao indivíduo, que já se encontra deitado, imóvel, tendo que olhar para um painel. A cânula nasal é conectada a um capnômetro para medição de  $PetCO_2$ , ou quando há a necessidade de se inalar uma mistura de gases (KEMNA E POSSE, 2001, POSSE *et al.*, 1997).

### 3.3.2 Espectro de Potência com Superamostragem

As contribuições da fisiologia cardíaca e respiratória no sinal de RMf podem ser observadas no espectro de potência do sinal BOLD. Para isso, é necessário uma amostragem acima de 2 Hz, rápida o suficiente para detectar essas contribuições fisiológicas sem *aliasing*. Na maioria dos experimentos de RMf há a necessidade de se adquirir vários cortes por volume. Como a aquisição de cada corte leva cerca de 100 ms, a frequência de amostragem não é alta o suficiente, variando em torno de 0,25-0,5 Hz. A solução encontrada por Windischberger e colaboradores foi adquirir apenas um corte por *scan* a uma taxa de 5 Hz, o que lhes permitiu observar componentes de frequência até 2,5 Hz (WINDISCHBERGER *et al.*, 2002). Na Figura 3.5, vê-se a potência elevada do sinal de RMf nas frequências cardíaca (1,4 Hz) e respiratória (0,33 Hz).

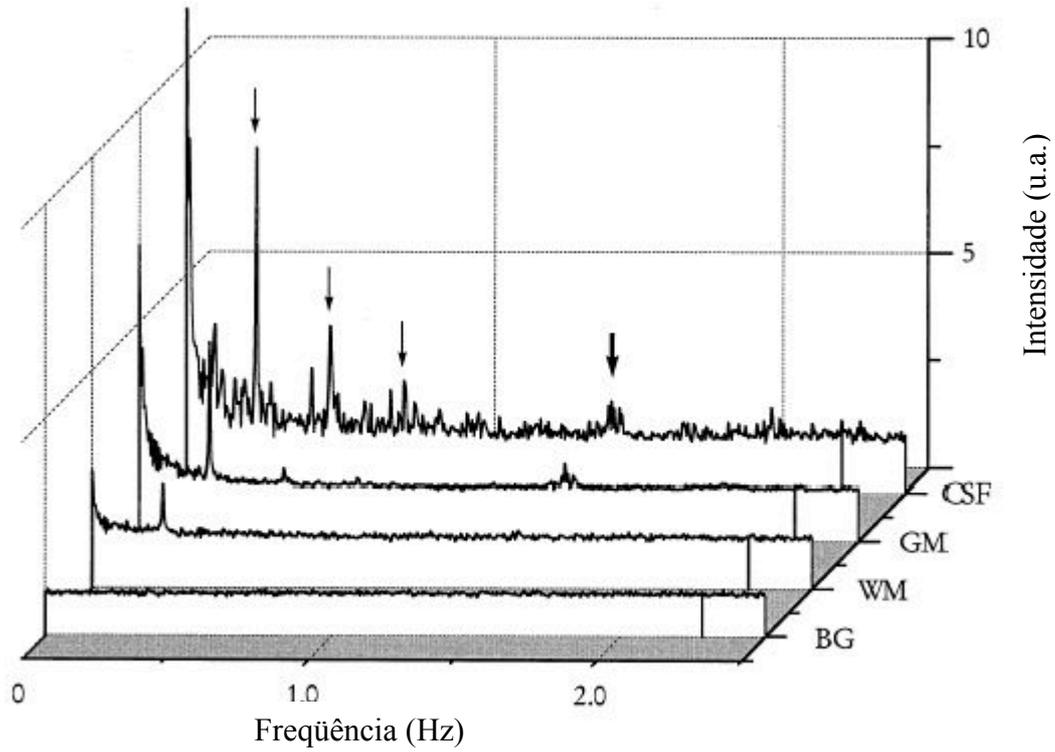


Figura 3.5. Espectro de frequência do sinal de um indivíduo para substância cinzenta (GM), substância branca (WM), *background* (BG) e líquido cerebral (CSF). A frequência de respiração e seus harmônicos estão marcados com setas finas, enquanto que o pico cardíaco está marcado com seta grossa. A influência da respiração aparece em todos os tecidos (Adaptado de WINDISCHBERGER, 2002).

## Capítulo 4. Dinâmica Simbólica

A dinâmica simbólica é a técnica de modelagem de um sistema dinâmico em função de seqüências de símbolos que representam estados do sistema, e operadores de mudança de estado. A dinâmica simbólica (DS) parte de uma série temporal discreta  $T = \{T_1 T_2 \dots T_n\}$ , em que cada momento no tempo corresponde a um estado representado por um símbolo  $S_i$  que pertence a um alfabeto finito,  $A = \{a_1, a_2, \dots, a_m\}$ . Os estados são portanto representados por uma série simbólica  $S = S_1 S_2 \dots S_n$ . A conversão da série temporal em série simbólica pode ser intrínseca, como no caso de processos cujas saídas assumem valores discretos e finitos, ou pode se dar de acordo com uma regra de transformação (por exemplo, valores positivos da série são convertidos no símbolo “+” e negativos no símbolo “-”). Seus elementos podem ser agrupados em seqüências de  $t$  símbolos consecutivos, totalizando  $m^t$  possíveis combinações de símbolos, ou “palavras”. Na prática, costuma-se definir o valor de  $n$  entre 1 a 4; com isso a série  $S$  possui uma quantidade pequena de palavras diferentes, o que facilita a análise de seu comportamento e o reconhecimento de padrões.

As primeiras aplicações de DS foram na modelagem do movimento dos planetas e do fluxo geodésico, esta que é reconhecida como a aplicação mais antiga, de Jacques Hadamard em 1898 (LIND e MARCUS, 1996). Já o artigo teórico mais antigo é o de Morse e Hedlund de 1938, quando foi sugerido o termo “dinâmica simbólica”. Com a evolução da era digital, a DS passou a ser usada também na transmissão e armazenamento de dados (LIND e MARCUS, 1996). As aplicações em processamento de sinais biológicos estão entre as mais recentes – oito dos nove artigos citados neste trabalho foram publicados após 2000.

Voss *et al.* (1996) investigaram a variabilidade da frequência cardíaca de 35 indivíduos saudáveis e 26 indivíduos que sofreram de infarto, com técnicas tradicionais de análise na frequência e DS. O intervalo R-R foi extraído do sinal de eletrocardiograma e codificado em quatro tipos de símbolo de acordo com sua duração. Os autores mostraram que a DS consegue distinguir com mais eficácia as pessoas saudáveis das pessoas com problema cardíaco, em comparação com as outras técnicas.

A DS foi aplicada em um sinal derivado do sinal de volume respiratório pelo grupo de Caminal, com o objetivo de caracterizar sua variabilidade com o mínimo de parâmetros necessários (CAMINAL *et al.*, 2004). As amostras da série  $R_n = (\text{tempo inspiratório do ciclo } n / \text{período respiratório do ciclo } n)$  foram transformadas em três símbolos diferentes de acordo com sua amplitude:

$$S_n = \begin{cases} 0, & \text{se } R_n < L_1, \\ 1, & \text{se } L_1 < R_n < L_2 \\ 2, & \text{se } L_2 < R_n \end{cases}$$

Os dois limiares  $L_1$  e  $L_2$  foram escolhidos como funções da amplitude média do sinal de respiração e de um parâmetro adimensional  $\alpha$ . Os autores escolheram analisar palavras de três símbolos consecutivos, com 27 possíveis combinações. Três variáveis foram manipuladas no experimento: o parâmetro  $\alpha$ , o limiar de probabilidade de ocorrência das palavras e o grau de superposição em palavras consecutivas, definido como o número de símbolos iguais na mesma posição (ex: 101 e 100 têm 2 símbolos iguais, ao passo que 101 e 010 não tem nenhuma superposição). A DS foi capaz de separar os sinais de respiração em dois grupos, baixa e alta variabilidade, com a mesma acurácia que os critérios clínicos, porém de forma automática (CAMINAL *et al.*, 2004).

Uma aplicação da DS pode ser vista no trabalho de Mello *et al.* (2006), cujo objetivo foi quantificar a dinâmica no equilíbrio postural ortostático (MELLO *et al.*, 2006). Os sinais de eletromiograma (EMG) e estabilograma foram codificados em séries de DS de acordo com o valor da derivada discreta em cada momento, sendo 1 para derivada positiva e 0 para derivada não positiva. A correlação cruzada entre os dois sinais, que é a técnica tradicional, foi calculada e comparada com a medida de máxima coincidência entre as séries de DS, denominada “DS conjunta”. A DS conjunta (Figura 4.2) obteve resultados equivalentes aos da correlação cruzada (Figura 4.1) para estimativa de atraso e correlação entre os dois sinais de 22 dos 23 indivíduos. Ao todo, a dinâmica simbólica teve o mesmo desempenho da técnica tradicional de correlação cruzada, com a vantagem de que a DS tem o potencial para uso com sinais não linearmente correlacionados.

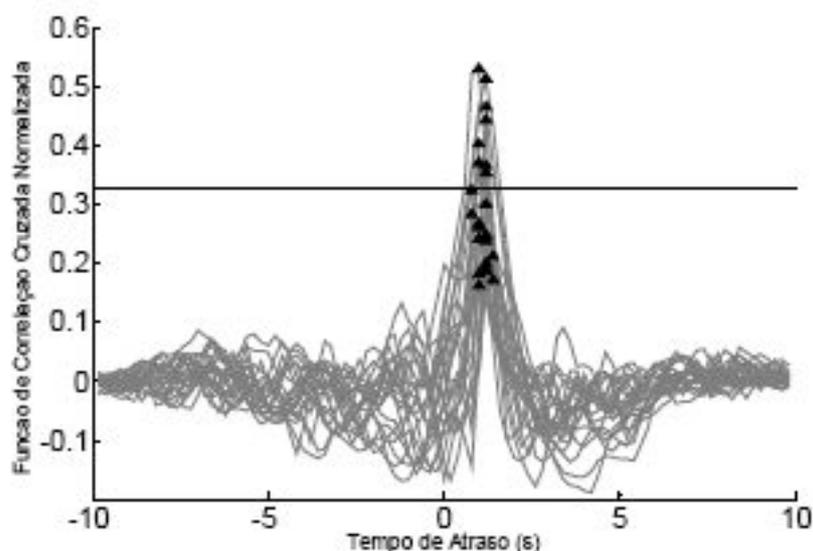


Figura 4.1. Estimativa de atraso entre sinais de eletromiograma e estabilograma com a técnica tradicional de correlação cruzada, Atraso médio estimado de 1,11 s. A linha contínua indica o limiar de significância estatística de  $p < 0,05$  (extraído de MELLO *et al.*, 2006).

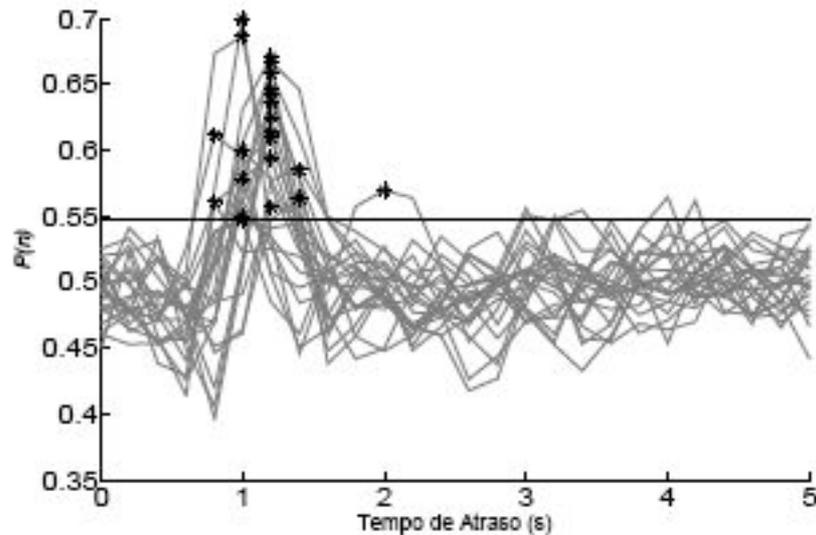


Figura 4.2. Estimativa de atraso entre sinais de eletromiograma e estabilograma com a técnica de dinâmica simbólica. Atraso médio estimado de 1,16 s. A linha contínua indica o limiar de significância estatística de  $p < 0,05$  (extraído de MELLO *et al.*, 2006).

Outro grupo comparou a capacidade de vários parâmetros de avaliar o risco cardíaco de pacientes com problemas crônicos de coração (MAESTRI *et al.*, 2007). A dinâmica simbólica se mostrou mais eficaz na detecção de anomalias na regulação autonômica cardiovascular, em comparação com outros parâmetros. Os autores comparam esse resultado com outro estudo que mostra que a DS também foi eficaz quando aplicada em dados de sujeitos normais, com mudanças seletivas na regulação autonômica cardiovascular induzidas de forma experimental. A conclusão apresentada foi a de que a DS pode detectar aumento de risco de eventos cardíacos, devendo ser aproveitada pela medicina.

Pode-se encontrar algumas patentes que fazem uso da dinâmica simbólica em sinais biológicos (6731972 de 2004, 20070166585 de 2007 e 20080015651 de 2008). Por exemplo, a patente americana de número 6731972 descreve o uso de DS para análise temporal de sinais cardiológicos, e sugere sua implementação em desfibriladores, marca-passos ou equipamentos afins (MEYER, 2004).

## Capítulo 5. Dinâmica Simbólica na Análise de Apneuse e de Tarefa Sensório-motora em Ressonância Magnética Funcional

A metodologia de pesquisa é apresentada neste capítulo. Todo o processamento detalhado na figura 5.1 foi realizado utilizando-se o programa Matlab (Mathworks, EUA). Para o pré-processamento foi utilizada a ferramenta SPM (*Statistical Parametric Mapping* versão 2.0) de análise de dados de RMf, disponível na Internet (FRISTON *et al.*, 1994). Algumas rotinas do SPM foram incorporadas às rotinas desenvolvidas no Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP), sem o uso de sua interface gráfica.

O processamento e análise dos dados seguiram o diagrama da Figura 5.1. Depois do pré-processamento, o volume de interesse (VOI) foi obtido, representado por uma máscara binária. Em seguida, a série  $P(n)$  de dinâmica simbólica (DS) foi derivada para cada sessão, e sua distribuição foi verificada com histogramas. O espectro de potência (PSD) de cada série  $P(n)$  foi calculado e suas médias normalizadas analisadas. Com uma simulação de Monte Carlo com *surrogates* de  $P(n)$ , foi testada a diferença estatística entre as PSDs e suas respectivas médias aleatórias, na frequência de apneuse. Para testar a diferença entre tarefas da potência de  $P(n)$  na frequência de apneuse, foi aplicado um teste F espectral.

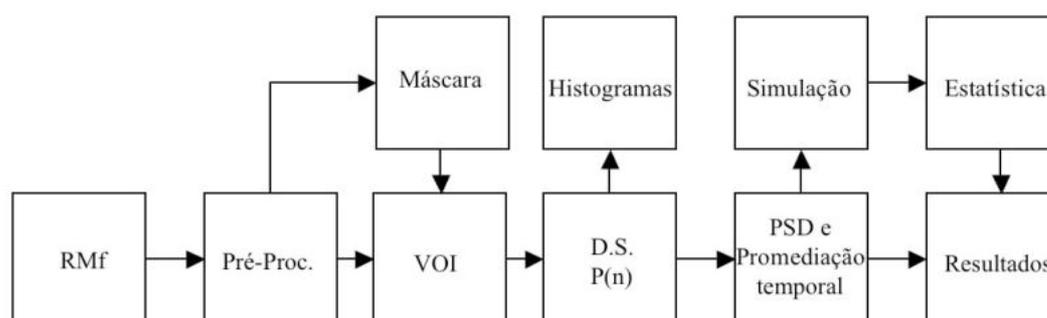


Figura 5.1. Seqüência de processamento dos dados de RMf. Pré-processamento (nenhuma correção, correção STC ou correções STC + MC); derivação da máscara de segmentação; segmentação de volume de interesse (VOI); Dinâmica Simbólica: série  $P(n)$ ; Histogramas de distribuição de  $P(n)$ ; Espectro de Potência (PSD) de  $P(n)$ ; Simulação de Monte Carlo com *surrogates* de  $P(n)$ ; Testes estatísticos de PSD(0,033Hz): PSDs originais x médias de respectivos *surrogates*, teste F espectral de PSDs originais entre tarefas.

### 5.1 Obtenção dos dados de RMf do protocolo “first BIRN”

Os dados de RMf foram obtidos junto ao projeto First BIRN (<http://www.nbirn.net>). As imagens utilizadas foram adquiridas em um *scanner* de 1,5 Tesla (Siemens) na Universidade da Califórnia em San Diego. Em dois dias distintos, cinco voluntários do sexo masculino (idades de 20 a 29 anos) foram submetidos a quatro sessões de tarefa de apneuse (BH – *breath holding*), quatro de tarefa de descanso (RS – *resting state*) e oito de tarefa sensório-motora (SM). Na tarefa de BH, os voluntários realizaram pausas ao fim da inspiração (apneuses) por 15 segundos,

seguidos de outros 15 segundos de respiração espontânea, repetindo a manobra oito vezes (período de repetição de 30 s). Na tarefa de descanso, os voluntários somente relaxavam, instruídos a não pensarem em nada. Na tarefa sensório-motora, os voluntários tinham que tamborilar os dedos seguindo um sinal sonoro periódico, com frequência de repetição de 3 Hz. Nessa tarefa, também havia um período de 30 s, sendo 15 s de atividade motora e 15 s de descanso (Figura 5.2). As sessões duraram cerca de 4,5 minutos cada.

A aquisição de dados de RMf foi feita com tempo de aquisição (TA) de 3 s e tempo de repetição (TR) também de 3 s, formando portanto uma série temporal de 85 volumes. Cada volume colhido era constituído de 35 cortes de 4 mm de espessura e 22 cm de largura, com 64 x 64 *voxels*. Os dados de RMf crus consistem então de um total de 80 sessões de 85 volumes, sendo cada volume com 35 cortes de 4096 *voxels*. Por dados crus define-se as imagens de RMf coletadas pelo equipamento (Figura 2.7), sem nenhum pré-processamento.

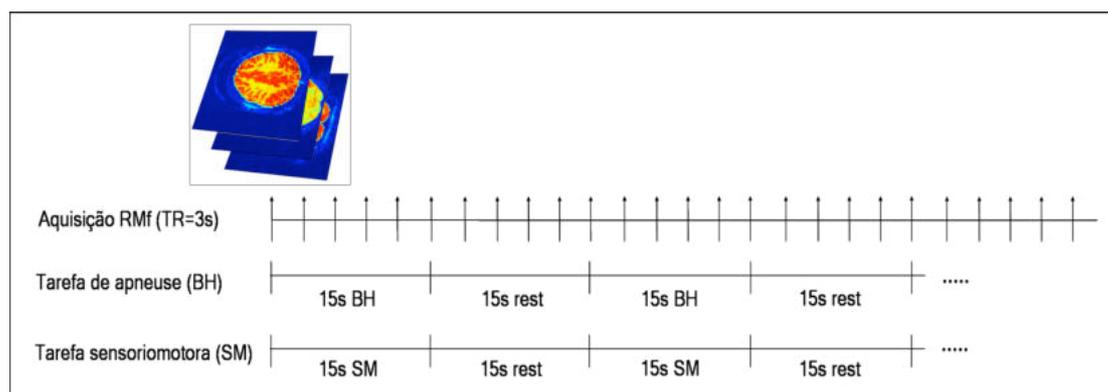


Figura 5.2. Seqüência de aquisição de volumes de RMf, e períodos das tarefas sensório-motora e de apneuse.

Nas figuras 5.3, 5.4 e 5.5 são apresentados exemplos de sinais crus de RMf de *voxels* do cérebro nas três tarefas do experimento, sem nenhum pré-processamento.

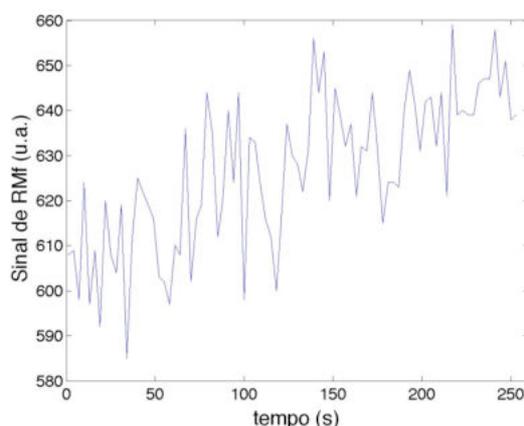


Figura 5.3. Exemplo de sinal cru de RMf de um *voxel* do sujeito # 1, em tarefa de apneuse. Nota-se a subida por conta do fenômeno de *drift*, devido às imperfeições do equipamento.

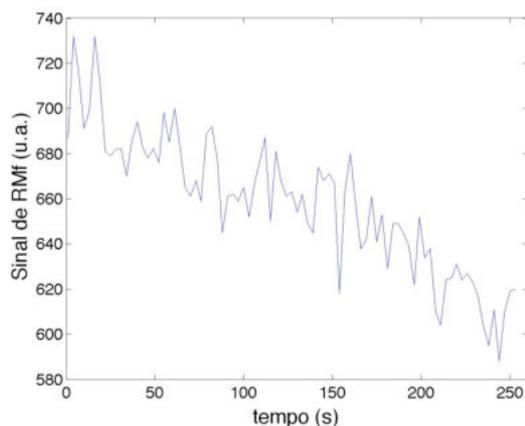


Figura 5.4. Exemplo de sinal cru de RMf de um *voxel* do sujeito # 1, em tarefa de descanso. Nesse caso, o sinal parece ter variabilidade de menor intensidade, além de decrescer com o tempo.

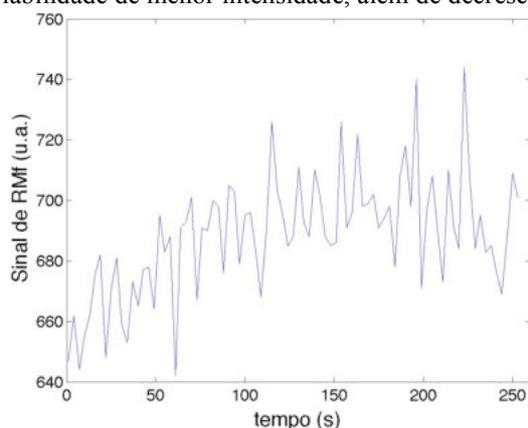


Figura 5.5. Exemplo de sinal cru de RMf de um *voxel* do sujeito # 1, em tarefa sensório-motora. Nota-se que cada sinal teve um *drift* diferente.

## 5.2 Pré-processamento

A robustez do método de DS foi testada pela comparação dos resultados com e sem os pré-processamentos usualmente aplicados para realizar as correções dos sinais. Por isso, além de usar os dados crus, verificou-se o comportamento de  $P(n)$  quando calculado após duas correções sucessivas: a correção no tempo dos cortes (*slice time correction* – STC) e a correção de movimento (*motion correction* – MC).

A correção no tempo é necessária porque, em RMf, os cortes adquiridos em um mesmo volume possuem um atraso inerente entre si, que é o tempo de aquisição de cada corte, da ordem de 80-100ms. Com TA de 3 segundos para a aquisição do volume de 35 cortes, isto significa que o 1º corte é adquirido cerca de 3 s antes do 35º corte do mesmo volume. A análise estatística pressupõe que os cortes do mesmo volume foram adquiridos no mesmo momento, e na escala de tempo da resposta hemodinâmica e de processos mentais do cérebro, um intervalo de 2-3 segundos faz diferença.

