



GUILHERME CÔCO BELTRAMINI

Análise temporal de correlatos hemodinâmicos associados à atividade  
epileptiforme através da técnica de EEG-RMf simultâneos

CAMPINAS

2014





UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Instituto de Física "Gleb Wataghin"

GUILHERME CÔCO BELTRAMINI

Análise temporal de correlatos hemodinâmicos associados à atividade  
epileptiforme através da técnica de EEG-RMf simultâneos

Tese apresentada ao Instituto de Física "Gleb  
Wataghin" da Universidade Estadual de  
Campinas como parte dos requisitos exigidos  
para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL  
TESE DEFENDIDA PELO ALUNO GUILHERME CÔCO  
BELTRAMINI, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ROBERTO  
JOSÉ MARIA COVOLAN.

A handwritten signature in blue ink is written over a horizontal line. The signature is stylized and appears to read "R. Covolan".

CAMPINAS  
2014

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca do Instituto de Física Gleb Wataghin  
Valkíria Succi Vicente - CRB 8/5398

B419a Beltramini, Guilherme Côco, 1985-  
Análise temporal de correlatos hemodinâmicos associados à atividade epileptiforme através da técnica de EEG-RMf simultâneos / Guilherme Côco Beltramini. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Roberto José Maria Covolan.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física Gleb Wataghin.

1. Imagem de ressonância magnética. 2. Eletroencefalografia.  
3. Epilepsia. I. Covolan, Roberto José Maria, 1955-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Física Gleb Wataghin. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Temporal analysis of the hemodynamic correlates associated with the epileptiform activity using simultaneous EEG-fMRI

**Palavras-chave em inglês:**

Magnetic resonance imaging

Electroencephalography

Epilepsy

**Área de concentração:** Física

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Roberto José Maria Covolan [Orientador]

Edson Amaro Junior

Fernando Fernandes Paiva

Gabriela Castellano

Benito Pereira Damasceno

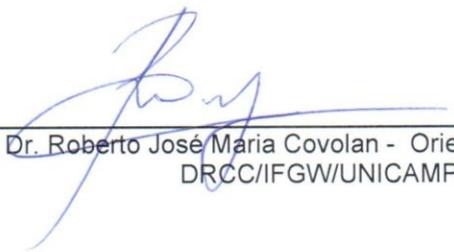
**Data de defesa:** 03-10-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Física



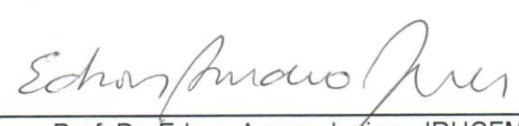
MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE **GUILHERME CÔCO BELTRAMINI – RA 023943** APRESENTADA E APROVADA AO INSTITUTO DE FÍSICA “GLEB WATAGHIN”, DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 03 / 10 / 2014.

**COMISSÃO JULGADORA:**



---

Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan - Orientador do Candidato  
DRCC/IFGW/UNICAMP



---

Prof. Dr. Edson Amaro Junior – IRHCFM/USP



---

Prof. Dr. Fernando Fernandes Paiva – IFSC/USP



---

Profa. Dra. Gabriela Castellano – DRCC/IFGW/UNICAMP



---

Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno – FCM/UNICAMP



## Resumo

Epilepsia é uma doença neurológica que afeta pessoas no mundo todo, atingindo em torno de 1% da população mundial. Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem bem ao tratamento com medicamentos. A abordagem cirúrgica é uma alternativa recomendada somente quando se localiza, de forma precisa, a região epileptogênica, razão pela qual os pacientes são submetidos a diversas avaliações invasivas e não-invasivas, incluindo exames de neuroimagem estrutural e funcional. A técnica de EEG-RMf simultâneos surgiu da combinação do EEG, de uso consagrado em pacientes com epilepsia, com a RMf, procedimento cada vez mais aplicado em estudos funcionais do cérebro, tendo sido encarada desde sua concepção inicial com a perspectiva de se constituir em um novo exame não-invasivo na avaliação pré-cirúrgica em epilepsia. As dificuldades instrumentais inerentes a esta técnica têm sido superadas mais rapidamente do que o desenvolvimento de métodos empregados na análise e interpretação dos resultados gerados através dela. Isto ocorre em parte devido à complexidade e diversidade de causas da epilepsia, que afeta o cérebro do ponto de vista estrutural e funcional, podendo atingi-lo desde o âmbito genético até níveis macroscópicos.

Neste trabalho, estabelecemos uma sequência de procedimentos para a aquisição e análise de dados de EEG-RMf, possibilitando o uso deste exame como uma informação adicional na avaliação pré-cirúrgica. Criamos um programa de computador chamado SAfE (*Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI*), que permite realizar as análises de experimentos de EEG-RMf de forma direta e segura. Após aplicar as correções no sinal do EEG e realizar a marcação da atividade epileptiforme, mapas estatísticos de RMf podem ser obtidos através de uma interface gráfica simples, com pouca intervenção do usuário.

Para observar simultaneamente os aspectos temporais e espaciais das alterações hemodinâmicas relacionadas com os diferentes tipos de atividade epileptiforme de cada paciente, foi proposta e incorporada ao SAfE uma forma original de se descrever os resultados. São gerados mapas estatísticos para diferentes posições do pico da função resposta hemodinâmica, que são então analisados sequencialmente, observando-se diferentes parâmetros, tais como o valor de T máximo e número de *voxels* acima do limiar.

A abordagem aqui proposta para a análise dos dados de EEG-RMf sugere que os mapas estatísticos dos pacientes sejam examinados preferencialmente de forma individual, pois parte importante da informação pode ser perdida quando se combinam os resultados em análises de grupo. Os resultados obtidos revelam a alta complexidade dos mecanismos geradores de atividade epileptiforme, pois as redes cerebrais envolvidas mostram um elevado grau de heterogeneidade entre os pacientes e entre os diferentes tipos de atividade epileptiforme considerados. Possivelmente sistemas locais e remotos interagem de forma a causar alterações crônicas que afetam a propagação da crise e da atividade epileptiforme.

A técnica de EEG-RMf tem se mostrado uma aplicação com valor clínico promissor, porém requer validação através da comparação com procedimentos mais bem estabelecidos. Embora os benefícios desta técnica sejam limitados em pacientes com atividade epileptiforme de difícil detecção, entende-se que seu desenvolvimento deverá contribuir para tornar mais robusta a avaliação pré-cirúrgica realizada atualmente.



## Abstract

Epilepsy is a neurological disease that affects people worldwide, reaching about 1% of the world population. Approximately 30% of the patients do not respond well to treatment with medication. The surgical approach is an alternative recommended only when the epileptogenic region can be precisely localized. For this reason patients are subjected to various invasive and non-invasive assessments, including structural and functional neuroimaging exams. Simultaneous EEG-fMRI recordings originated from the combination of EEG, which has traditional use in epilepsy patients, with fMRI, a procedure increasingly applied to functional studies of the brain. This technique has been treated since its conception as a potential new non-invasive exam in the presurgical evaluation in epilepsy. Its inherent instrumental difficulties have been overcome more rapidly than the development of methods employed in the analysis and interpretation of the results. This is partly due to the complexity and diversity of causes of epilepsy, which affects the brain from the structural and functional standpoints, possibly disturbing it from genetic to macroscopic levels.

In this work, we established a sequence of procedures for the acquisition and data analysis of EEG-fMRI, enabling the use of this technique as an additional exam in the presurgical evaluation. We created a computer program called SAfE (*Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI*), which allows straightforward and safe EEG-fMRI data analysis. After performing the EEG signal correction and identifying the epileptiform activity, fMRI statistical maps can be obtained through a simple graphical interface with little user input.

An original form of describing the results was proposed and integrated in SAfE, in order to simultaneously examine the temporal and spatial aspects of the hemodynamic changes associated with the different types of epileptiform activity of each patient. Statistical maps are generated for different peak positions of the hemodynamic response and are then sequentially analyzed considering different parameters such as the maximum T value and the number of voxels above threshold.

The approach proposed here for the EEG-fMRI data analysis suggests that the statistical maps of the patients should preferably be examined individually, because important information can be lost when the results are combined in group analyses. The obtained results reveal the high complexity of the mechanisms that generate epileptiform activity, because the brain networks involved show an elevated degree of heterogeneity among patients and among the different types of epileptiform activity. Possibly local and remote systems interact in such a way to cause chronic changes that affect the spread of the seizure and epileptiform activity.

The EEG-fMRI technique has shown to be an application with promising clinical value, but requires validation via comparison with more established procedures. Although the benefits of this technique are limited in patients whose epileptiform activity is difficult to detect, its development is expected to make the current presurgical evaluation more robust.



## Sumário

Capítulo 1 Introdução.....	1
Capítulo 2 Epilepsia .....	3
2.1 Breve história da epilepsia.....	3
2.2 Definição de epilepsia e de crise epiléptica .....	5
2.2.1 Natureza do início e término .....	6
2.2.2 Manifestações clínicas.....	7
2.2.3 Sincronia neuronal aumentada .....	8
2.2.4 Classificações.....	8
2.3 Classificação das crises de acordo com o modo de início .....	9
2.4 Classificação das epilepsias .....	11
2.4.1 Etiologia.....	11
2.4.2 Síndromes ou doenças .....	13
2.4.3 Outras características .....	16
2.5 Método de diagnóstico.....	17
2.6 Incidência, tratamento e morbidade .....	18
2.7 Atividade epileptiforme .....	22
2.7.1 Atividade epileptiforme interictal e crises focais .....	23
2.7.2 Crises generalizadas .....	25
2.7.3 Conceito de zonas corticais na avaliação pré-cirúrgica.....	25
Capítulo 3 Eletroencefalografia .....	31
3.1 Registro do EEG.....	32
3.1.1 Eletrodos invasivos e não-invasivos .....	33
3.1.2 Montagem, canal e traçado.....	35
3.1.3 Amplificador .....	36
3.1.4 Eletrodos e gel.....	39
3.1.5 Poligrafia.....	42
3.2 Análise do EEG .....	43
3.2.1 Ritmo de base.....	43
3.2.2 Alterações patológicas.....	47
Capítulo 4 Ressonância Magnética Funcional.....	57
4.1 Metabolismo cerebral .....	58
4.1.1 Origem do sinal BOLD .....	61

4.1.2	Características do sinal BOLD .....	64
4.1.3	Relação do sinal BOLD com a atividade elétrica neuronal .....	67
4.2	Realização de experimentos de RMf .....	68
4.2.1	Preparação para análise estatística .....	69
4.2.2	Análise estatística .....	71
4.2.3	Matriz de desenho experimental .....	74
4.2.4	Apresentação dos resultados.....	75
4.2.5	Paradigmas experimentais.....	78
Capítulo 5	EEG-RMf .....	85
5.1	Integração de EEG e RMf.....	86
5.2	Instrumentação do EEG .....	88
5.3	Artefatos no EEG.....	90
5.3.1	Área dos circuitos .....	90
5.3.2	Artefato de pulso.....	92
5.3.3	Variação do campo magnético.....	93
5.3.4	Remoção dos artefatos.....	96
5.3.5	AAS: <i>Average Artifact Subtraction</i> .....	98
5.4	Método de análise .....	103
5.5	Qualidade da imagem em RMf .....	106
5.6	Segurança.....	107
5.7	Experimentos em animais.....	109
Capítulo 6	Objetivos.....	115
Capítulo 7	Métodos.....	117
7.1	Pacientes.....	117
7.2	Imagens por ressonância magnética .....	121
7.3	Eletroencefalografia.....	123
7.3.1	Medidas .....	123
7.3.2	Correção e leitura .....	123
7.4	Análise de RMf .....	125
7.4.1	Pré-processamento.....	125
7.4.2	Análise estatística.....	125
7.5	SAfE: <i>Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI</i> .....	127
7.5.1	Planilhas.....	127
7.5.2	Análise da RMf .....	129

7.6	Organização dos dados e análise estatística .....	133
Capítulo 8 Resultados.....		135
8.1	Controle de qualidade da correção de artefatos no EEG .....	135
8.2	Controle de qualidade da RMf .....	138
8.3	Classificação dos pacientes.....	140
8.4	Mapas estatísticos .....	142
8.5	Dados de todos os eventos identificados no EEG .....	145
8.6	Inspeção dos atributos medidos .....	152
8.6.1	Teste de normalidade .....	153
8.6.2	Número de eventos.....	154
8.6.3	Posição do máximo.....	155
8.6.4	Valor máximo e área sob a curva.....	158
8.6.5	Relação entre o valor máximo, a área sob a curva e o número de eventos ....	161
8.6.6	Relação entre soma da estatística T, valor T e número de <i>voxels</i> .....	163
8.6.7	Regiões de atividade BOLD significativa .....	165
8.7	Alguns mapas estatísticos selecionados.....	174
Capítulo 9 Discussão .....		185
9.1	SAfE: análise automatizada.....	185
9.2	Qualidade dos dados.....	186
9.3	Seleção dos mapas estatísticos.....	187
9.4	Posição escolhida para o pico da HRF .....	189
9.5	Atributos medidos.....	191
9.5.1	Escolha dos atributos.....	191
9.5.2	Comparação dos atributos .....	192
9.6	Regiões de atividade BOLD significativa .....	193
9.7	Relação espacial e temporal entre os sinais de RMf e EEG .....	196
9.7.1	Sinal BOLD antes ou durante evento no EEG.....	197
9.7.2	Ausência de sinal BOLD relacionado com atividade no EEG.....	199
9.7.3	Localização da atividade BOLD .....	201
Capítulo 10 Conclusão.....		211
10.1	Resumo dos objetivos atingidos .....	211
10.2	Considerações finais .....	212
10.3	Limitações .....	212
Apêndice A Sistema Nervoso.....		215

A.1	Neurociência.....	215
A.2	Bases históricas .....	216
A.3	Termos de localização anatômica.....	224
A.4	Divisões do sistema nervoso .....	226
A.4.1	Divisão anatômica.....	226
A.4.2	Divisão embriológica.....	229
A.4.3	Divisão funcional.....	232
A.5	Tecido nervoso .....	233
A.5.1	Neurônios .....	233
A.5.2	Células da glia .....	238
A.6	Organização funcional do sistema nervoso .....	238
A.6.1	Sistema Nervoso Central .....	242
A.7	Córtex cerebral.....	244
A.7.1	Divisões filogenética e estrutural.....	245
A.7.2	Divisão funcional.....	247
Apêndice B	Eletroencefalografia .....	255
B.1	Bases celulares para o sinal do EEG.....	255
B.1.1	Correntes iônicas.....	255
B.1.2	Medidas do potencial de campo.....	257
B.2	Características biofísicas para gerar o EEG .....	258
Apêndice C	Ressonância Magnética Funcional .....	265
C.1	Princípios da imagem por ressonância magnética.....	265
C.1.1	Spins em um campo magnético estático.....	265
C.1.2	Dinâmica da magnetização.....	268
C.1.3	Tempos de relaxação .....	269
C.1.4	Gradientes de campo magnético .....	272
C.1.5	Contraste em IRM.....	274
C.1.6	Equipamentos para IRM .....	276
Apêndice D	.....	279
Anexo A	.....	287

## **Agradecimentos**

É impossível agradecer explicitamente a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma, intencional ou não, para este trabalho, porém a ajuda de todos foi muito valiosa. Sem uma ordem definida, agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto J. M. Covolan, por ter dado todo o apoio necessário e por ter acreditado em mim. Agradeço a todos os membros atuais e antigos do grupo de neurofísica, pelas discussões e aprendizado. Agradeço a todos os professores que me auxiliaram desde o ensino básico e a todos os outros profissionais que tornaram essa jornada possível. Agradeço à equipe que trabalhou comigo, Dra. Ana Carolina Coan, MSc. Brunno Machado de Campos e Prof. Dr. Fernando Cendes. Agradeço à Dra. Clarissa Lin Yasuda pela amizade e pelas discussões acadêmicas. Agradeço aos pacientes que participaram desse estudo. Agradeço ao CNPq, pelo apoio financeiro (processo 140379/2008-8). Agradeço à minha família, por ter me apoiado incondicionalmente. Por fim, agradeço a todos os meus amigos, que sempre estiveram por perto, em especial à Carol, Ju, Vinicius e Zé Renato.



## Lista de abreviaturas e siglas

AAS	<i>average artifact subtraction</i>
AB	área de Brodmann
AC	<i>alternating current</i> (corrente alternada)
AE	atividade epileptiforme
AEC	antes da era comum
ANC	<i>adaptive noise cancellation</i> (filtragem adaptativa para cancelamento de ruído)
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (análise de variância)
AVC	acidente vascular cerebral
bpm	batimento por minuto
BCG	balistocardiograma
BIRN	<i>Biomedical Informatics Research Network</i>
BOLD	<i>blood oxygenation level-dependent</i>
c.	cerca de
CBF	<i>cerebral blood flow</i> (fluxo sanguíneo cerebral)
CBV	<i>cerebral blood volume</i> (volume sanguíneo cerebral)
CLEAR	<i>Constant Level Appearance</i>
CMRO <sub>2</sub>	<i>cerebral metabolic rate of oxygen</i> (taxa metabólica de consumo de oxigênio)
CMRR	<i>common mode rejection ratio</i> (razão de rejeição de modo comum)
CQ	controle de qualidade
DAE	droga antiepiléptica
DC	<i>direct current</i> (corrente contínua)
DCT	<i>discrete cosine transform</i>
ddp	diferença de potencial
DMN	<i>default mode network</i>
ECG	eletrocardiograma
EEG	eletroencefalograma e eletroencefalografia
EET	epilepsia extratemporal
ELT	epilepsia de lobo temporal
ELTM	epilepsia de lobo temporal mesial
EMG	eletromiografia
EMT	esclerose mesial temporal
ENV	estimulação do nervo vago
EOG	eletrooculograma
EPR	<i>electron paramagnetic resonance</i>
ERP	event-related potential
ESR	<i>electron spin resonance</i>
FBIRN	<i>Functional Bioinformatics Research Network</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFT	<i>fast Fourier transform</i>
FIR	<i>finite impulse response</i>
fMRI	funcional MRI (imagem por ressonância magnética funcional)
FOV	<i>field of view</i>
FWHM	<i>full width at half maximum</i> (largura à meia altura)
GLM	<i>general linear model</i> (modelo linear geral)
HRF	<i>hemodynamic response function</i> (função de resposta hemodinâmica)
ICA	<i>independent component analysis</i> (análise de componentes independentes)
ICBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
IIR	<i>infinite impulse response</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional Contra Epilepsia)
IRM	imagem por ressonância magnética
K <sup>+</sup>	íon de potássio
LFP	<i>local field potential</i> (potencial de campo local)
MDC - DCF	malformação do desenvolvimento cortical – displasia cortical focal

MEG	magnetoencefalografia
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MPRAGE	<i>magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo</i>
MUA	<i>multi-unit activity</i> (atividade multiunitária)
NIRS	<i>near-infrared spectroscopy</i> (espectroscopia no infravermelho próximo)
NL	não-lesional
OATD	onda aguda temporal direita
OATE	onda aguda temporal esquerda
OEF	<i>oxygen extraction fraction</i> (fração de extração de oxigênio)
p. ex.	por exemplo
PCA	<i>principal component analysis</i> (análise de componentes principais)
PDS	<i>paroxysmal depolarizing shift</i> (desvio paroxístico de despolarização)
PE	poliespícula
PET	<i>positron emission tomography</i> (tomografia por emissão de pósitron)
ppm	partes por milhão
PPSE	potencial pós-sináptico excitatório
PPSI	potencial pós-sináptico inibitório
PTZ	pentilenotetrazol
REM	<i>rapid-eye-movement</i> (movimento rápido dos olhos)
RF	radiofrequência
RFT	<i>random field theory</i> (teoria de campo aleatório)
RMf	ressonância magnética funcional
RMN	ressonância magnética nuclear
ROI	<i>region of interest</i> (região de interesse)
SAfE	<i>Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI</i>
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
SNA	sistema nervoso autônomo
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
SNR	<i>signal-to-noise ratio</i> (relação sinal-ruído)
SPECT	<i>single-photon emission tomography</i> (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)
SPIR	<i>Spectral Presaturation with Inversion Recovery</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SUA	<i>single-unit activity</i> (atividade de unidade única)
TDC	<i>template drift compensation</i>
TDD	<i>template drift detection</i>
TFE	<i>Turbo Field Echo</i>
TSNR	<i>temporal signal-to-noise ratio</i> (relação sinal-ruído temporal)
TTL	<i>transistor-transistor logic</i> (lógica transistor-transistor)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WAG/Rij	<i>Wistar Albino Glaxo de Rijswijk, Holanda</i>

# Capítulo 1

## Introdução

Epilepsia é uma doença neurológica heterogênea que afeta em torno de 1% da população mundial, mas aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia focal não responde bem ao tratamento com medicamentos para controle das crises (Callaghan et al., 2007). A melhor abordagem para esses pacientes é a remoção cirúrgica da área patológica, se a zona epileptogênica pode ser encontrada. A avaliação pré-cirúrgica é um processo longo e envolve procedimentos invasivos e, mesmo após investigações detalhadas, somente em torno de 50% dos pacientes fica livre de crises após 10 anos (Yoon et al., 2003).

