

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA

Métodos clássicos e alternativos para a análise de dados de fMRI e EEG-fMRI simultâneo em indivíduos assintomáticos, pacientes com epilepsia e com estenose carotídea

Marcio Junior Sturzbecher

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Física Aplicada a Medicina e Biologia

Ribeirão Preto – SP

2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA

Versão Corrigida

Métodos clássicos e alternativos para a análise de  
dados de fMRI e EEG-fMRI simultâneo em  
indivíduos assintomáticos, pacientes com epilepsia  
e com estenose carotídea

Marcio Junior Sturzbecher

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,  
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP,  
como parte das exigências para a obtenção do  
título de Doutor em Ciências, Área: Física  
Aplicada a Medicina e Biologia

Orientador: Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo

Ribeirão Preto – SP

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Sturzbecher, Marcio Junior.

Métodos clássicos e alternativos para a análise de dados de fMRI e EEG-fMRI simultâneo em indivíduos assintomáticos, pacientes com epilepsia e com estenose carotídea

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Área de Concentração: Ciências

Orientador: de Araujo, Dráulio Barros

1. fMRI, EEG, EEG-fMRI, mapeamento cerebral, estenose carotídea, epilepsia, processamento de sinal

# DEDICATÓRIA

A minha família

e

em especial a minha esposa Fernanda que sempre  
esteve do meu lado em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Doutor Dráulio Barros de Araujo, meus agradecimentos pela oportunidade, pela confiança depositada, por sua disponibilidade, por acreditar que novos desafios podem ser alcançados, sua forma crítica de argumentar e orientar e por toda a sua ajuda sempre que precisei.

Ao Doutor Tonicarlo Velasco, meus agradecimentos por todos os ensinamentos na área de epilepsia e todo o suporte oferecido na seleção dos pacientes e análises dos dados de EEG.

Ao Professor Doutor Américo Sakamoto, pela colaboração e discussões sempre pertinentes, pelas análises dos dados de EEG e pela oportunidade, meus agradecimentos.

Ao Doutor Veriano agradeço imensamente pela enorme disponibilidade, apoio na seleção de pacientes, nas análises dos dados de EEG e ensinamentos sempre importantes.

Gostaria de agradecer a toda a equipe do CIREP, em especial as secretárias, a equipe de técnicos que me auxiliaram na colocação dos eletrodos, a Dra. Ana e ao Dr. Bruno.

Meus agradecimentos ao Professor Doutor Antônio Carlos dos Santos e ao pessoal da ressonância do Hospital das Clínicas, pela colaboração e apoio na utilização do equipamento, sem eles esse trabalho não seria realizado.

Ao Professor Doutor João Sato, tenho que agradecer pela amizade, empolgação e apoio científico que foram fundamentais na elaboração desse trabalho.

Ao Professor Doutor Joaquim Cezar Felipe pela empolgação, colaboração e oportunidades que me foram dadas.

A Mariana pela ajuda e motivação depositadas no estudo dos métodos de análise de sinais. E também a Ana e Juliano pelo interesse e trabalhos realizados.

Ao Professor Doutor Carlos Ernesto Garrido Salmon, pela colaboração e sua disposição em ajudar.

Agradeço em especial a Kelley e ao André pela amizade, pelas conversas, pela colaboração e momentos de descontração. Ao Carlo pela amizade e conversas sempre relevantes, e interesse pela ciência, meus agradecimentos. Ao Marco que me ajudou na aquisição dos dados. A todos os colegas e amigos de laboratório Fabiana, Renata, Márcia, Kallil, Milena, Cíntia, Danilo e Felipe, agradeço a convivência e momentos de descontração.

Ao meu amigo Bruno Pastorello, pelas conversas e companheirismo que me foram muito importantes. Bruno, o Brasil é lindo.

Ao amigo de longa data Tiago Sanchez, pela amizade, pelos estímulos e conversas de motivação depositados nesse trabalho.

Aos amigos que fiz em Cuba, em especial ao Eduardo, Aubert, Bornot, Agustín, Itúria, Pedro, Takeshi e Mayrin e todas as pessoas que conheci e me ajudaram. Agradeço ao Eduardo pelas conversas e orientações esclarecedoras. Ao Agustín e sua família pela preocupação e recepção em sua casa.

A toda equipe de funcionários do DFM que me deram suporte quando precisei. A todos os professores que participaram da minha formação científica.

Aos voluntários e pacientes que participaram dos estudos.

Ao apoio financeiro da CAPES e FAPESP.

A minha família: ao meu pai Érico (*in memoriam*), minha mãe Armide, meus irmãos, Carlos e Julio, por todo o apoio e pelo amor incondicional. Agradeço também ao Dito, Anésia, Fabiana, Dé, Flávia, Rosa, Márcia, Sandra, Eduardo, Rodrigo, Camila, Priscila e Vitória, pelo carinho e apoio sempre presentes.

A Fernanda, por todo o seu amor.

Agradeço a Deus.

## RESUMO

Sturzbecher, MJ. Título do trabalho: **Métodos clássicos e alternativos para a análise de dados de fMRI e EEG-fMRI simultâneo em indivíduos assintomáticos, pacientes com epilepsia e com estenose carotídea**. 2011. 214 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011

O mapeamento das respostas BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) constitui etapa importante nos experimentos de imagem funcional por ressonância magnética (*Functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI) e de EEG-fMRI simultâneo. Em sua grande maioria, a análise de dados de fMRI e de EEG-fMRI está baseada no modelo linear geral (*General Linear Model* – GLM), que procura localizar as respostas BOLD por meio de modelos definidos *a priori*. Porém, em muitos casos, como em pacientes, variações na forma e/ou atraso podem reduzir a confiabilidade dos resultados. Desse modo, o primeiro objetivo deste trabalho foi explorar métodos clássicos e propor novos métodos para análise de dados de fMRI e de EEG-fMRI simultâneo. Neste trabalho, um método modificado baseado na distância de Kullback-Leibler generalizada (dKLG) foi desenvolvido. Diferentemente do GLM, essa abordagem não requer um modelo para a resposta. Dados simulados foram utilizados para otimizá-lo e compará-lo ao GLM sob diferentes condições de resposta como a relação sinal ruído e a latência. Em seguida, o dKLG foi testado em dados reais, adquiridos em 14 voluntários assintomáticos, submetidos a tarefas motoras e auditivas padrões. Os resultados mostram a equivalência entre o dKLG e o GLM. Em seguida, essa estratégia foi testada em 02 pacientes com estenose carotídea unilateral. Neste caso, o dKLG foi capaz de detectar regiões significativas ipsilaterais à estenose, não detectadas pelo GLM, em virtude do atraso do sinal BOLD. Em seguida, esses métodos foram aplicados sobre exames de EEG-fMRI realizados em 45 pacientes com epilepsia. Para esse conjunto de dados, mais uma abordagem foi elaborada, que utiliza a Análise de Componentes Independentes (*Independent Component Analysis* – ICA). Denominado ICA-GLM, ele permite extrair de modo semi-automático a amplitude, duração e topografia das descargas epileptiformes interictais (*Interictal Epileptiform Discharges* – IED), favorecendo a inclusão de sinais do EEG de menor destaque. Além dessa vantagem, ele ainda permite incluir modelos do sinal BOLD com diferentes latências, aumentando a abrangência da variabilidade das respostas encontradas em pacientes com epilepsia. A eficiência do ICA-GLM também foi comparado à do GLM e dKLG nos exames de EEG-fMRI. Embora os resultados tenham demonstrado a robustez do GLM, em alguns pacientes o dKLG foi mais eficiente para localizar regiões concordantes que não foram detectadas pelo GLM. Ainda, em boa parte dos casos o ICA-GLM detectou regiões mais extensas e com maior valor estatístico, quando comparado ao GLM. De forma geral, nota-se que o dKLG e ICA-GLM podem ser ferramentas complementares importantes ao GLM, aumentando a sensibilidade dos exames de EEG-fMRI como um todo. Outra etapa importante nas avaliações de EEG-fMRI em pacientes com epilepsia tem sido a utilização de imagens de fontes elétricas (*Electrical Source Imaging* – ESI). Neste trabalho, os mapas de ESI foram obtidos por dois métodos de solução inversa distribuída nunca usados no cenários da EEG-fMRI: *Bayesian Model Averaging* (BMA) e *constrained Low Resolution Electromagnetic Tomography* (cLORETA). Além da construção dos mapas de ESI, avaliamos a utilidade de combinar as técnicas de ESI e de EEG-fMRI para promover a diferenciação entre fontes primárias e de propagação temporal. Essa análise permitiu avaliar a concordância entre as regiões detectadas pelo ESI e EEG-fMRI e diferenciar as respostas BOLD relacionadas aos componentes iniciais e posteriores da IED. Embora os resultados ainda sejam preliminares para eleger qual método seria mais eficiente (cLORETA ou BMA), a distância encontrada entre o máximo ESI e o cluster de EEG-fMRI mais próximo foi consistentemente similar, em ambos, com os dados recentes da literatura.

**Palavras-Chave:** fMRI, EEG, EEG-fMRI, mapeamento cerebral, estenose carotídea, epilepsia, processamento de sinal

# ABSTRACT

Sturzbecher, MJ. Title: **Classic and alternative methods for fMRI and simultaneous EEG-fMRI data analysis in asymptomatic subjects, patients with epilepsy and carotid stenosis.** 2011. 214 f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and combined EEG-fMRI usually rely on the successful detection of Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) signal. Typically, the analysis of both fMRI and EEG-fMRI are based on the General Linear Model (GLM) that aims at localizing the BOLD responses associated to an *a priori* model. However, the responses are not always canonical, as is the case of those from patients, which may reduce the reliability of the results. Therefore, the first objective of the present study was to explore the usage of classical methods, such as the GLM, and to propose alternative strategies to the analysis of fMRI and combined EEG-fMRI. A first method developed was based on the computation of the generalized Kullback-Leibler distance (gKLd), which does not require the use of an *a priori* model. Simulated data was used to allow quantitative comparison between the gKLd and GLM under different response conditions such as the signal to noise ratio and delay. The gKLd was then tested on real data, first from 14 asymptomatic subjects, submitted to classical motor and auditory fMRI protocols. The results demonstrate that under these conditions the GLM and gKLd are equivalent. The same strategy was applied to 02 patients with unilateral carotid stenosis. Now the dKLg was capable of detecting the expected bilateral BOLD responses that were not detected by the GLM, as a consequence of the response delay imposed by the stenosis. Those comparisons were now extended to the evaluation of EEG-fMRI exams from 45 patients with epilepsy. For this data set, an additional method was used, based on the use of Independent Component Analysis (ICA), which was called ICA-GLM. It allows extracting semi-automatically the amplitude, duration and topography of EEG interictal Epileptiform Discharges (IED), favoring the use of less prominent signals. Moreover, it also allows the use of BOLD response models with different delays, expanding the variability of the responses to be detected in patients with epilepsy. ICA-GLM was also compared to GLM and dKLg in these EEG-fMRI evaluations. Although in general the results have demonstrated the robustness of the GLM, dKLg was more efficient in detecting the responses from some patients, while the ICA-GLM mostly detected broader regions with more significant results when compared to GLM. In general, dKLg and ICA-GLM seem to offer an important complementary aspect to the GLM, increasing its sensibility in EEG-fMRI as a whole. Another important aspect of EEG-fMRI applied to patients with epilepsy has been the inspection of Electrical Source Imaging (ESI) to evaluate some dynamical aspects of the IED. Herein, ESI maps were obtained from two inverse distributed solutions that were not applied so far to EEG-fMRI: *Bayesian Model Averaging* (BMA) and *constrained Low Resolution Electromagnetic Tomography* (cLORETA). Besides, we also evaluated the combined information from ESI and EEG-fMRI in order to differentiate from primary sources to temporal propagation of the signal. Such analysis allowed us to inspect for the correspondence between regions detected by ESI e EEG-fMRI and to separate BOLD signals whose sources are related to the initial and later components of the IED. Although the results are preliminary to determine which ESI method (cLORETA or BMA) is more efficient, the distance between the maximum ESI and the closest EEG-fMRI cluster was consistently similar with those reported in the literature.

**Keywords:** fMRI, EEG, EEG-fMRI, brain mapping, carotid stenosis, epilepsy, signal processing

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Gráfico mostrando as resoluções temporal e espacial das técnicas de neuroimagem (IEEG: eletroencefalografia invasiva; MEG: magnetoencefalografia; MRS: espectroscopia por ressonância magnética; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único) [adaptado de Zamrini et al., 2011]. .....	3
<b>Figura 2.</b>	Função resposta hemodinâmica típica que segue um estímulo breve com as diferentes fases: <i>dip inicial</i> , <i>resposta BOLD positiva</i> e <i>undershoot</i> negativo. Também são apresentados os diferentes cursos temporais dos parâmetros fisiológicos que seguem a HRF: CMRO <sub>2</sub> , CBF e CBV. (Figura modificada de Mullert et al. (2010), pg. 58).....	9
<b>Figura 3.</b>	Estratégias de apresentação de estímulo. (a) Desenho em bloco com estímulo de mesma condição são apresentados alternadamente; geralmente possui alta amplitude. (b) Desenho ER apresentado alternadamente; a resposta temporal pode ser analisada em detalhes. T: <i>Trial</i> ; C: Controle. ....	12
<b>Figura 4.</b>	Representação das diferentes parcelas da equação do modelo linear geral. Série temporal modulada composta de sinal + ruído com uma SNR de 0.5 (azul) e seu respectivo preditor multiplicado com seu peso $\hat{\beta}$ ajustado pelo modelo linear geral (vermelho) e o erro residual (verde). ....	20
<b>Figura 5.</b>	Função resposta hemodinâmica proposta por Glover (1999).....	26
<b>Figura 6.</b>	Potenciais de EEG resultantes do EPSP no soma (esquerda) e nos dendritos apicais (direita) de neurônios piramidais. Relação entre polaridade dos potenciais de superfície e local dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (figura modificada de Martin, 1991).....	34
<b>Figura 7.</b>	Representação do sistema internacional 10-20 para a colocação dos eletrodos sobre o escalpo. (Figura de Malmivuo & Plonsey, 1995).....	35
<b>Figura 8.</b>	(a) Sinal de EEG registrado durante a aquisição de dados fMRI. “Scan Start” marcam o início de cada aquisição fMRI. (b) Depois da correção de artefato de gradiente usando o algoritmo de subtração de artefato médio (AAS). Artefatos de pulso são visíveis (veja as setas) na maioria dos canais de EEG e com fase deslocada com respeito ao sinal R no ECG. (c) Mesmo segmento dos traçados depois da correção do artefato de pulso e gradientes.....	40
<b>Figura 9.</b>	As diferentes zonas na avaliação pré-cirúrgica (modificado de Dinner et al., 1998) .....	47
<b>Figura 10.</b>	Identificação das IEDs e convolução com HRF canônica. O registro de EEG é analisado visualmente por especialistas para a detecção das IEDs. Cada IED detectada é modelada por funções delta para a posterior convolução com um modelo da HRF. O resultado é a série temporal preditora utilizada na matriz de desenho no método GLM.....	55
<b>Figura 11.</b>	Curso temporal de um sinal BOLD em um voxel ativo. O gráfico ilustra o conjunto de pontos dentro de um intervalo associados ao aumento do sinal ( $W_1$ ) e o conjunto de pontos principalmente com valores da linha de base ( $W_2$ ). Os intervalos $I_1, I_2, \dots, I_L$ definem os estados acessíveis da série temporal. ....	62

<b>Figura 12.</b>	Otimização do numero de níveis $L$ . A área abaixo da curva ROC é maior ao usar os parâmetros $L = 3$ e $q = 0,8$ para a faixa de valores $SNR > -8dB$ (Cabella et al., 2009).....	63
<b>Figura 13.</b>	Séries temporais simuladas para o sinal BOLD + ruído (linha sólida) observadas durante a estimulação periódica com os protocolos a) motor e b) auditivo e em c) apenas ruído (As séries com linhas vermelhas pontilhadas apresentam apenas o sinal BOLD simulado).....	98
<b>Figura 14.</b>	As cinco HRFs usadas na construção dos preditores. P3 a P9 são funções gama com a mesma largura da HRF padrão (Glover).....	101
<b>Figura 15.</b>	Imagem T1 de um paciente representativo com atlas individual, <i>grid</i> sobre a matéria cinzenta e a esfera mais interna do modelo de três esferas. Além disso é apresentado os pontos esteriotáxicos marcados e a matriz de sensores de eletrodos dispostos sobre o escalpo. A direita, um exemplo da média de IEDs usado para ESI (caso #1). Global Field Power (GFP); ESI é realizada em cada pico do GFP como indicado pelas linhas verticais. ....	103
<b>Figura 16.</b>	(a) Gráfico das séries temporais de um sinal fMRI real observado durante uma tarefa motora periódica e respectivo (b) correlograma; (c) série temporal fMRI reamostrada e seu (d) correlograma; As linhas pontilhadas horizontais são $\pm 2/\sqrt{N}$ , aproximação de Barlett com 95% de intervalo de confiança. Coeficientes estimados mais negativos ou positivos do que estes limites são significativamente diferente de zero. ....	107
<b>Figura 17.</b>	Taxa de falsos positivos real para o método dKLG quando uma frequência é atenuada.....	107
<b>Figura 18.</b>	Função densidade de probabilidade representativa de $\bar{D}_q$ considerando um sujeito na tarefa motora. Gráfico da <i>pdf</i> para a distribuição nula estimada por testes de permutação (linha sólida) e quando sinal e ruído estão presentes (linha tracejada).....	108
<b>Figura 19.</b>	Otimização da janela $W_1$ para o a) paradigma em bloco da tarefa motora, b) paradigma ER da tarefa auditiva e c) ER de eventos de IEDs. Os eventos IEDs foram modelados de acordo com a ocorrência de eventos do paciente 2. ....	109
<b>Figura 20.</b>	Gráfico do comportamento do método GLM e dKLG para diferentes SNRs. a) paradigma ER da tarefa auditiva com $W_1 = 11,0s$ ; b) Eventos de IEDs com $W_1 = 12,00s$ ; e c) paradigma em bloco da tarefa motora com $W_1 = 27,6s$ . ....	110
<b>Figura 21.</b>	Área abaixo da curva ROC para valores diferentes de $W_1$ , atraso e FWHM usando dados simulados. Resultados dos métodos dKLG e GLM para a) Tarefa motora com paradigma em bloco (SNR=0,5) b) Tarefa auditiva com paradigma relacionado a eventos (0,5) e c) Eventos IEDs com protocolo tipo relacionado a eventos (SNR=0,2). ....	112
<b>Figura 22.</b>	Mapas estatísticos de sujeitos assintomáticos representativos para a tarefa motora da a) mão direita, b) mão esquerda e c) tarefa auditiva.....	114
<b>Figura 23.</b>	O número de voxels para cada região de Brodmann da respectiva tarefa. Barra de erro descreve erro padrão. a) Experimento motor mão direita; b) Experimento motor mão esquerda e c) Experimento auditivo. ....	114

<b>Figura 24.</b>	Média da resposta BOLD para as tarefas motora e auditiva sobre as áreas de Brodmann detectadas com o método GLM (coluna esquerda) e dKLG (coluna direita).....	115
<b>Figura 25.</b>	Mapa estatístico obtido pelo método dKLG e GLM em resposta ao estímulo auditivo nos pacientes com estenose carotídea. a) paciente #1 e b) paciente #2. Em vermelho estão as áreas detectadas pelo dKLG, em verde aquelas detectadas pelo GLM e em marrom as áreas comuns detectadas pelos dois métodos.....	116
<b>Figura 26.</b>	Mapa estatístico obtidos pelos métodos GLM e dKLG com uma janela $W_l = 18s$ em resposta ao estímulo auditivo nos pacientes com estenose carotídea. a) paciente #1 e b) paciente #2.....	117
<b>Figura 27.</b>	Média da resposta BOLD no córtex auditivo ipsilateral e contralateral a estenose do paciente #1 (esquerda) e paciente #2 (direita) detectados pelo método dKLG. ....	117
<b>Figura 28.</b>	a) Sinais de EEG adquiridos durante a sessão EEG-fMRI; b) Sinais de EEG após a remoção dos artefatos. As setas em vermelho indicam as descargas interictais. ....	118
<b>Figura 29.</b>	Esquerda: Número de voxels detectado por cada método em cada conjunto de dados. Direita: média do número de voxels detectado em cada método mostram que o método KL e ICA-GLM apresentam média superiores porém não estatisticamente significativas quando comparadas ao GLM. (* considerar 159950 voxels) .....	123
<b>Figura 30.</b>	Modelos da HRF para o qual o valor T e volume foram máximos em cada conjunto de dados. A HRF Glover apresenta a tendência de gerar os melhores resultados.....	124
<b>Figura 31.</b>	EEG de escalpo do paciente #1. Média dos eventos interictais localizados bilateralmente em canais localizados no a) lobo temporal esquerdo e b) direito durante a aquisição EEG-fMRI. Mapa de projeção 3D da amplitude do sinal de EEG em uma janela de 4ms centrada no pico máximo calculado pelo global field power. ....	125
<b>Figura 32.</b>	Mapa estatístico do paciente #1 obtido com o método GLM clássico (cor verde) e dKLG (cor vermelha). a) Mapa calculado com as IEDs E e com as b) IEDs D, ambos sobrepostos ao córtex cerebral inflado. A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo. ....	126
<b>Figura 33.</b>	Série temporal ilustrativa do paciente #1, IED esquerda. Média da resposta BOLD para o cluster de máximo valor estatístico. A ocorrência das IEDs está marcada em vermelho (borda superior da figura) ao longo da série temporal. ....	127
<b>Figura 34.</b>	30 ICs dos sinais de EEG do paciente #1: A IC F06 (vermelho) contém as IED E e foi selecionada para as análises. Os círculos azuis indicam as IED sobre a IC F06. ....	128
<b>Figura 35.</b>	Em vermelho, resultado da convolução entre a IC F06 e HRF canônica (Glover). Em preto, resultado da convolução entre a função delta gerada com marcação visual e o modelo da HRF. ....	128
<b>Figura 36.</b>	Mapa estatístico do paciente #1 obtido com o método GLM clássico e ICA-GLM. a) Mapa calculado com as IEDs E e com as b) IEDs D, ambos sobrepostos ao córtex cerebral inflado. O mapa estatístico em escala de	

	marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. As áreas detectadas apenas no método ICA-GLM são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões encontradas apenas no GLM são mostradas em verde. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.....	129
<b>Figura 37.</b>	Mapa tempo ao pico obtido do paciente #1 com o método ICA-GLM. A) IED esquerda e b) IED direita. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.....	130
<b>Figura 38.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #2. Média dos eventos interictais e respectivo mapa de projeção 3D da amplitude do sinal de EEG em uma janela de 4ms centrada no pico máximo calculado pelo <i>GFP</i> . b) Mapa estatístico do paciente #2 obtido com o método GLM clássico e dKLG. O mapa estatístico em escala de marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. As áreas detectadas apenas no método dKLG são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões encontradas apenas no GLM são mostradas em verde. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.....	131
<b>Figura 39.</b>	a) Mapa estatístico do paciente #5 obtido com o método GLM clássico e ICA-GLM. Regiões detectadas pelo GLM (verde) e ICA-GLM (vermelho). O mapa estatístico em escala de marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa tempo ao pico obtido para o paciente #5 através do método ICA-GLM. (HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo) .....	133
<b>Figura 40.</b>	Paciente #1 com epilepsia bitemporal. ESI gerada com IED direita. Exemplo de início de atividade no lobo temporal anterior e propagação para a região posterior. ESI gerado pelo BMA e mapa fMRI com GLM corrigido para múltiplas comparações, sobrepostos sobre imagem T1. a) ESI gerado sobre o primeiro pico do GFP (ESI <sub>0</sub> ) localizado na insula direita; b) cluster BOLD no pólo temporal médio direito concordante com ESI <sub>0</sub> ; c) ESI gerado no terceiro pico do GFP (ESI <sub>p</sub> , +236ms), máximo sobre giro temporal inferior direito; d) máximo cluster BOLD localizado no giro temporal inferior direito. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de densidade de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas. Linhas em cruz indicam máximo.....	136
<b>Figura 41.</b>	Paciente #4 com epilepsia do lobo temporal direito. Exemplo de início de atividade BOLD na insula direita e propagação para o pólo temporal superior contralateral. ESI gerado pelo cLORETA e mapa fMRI com GLM corrigido para múltiplas comparações, sobrepostos sobre imagem T1. a) ESI gerado sobre o primeiro pico do GFP (ESI <sub>0</sub> ) com máximo localizado na insula direita; b) cluster BOLD com máximo global sobre a insula direita concordante com ESI <sub>0</sub> ; c) ESI gerado no terceiro pico do GFP (ESI <sub>p</sub> , +232ms), máximo sobre insula esquerda; d) cluster BOLD próximo a ESI <sub>p</sub> localizado no pólo temporal superior esquerdo. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de densidade de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD mais significativas. Linhas em cruz indicam máximo. ....	137
<b>Figura 42.</b>	Paciente #7 com epilepsia do lobo temporal direito. ESI <sub>0</sub> e ESI <sub>p</sub> de ambos os métodos BMA e cLORETA apresentam a mesma coordenada para o máximo. A cruz indica o valor máximo das ESIs nos três picos t <sub>0</sub> , t <sub>1</sub> e t <sub>2</sub> para o método a) cLORETA e b) BMA; c) a cruz indica o cluster BOLD concordante com as ESIs. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas.....	137

<b>Figura 43.</b>	Paciente #8 com epilepsia do lobo temporal esquerdo. ESIs geradas para os três picos ( $t_0, t_1$ e $t_2$ ) calculados com GFP para o método a) cLORETA e b) BMA, evidenciam início da atividade no giro frontal superior direito e propagação para regiões do lobo temporal esquerdo. c) regiões não concordantes e concordantes com as ESIs. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas. Linhas em cruz indicam valores máximos.....	138
<b>Figura 44.</b>	Curvas ROC e as áreas associadas a cada uma delas. (Modificado de Cabella, 2008).....	186
<b>Figura 45.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #3. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	192
<b>Figura 46.</b>	Paciente #3. a) Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM. ....	193
<b>Figura 47.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #3. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	194
<b>Figura 48.</b>	Paciente #4. a) Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM. ....	195
<b>Figura 49.</b>	Paciente #5. Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. ....	196
<b>Figura 50.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #6. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	197
<b>Figura 51.</b>	Paciente #6. Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	197
<b>Figura 52.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #7. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	199
<b>Figura 53.</b>	Paciente #7. a) Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM. ....	200

<b>Figura 54.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #8. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	201
<b>Figura 55.</b>	Paciente #8. <b>a)</b> Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. <b>b)</b> Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM. ....	202
<b>Figura 56.</b>	a) EEG de escalpo do paciente #9. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo <i>global field power</i> . b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.....	204
<b>Figura 57.</b>	Paciente #9. <b>a)</b> Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT}<0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. <b>b)</b> Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM. ....	204

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Os dois tipos de erros associados nos testes de hipótese:.....	23
<b>Tabela 2.</b>	Classificação de Engel .....	50
<b>Tabela 3.</b>	Características clínicas e de eletrencefalográficas dos pacientes com epilepsia.....	85
<b>Tabela 4.</b>	Método dKLg: Janela média W1 calculada para cada paciente.....	112
<b>Tabela 5.</b>	Dados demográficos e clínicos dos pacientes com Estenose Carotídea.....	116
<b>Tabela 6.</b>	Resumo dos resultados das análises de EEG-fMRI obtidos com GLM clássico, ICA-GLM e dKLg. ....	120
<b>Tabela 7.</b>	Índice de Lateralização Geral do paciente #1 para os métodos GLM e dKLg .....	127
<b>Tabela 8.</b>	Índice de Lateralização Geral do paciente #1 para os métodos ICA-GLM.....	130
<b>Tabela 9.</b>	Resultados das imagens de fontes de EEG e fMRI.....	135
<b>Tabela 10.</b>	Area ROC e respectivas qualidades.....	186
<b>Tabela 11.</b>	Paciente #1 – IED Esquerda. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.....	189
<b>Tabela 12.</b>	Paciente #1 – IED Direita. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.....	190
<b>Tabela 13.</b>	Paciente #2. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	191
<b>Tabela 14.</b>	Paciente #3. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	191
<b>Tabela 15.</b>	Paciente #4. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	193
<b>Tabela 16.</b>	Paciente #5. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	195
<b>Tabela 17.</b>	Paciente #6. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	196
<b>Tabela 18.</b>	Paciente #7. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	198
<b>Tabela 19.</b>	Paciente #8. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	200

<b>Tabela 20.</b>	Paciente #9. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster. ....	202
<b>Tabela 21.</b>	Número de voxels total detectado em cada método .....	205
<b>Tabela 22.</b>	Número de voxels no complexo amígdala/hipocampo e respectivo índice de lateralização .....	205
<b>Tabela 23.</b>	Número de voxels no lobo temporal e respectivo índice de lateralização.....	206
<b>Tabela 24.</b>	Número de voxels no hemisfério cerebral e respectivo índice de lateralização .....	206
<b>Tabela 25.</b>	Número de voxels da ínsula e respectivo índice de lateralização .....	206
<b>Tabela 26.</b>	Características clínicas e eletroclínicas dos pacientes com epilepsia.....	207

## LISTA DE ABREVIATURAS

BA	Brodman área, áreas de Brodman
BMA	<i>Bayesian Model Averaging</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
D	Direito
E	Esquerdo
EEG	Eletroencefalografia
EMT	Esclerose mesial temporal
EPI	<i>Echo planar imaging</i> , imagem ecoplanar
ESI	<i>Electric source image</i> , imagem de fontes elétricas
ER	<i>Event-related</i> , relacionado a eventos
FA	<i>Flip angle</i> – ângulo de inclinação
fMRI	Imagem de ressonância magnética funcional
FOV	<i>Field of view</i> – ampo de visão
GLM	General linear model, modelo linear geral
HRF	<i>Hemodynamic response function</i> , função resposta hemodinâmica
IED	<i>Interictal epileptic discharge</i> , descarga epiléptica interictal
IL	Índice de lateralização
ICA	<i>Independent component analysis</i> , análise de componente independente
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
RM	<i>Magnetic resonance</i> , Ressonância magnética
PDF	<i>Probability density function</i> , função densidade de probabilidade
SNR	<i>Signal to noise ratio</i> , razão sinal ruído
T1	tempo de relaxação longitudinal
TR	tempo de repetição
Voxel	<i>volume element</i> – elemento volumétrico – unidade espacial tridimensional, onde o sinal de RM foi medido

# SUMÁRIO

<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b>	<b>1</b>
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>1. fMRI</b>	<b>7</b>
1.1. O SINAL FMRI E SUAS CARACTERÍSTICAS	7
1.1.1. Origem do Sinal fMRI	7
1.1.2. Característica do Sinal BOLD	8
1.2. DESENHOS EXPERIMENTAIS	10
1.2.1. Desenho em Bloco	11
1.2.2. Desenho Relacionado a Eventos	11
1.3. PRÉ-PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	12
1.3.1. Controle de Qualidade	13
1.3.2. Correção Temporal entre as Fatias	13
1.3.3. Correção de Movimentos	13
1.3.4. Filtros Espaciais	14
1.3.5. Filtros temporais	15
1.4. PROCESSAMENTO ESTATÍSTICO DAS IMAGENS	16
1.5. MODELO LINEAR GERAL	17
1.5.1. Contraste e Inferência	21
1.5.2. Auto-correlação temporal	23
1.5.3. Modelamento da Função de Estímulo e Resposta Hemodinâmica	25
1.6. O PROBLEMA DOS TESTES MÚLTIPLOS	28
1.7. APRESENTAÇÃO DOS MAPAS ESTATÍSTICOS	30
1.8. CORREGISTRO ENTRE MÚLTIPLAS MODALIDADES	30
1.9. NORMALIZAÇÃO	30
<b>2. ELETROENCEFALOGRAFIA</b>	<b>32</b>
2.1. A ORIGEM DO SINAL DE EEG	32
2.2. REGISTRO DO EEG	34
<b>3. AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG-FMRI</b>	<b>36</b>
3.1. RELAÇÃO ENTRE O SINAL DE EEG E FMRI	37
3.2. AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG-FMRI: SEGURANÇA E MÉTODOS	37
3.3. EPILEPSIA: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO	42
3.3.1. Conceito	42
3.3.2. Classificação	42
3.4. EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA	43
3.5. DESCARGA EPILÉPTICA INTERICTAL	44
3.6. MECANISMOS NEURONAIS BÁSICOS DAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES	45
3.7. AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA	46
3.7.1. Relevância clínica da EEG-fMRI em epilepsia	50
3.8. ASPECTOS PRÁTICOS DO PROCESSAMENTO DE EEG-FMRI EM EPILEPSIA.	52
3.8.1. Processamento fMRI	53
3.8.1.1. Correção de Movimento e Suavização	54
3.8.1.2. Análise Estatística com GLM	54
3.8.2. Considerações para a Interpretação dos Resultados de EEG-fMRI	58
<b>4. MÉTODOS ENTRÓPICOS</b>	<b>59</b>
4.1. ANÁLISE FMRI COM MÉTODOS ENTRÓPICOS	60
4.1.1. Distância de Kullback-Leibler Generalizada	61
<b>5. UMA POSSÍVEL APLICAÇÃO DOS MÉTODOS ENTRÓPICOS</b>	<b>64</b>
5.1. DOENÇAS CEREBROVASCULARES	64
5.2. ESTENOSE CAROTÍDEA EM EVENTOS ISQUÊMICOS E HEMORRÁGICOS	64
<b>6. ANÁLISE DE COMPONENTES INDEPENDENTES</b>	<b>66</b>

6.1.	MODELO GENERATIVO	66
6.2.	ICA NA ANÁLISE DE EEG-FMRI SIMULTÂNEO	68
<b>7.</b>	<b>IMAGENS DE FONTES ELÉTRICAS</b>	<b>69</b>
7.1.	PROBLEMA DIRETO	70
7.2.	PROBLEMA INVERSO DE EEG: ABORDAGEM DE REGULARIZAÇÃO	71
7.3.	PROBLEMA INVERSO DE EEG: ABORDAGEM BAYESIANA	74
7.3.1.	Método BMA	75
7.4.	ESI E EEG-FMRI	77
<b>OBJETIVOS</b>		<b>80</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>		<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>PARTICIPANTES</b>	<b>83</b>
8.1.	ASSINTOMÁTICOS	83
8.2.	OCLUSÃO DA CARÓTIDA	83
8.3.	EPILEPSIA	83
8.4.	ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	88
<b>9.</b>	<b>DESCRIÇÃO DOS EXPERIMENTOS</b>	<b>88</b>
9.1.	EXPERIMENTO MOTOR	88
9.2.	EXPERIMENTO AUDITIVO	88
9.3.	EXPERIMENTO EEG-FMRI EM PACIENTES COM EPILEPSIA	89
9.3.1.	Aquisição dos Dados de EEG	89
9.3.2.	Aquisição dos Dados de fMRI	90
<b>10.</b>	<b>PRÉ-PROCESSAMENTO</b>	<b>91</b>
10.1.	DADOS DE EEG	91
10.2.	DADOS DE fMRI	91
<b>11.</b>	<b>PROCESSAMENTO</b>	<b>92</b>
11.1.	DETECÇÃO DAS IEDS	92
11.2.	MÉTODO GLM	92
11.3.	MÉTODO dKLG	93
11.3.1.	Dados Simulados	97
11.3.2.	Análise comparativa entre GLM e dKLG	99
11.4.	MÉTODO ICA-GLM	100
11.4.1.	Análise comparativa entre GLM Clássico e ICA-GLM	101
11.5.	MÉTODOS DE PROBLEMA INVERSO	102
11.5.1.	Especificação dos modelos	102
11.5.2.	Seleção das Descargas Epileptiformes	103
11.5.3.	Acessando a Concordância de Mapas de Ativação BOLD e Resultados ESI	104
<b>RESULTADOS</b>		<b>105</b>
<b>12.</b>	<b>MÉTODO dKLG</b>	<b>106</b>
12.1.	DISTRIBUIÇÃO NULA COM TESTES DE PERMUTAÇÃO	106
12.2.	SIMULAÇÕES	108
<b>13.</b>	<b>EXPERIMENTO DA TAREFA MOTORA E AUDITIVA</b>	<b>113</b>
13.1.	SUJEITOS ASSINTOMÁTICOS	113
13.2.	SUJEITOS COM ESTENOSE DA CARÓTIDA	116
<b>14.</b>	<b>EXPERIMENTO EEG-FMRI EM PACIENTES COM EPILEPSIA</b>	<b>117</b>
14.1.	AValiação DO ÍNDICE DE LATERALIZAÇÃO	124
14.2.	CASOS ILUSTRATIVOS: COMPLEMENTARIDADE DOS MÉTODOS	125
14.2.1.	Paciente #1	125
14.2.2.	Paciente #2	130
14.2.3.	Paciente #5	132
14.3.	PROBLEMA INVERSO CLORETA E BMA	133

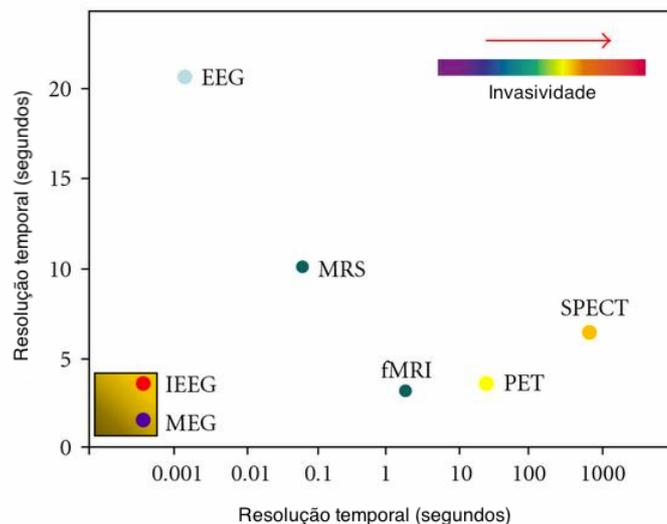
14.3.1. Concordância nas áreas de início da IED (ESI <sub>o</sub> )	134
14.3.2. Concordância nas áreas de propagação IED (ESI <sub>p</sub> )	134
14.3.3. Casos Ilustrativos: problema inverso	136
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>139</b>
<b>15. TAREFAS MOTORA E AUDITIVA</b>	<b>140</b>
<b>16. EEG-FMRI SIMULTÂNEO EM PACIENTES COM EPILEPSIA</b>	<b>145</b>
16.1. ASPECTOS PRÁTICOS DA EEG-FMRI	146
16.2. MÉTODO GLM CLÁSSICO: COMPARAÇÃO A OUTROS ESTUDOS DE EEG-FMRI	150
16.3. MÉTODO DKL <sub>G</sub> E GLM CLÁSSICO	152
16.4. MÉTODO ICA-GLM E GLM CLÁSSICO	154
<b>17. MÉTODOS DE PROBLEMA INVERSO</b>	<b>157</b>
<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b>	<b>163</b>
<b>18. CONCLUSÕES</b>	<b>164</b>
<b>19. PERSPECTIVAS</b>	<b>165</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>167</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>185</b>
Apêndice A – Curvas ROC	186
Apêndice B – Índice de Lateralização	187
<b>ANEXOS</b>	<b>188</b>
Anexo A – Resultados dos Pacientes com Epilepsia	189
<b>1. PACIENTE #1- IED ESQUERDA</b>	<b>189</b>
<b>2. PACIENTE #1- IED DIREITA</b>	<b>190</b>
<b>3. PACIENTE #2</b>	<b>191</b>
<b>4. PACIENTE #3</b>	<b>191</b>
<b>5. PACIENTE #4</b>	<b>193</b>
<b>6. PACIENTE #5</b>	<b>195</b>
<b>7. PACIENTE #6</b>	<b>196</b>
<b>8. PACIENTE #7</b>	<b>198</b>
<b>9. PACIENTE #8</b>	<b>200</b>
<b>10. PACIENTE #9</b>	<b>202</b>
Anexo B – Epilepsia: Número de Voxels Detectados	205
Anexo C – Epilepsia: Índice de Lateralização	205
Anexo D – Pacientes com Epilepsia sem Descargas, com Artefatos ou Problemas Técnicos	207
Anexo E – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	213
Anexo F – Publicações	214
<b>1. ARTIGOS</b>	<b>214</b>
<b>2. CAPÍTULOS DE LIVRO</b>	<b>214</b>

## **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Estudar as funções cerebrais em humanos tem se tornado um dos maiores desafios na ciência e a integração de numerosas observações relacionadas à atividade cerebral pode fornecer seu melhor entendimento. Sinais hemodinâmicos, metabólicos, elétricos e magnéticos são eventos cerebrais típicos dos quais uma variedade de processos neurofisiológicos podem ser derivados. Entretanto, nos primeiros anos, o conhecimento adquirido sobre funções do cérebro humano era na verdade inferido sobre experimentos conduzidos em pequenos animais ou em seres humanos que haviam sofrido algum tipo de lesão cerebral. Atualmente, o desenvolvimento de técnicas não-invasivas, também chamadas de neuroimagens funcionais, tem mudado esse cenário.

Uma das primeiras técnicas de neuroimagem funcional capaz de examinar alguns aspectos das funções do cérebro humano foi a Tomografia por Emissão de Póstron (*Positron Emission Tomography* – PET). O aprimoramento na aquisição e processamento de sinais de radiofrequência, e o desenvolvimento de protocolos de aquisição rápidos, tem tornado a Imagem por Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging* – MRI) em nova alternativa para inspecionar o cérebro humano, tanto no que diz respeito a aspectos anatômicos como funcionais, por meio da imagem funcional por ressonância magnética (*Functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI). Além disso, a possibilidade de detectar sinais cerebrais elétricos e magnéticos resultaram no desenvolvimento da eletroencefalografia (EEG) e magnetoencefalografia (MEG).

A grande maioria dos estudos são fundamentados no uso de técnicas isoladas. Nos últimos anos, porém, tem sido dedicado grande esforço para realizar a integração de algumas dessas técnicas. Em particular, a EEG e a fMRI têm sido combinadas com sucesso para associar a alta resolução temporal dos padrões bioelétricos detectados pelo EEG, com a boa resolução espacial derivada da fMRI (Figura 1).



**Figura 1.** Gráfico mostrando as resoluções temporal e espacial das técnicas de neuroimagem (IIEG: eletroencefalografia invasiva; MEG: magnetoencefalografia; MRS: espectroscopia por ressonância magnética; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único) [adaptado de Zamrini et al., 2011].

A técnica de fMRI tem se mostrado ferramenta bastante útil nos estudos de funções cognitivas. Da mesma forma, a técnica de EEG-fMRI tem sido utilizada com sucesso para mapear áreas cerebrais correlacionadas às descargas epileptiformes cerebrais de pacientes com epilepsia. Entretanto, existem várias questões não completamente resolvidas em ambas as técnicas. Na fMRI, destacamos que em muitos casos, em particular avaliações em pacientes, a resposta hemodinâmica pode variar na forma e/ou atraso, comprometendo os resultados quando os dados são analisados com o modelo linear geral (*General Linear Model – GLM*). Já na técnica multimodal de EEG-fMRI, um dos problemas tem sido a baixa sensibilidade que pode estar relacionada a diversos aspectos. Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho foi estudar métodos clássicos e propor novos métodos para a análise de sinais de fMRI convencional e EEG-fMRI, em dados simulados, estudos com sujeitos assintomáticos, e dois grupos de pacientes: com estenose carotídea e com epilepsia.

Nesse cenário, o desenvolvimento de novos métodos de análise é fundamental e bastante complexo, dependendo, pois, do envolvimento de profissionais de diversas áreas.. Dessa forma, tivemos o apoio de profissionais da área médica, como o Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos do serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Contamos também com a colaboração de neurologistas do Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP-HC-FMRP-

USP): Prof. Dr. Américo Sakamoto, Dr. Tonicarlo Velasco e Dr. Veriano Alexandre Jr. Por outro lado, o desenvolvimento dos métodos estatísticos contou com o apoio do Prof. Dr. João Ricardo Sato do Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC, Prof. Dr. Ubiraci Neves do Departamento de Física e Matemática – USP – Ribeirão Preto (DFM – FFCLRP – USP) e do Dr. Eduardo Martinez Montes do Grupo de Neuroestatística do Centro de Neurociências de Cuba (CNEURO).

Este é o primeiro trabalho de EEG-fMRI simultâneo realizado no Laboratório NeuroImago do Departamento de Física e Matemática da FFCLRP-USP. Disto resulta a necessidade de tornar o texto mais extenso e detalhado. Desse modo, esta Tese está dividida em 6 partes. Na primeira parte abordamos a fundamentação teórica que trata de detalhes das técnicas utilizadas no trabalho. Começamos com uma introdução da técnica de fMRI, com destaque para a análise utilizando o GLM. Alguns conceitos básicos dos registros de sinais de EEG também são apresentados. Com relação à técnica de EEG-fMRI simultâneo, os principais aspectos técnicos são abordados com ênfase no estudo de pacientes com epilepsia. Estudamos as limitações e diferenças dos sinais medidos e as dificuldades na remoção dos artefatos. No estudo das epilepsias, abordamos alguns detalhes conceituais bem como o mapeamento pré-cirúrgico e a relevância clínica da técnica EEG-fMRI.

Dentre os métodos de análise de séries temporais fMRI, detalhamos os princípios matemáticos dos métodos entrópicos. Eles têm sido propostos como uma abordagem alternativa na análise de sinais de fMRI, já que não se utilizam de um modelo para a HRF. Nesse momento, apresentamos e estudamos uma possível aplicação desses métodos em pacientes com estenose carotídea. Ainda sobre métodos de processamento de sinais, as bases matemáticas da Análise de Componentes Independentes (*Independent Component Analysis* – ICA) são apresentados, bem como suas possíveis aplicações na análise de sinais de EEG-fMRI.

Em seguida abordamos o problema inverso de fontes distribuídas para gerar as imagens de fontes elétricas, a partir de sinais de EEG. Levantamos as dificuldades dos modelos e possíveis aplicações nas análises das descargas

epileptiformes interictais do estudo de EEG-fMRI combinado em pacientes com epilepsia.

Da segunda até a quinta parte, os objetivos, material e métodos, resultados e discussões são apresentados, respectivamente. Algumas informações adicionais são apresentadas nos Apêndices e Anexos, onde estão colocadas informações que consideramos ser importantes e que complementam o trabalho aqui apresentado.

# FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1. fMRI

Por quase duas décadas, a Imagem por Ressonância Magnética funcional (fMRI<sup>1</sup>) tem sido uma poderosa ferramenta nos estudos de funções cerebrais normais e em diferentes doenças. A maioria das técnicas de fMRI exploram o mecanismo de contraste intrínseco, conhecido como BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). A seguir, discutiremos a origem desse sinal e suas características utilizando um modelo de alteração do sinal neural induzido por um estímulo clássico. Em seguida, discutiremos detalhes relacionados ao tratamento estatístico de dados de fMRI.

### 1.1. O Sinal fMRI e Suas Características

#### 1.1.1. Origem do Sinal fMRI

O sinal de fMRI é baseado no aumento do fluxo sanguíneo e oxigenação nas regiões cerebrais cuja taxa de disparo neuronal foi alterada. Em 1881, Angelo Mosso primeiramente observou que a demanda de energia neuronal e fluxo sanguíneo cerebral estavam correlacionados (para revisão leia Logothetis, 2002). Com ajuda da técnica de imagem por ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging – MRI*), Ogawa (1990), Belliveau (1990) e colaboradores reportaram no mesmo ano mudanças no fluxo cerebral e oxigenação em ratos anestesiados. Naquela época, já se sabia que as propriedades magnéticas da hemoglobina dependiam da ligação com o oxigênio (Pauling e Coryell, 1936), ou seja, que a oxi-hemoglobina (Oxi-Hb) é diamagnética, perturbando sutilmente o campo magnético estático local, e a deoxi-hemoglobina (Deoxi-Hb) é paramagnética, aumentando o grau de não-homogeneidade do campo magnético local. Enquanto Belliveau e colaboradores mostraram a relação entre fluxo cerebral e oxigenação com um agente de contraste exógeno, Ogawa e colaboradores usaram um contraste endógeno. Manipulando níveis de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> mostraram que o sangue com deoxi-Hb diminuía o sinal próximo aos vasos e que podia ser revertido com o aumento do fluxo de sangue oxigenado.

Dois anos mais tarde, esse efeito era mostrado e utilizado em humanos para relacionar a atividade elétrica neuronal, mudanças na oxigenação do sangue e fluxo

---

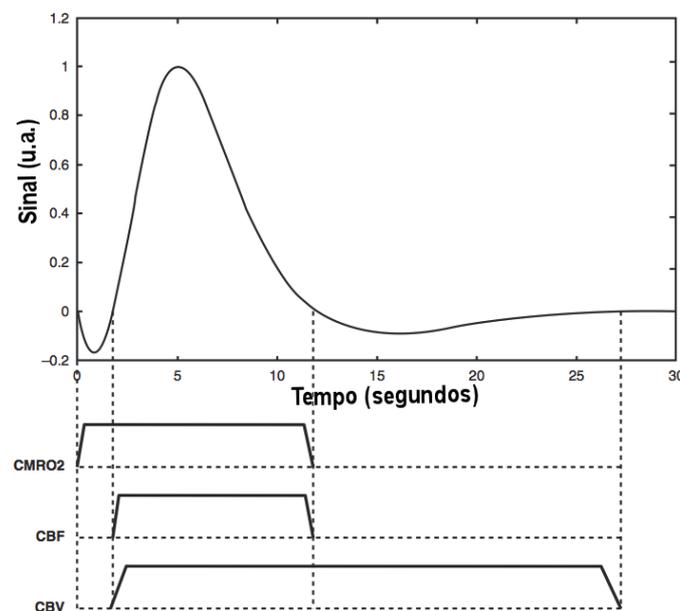
<sup>1</sup> Do inglês, *functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI*.

sanguíneo em tarefas visuais e motoras (Belliveau et al., 1991; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992). Apesar dos mecanismos que vinculam a atividade elétrica neuronal e sistema vascular ainda serem objeto de interesse de pesquisa, era bem conhecido que esta causa aumento no consumo de ATP (adenosina trifosfato), o qual implicava em aumento na demanda por glicose e oxigênio. Para atender a necessidade básica para esses substratos, há um aumento no volume sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Volume – CBV*) e fluxo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow – CBF*). O resultado desse processo é o aumento da razão entre a Oxi-Hb e a Deoxi-Hb. Como resultado, a diminuição da Deoxi-Hb aumenta ligeiramente o tempo de relaxação  $T_2^*$  e, conseqüentemente, aumenta a amplitude do sinal local de MR, de imagens adquiridas com seqüências do tipo eco-planar (*EPI – echo-planar imaging*). Este mecanismo é conhecido como efeito (contraste) BOLD.

### 1.1.2. Característica do Sinal BOLD

Comparado a outras técnicas de neuroimagem funcional, a fMRI apresenta boa resolução espacial, da ordem de  $\text{mm}^3$ , em estudos com humanos. Entretanto, sua resolução temporal é limitada (~segundos), determinada tanto por fatores técnicos, como a taxa de aquisição dos volumes cerebrais, quanto por fatores fisiológicos em virtude da resposta hemodinâmica ser relativamente lenta. A figura 2 apresenta um curso temporal típico do sinal BOLD, também chamada de função de resposta hemodinâmica (*HRF – Haemodynamic Response Function*), que segue a resposta neuronal a um estímulo breve. Logo após o estímulo, a HRF pode apresentar diminuição da amplitude do sinal com duração de 1-2 segundos, conhecido como *dip inicial*. O *dip inicial* não é sempre observado e tem sido reportado para altos campos magnéticos (Buxton, 2001). Após a depressão inicial, o sinal apresenta resposta *BOLD* positiva que persiste por aproximadamente 5-10s. Em seguida o sinal tende a decrescer para valores abaixo da linha de base (conhecido como *post-undershoot*), retornando a valores basais em cerca de 20 segundos. Do ponto de vista vascular, os parâmetros fisiológicos que influenciam o efeito BOLD são a taxa de metabolismo do consumo de oxigênio ( $\text{CMRO}_2$ ), o CBF e o CBV (Buxton et al., 2004). O curso temporal desses parâmetros são também esquematizados na Figura 2. Imediatamente após o início do estímulo ocorre aumento da  $\text{CMRO}_2$ . O consumo de oxigênio leva ao aumento da concentração de

deoxi-Hb e conseqüente redução do sinal, resultando no *dip inicial*. Depois de um curto intervalo de tempo, o CBF e o CBV aumentam. O aumento de CBV com alto  $CMRO_2$  causam maior concentração da deoxi-Hb e conseqüente redução do sinal. Entretanto o aumento do CBF supera a  $CMRO_2$  e o oxigênio transportado para o local de aumento da atividade elétrica neuronal diminui a concentração da deoxi-Hb aumentando o sinal de RM, resultando no *BOLD positivo*. Depois de aproximadamente 10s, a  $CMRO_2$  e o CBF retornam aos seus níveis basais. Nesse momento, a redução do CBV continua lenta por um certo intervalo, aumentando dessa forma a concentração da deoxi-Hb e reduzindo o sinal, o que resulta no *post-undershoot*.



**Figura 2.** Função resposta hemodinâmica típica que segue um estímulo breve com as diferentes fases: *dip inicial*, *resposta BOLD positiva* e *undershoot* negativo. Também são apresentados os diferentes cursos temporais dos parâmetros fisiológicos que seguem a HRF:  $CMRO_2$ , CBF e CBV. (Figura modificada de Mullert et al. (2010), pg. 58).

Em experimentos de fMRI é esperado que a condição de interesse resulte no aumento da atividade elétrica neural e, como consequência, no aumento positivo do sinal BOLD. Entretanto, é importante notar que a curva da resposta BOLD pode ser invertida, em outras palavras, a grande mudança BOLD que ocorre no intervalo de 5-10 s pode ser negativa. Essas reduções de sinal (conhecidas por BOLD negativo) têm sido observadas em experimentos de fMRI com diferentes tarefas sensoriais e cognitivas (Hamzei et al., 2002; Stefanovic et al., 2004; Klingner et al., 2011), estudos do ritmo alfa (Goldman et al., 2002; Laufs et al., 2003a) e em respostas a descargas epilépticas focais e generalizadas nos estudos com EEG-fMRI

em epilepsia (Kobayashi et al., 2006a). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar as respostas BOLD negativas, das quais podemos enumerar alguns:

(1) Acoplamento anormal entre atividade neuronal e CBF regional: o aumento da atividade neuronal não é acompanhada pelo aumento do CBF, apesar do aumento na  $CMRO_2$ . Essa hipótese seria mais contundente em condições patológicas envolvendo a circulação cerebral. Contudo, estudos recentes apontam para a preservação do acoplamento neurovascular em pacientes com epilepsia durante tarefa motora no momento das descargas epiléticas (Stefanovic et al., 2005).

(2) Efeito de “captura vascular”: realocação do fluxo sanguíneo das regiões vizinhas para as regiões cerebrais de aumento da atividade. Cabem aqui duas observações: (i) nem sempre são observados sinais BOLD negativos em torno das regiões onde houve aumento da atividade; (ii) esse mecanismo parece ser insuficiente para explicar o aparecimento de BOLD negativo em regiões distantes do foco de BOLD positivo e que aparecem como sinais isolados. Mais ainda, se essa hipótese for correta, o BOLD negativo não poderia ocorrer concomitantemente com a diminuição da atividade neural e seria um efeito puramente hemodinâmico.

(3) Diminuição da atividade elétrica neuronal: regiões de diminuição do sinal BOLD deveriam corresponder àquelas de diminuição da atividade neuronal. Essa hipótese tem sido fortalecida por achados recentes de experimentos com animais (Harel et al., 2002; Shmuel et al., 2002; 2006). O mesmo mecanismo também foi proposto para explicar as respostas BOLD negativas durante as descargas epileptiformes focais e generalizadas (Gotman, 2008).

## 1.2. Desenhos Experimentais

Os experimentos de fMRI são usualmente realizados com a intervenção externa sobre o sistema cerebral para se observar a modulação da resposta BOLD da rede neuronal estimulada. A intervenção é feita por um paradigma cujo desenho experimental deve condicionar a formulação da hipótese e a predição da resposta. Essas condições necessariamente influenciarão o esquema adotado para as

condições da tarefa cognitiva executadas pelo sujeito durante o experimento de fMRI, assim como os parâmetros de aquisição.

Os dois principais tipos de desenhos experimentais utilizados em experimentos de fMRI são os desenhos em bloco (*block design*) e relacionados a eventos (*event-related design – ER*).

### 1.2.1. Desenho em Bloco

Nessa categoria de desenho busca-se manter o engajamento cognitivo em uma tarefa pela apresentação de estímulos por períodos de tempo relativamente longos intercalados com períodos igualmente longos da condição controle. O desenho em bloco é simples de ser implementado porque o cuidado com a randomização e espaçamento de diferentes categorias de estímulos não é necessário (Aguire & D’Esposito 1999) (Figura 3).

Os desenhos em bloco requerem atenção para o número total de estímulos usados e tamanho do bloco para evitar problemas de habituação. Também requerem atenção o intervalo entre estímulos (*interstimulus interval - ISI*), a relação entre ISI e tamanho do bloco e TR para evitar problemas indesejáveis.

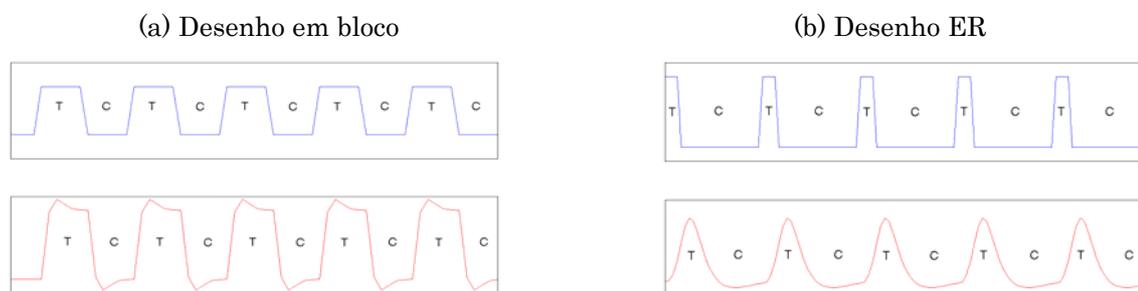
Apesar deste tipo de desenho não permitir a estimativa precisa do curso temporal do sinal BOLD, possui poder estatístico superior (Friston et al., 1999) e é mais apropriado se o objetivo do experimento é detectar diferenças sutis no sinal BOLD em condições distintas nos testes (Buxton et al., 1998).

### 1.2.2. Desenho Relacionado a Eventos

A característica central dos desenhos relacionados a eventos é que a atividade neural de interesse ocorre em intervalos curtos e discretos, considerando que os eventos são apresentados ao sujeito por intervalos de tempo relativamente curtos em relação ao tempo de repouso.

Diferentes condições de variáveis independentes podem ser associadas com diferentes eventos randomicamente, ao contrário dos desenhos em bloco em que os padrões são apresentados de forma alternada. Teoricamente a apresentação randômica reduz confundidores decorrentes da previsibilidade da ordem dos

estímulos, sendo ideal para estudar funções cerebrais com habituação. Desenhos ER também permitem inspecionar diferentes características temporais da resposta BOLD (Pu et al., 2001) (Figure 3).



**Figura 3.** Estratégias de apresentação de estímulo. (a) Desenho em bloco com estímulo de mesma condição são apresentados alternadamente; geralmente possui alta amplitude. (b) Desenho ER apresentado alternadamente; a resposta temporal pode ser analisada em detalhes. T: *Trial*; C: Controle.

Assim como nos desenhos em bloco, alguns cuidados devem ser tomados nos desenhos ER. Ambos ISI e intervalo entre provas (*intertrial interval* - ITI; o intervalo entre estímulo de uma categoria particular) devem ser cuidadosamente considerados (Aguire & D'Esposito, 1999; Aguirre et al., 1997; Donaldson & Buckner, 2001). Ainda, cuidados com a localização e o número total de categorias de estímulos e condições de controle devem ser observados.

Comparativamente com o desenho em bloco, os desenhos ER convencionais são geralmente mais longos e com menor poder de detecção (Bandettini & Cox, 2000).

### 1.3. Pré-processamento das Imagens

Uma vez adquiridas as imagens e como o sinal BOLD tem amplitude baixa, é necessário que os dados passem por etapas de pré-processamento. Essa análise envolve vários estágios antes que a resposta BOLD possa ser estatisticamente detectada, incluindo o controle de qualidade dos dados brutos, a correção de movimento, a correção de tempo entre fatias, aplicação de filtros espaciais e temporais, o co-registro entre múltiplas modalidades de imagens, e transformações espaciais para um espaço anatômico padrão. Dentro de cada etapa, parâmetros e critérios devem ser escolhidos. A escolha ideal dependerá do experimento, do tipo de paradigma, tipo de inferência (análise individual ou grupo) e escala espacial

requerida. A seguir descreveremos brevemente as etapas de pré-processamento comumente utilizadas.

### 1.3.1. Controle de Qualidade

Essa etapa é fundamental para se evitar dados de baixa qualidade. Considerando que os volumes das imagens fMRI são adquiridas ao longo do tempo, elas estão sujeitas a artefatos como os ruídos de radiofrequência. Tipicamente os experimentos de fMRI possuem milhares de imagens para serem inspecionadas. As fatias podem ser rapidamente revisadas buscando mudanças dinâmicas para detectar fatias anômalas, seja em forma de um filme ou pela observação da série temporal de determinados voxels com mudanças abruptas na sua amplitude (Strother, 2006).

### 1.3.2. Correção Temporal entre as Fatias

Um problema que pode causar imprecisões nas séries temporais é a aquisição sequencial das fatias dentro de cada volume. Enquanto que um novo volume pode ser adquirido em 1-3s (definido pelo tempo de repetição TR), as fatias individuais são adquiridas sequencialmente durante esse período de tempo. Usando aquisição ascendente ou descendente, a última fatia é coletada com quase um TR depois da primeira fatia. Considerando que em geral as análises subsequentes consideram que toda informação de um volume foi adquirida simultaneamente, a correção temporal é imprescindível. Classicamente, esse problema é corrigido pela interpolação temporal entre voxels adjacentes, possibilitando dessa forma estimar o sinal que teria sido obtido se tivesse sido adquirido no mesmo tempo do TR.

### 1.3.3. Correção de Movimentos

As séries temporais de fMRI são altamente sensíveis ao movimento. Decorrentes do próprio experimento, da deglutição de ar ou saliva e do desconforto do sujeito, esse problema pode ser minimizado com uso de técnicas de imobilização da cabeça e aumento de conforto. Por exemplo, o uso de um travesseiro a vácuo tem mostrado minimizar ambos artefatos induzidos por movimento sobre as imagens e correntes induzidas por movimento contaminando o sinal eletrofisiológico em experimentos de EEG-fMRI, que de regra tem longa duração (Benar et al., 2003).

Contudo, o uso dessas estratégias não é suficiente para amenizar os efeitos do artefato, sendo necessária a utilização de algoritmos para a correção de movimentos de pequena amplitude. Essas técnicas tipicamente consideram que todas as imagens do volume são adquiridas instantaneamente, e que apenas movimentos de corpos rígidos ocorrem ao longo do exame. Uma função de custo mede a similaridade de cada volume da série com um volume referência, usualmente escolhido como o primeiro. A função de custo é usada para determinar as melhores estimativas das seis variáveis de movimento de corpo rígido (três de rotação e três de translação). De regra considera-se que se o movimento for da ordem do tamanho do voxel adquirido, o algoritmo conseguirá bons resultados (Formisano et al., 2005).

É bem estabelecido que a correção usando apenas variáveis de transformação de corpo rígido é insuficiente para remover todos os efeitos de movimento. Mesmo depois da correção, é possível que artefatos residuais e sinais de movimento correlacionados com o estímulo permaneçam. Uma forma de verificar se há relação entre o movimento e o estímulo é testar se as variáveis de movimento estão correlacionadas com o paradigma do estímulo. Altos valores de correlação sugerem que falsos positivos podem surgir, devendo em última análise serem descartados. Finalmente, um procedimento adicional que auxilia na remoção dos efeitos de movimento remanescentes é a inclusão dos parâmetros de realinhamento como covariantes na matriz de desenho do método de análise GLM (Friston et al., 1996).

#### 1.3.4. Filtros Espaciais

Muitas vezes torna-se interessante o uso de filtros espaciais, justificado pelo fato de que os dados de fMRI apresentam correlação espacial inerentes às similaridades funcionais. Em geral, a suavização é implementada como uma convolução das imagens com um filtro Gaussiano no domínio espacial com largura do filtro especificada pela largura meia altura da função Gaussiana, ou FWHM<sup>2</sup> (Mikl, 2008).

---

<sup>2</sup> Do inglês, *full width at half maximum*

A principal razão para a utilização desse procedimento é aumentar a relação sinal-ruído (SNR<sup>3</sup>) e conseqüentemente aumentar a sensibilidade de detecção (Scouten et al., 2006). A FWHM deve ser escolhida considerando a escala espacial esperada das mudanças hemodinâmicas<sup>4</sup>. Isso sem dúvida vai depender do desenho experimental e das áreas funcionais do cérebro investigadas. Outras duas razões não menos importantes para o uso de filtros espaciais são o aprimoramento da validade de testes estatísticos paramétricos e ajustes de variações anatômicas e funcionais entre sujeitos. Nesse sentido, a suavização espacial faz com que a distribuição de erros se aproxime de uma distribuição normal. Já nos estudos de comparação entre grupos, é necessário que os cérebros individuais sejam normalizados e transformados para um espaço padrão para estabelecer uma correspondência espacial. Portanto, a suavização espacial aumenta a sobreposição de estruturas entre os sujeitos estudados. A suavização ainda é necessária caso se opte por utilizar estratégias de correção para múltiplas comparações baseadas na teoria de campos aleatórios (Worsley et al., 1992).

É importante observar que a suavização espacial apresenta algumas desvantagens. É fundamental avaliar se o objetivo do estudo é a precisão na localização espacial, uma vez que a resolução espacial é sempre diminuída com o uso desses filtros. Além disso, se a FWHM é muito grande, a detecção da resposta de pequenas estruturas podem ser atenuadas abaixo do valor de corte atribuído.

### 1.3.5. Filtros temporais

Os filtros temporais possibilitam a remoção de freqüências indesejáveis nas séries temporais e visam aumentar a SNR e poder de detecção. A maior parte dos ruídos nas séries temporais de fMRI ocorrem em baixas freqüências ( $f < 0,05$  Hz) (Strother, 2006). A causa exata não é clara, mas provavelmente é devida à variação linear lenta<sup>5</sup>, ao efeito *aliasing* do ruído fisiológico cardíaco e ao ruído proveniente

---

<sup>3</sup> SNR do inglês *signal to noise ratio*

<sup>4</sup> Conhecido como teorema do filtro combinado (do inglês, *matched filter theorem*), a SNR chega ao seu máximo quando a largura do filtro combina com a largura do sinal esperado.

<sup>5</sup> Do inglês *drift*, podem surgir da instabilidade do aparelho de MR e reduzir o poder estatístico na detecção de voxel com resposta BOLD (Smith et al., 1999).

da respiração<sup>6</sup>. A remoção desses ruídos é geralmente realizada com filtros passa-alta no domínio da frequência. Contudo, cuidados devem ser tomados para não atenuar o sinal de interesse. Por exemplo, os desenhos em bloco tem geralmente baixa frequência, da ordem de 0.02 Hz para um experimento de épocas de 25 segundos. Nesses casos, a frequência de corte deve ser escolhida de modo a preservar as flutuações de sinal com essa frequência.

Assim como a suavização espacial, o aumento da SNR pode ser feito com a suavização temporal, realizada com um filtro passa-baixa capaz de reduzir ruídos de alta frequência.

#### 1.4. Processamento estatístico das imagens

Depois do pré-processamento, os dados estão prontos para a análise estatística. Nessa etapa, os métodos procuram reconhecer e identificar associações entre as tarefas experimentais e variações no sinal. Para esse processamento, vários métodos têm sido continuamente propostos e desenvolvidos. Dentre eles podemos citar o Modelo Linear Geral (GLM)<sup>7</sup> (Friston et al., 1994), a análise de componentes independentes (ICA – *Independent Component Analysis*) (McKewon et al., 1998), inferência Bayesiana (Friston et al., 2002) e os métodos entrópicos (Sturzbecher et al., 2009; Cabella et al., 2009). Apesar da grande diversidade de métodos, o GLM continua sendo o mais empregado e é usado como referência para comparação durante o desenvolvimento de novos métodos. Em parte por causa de sua flexibilidade em possibilitar implementar muitos testes estatísticos paramétricos e incorporar múltiplas variáveis independentes quantitativas (Friston et al., 1994, 1995). Cabe notar que a maioria dos modelos estatísticos usados são casos especiais do GLM, como os testes de correlação, teste-T simples, ANOVA e ANCOVA.

O GLM é um método predominantemente paramétrico: formas específicas da função de distribuição de probabilidade e hipóteses específicas em termos dos modelos e parâmetros dessas distribuições são estabelecidos *a priori*. Após a estimação dos parâmetros, são aplicados métodos estatísticos que refletem a

---

<sup>6</sup> Os ruídos fisiológicos relativos a atividade respiratória e cardíaca estão em todo o cérebro. Entretanto o ruído relacionado a respiração em geral está concentrado nas bordas do cérebro, nos ventrículos, e em torno dos principais vasos. Já o ruído cardíaco tende a estar concentrado no tronco encefálico e vizinhança de grandes vasos (Lund et al., 2006)

<sup>7</sup> Do inglês *General Linear Model (GLM)*

evidência contra a hipótese nula. Estatísticas com distribuição nula conhecida são usadas. Isso é o teste de hipótese na análise paramétrica clássica. As seguintes sessões descrevem brevemente a base matemática do GLM no contexto das análises de dados fMRI<sup>8</sup>.

### 1.5. Modelo Linear Geral

O objetivo do modelo linear geral (GLM)<sup>9</sup> é explicar ou prever a variação de uma variável dependente em termos de uma combinação linear de funções de referência. A variável dependente corresponde à série temporal de fMRI e as funções de referência correspondem aos modelos das respostas de fMRI esperadas e determinadas pelo paradigma experimental. A análise pelo GLM geralmente usa o mesmo modelo temporal em todos os voxel.