Em um experimento de RMf, os indivíduos permanecem deitados por mais de uma hora, e sempre acabam se mexendo durante a aquisição de imagens. A correção de movimento é necessária porque, considerando que o *voxel* tem aresta de 3-4 mm,

pequenos movimentos aleatórios da cabeça alteram a posição relativa das regiões no cérebro.

A aquisição dos cortes de cada volume foi efetuada de forma entrelaçada, isto é, os cortes ímpares eram adquiridos antes dos cortes pares. Portanto, a correção de tempo foi aplicada antes, para alinhar os cortes vizinhos no tempo e impedir que a correção de movimento misturasse *voxels* de cortes diferentes. A correção de movimento foi aplicada após a correção de tempo.

### 5.3 Segmentação do Volume de Interesse

O volume de interesse (VOI) de cada sessão foi definido por uma máscara capaz de separar *voxels* de tecido dos *voxels* do *background*. De modo geral, os *voxels* com sinal de RMf de maior intensidade fazem parte do cérebro, enquanto que os de menor intensidade fazem parte do *background*. Por isso, a máscara de segmentação foi definida com base na limiarização da intensidade do sinal de RMf (equação 5.2). Primeiro, calculou-se o volume médio de RMf ao longo do tempo (equação 5.1). Em seguida, foi construído o histograma de intensidade dos *voxels* do volume médio (Figura 5.6). Observando o histograma, escolheu-se um limiar localizado entre as duas concentrações de *voxels*, de intensidade abaixo de 200 u.a. (*background*) e acima de 450 u.a. (cérebro). O limiar  $T_{mask}$  escolhido foi de 350 unidades arbitrárias (u.a.). Nota-se que o limiar é o mesmo para todos os sujeitos, que possuem histogramas semelhantes.

$$V_{m\u00e9dio}(x, y, z) = \frac{\sum_{n=1}^{85} V(x, y, z, n)}{85} \quad (5.1)$$

$$VOI(x, y, z) = \begin{cases} 1 & \text{se } V_{m\u00e9dio}(x, y, z) > T_{mask} \\ 0 & \text{demais casos} \end{cases} \quad (5.2)$$

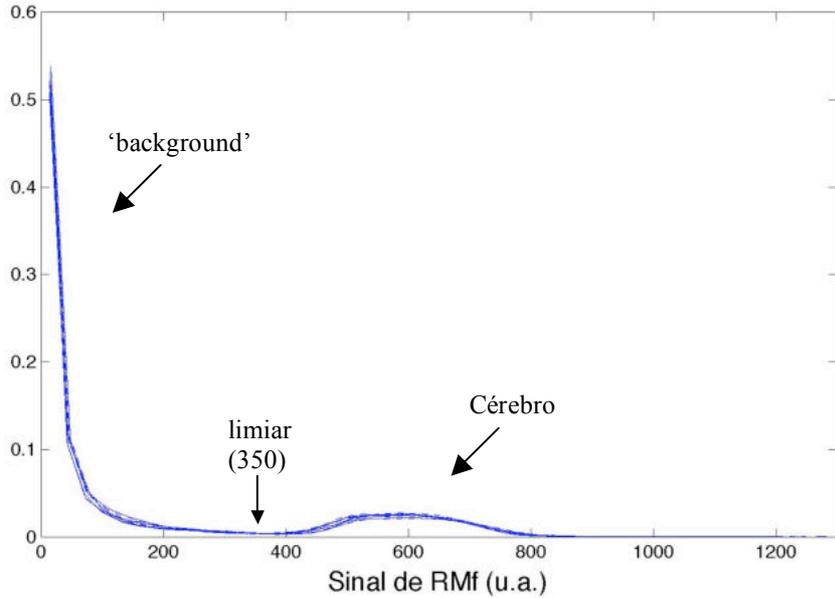


Figura 5.6. Histograma (em fração relativa) de intensidade de volume médio de RMf, de 5 indivíduos, 2 sessões de cada. Tarefas de descanso (linha contínua), apneuse (tracejada). Sinal de RMf em unidades arbitrárias (u.a.). As setas indicam o limiar  $T_{mask}$  de 350 unidades, os *voxels* do cérebro e do *background*.

#### 5.4 Série Temporais - Dinâmica Simbólica

O primeiro passo do cálculo de DS é obter a diferença de primeira ordem da série temporal de cada *voxel*:

$$D(x, y, z, n) = V(x, y, z, n) - V(x, y, z, n - 1) \quad (5.3)$$

A série  $D(x, y, z, n)$  foi então transformada em uma série binária de símbolos  $S(x, y, z, n)$ :

$$S(x, y, z, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } D(x, y, z, n) > 0 \\ 0 & \text{se } D(x, y, z, n) \leq 0 \end{cases} \quad (5.4)$$

que indica os *voxels* cujos valores aumentaram entre as amostras  $n-1$  e  $n$ . Assim sendo, a série  $S(x, y, z, n)$  de um *voxel* é uma sucessão de símbolos (1 ou 0) que informa em cada o sinal instantâneo, positivo ou negativo, da derivada de sua série temporal (Figura 5.7).

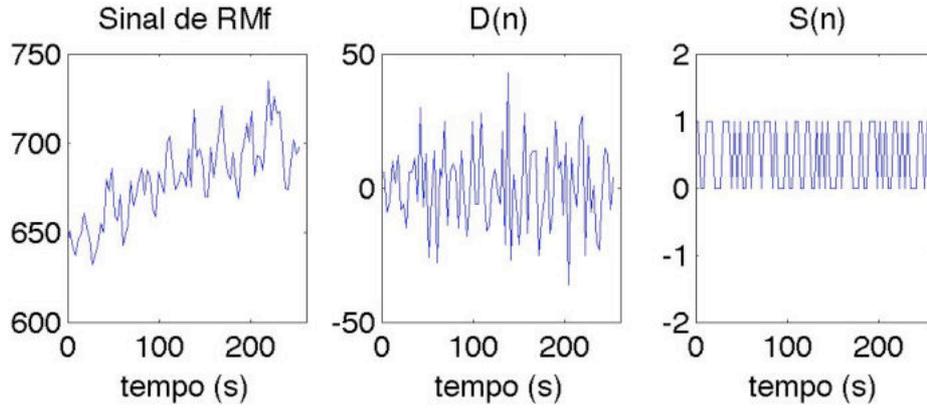


Figura 5.7. Exemplo de transformação da série de RMf de um *voxel*. O sinal original de RMf (à esquerda) tem sua derivada discreta calculada (centro). Em seguida, a derivada é transformada em uma série simbólica  $S(n)$  onde 1 indica derivada positiva e 0 indica derivada não-positiva.

A incidência relativa do símbolo 1 em um determinado volume pode ser definida por:

$$P(n) = \frac{\sum_{xyz} VOI(x, y, z) \cdot S(x, y, z, n)}{\sum_{xyz} VOI(x, y, z)} \quad (5.5)$$

Caso o sinal BOLD da maioria dos *voxels* esteja diminuindo em um dado momento  $n$ , poucos *voxels* terão o valor de  $S(x, y, z, n)$  igual a 1, portanto o valor de  $P(n)$  será próximo de zero. Por outro lado, um valor de  $P(n)$  próximo da unidade indica que o sinal BOLD da maioria dos *voxels* do cérebro está aumentando. Quando  $P(n)$  possui valor em torno de 0,5, isto significa que aproximadamente metade dos *voxels* tem sinal com derivada positiva. O valor de uma amostra de  $P(n)$  depende da proporção dos *voxels* com sinal de RMf crescente entre  $n$  e  $n-1$ , mas não depende do tamanho do aumento, tampouco da localização exata dos *voxels* com sinal crescente. A ênfase de  $P(n)$  está portanto na monitorização da tendência global do sinal de RMf no cérebro.

A função  $P(n)$  foi calculada para cinco conjuntos de dados: com os dados crus (sem nenhuma correção), a partir de três subconjuntos de volumes: (a) todos os cortes, (b) somente cortes ímpares e (c) somente cortes pares; e com o volume inteiro, partindo-se de dois tipos de pré-processamento: (d) STC e (e) STC+MC. A temporização da série  $P(n)$  foi feita fixando-se as amostras no momento da metade do período de aquisição do volume considerado. Para os casos em que  $P(n)$  foi calculado a partir do volume inteiro de dados, o tempo de cada amostra foi fixado no momento da metade da aquisição do volume, ou seja, em  $TR/2 + TR \cdot (n-1)$ . Como  $TR = 3$  segundos, a primeira amostra de  $P(n)$  foi colocada em  $t = 1,5$  s, a segunda em  $t = 4,5$  s e assim por diante (Figura 5.8). As séries com base em cortes pares ou ímpares foram fixadas seguindo a mesma lógica. A primeira amostra de  $P(n)$  de cortes ímpares, adquiridos na 1ª metade do tempo de aquisição, foi fixada em  $\frac{1}{4}$  de  $TR$ , ou seja, na metade do tempo de aquisição dos cortes ímpares. A temporização dos cortes ímpares é descrita pela seqüência  $\frac{1}{4}TR +$

TR. (n-1), enquanto que a dos cortes pares segue a seqüência  $\frac{3}{4} TR + TR \cdot (n-1)$  (Figura 5.8).

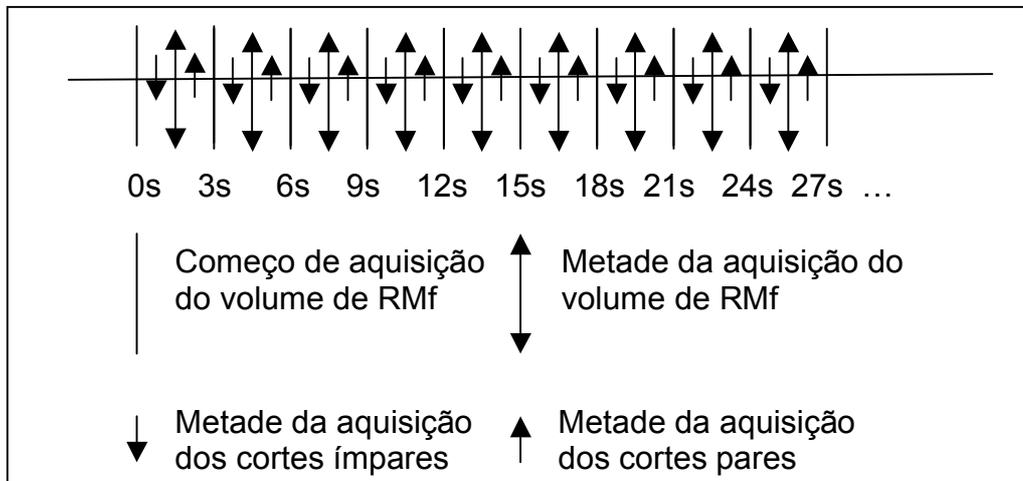


Figura 5.8. Temporização das séries  $P(n)$  de acordo com o conjunto de cortes considerado. As amostras de  $P(n)$  foram fixadas nos momentos da metade da aquisição do volume, qualquer que fosse seu número de cortes.

As figuras 5.9 a 5.17 mostram exemplos de  $P(n)$ , neste caso, para o sujeito #3, no primeiro dia de coleta. A figura 5.9 contém amostras de séries  $P(n)$  de sessões de apneuse, partindo-se dos dados do volume inteiro, sem correção. As séries  $P(n)$  foram calculadas de acordo com a equação (5.5, e possuem 84 amostras, com duração de pouco mais de 4 minutos (252 s). Pode-se notar oito ciclos de uma oscilação com dois picos, o maior deles atingindo a proporção de até 60% de *voxels* com derivada positiva, enquanto que a proporção nos vales é de cerca de 40%.

As séries apresentadas nas figuras 5.10 e 5.11 foram calculadas para as tarefas de descanso e sensório-motora, da mesma forma que as séries da figura 5.9. As duas principais diferenças com relação à figura 5.9 são a ausência de oscilação perceptível e a faixa de variação, reduzida ao intervalo de 45% a 55%.

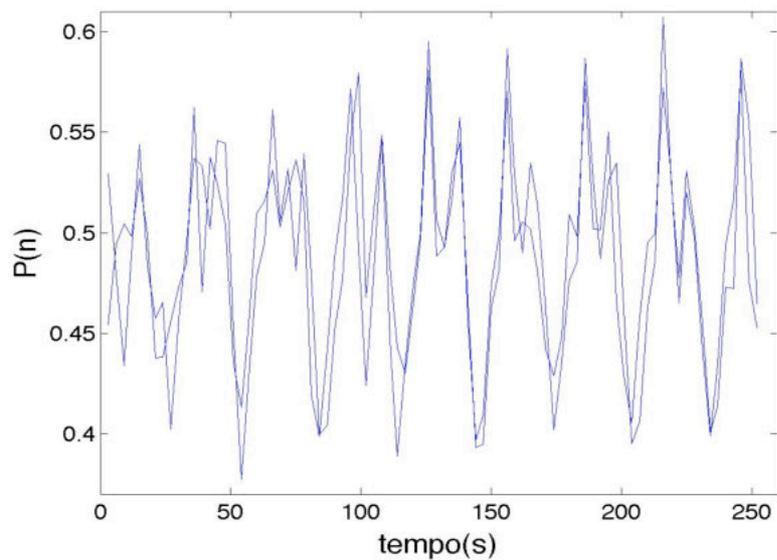


Figura 5.9. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefas de apneuse. Volume inteiro, sem correção.

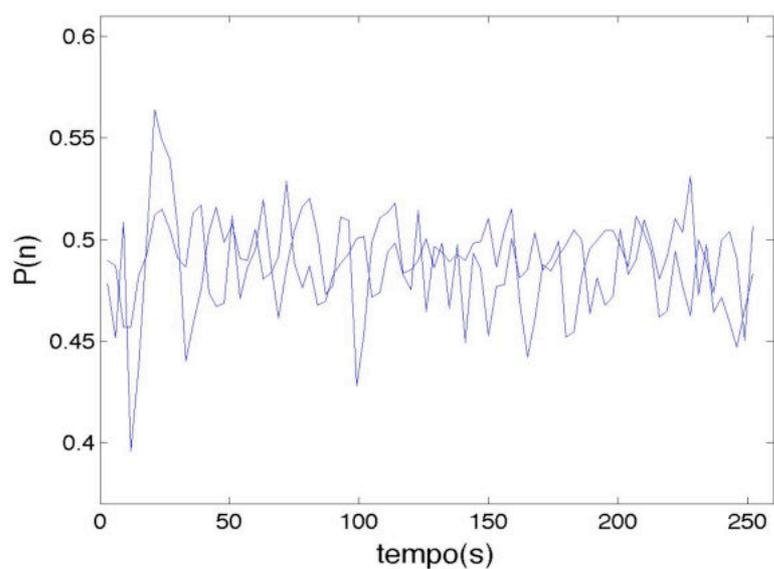


Figura 5.10. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa de descanso. Volume inteiro, sem correção.

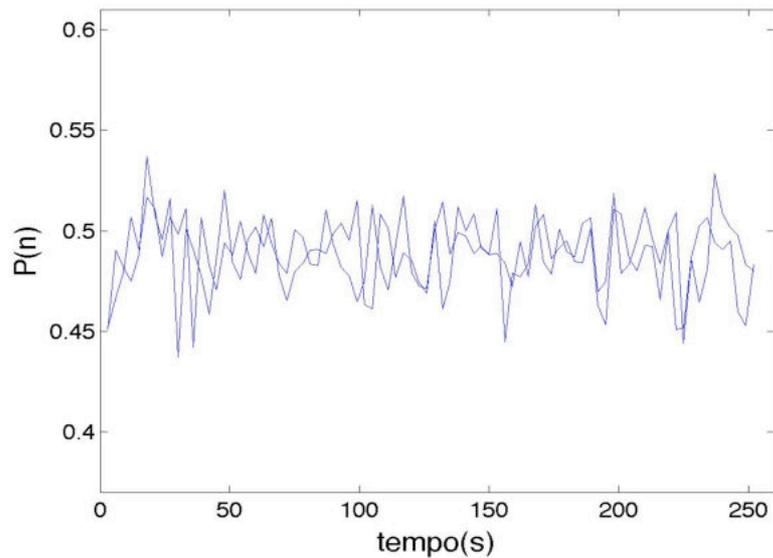


Figura 5.11. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa sensório-motora. Volume inteiro, sem correção.

As séries  $P(n)$  calculadas a partir do volume completo foram comparadas com as séries calculadas a partir de metade dos cortes. A Figura 5.12 contém séries da tarefa de apneuse a partir dos três possíveis conjuntos de cortes: volume inteiro, cortes ímpares ou pares. As Figuras 5.13 e 5.14 contém os mesmos tipos de séries, para as tarefas de descanso e sensório-motora. As três figuras mostram que  $P(n)$  quase não se altera com o número de cortes e o fato de serem pares ou ímpares.

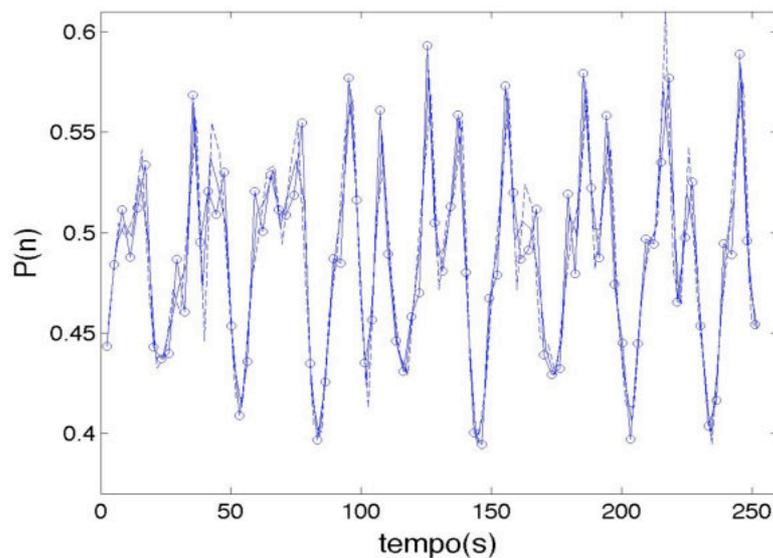


Figura 5.12. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa de apneuse, calculados a partir de diferentes grupos de cortes. Volume completo (linha contínua), somente cortes pares (tracejado) e somente cortes ímpares (círculo vazado).

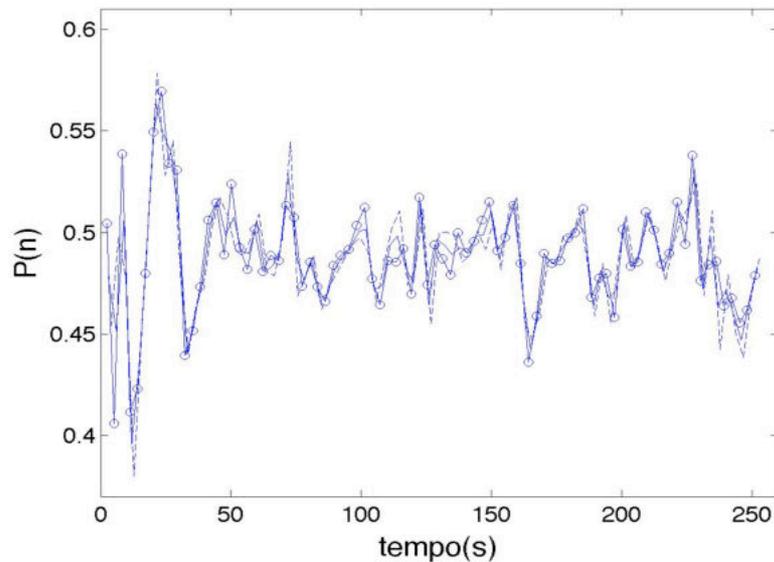


Figura 5.13. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa de descanso, calculados a partir de diferentes grupos de cortes. Volume completo (linha contínua), cortes pares (tracejado) e cortes ímpares (círculo vazado).

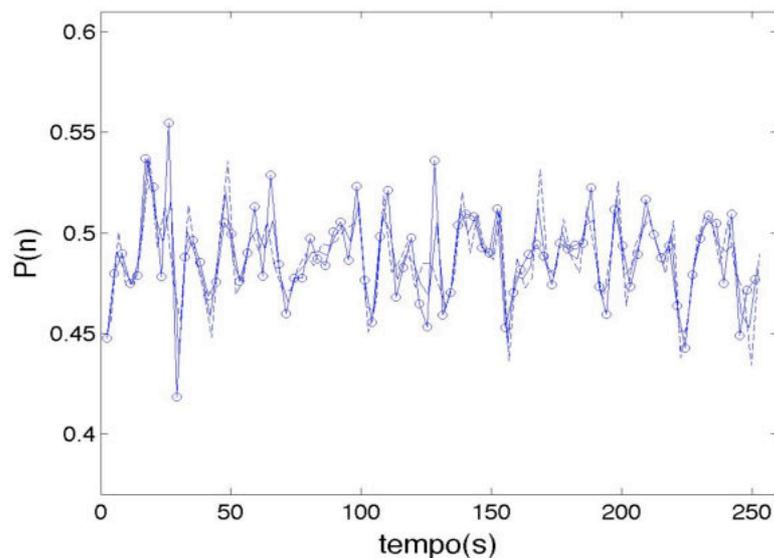


Figura 5.14. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa sensório-motora, calculados a partir de diferentes grupos de cortes. Volume completo (linha contínua), cortes pares (tracejado) e cortes ímpares (círculo vazado).

Na comparação dos exemplos das figuras 5.15, 5.16 e 5.17, usou-se o volume inteiro dos dados originais, com variação no tipo de pré-processamento. As séries  $P(n)$  de volume inteiro foram comparadas após sucessivas correções de pré-processamento nos dados de RMf: correção de tempo (STC) e de movimento (MC). Pode-se observar que quase não há diferenças entre sessões de mesma tarefa após os dois processamentos sucessivos.

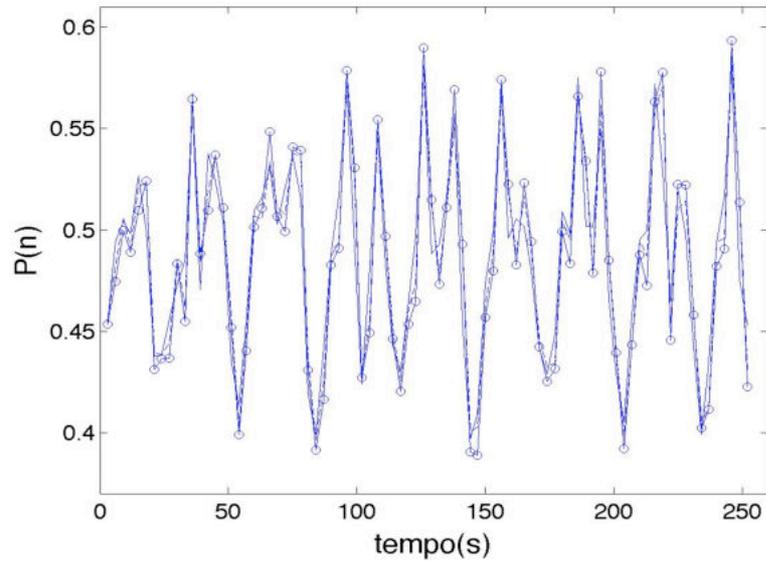


Figura 5.15. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa de apneuse, calculados a partir de diferentes etapas de pré-processamento. Dados originais, sem pré-processamento (linha contínua), com correção de tempo STC (tracejado) e com correções de tempo e de movimento STC e MC (círculo vazado).