A epilepsia é uma doença complexa, pois envolve alterações estruturais e distúrbios do funcionamento cerebral em múltiplos níveis. Uma das motivações deste trabalho é que, se os processos relacionados à epilepsia forem mais bem compreendidos, novas e melhores estratégias para tratamento e prevenção poderão ser utilizadas. Este trabalho utiliza uma técnica multimodal não-invasiva para estudar os pacientes com epilepsia relacionando a atividade elétrica cerebral com a atividade hemodinâmica.

Esta tese contém textos introdutórios a respeito da doença estudada (Cap. 2: Epilepsia) e das técnicas empregadas (Cap. 3: EEG; Cap. 4: RMf; Cap. 5: EEG-RMf). A opção por fazer uma extensa introdução foi intencional para mostrar ao leitor os vários aspectos que precisam ser considerados em um estudo deste tipo, enriquecendo a discussão sobre os resultados encontrados. Embora nem toda a informação exposta tenha sido diretamente utilizada, os capítulos introdutórios mostram o que se conhece atualmente sobre a epilepsia e sobre as técnicas utilizadas com relação ao que é necessário para aplicação adequada da

metodologia. Isso pode tornar esta obra uma referência tanto para os iniciantes quanto para os iniciados.

Com relação à parte introdutória, o Cap. 2 apresenta definições e classificações de epilepsia e crises epiléticas. O Cap. 3 mostra como são realizados o registro e a análise do EEG. No Cap. 4 são discutidas as características do sinal hemodinâmico e como é realizada a análise dos dados. O Cap. 5 apresenta a instrumentação, artefatos e métodos de análise da técnica combinada de EEG-RMf. Os Capítulos 6 a 10 mostram respectivamente os objetivos deste trabalho, a metodologia utilizada, os resultados obtidos, a discussão sobre os resultados e as conclusões deste trabalho.

Para não deixar as seções introdutórias ainda mais densas, parte do texto que possui relação menos direta com este trabalho está contida em apêndices. O Apêndice A descreve as possíveis divisões do sistema nervoso, sua organização e composição e contém um relato das bases históricas da neurociência moderna. O Apêndice B inclui as bases celulares e as características biofísicas para gerar o sinal do EEG. O Apêndice C apresenta os princípios da realização de imagens por ressonância magnética.

Com relação à metodologia, o Apêndice D contém os detalhes de todas as etapas de aquisição dos dados e os cuidados que devem ser tomados com o equipamento e com os pacientes. O Anexo A apresenta o termo consentimento que é lido e assinado pelos pacientes.

## **Referências**

- [1] Calaghan, B.C. et al. Neuroimaging for the prediction of response to medical and surgical treatment in epilepsy. *Annals of Neurology*, 62(4): 382-389, 2007
- [2] Yoon, H.H. et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*, 61(4): 445-450, 2003

# Capítulo 2

## Epilepsia

Epilepsia é um grupo de doenças do sistema nervoso que atingem pessoas de todas as etnias, sexos, classes sociais, localidades e idades, mas especialmente na infância, adolescência e em pessoas com mais de 65 anos. A prevalência da epilepsia ativa, isto é, o número total de pessoas em um dado instante que tiveram duas ou mais crises epiléticas não provocadas no último ano, é de aproximadamente 6-40 por 1000 pessoas. O número varia de acordo com a localidade, pois, por exemplo, a prevalência é em torno de 1% em países desenvolvidos e 2% em países em desenvolvimento. As pessoas com epilepsia que recebem tratamento inadequado ou nenhum tratamento pertencem à chamada lacuna de tratamento. Ela varia muito entre países, podendo chegar até a 75% em países com baixa renda. (Burneo et al., 2005; Meinardi et al., 2001; Meyer et al., 2010; WHO, 2005)

Tem sido crescente o conhecimento a respeito dos mecanismos básicos das crises e epilepsias. Isso ocorreu em múltiplas áreas, como genética, biologia molecular, neuropsicologia e neuroimagem funcional. Grande parte do desenvolvimento ocorreu a partir do século XX, mas há relatos sobre epilepsia datados de três mil anos atrás.

### 2.1 Breve história da epilepsia

A epilepsia é conhecida pelo menos desde aproximadamente 1067-1046 AEC, data estimada para o *Sakikku*. Neste texto em escrita cuneiforme em acádio (Eadie, 1995) vários tipos de crises foram descritos, e cada tipo foi associado à invasão do corpo por um espírito

maligno diferente (WHO, 2005). Embora seja conhecida há tanto tempo, a epilepsia ainda é cercada de superstição e estigma.

A própria palavra “epilepsia” deriva do grego *-lepis*, ação de agarrar, de apoderar-se, de receber, e *epi-*, sobre, com o sentido de que a pessoa seria tomada pela crise, possivelmente por forças externas. Essa concepção é semelhante a outros termos que levam o mesmo sufixo, como catalepsia e narcolepsia (Houaiss et al., 2001). Tal visão é compreensível, porque as crises epiléticas são eventos que fogem do controle do indivíduo acometido e que surgem de maneira imprevisível na maior parte das vezes.

Durante esse período de mais de três mil anos até os dias de hoje, a epilepsia já foi considerada sagrada e diabólica, dependendo das crenças da população. A visão diabólica da Idade Média provavelmente se deve aos relatos no Novo Testamento da Bíblia. Por isso, a presença de crises epiléticas era considerada uma característica das bruxas na caça às bruxas dos séculos XV a XVIII. Somente no final do século XVIII foi resgatada a visão de Hipócrates do século V AEC, de que epilepsia é uma desordem do cérebro, porém, até o início do século XX, a epilepsia ainda era associada a uma variedade de desordens psicológicas (de Boer, 2010).

A segunda metade do século XIX marca o início do entendimento moderno da natureza da epilepsia e de uma terapia médica eficaz. As principais contribuições para a definição de epilepsia vieram do médico irlandês Robert Bentley Todd e do neurologista inglês John Hughlings Jackson. Com relação ao tratamento, tiveram contribuição importante o obstetra da rainha Vitória do Reino Unido, Sir Charles Locock, e o médico inglês Sir Samuel Wilks, que utilizaram o brometo de potássio como medicamento (Eadie, 1995).

Mais tarde, cirurgias passaram a ser realizadas, mas em áreas restritas ao neocórtex, até o advento do EEG entre as décadas de 1920 e 1930. Em 1941, o neurocientista canadense Herbert H. Jasper (Avoli, 2010) e o neurocirurgião inglês John Kershman (Canadian Jewish Congress. National Archives, 1992) conseguiram localizar anormalidades epileptiformes no cérebro, com focos mais frequentes no lobo temporal. A dupla de Montreal também realizou EEG intraoperatório e observou o início de uma crise em estruturas do lobo temporal mesial. Em 1951, foi feito o primeiro registro de ressecção do lobo temporal baseada somente em evidências dadas pelo EEG, embora o grupo de Montreal tenha realizado anteriormente inúmeras cirurgias semelhantes. Desde então, passou a ser grande o interesse por tratamento cirúrgico para epilepsia (Engel & Berg, 2009), mas ela está disponível somente em 13% dos países de baixa renda e em 66% dos países de alta renda (WHO, 2005).

## 2.2 Definição de epilepsia e de crise epiléptica

Atualmente os sistemas de classificação de crise epiléptica e epilepsia propostos pela Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE: *International League Against Epilepsy*) são os mais utilizados (Alarcón & Valentín, 2012), e por isso foram escolhidos neste trabalho (seções 2.3 e 2.4).

A ILAE e o Comitê Internacional para Epilepsia (IBE: *International Bureau for Epilepsy*), organizações não-governamentais afiliadas à Organização Mundial da Saúde, definem crise epiléptica como “uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade excessiva ou síncrona neuronal anormal no cérebro” (Fisher et al., 2005). O termo “convulsão” é utilizado fora do jargão clínico ou científico e se refere a uma crise epiléptica com episódios de contrações musculares anormais, excessivas e geralmente bilaterais (Blume et al., 2001).

Para fins práticos, sinais e sintomas podem ambos ser considerados a forma como a doença se apresenta ao paciente e ao médico (Broekman, 1996). Esses conceitos, entretanto, possuem significados diferentes: um sinal é comumente definido como um identificador objetivo de uma doença ou condição, que pode ser quantificado em um exame físico, como sangramento, inchaço e pressão sanguínea elevada; e sintoma é uma experiência subjetiva que um paciente sente e reporta em uma entrevista e, portanto, não pode ser verificado, como náusea, dor e calafrio (Gibson et al., 2012).

Epilepsia não é uma doença única, mas uma variedade de desordens que refletem um mau funcionamento do cérebro devido a diferentes causas. A epilepsia é definida como “uma desordem do cérebro caracterizada por predisposição contínua para gerar crises epilépticas e por consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição”. O uso dos termos “doença” ou “desordem” ainda é debatido (Fisher et al., 2014). A inclusão de outras condições associadas à epilepsia além das crises justifica-se, pois, para algumas pessoas com epilepsia, podem fazer parte da condição de epilepsia distúrbios no comportamento como problemas cognitivos entre e após crises. Esses pacientes podem também sofrer com o estigma, exclusão, restrições, superproteção e isolamento, que acabam fazendo parte da condição epiléptica, assim como pode haver consequências psicológicas para os familiares. (Fisher et al., 2005)

Para que seja diagnosticada a epilepsia, é preciso que ocorra pelo menos uma crise epiléptica não provocada, mas, como o estabelecimento do risco de novas crises é objeto de debate, muitas definições exigem pelo menos duas crises (Bromfield et al., 2006). Por exemplo,

depois de uma crise não provocada, o risco de uma nova crise é de 40-52%; com duas crises não-febris não provocadas, o risco de ter outra crise nos 4 anos seguintes é de 73% (intervalo de confiança de 95% de aproximadamente 60-90%). Por isso, a proposta mais recente da ILAE sugere as seguintes condições: (i) pelo menos 2 crises não provocadas (ou crises reflexas) ocorrendo espaçadas de >24 h; (ii) uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de crises adicionais de pelo menos 60% nos 10 anos seguintes; (iii) diagnóstico de uma síndrome epiléptica. (Fisher et al., 2014)

Uma crise sintomática aguda ocorre quando há um fator causador imediato para a crise epiléptica (p. ex., trauma, intoxicação por drogas, privação de sono, hipoglicemia, febre). Mesmo que essas crises aconteçam mais de uma vez, não se considera epilepsia quando não houver uma predisposição para gerar novas crises. Ainda de acordo com a definição de epilepsia da ILAE, também não é considerada epilepsia nos seguintes casos: quando há uma crise epiléptica em um cérebro normal, ou quando há predisposição, mas sem crises. A predisposição é uma alteração permanente no cérebro, que pode ser determinada, por exemplo, por histórico familiar ou por alterações epileptiformes no eletroencefalograma (EEG). Por outro lado, se ocorrer uma única crise epiléptica e houver predisposição para novas crises, considera-se epilepsia. (Fisher et al., 2005)

Convém apresentar aqui alguns termos relacionados a crises. Icto, do latim, *ictus*, golpe, pancada (Houaiss et al., 2001), é uma ocorrência neurológica repentina, como um AVC, desmaio ou crise epilética (Blume et al., 2001). Interictal refere-se a eventos que ocorrem entre crises, pré-ictal, antes da crise, e pós-ictal, após a crise.

A definição de crise epiléptica dada acima está em termos amplos porque, conforme a pesquisa avança, muda a compreensão sobre as consequências fisiopatológicas da crise. Outras definições enfatizam de formas diferentes os seguintes aspectos de uma crise, descritos nas seções 2.2.1, 2.2.2 e 2.2.3 (Fisher et al., 2005).

### **2.2.1 Natureza do início e término**

Com base no comportamento ou no EEG (nem sempre coincidentes), uma crise tem um início claro e um fim, que não costuma ser muito evidente. Isso ocorre porque os sintomas pós-ictais, cujo período pode ser de alguns segundos a algumas horas, podem se misturar com os do final da crise. Uma exceção é o *status epilepticus*, que é uma crise prolongada ou crises recorrentes (sem retorno ao nível basal de funcionamento do SNC) por pelo menos 30 min, mas na prática clínica o tratamento de *status epilepticus* é iniciado após 5-10 min de crise (Blume et al., 2001; Rengachary & Lin, 2004).

## 2.2.2 Manifestações clínicas

O problema de se especificar as manifestações clínicas é que as experiências subjetivas e objetivas são variadas, uma vez que elas dependem de vários fatores, como as regiões do cérebro afetadas no início da crise, o padrão de propagação, a maturidade do cérebro, outras doenças existentes, o ciclo sono-vigília e os medicamentos utilizados. Além disso, nas crises subclínicas, também chamadas de crises eletrográficas, nem o paciente nem o observador percebem qualquer alteração apesar de o traçado do EEG demonstrar um padrão de crise. No entanto, é possível que tenha ocorrido algum sinal ou sintoma sutil que não foi percebido.

Com relação às manifestações clínicas, as crises afetam pelo menos um dos seguintes aspectos (Blume et al., 2001):

- **Função sensorial.** Experiência perceptiva não causada por estímulo externo
  - Manifestação sensitiva elementar: envolvendo uma modalidade sensorial primária (sensações somatossensorial, auditiva, visual, olfatória, gustativa, epigástrica, cefálica, vestibular);
  - Sensações internas mais complexas (também chamadas de psíquicas, que é um termo a ser evitado porque pode ser dúbio): estado emocional (medo, exaltação, alegria, ansiedade, etc.), mnemônico (distorções positivas na memória, como na sensação falsa de familiaridade no *déjà vu*, ou distorções negativas, como na não familiaridade do *jamais vu*), alucinatório (p. ex., ouvir e ver alguém falando), ilusório (alteração na percepção de estímulos reais).
- **Função motora.** Envolve aumento ou diminuição da contração muscular
  - Fenômeno motor elementar: tônico, mioclônico, tônico-clônico, atônico (veja seção 2.3);
  - Automatismos: atividade motora aproximadamente coordenada e repetitiva. Geralmente ocorre comprometimento da consciência, é seguida de amnésia e lembra um movimento voluntário. As manifestações possíveis são: oroalimentar (lambida, mastigação, etc.); expressão facial sugerindo estado emocional; manual ou podal; gestual; hipercinético ou hipocinético (aumento ou diminuição da amplitude ou taxa de atividade motora); disfásico (comunicação prejudicada); dispráxico (incapacidade de realizar movimentos aprendidos); gelástico (surto de riso ou risadinha geralmente sem tom afetivo); dacrístico (surto de choro); vocal (emissão de sons); verbal (emissão de palavras).

- **Função cognitiva.** Percepção (relativo à informação sensorial), atenção, emoção, memória, função executiva (antecipação, seleção, monitoramento das consequências e iniciação de atividade motora, incluindo fala). Discognitivo é o termo que se refere ao distúrbio nessas componentes;
- **Função autonômica.** Sensação ou alteração relacionada com o SNA, incluindo funções cardiovascular, gastrointestinal, pupilar, sudorípara, vasomotora e termorregulatória.

Qualificações adicionais sobre a crise podem ser feitas, como fator provocativo, dependência do grau de consciência ou da fase do ciclo menstrual (catamenial), severidade, presença de pródromo (sensação que precede uma crise por até algumas horas; diferente de aura), fenômenos pós-ictais (como paralisia, amnésia, psicose e distúrbios discognitivos) e características espaciais e temporais. Os modificadores espaciais são a lateralidade (unilateral ou bilateral, simétrico ou assimétrico), parte do corpo envolvida e relação com o tronco, ou seja, axial (tronco e pescoço), proximal (de ombro ao pulso ou quadril ao tornozelo) ou distal (dedos, mãos ou pés). Com relação ao tempo, pode-se caracterizar a incidência (número de crises por unidade de tempo, regularidade dos intervalos entre eventos, agrupamento de crises) e duração (desde as manifestações iniciais, como auras, até o fim da atividade ictal). (Blume et al., 2001)

### 2.2.3 Sincronia neuronal aumentada

Este é o aspecto mais complicado da definição de crise epiléptica para se aplicar na prática, visto que a descarga elétrica só é visível em algumas situações específicas. Por exemplo, mesmo durante ou entre crises, o EEG de escalpo pode apresentar um traçado normal. Mas sem a inclusão deste critério, muitos outros eventos clínicos poderiam ser considerados crises epilépticas.

### 2.2.4 Classificações

Existem duas classificações complementares no estudo de epilepsia: a da epilepsia (diagnóstico) e das crises epilépticas. Não há correspondência um a um entre ambos, pois um indivíduo com determinada síndrome epiléptica pode apresentar mais de um tipo de crise, e um tipo particular de crise pode ser visto em várias síndromes epilépticas.

Além disso, não existe um modo único, rígido, completamente aceito e atemporal para fazer essas classificações. Contudo, as classificações são necessárias para fornecer um sistema de organização formal para a clínica e a pesquisa, de modo a facilitar a comunicação

entre médicos, pacientes e pesquisadores e, por conseguinte, auxiliar na descoberta de causas e na melhora de tratamentos.

A ILAE foi a entidade que propôs o primeiro sistema de terminologia padronizada para classificar crises e epilepsias em 1970. Hoje se utiliza a classificação de 1981 para crises epiléticas e a de 1989 para epilepsias (Engel & Berg, 2009), mas várias modificações posteriores foram sugeridas.

## 2.3 Classificação das crises de acordo com o modo de início

Com pequenas modificações da classificação mais atual da ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981), as crises podem ser classificadas em (Berg et al., 2010; Berg & Scheffer, 2011; Blume et al., 2001; Guilhoto, 2011):

### 1. Crise epilética generalizada (ou bilateral)

Crise que ocorre simultaneamente em ambos os hemisférios e que rapidamente envolve redes distribuídas bilateralmente. A crise generalizada não precisa afetar o córtex todo, pode incluir estruturas corticais e subcorticais e pode ser assimétrica. Elas podem ser classificadas em:

- Ausência: início repentino e final repentino; duração de alguns segundos a meio minuto; interrupção de qualquer atividade; olhar vazio e possivelmente rotação dos olhos para cima:
  - Típica
  - Atípica
  - Ausência com características especiais
    - Ausência mioclônica
    - Mioclonia palpebral
- Mioclônica: contração repentina e breve (menos de 100 ms) de músculos de topografia variável:
  - Mioclônica
  - Mioclônica-atônica
  - Mioclônica-tônica
- Clônica: sinônimo de mioclonia rítmica; mioclonia com repetição regular e prolongada dos mesmos grupos musculares em uma frequência de aproximadamente 2-3 Hz.
- Tônica: aumento na contração muscular por alguns segundos ou minutos.