Suponha um experimento durante o qual *variáveis de resposta*  $Y_j$ , com  $j = 1, \dots, J$  observações ou número de aquisições, em que  $Y_j$  é uma série temporal de um dado voxel. Suponha também que cada observação tem um conjunto de  $L$  variáveis explanatórias (cada medida sem erro) denotada por  $x_{jl}$ , com  $l = 1, \dots, L$  índices das funções de referência<sup>10</sup>. O objetivo é modelar cada série temporal medida,  $Y_j$ , como uma combinação linear de variáveis explanatórias,  $x_{jl}$ , mais um termo de erro  $\varepsilon_j$ , de modo que:

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j \quad \text{Eq. 1}$$

Aqui os  $\beta_l$  são parâmetros desconhecidos (associado à amplitude de cada modelo  $x_{jl}$ ). Uma vez que a combinação linear não explica perfeitamente os dados devido a flutuações do ruído, erros residuais são adicionados ao sistema de equações. Os termos de erro,  $\varepsilon_j$ , são variáveis aleatórias tratadas como independentes e identicamente distribuídas (*iid*) em distribuição normal de média

---

<sup>8</sup> Na literatura sobre fMRI, o termo GLM refere-se a uma versão univariada. O termo univariado não refere-se ao número de variáveis independentes, mas ao número de variáveis dependentes. Como será mencionado, a análise estatística é realizada separadamente para cada série temporal de cada voxel (variável dependente).

<sup>9</sup> Para escrever sobre esse assunto, usamos como base principalmente os livros *Statistical Parametric Mapping* (Friston et al., 2008) e *Análise de Modelos de Regressão Linear* (Charnet et al., 2008).

<sup>10</sup> As funções de referência também podem ser chamadas de preditores, regressores, variáveis explanatórias, etc.



de 1 para cada ponto temporal e é, assim, também chamado de termo constante. O valor de  $\beta_0$  representa o nível de sinal da condição da linha de base. Enquanto que seu valor absoluto não é informativo, é importante incluir o preditor constante na matriz de desenho pois ele permite que outros preditores modelem pequenas flutuações relacionadas à condição experimental como, por exemplo, o aumento e diminuição relativas do sinal com respeito à linha de base.

A contribuição de cada modelo inserido na matriz de desenho é medida pela estimação do parâmetro  $\beta$ . Entretanto, não é possível resolver o GLM para valores exatos ( $\varepsilon = 0$ ), porque o número de parâmetros  $L$  é sempre menor do que o número de observações  $J$ . Portanto, uma solução possível é minimizar o erro residual de modo a estimar os parâmetros  $\beta$  que resultam no “melhor ajuste” dos dados. A abordagem matemática utilizada para resolver esse problema é conhecido por método dos mínimos quadrados ou mínimos quadrados ordinários (OLS – *Ordinary Least Square*).

Considerando um conjunto de parâmetros estimados  $\hat{\beta}$  que levam a valores ajustados  $\hat{Y} = X\hat{\beta}$ , fornecerão os menores erros residuais  $\hat{\varepsilon} = Y - \hat{Y} = Y - X\hat{\beta}$ . A soma dos quadrados residuais é então  $S = \sum_{j=1}^J \hat{\varepsilon}_j^2$ . Sabendo-se que o produto de um vetor pelo seu transposto é igual à soma dos quadrados de seus elementos, então (Charnet et al., 2008):

$$\begin{aligned} S = \sum_{j=1}^J \hat{\varepsilon}_j^2 = \hat{\varepsilon}^T \hat{\varepsilon} &= (Y - X\beta)^T (Y - X\beta) \\ &= (Y^T - X^T \beta^T) (Y - X\beta) \\ &= Y^T Y - Y^T X\beta - X^T \beta^T Y + X^T \beta^T X\beta \end{aligned}$$

É importante observar que todas as parcelas da expressão acima são escalares e que a segunda parcela é igual à terceira, tendo em vista que uma é a transposta da outra, assim:

$$S = \sum_{j=1}^J \hat{\varepsilon}_j^2 = \hat{\varepsilon}^T \hat{\varepsilon} = Y^T Y - 2Y^T X\beta + X^T \beta^T X\beta$$

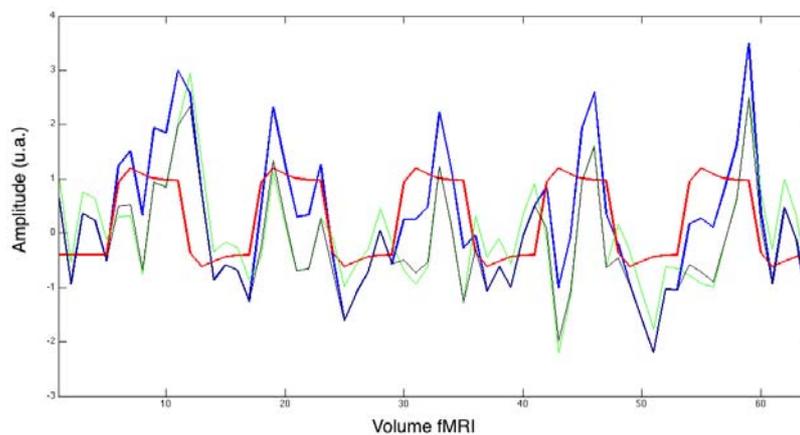
A minimização de  $S$  ocorre quando  $\frac{\partial \mathcal{S}}{\partial \beta} = 0$ .

$$\begin{aligned} \frac{\partial Y^T Y}{\partial \beta} - 2 \frac{\partial Y^T X \beta}{\partial \beta} + \frac{\partial \beta^T X^T X \beta}{\partial \beta} &= 0 - 2(Y^T X)^T + 2X^T X \beta \quad (\text{veja Charnet et al., 2008}) \\ &= -2(X^T Y) + 2X^T X \beta \end{aligned}$$

Denominamos por  $\hat{\beta}$  o vetor que anula a derivada, assim:

$$\begin{aligned} -2(X^T Y) + 2X^T X \hat{\beta} &= 0 \\ X^T X \hat{\beta} &= X^T Y \\ \hat{\beta} &= (X^T X)^{-1} X^T Y \end{aligned} \quad \text{Eq. 3}$$

Logo, a melhor estimativa de  $\hat{\beta}$  é  $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$  considerando que  $(X^T X)$  apresenta a inversa. Cada série temporal preditora tem um coeficiente  $\hat{\beta}$  associado, quantificando sua potencial contribuição na explicação do curso temporal do voxel  $Y$ . Enquanto que a exata interpretação dos valores de beta dependem de detalhes da matriz, altos valores de betas positivos (ou negativos) indicam que o voxel exhibe forte modulação durante a condição experimental, relativa à linha de base. A figura 4 representa as parcelas  $Y$ ,  $X\hat{\beta}$  e  $\varepsilon$  de uma série temporal de um voxel modulada por um experimento em bloco, ( $SNR = 0,5$ <sup>13</sup>).



**Figura 4.** Representação das diferentes parcelas da equação do modelo linear geral. Série temporal modulada composta de sinal + ruído com uma SNR de 0.5 (azul) e seu respectivo preditor multiplicado com seu peso  $\hat{\beta}$  ajustado pelo modelo linear geral (vermelho) e o erro residual (verde).

<sup>13</sup> SNR aqui indica a razão entre a média do sinal e o desvio padrão do ruído.

### 1.5.1. Contraste e Inferência

Para se fazer afirmações a partir dos valores  $\beta$  estimados, ou seja, para identificar se o parâmetro estimado representa a resposta BOLD modulada pelo desenho experimental, realiza-se um *teste de hipóteses* sobre o efeito de interesse, por meio da utilização de *contrastos*.

Um teste de hipóteses é sempre constituído por duas hipóteses: a hipótese nula  $H_0$  e a hipótese alternativa  $H_1$ . Enquanto que a hipótese nula traduz a ausência do efeito que se quer verificar a hipótese alternativa traduz a presença. Em fMRI, a rejeição de  $H_0$  declara  $H_1$  como verdadeira e indicaria que a série temporal daquele voxel está correlacionada com a tarefa. De regra, o nível de significância indica a probabilidade de se rejeitar  $H_0$  quando ela é efetivamente verdadeira.

Os contrastes são vetores ou matrizes que indicam as combinações lineares das estimativas dos parâmetros. Eles permitem testar vários efeitos sem a necessidade de refazer a regressão, etapa computacionalmente custosa. Para um contraste  $c$ , as hipóteses podem ser definidas como:

$$\begin{aligned} H_0 : c^T \beta &= 0 \\ H_1 : c^T \beta &\neq 0 \end{aligned} \tag{Eq. 4}$$

em que  $c^T$  é um vetor linha<sup>14</sup> e permite a comparação entre diferentes condições na estatística  $T$ . Por exemplo, para testar se o sinal BOLD em dada condição 1 é significativamente diferente da condição 2, a hipótese nula do teste de hipótese indicará que as duas condições não diferem,  $H_0 : [+1, -1]^T (\beta_1, \beta_2) = (+1)\beta_1 + (-1)\beta_2 = 0$ . Por outro lado, para testar se a média da condição 1 e condição 2 diferem da condição 3, o seguinte contraste pode ser especificado:  $H_0 : (\beta_1 + \beta_2)/2 = \beta_3$  ou  $H_0 : (+1)\beta_1 + (+1)\beta_2 + (-2)\beta_3 = 0$  com vetor de contraste  $c = [+1 +1 -2]$ . Observe que o termo constante é tratado como uma variável “confundidora” e não é incluída nos vetores de contraste, ou seja, considera-se que  $\beta_0$  é multiplicado por 0 em todos os contrastes.

---

<sup>14</sup> Na forma matricial, o contraste  $c$  pode ser usado para calcular a estatística F.

Portanto, se considerarmos que as variáveis de resposta são independentes e idênticas ao longo dos TRs então, sobre a hipótese nula, a estatística  $T$  pode ser calculada dividindo um contraste dos parâmetros estimados  $c^T \hat{\beta}$  pelo seu erro padrão estimado:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}}, \quad \text{Eq. 5}$$

que segue distribuição  $T$  com  $dof$  graus de liberdade igual a  $dof = J - 1 - L$ . O estimador de mínimos quadrados de  $\hat{\sigma}^2$  é:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{dof} (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}). \quad \text{Eq. 6}$$

Agora temos um único valor da estatística  $T$  para cada voxel, sendo que grandes valores de  $T$  correspondem aos voxels que apresentam modulação com a tarefa experimental. Cabe ainda a decisão se determinado voxel é estatisticamente significativo, de acordo com a magnitude da estatística  $T$  calculada. Essa decisão é realizada conhecendo-se as distribuições de probabilidade para os valores de  $T$  sob a hipótese nula. A distribuição de probabilidade dos valores  $T$  sob  $H_0$  segue distribuição  $T$  de *Student* com  $dof$  graus de liberdade, sendo a probabilidade de ocorrência de um valor qualquer  $t \geq T$  devido ao acaso calculada por (Spiegel et al., 2000):

$$P(t \geq T | dof) = \frac{\Gamma\left(\frac{dof+1}{2}\right)}{\sqrt{dof\pi}\left(\frac{dof}{2}\right)} \int_T^\infty \left(1 + \frac{t^2}{dof}\right)^{-\frac{dof+1}{2}} dt, \quad \text{Eq. 7}$$

em que a função gama é definida por  $\Gamma(z) = \int_0^\infty t^{z-1} e^{-t} dt$  (Abramowitz e Stegun, 1964).

As probabilidades  $P(t \geq T | dof)$  são denominadas de p-valores que representam a área sob as funções de densidade de probabilidade da distribuição  $T$ . No teste de hipótese, esses p-valores são utilizados para rejeitar  $H_0$  mediante nível descritivo fixo,  $\alpha$ . Este é definido como a probabilidade de se obter estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra considerando verdadeira a

hipótese nula. O valor descritivo  $\alpha = 0,05$  é geralmente adotado para os testes de hipóteses.

A estatística  $T$  que produz  $p = \alpha$  é utilizada para testar  $H_0$ , sendo que se for maior ou igual a estatística fixada, o que equivale a  $p < \alpha$ , então  $H_0$  é rejeitada. Os dois tipos de erros possíveis em testes de hipóteses são apresentados na Tabela 1, sendo o erro do tipo I, ou falso positivo, aquele controlado com a utilização do nível descritivo  $\alpha$ . Nesse tipo de controle o teste privilegia a alta especificidade.

**Tabela 1.** Os dois tipos de erros associados nos testes de hipótese:

	$H_0$ verdadeira	$H_0$ falsa
$H_0$ rejeitada	<b>Erro tipo I</b> Probabilidade: $\alpha$ Nível de significância	<b>Decisão correta</b> Probabilidade: $1 - \beta$ Sensibilidade
$H_0$ aceita	<b>Decisão correta</b> Probabilidade: $1 - \alpha$ Especificidade	<b>Erro tipo II</b> Probabilidade: $\beta$

### 1.5.2. Auto-correlação temporal

Os dados de fMRI exibem correlação temporal, ou seja, altos valores são seguidos com maior probabilidade por valores altos do que baixos valores e vice-versa. O acesso às correlações temporais é realizada observando-se as séries temporais dos resíduos, tendo em vista que as séries temporais do sinal,  $Y$ , devem estar correlacionadas à tarefa. As correlações temporais em fMRI são causadas por várias fontes incluindo fontes cardíacas, respiratórias, fontes vasomotoras (Mitra et al., 1997) e também porque a medida dos pontos é realizada em rápidas sucessões.

As correlações temporais encontradas nas séries dos resíduos violam a suposição de que os erros devem ser independentes e identicamente distribuídos em distribuição normal com média zero e variância  $\sigma^2 I$ <sup>15</sup>. Felizmente os valores de beta são estimativas corretas mesmo na presença da correlação temporal. Entretanto, os erros padrões dos betas são tendenciosos podendo levar a testes

<sup>15</sup>  $I$  é a matriz identidade.

estatísticos inválidos. Em outras palavras, a estimativa dos erros padrões, dado por  $\sigma_\varepsilon^2(X^T X)^{-1}$ , serão sub-estimados e nas estatísticas de testes padronizados construídos com a razão do parâmetro e seu erro padrão será sobre-estimado. Isso levará o Erro do Tipo I a valores acima de sua taxa nominal. A correção da correlação temporal é altamente recomendada e pode ser realizada por muitas abordagens.

Uma delas chamada de "pré-branqueamento"<sup>16</sup> busca estimar e remover a auto-correlação das séries dos resíduos de um ajuste de mínimos quadrados iterativo. As abordagens "pré-colorindo"<sup>17</sup> tentam substituir a estrutura de auto-correlação de forma não conhecida pela imposição de auto-correlação externa de forma conhecida. Fundamentalmente, as duas abordagens são muito similares, e complementares: pré-branqueamento é teoricamente mais eficiente mas pode ser tendenciosa se a forma não conhecida da auto-correlação não for corretamente modelada. As abordagens pré-colorindo são menos eficientes, mas menos inclinadas a fornecer um viés desde que a matriz e colorimento sejam robustas suficientes para impor a forma prevista da auto-correlação residual (Friston et al., 2000).

Aqui, abordaremos com mais detalhes o método de pré-branqueamento proposto por Bullmore et al., (1996). No pré-branqueamento é necessário criar algum modelo para a auto-correlação. Um modelo muito usado considera que os erros seguem um processo auto-regressivo  $AR(p)$  de primeira ordem  $p=1$ , ou  $AR(1)$  (Cochrane-Orcutt, 1949; Bullmore et al., 1996). Ele sugere que o erro,  $\varepsilon_j$ , em determinado ponto da série temporal é dado pelo ruído intrínseco,  $\xi$ , somado à fração do erro do ponto imediatamente anterior:

$$\varepsilon_j = \sum_{i=1}^p \alpha_i \varepsilon_{j-i} + \xi_j, \xi \sim N(0, \sigma^2 I), \quad \text{Eq. 8}$$

em que  $p=1$ ,  $|\alpha_1| < 1$ ,  $\xi_j$  é um termo de erro e  $I$  é a matriz identidade.

Primeiramente, as séries de resíduos auto-correlacionados,  $|\varepsilon_j|$ , são geradas pelo ajuste OLS. A partir desses resíduos auto-correlacionados, o coeficiente

---

<sup>16</sup> Do inglês, *pré-whitening*.

<sup>17</sup> Do inglês, *pre-coloring*.

AR de primeira ordem,  $\alpha_1$ , é estimado. Depois é usado para transformar os dados e o modelo de regressão, como mostrado abaixo em notação matricial:

$$Y_j^* = Y_j - \alpha_1 Y_{j-1} \quad \text{Eq. 9}$$

$$X_j^* = X_j - \alpha_1 X_{j-1}. \quad \text{Eq. 10}$$

Termos transformadores estão em \*; o índice  $j$  indica a linha do vetor  $Y$  ou matriz  $X$  no ponto  $j=1,2,3,\dots,J$ . O OLS é aplicado em um segundo momento usando  $Y^* = X^* \beta^* + \varepsilon^*$  para estimar os parâmetros do modelo  $\hat{\beta}^*$  e seus erros padrões,  $\sigma_\varepsilon^2 (X^{*T} X^*)^{-1}$ . O processo de modelamento do parâmetro AR é realizado por iterações seguindo a multiplicação da matriz de desenho original pelo novo parâmetro para gerar um novo conjunto de resíduos  $\varepsilon^* = Y - X\beta^*$ . O processo pode ser iterado mais duas ou três vezes, até que a soma do quadrado das diferenças entre estimativas consecutivas do parâmetro AR seja menor que  $10^{-5}$  (Bullmore et al., 2001).

### 1.5.3. Modelamento da Função de Estímulo e Resposta Hemodinâmica

O GLM busca explicar as respostas BOLD mediante o ajuste de um modelo previamente definido e avaliado voxel a voxel. Cada modelo é geralmente obtido pela convolução de uma representação matemática simplificada do evento com uma função resposta hemodinâmica (HRF – *haemodynamic response function*) canônica. Portanto, a escolha de regressores que compõe as colunas da matriz  $X$  com maior plausibilidade fisiológica proporcionarão inferências mais confiáveis e com menor erro residual.

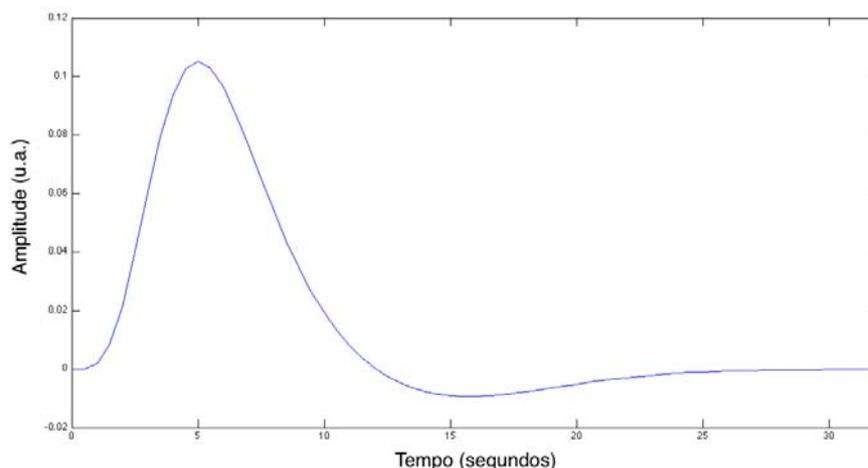
Se considerarmos que o sinal BOLD é resultado de um sistema linear invariante no tempo (Boynton et al., 1996), isto é, que a resposta BOLD para um breve estímulo tem uma duração finita e é independente do tempo, e que as respostas para sucessivos estímulos somam-se linearmente, então podemos expressar o regressor como a convolução entre a função de estímulo e uma HRF canônica. Portanto, o acoplamento neuro-vascular descrito pela HRF deve ser especificado *a priori* e, se o modelo está correto, alto poder estatístico é obtido.

A função de estímulo é usualmente representada matematicamente pela função *stick* (delta) ou *boxcar* que codifica a ocorrência de um evento ou uma época. O resultado da convolução de uma seqüência de eventos neuronais, ER e de blocos, com uma HRF canônica, são apresentados na figura 3. A suavização da resposta resultante é porque a HRF é muitas vezes vista como um filtro passa-baixa.

O uso de HRFs canônicas consideram que há mínima variabilidade na resposta, o qual foi observado em muitas regiões cerebrais, como córtex visual (Boynton et al., 1996) e auditivo (Josephs et al., 1997). A HRF pode ser modelada como uma simples função de distribuição gama (Lange e Zeger, 1997, Boynton et al., 1996) ou Poisson (Friston et al., 1994). Outro modelo da HRF sugerido por Friston et al. (1998), é baseado sobre uma HRF canônica que inclui o *undershoot* e suas derivadas parciais. A HRF canônica é uma resposta típica caracterizada por duas funções gama, uma modelando o pico e outra o *undershoot*. A HRF é parametrizada por um pico de 6s e um *undershoot* de 16s, com uma razão de amplitude *pico/undershoot* de 6. Para permitir variações sobre a forma canônica, derivadas parciais da HRF com respeito ao atraso e dispersão podem ser adicionados como função de base. Outro modelo muito utilizado foi proposto por Glover (1999) como respostas da área auditiva primária:

$$h(t) = (t/d_1)^{a_1} \exp(-(t-d_1)/b_1) - c(t/d_2)^{a_2} \exp(-(t-d_2)/b_2), \quad \text{Eq. 11}$$

em que  $t$  é o tempo em segundos,  $d_j = a_j b_j$  é o tempo ao pico ( $j=1$ ) e tempo para o *undershoot* ( $j=2$ ), e  $a_1 = 6$ ,  $a_2 = 12$ ,  $b_1 = b_2 = 0,9$  segundos e  $c = 0,35$  (Worsley et al., 2002). A figura 5 mostra a HRF com esses parâmetros.



**Figura 5.** Função resposta hemodinâmica proposta por Glover (1999).

Enfatizando novamente que o uso de HRFs canônicas considera que há mínima variabilidade na resposta. Entretanto, estudos com sujeitos normais têm mostrado que a HRF varia como função da idade, tarefa, sessão, e forma através de regiões cerebrais e sujeitos (Aguirre et al., 1998, Miezin et al., 2000, Handwerker et al., 2004, Huettel et al., 2001). Aguirre et al (1998) mostraram que quando sujeitos realizavam a mesma tarefa sensoriomotora, as formas das HRFs do córtex motor primário variavam significativamente entre indivíduos, também confirmado por Handwerker et al., (2004). Considerando regiões no córtex visual e motor primário, não houve correlação entre amplitude ou atrasos estimados entre diferentes regiões cerebrais (Miezin et al., 2000). Comparando grupos de jovens e adultos idosos, Huettel et al., (2001) mostraram que a HRF de sujeitos idosos atingiam o pico mais cedo e eram mais variáveis entre sujeitos. Uma abordagem para capturar a variabilidade da HRF sugere o uso de um conjunto de bases com múltiplas funções relacionadas (Friston et al., 1998). Infelizmente, um inconveniente em usar qualquer conjunto de bases é que muitos modelos ajustam respostas fisiológicas ou resultados implausíveis. Mais adiante, discutiremos a variabilidade encontrada nas respostas BOLD às descargas epileptiformes interictais, e descreveremos outras abordagens propostas na literatura para resolver esses problemas.

Um modelo de convolução linear assume que respostas de estímulos sucessivos são somadas ou superpostas. Entretanto, há uma boa evidência de não linearidade na amplitude da resposta BOLD, como uma função da duração de estímulo (Vasquez & Noll, 1998). Essa não linearidade também parece variar em função do ITI (Huettel e McCarthy, 2000). Se a resposta hemodinâmica é aditiva linearmente (Dale e Buckner, 1997), então um segundo estímulo deve evocar uma resposta defasada no tempo idêntica ao primeiro estímulo e independente de um ITI. Alternativamente, se há um período refratário, então a mudança do sinal para um segundo estímulo deve ser menor e ter sua latência aumentada para pequenos ITIs. De fato, Huettel e McCarthy (2000) verificaram a não linearidade da resposta hemodinâmica em ITIs curtos. Cada *trial* consistiu de um único estímulo visual ou de um par de estímulos visuais separados por ITIs curtos. Verificou-se que para um único estímulo a resposta hemodinâmica foi robusta. Para ITIs curtos, por exemplo, 1 a 2 segundos, a resposta hemodinâmica foi reduzida em amplitude e aumentada

em latência. Estas mudanças refletem a presença de efeitos refratários na resposta hemodinâmica (Huettel e McCarthy, 2000).

A não linearidade encontrada é tipicamente uma saturação pois a resposta para os eventos é menor e as latências maiores do que se esperaria pela soma das respostas para cada evento isolado. As duas fontes dominantes que se presume estar envolvidas na não-linearidade são oriundas de processos vasculares e neuronais. Apesar da linearidade não ser garantida nos experimentos de fMRI, a maioria dos estudos reportados na literatura que usam o modelo linear sugerem que ela é uma suposição razoável. Não obstante, para reverter problemas com a não linearidade da resposta BOLD, os ITIs devem ter no mínimo 4 s entre estímulos consecutivos, então a deconvolução das HRF sobrepostas é possível de acordo com razoáveis suposições relativas a linearidade (Glover, 1999).

## 1.6. O Problema dos Testes Múltiplos

Quando calculamos a estatística, pretende-se decidir se ela representa evidência convincente do efeito que estamos interessados. Na rejeição da hipótese nula, permitimos a probabilidade de 5% de cometer Erro do Tipo I. Esse controle do Erro do Tipo I é válido para um teste. Entretanto, quando vários testes são realizados e comparados entre si, cuidados devem ser tomados. Isso é a essência do problema de testes múltiplos. Na linguagem dos testes múltiplos, os *p*-valores acima são *p*-valores não corrigidos. Quando houver muitos testes, o Erro de Tipo I deve ser corrigido para todos os testes.

Nos mapas estatísticos de fMRI há muitos voxels e portanto muitos valores estatísticos. Quando não sabemos exatamente em que região do cérebro o efeito de interesse está presente, as análises são realizadas *voxel-a-voxel* (do inglês, *voxel-wise*) e a hipótese refere-se ao volume cerebral como um todo. É pouco provável que todo o volume de valores observado tenha surgido de uma única distribuição nula. A questão que estamos nos referindo é sobre a família de testes e o risco do erro que estamos preparados para aceitar é a taxa de erros observados por família de testes (FWE - *family-wise error rate*). Basicamente, há duas grandes abordagens de testes

para o controle dos erros observados por família de testes: os testes de único limiar<sup>18</sup> e testes de cluster supra-liminares<sup>19</sup>.

A partir da escolha do limiar para múltiplos testes, os métodos do primeiro grupo, buscam controlar o Erro Tipo I para toda a família de testes, ou seja, manter o controle sobre FWE. Para essa finalidade algumas propostas têm sido desenvolvidas. O procedimento de Sidák-Bonferroni (Salkind, 2006) é uma forma simples de correção, entretanto geralmente muito conservativa porque considera independência entre os voxels. Outra abordagem menos conservativa, leva em consideração a observação explícita de que voxels vizinhos estão conectados funcionalmente. Conhecida como teoria dos campos aleatórios (GRF – *Gaussian Randon Field*), apresenta resultados mais robustos, porém com suposições mais restritivas, pois exige a suavização dos dados comprometendo a resolução espacial da técnica (Worsley et al., 2002). Alternativo aos procedimentos que controlam a probabilidade de erro para a família de testes, está o controle da proporção esperada de falsos positivos entre todos os testes, ou seja, controlar a FDR<sup>20</sup> (Benjamini & Hochberg, 1995; Genovese et al, 2002).

Como foi discutido, o primeiro passo na interpretação de imagens estatísticas é usualmente aplicar um limiar de significância. É preciso ter em mente que o modelo da HRF e hipóteses de linearidade podem não estar otimizados, resultando em valores de T reduzidos e possivelmente em perda de respostas. Uma interessante opção é aplicar limiares menores e não tão conservativos quanto ao limiar único, e levar em conta o número de voxels conectados. Essas abordagens iniciam o teste com um limiar primário, e então avaliam o padrão resultante da ativação supra-limiar. Esses testes avaliam a significância do tamanho das regiões supra-limiar conectadas declarando regiões maiores que um valor crítico como ativas. Assim, a distribuição dos tamanhos de cluster para um dado valor crítico é necessária.

Um método baseado em simulação de Monte Carlo que calcula a probabilidade de obter diferentes tamanhos de cluster foi proposta por Forman e

---

<sup>18</sup> Do inglês *single threshold*.

<sup>19</sup> Do inglês *suprathreshold cluster*.

<sup>20</sup> Do inglês, *False Discovery Rate*.

colaboradores (1995). Combinado com limiares críticos menos conservativos, os limiares de extensão de cluster calculados são aplicados para os mapas estatísticos assumindo que a probabilidade de erro global de  $p < 0,05$  é satisfeita. Assim como a abordagem GRF, essa abordagem incorpora a observação de que os voxels vizinhos ativam em cluster, entretanto, não requerem suavização espacial. É uma abordagem que parece ser muito adequada para os dados de fMRI apesar de apresentar um alto custo computacional.

### 1.7. Apresentação dos Mapas Estatísticos

Os mapas estatísticos resultantes das diferentes técnicas de análise são apresentados na forma de mapas de cores. Geralmente, o mapa estatístico mostra apenas os voxels estatisticamente significativos, cujo p-valor é inferior a um certo valor descritivo. Cada voxel que compõe a imagem pode receber uma cor que varia de acordo com a sua significância estatística e a escala de cor adotada. Para conferir maior definição de estruturas anatômicas, os mapas estatísticos podem ser apresentados em superposição a imagens ponderadas em  $T_1$ , de resolução da ordem de  $1\text{mm}^3$ . As imagens anatômicas podem ainda ser segmentadas e infladas, permitindo melhorar a visualização dos mapas estatísticos numa forma mais abrangente.

### 1.8. Corregistro entre Múltiplas Modalidades

Em estudos de fMRI com humanos, a resolução espacial típica das imagens é de aproximadamente  $3 \times 3 \times 3\text{ mm}^3$ , enquanto que as imagens MRI ponderadas em  $T_1$  tem resolução de  $1\text{ mm}^3$ . Considerando que as imagens EPI utilizadas para gerar os mapas fMRI possuem baixa resolução espacial e baixo contraste, combinar imagens EPI e ponderadas em  $T_1$  podem prover mais informações do que a análise isolada das imagens.

### 1.9. Normalização

Para diminuir a variabilidade inter-sujeito, permitir a comparação de imagens entre sujeitos, e facilitar a comparação dos resultados de experimentos de fMRI obtidos de indivíduos diferentes sob a forma de coordenadas estereotáticas

( $x,y,z$ ), é prática comum a normalização espacial de cérebros de indivíduos para um sistema de coordenadas padrão.

Existem inúmeras abordagens para realizar esse procedimento, incluindo manuais vs. automáticas e lineares vs. não-lineares (Laird et al., 2010). Além disso, há diferentes espaços padrões que são usados para a normalização espacial. Os dois mais usados atualmente são baseados no atlas Talairach (Talairach e Tournoux, 1988) e o padrão MNI (Montreal Neurological Institute) (Brett et al., 2002).

O estereotáxico de Talairach-Tournoux (TT) está baseado no cérebro de um indivíduo idoso (Talairach e Tournoux, 1988) com dimensões específicas ( $x = 136$  mm,  $y = 172$  mm,  $z = 118$  mm), cujo eixo principal corresponde à comissura anterior-comissura posterior (AC-PC<sup>21</sup>), e a origem está na AC. Após a demarcação do plano AC-PC, o sistema Talairach é estabelecido sobre as máximas dimensões do cérebro. Essas dimensões são demarcadas com 6 pontos na periferia cortical: o ponto mais superior do córtex, a porção mais posterior do córtex, o ponto mais inferior do córtex, o ponto mais anterior do córtex, e os pontos mais laterais (direito e esquerdo) do córtex. Nesse momento, as transformações necessárias são realizadas para permitir o uso das coordenadas exteriorotáticas.

O atlas TT vem sendo largamente utilizado. Contudo apresenta limitações. O atlas foi criado a partir da dissecação *post-mortem* de um único cérebro, que pertencia a uma mulher europeia de cerca de 60 anos. Portanto, não é um cérebro representativo de uma população, sendo diferente dos jovens voluntários saudáveis geralmente estudados nos experimentos de fMRI (Collins, 1994). Procurando utilizar um atlas mais representativo, muitos grupos têm usado um padrão populacional definido por imagens de vários sujeitos *in vivo* desenvolvido conjuntamente pelo *Montreal Neurological Institute* (MNI) e o Consórcio ICBM (*International Consortium for Brain Mapping*). A versão atual, chamada de MNI-152, foi gerada a partir de imagens de 152 voluntários (Brett et al., 2002). O atlas MNI utiliza um sistema de coordenadas semelhante ao utilizado no atlas TT. Entretanto, não está em conformidade com esse sistema e é caracterizado por diferenças na origem, orientação e dimensão (Lancaster et al., 2007), de modo que

---

<sup>21</sup> *Anterior Commissure-Posterior Commissure*

as coordenadas Talairach não coincidem com as coordenadas MNI e vice-versa (Lancaster et al., 2007, Brett et al., 2002, Laird et al., 2010). Entretanto, é possível realizar transformação de coordenadas simples que leva de um espaço ao outro (Laird, et al., 2010).

## 2. Eletroencefalografia

Richard Caton, em 1875, realizou o primeiro registro da atividade elétrica cerebral colocando uma sonda de campo elétrico sobre a superfície de cérebros expostos de pequenos animais. Esse estudo abriu o caminho para futuras descobertas do ritmo alfa em EEG de humanos por Hans Berger no início dos anos 20 do século passado (Sanei, 2007) e, desde então, vem sendo utilizada intensivamente na clínica médica como ferramenta de diagnóstico e na pesquisa de neurociências. Com o EEG tornou-se possível avaliar a atividade elétrica do córtex humano de maneira não-invasiva. O EEG como auxílio ao diagnóstico de doenças do sistema nervoso central (SNC), como as epilepsias, foi a primeira ferramenta a ser estabelecida e tem sido uma das mais utilizadas com essa finalidade. Além disso, o EEG tem sido utilizado no estudo dos sinais relacionados com ciclo sono-vigília, o que deu origem à polisonografia.

### 2.1. A Origem do sinal de EEG

A descrição da origem do sinal de EEG pode ser encontrada de forma bem detalhada em Niedermeyer (2004). Em geral, os eletrodos usados no EEG de escalpo são esparsos e grandes, fornecendo resolução espacial da ordem de centímetros (na clínica, 20 a 40 eletrodos são geralmente utilizados). Em compensação o EEG tem alta resolução temporal, permitindo medir atividades elétricas de eventos neuronais que acontecem na ordem de milissegundos.

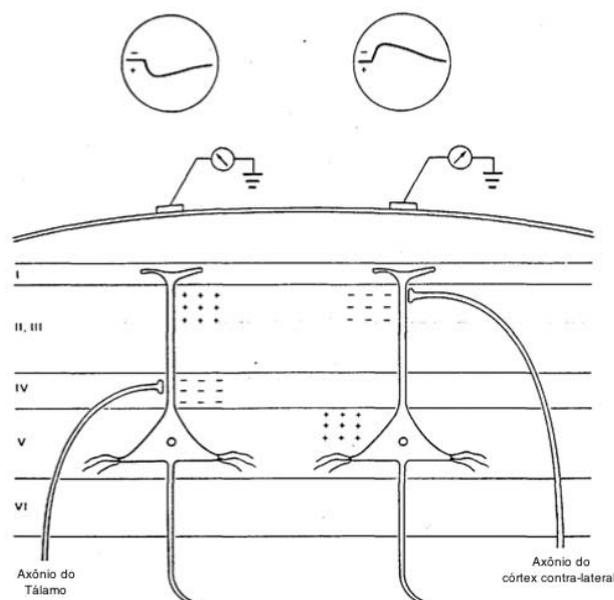
Como resultado da alta resistividade elétrica das camadas da cabeça (por exemplo, crânio, escalpo, fluido cérebro espinhal e cérebro) e da distância dos eletrodos de escalpo para os neurônios, apenas grandes populações de neurônios são capazes de gerar potencial de campo elétrico intensos o suficiente para serem detectados pelo EEG de escalpo. É de conhecimento que os potenciais de ação podem ser de alta amplitude mas eles têm duração curta (1-2ms). Assim, o disparo

sincronizado de potenciais de ação de neurônios vizinhos é pouco provável. Acredita-se, portanto, que os potenciais pós-sinápticos são os geradores dos campos de potencial extracelulares registrados pelo EEG. Apesar de terem menor amplitude, o intervalo de tempo é maior (10-250 ms) e permite somar a atividade de neurônios vizinhos que disparam sincronamente. Em outras palavras, o EEG pode ser pensado como um filtro passa baixa da atividade neuronal, o que explicaria a estrutura 1/f do espectro de EEG. Além de ter mais ou menos atividade sincronizada, os neurônios necessitam de uma configuração espacial específica para ter um sinal de EEG de escalpo mensurável. As propriedades espaciais dos neurônios devem ser tal que a amplitude de cada potencial extracelular deve ser amplificada. As células piramidais são organizadas de forma que os eixos da árvore dendrítica são paralelos uns com os outros e ortogonais à superfície cortical. Essas células são dadas como as responsáveis por gerar os sinais registrados pelo EEG.

De acordo com os princípios fisiológicos da célula nervosa, o potencial de ação que chega a um terminal sináptico resultará no EPSP (*Excitatory PostSynaptic Potential*) ou Epsi (*Inhibitory PostSynaptic Potential*), dependendo do tipo de sinapse (excitatória ou inibitória), e são causados por um movimento ativo de íons através da membrana neuronal. A localização e tipo de entrada sináptica determina o sinal dos potenciais medidos na superfície do EEG (Figura 6).

Nas células piramidais do córtex cerebral, a maior parte dos contatos sinápticos excitatórios (EPSP) de entrada ocorre nos dendritos apicais. Na figura 6, podemos observar EPSP sendo gerados no soma e nos dendritos apicais de células piramidais. As sinapses excitatórias nos dendritos apicais geram um influxo de íons positivos para o neurônio pós-sináptico tendo como medida um potencial pós-sináptico extracelular com polaridade negativa. A diminuição dos íons positivos extracelulares nos dendritos apicais promove a redistribuição desses íons positivos no lado intracelular. Posteriormente íons de carga positiva tornam-se disponíveis no meio extra-celular do soma e dendritos basais, resultando em potencial extracelular com polaridade positiva. O resultado é a criação de um dipolo elétrico orientado perpendicularmente à superfície cortical com o pólo negativo mais próximo da superfície cortical. A polaridade registrada no EEG de escalpo será, então, negativa. Na mesma figura, podemos observar a mudança de polaridade no sinal de EEG de

escalpo se o EPSP ocorre no soma. Neste caso, a polaridade é invertida e o sinal medido pelo EEG terá polaridade positiva. De forma geral, a polaridade medida no sinal de EEG dependerá do tipo de sinapse (EPSP/IPSP) e da respectiva localização espacial no neurônio.

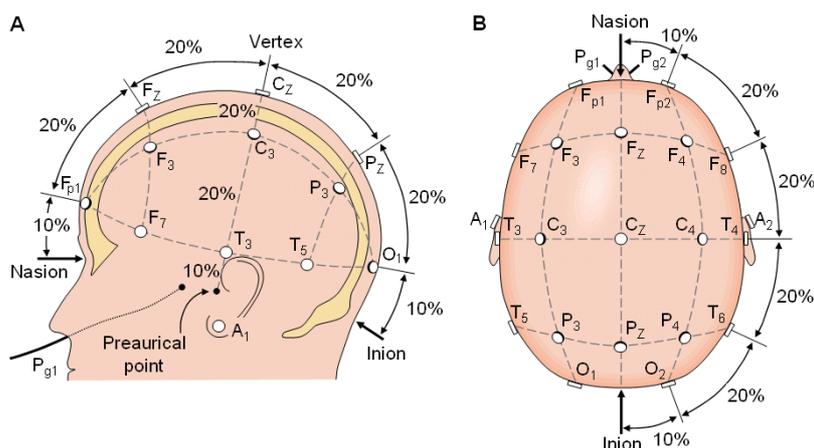


**Figura 6.** Potenciais de EEG resultantes do EPSP no soma (esquerda) e nos dendritos apicais (direita) de neurônios piramidais. Relação entre polaridade dos potenciais de superfície e local dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (figura modificada de Martin, 1991).

## 2.2. Registro do EEG

Quando áreas corticais estão simultaneamente ativas, diferenças de potenciais são geradas entre eletrodos posicionados sobre a superfície de escalpo. O EEG registra essas diferenças de potencial como função do tempo. A figura 8.c apresenta um intervalo de 10s de EEG. As séries temporais representam a diferença de potencial de cada eletrodo com relação ao eletrodo de referência.

Tipicamente, os eletrodos são dispostos espacialmente sobre o escalpo de acordo com o sistema internacional 10-20 (Malmivuo & Plonsey, 1995). A posição dos eletrodos são encontradas pela divisão de uma linha entre *inion* e *nasion*, e outra linha entre pontos pré-auriculares esquerdo e direito, seguindo intervalos que são 10% ou 20% do comprimento original, como ilustrado na figura 7, em que cada eletrodo recebe uma legenda. A fixação dos eletrodos no couro cabeludo se dá por meio de uma pasta condutora eletrolítica, a fim de diminuir a resistência de contato.



**Figura 7.** Representação do sistema internacional 10-20 para a colocação dos eletrodos sobre o escalpo. (Figura de Malmivuo & Plonsey, 1995).

Equipamentos de aquisição de EEG modernos registram o sinal de EEG de forma discreta e com armazenamento digital. A taxa de amostragem típica varia entre 100 Hz e 1KHz no EEG de escalpo para a clínica.

Os artefatos que incidem sobre o EEG podem ser de duas fontes distintas: (a) Eletrofisiológicas: atividade elétrica do coração, movimentos musculares, potencial dos olhos, e outros; (b) Não fisiológicos: Interferência da rede elétrica, movimentação dos cabos dos eletrodos, instabilidade mecânica da fixação dos eletrodos, e outros.

Os artefatos de músculo são difíceis de serem removidos mas podem ser evitados posicionando o paciente em condição confortável e relaxada. Os artefatos de movimento dos olhos são facilmente detectados e diferenciados e nem sempre são um problema nas análises.

Dentre os artefatos não fisiológicos, o mais importante é proveniente da rede elétrica que pode ter frequência de 50 ou 60Hz. Uma maneira de se reduzir esse tipo de artefato, é realizar o aterramento do sistema de EEG. No entanto, o procedimento mais utilizado é realizado com a aplicação de filtros *notch*, que permite remover componentes de determinada frequência escolhida. Além desse filtro, os filtros passa-baixa, passa-banda e passa alta podem ser aplicados com objetivo de remover frequências indesejáveis.

### 3. Aquisição Simultânea de EEG-fMRI

A investigação do cérebro humano tem sido desafiadora para a ciência e motivado o desenvolvimento de uma grande diversidade de técnicas que compartilham diferentes informações das funções cerebrais. A vasta maioria de tais estudos são baseados no uso de uma única técnica isoladamente. Entretanto, nos últimos anos, houve grande esforço para realização de abordagem integrativa e multimodal. Em particular, a EEG e a fMRI tem sido combinadas com sucesso para associar a alta resolução temporal dos padrões bioelétricos detectados pelo EEG, à boa resolução espacial derivada da fMRI.

A técnica de EEG-fMRI pode ser integrada, basicamente, de duas formas: a abordagem assimétrica e a abordagem de fusão simétrica (Danizeau *et al.*, 2007). A integração assimétrica consiste no uso da informação de uma modalidade como restrição para a outra. Brevemente, assim como a informação temporal do sinal de EEG pode ser usada como informação *a priori* para construção do modelo de fMRI (Benar *et al.*, 2002, Sato *et al.*, 2010), a informação espacial da fMRI pode ser usada como variável preditora no problema inverso de EEG (Ou *et al.*, 2009). Enquanto a abordagem assimétrica usa um sinal de preferência como restritor, a fusão de dados simétricos usa modelos que conectam os sinais de EEG e fMRI de modo a extrair características de ambas as modalidades (Daunizeau *et al.*, 2007).

Historicamente, a primeira aquisição simultânea de EEG-fMRI objetivou estudar pacientes com epilepsia (Ives *et al.*, 1993). Entretanto, novas áreas de interesse como a dor (Christmann *et al.*, 2007) e pesquisas com anestesiologia tem recebido atenção nos últimos anos. Além de aplicações clínicas, esses métodos têm sido usados para investigar a atividade cerebral espontânea (ritmos delta, teta, alfa e gama) (de Munck *et al.*, 2007; Goldman *et al.*, 2002, Makiranta *et al.*, 2004), as rede de modo padrão (termo original do inglês, *default mode network*) (Laufs *et al.*, 2003b) e potenciais evocados (Bonmassar *et al.*, 1999).

Neste capítulo, vários aspectos relevantes da técnica de EEG-fMRI serão descritos, focando sobre a natureza dos sinais neurofisiológicos e dificuldades para integrar sinais elétricos e hemodinâmicos derivados de ambas as técnicas. Posteriormente, estratégias do estado da arte relacionado à correção de artefatos e

análises de sinais serão abordados. Finalmente, apresentaremos como é possível usar a EEG-fMRI no estudo em epilepsia.

### 3.1. Relação entre o Sinal de EEG e fMRI

Quando modalidades funcionais são combinadas, é essencial que todos os sinais relacionem o mesmo fenômeno fisiológico básico. É bem conhecido que o EEG está correlacionado com o potencial de campo local (*Local Field Potencial*, LFP<sup>22</sup>) no cérebro humano. Embora a técnica BOLD-fMRI tenha sido usada por mais de uma década, apenas recentemente a correlação entre a atividade elétrica neuronal e efeito BOLD foi demonstrada experimentalmente, pelo mapeamento da área visual primária (V1) de macacos anestesiados e acordados usando eletrofisiologia e fMRI simultâneo (Goense e Logothetis, 2008; Logothetis *et al.*, 2001). Estes e mais estudos têm mostrado relação relativamente linear entre a resposta hemodinâmica, atividade elétrica de disparo (*spiking activity*) e LFP em diferentes áreas cerebrais de humanos e não humanos (ratos, gatos e macacos) (Heeger *et al.*, 2000; Mukamel *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2002). Embora a MUA (*Multi Unit Activity*<sup>23</sup>) e a LFP contribuam significativamente para o sinal BOLD, o último apresenta resposta adicional sustentada, mantida durante toda a apresentação do estímulo (Logothetis, 2001). Outros autores também tem relatado resultados similares usando vários métodos e mapeando diferentes áreas cerebrais (Rauch *et al.*, 2008; Viswanathan e Freeman, 2007).

### 3.2. Aquisição Simultânea de EEG-fMRI: Segurança e Métodos

A aquisição simultânea de EEG-fMRI tem muitos desafios técnicos e de segurança que devem ser considerados e superados antes de sua implementação. De fato, artefatos (tanto na MRI quanto nos traçados de EEG) e danos aos tecidos podem surgir como resultado da natureza elétrica dos sinais de EEG.

O primeiro aspecto relevante está relacionado à quantidade de energia de radiofrequência depositado sobre os fios dos eletrodos e possíveis laços durante a

---

<sup>22</sup> O potencial de campo local é caracterizado por baixas frequências (<300 Hz) e refletem potenciais pós-sinápticos.

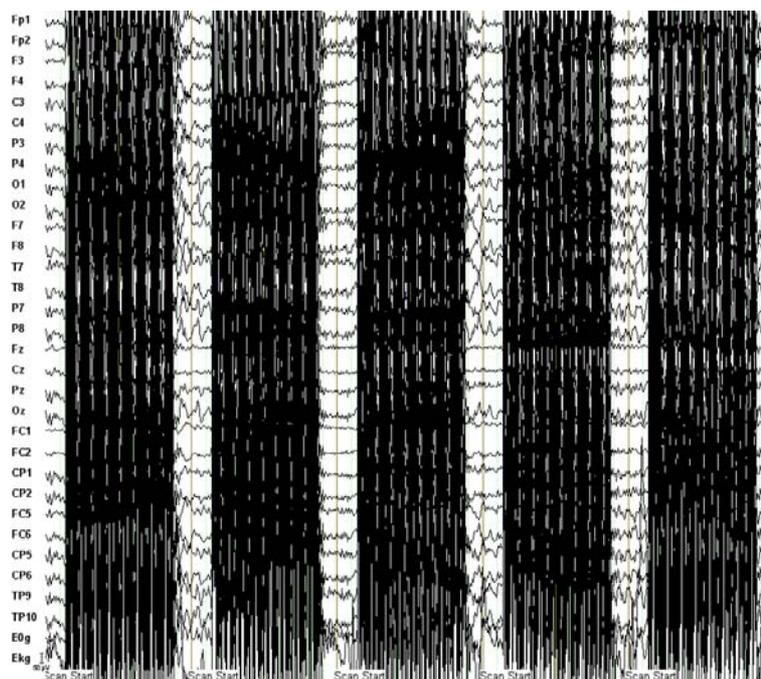
<sup>23</sup> A atividade multi-unitária é caracterizada por altas frequências (>400Hz) e reflete potenciais de ação em uma população neuronal.

aplicação dos gradientes de campo magnético, necessários para a geração das imagens de RM. De acordo com a lei de Faraday, qualquer mudança temporal no fluxo magnético pode induzir correntes elétricas nos eletrodos e seus cabos (Lemieux et al., 1997), e que por sua vez pode fluir pelo tecido, causando estimulação neuronal e/ou aquecimento. Portanto, apenas eletrodos e cabos não-ferromagnéticos devem ser usados: tipicamente os cabos são confeccionados de fibra de carbono e eletrodos de Ag/AgCl ou ouro. Ademais, todas as placas de eletrodos devem ter resistências que limitam a passagem da corrente elétrica com resistividade entre 5 e 15 KOhms (Ives et al., 1993; Lemieux et al., 1997). Segundo, é necessário reduzir a quantidade de artefato induzido nos traçados de EEG. Basicamente, tais artefatos são provenientes de três diferentes fontes: movimento do material condutor, gradientes RM e artefatos de pulso.

Qualquer movimento dos eletrodos ou mudança no campo magnético em torno dos cabos induzirá correntes elétricas que contaminarão e eventualmente irão obscurecer o sinal de EEG de interesse. Artefatos de movimento podem ocorrer como um resultado do movimento de cabeça, movimento fisiológico (vascular e respiratório) e/ou estar relacionados aos movimentos de partes do equipamento de ressonância, como as bombas criogênicas e sistema de gradientes (Benar *et al.*, 2003). Artefatos de gradiente (AG) aparecem, novamente, como resultado da lei de Faraday. O AG tem amplitude significativa (acima de muitos mV) comparado com sinais fisiológicos de EEG e induz componentes de altas frequências nos traçados (Allen *et al.*, 2000). Como o AG contém componentes de alta frequência, geralmente são necessárias taxas de amostragem relativamente altas (tipicamente de 5 kHz), para capturar esses sinais adequadamente (Allen et al., 2000). A amplitude do AG no EEG é proporcional à área do eletrodo e à taxa de mudança do fluxo magnético que perpassa o eletrodo. Allen *et al.* (2000) calcularam que para a taxa de  $125 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}$  e área de  $100 \text{ cm}^2$  de um eletrodo localizado a 0.2 m do centro do equipamento de RM, o AG induzido é da ordem de  $\pm 250 \text{ mV}$ . Desse modo, é recomendado que o equipamento de EEG utilizado tenha faixa dinâmica ampla para registrar o sinal sem sofrer saturação. Além disso, a instrumentação de EEG deve ter resolução adequada, geralmente 16 bits (Mulert et al, 2010).

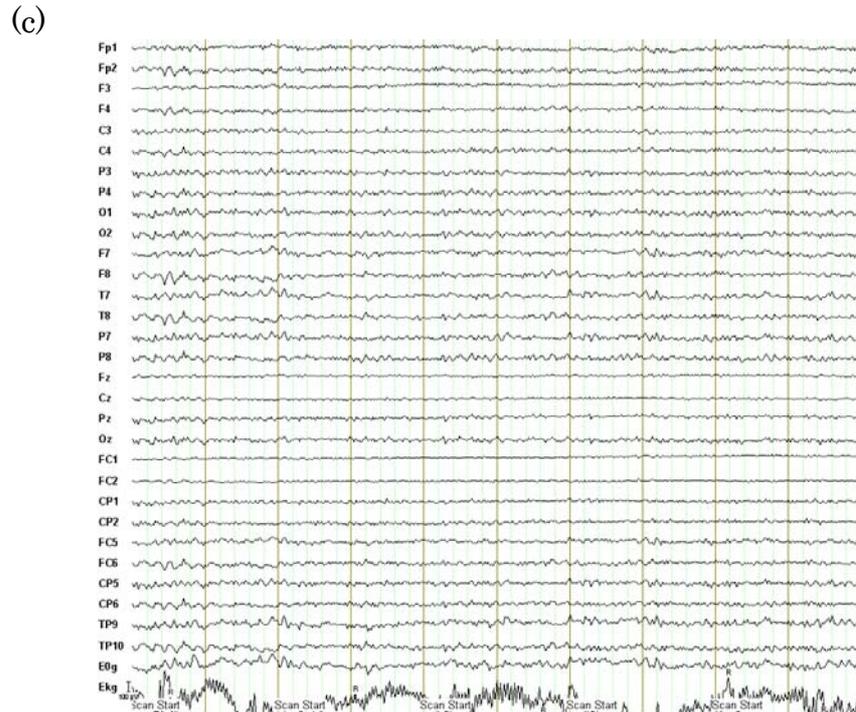
Mesmo com a otimização da configuração do equipamento de EEG para medidas de EEG-fMRI, artefatos são comuns nesse tipo de medida. A figura 8 ilustra um exemplo típico do registro contínuo de EEG dentro do aparelho de RM durante uma sessão fMRI. Note a evidente contaminação pelo AG nos traçados de EEG (Fig. 8a).

(a)



(b)





**Figura 8.** (a) Sinal de EEG registrado durante a aquisição de dados fMRI. “Scan Start” marcam o início de cada aquisição fMRI. (b) Depois da correção de artefato de gradiente usando o algoritmo de subtração de artefato médio (AAS). Artefatos de pulso são visíveis (veja as setas) na maioria dos canais de EEG e com fase deslocada com respeito ao sinal R no ECG. (c) Mesmo segmento dos traçados depois da correção do artefato de pulso e gradientes.

Sem o devido processamento de sinal computacional não é possível obter registros de EEG significativos. A abordagem padrão de correção é baseada no algoritmo da subtração do artefato médio (*average artifact subtraction*, AAS) (Allen *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 1998; Benar *et al.*, 2003; Grouiller *et al.*, 2007; Niazy *et al.*, 2005; Wan *et al.*, 2006). O princípio básico do método AAS é baseado em similaridade. Por exemplo, a natureza repetitiva do artefato, e a ausência de sua correlação com sinais fisiológicos de interesse. Cada época pode ser identificada localizando-se o início da fatia ou volume de aquisição (indicado como “Scan Start” na Figura 8b). A média das épocas permite criar um modelo do artefato para cada canal, que pode ser subtraído dos dados possibilitando recuperar o sinal fisiológico de interesse. Para reduzir os artefatos de aquisição de imagem residuais, o cancelamento de ruído adaptativo é aplicado (Allen *et al.*, 2000) seguido da redução da taxa de amostragem para 250Hz. A figura 8c mostra um intervalo de EEG representativo depois da redução dos artefatos usando o método AAS.

Outro importante artefato surge na forma de sinais periódicos de baixa frequência, que contamina a maioria dos canais de EEG: são os chamados artefatos de pulso ou cardiobalísticos (BCG<sup>24</sup>). A origem exata do BCG é ainda desconhecida mas é causada provavelmente pela expansão e contração dos vasos do escalpo, associado ao ciclo cardíaco (Allen *et al.*, 1998; Grouiller *et al.*, 2007, Ives *et al.*, 1993). A pulsação do sangue nos vasos movem os eletrodos (ou cabos), levando a indução de correntes elétricas significativas (10–100 $\mu V$ , Allen *et al.*, 1998). A figura 8b retrata um exemplo de artefatos de pulso periódicos.

Diferentemente do AG, remover o artefato BCG é ligeiramente mais difícil uma vez que a periodicidade não é completamente regular, e está associada à variabilidade da frequência cardíaca. Além disso, a amplitude do sinal BCG e morfologia varia entre canais de EEG e pode diferir entre batimentos. Apesar da variedade de métodos propostos para reduzir esses artefatos (Allen *et al.*, 1998; Benar *et al.*, 2003; Srivastava *et al.*, 2005), o AAS é ainda alternativa relativamente eficiente. A figura 8c apresenta os resultados depois da correção de AG e BCG usando AAS.

O uso da abordagem AAS para promover a correção de artefato de pulso baseia-se sobre a detecção de cada início do ciclo cardíaco no canal de eletrocardiograma (ECG) de forma semi-automática (modelo e episódios de ECG identificados automaticamente, mas subseqüentemente inspecionados) usando critério de amplitude e correlação cruzada. O atraso entre os episódios de ECG e o artefato cardiobalístico (nos canais de EEG) foram determinados usando *global field power*. Como resultado, um modelo promediado é utilizado para a subtração de cada artefato ao longo da série. Apesar da abordagem AAS ter se mostrado útil na correção do artefato BCG, assim como para o AG, quando há suspeitas de movimento do sujeito ou quando os eventos cardíacos são difíceis de serem detectados, abordagens mais sofisticadas são aconselhadas (Grouiller *et al.*, 2007).

A principal aplicação clínica atual das técnicas de EEG-fMRI é a inspeção de eventos neuropatológicos decorrentes da epilepsia.

---

<sup>24</sup> Do inglês, *ballistocardiogram*.

### 3.3. Epilepsia: Conceito e Classificação

#### 3.3.1. Conceito

A epilepsia é um conjunto de distúrbios neurológicos crônicos caracterizados por manifestações paroxísticas espontâneas recorrentes cuja manifestação clínica é a crise epiléptica. A crise epiléptica é uma ocorrência transiente dos sinais e/ou sintomas devido a atividade neuronal excessiva, hipersincrônica e anormal de neurônios localizados predominantemente no córtex cerebral (Fisher et al., 2005). Este conceito permite diferenciar das crises pseudo-epilépticas. De fato, varias condições médicas podem se manifestar como crises mas apenas uma parte delas é devida a epilepsia. As crises pseudo-epilépticas (CPE) podem ser confundidas com epilepsia devido a semelhança das manifestações comportamentais, mas não são conseqüentes das descargas cerebrais anormais, podendo ter origem fisiogênica (CPEF) ou psicogênica (CPEP). As CPEF são causadas por uma interrupção súbita da função cerebral, de um distúrbio metabólico como profunda hipoglicemia ou hiponatremia, ou isquemia da arritmia cardíaca. Enquanto que as CPEP são resultados de conflitos de *stress* psicológico ou traumas emocionais (Gates et al., 1993).

O período durante as crises é conhecido como estado ictal, enquanto que entre as crises denomina-se estado interictal.

#### 3.3.2. Classificação

Em 1981 a comissão de classificação e terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia, do inglês *International League Against Epilepsy* (ILAE), propôs uma classificação para a epilepsia e que tem sido usada em todo o mundo:

1) crises parciais: quando o fenômeno epiléptico tem origem em uma determinada área cerebral, com ou sem sintomatologia específica, com atividade eletroencefalográfica restrita. Podem ser:

a) crises parciais simples: quando não há comprometimento do estado de consciência. As crises parciais simples são ainda subdivididas de acordo com

suas manifestações clínicas: motora, sensoriais, autonômicas e psíquicas. Essas manifestações clínicas são geralmente referidas como auras”.

b) crises parciais complexas: quando alterações do estado de consciência são observadas. As crises complexas podem ser primariamente complexas ou evoluir a partir de crises parciais simples.

2) crises generalizadas: quando o fenômeno epiléptico acontece de maneira difusa por todo o cérebro, sem evidências de localização. Podem ser primariamente generalizadas ou surgir como progressão de crises parciais simples ou complexas. Exemplos de crises primariamente generalizadas são as crises generalizadas tonico-clônicas (no passado era chamada de Grande Mal) e as crises do tipo ausência (Pequeno Mal).

As epilepsias focais e generalizadas podem ainda ser classificadas em sintomáticas, idiopáticas ou provavelmente sintomáticas (Engel et al., 2001). As epilepsias sintomáticas são aquelas com lesões anatômicas ou histológicas detectáveis, por exemplo, neoplasias ou malformações. Quando a disfunção primária da epilepsia sintomática não é detectada ela é chamada de provavelmente sintomática<sup>25</sup>. As epilepsias idiopáticas não possuem fonte endógeno ou exógeno específica no desencadeamento do processo epileptogênico. Com avanços da pesquisa genética, sabe-se que a maioria das epilepsias idiopáticas são causadas por mutações genéticas (Steinlein, 2004).

Com os avanços da ciência, em especial da neuroimagem, neurofisiologia e genética, a classificação da ILAE vem sendo modificada para permitir maior abrangência e aplicabilidade clínica (Rosenow & Luders, 2001).

### 3.4. Epidemiologia e Etiologia

Devido a fatores como alta prevalência (1-3% da população mundial), gravidade e impacto socioeconômico, as pesquisas científicas em epilepsia tem adquirido um caráter prioritário nas políticas de saúde pública. A prevalência é estimada em 5 a 10 casos para cada 1000 pessoas em países desenvolvidos, devendo ser maior em países em desenvolvimento (Hauser, 1998). A incidência de novos

---

<sup>25</sup> O termo criptogênico era anteriormente aplicado.

casos é estimada em aproximadamente 30-50/100.000 pessoas por ano. Uma das principais causas para a maior incidência de epilepsias em países em desenvolvimento é a maior exposição da população de patologias que podem levar a epilepsia como, por exemplo, a neurocisticercose, meningite entre outras.

O quadro epiléptico pode ser desencadeado por diversos fatores, entretanto podemos diferenciar duas categorias etiológicas básicas: a) distúrbio epileptogênico específico, que gera epilepsia em indivíduos susceptíveis; b) fatores precipitantes, que são perturbações endógenas ou exógenas (Engel, 1995). Os distúrbios epileptogênicos específicos podem ser traumas cerebrais, infecções do sistema nervoso central, malformação vascular, neoplasias, malformação congênita e anormalidades genéticas ou tumores. É importante observar, que nem todas as pessoas com a mesma patologia cerebral desenvolvem a condição epiléptica. Uma possível explicação é que aqueles que desenvolvem a doença tem maior vulnerabilidade por conta de processos bioquímicos ou alterações na neurotransmissão. Dentre os fatores que podem desencadear crises ocasionais em pessoas com epilepsia estão o consumo de álcool, febre e privação de sono.

### 3.5. Descarga Epiléptica Interictal

A manifestação mais dramática da epilepsia é a crise, chamada de estado ictal. As descargas epilépticas interictais (*Interictal Epileptic Discharge - IED*) são as descargas neuronais que ocorrem entre as crises. Apenas 1% das pessoas não epilépticas tem descargas enquanto 60-90% dos pacientes com epilepsia têm descargas no EEG (Shaul et al., 1998).

As IEDs tem características morfológicas que podem ajudar a distinguir de outro fenômeno eletrográfico similar. A IED (ponta, onda aguda, onda lenta<sup>26</sup>) é uma onda assimétrica, usualmente é seguida por uma onda de baixa frequência, geralmente bi-, tri- ou multifásica, e diferente na duração da atividade de base (Gloor et al., 1977). O EEG pode ajudar a distinguir as duas maiores categorias da atividade epileptiforme: 1) As descargas focais indicam que a epilepsia vem de uma área focal; 2) descargas generalizados (ou ponta e complexos onda lenta<sup>27</sup>) indicam

---

<sup>26</sup> Do inglês *Spike*: ponta; *Sharp wave*: onda aguda; *Slow wave*: onda lenta.

<sup>27</sup> Do inglês *Polyspike-wave*

processos de epilepsia generalizada (Shaul et al. ,1998).

A identificação de IED que são eventos transientes observados no EEG de pacientes com epilepsia, são divididos de acordo com sua morfologia, como segue (de Curtis e Avanzini, 2001): ponta (sinais transientes rápidos com duração menor de 70 ms com um pico eletronegativo); onda aguda (sinal transiente com duração aproximada de 70-120 ms, com um pico agudo); complexo ponta-onda lenta (consistindo de uma ponta seguido por uma onda lenta), e complexo poliponta-onda (também chamado de múltiplo-ponta-e-onda-lenta, mesmo que complexo ponta-e-onda-lenta, mas com duas ou mais pontas associadas com uma ou mais ondas lentas). As IEDs podem ocorrer isoladamente ou em breves trens de descarga (*bursts*).

As descargas focais usualmente são isoladas como ondas agudas ou pontas, e são muitas vezes associadas com ondas lentas acometendo apenas um hemisfério. No caso contrário, descargas generalizadas, usualmente são compostas por ponta-onda ou complexo polipontas-onda, envolvendo ambos os hemisférios.

### 3.6. Mecanismos Neurais Básicos das Descargas Epileptiformes

No nível neural intracelular, as descargas epileptiformes focais são associados com alteração paroxística despolarizante (*Paroxysmal Depolarization Shift* - PDS). Um PDS é uma despolarização da membrana, similar ao EPSP, mas de alta amplitude (20-30 mV) e de longa duração (50-100ms) com um predomínio trem de potencial de ação de alta frequência. É seguido por uma hiperpolarização de 1-2 segundos. A descarga neuronal cortical é um evento de campo de superfície devido ao PDS simultâneo de muitos neurônios. A onda lenta que segue a descarga é devido a hiperpolarização que ocorre depois do PDS.

Alguns tipos de neurônios, como CA3 no hipocampo, podem produzir trens espontâneos de potencial de ação, mesmo sem a entrada de sinapses. Este tipo de comportamento pode estar envolvido na iniciação do PDS. Quando um número suficiente de neurônios experimentam um PDS próximo a superfície, isto pode ser visível no escalpo de EEG como uma descarga neuronal.

### 3.7. Avaliação Pré-cirúrgica

Aproximadamente 9% de todos os pacientes com epilepsia sofrem de síndromes de epilepsia focal refratária (Rosenow & Luders, 2001) e aproximadamente metade de tais pacientes são potenciais candidatos para o tratamento cirúrgico. Dependendo da especificidade da síndrome epiléptica e da eficiência de definir e remover a zona epileptogênica, o tratamento cirúrgico para epilepsia tem sido um importante e efetivo modo de controlar as crises. Grandes centros de epilepsia tem relatado uma taxa média de 60% dos pacientes submetidos a cirurgia que ficaram livres das crises (Engel., 1993).

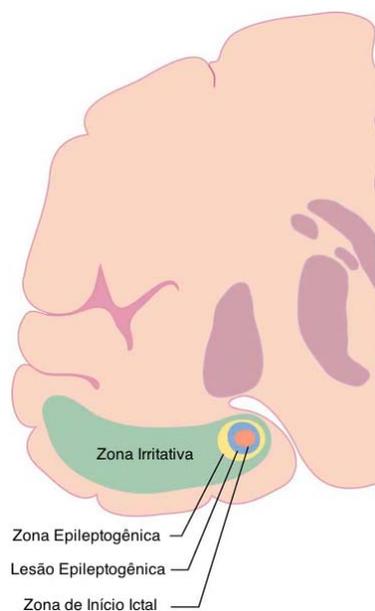
O tratamento cirúrgico é recomendável e tem sido o principal meio de diminuir ou eliminar a crise epiléptica nas epilepsias focais refratárias, que inclui a epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) considerada a forma mais comum e a mais resistente aos medicamentos. O advento do monitoramento de vídeo-EEG, avanços de neuroimagem, a ressonância magnética nuclear (RMN) quantitativa, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitron (PET), magnetoencefalografia (MEG) e colocação estereotáxica de eletrodos invasivos tem contribuído no entendimento das epilepsias. Mais ainda, a convergência de informação proveniente dessas técnicas aumenta a precisão da localização da região epileptogênica e tem incrementado o número de pacientes submetidos a cirurgia ablativa.

Existem muitos tipos de procedimentos cirúrgicos disponíveis. A cirurgia cortico-amigdalohipocampectomia é mais utilizada e tem sido aplicada no tratamento da epilepsia do lobo temporal. As outras compreendem ressecções corticais extra temporais, lesionectomias, hemisferectomia, calosotomia e transecção subpial múltipla (Engel, 2001). É importante observar que no lobo temporal existem duas síndromes com características clínicas e eletrofisiológicas distintas: a epilepsia temporal mesial que se origina no hipocampo, a amígdala e o giro parahipocampal e a epilepsia temporal neocortical.

Na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia focal refratária deve-se esclarecer ao menos três aspectos fundamentais: localização e extensão da zona

epileptogênica; possível impacto da cirurgia no estado cognitivo e emocional do paciente; possível impacto da cirurgia na situação social do paciente.

A localização e extensão da zona epileptogênica (ZE) é muito importante, uma vez que o principal objetivo da cirurgia epiléptica ablativa é a ressecção da ZE com preservação do córtex eloqüente. A ZE, entretanto, é um conceito teórico que descreve a área do córtex anormal necessária e suficiente para a geração das crises, no qual a completa ressecção ou completa desconexão resulta na eliminação da crise. Assim, se o paciente está livre das crises depois da cirurgia, é possível concluir que a ZE foi incluída na ressecção com sucesso. Não há atualmente modalidade de diagnóstico disponível que pode ser aplicada para medir a ZE diretamente. Entretanto, a localização e extensão da área pode ser elucidada indiretamente pelo uso de informação da semiologia clínica, EEG (ictal e interictal, e em alguns casos intracraniano), vídeo-EEG, testes psicológicos e neuroimagens. Estas ferramentas de diagnóstico definem diferentes zonas corticais: zona sintomatogênica, zona irritativa, zona de início ictal, zona de *déficit* funcional e lesão epileptogênica. Cada zona fornece informação sobre a localização e extensão da ZE. Para o sucesso da cirurgia, as várias áreas definidas usualmente necessitam convergir para uma particular região (Figura 9).



**Figura 9.** As diferentes zonas na avaliação pré-cirúrgica (modificado de Dinner et al., 1998)

O principal alvo da avaliação pré-cirúrgica é identificar a zona de lesão e zona de início ictal. Entretanto, como veremos a seguir, a ressecção destas zonas

isoladamente podem não levar a interrupção das crises e o estudo das outras zonas exercem um papel importante na definição e sucesso da localização e extensão da zona epileptogênica.

A zona sintomatogênica é a área cortical que produz os sintomas ictais típicos do paciente. É importante observar que a zona sintomatogênica e a ZE podem ser distintas, isto é, as crises podem começar em uma região com nenhum sintoma clínico e então se propagar para outras regiões onde os sintomas são produzidos.