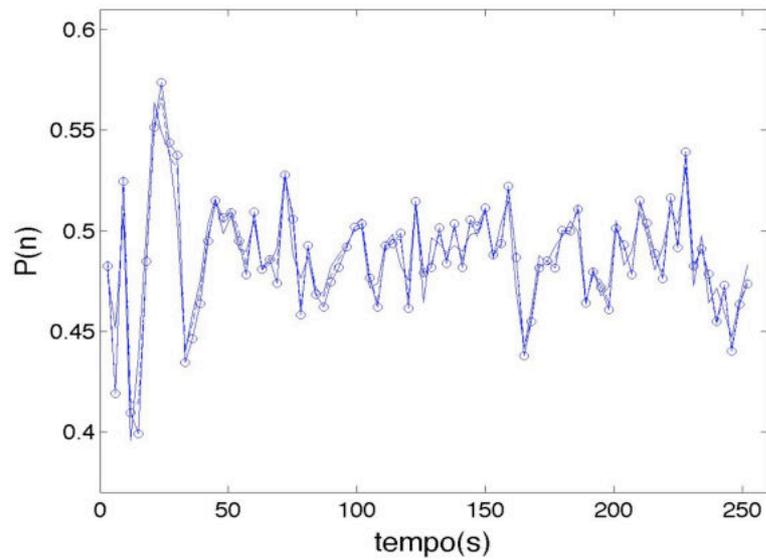


Figura 5.16. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa de descanso, calculados a partir de diferentes etapas de pré-processamento. Dados sem pré-processamento (linha contínua), com correção de tempo STC (tracejado) e com correções de tempo e de movimento STC e MC (círculo vazado).

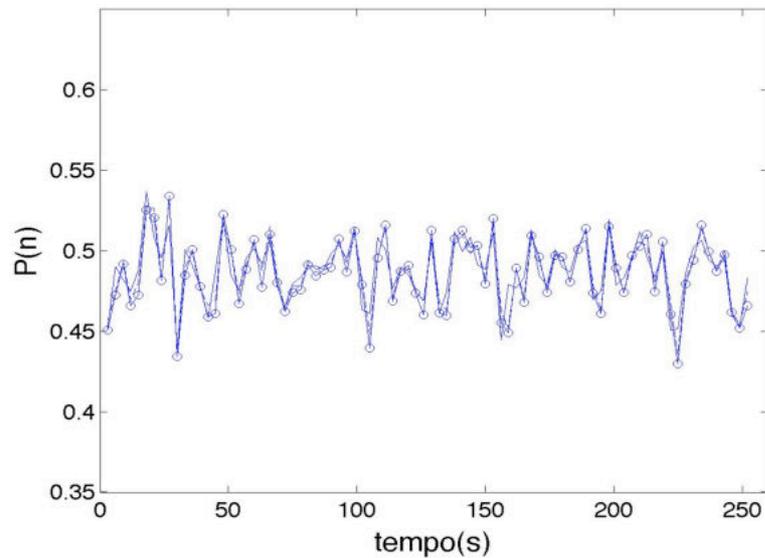


Figura 5.17. Exemplos de  $P(n)$  para o sujeito # 3 em tarefa sensório-motora, calculados a partir de diferentes etapas de pré-processamento. Dados originais, sem pré-processamento (linha contínua), com correção de tempo (tracejado) e com correções de tempo e de movimento (círculo vazado).

A dispersão das séries  $P(n)$  foi observada em histogramas calculados para todas as sessões, com os três tipos de pré-processamento. No exemplo da Figura 5.18, as cores representam tarefas e os marcadores representam correção de dados. O valor médio e a estimativa do desvio-padrão de  $P(n)$  para essas sessões são mostrados na Tabela 5.1. As tarefas de apneuse apresentam maior dispersão de  $P(n)$ , enquanto que nas outras tarefas há maior concentração de amostras em torno do valor médio. Esse padrão se repetiu para todos os indivíduos, independente do tipo de processamento ou número de cortes do volume, sugerindo que o parâmetro  $P(n)$  foi capaz de detectar um efeito da manobra de apneuse com robustez.

Tabela 5.1. Valor médio e estimativa do desvio-padrão de  $P(n)$  de sessões de tarefa de apneuse, descanso e sensório-motora do indivíduo 3, antes e depois das duas correções aplicadas. Há pouca variação da média em função do tipo de tarefa ou correção de dados. As sessões de apneuse apresentam maior dispersão.

Tarefa	correção	Valor médio	Desvio-padrão
<i>apneuse</i>	<i>sem</i>	0,4879	0,054
<i>apneuse</i>	<i>STC</i>	0,4890	0,056
<i>apneuse</i>	<i>STC+MC</i>	0,4886	0,060
<i>descanso</i>	<i>sem</i>	0,4882	0,019
<i>descanso</i>	<i>STC</i>	0,4883	0,020
<i>descanso</i>	<i>STC+MC</i>	0,4877	0,021
<i>s.motora</i>	<i>sem</i>	0,4891	0,017
<i>s.motora</i>	<i>STC</i>	0,4891	0,018
<i>s.motora</i>	<i>STC+MC</i>	0,4885	0,019

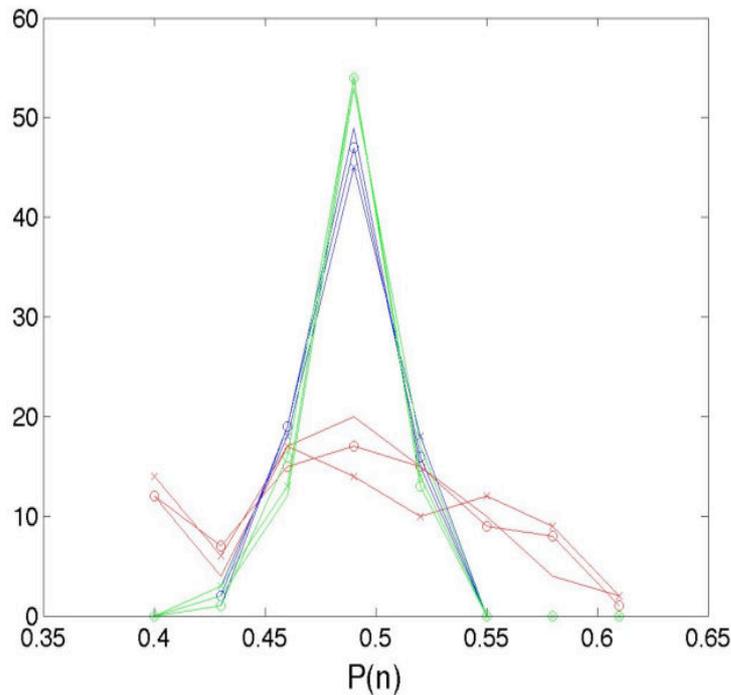


Figura 5.18. Histograma de séries  $P(n)$  para o sujeito # 3, de sessões de tarefa de apneuse (vermelho), descanso (azul) e sensório-motora (verde). Os marcadores se referem ao tipo de pré-processamento: nenhum (sem marcador), STC ('o') e STC + MC ('x').

O valor médio de  $P(n)$  de todas as sessões foi de aproximadamente 0,49. Para melhor compreensão deste resultado, diferente de 0,50 em todos os casos, recalculamos os valores médios das séries  $P(n)$  duas modificações: após filtragem passa - alta nos dados de RMf, e com ou sem mudança na definição de  $P(n)$ . O cálculo de valor médio de  $P(n)$  foi feito somente para os dados crus de RMf do volume inteiro.

A filtragem passa - alta evita o fenômeno de *drifting*, e foi feita com um filtro de 2ª ordem de fase zero do tipo *Butterworth*, de frequência de corte de 0,016 Hz. A mudança na definição de  $P(n)$  teve como objetivo testar a hipótese de que os valores de  $D(x,y,z,n) = 0$  estariam alterando o valor médio de  $P(n)$  em 0,1. Em outras palavras, os casos sem alteração instantânea no sinal de RMf, contabilizados como símbolo '0', seriam os responsáveis pelo valor médio de 0,49 em todas as sessões. O parâmetro  $P(n)$  foi recalculado para os dados de RMf com ou sem filtro passa - alta com as duas possíveis definições para o símbolo '1':  $D(x,y,z,n) > 0$  ou  $D(x,y,z,n) \geq 0$ .

O resultado da tabela 5.2 foi o mesmo para os cinco sujeitos, confirmando as hipóteses levantadas. Sem a filtragem, os valores médios de  $P(n)$  passaram de 0,49 para 0,51 com a modificação da definição de  $P(n)$ , indicando que a diferença de 0,1 era causada pelos momentos de variação zero no sinal de RMf. Após a filtragem, os valores médios passaram para 0,50, independente da definição de  $P(n)$ .

Com isso, fez-se o processamento sem a filtragem passa - alta, seguindo a equação (5.4) para a definição de  $S(x,y,z,n)$ .

Tabela 5.2. Valor médio de  $P(n)$  de sessões do indivíduo 3, partindo-se de dados crus de RMf do volume inteiro, com e sem filtragem passa - alta. Os cálculos foram feitos para duas definições de  $P(n)$ . Sem filtragem, os valores médios são em torno de 0,49 ou 0,51, conforme a definição de  $P(n)$ . Com o filtro passa - alta, todos se aproximam de 0,5.

Tarefa	$S(n) = '1' :$	filtragem	Valor médio
<i>apneuse</i>	$D(n) > 0$	sem filtro	0,4870
<i>apneuse</i>	$D(n) \geq 0$	sem filtro	0,5099
<i>apneuse</i>	$D(n) > 0$	com filtro	0,4978
<i>apneuse</i>	$D(n) \geq 0$	com filtro	0,4978
<i>descanso</i>	$D(n) > 0$	sem filtro	0,4879
<i>descanso</i>	$D(n) \geq 0$	sem filtro	0,5125
<i>descanso</i>	$D(n) > 0$	com filtro	0,4996
<i>descanso</i>	$D(n) \geq 0$	com filtro	0,4996
<i>s.motora</i>	$D(n) > 0$	sem filtro	0,4874
<i>s.motora</i>	$D(n) \geq 0$	sem filtro	0,5119
<i>s.motora</i>	$D(n) > 0$	com filtro	0,4996
<i>s.motora</i>	$D(n) \geq 0$	com filtro	0,4996

### 5.5 Análise no Domínio do Tempo

Para esta análise, as quatro primeiras amostras das séries de  $P(n)$  foram desconsideradas, pois fazem parte do período inicial de espera até que se iniciasse a realização da tarefa. Com vistas a facilitar o entendimento utilizou-se a seguinte notação para  $P(n)$ :

$P^*(n)$  – séries de 84 amostras, sem correção.

$P_O(n)$  – séries de 80 amostras, sem correção.

$P_S(n)$  – séries de 80 amostras, após correção no tempo (*STC*).

$P_M(n)$  – séries de 80 amostras após correções no tempo (*STC*) e de movimento (*MC*).

#### 5.5.1 Potência Total de $P(n)$

A potência total de cada série foi calculada como o segundo momento em torno de seu valor médio (função *var* do Matlab). Uma tabela de potências foi feita para cada tipo de correção dos dados, com as séries organizadas por indivíduo em ordem decrescente de potência. Para testar a hipótese de influência das correções na potência total de  $P(n)$ , foi aplicado o teste não-paramétrico Wilcoxon *signed-rank* comparando  $P_O(n)$  versus  $P_S(n)$ ,  $P_O(n)$  versus  $P_M(n)$  e  $P_S(n)$  versus  $P_M(n)$ .

#### 5.5.2 Correlação entre Séries $P(n)$

A correlação entre séries  $P(n)$  foi calculada com o objetivo de detectar discrepâncias e medir a semelhança entre as séries sem e com as correções dos dados

de RMf. O coeficiente de correlação foi calculado entre as séries  $P_O(n)$ ,  $P_S(n)$  e  $P_M(n)$  de mesmo indivíduo e sessão, de forma pareada ( $P_O(n)$  versus  $P_S(n)$  e  $P_S(n)$  versus  $P_M(n)$ ). A correlação média dos valores da tabela de  $P_O(n)$  foi calculada, assim como o desvio-padrão. Foram consideradas sessões discrepantes aquelas que tiveram correlação abaixo de um desvio-padrão da correlação média.

### 5.5.3 Padrões Temporais – Promediação

O comportamento de  $P(n)$  no tempo foi observado com a promediação das séries  $P_O(n)$ ,  $P_S(n)$  e  $P_M(n)$ , previamente sub-divididas em 8 trechos de  $n = 10$  amostras. Os trechos foram alinhados no tempo, a partir da primeira, em uma única janela de 10 amostras, ou “posições” relativas ao começo de cada trecho. Os valores da janela foram obtidos calculando-se o valor médio das amostras dos 8 trechos para cada posição. A janela escolhida de 10 amostras corresponde ao período de 30 s das tarefas de apneuse e sensório-motora. Com a promediação temporal, as variações periódicas são preservadas, enquanto que a parcela da variabilidade de origem aleatória é reduzida. Isto permite uma análise inicial das séries  $P(n)$ .

### 5.5.4 Análise Estatística por Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo no domínio do tempo foi usada para testar a hipótese das amostras da promediação serem aleatórias. A simulação foi realizada para as séries  $P_O(n)$ ,  $P_S(n)$  e  $P_M(n)$ , de 80 amostras. Para cada série foram gerados 10.000 *surrogates* retirando-se, sem reposição, oito amostras aleatórias do sinal original e calculando-se a média dessas amostras. Este procedimento é equivalente à geração de *surrogates* das séries promediadas com  $n = 8$  janelas (Figura 5.19). Utilizou-se a função *randperm* do Matlab, que gera números aleatórios com distribuição uniforme pelo método de Marsaglia com subtração e empréstimo (Mathworks, EUA). Para todas as amostras da janela foi construído um histograma com 10 mil valores simulados. Seguindo o método utilizado por Simpson *et al.* (2001), a estimativa da função densidade cumulativa (c.d.f.) para as amostras foi obtida pela integral numérica do histograma resultante. Considerando-se  $p = 0,05$  ou  $p = 0,002$ , determinou-se o valor crítico para se testar a hipótese nula de aleatoriedade das amostras promediadas de cada série  $P(n)$ . Caso o valor da amostra estivesse fora do intervalo de não-significância, a hipótese nula é rejeitada. Em outras palavras, nesse caso a amostra promediada não pode ser considerada aleatória (Os valores que extrapolam esse intervalo são considerados não-aleatórios, tendo portanto uma presença periódica significativa ao longo de  $P(n)$ ).

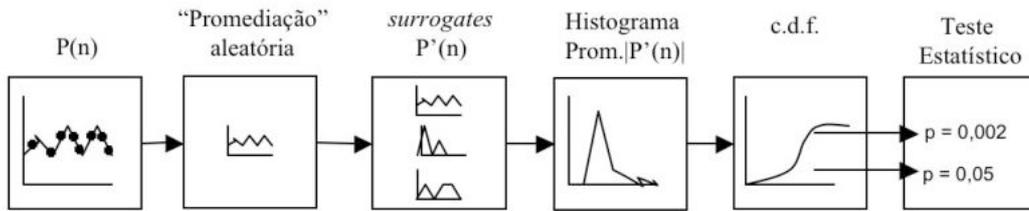


Figura 5.19. Análise estatística por simulação de Monte Carlo no domínio do tempo. De cada série  $P(n)$  são gerados 10.000 *surrogates* com médias de 8 amostras aleatórias. Cada valor da janela promediada possui um histograma com 10.000 amostras. Desse histograma extraiu-se a função densidade cumulativa, que fornece um limiar estatístico para o teste de aleatoriedade do valor de cada posição da janela promediada de  $P(n)$ .

## 5.6 Análise no Domínio da Frequência

### 5.6.1 Densidade Espectral de Potência

O objetivo da análise no domínio da frequência é de observar os componentes de frequência das séries  $P(n)$ , em especial na frequência de repetição da tarefa de apneuse, comparando os resultados por tarefa e por tipo de pré-processamento. Para cada sessão, a densidade espectral de potência (PSD) de  $P(n)$  foi estimada pelo método do periodograma de Welch usando-se trechos de sinal de 90 s (30 amostras), com aplicação da janela Hanning, sem superposição. Os resultados por tarefa foram obtidos com o seguinte procedimento: (i) remoção da tendência linear da série temporal de  $P(n)$  de cada sessão; (ii) promediação das PSDs de todas as sessões de cada sujeito; (iii) normalização das PSD médias de cada sujeito; (iv) promediação das PSDs médias normalizadas de todos os sujeitos. O procedimento foi repetido para cinco conjuntos de dados: (1) volume inteiro sem pré-processamento, (2) cortes pares sem pré-processamento, (3) cortes ímpares sem pré-processamento, (4) volume inteiro após correção *STC* e (5) volume inteiro após correções *STC* e *MC* (Figura 5.20).

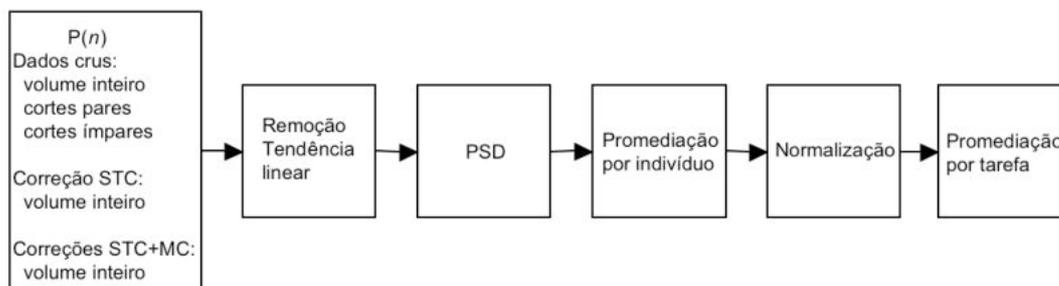


Figura 5.20. Sequência de processamento no domínio da frequência. Após remoção de tendência linear, a PSD de cada sessão é calculada. Calcula-se a promediação de PSDs por indivíduo para cada tarefa, que é em seguida normalizada. A promediação de PSDs médias dos cinco indivíduos por tarefa permite uma análise geral da influência das tarefas nos componentes de frequência de  $P(n)$ .

### 5.6.2 Análise Estatística por Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo no domínio da frequência foi usada para testar a hipótese da contribuição em potência das séries de  $P(n)$  na frequência de apneuse ( $f_{bh} = 0,033$  Hz) ser aleatória. A simulação foi realizada para as séries  $P_O(n)$ ,  $P_S(n)$  e  $P_M(n)$ . Para cada série foram gerados 10.000 *surrogates* do sinal original, reordenando-se as 80 amostras de forma aleatória. O espectro de potência dos *surrogates* foi calculado com o mesmo procedimento descrito no item anterior (5.6.1) para as séries originais. De cada *surrogate* calculou-se a contribuição em potência na frequência de repetição da tarefa de apneuse (0,033 Hz), com as quais foi construído um histograma. A estimativa da função de densidade cumulativa (c.d.f.) para a frequência de 0,033 Hz foi obtida pela integral numérica do histograma resultante. O valor crítico ( $p = 0,05$ ) foi extraído da c.d.f. para se testar a hipótese nula de aleatoriedade da contribuição na frequência de apneuse de cada série  $P(n)$ . Caso o valor da potência nessa frequência seja maior que o valor crítico, a hipótese nula é rejeitada com nível de significância  $\alpha = 0,05$ . Em outras palavras, a contribuição na frequência de apneuse da série  $P(n)$  não pode ser considerada aleatória nesse caso. O teste foi repetido para o nível de significância  $\alpha = 0,001$ .

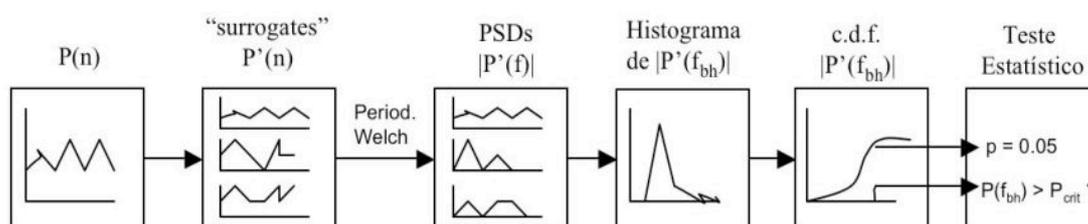


Figura 5.21. Análise estatística da potência da PSD de  $P(n)$  na frequência de apneuse. De cada série  $P(n)$  são gerados 10.000 *surrogates*, e suas PSDs são calculadas. As contribuições na frequência de apneuse formam um histograma com 10.000 amostras. Deste histograma extraiu-se a função de densidade cumulativa para a distribuição de valores aleatórios da potência em  $f_{bh}$ . A c.d.f. simulada fornece um limiar estatístico para testar se valores experimentais de PSD na frequência de apneuse são aleatórios ou não.

### 5.6.3 Teste F Espectral

O testes F espectral (TFE) foi utilizado com o objetivo de comparar espectros de potência de  $P(n)$  entre tarefas. O teste F espectral parte da premissa de que as séries temporais são aleatórias, com distribuição normal e média zero (MIRANDA de SÁ *et al.*, 2006). A normalidade da distribuição de  $P(n)$  foi observada em seus histogramas (exemplo na Figura 5.18), enquanto que a média zero foi obtida com a retirada de sua tendência linear (Figura 5.20). O valor de  $TFE(f)$  é calculado como a razão de potências do espectro de duas séries,  $PSD_1(f)$  e  $PSD_2(f)$ , para todas as frequências  $f$ :

$$TFE(f) = \frac{\overline{PSD}_1(f)}{\overline{PSD}_2(f)} \quad (5.6)$$

O teste estatístico consiste em comparar  $TFE(f)$  com o valor crítico  $F_{2M_1, 2M_2}$  extraído da distribuição central de F de Fisher no nível de significância de  $\alpha = 0,05$  (0,025 em cada extremidade, por ser um teste bilateral). As PSDs calculadas pelo periodograma de Welch com  $m$  janelas possuem distribuição qui-quadrada com  $2m$  graus de liberdade ( $\chi^2_{2m}$ ), sendo portanto  $2M_1 = 2M_2 = 16$ . Valores discrepantes de potência na mesma frequência resultam em um valor de  $TFE(f)$  acima do valor crítico  $F_{2M_1, 2M_2}$ , indicando diferença estatística significativa.

O teste F espectral foi aplicado nas séries de  $P(n)$  originais, partindo-se dos dados de RMf do volume inteiro sem correções, com a remoção das quatro primeiras amostras seguido de remoção da tendência linear. Dois tipos de comparações foram efetuadas, na frequência de apneuse: entre sessões de mesma tarefa e indivíduo, e depois entre PSDs médias de apneuse e descanso, de forma pareada para os cinco indivíduos. A comparação entre sessões de mesmo indivíduo buscou testar a hipótese de igualdade de potências de séries  $P(n)$ , o que é importante para se comprovar a representatividade da PSD média por indivíduo. A comparação entre PSDs médias de cada indivíduo testou a hipótese de que a potência na frequência de apneuse é maior em tarefas de apneuse do que nas tarefas de descanso.

## Capítulo 6. Resultados

A seguir, os resultados de promediação no tempo, espectro de potência, simulação de Monte Carlo e teste estatísticos são apresentados. Oitenta séries foram analisadas, das quais 20 de tarefa de apneuse, 20 de tarefa de descanso e 40 de tarefa sensório-motora.