- Tônico-clônica: fases tônica e clônica sequencialmente em qualquer combinação.
- Atônica: repentina perda ou diminuição do tônus muscular por 1-2 s, sem aparente evento mioclônico ou tônico precedente, podendo envolver cabeça, tronco, mandíbula ou membros.

## 2. Crise epiléptica focal (ou parcial)

Crise que se origina em redes limitadas a um hemisfério. A crise focal pode ser bem localizada ou mais distribuída e pode se iniciar em estruturas subcorticais. Cada tipo de crise focal tem um local de início e um padrão de propagação preferencial, podendo envolver também o hemisfério contralateral. Apesar disso, mais de uma rede pode estar envolvida e consequentemente mais de um tipo de crise.

Aconselha-se não mais subdividir as crises focais em simples e complexas por causa da imprecisão desses termos, que gera mau uso e equívocos. Em vez disso, devido à falta de informação suficiente para criar uma classificação científica, sugerem-se os seguintes descritores:

- Sem comprometimento da consciência (corresponde aproximadamente à classificação antiga de “crise parcial simples”):
  - Com componentes observáveis motores ou autonômicos: sugere-se dizer neste caso “crise focal motora” ou “autonômica”, dependendo da manifestação;
  - Com fenômenos subjetivos sensoriais ou psíquicos apenas: corresponde ao conceito de “aura”; pode preceder uma crise observável.
- Com comprometimento da consciência: pode-se utilizar também o termo “discognitivo” (corresponde aproximadamente ao conceito de “crise parcial complexa”).
- Evoluindo para uma crise convulsiva bilateral, que envolve componentes tônicos, clônicos ou tônicos e clônicos (corresponde ao termo “crise secundariamente generalizada”).

Por causa da importância no tratamento de pacientes, as crises focais podem ser caracterizadas de acordo com outros aspectos, como manifestação, localização e progressão de eventos ictais.

Nesse contexto, consciência de um paciente se refere ao seu nível de alerta durante o período em questão ou capacidade de resposta voluntária a um estímulo aplicado externamente. Por exemplo, como resultado de uma parálise, afasia ou apraxia temporária, uma pessoa estará com nível de alerta normal, mas não responderá. Contudo, poderá reportar os eventos que ocorreram durante a crise, inclusive sua incapacidade de responder por meio

de movimentos ou da fala. (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)

### 3. Desconhecida

As crises são desconhecidas quando não há conhecimento suficiente para classificá-la como generalizada ou focal.

- Espasmos epilépticos: repentina flexão, extensão ou ambos de forma repentina de músculos proximais e do tronco, com duração em torno de 1 s.

Caso a crise não possa ser claramente classificada em uma das categorias acima, ela deve ser considerada como “não-classificada” até que mais informações permitam seu diagnóstico preciso.

## 2.4 Classificação das epilepsias

As epilepsias podem ser separadas de diferentes formas em classes. Embora a classificação de epilepsias de 1989 feita pela ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) seja amplamente aceita e usada universalmente, existem muitos problemas relacionados a ela. Essa classificação tem mais de 20 anos, não inclui muitas síndromes reconhecidas, possui algumas dicotomias artificiais (condições generalizadas ou localização-relacionadas, e sintomáticas ou idiopáticas), usa o termo “criptogênico” de forma ambígua, assume semelhanças e diferenças que não existem e ignora algumas que existem (Engel & Berg, 2009). Desde 1997 a ILAE tem trabalhado para rever esse sistema de classificação, mas nenhum novo foi aceito. Neste trabalho utilizaremos as modificações propostas mais recentemente.

Nas seções 2.4.1 e 2.4.2 abaixo, as epilepsias são separadas respectivamente de acordo com etiologia (causa) e doenças ou síndromes (Berg et al., 2010; Guilhoto, 2011).

### 2.4.1 Etiologia

Para classificar as epilepsias de acordo com a causa, comumente se utilizam os termos epilepsia idiopática (possivelmente causa genética e geralmente com características clínicas específicas), sintomática (secundária a um distúrbio conhecido ou presumido no cérebro, seja uma lesão, seja um problema metabólico) e criptogênica (assume-se que há uma lesão, mas que é difícil ou impossível de ser detectada). Mais recentemente, em vez desses

termos, foram escolhidas as seguintes expressões respectivamente (Berg et al. 2010; Berg & Scheffer, 2011; Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989; Guilhoto, 2011):

### 1. Epilepsia genética

Segundo o melhor entendimento, tipo de epilepsia que é resultado direto de defeito genético conhecido ou suposto (mesmo se fatores ambientais contribuem para a expressão da doença), sendo as crises o sintoma principal. A maior parte dos casos responde bem ao tratamento com medicamentos anticonvulsivantes e, após o diagnóstico, é possível prever com relativa certeza se as crises serão controladas com medicamentos.

### 2. Epilepsia estrutural/metabólica

Condição ou doença estrutural ou metabólica distinta é a causa da epilepsia. Embora a epilepsia estrutural/metabólica possa ter origem genética (como muitas malformações), há uma enfermidade entre o defeito genético e a epilepsia. A lesão estrutural pode ser congênita, como as malformações do desenvolvimento cortical, ou adquirida, como tumor, AVC (acidente vascular cerebral), desordens cerebrovasculares (malformação vascular, aneurisma cerebral), trauma e infecção cerebral. Importantes fatores de risco em países mais pobres são infecções parasitárias, como malária e neurocisticercose, e traumatismo craniano, o qual pode ser responsável por até 10% de todos os casos de epilepsia. Em idade mais avançada, AVC é responsável por até 50% dos casos, e em torno de 15% das pessoas que sofreram AVC irão desenvolver crises epiléticas (WHO, 2005).

### 3. Desconhecida

Classificação neutra no caso de não se conhecer a causa da epilepsia, que é caso de até 40% dos pacientes, mas esse número tem diminuído rapidamente devido aos avanços na neuroimagem, especialmente IRM (imagem por ressonância magnética).

Pretende-se substituir futuramente os termos “genético” e “estrutural-metabólico” por características mais precisas, uma vez que, por exemplo, fatores genéticos podem gerar alterações estruturais.

O problema com o termo “idiopático” ocorreu devido ao mau uso da palavra, que significa *sui generis*, ou seja, sem semelhança com nenhum outro, pois vem do grego *idios*, “próprio, particular, peculiar” e *pathe*, “sofrimento, mal, doença, dor” (Houaiss et al., 2001). Contudo, no restante da Medicina tem o sentido de causa desconhecida, sendo por isso geralmente utilizado com esse significado (Engel & Berg, 2009). A rigor, epilepsia idiopática é

uma síndrome que é somente epilepsia, sem lesão estrutural subjacente ou outros sinais ou sintomas subjacentes, e acredita-se que tenha causas genéticas. (Engel, 2001)

A insatisfação com a palavra “criptogênico” ocorreu por causa da imprecisão em sua definição. Em seu lugar, prefere-se utilizar a expressão “síndrome epiléptica provavelmente sintomática”, isto é, provável síndrome sintomática mas sem causa identificada. Ainda são aceitos os termos idiopático, criptogênico e sintomático, embora se evite separar todas as epilepsias em classes definidas por eles. (Engel, 2001)

## **2.4.2 Síndromes ou doenças**

Originalmente, síndrome epiléptica seria um complexo de sinais e sintomas que definem uma condição única de epilepsia; e doença epiléptica seria uma condição patológica com etiologia específica e bem definida (Engel, 2001). Contudo, por causa da inconsistência no uso de “doença” e “síndrome” em Medicina, o ILAE decidiu não distinguir esses termos com relação à epilepsia, aceitando seu uso de acordo com o contexto e costume, com exceção da palavra “síndrome” em “síndrome eletroclínica”.

As epilepsias podem ser classificadas deste modo (Berg et al., 2010; Guilhoto, 2011):

### **1. Síndrome eletroclínica**

Síndrome eletroclínica é um conjunto complexo de características eletroclínicas e sintomas que definem uma desordem clínica distinta e reconhecível. A partir do diagnóstico, as implicações para o tratamento e prognóstico são importantes. Por isso, essas síndromes são frequentemente investigadas do ponto de vista genético, neuropsicológico e de neuroimagem. Alguns dos atributos que tornam as síndromes eletroclínicas identificáveis e permitem um diagnóstico específico são: idade típica de início de crises, características particulares do EEG e tipo de crises.

Para as síndromes eletroclínicas, não se aplicam os conceitos de epilepsia generalizada e focal. Com isso, separa-se a crise epiléptica, que pode ser generalizada ou focal, da patologia que a produziu. Dois exemplos que corroboram essa decisão são a síndrome de West, em que as lesões são focais, mas os espasmos generalizados, e a síndrome de Dravet, em que as crises são focais, mas a doença é genética e difusa.

Organizando as síndromes eletroclínicas de acordo com a idade de início (não reflete a etiologia), temos:

- Período neonatal (até aproximadamente 1 mês de idade)
  - Epilepsia familiar neonatal benigna

- Encefalopatia mioclônica precoce
- Síndrome de Ohtahara
- Lactente (até aproximadamente 1 ano)
  - Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
  - Síndrome de West
  - Epilepsia mioclônica do lactente
  - Epilepsia benigna do lactente
  - Epilepsia familiar benigna do lactente
  - Síndrome de Dravet
  - Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos
- Infância (de 1 a 12 anos)
  - Crises febris *plus* (podem começar no lactente)
  - Síndrome de Panayiotopoulos
  - Epilepsia mioclônica com crises atônicas (anteriormente astáticas)
  - Epilepsia benigna com espículas centrotemporais
  - Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante
  - Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
  - Epilepsia com ausências mioclônicas
  - Síndrome de Lennox-Gastaut
  - Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante sono lento
  - Síndrome de Landau-Kleffner
  - Epilepsia ausência da infância
- Adolescência (de 12 a 18 anos) – Adulto (mais do que 18 anos)
  - Epilepsia ausência juvenil
  - Epilepsia mioclônica juvenil
  - Epilepsia apenas com crises generalizadas tônico-clônicas
  - Epilepsias mioclônicas progressivas
  - Epilepsia autossômica dominante com características auditivas
  - Outras epilepsias familiares do lobo temporal
- Relação menos específica com idade
  - Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à vida adulta)
  - Epilepsias reflexas

Embora se aconselhe evitar o termo “benigno”, ele foi mantido no nome das epilepsias. Esse termo é ilusório para médicos, pacientes e familiares, pois a noção dos riscos

pode ser reduzida, apesar de a epilepsia ter muitas comorbidades associadas como problemas cognitivos, comportamentais e psiquiátricos e pode até causar morte súbita. Portanto, a sugestão é substituir “benigno” pela característica que é qualificada na epilepsia. Por exemplo, no caso da síndrome considerada “benigna” devido à alta probabilidade de remissão espontânea em uma idade previsível, aconselha-se usar o termo “autolimitada”; e se responder bem ao tratamento com remédios, “farmacorresponsiva”.

## 2. Constelações distintas

São formas de epilepsia que não são exatamente síndromes eletroclínicas (há discordância entre os especialistas sobre considerar síndrome ou não), mas são significantes do ponto de vista de diagnóstico, com implicações no tratamento clínico, especialmente cirurgia. Idade de início de crises não parece ser uma característica determinante.

As constelações distintas são:

- Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo;
- Síndrome de Rasmussen;
- Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico;
- Epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia;
- Epilepsias que não se enquadram nas categorias acima podem ser primeiramente distinguidas de acordo com a presença ou ausência de condição estrutural ou metabólica conhecida (causa presumida) e, em seguida, com base no principal modo de início da crise (generalizada ou focal).

## 3. Epilepsia não-sindrômica com causa estrutural ou metabólica

Epilepsias secundárias a condições estruturais ou metabólicas específicas, mas que, de acordo com o que se conhece, não há informações para classificá-las como síndromes ou constelações. Muitas delas eram classificadas como “epilepsias sintomáticas focais” e diferenciadas de acordo com sua localização. Aconselha-se retirar a ênfase na localização e colocar na causa, como alterando de “epilepsia de lobo temporal sintomática” para “epilepsia com crises focais secundárias a displasia cortical no lobo temporal”. Isso deve ser feito, pois não se acredita que a localização seja o fator mais importante para entender a causa e prognóstico dessas epilepsias.

Algumas das epilepsias não-sindrômicas com causa estrutural ou metabólica são:

- Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.)
- Síndromes neurocutâneas (complexo da esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc.)
- Tumor

- Infecção
- Trauma
- Angioma
- Insultos perinatais
- Acidente vascular cerebral

#### 4. Epilepsia de causa desconhecida

Similar à epilepsia criptogênica. As epilepsias de causa desconhecida correspondem a pelo menos um terço de todas as epilepsias.

#### 5. Condições com crises epiléticas que tradicionalmente não são diagnosticadas como uma forma de epilepsia por si só

- Crises neonatais benignas
- Crises febris

### **2.4.3 Outras características**

Aspectos adicionais podem ser utilizados para qualificar as síndromes e os pacientes, como: evolução natural da doença (idade de início das crises, tipo de crise, antecedentes e consequências motores, sensoriais e cognitivos), causa específica se for conhecida, aspectos da lesão caso exista, aspectos ictais e interictais do EEG, fatores desencadeadores de crise, tipo de crise, padrões da crise durante o sono, achados de neuroimagem estrutural, resposta a medicamentos. No diagnóstico, todas essas caracterizações fazem parte da avaliação do paciente, com as quais podem ser feitas inferências, por exemplo, sobre a resposta a medicamentos e o desenvolvimento cognitivo.

Outro conceito utilizado é o de encefalopatia epilética. Nesta condição, a atividade epilética contribui para grave deterioração cognitiva e comportamental acima do que seria esperado somente pela doença subjacente (p. ex., malformação cortical), e esse dano pode piorar com o tempo. Por isso, é possível que a cognição e o comportamento melhorem com a supressão da atividade epilética.

Encefalopatia epilética é aplicada tanto a indivíduos quanto a epilepsias. No caso de uma epilepsia, ela pode ser classificada como encefalopatia, mas não significa que todos os indivíduos apresentarão encefalopatia apesar de o risco ser grande. Além disso, um indivíduo não precisa ter uma epilepsia classificada como encefalopatia epilética para apresentar um progresso encefalopático.

As encefalopatias epilépticas costumam ser farmacorresistentes, podem apresentar severidades diferentes e podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum e mais grave no lactente e início da infância. As causas da encefalopatia em geral não são conhecidas, podendo ser o resultado da causa subjacente, do processo epiléptico ou uma combinação de ambos.

## 2.5 Método de diagnóstico

A ILAE propõe um esquema de diagnóstico que consiste de cinco níveis ou eixos, com o objetivo de fornecer uma descrição padronizada de pacientes e facilitar o tratamento e possíveis estudos. Os eixos são flexíveis de modo a favorecer atualizações periódicas, pois na prática não se pode sempre atribuir uma síndrome específica a alguns pacientes, e os tipos de crises e síndromes mudam conforme novo conhecimento é adicionado. (Engel, 2001)

O Eixo 1 se refere à descrição da fenomenologia ictal com base em um glossário padronizado, como em Blume et al. (2001). Alguns termos desse glossário estão na seção 2.2.2. Deve ser feito um relato de sinais e sintomas dos períodos ictal e pós-ictal, com o grau de detalhe necessário para a clínica ou pesquisa. Não se espera uma descrição da etiologia, anatomia ou mecanismos da crise.

Com a avaliação fenomenológica da crise, chega-se ao Eixo 2, que considera os tipos de crises apresentados pelo paciente. As crises devem ser relatadas a partir de uma lista de tipos de crises aceitos, como a lista da seção 2.3. Se disponível e apropriado, pode-se especificar a localização no cérebro e o estímulo causador de crise reflexa.

A definição do tipo de crise é importante para o diagnóstico da síndrome, que é o Eixo 3, pois certos tipos de crise podem ser típicos de uma síndrome ou podem excluir a possibilidade de algumas síndromes. A síndrome deve advir de uma lista de síndromes aceitas, como a lista da seção 2.4.2. Além disso, para se estabelecer o diagnóstico correto existem vários outros fatores, como os listados na seção 2.4.3, porém nem sempre será possível apontar uma síndrome como diagnóstico.

O Eixo 4 especifica a etiologia caso seja conhecida, que pode ser uma doença associada com crises epilépticas (como malformações do desenvolvimento cortical, tumores, lesão isquêmica pré-natal ou perinatal), defeitos genéticos ou um substrato patológico específico (como nas epilepsias focais sintomáticas). Uma lista de doenças frequentemente associadas com crises epilépticas ou síndromes epilépticas pode ser obtida em Engel (2001).

O Eixo 5 é opcional e se refere ao grau de limitação causado pela epilepsia, que pode ser derivado de uma classificação de comprometimento como a Classificação Internacional de Funcionamento, Invalidez e Saúde ICF da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health*), de 22 de maio de 2001. A limitação pode ocorrer em muitos âmbitos, como motor, sensorial, cognitivo e social.

Apesar de o esquema com cinco eixos promover uma abordagem clínica lógica, nem sempre é possível descrevê-los todos completamente, devido à peculiaridade do caso ou à ausência de pessoal especializado ou de equipamento. Todavia, quanto mais informações forem coletadas, melhores serão o prognóstico e o tratamento.