A zona de início ictal é a região cortical onde a crise realmente inicia. Pode ser maior, menor ou coincidir com a zona epileptogênica. É a área cuja retirada é fundamental ao controle de crises no pós-operatório, mas não suficiente para a extinção das crises. Existem dois métodos diferentes para conseguir mapear essa região: registros de EEG ictal e SPECT ictal. O vídeo-EEG permite correlacionar a atividade elétrica cerebral com a conduta do paciente durante o evento ictal. O SPECT ictal fornece informação da propagação da crise, que não necessariamente se sobrepõe com a área onde a crise se origina. Isso se deve porque o método mostra apenas as áreas ativas no momento que o isótopo chega na região cerebral. Apesar da baixa resolução espacial, o SPECT mede o fluxo sanguíneo cerebral e permite comparar entre estado ictal e interictal. Em geral, o SPECT ictal é usado para complementar a informação do EEG de escalpo para a colocação de eletrodos intracranianos.

Lesão epileptogênica é a lesão estrutural visível com as técnicas de neuroimagem e responsável pela geração da crise. A técnica de RMN permite visualizar a esclerose mesial temporal, malformações vasculares e do desenvolvimento cortical, tumores e cicatrizes pós-traumáticos. Por meio de métodos computacionais a esclerose hipocampal pode ser detectada utilizando mudanças no sinal ou morfologia (Cendes, 1997). É importante observar que nem todas as lesões identificadas nos pacientes são epileptogênicas. O monitoramento de vídeo-EEG pode auxiliar na identificação dessas regiões.

Zona de Déficit Funcional são aquelas que mostram um funcionamento anormal no estado interictal. Existem várias técnicas para definir a localização e

extensão desta zona como o exame neurológico, avaliação neuropsicológica, Teste amital sódico (Teste Wada) e neuroimagens funcionais, como a PET<sup>28</sup> e SPECT. Recentemente, a fMRI tem sido proposta para mapear o córtex eloqüente de forma não invasiva, isto é, partes do cérebro cuja remoção levará a déficit funcional (Araujo et al., 2006; Springer et al. 1999). A relação com a zona epileptogênica é complexa, mas a concordância com outras zonas descritas pode ajudar a lateralização e localização.

A zona irritativa é a área cortical capaz de gerar as descargas epilépticas interictais (*Interictal Epileptiform Discharge* - IED) no EEG. Apesar da conexão entre atividade ictal e interictal ainda não ser clara, vários trabalhos indicam que a extensão de tecido envolvido na atividade interictal parece fornecer um bom indicativo da atividade epiléptica. É possível supor que a zona irritativa forneça uma indicação de regiões cerebrais com um limiar mais baixo para a geração da crise que podem ser significativas para o início da crise. Uma aplicação prática e importante das IEDs está na lateralização da zona epileptogênica. Achados mostram que a lateralização promovida pela atividade interictal é concordante e correlacionada com as anormalidades estruturais encontradas nas imagens anatômicas, cujo procedimento cirúrgico teve sucesso (Gilliam et al. 1997).

Apesar de todas as ferramentas de diagnósticos disponíveis, um número significativo de pacientes não é submetido ao tratamento cirúrgico como uma consequência da dificuldade para se delinear corretamente a ZE. Portanto, o desenvolvimento de novas estratégias deverá ajudar a melhorar a decisão cirúrgica na epilepsia. O EEG-fMRI simultâneo tem emergido como uma potencial ferramenta no auxílio ao diagnóstico, uma vez que a atividade interictal é um importante aspecto da avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia. De um lado, o EEG fornece a alta resolução temporal necessária para detectar as descargas epileptiformes, de outro a fMRI possui alta resolução espacial para localizar a zona irritativa (ZI).

A avaliação do pós operatório tem como objetivo avaliar se o paciente ficou livre das crises epilépticas ou se ainda permanece com estas. O seguimento das

---

<sup>28</sup> A PET permite estudar a diminuição do metabolismo usualmente associado com a atividade interictal.

crises segue a classificação de Engel (Engel et al., 1993; Tabela 2) que atribui uma classe, que varia de I a IV, dependendo do grau de melhora do paciente.

**Tabela 2.** Classificação de Engel

Classe	Definição
I	Livre de crises incapacitantes <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Completamente livre desde a cirurgia;</li> <li>B. Crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia;</li> <li>C. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes por pelo menos 2 anos;</li> <li>D. Crises generalizadas com descontinuidade de DAE apenas.</li> </ul>
II	Crises incapacitantes raras <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Inicialmente livre de crises incapacitantes, mas ainda apresenta raras crises.</li> <li>B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia;</li> <li>C. Crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, mas crises raras nos últimos 2 anos.</li> <li>D. Apenas crises noturnas</li> </ul>
III	Melhora evidente <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Redução evidente das crises;</li> <li>B. Intervalos prolongados livre de crises somando mais de 50% do período de seguimento, mas inferior há 2 anos.</li> </ul>
IV	Sem melhora evidente <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Redução significativa das crises;</li> <li>B. Sem alteração evidenciada;</li> <li>C. Piora das crises.</li> </ul>

### 3.7.1. Relevância clínica da EEG-fMRI em epilepsia

A precisa localização espacial da atividade epiléptica continua sendo uma questão central no diagnóstico e tratamento da epilepsia. Muitos trabalhos tem reportado boa correspondência entre fMRI e EEG ou outras fontes de informação (MRI estrutural, registros intracranianos, SPECT, PET e resultado da cirurgia). Esses achados mostram o grande potencial que essa técnica pode fornecer no

mapeamento da zona irritativa de pacientes com epilepsia.

Outra forma de mapeamento e comparação é realizada entre exames independentes de fMRI e a localização de fontes pelo EEG (Bagshaw et al., 2006). Usando esta abordagem, Grova et al. (2008) apresentaram que, para a maioria dos pacientes, parte das respostas BOLD foram altamente concordantes com as fontes de EEG calculadas ao longo da duração da descarga. Novamente, a limitada sensibilidade do EEG de escalpo é um importante fator para ser considerado, uma vez que o sinal detectado é atenuado e distorcido pelos diferentes tecidos da cabeça como crânio e escalpo. Por exemplo, tem sido demonstrado que o EEG de escalpo detecta apenas 9% das descargas identificadas usando eletrodos intracranianos (Nayak et al., 2004).

Nesse sentido, a técnica de aquisição simultânea EEG-fMRI para a localização das fontes de atividade interictal está em processo de ser estabelecida como ferramenta clínica (Zijmans et al., 2007; Salek-Haddadi et al., 2006; Lemieux et al., 2008) e ictal (Salek-Haddadi et al. 2002; Tyvaert et al., 2009). Em estudos da atividade interictal, a contribuição clínica fundamental que a técnica de EEG-fMRI pode fornecer é na identificação da zona irritativa. Essa informação passa pelo melhor entendimento de como sinais de EEG de escalpo correlacionados com mudanças hemodinâmicas do sinal BOLD (Sato, et al., 2010) podem ajudar na melhor compreensão da epilepsia de pacientes individuais e na localização da zona epileptogênica, cuja identificação está diretamente relacionada com o sucesso da cirurgia ablativa.

Os primeiros estudos combinando EEG-fMRI em epilepsia foram tipicamente realizados com a técnica chamada *EEG-triggered fMRI* (Krakow et al., 1999, Seeck et al., 1998; Warach et al., 1996). Usando esta estratégia, o início da aquisição das imagens era realizada logo em seguida da verificação/detecção de uma descarga epileptogênica interictal (*Interictal Epileptiforme Discharge – IED*) observada visualmente no EEG. Por não ser influenciada por artefatos de gradiente durante a detecção das descargas, tinha a vantagem de preservar as séries temporais de EEG razoavelmente limpas entre os períodos de aquisição. Não obstante, esta abordagem tem algumas limitações (Seeck et al., 1998): apenas um

número limitado de imagens pode ser adquirido, no qual compromete a construção de um período de linha de base; o sinal de EEG durante a aquisição é perdido e, portanto, não é possível verificar a ausência de outros IEDs durante aquele período; ainda, é necessário ter um monitoramento *on-line* do EEG por um neurofisiologista treinado durante toda a sessão de aquisição.

O potencial promissor demonstrado por estes primeiros resultados impulsionou o desenvolvimento de ambos equipamentos de aquisição e algoritmos de redução de artefatos (Allen et al, 2000; Lemieux et al., 1997). O principal foco foi permitir o registro contínuo dos sinais de EEG e fMRI de forma a filtrar, *on-line* ou *off-line*, os artefatos adicionados nos traçados de EEG pela aquisição de RM, assim como ter imagens livres de artefatos do sistema de EEG.

### 3.8. Aspectos práticos do processamento de EEG-fMRI em epilepsia.

Usualmente, estudos têm selecionado apenas pacientes com alta frequência de IEDs observadas sobre o EEG de rotina. Apesar disso, há grande chance de não ocorrência de IEDs durante a sessão de EEG-fMRI. De fato, Al-Asmi e colaboradores (2003) e Salek-Haddadi e colaboradores (2006) observaram IEDs apenas em aproximadamente 50% dos pacientes selecionados ao passo que Lemieux e colaboradores (2008) observaram em 62%.

Depois da remoção de artefatos indesejados do EEG, a detecção das IEDs no EEG é uma etapa fundamental para o sucesso da técnica. Como consequência da baixa especificidade das estratégias de detecção automática (Wilson & Emerson, 2002), IEDs são usualmente marcados e classificados sobre a inspeção visual por um neurofisiologista treinado. O número e localização das IEDs é aleatório e não pode ser controlado, limitando a seleção de pacientes e estratégias de exploração.

Neurofisiologistas tendem a excluir descargas que não são claramente epileptiformes limitando, portanto, o número de IEDs marcadas (Flanagan et al., 2009). Com objetivo de melhorar a detecção de IEDs, muitos métodos computacionais alternativos têm sido desenvolvidos. Um método promissor é baseado na Análise de Componentes Independentes (ICA), o qual inclui informação de amplitude, duração e topografia da IED (Kobayashi et al., 1999). Além disso,

atividades epilépticas sub-limiáres podem ser consideradas e possibilitam aumentar o poder estatístico das análises de EEG-fMRI. Usando esta abordagem, Jann e colegas (Jann et al., 2008) apresentaram um aumento de sensibilidade da detecção de respostas BOLD, de 50% para 80% quando comparadas com a identificação manual.

Outro problema não menos importante está relacionado ao movimento inerente à crise, ou à longa duração desses exames, podendo diminuir a qualidade das imagens e levar a resultados com falsos positivos ou negativos nos mapas estatísticos. Por essas e outras questões, os estudos com atividade interictal tem sido mais comumente aplicados.

### 3.8.1. Processamento fMRI

Os trabalhos realizados para estudar epilepsia utilizando EEG-fMRI simultâneo têm aplicado ferramentas de análises convencionais de dados de fMRI (p.ex. GLM). Entretanto, é preciso observar que nos estudos com epilepsia o paradigma não é controlado, como o padrão de respostas a estímulos largamente usados na neurociência cognitiva. O número e a localização temporal das IEDs são aleatórias e podem estar próximas uma das outras impondo um viés na hipótese linear aplicada nas análises com o método GLM. A hipótese de linearidade assume que o efeito BOLD de dois estímulos com respostas BOLD sobrepostas no tempo é a simples soma dos efeitos das respostas individuais. De acordo com Glover (1999), estímulos com ITI menores de 4 s se tornam relevantes e comprometem a suposição de linearidade. Apesar de não haver estudos específicos sobre a não linearidade de respostas BOLD de IEDs, supõe-se que a ocorrência de IEDs com intervalos curtos, como os sugeridos, possam comprometer o poder estatístico do GLM. Finalmente, o escalpo de EEG é um marcador parcial da atividade epiléptica que está ocorrendo no cérebro.

O pré-processamento das séries temporais fMRI de estudos EEG-fMRI em epilepsia seguem etapas similares de pré-processamento da técnica fMRI convencional, usualmente envolvendo a correção de movimento, correção de tempo entre fatias e a aplicação de filtros espaciais e temporais. Entretanto, algumas observações devem ser consideradas.

### 3.8.1.1. Correção de Movimento e Suavização

As imagens EPIs são muito sensíveis ao movimento em estudos de fMRI convencional e é um problema ainda maior em estudos de longa duração necessários para aquisição de um número de IEDs suficientemente grande para análise estatística. Uma solução que deve ser sempre empregada consiste na imobilização da cabeça e fios de eletrodos que podem aumentar a qualidade dos dados de EEG e fMRI. O uso de uma almofada a vácuo ou suporte lateral podem ser opções eficientes para imobilizar a cabeça. É necessário observar que a aplicação dessas técnicas devem considerar o conforto do paciente, porque qualquer pressão ou ponto de irritação será causa de movimento indesejado. A imobilização dos fios de EEG também pode ser uma fonte de artefatos e alcançada com o uso de sacos de areia (Benar et al., 2003).

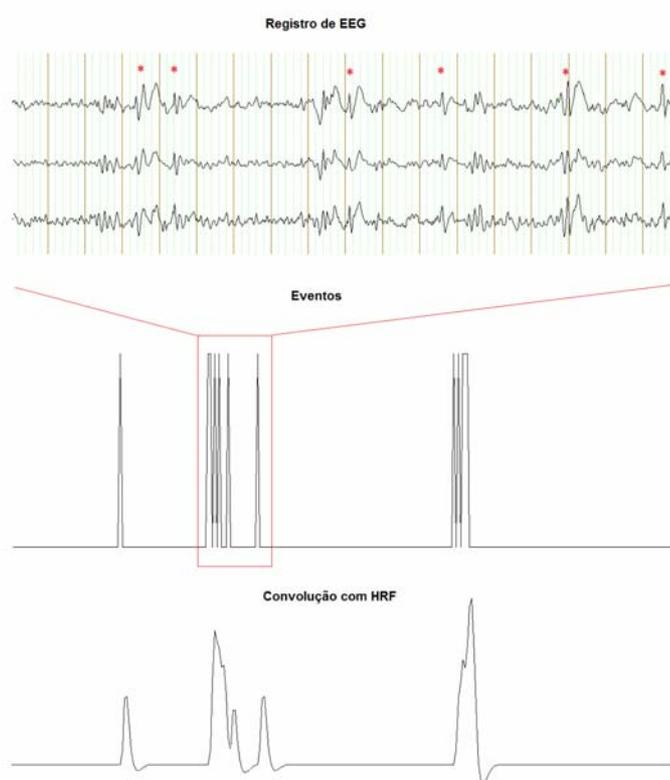
A correção de movimento pelo realinhamento das imagens muitas vezes não é suficiente para a recuperação do sinal fMRI. A diminuição de artefatos de movimento remanescentes pode ser realizada com a inserção dos parâmetros de correção de movimento como preditores no método GLM (Friston et al., 1996).

A aplicação de filtros Gaussianos para a suavização espacial é uma etapa do pré-processamento freqüente na análise convencional de dados fMRI para aumentar a SNR e também para diminuir a variabilidade entre sujeitos na análise de grupo. A suavização espacial com filtros Gaussianos de FWHM da ordem de 6-8 mm são muito utilizados, os quais ajudam a diminuir a sensibilidade das análises aos artefatos de movimento e aumentar a SNR, que em geral é baixa nos estudos de EEG-fMRI em epilepsia. A utilização desses filtros é aceitável e pode ser aplicada com FWHM ainda maiores, visto que a área cortical necessária para a geração de IEDs pode envolver áreas cerebrais da ordem de muitos  $\text{cm}^2$  (Olejniczak, 2006).

### 3.8.1.2. Análise Estatística com GLM

Atualmente, a localização do sinal BOLD correlacionado com uma IED é na sua maioria realizado com o método GLM (Friston et al., 1995). Nesse método, os tempos das IEDs são modeladas como funções delta e períodos normais de EEG são considerados como intervalos para a linha de base. A matriz de desenho é então

construída pela convolução de cada função delta selecionada com um modelo canônico da HRF (Figura 10). Entretanto, até agora a precisa forma da resposta BOLD para eventos epiléticos não é conhecida. Alguns estudos sugerem que estas HRFs são primariamente canônicas (Lemieux et al., 2008) enquanto outros mostram respostas não canônicas (Masterton et al., 2010). Uma abordagem mais flexível sugere a aplicação de um conjunto de HRFs, permitindo maior variação na forma (Goutte et al., 2000) que pode melhorar a sensibilidade de detecção de respostas não canônicas. Entretanto, estas tem sido relacionadas com um aumento da detecção de falsos positivos (Waites et al., 2005).



**Figura 10.** Identificação das IEDs e convolução com HRF canônica. O registro de EEG é analisado visualmente por especialistas para a detecção das IEDs. Cada IED detectada é modelada por funções delta para a posterior convolução com um modelo da HRF. O resultado é a série temporal preditora utilizada na matriz de desenho no método GLM.

Um interessante aspecto em usar apenas uma HRF canônica é que os resultados dos mapas estatísticos são baseados na estatística T, o qual permite distinguir de maneira direta respostas BOLD positivas (ativação) de respostas BOLD negativas (desativação). Os primeiros estudos de EEG-fMRI relacionados com descargas epiléticas interictais relataram apenas a ocorrência de respostas BOLD positivas, freqüentemente observadas em áreas concordantes com a distribuição dos potenciais de EEG de escalpo (Jager et al., 2002; Krakow et al.,

2001; Patel et al., 1999). Mais tarde, estudos mostravam que estas respostas eram mais complexas e nem sempre próximas ao foco presumido mas também em áreas cerebrais distantes (Al-Asmi et al., 2003; Salek-Haddadi et al., 2006).

Estudos com EEG-fMRI também tem encontrado desativação em descargas focais e generalizadas (Al-Asmi et al., 2003; Bagshaw et al., 2004; Kobayashi et al., 2006a, Salek-Haddadi et al., 2006). Isto é um achado intrigante pois usualmente é esperado que a descarga epiléptica seja resultado de intensa atividade neuronal resultando em sinal BOLD positivo, e a desativação é mais difícil de se explicar. As desativações encontradas são usualmente distantes das áreas anatômicas relacionadas as descargas (Salek-Haddadi et al., 2006) e mais freqüentes relacionadas a poli-pontas e ponta-onda lenta do que pontas (Kobayashi et al., 2006a). Segundo Kobayashi e colaboradores (2006a) as descargas seguidas de onda lenta são mais prováveis de resultar sinal BOLD negativo, o que sugere inibição neuronal. Essa inibição local poderia estar desempenhando um papel em manter estas descargas da possível propagação, e entretanto coerente do ponto de vista metabólico. Outra suposição, propõe que a diminuição da atividade neuronal é a causa das desativações oriundas das descargas epileptiformes focais e generalizadas (Gotman, 2008). Ainda, desativações tem sido encontradas envolvendo áreas do estado padrão e que poderiam resultar de um efeito da descarga epiléptica sobre o cérebro em repouso, como um efeito sub-clínico das descargas, temporariamente suspendendo a função cerebral do cérebro no estado de repouso (Kobayashi et al., 2006a). As desativações tem sido observados em estudos de EEG-fMRI em epilepsia, mas seu significado é mais difícil de ser explicado demandando mais investigações.

Muitos estudos usando EEG-fMRI tem mostrado a utilidade dessa técnica não invasiva em mapear mudanças neuronais regionais por meio do efeito BOLD relacionadas com as descargas epileptiformes interictais. Comparando EEG convencional e dados clínicos, esses estudos tem mostrado que respostas BOLD positivas ligadas a IEDs tendem a estar localizadas próximas a zona irritativa (Salek-Haddadi et al., 2006, Masterton et al., 2010). Entretanto, a baixa sensibilidade do EEG-fMRI tem sido um aspecto importante e objeto de discussão na literatura. Apenas 40-70% dos estudos apresentam significativas respostas BOLD relacionada as descargas usando a HRF padrão. Por exemplo, Salek-Haddadi

e colegas (Salek\_Haddadi et al., 2006) relataram que as mudanças BOLD relacionadas as descargas foram detectadas em 68% dos pacientes daquelas descargas que foram observadas durante a aquisição. Isto é comparável com um estudo de Krakow et al. (2001), no qual apenas 58% dos pacientes tiveram respostas BOLD as IEDS selecionadas. Adicionalmente, estudos usando HRF canônica observaram ativação associada as descargas em aproximadamente 54% (Lemieux et al., 2008).

Uma possível causa para a baixa sensibilidade observada é a dependência crítica do GLM sobre o modelo da HRF. Experimentos tem mostrado que a HRF difere entre sujeitos e entre regiões como visto em sujeitos controles normais (Aguirre et al., 1998) e pacientes (Mazzetto-Betti et al., 2010). Portanto, particularmente nas análises de EEG-fMRI, um fator confundidor pode estar relacionado a variabilidade da HRF em tecidos epilépticos. Alguns estudos tem evidenciado que a morfologia da HRF relacionada as descargas são mais variáveis do que aquelas de tecidos cerebrais normais (Benar et al., 2002; Jacobs et al., 2008, Kang et al., 2003; Masterton et al., 2010).

Um outro aspecto pode estar relacionado ao número total das descargas para o qual se pode obter uma resposta BOLD consistente. A amplitude da HRF diminui significativamente com o aumento do número das descargas, indicando que mudanças na resposta BOLD podem não seguir a hipótese da linearidade necessária pela maioria dos métodos estatístico de detecção. Por outro lado, se este número é muito pequeno, o poder estatístico é diminuído (Gotman et al, 2004; Jacobs et al., 2008; Salek-haddadi et al., 2006).

Assim sendo, quando se tratar de eventos patológicos como as descargas epilépticas, abordagens estatísticas clássicas usando HRF tradicional pode não ser a melhor escolha. Conseqüentemente, uma série de abordagens alternativas tem sido desenvolvidas com objetivo de melhor detectar a HRF em respostas a IEDs. Uma possibilidade para melhorar a detecção consiste em usar uma série de funções gamma, com picos em diferentes latências (i.e., 3, 5, 7 e 9 segundos). Usando esta abordagem, um aumento na detecção de 17,5% foi obtida quando comparado com análise padrão (Bagshaw et al., 2004). Essa abordagem também foi utilizada para

estudar pacientes com epilepsia temporal, encontrando respostas BOLD significativas em 83% (Kobayashi et al., 2006a). Uma outra estratégia é usar uma HRF específica do paciente, o qual também aumentou o número de voxels ativos (Kang et al., 2003). Numa análise similar, Masterton et al., (2010) usaram a resposta BOLD promediada no grupo de um *cohort* homogêneo de pacientes e obtiveram um significativo aumento de voxels ativos, de 44% para 89%, quando comparado com a HRF canônica. Outro método usa metade do número total das descargas para estimar a HRF específica do voxel e a segunda metade é usada para detectar as respostas BOLD correspondentes (Lu et al., 2007).

Adicionalmente, outras estratégias tem sido criadas e que não assumem um modelo da HRF para a resposta BOLD. Análise de cluster temporal iterativo é uma dessas técnicas e não é dependente dos tempos dos eventos, mas da similaridade temporal de um conjunto de voxels confinados espacialmente (Gao e Yee, 2003). Outra técnica promissora é baseada sobre a análise de componentes independentes, no qual os dados são decompostos espacialmente em componentes independentes para identificar a atividade epiléptica, independente do EEG (Rodionov et al., 2007).

### 3.8.2. Considerações para a Interpretação dos Resultados de EEG-fMRI

É de conhecimento que o sinal BOLD está sujeito ao registro de sinais de grandes vasos (Lai et al., 1993), resultando em uma discrepância entre a localização do sinal e córtex ativo. Isso pode ser relevante em epilepsia porque as descargas epileptogênicas podem assumir grandes áreas corticais e o efeito BOLD pode ser visível na drenagem venosa que está relativamente distante da atividade neural. Segundo cálculos de Turner (2002), uma área ativa de 6 cm<sup>2</sup> pode levar a um sinal BOLD de uma distância de aproximadamente 10 mm da região de ativação. Entretanto, um estudo comparando os mapas estatísticos com angiogramas foi realizado em quatro pacientes e encontrado que a maioria das áreas de ativação BOLD não estavam próximas a grandes vasos (Bagshaw et al., 2004).

Uma outra importante limitação sobre a integração multimodal de EEG-fMRI é imposta pela fisiologia. Uma incompatibilidade entre as fontes detectadas por EEG e fMRI são muitas vezes observadas uma vez que o EEG mede resultados diretos da atividade neuronal, enquanto que a fMRI é baseada sobre a resposta

vascular que segue a atividade neuronal. Além da atividade pós-sináptica, outros processos fisiológicos que requerem suprimento energético, como síntese de neurotransmissores (Patel et al., 2004) e metabolismo de células gliais (Lauritzen, 2005) podem causar mudanças BOLD sem correlação com o EEG. Portanto, em geral, não é possível esperar uma perfeita correspondência entre a informação fornecida pelo EEG e fMRI, mas compreender que estas técnicas fornecem importantes informações complementares (Gotman, 2008).

Apesar de todos os problemas apresentados, muitos resultados encorajadores tem sido produzidos em estudos de EEG-fMRI de pacientes com epilepsia, e tem enorme potencial para o uso clínico.

#### 4. Métodos Entrópicos

O conceito de entropia na teoria da informação foi introduzida por Claude Elwood Shannon (1916-2001) com a publicação do artigo *The Mathematical Theory of Communication* na revista *Bell System Technical Journal* (Shannon, 1948). O principal objetivo do trabalho foi definir medidas quantitativas para as leis que regulavam a capacidade de sistemas transmitirem, armazenarem e processarem a informação. Uma das principais contribuições do modelo foi considerar a comunicação como um problema da estatística. Shannon propôs uma forma de medir a informação contida em um evento probabilístico usando a expressão da entropia de Boltzmann (1896), associando a entropia uma medida de informação.

Shannon estabeleceu um esquema de transmissão da informação com um modelo de comunicação (*fonte-canal-receptor*). Uma mensagem que parte de uma fonte é codificada e enviada por um transmissor, passa por um canal de comunicação, sofre perturbações por ruídos, e chega ao receptor através de um sistema de decodificação. Nesse modelo, a quantidade de informação transmitida em uma mensagem é função da previsibilidade da mensagem, isto é, a quantidade de informação está relacionada a possibilidade da mensagem ocorrer. Se essa probabilidade for pequena, a mensagem contém muita informação, mas se ela for previsível então conterá pouca informação. Utilizando o conceito de entropia, Shannon definiu a quantidade de informação com base na incerteza, ou dificuldade de previsão dessa mensagem. Desse modo, a noção de entropia está ligada ao grau

de desorganização existente na fonte de informação. Quanto maior a desordem, maior o potencial de informação dessa fonte. Uma fonte que responda com uma única e mesma mensagem a toda e qualquer pergunta, não transmite informação, já que não há redução de incerteza.

#### 4.1. Análise fMRI com métodos Entrópicos

O método GLM é o mais utilizado para as análises de séries temporais fMRI e precisa de um modelo da função resposta hemodinâmica para serem aplicados. Ao se adotar um modelo padrão para tentar identificar se há ou não ativação, surge a questão quanto a natureza realística do modelo empregado. Por outro lado, métodos que não necessitam de um conhecimento prévio da forma da HRF são mais flexíveis quanto aos tipos de variações possíveis.

Nos últimos anos, tem surgido métodos baseados na medida da teoria de informação para a análise de dados fMRI. Esses métodos consideram que o intervalo que compõe o aumento da resposta BOLD contém maior entropia (“desordem”) comparado com a linha de base. As entropias de Shannon, Tsallis e a distância de Kullback-Leibler, são medidas de informação que tem sido empregadas na análise de sinais de fMRI.

A proposta em utilizar a entropia de Shannon foi inicialmente introduzida por Araujo et al (2003), que mostrou que os métodos entrópicos podem de fato ser uma boa alternativa para análise em fMRI. Esperando-se que, caso haja modulação do sinal fMRI devido ao estímulo, os valores calculados deverão intercalar entre alta (sinal BOLD) e baixa (linha de base) entropia devido a diferença das distribuições. É feita então uma correlação entre os valores da entropia com uma função triangular. O coeficiente de correlação obtido é usado como estatística de teste. O método de Shannon foi então estendido com a aplicação da entropia de Tsallis estudado por Sturzbecher et al (2009). Neste trabalho, a introdução do parâmetro  $q$  resultou no melhor poder de detecção do método.

Entre as diferentes métricas para medir informação nas séries temporais fMRI, a distância de Kullback Leibler foi proposta por Cabella et al. (2008) e posteriormente também estendida para a generalizada (Cabella et al., 2009), que

rendeu bons resultados. Da mesma forma, a principal vantagem destas estratégias é o fato de que elas não assumem uma forma específica da HRF mas consideram apenas a estrutura geral do sinal.

Nesta sessão, mostraremos com mais detalhes a aplicação da distância de Kullback-Leibler generalizada na análise de sinais de fMRI proposta por Cabella et al., (2009), em que obtiveram a distribuição de probabilidade e otimização de parâmetros através de simulações numéricas.

#### 4.1.1. Distância de Kullback-Leibler Generalizada

A distância de Kullback-Leibler<sup>29</sup> é uma medida não-simétrica da diferença entre duas funções de probabilidade  $p_1$  e  $p_2$  de duas variáveis randômicas  $X_1$  e  $X_2$ , respectivamente. Esta medida de informação é definida por (Cover & Thomas, 1991):

$$D(p_1 \parallel p_2) = \sum_{j=1}^L p_{1j} \log_2 \left( \frac{p_{1j}}{p_{2j}} \right) \quad \text{Eq. 12}$$

com  $p_{ij}$  a probabilidade de  $X_i$  assumir o  $j$ -ésimo valor de seu conjunto de  $L$  elementos. O logaritmo na base 2 é usado de forma a obter o valor de entropia em *bits*. A entropia relativa não é simétrica, isto é,  $D(p_1 \parallel p_2) \neq D(p_2 \parallel p_1)$  e seu valor é sempre não negativo. É zero e somente se  $p_1 = p_2$ . Seguindo o formalismo da termoestatística não-extensiva, a distância de Kullback-Leibler generalizada  $D_q$

tem sido derivada da mudança generalizada da informação  $\Delta\sigma_{q,j} = \frac{k}{1-q} (p_{1j}^{1-q} - p_{2j}^{1-q})$  (Borland et al., 1998), isto é,

$$D_q = \frac{k}{1-q} \sum_{j=1}^L p_{1j}^q (p_{1j}^{1-q} - p_{2j}^{1-q}), \quad \text{Eq. 13}$$

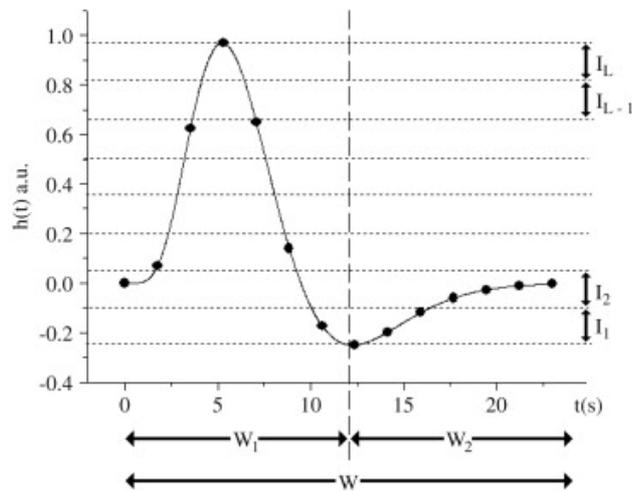
onde  $q$  (parâmetro de Tallis) é um número real. É possível mostrar que  $D_q \rightarrow D$  (Entropia de Shannon) quando  $q \rightarrow 1$  (Tsallis, 1998).  $k$  é uma constante positiva cujo valor depende da unidade que se quer usar. Foi adotado  $k = 1/\ln 2$  o qual a

---

<sup>29</sup> Também chamada de entropia relativa ou divergência de Kullback-Leibler.

entropia é medida em *bits*. A medida de informação da distância de Kullback-Leibler generalizada tem propriedades de positividade (Borland et al., 1998):  $D_q \geq 0$  (para  $q > 0$ ),  $D_q = 0$  (para  $q = 0$ ) e  $D_q \leq 0$  (para  $q < 0$ ); para  $q \neq 0$ , as igualdades são mantidas se e apenas se  $p_{1j} = p_{2j}$  para todo  $j$ . Ainda,  $D_q$  pode divergir se  $q > 1$  e  $p_{2j} \rightarrow 0$  ( $p_{1j} \neq 0$ ) quando  $D_q \rightarrow \infty$ ; se  $q < 0$  e  $p_{1j} \rightarrow 0$  ( $p_{2j} \neq 0$ ) então  $D_q \rightarrow -\infty$ . Para  $0 < q < 1$ , os expoentes da equação 13 são sempre positivos e não há divergência de  $D_q$ .

Para o cálculo das probabilidades  $p_1$  e  $p_2$  correspondente a série temporal  $s(t)$  de um sinal são calculados como segue. Considere a resposta BOLD conforme a figura 11. Assim como realizado o calculo da entropia de Shannon (Araujo et al., 2003), foi associado cada resposta de um estímulo a uma janela  $W$ . Essa janela é dividida ao meio, de forma que a primeira parte  $W_1$  contenha o aumento da resposta BOLD e a segunda,  $W_2$ , apresente apenas valores próximos da linha de base (repouso). Considerando os conjuntos discretos da série temporal  $S_1 = \{s(t_k), k = 1, 2, \dots, n_1\}$  e  $S_2 = \{s(t_l), l = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2\}$  obtidos em  $n_1$  instantes ( $t_1 < t_2 < \dots < t_{n_1}$ ) no período  $W_1$ , e  $n_2$  instantes ( $t_{n_1+1} < t_{n_1+2} < \dots < t_{n_1+n_2}$ ) no período  $W_2$ .



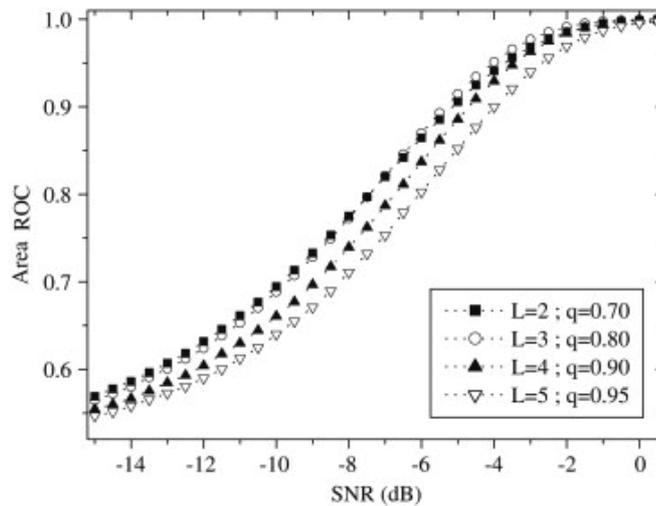
**Figura 11.** Curso temporal de um sinal BOLD em um voxel ativo. O gráfico ilustra o conjunto de pontos dentro de um intervalo associado ao aumento do sinal ( $W_1$ ) e o conjunto de pontos principalmente com valores da linha de base ( $W_2$ ). Os intervalos  $I_1, I_2, \dots, I_L$  definem os estados acessíveis da série temporal.

Para obter as funções de probabilidade  $p_1$  e  $p_2$ , foram definidos estados acessíveis em termos de subdivisões do intervalo de variação da amplitude do sinal.

Considerando o conjunto  $S = S_1 \cup S_2$  e os valores  $s_0 = \min[S]$  e  $s_L = \max[S]$ , como os limites inferior e superior respectivamente, a equi-partição de  $S$  é definida pelos valores  $s_0, s_1 = s_0 + \Delta s, s_2 = s_0 + 2\Delta s, \dots, s_L = s_0 + L\Delta s$  sendo  $L$  o número de subdivisões (níveis) e  $\Delta s = (s_L - s_0)/L$ . Cada subdivisão corresponde a um nível acessível do sistema e cada inteiro  $j$  do conjunto  $\xi = \{1, 2, \dots, L\}$  refere-se ao  $j$ -ésimo intervalo  $I_j$  que é definido por  $[s_{j-1}, s_j)$  (para  $j \leq L-1$ ) e  $[s_{L-1}, s_L]$  (para  $j = L$ ). A figura 11 mostra as divisões das janelas ( $W_1$  e  $W_2$ ) e os estados acessíveis  $I_j$  para uma resposta BOLD típica. É possível calcular as probabilidades de ocupação dos níveis do sinal como

$$p_{ij} = \frac{n_{ij}}{n_i} \quad \text{Eq. 14}$$

onde  $n_{ij} = |S_j \cap I_j|$  é o número de pontos dentro da janela  $W_i$  ( $i=1,2$ ) e nível  $I_j$  ( $j=1,2,\dots,L$ ) e  $n_i = |S_i|$  é o número total de pontos na janela  $W_i$ .



**Figura 12.** Otimização do número de níveis  $L$ . A área abaixo da curva ROC é maior ao usar os parâmetros  $L=3$  e  $q=0,8$  para a faixa de valores  $SNR > -8dB$  (Cabella et al., 2009).

Os valores individuais da distância de Kullback-Leibler generalizada  $D_q$  de cada série temporal são promediados, resultando em um valor  $\bar{D}_q$  para cada voxel da imagem. O conhecimento da função densidade de probabilidade  $f(\bar{D}_q)$  da média amostral  $\bar{D}_q$  foi obtida teoricamente mediante simulações de Monte Carlo, quando apenas ruído gaussiano está presente. O cálculo de  $D_q$  ainda depende de dois

parâmetros ( $L$  e  $q$ ) que foram calculados através de simulações. Os parâmetros encontrados e que maximizam a área abaixo da curva ROC para a resposta BOLD típica resultaram em  $L = 3$  e  $q = 0,8$  (Figura 12).

## 5. Uma Possível aplicação dos métodos entrópicos

### 5.1. Doenças Cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares podem ser divididas em hemorrágicas e isquêmicas. O primeiro grupo ocorre quando há uma ruptura de um vaso sanguíneo. Enquanto que o segundo grupo é resultado da oclusão ou diminuição da luz do vaso (estenose) provocando um *déficit* no fluxo sanguíneo local. Quando permanente, esse hipofluxo caracteriza o Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEi).

A aterosclerose é a principal causa de isquemia relacionada a estenose, e é causada pelo acúmulo focal de lipídeos, carboidratos complexos, sangue e produtos sanguíneos, tecidos fibrosos e depósitos de cálcio. O acúmulo dessas substâncias gera a placa aterosclerótica que diminui a luz do vaso podendo levar ao AVEi.

### 5.2. Estenose Carotídea em Eventos Isquêmicos e Hemorrágicos

A isquemia cerebral é a falta de suprimento sanguíneo para um tecido cerebral. Sua origem patogênica ainda é controversa, entretanto, Caplan e Hennerici (1998) assinalam que ambos hipoperfusão e embolismo cerebral podem ser os autores principais que podem levar a uma lesão cerebral isquêmica.

A isquemia das artérias carótidas primárias podem ocorrer de forma assintomática, levando ao desenvolvimento progressivo de circulação colateral (Rautenberg et al., 1990). Supõe-se, por sua vez, que o prognóstico das lesões cerebrais isquêmicas na artéria carótida é influenciado pela eficiência dos caminhos colaterais, principalmente via polígono de Willis (Faraci & Heistad, 1990). Bisschops e colegas (2003), pesquisando essa relação mostraram que a ausência de circulação colateral através da artéria comunicante anterior via polígono de Willis estava associada com aumento da prevalência de lesões. Numa situação normal, os vasos sofrem constantes vasodilatações em resposta as alterações perfusionais, e a reatividade cerebrovascular (RCV) consiste num importante mecanismo para

regular esse processo. Quando esse mecanismo é afetado, a capacidade de adaptação do calibre vascular em resposta a uma alteração perfusional pode estar comprometida, aumentando os riscos de um evento isquêmico (Coutts et al., 2003).

Quando o tratamento clínico não é eficiente ou o paciente apresenta altos riscos de desenvolver uma lesão isquêmica opta-se pelo tratamento de recanalização arterial. A indicação dos pacientes para as técnicas de recanalização é baseada principalmente no grau de estenose da artéria, indicados aos pacientes sintomáticos com comprometimento entre 50-90% da luz do vaso (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*), ou quando assintomáticos com estenose a partir de 60% do vaso (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial Collaborators*). Essa técnica é uma opção interessante e bastante eficiente, mas pode levar a uma isquemia cerebral perioperatória (White et al., 1997; Hosoda et al., 2001), além do risco de hiperperfusão ipsilateral a recanalização, no caso de uma rede vascular esgotada (Suga et al., 2007). O esgotamento da rede vascular pode ser devido a escassez de fluxo colateral primário ou secundário. Uma característica da rede vascular esgotada é a diminuição da RCV que compromete a capacidade de adaptação da luz dos vasos diante da alteração perfusional, podendo levar a Síndrome de Hiperperfusão (SH), que tem prognóstico bastante grave.

A maioria das avaliações de RCV tem sido feitas com o Doppler transcraniano (DT). Essa técnica mede a velocidade do fluxo nas artérias carótidas internas (ACI) ou artéria cerebral média (ACM) com a vantagem de ser barata e não-invasiva. Mas tem alta dependência do examinador e baixa resolução espacial. Como alternativa à DT, a imagem por ressonância magnética tem sido capaz de avaliar certos aspectos da perfusão sanguínea, em particular a imagem por perfusão (PWI – *Perfusion Weight Imaging*) ou por contraste dinâmico (DSC - *Dynamic Susceptibility Contrast*). A fMRI também aparece nesse cenário e, apesar de ser utilizada principalmente na avaliação da atividade neural, ela pode oferecer a possibilidade em estimar a reserva cerebrovascular de forma não invasiva, em especial por meio de provas que utilizam a hipercapnia. Isso é possível, porque o sinal BOLD é um sinal hemodinâmico que é medido a partir da rede de arteríolas, onde ocorre a maioria dos eventos isquêmicos. E também porque é possível avaliar

os efeitos da demanda metabólica normal do cérebro, em condições basais ou em condições de estresse vascular como durante a hipercapnia.

## 6. Análise de Componentes Independentes

A análise de componentes independentes (ICA – *Independent Component Analysis*) foi originalmente proposta como um método de separação de diferentes vozes faladas ao mesmo tempo, o problema “*cocktail party*”, e posteriormente aplicada para outros tipos de sinais físicos e biológicos (Bell et al., 1995; Brown et al., 2001). A ICA tem sido usada para analisar sinais de eletrocardiografia, magnetoencefalografia, fMRI, eletroencefalografia e outros (McKewn et al., 1998; Vigario, 2000).

Em mulheres grávidas, a técnica pode ser usada para separar os sinais cardíacos da mãe e da criança (De-Lathauwer et al., 2000). A ICA permite identificar e eliminar artefatos de EEG (Vigário et al., 1997) e recentemente tem sido utilizada como um meio de estudar descargas e crises epiléticas (Kobayashi et al., 1999; Kobayashi et al., 2001; Iriarte et al., 2006). A ICA também tem apresentado destaque dentre as ferramentas dirigidas a dados aplicadas na análise de séries temporais fMRI (McKeown et al., 1998; Formisano et al., 2002, Rodionov et al., 2007).

### 6.1. Modelo Generativo

ICA é uma técnica multivariada que procura decompor uma mistura de sinais em componentes de sinais individuais supondo que as fontes seguem independência estatística<sup>30</sup> e distribuição não-Gaussiana (Comon, 1994). Ela é um caso especial dos métodos de separação de fontes cegas (BBS – *Blind Source Separation*), uma vez que os dados de entrada são decompostos sem informação sobre a distribuição das fontes.

O ICA procura transformar a mistura dos sinais sem reduzir sua dimensionalidade. Entretanto se isso é necessário, realiza-se um pré-processamento da mistura com a análise de componentes principais (PCA - *Principal Component*

---

<sup>30</sup> Duas variáveis são consideradas independentes quando o valor de uma variável não tem relação com outra variável.

*Analysis*), o qual usa a segunda ordem (variância) da correlação espaço-temporal. Enquanto que a PCA é usada para variáveis Gaussianas, a ICA é aplicada em sinais com distribuição não-Gaussiana pois utiliza a estatística de ordens superiores (Kurtosis).

Considerando que nós observamos  $n$  misturas lineares  $x_1, \dots, x_n$  de  $n$  componentes (Comon, 1994), matematicamente temos

$$x_i = a_{i1}s_1 + a_{i2}s_2 + \dots + a_{in}s_n; \forall i = 1, \dots, N \quad \text{Eq. 15}$$

Nessa equação nós assumimos que cada mistura  $x_i$  assim como cada componente independente  $s_k$  é uma variável randômica. Os valores observados  $x_i(t)$  são então uma amostra destas variáveis randômicas. Nós podemos assumir que as variáveis de mistura e componentes independentes tem média zero, mas se isso não for verdadeiro, as variáveis observadas  $x_i$  podem ser centralizadas pela subtração da média amostral levando a média zero. Denotamos como  $x$  o vetor com os elementos da mistura  $x_1, \dots, x_n$ , e por  $s$  o vetor randômico com elementos  $s_1, \dots, s_n$  e por  $A$  a matriz com elementos  $a_{ij}$ . Todos os vetores são entendidos como vetores colunas, assim  $x^T$ , ou transposta de  $x$  é um vetor linha. Usando a notação matricial,

$$x = As \quad \text{Eq. 16}$$

A equação 16 é chamado de modelo generativo. Tudo o que nós observamos é o vetor  $x$ , e nós devemos estimar a matriz de mistura  $A$  e as fontes  $s$ . Para realizar a estimativa, a ICA assume que as componentes  $s$  são estatisticamente independentes e devem ter distribuição não-Gaussiana. Por simplicidade vamos assumir que a matriz de mistura é quadrada. Então, depois de estimar a matriz  $A$ , nós podemos calcular sua inversa<sup>31</sup>, chamada  $W$ , e vamos obter as componentes independentes simplesmente por:

$$s = Wx \quad \text{Eq. 17}$$

---

<sup>31</sup> O número de misturas observadas,  $i$ , deve ser grande suficiente como o número de componentes estimadas  $n : i \geq n$ . Isso é equivalente em dizer que a matriz  $A$  deve ser de posto completo ou não singular para sua inversa existir. Se  $i < n$  então uma matriz pseudo-inversa pode ser calculada.

Para estimar a matriz de mistura  $A$ , nós consideramos uma combinação linear de  $x_i$ , denotada por  $y = w^T x$ , onde  $w$  é um vetor apropriado que reconstrói cada componente independente. Nós podemos escolher uma de muitas formas para estimar  $w$ , e esta escolha governa a forma do algoritmo de ICA. As duas mais utilizadas são a minimização da Informação Mutua e maximização de não-Gaussianidade. Algoritmos para ICA incluem infomax, FastICA e JADE para o branqueamento e redução da dimensionalidade.

A estimativa das componentes independentes (IC – *Independent Component*) apresenta algumas ambigüidades: 1) é impossível determinar as variâncias das ICs, com isso não é possível determinar o sinal das ICs; 2) é impossível determinar a ordem das ICs.

## 6.2. ICA na análise de EEG-fMRI simultâneo

A ICA tem sido aplicada com sucesso na análise de sinais de EEG-fMRI simultâneo de pacientes com epilepsia. Em particular, ela pode identificar a atividade contínua da resposta BOLD nas séries temporais de fMRI relacionadas as descargas epileptiformes (Rodionov et al., 2007). A grande vantagem de não ser necessário hipóteses a priori, possibilita identificar uma grande proporção das variações do sinal BOLD, dado sua variabilidade. Representando as séries temporais como um conjunto de ICs, o método pode separar fontes neurofisiológicas de artefatos. Entretanto, a falta de uma hipótese a priori juntamente com o grande número de ICs geradas dificulta a sua interpretação. Para resolver essa especificidade, algumas abordagens tem sido propostas como, por exemplo, a técnica de caracterização automática que reduz o número de ICs significativas que requerem a interpretação (De Martino et al., 2007).

Da mesma forma, a ICA tem rendido bons resultados na remoção de artefatos de EEG (Mantini et al., 2007) e detecção das descargas epileptiformes interictais como uma alternativa à inspeção visual classicamente realizada (Jann et al., 2008; Marques et al., 2009). A aplicação da ICA é possível, porque o EEG de escalpo é tratado como uma soma linear, ou mistura da atividade elétrica de fontes em várias regiões do cérebro. É ainda necessária a suposição de que a distribuição dos potenciais de cada fonte é espacialmente fixa e que apenas a intensidade

elétrica da fonte é variante no tempo. Considera-se também que os processos elétricos da atividade epiléptica são independentes das outras atividades e artefatos registrados no EEG. O sucesso na identificação das IEDs com a ICA se deve, principalmente, a grande amplitude desses eventos e ao fato de que as fontes podem geralmente ser consideradas estáticas.

## 7. Imagens de Fontes Elétricas

Inspecionando o EEG é possível realizar a localização das fontes dos geradores elétricos qualitativamente. Entretanto, quando um modelo do volume condutor e um modelo da fonte elétrica é introduzido, uma localização quantitativa pode ser conduzida. A localização da densidade de corrente primária (*Primary Density Current* - PDC) pode ser realizada por soluções dipolares ou distribuídas.

As soluções dipolares foram as primeiras tentativas para localizar PDCs. Este tipo de solução é consistente quando a ativação ocorre em pequenas regiões, mas não é muito exata no caso da PDC esteja distribuída no espaço. Também apresentam a desvantagem de que é necessário propor um número *a priori* dos dipolos na solução, o qual introduz um fator subjetivo importante para a solução inversa. Como surgimento de equações do tipo *spline*, que impõe penalizadores nas soluções da PDC, permitiram a obtenção de soluções únicas nas chamadas *soluções inversas distribuídas*. Com esses métodos é possível gerar imagens de fontes elétricas cerebrais (ESI – *Electirc Source Images*), uma nova modalidade das imagens funcionais que tem alta resolução temporal.

Os métodos de fontes distribuídas não requerem a especificação do número de fontes, mas precisam assumir pesados restritores espaciais que podem não ser fisiologicamente plausíveis e que são sensíveis a escolha do parâmetro de regularização. Essas suposições levam a existência de fontes espúrias ou fantasmas, assim como um alto nível de borramento e a dificuldade em detectar a ativação de fontes profundas em detrimento das superficiais. São muitos os métodos desenvolvidos, dentre os quais os mais conhecidos são Mínima Norma e LORETA.

Todos os métodos de localização de fontes fazem uso de modelos da fonte e do volume condutor no qual a corrente se propaga. Isto serve para resolver o

problema direto, onde os potenciais sobre o escalpo criados por uma dada fonte são computados. Um modelo muito conhecido e aplicado corresponde ao modelo de três esferas concêntricas, homogêneas e isotrópicas (Riera et al., 1997). Cada esfera representa diferentes tecidos: cérebro (mais interna), crânio (intermediária) e pele (mais externa). Mais recentemente, modelos realísticos tem sido desenvolvidos para levar em conta a forma da cabeça, crânio e compartimentos cerebrais. Quando as superfícies dos compartimentos são modeladas com elementos de duas dimensões (por exemplo, triângulos), a técnica é referida como BEM (*Boundary Element Method*). Quando o volume é modelado com elementos de três dimensões é chamado de FEM (*Finite Element Method*).

A relação entre a medida das voltagens e as fontes de corrente podem ser estudadas inicialmente pelo problema direto.

### 7.1. Problema Direto

Para o problema direto a relação entre medida de voltagem sobre a superfície de escalpo e uma dada densidade de corrente distribuída dentro da cabeça é definida como

$$v(\vec{r}_s, t) = \int_{R_c} K(\vec{r}_s, \vec{r}_g) \vec{j}(\vec{r}_g, t) d^3 \vec{r}_g \quad \text{Eq. 18}$$

onde  $v(\vec{r}_s, t)$  é a voltagem medida sobre a superfície de escalpo;  $R_c$  é o volume dos geradores de corrente. No caso do modelo de três esferas,  $R_c$  seria o volume da esfera mais interna; o vetor  $K(\vec{r}_s, \vec{r}_g)$  é o *Electric Lead Field* (ELF), o qual resume as propriedades elétricas e geométricas do meio condutor (cérebro, crânio e escalpo), estabelecendo a relação entre a fonte e espaço dos sensores, que depende diretamente da posição dos sensores; e  $\vec{j}(\vec{r}_g, t)$  representa a PDC. Os índices  $s$  e  $g$  representam, respectivamente, os espaços dos sensores e geradores e  $t$  denota o tempo. Nesta equação o ELF é conhecido e calculado usando o teorema da reciprocidade (Plonsey, 1963) ou pela solução do problema direto com fontes dipolares em várias localizações e orientações. Uma vez que se conhece com certo grau de detalhe a relação existente entre a PDC e o potencial elétrico, é possível abordar o problema inverso do EEG.

## 7.2. Problema Inverso de EEG: abordagem de regularização

Reescrevendo a equação 18 e eliminando a variável temporal, já que trataremos somente do problema de encontrar as distribuições espaciais da PDC a partir de uma configuração determinada dos potenciais dos eletrodos para um único instante de tempo, temos

$$v(\vec{r}_s) = \int_{R_c} K(\vec{r}_s, \vec{r}_g) \vec{j}(\vec{r}_g) d^3\vec{r}_g \quad \text{Eq. 19}$$

O problema em resolver a Equação 19 com relação a PCD para uma dada voltagem corresponde a solução da equação integral Fredholm de primeira ordem, e é conhecido como problema inverso de EEG. Considerando que os potenciais medidos no EEG são digitalizados, e que podemos fazer um *grid* discreto 3D de pontos construído dentro do cérebro representando os geradores PDC, a simplificação reduz o problema inverso para a solução de um sistema de equações lineares,

$$v_{N_s} = K_{N_s \times 3N_g} \cdot j_{3N_g} + \varepsilon_{N_s} \quad \text{Eq. 20}$$

onde  $N_s$  e  $N_g$  são o número total de sensores e pontos do *grid*, respectivamente. É possível notar que as linhas  $3N_g$  da coluna do vetor  $j$  corresponde aos três componentes do campo de vetor PDC para cada ponto do *grid*, já que cada vetor de corrente  $j = (j_x, j_y, j_z)$ . Nesta equação, o termo  $\varepsilon_{N_s}$  representa a adição do ruído instrumental e ambiental que afeta o sinal registrado dos sensores.

A solução da Equação 20 pode ser resolvida, num primeiro momento por métodos de regressão linear com algumas restrições. Como foi visto na sessão que abordou o método GLM, os métodos de regressão linear modelam a relação existente entre uma ou mais variáveis de resposta e as variáveis preditoras. Estes métodos se definem através da equação  $Y = X\beta + \varepsilon$ , onde  $Y$  é a matriz de observações das variáveis de resposta,  $X$  é a matriz de desenho/modelo,  $\beta$  é a matriz dos parâmetros desconhecidos da regressão, e  $\varepsilon$  é uma matriz de erros cujas linhas seguem uma distribuição Gaussiana com média zero e matriz de variância e covariância  $\Sigma$ .

A forma clássica de estimar os parâmetros de  $Y = X\beta + \varepsilon$  é através do método de mínimos quadrados, o qual estima os coeficientes de  $\beta$  minimizando a soma dos quadrados residuais. Ou seja, encontrar o estimador de máxima verossimilhança do modelo é equivalente a encontrar

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \|Y - X\beta\|^2 \quad \text{Eq. 21}$$

e possui uma solução explicitamente definida como  $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ . Esta solução é única se as colunas de  $X$  são linearmente independentes (posto completo). Entretanto, como  $N_s \ll N_g$ , a solução da Equação 20 é um problema altamente indeterminado e existem infinitas soluções que são satisfeitas, pois não existe um único estimador de  $\beta$ .

A principal dificuldade quando se trata desse tipo de problema é seu caráter mal posto porque não existe uma única solução. De acordo com a definição de Hadamard (1923), o problema é bem posto se, 1) apresenta solução; 2) a solução é única; 3) a solução depende continuamente dos dados. O critério 2 não é preenchido, porque uma infinidade de configurações das PDCs dentro do volume condutor pode produzir a mesma distribuição de potencial na superfície condutora. O critério 3 significa que pequenos erros nas medidas de EEG podem causar grandes erros na solução do problema inverso.

Uma possibilidade de resolver esse problema é encontrar a solução que tem mínima energia: esta é a suposição de mínima norma (Hamalainen, 1994), ou norma  $L_2$ . Esta é a forma simplificada da regularização proposta por Tikhonov para problemas mal postos (Tikhonov & Arsenin, 1977). Logo, para obter soluções únicas tem-se introduzido restrições adequadas ou penalizadores<sup>32</sup>  $R$  no modelo de regressão clássico. A minimização encontrada com respeito a  $\beta$  fornece como resultado um estimador mínimo quadrado penalizado. Usando o método da regularização, a Equação 21 fica:

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \left\{ \|Y - X\beta\|^2 + \lambda^2 \|R\beta\|^2 \right\} \quad \text{Eq. 22}$$

---

<sup>32</sup> Na terminologia da estatística bayesiana é conhecida como informação a *priori*.

A minimização deste funcional nos fornece como solução explícita o estimador:

$$\hat{\beta} = (X^T X + \lambda^2 R^T R)^{-1} X^T Y \quad \text{Eq. 23}$$

O parâmetro  $\lambda$  é comumente calculado pelo método *L-curve* (Hansen, 1992) e representa o peso relativo entre o termo de erro dos dados ajustados  $\|Y - X\beta\|^2$  e alguma suposição sobre a solução, dado pela escolha da matriz  $R$ .

Assim a solução da Equação 20 assume a seguinte forma:

$$j(\lambda) = \operatorname{argmin} \left\{ \|v - K \cdot j\|^2 + \lambda^2 \|R \cdot j\|^2 \right\} \quad \text{Eq. 24}$$

Dessa forma, diferentes escolhas para a matriz  $R$  correspondem a diferentes suposições sobre as propriedades da solução obtida. Há dois tipos de suposição geralmente usadas (Trujillo-Barreto et al., 2004): 1) Restrições matemáticas: assume que a solução dos problemas pertencem a um espaço funcional particular; 2) Restrições anatômicas: assume que algumas partes do cérebro são mais prováveis de gerarem uma medida de voltagem sobre a superfície de escalpo do que outras.

O método Mínima Norma (Hamalainen & Ilmoniemi, 1994) assume a restrição matemática de  $R = I$  (matriz identidade). Já o popular LORETA (*Low-resolution electromagnetic tomography*; Pascual-Marqui et al., 1994), escolhe  $R$  igual ao operador Laplaciano  $L$ , levando a soluções mais suavizadas no sentido da derivada da segunda ordem. Isto fisicamente implica que os neurônios vizinhos são mais propensos a ativar-se síncrona e simultaneamente.

Nós podemos ainda assumir restrições anatômicas no método LORETA de forma a computar a solução do problema inverso apenas nos pontos pertencentes a matéria cinzenta. Para distinguir esta segunda abordagem da solução LORETA original não restritora, essa abordagem é designada como cLORETA (a letra *c* é de *constrained* que significa restritor) (Trujillo-Barreto et al., 2004).

Algumas limitações introduzidas pelos métodos de solução inversa, incluindo fontes fantasmas e subestimação de fontes profundas em favor de fontes mais superficiais, motivaram o desenvolvimento do método BMA (*Bayesian Model*

*Averaging*) que penaliza as fontes fantasmas em favor daquelas que realmente contribuem para a geração do EEG. Esse método é descrito sucintamente na sessão a seguir.

### 7.3. Problema Inverso de EEG: Abordagem Bayesiana

Nós vimos que a Equação 20 pode ser solucionada com métodos de regularização de Thikhonov. Entretanto, esse mesmo problema pode ser resolvido com a formulação Bayesiana que introduz a informação *a priori* de uma forma muito natural na solução.

A inferência bayesiana é um procedimento que procura calcular a distribuição de probabilidade *a posteriori* das magnitudes de interesse a partir de medidas e distribuições de probabilidades *a priori*. O ponto de partida para esta inferência é conhecida como regra de Bayes da teoria de probabilidade. Se  $A$  representa o parâmetro da magnitude que queremos calcular e  $B$  as medidas que realizamos dos dados que estão relacionados com  $A$ , então a probabilidade de “ $A$  dado  $B$ ” pode ser escrita pela regra de *Bayes*:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad \text{Eq. 25}$$

Aqui  $P(A)$  é a distribuição de probabilidade *a priori* para  $A$ , que representa o conhecimento que se tem sobre  $A$  antes de realizar as medidas e independentemente destas. Esta se modifica pelas medidas dos dados, conhecidas por  $P(B|A)$  e fornece a distribuição de probabilidade *a posteriori*  $P(A|B)$ . Como  $P(B)$  é independente de  $A$ , esta pode considerar-se uma constante de normalização e pode ser omitida:

$$P(A|B) \propto P(B|A)P(A) \quad \text{Eq. 26}$$

Se aplicarmos este enfoque ao Problema Inverso do EEG, temos que a magnitude que se deseja conhecer é  $j$ , a qual devemos obter a partir das medidas de potenciais de escalpo  $v$ . Logo o formalismo bayesiano nos oferece a solução geral,

$$P(j|v) \propto P(v|j)P(j) \quad \text{Eq. 27}$$

$P(j|v)$  é a probabilidade *a posteriori* que pode ser conhecida a partir da distribuição de probabilidade  $P(v|j)$ , chamada de *Likelihood Verosimilitud*, e  $P(j)$  é a distribuição de probabilidade *a priori* para  $j$ . Desta forma, o enfoque bayesiano oferece como uma grande vantagem, a possibilidade de introduzir esta informação *a priori* de maneira totalmente natural. Além disso, com este tipo de enfoque pode-se criar modelos bastante complexos a partir do uso da *pdf*, tanto para os dados como para a informação *a priori* sobre os parâmetros desconhecidos. Para se ter uma idéia dos vários métodos e algoritmos para realizar a inferência, tanto a solução como os parâmetros desconhecidos, supomos que temos uma *pdf a posteriori* para determinado modelo e que aparecem os parâmetros da seguinte forma:

$$P(j|v, \theta_1, \theta_2) = P(v|j)P(j|\theta_1)P(\theta_1|\theta_2)P(\theta_2) \quad \text{Eq. 28}$$

No caso ideal, onde se conhecem  $v$ ,  $\theta_1$  e  $\theta_2$  para inferir  $j$ , podemos escolher o estimador *Máximo A Posteriori* (MAP), de forma que

$$\hat{j} = \arg \max_j \{P(j|v, \theta_1, \theta_2)\} \quad \text{Eq. 29}$$

A solução da Equação 29 é resolvida aplicando-se o log negativo da probabilidade *a posteriori*

$$\max_j \{P(j|v, \theta_1, \theta_2)\} = \min \{-\log(P(j|v, \theta_1, \theta_2))\} \quad \text{Eq. 30}$$

A quantidade anterior é minimizada com a solução da seguinte forma:

$$\hat{j} = (K^T K + \lambda^2 R^T R)^{-1} K^T v \quad \text{Eq. 31}$$

Novamente, para o método de mínima norma,  $R$  é tomado como a matriz identidade  $I$ . Quando  $R = L$  temos a solução para o método LORETA.

### 7.3.1. Método BMA

Nós não temos a intenção de abordar detalhadamente o método *Bayesian Model Averaging* (BMA), mas fornecer algumas informações que permitam diferenciar essa abordagem entre as mais clássicas. Para uma descrição mais detalhada do método (*Cf.* Trujillo-Barreto et al., 2004).

Esse método foi motivado pela existência de fontes fantasmas e dificuldade em localizar fontes profundas nos métodos clássicos como o LORETA. Dessa forma, a introdução de restritores anatômicos permitiu contornar esses problemas fornecendo bons resultados.

Nos dados de EEG, para um dado conjunto de dados  $v$  o método BMA considera muitos modelos  $M_k$  ( $k = 1, \dots, k$ ), cada qual assumindo dependência sobre o vetor de parâmetros  $j$  de interesse. O modelo Bayesiano é então definido pela dependência funcional de  $v$  e  $j$  e por duas distribuições de probabilidade: uma distribuição *a priori*  $p(j | \beta, M_k)$  que fornece informação sobre os valores permitidos que  $j$  pode ter para um dado modelo  $M_k$ ; e a *likelihood*  $p(v | j, \sigma, M_k)$ , o qual estabelece as predições que o modelo  $M_k$  faz sobre os dados  $v$  quando o vetor de parâmetros tem um valor particular  $j$ . Aqui  $\beta$  e  $\sigma$  são chamados de hiperparâmetros e expressam o grau de incerteza sobre as suposições prévias e as predições, respectivamente.

Os modelos  $M_k$  são gerados a partir do atlas probabilísticos MNI (Collins, 1994), cuja matéria cinzenta é subdividida em um número finito de compartimentos, *grid*, e cada ponto desse *grid* possui probabilidade de pertencer a uma determinada estrutura. Em seu trabalho, Trujillo-Barreto et al (2004) utilizaram 71 compartimentos ou modelos  $M_k$ , logo há milhares de combinações e que é impossível de se calcular totalmente. A solução para esse problema é encontrada com a utilização de algoritmos de otimização Occam's Window ou Markov Chain Monte Carlo (MCMC).

A regra de Bayes fornece a expressão para a distribuição *a posteriori* para a estimação da PCD para um dado modelo,

$$p(j | v, \sigma, \beta, M_k) = \frac{p(v | j, \sigma, M_k) p(j | \beta, M_k)}{p(v | \sigma, \beta, M_k)} \quad \text{Eq. 32}$$

A solução da Equação 32 envolve três diferentes níveis de inferência:

*Nível 1:* infere os parâmetros  $j$  para um modelo  $M_k$  e fornece valores de  $\sigma$  e  $\beta$  que maximizam a densidade *a posteriori*  $p(j|v, \sigma, \beta, M_k)$ ;

*Nível 2:* infere valores para  $\sigma$  e  $\beta$  que maximiza a densidade *a posteriori*  $p(\sigma, \beta|v, M_k)$  para um dado modelo  $M_k$ ;

*Nível 3:* aplica a Ponderação Bayesiana de Modelos (*Bayesian model averaging - BMA*), o qual aborda o problema da seleção do modelo usando densidades *a posteriori*  $p(M_k|v)$  dos modelos para realizar inferência sobre os parâmetros  $j$  sem condicionar qualquer modelo particular. A incerteza do modelo é tomada em conta e o resultado da solução Bayesiana é uma média das soluções estimadas sobre cada modelo, pesada pela probabilidade *a posteriori* do modelo correspondente. Ou seja, a solução favorecerá modelos que recebem mais suporte dos dados e penalizam aqueles com baixos valores de probabilidade *a posteriori*.

Com dados simulados, Trujillo et al. (2004) avaliaram o método BMA na reconstrução de fontes profundas, como o tálamo (T), e superficiais composta por fontes localizadas no pólo occipital direito (POD). Para comparação, eles usaram cLORETA. Na reconstrução da fonte T, cLORETA apresentou o problema de “viés de profundidade”, isto é, fontes profundas são erradamente atribuídas para fontes superficiais. O mapeamento da região POD também apresentou maior extensão do que a fonte original. Para o BMA, a localização espacial em ambas fontes corticais e subcorticais são recuperadas com razoável precisão. Além de mostrar que o BMA foi mais eficiente na detecção de fontes, os resultados sugerem que o EEG contém informação suficiente para estimar fontes profundas.

#### 7.4. ESI e EEG-fMRI

A identificação, localização e entendimento dos mecanismos envolvidos durante a geração das IEDs é um ponto fundamental na epilepsia (Luders & Awad, 1992). Registros simultâneos de fMRI e sinais neuronais intracorticais mostraram correlação entre sinal BOLD e atividade de EEG (Logothetis et al., 2001). Esses resultados dão suporte a existência de acoplamento entre fontes de EEG e fMRI.

A concordância dos resultados de EEG-fMRI em epilepsia focal tem sido usualmente reportada pela comparação qualitativa dos mapas fMRI com a topografia de escalpo das descargas no EEG e raramente comparada com localização de fontes elétricas. A imagem de fontes elétricas (ESI) é uma reconstrução 3D da atividade elétrica cerebral beneficiada pela alta resolução temporal correspondente a frequência de amostragem do EEG. Portanto, o uso de ESI em diferentes momentos temporais pode ser útil para identificar a dinâmica temporal das regiões fMRI ativas, uma vez que a maioria dos trabalhos relatam muitos clusters que nem sempre estão próximos do foco provável. Além disso, a concordância entre ESI e BOLD aumenta a confiança da informação que ambas modalidades fornecem.

Uma boa correlação em estudos de potencial evocado tem sido reportada. A distância aproximada de 10-16 mm tem sido encontrada entre os resultados fMRI e solução dipolar do problema inverso (Sanders et al., 1996; Mulert et al., 2004). Entretanto, essa boa concordância não tem sido verificada quando IEDs são analisadas e as fontes dipolares comparadas com clusters BOLD na técnica EEG-fMRI simultâneo (Lemieux et al., 2001; Bagshaw et al., 2005, Benar et al., 2006; Boor et al., 2007). Bagshaw et al (2005) reportaram uma distância Euclidiana maior que 3 cm entre a localização do dipolo e o voxel mais próximo da resposta BOLD significativa. Discrepâncias similares foram relatadas por Benar et al. (2006), quando comparavam mapas fMRI e dipolos sobre um grid 3D. Estes estudos sugerem que os métodos dipolares podem não ser os mais apropriados para localizar descargas epileptiformes interictais. Entretanto, um estudo relativamente recente (Boor, et al., 2007) sugere que a solução dipolar é capaz de localizar a zona de início e propagação da descarga, e quando usadas conjuntamente pode ser uma ferramenta poderosa para descrever a zona irritativa de pacientes com epilepsia focal idiopática.

Embora os trabalhos com fontes dipolares sugerem o uso de fontes distribuídas, poucos trabalhos com essa proposta tem sido estudados (Grova et al., 2008; Vulliemoz et al., 2009). Entretanto, esses estudos encontraram um bom nível de concordância espacial entre resultados de ESI e EEG-fMRI. Combinando as regiões BOLD ativadas com o GLM e mapas ESI com o método LAURA, Vulliemoz

et al. (2009) foram capazes de mostrar e discriminar as regiões de início das descargas de regiões epileptiformes propagadas, usando a resolução espacial da técnica fMRI e temporal da ESI. Nos casos concordantes, a distância média entre o máximo ESI e o cluster fMRI mais próximo foi menor que 33 mm. Da mesma forma, Grova et al., (2008) mostraram que para a maioria dos pacientes, parte das respostas hemodinâmicas das descargas foram altamente concordantes com fontes de EEG localizadas pelo método MEM (*Maximum Entropy on the Mean*), enquanto que outros clusters fMRI em respostas às mesmas descargas foram encontradas distantes ou discordantes com as fontes de EEG. As não concordâncias encontradas quase sempre enfatizam a diferença intrínseca dos mecanismos neurofisiológicos para cada medida: ESI gera imagens da atividade sináptica sincronizada direta enquanto fMRI mede um resultado da contribuição de mistura do metabolismo focal e mudanças de perfusão.