### 6.1 Domínio do Tempo

#### 6.1.1 Potência Total

As Tabelas 6.1, 6.2 e 6.3 contêm os resultados de potência total por sujeito, com as 16 sessões ordenadas de forma decrescente. A tabela 6.1 se refere aos dados de RMf sem correção, a tabela 6.2 contém potência total dos dados após correção *STC*, e a tabela 6.3 após correções *STC* e *MC*. Em geral, as sessões de apneuse possuem potência total maior, enquanto as sessões de menor potência são de tarefa sensório-motora. Este padrão se repete com poucas alterações após as correções aplicadas nos dados de RMf. A exceção é o sujeito 1, que tem uma sessão de descanso de maior potência total (descanso #4, que será objeto de discussão) e as outras três entre as sessões de menor potência.

Tabela 6.1. Potência total de  $P(n)$  (**Pot, potência  $P(n)/\text{Hz} \times 10^{-4}$** ) para as 16 sessões de cada sujeito, em ordem decrescente. Ao todo, são 4 sessões de apneuse (**apn**), 4 sessões de descanso (**desc**) e 8 sessões de tarefa sensório-motora (**sm**). Dados de RMf sem correção. Em negrito, tarefas do sujeito #1 discrepantes, em comparação com a ordenação de potências dos outros 4 sujeitos.

		Sujeito									
		1		2		3		4		5	
Pot*	Tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.
21,00	<b>desc4</b>	19,00	apn4	29,00	apn2	13,00	apn4	7,87	apn3		
18,00	apn4	17,00	apn3	26,00	apn4	12,00	apn1	6,95	apn4		
17,00	apn1	14,00	apn2	21,00	apn1	12,00	apn2	6,54	apn1		
17,00	apn3	11,00	apn1	20,00	apn3	11,00	apn3	4,83	apn2		
15,00	apn2	6,13	sm4	9,85	sm8	5,87	sm7	3,87	sm7		
6,29	sm8	4,45	sm5	7,22	sm7	4,72	sm3	3,06	sm6		
4,37	sm5	4,36	desc4	5,99	desc1	4,58	sm8	2,98	sm2		
3,27	sm2	4,19	sm8	4,78	desc4	4,10	sm6	2,46	desc3		
2,41	sm7	3,97	sm3	3,93	sm3	3,69	sm4	2,42	desc4		
2,33	sm4	3,81	sm6	3,86	desc2	3,29	desc4	2,41	sm3		
2,32	sm3	3,48	desc2	3,50	sm1	3,07	desc1	1,95	desc1		
2,06	sm1	3,29	desc1	3,44	sm5	2,59	desc2	1,77	sm5		
2,01	sm6	3,15	desc3	2,87	desc3	2,41	desc3	1,63	desc2		
1,87	<b>desc1</b>	3,11	sm1	2,80	sm2	2,07	sm1	1,37	sm1		
1,87	<b>desc2</b>	2,90	sm7	2,67	sm6	1,96	sm5	1,25	sm4		
1,82	<b>desc3</b>	2,36	sm2	2,04	sm4	1,69	sm2	1,21	sm8		

Tabela 6.2. Valores de potência total de  $P(n)$ , seguindo a mesma nomenclatura da tabela 6.1. Dados de RMf com correção *STC*. Em destaque, tarefas do sujeito #1 consideradas discrepantes.

Sujeito									
1		2		3		4		5	
Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	Tar.	Pot*	tar.
27,00	<b>desc4</b>	20,00	apn4	31,00	apn2	15,00	apn4	8,94	apn3
21,00	apn4	19,00	apn3	26,00	apn4	13,00	apn1	8,05	apn1
19,00	apn2	16,00	apn2	23,00	apn1	12,00	apn2	7,79	apn4
18,00	apn1	13,00	apn1	22,00	apn3	12,00	apn3	5,50	apn2
18,00	apn3	8,33	sm4	17,00	sm8	6,72	sm7	4,68	sm7
6,39	sm8	5,69	sm3	7,85	sm7	5,50	sm8	3,28	sm6
4,98	sm5	5,18	desc2	7,08	desc1	5,16	sm3	3,20	sm2
3,79	sm2	4,90	desc4	5,94	desc4	4,63	sm6	2,97	desc4
2,69	sm4	4,89	sm5	4,33	sm3	4,04	sm4	2,91	desc3
2,59	sm3	4,71	sm8	4,14	desc2	3,83	desc1	2,63	sm3
2,56	sm7	4,32	sm6	4,00	sm1	3,79	desc4	2,11	sm5
2,34	sm1	3,68	desc1	3,68	sm5	3,73	desc3	1,90	desc1
2,27	desc3	3,64	desc3	3,37	sm2	2,69	desc2	1,77	desc2
2,20	sm6	3,61	sm1	3,32	desc3	2,40	sm1	1,46	sm8
2,11	<b>desc1</b>	3,54	sm7	3,22	sm6	2,12	sm5	1,45	sm1
1,95	<b>desc2</b>	3,10	sm2	2,24	sm4	1,91	sm2	1,38	sm4

Tabela 6.3. Valores de potência total de  $P(n)$ . Dados de RMf com correções *STC* e *MC*. Em destaque, tarefa de descanso do sujeito #1.

Sujeito									
1		2		3		4		5	
Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.	Pot*	tar.
35,00	<b>desc4</b>	25,00	apn4	38,00	apn4	20,00	apn4	12,00	apn3
26,00	apn4	24,00	apn3	36,00	apn2	17,00	apn3	10,00	apn4
25,00	apn3	17,00	apn2	31,00	apn3	16,00	apn1	9,47	apn1
21,00	apn2	14,00	apn1	28,00	sm8	14,00	apn2	7,02	apn2
20,00	apn1	11,00	sm4	27,00	apn1	8,84	sm7	5,91	sm7
8,30	sm8	7,14	sm3	10,00	sm7	6,80	sm8	4,50	sm6
6,64	sm5	6,74	desc2	8,33	desc1	6,20	sm3	3,78	desc4
4,90	sm2	6,62	desc4	8,17	desc4	6,12	sm6	3,52	sm3
3,52	sm3	6,26	sm8	5,51	sm5	5,43	sm4	3,49	desc3
3,45	sm4	6,25	sm5	5,35	sm3	5,39	desc1	3,41	sm2
3,25	sm7	5,72	sm6	4,89	sm1	5,23	desc3	2,88	sm5
2,87	desc3	5,03	desc1	4,57	desc2	5,17	desc4	2,31	desc1
2,77	sm6	4,79	sm7	4,37	sm6	3,41	desc2	2,14	desc2
2,73	sm1	4,73	desc3	4,25	desc3	3,06	sm1	1,84	sm8
2,39	desc1	4,49	sm1	3,68	Sm2	2,76	sm5	1,60	sm1
2,18	desc2	4,03	sm2	2,42	Sm4	2,05	sm2	1,52	sm4

As comparações pareadas de potência total em função do tipo de correção dos dados, efetuadas com teste Wilcoxon *signed-rank*, foram significativas. A potência total de  $P(n)$  das sessões com correção *STC* foi estatisticamente diferente da potência total de

sessões sem correção ( $z = 7,33$ ,  $n = 80$ ,  $p < 0,0001$ ). As correções *STC+MC* resultaram em potência total diferente da potência sem correção ( $z = 7,74$ ,  $n = 80$ ,  $p < 0,0001$ ), e diferente da potência total com correção *STC* ( $z = 7,72$ ,  $n = 80$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 6.1.2 Correlação entre séries $P(n)$

Os resultados de correlação entre séries  $P(n)$  antes e depois das correções estão nas tabelas 6.4 e 6.5, separados por sujeito e por tarefa. A correlação média da comparação sem correção x correção *STC* (tabela 6.4) foi de  $r_{stc} = 0,89$  (d.p. = 0,07), enquanto que a correlação da comparação sem correção x correções *STC+MC* (tabela 6.5) foi de  $r_{mc} = 0,88$  (d.p. = 0,06). As 80 séries têm correlações maiores que 0,284, o valor crítico da distribuição beta calculado pela função *betainv* do Matlab, com nível de significância  $\alpha < 0,01$ . Esse método é adaptado do artigo de Miranda de Sá para o coeficiente de correlação  $r$ , análogo ao caso descrito pelo autor (MIRANDA DE SÁ, 2004). A correção de movimento (*MC*) nos dados de RMf pouco alterou a correlação média entre o sinal de  $P(n)$  sem correção e após a correção *STC*.

Em destaque, em ambas as tabelas, estão as sessões consideradas discrepantes, de correlação menor do que 0,82, um desvio-padrão abaixo do valor médio. As sessões discrepantes foram observadas para se verificar o que aconteceu com o sinal de  $P(n)$  após a correção *STC*. Em alguns casos, havia um pico não esperado que foi corrigido pelo algoritmo de correção *STC* (exemplo na Figura 6.1). Em outros casos a correção *STC* acarretou um pequeno deslocamento de  $P(n)$  no tempo (Figura 6.2), mesmo sem haver discrepâncias no sinal original.

A análise de correlação cruzada não encontrou um padrão de atraso para as sessões de coeficiente de correlação abaixo de 0,82. No caso da sessão apresentada na figura 6.3, a correlação cruzada de maior valor absoluto foi de -0,96 para um atraso de duas amostras. Os outros casos de baixa correlação estão listados na tabela 6.6, que mostra o valor de máxima correlação cruzada junto com seu atraso.

Tabela 6.4. Correlações entre séries  $P(n)$  sem correção e com correção *STC*, por sujeito. Notação das tarefas: apn = apneuse, desc = descanso e sm = sensório-motora. As correlações abaixo de 0,82 estão em negrito.

Indivíduo									
Corr	1 tar.	Corr	2 tar.	Corr	3 tar.	Corr	4 Tar.	Corr	5 tar.
0,96	apn1	0,94	apn1	0,95	apn1	0,94	Apn1	0,87	apn1
0,89	apn2	0,94	apn2	0,95	apn2	0,97	Apn2	0,92	apn2
0,89	desc1	<b>0,77</b>	desc1	0,93	desc1	0,89	Desc1	0,91	desc1
0,92	desc2	<b>0,80</b>	desc2	0,91	desc2	0,91	Desc2	0,91	desc2
0,86	Sm1	<b>0,69</b>	sm1	0,89	sm1	0,90	Sm1	0,92	sm1
0,85	Sm2	0,83	sm2	0,85	sm2	0,88	Sm2	0,93	sm2
0,87	Sm3	<b>0,81</b>	sm3	0,91	sm3	0,93	Sm3	0,92	sm3
0,89	Sm4	<b>0,70</b>	sm4	0,90	Sm4	0,94	Sm4	0,88	sm4
0,95	apn1	0,93	apn1	0,91	apn1	0,96	Apn1	0,94	apn1
0,93	apn2	0,93	apn2	0,94	apn2	0,92	Apn2	0,94	apn2
0,90	desc1	0,90	desc1	0,86	desc1	<b>0,81</b>	Desc1	0,91	desc1
<b>0,64</b>	desc2	0,90	desc2	0,84	desc2	0,92	Desc2	0,90	desc2
0,87	sm1	0,93	sm1	0,86	sm1	0,92	Sm1	0,92	sm1
0,91	sm2	0,90	sm2	0,91	sm2	0,93	Sm2	0,94	sm2
0,91	sm3	0,90	sm3	0,86	sm3	0,89	Sm3	0,90	sm3
<b>0,81</b>	sm4	0,90	sm4	<b>0,63</b>	sm4	0,91	Sm4	0,89	sm4

Tabela 6.5. Correlações entre séries  $P(n)$  sem correção e com correções *STC* e *MC*, por sujeito. Notação das tarefas: apn = apneuse, desc = descanso e sm = tarefa sensório-motora. As correlações abaixo de 0,82 estão em negrito.

Indivíduo									
Corr	1 tar.	Corr	2 tar.	Corr	3 tar.	Corr	4 tar.	Corr	5 tar.
0,95	apn1	0,93	apn1	0,93	apn1	0,93	apn1	0,87	apn1
0,90	apn2	0,93	apn2	0,94	apn2	0,97	apn2	0,93	apn2
0,88	desc1	<b>0,76</b>	desc1	0,92	desc1	0,90	desc1	0,90	desc1
0,91	desc2	<b>0,78</b>	desc2	0,90	desc2	0,91	desc2	0,91	desc2
0,87	sm1	<b>0,73</b>	sm1	0,88	sm1	0,89	sm1	0,90	sm1
0,84	sm2	0,82	sm2	0,85	sm2	0,87	sm2	0,92	sm2
0,85	sm3	<b>0,80</b>	sm3	0,90	sm3	0,93	sm3	0,91	sm3
0,88	sm4	<b>0,71</b>	sm4	0,88	sm4	0,93	sm4	0,88	sm4
0,95	apn1	0,92	apn1	0,90	apn1	0,96	apn1	0,93	apn1
0,93	apn2	0,93	apn2	0,95	apn2	0,91	apn2	0,93	apn2
0,87	desc1	0,90	desc1	0,86	desc1	<b>0,80</b>	desc1	0,90	desc1
<b>0,64</b>	desc2	0,90	desc2	0,85	desc2	0,91	desc2	0,88	desc2
0,87	sm1	0,92	sm1	0,86	sm1	0,91	sm1	0,90	sm1
0,88	Sm2	0,91	sm2	0,88	sm2	0,93	sm2	0,92	sm2
0,89	Sm3	0,89	sm3	0,87	sm3	0,89	sm3	0,89	sm3
<b>0,79</b>	Sm4	0,91	Sm4	<b>0,65</b>	sm4	0,89	sm4	0,89	sm4

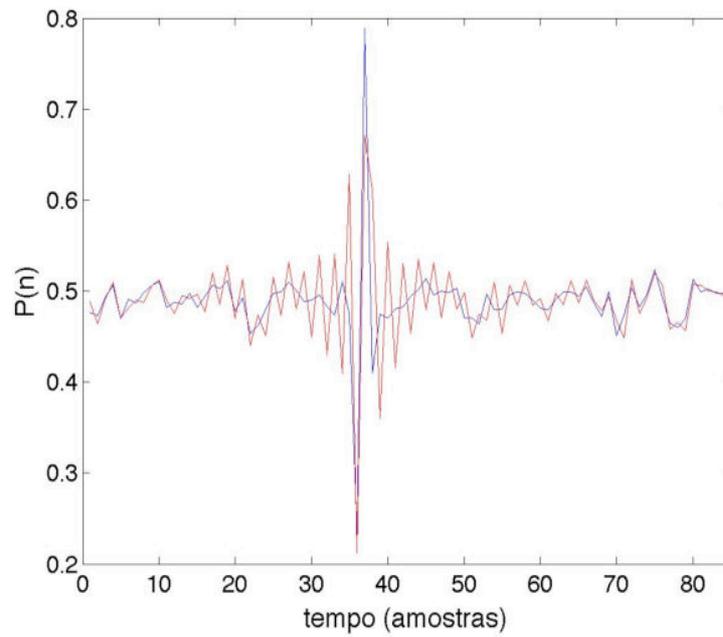


Figura 6.1. Exemplo de séries  $P(n)$  sem correção (em azul) e após correção STC (em vermelho) que apresentaram uma baixa correlação. Tarefa de descanso do sujeito #1, com coeficiente de correlação  $r = 0,64$ . Nota-se a discrepância no meio do sinal, que a correção transformou em uma oscilação.

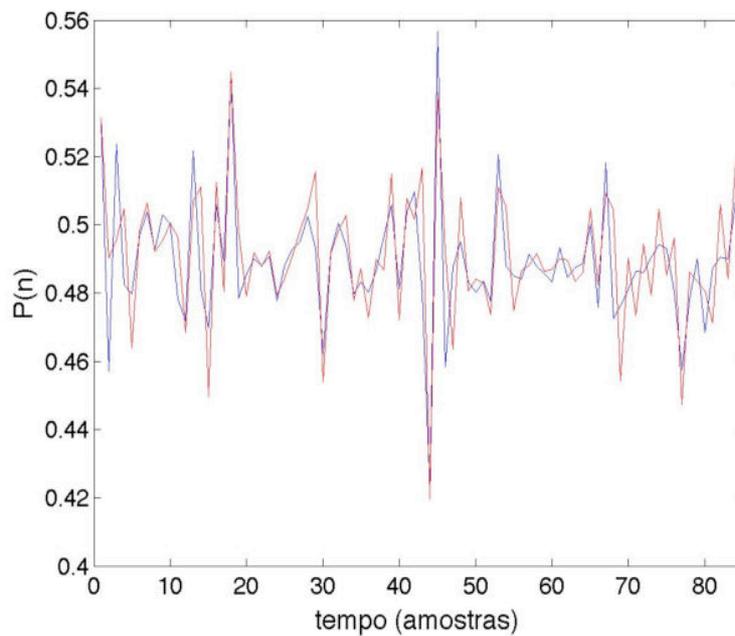


Figura 6.2. Exemplo de séries  $P(n)$  sem correção (em azul) e após correção STC (em vermelho) que apresentaram uma baixa correlação. Tarefa de descanso do sujeito #2 ( $r = 0,77$ ). Apesar da falta de discrepâncias, a correlação encontrada foi baixa devido às mudanças causadas pelo algoritmo de *slice-time correction*.

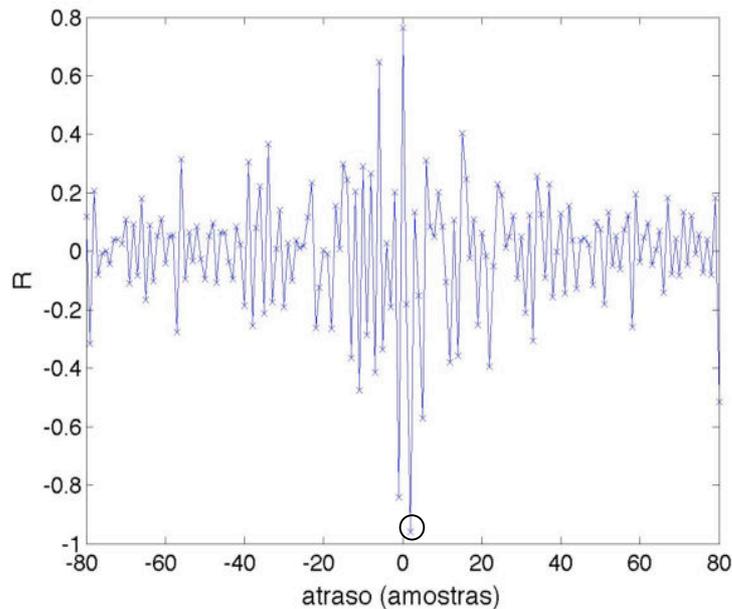


Figura 6.3. Resultado de correlação cruzada entre séries de  $P(n)$  da tarefa de descanso do sujeito #2, com e sem correção STC. O vale marcado com círculo na posição  $x = 2$  tem correlação de  $-0,96$ , de valor absoluto superior à correlação com atraso zero, de  $0,77$ .

Tabela 6.6. Resultado da correlação cruzada para sessões de  $P(n)$  com correlação menor do que  $0,82$ . Desc = tarefa de descanso, sm = tarefa sensório-motora. A máxima correlação encontrada é superior à correlação de atraso zero, exceto em 2 casos. O tamanho do atraso varia entre 1 e 3 amostras.

Indivíduo	Tarefa	Correlação (atraso 0)	Máxima correlação	Atraso (amostras)
1	desc	0,64	<b>-0,92</b>	1
1	sm	0,81	0,81	0
2	desc	0,77	<b>-0,96</b>	2
2	desc	0,80	0,80	0
2	sm	0,69	<b>0,77</b>	-1
2	sm	0,81	-0,82	-1
2	sm	0,70	-0,71	-3
3	sm	0,63	<b>0,78</b>	2
4	desc	0,81	0,82	-1

### 6.1.3 Promediação Temporal

A Figura 6.4 mostra o resultado de promediação temporal. As sessões de apneuse têm um ciclo bem definido no período de 10 amostras. Os valores de  $P(n)$  de sessões de descanso e sensório-motora possuem amplitude de variação semelhante, entre  $0,48$  e  $0,50$ , enquanto as sessões promediadas de apneuse variam com amplitude maior. O comportamento da promediação dos outros sujeitos foi o mesmo do sujeito #3. Após as correções *STC* e *MC*, verificou-se um pequeno aumento de amplitude dos picos de tarefa de apneuse (Figura 6.5).

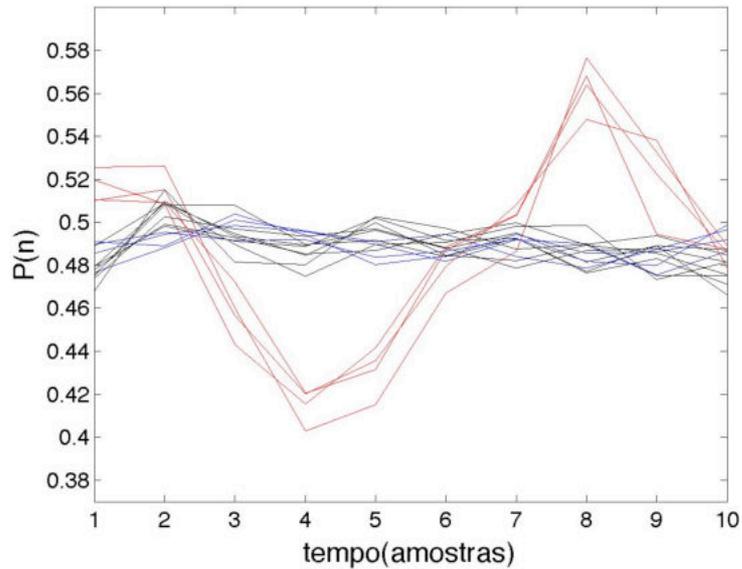


Figura 6.4. Promediação de sessões do sujeito #3, dados sem correção. Sessões de tarefa de apneuse (vermelho), descanso (azul) e sensório-motora (preto). Sessões de apneuse apresentam um ciclo definido. Não se nota periodicidade nas promediações de sessões de descanso e sensório-motora.

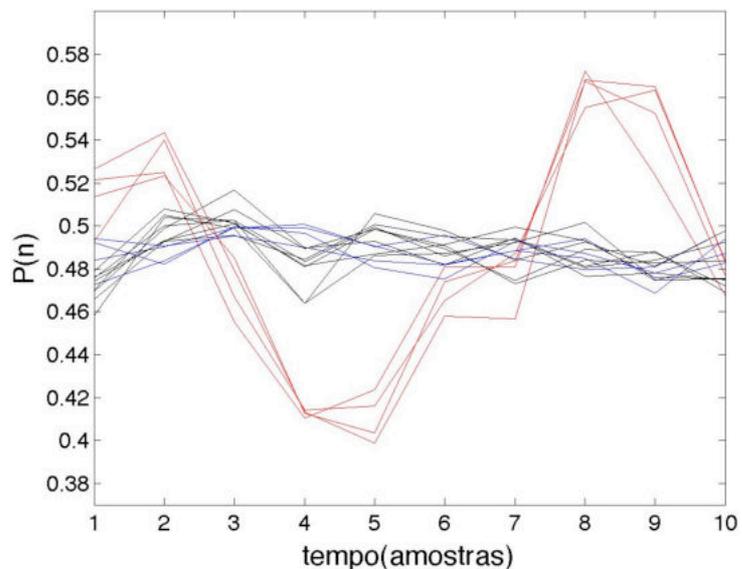


Figura 6.5. Promediação de sessões do sujeito #3, após correções de *STC* e *MC*. Sessões de tarefa de apneuse (vermelho), descanso (azul) e sensório-motora (preto). O comportamento das séries promediadas após as correções é semelhante ao das séries sem correções.