Com relação aos aparelhos, nem todos os países os possuem, como tomografia computadorizada, presente em aproximadamente 85% dos países, IRM em 70%, EEG em 90% e monitoramento de longo prazo de vídeo-EEG (também chamado de telemetria) em 50%. No entanto, esses números não indicam quantas pessoas de fato os utilizam quando precisam, nem se são utilizados adequadamente. A maioria das tecnologias novas, por exemplo, está disponível em muitos países, mas está concentrada em poucos centros ou em cidades grandes. (WHO, 2005)

## **2.6 Incidência, tratamento e morbidade**

As causas da epilepsia dependem da idade do paciente e do tipo de crise. As principais são trauma, infecções do SNC, fatores de risco pré-natal e perinatal, desordens cerebrovasculares, fatores genéticos e tumores. Como as quatro primeiras razões são evitáveis, é possível diminuir consideravelmente a incidência (número de novos casos) da epilepsia tomando medidas multidisciplinares, como combater os fatores de risco (p. ex., infecções, acidentes de trânsito e problemas no cuidado perinatal) e oferecer proteção específica (p. ex., vacinação). No entanto, em 30-60% dos casos de epilepsias, a causa não pode ser identificada. (WHO, 2005)

A incidência anual de epilepsia é de 24-53 por 100.000 pessoas em países desenvolvidos e de 73-190 por 100.000 pessoas em países em desenvolvimento. A taxa maior no segundo caso se deve provavelmente a parasitoses (especialmente neurocisticercose), HIV e trauma. (Burneo et al., 2005; WHO, 2005)

Os objetivos do tratamento são evitar que novas crises possam levar a comorbidades adicionais ou à mortalidade, e manter um estilo de vida normal, idealmente sem crises e com a

capacidade funcional do paciente restaurada. Caso as crises sejam provocadas por fatores externos (p. ex., privação de sono, consumo de álcool), como é a situação da minoria dos pacientes, eles deverão ser evitados. Para o restante, além de apoio psicológico e social, o tratamento consiste em farmacoterapia, presente em 75% dos países (em aproximadamente 65% deles, o medicamento é fornecido gratuitamente). Se as drogas antiepilépticas (DAEs) não fizerem efeito, estratégias não-farmacológicas são utilizadas. (Sander, 2004; WHO, 2005)

Epilepsia é considerada “resolvida” para indivíduos que tinham uma síndrome epiléptica dependente da idade e passaram da idade da aplicação do diagnóstico, ou para aqueles que não tiveram crises nos últimos 10 anos e pelo menos nos últimos 5 anos não tomam medicamentos. Quando a epilepsia está “resolvida”, a pessoa não possui mais epilepsia, mas a desordem pode retornar. Esse termo não é necessariamente idêntico a “remissão” (que não implica na ausência da doença) ou “cura” (quando o risco para novas crises é semelhante ao da população não afetada). O uso dessas definições na prática pode variar de acordo com o contexto ou o propósito. (Fisher et al., 2014)

As primeiras DAEs utilizadas foram brometos em 1856, fenobarbital em 1912 (atualmente ainda é o medicamento mais usado) e fenitoína em 1938. Pelo menos em torno de 90% dos países têm acesso a fenobarbital (custo mediano para a dose diária definida<sup>1</sup> de USD\$0,14), carbamazepina (custo mediano 11 vezes maior), fenitoína (custo mediano 3 vezes maior) e ácido valproico (custo mediano 16 vezes maior). Nos países de baixa renda, o custo com essas drogas é em torno de 3 vezes maior do que em países de alta renda. Desde o final da década de 1980, novas DAEs foram desenvolvidas, mas não há evidências de que são mais eficazes do que as DAEs mais antigas. (WHO, 2005)

Quando um paciente é diagnosticado com epilepsia, receita-se uma DAE específica de acordo com sua epilepsia, idade, sexo, existência de outras doenças e outras medicações. Dependendo da síndrome epiléptica, o tratamento pode ser interrompido se o paciente entrar em remissão, especialmente crianças; sugere-se um período de espera de pelo menos 2 anos em adultos (Specchio & Beghi, 2004). Mas se uma DAE em monoterapia não funcionar, testa-se outra e, caso também falhe, inicia-se politerapia (combinação de mais de uma DAE). O tratamento com DAE em combinação ou não costuma ser eficaz em 60-70% dos casos, e pode ser barato: estima-se que o custo direto com fenobarbital para tratar um paciente pode ser tão baixo quanto USD\$2,60/ano. (Kwan & Brodie, 2004; Kwan & Sander, 2004; Sander, 2004)

O problema é que ainda não se sabe como melhor combinar as DAEs em politerapia caso a monoterapia falhe, nem quais são os mecanismos de ação de algumas drogas. Isso

---

<sup>1</sup> Dose diária definida (DDD) é a dose média diária de manutenção para um medicamento usado com sua

ocorre porque as DAEs diferem em vários aspectos, como eficiência contra cada tipo de crise, efeitos colaterais, interação medicamentosa e facilidade de uso. De qualquer forma, é fundamental que se realize o tratamento, pois, se não forem medicadas, 40-50% das pessoas que têm uma crise não provocada terá uma nova crise em até dois anos (Berg, 2008). Embora haja vários preditores para recorrência, controle, remissão e tratabilidade, os mais importantes são o diagnóstico da síndrome e a resposta à primeira DAE adequadamente utilizada. Quando o tratamento medicamentoso não funciona, ou seja, quando a epilepsia é refratária a medicamentos, aconselham-se estratégias não farmacológicas, como cirurgia, estimulação de nervo vago (ENV) e dieta cetogênica. (Sander, 2004; WHO, 2005)

A dieta cetogênica foi desenvolvida na década de 1920 e é usada de forma eficaz principalmente em crianças com epilepsia que não respondem ao tratamento com medicamentos. Ela se baseia em uma dieta com mesmo conteúdo calórico que uma dieta normal, mas com alto teor de gordura, baixo teor de carboidrato e quantidade adequada de proteína. (Lutas & Yellen, 2013)

A ENV para tratamento de epilepsia foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA em 1997 e não elimina completamente as crises (reduz em aproximadamente 50%). Apesar de não serem conhecidos os mecanismos neurobiológicos da ENV na epilepsia, mais de 60 mil pacientes já fizeram uso desse equipamento. Ele pode ser utilizado em pacientes que não são candidatos à cirurgia (p. ex., por haver múltiplas origens para a crise ou quando o foco epiléptico está próximo do córtex eloquente) ou para os quais ela falhou. A ENV consiste de um gerador de pulso instalado na parte superior esquerda do peito que estimula eletricamente o nervo vago no lado esquerdo do pescoço por 30-90 s seguido de um período de 5 min desligado. (Bonaz et al., 2013; Englot et al., 2011)

De todos os modos de tratamento possíveis, a cirurgia é a única terapia capaz de curar a epilepsia; o restante consegue apenas controlar as crises. O aumento significativo na realização de cirurgias em epilepsia na segunda metade do século XIX se deve ao advento de novas técnicas de neuroimagem, em especial IRM, PET (*Positron Emission Tomography*) e SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*). Com elas, lesões cerebrais epileptogênicas puderam ser identificadas de forma não-invasiva, como esclerose hipocampal e malformações do desenvolvimento cortical. (WHO, 2005)

Estima-se que 25-50% das pessoas com epilepsia refratária sejam candidatas à cirurgia, ou seja, em torno de 10-15% das pessoas com epilepsia (Meinardi et al., 2001). Um problema é o conceito errôneo de que a cirurgia deve ser o último recurso após testar todas as DAEs disponíveis. Elas são tão numerosas que levaria praticamente a vida inteira para se

testar todas as combinações possíveis. Essa concepção a respeito da cirurgia é um dos motivos pelos quais aproximadamente 2% dos pacientes candidatos à cirurgia nos EUA são de fato operados (Wiebe et al., 2001).

Por isso têm sido formuladas diretrizes para trocar tentativas com fármacos por intervenção cirúrgica. Nesse sentido, foi criado o conceito de síndromes epiléticas cirurgicamente remediáveis, que são condições bem definidas, de fisiopatologia e história natural conhecidas, com prognóstico ruim para tratamento com DAE e bons resultados com relação ao tratamento cirúrgico. Fazem parte das síndromes cirurgicamente remediáveis a epilepsia de lobo temporal mesial e epilepsias devido a lesões focais. Nesses casos, 60-90% dos pacientes ficam livres das crises. Complicações como infecções e déficits neurológicos não esperados ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes. Para epilepsias extratemporais, o resultado costuma ser pior, com no máximo 50% dos pacientes livres de crises. (Engel, 1996; Téllez-Zenteno et al., 2005; Wiebe et al., 2001; WHO, 2005; Yoon et al., 2003)

Como a meta da cirurgia é remover quantidade suficiente de tecido neuronal para eliminar as crises, a avaliação pré-cirúrgica deve identificar a área do cérebro responsável pela geração das crises. Além disso, deve ser demonstrado que, se ela for removida, não será criado déficit neurológico ou cognitivo não tolerável. Não há consenso sobre como se deve fazer a avaliação pré-cirúrgica, mas os testes envolvem EEG não-invasivo ou invasivo, vídeo-EEG, IRM, SPECT ictal, PET interictal e exames neuropsicológicos. (Engel, 1996; Horky & Treves, 2011)

A importância do tratamento em epilepsia pode ser constatada com a observação de que em países desenvolvidos o risco de morte de pessoas com epilepsia é 2-3 vezes maior que o da população geral, devido à causa da epilepsia (p. ex., tumor cerebral, doença cerebrovascular e encefalites), à epilepsia em si (p. ex., suicídio, resultado do tratamento, acidentes, *status epilepticus* e SUDEP) ou a motivos não relacionados (p. ex., pneumonia e infarto do miocárdio). Causas frequentes de mortes são: pneumonia, especialmente em idosos, neoplasias em geral e doenças cerebrovasculares; suicídios, acidentes e infarto do miocárdio têm baixa contribuição. Outras causas importantes são morte súbita inesperada e inexplicável em epilepsia (SUDEP: *sudden unexpected, unexplained death in epilepsy*), que causa 2-18% das mortes em epilepsia, e *status epilepticus*, que causa até 13% das mortes. (Forsgren et al., 2005; Gaitatzis & Sander, 2004; Lhatoo & Sander, 2005)

## 2.7 Atividade epileptiforme

Talvez todas as formas de epilepsia se desenvolvam por um período de tempo. A partir de um momento inicial, devido a um problema no desenvolvimento ou a um insulto específico, o cérebro deixa de ter um funcionamento normal e passa para um estado hiperexcitável, gerando crises espontâneas e recorrentes. Esse processo é chamado de epileptogênese e, se fosse bem compreendido, possibilitaria uma intervenção clínica para evitar o desenvolvimento de epilepsia em pessoas que tivessem esse risco. (Engel & Pedley, 2008)

As atividades epileptiformes ictais e interictais podem ser resultado de transmissão sináptica excitatória aumentada, transmissão inibitória diminuída ou alteração nos canais iônicos ou nas concentrações iônicas intra- e extracelulares favorecendo a despolarização da membrana. A excitabilidade neuronal pode ser modificada por mecanismos intrínsecos (ou neuronais), extrínsecos (ou extraneuronais) ou pela organização da rede. (Bromfield et al., 2006; Engel & Pedley, 2008)

Os fatores intrínsecos atuam dentro do neurônio. Eles podem ser o tipo, número e distribuição dos canais iônicos; alteração bioquímica dos receptores (p. ex., uma modificação em certos receptores pode aumentar a permeabilidade a íons de cálcio, aumentando a excitabilidade); ativação de sistemas de segundos mensageiros (moléculas sinalizadoras intracelulares, que retransmitem sinais de receptores na superfície celular a moléculas dentro da célula); modulação da expressão genética (p. ex., na codificação de proteínas receptoras). (Bromfield et al., 2006)

Por outro lado, os fatores extrínsecos advêm de outras células (p. ex., neurônios vizinhos, células da glia e células endoteliais, que recobrem o interior dos vasos sanguíneos) e do espaço extracelular. Esses fatores são mudanças na concentração iônica extracelular, reorganização de sinapses e modulação do metabolismo de neurotransmissores por células da glia. (Bromfield et al., 2006)

O terceiro fator é a organização da rede de neurônios. Mudanças no funcionamento de algumas células em um circuito podem afetar de maneira expressiva tanto neurônios próximos quanto distantes. Por exemplo, a excitabilidade de um conjunto de neurônios pode ser aumentada pelo aumento de conexões excitatórias, pela diminuição de conexões inibitórias ou, de forma mais indireta, pela diminuição de atividade excitatória nas conexões com neurônios inibitórios pré-sinápticos. (Bromfield et al., 2006)

### 2.7.1 Atividade epileptiforme interictal e crises focais

Com relação ao tempo total de vida, os pacientes estão quase sempre no estado interictal, ou seja, não estão tendo crises. Estas são nocivas para o cérebro, especialmente se forem prolongadas ou frequentes. Contudo, é difícil avaliar seu efeito em longo prazo, uma vez que nem sempre é possível separar os efeitos da epilepsia em si, outras doenças cerebrais, fatores psicológicos e sociais, e toxicidade das DAEs. (Engel & Pedley, 2008)

Algumas vezes os disparos sincronizados da atividade interictal não ficam restritos no tempo ou espaço, dando origem a uma crise. Ainda é limitado o conhecimento atual sobre como e por que um paciente passa do estado interictal para ictal, mas há fatores ambientais e fisiológicos que aumentam sua probabilidade de ocorrência dependendo da epilepsia, como estresse, febre e privação de sono. Na maior parte dos casos, não se compreende bem como esses fatores influenciam a combinação dos efeitos inibitórios e excitatórios que levam à hiperexcitabilidade no nível celular. (Engel & Pedley, 2008)

A fisiopatologia das crises epiléticas focais e generalizadas é diferente. Na epilepsia focal, acredita-se que, após uma lesão cerebral, surgem áreas hiperexcitáveis associadas à reorganização sináptica ou à modificação nas propriedades celulares. Algumas regiões são muito mais vulneráveis do que outras, sendo um exemplo especial as estruturas límbicas no lobo temporal mesial (p. ex., hipocampo, regiões para-hipocampais e córtex entorrinal). Dentro dessas áreas, através de mecanismos pouco esclarecidos, neurônios sofrem despolarizações síncronas e paroxísticas (repentinamente) e disparam trens de potencial de ação. Em seguida, surge um período de inibição. (Bromfield et al., 2006; Engel & Pedley, 2008; Kandel et al., 2000)

Essa atividade elétrica epileptiforme pode ser medida através de eletrodos extracelulares (medem potenciais de ação de neurônios próximos), de eletrodos intracelulares e de EEG de superfície. A Figura 2.1 mostra essas possibilidades de medição para o caso de atividade epileptiforme. Quando há atividade elétrica sincronizada de um número suficiente de neurônios no período entre crises, observa-se no EEG de superfície a atividade epileptiforme interictal (p. ex., espícula ou onda aguda). Cada neurônio dentro do foco da crise tem uma resposta elétrica estereotipada e sincronizada chamada desvio paroxístico de despolarização (PDS: *paroxysmal depolarizing shift*): despolarização repentina, grande (20-40 mV) e sustentada (50-200 ms), que resulta em um disparo de um trem de potenciais de ação, seguida de uma rápida repolarização e um período prolongado de hiperpolarização. O PDS pode ser visto como uma resposta anômala a um impulso excitatório, pois se assemelha à resposta normal de um neurônio piramidal típico a um impulso do mesmo tipo, mas não se observa PDS na maior parte dos neurônios. (Bromfield et al., 2006; Kandel et al., 2000)

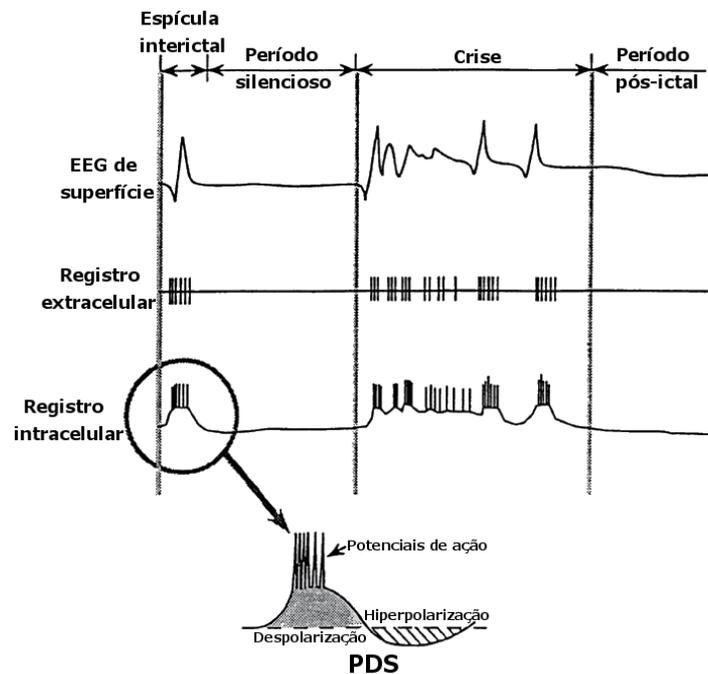


Figura 2.1: Eventos intra- e extracelulares do desvio paroxístico de despolarização (PDS). A forma do PDS depende de uma dinâmica específica dos fluxos iônicos de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$ , e de impulsos pré-sinápticos excitatórios e inibitórios. Figura modificada de Bromfield et al. (2006), Cap. 1, Slide 23.

A hiperpolarização ao final da atividade interictal restringe a atividade anormal ao foco da crise e é dependente de interneurônios inibitórios, cuja morfologia e conectividade são bastante complexas. Caso essa inibição circundante seja superada, a despolarização persiste por segundos ou minutos, e os neurônios do foco da crise começam a disparar potenciais de ação de alta frequência, iniciando uma crise focal. (Kandel et al., 2000)

Vários fatores contribuem para a quebra da inibição, como falhas na liberação ou nos receptores de GABA, mudanças crônicas na estrutura dendrítica, densidade de receptores ou canais, e íons extracelulares. A atividade ictal pode se propagar para áreas próximas através de conexões corticais locais, ou mais distantes por vias de associação mais longas, como o corpo caloso e vias tálamo-corticais (Bromfield et al., 2006). Durante a propagação da crise, que pode levar segundos ou minutos, o paciente pode sentir uma aura ou pode haver sintomas clínicos. Quando ambos os hemisférios são envolvidos, principalmente via projeções do tálamo, a crise passa a ser secundariamente generalizada e há a perda de consciência (Kandel et al., 2000).

Os recursos relacionados com a contenção e término das crises, além de diversos, são provavelmente diferentes entre si (Engel & Pedley, 2008). O que se sabe é que o final da crise não ocorre por exaustão metabólica (Kandel et al., 2000).

### **2.7.2 Crises generalizadas**

Em crises generalizadas, esse conjunto de processos anômalos parece começar simultaneamente em áreas difusas do cérebro. Isso pode se confundir com uma crise parcial que se espalha rapidamente em uma crise secundariamente generalizada, mas os mecanismos celulares são diferentes. Além disso, são diversas as manifestações e causas das crises generalizadas e das epilepsias associadas, que em grande parte estão relacionadas com alterações genéticas. (Kandel et al., 2000)

Diferentemente das crises secundariamente generalizadas, as crises generalizadas não são precedidas por auras ou seguidas de sintomas pós-ictais. O padrão ictal do EEG envolve todas as partes do cérebro simultaneamente e é precedido e sucedido por atividade normal de base. Além disso, as crises generalizadas parecem surgir da atividade do tálamo e de circuitos tálamo-corticais, possivelmente em combinação com uma hiperexcitabilidade cortical difusa. O tálamo está envolvido porque está estreitamente conectado com o córtex e por causa de suas propriedades intrínsecas (e de estruturas associadas) para gerar ritmos sincronizados. (Engel & Pedley, 2008; Kandel et al., 2000)

### **2.7.3 Conceito de zonas corticais na avaliação pré-cirúrgica**

A Figura 2.2 mostra todas as zonas corticais definidas abaixo para um paciente hipotético com epilepsia focal.