O propósito fundamental da análise de fontes de EEG é seu potencial uso como ferramenta adicional não-invasiva na avaliação pré-cirúrgica de epilepsia focal refratária. O objetivo é extrair informações quantitativas sobre a zona irritativa a partir do EEG interictal. Esta como outras ferramentas tem surgido na esperança de que o número de registros invasivos podem ser reduzidos no futuro. Nas análises de dados de EEG-fMRI simultâneo de pacientes com epilepsia focal, as modalidades de problema inverso podem ser uma ferramenta poderosa tanto para estudar a dinâmica temporal dos clusters fMRI, quanto para buscar a concordância e dessa forma aumentar a confiabilidade mútua de ambas as técnicas.

## **OBJETIVOS**

## Objetivo Principal

Explorar métodos convencionais e propor novos métodos para a análise de dados da técnica de fMRI convencional e EEG-fMRI simultâneo. Além disso, este trabalho teve por objetivo testar esses métodos em sujeitos controle, e dois grupos de pacientes: com epilepsia e com estenose carotídea.

## Objetivos Específicos

1. Adaptar e testar o método da Distância de Kullback-Leibler Generalizado na análise das séries temporais da fMRI convencional e séries fMRI de dados da técnica EEG-fMRI simultâneo;
2. Comparar o método da Distância de Kullback-Leibler Generalizado com o método GLM para avaliar a eficiência e particularidade de cada um desses métodos;
3. Avaliar a eficiência do uso dKLg em dados reais de sujeitos assintomáticos, pacientes com estenose carotídea e pacientes com epilepsia;
4. Implementar uma proposta alternativa a fim de detectar IED do EEG utilizando a Análise de Componentes Independentes e localizar as respostas BOLD associadas utilizando HRF com diferentes tempo ao pico (ICA-GLM);
5. Comparar o método GLM padrão ao ICA-GLM para avaliar a eficiência de cada método;
6. Avaliar os métodos de problema inverso cLORETA e BMA calculados sobre as IEDs de pacientes com epilepsia focal e comparar com as regiões detectadas pela fMRI do EEG-fMRI simultâneo;
7. Avaliar a técnica de EEG-fMRI como potencial ferramenta no auxílio a diagnóstico de pacientes com epilepsia.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

## 8. Participantes

### 8.1. Assintomáticos

Ao todo participaram 14 indivíduos assintomáticos nos experimentos fMRI. No experimento de estímulo motor participaram 7 voluntários (6 homens; idade média de 23 anos  $\pm$ 3) assintomáticos; no experimento de estimulação auditiva foram 7 voluntários (6 mulheres, idade média de 24 anos  $\pm$ 4).

### 8.2. Oclusão da Carótida

Dois pacientes (2 Homens, idade 56 e 57 anos) de um grupo de sete pacientes foram selecionados. Essa seleção foi devido ao método GLM não detectar atividade neuronal no córtex auditivo ipsilateral a estenose da carótida. Esses pacientes foram recrutados no ambulatório de doenças cerebrovasculares do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Os critérios de inclusão no estudo foram a presença de estenose severa de artéria carótida unilateral. Os critérios de exclusão incluíram perda auditiva severa, utilização de implante coclear e contra-indicações para MRI. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica utilizando a versão *National Institute of health Stroke Scale* (NIHSS) (Cincura et al., 2009).

### 8.3. Epilepsia

Foram selecionados 45 pacientes (22 homens, idade média 37 anos  $\pm$ 2) do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto (CIREP) do HC-FMRP-USP, com epilepsia focal e generalizada. Os pacientes foram selecionados para o exame de EEG-fMRI usando os seguintes critérios: (i) não ter contra-indicações para a MRI; ii) ter freqüentes IEDs (pontas, ponta-onda lenta, onda aguda – onda lenta, poli-pontas) sobre um EEG relativamente recente.

Todos os pacientes oriundos do CIREP já haviam sido submetidos a investigação padrão daquele serviço, que incluem principalmente avaliação da história clínica e exame neurológico, EEG de escalpo ou invasivo (quando necessário), vídeo-EEG e MRI estrutural. Os focos da crise foram classificados quanto a localização cerebral, se lateralizado ou bifocal (por exemplo, bi-temporal),

difuso, multifocal ou incerto. A classificação seguiu os termos da ILAE (*Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*, 1989).  
Veja Tabela 3.

**Tabela 3.** Características clínicas e de eletrencefalográficas dos pacientes com epilepsia.

Paciente	Sexo	Idade	Início da Epilepsia (ano)	Frequência de crises	Resistência a medicamentos	Medicação atual	Achados da Clínica ictal	EEG interictal	EEG ictal	Video-EEG	MRI	Localização	Resultado do pós operatório
1 (VAS)	F	29	25	Semanal	CBZ	TPM, Ox Cz, CLB	Automatismos oroalimentares. Postura tonica do membro superior direito em 1 crise. Coça o nariz no pós-ictal em 2 crises. Pós-ictal prolonga-se até 30 minutos, com confusão mental e distúrbio de linguagem	Paroxismos epileptiformes bilaterais (EEG de escalpo + esfenoideal), 53% em Sp1 e 47% em Sp2	Atividade teta rítmica temporal esquerda	Lobo temporal mesial a esquerda	Normal	Temporal E	Não operou
2 (MCF)	F	39	5	Semanal	Sem comprovação	VPA e PHT	Comprometimento da consciência. Automatismos orais, manuais e distonia na mão esquerda, desvio cefálico para a direita.	Descargas tipo ponta e onda aguda em região temporal posterior e parietal a direita (P8-P4) e menos freqüente anterior e mesial direita (SP2)	Atividade rítmica temporal posterior e parietal direita, segue envolvendo o lobo temporal e HD e bilateralmente	Crises parciais complexas com atividade eletrográfica interictal e ictal apontando para a região parieto-temporal posterior direita.	EMT D	Têmporo-parietal D	Não operou
3 (RPS)	M	44	8	Semanal	OXCZ	OXCZ	Perda de consciência, automatismos oroalimentares e gestuais. Generalização tônico-clônica secundaria com clonias para a direita.	100% das descargas interictais (escalpo + esfenoideal) no lobo temporal esquerdo	Teta rítmico temporal esquerdo	Crises originadas no lobo temporal esquerdo	EMT E	Temporal E	IA
4 (EMS)	F	27	1	Semanal	FNB, DFH, CBZ	LMT, CBZ, CLB	Automatismos manuais direita e postura tonica	Paroxismos epileptiformes	Atividade teta temporal direita,	Crises originadas no lobo temporal	EMT D	Temporal D	Não operou

							esquerda. Perda de consciência.	100% em SP2	rítmica, em 4 crises.	direito			
5 (VFF)	M	34	23	Semanal	CBZ, PB	CBZ, LTG, CLB	Hipertonia de membros superiores, não sendo possível lateralização. Confusão no pós-ictal com fala desconexa.	Paroxismos epileptiformes 94,45% região temporal anterior e média esquerda (escalpo + esfenoideal)	Alfa bilateral difuso e evolui por poucos segundos mais amplo no hemisfério cerebral esquerdo	Crises parciais complexas com automatismos, sugestivas de lobo temporal, porem com atividade ictal e clinica não lateralizatorias, apesar do interictal a esquerda	EMT D	Temporal D ou E	Não operou
6 (GRS)	M	49	2	Quinzenal	Não	CBZ, CLZ	Hipertonia e hiperextensão de tronco, hipertonia de membro superior esquerdo. Generalização secundária em uma crise	Surtos de ondas lentas e descargas temporais mesiais bilaterais com predomínio a direita	Em 3 crises observou-se atividade temporal direita e em uma crise a atividade foi não lateralizatória	Atividade interictal temporal bilateral e crises epilépticas sugestivas de iniciarem no lobo temporal direito	EMT D	Temporal D	IB
7 (ICM)	F	28	11 meses	Diária	Alergia a DFH; ineficácia FNB	CBZ	Clonias de face e raiz de membro superior esquerdo. Clonias generalizadas em uma crise e crise tónica e posterior crise clonica, simétricas em outra crise.	Atividade de base normal; surto de ondas lentas temporal anterior direito; paroxismos epileptiformes tipo ponta em 47,5% F8; 5,9% T2 e 46,5% T8. Com Sp2, 100% neste local	Atividade teta rítmica temporal anterior e media direita (T8 e SP2)	Ainda que não ocorra semiologia típica, o estudo sugere que a paciente apresenta crises epilépticas originadas da região mesial de lobo temporal direito	EMT D	Temporal D	IA
8 (HFC)	F	37	2	Semanais	FB, DFH, TPM	FB, TPM	Postura menos móvel ou distônica do membro	Paroxismos epileptiformes do tipo ponta	Padrão de interrupção de descargas no	Apresenta crises epilepticas que se originam no lobo	EMT bilateral	Temporal E	III

							superior direito.	100% em T7, com campo para F7 e P7 e 98% no Sp1 e 2% no Sp2.	HCE, atividade beta no HCE seguida de teta irregular	temporal mesial esquerdo			
9 (UMP)	M	24	6	Diárias	LMT, DFH, AVP	CBZ, CLB	Evento 1: crise tónica axo-riзомеліса. Evento 2: sem alteração clínica. Evento 3: CTCG e Evento 4: movimentos estereotipados de origem não epiléptica.	Em vigília, complexo ponta onda de 2,5Hz generalizados, de 2 a 20 segundos de duração, média de um evento cada 3 min. Durante sono, presença ritmo recrutante difuso ou polipontas rápidas e generalizadas	Evento 1: durante o sono, ritmo recrutante difuso ou polipontas rápidas e generalizadas, duração de 2-10s. Evento 2: em vigília, CPO lentos, 2,5 Hz, generalizados, de 2 a 20 seg. Evento 3: ritmo recrutante difuso. Evento 4: EEG de vigília normal	Crises tónicas e CTCG não localizatórias nem lateralizatórias. Não houve crises de ausência clínicas. As alterações eletrográficas e clínicas não permitem a classificação sindrómica Lennox-Gestaut. Apresenta epilepsia generalizada idiopática no momento, além de crises não epilépticas com maior morbidade neuropsiquiátrica para o paciente	Normal	Generalizada	Não operou

CBZ = Carbamazepina; DFH ou PHT = Fenitoina; FNB OU PB = Fenobarbital; TPM = Topiramato; OXCZBZ = Oxcarbazepina; VPA OU AVP = Valproato; CLB = Clobazam; LMTE = Lamotrigina; Esquerda; D – Direita; Para os pacientes que foram submetidos a ressecção cirúrgica, o resultado da cirurgia é classificado de acordo com a classificação de Engel (I, . Livre de crises incapacitantes; II, Crises incapacitantes raras (“quase livre da crise”); III, Melhora evidente; IV, Sem melhora evidente).

#### 8.4. Aspectos Éticos da Pesquisa

Os estudos foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo de acordo com o processo HCRP número 6369/2006 (Anexo E). Todos os sujeitos forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do experimento. Todos os sujeitos foram informados sobre os procedimentos e possíveis riscos associados as imagens por ressonância magnética e que poderiam interromper a seção experimental a qualquer momento, caso desejassem.

### 9. Descrição dos Experimentos

#### 9.1. Experimento Motor

A tarefa motora foi composta por dois experimentos de toques alternados dos dedos (do inglês, *finger tapping*) da mão: um experimento com a mão esquerda e outro com a direita. O experimento utilizou o paradigma em bloco e a apresentação de cada estímulo foi sincronizada manualmente ao primeiro pulso de radiofrequência. Seis intervalos de repouso (27,6 segundos cada) intercalados por 5 intervalos de estímulo alternado (27,6 segundos cada). A aquisição das imagens de ressonância magnética funcional foram realizadas em um aparelho de RM de 1.5T da marca Siemens, modelo Magnetom Vision (Erlangen, Alemanha) equipada com uma bobina de cabeça, transmissora e receptora. Uma seqüência do tipo gradiente eco-planar (EPI) foi utilizada (TE=60 ms, TR=4600 ms, *flip angle* (FA)=90°, *Field of view* (FOV)=220 mm, matriz de 128 x 128, espessura da fatia = 5mm, 16 fatias). Um volume de imagens 3D MPRAGE ponderada em T<sub>1</sub> com duração de 8 minutos foi realizado na mesma seção (TR=9,7 ms, TE=4ms, FA=12°, FOV = 256 mm, 156 fatias, matriz 256x256, isovoxel de 1mm<sup>3</sup>). Os primeiros dois volumes de cada série funcional foram descartados para levar em consideração os efeitos da saturação RM, então o resultado final foi 64 volumes em uma única sessão (em inglês, *run*).

#### 9.2. Experimento Auditivo

O experimento foi desenhado com um paradigma ER-fMRI, no qual consistia de uma voz humana masculina reproduzida na ordem inversa com objetivo de

modular apenas áreas auditivas primárias. O experimento foi composto por 5 intervalos de estímulo auditivo (3 segundos cada) intercalados por 5 intervalos de repouso (21 segundos cada). A apresentação dos estímulos foi sincronizada manualmente ao primeiro pulso de radiofrequência. Para as imagens de ressonância magnética foi utilizado um aparelho RM de 3T marca Philips modelo *Achieva* com uma bobina de cabeça de 8 canais tipo SENSE. Os volumes fMRI foram adquiridos usando seqüência EPI ponderada em  $T_2^*$  (TR/TE=1000/20 ms, FA=90°, espessura da fatia=4mm, 21 fatias, FOV=230 mm, e matriz 128x128, SENSE=2). Imagens de alta resolução espacial SPGR ponderadas em  $T_1$  foram adquiridas para o corregristo e localização anatômica (TR/TE=6.75/3.1 ms, FA=8°, largura da fatia=1mm, FOV=256 mm, matriz de 256x256, SENSE=1). Cento e vinte volumes foram coletados durante o experimento de estimulação auditiva.

### 9.3. Experimento EEG-fMRI em pacientes com Epilepsia

Os pacientes foram orientados a manterem a cabeça o mais imóvel possível e manter os olhos fechados. Foram utilizados protetores e fone de ouvido.

#### 9.3.1. Aquisição dos Dados de EEG

Os dados de EEG foram registrados simultaneamente e continuamente aos dados de fMRI usando um sistema de EEG compatível com a ressonância Magnética juntamente com o programa Brain Vision Recorder (BrainProducts, Munique, Alemanha). Trinta canais de EEG com referência entre Fz e Cz e dois canais de EOG e ECG foram registrados usando equipamento BrainProducts (Munique, Alemanha). Eletrodos de Ag/AgCl com resistores de 5k $\Omega$  para reduzir possíveis correntes induzidas foram aplicadas no escalpo de acordo com o sistema internacional 10-20. Em cada eletrodo foi aplicado um gel condutor próprio de EEG para diminuir as impedâncias entre o eletrodo e o escalpo. A taxa de amostragem foi de 5 kHz. Procurou-se manter uma impedância menor que 10k $\Omega$ . Entretanto, em alguns casos isso não foi possível devido a dificuldades na colocação dos eletrodos e também porque a realocação do paciente de fora para dentro do aparelho de RM podiam aumentar as impedâncias. Após amplificados, os dados foram transmitidos para um computador fora da sala MRI via cabo de fibra ótica.

### 9.3.2. Aquisição dos Dados de fMRI

As imagens EPIs foram adquiridas em dois aparelhos de MRI por motivos de disponibilidade do equipamento.

As imagens de ressonância magnética funcional dos pacientes 1, 3, 8 e 9 da Tabela 3 e os pacientes 1-7, 29, 31, 34 e 36 da Tabela 26 (Anexo D), foram adquiridas no aparelho RM de 1.5T da marca Siemens, modelo Magnetom Vision (Erlangen, Alemanha) equipada com uma bobina de cabeça, transmissora e receptora. Uma seqüência do tipo gradiente eco-planar (EPI) foi utilizada (TE=50ms, TR=1890ms, FA=90°, FOV=220 mm, matriz de 64 x 64, espessura da fatia = 5mm, 16 fatias). Um total de 1024 ou 600 volumes foram adquiridos. Um volume de imagens 3D MPRAGE ponderada em T<sub>1</sub> com duração de 8 minutos foi realizado na mesma seção (TR=9,7 ms, TE=4ms, FA=12°, FOV = 256 mm, 156 fatias, matriz 256x256, isovoxel de 1mm<sup>3</sup>).

Para as imagens dos pacientes 2 e 4-7 da Tabela 3 e 8-28, 30, 32, 33 e 35 da Tabela 26 (Anexo D), foi utilizado um aparelho RM de 3T marca Philips modelo *Achieva* com uma bobina de cabeça de 8 canais tipo SENSE. Inicialmente os volumes fMRI dos pacientes foram adquiridos usando seqüência EPI ponderada em T<sub>2</sub>\* (TR = 1000, TE=20 ms, FA=90°, espessura da fatia=5mm, 17 fatias, FOV=230 mm, e matriz 128x128, SENSE=2). Foram adquiridas entre 1-6 sessões, sendo que cada sessão tinha tempo de duração de 10 minutos, num total de número de 600 volumes. Para permitir um maior número de fatias cobrindo a cabeça, o TR das imagens foi aumentado. Assim, as imagens EPIs dos pacientes foram adquiridos com (TR = 2000, TE=20 ms, FA=90°, espessura da fatia=5mm, 30 fatias, FOV=230 mm, e matriz 64x64, SENSE=2). Foram adquiridos uma ou duas sessões, sendo que cada sessão era composta de 600 volumes, num total de 20 min. Imagens de alta resolução espacial SPGR ponderadas em T<sub>1</sub> foram adquiridas para o corregristo e localização anatômica (TR/TE=6.75/3.1ms, FA=8°, largura da fatia=1mm, FOV=256 mm, matriz de 256x256, SENSE=1).

## 10. Pré-processamento

### 10.1. Dados de EEG

Os EEGs registrados durante as sessões MRI foram pré-processados usando o programa Brain Vision Analyser Versão 1.05 (Brain Products GmbH, Gilching, Alemanha). Os EEGs registrados no interior do aparelho de MRI são contaminados com artefatos de gradiente, originados da variação dos gradientes de radiofrequência. Além disso, os artefatos de pulso são amplificados. Para remover estes artefatos nós aplicamos os métodos AAS (*Average Artifact Subtraction*) descritos em Allen et al. (2000, 1998). Depois da subtração dos artefatos de gradiente e de pulso, os dados foram filtrados com filtro passa banda (1-30 Hz) para remover artefatos de alta e baixa frequência e tiveram sua taxa de amostragem diminuída para 250 Hz.

### 10.2. Dados de fMRI

Todas as imagens EPIs foram pré-processadas usando o programa Brain Voyager QX™, Versão 10.2 (Brain Innovation, Maastricht, Holanda). Todas as imagens EPIs foram submetidas a correção de movimento pelo realinhamento com o primeiro volume da série. Aquelas imagens com movimento maiores que 2 mm foram descartadas. As séries temporais EPIs tiveram correção temporal entre as fatias, remoção de *trend* linear e filtro temporal usando um filtro passa alta (para o experimento motor: 2 ciclos na série temporal; Experimento auditivo: 4 ciclos no curso temporal; Experimento epilepsia: 6 ciclos na série temporal) e suavização espacial com filtro Gaussiano FWHM de 4 mm (Tarefa Motora/Auditiva) e FWHM de 6 mm (Epilepsia). Especialmente, nós aplicamos um filtro temporal com filtro passa-baixa tipo Gaussiano de largura FWHM de 3 segundos, objetivando melhorar a resolução sinal ruído para o cálculo da distancia de Kullback Leibler generalizada na tarefa ER.

As imagens estruturais ponderadas em  $T_1$  foram corregistradas com o primeiro volume EPI usando informação mútua. Esta imagem de alta resolução corregistrada foi então normalizada para o espaço padrão definido por Talairach e

Tournoux (1988). Esta transformação foi aplicada aos dados de EPI usando interpolação para obter voxels com dimensões finais de 3x3x3 mm. As imagens anatômicas foram utilizadas para a reconstrução da superfície cortical de ambos os hemisférios cerebrais mediante segmentação da matéria branca e cinzenta. A superfície cortical que compõe a matéria cinzenta obtida pela reconstrução foi inflada e utilizada como uma malha de referência sobre a qual os mapas estatísticos foram projetados.

## 11. Processamento

### 11.1. Detecção das IEDs

Para a análise dois sinais de EEG na forma clássica, a detecção das descargas epileptiformes interictais de cada paciente foi realizada através da inspeção visual e pelo consenso comum de dois neurologistas experientes. Cada evento foi marcado manualmente usando o cursor do mouse para criar uma lista do início dos eventos.

### 11.2. Método GLM

Para fins de comparação, as imagens fMRI de cada sujeito foram processadas com o método GLM utilizando o programa Brain Voyager QX™ versão 2.2 (Brain Innovation, Matrich, Holanda). Para todos os experimentos foi criado um preditor binário codificado: estímulo/evento = 1 e linha de base = 0. Esse preditor foi convoluído com o modelo da HRF (Glover, 1999) resultando no regressor utilizado na matriz de desenho. Para diminuir os efeitos de autocorrelação nos erros residuais, foi aplicado o método de remoção AR(1) (Bullmore et al., 1996).

O valor crítico selecionado foi corrigido para comparações múltiplas da família de testes (FT)  $p_{FT} < 0,05$ . Isso foi realizado com a aplicação combinada de um limiar não corrigido  $p < 0,01$  e um tamanho de cluster mínimo. A extensão espacial do cluster foi calculado por simulações de Monte Carlo (Forman et al., 1995) usando o plugin *Cluster-Level Statistical Threshold Estimator* do BrainVoyager QX.

Neste trabalho vamos abordar apenas respostas BOLD positivas. Isso se deve ao fato de que o mecanismo neurofisiológico das respostas BOLD negativas ainda não está claramente compreendido e, em especial, o seu significado nos estudos com IEDs é difícil de se entender. Além disso, o método dKLG não diferencia as respostas e por esse motivo o método foi otimizado para detectar respostas positivas (Cabella et al., 2009).

### 11.3. Método dKLG

Para calcular a entropia, Cabella et al. (2009) e outros trabalhos (De Araujo et al., 2003; Sturzbecher et al., 2009) consideram que a resposta BOLD modulada por um estímulo é contida em uma janela  $W$  e dividida em dois intervalos de tempos iguais:  $W_1$  (relacionado com o aumento do sinal BOLD) e  $W_2$  (correspondente principalmente aos valores da linha de base). A probabilidade  $p_1$  correspondente a janela  $W_1$  é esperada ser diferente da  $p_2$  ( $W_2$ ). Embora o método da dKLG (Cabella et al., 2009) tenha sido bem sucedido nas análises de séries temporais fMRI propostas, estudos com fMRI não periódicos não são possíveis. Além disso, o método original considera apenas ruído Gaussiano sobre simulações de Monte Carlo para gerar a função de densidade de probabilidade da média amostral,  $f(\bar{D}_q)$ , utilizada no teste de hipótese; essa suposição nem sempre é válida, uma vez que o ruído fMRI pode não ser puramente Gaussiano e pode conter, por exemplo, autocorrelação. Em qualquer caso, entretanto, a especificação exata da distribuição nula é sempre importante para garantir testes de hipótese confiáveis. Para calcular  $\bar{D}_q$  em estudos fMRI não periódicos e aperfeiçoar a especificação da  $f(\bar{D}_q)$  preservando a autocorrelação endógena da série temporal, nós modificamos a definição das janelas ( $W_1$  e  $W_2$ ) e usamos um método de permutação de fase para conhecer  $f(\bar{D}_q)$  sob  $H_0$  (Lahiri, 2003).

O método dKLG tipicamente envolve três etapas: i) estimar os valores  $\bar{D}_q$  em cada pixel da imagem; ii) referir o valor  $\bar{D}_q$  observado sobre a  $f(\bar{D}_q)$ ; e iii) decidir

que um pixel não está ativo quando a probabilidade do valor médio  $\bar{D}_q$  sobre a hipótese nula é menor que um nível arbitrariamente pequeno,  $\alpha$ .

A distância de Kullback-Leibler generalizada é uma medida da “distância” entre duas funções de probabilidade  $p_1$  e  $p_2$  de duas variáveis randômicas  $X_1$  e  $X_2$ , respectivamente (Borland et al., 1998). Matematicamente a dKLg é definida como

$$D_q = \frac{k}{1-q} \sum_{j=1}^L p_{1j}^q (p_{1j}^{1-q} - p_{2j}^{1-q}) \quad \text{Eq. 33}$$

onde  $p_{ij}$  é a probabilidade de  $X_i$  assumir o  $j$ -th do conjunto de  $L$  elementos.  $q$  (parâmetro de Tallis) é um número real.

Como apontado por Tsallis, “É esperado que para cada uso específico, a melhor discriminação será alcançada com intervalos apropriados de valores  $q$  “ (Tsallis, 1998). Cabella et al. (2009) mostraram que os valores de  $q$  podem exercer o controle da sensibilidade e especificidade do método dKLg. Se  $q$  é aumentado, a sensibilidade também aumenta mas a especificidade diminui. Entretanto a melhor performance do método é alcançada quando o balanço entre sensibilidade e especificidade é otimizado e isso realmente ocorreu dentro do intervalo  $0 < q < 1$ . O parâmetro  $L$  também exerce influência sobre o desempenho do método, sendo que pequenos valores de  $L$  ( $L = 2$  e  $L = 3$ ) apresentaram os melhores resultados. Cabella et al. (2009) sugerem que o melhor desempenho para se calcular  $\bar{D}_q$  numa resposta BOLD é alcançado quando  $L = 3$  e  $q = 0,8$ .

Para estimarmos  $\bar{D}_q$  correspondente a uma série temporal  $s(t)$  de um sinal fMRI, nós dividimos o sinal em dois sub-conjuntos discretos  $S = \{s(t_k), k = r, r+1, r+2, r+n_1\}$  de amplitude do sinal medido em  $n_1$  instantes ( $t_{r+1} < t_{r+2} < \dots < t_{r+n_1}$ ) no período  $W_1$ , em que  $r$  é a posição inicial de cada estímulo ou evento. Esse sub-conjunto deve conter todas as amplitudes correspondentes ao aumento do sinal BOLD de cada estímulo. O outro sub-conjunto contém as amplitudes discretas do sinal  $S_2 = \{s(t_l), l = 1, 2, \dots, n_2; l \neq k\}$  medidos em  $n_2$  instantes

$(t_{l+1} < t_{l+2} < \dots < t_{n_2}; l \neq k)$  e compõe  $W_2$ . Esse subconjunto deve conter principalmente os pontos que compõe a linha de base de toda a série temporal.

A grande diferença com relação ao método originalmente proposto por Cabella e et al. (2009), é que a janela  $W_2$  será composta pelo conjunto  $S_2$  que contém todos os valores da linha de base. Para o cálculo de  $D_q$  vamos considerar apenas a resposta BOLD de um único estímulo definido no conjunto  $S_1 = \{S(t_m), m = 1, 2, \dots, n_1\}$  que contém apenas o aumento do sinal BOLD e que compõe a janela  $W_1$ .

Com objetivo de calcular as probabilidades  $p_1$  e  $p_2$ , os estados acessíveis do sistema são definidos em termos de subdivisões do intervalo da amplitude do sinal. Considere que  $s_0 = \min\{S_1\}$  e  $s_L = \max\{S_1\}$  sejam os limites inferior e superior de  $S_1$ , respectivamente. Uma equipartição de  $S_1$  e  $S_2$  é definida por valores de amplitude  $s_0, s_1 = s_0 + \Delta s, s_2 = s_0 + 2\Delta s, \dots, s_L = s_0 + L\Delta s$  onde  $L$  é o número de subdivisões (níveis) e  $\Delta s = (s_L - s_0)/L$ . Assume-se que cada subdivisão corresponde a um possível estado do sistema. Cada inteiro  $j$  do conjunto  $\xi = \{1, 2, \dots, L\}$  refere ao  $j$ -th intervalo disjunto  $I_j$  o qual é definido como  $[s_{j-1}, s_j)$  (para  $j \leq L-1$ ) e  $[s_{L-1}, s_L)$  (para  $j = L$ ).

A probabilidade  $p_{ij}$  de ocupação do nível  $I_j$  (dentro da janela  $W_i$ ) é a frequência relativa de pontos  $I_j$  e então é calculada como

$$p_{ij} = \frac{n_{ij}}{n_i} \quad \text{Eq. 34}$$

onde  $n_{ij} = |S_i \cap I_j|$  é o número de pontos dentro da janela  $W_i$  ( $i=1,2$ ) e nível  $I_j$  ( $j=1,2,\dots,L$ ) e  $n_i = |S_i|$  é o número total de pontos na janela  $W_i$ . Nós não consideramos e assim descartamos todos os pontos de  $W_2$  que estão fora do intervalo  $s_0, \dots, s_L$ .

Para uma resposta BOLD, é possível que nenhum ponto se encontre dentro de algum nível  $I_j$  da janela  $W_i$ . Neste caso, deve-se considerar o limite  $p_{ij} \rightarrow 0$  de

modo a avaliar a distância de Kullback-Leibler generalizada. A entropia  $D_q$  é calculada considerando cada estímulo  $r$  isoladamente e, finalmente, a média da distância de Kullback Leibler generalizada  $\bar{D}_q$  é eleita como estatística para ser submetida ao teste de hipótese.

É esperado que  $W_1$  deve conter principalmente o aumento do sinal BOLD. Logo, para estimar o tamanho da janela  $W_1$  que fornece maior poder de detecção, nós testamos diferentes tamanhos usando simulações de Monte Carlo.

Um bom método para se conhecer a distribuição nula de  $\bar{D}_q$  é claramente essencial no sucesso dos testes de hipóteses e evitar sobreestimação de falsos positivos. Basicamente, há três formas que nós podemos obter a distribuição nula: (i) pela teoria, (ii) pelo experimento e (iii) por permutação. Se nós estivermos certos de que os valores observados de  $\bar{D}_q$  são identicamente distribuídos numa distribuição teórica, por exemplo, a distribuição normal, então é possível obter um valor crítico  $\bar{D}_{q,c}$  para um teste de tamanho  $\alpha$ , e aceitar que qualquer  $\bar{D}_q$  observado maior que  $\bar{D}_{q,c}$  tem uma probabilidade menor que  $\alpha$ .

Entretanto, embora seja o caminho menos oneroso para se obter os p-valores, a *pdf* teórica nem sempre será suficientemente exata para a distribuição nula experimental, uma vez que o ruído experimental pode ser diferente daquele usado na teoria e pode demonstrar, por exemplo, algum grau de dependência na série ou autocorrelação temporal. O meio experimental de obter a distribuição nula é sem dúvida o mais apropriado, mas é mais custoso e nem sempre possível. Os testes de permutação, por outro lado, permitem gerar uma distribuição nula virtualmente indistinguível dos obtidos pela estimação  $\bar{D}_q$  em meios experimentais; e, embora tenha uma demanda de tempo computacional maior comparado com a via experimental, ela é mais econômica em termos de tempo de aquisição com o aparelho de MRI. A distribuição nula permutada assim parece representar o melhor balanço entre aproximação e custo, e foi usada para gerar a distribuição nula de  $\bar{D}_q$ .

Para gerar a função densidade de probabilidade  $f(\bar{D}_q^*)$  usando permutação de fase, nós aplicamos inicialmente a transformada de Fourier sobre as séries temporais observadas  $s(t)$  e permutamos aleatoriamente todas as fases; em seguida aplicou-se a transformada inversa de Fourier sobre os dados com as fases “misturadas” para se obter uma série temporal reamostrada  $s(t)^*$  totalmente diferente da original preservando as propriedades espectrais dos dados observados. Para cada nova série temporal, uma nova distancia  $\bar{D}_q^*$  é calculada. Esse procedimento deve ser realizado muitas vezes, o qual dependerá a precisão dos p-valores calculados. Nós repetimos o mesmo número de voxels contido dentro do cerebro de um volume EPI.

Note que os testes de permutação de fase artificialmente reconstroem a distribuição nula de  $\bar{D}_q$ . Isso possibilita estimar os p-valores correspondentes dos coeficientes observados. Para cada coeficiente  $\bar{D}_q$  relacionado com um pixel, contamos o número de coeficientes  $\bar{D}_q^*$  que são maiores que  $\bar{D}_q$ . Este resultado dividido pelo número total de amostras  $\bar{D}_q^*$  (usando todos os pixels dentro de uma máscara cerebral<sup>33</sup>) é uma aproximação para o respectivo p-valor de cada pixel. É importante observar que quando uma tarefa periódica fMRI está sendo usada, as frequências relacionadas com o estímulo devem ser extraídas, o que não compromete a distribuição nula.

### 11.3.1. Dados Simulados

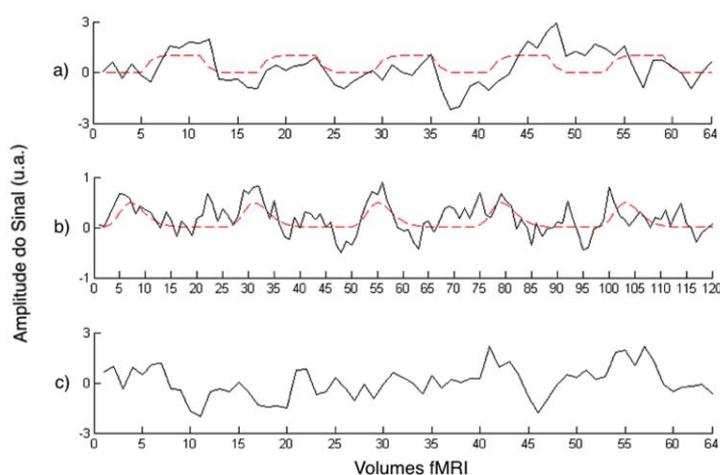
As simulações computacionais foram realizadas com objetivo de avaliar a janela otimizada para se calcular  $\bar{D}_q$  em cada experimento motor, auditivo e das respostas BOLD relacionadas as IEDs. As simulações também serviram para comparar os resultados encontrados com o método da distância de Kullback Leibler generalizada com o método padrão GLM. Essas avaliações foram realizadas

---

<sup>33</sup> A máscara cerebral considerou apenas aqueles pixels da imagem EPI com valores menores que 0.8 da média global, os outros foram considerados extra cerebrais e foram excluídos das análises. Esse procedimento é adotado pelo software SPM (The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London).

utilizando como parâmetro a área abaixo da curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*) (Apêndice A).

As simulações são apresentadas em três grupos: paradigma em bloco para a tarefa motora (simulação 1), paradigma ER para a tarefa auditiva (simulação 2) e paradigma ER com eventos randômicos como os usados nos experimentos reais. Considerando que apenas um pequeno percentual de voxels nos conjuntos de dados fMRI normalmente respondem a algum estímulo ou evento, os dados simulados foram compostos de 64x64x20 séries temporais de ruído com 3 cluster (total de 150 voxels) contendo regiões ativas. Para construir o sinal fMRI, a ativação neuronal assume uma representação matemática igual a 1 quando o estímulo é apresentado e 0 caso contrário. Esta ativação neuronal é numericamente convoluída com uma HRF que produz a resposta BOLD prevista. Nós usamos um modelo da HRF proposto por Boynton et al., (1996) para compor os dados simulados. O ruído foi modelado com ruído gaussiano e AR(1) com parâmetro 0.6. Nas séries temporais com respostas BOLD modeladas foram adicionados ruídos para compor diferentes SNRs (0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1; 0,08; 0,05; 0,03; 0,01). Aqui a SNR indica a razão da média do sinal com o desvio padrão do ruído. Veja a figura 13 para exemplos ilustrativos.



**Figura 13.** Séries temporais simuladas para o sinal BOLD + ruído (linha sólida) observadas durante a estimulação periódica com os protocolos a) motor e b) auditivo e em c) apenas ruído (As séries com linhas vermelhas pontilhadas apresentam apenas o sinal BOLD simulado).

Num primeiro momento, o método da distância de Kullback-Leibler generalizada foi aplicado sobre os dados simulados considerando que a resposta

BOLD tem comportamento linear com o estímulo aplicado. Diferentes tamanhos de janelas  $W_1$  sobre diferentes SNRs foram testadas de forma a encontrar aquela janela que otimiza-se o poder de detecção.

Num segundo momento, considerando que a resposta BOLD pode apresentar variabilidade, principalmente em dados de sujeitos com alguma patologia associada. Nós simulamos a HRF com diferentes tempos de atraso e largura meia altura (FWHM) numa determinada SNR para observar o comportamento das diferentes janelas do método dKLg nessas condições. Em todas essas condições, os resultados obtidos foram avaliados e comparados com o método GLM.

Ambos os métodos dKLg e GLM foram implementados no ambiente Matlab R2008a (The MathWorks™). Com objetivo de diferenciar entre a HRF de Boynton utilizada nos dados simulados e HRF utilizada como preditor na matriz de desenho do GLM, nós optamos em utilizar a HRF proposta por Glover (1999) para construir o protocolo na matriz de desenho.

### 11.3.2. Análise comparativa entre GLM e dKLg

As abordagens GLM e dKLg foram comparadas usando o programa GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA).

Para investigar diferenças entre ambos os métodos, o número de voxels das principais regiões motoras (área de Brodman 1, 2, 3, 4 e 6) e auditiva (área de Brodman 21, 41 e 42) foram calculados. Já nas análises de séries temporais fMRI dos estudos de EEG-fMRI simultâneo, a comparação foi realizada quanto ao número total de voxels que cada método detectou em cada paciente. Nesses estudos, a análise de concordância é um fator importante e foi realizada considerando concordante as ativações detectadas no mesmo lobo indicado por dados eletroclínicos. Também foram calculados Índices de Lateralização A (Complexo amígdala/hipocampo), B(Lobo temporal), C(Hemisfério) e D(Ínsula) para uma análise quantitativa da lateralização (Apêndice B).

Os testes de normalidade foram realizados com o método Shapiro-Wilk. Dependendo do resultado, testes T de *Student* ou testes Mann-Whitney foram aplicados

para avaliar possíveis diferenças entre cada experimento. O intuito dessa análise era determinar se regiões cerebrais ativadas em cada método eram significativamente diferentes e, desta forma, verificar qual método apresentava maior poder de detecção.

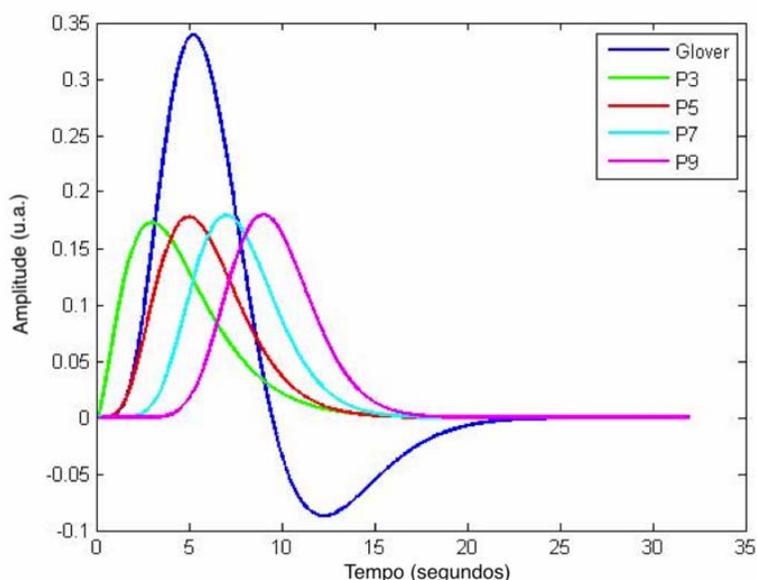
#### 11.4. Método ICA-GLM

Considerando que a atividade normal não patológica, atividade epileptiforme e artefato de pulso devem ser estatisticamente independentes, eles podem ser separados com ICA utilizando o algoritmo infomax (Delorme & Makeig, 2004, Lee et al., 1999). Após a aplicação do método ICA sobre os sinais de EEG filtrados, as ICs foram visualmente inspecionadas. A seleção da IC contendo as descargas epileptiformes interictais foi realizada pela inspeção visual. O critério de seleção incluiu a dinâmica temporal compatível com a assinatura da atividade epileptiforme nos mesmos pontos temporais das IEDs presentes nos dados de EEG filtrados. Nos casos onde mais de uma componente ICA apresentava a atividade epileptiforme, apenas aquela com maior semelhança a IED observada no EEG filtrado foi considerada para as outras análises.

O valor absoluto da série temporal de IC foi convoluída com cinco diferentes funções resposta hemodinâmicas modelo: a HRF padrão (ou Glover), o qual tem pico depois de 5,4 segundos (Glover, 1999); as outras análises tiveram o objetivo exploratório e foram realizadas usando um modelo da HRF de uma única função gama com a mesma largura da HRF de Glover (5,2 segundos de FWHM), mas com tempo ao pico em 3, 5, 7 e 9 segundos (P3, P5, P7, e P9). A segunda função gama da HRF padrão não foi incluída a fim de reduzir o número de parâmetros e manter a forma global da HRF. As cinco HRFs são apresentadas na figura 14.

Os valores do curso temporal convoluídos foram reamostrados para os momentos de aquisição do volume de MRI correspondentes e usados como preditores no método GLM. Análise voxel-a-voxel entre o sinal BOLD e o preditor baseado em ICA foram computados para estimar os valores  $\beta$ . Para cada paciente, um nível individual e inicial de significância foi aplicado de  $p < 0,01$  não corrigido. A correção de múltiplas comparações foi feita pela limiarização da extensão espacial com tamanho de cluster suficiente para gerar  $p_{TF} < 0,01$  corrigido. O tamanho

mínimo de cluster foi calculado de acordo com Forman et al., (1995) usando o plugin *Spatial-extent thresholding* do BrainVoyager™. O nível de significância da análise composta pelos diferentes mapas é entretanto aproximadamente 0,05, considerando que cada conjunto de dados estava sendo analisado cinco vezes. A partir desses cinco mapas foi gerado um mapa de síntese, prevalecendo o valor máximo de cada voxel nos respectivos mapas (Glover, P3, P5, P7 e P9). Essa integração foi implementada em ambiente Matlab™ R2008 (The MathWorks) utilizando o toolbox BVQxtools v0.8d e a rotina `spm_bwlabel.m` do `spm8`.



**Figura 14.** As cinco HRFs usadas na construção dos preditores. P3 a P9 são funções gama com a mesma largura da HRF padrão (Glover).

#### 11.4.1. Análise comparativa entre GLM Clássico e ICA-GLM

As abordagens GLM e ICA-GLM foram comparadas usando o programa GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). A média do número total de voxels detectados em todos os pacientes por cada modalidade foi comparada para verificar o poder de detecção de cada método. Foram consideradas concordantes, aquelas ativações fMRI localizadas no mesmo lobo cerebral dos achados eletroclínicos. Além disso foi utilizado o cálculo do Índice de Lateralização A, B, C e D para auxiliar a lateralização das regiões cerebrais detectadas.

Novamente, os testes de normalidade foram realizados com o método Shapiro-Wilk. Dependendo se os dados apresentam normalidade, testes T de Student foram

aplicados ou testes Mann-Whitney. Esses estudos permitem avaliar possíveis diferenças entre cada método e respectivo poder de detecção.

## 11.5. Métodos de Problema Inverso

As imagens de fontes elétricas (ESI – *Electrical Source Imaging*) foram geradas com dois métodos de soluções distribuídas: cLORETA e BMA (Pascual-Marqui et al., 1994; Trujillo-Barreto et al., 2004). Essa escolha se deve ao fato de que o método cLORETA é uma abordagem mais clássica, enquanto que o método BMA é uma abordagem relativamente recente cujas soluções automaticamente penalizam fontes fantasmas e favorecem aquelas que realmente contribuem para a geração do sinal de EEG.

### 11.5.1. Especificação dos modelos

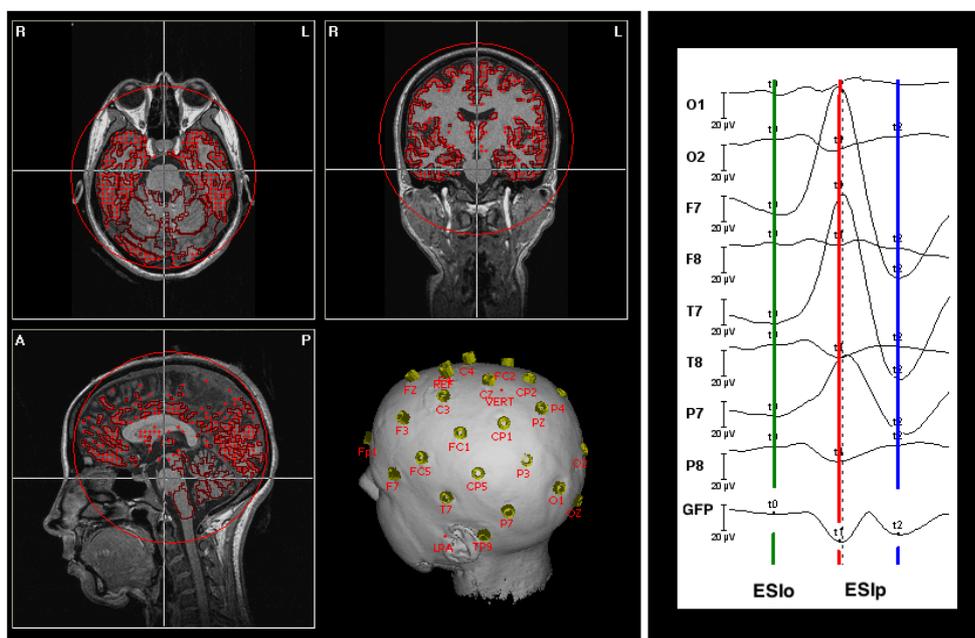
A segmentação das estruturas cerebrais foi realizada com o software IBASPM (The Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping; Centro de Neurociencia de Cuba; Aleman-Gomez, 2006). O processo de segmentação é realizado sobre a imagem MRI de alta resolução que é normalizada para o espaço MNI ICBM 152 T<sub>1</sub> (Collins et al., 1994). O volume MRI é segmentado em três diferentes tecidos cerebrais: fluído cérebro espinhal, matéria cinzenta e matéria branca. Cada voxel da matéria cinzenta é rotulado baseado sobre o atlas anatômico probabilístico MNI AAL (*Anatomical Automatic Labeling*) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) que compõe 116 estruturas diferentes. Uma nova transformação é realizada para obter as estruturas rotuladas com o atlas na geometria do cérebro original. Para obter uma resolução espacial aceitável, o cérebro é discretizado em uma grade (do inglês, *grid*) de muitos voxels, considerando um voxel a cada 4 mm. O cerebelo foi excluído das análises. Em nosso trabalho utilizamos o ELF calculado segundo Riera (1997), que corresponde o modelo de três esferas concêntricas, homogêneas e isotrópicas. A matriz de eletrodos de EEG foram posicionados individualmente para cada paciente considerando a deformação provocada pelo eletrodo na imagem T<sub>1</sub>. Foram ainda marcados os pontos estereotáxicos vertex, nasion,inion e pontos auriculares esquerdo e direito. Toda essa informação está resumida na figura 15.

Para o método BMA, foram gerados compartimentos anatômicos a partir da

segmentação de 91 regiões cerebrais do Atlas MNI. Essas regiões foram usadas como informação *a priori* no cálculo das ESIs.

### 11.5.2. Seleção das Descargas Epileptiformes

Todos os eventos IEDs selecionados visualmente foram usados para formar uma descarga média, no qual os métodos de localização de fontes BMA e cLORETA foram aplicados. Para determinar em quais pontos temporais da descarga média os mapas espaço-temporais das fontes devem ser calculados para comparar com resultados fMRI, nós identificamos os principais picos temporais do EEG da descarga média como o máximo local do *Global Field Power* de todos os sensores sobre o escalpo. Estes picos temporais são denotados como  $t_j (j=1,2,3)$  (Grova et al., 2008). Para  $j=1$  nós consideramos como sendo o início da IED (ESIo), enquanto que  $j=2,3$  foram consideradas áreas de propagação (ESIp) quando envolvem uma região cortical diferente da ESIo.



**Figura 15.** Imagem T1 de um paciente representativo com atlas individual, *grid* sobre a matéria cinzenta e a esfera mais interna do modelo de três esferas. Além disso é apresentado os pontos estereotáxicos marcados e a matriz de sensores de eletrodos dispostos sobre o escalpo. A direita, um exemplo da média de IEDs usado para ESI (caso #1). Global Field Power (GFP); ESI é realizada em cada pico do GFP como indicado pelas linhas verticais.

### 11.5.3. Acessando a Concordância de Mapas de Ativação BOLD e Resultados ESI

Foram selecionados os mapas fMRI gerados com o método GLM que apresentaram respostas BOLD significativas e concordantes com os dados eletroclínicos, isto é, localizados no mesmo lobo cerebral. Os mapas GLM juntamente com os resultados ESI de ambos os métodos cLORETA e BMA foram sobrepostos a imagens anatômicas ponderadas em T1. O *grid* usado para a sobreposição dos mapas GLM consideram tanto a matéria cinzenta como a branca. Para a comparação entre os diferentes mapas ser possível, os *grids* de ambas ESI e mapas fMRI foram criados de maneira a conter as mesmas coordenadas (x,y,z).

Nós então selecionamos a concordância anatômica dos *clusters* BOLD considerando que esses estão localizados no mesmo lobo das fontes elétricas das ESIs, e cujo máximo global e o máximo local estavam mais próximos da ESIo/ ESIp. Pela proximidade do lobo temporal com o lobo da ínsula, nós consideramos concordantes ativações encontradas nesses lobos. Quando a concordância anatômica foi encontrada, a distância Euclidiana entre o máximo da ESIo/ESIp e máximo do cluster mais próximo ou o máximo global dos mapas fMRI foi medida. ESI e clusters BOLD foram considerados discordantes se localizados em lobos diferentes.

A geração do *grid* comum entre os mapas fMRI e ESI, o cálculo da distância Euclidiana foram rotinas implementadas e executadas em ambiente Matlab R2008a (The MathWorks). Além disso, o uso do toolbox BVQXtools v0.8d e rotinas implementadas em ambiente Matlab serviram para adequar os mapas fMRI no mesmo espaço das ESIs.

## **RESULTADOS**

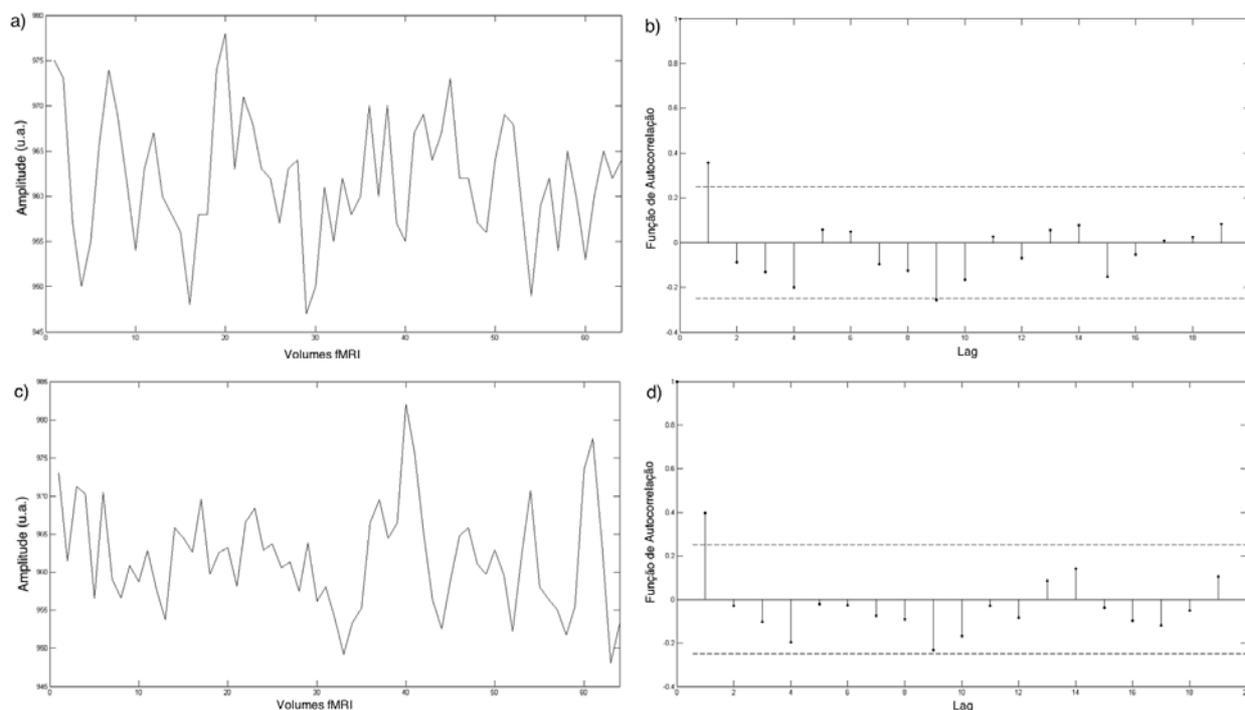
## 12. Método dKLG

Nesta sessão apresentaremos os resultados das análises da simulação, buscando otimizar a largura da janela,  $W_1$ , que deve ser usada para calcular o  $\bar{D}_q$  e demonstrar que a taxa de falsos positivos não desvia dos níveis de significância se um filtro rejeita-banda é usado. Apresentamos em seguida os resultados das análises estatística sobre dados reais, mostrando que os métodos dKLG e GLM não exibem diferenças significativas em dados de estudos com sujeitos assintomáticos.

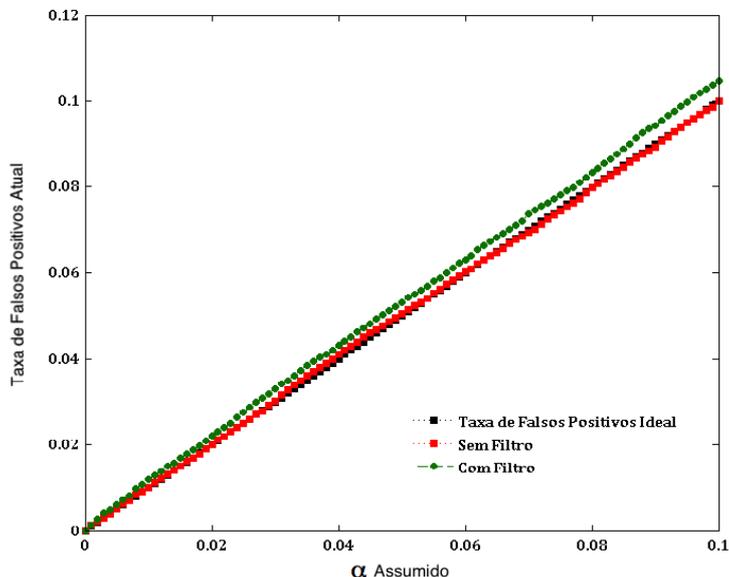
### 12.1. Distribuição Nula com Testes de Permutação

Uma importante característica dos testes de permutação de fase (Lahiri, 2003) é preservar a função de autocorrelação do sinal. Para verificar a validade dessa importante característica, examinamos os correlogramas antes e depois de reamostrar as séries temporais. Um exemplo de série temporal real e sua função de autocorrelação é apresentado na figura 16. A série temporal reamostrada, depois da randomização das fases e a transformada inversa de Fourier, fornecem uma série temporal que é diferente da original ( $r=-0.0627$ ,  $p=0.6225$ ; Correlação de Pearson linear). Os correlogramas sugerem que as séries temporais reais estavam significativamente autocorrelacionadas e que essa propriedade foi preservada depois dos testes de permutação.

Quando estímulos periódicos e testes de permutação de fase são usados, é importante atenuar freqüências relacionadas à tarefa usando um filtro rejeita-banda. A análise de falsos positivos para o filtro rejeita-banda é apresentada na figura 17, na qual é apresentada a taxa de falsos positivos reais contra o nível de significância. Por exemplo, para o nível de significância de  $p = 0.05$ , a taxa de falsos positivos real é 0.053. Por esse critério, o uso do filtro rejeita-banda é válido e pode ser aplicado sem nenhum viés.



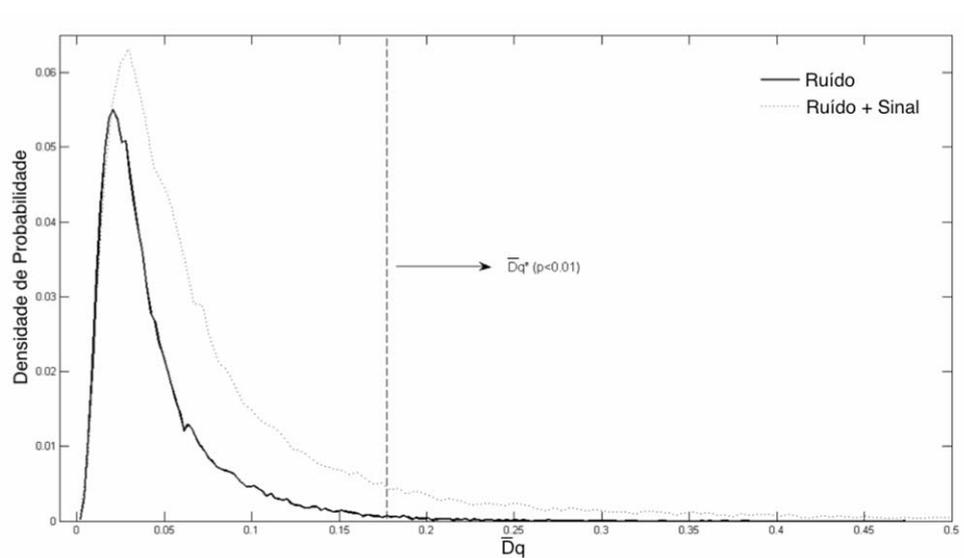
**Figura 16.** (a) Gráfico das séries temporais de um sinal fMRI real observado durante uma tarefa motora periódica e respectivo (b) correlograma; (c) série temporal fMRI reamostrada e seu (d) correlograma; As linhas pontilhadas horizontais são  $\pm 2/\sqrt{N}$ , aproximação de Barlett com 95% de intervalo de confiança. Coeficientes estimados mais negativos ou positivos do que estes limites são significativamente diferente de zero.



**Figura 17.** Taxa de falsos positivos real para o método dKLG quando uma frequência é atenuada.

A função de densidade de probabilidade (*pdf – probability density function*), representa a frequência da ocorrência de um evento em um intervalo infinitamente pequeno. A função densidade de probabilidade representativa para os dados da tarefa motora de um indivíduo é apresentada na Figura 18. A curva contínua ilustra a função densidade de probabilidade para a distribuição nula gerada com os testes

de permutação e a curva tracejada corresponde à função densidade de probabilidade quando ruído e sinais estão presentes.

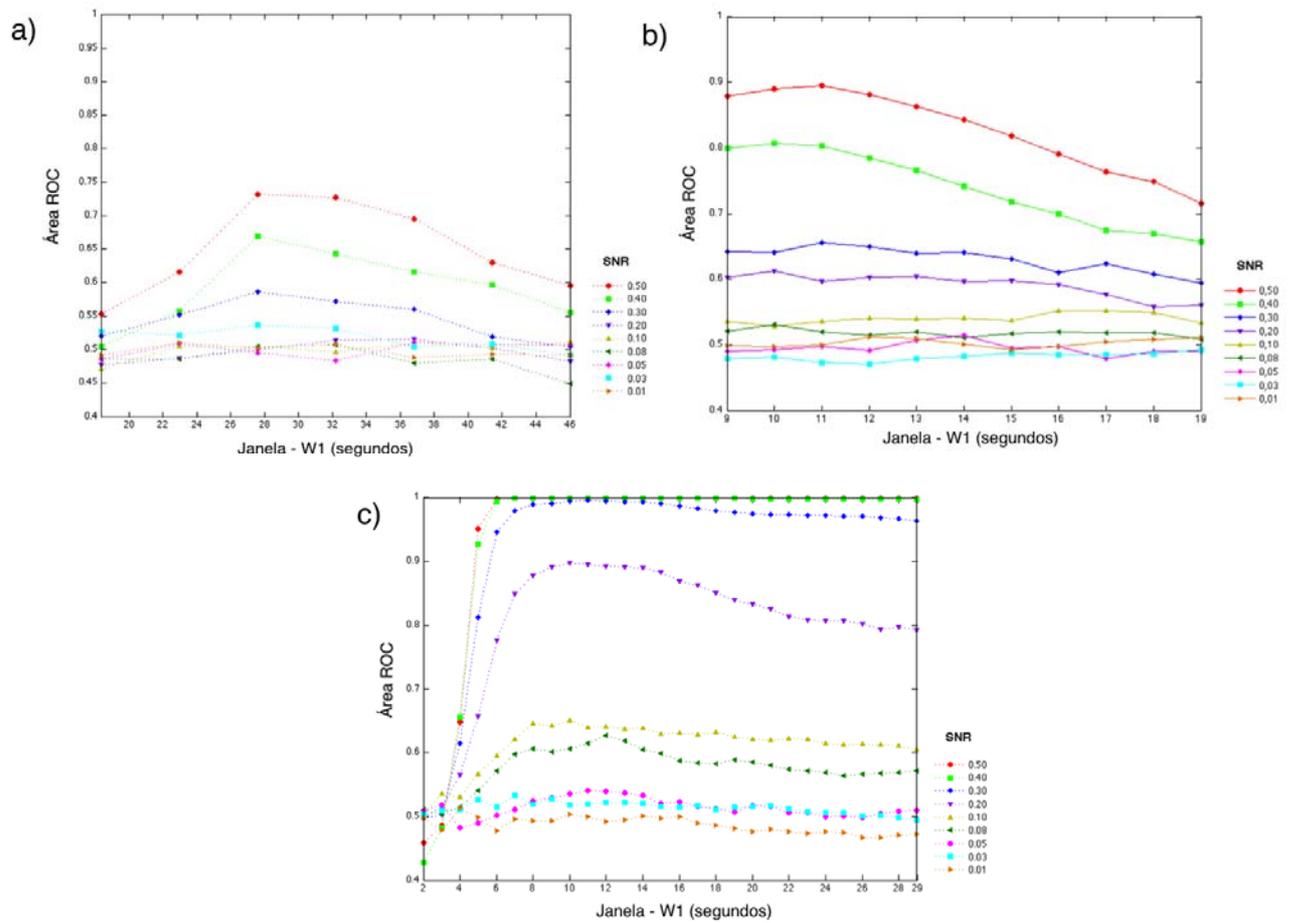


**Figura 18.** Função densidade de probabilidade representativa de  $\bar{D}_q$  considerando um sujeito na tarefa motora. Gráfico da *pdf* para a distribuição nula estimada por testes de permutação (linha sólida) e quando sinal e ruído estão presentes (linha tracejada).

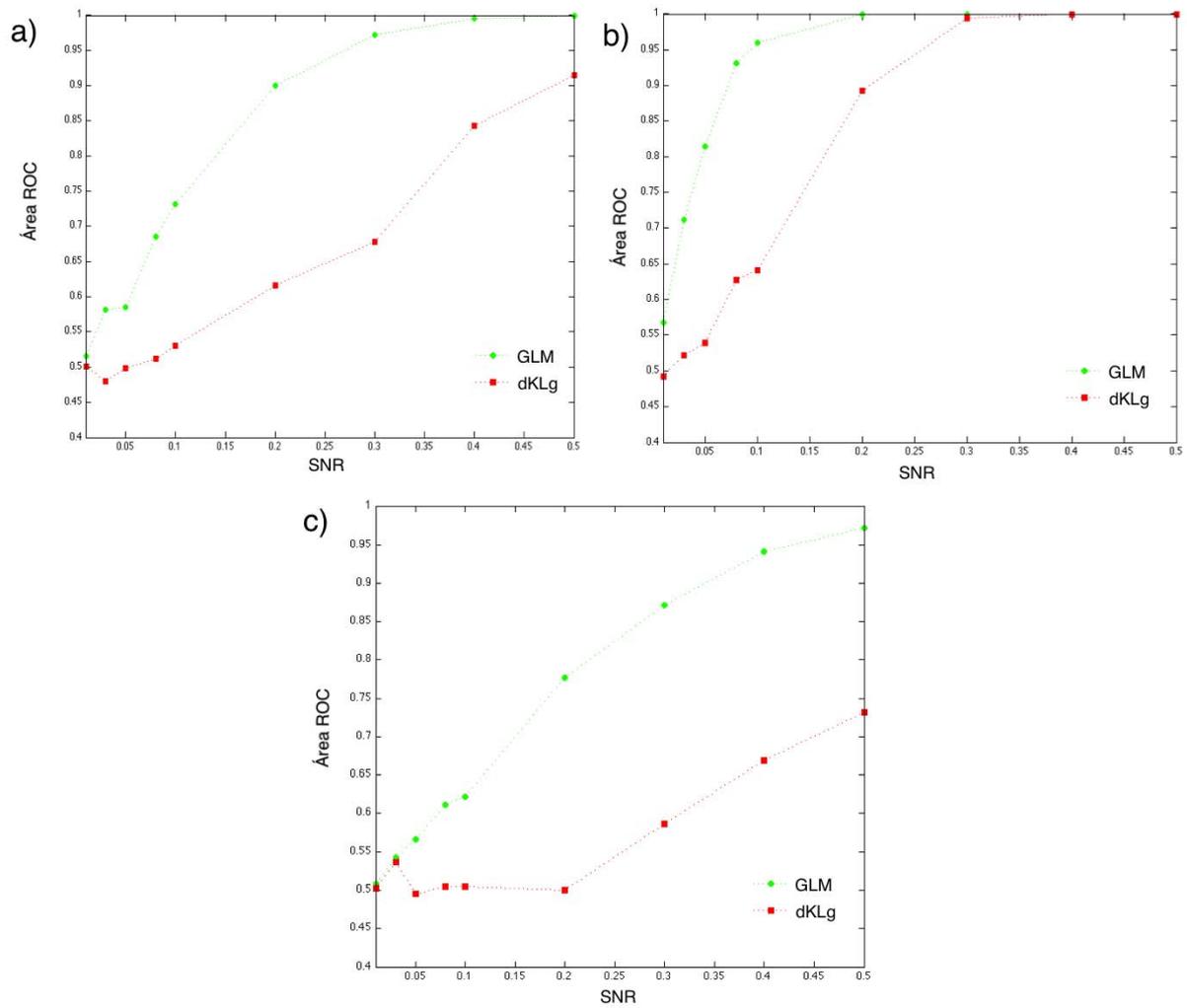
## 12.2. Simulações

Na figura 19 apresentamos os resultados obtidos para o cálculo de diferentes janelas  $W_1$  quando diferentes SNRs estão presentes em três protocolos distintos: tarefa motora, auditiva e eventos de IEDs. O objetivo dessa simulação é encontrar qual janela  $W_1$  é mais apropriada quando a resposta BOLD tem comportamento linear com o estímulo aplicado. É possível observar que a área ROC atinge valores máximos para determinados tamanhos de janela. Escolhendo as janelas  $W_1 = 27,6s$  (tarefa motora),  $W_1 = 11,0s$  (tarefa auditiva) e  $W_1 = 12,00s$  (eventos IEDs) é possível comparar o dKLG ao GLM a fim de avaliar o comportamento desses métodos em função da SNR (Figura 20).

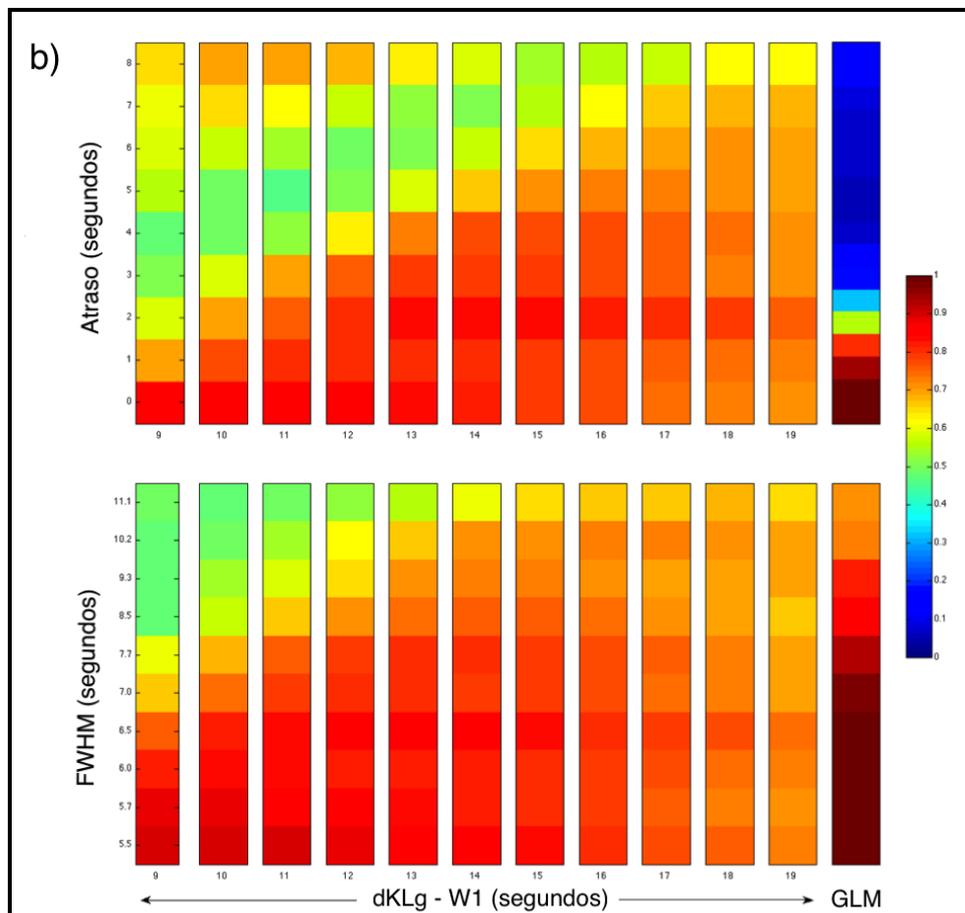
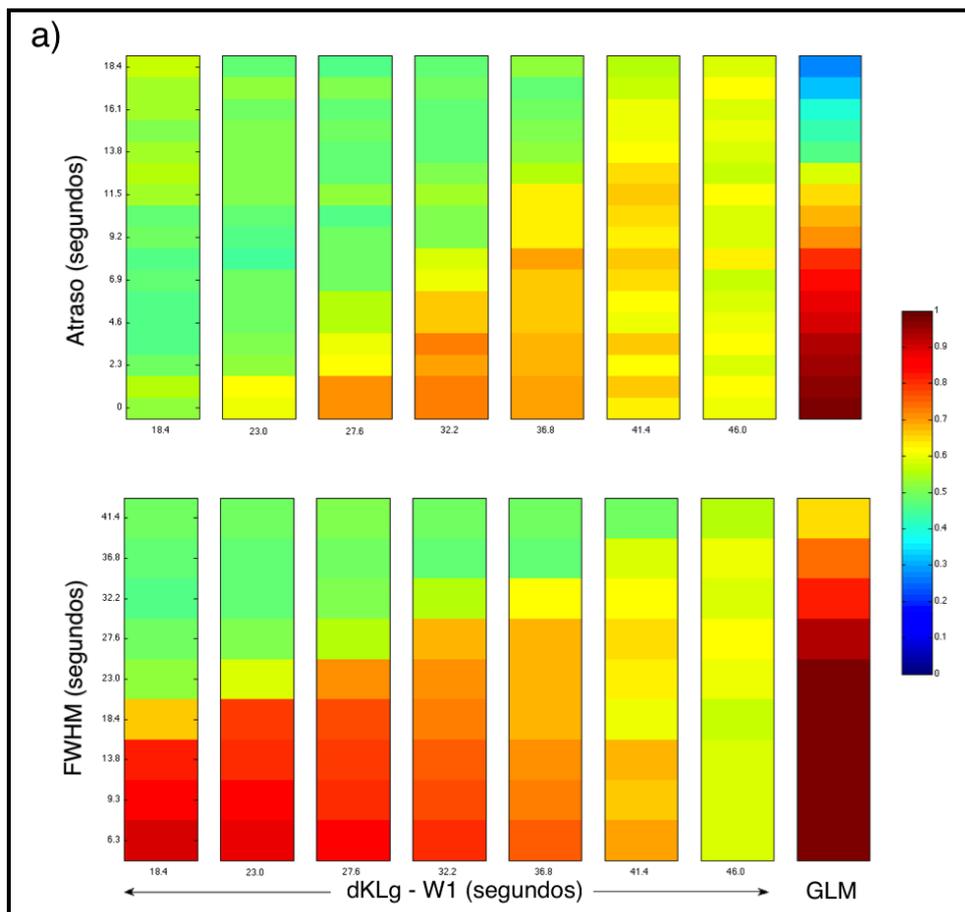
Em seguida, considerando a possível variabilidade da resposta BOLD, simulamos a HRF com diferentes tempos de atraso e largura à meia altura (FWHM) em determinada SNR, e avaliamos novamente o comportamento do dKLG para diferentes janelas. Em todas essas condições, os resultados obtidos foram avaliados e comparados com o método GLM (Figura 21).