#### 6.1.4 Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo no domínio do tempo produziu testes estatísticos para cada uma das 10 amostras no tempo. Na figura 6.6, tem-se o resultado para o exemplo do sujeito #3 (Figura 6.4). As amostras médias dos picos de sessões de apneuse possuem comportamento não-aleatório, em um nível de significância de  $\alpha = 0,002$ . Pode-se notar também que algumas sessões de tarefa sensório-motora possuem amostras não-aleatórias.

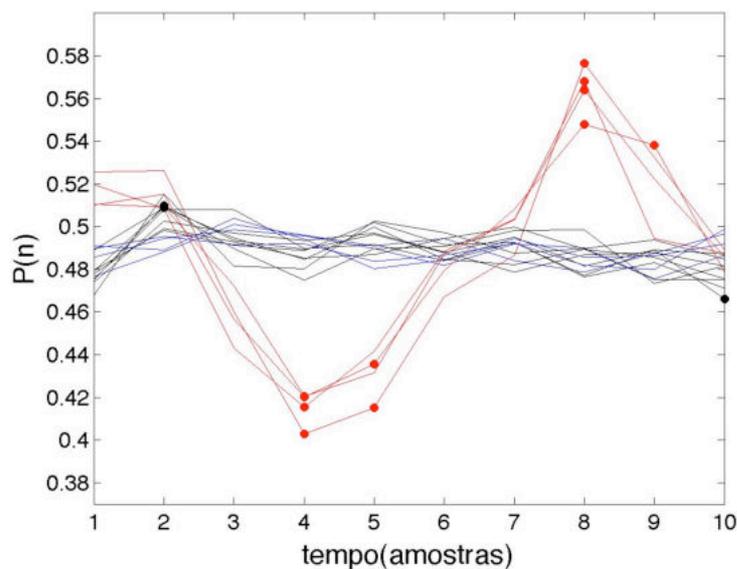


Figura 6.6. Promediação de sessões do sujeito # 3 com pontos com significância estatística marcados com círculos. Sessões de tarefa de apneuse (vermelho), descanso (azul) e sensório-motora (preto). A maioria das amostras significativas são de sessões de apneuse, e se localizam nos picos e vales do ciclo calculado.

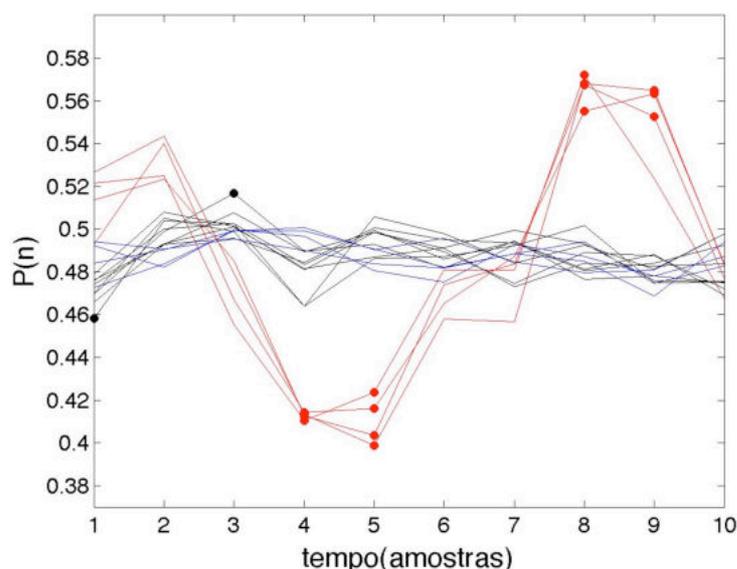


Figura 6.7. Promediação de sessões do sujeito # 3 após correções *STC* e *MC*, com pontos com significância estatística marcados com círculos. Sessões de tarefa de apneuse (vermelho), descanso (azul) e sensório-motora (preto). O padrão observado com séries corrigidas é o mesmo das séries sem correções.

Conforme exemplificam as Figuras 6.6 e 6.7, as amostras significativas de tarefa de apneuse se localizam nos picos e nos vales das sessões promediadas. Utilizou-se esse critério para agrupar os resultados estatísticos da simulação de Monte Carlo: séries promediadas com ao menos duas amostras significativas, uma no pico e uma no vale de um ciclo, foram consideradas séries estatisticamente significativas. As tabelas 6.7 e 6.8 apresentam os resultados por tarefa e correção dos dados de RMf. A tabela 6.7 apresenta resultados com  $p = 0,05$  enquanto a tabela 6.8 se refere a estatística de  $p = 0,002$ .

Tabela 6.7. Resultado de simulação de Monte Carlo no domínio do tempo. Para cada tarefa, estão listados os números de sessões com teste estatístico significativo ou não, para os três tipos de dados analisados: sem correção (originais), e após correções *STC* e *MC*. O teste estatístico foi aplicado nas séries promediadas com  $p = 0,05$ . Teste significativo indica diferença entre o valor da amostra encontrada e o valor esperado de uma amostra promediada aleatória.

Tarefa	Total de sessões	Dados					
		originais		STC		STC+MC	
		Sign.*	Ñ Sign.	Sign.*	Ñ Sign.	Sign.*	Ñ Sign.
<i>apneuse</i>	20	19	1	20	0	20	0
<i>descanso</i>	20	1	19	0	20	2	18
<i>sensório-motora</i>	40	2	38	5	35	5	35

Tabela 6.8. Resultado de simulação de Monte Carlo no domínio do tempo. Para cada tarefa, estão listados os números de sessões com teste estatístico significativo ou não, para os três tipos de dados analisados: sem correção (originais), e após correções *STC* e *MC*. O teste estatístico foi aplicado nas séries promediadas com  $p = 0,002$ . Teste significativo indica diferença entre o valor da amostra encontrada e o valor esperado de uma amostra promediada aleatória.

Tarefa	Total de sessões	Dados					
		originais		STC		STC+MC	
		Sign.*	Ñ Sign.	Sign.*	Ñ Sign.	Sign.*	Ñ Sign.
<i>apneuse</i>	20	18	2	17	3	17	3
<i>descanso</i>	20	0	20	0	20	0	20
<i>sensório-motora</i>	40	0	40	2	38	2	38

Com a diminuição do valor  $p$ , as sessões de tarefas de descanso e sensório-motora foram consideradas não-significativas, enquanto que a maioria das sessões de tarefa de apneuse tiveram promediação na janela de 10 amostras com ciclo significativo.

## 6.2 Domínio da Frequência

### 6.2.1 Análise de Espectro de Potência

Os espectros de potência a seguir se referem às séries de  $P(n)$  calculadas partindo-se dos dados crus do volume completo. Nas figuras 6.8, 6.9 e 6.10, tem-se como exemplo as PSDs das três tarefas do sujeito # 3, assim como suas respectivas PSDs médias. Na figura 6.8, nota-se a presença de pico na frequência de apneuse ( $f_{bh} = 0,033\text{Hz}$ ), assim como na frequência de seus harmônicos. É importante ressaltar que a variação encontrada entre os espectros de potência da figura 6.9, em tarefa de descanso, se restringe a um intervalo menor de amplitude em comparação com as potências de tarefa de apneuse. Da mesma forma, os picos de PSDs de sessões de descanso possuem amplitude cerca de 8 vezes menor do que a amplitude dos picos de sessões apneuse. A tarefa sensório-motora (Figura 6.10) possui espectros variados com potências de amplitude intermediária. Uma discrepância foi detectada entre sessões de

tarefa sensório-motora, com amplitude maior na frequência de 0,1 Hz. De forma geral, os cinco indivíduos apresentaram  $P(n)$  de comportamento semelhante em sessões de apneuse e descanso, enquanto que as sessões de tarefa sensório-motora tiveram maior variação.

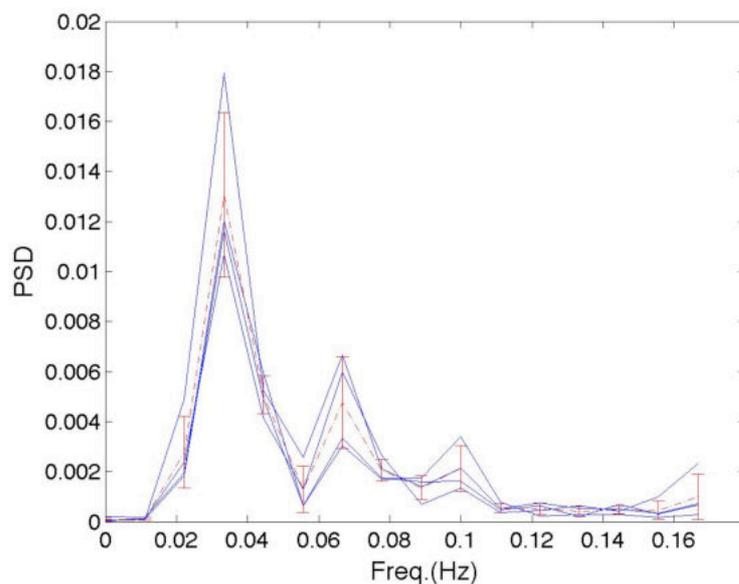


Figura 6.8. Espectros de potência de quatro sessões de tarefa de apneuse (azul) e PSD média (tracejado vermelho com barras indicando um desvio-padrão) do sujeito # 3.

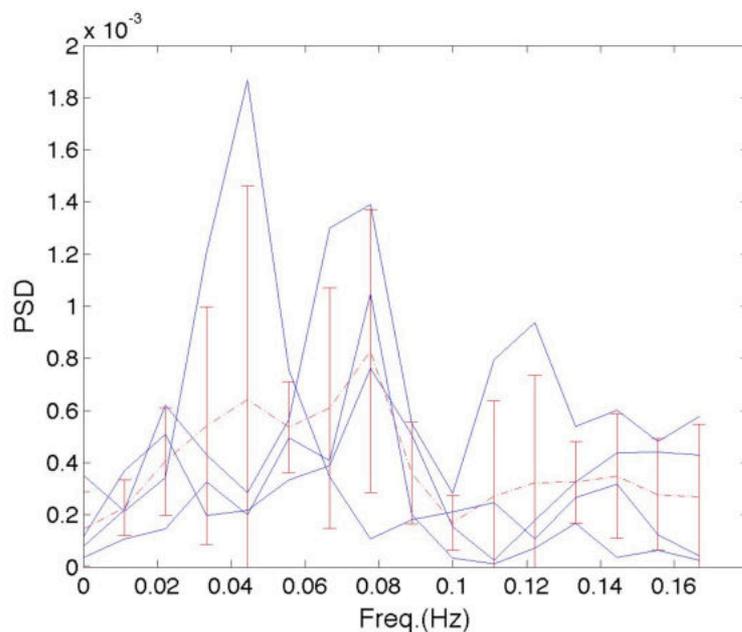


Figura 6.9. Espectros de potência de quatro sessões de tarefa de descanso (em azul), e PSD média (em vermelho, com barras de desvio-padrão) do sujeito # 3.

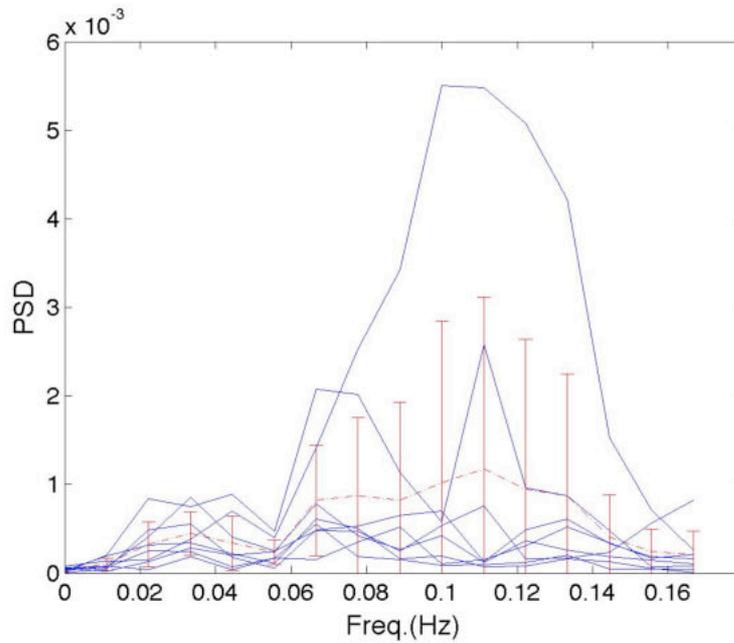


Figura 6.10. Espectros de potência de oito sessões de tarefa de sensório-motora (em azul), e PSD média (em vermelho) do sujeito # 3.

Em seguida, nas figuras 6.11, 6.12 e 6.13, estão as PSDs médias dos cinco indivíduos, separadas por tarefa. Na figura 6.11, referente à tarefa de apneuse, nota-se que um sujeito (#5, de acordo com a tabela 6.1) tem potências menores do que os outros quatro. Todos os cinco indivíduos possuem picos na frequência de apneuse e seus harmônicos. As PSDs médias de tarefas de descanso e sensório-motora têm potência menor do que as de tarefa de apneuse, e não apresentam a mesma composição de pico + harmônicos encontrada para tarefas de apneuse.

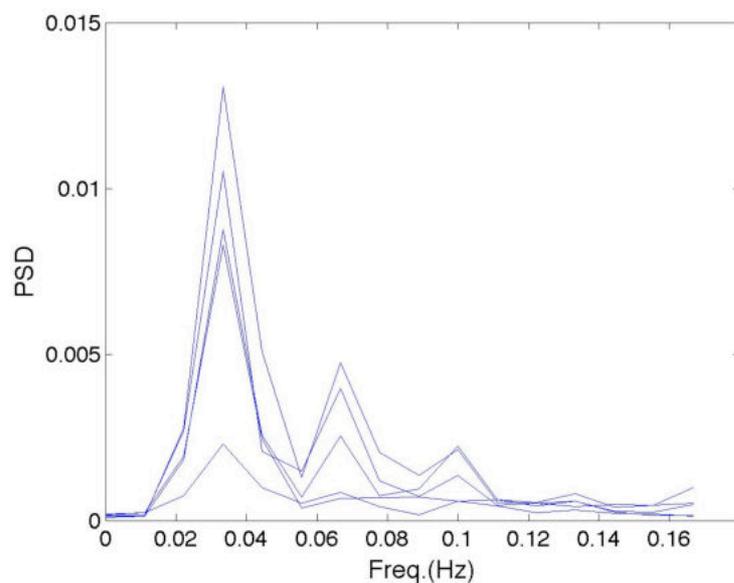


Figura 6.11. PSD média por indivíduo, tarefa de apneuse. O sujeito #5 (ver tabela 6.1) possui PSD média de potência notavelmente menor do que os outros.

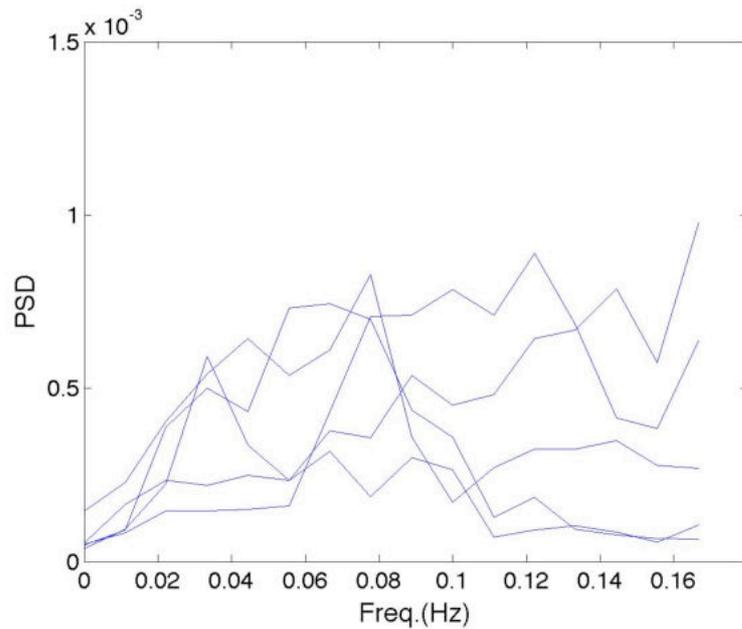


Figura 6.12. PSDs médias por indivíduo, tarefa de descanso. A escala de potência é dez vezes menor do que a escala da figura anterior, referente à tarefa de apneuse.

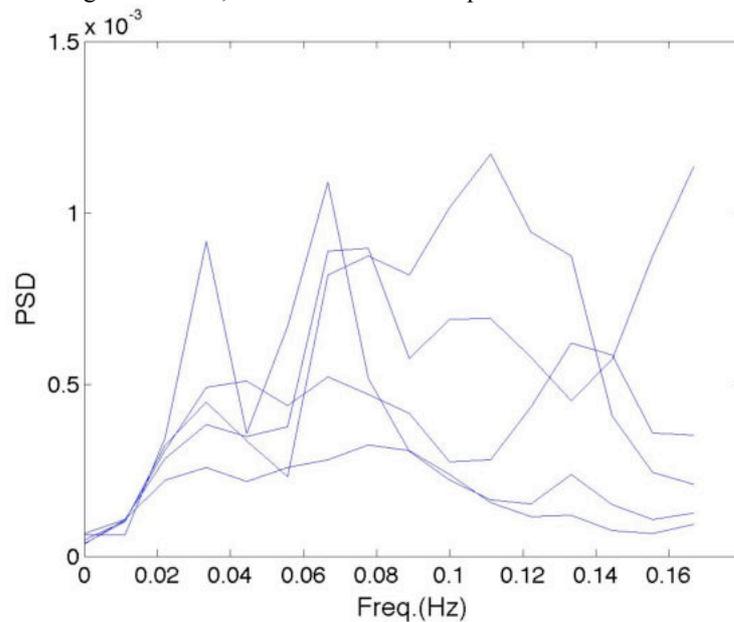


Figura 6.13. PSD média por indivíduo, tarefa sensório-motora. Potências de amplitude semelhante às potências de sessões de tarefa de descanso.

O espectro de potência médio normalizado foi comparado por tarefa, partindo-se dos dados crus do volume completo (Figura 6.14). Nessa figura há um espectro para cada tarefa, e indicação de desvio-padrão com barra vertical. Há uma diferença entre as tarefas no componente da frequência de apneuse. A PSD da tarefa de apneuse apresenta picos de potências decrescentes nas frequências múltiplas de  $f_{bh}$ , sugerindo harmônicos do componente periódico, o que não se vê nas PSDs das outras tarefas.

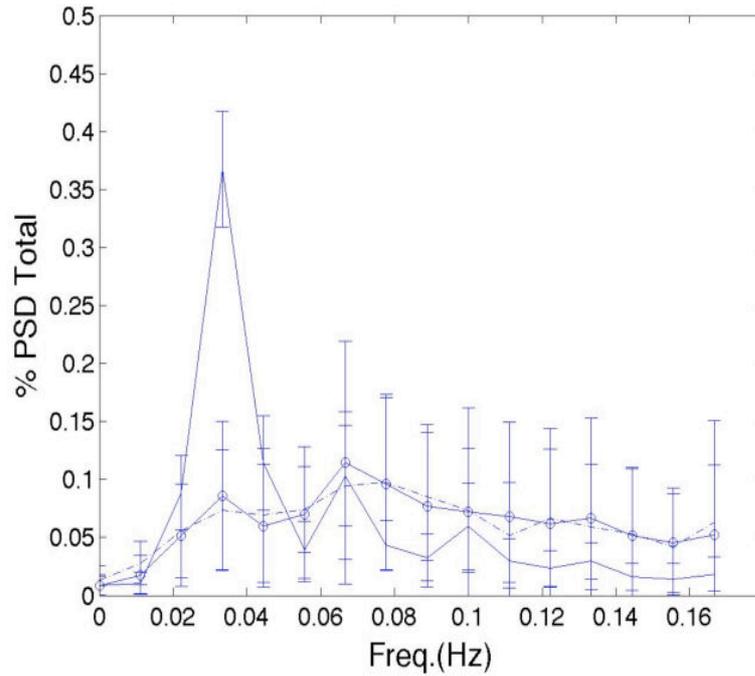


Figura 6.14. Espectro de potência média de  $P(n)$  de todas as sessões, normalizadas por indivíduo, partindo de dados crus do volume inteiro. Tarefa de apneuse (linha contínua), descanso (tracejado) e sensório-motora (contínua com 'o'). As barras verticais indicam desvio-padrão.

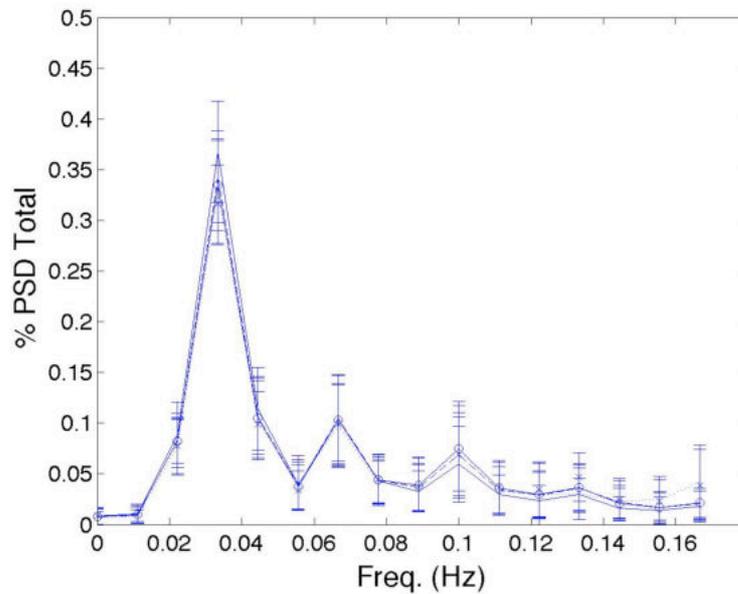


Figura 6.15. Tarefa de apneuse. PSD normalizado (%) médio dos cinco sujeitos. volume inteiro, sem correção (azul contínuo); cortes ímpares sem correção ('x'); cortes pares sem correção ('o'). Volume inteiro, correção STC (pontilhado), volume inteiro, correções STC + MC (tracejado). Barras de desvio-padrão.

As figuras 6.15, 6.16, e 6.17 apresentam resultados de PSD de  $P(n)$  para as três tarefas: apneuse, descanso e sensório-motora, variando-se o número de cortes utilizados e o pré-processamento.

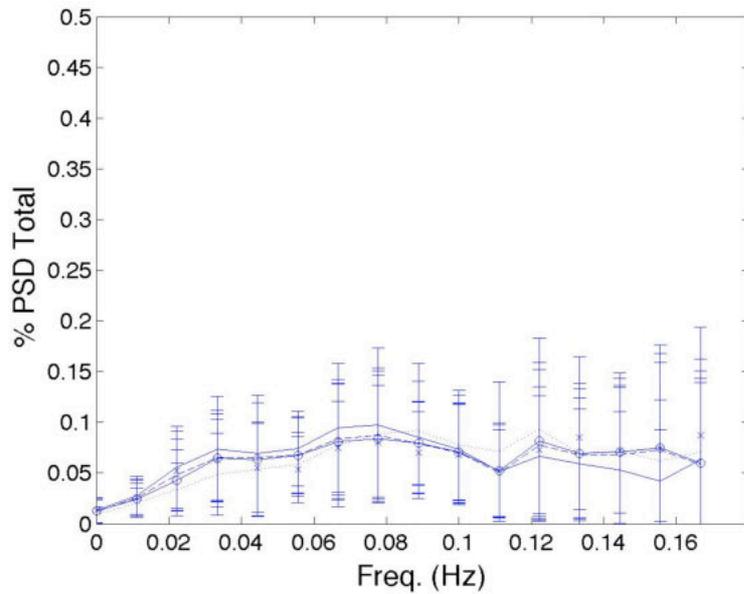


Figura 6.16. Tarefa de descanso. PSD normalizado (%) médio dos cinco indivíduos. volume inteiro, sem correção (azul contínuo); cortes ímpares sem correção ('x'); cortes pares sem correção ('o'). Volume inteiro, correção STC (pontilhado), volume inteiro, correções STC + MC (tracejado). Barras de desvio-padrão.