Zona epileptogênica é a área total do cérebro necessária e suficiente para gerar crises e que deve ser removida para acabar com as crises. Essa é a região que é visada na cirurgia. (Engel & Pedley, 2008; Wyllie et al., 2012)

Zona irritativa é a área do córtex que gera atividade epileptiforme interictal, que pode ser delimitada através de EEG, MEG e EEG-RMf (medida simultânea de EEG e ressonância magnética funcional). Ela costuma ser maior do que a zona epileptogênica. Frequentemente diferente dela é a zona de início ictal, que é a região cortical que dá início às crises e quase sempre é localizada com o EEG de escopo ou invasivo. A zona de início ictal geralmente está contida dentro da zona epileptogênica. Ainda não se sabe se uma espícula interictal reflete mecanismos que desencadeiam as crises, se é um marcador de mecanismos inibitórios que

mantêm o estado interictal, ou se é simplesmente um epifenômeno que não está relacionado diretamente com a crise. Em muitas situações, a zona irritativa pode incluir mais de uma região, sendo algumas localizadas longe da zona de início ictal. Esse é o caso de medidas de EEG em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial unilateral, em que se observam espículas no lobo temporal contralateral, embora a maior parte se concentre no lado da zona de início ictal. (Engel & Pedley, 2008)

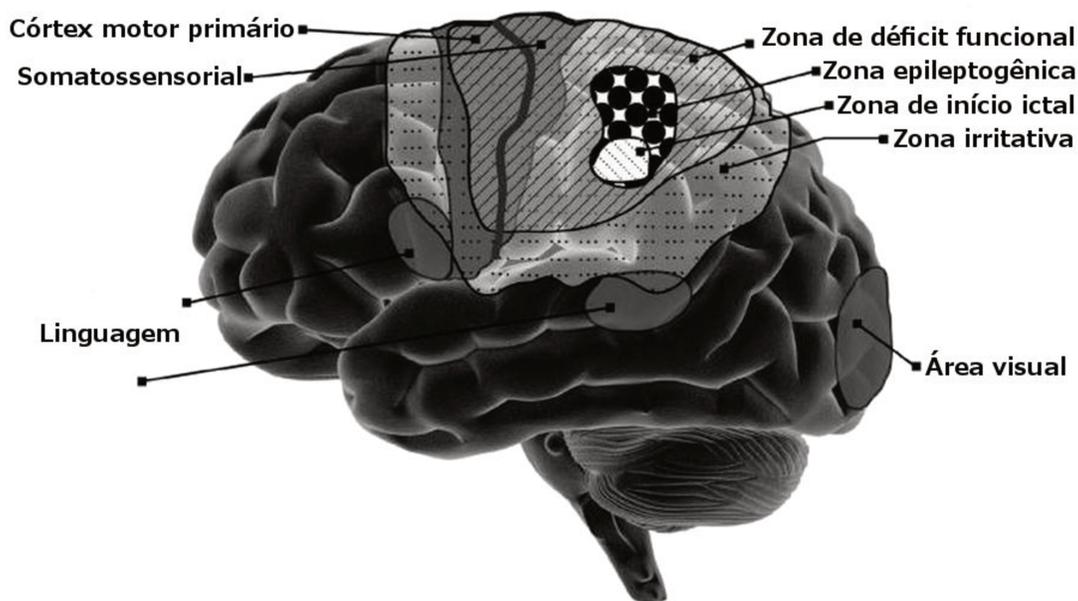


Figura 2.2: Exemplo das zonas corticais para um paciente hipotético com epilepsia focal. Do córtex eloquente, são mostrados os córtices motor primário e somatossensorial primário, área da linguagem e área visual. Figura modificada de Wyllie et al. (2012), Figura 72.1, p. 820.

Por outro lado, pode haver uma zona de início ictal secundária, que faz parte de uma rede de propagação da crise, mas tem propriedades epileptogênicas. Dependendo do caso, essa área secundária pode desaparecer após a remoção da zona primária, mas também pode se transformar em um novo foco epiléptico. Por isso é fundamental mapear a rede epiléptica associada à zona de início ictal. (Wyllie et al., 2012)

No caso de epilepsias sintomáticas, existe a lesão epileptogênica, que é o substrato patológico causador das crises, normalmente identificado com a IRM. As crises podem começar dentro, próximas ou até longe dessa lesão. Na cirurgia, pode ser necessária sua remoção completa junto com áreas vizinhas ou apenas de parte da lesão. (Wyllie et al., 2012)

A zona sintomatogênica é a região do cérebro responsável por produzir os primeiros sinais e sintomas ictais, como observados pelo EEG ou exame clínico. Frequentemente está

próxima da zona epileptogênica, mas pode não haver sobreposição. Isto ocorre, por exemplo, se a crise começar em uma área que não causa sintomas e propagar-se para áreas corticais eloquentes (regiões responsáveis pelo processamento sensorial, motor, de memória, de fala e algumas outras funções corticais de ordens superiores). (Wyllie et al., 2012)

Sabe-se que descargas subclínicas interictais no EEG causam déficits em testes cognitivos e alterações na perfusão. A zona de déficit funcional é a área que produz essas disfunções durante o período interictal e pode estar relacionada com os disparos interictais diretamente ou com alguma lesão estrutural subjacente. Ela pode ser encontrada através de exame neurológico, neuropsicológico, EEG ou imagem funcional. (Wyllie et al., 2012)

Embora a Figura 2.2 seja estática, ela descreve um processo dinâmico. Por exemplo, após a cirurgia, outra região pode ser tornar a zona de início ictal. O EEG também pode detectar a zona irritativa ora em um hemisfério, ora em outro. Nesse sentido, a epilepsia pode ser resultado do comprometimento não só de regiões específicas, mas também de redes corticais.

O objetivo da cirurgia em epilepsia é remover a zona epileptogênica e preservar áreas eloquentes. Por isso, a identificação dessas áreas com precisão é um fator crucial para o sucesso da cirurgia, porém ainda não há métodos confiáveis para fazer isso. Em geral, a localização da zona epileptogênica é estimada com base na concordância entre as áreas delimitadas por todas as outras zonas corticais. Quando há discrepância, testes adicionais são feitos, como PET interictal, SPECT ictal e EEG-RMf. (Engel & Pedley, 2008; Wyllie et al., 2012)

## Referências

- [1] Alarcón, G.; Valentín, A. (Ed.). *Introduction to Epilepsy*. New York, EUA: Cambridge University Press, 2012, Cap. 17
- [2] Avoli, M. Herbert H. Jasper and the Basic Mechanisms of the Epilepsies. *Epilepsia*, 51(Suppl. 5): 6-7, 2010
- [3] Berg, A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4): 676-685, 2010
- [4] Berg, A.T. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 49 (Suppl. 1): 13-18, 2008
- [5] Berg, A.T.; Scheffer, I.E. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*, 52(6): 1058-1062, 2011
- [6] Blume, W.T. et al. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(9): 1212-1218, 2001

- [7] Bonaz, B. et al. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(3): 208-221, 2013
- [8] Broekman, J.M. *Intertwinements of Law and Medicine*. Leuven, Bélgica: Leuven University Press, 1996
- [9] Bromfield, E.B.; Cavazos, J.E.; Sirven, J.I. *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford, EUA: American Epilepsy Society, 2006
- [10] Burneo, J.G.; Tellez-Zenteno, J.; Wiebe, S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*, 66(1-3): 63-74, 2005
- [11] Canadian Jewish Congress. National Archives. *Canadian Jewish Congress National Archives: guide to boxed collections*. Canadá: Canadian Jewish Congress National Archives, 1992
- [12] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22: 489-501, 1981
- [13] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30: 389-399, 1989
- [14] de Boer, H.M. Epilepsy stigma: Moving from a global problem to global solutions. *Seizure*, 19(10): 630-636, 2010
- [15] Eadie, M.J. Epilepsy – from the Sakikku to Hughlings Jackson. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2(2): 156-162, 1995
- [16] Engel, J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6): 796-803, 2001
- [17] Engel, J. Surgery for Seizures. *The New England Journal of Medicine*, 334: 647-653, 1996
- [18] Engel, J.; Berg, A. CLASSIFICATION | Classification of Seizures and Syndromes. In: Schwartzkroin, P. (Ed.). *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Academic Press, 2009. pp. 1490-1499
- [19] Engel, J.; Pedley, T.A. (Ed.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- [20] Englot, D.J. et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *Journal of Neurosurgery*, 115: 1248-1255, 2011
- [21] Fisher, R.S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475-482, 2014
- [22] Fisher, R.S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46 (4): 470-472, 2005
- [23] Forsgren, L. et al. Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review. *Epilepsia*, 46 (Suppl. s11): 18-27, 2005
- [24] Gaitatzis, A.; Sander, J.W. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disorders*, 6(1): 3-13, 2004

- [25] Gibson, J.L.; Shah, B.M.; Umberger, R. *Clinical Medical Assisting: An Introduction to the Fundamentals of Practice*. Burlington, EUA: Jones & Bartlett Learning, 2012
- [26] Guilhoto, L.M.F.F. Revisão Terminológica e Conceitual para Organização de Crises e Epilepsias: Relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos Paradigmas? *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 17(3): 100-105, 2011
- [27] Horvay, L.L.; Treves, S.T. PET and SPECT in Brain Tumors and Epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(2): 169-184, 2011
- [28] Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Ed.). *Principles of Neural Science*. New York, EUA: McGraw-Hill, 4<sup>a</sup> ed., 2000
- [29] Kwan, P.; Brodie, M.J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*, 45(9): 1141-1149, 2004
- [30] Kwan, P.; Sander, J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(10): 1376-1381, 2004
- [31] Lhatoo, S.D.; Sander, J.W.A.S. Cause-Specific Mortality in Epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl. s11): 36-39, 2005
- [32] Lutas, A.; Yellen, G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in Neurosciences*, 36(1): 32-40, 2013
- [33] Meinardi, H. et al. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*, 42(1): 136-149, 2001
- [34] Meyer, A.C. et al. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 88: 260-266, 2010
- [35] Sander, J.W. The Use of Antiepileptic Drugs – Principles and Practice. *Epilepsia*, 45 (Suppl. s6): 28-34, 2004
- [36] Specchio, L.M.; Beghi, E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*, 18(4): 201-212, 2004
- [37] Téllez-Zenteno, J.F. et al. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128(5): 1188-1198, 2005
- [38] WHO; IBE; ILAE. *Atlas: Epilepsy Care in the World 2005*. Geneva, Suíça: World Health Organization, 2005
- [39] Wiebe, S. et al. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 345: 311-318, 2001
- [40] Wyllie, E. et al. (Ed.). *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012
- [41] Yoon, H.H. et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*, 61(4): 445-450, 2003



## Capítulo 3

# Eletroencefalografia

Desde os primeiros registros no início do século XX, a eletroencefalografia continua sendo o melhor método para avaliar a atividade elétrica cortical, por ser um método barato, não-invasivo e confiável. Ela é a técnica mais importante para avaliação neurofisiológica de pacientes com epilepsia em relação ao diagnóstico, prognóstico e tratamento. Também tem grande utilidade no diagnóstico de distúrbios do sono, morte cerebral, traumatismo craniano, tumores e infecções cerebrais. No entanto, para diagnóstico de lesões estruturais, os métodos neurorradiológicos (como IRM e tomografia computadorizada) são melhores.

Neste trabalho, a sigla EEG será utilizada para se referir tanto ao eletroencefalograma quanto à eletroencefalografia. Eletroencefalograma é o nome do registro ou do exame que registra a atividade elétrica cerebral através do eletroencefalógrafo; eletroencefalografia é o estudo ou a técnica relacionada a esse registro (Houaiss et al., 2001). Rigorosamente, EEG é eletroencefalograma.

O médico inglês Richard Caton (1842-1926) talvez tenha sido o primeiro a registrar a atividade elétrica cerebral em torno de 1875 após seus estudos com gatos, macacos e principalmente coelhos. Ele descobriu os potenciais elétricos oscilatórios que compõem o EEG e percebeu a existência de potenciais evocados. Mas o descobrimento do EEG em humanos cabe ao neuropsiquiatra (na época, a neuropsiquiatria na Alemanha era uma especialidade que envolvia neurologia e psiquiatria) alemão Hans Berger (1873-1941), cuja intenção na verdade era encontrar um correlato da “energia mental” que ele acreditava existir. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Berger realizou os primeiros experimentos com EEG em humanos em julho de 1924, em um jovem de 17 anos, que havia passado por uma cirurgia no hemisfério esquerdo do cérebro devido a uma suspeita de tumor. Também teve seu filho Klaus (1912-1941) como voluntário, dos 15 aos 17 anos de idade. Além disso, Berger propôs a troca do nome *Elektrocerebrogramm* (tradução livre: “eletrocerebrograma”, em alemão), cunhado na década de 1910, para *Elektrenkephalogramm* (em alemão, o termo utilizado hoje, *Elektroenzephalogramm*, é ligeiramente diferente). (Berger, 1929).

Ele não apoiava o regime nazista, que naquele período governava a Alemanha e suas instituições, e em 1938 foi forçado a se aposentar com um aviso de um dia de antecedência. Ademais, um grupo concorrente no *Institut für Hirnforschung der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft* (Instituto Kaiser Wilhelm para Pesquisa do Cérebro) em Berlin-Buch produzia excelente trabalho experimental com EEG. Berger acabou desenvolvendo depressão e se suicidou em 1941. (Lüders & Comair, 2001; Niedermeyer & da Silva, 2005)

A técnica de EEG evoluiu bastante desde seu advento. Medidas invasivas de EEG começaram a ser feitas no final da década de 1940, e regiões mais profundas puderam ser registradas com eletrodos profundos. Mais tarde, foi realizado o primeiro experimento de potencial evocado (Dawson, 1951), cujas análises passaram a ser feitas através do uso de computadores somente na década seguinte. Ainda no início da década de 1950, surgiram os registros intra- e extracelulares com microeletrodos. O EEG ganhou muito espaço na área de diagnóstico nas décadas de 50 e 60, mas seu uso foi diminuído devido ao excelente poder de visualização de técnicas como tomografia computadorizada e ressonância magnética. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Apesar de ter mais de 80 anos, o EEG mudou muito pouco, porém é uma técnica que continua sendo aprimorada. Os traçados passaram a ser digitais e não mais registrados em papel; o número de eletrodos aumenta progressivamente; os sistemas para redução de ruído tanto em hardware quanto em software são continuamente melhorados.

As bases celulares e as características biofísicas para gerar o sinal do EEG estão no Apêndice B.

### **3.1 Registro do EEG**

Para registrar a atividade elétrica cerebral, utilizam-se eletrodos, que são basicamente um material condutor conectado a um fio (Luck, 2005). Eles são colocados geralmente sobre o escalpo, embora também possam ser utilizados eletrodos diretamente sobre a superfície do

cérebro. Neste caso, o exame é chamado de eletrocorticograma (ECoG) e costuma ser utilizado para localizar e delimitar a zona epileptogênica durante uma cirurgia em epilepsia.

Quanto maior a densidade de eletrodos, melhor é o poder localizador do EEG, já que as estruturas intermediárias entre o cérebro e a superfície craniana (como pele, crânio e líquido) modificam o potencial gerado. No entanto, existem algumas desvantagens: o tempo de preparo pode aumentar muito; se for utilizado gel, ele pode escorrer gerando uma conexão elétrica entre eletrodos vizinhos; a probabilidade de algum eletrodo ficar com conexão ruim aumenta ao mesmo tempo em que fica mais difícil para o experimentador detectar esse problema (Luck, 2005).

### **3.1.1 Eletrodos invasivos e não-invasivos**

A maneira mais utilizada para o posicionamento dos eletrodos é chamada de sistema 10/20, no qual os eletrodos estão espaçados de seus primeiros vizinhos por 10% ou 20% da distância náson-ínion ao longo do plano sagital médio, ou da distância dos pontos pré-auriculares ao longo da linha média na direção látero-lateral (Figura 3.1). Esse sistema foi proposto em 1958 pela antiga Federação Internacional das Sociedades de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica e fornece um método de medida confiável e reproduzível ao longo do tempo para o mesmo indivíduo (considerando, por exemplo, o aumento do tamanho da cabeça) e entre indivíduos diferentes. (Jurcak et al., 2007; Niedermeyer & da Silva, 2005)

O sistema 10/20 foi criado para um número pequeno de eletrodos (tipicamente 21). Com a necessidade de se trabalhar com um número maior de eletrodos, ele foi estendido para o sistema 10/10, que aceita até 81 eletrodos, e o sistema 10/5 (ou 5/10), que aceita mais do que 300 eletrodos, como mostra a Figura 3.1 (Jurcak et al., 2007). Devido à utilização por muito tempo do sistema 10/20, muitos trabalhos o citam apesar de utilizarem sistemas mais precisos como o sistema 10/10.

A nomenclatura dos eletrodos nesses sistemas é padronizada: números ímpares ficam à esquerda, pares à direita, e a letra “z” no plano sagital médio. As letras indicam a região anatômica: Fp=frontopolar, AF=frontal anterior, F=frontal, C=central, P=parietal, O=occipital, T=temporal, N=náson, I=ínion.

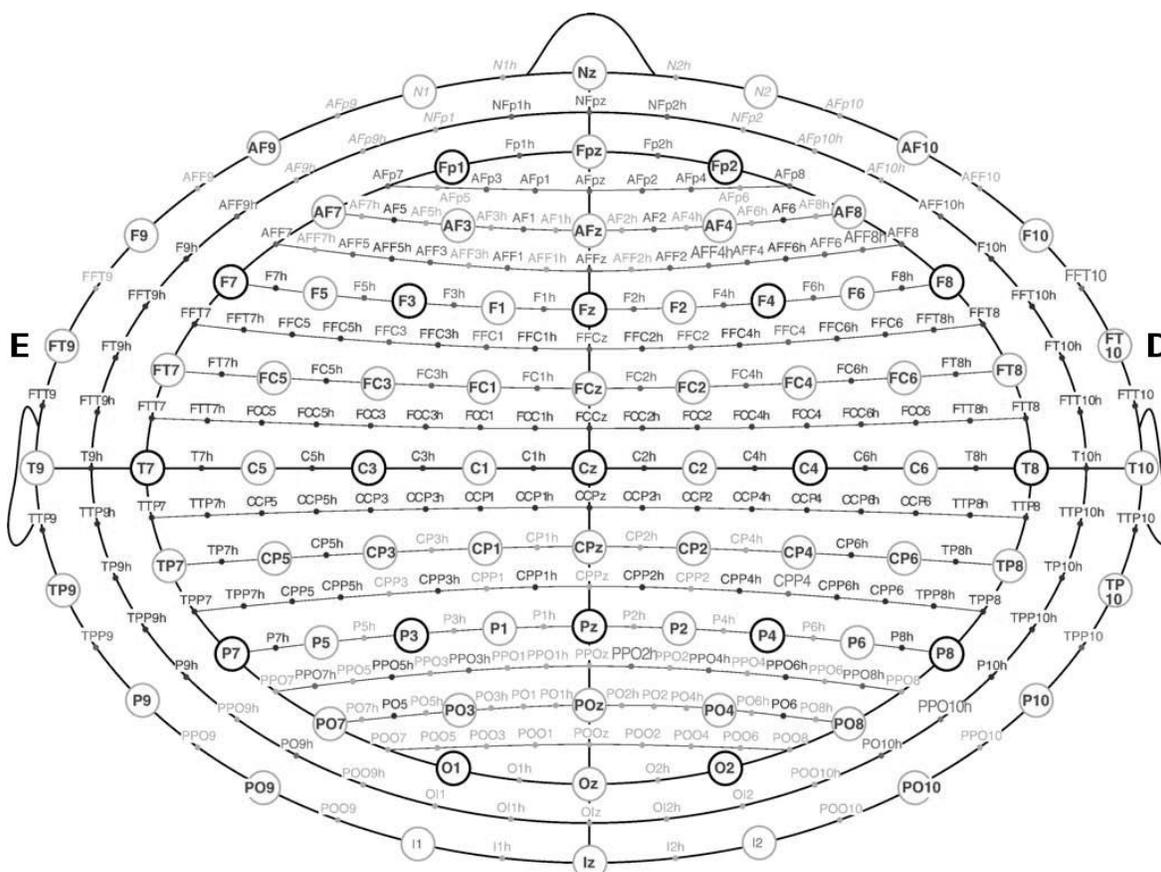


Figura 3.1: Posicionamento de 329 eletrodos no sistema 10/5. Os círculos pretos indicam o sistema 10/20, e os círculos cinza mostram os eletrodos adicionados no sistema 10/10. Figura modificada de Jurcak et al. (2007).