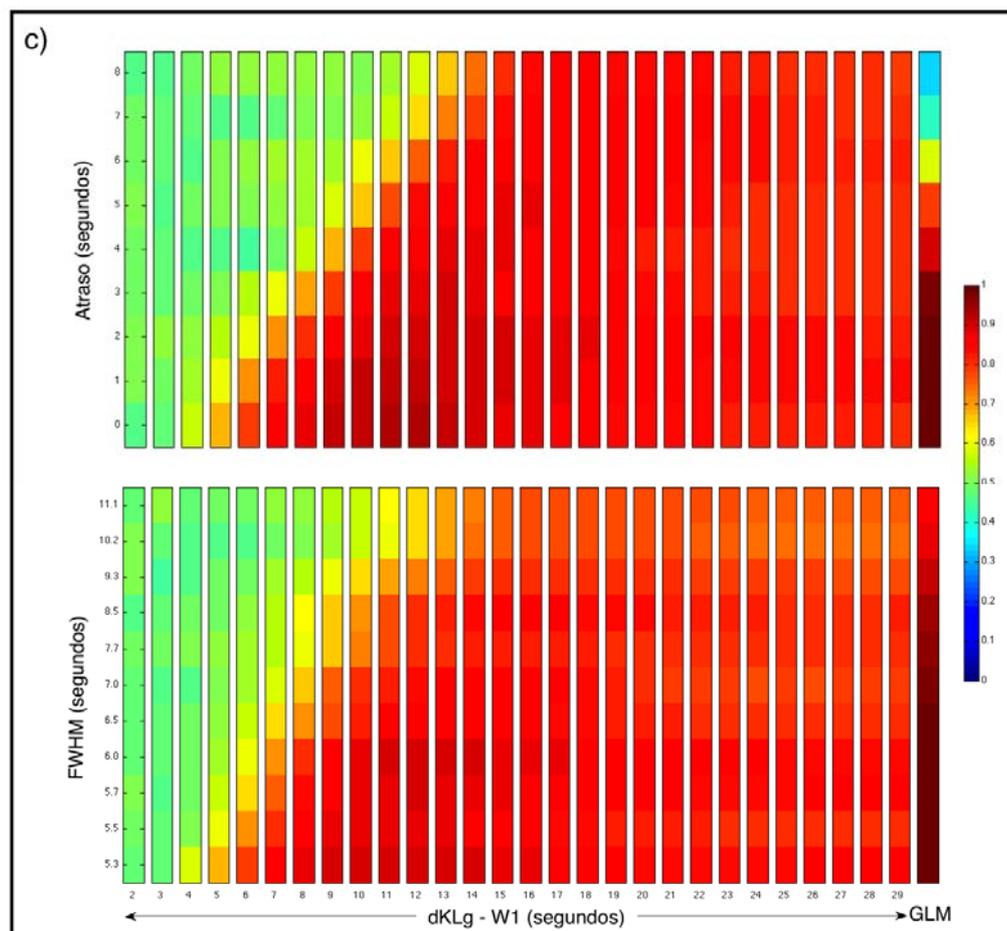


**Figura 19.** Otimização da janela  $W_1$  para o a) paradigma em bloco da tarefa motora, b) paradigma ER da tarefa auditiva e c) ER de eventos de IEDs. Os eventos IEDs foram modelados de acordo com a ocorrência de eventos do paciente 2.



**Figura 20.** Gráfico do comportamento do método GLM e dKLg para diferentes SNRs. a) paradigma ER da tarefa auditiva com  $W_1 = 11,0s$ ; b) Eventos de IEDs com  $W_1 = 12,00s$ ; e c) paradigma em bloco da tarefa motora com  $W_1 = 27,6s$ .





**Figura 21.** Área abaixo da curva ROC para valores diferentes de  $W_1$ , atraso e FWHM usando dados simulados. Resultados dos métodos dKLg e GLM para a) Tarefa motora com paradigma em bloco (SNR=0,5) b) Tarefa auditiva com paradigma relacionado a eventos (0,5) e c) Eventos IEDs com protocolo tipo relacionado a eventos (SNR=0,2).

Com a informação da posição de cada evento IED dos pacientes com epilepsia, calculamos a janela  $W_1$  ótima para o cálculo da dKLg (Tabela 4).

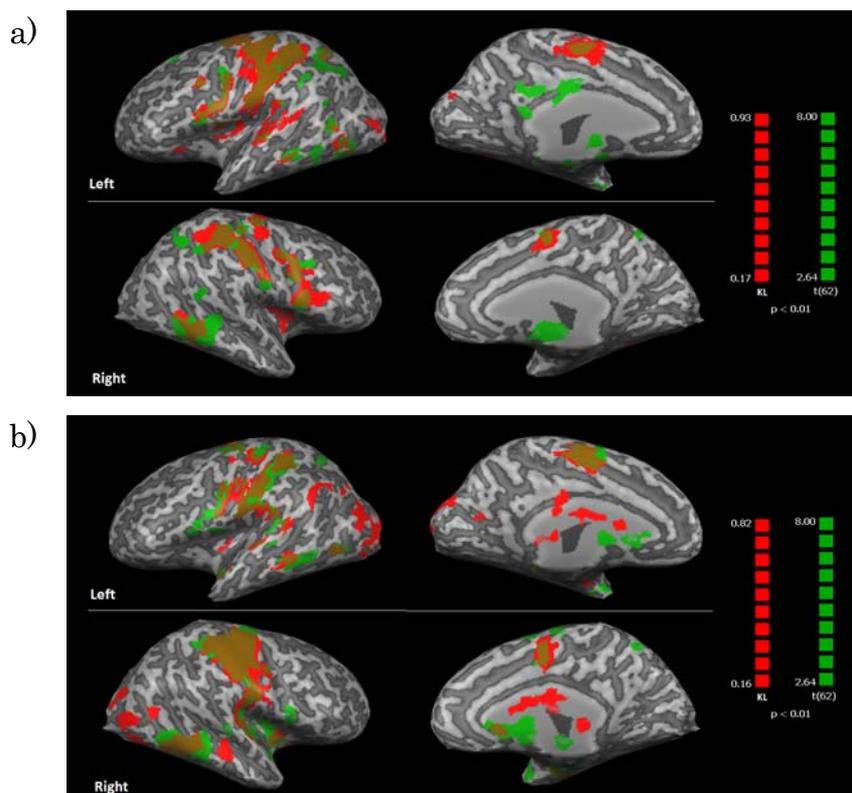
**Tabela 4.** Método dKLg: Janela média  $W_1$  calculada para cada paciente.

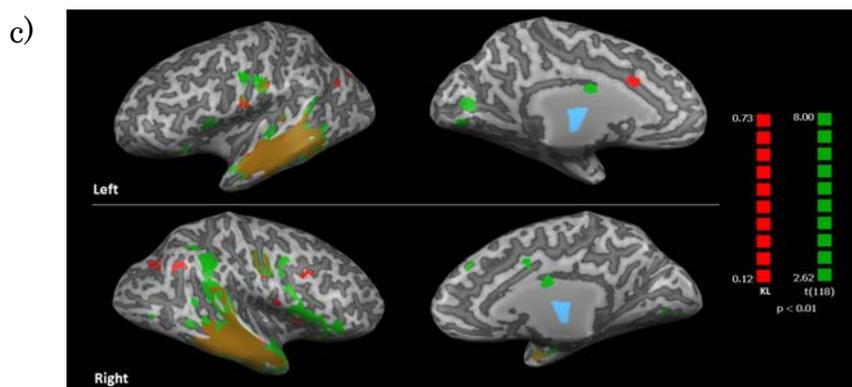
Paciente	Janela média $W_1$ (segundos)
1 E	11
1 D	13
2	12
3	15
4	8
5	12
6	10
7	9
8	15
9	9
<b>Média</b>	<b>11</b>

## 13. Experimento da Tarefa Motora e Auditiva

### 13.1. Sujeitos Assintomáticos

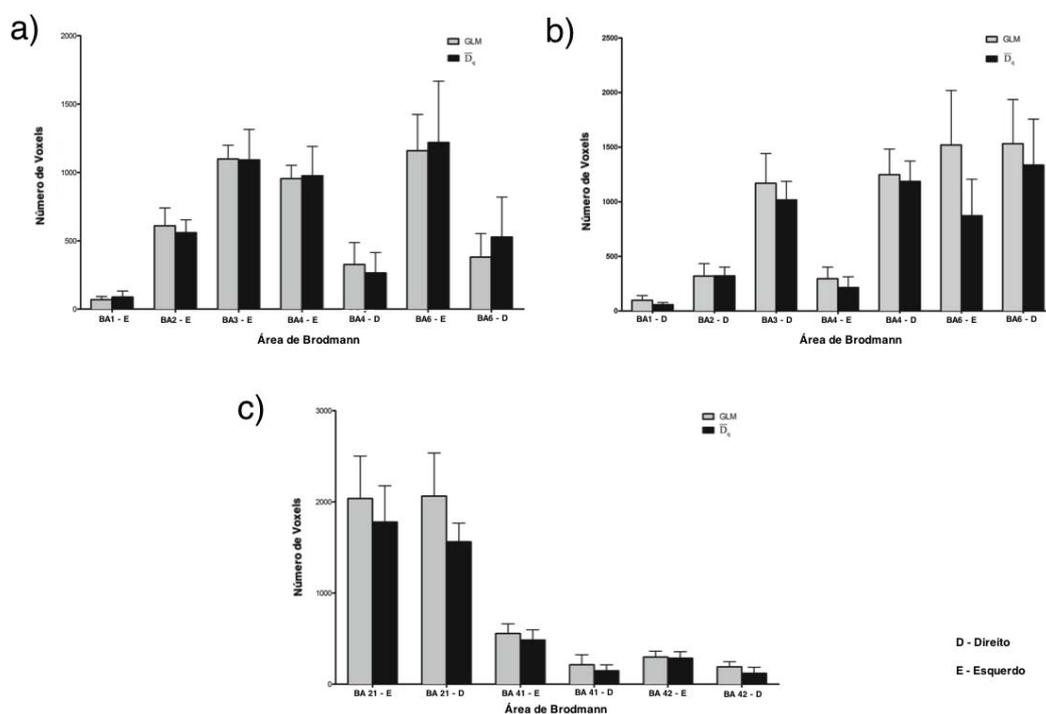
Todos os mapas estatísticos dos indivíduos assintomáticos usando os métodos dKLg e GLM confirmaram a expectativa de que a informação discriminatória relevante nas condições experimentais está localizada em áreas primárias auditivas e motoras como apresentando na figura 22. Todos os mapas tiveram o mesmo limiar aplicado com objetivo de permitir comparações quantitativas. Os mapas apresentam em vermelho áreas cerebrais obtidas usando apenas dKLg. As regiões em verde apresentam as regiões cerebrais detectadas pelo método GLM. Note que embora as áreas mapeadas pelo dKLg e GLM sejam geralmente sobrepostas (cor marrom), há algumas áreas com extensão maior nos mapas dKLg e GLM bem como o aparecimento de novos cluster.





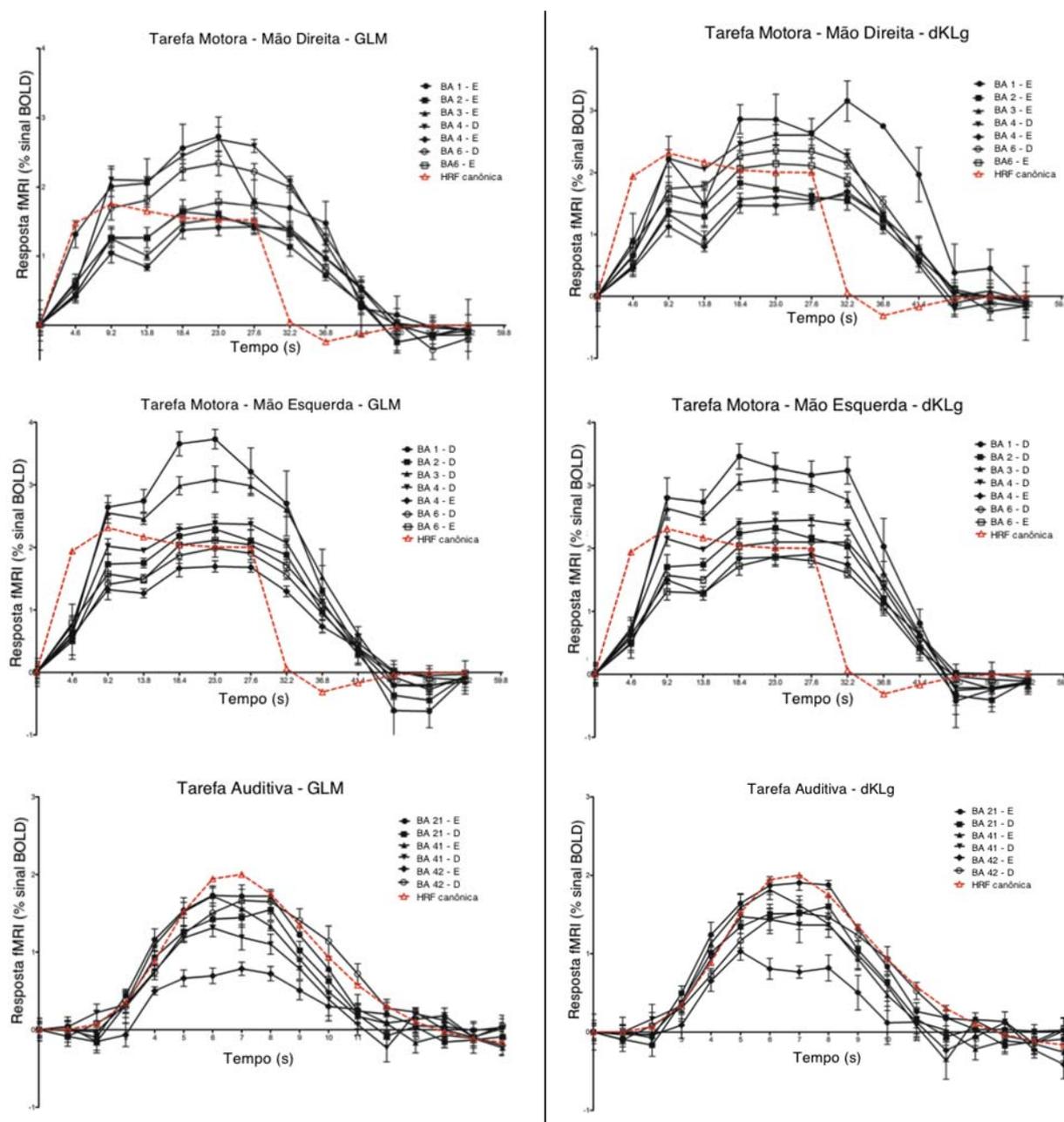
**Figura 22.** Mapas estatísticos de sujeitos assintomáticos representativos para a tarefa motora da a) mão direita, b) mão esquerda e c) tarefa auditiva.

Para comparar quantitativamente os métodos, selecionamos as principais áreas em cada experimento, e respectivos números de voxels. Para a tarefa motora, foram selecionadas as seguintes áreas de Brodmann (BA), que compõe o córtex motor primário e somatosensitivo: BA4, BA6, BA3, BA1 e BA2. Para a tarefa auditiva foram selecionadas as áreas de Brodmann correspondentes ao córtex auditivo: BA21, BA41 e BA42. A figura 23 apresenta os valores médios do número de voxel, com seus respectivos erros-padrão, das diferentes áreas de Brodmann detectadas pelos dois métodos, nas duas condições (motor e auditivo). Os testes-T de Student e testes Mann-Whitney aplicados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os métodos em nenhuma área de Brodmann.



**Figura 23.** O número de voxels para cada região de Brodmann da respectiva tarefa. Barra de erro descreve erro padrão. a) Experimento motor mão direita; b) Experimento motor mão esquerda e c) Experimento auditivo.

Na figura 24 são apresentadas as médias da HRF para as mesmas BA selecionadas sobre a região motora e auditiva. Na coluna da esquerda estão as respostas para os voxels detectados pelo GLM, e à direita aqueles detectados pelo dKLg. A inspeção visual sugere certa variabilidade das respostas BOLD, entretanto bastante similares à HRF canônica.



**Figura 24.** Média da resposta BOLD para as tarefas motora e auditiva sobre as áreas de Brodmann detectadas com o método GLM (coluna esquerda) e dKLg (coluna direita).

### 13.2. Sujeitos com Estenose da Carótida

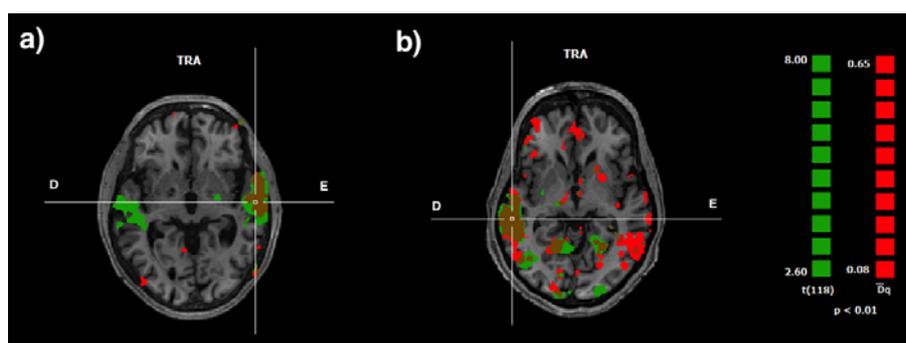
O protocolo da tarefa auditiva ainda foi utilizado para estudar 2 pacientes com estenose carotídea. Alguns dados demográficos e clínicos dos pacientes estão resumidos na tabela 5.

**Tabela 5.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com Estenose Carotídea

Sexo	Idade	Fatores de Risco	Grau de Estenose	Lado	Eventos Prévios	Exame Estrutural	Medicamentos em Uso	NIHSS	
1	M	56	Tabagismo, hipertensão, HF AVE	70%	D	AIT Contralateral	Infartos Lacunares em C.R. Esquerda	Antiplaquetário, Hipertensivo	4
2	M	57	Hipertensão Dislipidemia	Trombose	E	Nenhum	Infartos Distais, Território ACM Esquerda	Antiplaquetário, Antipertensivo, Sinvastatina	3

NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; HF AVE – História Familiar de Acidente Vascular Encefálico; AIT – Acidente Isquêmico Transitório; CR – Coroa Radiada; ACM – Artéria Cerebral Media

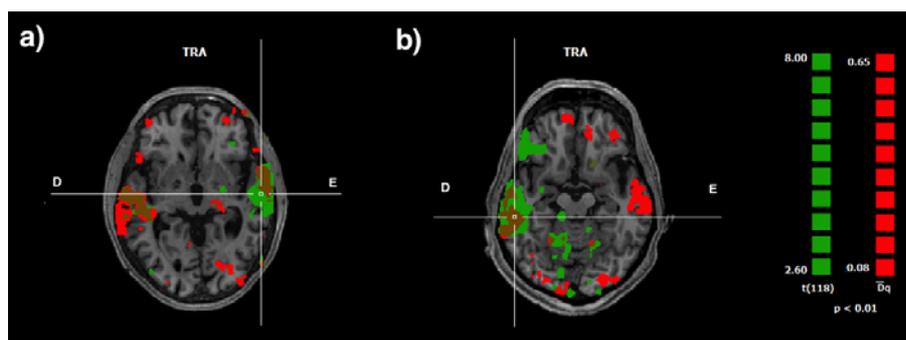
Foram gerados os mapas estatísticos utilizando os métodos GLM e dKLG, tendo sido selecionado o mesmo limiar estatístico ( $p < 0.05$  corrigido). Em um primeiro momento, foi utilizada a janela  $W_1 = 11s$  calculada para uma reposta sem variabilidade. A figura 25 mostra os resultados encontrados. Novamente, em vermelho estão as áreas detectadas pelo dKLG, em verde aquelas detectadas pelo GLM e em marrom as áreas comuns detectadas pelos dois métodos.



**Figura 25.** Mapa estatístico obtido pelo método dKLG e GLM em resposta ao estímulo auditivo nos pacientes com estenose carotídea. a) paciente #1 e b) paciente #2. Em vermelho estão as áreas detectadas pelo dKLG, em verde aquelas detectadas pelo GLM e em marrom as áreas comuns detectadas pelos dois métodos.

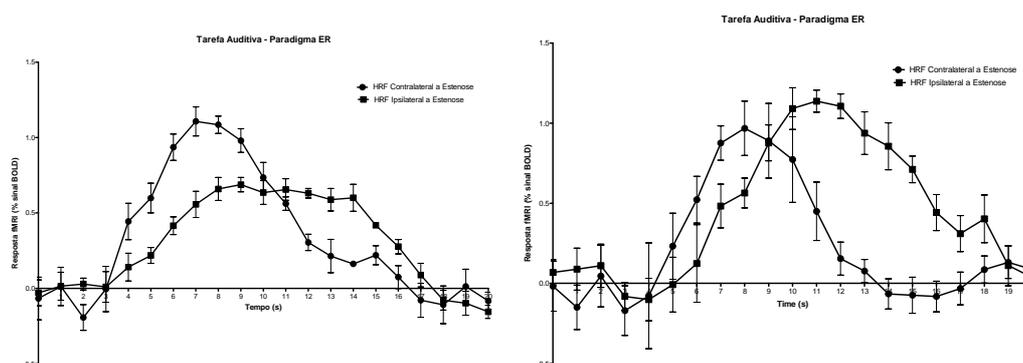
A partir da figura 25, nota-se claramente que nenhum dos métodos foi capaz de mapear claramente respostas BOLD bilaterais, falhando em observar aquelas ipsilaterais à estenose. A redução na detecção se deve a vários fatores e os trabalhos geralmente atribuem à redução de amplitude da resposta. Entretanto, a estenose

pode estar aumentando o atraso da resposta no hemisfério ipsilateral. Sabe-se que o GLM é muito sensível ao atraso da resposta. Por outro lado, é possível que a utilização de uma janela,  $W_1$ , mais larga pelo método dKLg acabe por detectar respostas com atraso. De fato, utilizando-se uma janela  $W_1 = 18s$  e considerando um valor de  $p < 0,05$  corrigido, mostramos na figura 26 que o método dKLg consegue recuperar grande parte das respostas BOLD ipsilaterais à estenose.



**Figura 26.** Mapa estatístico obtidos pelos métodos GLM e dKLg com uma janela  $W_1 = 18s$  em resposta ao estímulo auditivo nos pacientes com estenose carotídea. a) paciente #1 e b) paciente #2

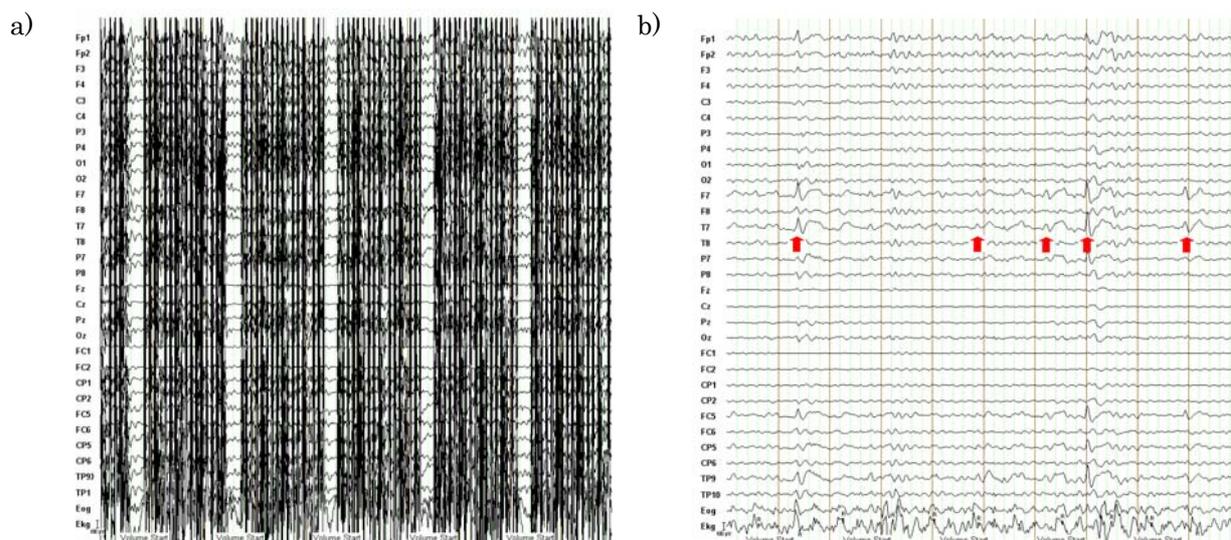
As médias das respostas BOLD de ambos os pacientes estão demonstradas na figura 27. Observamos nítido atraso do início da resposta BOLD ipsilateral à estenose, comparada à resposta contralateral.



**Figura 27.** Média da resposta BOLD no córtex auditivo ipsilateral e contralateral a estenose do paciente #1 (esquerda) e paciente #2 (direita) detectados pelo método dKLg.

## 14. Experimento EEG-fMRI em pacientes com Epilepsia

A remoção de artefatos de gradiente e de pulso nos sinais de EEG resultaram em traçados com boa qualidade, avaliados pela inspeção visual (Figura 28).



**Figura 28.** a) Sinais de EEG adquiridos durante a sessão EEG-fMRI; b) Sinais de EEG após a remoção dos artefatos. As setas em vermelho indicam as descargas interictais.

Oito dos 45 pacientes que realizaram o exame de EEG-fMRI foram excluídos para demais análises: um (paciente 30, Anexo D) por causa de artefato *ghost* nas imagens EPI, 4 (paciente 29, 31-33 Anexo D) devido ao excessivo movimento de cabeça, um (paciente 36, Anexo D) por causa de crise espontânea e 2 (paciente 34 e 35) por problemas técnicos dos equipamentos (EEG e MRI). Nenhum efeito adverso foi relatado durante o exame de EEG-fMRI, embora alguns dos pacientes tenham reportado desconforto durante os exames. Em 28 pacientes (75%), nenhuma IED foi observada. Esses pacientes não foram distinguíveis clinicamente daqueles que tiveram IED durante a aquisição. A Tabela 26 (Anexo D) contém dados clínicos relevantes desse grupo de pacientes.

Registramos IEDs em 9 pacientes (4 homens, idade média de 34 anos, intervalo de 24 a 49 anos). Os detalhes clínicos desses pacientes são fornecidos na tabela 3. O número de IEDs durante as sessões EEG-fMRI foi muito variável, entre 2 e 604 (mediana = 39). Oito pacientes tiveram 1 tipo de evento apenas e 1 paciente teve dois tipos de evento (Tabela 6). A Tabela 6 apresenta dados gerais em termos do local e concordância dos sinais BOLD mapeados pelos métodos GLM clássico, dKLg e ICA-GLM. Ainda, para cada paciente estão apresentados os 7 clusters que apresentaram os maiores valores da estatística  $T$  ou  $\bar{D}_q$ . Todos os outros resultados são apresentados nos Anexos A, B e C.

Em resumo, 8 dos 9 pacientes (89%) tiveram respostas BOLD positivas significativas com o método GLM. Houve concordância com dados clínicos e de EEG em 7 pacientes (78%). Se considerarmos o método dKLg, 7 dos 9 pacientes (78%) tiveram respostas significativas, dos quais 4 pacientes (44%) tiveram regiões concordantes com os dados clínicos e de EEG. O método ICA-GLM apresentou regiões significativas em 7 dos 9 pacientes (78%). Houve concordância em 6 pacientes (67%) com os dados clínicos e de EEG. A figura 29 ilustra o número de voxels detectados por cada método em cada paciente. A média do número de voxels detectados pelos métodos dKLg e ICA-GLM é visivelmente maior quando comparado ao GLM. Embora essas diferenças sejam evidentes, não foram estatisticamente significativas. A comparação entre o método GLM vs. ICA-GLM indicou  $p = 0.24$  no teste Mann-Whitney, enquanto que a comparação GLM vs. dKLg mostrou um  $p = 0.36$  pelo Teste-T de *Student* (veja tabela 21 do Anexo B).

**Tabela 6.** Resumo dos resultados das análises de EEG-fMRI obtidos com GLM clássico, ICA-GLM e dKLg.

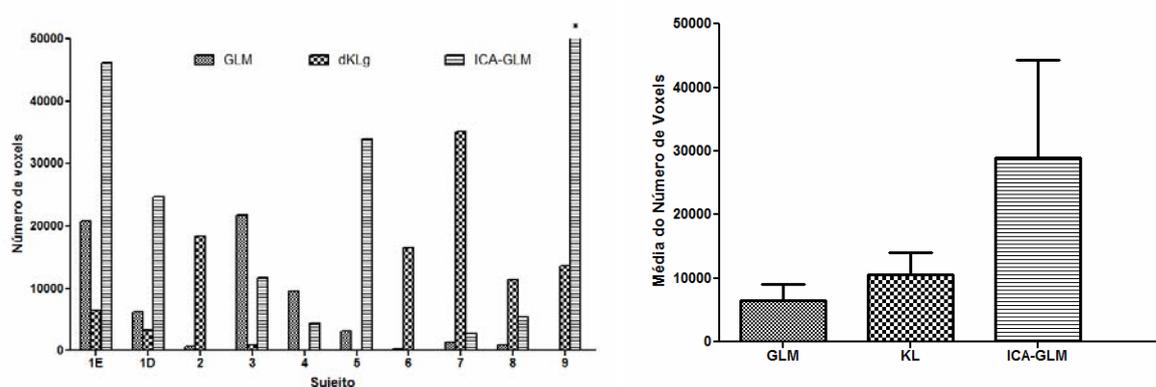
Pacient e	Número de descargas*/t emp	EEG interictal de escalpo	GLM padrão				dKLg				ICA-GLM						
			Regiões detectadas	Índice de Lateralização				Regiões detectadas	Índice de Lateralização				Regiões detectadas	Índice de Lateralização			
				A	B	C	D		A	B	C	D		A	B	C	D
1 (VAS) – Descargas à (E)	43 / 32 min	Descargas tipo onda aguda – onda lenta localizados sobre o lobo temporal esquerdo com máximo potencial negativo nos canais F7 (-86,00 µV) e T7(-82,32 µV).	**G. temporal superior E (tmax = 9,89/ vol = 3458 mm <sup>3</sup> ), G. frontal inferior E, Claustro E, Insula E, G. temporal médio E, G. Parahip. E, G. fusiforme E.	(+)	(+)	(+)	(+)	**G. temporal superior E (Dmax = 0,0724/ vol = 845mm <sup>3</sup> ) Cuneos D, G. parahipocampal E, G. temporal médio E, G. occipital médio E, Claustro E, Insula E	(+)	(+)	(+)	(+)	**G. temporal superior E (tmax = 14,47/ vol = 4907 mm <sup>3</sup> ) ***P3 (P5) G. frontal inferior E, G. temporal médio E, Claustro E, G. fusiforme E, Insula E, G. parahipocampal E	(+)	(+)	(+)	(+)
1 VAS Descargas à (D)	39 / 32 min	Descargas tipo onda aguda – onda lenta localizados sobre o lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais F8 (-81,28 µV) e T8 (-61,96 µV)	**G. Parahip D (5,67/769mm <sup>3</sup> ); Nucleo lentiforme D, G. temporal superior D, G. temporal médio D, Claustro D, G. frontal inferior D, G. temporal inferior E	(-)	(-)	(-)	(-)	**G. temporal superior D (Dmax = 0,1133/ vol 651 mm <sup>3</sup> ) G. frontal inferior D, Uncos D, G. fusiforme D, G. temporal médio D, G. frontal superior D, G. frontal medial D	(-)	(-)	(-)	0	**G. Parahip. D (tmax = 8,62/ vol = 992mm <sup>3</sup> ) ***G (G) G. frontal inferior D, G. teporal superior D, Nucleo lentiforme D, G. temporal médio D, Claustro D, Insula D	(-)	(-)	(-)	(-)
2 (MCF)	122 / 60 min	Descargas tipo onda aguda localizados sobre o lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais F8 (-148,31 µV), T8(-129,49 µV) e FC6 (-111,6749 µV)	**Insula D (tmax = 3,79/ vol. = 188 mm <sup>3</sup> ); Caudado D	0	0	(-)	(-)	** Cíngulo posterior D (Dmax = 0,0693/ vol = 485mm <sup>3</sup> ) Precuneo D, G. frontal inferior D, Cuneo D, G. pos-central D, Cuneo E, Insula D	0	(+)	(-)	(-)	Não foi possível identificar a componente independente das descargas				
3 (RPS)	394 / 32 min	Descargas tipo onda aguda – onda lenta localizados sobre o lobo temporal esquerdo com máximo potencial negativo nos F7 (-167,69 µV), T7(-	** G. temporal superior E (tmax = 9,48/ vol. = 3227 mm <sup>3</sup> ); G. fusiforme E, G. Parahip. E, Insula E, G. frontal inferior E, Claustro E, G. sub-caloso E,	(+)	(+)	(+)	(+)	**G. Parahip. D (Dmax = 0,0683/ vol = 224 mm <sup>3</sup> ) Uncos D, G. pre-central E, G. pre-central D	(-)	0	(-)	0	**G. temporal superior E (tmax = 9,55/ vol = 3266 mm <sup>3</sup> ) ***G (G) G. fusiforme E, G. temporal médio E, G. parahipocampal E, G. frontal inferior E,	(+)	(+)	(+)	(+)

		171,80 $\mu\text{V}$ ) e TP9 (-162,09 $\mu\text{V}$ )											Insula E, Claustro E				
4 (EMS)	15 / 40 min	Descargas tipo onda aguda - onda lenta localizadas sobre o lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais F8 (-171,86 $\mu\text{V}$ ) e T8 (-139,94 $\mu\text{V}$ )	**G. Parahip D (tmax = 5,21/ vol. = 1173mm <sup>3</sup> ) G. temporal superior D, Claustro D, Uncos D, Insula D, G. temporal médio D, G. frontal inferior D	(-) 54,9	(-) 89,8	(-) 88,8	(-) 98,0	Não apresentou voxels ativos					**Talamo E (tmax = 6,86/vol = 905mm <sup>3</sup> ) ***G (G) Talamo D, G. temporal médio D, G. cingulado E, Claustro D, G. cingulado D, G. temporal superior D	(-) 100, 0	(-) 100, 0	(-) 39,9	(-) 100, 0
5 (VFF)	18 / 20 min	Descargas do tipo onda aguda-onda lenta localizadas no lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais F7 (-183,19 $\mu\text{V}$ ), T7 (-194,34 $\mu\text{V}$ ) e P7(-100,63)	**Fusiforme E (tmax = 4,29 / vol.=371mm <sup>3</sup> ) G. lingual D, G. temporal médio E, Precuneo E, G. pos-central E, Lobulo parietal superior E, Lobulo inferior E	0	(+) 100, 0	(+) 83,2	0	Não apresentou voxels ativos					**G. fusiforme E (tmax = 7,66/vol = 2807mm <sup>3</sup> ) ***G (P3) G. temporal inferior E, G. temporal médio E, G. occipital médio E, G. temporal superior E, Talamo D, Cuneos E,	(-) 34,7	(+) 44,6	(+) 23,2	(-) 29,1
6 (GRS)	37 / 30 min	Descargas do tipo ponta-onda lenta localizadas no lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais F8 (-121,12 $\mu\text{V}$ ) e T8(-117,24 $\mu\text{V}$ )	**G. Lingual D (tmax = 3,98/ vol = 249mm <sup>3</sup> )	0	0	(-) 100, 0	0	** G. frontal superior D (Dmax = 0,01032/ vol = 1084mm <sup>3</sup> ) G. frontal superior E, G. pos-central D, Talamo E, G. pre-central E, G. frontal medial E, G. temporal médio E	0	(+) 70,3	(+) 47,1	(+) 73,4	Não apresentou voxels ativos				
7 (ICM)	2 / 6,5 min	Descargas do tipo onda aguda-onda lenta localizadas no lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais eletrodos F8 (-174,54 $\mu\text{V}$ ), T8(-139,36 $\mu\text{V}$ )	**Insula D (tmax = 3,57/ vol = 182mm <sup>3</sup> ) G. fusiforme D, G. parahipocampal D, G. parahipocampal E, G. temporal superior D	(+) 100, 0	(-) 100, 0	(-) 35,9	(-) 100, 0	G. lingual E (Dmax = 0,3551/ vol = 3566mm <sup>3</sup> ) Precuneos E, Precuneos D, Lobulo parietal superior D, G. lingual D, Lobulo parietal inferior E, G. temporal superior E	(+) 3,8	(+) 100, 0	(+) 34,4	0	**Precuneos E (tmax = 3,96/volx = 462mm <sup>3</sup> ) ***G (G) Precuneos D, Talamo E, Talamo D, Cuneos D, G. lingual D, G. occipital médio D	0	(-) 100, 0	(-) 27,7	0
8 (HFC)	604 / 19 min	Descargas do tipo ponta - onda lenta localizadas no lobo temporal direito com máximo potencial negativo nos canais	**G. temporal médio E (tmax = 4,52/ vol = 178mm <sup>3</sup> )	0	(+) 100, 0	(+) 61,1	0	** G. temporal superior E (Dmax = 0,1509/ vol = 1826 mm <sup>3</sup> ) G. fusiforme E, Cuneos E,	0	(+) 50,6	(+) 46,7	(+) 91,1	**G. temporal superior E (tmax = 6,88/ vol = 426 mm <sup>3</sup> ) ***G (G) G. fusiforme E, G. temporal médio E, G.	0	(+) 100, 0	(+) 25,9	0

		F7 (-47,00 $\mu$ V) e T7(-41,09 $\mu$ V)		Precuneos E, Insula E, G. temporal inferior E, G. pos-central E						frontal superior E, Lobulo parietal inferior D, G. temporal inferior E, G. pos-central D											
9 (UMP)	14 / 32 min	Descargas do tipo ponta-onda lenta envolvendo o hemisfério esquerdo com potencial negativo maior nos eletrodos F7 (-143,77), T7 (-159,45) e TP9 (-139,38). Além de regiões frontais, temporais e parietais esquerdas, podemos observar regiões centro-frontais e centro-parietais envolvidas.	Não apresentou voxels ativos	**G. frontal superior E (Dmax = 0,1780/ vol = 1587mm <sup>3</sup> ) G. frontal médio E, Cingulo anterior D, G. frontal superior D, G. occipital médio E, G. frontal medial D, G. frontal medial E	(-)	(+)	(+)	(+)	88,1	62,6	16,9	15,1	**G. pre-central E (tmax = 8,04/vol = 5769mm <sup>3</sup> ) ***P3 (G) G. frontal inferior E, G. frontal medial D, G. cingulado E, G. frontal medial E, G. cingulado D, G. pre-central D	(+)	(+)	(+)	(+)	70,5	34,9	21,9	0,8

\*Descargas epileptiformes detectadas pelos neurofisiologistas. \*\*voxel de máxima significância estatística; tmax = t-valor máximo do cluster; vol = volume do cluster. \*\*\* HRF máxima estatística T (HRF máximo volume); Índice de Lateralização A - Complexo Amígdala/Hipocampo; B – Lobo temporal (superior/médio/inferior); C – Hemisfério Cerebral; D – Ínsula; G. – Giro.

Individualmente, o método GLM clássico mostrou ser o mais eficiente na detecção das respostas BOLD concordantes nos pacientes #3, #4 e #7. Entretanto, os métodos dKLG e ICA-GLM podem atuar como métodos complementares, visto que alguns dos pacientes estudados tiveram melhores resultados com estes. Embora o dKLG tenha encontrado baixa concordância com os achados clínicos e de EEG quando analisado isoladamente, se analisado conjuntamente com o método GLM a concordância atinge 89% dos pacientes. Um exemplo é a concordância entre o mapa do paciente #9 gerado pelo dKLG aos dados clínicos e de EEG. Além disso, as áreas detectadas em alguns pacientes, como por exemplo o #2, foram maiores e mais concordantes quando comparados ao GLM.



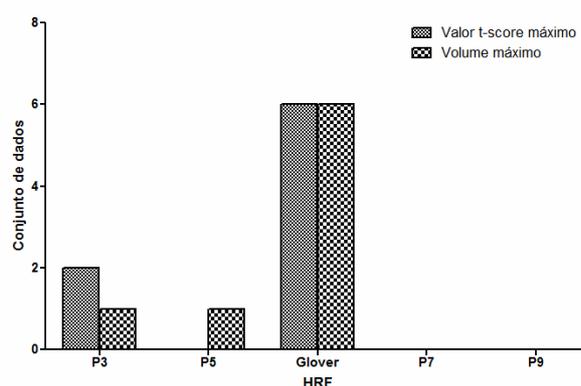
**Figura 29.** Esquerda: Número de voxels detectado por cada método em cada conjunto de dados. Direita: média do número de voxels detectado em cada método mostram que o método KL e ICA-GLM apresentam média superiores porém não estatisticamente significativas quando comparadas ao GLM. (\* considerar 159950 voxels)

De forma geral, o ICA-GLM detectou número de voxels superior ou equivalente ao GLM, quando avaliados os pacientes individualmente. Além disso, em grande parte observa-se aumento no valor da estatística T que representa aumento no poder de detecção. O percentual de concordância relativamente menor ao GLM, se deve em especial à dificuldade de se detectar as IC representativas das IED no paciente #2. Se analisado conjuntamente com o método GLM, o método ICA-GLM também aumenta a concordância para 89% dos pacientes.

Objetivando capturar a variabilidade da resposta BOLD, modelos da HRF com diferentes tempos ao pico foram calculados. A figura 30 resume os resultados da Tabela 6 relativos à HRF que resultou em máxima estatística e maior volume. Como pode ser visto da figura 30, houve tendência de maior significância quando usada a HRF Glover padrão, para a qual 6 de 8 conjuntos tiveram maior volume e

máximo valor T. Alguns conjuntos de dados apresentaram máximo volume ou valor T com HRF de menor tempo ao pico em relação à de Glover. Entretanto, nenhum dos 8 conjuntos de dados apresentou máximo volume ou valor T usando P7 e P9.

O paciente #6 foi o único caso a não apresentar concordância com os dados clínicos e de EEG em nenhum dos métodos estudados. Aparentemente não há nenhuma relação evidente entre o número de descargas, tipo de epilepsia, ou ausência ou presença de lesão e a probabilidade de encontrar uma resposta BOLD significativa.



**Figura 30.** Modelos da HRF para o qual o valor T e volume foram máximos em cada conjunto de dados. A HRF Glover apresenta a tendência de gerar os melhores resultados.

#### 14.1. Avaliação do Índice de Lateralização

Na tabela 6 são mostrados quatro Índices de Lateralização (IL) envolvendo diferentes estruturas cerebrais: o IL A: complexo amígdala/hipocampo; B – lobo temporal incluindo giro superior, médio e inferior; C – hemisfério cerebral e D – ínsula. Considerando apenas os conjuntos de dados com respostas significativas é possível calcularmos o percentual de IL concordantes com a lateralização esperada conforme consta na Tabela 3. Detalhes dos cálculos podem ser consultados nas tabelas do Anexo C. É importante ressaltar, entretanto, que para o paciente #5 e #9, nós levamos em consideração a lateralização do EEG interictal registrado durante a aquisição EEG-fMRI. Para o método GLM, os percentuais calculados são A (44%), B(78%), C(89%) e D(67%). Os percentuais de concordância para os IL no método dKLG são A (37%), B (50%), C(50%) e D(37%). Para o método ICA-GLM os percentuais dos ILs são A(62%), B(100%), C(100%) e D(50%). Vale lembrar que os percentuais de concordância dos ILs refere-se apenas aos mapas com voxels estatisticamente significativo, não representando dessa forma um panorama geral de todos os pacientes. A diferença associada aos percentuais em cada IL calculado

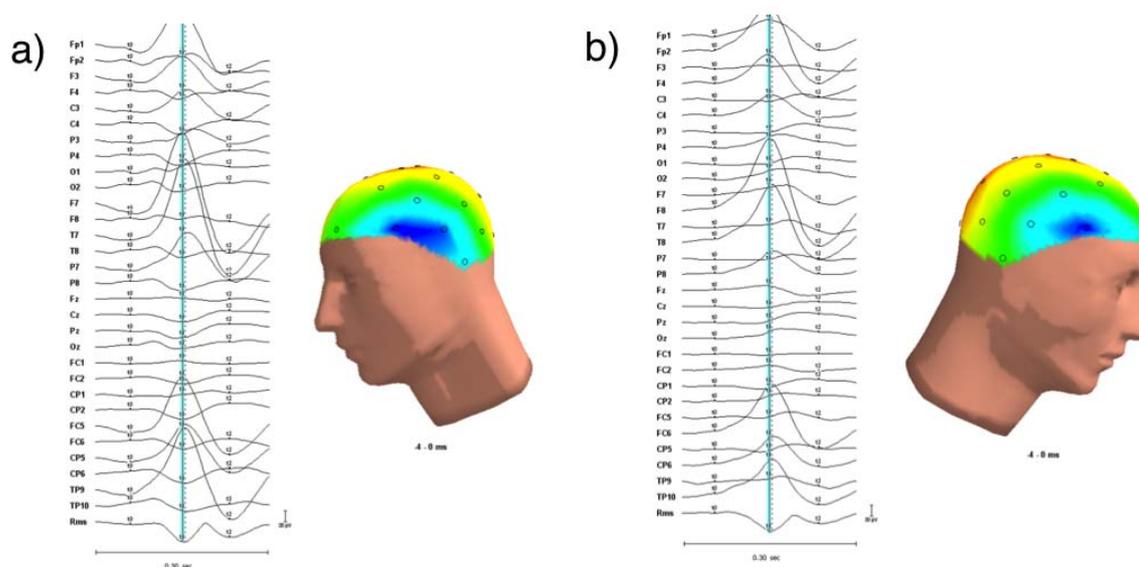
está relacionada à heterogeneidade dos pacientes e ao poder de detecção de cada método. O alto percentual de IL B nos métodos está relacionado ao fato de que todos os pacientes estudados mostram o envolvimento do lobo temporal. Já o IL C representa um índice geral, buscando lateralizar a dominância hemisférica.

## 14.2. Casos ilustrativos: complementaridade dos métodos

### 14.2.1. Paciente #1

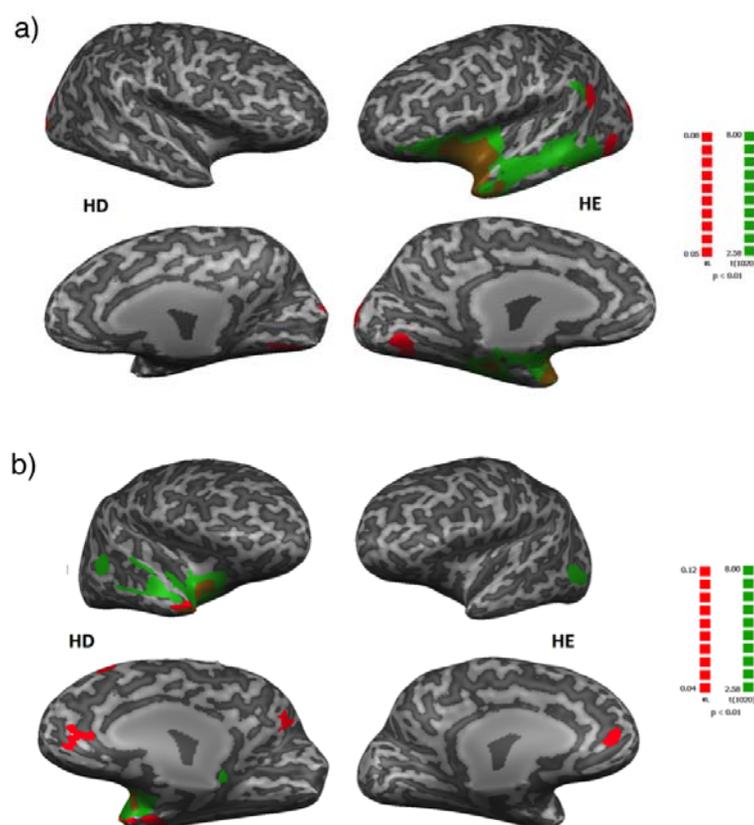
Nesse paciente, todos os mapas gerados pelos métodos GLM clássico, dKLG e ICA-GLM foram concordantes com os dados clínicos e eletrencefalográficos. Esses achados indicam que o paciente apresenta crises que se originam no lobo temporal mesial à esquerda.

No EEG de escalpo foram identificados dois tipos de descargas, classificadas de acordo com sua distribuição espacial nos eletrodos. Foram marcadas descargas do tipo onda aguda – onda lenta localizadas no lobo temporal esquerdo (IED E) e no lobo temporal direito (IED D). A figura 31 fornece a média dos dois eventos identificados e a respectiva projeção das diferenças de potenciais elétricos medidas no segundo pico calculado pelo *Global Field Power* (GFP).



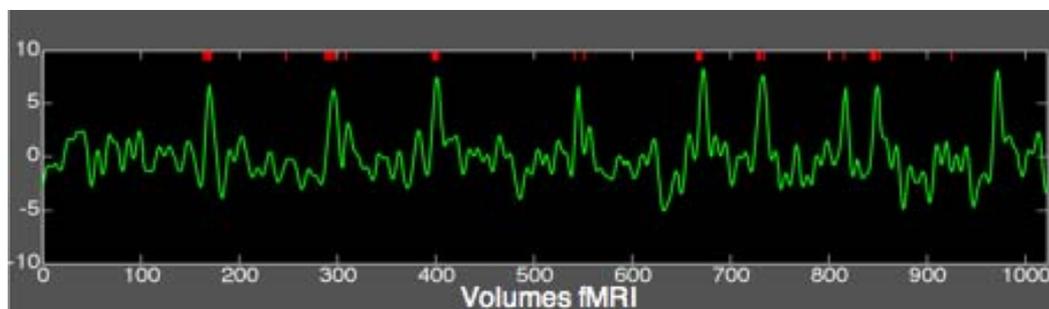
**Figura 31.** EEG de escalpo do paciente #1. Média dos eventos interictais localizados bilateralmente em canais localizados no a) lobo temporal esquerdo e b) direito durante a aquisição EEG-fMRI. Mapa de projeção 3D da amplitude do sinal de EEG em uma janela de 4ms centrada no pico máximo calculado pelo global field power.

Os mapas estatísticos gerados pelos métodos dKLg e GLM clássicos são mostrados na Figura 32. Ambos métodos mapearam regiões concordantes com os achados clínicos e eletrencefalográficos para ambas IED. Para as IED E, os máximos das estatísticas foram localizados sobre o giro temporal superior esquerdo, por ambos os métodos. Porções do lobo temporal mesial, como o giro parahipocampal esquerdo também foram detectados (Tabela 6). Para as IED D, os máximos das estatísticas foram encontradas no giro parahipocampal D, pelo GLM, e giro temporal superior D pelo dKLg. Além de regiões encontradas nos lobos temporais, concordantes com as IEDs, outras estruturas distantes do foco provável foram detectadas, como giro frontal inferior. O número de voxels detectados pelo dKLg foi bem inferior que aqueles encontrados pelo GLM. O GLM detectou 20824 voxels para a IED E e 6238 voxels para a IED D, ao passo que o dKLg mapeou 6511 e 3199 voxels para a IED E e D, respectivamente.



**Figura 32.** Mapa estatístico do paciente #1 obtido com o método GLM clássico (cor verde) e dKLg (cor vermelha). a) Mapa calculado com as IEDs E e com as b) IEDs D, ambos sobrepostos ao córtex cerebral inflado. A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.

A figura 33 ilustra uma série temporal representativa do paciente #1. Em geral, as IEDs (indicado em vermelho) foram seguidas por um aumento do sinal BOLD. Em poucos casos, o sinal BOLD é visível sem a presença das IEDs.



**Figura 33.** Série temporal ilustrativa do paciente #1, IED esquerda. Média da resposta BOLD para o cluster de máximo valor estatístico. A ocorrência das IEDs está marcada em vermelho (borda superior da figura) ao longo da série temporal.

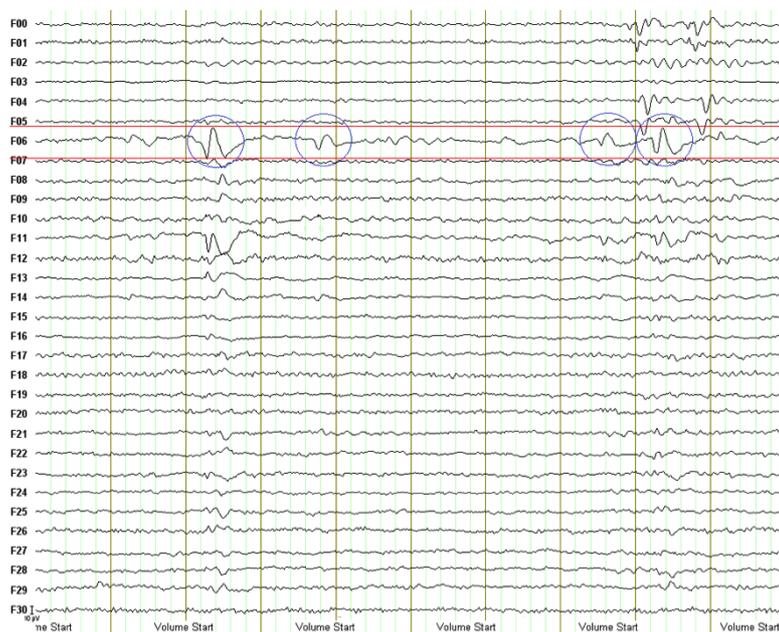
Para o cálculo do IL do paciente #1, foram considerados os resultados de ambos os eventos IED D e E. A tabela 7 mostra os resultados encontrados. Todos os índices indicam dominância hemisférica à esquerda, se considerarmos o critério arbitrário de que  $IL > +20$  indica dominância hemisférica à esquerda e valores de  $IL < -20$  indicam dominância hemisférica à direita. Entretanto observamos certa variabilidade entre os IL calculados com os métodos GLM e dKLg, à exceção da ínsula-D que se manteve mais estável.

**Tabela 7.** Índice de Lateralização Geral do paciente #1 para os métodos GLM e dKLg

Método	Índice de Lateralização			
	A	B	C	D
GLM	(+) 36,0	(+) 60,0	(+) 60,3	(+) 83,5
dKLg	(+) 91,5	(+) 24,6	(+) 26,0	(+) 100,0

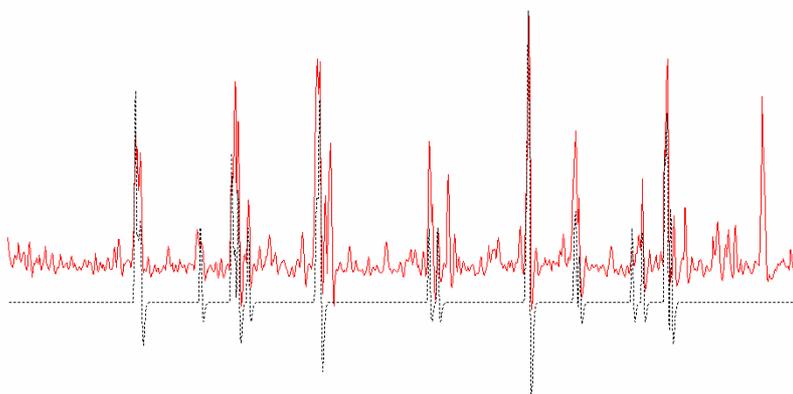
Os dados do paciente #1 também foram analisados com o método ICA-GLM. Neste caso a etapa de aplicação da ICA permite separar as IEDs como uma IC, conforme apresentado na figura 34. A componente F06 foi selecionada observando-se a distribuição espacial e morfologia das IEDs com respeito as IEDs no EEG da montagem de referência. É possível identificar a descarga sobre a componente F11, entretanto tanto a amplitude como a morfologia das descargas sobre a componente F06 são mais evidentes e semelhantes às descargas observadas no EEG de escalpo.

Note que os fatores F6 e F11 representam características diferentes da IED, F11 a onda-lenta e F6 a descarga tipo onda aguda.



**Figura 34.** 30 ICs dos sinais de EEG do paciente #1: A IC F06 (vermelho) contém as IED E e foi selecionada para as análises. Os círculos azuis indicam as IED sobre a IC F06.

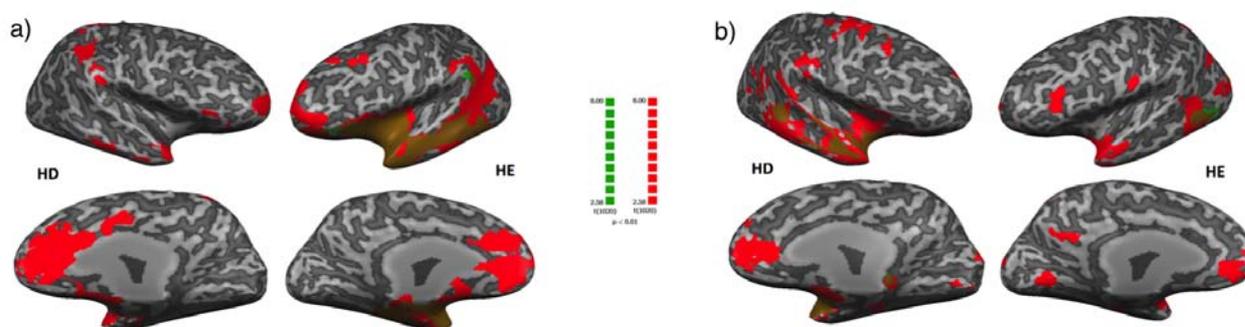
Os valores absolutos da IC selecionada são convoluídos com um modelo da HRF (Glover, 1999) sob diferentes tempos ao pico para construir os preditores a serem usados na matriz de desenho. A figura 35 ilustra um desses preditores, criado a partir da IC F06.



**Figura 35.** Em vermelho, resultado da convolução entre a IC F06 e HRF canônica (Glover). Em preto, resultado da convolução entre a função delta gerada com marcação visual e o modelo da HRF.

Os mapas estatísticos gerados pelo método ICA-GLM juntamente com o GLM clássico mostrado anteriormente são ilustrados na Figura 36. Assim como o GLM clássico, as regiões detectadas pelo método ICA-GLM foram concordantes com os achados clínicos e eletrencefalográficos para ambas IED. Considerando as IED E, a

região de máxima estatística foi o giro temporal superior E. Regiões temporais mesiais também foram detectadas. As regiões cerebrais detectadas com as IEDs D, tiveram o giro parahipocampal D com máxima estatística  $T$  e demais regiões envolvendo porções mesiais do lobo temporal. Novamente, o giro frontal inferior E e D foram detectados.



**Figura 36.** Mapa estatístico do paciente #1 obtido com o método GLM clássico e ICA-GLM. a) Mapa calculado com as IEDs E e com as b) IEDs D, ambos sobrepostos ao córtex cerebral inflado. O mapa estatístico em escala de marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. As áreas detectadas apenas no método ICA-GLM são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões encontradas apenas no GLM são mostradas em verde. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.

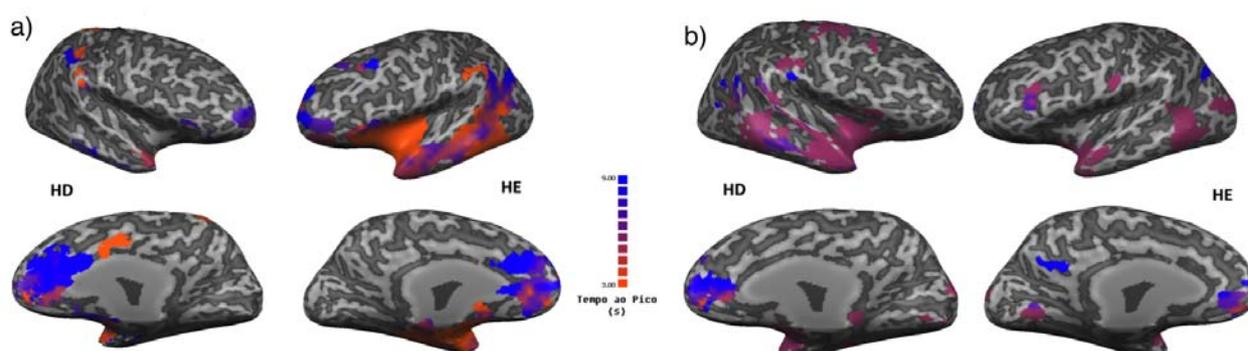
Comparativamente, o GLM clássico e ICA-GLM detectaram as mesmas regiões de máxima estatística em ambas as IED. Entretanto, os valores  $T$  calculados com o método ICA-GLM são maiores que o GLM clássico: 14,47 e 8,62 para o ICA-GLM e 9,89 e 5,67 para o GLM clássico. Isso indica que a utilização do método ICA está incluindo mais informação sobre as IED e o uso de HRF com diferentes picos permite captar alguma variabilidade da HRF, aumentando o poder de detecção. De fato isso acontece, pois o máximo 14,47 foi encontrado usando HRF P3. A tabela 6 fornece a HRF com o qual o valor de  $T$  e, em parênteses, o volume foram máximos.

Contabilizando o número de voxels detectado pelo ICA-GLM, observamos que é bastante superior ao GLM clássico: 46071 (IED E) e 24692 (IED D) voxels pelo ICA-GLM, muito superior ao detectado pelo método GLM. Seguindo a avaliação do IL, todos os índices calculados fornecem a lateralização esperada. Da mesma forma, calculamos o IL geral, em que consideramos os resultados encontrados com ambos os eventos IED D e E. A tabela 8 ilustra os resultados para o ICA-GLM em que todos os IL indicam a lateralização esquerda como hemisfério dominante da atividade epileptiforme. Entretanto, observamos que os IL tem baixos valores, apesar de atenderem o critério escolhido.

**Tabela 8.** Índice de Lateralização Geral do paciente #1 para os métodos ICA-GLM

Método	Índice de Lateralização			
	A	B	C	D
ICA-GLM	(+) 31,4	(+) 37,4	(+) 24,8	(+) 45,9

Outra informação interessante que o método permite obter é um mapa de tempo ao pico. Para cada voxel, o tempo ao pico é atribuído a HRF com maior valor  $T$ . A figura 37 mostra o mapa para ambas as IED. Observamos claramente que a região da ínsula esquerda tem as HRF com menor tempo ao pico, ao passo que regiões posteriores e frontais possuem as HRF com maior tempo ao pico. Isso pode dar uma idéia de propagação da atividade epiléptica. Em outras palavras, a atividade elétrica pode estar se iniciando na região da ínsula esquerda, e se propagando para regiões contralaterais, posteriores e frontais. Ainda, os mapas das figuras 37 indicam a variabilidade da HRF em resposta às IED.



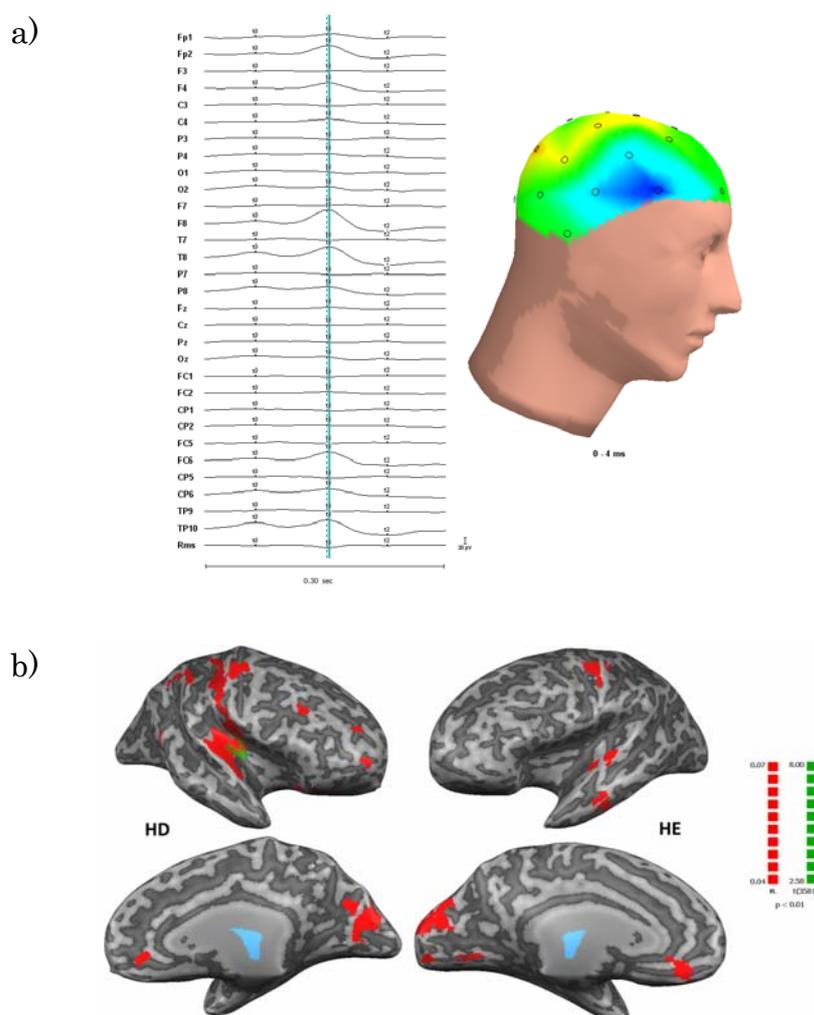
**Figura 37.** Mapa tempo ao pico obtido do paciente #1 com o método ICA-GLM. A) IED esquerda e b) IED direita. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.

#### 14.2.2. Paciente #2

A paciente #2 apresentou as primeira crises aos 5 anos de idade e possui esclerose mesial temporal direita, cuja localização indicada pelos dados clínicos e eletrencefalográficos é a região parieto-temporal posterior direita. Essa paciente é um exemplo de que o método dKLG pode detectar melhor a região do sinal BOLD comparado ao GLM clássico.

Sobre o EEG de escalpo foram identificadas descargas do tipo onda aguda localizadas sobre o lobo temporal direito envolvendo principalmente os eletrodos F8, T8 e FC6. A figura 38 fornece a média dos eventos identificados e a respectiva projeção das voltagens medidas no segundo pico calculado pelo *Global Field Power (GFP)*.

Os mapas estatísticos gerados pelo método dKLg e GLM clássico são apresentados na figura 38. A ínsula e caudado direito foram as duas regiões mapeadas pelo GLM, sendo que o valor máximo de  $T$  está na ínsula. A área detectada pelo método dKLg é bem mais extensa e tem seu valor máximo na região do cíngulo posterior direito. Inclui, ainda, a ínsula e giro pós-central direitos, sugerindo modulação de regiões mais posteriores e concordando com achados clínicos e eletrencefalográficos. O número total de voxels detectados pelo dKLg foi de 18324, enquanto que o GLM detectou 706 voxels.



**Figura 38.**

a) EEG de escalpo do paciente #2. Média dos eventos interictais e respectivo mapa de projeção 3D da amplitude do sinal de EEG em uma janela de 4ms centrada no pico máximo calculado pelo *GFP*. b) Mapa estatístico do paciente #2 obtido com o método GLM clássico e dKLg. O mapa estatístico em escala de marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. As áreas detectadas apenas no método dKLg são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões encontradas apenas no GLM são mostradas em verde. HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo.

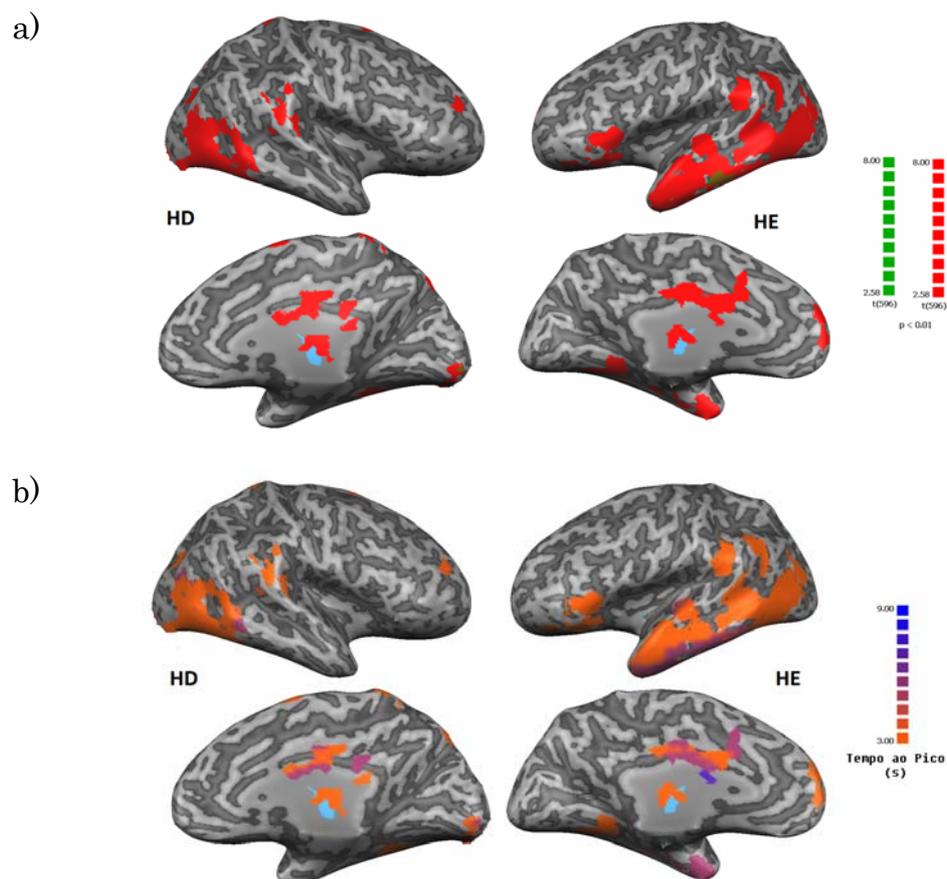
A coerência com os dados clínicos e eletrencefalográficos, no que diz respeito à lateralização, foi obtido pelo GLM apenas pelos IL obtidos sobre o hemisfério cerebral e ínsula. Já no caso do dKLG, os dados foram consistentes com o IL da ínsula e do lobo temporal.