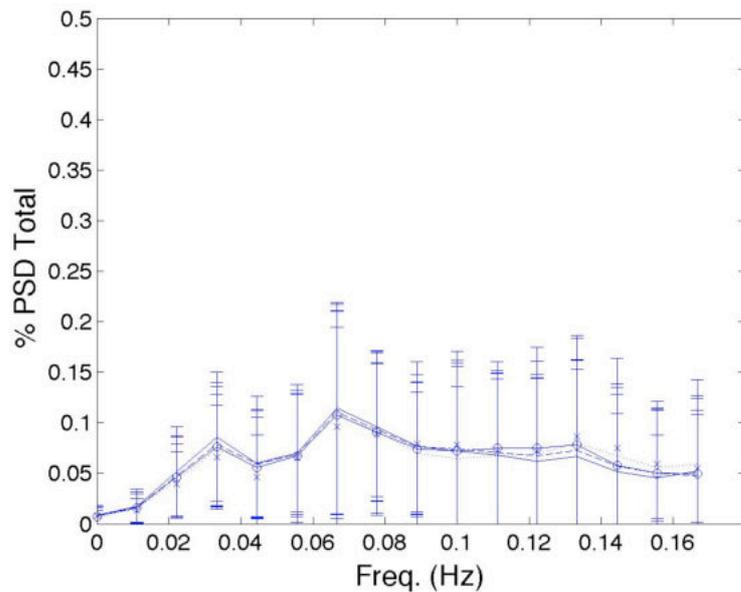


Figura 6.17. Tarefa sensório-motora. PSD normalizado (%) médio dos cinco indivíduos. volume inteiro, sem correção (azul contínuo); cortes ímpares sem correção ('x'); cortes pares sem correção ('o'). Volume inteiro, correção STC (pontilhado), volume inteiro, correções STC + MC (tracejado). Barras de desvio-padrão.

Nos casos de pré-processamento *STC* e *STC+MC*, foram utilizados os dados de volume inteiro. As séries  $P(n)$  apresentam espectros de potência similares qualquer que seja o número de cortes considerados ou o pré-processamento utilizado.

## 6.2.2 Simulação de Monte Carlo

As simulações de Monte Carlo no domínio da frequência geraram um limiar estatístico para se testar se a contribuição na frequência de apneuse das séries  $P(n)$  analisadas é aleatória ou não. O exemplo da figura 6.18 mostra o esquema do procedimento adotado. A PSD da série  $P(n)$  de uma sessão de apneuse possui um pico em  $f_{bh}$  diferenciado das demais PSDs calculadas dos *surrogates*. A contribuição esperada em  $f_{bh}$  para uma PSD aleatória ('o' na figura) é da ordem de 0,002 unidades, enquanto que a contribuição da sessão de apneuse é de 0,0107 unidades. O histograma à direita mostra a distribuição de  $PSD(f_{bh})$  aleatórias, onde se vê que a maioria dos valores estão no intervalo de 0 a 0,004 unidades. Na c.d.f. (embaixo à esquerda), a reta indica o limiar de significância estatística de  $p = 0,05$  para a potência em  $f_{bh}$ , próximo de 0,005. Por fim, o gráfico embaixo, à direita, mostra que essa sessão de apneuse tem uma contribuição em  $f_{bh}$  estatisticamente significativa.

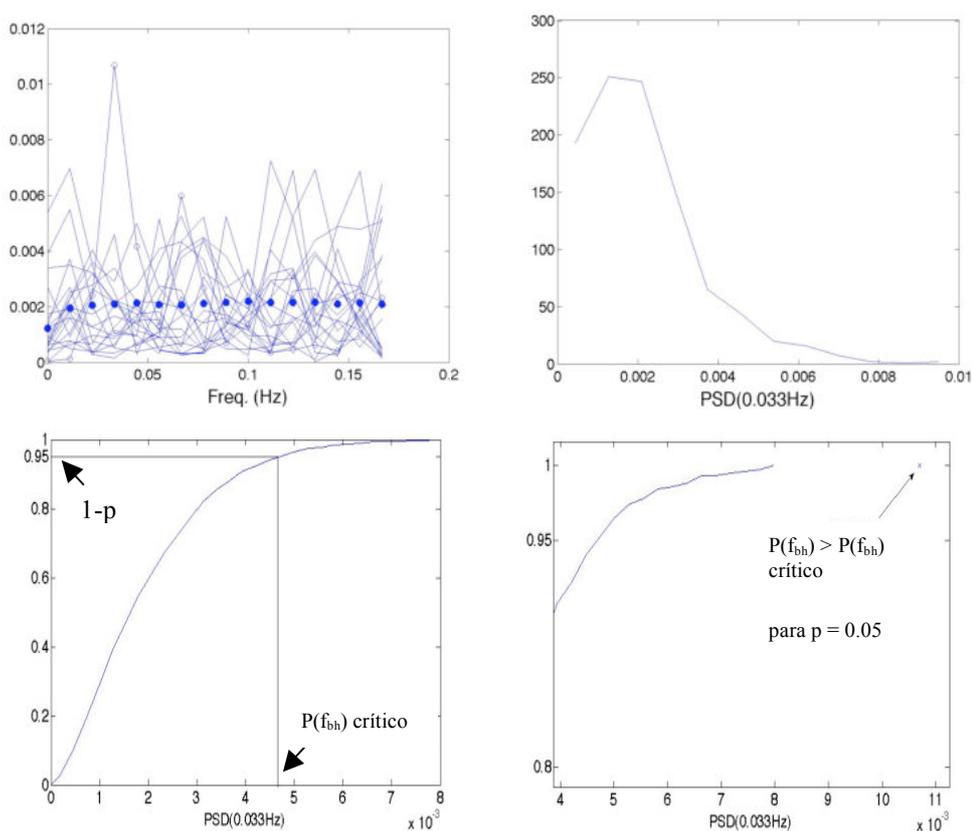


Figura 6.18. Esquema da simulação de Monte Carlo (sessão de apneuse). Em cima, à esquerda: PSDs aleatórias, geradas de *surrogates* de  $P(n)$ , média das PSDs aleatórias ('o' opaco) e PSD original ('o' transparente). Em cima, à direita: Histograma dos valores da  $PSD(0,033\text{Hz})$  dos *surrogates*. Embaixo, à esquerda, c.d.f. calculada integrando-se o histograma. As linhas indicam o limiar estatístico de  $p = 0,05$ . Embaixo, à direita: ampliação da c.d.f. mostrando um teste estatístico aplicado na  $PSD(0,033\text{Hz})$  desta série.

Tabela 6.9. Resultados de simulação de Monte Carlo com *surrogates* de  $P(n)$ . Para cada tarefa, estão listados os números de sessões com teste estatístico significativo ou não, para os três tipos de dados analisados: sem correção (originais), e após correções *STC* e *MC*. O teste estatístico foi aplicado na potência de  $P(n)$  na frequência de apneuse, com  $p = 0,05$ . Teste significativo indica diferença entre o valor de potência encontrado e o valor esperado de uma potência aleatória.

Tarefa	Total de sessões	Dados					
		originais		STC		STC+MC	
		Sign.	Ñ Sign.	Sign.	Ñ Sign.	Sign.	Ñ Sign.
<i>apneuse</i>	20	20	0	20	0	20	0
<i>descanso</i>	20	3	17	2	18	2	18
<i>sensório-motora</i>	40	10	30	6	34	6	34

Tabela 6.10. Resultados de simulação de Monte Carlo com *surrogates* de  $P(n)$ . Para cada tarefa, estão listados os números de sessões com teste estatístico significativo ou não, para os três tipos de dados analisados: sem correção (originais), e após correções *STC* e *MC*. O teste estatístico foi aplicado na potência de  $P(n)$  na frequência de apneuse, com  $p = 0,001$ . Teste significativo indica diferença entre o valor de potência encontrado e o valor esperado de uma potência aleatória.

Tarefa	Total de sessões	Dados					
		originais		STC		STC+MC	
		Sign.	Ñ Sign.	Sign.	Ñ Sign.	Sign.	Ñ Sign.
<i>apneuse</i>	20	18	2	16	4	16	4
<i>descanso</i>	20	0	20	0	20	0	20
<i>sensório-motora</i>	40	2	38	2	38	2	38

A Tabela 6.9 apresenta o resultado da simulação de Monte Carlo, para séries  $P(n)$  partindo de dados com ou sem correções. Todas as séries de tarefa de apneuse tiveram valor de potência de  $P(n)$  na frequência de apneuse ( $PSD(f_{bh})$ ) estatisticamente diferente da média dos *surrogates* ( $p < 0,05$ ), independente da correção aplicada. Cerca de 90% das tarefas de descanso apresentaram resultado estatístico não-significativo. Houve alguma variação no resultado de tarefa sensório-motora, onde 10 sessões obtiveram resultado estatístico significativo com dados sem correção. Após a correção *STC*, quatro sessões deixaram de ter resultado significativo.

### 6.2.3 Teste F Espectral

A aplicação do teste F espectral entre sessões de mesmo sujeito revelou que nenhuma diferença estatística significativa na frequência de apneuse foi encontrada para sessões de tarefas de apneuse. O mesmo resultado foi encontrado para sessões de tarefa de descanso. Isto permite o emprego da PSD média, por sujeito, de  $P(n)$  de sessões de apneuse e descanso. No entanto, cerca de 40% dos testes entre sessões de tarefa sensório-motora foram significativos. Com base nesses resultados e nos resultados da simulação de Monte Carlo, a tarefa sensório-motora não foi incluída no teste F espectral.

A comparação entre PSDs médias com o teste F espectral foi efetuada entre tarefas de apneuse e descanso, para os cinco sujeitos ( $TFE_1 = PSDm_{apn}(f_{bh})_1 / PSDm_{desc}(f_{bh})_1$ ,  $TFE_2 = PSDm_{apn}(f_{bh})_2 / PSDm_{desc}(f_{bh})_2$ , e assim por diante). O resultado foi significativo para todos os indivíduos ( $p < 0,01$ ) (Tabela 6.11).

Tabela 6.11. Resultado de Teste F Espectral pareado por indivíduo entre PSDs médias de tarefa de apneuse e descanso na frequência de apneuse. Todos os indivíduos tiveram contribuições médias em  $f_{bh}$  de tarefas de apneuse estatisticamente diferentes das contribuições em tarefas de descanso.

<b>Sujeito</b>	<b>TFE(<math>f_{bh}</math>)</b>	<b>Valor <math>p</math></b>
1	17,78	< 0,01
2	60,24	< 0,001
3	24,15	< 0,001
4	16,59	< 0,01
5	10,51	< 0,01

## Capítulo 7. Discussão

A medida  $P(n)$  conseguiu detectar a influência global da respiração em sinais de RMf. O primeiro sinal desta influência global é visto na análise de potência total por tarefa, que mostra que a tarefa de apneuse causou aumento de potência de  $P(n)$  em comparação com as outras tarefas. Todos os indivíduos tiveram maior potência total nas tarefas de apneuse, com ou sem correção, fenômeno visto em 19 das 20 sessões de apneuse. A exceção fica por conta de uma tarefa de descanso contendo um pico de valor 0,8 em  $P(n)$ , muito acima do valor esperado de 0,5. Em se tratando de um artefato, a análise do sinal pode ser feita após sua remoção, de acordo com o método proposto por Simpson *et al.* (2001). A potência total dessa sessão foi recalculada e o valor corrigido fica abaixo dos valores de potência de tarefas de apneuse. Pode-se afirmar que houve unanimidade no resultado elevado de potência em sessões de apneuse.

O resultado de potência total está condizente com relatos anteriores de Stillman, Kastrup e Andrade (STILLMAN *et al.* 1995, KASTRUP *et al.*, 1998, ANDRADE *et al.*, 2006), indicando aumento da variação do sinal de RMf durante manobra de apneuse. O grupo de Kastrup analisou uma condição de apneuse por 40 segundos e duas condições de apnéia com 30 e 18 segundos de duração. Nas duas condições de apnéia houve aumento de sinal logo após o início da apnéia. Nas três condições houve ciclos de variação de sinal de RMf com picos muito superiores aos encontrados antes do início da manobras respiratórias (Figura 7.1).

O teste de Wilcoxon indica aumento de potência total de  $P(n)$  com a aplicação das correções de tempo e movimento nos dados de RMf. As duas correções são utilizadas em experimentos de RMf para contornar problemas práticos da técnica. O aumento da potência total de  $P(n)$  com o alinhamento dos *voxels* pode permitir melhor análise estatística de sua variabilidade.

Outro sinal de influência global da respiração vem da análise no domínio da frequência. Os resultados mostram que  $P(n)$  foi capaz de detectar modulações na frequência de apneuse, que podem ser relacionadas com a manobra de apneuse. A presença de picos nos harmônicos de  $f_{bh}$  é uma evidência da modulação periódica nessas sessões, enquanto que nos espectros de potência de sessões de descanso não se observa o mesmo padrão.

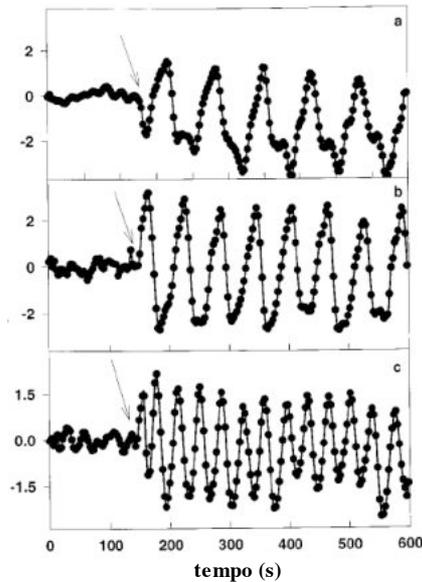


Figura 7.1. Variação percentual de sinal BOLD médio de todos os *voxels* do mesmo sujeito durante 3 tipos de manobra respiratória: (a) 40 segundos de apneuse, (b) 30 segundos de apnéia e (c) 18 segundos de apnéia. O início das manobras é marcado com uma flecha. Notam-se os ciclos de maior variação após o começo das manobras de apneuse ou apnéia (adaptado de Kastrup *et al.*, 1998).

A simulação de Monte Carlo confirma as observações sobre as PSDs. Todas as tarefas de apneuse têm contribuição não-aleatória na frequência de apneuse, enquanto que 17 das 20 tarefas de descanso não possuem contribuição significativa. Isto mostra que  $P(n)$  conseguiu detectar a modulação existente na tarefa de apneuse.

A modulação na frequência de apneuse aparece nos três tipos de manobra respiratória da figura 7.1, referente ao experimento de Kastrup (KASTRUP *et al.*, 1998). Na curva superior há 5 ciclos em um intervalo de 400 segundos, o que significa um ciclo a cada 80 segundos, que é o período da tarefa. Birn e colaboradores fizeram experiências com diferentes manobras respiratórias com o objetivo de determinar a função de transferência entre variações de respiração e de sinal BOLD (BIRN *et al.*, 2008). As variações de sinal BOLD encontradas em uma tarefa de apnéia também mostraram periodicidade na frequência da tarefa, de 80 segundos (Figura 7.2).

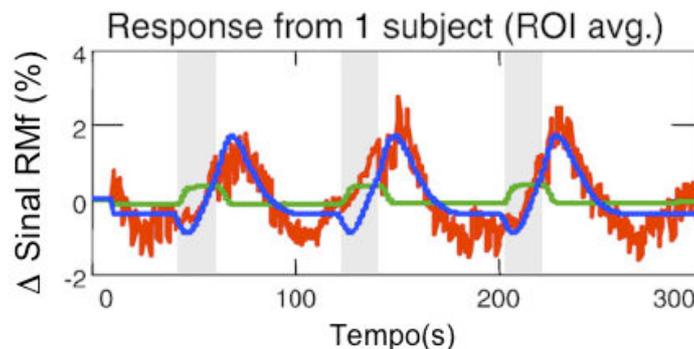


Figura 7.2. Em vermelho, variação média percentual do sinal BOLD do cérebro de um voluntário, durante tarefa de apnéia. A tarefa tinha período de 80 segundos, com 20 segundos de apnéia seguidos de 60 segundos de respiração espontânea (adaptado de BIRN *et al.*, 2008).

No nosso estudo, a manobra de apneuse ocupa a primeira metade do período de 30 segundos, quando o sinal de RMf aumenta na maioria dos *voxels* causando aumento em  $P(n)$ . O artigo de Thomason e Glover (2008) resume a fisiologia por trás da variação do sinal BOLD durante a manobra de apneuse em três etapas:

- (1) expansão do tórax => queda da pressão intratorácica => diminuição da resistência vascular => maior CBF => aumento de sinal BOLD.
- (2) regulação autonômica por baroreceptores => menor resposta hemodinâmica => queda no CBF => mais desoxihemoglobina (paramagnética) => queda no sinal BOLD
- (3) aumento de  $\text{CO}_2$  => aumento de CBF => queda de desoxihemoglobina => aumento relativo da oxihemoglobina => aumento de sinal BOLD.

Na segunda metade do período, após o término da manobra de apneuse, há uma diminuição global do sinal de RMf que faz  $P(n)$  decrescer. O efeito da manobra de apneuse ao longo da sessão é uma oscilação de  $P(n)$  com período de 30 segundos ( $f_{bh} = 0,033$  Hz).

Na figuras 6.15, 6.16 e 6.17, é possível comparar o efeito das correções *STC* e *MC* nas PSDs médias normalizadas da figura 6.14, assim como o efeito do processamento feito nos cortes ímpares ou pares somente. As cinco combinações de dados – cortes pares, ímpares ou volume inteiro sem nenhuma correção, volume inteiro com correção *STC* e volume inteiro com correções *STC* e *MC* –resultaram em PSDs normalizadas médias similares. A medida  $P(n)$  de mudança global se mostrou robusta, visto que extraiu a mesma informação com metade dos cortes e antes do pré-processamento típico de dados de RMf.

A robustez de  $P(n)$  traz duas vantagens. A primeira vantagem é que, extraindo-se poucos cortes por volume, é possível aumentar a taxa de amostragem da aquisição de imagens de RMf. No experimento de Windischberger, por exemplo, extraiu-se sinal de apenas um corte a uma taxa de amostragem elevada (5 Hz), o que possibilitou a análise de um espectro de frequências mais amplo (WINDISCHBERGER *et al.*, 2002).

A outra vantagem é a possibilidade de se estudar frações do cérebro, se for comprovado que  $P(n)$  pode ser aplicado em um número pequeno de cortes. Pode-se, por exemplo, implementar uma análise comparativa de regiões do cérebro, seja por critérios estruturais ou funcionais.

O experimento de Andrade analisou o efeito de apnéia no sinal de RMf de diferentes regiões do cérebro, com o uso da promediação (ANDRADE *et al.*, 2006). Seu protocolo tinha manobras de apnéia com duas durações diferentes, 14 e 27 segundos. Foi observado um aumento de sinal alguns segundos após a manobra de apnéia, e detectou-se um atraso nesse aumento entre regiões do cérebro. Considerando-se que  $P(n)$  mede a variação (derivada positiva) de sinal de uma porção de *voxels*,

nota-se que a subida lenta de  $P(n)$  observada em nosso trabalho pode refletir o atraso visto pelo grupo de Andrade. Algumas regiões do cérebro têm sinal de RMf aumentando antes que outras, fazendo com que o valor de  $P(n)$  comece a subir de modo suave. Em seguida, o sinal RMf de *voxels* de outras regiões sobe também, até que  $P(n)$  chegue ao seu pico. Nesse momento, o sinal RMf dos *voxels* que subiram primeiro pára de aumentar e começa a decrescer, causando a queda do valor de  $P(n)$ . A vantagem de  $P(n)$  é monitorar essa variação global com um parâmetro apenas, sem necessidade de se escolher exemplos de *voxels* para apresentar o resultado.

### *Limitações*

O sinal de respiração de cada sessão não está disponível, o qual permitiria observar o tipo de respiração em cada sessão. Seria interessante verificar o padrão respiratório dos sujeitos nas três tarefas de descanso com resultado estatístico não-aleatório em  $f_{bh}$ , assim como nas tarefas sensório-motoras, em que 10 das 40 sessões tiveram contribuição elevada na frequência de apneuse. A tarefa sensório-motora tinha período de 30 s, igual ao período da tarefa de apneuse, mas nenhuma manobra respiratória prevista, portanto haveria oportunidade para se averiguar se houve influência inesperada da respiração em sessões de tarefa sensório-motora. Da mesma forma, com um capnógrafo pode-se coletar o sinal de  $pCO_2$  e relacioná-lo com o sinal de RMf, sabendo-se que a pressão parcial de gás carbônico no sangue é um dos principais fatores de influência na hemodinâmica cerebral. O artigo recente de Giardino menciona a necessidade de se coletar informação de  $PaCO_2$  para lidar inclusive com efeitos de ansiedade do sujeito sobre o sinal de RMf (GIARDINO *et al.*, 2007). Os autores mostram que muitos participantes sentem ansiedade durante o experimento, e que essa ansiedade modifica a dinâmica de CBF tanto de forma local quanto global, prejudicando a interpretação dos dados de RMf.

### *Aplicações de $P(n)$*

O primeiro objetivo de  $P(n)$  foi investigar a influência da respiração no sinal de RMf, porém ao longo da pesquisa notou-se que a medida  $P(n)$  tem outras aplicações. Pode-se propor o estudo da técnica na avaliação da hemodinâmica ou em casos clínicos de deficiências de perfusão, como foi sugerido pelo grupo de Andrade (ANDRADE *et al.*, 2006). O artigo de Kastrup e colaboradores menciona o uso da manobra de apneuse como método menos invasivo para o estudo de vasorreatividade, e  $P(n)$  poderia ser uma medida simples para essa aplicação (KASTRUP *et al.*, 1999b). A robustez de  $P(n)$  possibilita inclusive uma avaliação de vasorreatividade por tipo de tecido ou por região funcional do cérebro.

A análise de correlação foi capaz de detectar séries de  $P(n)$  que mudaram mais do que o esperado após a aplicação da correção *STC*. As nove séries discrepantes encontradas são de interesse para os pesquisadores que trabalham com sinais de RMf porque podem estar contaminadas com algum artefato, seja de origem fisiológica ou de outra natureza. Se for comprovada sua eficácia com novos estudos, a análise de correlação de  $P(n)$  é uma alternativa para se detectar sinais de RMf contaminados e assim auxiliar no controle de qualidade desses sinais.

A capacidade de  $P(n)$  de extrair informação sem o pré-processamento de dados de RMf é um dos requisitos para uma aplicação em tempo real, onde não há tempo para o processamento pesado que os sinais de RMf exigem. Em casos de lesões,  $P(n)$  pode ser uma alternativa para se mapear anormalidades na vasorreatividade do sujeito, ou mesmo monitorar a evolução do quadro clínico. Há alguns exemplos de aplicação em tempo real de RMf na literatura, como o grupo de Fernandez, que utilizou RMf para localizar regiões de processamento de linguagem no princípio de uma neurocirurgia (FERNANDEZ *et al.*, 2001).

O grupo de Birn sugere que a análise da influência respiratória no sinal BOLD é útil para o estudo das mudanças de vasorreatividade em função do estresse (BIRN *et al.*, 2008). O sinal fisiológico monitorado, seja de  $\text{PetCO}_2$  ou de pletismógrafo, pode ser correlacionado com  $P(n)$  em paradigmas experimentais com manipulação do estresse, ou mesmo em pacientes que sofrem de síndrome de estresse pós-traumático.