Como o sistema 10/20 apresenta algumas limitações (p. ex., a cobertura inadequada do lobo temporal e da região medial dos hemisférios), eletrodos adicionais não-invasivos ou invasivos podem ser utilizados. Exemplos de eletrodos especiais não-invasivos são eletrodos sobre os lóbulos da orelha, sobre o processo mastoide e eletrodo zigomático. No caso de suspeita de epilepsia temporal ou frontal, também podem ser utilizados eletrodos esfenoidais, nasofaríngeos, nasoetmoidais e supraorbitais. Já os eletrodos invasivos, utilizados principalmente para avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia, são os eletrodos profundos, placas subdurais e eletrodos epidurais. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Como medidas invasivas normalmente não são a melhor abordagem, busca-se extrair a maior quantidade de informações relevantes a partir de procedimentos não-invasivos. É o caso do exame de vídeo-EEG de escalpo, que é a melhor fonte de informação sobre a zona de início ictal, pois fornece informações sobre a existência ou não de crises epiléticas, o tipo de

crise e a localização do início da crise. Exames de neuroimagem, em especial IRM, também são muito úteis para se evitar métodos invasivos, principalmente quando há lesões visíveis.

A escolha entre placas subdurais ou eletrodos epidurais depende mais da experiência do centro cirúrgico com essas técnicas. O mesmo vale para os eletrodos profundos, mas eles são mais indicados para registros de regiões mais profundas (como o lobo temporal mesial). A desvantagem é sua área de cobertura limitada, especialmente no neocórtex. Quando o paciente com epilepsia tem eletrodos subdurais implantados, ele passa normalmente por exame de vídeo-EEG por 1 a 2 semanas enquanto fica internado e tem esses eletrodos removidos no momento em que passará pela cirurgia de ressecção cortical. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

### **3.1.2 Montagem, canal e traçado**

No contexto de EEG, montagem se refere a uma combinação particular de eletrodos examinados em determinado instante. Ela é simplesmente o modo como o sinal dos eletrodos é visto pelo examinador. Embora montagens diferentes normalmente contenham a mesma quantidade de informação, certas atividades podem ficar mais aparentes em uma montagem específica. A montagem pode ser bipolar longitudinal (Figura 3.2-A), bipolar transversal (Figura 3.2-B) ou referencial/monopolar (Figura 3.2-C).

Na Figura 3.2-A e B, cada seta representa um canal, que é a diferença do sinal entre dois eletrodos (normalmente adjacentes, como nesses casos). Na montagem monopolar, um ou dois eletrodos são tidos como referência, e cada canal é a diferença entre o sinal de um eletrodo e uma das referências. Por isso, um problema nessa montagem é que o eletrodo de referência influencia o sinal de todos os outros eletrodos.

Para fazer a análise visual do EEG, avalia-se o traçado, que é o conjunto de sinais de canais diferentes. Para facilitar a visualização, os canais costumam ficar dispostos de forma organizada. No caso da “dupla banana” (Figura 3.2-A), os canais do hemisfério esquerdo ficam na metade superior do traçado, e os do hemisfério direito na metade inferior; os canais referentes a regiões mais anteriores ficam mais acima daqueles referentes a regiões posteriores.

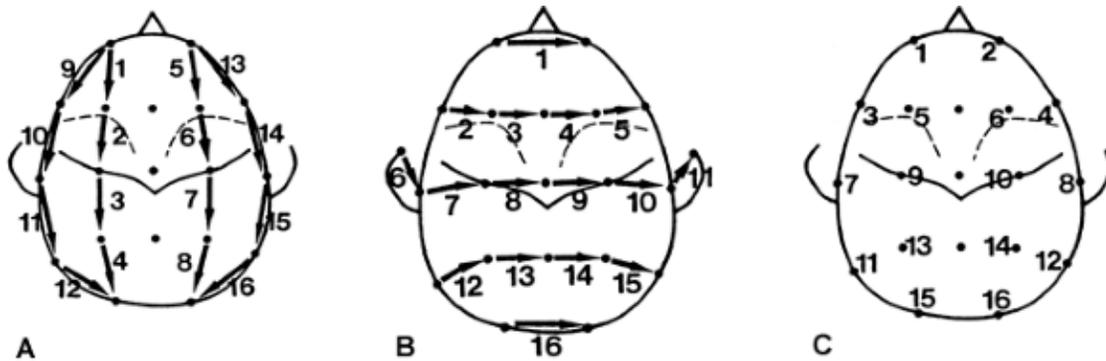


Figura 3.2: Representação de montagem bipolar longitudinal (A), que é útil para comparar informações entre os lados direito e esquerdo, bipolar transversal (B) e referencial (C) com uma referência no lóbulo da orelha por exemplo. Devido ao formato da montagem em (A), ela também é chamada de “dupla banana”. Nos três casos, cada número representa um canal. Figura modificada de Niedermeyer & da Silva (2005), Fig. 7.4, p. 142.

### 3.1.3 Amplificador

As flutuações do sinal no EEG de escalpo são tipicamente da ordem de 10 a 250  $\mu\text{V}$  (Allen et al., 2000) e precisam ser amplificadas por um fator  $10^4$  antes de serem medidas (Luck, 2005).

O amplificador do EEG é um amplificador diferencial, ou seja, ele amplifica uma diferença de voltagem na entrada. Isso reduz a influência de ruídos ambientais elétricos nas medidas, cujo sinal absoluto pode ser muito maior do que o sinal fisiológico (Luck, 2005). A voltagem de entrada no amplificador pode ser aproximada por (Niedermeyer & da Silva, 2005):

$$V_{dif} \approx \frac{V_A}{1 + \frac{Z_A + Z_B}{Z_{dif}} + \frac{Z_A}{Z_{mc}}} - \frac{V_B}{1 + \frac{Z_A + Z_B}{Z_{dif}} + \frac{Z_B}{Z_{mc}}},$$

onde  $V_A$  e  $V_B$  são as voltagens medidas por dois eletrodos com relação ao eletrodo terra (na montagem monopolar,  $B$  é o eletrodo de referência);  $Z_A$  e  $Z_B$  são as impedâncias desses eletrodos, tipicamente menor do que  $5 \text{ k}\Omega$  para o EEG clínico (Nuwer et al., 1998);  $Z_{dif}$  é a impedância diferencial de entrada;  $Z_{mc}$  é a impedância de entrada de modo comum (quando  $V_A = V_B$ ). Para que a aproximação acima seja válida,  $Z_{mc} \gg Z_A$ ,  $Z_{mc} \gg Z_B$ ,  $Z_{dif} \gg Z_A + Z_B$ . A impedância de entrada do amplificador deve ser de pelo menos  $100 \text{ M}\Omega$  (Nuwer et al., 1998), e valores baixos para as impedâncias dos eletrodos podem fornecer uma melhor relação sinal-ruído (Kappenman & Luck, 2010).

Impedância é a oposição ao fluxo de corrente alternada (AC: *alternating current*) e possui um componente de resistência e outro de reatância. Resistência é a oposição ao fluxo

de corrente contínua e é independente da frequência; reatância combina os efeitos de capacitância e indutância. Como o sinal do EEG tem grande contribuição AC, a medida de interesse é a chamada impedância do eletrodo (e não somente a resistência). Ela tipicamente é aferida através da oposição a uma corrente pequena de 10 Hz entre dois ou mais eletrodos. Esse valor reflete a impedância de tudo o que está entre os eletrodos, como o gel (seção 3.1.4), a camada córnea (a camada mais externa da epiderme, composta por células mortas e que proporciona uma interface de impedância alta), e o tecido vivo da pele logo abaixo do eletrodo. Apesar de a medida ser feita no mínimo com um par de eletrodos, é possível estimar a impedância entre cada eletrodo e o tecido sob ele através da medida de um terceiro eletrodo, p. ex.:  $Z_A = [(Z_A + Z_B) + (Z_A + Z_C) - (Z_B + Z_C)] / 2$ . (Kappenman & Luck, 2010)

O eletrodo terra simplesmente fornece o ponto de referência (0 V) comum para todas as tensões elétricas no sistema, uma vez que não existe voltagem absoluta. O termo “terra” é utilizado metaforicamente, pois o planeta Terra é um excelente terra elétrico, fornecendo ou absorvendo cargas elétricas sem que fique carregado. No EEG, o circuito do amplificador cria um terra virtual, que é conectado ao eletrodo terra do indivíduo. Se uma conexão terra real fosse utilizada, a pessoa poderia sofrer um choque elétrico se tocasse um equipamento mal aterrado. (Luck, 2005)

O eletrodo de referência idealmente deve ser colocado em um local eletricamente neutro, distante de qualquer influência do sinal fisiológico. Como isso não é possível, o sinal medido para cada eletrodo representará a atividade sob ele e sob o eletrodo de referência. Portanto, para escolher a localização da referência, leva-se em consideração o conforto e conveniência, a simetria com relação a ambos os hemisférios e o uso do mesmo eletrodo em todos os experimentos, preferencialmente igual a outros laboratórios (para facilitar a comparação dos resultados). Os locais mais comumente escolhidos são o lóbulo da orelha e o processo mastoide (protuberância óssea atrás de cada orelha) e, para manter a simetria lateral, costuma-se utilizar o sinal médio de ambos os lados. (Luck, 2005)

Uma alternativa para a referência é usar o sinal médio de todos os eletrodos, mas isso pode levar a sérios erros na interpretação dos dados, pois variações localizadas no sinal podem contaminar o sinal de todos os outros eletrodos. Contudo, quando os eletrodos cobrem toda a parte acessível da cabeça, o sinal médio dos eletrodos resulta em uma boa aproximação para a média real (sinal de voltagem nula). Também pode ser utilizado um eletrodo na linha média. (Luck, 2005)

A diferença de voltagem na entrada do amplificador possui maior acurácia quanto mais próximo  $V_{diff}$  estiver de  $(V_A - V_B)$ . Isso ocorre quando os denominadores da expressão acima

para  $V_{dif}$  forem aproximadamente iguais e próximos de 1, isto é, quanto maior forem as impedâncias de entrada  $Z_{dif}$  e  $Z_{mc}$  com relação às impedâncias dos eletrodos (por isso estas impedâncias devem ser baixas), e quanto mais próximos estiverem os valores das impedâncias dos eletrodos. Esta última condição é menos importante se  $Z_{mc} \gg Z_{dif}$ . O valor da impedância dos eletrodos depende do contato com a pele, o qual varia entre indivíduos, eletrodos e no tempo. Um dos problemas com o uso de eletrodos úmidos é que o gel degrada com o tempo, fazendo com que as impedâncias variem durante o exame. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

A capacidade de o amplificador suprimir o sinal comum às duas entradas, que inclui principalmente o ruído ambiental, é caracterizada pela razão de rejeição de modo comum (CMRR: *common mode rejection ratio*), definida como  $CMRR = |G_{dif}/G_{mc}|$  ou em decibéis como  $20\log(|G_{dif}/G_{mc}|)$ , onde  $G_{dif}$  é o ganho diferencial e  $G_{mc}$  é o ganho de modo comum. Esses ganhos dependem de  $Z_{mc}$  e  $Z_{dif}$  e das impedâncias dos eletrodos. CMRR medido na entrada do amplificador deve ser pelo menos 110 dB para cada canal (Nuwer et al., 1998). Em função dos ganhos  $G_{dif}$  e  $G_{mc}$ , a voltagem de saída de um amplificador diferencial pode ser escrita como:  $V_{out} = G_{dif}V_{dif} + G_{mc}(V_A + V_B)/2$ . Por isso, um amplificador diferencial ideal tem  $G_{dif}$  infinito,  $G_{mc}$  nulo e portanto CMRR infinito (Godse & Bakshi, 2009). Quanto maior for o valor de CMRR, maior será a rejeição das fontes de ruído que atuam de forma comum nos eletrodos, principalmente do chamado ruído de linha (aparelhos ligados à rede elétrica AC, como lâmpadas, monitores de vídeo e cabos). Já o ruído biológico (p. ex., contração muscular, movimento dos olhos) é pouco removido pela rejeição de modo comum, pois não é comum a todos os eletrodos.

Além da impedância de entrada, CMRR e ganhos, outras especificações úteis do amplificador são: número de canais (pelo menos 24 no EEG clínico), taxa de amostragem (pelo menos 200 Hz), ruído de entrada (no máximo 1,5  $\mu$ V pico a pico em qualquer frequência de 0,5 a 100 Hz), largura de banda (pelo menos de 0,16 a 70 Hz), filtro *notch* (elimina a frequência de 50 ou 60 Hz da rede elétrica, mas deve ser evitado, pois pode distorcer o sinal), faixa de operação (pelo menos de -1,0 a 1,0 mV) e resolução em bits do conversor analógico-digital (pelo menos 12 bits). A resolução em volts por bits do amplificador (pelo menos 0,5  $\mu$ V/bit) é outra especificação conveniente, mas ela pode ser encontrada dividindo-se a amplitude da faixa de operação pelo número de níveis do conversor analógico-digital. Por exemplo, para um amplificador de 16 bits ( $2^{16}$  níveis) que opera entre -3,28 e 3,28 mV, a resolução é de 0,10  $\mu$ V/bit. (Nuwer et al., 1998)

O filtro passa-alta é importante para atenuar os efeitos de grandes variações lentas na voltagem dos eletrodos, como por causa da alteração da impedância da pele. Isso poderia

causar saturação no amplificador. Aconselha-se utilizar uma frequência de corte de 0,01 Hz, considerando-se que quanto maior seu valor, maiores serão as distorções no sinal. (Luck, 2005)

Por outro lado, o filtro passa-baixa está relacionado com a taxa de amostragem através do teorema de Nyquist, segundo o qual a maior frequência que pode ser observada no sinal é igual à metade da taxa de amostragem. Se houver frequências no sinal maiores do que esse valor máximo, haverá perda de informação e *aliasing* (artefato em que as frequências mais altas do que o valor máximo são percebidas como se fossem mais baixas). Por isso, é vantajoso conhecer a maior frequência de interesse no sinal, mas a contribuição do ruído pode aparecer em frequências arbitrariamente altas. (Luck, 2005)

Para evitar *aliasing* na prática, sugere-se escolher uma taxa de amostragem pelo menos três vezes maior do que a frequência de corte que será selecionada para o filtro passa-baixa (em vez de apenas duas vezes, de acordo com o teorema de Nyquist). Com isso, a taxa de amostragem depende principalmente da frequência de corte do filtro, cuja escolha é arbitrária. Convencionalmente, ela varia de 30 a 100 Hz de acordo com o experimento. Frequências mais altas do que a frequência de corte não são completamente eliminadas, mas são apenas atenuadas de acordo com a resposta do filtro. (Luck, 2005)

A capacidade do amplificador de registrar baixas frequências é caracterizada pela constante de tempo. A constante de tempo,  $\tau_c$ , e a frequência de corte do filtro passa-alta,  $f_c$ , para um filtro de primeira ordem estão relacionados por  $f_c = 1/(2\pi \tau_c)$ . Ela costuma ser no máximo 1 s (segundo a expressão acima,  $f_c = 0,16$  Hz). Se a constante de tempo for infinita, ou seja, um amplificador de corrente contínua, o potencial de campo é conhecido como potencial DC. Neste caso, potenciais mais lentos, de no mínimo 0,1-0,2 Hz, podem ser registrados além das oscilações mais rápidas. Contudo, limitações técnicas restringem seu uso quase completamente à pesquisa. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Outro parâmetro útil para o amplificador é a voltagem DC tolerada, que é discutida na seção 3.1.4.

### **3.1.4 Eletrodos e gel**

Apesar do desenvolvimento da tecnologia no EEG e nos eletrodos, baixos valores para a impedância da pele ainda são necessários para manter uma boa qualidade no sinal, melhorando a detecção de artefatos e a confiabilidade dos dados. Além disso, na combinação de EEG com RMf, valores altos de impedância aumentam a amplitude dos artefatos.

A maneira mais eficaz de se conseguir baixas impedâncias é através da abrasão da área da pele sob cada eletrodo e consequente aplicação de gel eletrolítico. Para medidas longas (p. ex., mais de 4 h) ou muito sujeitas a movimento, aconselha-se o uso de pasta eletrolítica, pois o gel seca após certo tempo e não fixa tão bem os eletrodos (Minow, 2013).

Primeiramente, antes do posicionamento dos eletrodos, a pele deve ser limpa para remover oleosidade e outras camadas superficiais, como sujeira, através da lavagem e secagem do cabelo, e da aplicação de álcool sob o eletrodo. A impedância típica da parte da pele exposta (p. ex., braços e rosto) é de aproximadamente 200 k $\Omega$ , em comparação com 120 k $\Omega$  da pele protegida (p. ex., sob o cabelo). O valor mais alto ocorre principalmente devido à oleosidade natural da pele e também ao acúmulo de células mortas na camada córnea. A remoção dessa oleosidade é capaz de diminuir as impedâncias em aproximadamente 70%. (Minow, 2013)

Em seguida, colocam-se os eletrodos sobre o escalpo de acordo com um sistema de posicionamento padrão, como o sistema 10/20. Se os eletrodos estão presos a uma touca, tal tarefa é extremamente facilitada, pois basta conferir a posição de alguns eletrodos que estão na borda da touca e do eletrodo Cz no topo e centro da cabeça. Caso contrário, seria necessário posicionar os eletrodos um a um.

Os eletrodos costumam ser de dois tipos: “úmidos” e “secos”. Entre os “eletrodos úmidos” e a pele, utiliza-se um gel com substância condutora, diferentemente dos “eletrodos secos”, que fazem contato direto com o escalpo através de pressão mecânica (Nikulin, 2010). O tipo mais comum de eletrodo úmido é o eletrodo de Ag/AgCl (o metal é composto por prata com uma camada de AgCl como um revestimento). As vantagens desse tipo de eletrodo são a baixa impedância e a baixa susceptibilidade a artefatos de movimento. A principal desvantagem é a preparação dos eletrodos, que demanda muito tempo, envolve uso de gel e pode haver abrasão da superfície da pele. (Yazicioglu, 2009)

Por outro lado, os eletrodos secos são mais confortáveis e mais fáceis de preparar. Devido à alta impedância na interface eletrodo-pele, o circuito de leitura deve ficar muito próximo do eletrodo seco para prevenir interferência eletromagnética. Para tanto, costumam-se utilizar eletrodos ativos, que possuem um pré-amplificador logo acima do eletrodo. Os eletrodos ativos fornecem registros de qualidade mesmo com impedâncias mais altas, eliminando a necessidade de abrasão da pele, e são pouco afetados por ruídos ambientais e de movimento. Eles podem ser utilizados com gel também, mas a abrasão da pele não é necessária como nos eletrodos passivos (pois seu sinal é amplificado com um amplificador externo), permitindo uma montagem mais rápida. (Yazicioglu, 2009)

Para diminuir ainda mais as impedâncias com eletrodos úmidos, é necessário remover as células mortas da epiderme através da abrasão após o posicionamento dos eletrodos. Isso é feito com um gel abrasivo ou com uma agulha romba (sem ponta). Embora o uso da agulha seja impreciso e possa machucar, ele resulta em impedâncias baixas mais rapidamente. Outro método utiliza gel abrasivo, que é aplicado sobre a pele pelo orifício do eletrodo com uma seringa. A abrasão é feita com um cotonete em movimento de rotação repetida nos sentidos horário e anti-horário em torno de seu eixo. Esse procedimento é mais demorado, porém é mais suave, permite um controle melhor e fornece impedâncias parecidas entre os lados direito e esquerdo com mais facilidade. (Minow, 2013)

O gel do eletrodo úmido é uma solução eletrolítica e pode conter substâncias abrasivas para deixar a impedância mais baixa. Em princípio, qualquer gel condutor poderia ser utilizado como conector entre a pele e o sensor do eletrodo, mas na prática cada gel é mais adequado para aplicações específicas. O gel pode ou não ser abrasivo, pode ser líquido ou viscoso, com ou sem sal. (Minow, 2013)

A regra prática quanto à abrasividade é: aplicação de gel não-abrasivo com agulha romba para eletrodos ativos, e de gel abrasivo com cotonete para eletrodos passivos. A camada córnea de bebês e crianças pequenas é muito fina (a espessura varia com a idade), então pode ser utilizado gel não-abrasivo com qualquer eletrodo. Quanto à viscosidade, como o gel líquido escorrerá sob os eletrodos com o tempo, aconselha-se utilizar um gel de alta viscosidade para sistemas com mais de 32 eletrodos. (Minow, 2013)

Com relação ao conteúdo de sais, a concentração salina no gel com sal é de 3 a 10%. Após a abrasão, o gel entra em contato com os líquidos corporais, e a diferença de concentração salina (no corpo humano, a concentração é de 0,9%) leva a uma melhora gradual no contato entre pele e eletrólito. Por isso, depois de alguns minutos as impedâncias diminuem sozinhas. Embora o gel sem sal (p. ex., composto por ácidos ou bases) possua a mesma condutividade do que o gel com sal, ele não pode ser usado para potenciais muito lentos (p. ex., de até 3 Hz) e não apresenta a melhora “espontânea” da impedância. Por outro lado, o gel com sal pode causar coceira e ardência no contato com a pele escoriada. Geralmente a preferência é pelo gel com sal. (Minow, 2013)

Dependendo da composição da solução e das condições da pele (espessura, grau de hidratação, número de glândulas sudoríparas e folículos pilosos), um potencial DC pode ser gerado entre a pele e o eletrólito. Qualquer variação na condutância da pele sob dois eletrodos fará surgir uma tensão diferente em cada eletrodo, gerando um potencial elétrico entre eles que possivelmente varia no tempo. Como o suor tem um papel importante na condutividade da

pele, a temperatura ambiente e o nível de estresse do indivíduo podem influenciar no potencial da pele ao longo do tempo. (Kappenman & Luck, 2010).