#### 14.2.3. Paciente #5

O paciente possui esclerose mesial temporal direita e vídeo-EEG sugerindo lobo temporal, porém não lateralizatório. Entretanto, o EEG interictal de escalpo e esfenoideal indicam região temporal anterior e média esquerda. Essa paciente é um caso ilustrativo de que o método ICA-GLM pode detectar melhor a resposta BOLD do que o GLM clássico.

Descargas do tipo onda aguda – onda lenta foram localizadas sobre o lobo temporal esquerdo envolvendo principalmente os eletrodos F7, T7 e P7. Esses achados estão de acordo com EEG interictais prévios que sugerem o envolvimento do lobo temporal médio e anterior esquerdo.

A figura 39 apresenta os mapas GLM e ICA-GLM do paciente #5. As regiões mapeadas pelo método GLM envolvem o fusiforme esquerdo (máximo valor T), e regiões do giro temporal médio e lobo parietal. Esses achados são concordantes com o EEG interictal. Os IL do lobo temporal e hemisférios fornecem valores que lateralizam para o hemisfério esquerdo. Como não foram detectadas regiões do complexo amígdala/hipocampo e ínsula, não foi possível calcular o IL nesses casos. Para o método ICA-GLM, o giro fusiforme esquerdo apresentou máxima estatística. Regiões do giro temporal inferior, médio e superior esquerdo foram detectados entre as regiões mais significativas. O IL do complexo amígdala/hipocampo e ínsula lateralizaram para a direita. Se considerarmos a comparação com o EEG interictal, essa informação é discordante. Entretanto, o IL do lobo temporal e hemisfério lateralizaram para a esquerda, concordantes com o EEG interictal.



**Figura 39.** a) Mapa estatístico do paciente #5 obtido com o método GLM clássico e ICA-GLM. Regiões detectadas pelo GLM (verde) e ICA-GLM (vermelho). O mapa estatístico em escala de marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa tempo ao pico obtido para o paciente #5 através do método ICA-GLM. (HD – Hemisfério Direito; HE – Hemisfério Esquerdo)

O mapa de tempo ao pico sugere que as respostas, em sua maioria, possuem pico em 3 segundos. É possível verificar algumas regiões temporais inferiores com respostas mais atrasadas, sugerindo dinâmica temporal entre as regiões e variabilidade da resposta hemodinâmica.

### 14.3. Problema Inverso cLORETA e BMA

Apenas os conjuntos de dados concordantes entre os achados clínicos/eletrencefalográficos (EEG) e os mapas gerados pelo GLM foram utilizados nesta etapa do trabalho. Os resultados das imagens de fontes elétricas (ESI) e resultados fMRI estão resumidos na Tabela 9. A reconstrução de fontes foi realizada para três diferentes instantes de tempo localizados nos picos do *GFP* da média das IED. O primeiro pico marcado no GFP indica o início da descarga (ESI<sub>0</sub>) enquanto que os dois outros picos subsequentes do GFP representam instantes de propagação.

### 14.3.1. Concordância nas áreas de início da IED (ESI<sub>o</sub>)

Em ambos os métodos, encontramos boa concordância anatômica entre o ESI<sub>o</sub> e um cluster de resposta BOLD, que por sua vez exibiu concordância com os dados clínicos/EEG.

Nos métodos cLORETA e BMA foram observados 6/8 conjuntos de dados em que o cluster da fMRI, que continha o máximo da estatística global da resposta BOLD positiva, estava próximo ao ESI<sub>o</sub>. A distância Euclidiana média entre os picos para o cLORETA foi de  $25 \pm 5$  mm (intervalo: 8-46 mm), e para o BMA foi de  $28 \pm 4$  mm (intervalo: 12-46 mm).

Quando consideramos os clusters mais próximos da ESI<sub>o</sub>, a distância calculada para cLORETA foi de  $22 \pm 4$  mm (intervalo: 8-30 mm), e a proporção de concordância não se alterou. No BMA, a distância média calculada foi de  $25 \pm 3$  mm (intervalo: 12-30 mm). Além disso foi observado aumento na proporção de concordância, isto é, 7/8 dentre os dados analisados.

### 14.3.2. Concordância nas áreas de propagação IED (ESI<sub>p</sub>)

As regiões de propagação no ESI envolvem dois instantes temporais localizados sobre o segundo e terceiro pico do GFP nomeados por t1 e t2, respectivamente. Nas análises pelo cLORETA, 1/8 estudos mostrou boa concordância com o máximo global da resposta BOLD. Usando o mesmo critério, o método BMA encontrou a mesma proporção. A distância Euclidiana para este caso concordante foi  $26 \pm 3$  mm (intervalo: 23-29 mm).

Se consideramos os clusters de fMRI diferentes da ESI<sub>o</sub> mais próximos das ESI<sub>p</sub>s, a distância calculada para cLORETA foi de  $20 \pm 2$  mm (intervalo: 13-24 mm) em 3/8 conjunto de dados, enquanto para o BMA foi de  $16 \pm 3$  mm (intervalo: 9-27 mm) na mesma proporção de sujeitos.

Em ambos os métodos, houve concordância de 100%, considerando-se que pelo menos um cluster BOLD estava correlacionado com ESI<sub>o</sub> ou ESI<sub>p</sub> em pelo menos um instante de tempo.

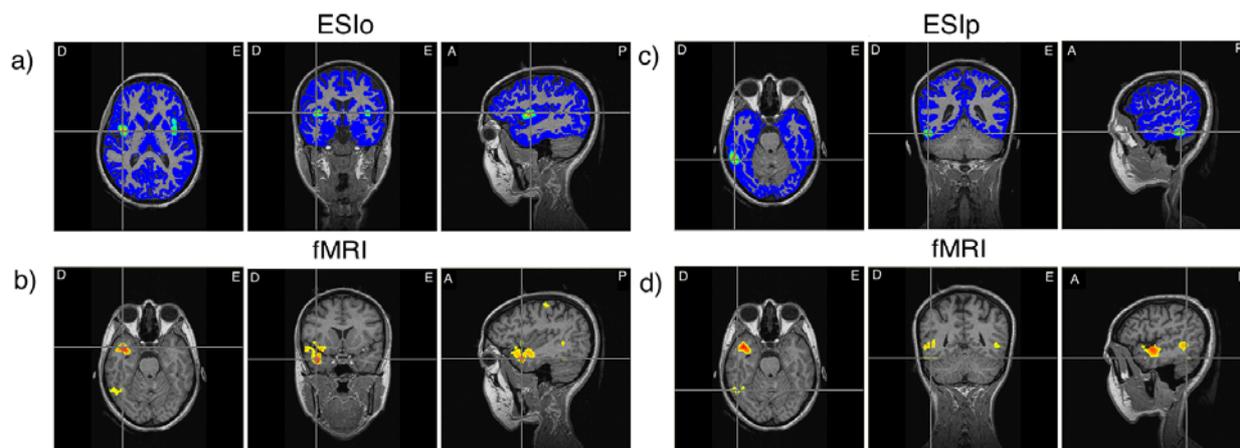
Tabela 9. Resultados das imagens de fontes de EEG e fMRI

Sujeito	Região ativação máxima fMRI	MNI	T. Med.	cLORETA					BMA						
				Região ESI	MNI	Distância ao BOLD máximo (mm)	Região de BOLD máximo mais próximo	MNI	Distância ao BOLD próximo (mm)	Região ESI	MNI	Distância ao BOLD máximo (mm)	Região de BOLD máximo mais próximo	MNI	Distância ao BOLD próximo (mm)
1 E	Pólo temporal superior E	-39,-6,-10	64 152 232	Hipocampo E	-27,-14,-14	15		Idem		Giro temporal médio E	-55,-30,-6	29		Idem	
1 D	Pólo temporal médio D	29,-2,-22	60 152 236	Insula D	29,-14,6	30		Idem		Insula D	29,-14,6	30		Idem	
2	Insula D	28,-4,8	76	Putamem D	28,16,0	22		Idem		Giro temporal inferior D	41,-54,-22	53	Giro temporal inferior D	37,-62,-22	9
			232	Putamem E	-28,12,0	NC		ND		Giro temporal superior D	52,-8,4	25		Idem	
3	Pólo temporal médio E	-52,24,0	108	Giro temporal médio E	-56,-20,12	46	Giro temporal médio E	-52,-48,16	29	Putamem D	24,16,4	21		Idem	
			156 224							Giro temporal médio E	-56,-20,12	46	Giro temporal médio E	-52,-48,16	29
4	Insula D	36,4,0	108	Insula D	36,12,0	8		Idem		Giro temporal inferior E	-52,-12,-4	36	Giro temporal inferior E	-60,-4,-12	14
			152 232	Insula E	-28,16,-8	NC	Polo temporal superior E	-32,16,-20	13	Insula D	36,16,0	12		Idem	
5	(Fusiforme E)	-48,-64,0	84	Insula D	32,0,20	NC		ND		Insula D	36,12,0	8		Idem	
			152	Insula E	-32,4,20	NC	Giro temporal médio E	-40,-12,4	24	Insula D	36,20,-4	16		Idem	
			216	Insula D	32,0,20	NC		ND		Insula E	-32,4,20	NC	Giro temporal médio E	-40,-12,4	24
7	Insula D	36,-4,32	80							Insula E	-32,8,20	NC		27	
			192 272	Putamem D	28,20,24	27		Idem		Putamem D	28,20,24	27		Idem	
8	Giro temporal médio E	-26,-6,7	112	Giro frontal superior D	50,34,43	NC		ND		Giro frontal superior D	50,34,43	NC		ND	
			156	Insula E	-10,-6,23	23		Idem		Insula E	-10,-2,23	23		Idem	
			212	Giro temporal médio E	-34,-34,11	29	Giro temporal inferior E	-30,-50,-1	20	Giro temporal médio E	-34,-34,11	29	Giro temporal inferior E	-30,-50,-1	20

T. Med. = tempo na média da IED t0,t1 e t2 (ms); NC = não concorda; ND = não disponível

### 14.3.3. Casos Ilustrativos: problema inverso

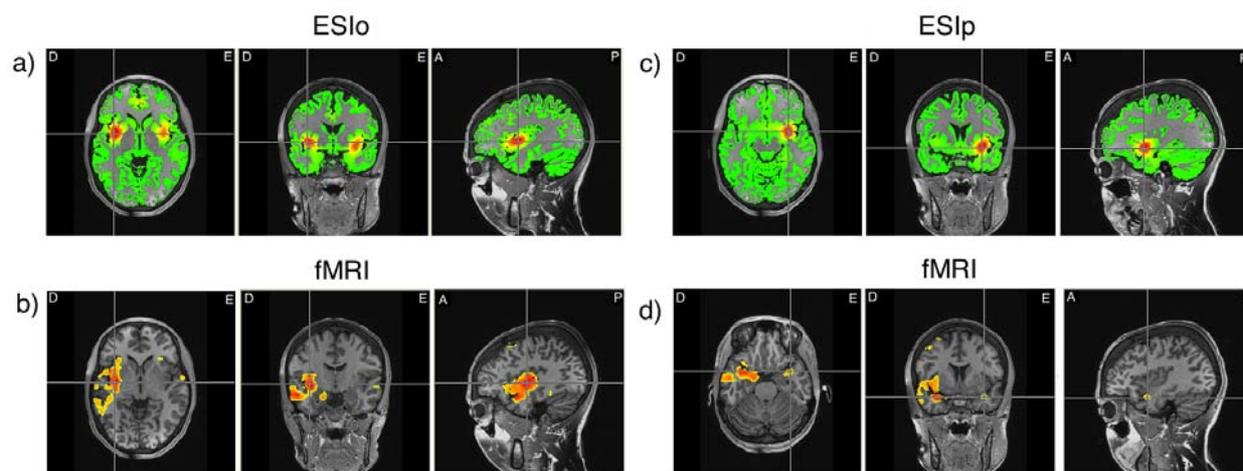
A figura 40 mostra um exemplo de concordância (paciente #1 com epilepsia bitemporal, IED temporal direita) estudado com o método BMA. Aqui, a combinação de ESI com EEG-fMRI permite identificar o cluster da fMRI no pólo temporal médio próximo a máximo da ESIO, e revela padrões temporais sugestivos de propagação do córtex temporal anterior para o posterior.



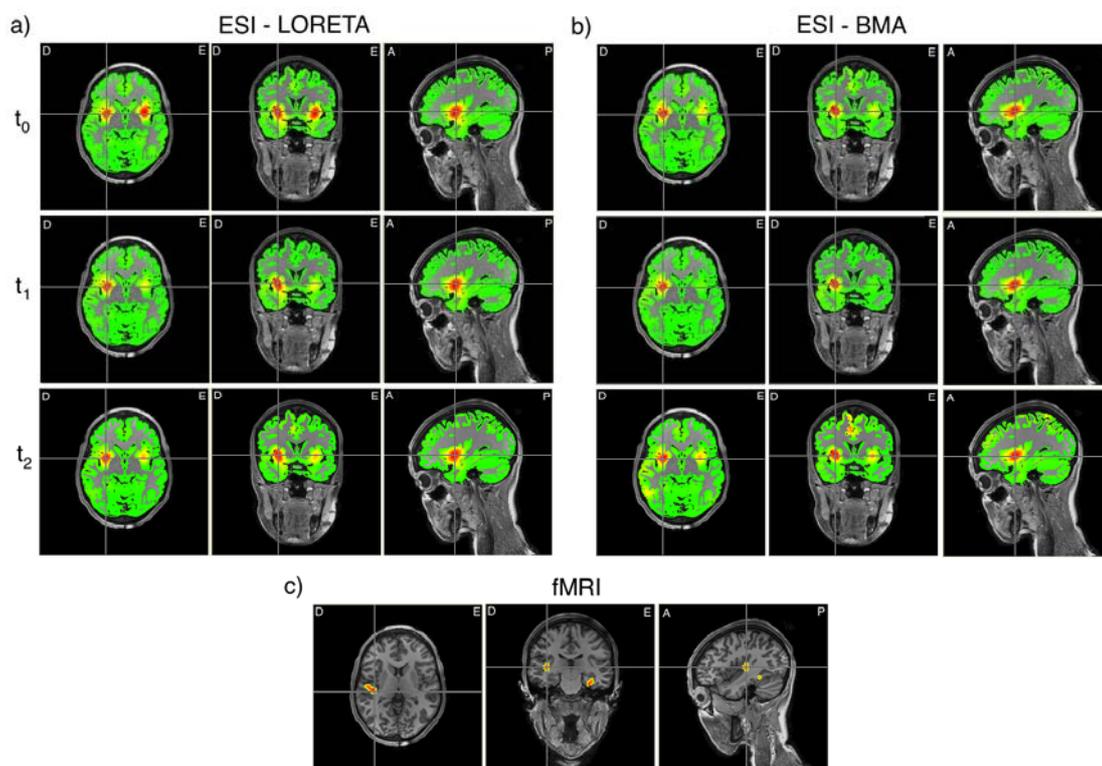
**Figura 40.** Paciente #1 com epilepsia bitemporal. ESI gerada com IED direita. Exemplo de início de atividade no lobo temporal anterior e propagação para a região posterior. ESI gerado pelo BMA e mapa fMRI com GLM corrigido para múltiplas comparações, sobrepostos sobre imagem T1. a) ESI gerado sobre o primeiro pico do GFP (ESIo) localizado na insula direita; b) cluster BOLD no pólo temporal médio direito concordante com ESIO; c) ESI gerado no terceiro pico do GFP (ESIp, +236ms), máximo sobre giro temporal inferior direito; d) máximo cluster BOLD localizado no giro temporal inferior direito. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de densidade de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas. Linhas em cruz indicam máximo.

A figura 41 ilustra o paciente #4 (IED temporal direita) que apresentou concordância com o método cLORETA. O máximo global do cluster da fMRI localizado na ínsula direita está próximo ao máximo da ESIO, e subsequente propagação para lobo temporal contralateral próximo ao ESIp.

A figura 42 mostra o máximo de ambos os métodos cLORETA e BMA convergindo para a mesma coordenada em todas as condições ESIO e ESIP, para o paciente #7, que tem epilepsia do lobo temporal direito. Esses resultados mostram concordância com o máximo global do cluster da fMRI localizado sobre a ínsula direita. Com esse critério, não foi possível explicar o cluster localizado no giro parahipocampal contralateral.

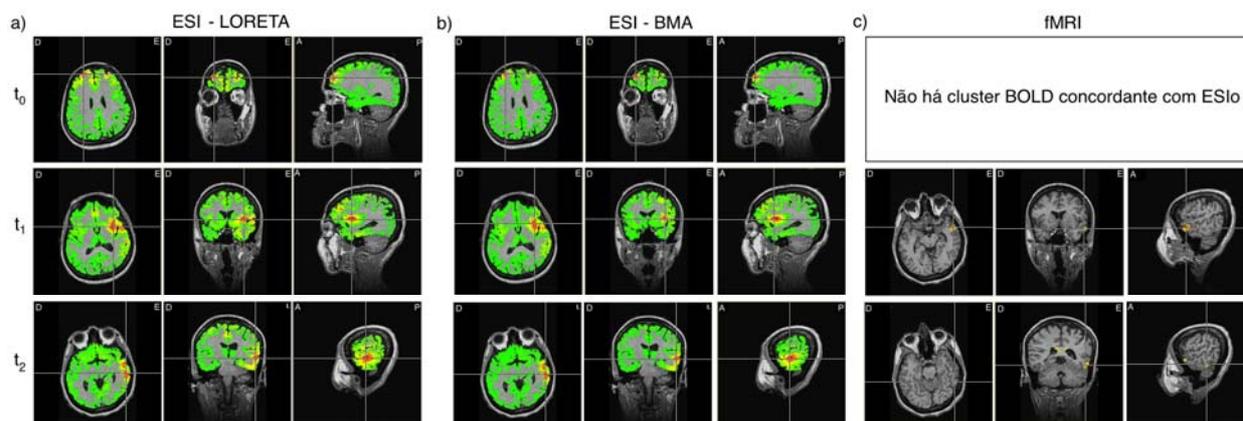


**Figura 41.** Paciente #4 com epilepsia do lobo temporal direito. Exemplo de início de atividade BOLD na ínsula direita e propagação para o pólo temporal superior contralateral. ESI gerado pelo cLORETA e mapa fMRI com GLM corrigido para múltiplas comparações, sobrepostos sobre imagem T1. a) ESI gerado sobre o primeiro pico do GFP (ESIo) com máximo localizado na ínsula direita; b) cluster BOLD com máximo global sobre a ínsula direita concordante com ESIo; c) ESI gerado no terceiro pico do GFP (ESIp, +232ms), máximo sobre ínsula esquerda; d) cluster BOLD próximo a ESIp localizado no pólo temporal superior esquerdo. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD mais significativas. Linhas em cruz indicam máximo.



**Figura 42.** Paciente #7 com epilepsia do lobo temporal direito. ESIo e ESIp de ambos os métodos BMA e cLORETA apresentam a mesma coordenada para o máximo. A cruz indica o valor máximo das ESIs nos três picos  $t_0$ ,  $t_1$  e  $t_2$  para o método a) cLORETA e b) BMA; c) a cruz indica o cluster BOLD concordante com as ESIs. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas

A figura 43 mostra resultados discordantes para ESIO e detecção pela fMRI no paciente #8. ESIO apresenta resposta detectada no giro frontal superior direito que se propaga para regiões temporais mesiais à direita. Não há cluster detectado pela fMRI concordante com ESIO nessa região. Por outro lado, há respostas BOLD positivas no lobo temporal concordante com ESIPs.



**Figura 43.** Paciente #8 com epilepsia do lobo temporal esquerdo. ESIs geradas para os três picos ( $t_0$ ,  $t_1$  e  $t_2$ ) calculados com GFP para o método a) cLORETA e b) BMA, evidenciam início da atividade no giro frontal superior direito e propagação para regiões do lobo temporal esquerdo. c) regiões não concordantes e concordantes com as ESIs. Nas ESIs cores quentes mostram os pontos da distribuição de corrente com maiores valores. As cores quentes dos mapas fMRI representam as regiões com respostas BOLD significativas. Linhas em cruz indicam valores máximos.

**DISCUSSÃO**

Neste trabalho apresentamos vários aspectos dos métodos utilizados para o estudo de séries temporais fMRI, de EEG e de EEG-fMRI. O objetivo principal foi encontrar abordagens alternativas para melhorar a detecção da resposta BOLD e dessa forma aperfeiçoar a aplicação das técnicas fMRI e EEG-fMRI na avaliação das atividades neuronais em sujeitos assintomáticos e em pacientes com epilepsia ou estenose da artéria carótida.

Um dos primeiros objetivos com relação ao método dKLg foi verificar sua aplicabilidade na localização de regiões cerebrais primárias que respondem a tarefas motora e auditiva. Em seguida, a potencialidade do método foi verificada sobre pacientes cuja resposta BOLD tem maior variabilidade e é mais difícil de ser detectada, em especial pelos métodos clássicos. Comparamos esse método desenvolvido neste trabalho ao método mais utilizado no contexto da fMRI: o GLM. Nota-se uma estabilidade bastante importante deste, em especial em casos para os quais a HRF é canônica. Nos dados de pacientes com epilepsia, procuramos aplicar o dKLg, e compará-lo ao GLM, bem como a uma estratégia semi-automática de detecção de IED, baseado no uso da ICA, combinada ao GLM. Por fim, procurou-se utilizar estratégias de análise de sinais de EEG, com fins de localização de fontes elétricas, com o objetivo de buscar por eventuais características coincidentes e complementares dos sinais de EEG e aqueles detectados por meio do sinal BOLD em aquisições combinadas e simultâneas de EEG-fMRI.

## 15. Tarefas Motora e Auditiva

Introduzimos um novo método para a análise exploratória de dados fMRI em sujeitos assintomáticos e pacientes, baseado no cálculo da distância de Kullback-Leibler generalizada (Cabella et al., 2009). O principal objetivo foi usar a informação das amplitudes da resposta BOLD de processos neurofisiológicos relacionados a uma seqüência de estimulação ou atividade epileptiforme para mapear as áreas cuja atividade neuronal foi modulada. É importante enfatizar que essa abordagem não utiliza um modelo da HRF para fazer inferências sobre a resposta BOLD, o qual é diferente da proposta utilizada classicamente. Essa característica é bastante desejável considerando que a variabilidade da resposta

BOLD tem sido verificada tanto em sujeitos assintomáticos (Aguirre et al., 1998, Miezin et al. 2000, Handwerker et al., 2004, Huttel et al., 2001) como em casos de pacientes em que se espera maior variabilidade da resposta (Benar et al., 2002, Jacobs et al., 2008, Kang et al., 2003, Masterton et al., 2010; Mazzetto-Betti et al., 2010). Com relação ao método original (Cabella et al., 2009), o método dKLg proposto nesta tese apresenta duas inovações: estimação dos efeitos determinados experimentalmente para protocolos não-periódicos; e inferência da ativação estatisticamente significativa por testes de permutação de fase.

Em um primeiro momento, a utilidade desse método foi ilustrada em dados de fMRI de experimentos para mapear sinais BOLD em resposta à execução de tarefas motora e auditiva em sujeitos assintomáticos. As áreas moduladas no processamento da tarefa motora foram consistentes com aquelas reportadas na literatura, incluindo áreas localizadas no giro pré-central como a BA 4 e 6, no giro pós-central como a BA 1, 2, e 3. Da mesma maneira durante a tarefa auditiva os dados foram consistentes aos achados da literatura, e mapearam estruturas no lobo temporal (BA 41, 42 e 21). Estas áreas já são classicamente descritas e estão envolvidas no processamento da atividade motora e auditiva (Machado, 2006). Os mapas detectados foram consistentes em todos os sujeitos submetidos aos experimentos.

Para verificar diferenças mapeadas entre o método dKLg e GLM, calculamos a média do número de voxels de todos os sujeitos nas principais áreas de Brodmann envolvidas em cada tarefa. Não houve diferença significativa em relação ao número de voxels entre os métodos. Embora a média do número de voxels em algumas áreas de Brodmann mostraram-se maiores quando mapeadas pelo método dKLg, na maioria das vezes o poder de detecção do GLM foi maior. Isso se deve em grande parte à eficiência inquestionável do GLM quando a resposta BOLD medida segue o modelo previamente estabelecido. Isso foi demonstrado com dados simulados quando diferentes SNRs foram aplicados (veja figura 20). Além disso, foi demonstrado que a média das respostas BOLD detectadas indicam pouca variabilidade com relação ao modelo da HRF utilizado como preditor no GLM (Figura 24). Cabe notar que o fato do dKLg ter detectado menos voxels que o GLM

não implica em diferença significativas em termos de detecção, tendo em vista que ambos os métodos foram igualmente precisos em identificar as principais regiões envolvidas no processamento de funções primárias.

Outro ponto importante diz respeito ao fato que as séries temporais de fMRI podem conter autocorrelação (Figura 16). A autocorrelação temporal entre as imagens pode levar à estimativa distorcida dos termos de erro (no caso do GLM), que se propagam ao longo da análise, levando ao cálculo tendencioso para o valor da estatística final calculada. A inferência realizada no método GLM é baseado na distribuição de densidade de probabilidade teórica, a qual admite que os eventos sejam independentes e identicamente distribuídos. Para que isso ocorra, vários métodos têm sido propostos (Bullmore et al., 1996, 2001, Marchini et al., 2003, Purdon & Weisskoff, 1998, Woolrich et al., 2001, Waldorp, 2009). Neste trabalho utilizamos o método elaborado por Bullmore et al. (1996) que propõe estimar o parâmetro autoregressivo AR(1) e efetuar a subtração nos erros residuais. Esse método pode não ser eficiente quando a autocorrelação atinge ordens superiores podendo subestimar os termos de erro. Este viés na estimativa dos erros pode levar a coeficientes de testes falsamente elevados e à atribuição equivocada da significância estatística. Em outras palavras, a taxa de falsos positivos pode ser demasiadamente alta se as suposições da *pdf* são violadas. Dessa forma, estimar a *pdf* considerando a estrutura de autocorrelação é um aspecto importante a ser levado em consideração quando outras estratégias de análise são comparadas ao GLM.

Para realizar a inferência das médias das distâncias de Kullback-Leibler e preservar a estrutura de autocorrelação das séries temporais de fMRI, utilizamos o método de permutação de fase (Lahiri, 2003). Dentre as formas de estimação da *pdf*, os métodos de permutação apresentam o melhor custo benefício (Bullmore et al., 1996). Como observado, esse método manteve a estrutura de correlação e possibilitou gerar a *pdf* do método dKLG para inferir os p-valores de forma apropriada.

Uma vez demonstrado o potencial uso do método no estudo de tarefas clássicas em sujeitos assintomáticos, em que a resposta BOLD é sempre mais

previsível, aplicamos o método dKLg em pacientes, e compará-lo, novamente, ao GLM. Em um primeiro momento, buscamos avaliar a detecção da resposta hemodinâmica em pacientes com doenças cerebrovasculares, principalmente aqueles com obstruções unilaterais, comparando a resposta do hemisfério comprometido com a do hemisfério normal.

Os dois pacientes selecionados executaram a tarefa auditiva com objetivo de se mapear o córtex auditivo primário em ambos os hemisférios cerebrais. É de conhecimento que o córtex auditivo primário tem seu território arterial suprido pela artéria cerebral média (ACM) e que a presença de estenose da artéria carótida interna (ACI) pode comprometer a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral. Nesses casos a preservação do fluxo colateral é um mecanismo importante para corrigir tal deficiência.

A análise clássica com o método GLM, e com o método dKLg usando janela  $W_I$  otimizada para uma resposta linear mostraram diminuição evidente no padrão de detecção da resposta no córtex auditivo primário ipsilateral à estenose. Outros estudos também já haviam encontrado assimetria hemisférica, quando analisados com o GLM (Bilacen et al., 2002; Hamzei et al., 2003; Haller et al., 2008). Nesses estudos, a redução ou ausência de sinal reportados foram interpretados como sendo resultado da redução do fluxo sanguíneo cerebral regional, o que promoveria diminuição da intensidade do sinal BOLD. O método GLM, portanto, pode ter seu poder estatístico comprometido quando a resposta BOLD difere do modelo *a priori* utilizado, em particular no que diz respeito à fase do sinal.

Para realizar essa avaliação, mapas de dKLg foram gerados com uma janela  $W_I = 18$  s. Em dados simulados, a utilização de uma janela maior resultou em maior poder de detecção com relação ao atraso e largura da resposta, embora o poder estatístico tenha diminuído para respostas lineares (Figura 21). Como resultado dessa análise, foi possível observar que, na realidade, não houve diferenças importantes quanto a simetria das respostas, mas um aumento significativo do tempo do início e largura da resposta nos hemisférios ipsilaterais a estenose. Esses achados explicam o motivo pelo qual o método GLM não foi capaz de detectar áreas no córtex cerebral comprometido. A diminuição da sensibilidade é explicada pela

utilização de um modelo *a priori*, que apesar de ser eficiente em condições normais, pode não ser o método mais indicado para situações que envolvem alterações na forma da resposta, aumentando as taxas de falso-negativos (Benar et al., 2002; Carusone et al., 2002; Masterton et al., 2010). Por outro lado, o dKLG foi capaz de reverter a ausência de sinal e detectou a resposta atrasada no hemisfério ipsilateral à estenose (Figura 26).

A suposição principal com relação à origem do atraso da resposta pode ser resultado da diminuição da reserva cerebrovascular. Se os vasos estiverem previamente dilatados, para que a resposta hemodinâmica ocorra é necessário maior aporte dos vasos colaterais, repercutindo nas características temporais da resposta (Carusone et al., 2002; Hamzei et al., 2003). Além da estenose severa da ACI direita, o exame de angiorressonância do paciente #1 mostrou um estreitamento da artéria cerebral anterior (ACA) direita, ausência da artéria comunicante posterior (ACoP) direita e hipoplasia da ACoP esquerda, comprometendo a circulação colateral. Isso significa que além da diminuição do fluxo causado pela estenose severa da ACI direita, o fluxo colateral não pode suprir as regiões mais afetadas. O paciente #2 apresentou trombose da ACI esquerda e a análise de angiorressonância verificou ausência da ACoP esquerda. A presença da trombose gera hipofluxo grave, e é provável que o fluxo colateral anterior via Polígono Arterial Cerebral (*Polígono de Willis*) e vias colaterais secundárias não sejam suficientes para suprir toda a região comprometida pela ACI, diminuindo a reserva cerebrovascular (Schomer et al., 1994). A presença de obstruções nas ACIs, e o comprometimento da eficiência do fluxo colateral são fatores importantes na patogênese das lesões isquêmicas (Powers, 1991; Van Evendinger et al., 1998). Além disso, essas evidências podem ser as causas de uma reserva cerebrovascular esgotada e corroboram com os achados nesse trabalho.

A principal limitação do método dKLG é que a distância de Kullback-Leibler é uma medida não negativa, fornecendo apenas valores positivos. Além disso, a otimização do método foi realizada para detectar resposta BOLD positiva. Dessa forma, o método não é apropriado para detectar respostas BOLD negativas e por esse motivo restringimos nossa análise apenas para respostas positivas. A principal

diferença entre os achados obtidos usando dKLg e GLM clássico foi que o método dKLg apresentou maior flexibilidade e maior detecção de voxels que não seguem o modelo canônico da HRF.

A análise baseada no GLM corresponde à abordagem mais popular para o mapeamento de fMRI. Porém, exibe alta dependência no modelo selecionado *a priori*. Tanto o GLM como o dKLg focam na detecção da resposta BOLD controlando a probabilidade de falsos positivos, mas diferem na forma que eles usam a informação. O GLM está focado sobre a detecção com máximo poder estatístico de todas as respostas BOLD que seguem o modelo preditivo. O método dKLg tem como objetivo localizar todas as respostas BOLD cuja probabilidade difere da linha de base sem fazer suposição sobre a forma da resposta. Essa característica permite explorar os dados considerando a variabilidade da HRF, principalmente com relação ao atraso da resposta. Mostramos que o método pode identificar respostas motoras e auditivas em dados reais usando tarefas em ER e bloco. O método originalmente proposto não havia mostrado resultados em dados reais utilizando o protocolo em bloco (Cabella et al., 2009).

Assim, os resultados mostram que o GLM e dKLg são complementares, uma vez que usam a informação de forma diferente, fornecendo melhor descrição na análise exploratória de dados fMRI. Adicionalmente, analisando os mapas gerados por ambos os métodos, observamos regiões melhores detectadas pelo método GLM e outras pelo método dKLg.

## 16. EEG-fMRI Simultâneo em Pacientes com Epilepsia

Na primeira parte desta seção, discutiremos questões práticas relevantes com relação à aquisição e processamento de dados de EEG-fMRI. Na seção seguinte, os resultados obtidos com o método GLM clássico serão discutidos tendo como pano de fundo a comparação com dados clínicos/EEG e dados pós-cirúrgicos. Ainda, discutiremos a implementação dos métodos dKLg e ICA-GLM nesse tipo de estudo, e sua comparação ao GLM e dados clínicos/EEG e pós-cirúrgicos. Finalmente, discutiremos como as ESIs podem fornecer informações sobre a dinâmica temporal dos clusters detectados pela técnica de EEG-fMRI.

## 16.1. Aspectos Práticos da EEG-fMRI

Em nosso trabalho o EEG foi utilizado primeiramente para a detecção das descargas epileptiformes. Em seguida, observamos a possibilidade de utilizar esses dados para a localização das fontes epileptiformes com métodos de problema inverso. Os benefícios do registro simultâneo de sinais de EEG com um grande número de canais são evidentes pois aumentam a resolução espacial, permitindo estudos mais aprofundados e mais precisos dos eventos epileptiformes, como o modelamento de dipolos ou fontes distribuídas (Lantz et al., 2003; Trujillo et al., 2004).

A escolha da seqüência de aquisição de fMRI no aparelho RM de 1.5 T foi motivada primariamente pelo desejo de se obter uma boa resolução temporal e desta forma obter mais informação sobre a resposta BOLD de eventos breves. Essa foi também a motivação para a aquisição das imagens no aparelho RM de 3 T. Neste utilizamos o TR de 1 segundo, mas a necessidade de conseguir maior cobertura do cérebro com boa SNR nos levou a usar, em seguida, TR de 2 segundos. A vantagem de se utilizar maior taxa de amostragem é a possibilidade de aplicação de ferramentas de estudo de conectividade efetiva dada, por exemplo, por métodos como Coerência Parcial Direcionada (Bacalla & Sameshima, 2001) e o Modelo da Dinâmica Causal (DCM – *Dynamic Causal Model*, Friston et al., 2003). Esse não foi o nosso objetivo neste trabalho, mas o mesmo conjunto de dados pode ser utilizado para trabalhos futuros.

Escolhemos estudar preferencialmente sujeitos com epilepsia focal refratária do lobo temporal com dados clínicos/EEG fornecendo boa localização e lateralização da zona epileptogênica. De todo modo, sujeitos com epilepsia focal não lateralizatória envolvendo outras estruturas ou com epilepsia generalizada também foram incluídos, motivados pela necessidade de estabelecer uma gama mais completa de correlatos fMRI para eventos de EEG interictal, independente da patologia.

Embora as imagens com excesso de movimento tenham sido excluídas das análises, o risco de movimento residual permanece. Neste trabalho, alguns

pacientes relataram desconforto durante a aquisição. Considerando que se trata de experimento longo, o uso de instrumentos que ajudam a melhor imobilizar a cabeça dos sujeitos e aumentar o conforto resultariam em medidas importantes na melhora da qualidade dos sinais adquiridos. Uma possível solução para diminuir o tempo das aquisições é utilizar a técnica de filtro em tempo real para remover os artefatos de EEG enquanto é realizada a aquisição. Liu et al. (2008) reduziram o tempo de aquisição para 6 minutos e 40 segundos, muito inferior ao relatado na maioria dos trabalhos (Aghakhani et al., 2004; Saleck-Haddadi et al., 2006; Kobayashi et al., 2006b). O monitoramento constante do EEG permite verificar a necessidade de sessões adicionais para aumentar o número de descargas adquiridas, ou de se encerrar a sessão de aquisição tão logo sejam detectadas IED suficientes.

Qualquer medida para ser válida deve ser confiável e reproduzível. Quando utilizamos a técnica de EEG-fMRI para estudar IED interictais, é importante notar que ela tem sensibilidade variável dada a natureza espontânea dos eventos. Em outras palavras: mesmo que as IEDs produzam respostas hemodinâmicas idênticas, a eficiência da técnica depende da frequência e padrão de expressão, que não podem a princípio serem controladas pelo experimentador. Desse modo, procuramos selecionar pacientes que pelo menos a princípio exibissem boa frequência de IED observadas pelo EEG de rotina. Apesar disso, há grande chance de não ocorrência de IED durante a sessão de EEG-fMRI. Neste estudo a proporção de pacientes com IEDs presentes e detectadas durante a sessão de aquisição foi de 25 %. Al-Asmi et al. (2003) e Salek-Haddadi et al. (2006) encontraram proporção de aproximadamente 50% dos pacientes. Já Lemieux et al. (2008) encontraram percentual ligeiramente superior, em torno de 62%. Em pacientes com epilepsia do lobo temporal, Kobayashi et al (2006b) encontraram uma proporção mais alta, em 83% dos pacientes. Estudando crianças, Lengler et al (2007) encontraram IEDs em cerca de 70% das avaliações. Em pacientes com epilepsia generalizada, foi encontrada proporção de 78% dos pacientes com atividade característica de epilepsia generalizada (Hamandi et al., 2006). Além da espontaneidade e aleatoriedade dos eventos IEDs, neurofisiologistas tendem a desconsiderar as descargas duvidosas limitando, portanto, o número de IED marcadas (Flanagan et al., 2009). Acreditamos que a baixa proporção encontrada em nossos dados, mesmo

quando comparado a outros estudos, se deve em parte à seleção dos pacientes ter se baseado em EEGs de rotina cujas datas, na sua grande maioria, estavam distantes da data da realização das aquisições de EEG-fMRI. Como solução, a realização de EEG de escalpo em dias próximos da aquisição EEG-fMRI podem melhorar a seleção dos pacientes e, assim, aumentar essa proporção.

Tentativas de otimização da ocorrência de IEDs podem ser realizadas farmacologicamente ou fisiologicamente. A hiperventilação é usada na clínica mas no contexto fMRI pode gerar alterações na taxa de fluxo cerebral e conseqüente mudanças, indesejáveis, do contraste BOLD (Rostrup et al., 2000). A estimulação fótica é outra forma comum de provocar IEDs em indivíduos fotossensíveis. Porém, da mesma forma, é possível que a correlação entre os sinais relacionados aos estímulos visuais e as IEDs dificulte a análise desse tipo de estudo. Fármacos, como barbitúricos, têm sido usados com sucesso para provocar IEDs (Diekmann et al., 1998). Contudo, a manipulação experimental com uso de fármacos pode introduzir confundidores adicionais pela interação da condição de interesse com a droga.

O julgamento da concordância entre os dados de EEG-fMRI com achados clínicos/EEG não é um problema recente (Salek-Haddadi et al., 2003). Os mapas de fMRI geralmente contém múltiplas regiões significativas que são em grande parte dependentes do limiar crítico. Escolhemos fixar o mesmo valor de corte entre os métodos, e em todos os pacientes, a fim de evitar tendências e facilitar a comparação. Mesmo com os mapas limiarizados há dificuldades para se estabelecer o conjunto de variáveis que serão utilizadas na comparação com os achados clínicos/EEG. Entretanto, isso é necessário para permitir a distinção entre regiões concordantes e não concordantes, e identificar regiões geradoras primárias de regiões de propagação, ou falsos positivos (Salek-Haddadi et al., 2003). Dessa forma, escolhemos acessar a concordância dos achados de fMRI baseados na posição da estatística global e de outros clusters em relação à posição e lobos contendo os presumidos geradores das IEDs (Salek-Haddadi et al., 2006). Por outro lado, a comparação com fontes mapeadas pelo problema inverso em diferentes momentos temporais das IEDs podem auxiliar na identificação das regiões primárias e de propagação.

Obter a resposta hemodinâmica é sempre importante, pois ela traz informações sobre a variabilidade e diferenças com relação à HRF canônica, trazendo melhor compreensão dos padrões dos traçados de fMRI encontrados. Essa é tarefa difícil, em especial quando há muitos eventos ocorrendo em intervalos aleatórios e durações curtas, resultando em sobreposições das HRF. Uma opção interessante é ignorar eventos que são muito próximos e fazer a média apenas da resposta de eventos isolados (Benar et al., 2002). Essa estratégia, entretanto, pode dificultar a análise de estudos em que a frequência de descargas é alta e eventos isolados são raros. Outros pesquisadores elegem métodos de deconvolução considerando que a hipótese de linearidade da resposta BOLD é preservada. Nesses métodos, se supõe que as HRFs são idênticas de uma resposta para outra, o que é improvável, especialmente em epilepsia quando pode haver grande variabilidade das respostas (Benar et al., 2002). Por esses motivos optamos por não gerar as respostas hemodinâmicas dos eventos individuais.

Vários trabalhos de EEG-fMRI têm mostrado que a HRF pode ser negativa. Na maioria dos resultados encontrados, a resposta BOLD negativa parece ser difusa e distante dos focos epileptogênicos prováveis (Salek-Haddadi et al., 2006; Liu et al., 2008). Desse modo, achamos por bem não considerar HRFs negativas nas análises conduzidas neste trabalho.

Um importante passo realizado nesse estudo foi a geração das ESIs utilizando os mesmos sinais das IEDs registradas simultaneamente com a fMRI. Com exceção de Vulliemoz et al., (2009), estudos anteriores avaliaram a concordância de ESI e voxels fMRI significativos em pacientes com epilepsia focal, calculando as ESI de sinais de EEG em sessões separadas, fora do aparelho de RM, geralmente com eletrodos adicionais (Lemieux et al., 2001; Bagshaw et al., 2005; Benar et al., 2006; Boor et al., 2007; Grova et al., 2008). Embora Vulliemoz et al. (2009) tenham utilizado sinais de EEG registrados simultaneamente para gerar a ESI, a colocação dos eletrodos sobre o escalpo seguiu a disposição padrão 10-20.

Nesta tese, utilizamos a deformação visível provocada pelos eletrodos nas imagens estruturais ponderadas em T1 para promover a localização dos eletrodos. Essa estratégia elimina tendências associadas com dados adquiridos em sessões e

modalidades separadas, como a extensão e propagação das descargas que podem ser modificadas pelas condições experimentais e contexto clínico. Isso é particularmente relevante na epilepsia em que a geração de IED espontâneas não podem ser identicamente reproduzidas (Liu et al., 2006; Gholipour et al., 2011).

## 16.2. Método GLM clássico: comparação a outros estudos de EEG-fMRI

A inspeção visual dos dados de EEG é etapa classicamente realizada para a identificação das IEDs e crucial para a análise de dados de EEG-fMRI. Buscando modelar as séries de fMRI, deve-se levar em conta todos os eventos possíveis que eventualmente influenciam a resposta BOLD dos voxels investigados. Nossa estratégia foi buscar marcar o EEG com o consenso de opinião de dois neurologistas experientes na análise de traçados de EEG em pacientes com epilepsia.

De forma geral, mudanças BOLD utilizando a abordagem clássica com o método GLM foram detectadas em 89% dos pacientes que tiveram IEDs observadas durante a aquisição EEG-fMRI. Esse resultado corresponde em percentual superior se comparado aos estudos prévios (Al-Asmi et al., 2003; Krakow et al., 2001). Considerando a estatística máxima, a concordância com os dados clínicos/EEG aos localizados pela EEG-fMRI foi de 78%.

Como medida quantitativa, o IL B (lobo temporal) mostrou-se eficiente para determinar a lateralização dos pacientes com epilepsia exclusivamente do lobo temporal. Desses pacientes apenas no paciente #6 não foi possível discriminar a lateralização. Nos demais pacientes, o IL B apresentou lateralização. O IL A que envolve o complexo amígdala/hipocampo lateralizou 4/7 pacientes com epilepsia do lobo temporal. Esse índice tem o grande potencial de avaliar eventuais assimetrias de estruturas subcorticais. O IL C (hemisfério) é um índice menos específico, não sendo apropriado para revelar concordância com os dados clínicos/EEG mas pode fornecer alguma evidência de dominância hemisférica especialmente nos casos de epilepsia generalizada. Com exceção do paciente #9, que não teve resposta BOLD significativa, o IL C lateralizou corretamente todos os pacientes. O IL D (ínsula) mostrou que dos 8 pacientes com voxels significativos, 5 apresentaram excelente

lateralização, inclusive o paciente #2 que apresenta epilepsia com localização temporo-parietal.

Dos quatro pacientes que foram submetidos à cirurgia, o pós-operatório evoluiu com melhora evidente, deixando os pacientes livres de crises incapacitantes, segundo a classificação de Engel (Tabela 2). O GLM clássico conseguiu mapear corretamente 3 desses pacientes, mostrando que de alguma forma os achados estavam relacionados à zona epileptogênica.

Comparando com outros estudos que também utilizaram o GLM clássico para mapear as respostas hemodinâmicas das IED, entre 40 e 70% dos pacientes estudados revelaram respostas BOLD significativas. Salek-Haddadi e colegas (2006) estudaram 63 pacientes e relataram 68% de respostas significativas, sendo 59% concordantes com os dados clínicos/EEG. Krakow et al. (2001), encontraram apenas 58% dos pacientes com respostas relacionadas às IED que estavam próximas ao máximo das descargas no EEG interictal. Zijlmans et al (2007), entretanto, estudando um grupo de pacientes heterogêneos, encontrou a proporção de 51% de respostas BOLD, sendo que apenas 45% dos pacientes tiveram localização da fMRI topograficamente compatível com as IED. Ainda, um estudo proferido por Lemieux et al. (2008), também usando HRF canônica, observaram BOLD positivo em 54% dos pacientes estudados, sendo 46% concordantes. Esses resultados, entretanto, confirmam que em boa parte as respostas BOLD seguem a HRF padrão. Reforçado por estudos como de Lemieux et al. (2008), foi mostrado que respostas não-canônicas geram pouca concordância com achados clínicos/EEG. Ainda, o acoplamento neurovascular parece preservado em pacientes com epilepsia (Stefanovic et al., 2005).

Embora o método GLM com a HRF canônica possa detectar respostas BOLD significativas e compatíveis com os dados clínicos/EEG, a baixa sensibilidade reportada na literatura pode estar relacionada em parte à variabilidade da HRF e também às características das IEDs no que se refere à morfologia, amplitude e duração. A variabilidade da resposta hemodinâmica das descargas epileptiformes interictais tem sido reportada por vários trabalhos (Kang et al., 2003; Bagshaw et al., 2004; Saleck-Haddadi et al., 2006; Zijlmans et al., 2007; Benar et al., 2002; Lu et

al., 2007; Hawco et al., 2007; Liu et al., 2008; Jacobs et al., 2008; Masterton et al., 2010). O uso da mesma HRF pré-especificada para cada voxel, acaba por negligenciar a heterogeneidade espacial do sinal EEG-fMRI e leva a falsos negativos. Dessa forma novos métodos que consideram essas variações podem auxiliar e aumentar a concordância dos resultados.

Além das regiões com alta significância e concordantes com os dados clínicos/EEG, outras regiões mais distantes podem ser observadas. Podemos pensar que essas estruturas podem corresponder à propagação do sinal, regiões não registradas no EEG de escalpo, contaminação por grandes vasos ou ainda serem falsos positivos. A propagação é um processo estocástico que pode ocorrer por dois efeitos: excitação e aumento de inibição em locais remotos (Lemieux et al., 2008). A contaminação por grandes vasos podem levar à contaminação dos mapas de sinal BOLD (Lai et al., 1993; Menon et al., 1993; Segebarth et al., 1994). Nos dados aqui apresentados, temos observado respostas sustentadas em regiões como o seio sagital superior, área conhecida por ser irrigada por grandes vasos. Há dados, porém, que por meio do co-registro de mapas estatísticos de fMRI com MRI geradas com gadolínio, sugerem que as respostas BOLD detectadas não são, em geral, relacionadas a grandes vasos (Bagshaw et al., 2004). O registro da atividade elétrica sincronizada sobre o EEG de escalpo é limitada, geralmente refletindo pequena proporção da atividade epileptiforme resultante e portanto podendo introduzir importante limitações nas análises dos dados correlacionados com IED (Salek-Haddadi et al., 2003). Comparando o registro da atividade epiléptica registrado no EEG de escalpo com forame oval, Velasco e colegas (2006) mostraram que uma pequena proporção da atividade registrada nos eletrodos do forame oval são efetivamente detectados pelo EEG de escalpo.

### 16.3. Método dKLg e GLM clássico

Originalmente o método dKLg foi desenvolvido para protocolos periódicos. Como os eventos de IEDs são aleatórios e ocorrem de forma não periódica, o método teve que ser modificado para se adequar às particularidades das respostas BOLD casadas pelas IEDs.

O método dKLg detectou respostas BOLD significativas em 7 dos 9 pacientes (78%), dos quais 4 pacientes (44%) tiveram regiões concordantes com os dados clínicos/EEG. Comparado com o GLM, o dKLg teve número médio de voxels detectados superior, mas apresentou menor concordância. Uma possível explicação é que embora o dKLg possa detectar respostas fMRI sem uso de modelo a priori, o método tem seu poder estatístico comprometido quando a SNR é baixa (figura 20). A baixa concordância também pode ser vista quantitativamente com o cálculo dos IL. O IL A, por exemplo, mostrou concordância em apenas 1 paciente, o IL B em 3 pacientes, o IL C em 2 pacientes e o IL D em 3 pacientes. Por outro lado, o dKLg permitiu mapear estruturas não detectadas pelo GLM e compatíveis com os dados clínicos/EEG dos pacientes #2, #8 e #9. No paciente #2, áreas sobre o lobo parietal e ínsula foram detectadas. Já no paciente #8 novas áreas foram encontradas no lobo temporal. Esses achados estão de acordo com os dados clínicos/EEG e indicam que nem todas as regiões seguem à resposta canônica utilizada pelo método GLM. Um exemplo é o paciente #9, que não apresentou respostas detectadas pelo GLM, mas foram detectados sinais BOLD compatíveis com os dados clínicos/EEG quando processados com o dKLg.

Alguns resultados dos casos analisados (paciente #3, #6 e #7) têm padrão espacial sugestivo de artefatos, que compromete a especificidade dos mapas. Estes sinais podem refletir uma ou uma combinação dos seguintes fenômenos: ruído fisiológico (cardíaco, respiração); mudanças no sinal de grandes vasos; mudança de sinal relacionado ao movimento; acoplamento neurovascular anormal; e ainda propagação da atividade epileptiforme para regiões remotas dos geradores primários (Lemieux et al., 2008).

A utilização de métodos mais flexíveis como o dKLg pode levar à dificuldade na identificação do sinal (positivo ou negativo) de interesse, podendo apenas ser determinado por inspeção visual trabalhosa (Lu et al., 2007). Se as regiões moduladas envolvem muitos voxels, será muito tedioso verificar a resposta de cada um (Gotman et al., 2004). Além disso, muitas vezes a baixa SNR pode comprometer a distinção do sinal envolvido por muito ruído. Uma possibilidade sugerida por Lu et al. (2007), é estimar a média da resposta BOLD dessas novas regiões detectadas

pelo método dKLG e utilizar o método GLM clássico, aumentando assim a chance de detecção de novas regiões de interesse e, dessa forma, diferenciar as respostas BOLD positivas das negativas.

Comparando os resultados dos mapas fMRI com o pós-operatório, o método dKLG revelou áreas sobre o lobo temporal do paciente #8 e fornecem evidências de que o método foi capaz de localizar áreas do cérebro envolvida com a atividade epileptiforme, nesse caso.

Em síntese, esses resultados mostram que as respostas BOLD relativas a IED parecem manter, em boa parte, semelhança com a HRF canônica, reservando um papel complementar para métodos mais flexíveis (Lemieux et al., 2008). Se considerarmos a utilização conjunta do dKLG e GLM, a proporção de concordância aumentou, atingindo valores de 89 %.

#### 16.4. Método ICA-GLM e GLM clássico

A seleção individual, por inspeção visual de cada IED, é dependente do investigador. Vários trabalhos mostram o potencial uso dessa abordagem, mas ainda ignoram o fato de que a atividade epiléptica é contínua, com diferentes durações e amplitudes e contém também flutuações abaixo do limiar da atividade epiléptica, não aparecendo claramente no EEG de escalpo. O trabalho de Bagshaw et al., (2005) sugere que a duração do evento deve ser considerados para modelar a resposta BOLD. Recentemente LeVan et al. (2010) concluíram que a correlação entre a HRF e a amplitude das IED é significativa e se levadas em consideração aumentam o poder de detecção das respostas BOLD.

Por outro lado, recentemente o ICA tem mostrado ser uma ferramenta promissora na tarefa de identificar IED continuamente (Jann et al., 2008; Marques et al., 2009). O ICA apresenta algumas vantagens: é capaz de extrair padrões de atividade do EEG interictal, como as IEDs, levando em conta a flutuação da linha de base, incluindo informação de duração, amplitude, morfologia e atividades epilépticas que em geral não seriam consideradas. Essas informações são contidas nos fatores de ICA que são convoluídas com as HRFs modelo para serem integradas nas análises estatísticas. Para permitir flexibilidade na detecção da resposta BOLD,

decidimos usar múltiplas HRFs com pico em 3, 5, 7 e 9 segundos, depois de cada evento, para detectar a resposta BOLD (Bagshaw et al., 2004).

Em 8/9 pacientes a identificação de componentes representando IEDs foram selecionadas, das quais 7 (78%) apresentaram respostas BOLD significativas com concordância de 6 (67%) com a presumida zona irritativa. Com relação ao GLM, o percentual relativamente mais baixo na concordância se deve ao fato de que, no paciente #2, não foi possível extrair o fator da componente representativa das IEDs devido à baixa amplitude do sinal. Uma possibilidade, seria utilizar a proposta de Jann et al. (2008) que utilizaram o EEG registrado fora do ambiente de ressonância para melhorar a separação das diferentes componentes. Os autores desse estudo sugerem que em pacientes com epilepsia de lobo temporal com baixa ocorrência de IEDs, o método proposto por eles seria uma opção interessante. Isso não foi verificado aqui, já que o método falhou na análise do paciente #7.

Os resultados encontrados aqui com o método ICA-GLM são semelhantes aos de Jann et al (2008) e Marques et al (2009) utilizando ICA. Em se tratando dos achados de lateralização, observamos que o IL A calculado com o método ICA-GLM lateralizou corretamente os mesmos pacientes que o GLM clássico, com exceção do paciente #7. O IL B teve resultados semelhantes aos encontrados com o GLM, entretanto o ICA-GLM mostrou lateralização correta para o paciente #9 quando comparado com o EEG de escalpo. Para o IL C, o ICA-GLM mostrou lateralização correta em todos os pacientes que tiveram respostas BOLD significativas. Comparando com o GLM, o ICA-GLM não encontrou IC representativa das IEDs para o paciente #2, enquanto que o GLM localizou respostas BOLD concordantes. Em contrapartida, o ICA-GLM mapeou respostas BOLD significativas no paciente #9 com lateralização concordante com o EEG de escalpo. O IL D resultou em 3/7 dos pacientes com voxels significativos, um percentual mais baixo do que verificado com o GLM.

De forma geral, a análise com o método ICA-GLM detectou regiões com valor estatístico  $T$  e volume similar ou superior, quando comparado ao GLM. Esses resultados mostram que o uso do ICA permite extrair mais informação das IEDs e assim modelam melhor as respostas BOLD. Essas também resultaram na detecção

de HRFs com diferentes tempos ao pico, evidenciados no mapa de tempo ao pico. Esse mapa, além de permitir observar a variabilidade da HRF, possibilita extrair alguma informação sobre a dinâmica espaço-temporal das IEDs. Entretanto, na sua grande maioria, o uso da HRF Glover mostrou maior valor estatístico e volume. Esses achados novamente corroboram com o fato de que as respostas BOLD seguem, em boa parte, a HRF canônica. Por outro lado, com a utilização de diferentes HRFs, novas áreas foram encontradas aumentando o poder de detecção e evidenciando a variabilidade da resposta BOLD relacionadas as IEDs verificadas por outros trabalhos (Benar et al 2002; Saleck-Haddadi et al., 2006; Masterton et al., 2010). Máximo valor de T e volume com HRFs P7 e P9 não foram observadas. O estudo de Bagshaw e colaboradores (2004) mostrou que essas HRFs foram predominantes para BOLD negativo, o que explicaria a não constatação dessas HRFs já que não consideramos esse tipo de sinal.

De forma geral, a grande maioria das respostas BOLD podem ser mapeadas com o uso da HRF canônica. Adicionalmente, a utilização de HRFs com diferentes tempos ao pico fornece um cenário mais representativo das respostas possíveis. A aplicação do método ICA permite ainda incluir características importantes das IEDs, como amplitude, duração e morfologia, tecendo um cenário mais realista para modelar os preditores usados no método GLM. Todas essas melhorias resultam em maior poder estatístico na detecção das respostas BOLD das descargas epileptiformes interictais de pacientes com epilepsia. Novamente, destacamos que cada método, ICA-GLM e GLM clássico, tem vantagens e desvantagens que podem ser vistos nas análises individuais dos pacientes. Se considerarmos a análise complementar usando os dois métodos, atingimos proporção de concordância de 89%.

No paciente #7, observamos modulação no tálamo além de outras regiões. O papel do tálamo em epilepsia parcial não é claro, mas tem sido observado que a maioria dos pacientes com epilepsia generalizada idiopática (IGE) mostra envolvimento dessa região (Aghakhani et al., 2004), como detectado no caso do paciente #9. Alguns estudos sugerem que o envolvimento do tálamo pode representar envolvimento subcortical necessário para manter as descargas

generalizadas (Avoli et al., 2001). Outros estudos, entretanto, sugerem que o tálamo é resultado da presença de descargas ponta-onda lenta (Aghakhani et al., 2004; Archer et al., 2003) em pacientes IGE.

## 17. Métodos de Problema Inverso

O objetivo principal desta parte do estudo foi usar as imagens de fontes elétricas para extrair mais informações temporais das regiões detectadas pelo método GLM nos dados de EEG-fMRI. Essa combinação é viável por causa da alta resolução temporal das descargas interictais nas quais as ESI são calculadas. É importante enfatizar que esta parte do trabalho não tem por objetivo mostrar qual método, ESI ou fMRI, foi mais eficiente para a localização do foco epileptogênico, mas utilizar a informação ESI para estudar a dinâmica temporal das respostas BOLD e comparar qual método cLORETA ou BMA fornece mais informações para explicar as respostas BOLD mapeadas.

O EEG intracraniano é o padrão ouro que tem sido usado para comparar os resultados de fMRI e ESI. Neste trabalho não dispusemos desses dados. Entretanto, a boa concordância entre a ESI, a EEG-fMRI e o EEG intracraniano de pacientes com epilepsia focal tem sido reportado na literatura. Um dos primeiros estudos, mostrou boa correlação entre sinais EEG intracranianos e EEG-fMRI em um paciente com epilepsia (Seeck et al. 1998). Mais recentemente, em estudo usando múltiplos dipolos e clusters de fMRI significativos, ficou evidenciada a concordância entre ambas as modalidades com o EEG intracraniano em 5 pacientes com epilepsia focal (Benar et al., 2006). Outro estudo avaliando 3 pacientes com epilepsia focal também encontrou concordância entre a ESI de solução inversa distribuída e clusters de fMRI, com registros intracranianos (Grova et al., 2008). Vulliemoz et al. (2009) também concluíram que registros intracranianos de EEG confirmaram o padrão espaço temporal de propagação em 3 pacientes com epilepsia focal. Os indícios de concordância de ambas as modalidades, ESI e fMRI, com os registros intracranianos aumentam a confiança da informação de localização que eles fornecem.

Quando há concordância entre a ESI e a fMRI, a alta resolução temporal da ESI pode ser utilizada para discriminar os clusters da fMRI relacionados às regiões iniciais da IED das mais tardias, fornecendo informações importantes sobre a dinâmica temporal da rede epileptogênica. Definimos os instantes iniciais das IEDs (ESI<sub>o</sub>) como sendo o momento no tempo do primeiro máximo calculado pelo *GFP*. Já os dois máximos subseqüentes indicam eventos de propagação da IED.

Nesta tese, mostramos que o cluster de fMRI contendo o máximo da estatística global foi localizado muitas vezes próximo à região de início da IED (ESI<sub>o</sub>). Esses achados concordam com estudo prévio realizado por Vulliemoz et al. (2009). Foi observado também que a distância Euclidiana média calculada entre os picos para o método cLORETA foi menor que aquela obtida pelo BMA. Quando consideramos os valores máximos dos cluster de fMRI mais próximos da ESI<sub>o</sub>, essa distância diminuiu ainda mais para ambos os métodos. Esse achado evidencia que nem sempre o cluster com máximo global está relacionado com o início da descarga. Mais uma vez, a distância calculada foi menor para o método cLORETA. Por outro lado foi observada maior proporção de concordância com o método BMA. Em estudos prévios de EEG-fMRI, os resultados têm sido avaliados com particular atenção nas regiões de máximo global do BOLD positivo, na esperança de identificar um único marcador da epileptogenicidade (Salek-Haddadi et al., 2006; Liu et al., 2008; Bagshaw et al., 2006). Nesses trabalhos, a concordância é realizada em nível de lobo cerebral entre as respostas BOLD e dados clínicos/EEG (EEG interictal/ictal e anormalidades estrutural MRI). Em geral, os resultados mostram que o valor máximo da estatística de respostas BOLD positivas são geralmente concordantes com o foco presumido. Os outros clusters com menor valor estatístico têm sido associados à propagação, a modulações distantes da rede neuronal em resposta a IED ou ainda falsos positivos. Em particular, nossos estudos mostram que o máximo global esteve muitas vezes relacionado à ESI<sub>o</sub>, mas sugere também que clusters com menor valor estatístico podem estar melhor correlacionados com a ESI<sub>o</sub>. É importante lembrar que o valor da estatística de cada voxel é dependente do modelo da HRF utilizado. Desta forma a escolha de um modelo pouco representativo resultará em baixo valor estatístico impondo viés sobre as análises.

Quando a ESI apresenta propagação, essa segunda região de máximo do potencial de campo local foi comparado a um cluster diferente e concordante em 3/8 casos em ambos os métodos cLORETA e BMA. Entretanto a distância média calculada foi menor com o método BMA. Essa proporção é semelhante àquela relatada por Vulliemoz et al (2009) que encontraram 6/12 casos concordantes com ESIP. Muitos casos mostram a região de propagação concordante com a mesma região ESIO, sugerindo que não houve propagação para outras áreas. A baixa proporção de localização das regiões de propagação pode estar relacionado tanto ao modelo da HRF inadequado para o sinal BOLD (Benar et al., 2002; Bagshaw et al., 2004; Salek-Haddadi et al., 2006) quanto ao critério e forma de comparação utilizadas, uma vez que a distância Euclidiana representa uma forma simplificada de comparação (Grova et al., 2008).

Aqui observamos que as ESI geradas pelo método cLORETA e BMA identificaram regiões que não foram vistas no EEG-fMRI, e vice-versa. Dois casos discordantes (pacientes #5 e #8) ilustram diferentes limitações metodológicas afetando a EEG-fMRI e a ESI nos pacientes com epilepsia do lobo temporal e também ilustram a vantagem de combinar essas técnicas para melhor entender a doença. O Paciente #5 apresenta epilepsia do lobo temporal sem lateralização definida mas com campo do EEG interictal para a esquerda. Nenhum cluster da fMRI foi correlacionado com a ESIO localizada na ínsula direita. Mas encontramos um cluster concordante com a ESIP próxima à ínsula esquerda. A ausência de cluster no lobo temporal direito pode ser resultado da falta de sensibilidade imposta pelo modelo da HRF utilizado, embora desvios significativos são pouco prováveis (Lemieux et al., 2008; Saleck-Hadaddi et al., 2006). Outro exemplo é o paciente #8 que tem epilepsia do lobo temporal esquerdo evidenciado pelo resultado pós-cirúrgico. Os métodos BMA e cLORETA mapearam o giro frontal superior direito para ESIO, o que parece pouco provável comparado com os dados clínicos/EEG. Esse resultado pode estar relacionado com alguma limitação dos modelos BMA e cLORETA.

De modo geral, em ambos os métodos, BMA e cLORETA, pelo menos um cluster de fMRI esteve correlacionado com a ESIO ou ESIP. Os resultados obtidos

pelos métodos BMA e cLORETA foram similares, sendo difícil eleger qual desses forneceu mais informação aos clusters de fMRI. Isso se deve em parte ao critério aqui adotado, que utiliza a distância Euclidiana como parâmetro de comparação. Trabalhos futuros devem levar em consideração a distribuição espacial dos mapas calculados como proposto por Grova et al. (2008).

Dado a natureza distinta dos sinais medidos pelas técnicas de EEG e fMRI, e erros inerentes ao processamento desses sinais, não era de se esperar perfeita sobreposição entre os resultados. Com relação às possíveis fontes de erro nas análises da ESI, podemos enumerar a natureza mal posta do problema inverso, incertezas nas posições de eletrodos sobre o escalpo, baixa amostragem espacial (isto é, baixo número de eletrodos), distância amostral de 4 mm entre pontos da solução e, no caso do método cLORETA, a tendência de ativação superficial de fontes localizadas mais profundamente (Trujillo et al., 2004). Nos dados de fMRI, a utilização de um modelo da HRF, a aplicação de filtros de suavização espacial, o co-registro das diferentes modalidades de imagem, a distorção do sinal nas interfaces tecido-ar e artefatos de movimento remanescentes podem levar a diminuição na sensibilidade e precisão da localização. Temos, ainda, a variabilidade da ocorrência do número de descargas durante os registros de EEG-fMRI, que introduz fonte adicional de incerteza que compromete igualmente ambas as modalidades. Sobre a natureza dos sinais, o EEG é resultado da soma da atividade pós-sináptica sincronizada enquanto a resposta BOLD tem origem nas mudanças hemodinâmicas relacionadas a atividade sináptica total. O sinal BOLD está localizado próximo ao local de mudanças metabólicas e mais distal aos vasos sanguíneos, sendo dependente da intensidade do campo magnético (Logothetis ete al., 2001; Turner, 2002). Seguindo os cálculos de Turner (2002), uma área de 6 cm<sup>2</sup> pode levar a mudanças de sinal BOLD a uma distância de aproximadamente 10 mm da região da atividade neural. Mudanças no sinal de EEG e BOLD podem ainda ser causadas por populações celulares diferentes (Nunez & Silberstein, 2000). Por exemplo, dada a simetria esférica das células estreladas do córtex, elas são eletromagneticamente invisíveis, ao passo que podem ter grande contribuição metabólica.

A concordância encontrada no presente trabalho é maior que as reportadas em estudos anteriores utilizando modelos dipolares (Lemieux et al., 2001; Bagshaw et al., 2006; Benar et al., 2006). Lemieux e colaboradores (2001) reportaram uma distância média de 3,5 cm entre o dipolo e centro do sinal BOLD em seis pacientes, em uma sessão separada de EEG com 64 eletrodos. Esse resultado é concordante com os reportados por Bagshaw et al. (2005). Nesse trabalho, uma sessão extra com um EEG de 44 canais foi utilizado para gerar os dipolos, sendo encontrado uma distância Euclidiana média maior de 3,25 cm entre a localização dos dipolos e voxels fMRI mais próximos. Benar et al. (2006) também reportaram discrepâncias similares entre respostas fMRI e dipolos sobre um grid 3D, calculados em uma sessão separada com um EEG de 41 canais. Melhores resultados já haviam sido mostradas comparando dipolos e potenciais relacionados a eventos, correspondendo um intervalo de 10-16 mm (Sanders et al., 1996; Mulert et al., 2004). Este estudos sustentam evidências de que a solução inversa distribuída é mais adequada para localização das fontes de IED. Com a ESI de fontes distribuídas, Grova et al. (2008) mostraram boa concordância na maioria dos pacientes. Mais recentemente, um estudo usando o método de fontes distribuídas LAURA (*Local Auto-Regressive Average*), mostrou uma distância Euclidiana média entre os picos máximos ESI e o cluster EEG-fMRI mais próximo para os casos concordantes de  $23 \pm 9$  mm (intervalo de 6-33mm) (Vulliemoz et al., 2009). Em nosso estudo, encontramos distâncias de  $22 \pm 4$  mm (intervalo: 8-30 mm), para o método cLORETA e  $25 \pm 3$  mm (intervalo: 12-30 mm) para o BMA, comparativamente similares.

Interessantemente, no estudo de Vulliemoz e colaboradores (2009) apenas 4/12 estudos mostraram que o cluster BOLD contendo o máximo global da estatística estava próximo ao máximo ESIo. Entretanto, em nossos resultados observamos uma proporção superior de 6/8 dos estudos para a concordância entre o máximo ESIo e o cluster BOLD de máximo global. Essas diferenças podem estar relacionadas ao método de problema inverso utilizado e também a utilização do posicionamento dos eletrodos no sistema 10-20 padrão. Metodologicamente, optamos por posicionar os eletrodos sobre os artefatos causados pelos eletrodos sobre a imagem estrutural ponderada em T1 visíveis, o que resultou em uma boa aproximação da real posição dos eletrodos.

Os resultados obtidos neste estudo apontam para a necessidade de estudos subseqüentes para determinar a origem das discrepâncias entre ESI e respostas BOLD na epilepsia, em particular com registros EEG intracraniano em um número maior de pacientes. Estudos com maior densidade de eletrodos, métodos de processamento fMRI mais adaptados aos dados EEG-fMRI e respectiva relação com dados de EEG intracranianos são necessários para estender o conhecimento sobre a fisiologia dos sinais BOLD topograficamente distantes das fontes ESI, e vice-versa.