## Capítulo 8. Conclusão e Perspectivas Futuras

Neste trabalho, analisou-se o efeito da manobra de apneuse sobre as imagens de RMf, usando-se para isso as séries temporais  $P(n)$  obtidas a partir de imagens através da técnica da dinâmica simbólica. Análises estatísticas da série, como a potência total e a detecção de padrões temporais e espectrais, distinguiram as imagens obtidas durante o protocolo que envolveu apneuse em relação àquelas obtidas durante o protocolo sensório motor, de mesma temporização que o protocolo de apneuse porém sem envolver instruções para a realização de manobras respiratórias, e àquelas obtidas em repouso. Os resultados obtidos são comparáveis ao do grupo de Andrade *et al.* (2006), que analisaram imagens a partir de protocolos com pausas inspiratórias e expiratórias.

Observou-se, incidentalmente, que a técnica foi capaz de indicar artefatos em pelo menos um conjunto de imagens, dos quais a série  $P(n)$  resultante apresentou um padrão atípico. Isso sugere a avaliação do uso da técnica para o controle de qualidade das imagens de RMf, com a potencial vantagem, a ser testada, de requerer baixo esforço computacional quando comparada com as técnicas que processam o volume inteiro.

Há outras aplicações potenciais da técnica. Por um lado, talvez as séries temporais de dinâmica simbólica possam ser utilizadas para a análise espacialmente localizada da RMf. Para isso, o estudo do comportamento de grupos de *voxels* pode ser feito a partir da codificação binária descrita e da extração de parâmetros espacialmente localizados, por exemplo computando-se  $P(n)$  para grupos de *voxels* adjacentes. Além disso, pode ser interessante estudar o comportamento das séries em função de outras variáveis. Pode-se, por exemplo, obter séries  $P(n)$  por grupos de *voxels* organizados em função do histograma dos valores médios. Assim, máscaras que separem *voxels* de baixa, média e alta intensidades médias, as quais se relacionam com o tipo de tecido envolvido, podem ser definidas e, para cada uma, calculadas as séries  $P(n)$ . Pode-se ainda sugerir explorar-se a análise corte a corte como forma de aumentar a resolução temporal obtível pela técnica.

É possível que, mesmo sem haver instruções para tal, os indivíduos variem a ventilação durante os estudos de RMf, por exemplo induzidos pelo tipo de tarefa realizada. Tais variações podem, por sua vez, provocar artefatos no sinal de RMf, como visto na literatura. Nesse caso, é possível que essas variações ventilatórias sejam detectáveis utilizando-se a técnica apresentada neste trabalho, mesmo que sejam mais sutis que as testadas. Assim, outra potencial aplicação da técnica é a obtenção de informações sobre variações da ventilação durante experimentação em RMf, que usualmente exigem monitoramento específico. Adicionalmente, é possível que outros fenômenos, como variações da frequência cardíaca ou da pressão arterial, causem alterações globais do sinal de RMf que poderiam ser observadas por essa técnica.

## Referências Bibliográficas

ABBOTT, D. F., OPDAM, H. I., BRIELLMANN, R. S. e JACKSON, G. M., 2005, "Brief Breath Holding May Confound Functional Magnetic Resonance Imaging Studies", *Human Brain Mapping*, v. 24, n. 4 (Abr), pp.284-290.

AGUIRRE, G. K., ZARAHN, E. e D'ESPOSITO, M., 1997, "Empirical Analyses of Bold fMRI Statistics II: Spatially Smoothed Data Collected Under Null-Hypothesis and Experimental Conditions", *Neuroimage*, v. 5, n. 3 (Abr), pp. 199-212.

AGUIRRE, G. K., ZARAHN, E. e D'ESPOSITO, M., 1998, "The Inferential Impact of Global Signal Covariates in Functional Neuroimaging Analyses", *Neuroimage*, v. 8, n. 3 (Out), pp. 302-306.

ANDRADE, K. C., PONTES-NETO, O. M., LEITE, J. P., SANTOS, A. C., BAFFA, O. e DE ARAUJO, D. B., 2006, "Quantitative Aspects of Brain Perfusion Dynamic Induced By Bold fMRI", *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 64, n. 4 (Dez), pp. 895-898.

AUBERT, A., E COSTALAT, R., 2002, "A Model of the Coupling Between Brain Electrical Activity, Metabolism, and Hemodynamics: Application to the Interpretation of Functional Neuroimaging", *Neuroimage*, v. 17, n. 3 (Nov), pp. 1162-1181.

BAIER, V., BAUMERT, M., CAMINAL, P., VALLVERDU, M., FABER, R., e VOSS, A., 2006, "Hidden Markov Models Based on Symbolic Dynamics for Statistical Modeling of Cardiovascular Control in Hypertensive Pregnancy Disorders", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 53, n. 1 (Jan), pp. 140-143.

BALLINGER, R. "MRI Tutor". <http://www.mritutor.org> Acesso em 15/03/2008.

BANDETTINI, P. A., WONG, E. C., HINKS, R. S., TIKOFSKY, R. S. e HYDE, J. S., 1992, "Time Course Epi of Human Brain Function During Task Activation", *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 25, n. 2 (Jun) pp. 390-397.

BANDETTINI, P. A. e WONG, E. C., 1997, "A Hypercapnia-Based Normalization Method for Improved Spatial Localization of Human Brain Activation With fMRI", *NMR in Biomedicine*, v. 10, n. 4-5 (Jun), pp. 197-203.

BIRN, R. M., DIAMOND, J. B., SMITH, M. A. e BANDETTINI, P. A., 2006, "Separating Respiratory-Variation-Related Fluctuations From Neuronal-Activity-Related Fluctuations in fMRI", *Neuroimage*, v. 31, n. 4 (Jul), pp. 1536-1548.

BIRN, R.M., SMITH, M.A., JONES, T.B. e BANDETTINI, P. A., 2008, "The respiration response function: The temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration", *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.059.

BLAMIRE, A. M., OGAWA, S., UGURBIL, K., ROTHMAN, D., MCCARTHY, G., ELLERMANN, J. M., HYDER, F., RATTNER, Z. e SHULMAN, R. G., 1992, "Dynamic Mapping of the Human Visual Cortex By High-Speed Magnetic Resonance Imaging", *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, v. 89, n. 22 pp. 11069-11073.

BOYNTON, G. M., ENGEL, S. A., GLOVER, G. H. e HEEGER, D. J., 1996, "Linear Systems Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in Human V1", *Journal of Neuroscience*, v. 16, n. 13 (Jul), pp. 4207-4221.

BROSCH, J. R., TALAVAGE, T. M., ULMER, J. L. e NYENHUIS, J. A., 2002, "Simulation of Human Respiration in fMRI With a Mechanical Model", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 49, n. 7 (Jul), pp. 700-707.

BUSHBERG JT, SEIBERT J.A., LEIDHOLDT E.M. e BOON J.M., 2001, *The Essential Physics of Medical Imaging*, 2ª Edição. Davis, Lippincott Williams & Wilkins.

BUXTON, R.B. e FRANK, L.R., 1997, "A Model for the Coupling Between Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism During Neural Stimulation", *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v. 17, n. 1, pp. 64-72.

CAMINAL, P., MATEU, J., VALLVERDU, M., GIRALDO, B., BENITO, S. e VOSS, A., 2004, "Estimating Respiratory Pattern Variability By Symbolic Dynamics", *Methods of Information in Medicine*, v. 43, n. 1 (Jan), pp. 22-25.

CAMINAL, P., GIRALDO, B., ZABALETA, H., VALLVERDÚ, M., BENITO, S., BALLESTEROS, D., LOPEZ-RODRIGUEZ, L., ESTEBAN, A., BAUMERT, M. e VOSS, A., 2005a, "Joint Symbolic Dynamic Analysis of Cardiorespiratory Interactions in Patients on Weaning Trials" In: *Proceedings of the 27<sup>th</sup> International Conference of the IEEE – Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4576-4579, Shanghai, Jan.

CAMINAL, P., VALLVERDU, M., GIRALDO, B., BENITO, S., VAZQUEZ, G. e VOSS, A., 2005b, "Optimized Symbolic Dynamics Approach for the Analysis of the Respiratory Pattern", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 52, n. 11 (Nov), pp. 1832-1839.

COHEN, E. R., ROSTRUP, E., SIDAROS, K., LUND, T. E., PAULSON, O. B., UGURBIL, K. e KIM, S. G., 2004, "Hypercapnic Normalization of Bold fMRI: Comparison Across Field Strengths and Pulse Sequences", *Neuroimage*, v. 23, n. 2 (Out), pp. 613-624.

CORDES, D., HAUGHTON, V. M., ARFANAKIS, K., CAREW, J. D., TURSKI, P. A., MORITZ, C. H., QUIGLEY, M. A. e MEYERAND, M. E., 2001, "Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in "Resting-State" Data", *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, n. 7 (Ago), pp. 1326-1333.

DAGLI, M. S., INGEHOLM, J. E. e HAXBY, J. V., 1999, "Localization of Cardiac-Induced Signal Change in fMRI", *Neuroimage*, v. 9, n. 4 (Abr), pp. 407-415.

DALE, A. M. e BUCKNER, R. L., 1997, "Selective Averaging of Rapidly Presented Individual Trials Using fMRI.", *Human Brain Mapping*, v. 5, n. 5 (Dez), pp. 329-340.

EMRF – European Magnetic Resonance Foundation. Frequently Asked Questions. <http://www.emrf.org/FAQs%20Main%20Page.html> Acesso em 22/10/2005

FERNANDEZ, G., DE GREIFF, A., VON OERTZEN, J., REUBER, M., LUN, S., KLAVER, P., RUHLMANN, J., REUL, J. e ELGER, C. E., 2001, "Language Mapping in Less Than 15 Minutes: Real-Time Functional MRI During Routine Clinical Investigation", *Neuroimage*, v. 14, n. 3 (Jul), pp. 585-594.

FRANK, L. R., BUXTON, R. B. e WONG, E. C., 2001, "Estimation of Respiration-Induced Noise Fluctuations from Undersampled Multislice fMRI Data" *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 45, n. 4 (Abr), pp. 635-644.

FRISTON, K.J., HOLMES, A.P., WORSLEY, K., POLINE, J.B., FRITH, C.E. e FRACKOWIAK R.S., 1994, "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach" *Human Brain Mapping*, v.2, n. 2 (Out), pp. 189–210.

GIARDINO, N.D., FRIEDMAN, S.D. e DAGER, S.R., 2007, "Anxiety, respiration and cerebral blood flow: Implications for functional brain imaging" *Comprehensive Psychiatry*, v. 48, n. 2 (Mar), pp. 103-112.

GLOVER, G. H., LI, T. Q. e RESS, D., 2000, "Image-Based Method for Retrospective Correction of Physiological Motion Effects in fMRI: Retroicor" *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 44, n. 1 (Jul), pp. 162-167.

GRABEN, P.B., SADDY, J.D., SCHLESEWSKY, M., 2000, "Symbolic Dynamics of event-related brain potentials" *Physical Review E*, v. 62, n. 4 (Oct), pp. 5518-5541.

GUZZETTI, S., BORRONI, E., GARBELLI, P. E., CERIANI, E., DELLA BELLA, P., MONTANO, N., COGLIATI, C., SOMERS, V. K., MALLIANI, A. e PORTA, A., 2005, "Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability: A Probe to Investigate Cardiac Autonomic Modulation", *Circulation*, v. 112, n. 4 (Jul), pp. 465-470.

HOGUE, R. D., ATKINSON, J., GILL, B., CRELIER, G. R., MARRETT, S. e PIKE, G. B., 1999, "Investigation of Bold Signal Dependence on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption: The Deoxyhemoglobin Dilution Model", *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 42, n. 5 (Nov), pp. 849-863.

HORNAK J. The Basics of fMRI. <http://www.cis.rit.edu/people/faculty/hornak>. Acesso em 20/10/2005

HUANG, M. Q., BASSE, P. H., YANG, Q., HORNER, J. A., HICHENS, T. K. e HO, C., 2004, "MRI Detection of Tumor in Mouse Lung Using Partial Liquid Ventilation With a Perfluorocarbon-in-Water Emulsion", *Magnetic Resonance Imaging*, v. 22, n. 5 (Jun), pp. 645-652.

HUETTEL, S.A., SONG, A.W. e MCCARTHY, G., 2004, *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 1 ed. Sunderland, Sinauer Associates.

JENSEN, E.W., GUILLEN, P., LITVAN, H., VALLVERDU, M., JUGO, D. e CAMINAL, P., 2000, "Symbolic Dynamics Applied to EEG Signal for Monitoring Anesthetic Depth During Propofol Infusion" In: *Proceedings of the 22nd Annual Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, pp.1320-1322, Chicago.

KASTRUP, A., LI, T. Q., TAKAHASHI, A., GLOVER, G. H. e MOSELEY, M. E., 1998, "Functional Magnetic Resonance Imaging of Regional Cerebral Blood Oxygenation Changes During Breath Holding", *Stroke*, v. 29, n. 12 (Dez), pp. 2641-2645.

KASTRUP, A., KRUGER, G., GLOVER, G. H., NEUMANN-HAEFELIN, T. e MOSELEY, M. E., 1999a, "Regional Variability of Cerebral Blood Oxygenation Response to Hypercapnia", *Neuroimage*, v. 10, n. 6 (Dez), pp. 675-681.

KASTRUP, A., LI, T. Q., GLOVER, G. H. e MOSELEY, M. E., 1999b, "Cerebral Blood Flow-Related Signal Changes During Breath-Holding", *American Journal of Neuroradiology*, v. 20, n. 7 (Ago), pp. 1233-1238.

KEMNA, L. J. e POSSE, S., 2001, "Effect of Respiratory CO<sub>2</sub> Changes on the Temporal Dynamics of the Hemodynamic Response in Functional MR Imaging", *Neuroimage*, v. 14, n. 3 (Set), pp. 642-649.

LIND, D. e MARCUS, B., 1996, *An Introduction to Symbolic Dynamics and Coding*. 2 ed., Cambridge University Press.

LUFKIN, R.B. (1999) "Manual de Ressonância Magnética" Ed. Guanabara Koogan S.A.

LUND, T. E., MADSEN, K. H., SIDAROS, K., LUO, W. L. e NICHOLS, T. E., 2006, "Non-White Noise in fMRI: Does Modeling Have an Impact?", *Neuroimage*, v. 29, n. 1 (Jan), pp. 54-66.

MACEY, P. M., MACEY, K. E., KUMAR, R. e HARPER, R. M., 2004, "A Method for Removal of Global Effects from fMRI Time Series", *Neuroimage*, v. 22, n. 1 (Mai), pp. 360-366.

MAESTRI, R., PINNA, G.D., ACCARDO, A., ALLEGRINI, P., BALOCCHI, R., DÁDDIO, G., FERRARIO, M., MENICUCCI, D., PORTA, A., SASSI, R., SIGNORINI, M.G., LA ROVERE, M.T., e CERUTTI, S. 2007, "Nonlinear Indices of Heart Rate Variability in Chronic Heart Failure Patients: Redundancy and Comparative Clinical Value", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 18, n. 4 (Abr), pp. 425-433.

MALONEK, D. e GRINVALD, A., 1996, "Interactions Between Electrical Activity and Cortical Microcirculation Revealed By Imaging Spectroscopy: Implications for Functional Brain Mapping", *Science*, v. 272, n. 5261 (Abr) pp. 551-554.

MATHWORKS, EUA. "Matlab Function Reference " [http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/pdf\\_doc/matlab/refbook.pdf](http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/pdf_doc/matlab/refbook.pdf). Acesso em: 06/11/2007.

MATTSON J. e SIMON M., 1996, "The Pioneers of NMR and Magnetic Resonance in Medicine: The Story of MRI": Jericho & New York: Bar-Ilan University Press,

MELLO, R. G. T., OLIVEIRA, L. F., JANDRE, F. C. e NADAL, J., 2006, "Correlação Linear e Dinâmica Simbólica para Detecção da Antecipação no Controle Postural Ortostático": In: *Anais do XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, pp. 282-285, São Pedro - SP, Outubro.

MENON, R. S. e KIM, S. G., 1999, "Spatial and Temporal Limits in Cognitive Neuroimaging With fMRI", *Trends in Cognitive Sciences*, v. 3, n. 6 (Jun), pp. 207-216.

MILLER, K.L., LUH, W.M., LIU, T.T., MARTINEZ, A., OBATA, T., WONG, E.C., FRANK, L.R. e BUXTON, R.B., 2001, "Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response", *Human Brain Mapping*, v. 13, n. 1 (Jan), pp.1-12.

MIRANDA DE SÁ, A.M., 2004, "A Note on the Sampling Distribution of Coherence Estimate for the Detection of Periodic Signals", *IEEE Signal Processing Letters*, v. 11, n. 3 (Mar), pp.323-325.

MIRANDA DE SÁ, A.M., CAGY, M., LAZAREV, V.V. e INFANTOSI, A.F.C., 2006, "Spectral F-Test Power Evaluation in the EEG during Intermittent Photic Stimulation", *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 64, n.2 (Fev), 228-232.

NOLL, D.C., "A Primer on MRI and Functional MRI", version 2.1. <http://www.eecs.umich.edu/~dnoll/primer2.pdf>. Acesso em: 05/03/2006.

OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. e TANK, D. W., 1990, "Brain Magnetic Resonance Imaging With Contrast Dependent on Blood Oxygenation", *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, v. 87, n. 24 (Dez), pp. 9868-9872.

OGAWA, S., LEE, T. M. e BARRERE, B., 1993, "The Sensitivity of Magnetic Resonance Image Signals of a Rat Brain to Changes in the Cerebral Venous Blood Oxygenation", *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 29, n. 2 (Fev), pp. 205-210.

PAULEIT, D., TEXTOR, J., BACHMANN, R., CONRAD, R., FLACKE, S., KREFT B. e SCHILD, H., 2001, "Improving the detectability of focal liver lesions on T2-weighted MR images: ultrafast breath-hold or respiratory-triggered thin-section MRI", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 14, n. 2 (Aug), pp.128-133.

PASSARIELLO G. e MORA F. 1995, *Imágenes Médicas: Adquisición, Análisis, Procesamiento, Interpretación*. 1 ed. Equinoccio – Ediciones de la Universidad Simón Bolívar.

POSNER M.I. e DIGIROLAMO, G.J., 2000, "Cognitive Neuroscience: Origins and Promise" *Psychological Bulletin*, v. 126, n. 6 (Nov), pp.873-889.

POSSE, S., OLTHOFF, U., WECKESSER, M., JANCKE, L., MULLER-GARTNER, H. W. e DAGER, S. R., 1997, "Regional Dynamic Signal Changes During Controlled Hyperventilation Assessed With Blood Oxygen Level-Dependent Functional MR Imaging", *American Journal of Neuroradiology*, v. 18, n. 9 (Out), pp. 1763-1770.

RAJ, D., PALEY, D. P., ANDERSON, A. W., KENNAN, R. P. e GORE, J. C., 2000, "A Model for Susceptibility Artifacts from Respiration in Functional Echo-Planar Magnetic Resonance Imaging", *Physics in Medicine and Biology*, v. 45, n. 12 (Dez), pp. 3809-3820.

RAJ, D., ANDERSON, A. W. e GORE, J. C., 2001, "Respiratory Effects in Human Functional Magnetic Resonance Imaging Due to Bulk Susceptibility Changes", *Physics in Medicine and Biology*, v. 46, n. 12 (Dez), pp. 3331-3340.

SICARD, K. M. e DUONG, T. Q., 2005, "Effects of Hypoxia, Hyperoxia, and Hypercapnia on Baseline and Stimulus-Evoked Bold, CBF, and CMRO<sub>2</sub> in Spontaneously Breathing Animals", *Neuroimage*, v. 25, n. 3 (Abr), pp. 850-858.

SIMPSON, D.M., INFANTOSI, A.F.C. e BOTERO ROSAS, D.A., 2001, "Estimation and Significance Testing of Cross-correlation between Cerebral Blood Flow Velocity and Background Electro-encephalograph Activity in Signals with Missing Samples", *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 39, n. 4 (Jul), pp. 428-433.

STILLMAN, A. E., HU, X. e JEROSCH-HEROLD, M., 1995, "Functional MRI of Brain During Breath Holding at 4 T", *Magnetic Resonance Imaging*, v. 13, n. 6 (Jun), pp. 893-897.

SUN, F. T., MILLER, L. M. e D'ESPOSITO, M., 2004, "Measuring Interregional Functional Connectivity Using Coherence and Partial Coherence Analyses of fMRI Data", *Neuroimage*, v. 21, n. 2 (Fev), pp. 647-658.

THOMASON, M. E., BURROWS, B. E., GABRIELI, J. D. e GLOVER, G. H., 2005, "Breath Holding Reveals Differences in fMRI Bold Signal in Children and Adults", *Neuroimage*, v. 25, n. 3 (Abr), pp. 824-837.

THOMASON, M. E., FOLAND, L. C. e GLOVER, G. H., 2007, "Calibration of Bold fMRI Using Breath Holding Reduces Group Variance During a Cognitive Task", *Human Brain Mapping*, v. 28, n. 1 (Jan), pp. 59-68.

THOMASON, M.E. e GLOVER, G.H., 2008, "Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal", *Neuroimage*, v. 39, n. 1 (Jan), pp. 206-214.

VAN DE MOORTELE, P. F., PFEUFFER, J., GLOVER, G. H., UGURBIL, K. e HU, X., 2002, "Respiration-Induced B0 Fluctuations and Their Spatial Distribution in the Human Brain At 7 Tesla", *Magnetic Resonance In Medicine*, v. 47, n. 5 (Mai), pp. 888-895.

VOSS, A., KURTHS, J., KLEINER, H. J., WITT, A., WESSEL, N., SAPARIN, P., OSTERZIEL, K. J., SCHURATH, R. e DIETZ, R., 1996, "The Application of Methods of Non-Linear Dynamics for the Improved and Predictive Recognition of Patients Threatened By Sudden Cardiac Death", *Cardiovascular Research*, v. 31, n. 3 (Mar), pp. 419-433.

VOSS, A. e BAUMERT, M., 2001, "Joint Symbolic Dynamics Analysis of Heart Rate and Systolic Blood Pressure Interactions in Dilated Cardiomyopathy" In: *Proceedings of the 23<sup>rd</sup> Annual Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, pp. 555-558, Istambul.

WECKESSER, M., POSSE, S., OLTHOFF, U., KEMNA, L., DAGER, S. e MULLER-GARTNER, H. W., 1999, "Functional Imaging of the Visual Cortex With Bold-Contrast MRI: Hyperventilation Decreases Signal Response", *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 41, n. 1 (Jan), pp. 213-216.

WESSEL, N., ZIEHMANN, C., KURTHS, J., MEYERFELDT, U., SCHIRDEWAN, A. e VOSS, A., 2000, "Short-Term Forecasting of Life-Threatening Cardiac Arrhythmias Based on Symbolic Dynamics and Finite-Time Growth Rates", *Physics Review E*, v. 61, n. 1 (Jan), pp. 733-739.

WILD, J.M., FICHELE, S., WOODHOUSE, N., PALEY, M.N., KASUBOSKI, L., e VAN BEEK, E.J., 2005, "3D volume-localized pO<sub>2</sub> measurement in the human lung with 3He MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 53, n. 5 (Mai), pp.1055-1064.