O desempenho dos amplificadores precisa ser indiferente tanto a essas voltagens DC quanto às diferenças entre as voltagens DC de dois eletrodos, pois elas são inevitáveis. Um valor recomendado de aceitação é  $\pm 300$  mV. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

### **3.1.5 Poligrafia**

Quando variáveis fisiológicas e comportamentais adicionais são registradas com o EEG, o exame é chamado de poligrafia. Se ele é realizado para se documentar padrões do sono, dá-se o nome de polissonografia. Exemplos de variáveis de interesse são: movimento ocular (registrado através do eletro-oculograma ou EOG), pressão sanguínea, temperatura, respiração, atividade elétrica dos músculos (registrada através do eletromiograma ou EMG) e batimento cardíaco (registrado com o eletrocardiograma ou ECG) (Niedermeyer & da Silva, 2005).

O ECG detecta a atividade elétrica do coração, a qual pode ser representada como um dipolo elétrico que oscila ao longo do ciclo cardíaco (Hobbie & Roth, 2007). Ele pode ser utilizado como um marcador para os artefatos cardíacos no EEG. Os artefatos cardíacos podem ser divididos em três classes. A primeira, mais frequente, é chamada de artefato de ECG, que resulta da oscilação do dipolo cardíaco, especialmente nos instantes do complexo QRS; a segunda é o artefato de pulso, que resulta do movimento pulsátil dos vasos sanguíneos sob os eletrodos; a terceira, menos comum na clínica, é o artefato de balistocardiograma, que é gerado pelo movimento da cabeça e do resto do corpo em virtude do movimento sanguíneo e do batimento cardíaco. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

O EOG é útil para se detectar artefatos de movimento ocular no EEG. Ele se baseia no fato de que a córnea é positiva com relação à retina. Isso ocorre porque o olho se comporta como um dipolo elétrico devido à atividade metabólica da retina. Desse modo, os eletrodos mais próximos da córnea ficam com um potencial mais positivo (Jacobson et al., 1997; Miller et al., 2008). Essa é uma das causas de artefatos nos eletrodos frontais de EEG, pois eles ficam próximos dos olhos.

## 3.2 Análise do EEG

O sinal do EEG pode ser resultado da atividade espontânea do cérebro ou pode estar relacionado com eventos cerebrais sensoriais, motores ou cognitivos. Quando se faz a média do sinal nos instantes adjacentes a esses eventos, obtém-se o potencial evento-relacionado (ERP: *event-related potential*), que também pode ser chamado de potencial evocado quando os eventos são estímulos (Pisoni & Remez, 2005). No tecido cerebral, a velocidade de propagação das ondas eletromagnéticas é da ordem de  $10^5$  m/s, ou seja, qualquer efeito de mudanças de potencial no cérebro será detectado com um atraso da ordem de no máximo  $10^{-6}$  s. Para identificar essa diferença temporal, seria necessária uma amostragem da ordem de MHz, mas os equipamentos convencionais amostram em no máximo kHz. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

A análise do EEG espontâneo segue uma sistemática, iniciando-se com a descrição do traçado. Observa-se por aproximadamente 20 minutos o ritmo de base (ou linha de base) e avaliam-se a presença e localização de anormalidades eletrográficas (Reardon et al., 1999), as quais são mostradas na seção 3.2.2. De acordo com o grau de normalidade do EEG, ele pode ser classificado como normal, anormal ou insuficiente (presença de artefato de pulso, de músculo, de sudorese, paciente não cooperativo etc. impede o eletroencefalografista de chegar a uma conclusão definitiva). Caso um artefato não prejudique a leitura do EEG, ele deve ser citado na descrição do traçado.

Três passos básicos devem ser cumpridos para a leitura do EEG: 1) identificar o ritmo de base; 2) identificar alterações da normalidade; 3) caracterizar as alterações (Rengachary & Lin, 2004). Os relatórios feitos pelos eletroencefalografistas devem ser claros, porém não existe um padrão rígido por causa da subjetividade na análise (Niedermeyer & da Silva, 2005). Por isso, além do conhecimento científico formal, é necessário um treinamento extenso para se desenvolver uma espécie de intuição.

### 3.2.1 Ritmo de base

O ritmo de base é a atividade elétrica principal do cérebro e é dividido em classes de acordo com sua frequência. Os ritmos no EEG são definidos como padrões de onda recorrentes de forma e duração semelhantes. Acredita-se que eles estejam relacionados com a excitabilidade do sistema nervoso, mas ainda não se tem compreensão no nível celular de como surgem todas essas oscilações. Elas ocorrem em parte porque alguns neurônios

possuem propriedades intrínsecas de oscilação, mas existe um comportamento rítmico que surge devido ao modo como as redes neuronais estão organizadas.

Quando grupos neuronais ficam mais sincronizados, as correntes somadas se tornam maiores e podem ser vistas como mudanças da linha de base. Essas atividades, quando repentinas, são chamadas de paroxismos (ou atividade paroxística), e podem ser normais, como os fusos do sono e complexo K (aparecem no estágio 2 do sono), ou patológicas, como a onda aguda ou espícula, que representam uma indicação para a localização do foco da crise em um paciente com epilepsia. (Kandel et al., 2000).

A análise e interpretação do EEG são demoradas, porque os exames podem fornecer muitas horas de gravação, e geralmente métodos completamente automáticos de detecção de alterações não são tão confiáveis quanto estratégias visuais. Uma das razões para isso é a grande variabilidade de artefatos e alterações no traçado, tanto normais quanto patológicas. Esse conhecimento específico é adquirido após um longo período de treinamento através da leitura de muitos traçados e do diálogo com profissionais mais experientes. Mesmo assim, em muitos casos há discordância entre eletroencefalografistas com relação à identificação de certos eventos.

O papel do médico eletroencefalografista é correlacionar funções e distúrbios do SNC com padrões específicos do EEG de maneira empírica. Para permitir um julgamento objetivo na análise do EEG, a anamnese e os achados clínicos devem permanecer desconhecidos. Além de se fazer a leitura do EEG, devem ser registradas características do paciente que podem afetar o traçado, como idade e nível de consciência (vigília, sonolência, fase do sono, letargia, estupor, coma, anestesia) (Lüders & Noachtar, 2000). Letargia é um estado de consciência de sonolência severa durante a qual o paciente pode ser acordado por estímulos moderados; no estupor ou torpor, somente estímulos vigorosos e repetidos podem acordar o paciente; no coma, o paciente não responde a estímulos de diversas modalidades e intensidades e não desperta (Walker et al., 1990).

Os aspectos observados são a frequência predominante (delta, teta, alfa, beta ou faixa de frequência), amplitude do sinal (baixa, média ou alta), similaridade inter-hemisférica (diferença de amplitude de até 50% entre áreas homólogas é normal), distribuição espacial, relação com fatores internos e externos (p. ex., alterações após abertura ou fechamento ocular, auras), reatividade a estímulos e variabilidade inter e intraindividual. No cérebro adulto normal, a amplitude do EEG está na faixa de 10-100  $\mu$ V, e as frequências clinicamente relevantes vão de aproximadamente 0,3 a 70 Hz, com um predomínio maior para frequências médias (8-13 Hz) e rápidas (14-30 Hz) (Kandel et al., 2000).

A frequência e amplitude no EEG estão relacionadas inversamente. Frequências mais baixas geram maiores potenciais, e o espectro segue aproximadamente um decaimento em lei de potência ( $1/\text{frequência}^n$ ). Isso ocorre por diversos motivos (Bédard et al., 2006; Buzsáki & Draguhn, 2004; Buzsáki et al., 2012): os dendritos principalmente, bem como o meio extracelular heterogêneo e os diferentes tecidos entre os eletrodos e os neurônios atuam como filtro passa-baixa; o modo como as redes neuronais estão organizadas; os tempos de propagação da comunicação neuronal são limitados pela condução através do axônio e pelos atrasos sinápticos; as ondas de duração mais longa (frequências menores) permitem uma assincronia maior entre os geradores individuais.

Com relação ao último ponto, por exemplo, um ritmo delta de 2 Hz possui ondas com duração de 500 ms, e uma onda beta de 20 Hz possui ondas de 50 ms. Logo, no caso da onda delta o intervalo de tempo para haver coincidência temporal entre as ondas é dez vezes maior do que para a onda beta, fazendo com que mais ondas se somem para gerar o potencial observado no EEG (Buzsáki et al., 2012; Gloor, 1985). Isso faz também com que a sincronização tenda a ser mais local em frequências mais altas e mais difusa em frequências mais baixas (Buzsáki & Draguhn, 2004; Kopell et al., 2000).

Quando o espectro é “branqueado” (*whitened*) através da remoção do termo  $1/f$ , surgem bandas de frequência no espectro. Elas podem coexistir e interagir umas com as outras, e seus perfis são determinados pelas propriedades das células e das redes envolvidas (Buzsáki & Draguhn, 2004). Tradicionalmente, as bandas, cujos limites de frequências não são determinados com exatidão, são divididas da seguinte maneira (Bromfield et al., 2006; Buzsáki, 2006; Niedermeyer & da Silva, 2005):

### **Ritmo delta**

O ritmo delta abrange frequências de 0,1 a 4 Hz e ocorre no sono lento (estágios 3 e 4) de adultos. Durante a vigília, as ondas delta caracterizam situação patológica em adultos, mas são normais em crianças. Frequências menores do que 1 Hz são chamadas de lentas, e menores que 0,1 Hz de ultralentas (Cascino & Sirven, 2011). Acredita-se que existam duas componentes do ritmo delta, uma mais lenta e uma mais rápida, com mecanismos e origens diferentes, no tálamo e no neocórtex.

### **Ritmo teta**

O ritmo teta abrange frequências de 4 a 8 Hz, e em parte dele o hipocampo está envolvido. As ondas teta são mais proeminentes na infância, e durante a sonolência e nas

fases de sono lento do adulto. Na vigília do adulto, atividades cognitivas como memória operacional geram ondas teta na linha frontal média (Kandel et al., 2000). Assim como as ondas delta, possivelmente existem diferentes geradores para as ondas teta, pois o ritmo teta durante o sono é diferente do ritmo em vigília. Existem também as ondas teta patológicas, que são uma lentificação da atividade alfa por causa de grande redução no fluxo sanguíneo cerebral, por encefalopatias metabólicas, ou por distúrbios em estruturas profundas na linha média (Niedermeyer & da Silva, 2005).

### **Ritmo alfa**

O ritmo alfa foi o primeiro ritmo descrito (Berger, 1929). Ele abrange frequências de 8 a 12 Hz e ocorre durante a vigília no lobo occipital principalmente (por isso o ritmo alfa também é conhecido como ritmo dominante posterior), em regiões frontais e sobre o córtex sensório-motor e área motora suplementar, onde é chamado de ritmo mu. Em adultos, a amplitude fica geralmente abaixo de 50  $\mu\text{V}$ , e a frequência média é de 10 Hz. O ritmo alfa posterior é mais visível durante relaxamento e é atenuado com a abertura dos olhos, esforço mental e atenção, especialmente visual. Embora seja conhecido há muito tempo, seu significado funcional e os geradores neuronais não são bem conhecidos. Acredita-se que o mecanismo mostrado na Figura B.2 seja o princípio de geração deste ritmo, com um papel importante de circuitos tálamo-corticais e córtico-corticais. (Bromfield et al., 2006; Niedermeyer & da Silva, 2005)

Sua morfologia é normalmente sinusoidal e há grande variabilidade entre indivíduos quanto a sua ocorrência, mas a amplitude do espectro é estável intraindivíduos ao longo do tempo. O principal aspecto que diferencia o ritmo alfa do ritmo mu central é a reatividade à abertura ocular. O ritmo mu tem frequência e amplitude semelhantes ao ritmo alfa, mas ocorre em áreas centrais (principalmente nos eletrodos C3 e C4), está associado com funções motoras, é atenuado por movimento, é difícil de ser detectado visualmente e suas ondas possuem forma diferente. Enfim, assim como os ritmos delta e teta, o ritmo alfa provavelmente não é um ritmo único, possuindo diferentes geradores.

### **Ritmo beta**

O ritmo beta abrange frequências de 12 a 30 Hz e ocorre em áreas frontais e centrais e sua amplitude raramente ultrapassa 30  $\mu\text{V}$ . A atividade beta normalmente está relacionada com a ativação cortical ou com a resposta à atenção iniciada no tronco encefálico através da supressão de ritmos mais lentos. Em regiões centrais, o ritmo beta está relacionado com o

ritmo mu. O beta posterior pode ser equivalente ao ritmo alfa de frequências mais altas. (Kandel et al., 2000; Niedermeyer & da Silva, 2005)

### **Ritmo gama**

O ritmo gama, que reflete um estado de alta excitabilidade neuronal, corresponde a frequências acima de 30 Hz, com um limite superior não bem determinado, mas normalmente em torno de 100 Hz. Frequências de 80 a 1000 Hz são chamadas de ultrarrápidas. Assim como o ritmo beta, são ondas rápidas e aparecem em estados de vigília, altamente alerta, e na fase REM (*rapid-eye-movement*) do sono. Como são frequências altas, sua medida é eficaz com uma taxa de amostragem adequada e quando os artefatos musculares são cuidadosamente excluídos. Quando o experimento é realizado dentro do equipamento de ressonância magnética, existem também os artefatos do scanner, que limitam a confiabilidade do sinal em altas frequências.

### **3.2.2 Alterações patológicas**

As anormalidades no EEG podem ser divididas em três categorias: distorção e desaparecimento de padrões normais; aparecimento e aumento de padrões anormais; desaparecimento de todos os padrões. A caracterização dos padrões anormais envolve aspectos espaciais (local ou generalizado, unilateral ou bilateral) e temporais (breve, intermitente, persistente). (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Mudanças no funcionamento cerebral normalmente resultam em atividade anormal em baixas frequências no EEG. Se essa lentificação patológica for focal, normalmente está relacionada com lesões cerebrais localizadas; se for difusa, frequentemente é causada por uma disfunção generalizada no cérebro. (Bromfield et al., 2006)

Muitos dos padrões anormais são não-específicos, pois não estão associados com uma condição patológica específica, como em epilepsia (Niedermeyer & da Silva, 2005). Pessoas com epilepsia exibem no EEG atividade epileptiforme característica, que inclui espículas e ondas agudas (Bromfield et al., 2006). Para aumentar a probabilidade de ocorrência de eventos anormais em um exame (principalmente atividade epileptiforme), os chamados métodos de ativação são utilizados, como hiperventilação, estimulação luminosa intermitente e privação de sono.

Em epilepsia, a distinção entre descargas ictais clínicas, subclínicas (sem alterações motoras ou comportamentais observáveis) e descargas interictais não é sempre muito clara. Um dos motivos é que os eventos ictais no EEG são tão variáveis quanto os sintomas clínicos.

De forma geral, esses eventos são caracterizados por uma mudança repentina no ritmo de base, a qual em pouco tempo domina o traçado.

Uma questão intrigante é a ocorrência de atividade epileptiforme em pessoas sem histórico de crises epiléticas. A incidência é de 0,5% em adultos e 2-4% em crianças. No entanto, quando há patologias cerebrais, como tumores e traumatismos cranianos, o número sobe para 10-30%. No caso de epilepsia, em torno de 50% dos pacientes apresentam atividade epileptiforme no primeiro exame, e a repetição dos exames (até quatro) e o uso de procedimentos de ativação aumentam a probabilidade de ocorrência desses eventos. (Smith, 2005)

O EEG anormal pode ser descrito de acordo com as seguintes categorias (Lüders & Noachtar, 2000):

- 1) Lentificações (atividade considerada como lenta para a idade do paciente ou mais lenta em comparação com a região homóloga contralateral):
  - a) Lentificação do ritmo de base;
  - b) Lentificação intermitente;
  - c) Lentificação contínua;
- 2) Padrões epileptiformes:
  - a) Ponta/espícula: fenômeno de alta frequência, durando no máximo 70 ms (largura à meia altura), com grande variabilidade inter- e intraindivíduo. Normalmente a morfologia é bifásica (uma concavidade para cima e outra para baixo), mas pode ser também mono- ou trifásica. Predominantemente tem potencial negativo na superfície, com amplitudes que variam de 20  $\mu$ V a vários mV. A onda lenta que segue também pode entrar na classificação da espícula (Figura 3.3);
  - b) Onda aguda: semelhante à espícula, mas com duração de 70-200 ms (Figura 3.3);
  - c) Ponta rolândica benigna da infância: onda aguda regional ou multirregional, normalmente seguida por onda lenta negativa e de menor amplitude;
  - d) Complexo ponta-onda: padrão rítmico de espículas alternado com ondas lentas e que não pode ser classificado como complexo ponta-onda lento ou ponta-onda de 3 Hz;
  - e) Complexo ponta-onda lento: complexo ponta-onda com frequência de repetição menor que 2,5 Hz durante pelo menos 3 s;
  - f) Complexo ponta-onda de 3 Hz: complexo ponta-onda com frequência de repetição estável de 2,5-3,5 Hz durante pelo menos 3 s. No início, a frequência do complexo tende a ser maior, podendo chegar a 4 Hz (Figura 3.3);

- g) Poliponta/poliespícula: pelo menos três pontas agrupadas com frequência de mais de 10 Hz, seguidas ou não de onda lenta;
- h) Hipsarritmia: lentificação contínua generalizada, de alta amplitude, associada a pontas e ondas agudas multirregionais;
- i) Reação fotoparoxística: padrão epileptiforme generalizado ou em regiões posteriores, desencadeado por estimulação luminosa;
- j) Crises:
  1. Crise epiléptica;
  2. Crise eletrográfica: padrão eletrográfico visto durante crise epiléptica, mas sem sintoma observável;
  3. *Status epilepticus* eletrográfico: crises eletrográficas recorrentes sem retorno da atividade basal ou descargas epileptiformes contínuas, mas sem sintoma observável.
- k) EEG obscurecido por artefatos: EEG ictal, porém artefatos impediram a interpretação do traçado.