## **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 18. Conclusões

1. Nós concluimos que o método dKLg modificado permite analisar séries temporais fMRI de tarefas em bloco ou relacionada a eventos e séries de fMRI não periódicas como dados de EEG-fMRI simultâneo de pacientes com epilepsia;
2. Nossos dados simulados permitem concluir que comparado com o dKLg, o método GLM é mais eficiente quando a resposta BOLD segue o modelo HRF utilizado e o dKLg tem seu poder estatístico comprometido em baixas SNRs. Por outro lado, quando a HRF tem atrasos relevantes o método dKLg tem maior poder de detecção.
3. No mapeamento de regiões cerebrais motoras e auditivas primárias em voluntários assintomáticos, o número de voxels detectados pelo método dKLg é estatisticamente equivalente ao GLM. Em pacientes com estenose carotídea o método dKLg pode detectar regiões ipsilaterais a estenose que o GLM não detecta. Isoladamente o método dKLg é menos eficiente no mapeamento de respostas BOLD relacionadas às IEDs, mas pode detectar regiões concordantes não detectadas pelo GLM. Podemos concluir que o método dKLg pode ser uma abordagem exploratória complementar ao GLM.
4. A utilização do ICA permitiu separar a componente independente com IEDs. Nossos achados mostram que o uso da ICA é uma ferramenta poderosa pois leva em consideração a duração, amplitude e a representação contínua das IEDs. Além de mapear certa variabilidade da HRF, a utilização de HRFs de diferentes picos permitiu a construção de um mapa de tempo ao pico que traz informação da dinâmica temporal das respostas BOLD.
5. Nos pacientes com epilepsia, o método ICA-GLM mostrou mapear regiões mais extensas e com maior valor estatístico T comparado com o GLM. Mas pode não detectar ICs relacionadas às IEDs quando a amplitude é baixa e pode falhar se a ocorrência de IEDs é pouco freqüente. Este método pode ser utilizado de forma complementar com a análise convencional, aumentando o poder de detecção.

6. Combinar ESI e fMRI simultâneo pode fornecer novas informações da dinâmica da rede epiléptica. A ESI pode ser usada para diferenciar os clusters mapeados pela fMRI, em particular aumentar a confiança na localização do foco primário quando há concordância espacial. Embora os dados não permitam concluir qual dos métodos cLORETA ou BMA é mais eficiente, ambos mostraram resultados similares com métodos reportados na literatura com esse propósito.
7. A técnica de EEG-fMRI tem apresentado ser uma técnica segura e não invasiva para estudar os mecanismos patofisiológicos na epilepsia. Pode ser usada para identificar regiões com mudanças hemodinâmicas durante a atividade epiléptica que reflete a zona irritable, assemelhando pelo menos em parte a zona epileptogênica. A técnica de EEG-fMRI quando associada com os métodos apresentados em nosso trabalho podem aumentar o poder de detecção e concordância com os dados eletroclínicos.

## 19. Perspectivas

1. Avaliar o método dKLG em experimentos de tarefas mais complexas (Lessa et al., 2011).
2. Na aquisição de dados de EEG-fMRI simultâneos de pacientes com epilepsia: 1) registrar o EEG de escalo fora do aparelho de RM antes da sessão EEG-fMRI para verificar a frequência de IEDs; 2) utilizar softwares de remoção de artefatos MRI e pulso *on-line* para aumentar a eficiência de registro de IEDs durante a aquisição EEG-fMRI; 3) aumentar a densidade de canais de EEG para melhorar a resolução espacial das ESIs; 4) usar equipamentos que melhorem o conforto e imobilização da cabeça do paciente.
3. Para calcular a ESI, usar a informação fMRI a *priori* no método BMA (Trujillo-Barreto et al., 2004).
4. Para combinar ESI e fMRI nos dados de EEG-fMRI simultâneo, utilizar outras formas de medidas de correspondência como, por exemplo, proposto por Glover e colaboradores (2008).
5. Comparar os dados da ESI, fMRI de estudos com EEG-fMRI com EEG intracraniano.

6. Utilizar os dados de DTI (*Difusion Tensor Imaging*) para estudar a conectividade estrutural da rede epiléptica mapeada pela técnica de EEG-fMRI (Hamandi et al., 2008).
7. Utilizar métodos como Dynamic Causal Modeling (Friston et al., 2003) ou Coerência Parcial Direcionada (Bacalla & Sameshima, 2001) para extrair informações da conectividade das regiões fMRI de pacientes com epilepsia para melhor entender a complexa rede epiléptica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Abramowitz M, Stegun IA. Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables. Dover, New York, Estados Unidos, 1964.

Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2004;127:1127-1144

Aguirre GK, D'Esposito M. Experimental design for brain fMRI. In: Bandettini PA, editor. *Functional MRI*. 1999;369–380.

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. Empirical analyses of BOLD fMRI statistics. II. Spatially smoothed data collected under null-hypothesis and experimental conditions. *Neuroimage*. 1997;5:199-212.

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*. 1998;8:360-369.

Aleman-Gomez Y, Melie-Garcia L, Valdes-Hernandez P. "IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures." Presented at the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence – Italy. Available on CD-Rom in *NeuroImage*. 2006 June;27(1):11-15.

Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*. 2000;12(2):230-239.

Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR, Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*. 1998;8(3):229-239.

Al-Asmi A, Benar CG, et al. MRI activation in continuous and spike-triggered EEG–fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia*. 2003;44:1328-1339.

Araujo D, de Araujo DB, Pontes-Neto OM, Rosset SE, Simao GN, Wichert-Ana L, Velasco TA, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC. Language and Motor fMRI Activation in Polymicrogyric Cortex. *Epilepsia*. 2006;47(3):589-592.

Araujo DB, Tedeschi W, Santos AC, Elias JJR, Neves UP, Baffa O. Shannon entropy applied to the analysis of event-related fMRI time series. *Neuroimage*. 2003 Sep;20(1):311-7.

Archer JS, Abbott DF, Waites AB, et al. fMRI “deactivation” of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage*. 2003;20:1915-1922.

Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia*. 2001;42:445-457.

Baccalá LA, Sameshima K. (2001) Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern*. 84(6):463-74.

Bagshaw A, Kobayashi E, Dubeau F, Pike G, Gotman J. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage*. 2005;30(2):417-425.

Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG, Kobayashi E, Hawco C, Dubeau F, Pike GB, Gotman J. EEG-fMRI of focal epileptic spikes, analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp*. 2004;22:179-192.

Bagshaw PB, Kobayashi E, Dubeau F. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localization of interictal discharges in focal epilepsy. *Neuroimage*. 2006;30:417-425.

Bandettini PA, Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;43:540-548.

Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximisation approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput*. 1995;7:1004-1034.

Belliveau JW, Kennedy DN, Meckinsy RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991;254:716-719.

Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HI, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKingstry RC, Vevea JM, Cohen MS, Pykett IL, Brady TJ. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med*. 1990;14:538-546.

Benar C, Aghakhani Y, Wan Y, Izenberg A, Al Asmi A, Dubeau F, Gotman J. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:569-580.

Benar C, Grova C, Kobayashi E, Bagshaw A, Aghakhani Y, Dubeau F, Gotman J. Simultaneous EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *NeuroImage*. 2006;30(4):1161-1170.

Benar CG, Aghakhani Y, et al. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage*. 2002;17:1182-1192.

Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society - Series B: Statistical Methodology*. 1995;57:289-300.

Bilecen D, Radu EW, Schulte AC, Hennig J, Scheffler K, Seifritz E. fMRI of the auditory cortex in patients with unilateral carotid artery steno-occlusive disease. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15:621-627.

Bisschops RHC, Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC, Grond J. Association Between Impaired Carbon Dioxide Reactivity and Ischemic Lesions in Arterial Border Zone Territories in Patients With Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion. *Arch Neurol*. 2003;60:229-233.

- Bonmassar G, Anami K, Ives J, Belliveau J W. Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *NeuroReport*. 1999;10(9):1893-1897.
- Boor R, Jacobs J, Hinzmann A, Bauermann T, Scherg M, Boor S, Vucur-ovic G, Pfliederer C, Kutschke G, Stoeter P. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:901-909.
- Borland L, Plastino AR, Tsallis C. Information gain within nonextensive thermostatics. *Journal of Mathematical Physics*. 1998;39(12):6490-6501.
- Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *The Journal of Neuroscience*. 1996;16:4207-4221.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews*. 2002;3:243-249.
- Brown GD, Yamada S, Sejnowski TJ. Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci*. 2001;24:54-63.
- Bullmore E, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert G, Zelaya F, Carpenter TA, Brammer M. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: resampling methods in time and wavelet domains. *Hum Brain Mapp*. 2001 Feb;12(2):61-78.
- Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SCR, Rabe-Hesketh S, Janot N, David AS, Mellers JDC, Howard R, Sham P. Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magn Reson Med*. 1996;35:261-277.
- Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*. 2004;23:S220-233.
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation. The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998;39:855-864.
- Buxton RB. The elusive initial dip. *Neuroimage*. 2001;13:953-958.
- Cabella BCT, Sturzbecher M, De Araujo D, Neves UPC. Generalized relative entropy in functional magnetic resonance imaging. *Physica A*. 2009;388:41-50.
- Cabella BCT, Sturzbecher MJ, Tedeschi W, Baffa Filho O, Araújo DB, Neves UPC. A numerical study of the Kullback-Leibler distance in functional magnetic resonance imaging. *Brazilian Journal of Physics*. 2008;38:20-25.
- Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1998;55:1475-1472.

Carusone LM, Srinivasan J, Gitelman DR, Mesulan MM, Parrish TB. Hemodynamic response changes in cerebrovascular disease: implications for functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1222-1228.

Cendes F, Caramanos Z, Adermann F, Dubeau F, Arnold DL. Próton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a séries of 100 patients. *Ann Neurol.* 1997; 42(5):737-746.

Charnet R, Freire CAL, Charnet ER, Bonvino H. *Análise de Modelos de Regressão Linear.* Editora Unicamp, 2008; 2a edição.

Christmann C, Koeppe C, Braus DF, Ruf M, Flor H. A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation. *Neuroimage.* 2007;34(4):1428-37.

Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, Pereira IF, Teixeira LA, Jesus PA, de Queiroz DC, Pereira DF, Pinto E, Leite JP, Lopes AA, Oliveira-Filho J. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:119-122.

Cochrane D, Orcutt GH. Application of least squares regression to relationships containing autocorrelated error terms. *J Am Stat Assoc.* 1949;44:32.

Collins DL. 3D Model-based Segmentation of Individual Brain Structures from Magnetic Resonance Imaging Data. Tese de Doutorado, McGill University, Outubro 1994.

Comon P. Independent component analysis, a new concept? *Signal Processing.* 1994;36:287-314.

Coutts SB, Hill MD, Hu WY, Sutherland GR. Hyperperfusion Syndrome: Toward a Stricter Definition. *Neurosurgery.* 2003 November;53(5):1053-1060.

Cover TM, Thomas JA. *Elements of Information Theory.* John Wiley & Sons, New York. 1991.

Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping.* 1997;5:329-340.

Daniezeau J, Grova C, Marrelec G, Mattout J, Jbabdi S, Pelegrini-Issac M, Lina JM, Benali H. Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *NeuroImage.* 2007;36:69-87.

De Curtis M, Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol.* 2001;63:541-567.

De Martino F, Gentile F, Esposito F, Balsic M, Sallea F, Goebela R Formisano E. Classification of fMRI independent components using IC-fingerprints and support vector machine classifiers. *NeuroImage.* 2007 January;34(1):177-194.

De Munck JC, Gonçalves SI, Huijboom L, Kuijer JP, Pouwels PJ, Heethaar RM, Lopes da Silva FH. The hemodynamic response of the alpha rhythm: an EEG/fMRI study. *Neuroimage*. 2007 Apr;35(3):1142-1151.

De-Lathauwer L, De-Moor B, Vandewalle J. Fetal electrocardiogram extraction by blind source subspace separation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000;47:567-572.

Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis, *J. Neurosci. Methods*. 2004;134:9-21.

Diekmann V, Becker W, Jurgens R, Grozinger B, Kleiser B, Richter HP, Wollinsky KH. Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electromagnetic models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:297-313.

Dinner DS, Lüders HO, Klem G. Chronic electrocorticography: Cleveland Clinic experience. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;48 suppl:58-69.

Donaldson DI, Buckner RL. Effective paradigm design. In: Smith SM, editor. *Functional MRI: an introduction to methods*. Oxford: Oxford University Press. 2001;177-196.

Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr (ed). *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd Ed. New York: Raven Press, 1993:609-621.

Engel J Jr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl. 1:23-9.

Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: What have we learned? *Neuroscientist*. 2001;7:340-352.

Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circulation Research*. 1990;66:8-17.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr. J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.

Flanagan D, Abbott F, Jackson GD. How wrong can we be? The effect of inaccurate mark-up of EEG/fMRI studies in epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120:1637-1647.

Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Res Med*. 1995;33(5):636-647.

Formisano E, Esposito F, Kriegeskorte N, Tedeschi G, Di Salle F, Goebel R. Spatial independent component analysis of functional magnetic resonance imaging time-series: characterization of the cortical components. *Neurocomputing*. 2002;49:241-254.

- Formisano E, Di Salle F, Goebel R. Fundamentals of data analysis methods in functional MRI. In: Landini L, Positano V, Santarelli MF, editors. *Advanced imaging processing in magnetic resonance imaging*. CRC Taylor & Francis, 2005. pp. 481-503.
- Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD. *The analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2008.
- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, et al. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage* 1998;7:30-40.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2003;19:1273-1302.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995;2(1):45-53.
- Friston KJ, Jezzard P, Turner R. Analysis of functional MRI time series. *Human Brain Mapping*. 1994;1:153-171.
- Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Poline JB. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time series analysis. *NeuroImage*. 2000;12:196-208.
- Friston KJ, Penny W, Phillips C, Kiebel S, Hinton G, Ashburner J. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory. *NeuroImage*. 2002;16:465-483.
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;35: 346-355.
- Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999;10:607-619.
- Gao JH, Yee SH. Iterative temporal clustering analysis for the detection of multiple response peaks in fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2003;21:51-53.
- Gates JR, Erdhal P. Classification of non-epileptic events. In: Gates JR, Rowan AJ (eds): *Non-epileptic seizure*. Boston: Butterworth-Heinemann. 1993;21-30.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols TE. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using false discovery rate. *NeuroImage*. 2002;15:870-878.
- Gholipour T, Moeller F, Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Reproducibility of interictal EEG-fMRI results in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 March;52(3):433-442.
- Gilliam F, Bowling S, Bilir E, Thomas J, Faught E, Morawetz F, Palmer C, Hugg J, Kuzniecky R. Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1997;38(12):1225-1235.
- Gloor P, Ball G, Schaul N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology*. 1977;27:326-333.

Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*. 1999;9(4):416-429.

Goense JBM, Logothetis NK. Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys. *Curr Biol*. 2008;18:631-640.

Goldman RI, Stern JM, Engel J Jr, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*. 2002;13(18):287-2492.

Gotman J, Benar CG, Dubeau F. EEG and fMRI in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2004;21(4):229-240.

Gotman J. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 3:42-51.

Goutte C, Nielsen FA, Hansen LK. Modeling the hemodynamic response in fMRI using smooth FIR filters. *IEEE Trans Med Imag*. 2000;19(12):1188-1201.

Grouiller F, Vercueil L, Krainik A, Segebarth C, Kahane P, David O. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage*. 2007;38(1):124-137.

Grova C, Daunizeau JE, Kobayashi E, Bagshaw AP, Lina JM, Dubeau F, Gotman J. Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Neuroimage*. 2008;39:755-774.

Haller S, Bonati LH, Rick J, Klarofher M, Speck O, Lyrer PA, Bilecen D, Engelter ST, Wetzel SG. Reduced Cerebrovascular reserve at CO<sub>2</sub> BOLD MR imaging is associated with increased risk of peri-interventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement: Preliminary Results. *Neuroradiology*. 2008;249:251-258.

Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput*. 1994;32:35-42.

Hamandi K, Powell HWR, Laufs H, Symms MR, Barker GJ, Parker GJM, Lemieux L, Duncan JS. Combined EEG-fMRI and tractography to visualise propagation of epileptic activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:594-597

Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, Liston A, Friston K, Fish DR, Duncan JS, Lemieux L. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage*. 2006 Jul;31(4):1700-1710.

Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, buchel C, Weiller C. Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage*. 2002;17:490-496.

Hamzei F, Knab R, Weiller C, Rother J. The influence of extra- and intracranial artery disease on the BOLD signal in FMRI. *Neuroimage*. 2003;20:1393-1399.

Handwerker DA, Ollinger JM, D'Esposito M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage*. 2004;21:1639-1651.

Hansen PC. Analysis of discrete illposed problems by means of the L-curve. *SIAM Rev*. 1992;34:561-580.

Harel N, Lee SP, Nagaoka T, Kim DS, Kim SG. Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signal. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:908-917.

Hauser WA. Incidence and Prevalence. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Pedley TA (Ed.). Lippincott-Raven, Philadelphia. 1998;47-57.

Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y, Dubeau F, Gotman J. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *NeuroImage*. 2007;35(4):1450-1458.

Heeger DJ, Huk AC, Geisler WS, Albrecht DG. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nat Neurosci*. 2000;2:631-633.

Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, Fujita S, Tamaki N. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001;32:1567-1573.

Huettel SA, McCarthy G. Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI. *NeuroImage*. 2000;11(5):547-553.

Huettel SA, Singerman JD, McCarthy G. The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage*. 2001;13(1):161-175.

Iriarte, J., Urrestarazu, E., Artieda, J., Valencia, M., Levan, P., Viteri, C., Alegre, M. Independent component analysis in the study of focal seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006;23, 551-558.

Ives JR, Warack S, Shmitt F, Edelman RR, Schomer DL. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87:417-420.

Jacobs J, Hawco C, Kobayashi E, Boor R, Levan P, Stephani U, Siniatchkin M, Gotman J. Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy. *Neuroimage*. 2008;40:601-614.

Jager L, Werhahn KJ, Hoffmann A, Berthold S, Scholz V, Weber J, Noachtar S, Reiser M. Focal epileptiform activity in the brain: detection with spike-related functional MR imaging: preliminary results. *Radiology*. 2002;223:860-869.

Jann K, Wiest R, Hauf M, Meyer K, Boesch C, Mathis J, Schroth G, Dierks T, Koenig T. BOLD correlates of continuously fluctuating epileptic activity isolated by independent component analysis. *NeuroImage*. 2008;42:635-648.

Josephs O, Turner R, Friston KJ. Event-related fMRI. *Human Brain Mapping*. 1997;5:243-248.

Kang JK, Benar C, Al-Asmi A, Khani YA, Pike GB, Dubeau F, Gotman J. Using patient-specific hemodynamic response functions in combined EEG-fMRI studies in epilepsy. *Neuroimage*. 2003;20:1162-1170.

Klingner CM, Huonker R, Flemming S, Hasler C, Brodoehl S, Preul C, Burmeister H, Kastrup A, Witte OW. Functional deactivations: multiple ipsilateral brain areas engaged in the processing of somatosensory information. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(1):127-40.

Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Dubeau F, Gotman J. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum Brain Mapp*. 2006a;27(6):488-497.

Kobayashi E, Bagshaw AP, Benar CG, Aghakhani Y, Andermann F, Dubeau F, Gotman J. Temporal and Extratemporal BOLD Responses to Temporal Lobe Interictal Spikes. *Epilepsia*. 2006b;Volume 47, Issue 2, pages 343–354, February

Kobayashi K, James CJ, Nakahori T, Akiyama T, Gotman J. Isolation of epileptiform discharges from unaveraged EEG by independent component analysis. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1755-1763.

Kobayashi K, Merlet I, Gotman J. Separation of spikes from background by independent component analysis with dipole modeling and comparison to intracranial recording. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:405-413.

Krakow K, Lemieux L, Messina D, Scot CA, Symms MR, Duncan JS, Fish DR. Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disord*. 2001;3:67-74.

Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan JS, Fish DR. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain*. 1999;122:1679-1688.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Brady TK, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(12):5675-5679

Lahiri, S.N. *Resampling Methods for Dependent data*, Springer, 2003, New York.

Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, & Friedland R. "Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results", *Magn Reson Med*. 1993;30(3)387-392.

Laird AR, Robinson JL, McMillan KM, Tordesillas-Gutiérrez D, Moran ST, Gonzales SM, Ray KL, Franklin C, Glahn DC, Fox PT, Lancaster JL. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: Validation of the Lancaster transform. *NeuroImage*. 2010;51:677-683.

Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC, Fox PT. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp*. 2007 Nov;28(11):1194-11205.

Lange N, Zeger SL. Non-Linear Fourier time series analysis for human brain mapping by functional magnetic resonance imaging. *Journal of the Royal Statistical Society – Series C: Applied Statistics*. 1997;46:1-29.

Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol*. 2003;114:63-69.

Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, Krakow K. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*. 2003a;19(4):1463-1476.

Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003b Sep;100(19):11053-11058.

Lauritzen M. Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? *NatRev Neurosci*. 2005;6:77-85.

Lee TW, Girolami M, Sejnowski TJ. Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian and supergaussian sources. *Neural Computation*. 1999;11(2):417-441.

Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish DR. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magn Reson Med*. 1997;38(6):943-952.

Lemieux L, Krakow K, Fish D. Comparison of spike-triggered functional MRI BOLD activation and EEG dipole model localization. *NeuroImage*. 2001;14:1097-1104.

Lemieux L, Laufs H, Carmichael D, Paul JS, Walker MC, Duncan JS. Noncanonical spike-related BOLD responses in focal epilepsy. *Hum Brain Mapp*. 2008 Mar;29(3):329-345.

Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, Krakow K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study. *Epilepsy Res*. 2007 Jun;75(1):29-38.

Lessa PS, Sato JR, Cardoso EF, Neto CG, Valadares AP, Amaro E Jr. Wavelet correlation between subjects: a time-scale data driven analysis for brain mapping using fMRI. *J Neurosci Methods*. 2011 Jan;194(2):350-7.

LeVan P, Tyvaert L, Gotman J. Modulation by EEG features of BOLD responses to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage*. 2010 Mar;50(1):15-26.

Liu Z, Ding L, et al. Integration of EEG/MEG with MRI and fMRI. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2006;25(4):46-53.

Liu Y, Yang T, Yang X, Liu I, Liao W, Lui S, Huang X, Chen H, Gong Q, Zhou D. EEG-fMRI study of the interictal epileptic activity in patients with partial epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008 May;268(1-2):117-123.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001;412:150-157.

Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002 Aug;357(1424):1003-37.

Lu Y, Grova C, Kobayashi E, Dubeau F, Gotman. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis: An estimation and detection model. 2007; *NeuroImage*, Volume 34, Issue 1, 1 January 2007, Pages 195-203

Luders H, Awad I. *Epilepsy Surgery: Conceptual Considerations*. Raven Press Publishers. Luders, WHO edition. 1992;51-62.

Lund TE, Madsen KH, Sidaros K, Luo WL, Nichols TE. Non-white noise in fMRI: Does modelling have an impact? *Neuroimage*. 2006;29:54-66.

Machado A. *Neuroanatomia Funcional*. Ed. Atheneu. 2006;2a Edição.

Mäkiranta MJ, Ruohonen J, Suominen K, Sonkajärvi E, Salomäki T, Kiviniemi V, Seppänen T, Alahuhta S, Jäntti V, Tervonen O. BOLD-contrast functional MRI signal changes related to intermittent rhythmic delta activity in EEG during voluntary hyperventilation-simultaneous EEG and fMRI study. *Neuroimage*. 2004;22(1):222-31.

Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, New York, 1995.

Mantini D, Perrucci MG, Cugini S, Ferretti A, Romani GL, Del Gratta C. Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis. *Neuroimage*. 2007;34:598-607.

Marchini J, Smith SM. On bias in the estimation of autocorrelations for fMRI voxel time-series analysis. *NeuroImage*. 2003;18:83-90.

Marques JP, Rebola J, Figueiredo P, Pinto A, Sales F, Branco MC. ICA Decomposition of EEG signal for fMRI Processing in Epilepsy. *Human Brain Mapping*. 2009;30:2986-2996.

Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science*. 1991; Norwalk: Appleton and Lange, 777-91.

Masterton RAJ, Harvey S, Archer JS, Lillywhite LM, Abbott DF, Scheffer IE, Jackson GD. Focal epileptiform spikes do not show a canonical BOLD response in patients with benign rolandic epilepsy (BECTS). *Neuroimage*. 2010;51:252-260.

- Mazzetto-Betti KC, Leoni RF, Pontes-Neto OM, Santos AC, Leite JP, Silva AC, de Araujo DB. The Stability of the Blood Oxygenation Level-Dependent Functional MRI Response to Motor Tasks Is Altered in Patients With Chronic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; 41:1921
- McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*. 1998;6:368-372.
- Menon RS, Ogawa S, Tank DW, Ugurbil K. Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex. *Magn Reson Med*. 1993;30:380-386.
- Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *NeuroImage*. 2000;11:735-759.
- Mikl M, Marecek R, Hlustik P, Pavlicova M, Drastich A, Chlebus P, Brazdil M, Krupa P. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Resonan Imaging*. 2008;26(4):490-503.
- Mitra PP, Ogawa S, Hu X, Ugurbil K. The nature of spatio-temporal changes in cerebral hemodynamics as manifested in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1997;37:511-518.
- Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, Hasson U, Fried I, Malach R. Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science*. 2005;209:951-954.
- Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller H, Juckel G, Hegerl U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*. 2004;22:83-94.
- Mulert C, Lemieux L. EEG-fMRI – Physiological Basis, Technique, and Applications. Editora Springer. 2010.
- Nayak D, Valentin A, Alarcon G. Characteristics of scalp fields associated with deep medial temporal discharges. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:1423-1435.
- Niazy RK, Beckmann CF, Iannetti GD, Brady JM, Smith SM. Removal of fMRI environment artefacts from EEG data using optimal basis sets. *Neuroimage*. 2005;28(3):720-737.
- Niedermeyer E. Epileptic seizures disorders. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 2004; 5nd edition.
- Nunez PL, Silberstein RB. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr*. 2000;13(2):79-96.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(24):9868-72

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;89(13):5951-5955.

Olejniczak P. Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2006;23(3):186-9

Ou W, Nummenmaa A, Golland P, Hamalainen MS. Multimodal functional imaging using fMRI-informed regional EEG/MEG source estimation. *Conf Proc IEEE, Eng Med Biol Soc.* 2009;1926-1929.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehman D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity of the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994;18:49-65.

Patel AB, de Graaf RA, et al. Glutamatergic neurotransmission and neuronal glucose oxidation are coupled during intense neuronal activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:972-985.

Patel MR, Blum A, Pearlman JD, Yousuf N, Ives JR, Saeteng S, Schomer DL, Edelman RR. Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1916-1919.

Pauling L, Coryell CD. *Proc Natl Acad Sci.* 1936;22:210-216.

Plonsey R. Reciprocity applied to volume conductors and the ECG. *IEEE Trans Bio-Med Electron.* 1963;10:9-12.

Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1991;29:231-40.

Pu Y, Liu H, Spinks JA, Mahankali S, Xiong J, Feng C, Tan LH, Fox PT, Gao J. Cerebral hemodynamic response in Chinese (first) and English (second) language processing revealed by event-related functional MRI. *Magn Reson Imag.* 2001;19:643-647.

Purdon PL, Weisskoff RM. Effect of temporal autocorrelation due to physiological noise and stimulus paradigm on voxel-level false-positive rates in fMRI. *Human Brain Mapping.* 1998;6:239-249.

Rauch A, Rainer G, Logothetis NK. The effect of a serotonin-induced dissociation between spiking and perisynaptic activity on BOLD functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105: 6759-6764.

Rautenberg W, Schwartz A, Mull M, Aulich A, Hennerici M. Noninvasive detection of intracranial stenoses and occlusions. *Stroke.* 1990;21:49.

- Riera JJ, Fuentes ME, Valdes, PA, Oharriz Y. Theoretical basis of the EEG spline inverse solutions for a spherical head model. *Biomed Tech.* 1997a;42(1):219-222.
- Rodionov R, De Martino F, Laufs H, Carmichael DW, Formisano E, Walker M, Duncan, JS, Lemieux L. Independent component analysis of interictal fMRI in focal epilepsy: Comparison with general linear linear model-based EEG-correlated fMRI. *NeuroImage.* 2007;38:488-500.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001;124(9):1683-1700.
- Rostrup E, Law I, Blinkenberg M, Larsson HB, Born AP, Holm S, Paulson OB. Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia: a combined PET and fMRI study. *Neuroimage.* 2000;11:87-97.
- Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Merschhemke M, Liston A, Friston K, Duncan JS, Fish DR, Lemieux L. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res.* 2006;1088:148-166.
- Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Mershhemke M, Liston A, Friston K, Duncan JS, Fish DR, Lemieux L. Hemodynamic correlation of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res.* 2006;1088:148-166.
- Salek-Haddadi A, Fristonc KJ, Lemieuxa L, Fisha DR. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Research Reviews.* 2003 September;43:110-133.
- Salek-haddadi A, Merschhemke M, Lemieux L, Fish DR. Simultaneous EEG-correlated ictal fMRI. *Neuroimage.* 2002;16(1):32-40.
- Salkind NJ. *Encyclopedia of Measurement and Statistics.* Sage Publications, Inc, 1 ed., 2006.
- Sanders J, Lewine J, Orrison Jr W. Comparison of primary motor cortex localization using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp.* 1996;4(1):47-57.
- Sanei S, Chambers J. *EEG Signal Processing.* John Wiley & Sons, New York, USA. 2007.
- Sato JR, Rondinoni C, Sturzbecher M, de Araujo DB, Amaro E Jr. From EEG to BOLD: brain mapping and estimating transfer functions in simultaneous EEG-fMRI acquisitions. *Neuroimage.* 2010;50(4):1416-1426.
- Schaul N. *The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1998 February;106(2): 101-107.
- Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Jonhstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, Pelc NJ, Enzmann DR. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med.* 1994;330:1565-70.

Scouten A, Papademetris X, Constable RT. Spatial resolution, signal-to-noise ratio, and smoothing in multi-subject functional MRI studies. *Neuroimage*. 2006;30(3):787-93.

Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1998;106:508-512.

Segebarth C, Belle V, Delon C, Massarelli R, Decety J, Le Bas JF, Decorps M, Benabid AL. Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *Neuroreport*. 1994;5:813-816.

Shannon CE. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*. 1948;27:379-423,623-656.

Shmuel A, Augath M, Oeltermann A, Logothetis NK. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. 2006; *Nat. Neurosci*. 9:569-577

Shmuel A, Yacoub E, Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Adriany G, Hu XP, Ugurbil K. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. 2002; *Neuron* 36:1195-1210

Smith AJ, Blummenfeld H, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG, Hyder F. Cerebral energetics and spiking frequency: the neurophysiological basis of fMRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:10765-10770.

Smith AM, Lewis BK, Ruttimann UE, Ye FQ, Sinnwell TM, Yang Y, Duyn JH, Fran JA. Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *NeuroImage*. 1999;9:526-533.

Spiegel MR, Schiller JJ, Srinivasan RA. *Probability and Statistics*. McGraw-Hill, New York, Estados Unidos, 2000;2a edição.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects - A functional MRI study. *Brain*. 1999;122:2033-2045.

Srivastava G, Crottaz-Herbette S, Lau KM, et al. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artefacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *Neuroimage*. 2005;24:50-60.

Stefanovic B, Warnking JM, Kobayashi E, Bagshaw AP, Hawco C, Dubeau F, Gotman J, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges. *Neuroimage*. 2005;28:205-215.

Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*. 2004;22:771-778.

Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:400-408.

Strother SC. Evaluating fMRI preprocessing pipelines. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2006;25(2):27-41.

Sturzbecher, MJ, Tedeschi W, Cabella BCT, Baffa O, Neves UPC, de Araujo DB. Non-extensive entropy and the extraction of BOLD spatial information in event-related functional MRI. *Physics in Medicine and Biology (Print).* 2009;54:161-174.

Suga Y, Ogasawara K, Saito H, Komoribayashi N, Kobayashi M, Inoue T, Otawara Y, Ogawa A. Preoperative cerebral hemodynamic impairment and reactive oxygen species produced during carotid endarterectomy correlate with development of postoperative cerebral hyperperfusion. *Stroke.* 2007;38:2712-2727.

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* Thieme, Stuttgart, Alemanha, 1988.

Tikhonov AN, Arsenin VY. *Solutions of Ill-Posed Problems.* W.H. Winston. 1997; Washington, DC.

Trujillo-Barreto NJ, Aubert-Vázquez E, Valdés-Sosa PA. Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *NeuroImage.* 2004;21:1300-1319.

Tsallis C. Generalized entropy-based criterion for consistent testing. *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics.* 1998;58 2Suppl A:1442-1445.

Turner R. How much cortex can a vein drain? Downstream dilution of activation-related cerebral blood oxygenation changes. *NeuroImage.* 2002;16(4):1062-1067.

Tyvaert L, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Noninvasive dynamic imaging of seizures in epileptic patients. *Hum Brain Mapp.* 2009 Dec;30(12):3993-4011.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. "Automated anatomical labelling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain." *Neuroimage.* 2002;15:273-289.

Van Everdingen KJ, Visser GH, Klijn CJ, Kappelle LJ, Van der Grond J. Role of collateral flow on cerebral hemodynamics in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Ann Neurol.* 1998;44:167-176.

Vazquez AL, Noll DC. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *NeuroImage.* 1998;7:108-118.

Velasco TR, Sakamoto AC, Alexandre Junior V, Wichert-Ana L, Walz R, Dalmagro CL, Bianchin MM, Araujo Junior D, Santos AC, Leite JP, Assirati JA, Carlotti Junior CG. Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia (Copenhagen).* 2006;47:1300-1307.

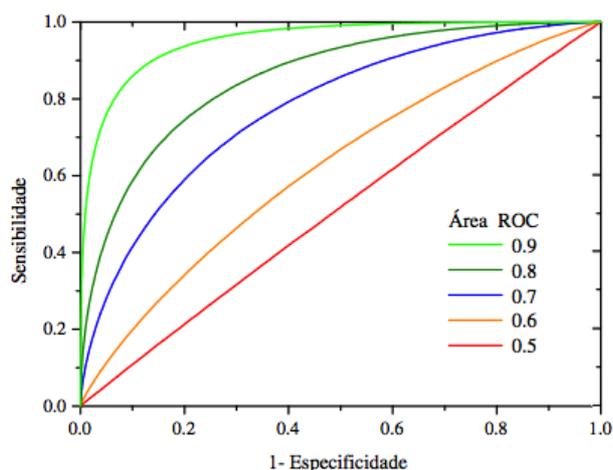
Vigário RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1997;103:395-404.

- Vigario R, Sarela J, Jousmaki V, et al. Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2000;47:589-593.
- Viswanathan A, Freeman RD. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat Neurosci.* 2007;10:1308-1312.
- Vulliemoz S, Thornton R, Rodionov R, Carmichael DW, Guye M, Lhatoo S, McEvoy AW, Spinelli L, Michel CM, Duncan JS, Lemieux L. The spatio-temporal mapping of epileptic networks: combination of EEG-fMRI and EEG source imaging. *Neuroimage.* 2009;46:834-843.
- Waites AB, Shaw ME, Briellmann RS, Labate A, Abbott DF, Jackson GD. How reliable are fMRI-EEG studies of epilepsy? A nonparametric approach to analysis validation and optimization. *NeuroImage.* 2005;24:192-199.
- Waldorp L. Robust and unbiased variance of GLM coefficients for misspecified autocorrelation and hemodynamic response models in fMRI. *Int J Biomed Imaging.* 2009. *Int J Biomed Imaging.* 2009; 723-912
- Wan X, Iwata K, Riera J, Ozaki T, Kitamura M, Kawashima R. Artefact reduction for EEG/fMRI recording: Nonlinear reduction of ballistocardiogram artefacts. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(3):668-680.
- Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V, Edelman RR, Schomer DL. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology.* 1996;47(1):89-93.
- White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke.* 1997;27:1340-1344.
- Wilson SB, Emerson R. Spike Detection: a review and comparison of algorithms. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1873-1881.
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage.* 2001;14:1370-1386.
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:900-918.
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage.* 2002;15:1-15.
- Zamrini E, Maestu F, Pekkonen E, et al., "Magnetoencephalography as a Putative Biomarker for Alzheimer's Disease," *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, Article ID 280289, 10 pages.
- Zijlmans M, Huiskamp G, Hersevoort M, Seppenwoolde JH, van Huffelen AC, Leijten FS. EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain.* 2007 Sep;130(Pt 9):2343-2353.

**APÊNDICE**

## Apêndice A – Curvas ROC

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) é o gráfico de sensibilidade (ou taxa de verdadeiros positivos) *versus* 1-especificidade (ou taxa de falsos positivos), resultante da variação do limiar estatístico do método que está sendo avaliado (Figura 44).



**Figura 44.** Curvas ROC e as áreas associadas a cada uma delas. (Modificado de Cabella, 2008)

A curva ROC permite calcular os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade. Quanto maior for a concentração de pontos no canto superior esquerdo do gráfico, melhor é a qualidade do método e maior o poder estatístico. Os pontos sob a curva mais próximos a esquerda e para baixo representam menor sensibilidade e maior especificidade. Se adotarmos um limiar maior, há aumento de sensibilidade e menor especificidade.

**Tabela 10.** Área ROC e respectivas qualidades.

Área abaixo da curva <i>ROC</i>	Qualidade
0,5 – 0,6	Péssima
0,6 – 0,7	Ruim
0,7 – 0,8	Regular
0,8 – 0,9	Boa
0,9 – 1,0	Excelente

A curva ROC permite comparar o desempenho de dois métodos. A área sob a curva ROC é uma forma de quantificar este desempenho. O poder do teste

aumenta conforme a área ROC varia de 0,5 (menor valor) até 1 (ótimo desempenho). A figura 44 mostra algumas curvas ROC e suas respectivas áreas e a tabela 10 associa intervalo dessas áreas com a respectiva qualidade.

## Apêndice B – Índice de Lateralização

O Índice de Lateralização (IL) é usado extensamente para o cálculo da dominância hemisférica. Neste trabalho, calculamos o IL de quatro formas diferentes: IL A consideramos os voxels significativos do complexo amígdala/hipocampo; IL B inclui os voxels significativos do lobo temporal superior, médio e inferior; IL C é o índice comumente aplicado, isto é, o índice da dominância hemisférica; e IL D calculado utilizando os voxels significativos da ínsula. Os ILs são calculados com base na seguinte equação

$$IL = \frac{ROI(\text{Esquerda}) - ROI(\text{Direita})}{ROI(\text{Esquerda}) + ROI(\text{Direita})} \times 100$$

Usamos a convenção arbitrária de que valores de  $IL > +20$  indicam dominância à esquerda e valores de  $IL < -20$  indicam dominância à direita. Valores situados no intervalo  $-20 < IL < +20$  indicam que não há dominância, portanto, é bilateral.

**ANEXOS**

## Anexo A – Resultados dos Pacientes com Epilepsia

### 1. Paciente #1- IED Esquerda

**Tabela 11.** Paciente #1 – IED Esquerda. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas			Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z$			
GLM	Lobo parietal inferior	336	E	-54,-37,39	2,3,5	3,18	-55,-36,39	
	Giro supramarginal	191	E	-54,-43,29	2,5,5	3,03	-55,-38,37	
	Precuneos	145	R	15,-48,52	2,3,2	3,56	14,-47,51	
	Giro parahipocampal	2505	E	-26,-16,-15	6,12,3	7,49	-27,-2,-11	
	Giro temporal médio	4813	E	-59,-26,-5	6,21,9	7,63	-46,7,-23	
	Giro temporal inferior	859	E	-56,-42,-11	5,18,5	5,76	-44,-45,-15	
	Giro temporal superior	3458	E	-50,-6,-6	8,22,11	9,89	-33,4,-11	
	Insula	1904	E	-40,7,1	4,10,5	7,74	-34,12,-6	
	Claustro	738	E	-32,5,0	3,11,4	8,98	-31,7,-6	
	Nucleo lentiforme	835	E	-23,4,-5	4,8,3	5,84	-27,1,-6	
	Uncus	150	E	-26,4,-20	3,3,1	4,19	-28,6,-19	
	Giro Fusiforme	1260	E	-43,-41,-16	6,13,3	6,48	-46,-50,-12	
	Giro frontal inferior	1845	E	-35,17,-9	7,5,8	9,80	-32,5,-11	
Giro occipital médio	125	E	-53,-62,-7	2,4,2	3,50	-52,-56,-6		
dKLg	Cuneos	138	E	-18,-84,12	3,8,6	0,0601	33,-47,51	
	Cuneos	545	D	11,-80,12	5,3,2	0,0704	17,-77,12	
	Giro occipital médio	420	E	-29,-84,8	9,6,11	0,0664	-28,-86,18	
	Giro occipital inferior	218	E	-39,-78,-5	3,3,1	0,0614	-37,-79,-6	
	Giro lingual	226	E	-17,-68,-5	6,4,2	0,0644	-13,-71,-6	
	Giro fusiforme	330	E	-30,-62,-11	7,14,3	0,0622	-32,-71,-12	
	Giro temporal inferior	119	E	-47,-63,0	4,15,5	0,0574	-46,-70,0	
	Giro temporal médio	544	E	-54,-8,-12	7,18,10	0,0672	-58,-2,-15	
	Giro temporal superior	845	E	-44,-1,-9	6,20,12	0,0724	-43,7,-12	
	Giro Parahipocampal	453	E	-27,-19,-14	4,10,3	0,0677	-22,-26,-12	
	Giro frontal inferior	354	E	-36,13,-10	4,3,5	0,0637	-36,8,-12	
	Insula	958	E	-41,6,-1	3,7,3	0,0648	-41,-8,-3	
	Claustro	310	E	-32,7,-1	2,8,3	0,0660	-34,4,0	
ICA-GLM	Giro temporal médio	7174	E	-57,-34,-1	7,24,12	13,04	-46,7,-23	
	Giro temporal médio	201	D	54,-34,-6	19,23,14	3,90	56,-11,-15	
	Giro temporal inferior	1784	E	-56,-43,-12	4,19,7	9,00	-50,-50,-12	
	Giro temporal inferior	181	D	59,-16,-17	6,6,3	3,81	57,-11,-15	
	Giro supramarginal	326	E	-54,-50,29	2,4,4	4,28	-49,-49,22	
	Lobulo parietal inferior	1338	E	-52,-41,41	4,6,6	4,12	-50,-44,43	
	Lobulo parietal inferior	196	D	39,-47,40	3,2,2	3,50	36,-47,38	
	Giro frontal inferior	2374	E	-35,17,-9	8,5,9	13,61	-32,5,-11	
	Giro frontal inferior	611	D	42,17,-5	9,5,10	4,27	35,10,-14	
	Giro pre-central	168	E	-44,11,7	2,6,1	4,81	-42,16,6	
	Giro temporal superior	4907	E	-51,-17,-1	9,28,14	14,47	--40,16,-22	
	Giro temporal superior	515	D	42,9,-15	5,4,3	4,42	44,10,-15	
	Giro parahipocampal	2728	E	-26,-16,-15	6,12,3	9,79	-27,-2,-11	
	Giro parahipocampal	445	D	25,-9,-16	5,16,5	3,21	15,0,-14	
	Uncos	250	E	-24,3,-20	4,3,1	5,52	-28,6,-19	
	Uncos	101	D	28,-6,-23	8,8,4	3,48	38,-14,-28	
	Giro occipital Middle	409	E	-54,-64,-6	3,4,4	5,12	-51,-57,-6	
	Giro fusiforme	1995	E	-44,-43,-17	8,18,4	11,21	-46,-50,-12	
	Giro frontal Medial	772	E	-10,41,16	5,7,7	4,59	-11,34,26	
	Giro frontal Medial	932	D	9,42,11	4,11,11	4,29	5,45,12	
	Cingulo anterior	2016	E	-6,34,13	4,6,8	5,06	-10,34,21	
	Cingulo anterior	2416	D	7,35,13	4,7,8	4,59	5,31,12	
	Insula	2517	E	-39,5,4	4,11,6	11,17	-40,-2,-6	
	Claustro	1021	E	-32,3,2	3,11,5	12,69	-31,5,-6	
	Caudado	1050	E	-11,14,4	4,5,5	6,54	-34,-15,-9	
	Caudado	1686	D	11,15,5	3,3,5	4,01	17,16,6	
	Nucleo lentiforme	1920	E	-22,4,-4	4,9,4	7,86	-28,-3,-6	
	Nucleo lentiforme	208	D	20,14,1	2,2,5	3,88	21,16,5	
	Giro frontal superior	175	E	-12,62,20	3,3,2	4,09	-9,66,18	
	Giro frontal superior	178	D	20,56,14	5,6,8	3,39	23,49,2	
Giro cingulado	308	E	-5,20,30	3,16,5	4,77	-10,33,26		
Giro cingulado	629	D	6,12,31	3,14,5	3,81	8,21,26		
Precuneo	146	E	-35,-75,37	2,1,2	3,29	-37,-74,34		

Precuneo	470	D	15,-52,54	3,5,2	3,91	17,-44,57
Giro Lingual	168	E	-5,-97,-5	2,3,2	4,17	-5,-10,-3
Lobulo parietal superior	246	D	17,-55,58	4,10,6	3,49	14,-54,58
Cuneo	228	E	-3,-99,2	4,5,2	4,60	-10,-92,-7

## 2. Paciente #1- IED Direita

**Tabela 12.** Paciente #1 – IED Direita. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$		
GLM	Giro temporal médio	222	E	-50,-62,2	3,3,2	3,52	-46,-63,0
	Giro temporal médio	953	D	61,-22,-5	4,12,6	5,14	65,-32,-3
	Giro temporal superior	1459	D	52,-5,-6	10,11,8	5,41	32,3,-15
	Giro parahipocampal	769	D	24,-8,-13	5,7,2	5,67	27,-2,-11
	Nucleo Lentiforme	506	D	24,-3,-5	4,5,1	5,46	27,1,-6
	Claustro	184	D	33,0,-5	2,7,1	4,51	34,-8,-6
	Giro frontal inferior	504	D	34,14,-13	3,3,3	4,99	32,5,-14
	Insula	171	D	38,11,-3	5,3,2	3,37	32,13,-6
	Cuneo	213	E	-4,-85,14	2,2,2	3,17	-4,-86,12
	Giro Occipital Medio	231	E	-41,-77,5	11,13,7	3,24	-49,-68,3
Giro temporal inferior	291	E	-50,-66,0	3,4,1	4,35	-49,-68,0	
dKLg	Giro temporal superior	651	D	42,8,-19	10,11,7	0,1133	41,18,-22
	Giro temporal médio	235	D	53,-7,-15	7,14,11	0,0766	44,7,-24
	Uncos	271	D	23,-1,-23	6,6,2	0,0825	38,-14,-27
	Giro fusiforme	110	D	40,-13,-24	2,3,1	0,0782	38,-14,-26
	Giro frontal inferior	392	D	33,16,-17	4,3,3	0,1061	38,16,-18
	Giro frontal superior	204	D	16,35,20	13,11,33	0,0693	5,26,48
	Giro frontal medial	108	D	5,46,16	1,6,8	0,0654	5,25,47
	Cingulo anterior	130	E	-5,41,11	2,1,1	0,0599	-4,43,12
	Cingulo anterior	160	D	7,41,6	2,2,4	0,0548	5,43,12
	Pre-cuneos	518	D	5,-68,26	2,4,6	0,0603	5,-65,24
ICA-GLM	Giro temporal médio	879	E	-53,-39,-6	7,26,11	3,94	-60,-49,-10
	Giro temporal médio	2583	D	57,-25,-5	6,21,11	6,87	43,6,-23
	Giro temporal superior	463	E	-44,-4,-10	5,22,10	4,16	-34,4,-12
	Giro temporal superior	3401	D	51,-7,-5	9,21,13	8,54	33,4,-12
	Giro Fusiforme	246	E	-48,-45,-15	3,14,3	3,76	-42,-2,-24
	Giro Fusiforme	684	D	48,-50,-15	5,5,2	3,84	45,-46,-15
	Giro temporal inferior	775	E	-55,-53,-9	5,7,5	4,2	-61,-47,-14
	Giro temporal inferior	393	D	54,-49,-12	4,7,4	4,40	60,-50,-12
	Giro occipital médio	538	E	-39,-77,4	15,13,10	3,69	-41,-77,12
	Insula	968	D	41,6,-1	4,7,4	4,91	47,8,-3
	Giro parahipocampal	178	E	-26,-13,-12	4,8,1	3,27	-28,-4,-13
	Giro parahipocampal	992	D	25,-13,-13	5,11,2	8,62	27,-2,-11
	Nucleo Lentiforme	849	D	23,-2,-5	4,5,2	7,81	27,1,-6
	Giro pre-central	505	D	32,-11,50	6,8,14	4,73	29,-11,54
	Claustro	472	D	34,0,0	2,7,5	6,60	34,-2,-6
	Giro frontal inferior	522	E	-36,15,-13	5,3,5	3,79	-33,5,-12
	Giro frontal inferior	898	D	36,15,-12	4,4,4	8,56	32,5,-12
	Giro pos-central	126	E	-57,-19,33	2,3,2	3,17	-55,-15,30
	Giro pos-central	419	D	46,-25,40	12,3,10	3,31	38,-23,51
	Lobulo parietal inferior	481	E	-59,-34,39	3,4,6	3,42	-61,-35,39
	Lobulo parietal inferior	316	D	54,-30,31	5,3,6	3,33	59,-29,24
	Giro supramarginal	131	D	59,-52,25	3,2,3	3,54	59,-53,22
	Giro frontal médio	158	E	-43,32,26	2,3,7	3,77	-43,31,21
	Giro frontal médio	304	D	29,0,50	3,12,7	4,77	24,-14,53
	Giro frontal médio	143	E	-12,34,5	4,15,13	3,29	-10,8,-15
	Giro frontal médio	1013	D	9,44,13	4,13,8	4,43	8,55,10
	Cingulo anterior	243	E	-7,39,4	4,3,3	4,18	-5,37,5
	Cingulo anterior	870	D	9,40,9	4,3,5	4,34	3,34,12
	Cuneos	802	E	-6,-84,17	6,4,5	4,26	-1,-82,15
	Cuneos	455	D	5,-84,12	3,3,3	4,10	5,-83,12
Giro Lingual	626	E	-10,-71,-2	7,11,3	3,50	-10,-62,0	
Precuneo	664	E	-16,-67,38	10,5,11	3,84	-19,-68,45	
Cingulo posterior	156	E	-5,-52,23	2,4,1	3,31	-4,-50,25	
Giro frontal superior	392	E	-27,48,31	13,9,2	3,61	-40,37,30	
Lobulo parietal superior	241	E	-23,-65,49	2,2,3	3,54	-21,-65,45	

### 3. Paciente #2

**Tabela 13.** Paciente #2. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

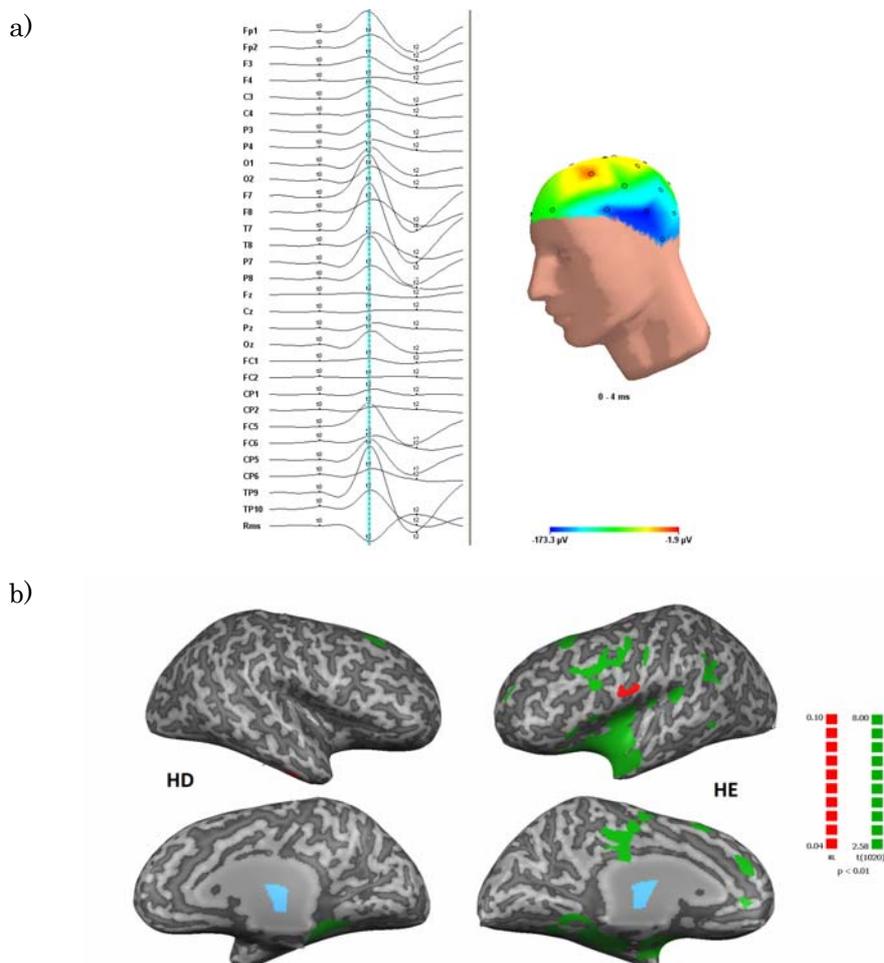
Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	O <sub>x</sub> , O <sub>y</sub> , O <sub>z</sub>		
dKLG	G. temp. superior	521	E	-55,-12,4	6,8,4	0,0522	-49,13,-3
	G. temp. superior	356	D	51,-17,6	2,20,4	0,0476	52,-8,5
	G. temp. transverso	206	D	55,-16,12	4,2,1	0,0493	55,-15,12
	Giro pre-central	419	E	-43,-13,44	5,9,14	0,0518	-53,11,6
	Giro pre-central	1680	D	42,-16,42	7,6,15	0,0568	46,-14,51
	Giro temporal médio	107	E	-58,-10,-17	3,6,4	0,0568	-56,-5,-21
	Giro temporal inferior	285	E	-60,-14,-19	2,3,2	0,0574	-59,-11,-21
	Giro pos-central	1033	E	-45,-19,47	6,3,5	0,0541	-53,-17,42
	Giro pos-central	2232	D	40,-25,48	8,8,11	0,0627	34,-20,45
	Lobulo pariet. inferior	862	D	43,-42,47	7,7,9	0,0473	29,-37,57
	Giro frontal inferior	645	E	-32,20,-10	14,4,10	0,0620	-23,22,-18
	Giro frontal inferior	451	D	31,26,-11	5,7,3	0,0648	25,28,-12
	Giro frontal médio	318	E	-25,39,-13	2,7,2	0,0525	-26,38,-15
	Giro frontal médio	245	D	33,32,-6	4,8,20	0,0512	28,33,-12
	Giro frontal medial	306	E	-9,39,-1	5,6,18	0,0524	-2,40,-12
	Cingulo anterior	192	E	-10,35,3	5,3,14	0,0468	-17,33,25
	Cingulo anterior	128	D	15,42,0	4,3,8	0,0497	16,43,-6
	Insula	1302	D	39,-15,16	4,7,4	0,0601	37,-14,18
	Claustro	137	D	32,-14,12	2,5,3	0,0493	33,-14,13
	Cuneo	2234	E	-5,-82,21	5,6,7	0,0606	-2,-77,33
	Cuneo	1415	D	7,-74,16	4,5,5	0,0634	10,-71,15
	Giro Lingual	669	E	-7,-74,0	5,12,3	0,0505	-11,-59,0
	Giro Lingual	145	D	16,-79,-4	11,6,3	0,0485	25,-75,-3
Cingulo posterior	104	E	-4,-67,13	1,1,2	0,0503	-5,-68,15	
Cingulo posterior	485	D	7,-64,14	4,3,2	0,0693	8,-65,15	
Precuneo	419	E	-3,-72,34	2,3,8	0,0470	-3,-77,38	
Precuneo	626	D	10,-67,23	5,4,4	0,0664	10,-68,21	
GLM	Caudado	141	D	20,1,2	2,1,2	3,50	12,22,3
	Insula	188	D	-15,18,3	3,2,3	3,79	34,-14,18
ICA-GLM	Não foi Possível extrair as ICs das IEDs						

### 4. Paciente #3

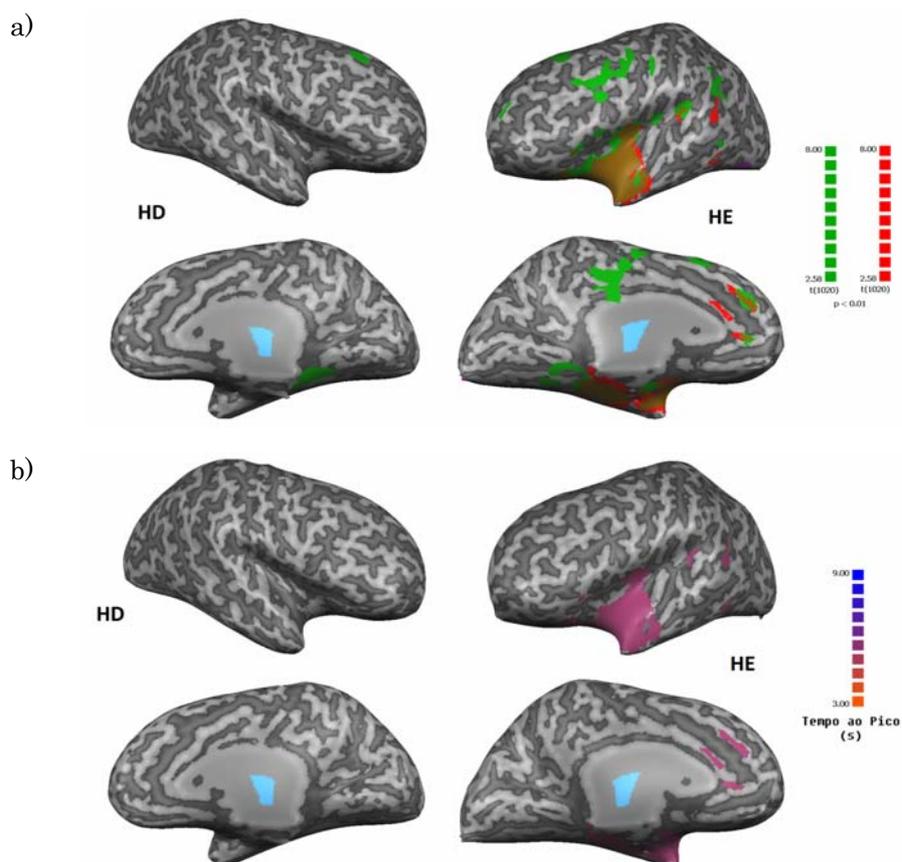
**Tabela 14.** Paciente #3. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	O <sub>x</sub> , O <sub>y</sub> , O <sub>z</sub>		
GLM	Giro occipital médio	122	D	44,-81,9	8,2,2	3,15	-49,-83,6
	Giro temporal médio	1162	E	-54,-3,-17	5,17,7	3,43	38,-80,9
	Lóbulo pariet. inferior	240	E	-49,-44,38	3,8,8	3,67	-43,-29,30
	Giro frontal médio	1418	E	-36,31,25	8,25,16	4,16	-43,3,39
	Giro frontal médio	190	D	25,36,36	3,17,12	3,09	29,58,21
	Giro frontal superior	1007	E	-25,48,23	7,19,17	3,89	-28,54,24
	Giro frontal superior	629	D	21,44,35	5,16,9	3,76	17,55,30
	Giro parahipocampal	2422	E	-25,-21,-14	6,16,5	6,68	-25,-26,-15
	Giro parahipocampal	516	D	20,-35,-8	3,7,3	3,75	20,-37,-9
	Giro lingual	188	D	11,-63,1	4,9,2	3,05	14,-70,0
	Cingulo anterior	506	E	-5,35,20	3,2,3	4,26	-4,37,21
	Cingulo anterior	128	D	6,35,-8	1,2,2	3,61	5,37,-9
	Giro frontal Medial	661	E	-8,24,35	5,25,15	3,82	-2,64,9
	Giro cingulado	815	E	-7,-15,36	5,16,5	3,72	-4,-20,33
	Giro pre-central	1276	E	-43,0,36	6,12,13	4,02	-43,16,36
	Giro pos-central	311	E	-41,-19,43	9,5,4	3,78	-52,-10,43
	Giro frontal inferior	1921	E	-36,16,-10	9,5,8	5,89	-30,8,-15
	Insula	2182	E	-40,-4,7	4,14,9	6,00	-41,-8,-6
	Claustro	562	E	-33,-6,2	2,9,6	5,37	-37,-9,-2
	Giro temporal superior	3227	E	-47,10,-14	7,7,8	9,48	-49,7,-21
	Uncos	105	E	-26,5,-20	4,1,1	4,41	-31,5,-19
	Giro sub-caloso	125	E	-20,5,-13	3,1,1	5,26	-27,4,-12

dKLg	Giro fusiforme	849	E	-36,-39,-16	10,16,5	7,59	-34,-35,-18
	Giro supramarginal	107	E	-49,-48,31	5,4,3	2,96	-52,-46,27
	Giro temporal inferior	132	E	-58,-22,-21	4,15,8	4,18	-56,-14,-27
	Giro pre-central	322	E	-56,-1,20	3,3,2	0,0571	-55,-5,18
	Giro pre-central	144	D	45,-9,31	9,10,13	0,0501	47,-4,22
	Giro parahipocampal	224	D	25,-19,-20	3,8,1	0,0683	19,-8,-22
Uncos	119	D	24,-4,-20	3,1,1	0,0656	21,-6,-22	
ICA-GLM	Cingulo anterior	450	E	-4,34,19	2,4,3	4,33	-4,34,18
	Giro parahipocampal	1733	E	-26,-18,-16	6,13,3	7,22	-36,-33,-19
	Giro fusiforme	974	E	-42,-29,-19	8,12,4	8,85	-37,-35,-19
	Giro temporal inferior	310	E	-56,-37,-14	6,19,9	4,30	-61,-50,-7
	G. temporal superior	3266	E	-47,9,-13	7,10,8	9,55	-49,7,-21
	Giro temporal médio	1354	E	-55,-10,-16	6,22,7	8,46	-48,5,-21
	Uncos	209	E	-24,5,-20	4,2,1	5,00	-30,6,-21
	Giro frontal inferior	1000	E	-36,15,-13	8,4,4	5,85	-34,7,-14
	Insula	1446	E	-39,-11,8	4,14,11	5,42	-41,-8,-3
	Claustro	277	E	-35,-9,0	1,5,5	5,19	-37,-9,-1



**Figura 45.** a) EEG de escalpo do paciente #3. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLg (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.

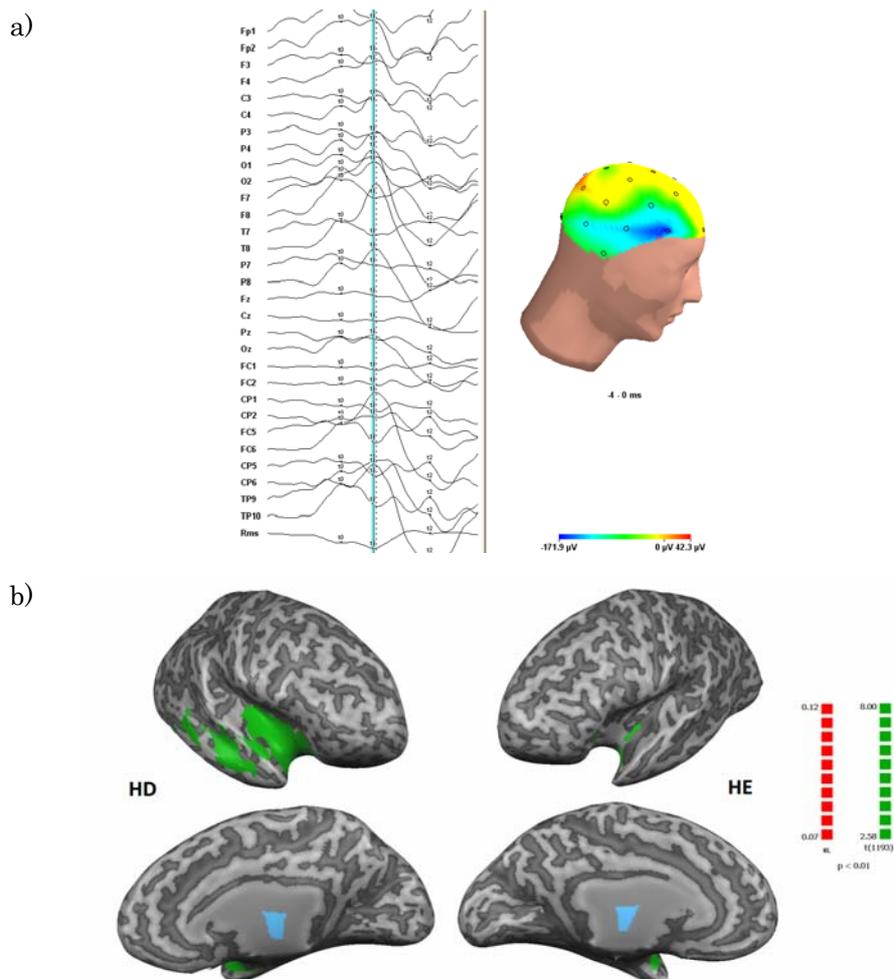


**Figura 46.** Paciente #3. **a)** Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. **b)** Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM.

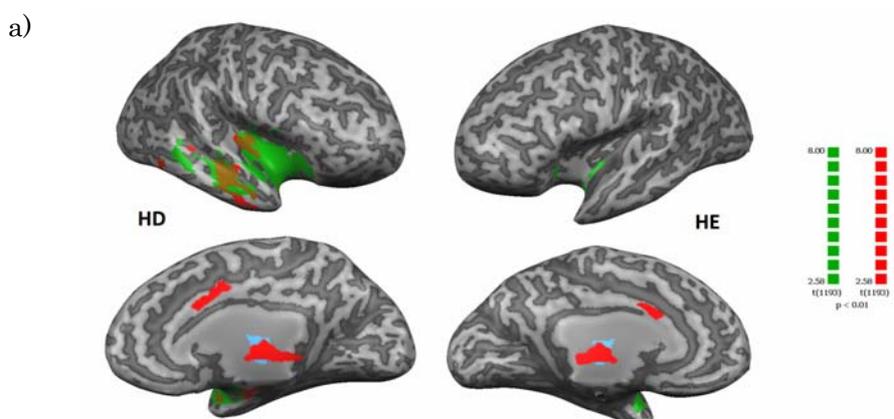
## 5. Paciente #4

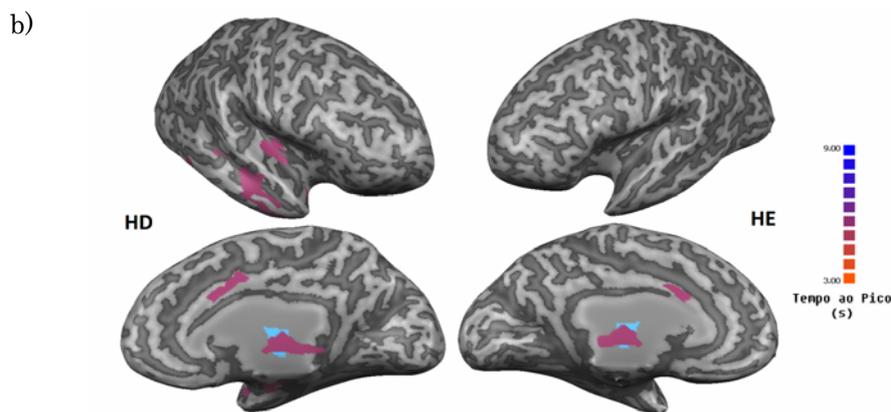
**Tabela 15.** Paciente #4. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada
				x, y, z	$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$		x, y, z
GLM	Giro temporal superior	137	E	-42,0,-11	10,7,7	3,74	-32,3,-15
	Giro temporal superior	1391	D	50,-2,-6	8,14,7	5,18	32,3,-18
	Giro temporal médio	1734	D	60,-17,-7	5,16,8	4,35	54,-8,-15
	Claustro	982	D	34,-4,3	2,11,6	5,18	35,-8,0
	Giro parahipocampal	206	E	-26,-1,-17	3,2,1	3,43	-30,3,-15
	Giro parahipocampal	1173	D	21,-9,-15	4,10,3	5,21	31,3,-18
	Uncos	172	D	25,0,-20	4,5,1	4,93	31,4,-19
	Giro frontal inferior	595	D	35,14,-10	4,3,4	4,05	33,5,-14
	Insula	1767	D	41,0,1	4,12,6	4,62	44,-17,-6
	Giro temporal inferior	121	D	60,-11,-15	4,9,2	4,01	57,-8,-15
	Nucleo lentiforme	329	D	30,-15,6	1,4,5	3,95	33,-20,2
	Giro frontal médio	108	D	40,7,50	4,4,3	3,34	39,8,51
	Lóbulo parietal inferior	144	D	63,-38,33	2,2,4	3,37	64,-38,33
Giro supramarginal	124	D	61,-44,31	1,3,2	3,09	61,-44,30	
<b>dKL<sub>g</sub></b>	Não apresentou voxels significativos						
ICA-GLM	Talamo	905	E	-7,-15,4	3,3,2	6,86	-2,-14,3
	Talamo	1553	D	8,-17,4	3,5,3	6,69	4,-14,3
	Giro singulado	308	E	-3,13,32	1,3,4	4,58	-2,16,30
	Giro singulado	155	D	4,10,35	1,6,4	4,27	3,16,29
	Giro parahipocampal	164	D	20,-12,-14	4,9,5	3,75	19,-14,-15
	Giro temporal superior	105	D	45,-13,-6	6,7,5	4,29	46,-17,-6
	Claustro	179	D	36,-15,1	1,3,5	4,38	36,-17,3
	Insula	128	D	41,-15,2	1,3,8	4,15	44,-17,-6
Giro temporal médio	279	D	54,-9,-14	3,8,5	5,11	54,-8,-15	



**Figura 47.** a) EEG de escalpo do paciente #3. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.





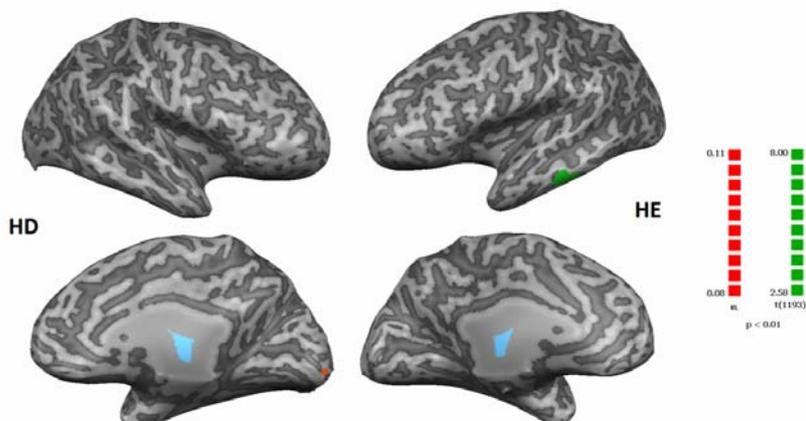
**Figura 48.** Paciente #4. **a)** Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. **b)** Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM.