WINDISCHBERGER, C., LANGENBERGER, H., SYCHA, T., TSCHERNKO, E. M., FUCHSJAGER-MAYERL, G., SCHMETTERER, L. e MOSER, E., 2002, "On the Origin of Respiratory Artifacts in BOLD-Epi of the Human Brain", *Magnetic Resonance Imaging*, v. 20, n. 8 (Out), pp. 575-582.

ZARAHN, E., AGUIRRE, G. K. e D'ESPOSITO, M., 1997, "Empirical Analyses of Bold fMRI Statistics. I. Spatially Unsmoothed Data Collected Under Null-Hypothesis Conditions", *Neuroimage*, v. 5, n. 3 (Abr), pp. 179-197.

## Apêndice A: Rotinas utilizadas

As rotinas abaixo foram implementadas no *software* Matlab (Mathworks, EUA).

<b>Rotina</b>	<b>Objetivo</b>
<i>AnáliseDinSim_Promedtempo1</i>	<b>Rotina principal</b> – análise de promediação no tempo
<i>birn_MscRes23set</i>	Mostra resultados
<i>birn_MscRes4</i>	Mostra resultados-1 gráfico com 3 tarefas
<i>birn_MscRes52apn,sm,rest</i>	Mostra resultados – 3 gráficos
<i>birn_Nov_proc2</i>	Calcula potência máxima
<i>birn_ProcNov1</i>	Processamento com detrend
<i>birn_scrTFE2</i>	Script de cálculo de TFE por sujeito/tarefa
<i>birn_TFEapndesc</i>	Cálculo mais recente de TFE.
<i>birn3</i>	<b>Rotina principal</b> – calcula P(n)
<i>birnmcarlo1</i>	<b>Rotina principal</b> – calcula PSDs, simulação de Monte Carlo
<i>birnMonteCarlo1_10mil</i>	Mostra resultados de simulação
<i>birnMonteCarlo2_10mil_p001</i>	Idem, com p = 0,001
<i>birnscrMC_out2007</i>	Script de processamento de RMf pra 3 correções
<i>birnscrNov1</i>	Script que utiliza birnProcNov1
<i>calculatfe</i>	Calcula teste F espectral e mostra resultados
<i>ClaibOral</i>	Gráficos pro Claib 2007
<i>corracruz</i>	Examina correlação cruzada de 3 sinais
<i>MscMétodosII,2 e 3</i>	Gráficos de P(n)
<i>MscResDemoDS1</i>	Mostra dinâmica simbólica
<i>MSCResHistPns1,2</i>	Checa histogramas de P(n)
<i>Pnsmaxmin</i>	Checa máximos e mínimos de P(n)

## Apêndice B: Artigos originados da pesquisa

Resumo de pôster enviado para o II Simpósio internacional de neurociências, organizado pelo Instituto Internacional de Neurociências de Natal, sediado em Natal, no mês de Fevereiro de 2007.

### ASSESSING THE EFFECTS OF BREATH HOLDING ON BRAIN FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING BY SYMBOLIC DYNAMICS.

Objective: To investigate, using symbolic dynamics, the effect of breath holding (BH) on brain functional magnetic resonance imaging (fMRI). Materials and methods: Data from an open database (BIRN, accession code TBD) were used, comprising blood oxygenation level dependent (BOLD) time series (Siemens 1.5T scanner, 64x64x35-voxel volumes every 3 seconds), from five subjects scanned in two different days. Eight 85-volume runs per subject, per day, were analyzed: 2 BH (alternating 15-s blocks of apneusis and breathing), 4 sensorimotor (SM, alternating 15-s blocks of paced finger tapping and rest) and 2 resting (RS) runs. A binary 3-D mask  $VOI(x,y,z)$  was calculated for each run, by thresholding the average over  $n$  of the volume series  $V(x,y,z,n)$ . The forward derivatives of the masked series were then encoded as collections of symbols 1 and 0, replacing respectively positive and negative values:  $S(x,y,z,n)=1$  if  $V(x,y,z,n+1)-V(x,y,z,n) > 0$ , 0 otherwise. Finally, scalar time series  $P(n)$  of the observed probabilities of 1, representing the fraction of voxels that had increasing values between volumes, were obtained for each run. Statistical significances of the power spectral densities of  $P(n)$  were tested with simulated surrogates. Results: In BH runs, peaks at the frequency of 1/30 Hz were always significant ( $p<0.05$ ), but were erratic in SM and RS. Discussion and conclusions: Volumewise coherent changes, driven by BH, appeared in BOLD signal, suggesting that respiration, known to affect this signal, for instance through hemodynamics, be considered when collecting and analyzing brain fMRI. Symbolic dynamics may help assessing BH responsiveness. Acknowledgements: CNPq, CAPES, FAPERJ.

# Dinâmica Simbólica Aplicada à Análise do Efeito da Apneuse em Imagens de Ressonância Magnética Funcional Cerebral

C. Eleftheriadis, F.C. Jandre e A.F.C. Infantosi

Programa de Engenharia Biomédica/COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

**Abstract**— Symbolic dynamics was used to investigate the effect of breath-holding on brain functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). Data from an open Internet database were used. Two conditions were compared: breath-holding (on-off task period of 30 seconds) and resting. A symbolic dynamics parameter  $P(n)$ , equal to the proportion of brain voxels with positive derivatives at each scan in a run, was calculated from the blood oxygenation level dependent (BOLD) signal. The robustness of  $P(n)$  was assessed by comparing the results of the original data and data split into odd and even slices. Slice-time correction was also investigated. The average normalized spectrum of  $P(n)$  of all breath-holding runs had greater power peaks at the breath-holding frequency ( $f_{bh}=1/30$  Hz), contributing with about 35% of the total signal power, whereas none of the resting runs showed similar behavior. In all cases,  $P(n)$  indicated global, periodic effects caused by the respiratory modulation in all breath-holding runs, as opposed to the resting runs.

**Keywords**— fMRI, BOLD signal, breath holding, vasoreactivity, symbolic dynamics.

## I. INTRODUÇÃO

A ressonância magnética funcional (RMf) cerebral, técnica que mede indiretamente a atividade neural ao longo do tempo, utiliza um sinal de radiofrequência ( $T_2^*$ ) semelhante ao sinal utilizado na ressonância magnética estrutural. O sinal de RMf, também denominado BOLD (*blood-oxygenation level dependent*), varia com a proporção local entre oxigênio e desoxi-hemoglobina nos vasos encefálicos, a qual se relaciona com a atividade celular através das variações perfusionais em resposta à demanda metabólica [1].

Desde a descoberta da relação do sinal de RMf com a vasoreatividade, sabe-se que o movimento respiratório afeta este sinal. Além de artefatos de movimento, os principais fatores a influenciar este sinal são (i) a mudança no campo magnético principal devido às variações de suscetibilidade magnética da caixa torácica [2] e (ii) as variações hemodinâmicas no cérebro durante o período respiratório, que influenciam diretamente na intensidade do sinal de RMf [3].

A respiração afeta o controle deste sistema hemodinâmico na medida em que interfere na pressão de  $CO_2$  ( $pCO_2$ ), no fluxo sanguíneo do cérebro (CBF) e na taxa de metabolismo cerebral de  $O_2$  (CMRO<sub>2</sub>) [4].

Windischberger *et al.* [5] mediram o sinal BOLD durante respiração educada, observando as variações do sinal em função da frequência respiratória e do volume corrente. Estes autores adquiriram, a uma taxa de 5 Hz, apenas um corte por volume, o que lhes permitiu observar componentes de frequências mais elevadas, inclusive o pico de potência na frequência cardíaca.

Outras manobras respiratórias foram testadas em experiências com RMf. Os grupos de Stillman e Kastrop [6-7] utilizaram a manobra de apneuse, que aumenta a pressão parcial arterial de  $CO_2$  ( $P_aCO_2$ ), e notaram um aumento do sinal BOLD no cérebro, especialmente em regiões de massa cinzenta, onde há maior vascularização. Por outro lado, o grupo de Weckesser [8] utilizou a manobra de hiperventilação, causando diminuição na  $P_aCO_2$ , obtendo resultado equivalente a [6-7], mostrando que o sinal BOLD responde à  $P_aCO_2$ . Ao interpretar tal achado, estes autores sugeriram ter havido vasoconstrição (conseqüentemente, diminuição do fluxo sanguíneo), além da mudança na pressão de  $CO_2$ .

Em comparação com outras manobras, a apneuse apresenta várias vantagens: não é invasiva, não requer outros equipamentos ou mistura de gases e evita movimento do tórax (e suas conseqüências no campo magnético). A apneuse pode acontecer voluntária ou involuntariamente, e pode ainda ser síncrona com uma tarefa (e.g., cognitiva) [9]. O estudo da apneuse tem aplicação tanto na clínica quanto em pesquisa sobre o cérebro [10-11].

O objetivo deste trabalho é analisar o efeito da manobra de apneuse nas imagens de RMf, usando para tal a dinâmica simbólica. A dinâmica simbólica permite reconhecer padrões de modo eficiente e econômico [12] ao codificar uma série numérica por símbolos e com isso reduzir a complexidade da informação.

## II. MATERIAIS E MÉTODOS

### A. Obtenção das Imagens e Protocolo Experimental

Os dados deste estudo foram obtidos junto ao projeto First BIRN [13]. As imagens utilizadas foram adquiridas em um “scanner” de 1,5 Tesla (Siemens) na Universidade da Califórnia em San Diego. Durante dois dias, cinco voluntários do sexo masculino (idades de 20 a 29 anos) foram sub-

metidos a quatro sessões de tarefa de apneuse (BH – *breath holding*) e quatro de tarefa de descanso (RS – *resting state*). Na tarefa de BH, os voluntários realizaram pausas ao fim da inspiração (apneuse) por 15 segundos, seguidos de outros 15 segundos de respiração espontânea, repetindo a manobra 9 vezes (período de repetição de 30 s). Na tarefa de descanso, os voluntários somente relaxavam, instruídos a não pensarem em nada. As sessões duraram em média 4,5 minutos cada. A aquisição foi feita de forma intercalada, com tempo de aquisição (TA) de 3 s e intervalo entre amostras (TR – *repetition time*) também de 3 s, formando portanto uma série temporal de 85 volumes. Cada volume colhido é constituído de 35 cortes de 4 mm de espessura e 22 cm de largura, com 64 x 64 voxels .

### B. Séries temporais - Dinâmica Simbólica

O volume de interesse (VOI) de cada sessão foi definido por:

$$VOI(x, y, z) = \begin{cases} 1 & \text{se } V_{mean}(x, y, z) > T_{mask} \\ 0 & \text{demais casos} \end{cases} \quad (1)$$

sendo que o valor médio de  $V(x, y, z, n)$  onde  $n=1, 2, \dots, 85$  indica as séries temporais de todos os voxels de cada sessão de RMf. Assim, tem-se:

$$V_{mean}(x, y, z) = \frac{\sum_{n=1}^{85} V(x, y, z, n)}{85} \quad (2)$$

A segmentação separa os voxels do cérebro daqueles do “background” ao se usar um limiar de intensidade,  $T_{mask}$ , escolhido no histograma de intensidade média dos voxels. Neste trabalho,  $T_{mask}$  foi de 350 unidades arbitrárias (u.a.).

O primeiro passo do cálculo de  $P(n)$  é obter a derivada da série temporal de cada VOI:

$$D(x, y, z, n) = V(x, y, z, n) - V(x, y, z, n-1) \quad (3)$$

A derivada foi então transformada em uma série binária de símbolos  $S(x, y, z, n)$ :

$$S(x, y, z, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } D(x, y, z, n) > 0 \\ 0 & \text{se } D(x, y, z, n) \leq 0 \end{cases} \quad (4)$$

que indica os voxels cujos valores aumentaram entre as amostras  $n-1$  e  $n$ . A incidência relativa do símbolo 1,  $P(n)$ , fornece portanto uma medida global de mudança do sinal BOLD, definida por:

$$P(n) = \frac{\sum_{xyz} VOI(x, y, z) \cdot S(x, y, z, n)}{\sum_{xyz} VOI(x, y, z)} \quad (5)$$

Este mesmo processamento foi aplicado separadamente aos grupos de cortes pares e ímpares.

### C. Pré-processamento

O cálculo de  $P(n)$  foi reproduzido após correção temporal (*slice-timing correction*). Esta correção é um pré-processamento usual em estudos de RMf e procura sincronizar as séries de todos os cortes, usando para tal um algoritmo de interpolação que leva em consideração os atrasos entre as aquisições de cada corte.

### D. Análise das séries

Para cada sessão, a densidade espectral de potência (PSD) de  $P(n)$  foi estimada pelo método do periodograma de Welch usando-se trechos de sinal de 90s (30 amostras), com aplicação da janela Hanning, sem superposição. Os resultados por tarefa foram obtidos seguindo o seguinte procedimento: (i) PSD de  $P(n)$  de cada sessão retirando-se tendência linear (ii) média de PSDs entre sessões do mesmo sujeito (iii) normalização das médias de PSD por sujeito (iv) média das normalizações entre sujeitos. Este procedimento foi repetido para todas as combinações de conjunto de corte e pré-processamento.

## III. RESULTADOS

A Fig. 1 mostra  $P(n)$  para as 20 sessões realizadas para cada tarefa, estando à esquerda  $P(n)$  calculado para os voluntários durante a tarefa de apneuse, e à direita, durante o descanso. Nesta figura são mostrados os  $P(n)$  sem que tenha sido realizado pré-processamento, ou seja, referentes aos dados originais para os volumes inteiros (topo) ou quando são utilizados somente os cortes ímpares (meio) ou, ainda, quando se efetua previamente correção de tempo entre cortes (embaixo). Os sinais  $P(n)$  obtidos para as tarefas de apneuse apresentam ciclos bem definidos, com amplitude variando, em geral, entre cerca de 0,4 e 0,6 , enquanto que para as tarefas de descanso,  $P(n)$  comporta-se de modo mais randômico e com menor faixa de variação.

A estimativa espectral de potência da tarefa de apneuse é mostrada na Fig. 2, enquanto que a Fig. 3 se refere à PSD durante descanso. Todas as PSDs da tarefa de apneuse mostram que a máxima contribuição relativa de potência (cerca de 34%) ocorre em 1/30 Hz, ou seja, na frequência em foi realizado o *breath holding* ( $f_{bh}$ ), bem como evidencia picos nos harmônicos de  $f_{bh}$ . Por outro lado, nas PSDs durante descanso (Fig. 3) a potência na banda de 0,03 a 0,16 Hz não apresenta picos espectrais tão evidentes e consistentes, com contribuição relativa variando em torno de 7%.

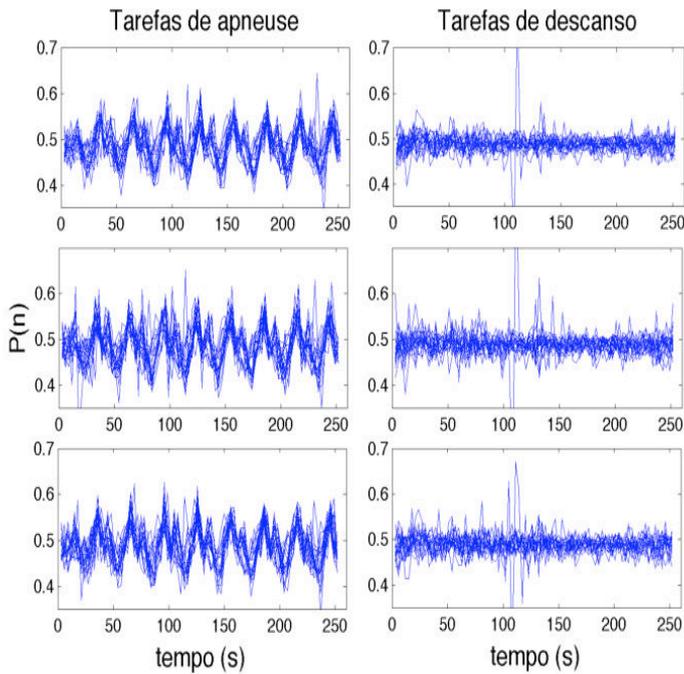


Fig. 1.  $P(n)$ , incidência relativa de variação entre *voxels* temporalmente consecutivos, de cada uma das 20 sessões de apneuse (esquerda) e de descanso (direita). Em cima: dados originais, volume inteiro. Meio: dados originais, cortes ímpares. Embaixo: dados após correção no tempo.

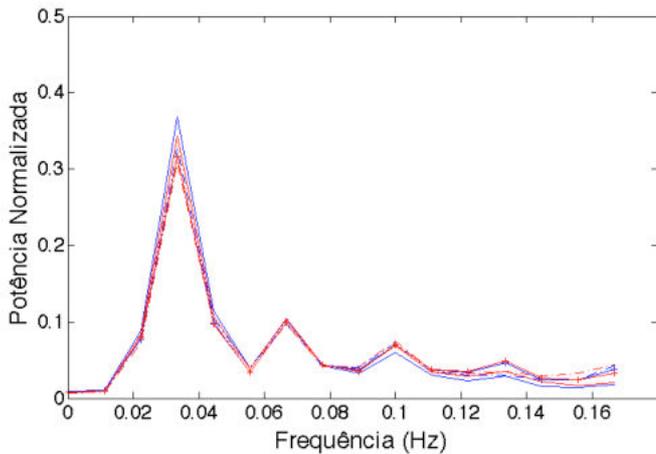


Fig. 2. Tarefa de apneuse. PSD normalizado (%) médio dos cinco indivíduos: volume inteiro, sem correção (azul contínuo) e com correção (vermelho contínuo); cortes pares sem correção (tracejado azul) e com correção (tracejado vermelho); cortes ímpares sem correção (azul '+') e com correção (vermelho '+').

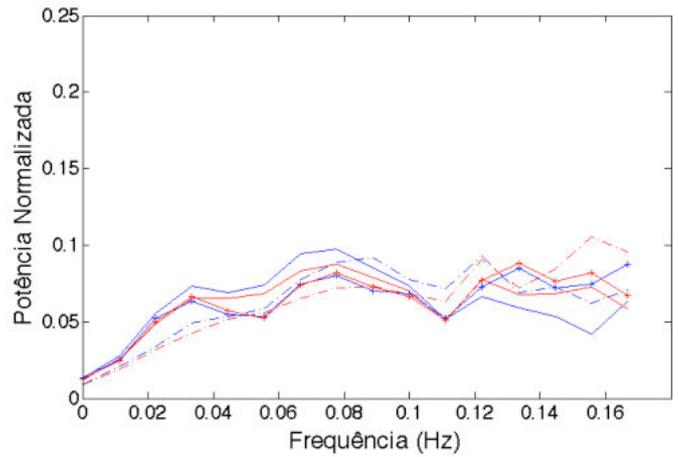


Fig. 3. Tarefa de descanso. PSD normalizado (%) médio dos cinco indivíduos: volume inteiro, sem correção (azul contínuo) e com correção (vermelho contínuo); cortes pares sem correção (tracejado azul) e com correção (tracejado vermelho); cortes ímpares sem correção (azul '+') e com correção (vermelho '+').

#### IV. DISCUSSÃO

O  $P(n)$ , medida global de mudança do sinal BOLD, foi capaz de identificar modulação pela manobra de apneuse, confirmando resultados anteriores de vários autores [6,7,11]. O pico espectral em 1/30 Hz na PSD de  $P(n)$  parece refletir a manobra de apneuse (BH – *breath holding*), seja por ser esta a frequência da tarefa, seja por estar ausente na PSD dos mesmos voluntários durante o protocolo de descanso. Além disso, a presença dos harmônicos de  $f_{bh}$  na PSD de  $P(n)$  sugere a hipótese de modulação periódica.

As seis combinações de cortes (pares, ímpares ou todos, com e sem correção temporal dos cortes) resultaram em PSDs normalizadas médias similares. Logo, esta medida global de mudança do sinal BOLD mostrou-se robusta, visto que extraiu a mesma informação com qualquer combinação de pré-processamento e número de cortes analisados. Isto, talvez, se deva à respiração afetar a vasorreatividade do cérebro como um todo [14], e com isso uma grande parte dos *voxels* deve variar de modo coerente (aumentando ou diminuindo simultaneamente a intensidade do sinal BOLD). Por outro lado, na tarefa de descanso, por não haver variação periódica na respiração, o sinal BOLD parece não ter sido afetado de forma a resultar em picos espectrais que concentrem a energia de  $P(n)$ .

## V. CONCLUSÃO

O sinal de dinâmica simbólica  $P(n)$  foi capaz de refletir o efeito global da manobra de apneuse, com ou sem pré-processamento dos dados de RMf, se mostrando, portanto, robusto. Devido a esta característica e à simplicidade de implementação, esta técnica pode ser estendida ao estudo de variações globais do metabolismo e da vasorreatividade cerebrais.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Jessica Turner, coordenadora do projeto BIRN, pelas informações complementares, e também à CAPES e ao CNPq pelo financiamento parcial desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Ogawa S, Lee TM *et al.* (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci* 87:9868-9872
2. Raj D, Paley DP *et al.* (2000). A model for susceptibility artifacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging. *Physics in Med and Biol* 45:3809-3820
3. Posse S, Olthoff U, Weckesser M *et al.* (1997) Regional Dynamic Signal Changes during Controlled Hyperventilation Assessed with Blood Oxygen Level-Dependent Functional MR Imaging. *Amer Jn Neuroradiology* 18:1763-1770.
4. Hoge RD, Atkinson J, Gill B *et al.* (1999). Investigation of BOLD Signal Dependence on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption: The Deoxyhemoglobin Dilution Model. *Magn Res in Med* ; 42: 849-863
5. Windischberger C, Langenberger H, Sycha T *et al.* (2002) On the origin of respiratory artifacts in BOLD-EPI of the human brain. *Magn Res Imaging*; 20:575-582.
6. Stillman AE, Hu X, Jerosch-Herold M. (1995) Functional MRI of brain during breath holding at 4 T. *Magn Res Imaging* ; 13(6): 893-897.
7. Kastrup A., Li TQ, Glover GH *et al.* (1999) Cerebral blood flow-related signal changes during breath holding. *Amer Jn of Neuroradiology*; 20 (7): 1233-1238.
8. Weckesser M, Posse S, Olthoff U *et al.* (1999) Functional Imaging of the Visual Cortex with Bold-Contrast MRI: Hyperventilation Decreases Signal Response. *Magn Res in Med*; 41:213-216.
9. Abbott DF, Opdam HI, Briellmann RS *et al.* (2005) Brief Breath Holding May Confound Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Hum Brain Map*; 24:284-290
10. Kastrup, A., Kruger, G., Glover *et al.* (1999). Assessment of cerebral oxidative metabolism with breath holding and fMRI. *Magn. Reson. Med.* 42 (3), 608- 611.
11. K.C.Andrade, O.M.Pontes-Neto, J.P.Leite *et al.* (2006) Quantitative Aspects of Brain Perfusion Dynamic Induced by BOLD fMRI. *Arq. Psiquiatria* 64(4):895-898
12. Jensen EW, Guillen P, Limn H *et al.* (2000) Symbolic Dynamics Applied to EEG Signal for Monitoring Anaesthetic Depth During Propofol Infusion. In: *Proc 22nd Annual EMBS Conf.* Chicago, 2000.
13. Projeto First BIRN. Dados de "Phase I", (*accession number undefined*). Site: <http://www.nbirn.net>
14. Macey PM, Macey KE *et al.* (2004) A method for removal of global effects from fMRI time series. *Neuroimage* 22:360-366.

Author: Claudio Eleferiadis  
Institute: Programa de Engenharia Biomédica - COPPE / UFRJ  
Street: Av. Horácio Macedo, 2030 - Cidade Universitária  
City: Rio de Janeiro  
Country: Brasil  
Email: [claudiopale@yahoo.com.br](mailto:claudiopale@yahoo.com.br)