## 6. Paciente #5

**Tabela 16.** Paciente #5. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas			Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$			
GLM	Giro temporal médio	1041	E	-60,-26,-10	4,12,5	3,82	-65,-26,-9	
	Giro temporal inferior	343	E	-57,-32,-16	4,15,5	3,31	-59,-46,-12	
	Giro fusiforme	371	E	-50,-57,-15	3,19,4	4,29	-51,-67,-14	
	Lóbulo parietal inferior	143	E	-35,-51,55	3,1,1	3,45	-39,-52,57	
	Lóbulo parietal superior	191	E	-33,-54,55	4,2,2	3,48	-37,-54,57	
	Giro pos-central	129	E	-7,-50,65	2,3,1	3,55	-5,-49,66	
	Precuneo	168	E	-3,-56,59	2,3,2	3,65	-2,-56,62	
	Giro lingual	202	E	-2,-88,-1	1,2,3	3,13	-1,-89,-3	
	Giro lingual	218	D	3,-90,-2	1,3,3	4,12	4,-95,-2	
dKLG	Não apresentou voxels significativos							
ICA-GLM	Talamo	1049	E	-6,-15,5	4,3,3	4,47	-1,-8,6	
	Talamo	1788	D	8,-17,4	4,5,3	4,76	2,-8,5	
	Giro cingulado	1039	E	-3,2,30	1,13,3	4,28	-2,-17,30	
	Giro cingulado	261	D	4,-3,33	1,17,5	3,59	3,-14,30	
	Giro parahipocampal	265	E	-23,-36,-12	4,13,6	4,29	-15,-8,-21	
	Giro parahipocampal	184	D	21,-16,-14	5,14,5	2,93	30,-46,-10	
	Uncos	139	E	-19,-5,-23	5,3,2	4,29	-14,-8,-21	
	Giro temporal superior	2977	E	-54,-12,-1	9,20,12	5,51	-44,19,-21	
	Giro temporal superior	639	D	55,-33,12	8,14,8	4,24	58,-26,15	
	Insula	122	E	-46,-22,9	6,11,9	3,66	-43,-8,-6	
	Insula	222	D	46,-23,9	6,8,11	3,21	52,-31,21	
	Giro temporal médio	4700	E	-57,-29,-7	7,22,10	6,58	-59,-47,-9	
	Giro temporal médio	2085	D	53,-55,3	7,20,10	4,66	46,-68,6	
	Giro temporal inferior	1931	E	-54,-41,-13	5,20,7	7,36	-50,-56,-12	
	Giro temporal inferior	954	D	54,-58,-5	5,14,6	4,50	46,-70,2	
	Giro occipital médio	710	E	-49,-68,-1	5,5,7	6,39	-50,-62,-10	
	Giro occipital médio	1290	D	45,-73,0	8,7,7	4,64	46,-70,6	
	Nucleo lentiforme	346	E	-20,-8,0	2,3,2	4,03	-20,-8,3	
	Giro fusiforme	2807	E	-43,-48,-16	9,21,5	7,66	-52,-62,-14	
	Giro fusiforme	1758	D	39,-60,-14	10,13,3	4,34	40,-59,-12	
	Giro lingual	601	E	-3,-87,-3	2,6,5	4,32	-2,-88,5	
	Giro lingual	381	D	8,-88,-6	9,6,3	3,88	2,-90,2	
	Giro occipital inferior	768	D	36,-82,-7	7,5,3	3,14	-38,-81,-14	
	Lobulo parietal inferior	574	E	-49,-40,37	9,9,13	4,06	-56,-34,27	
	Lobulo parietal inferior	468	D	61,-32,33	4,4,7	3,43	61,-31,36	
	Giro pos-central	156	E	-19,-44,55	22,9,19	3,70	-5,-48,67	
	Giro pos-central	386	D	51,-28,26	20,7,18	3,70	58,-27,18	
Cuneos	362	E	-3,-90,8	2,3,4	4,69	-2,-89,6		
Giro frontal inferior	827	E	-40,21,-5	5,5,9	4,50	-39,17,-9		
Lobulo pariet. superior	370	E	-19,-60,55	12,6,2	3,75	-4,-65,54		
Giro frontal Medial	288	E	-6,49,18	5,8,7	3,32	-4,51,25		
Precuneus	822	E	-5,-58,55	3,5,4	3,95	-2,-61,54		

Precuneus	771	D	10,-68,50	6,10,7	4,05	4,-58,60
Giro frontal superior	218	E	-5,47,30	2,15,12	3,70	-5,52,27
Giro frontal superior	211	D	7,4,64	2,4,2	3,42	5,5,66

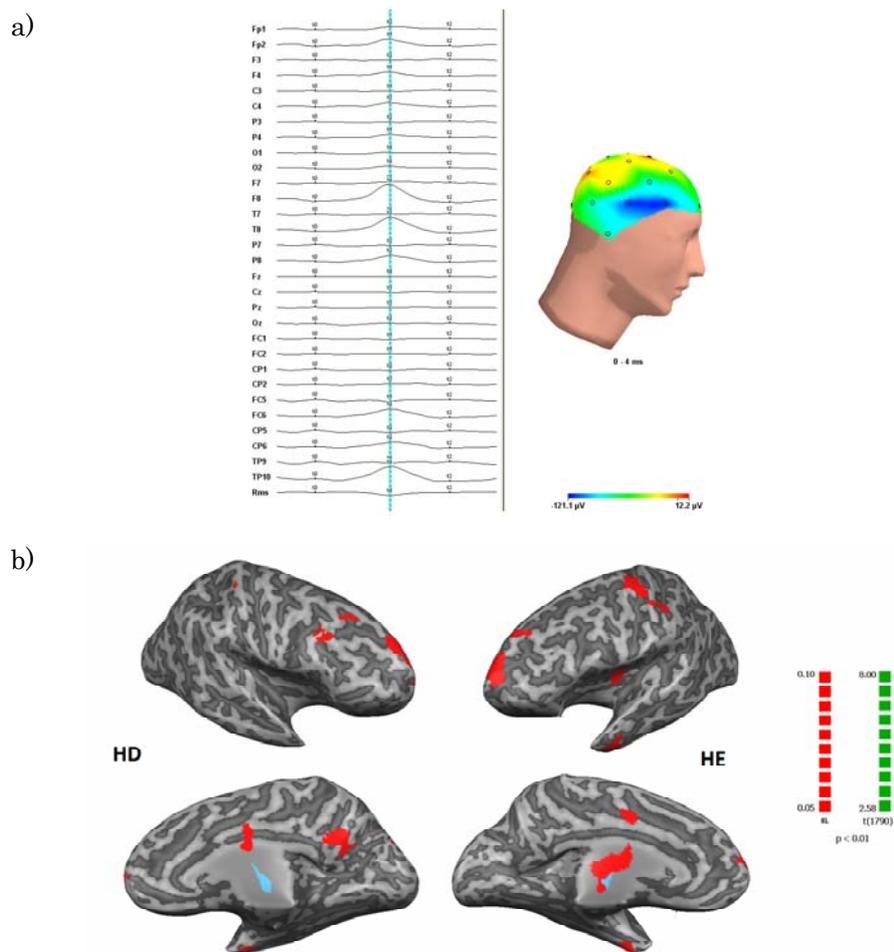


**Figura 49.** Paciente #5. Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.

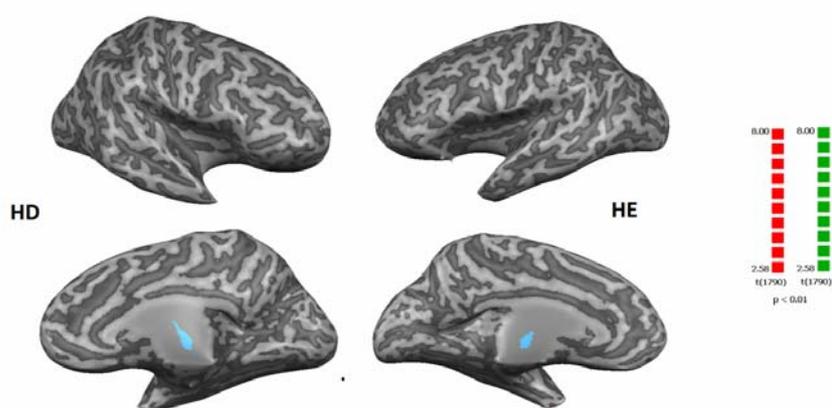
## 7. Paciente #6

**Tabela 17.** Paciente #6. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	O <sub>x</sub> , O <sub>y</sub> , O <sub>z</sub>		
GLM	Giro Lingual	249	D	7, -94, -12	2, 3, 2	3,98	7,-95,-14
dKLG	Giro pos-central	541	E	-44,-24,41	13,5,13	0,0674	-23,-26,48
	Giro pos-central	292	D	41,-29,49	4,8,11	0,0786	42,-41,62
	Giro temporal superior	228	E	-50,-32,7	16,30,21	0,0627	-68,-38,6
	Giro temporal médio	1076	E	-55,-36,0	8,26,20	0,0740	-41,-5,-27
	Giro temporal médio	198	D	56,-68,26	8,2,2	0,0672	58,-68,27
	Giro pre-central	527	E	-37,-14,43	10,15,17	0,0756	-41,-11,30
	Giro pre-central	132	D	43,9,36	4,10,3	0,0642	46,19,37
	Giro frontal inferior	199	E	-49,26,5	11,17,13	0,0527	-26,13,-21
	Giro angular	256	E	-46,-68,33	5,5,2	0,0598	-50,-62,30
	Pre-cuneos	305	E	-16,-68,27	17,5,6	0,060	-2,-73,27
	Pre-cuneos	242	D	7,-59,27	4,9,4	0,0622	13,-50,30
	Lobulo parietal inferior	357	E	-45,-37,40	5,12,3	0,0668	-38,-35,39
	Giro fusiforme	172	E	-40,-28,-22	13,37,4	0,0654	-50,-3,-24
	Uncos	193	E	-21,-1,-25	5,7,3	0,0645	-20,6,-21
	Giro frontal médio	1285	E	-32,49,-6	9,8,13	0,0731	-23,55,21
	Giro frontal médio	634	D	40,18,38	11,11,5	0,0639	46,16,36
	Giro frontal superior	1978	E	-16,56,20	7,7,17	0,0852	-8,55,36
	Giro frontal superior	1084	D	19,55,27	4,10,8	0,1032	19,55,30
	Insula	482	E	-37,-7,16	3,5,4	0,0726	-35,-14,21
	Giro cingulado	301	E	-4,-4,34	4,11,5	0,0693	-17,4,38
	Giro cingulado	354	D	5,-27,29	2,25,3	0,0657	4,-2,33
	Nucleo lentiforme	354	E	-25,-13,3	5,4,3	0,0661	-32,-17,0
	Nucleo lentiforme	255	D	28,-12,9	2,3,2	0,0678	28,-14,9
	Caudado	499	E	-11,2,12	4,7,10	0,0680	-14,-5,21
	Giro frontal medial	250	E	-7,54,14	5,6,15	0,0746	-14,48,9
	Giro frontal medial	141	D	6,56,7	6,8,4	0,0635	4,55,6
	Talamo	2097	E	-10,-13,10	4,4,4	0,0759	-5,-14,9
Talamo	183	D	16,-18,11	7,3,2	0,0647	4,-17,9	
Cingulo posterior	115	E	-4,-56,22	2,2,2	0,0550	-5,-56,22	
Cingulo posterior	469	D	6,-54,20	2,3,5	0,0733	4,-56,24	
ICA-GLM	Não apresentou voxels significativos						



**Figura 50.** a) EEG de escalpo do paciente #6. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.

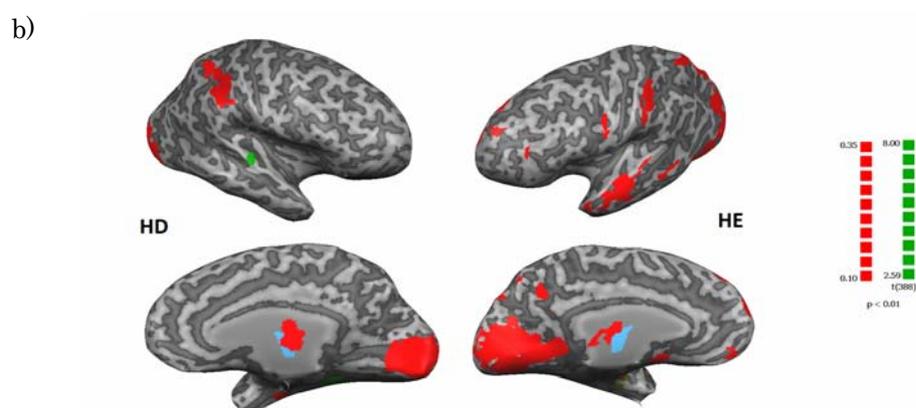
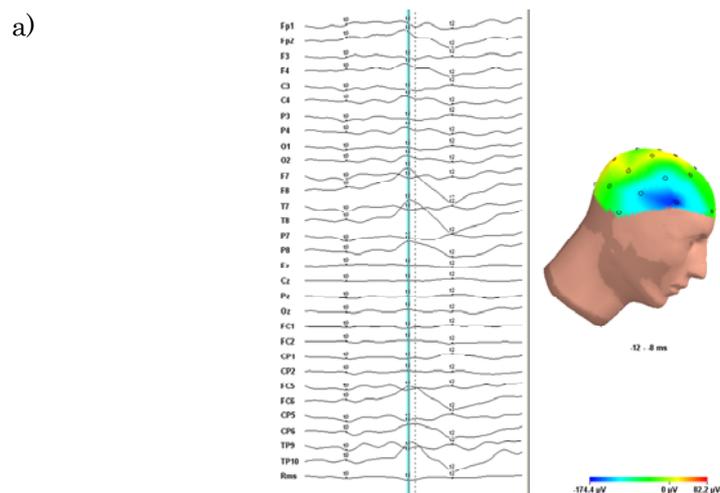


**Figura 51.** Paciente #6. Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.

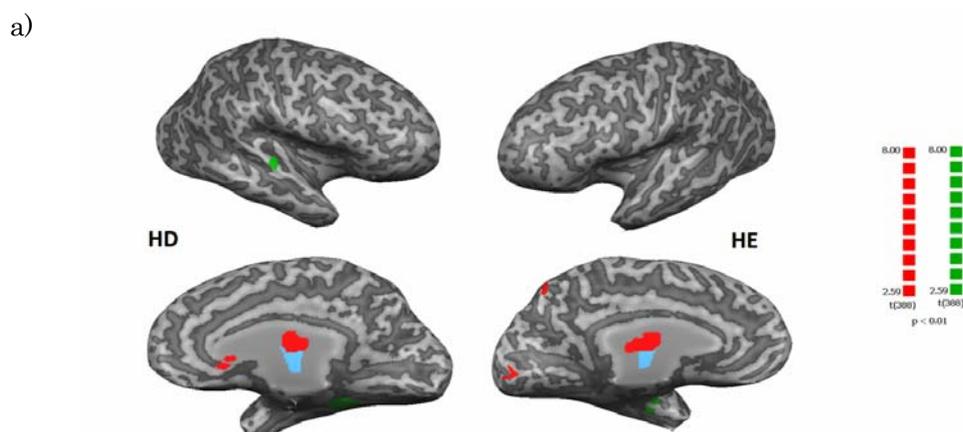
## 8. Paciente #7

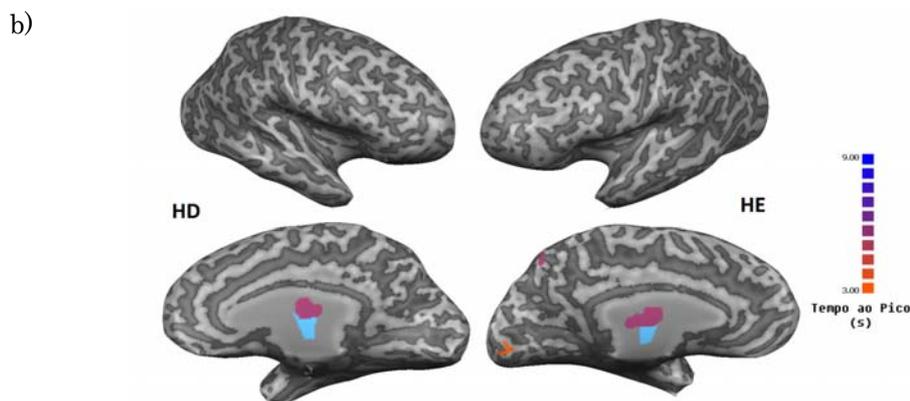
Tabela 18. Paciente #7. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$		
GLM	Giro temporal superior	101	D	47,-17,6	3,3,2	2,98	48,-17,6
	Insula	182	D	41,-19,6	3,3,2	3,57	38,-20,6
	Giro fusiforme	376	D	31,-39,-15	3,3,2	3,54	31,-41,-15
	Giro parahipocampal	273	E	-28,-12,-17	3,3,3	3,31	-28,-11,-18
	Giro parahipocampal	243	D	27,-34,-13	3,3,3	3,38	26,-35,-14
dKLg	Giro pos-central	819	E	-49,-25,42	5,3,5	0,2515	-46,-33,48
	Giro pos-central	247	D	52,-26,39	3,4,5	0,2059	50,-32,48
	Lubulo parietal inferior	871	E	-49,-33,39	7,5,8	0,3043	-46,-35,48
	Lubulo parietal inferior	997	D	44,-38,42	5,8,4	0,2329	38,-35,42
	Giro supramarginal	197	E	-59,-48,25	2,4,2	0,2067	-62,-47,22
	Precuneos	2335	E	-15,-73,41	9,7,6	0,3204	-22,-81,42
	Precuneos	1028	D	19,-71,43	9,7,8	0,3145	23,-65,52
	Lobulo parietal superior	205	E	-24,-65,48	2,3,2	0,2705	-25,-62,52
	Lobulo parietal superior	568	D	28,-64,47	4,7,2	0,3114	24,-65,51
	Giro frontal Médio	262	D	44,35,33	4,4,4	0,1819	-57,3,39
	Giro frontal superior	903	E	-15,54,31	7,7,10	0,2405	-10,61,22
	Giro frontal superior	483	D	31,48,3	9,7,25	0,1869	23,53,-16
	Giro fusiforme	839	E	-37,-61,-13	9,9,3	0,2270	-38,-50,-15
	Giro fusiforme	275	D	28,-83,-14	7,12,3	0,1857	35,-80,-12
	Giro occipital inferior	601	E	-35,-84,-7	5,5,3	0,1724	-40,-80,-3
	Giro occipital inferior	997	D	35,-88,-8	5,5,4	0,1830	23,-95,-7
	Giro lingual	3566	E	-12,-73,-2	7,12,4	0,3551	-25,-65,0
	Giro lingual	2248	D	11,-79,-2	6,8,4	0,3076	8,-77,-6
	Giro occipital médio	673	E	-34,-81,2	9,9,9	0,2067	-31,-83,6
	Giro occipital médio	834	D	31,-89,2	8,5,6	0,1730	35,-81,-9
	Cuneos	2943	E	-11,-83,17	7,9,11	0,2591	-13,-82,6
	Cuneos	1680	D	10,-87,14	6,9,11	0,2231	21,-92,-2
	Giro temporal inferior	178	E	-55,-40,-10	3,24,5	0,1782	-56,-11,-15
	Giro temporal médio	1573	E	-60,-19,-3	5,21,9	0,2459	-64,-2,-3
	Giro parahippocampal	976	E	-20,-35,-6	6,16,7	0,2284	-16,-41,-3
	Giro parahippocampal	132	D	27,-7,-17	3,4,2	0,1800	26,-5,-18
	Cingulado posterior	390	E	-11,-64,12	6,3,4	0,2354	-12,-65,12
	Uncos	168	D	25,-6,-22	5,4,3	0,1771	26,-5,-19
	Giro cingulado	106	E	-6,-56,27	3,1,1	0,1712	-10,-55,29
	Talamo	1241	E	-9,-18,7	4,4,3	0,1484	-10,-17,6
Talamo	1221	D	9,-17,10	4,3,4	0,1519	5,-17,6	
Giro frontal medial	314	E	-5,50,-5	2,3,4	0,1417	-4,49,-6	
Giro temporal superior	3201	E	-58,-9,-1	6,23,13	0,2801	-58,10,-12	
Giro pre-central	717	E	-53,0,28	5,3,10	0,1732	-46,-5,33	
Giro frontal inferior	392	E	-49,19,2	3,7,16	0,2628	-52,25,-14	
ICA-GLM	Giro temporal médio	113	D	55,8,-23	2,1,2	3,21	55,9,-24
	Giro occipital médio	176	D	51,-76,-6	2,2,2	3,11	50,-78,-6
	Giro occipital inferior	221	D	47,-81,-6	2,2,2	3,01	49,-81,-6
	Precuneos	462	E	-3,-69,46	1,4,3	3,96	-1,-68,47
	Precuneos	627	D	8,-70,44	10,5,5	3,91	3,-71,45
	Cuneos	123	D	29,-81,30	2,1,2	3,30	29,-80,27
	Talamo	329	E	-5,-13,11	2,4,2	3,79	-4,-11,13
	Talamo	174	D	6,-15,14	2,2,2	3,48	6,-14,15
	Giro lingual	112	D	3,-84,-5	1,2,2	3,19	2,-87,-6



**Figura 52.** a) EEG de escalpo do paciente #7. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.





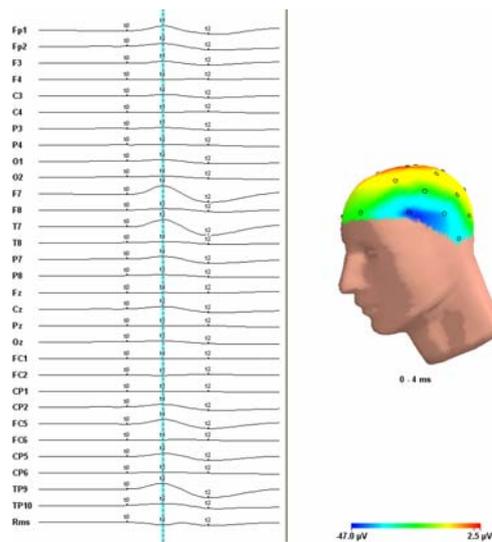
**Figura 53.** Paciente #7. a) Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM.

## 9. Paciente #8

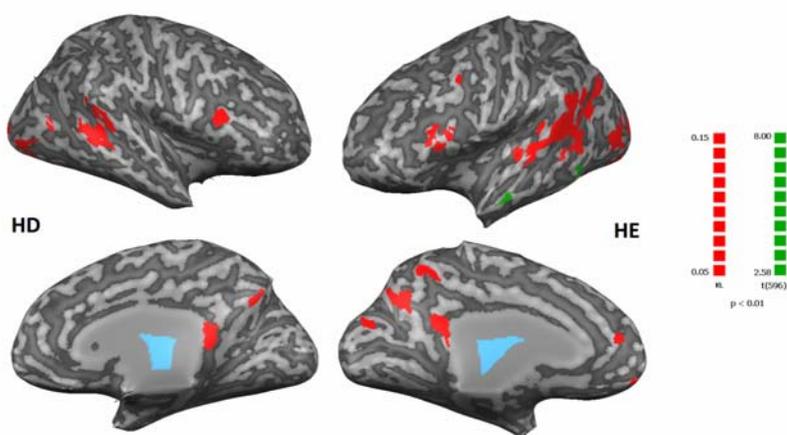
**Tabela 19.** Paciente #8. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z$		
<b>GLM</b>	Giro temporal médio	178	E	-54,4,-17	2,4,3	4,52	-52,-2,-10
<b>KL</b>	Giro temporal superior	1826	E	-61,-28,12	6,9,6	0,1509	-61,-32,12
	Giro temporal superior	549	D	52,-45,12	5,9,4	0,0822	56,-45,12
	Giro temporal médio	484	E	-47,-64,9	5,9,4	0,0938	-49,-65,3
	Giro temporal médio	222	D	56,-46,9	4,8,3	0,0732	52,-41,9
	Giro supramarginal	411	E	-56,-47,29	3,5,4	0,0906	-55,-50,30
	Insula	278	E	-48,-31,17	5,10,4	0,1099	-55,-35,18
	Loculo parietal inferior	325	E	-51,-41,31	9,7,11	0,0927	-58,-38,30
	G. temporal transverso	278	E	-58,-16,11	4,2,1	0,0871	-64,-18,10
	Giro frontal Inferior	301	E	-51,23,9	3,4,10	0,0773	-48,25,18
	Giro frontal médio	311	E	-45,19,33	3,13,13	0,0778	-46,31,21
	Giro temporal inferior	109	E	-47,-66,0	2,3,3	0,1054	-49,-66,0
	Giro occipital inferior	158	E	-33,-80,-7	6,5,3	0,0883	-37,-78,-6
	Giro occipital inferior	118	D	38,-79,-4	3,3,1	0,0689	40,-80,-3
	Giro occipital médio	489	E	-38,-75,4	7,6,9	0,0944	-46,-68,3
	Giro occipital médio	385	D	32,-89,6	7,5,4	0,0715	20,-95,9
	Giro fusiforme	268	E	-44,-64,-13	9,8,3	0,1181	-49,-59,-15
	Giro fusiforme	238	D	40,-63,-12	2,5,1	0,0928	41,-62,-14
	Cuneos	258	E	-4,-78,26	5,12,7	0,1171	-1,-65,33
	Cuneos	201	D	10,-88,17	8,12,9	0,0786	3,-65,30
	Giro frontal superior	296	E	-4,22,42	2,21,29	0,0704	-2,16,57
	Giro frontal superior	405	D	6,23,47	4,23,17	0,0962	2,19,48
	Giro frontal medial	523	E	-5,45,7	2,14,21	0,0793	-7,46,12
	Giro frontal medial	239	D	6,33,36	2,26,21	0,0694	5,4,60
Giro cingulado	332	E	-2,-40,31	1,10,5	0,0987	-1,-59,29	
Cingulado posterior	159	E	-2,-42,22	1,3,2	0,0725	-1,-40,18	
Precuneos	1004	E	-3,-59,39	2,9,8	0,1113	-1,-59,30	
Precuneos	423	D	3,-62,36	1,8,5	0,0925	2,-72,39	
Giro pós-central	294	E	-46,-35,42	12,9,21	0,0989	-61,-28,18	
<b>ICA-GLM</b>	Lobulo parietal inferior	263	D	56,-33,42	5,3,3	5,41	51,-26,45
	Giro pos-central	118	D	51,-25,44	3,2,2	5,02	53,-27,42
	Giro fusiforme	189	E	-48,-43,-16	4,12,4	6,75	-49,-50,-15
	Giro frontal superior	285	E	-24,61,14	7,3,5	5,85	-22,64,13
	Caudado	408	E	-8,2,6	4,12,7	4,33	-19,-22,24
	Caudado	369	D	9,7,4	5,13,8	4,17	26,-37,12
	Giro frontal médio	183	E	-29,60,16	3,2,4	3,57	-28,62,13
	Giro temporal superior	426	E	-49,10,-16	3,5,3	6,88	-46,16,-18
	Giro temporal médio	424	E	-53,2,-17	3,7,4	6,56	-52,-2,-10
	Giro temporal inferior	104	E	-51,-48,-13	2,3,2	5,24	-50,-50,-14

a)

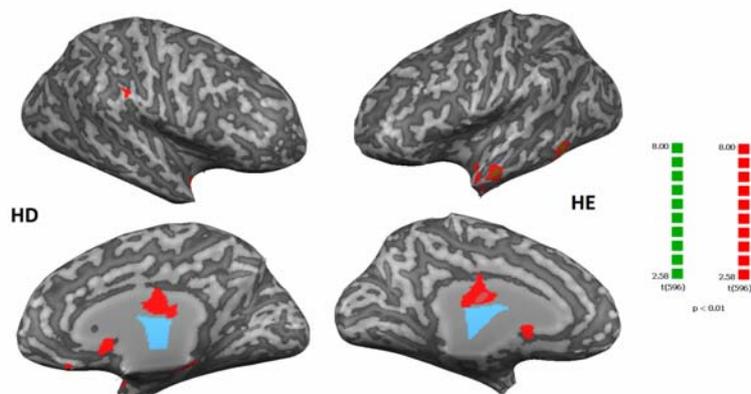


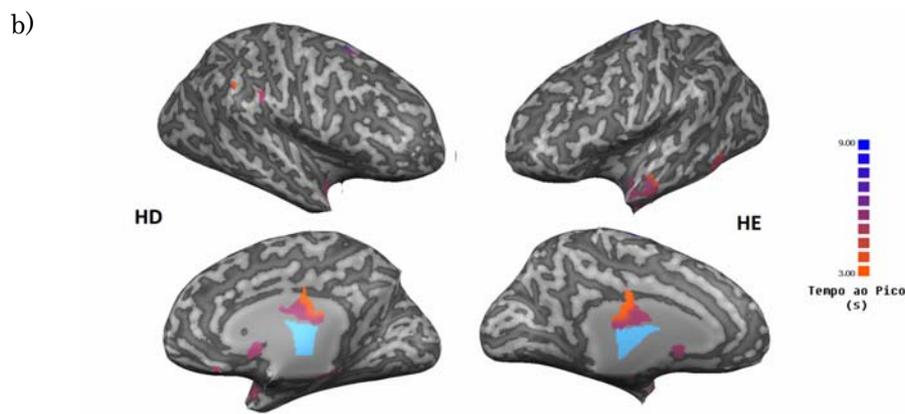
b)



**Figura 54.** a) EEG de escalpo do paciente #8. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLg (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.

a)





**Figura 55.** Paciente #8. **a)** Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. **b)** Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM.

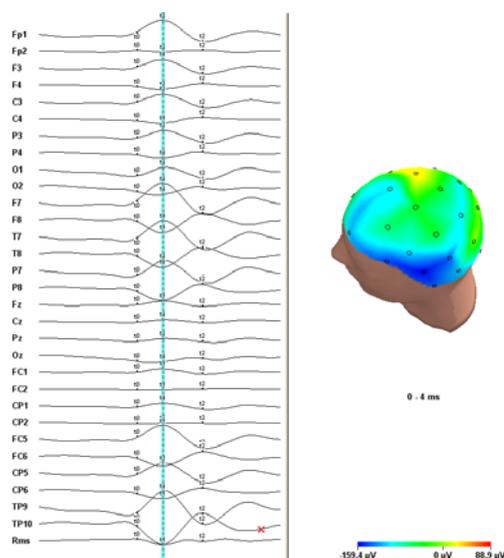
## 10. Paciente #9

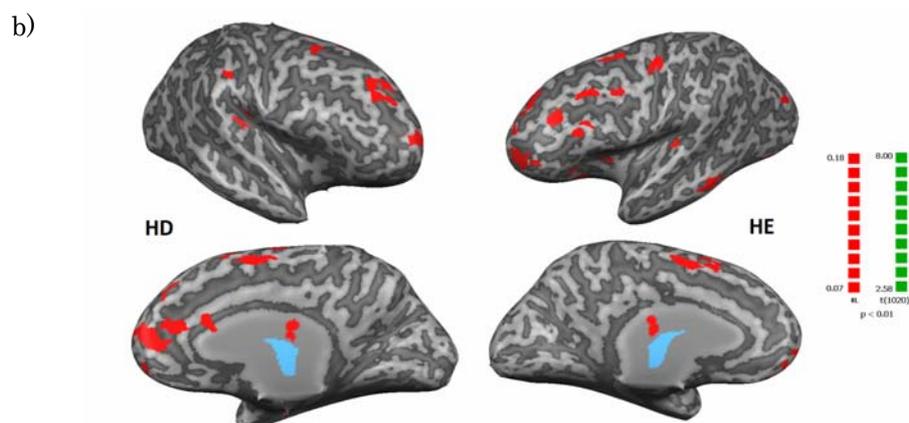
**Tabela 20.** Paciente #9. Regiões cerebrais com resposta BOLD significativas maiores que 100 voxels. As coordenadas Talairach correspondem ao centro do cluster.

Método	Região cerebral	Volume (mm <sup>3</sup> )	Hem	Coordenadas		Valor Max. da Estatíst.	Coordenada x, y, z
				x, y, z	$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$		
<b>GLM</b>	Não apresentou voxels significativos						
<b>KL</b>	Giro temporal médio	354	E	-54,-24,-10	6,28,12	0,1074	-40,-81,18
	Giro temporal superior	106	E	-56,3,-16	5,16,9	0,0903	-65,-23,0
	Insula	118	E	-42,-15,14	7,16,9	0,0989	-43,-23,21
	Giro fusiforme	332	E	-34,-69,-15	9,28,5	0,1015	-29,-86,-18
	Uncos	156	E	-18,-1,-23	2,5,2	0,0863	-19,-5,-24
	Uncos	118	D	23,-2,-21	4,6,3	0,0887	35,-29,21
	Giro frontal inferior	232	E	-24,15,-13	5,6,5	0,0967	-18,13,-15
	Giro frontal inferior	115	D	24,22,-13	6,9,6	0,0823	26,32,-9
	Giro frontal médio	1133	E	-34,29,33	6,18,13	0,1741	-25,58,10
	Giro frontal médio	638	D	27,29,37	4,9,14	0,1174	26,31,42
	Giro frontal medial	1083	E	-7,28,24	5,26,27	0,1363	-10,64,1
	Giro frontal medial	1464	D	9,25,33	4,25,21	0,1395	11,40,18
	Giro frontal superior	1587	E	-19,39,35	12,17,13	0,1780	-40,55,16
	Giro frontal superior	1034	D	16,37,38	8,19,15	0,1563	13,64,18
	Giro cingulado	435	E	-4,-2,41	2,6,6	0,1062	-1,-2,47
	Giro cingulado	582	D	6,-2,34	3,12,6	0,0967	5,22,27
	Giro pre-central	442	E	-33,-6,46	6,20,7	0,1114	-28,-8,48
	Cingulo anterior	130	E	-9,46,0	5,8,8	0,0921	-15,45,-6
	Cingulo anterior	431	D	11,35,19	4,6,6	0,1666	14,34,21
	Giro parahipocampal	429	D	24,-12,-21	5,6,3	0,0979	22,-11,-18
Nucleo lentiforme	195	D	22,-7,-2	2,2,3	0,0969	20,-5,-3	
Caudado	281	E	-10,16,11	3,3,2	0,1041	-13,19,12	
Giro occipital médio	251	E	-41,-79,5	5,8,10	0,1410	-41,-83,9	
Giro temporal inferior	153	E	-50,-37,-14	3,27,12	0,0918	-52,-56,-6	
<b>ICA-GLM</b>	Giro temporal Médio	4009	E	-57,-39,0	7,21,9	5,69	-52,-55,-9
	Giro temporal Médio	1985	D	55,-42,4	8,15,9	5,38	44,-62,0
	Giro temporal superior	5760	E	-58,-20,6	6,21,9	6,45	-52,10,-3
	Giro temporal superior	2750	D	49,-28,9	6,20,12	5,33	56,-18,9
	Caudado	2677	E	-11,10,9	4,8,6	5,46	-11,8,3
	Caudado	1799	D	12,7,8	4,9,8	4,77	13,11,3
	Giro parahipocampal	2508	E	-22,-30,-10	7,14,9	6,51	-10,-44,0
	Giro parahipocampal	1038	D	20,-30,-7	8,16,9	5,36	9,-41,-1
	Giro fusiforme	2303	E	-40,-59,-14	9,17,3	6,29	-49,-47,-12
	Giro fusiforme	1919	D	40,-54,-15	10,16,3	5,75	40,-59,-12
	Giro temporal inferior	907	E	-52,-53,-9	4,10,7	6,06	-47,-41,-18
	Giro temporal inferior	422	D	50,-54,-8	3,8,7	5,14	50,-50,-11
	Giro lingual	3367	E	-13,-71,-2	6,11,5	6,17	-12,-47,0
	Giro lingual	2390	D	9,-75,-2	5,12,6	5,61	5,-83,-6
	Cingulado posterior	1534	E	-10,-57,14	7,10,6	4,96	-10,-44,6
	Cingulado posterior	1013	D	9,-56,10	5,7,3	5,76	8,-50,6
	Giro occipital médio	1136	E	-41,-74,1	10,8,9	5,81	-49,-58,-6

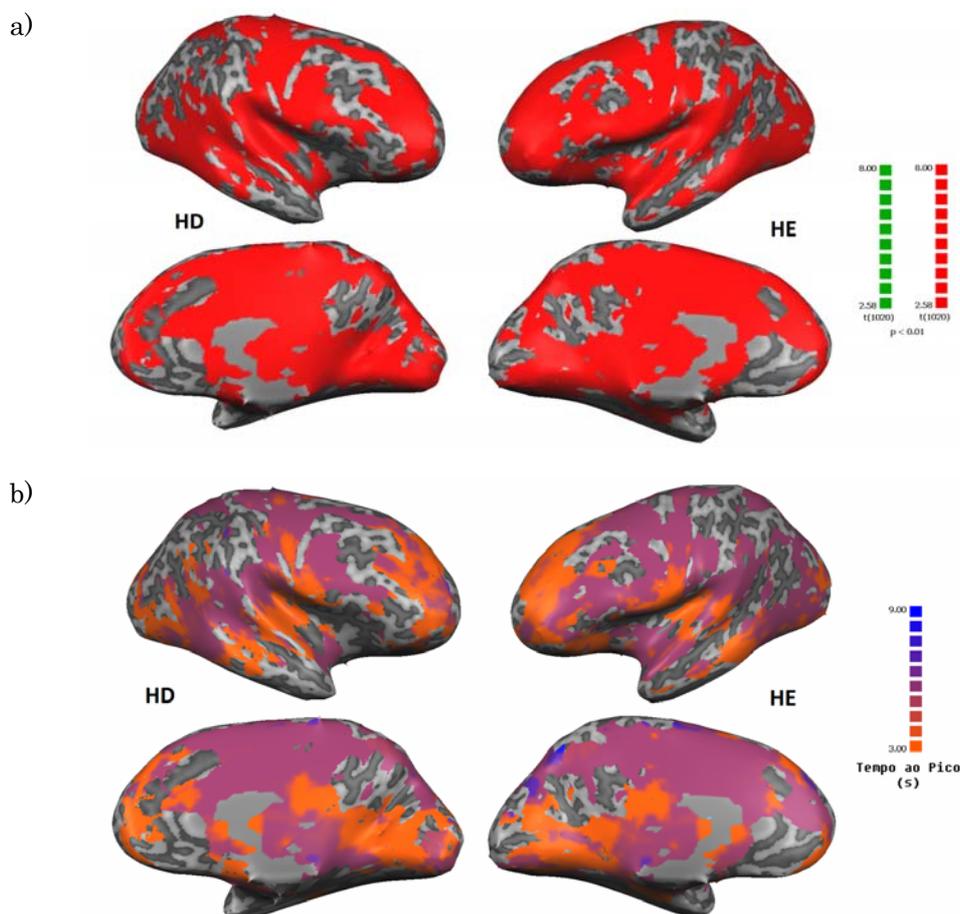
Giro occipital médio	324	D	37,-73,2	10,10,10	4,73	50,-57,-3
Cuneos	2351	E	-10,-75,21	6,7,8	4,43	-1,-92,19
Cuneos	2464	D	11,-79,23	6,6,9	4,47	11,-77,33
Giro occipital inferior	821	E	-33,-84,-8	7,6,3	4,23	-40,-74,-3
Giro occipital inferior	185	D	29,-82,-7	12,8,3	4,22	41,-72,-3
Giro supramarginal	507	E	-57,-44,30	4,5,5	3,77	-58,-45,24
Lobulo parietal inferior	2573	E	-55,-36,32	8,10,8	6,07	-61,-23,27
Loculo parietal inferior	1026	D	49,-35,35	6,8,8	5,73	50,-29,30
Insula	3320	E	-39,-5,9	5,17,8	5,05	-34,-23,15
Insula	3264	D	42,-15,12	5,15,8	5,35	35,-26,21
Giro pos-central	2812	E	-50,-21,33	14,7,14	5,95	-55,-6,21
Giro pos-central	1865	D	43,-24,36	12,6,13	5,82	37,-18,45
Gi. Temp. transverso	617	E	-52,-19,12	9,5,1	4,65	-34,-26,13
G. temporal transverso	761	D	50,-22,12	8,6,1	6,09	56,-17,12
Talamo	3227	E	-9,-15,7	5,6,5	5,74	-2,-14,12
Talamo	2206	D	10,-16,8	5,6,5	4,84	2,-16,12
Uncos	104	E	-21,-9,-28	2,2,2	3,79	-19,-9,-30
Nucleo lentiforme	5752	E	-21,0,0	5,9,5	6,26	-13,4,3
Nucleo lentiforme	5184	D	22,-1,1	5,9,5	5,11	14,7,2
Claustro	576	E	-31,-4,4	4,16,6	4,38	-30,-23,12
Claustro	377	D	33,-11,8	2,9,6	4,75	28,-23,15
Giro pre-central	5769	E	-47,-4,30	11,11,15	8,04	-52,-2,24
Giro pre-central	3016	D	41,-8,36	8,10,14	6,90	35,-17,48
Giro frontal inferior	4827	E	-46,20,7	10,11,13	7,73	-52,1,24
Giro frontal inferior	1449	D	33,20,-1	12,12,17	5,26	50,-2,21
Giro sub-caloso	218	E	-18,9,-12	3,6,1	4,10	-16,4,-12
Giro sub-caloso	211	D	11,5,-12	6,3,1	4,28	14,3,-12
Cingulo anterior	1129	E	-6,35,16	4,9,10	4,89	-4,22,25
Cingulo anterior	991	D	7,33,15	3,11,9	3,76	4,55,-1
Giro frontal medial	6921	E	-6,26,32	4,26,21	7,34	-1,-2,51
Giro frontal medial	5775	D	6,23,33	3,28,22	7,54	2,-2,51
Giro cingulado	6473	E	-6,-9,37	5,21,5	7,45	-1,-2,45
Giro cingulado	4574	D	7,-4,37	4,18,5	6,99	3,-2,45
Giro frontal médio	7347	E	-38,29,29	8,19,15	5,62	-34,45,27
Giro frontal médio	3148	D	31,25,26	6,18,22	5,51	36,-10,43
Giro frontal superior	5914	E	-19,40,35	11,16,14	6,35	-4,13,48
Giro frontal superior	3600	D	17,36,39	11,15,13	5,70	2,5,48
Lobulo paracentral	1628	E	-6,-30,50	5,9,5	6,43	-3,-14,45
Lobulo paracentral	2042	D	8,-31,51	5,9,5	5,02	2,-23,45
Precuneos	6701	E	-11,-62,40	9,11,9	4,75	-13,-74,36
Precuneos	3646	D	10,-60,45	6,12,7	4,38	12,-63,45
Lobulo pariet. superior	833	E	-26,-61,47	4,6,3	4,35	-25,-56,45
Lobulo pariet. superior	186	D	17,-56,55	6,9,3	3,90	20,-45,58
Giro angular	125	E	-40,-67,34	3,6,2	3,58	-42,-62,37

a)





**Figura 56.** a) EEG de escampo do paciente #9. Média dos eventos interictais e projeção 3D no pico máximo calculado pelo *global field power*. b) Mapa estatístico obtido com o método dKLG (em vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ); Em marrom estão as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos.



**Figura 57.** Paciente #9. a) Mapa estatístico obtido com o método ICA-GLM (vermelho) e GLM (verde) ( $p_{FT} < 0,05$ ). A cor marrom mostra as regiões que foram igualmente ativadas para ambos os métodos. b) Mapa de tempo ao pico obtido com o método ICA-GLM.

## Anexo B – Epilepsia: Número de Voxels Detectados

Tabela 21. Número de voxels total detectado em cada método

Sujeito	GLM	Número de Voxels (isovoxel 1mm <sup>3</sup> )			KL
		ICA-GLM			
		Total	HRF	Parcial	
1 <sup>a</sup> (VAS)	20824	46071	P5	35195	6511
b (VAS)	6238	24692	G	19460	3199
2 (MCF)	706				18324
3 (RPS)	21712	11746	G	11683	933
4 (EMS)	9577	4479	G	4438	0
5 (VFF)	3072	29483	P3	20279	0
6 (GRS)	249	0		0	16529
7 (ICM)	1386	2677	G	2119	35154
8 (HFC)	937	5377	G	4225	11436
9 (UMP)	0	159950	G	125836	13542
<b>Média</b>	6470		10562		28895
<b>Erro Padrão</b>	2645		3491		15389
Comparação entre métodos GLM vs ICA-GLM			Comparação entre métodos GLM KL		
<b>Mann-Whitney</b>	34,00		<b>T-score</b>		0,93
<b>p-value</b>	0,24		<b>p-value</b>		0,36

## Anexo C – Epilepsia: Índice de Lateralização

Tabela 22. Número de voxels no complexo amígdala/hipocampo e respectivo índice de lateralização

Sujeito	Complexo Amígdala/Hipocampo								
	GLM			KL			ICA-GLM		
	E	D	IL	E	D	IL	E	D	IL
1 <sup>a</sup> (VAS)	1284	0	100,0	429	0	100,0	1320	211	72,4
b (VAS)	0	602	-100,0	0	19	-100,0	208	587	-47,7
2 (MCF)	0	0	0	0	0	0			
3 (RPS)	664	0	100,0	0	156	-100,0	456	0	100,0
4 (EMS)	187	642	-54,9	0	0	0	0	82	-100,0
5 (VFF)	0	0	0	0	0	0	48	99	-34,7
6 (GRS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 (ICM)	258	0	100,0	270	250	3,8	0	0	0
8 (HFC)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 (UMP)	0	0	0	13	206	-88,1	237	41	70,5

**Tabela 23.** Número de voxels no lobo temporal e respectivo índice de lateralização

Sujeito	<i>Lobo Temporal (inferior/Médio/superior)</i>								
	GLM			KL			ICA-GLM		
	E	D	IL	E	D	IL	E	D	IL
1ª (VAS)	9130	0	100,0	1508	0	100,0	13865	897	87,7
b (VAS)	513	2412	-64,9	0	913	-100,0	2117	6377	-50,2
2 (MCF)	0	0	0	913	404	38,6			
3 (RPS)	4521	25	98,9	0	0	0	4930	0	100,0
4 (EMS)	174	3246	-89,8	0	0	0	0	384	-100,0
5 (VFF)	1455	0	100,0	0	0	0	9608	3678	44,6
6 (GRS)	0	0	0	1354	236	70,3	0	0	0
7 (ICM)	0	101	-100,0	4952	0	100,0	0	175	-100
8 (HFC)	213	0	100,0	2419	794	50,6	954	0	100,0
9 (UMP)	0	0	0	613	141	62,6	10676	5157	34,9

**Tabela 24.** Número de voxels no hemisfério cerebral e respectivo índice de lateralização

Sujeito	<i>Hemisfério Cerebral</i>								
	GLM			KL			ICA-GLM		
	E	D	IL	E	D	IL	E	D	IL
1ª (VAS)	20646	178	98,3	5810	701	78,5	36024	10047	56,4
b (VAS)	1044	5194	-66,5	310	2889	-80,6	8120	16572	-34,2
2 (MCF)	2	704	-99,4	7614	10710	-16,9			
3 (RPS)	19805	1907	82,4	378	555	-19,0	11727	19	99,7
4 (EMS)	537	9040	-88,8	0	0	0	1347	3132	-39,9
5 (VFF)	2814	258	83,2	0	0	0	20914	13048	23,2
6 (GRS)	0	249	-100,0	12161	4368	47,1	0	0	0
7 (ICM)	444	942	-35,9	23628	11526	34,4	968	1709	-27,7
8 (HFC)	755	182	61,1	8389	3047	46,7	3386	1991	25,9
9 (UMP)	0	0	0	7913	5629	16,9	97460	62490	21,9

**Tabela 25.** Número de voxels da ínsula e respectivo índice de lateralização

Sujeito	<i>Ínsula</i>								
	GLM			KL			ICA-GLM		
	E	D	IL	E	D	IL	E	D	IL
1ª (VAS)	1904	0	100,0	958	0	100,0	2517	0	100,0
b (VAS)	0	171	-100,0	0	0	0	95	968	-82,1
2 (MCF)	0	188	-100,0	4	1302	-99,4			
3 (RPS)	2182	0	100,0	0	0	0	1446	0	100,0
4 (EMS)	18	1767	-98,0	0	0	0	0	128	-100,0
5 (VFF)	0	0	0	0	0	0	122	222	-29,1
6 (GRS)	0	0	0	482	74	73,4	0	0	0
7 (ICM)	0	182	-100,0	0	0	0	0	0	0
8 (HFC)	0	0	0	278	13	91,1	0	0	0
9 (UMP)	0	0	0	118	87	15,1	3320	3264	0,8

## Anexo D – Pacientes com Epilepsia sem Descargas, com Artefatos ou Problemas Técnicos

**Tabela 26.** Características clínicas e eletroclínicas dos pacientes com epilepsia.

Paciente	Sexo	Idade	Início da Epilepsia (ano)	Frequência de crises	Resistência a medicamentos	Medicação atual	Achados da Clínica ictal	EEG interictal	EEG ictal	Video-EEG	MRI	EEG-fMRI
1 (APR)	F	31	8	Diária	CBZ, LMT	CBZ, LMT	Aura epigástrica, automatismos oroalimentares e gestuais, com postura distônica no membro superior direito	100% das descargas no lobo temporal direito: EEG de escalpo e interictal	Nas crises 4 e 5 a atividade teta é lateralizada para a direita	Lobo temporal direito	EMT D	A
2 (COT)	F	20	8	Semanal	CBZ, TPM	CBZ, TPM, CLB	Mudança de comportamento, automatismos oroalimentares, automatismos gestuais, vocalização, sem sinais clínicos lateralizatórios			Epilepsia temporal mesial, com início nos contatos da estria subdural mesial à D	Discreto aumento do sinal FLAIR envolvendo o polo temporal D	A
3 (GSM)	F	46	1	Semanal	CBZ	Pb, TPM	Alteração de consciência, automatismos, desvio cefálico para a E, membro superior D menos móvel, clonias axiais, confusão pós-ictal.	Atividade de base normal. Surto lento e descargas 97% na região temporal E e raras frontopolares E e temporais D	Nas duas crises iniciou atividade alfa e theta temporal E	Crises epilépticas sugestivas de iniciarem na região temporal E	EMT E	A
4 (JGS)	F	27	20	Semanal	CBZ, Fb	Depakote, CBZ	Postura distônica no membro superior E seguida de postura distônica no membro superior D. Automatismos oroalimentares	Paroxismos epileptiformes 100% deles detectados nos eletrodos temporais à D (100% Sp2, após instalação de esfenoidais)	Dessincronização no HCD, teta temporal D. Atividade teta bilateral, às vezes mais rítmica no HCD	Zona de início encontra-se provavelmente nas regiões mesiais do lobo temporal D	Alterações vasculares específicas	A
5 (VOS)	F	43	11	Semanal	CBZ, TPM		Duas crises parciais complexas com automatismos oroalimentares e automatismos gestuais típicos de epilepsia do lobo temporal	Atividade de base discretamente desorganizada, às custas de alentecimento teta difuso. Descargas interictais raras, à D	Teta rítmico localizado no lobo temporal D	Crises originadas no lobo temporal D	EMT D	A

6 (DM)	M	38	4	Mensal	CBZ	CBZ	Crise parcial motora com automatismos oroalimentares e automatismos gestuais típicos de epilepsia do lobo temporal	Atividade de base normal. FIRDA, mais acentuado à D; 100% das descargas interictais lateralizadas à D	Descargas repetitivas em Sp2, seguidas de dessincronização temporal D e teta temporal com alfa em Fp2 e F8	Duas crises cuja semiologia, EEG interictal e ictal sugerem o envolvimento do lobo temporal D.	EMT D	A
7 (HAS)	F	21	8	Quinzenal	CBZ, AVP, LMT	LMT, Amitriptilina	Alteração do comportamento, coça o nariz, automatismos oroalimentares, postura distônica do membro superior E.	Presença de paroxismos epileptiformes do tipo ponta, 100% deles detectados nos eletrodos T2, T8 e esfenoideal D	Teta temporal D	Crises epilépticas que se originam nas estruturas mesiais do lobo temporal D	Angioma venoso subcortical frontal a D e EMT D	A
8 (CFC)	M	32	13	Semanal	Fb, CBZ	Fb, CBZ, Amitriptilina	Expressão facial de medo, não fala durante as crises e apresenta postura distônica no membro superior E em 3 eventos (com atividade EEG bilateral).	Presença de paroxismos epileptiformes frequentes, sempre mesiais – temporais, de elevada incidência no traçado, bilaterais: 87% no eletrodo SP1 e 17% no SP2	Das crises epilépticas, 5 tem início temporal mesial E (atividade teta temporal rítmica)	Crises epilépticas que se originam no lobo temporal mesial.	EMT D	A
9 (CHSS)	F	57	24	Quinzenal	Indefinida	CBZ; LMT; CLB	Crises parciais complexas com automatismos oromanuais. Sinal lateralizatório: nenhum. Presença de afasia pós-ictal. Todos os 11 eventos clínicos semelhantes	Ondas agudas, região temporal anterior bilateral, com predomínio à E em vigília (60% Sp1 x 40% Sp2) mas predomínio à D no total (Sp2 66% x Sp1 34%)	Padrão de início ictal: atividade teta rítmica 7 Hz em região temporal E (9 crises) oe D (2 crises)	Crises epilépticas com origem em lobo temporal mesial, não é possível inferir o lado da zona epileptogênica	EMT E; aumento de volume de neurohipófise	A
10 (JRA)	M	50	15	Diária	CBZ, FNT, Fb, TPM, LMT		Crises de perda de consciência desde o início, associadas a clonias de face e membro superior E	Na borda da cicatriz cirúrgica e na região temporal mesial alentecimento contínuo na faixa teta e ondas lentas na faixa delta	Atividade alfa – teta nos eletrodos localizados na borda posterior da ressecção temporal e frontal	Crises originadas na borda da ressecção. Sequela de cirurgia no lobo temporal E		A
11 (JNRN)	F	27	18	Diária	LTG	LTG, CLB	Crises parciais complexas hipocinéticas com generalização secundária .	Paroxismos epileptiformes temporais a E (50%; ondas agudas, máx Sp1) e a D (50%; polipontas, máx T8 e pontas, máx Sp2 e TP8).	Atividade alfa ou teta temporais a D ou atividade teta rítmica temporal a E	Não é possível lateralizar a zona epileptogênica. Há evidências de possível envolvimento de ambos os lobos temporais	Leucoma lácia no giro temporal médio D (HCRP 3T)	A

12 (LCM)	F	29	18	Diária	LTG, CBZ, TPM, VPA	CBZ, CLB	Auras com mal-estar retroesternal e medo. Crises com comprometimento da consciência e automatismos principalmente gestuais	Atividade de base normal. Descargas epileptiformes 98% no lobo temporal E e raras descargas a D	Teta rítmico bilateral, ora com predomínio bifrontal e evoluindo para atividade temporal E e depois bilateral	Alguns dados podem sugerir o lobo temporal E como possível zona epileptogênica	Normal	A
13 (MJPS)	F	44	27	Semanal	CBZ	CBZ, TPM	Crises parciais complexas com aura epigástrica e automatismos oromanuais). Sinal lateralizatório: nenhum. Ocorre afasia pós-ictal	Ritmo de base posterior 10 Hz. Ondas agudas, máx Sp1 (98%), T7 (1%) e Sp2 (1%).	Padrão de início ictal com atividade teta rítmica 5 Hz, bilateral. Evoluindo para padrão significativo tardio com atividade teta 7,5Hz região temporal E.	Zona epileptogênica encontra-se, provavelmente, na região mesial do lobo temporal E	EMT E. Discreta atrofia cerebral e moderada cerebelar	A
14 (MSL)	M	43	2	Diárias	CBZ, Fb		Aura psíquica, automatismos oroalimentares e gestuais, com episódios de generalização secundária	Paroxismos epileptiformes tipo ponta e ponta – onda bitemporais sendo 94% no Forame Oval esquerdo e 6% no Forame Oval direito	Atividade na faixa beta-alfa Forame oval esquerdo, que evoluiu para uma atividade teta agudizada.	Crises epiléticas originadas na região mesial temporal E	EMT E	A
15 (NCS)	F	25	20	Semanal	CBZ	TPM, CBZ, CLB	Crise parcial complexa com automatismos manuais, sugerindo envolvimento de lobo temporal D (não-dominante)	Paroxismos epileptiformes tipo onda aguda exclusivamente em região temporal média D, com máximo em T8	Atividade teta rítmica 5 Hz de início bilateral, que em cerca de 10 seg. Se concentra em região temporal D com máximo em Sp2.	Zona epileptogênica se encontra provavelmente em região mesial do lobo temporal D	EMT D	A
16 (RGS)	F	28	6	Semanal	CBZ, Fb	CBZ, Fb, CLB	Automatismos tardios com MSE e postura do MSD tendendo a distônica, paradoxalmente em relação ao lado da lesão epileptogênica	Paroxismos epileptiformes temporais médios, do tipo ponta ou ondas agudas.	Atividade teta rítmica temporal D	Crises epiléticas com origem no lobo temporal mesial D	Redução de volume do hipocampo D	A
17 (LCO)	M	29	0	Mensal	CBZ, LTG	CBZ, PB, LTG	Postura distônica na mão E e automatismos na D, confusão no pós-ictal	Paroxismos epileptiformes 100% na região temporal D	Atividade teta bilateral que evolui para a região temporal D	Crises epiléticas sugestivas de iniciarem na região temporal D	EMT D	A
18 (JKBB)	M	38	0	Quinzenal	VPA CBZ, Fb, Fenitoína	LTG	Automatismos e generalização com versão cefálica e clônica para a E	Raros surtos de ondas lentas na região temporal D	Atividade rítmica evolutiva no eletrodo esfenoide D, temporal D e generalização	Epilepsia focal sintomática com provável origem das crises no lobo temporal mesial D	EMT D	A

19 (EXO)	M	42	14	Semanal	CBZ, DFH, Fb, AVP	CBZ, CLZ	Crise parcial complexa ora com automatismos gestuais D ora a E, associados a automatismos sexuais, com confusão e anomia no pós-ictal	Paroxismos epileptiformes sincrono e assincrono nas regiões temporais mesiais com campo para as regiões temporais laterais. Sendo 58% Sp2 e 42% Sp1	Atividade beta temporal E que evoluiu para teta temporal D. Tipo ping-pong, desaparecendo E e mantendo a D, desaparece D e reaparece na E.	Epilepsia de lobo temporal mesial, porém não podemos definir claramente lateralização.	EMT E	A
20 (IBS)	F	50		Mensal	DPH, CBZ		Perda de consciência, automatismos gestuais e oroalimentares, sem aura associada. Tem amnésia para o evento	Ondas agudas na região temporal anterior e mesial D. Uma crise eletrográfica com atividade teta bitemporal, mais ampla a D	Duas crises com início nas regiões temporais, não lateralizadas: Uma crise iniciando com teta temporal D – teta bitemporal, mais amplo a D.	Em duas crises o registro foi competível com zona de início ictal na região temporal D.	Esclerose mesial temporal D	A
21 (GLSC)	F	26	0	Semanal	PHT, CBZ	VPA, LTG	Altera comportamento, Desvio cefálico leve para a D, hipertonia de membro superior E com versão cefálica para a E precedendo as crises com generalização	Assimetria de atividade de base, discretamente escassa a D. Descargas em topografia temporal posterior D	Atividade ritmica teta e delta difusamente	Sugere o início ictal no hemisfério cerebral D, porém com atividade eletrográfica ictal difusa	Polimic. Perisilvi. com extensão lobar fronto-parieto-temporal D. ETM D.	A
22 (JBL)	M	49	2	Semanal	Fb, Fenitoína, CBZ	CBZ	Alteração do comportamento, desvio ocular para a D	Paroxismos epileptiformes na região temporal D,	Atividade teta ritmica temporal mesial D	Crises epilépticas que se originam no lobo temporal mesial D		A
23 (MPSA)	F	37	2	Quinzenal	CBZ, PHT	TPM, Pb, CLB	Crise parcial complexa com automatismos orais. Sinais lateralizatórios: clonais face a E; sinal do quatro com extensão a E; clonais paradoxais a D.	Paroxismos epileptiformes tipo onda aguda de distribuição temporal bilateral, com predomínio a D (61,52%)	Atividade ritmica faixa teta hemisfério cerebral D com máximo em Sp2	Zona epileptogênica em região mesial de lobo temporal D	EMT D	A
24 (SS)	M	37	35		FNT, CBZ		Alteração de comportamento, automatismos oroalimentares, assimetria na movimentação dos MMSS	Atividade de base normal, 66,8% das descargas em Sp1 e 33,2% em Sp2	Teta bitemporal, seguido de teta temporal maior a D. Delta temporal E, seguido de alfa temporal E.	Crises provavelmente originadas no LTE	EMT E	A
25	M	23	11	Semanal	Fenitoína, CBZ	CBZ, PHE	Alteração	Paroxismos	Atividade ritmica	Zona	EMT E	A

(CRGG)							comportamental, automatismos oroalimentares discretos.	epileptiformes do tipo ponta, na região temporal E	na faixa teta na região temporal E	epileptogênica no lobo temporal mesial E		
26 (AESC)	M	27	12	Mensal	CBZ, Fenitoína, PHE	Fenoteína, Coblazam, Cortadrem	Auras visual e comprometimento da consciência	Paroxismos epileptiformes ponta e poliponta difusas, máxima eletronegatividade F7-F3	Atividade rítmica na faixa alfa ou beta nas regiões temporais.	Crises provavelmente originadas nas regiões temporal posterior-parieto-occipital	A	
27 (MA)	M	46	3	Semanal			Crises parciais complexas, com generalização tônico-clônica com desvio oculo-cefálico inicialmente para a E em 2 crises e para a D em 1.	Atividade constituída por pontas de incidência elevada (17 min.), sendo 95,6% no eletrodo esfenoidal E e 4,4% no D, ocorrendo predominantemente em vigília	Início da crise foi localizado em região bi-fronto-temporal e foi constituído de atividade rítmica, na faixa beta, evoluindo com ritmo teta.	Estruturas mesiais do lobo temporal D como área epileptogênica;	EMT D. Áreas de heterotopia em região frontal E	A
28 (JDF)	M	36	8	Semanal		OXC	Muda comportamento, automatismos e generalização secundária partindo com versão cefálica e fenômenos motores a D	Paroxismos epileptiformes 100% em região temporal anterior e média E	Dessincronização difusa seguida de teta temporal E e atividade difusa depois, na fase de generalização	Crises possivelmente originadas no lobo temporal E	Esclerose hipocampal E	A
29 (RCPM)	F	38		Semanal	CBZ, OXC	OXC	Alteração de comportamento, automatismos gestuais, postura distônica do MSD	Paroxismos epileptiformes de moderada incidência no traçado, 100% em T1 .	Atividade teta rítmica temporal bilateral, mais ampla e até se iniciando no HCE	Crises oriundas do lobo temporal mesial E	EMT E	C
30 (OLS)	M	56	9				Nove crises caracterizadas por contração tônica da face e axial, seguidas de desvio cefálico para a E	Foram registrados paroxismos epileptiformes do tipo ponta, poliponta seguidos de ondas lentas, de caráter multifocal	Caracterizadas por polipontas difusas, às vezes lateralizadas para a D, às vezes para a E.	Crises tônicas possivelmente originadas na região parietal D	Atrofia cortical e cerebelar difusas	B
31 (ECP)	F	29	0	Diária	TPM, CBZ, DFH	TPM, CBZ, CLB	Apresentou 23 crises caracterizadas por contração tônica axorizomérica, clonias cervicais bilaterais e generalização tônico-clônica ocasional	Foram registradas descargas interictais bifrontais e de linha média muito frequentes	Polipontas rápidas, seguidas de beta fronto-central difuso não lateralizatório	Crises tônicas não lateralizatórias e não localizatórias	EMT E	C
32 (EP)	M	60	7	Diária	CBZ	CBZ, LTG, CLB	Crise parcial complexa com	Ondas agudas, região temporal anterior E,	Padrão de início ictal com atividade	Zona epileptogênica	ETM E. Borrame	C

							automatismos orais e manuais típicos.	máx. T1/ Sp1 (100%)	ritmica faixa teta 7 Hz em região temporal E com duração > 20 seg.	encontra-se, provavelmente, na região mesial do lobo temporal E	nto da substância branca temporal E.	
33 (LX)	M	37	14	Semanal a diária	CBZ, Fb	CBZ, Pb, CLB	Altera expressão facial, desvio do olhar e cefálico para a D, automatismos com MSD.	Presença de paroxismos epileptiformes temporais mesiais (Sp2 e T8) a D	Atividade teta temporal D	Crises com origem no lobo temporal D	EMT D	C
34 (MFA)	M	63	6	Semanal	DFH, CBZ	CBZ, CLB	Refere aura e tontura. Alteração da expressão facial, automatismos oroalimentares. Crises oligossintomáticas; Comprometimento da consciência.	Paroxismos epileptiformes frequentes, máximos nos eletrodos temporais médios a D. T8: 93%; Sp2: 2,5%; F8: 1,5%; T7: 2%; Sp1: 1%	Interrupção de descargas epileptiformes e intrusão de ritmo rápido na frequência beta nos eletrodos fronto-parietais a D (T8, F8).	Crises que se originam na região temporal D. 1	EMT D	D
35 (FAS)	M	34	2	Semanal	CBZ, PHE, LMT	CBZ, LMT	Alteração comportamental, olhar fixo, não fala. Postura tônica do MSD rapidamente seguida de postura tônica no MSE e generalização secundária	Paroxismos epileptiformes no Forame Oval esquerdo.	Atividade beta seguida de alfa e depois teta no FOE. A atividade mantém-se no FOE apenas. Aparece nos eletrodos de superfície em média 10 s após início da atividade no FO	Crises que pela avaliação semi-invasiva, puderam ser localizadas e lateralizadas, com origem no lobo temporal mesial E	EMT E	D
36 (OFP)	F	42	19	Semanal	Fb, CBZ, DFH, AVP, CLN, LMT	DFH, LMT	Crises hipercinéticas em vigília e durante o sono, evoluindo em geral com automatismos gestuais e postura distônica no MSE.	Presença de paroxismos epileptiformes, 100% eletronegatividade em F8 (80%) e T8 (20%)	Padrão de ponta nos eletrodos F8-T8 ou então interrupção de descargas, generalizada, sempre mais ampla e regular na região temporal D	Crises com origem na região fronto-temporal D	Paquigiri a frontal a D	E

A – Não teve descargas epileptiformes interictais; B – Artefato *ghost*; C – artefato de movimento; D – problemas técnicos; E – interrupção da aquisição por causa de crise epiléptica.

## Anexo E – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

	<b>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO</b> <i>Comitê de Ética em Pesquisa</i>	
Fone: (16) 3602-2228 / Fax: (16) 3633-1144 cep@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br		Campus Universitário - Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

Ribeirão Preto, 24 de maio de 2006

Ofício nº 1416/2006  
CEP/SPC

**Prezado Professor:**

O trabalho intitulado  
**“CARACTERIZAÇÃO DAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS DE  
 IMAGENS FUNCIONAIS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SUAS  
 APLICAÇÕES A PACIENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA E  
 EPILEPSIA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua  
 225ª Reunião Ordinária realizada em 22/05/2006, e enquadrado na  
 categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento  
 Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 6369/2006.

Aproveito a oportunidade para apresentar  
 a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
 do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**PROF. DR. DRÁULIO BARROS DE ARAÚJO**  
 Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

## Anexo F – Publicações

### 1. Artigos

1. Sato, J.R. ; Rondinoni, C.; Sturzbecher, M.J.; de Araujo, D.B.; Amaro Jr, E. From EEG to BOLD: Brain mapping and estimating transfer functions in simultaneous EEG-fMRI acquisitions. *NeuroImage (Orlando)*, v. 50, p. 1416-1426, 2010.
2. Estombelo-Montesco, C.A.; Sturzbecher, M.J.; Allan, K.D.B.; Araújo D.B. Detection of Auditory Cortex Activity by fMRI Using a Dependent Component Analysis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 657, p. 135-145, 2010.
3. Souza, A.C.T.; Sturzbecher, M.J.; Felipe, J.C.; Uso do Conceito de Entropia Associado à Densidade Espectral de Energia na Detecção de Regiões de Ativação Cerebral em Neuroimagens Funcionais. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 4, p. 63-66, 2010.
4. Cabella, B.C.T.; Sturzbecher M.; De Araujo, D; Neves, U.P.C.; Generalized relative entropy in functional magnetic resonance imaging. *Physica. A*, v. 388, p. 41-50, 2009.
5. Sturzbecher, M.J.; Tedeschi, W.; Cabella, B.C.T.; Baffa, O.; Neves, U.P.C. ; de Araujo, D.B. Non-extensive entropy and the extraction of BOLD spatial information in event-related functional MRI. *Physics in Medicine and Biology (Print)*, v. 54, p. 161-174, 2009.
6. Cabella, B.C.T.; Sturzbecher, M.J.; Tedeschi, W.; Baffa Filho, O.; Araújo, D.B.; Neves, U.P.C.; A numerical study of the Kullback-Leibler distance in functional magnetic resonance imaging. *Brazilian Journal of Physics*, v. 38, p. 20-25, 2008.

### 2. Capítulos de Livro

1. Sturzbecher, M.J.; de Araujo, D.B.; Simultaneous EEG-fMRI Integrate Spatial Resolution With High Temporal Resolution; Capítulo de livro aceito em 2010 pela Editora Springer.
2. Sturzbecher, M. J.; Velasco, T.R.; Cabella, B.C.T.; Fernandes, R.M.F.; Neves, U.P.C.; Sakamoto, A.C.; Baffa, O.; Araújo D.B.; Localização De Descargas Epilépticas Interictais Usando a Distância de Kullback-Leibler na Aquisição Simultânea De EEG-fMRI. In: Li Li Min; Paula Teixeira Fernandes; Roberto JM Covolan; Fernando Cendes. (Org.). *Neurociência e Epilepsia*. 1 ed. Jabaquara: Editora Plêiade, 2008, v. 1, p. 65-76.