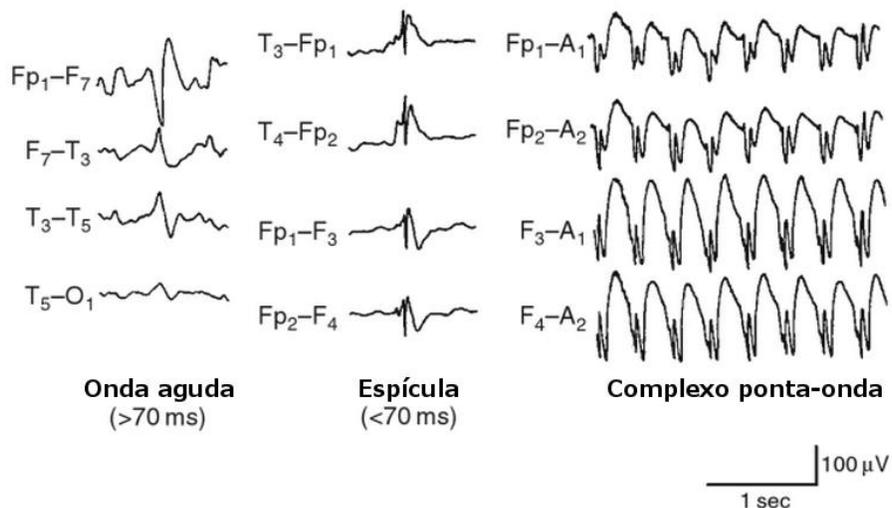


Figura 3.3: Comparação entre onda aguda, espícula (montagem bipolar) e complexo ponta-onda de 3 Hz (montagem referencial). Figura modificada de Daube & Rubin (2009), Fig. 9-1, p. 138.

### 3) Padrões especiais:

- a) Excesso de atividade beta: alteração generalizada, de alta amplitude, em mais de 50% do tempo total do registro;

- b) Assimetria: diferença de pelo menos 50% na amplitude de atividades eletroencefalográficas fisiológicas (ritmo de base, fusos do sono, etc.), comparando áreas homólogas de ambos os hemisférios;
  - c) REM do início do sono: padrão REM ocorre em fase muito precoce do sono (menos de 15 min após adormecer);
  - d) Padrão periódico: repetição de ondas generalizadas estereotipadas (normalmente com transientes agudos);
  - e) Onda trifásica: paroxismo generalizado, com onda de alta amplitude positiva, precedida e sucedida de ondas negativas de baixa amplitude, sendo a primeira geralmente menor;
  - f) Ponta rolândica lateralizada periódica (PLED: *periodic lateralized epileptiform discharge*): transiente agudo (onda aguda ou ponta) regionalizado ou lateralizado, que se repete de forma aproximadamente periódica. Pode ocorrer em ambos os hemisférios de forma independente e apresentar morfologia polifásica;
  - g) Surto-supressão: atividade periódica de complexos de alta amplitude após os quais segue uma atividade de baixa amplitude;
  - h) Supressão do ritmo de base: baixa amplitude de atividade elétrica, podendo ser generalizada ou regional.
- 4) Padrões especiais somente usados para pacientes em estupor ou coma:
- a) Coma/estupor alfa: predomínio de atividade alfa em paciente comatoso/torporoso;
  - b) Coma ou estupor de fusos: paciente comatoso ou torporoso, com traçado eletrográfico predominantemente se assemelhando ao estágio 2 do sono não-REM;
  - c) Coma/estupor beta: predomínio de atividade beta em paciente comatoso/torporoso;
  - d) Coma/estupor teta: predomínio de atividade teta em paciente comatoso/torporoso;
  - e) Coma/estupor delta: predomínio de atividade delta, geralmente de alta amplitude, em paciente comatoso/torporoso.

5) Inatividade elétrica cerebral

Sempre que possível e pertinente, a localização da anormalidade deve ser indicada, utilizando conceitos como focal ou multifocal (quando feito registro com eletrodos invasivos), regional ou multirregional (com eletrodos de superfície), lateralizado (alterações que ocorrem em um hemisfério, não restrito a um lobo ou região), generalizado (alterações bilaterais e

difusas). Além disso, caso ocorra, deve ser relatado o tipo de crise e os sintomas observados. (Lüders & Noachtar, 2000)

Além da leitura descritiva do traçado, é possível fazer análises mais elaboradas, que requerem o uso de computadores, como análise de componentes independentes (ICA: *independent component analysis*) e localização de fontes. O problema inverso em eletroencefalografia consiste em determinar as fontes dentro do cérebro (normalmente dipolos) para uma dada distribuição de potencial elétrico dentro do cérebro. A maneira de se resolver o problema inverso é através de modelagem da condutividade elétrica entre a fonte e os eletrodos e de suposições a respeito das fontes dentro do cérebro. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

O problema inverso em EEG não possui solução única (o problema é conhecido como mal condicionado). A não-unicidade da solução é mais uma questão física do que matemática. Independentemente do número de sensores, qualquer configuração de fonte chamada de campo fechado (Apêndice B) não irá produzir potencial elétrico no escalpo. Portanto, para se obter uma solução única, é necessário restringir o espaço de soluções utilizando um número arbitrário de informações matemáticas ou fisiológicas *a priori*.

Ao se variar o número e tipo de informações utilizadas, diferentes algoritmos foram desenvolvidos, como LORETA (*low resolution electrical tomography*), LAURA (*local autoregressive average*), MUSIC (*multiple-signal classification algorithm*) e FINES (*first principal vectors*) (Grech et al., 2008; Niedermeyer & da Silva, 2005). Os algoritmos se baseiam na resolução do problema direto até que os potenciais calculados sejam satisfatórios em comparação com os medidos. O problema direto é simplesmente a determinação da distribuição de potencial elétrico no escalpo para um dado conjunto de fontes internas (Grech et al., 2008; Niedermeyer & da Silva, 2005).

Esses algoritmos precisam levar em conta a inhomogeneidade do meio entre os geradores de potencial e os eletrodos no escalpo. Ela afeta o formato da distribuição de potencial elétrico sobre o escalpo, a qual geralmente é alargada e achatada em comparação com a distribuição de dipolo único. Grande parte da dificuldade no desenvolvimento e interpretação dos algoritmos está no fato de que os geradores não são dipolos únicos, mas sim camadas de dipolo, cujo tamanho, grau de convolução, distância do escalpo e orientação afetam a distribuição de formas diferentes (Gloor, 1985).

Uma forma mais elementar de se localizar as fontes geradoras de alterações individuais nos potenciais corticais é utilizando o conceito de ângulo sólido (Apêndice B). Em uma montagem monopolar com a referência longe da região de ativação, um “dipolo vertical”

(Apêndice B) terá amplitude máxima no eletrodo que está diretamente acima dele e amplitude cada vez menor quanto mais afastado estiver o eletrodo, como mostra a Figura 3.4. Em uma montagem bipolar, ocorre reversão de fase entre os canais que envolvem o eletrodo mais próximo do pico da curva de distribuição de potencial.

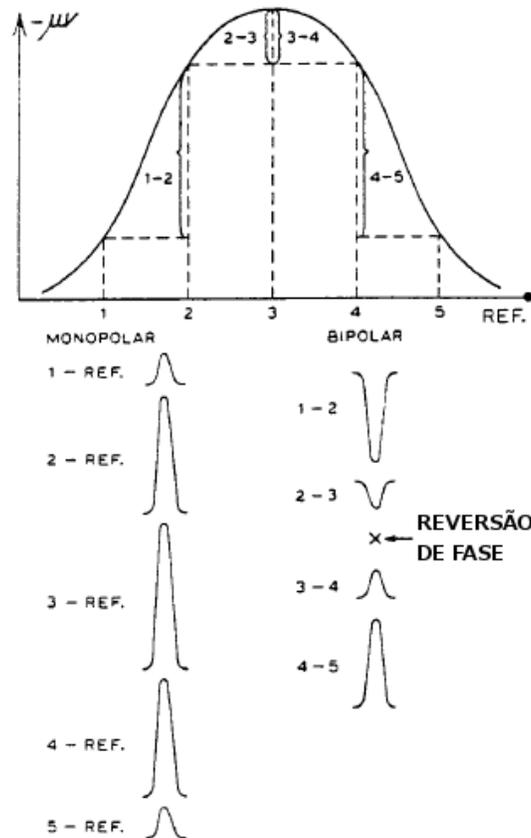


Figura 3.4: Amplitude do sinal de EEG para um “dipolo vertical”, em montagens monopolar e bipolar. Figura modificada de Gloor (1985), Fig. 8.

Para um “dipolo horizontal”, observando os canais sobre a área de ativação, ocorre uma reversão de fase na montagem monopolar e duas reversões na montagem bipolar. A Figura 3.5 mostra por que isso acontece a partir do sinal da carga sob o ângulo sólido que o eletrodo “enxerga”.

Os geradores reais são possivelmente mais complexos e se organizam em múltiplas camadas e em diferentes orientações. Mesmo assim, o conhecimento acumulado na prática clínica com relação à localização de fontes oferece um grande auxílio no desenvolvimento de algoritmos computacionais mais complexos. (Lüders & Noachtar, 2000)

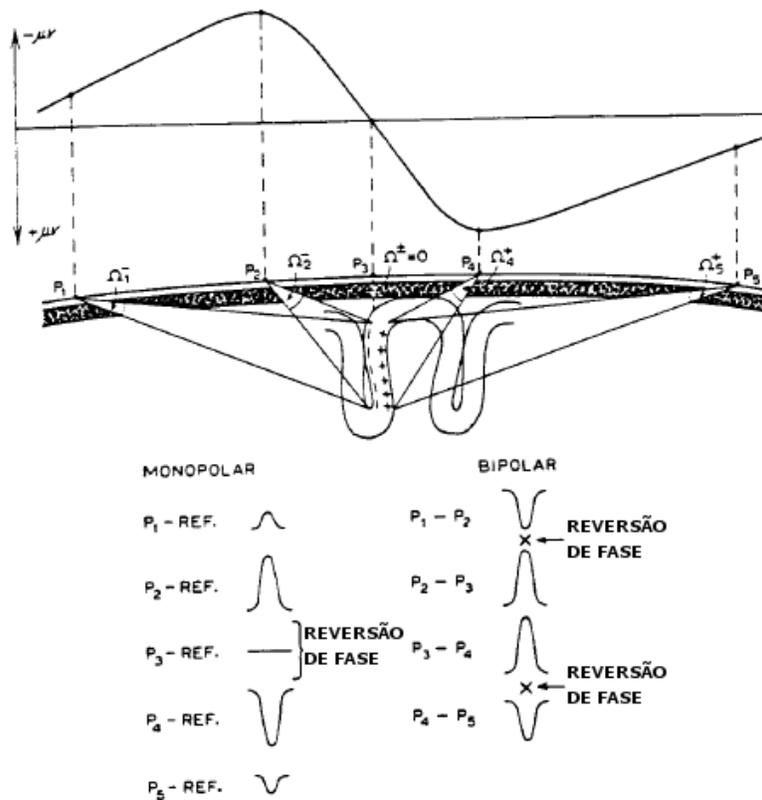


Figura 3.5: Amplitude do sinal de EEG para um “dipolo horizontal”, em montagens monopolar e bipolar. Figura modificada de Gloor (1985), Fig. 9.

## Referências

- [1] Allen, P.J. et al. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage*, 12: 230-239, 2000
- [2] Bédard, C. et al. Does the 1/f Frequency Scaling of Brain Signals Reflect Self-Organized Critical States?. *Physical Review Letters*, 97(11): 118102, 2006
- [3] Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87: 527-570, 1929
- [4] Bromfield, E.B.; Cavazos, J.E.; Sirven, J.I. *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford, EUA: American Epilepsy Society, 2006
- [5] Buzsáki, G. et al. The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13: 407-420, 2012
- [6] Buzsáki, G. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679): 1926-1929, 2004
- [7] Buzsáki, G. *Rhythms of the Brain*. New York, EUA: Oxford University Press, 2006

- [8] Buzsáki, G.; Draguhn, A. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679): 1926-1929, 2004
- [9] Cascino, G.; Sirven, J. (Ed.). *Adult Epilepsy*. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, 2011
- [10] Daube, J.R.; Rubin, D.I. (Ed.). *Clinical Neurophysiology*. 3ª ed. New York, EUA: Oxford University Press, 2009
- [11] Dawson, G.D. A summation technique for the detection of small signals in a large irregular background. *Journal of Physiology*, 115(Suppl.): 2P-3P, 1951
- [12] Dumitru, D.; King, J.C. Far-field potential production by quadrupole generators in cylindrical volume conductors. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88(5): 421-431, 1993
- [13] Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2(4): 327-354, 1985
- [14] Godse, A.P.; Bakshi, U.A. *Electronics Engineering*. 2ª ed. Pune, Índia: Technical Publications Pune, 2009
- [15] Grech, R. et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5: 25, 2008
- [16] Hobbie, R.K.; Roth, B.J. *Intermediate Physics for Medicine and Biology*. 4ª ed. New York, EUA: Springer, 2007
- [17] Jacobson, G.P. et al. *Handbook of Balance Function Testing*. San Diego, EUA: Singular Publishing Group, 1997
- [18] Jurcak, V. et al. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*, 34: 1600-1611, 2007
- [19] Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Ed.). *Principles of Neural Science*. New York, EUA: McGraw-Hill, 4ª ed., 2000
- [20] Kappenman, E.S.; Luck, S.J. The Effects of Electrode Impedance on Data Quality and Statistical Significance in ERP Recordings. *Psychophysiology*, 47(5): 888-904, 2010
- [21] Kopell, N. et al. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *PNAS*, 97(4): 1867-1872, 2000
- [22] Luck, S.J. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, EUA: The MIT Press, 2005
- [23] Lüders, H.; Comair, Y.G. *Epilepsy Surgery*. 2ª ed. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- [24] Lüders, H.O.; Noachtar, S. *Atlas e Classificação em Eletroencefalografia: Introdução à avaliação do eletroencefalograma*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000
- [25] Miller, N.R. et al. (Ed.). *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: The Essentials*. 2ª ed. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- [26] Minow, F. Minimizing impedances and using the right electrolyte gel saves time and makes research more effective. *Brain Products Press Release*, 48: 11-13, Oct. 2013

- [27] Niedermeyer, E.; da Silva, F.L. (Ed.). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- [28] Nikulin. V.V. et al. Miniaturized electroencephalographic scalp electrode for optimal wearing comfort. *Clinical Neurophysiology*, 121(7): 1007-1014, 2010
- [29] Noachtar, S.; Rémi, J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 15: 22-33, 2009
- [30] Nuwer, M.R. et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106: 259-261, 1998
- [31] Pisoni, D.B.; Remez, R.E. (Ed.). *The Handbook of Speech Perception*. Oxford, Reino Unido: Blackwell Publishing, 2005
- [32] Reardon, K.A. et al. How long should a routine EEG be? *Journal of Clinical Neuroscience*, 6(6): 492-493, 1999
- [33] Rengachary, D.A.; Lin, T.L. *The Washington Manual: Neurology Survival Guide (Survival Guide Series)*. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- [34] Smith, S.J.M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(Suppl. II): ii2-ii7, 2005
- [35] Walker, H.K. et al. (Ed.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3<sup>a</sup> ed. Boston, EUA: Butterworth-Heinemann, 1990
- [36] Yazicioglu, R.F. et al. *Biopotential Readout Circuits for Portable Acquisition Systems*. Springer Science, 2009



## Capítulo 4

# Ressonância Magnética Funcional

Desde seu advento no início da década de 1990, o uso da técnica de ressonância magnética funcional (RMf) tem crescido substancialmente a ponto de se tornar dominante no campo da neurociência cognitiva, envolvendo estudos em diversas áreas como linguagem, memória e comportamento. As imagens por ressonância magnética (IRM) tradicionalmente são utilizadas para se examinar anatomia e patologia cerebrais, e a RMf acrescentou a possibilidade de se estudar o funcionamento do cérebro durante alguma tarefa. Por isso, a RMf tem contribuído muito para o conhecimento de como o cérebro funciona em situações normais e patológicas, durante diversas tarefas ou em repouso.

A difusão do uso da RMf se deve a vários motivos. Dentre eles, podem ser destacados: o número cada vez maior de centros equipados com aparelhos de ressonância magnética; reprodutibilidade dos resultados; confiabilidade da técnica; diversidade de experimentos que podem ser realizados; disponibilidade de *softwares* gratuitos para análise; disseminação do conhecimento da técnica a pesquisadores de diversas áreas (psicologia, medicina, física, etc.); exame não-invasivo; baixos riscos.

As aplicações da RMf são bastante amplas, como definição de correlatos neurofisiológicos de comportamentos ou estímulos específicos (p. ex., para localização de funções cerebrais) e mapeamento de redes cerebrais. As aplicações clínicas ainda são em sua maior parte auxiliares aos métodos tradicionais, mas a RMf pode oferecer informações clinicamente úteis sobre regiões funcionais danificadas, sobre características específicas de doenças, sobre a localização de áreas cerebrais eloquentes na avaliação pré-cirúrgica e sobre

mecanismos de reorganização após algum dano (Jezzard et al., 2001). No uso clínico de RMf, é possível que o acoplamento neuro-vascular esteja comprometido devido à doença ou aos medicamentos, resultando em falsos negativos (Holodny et al., 1999). Por isso, a interpretação dos resultados neste caso exige cautela.

O futuro para a técnica de RMf é muito promissor. O desenvolvimento e o aperfeiçoamento de equipamentos podem melhorar a razão sinal-ruído (SNR: *signal-to-noise ratio*) e a razão contraste-ruído das imagens e a acurácia da localização das áreas ativas (mais próximas do tecido cortical do que dos vasos). Dados complementares de outras modalidades, como espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS: *near-infrared spectroscopy*) e EEG, podem ser registrados simultaneamente às aquisições de RMf. Grandes bancos de dados de imagens estruturais estão sendo montados, com destaque para o Projeto do Conectoma Humano (<http://www.humanconnectomeproject.org/>), cujo objetivo é construir um mapa das redes cerebrais para utilização em estudos de conectividade estrutural e funcional. Além disso, há constante melhora nos computadores e nos algoritmos computacionais para análise, permitindo processamentos mais rápidos e até análises em tempo real.

Os princípios físicos para a formação da imagem por ressonância magnética nuclear estão descritos no Apêndice C.

## 4.1 Metabolismo cerebral

Em comparação com o organismo todo, o cérebro corresponde a aproximadamente 2% da massa, mas consome 20% da glicose e do oxigênio e recebe 15% do fornecimento de sangue. As mudanças metabólicas nos neurônios e células da glia relacionadas com transmissão sináptica (excitatória ou inibitória) necessitam de energia, cuja maior parte é usada próxima das sinapses. Em condições normais, acredita-se que a produção de energia cerebral dependa principalmente do metabolismo oxidativo da glicose. No entanto, não se conhece com certeza as contribuições no nível basal e durante ativação desse tipo de metabolismo e da glicólise (uma reação puramente anaeróbica que quebra glicose em piruvato). Como o cérebro possui uma capacidade muito limitada de armazenar glicose e oxigênio, seu fornecimento se dá através de uma densa rede de vasos sanguíneos e precisa ser aproximadamente constante. (Buxton, 2009; Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

A atividade sináptica aumentada gera uma maior demanda por oxigênio. Para supri-la, a ativação neuronal é acompanhada de fluxo sanguíneo local aumentado. Embora os princípios gerais do metabolismo cerebral e da resposta hemodinâmica à atividade neuronal sejam

conhecidos, ainda não são bem determinados os mecanismos exatos que fazem a conexão entre um e outro. Sabe-se que, para aumentar o transporte de oxigênio do sangue para o cérebro, o fluxo sanguíneo cerebral (CBF: *cerebral blood flow*) precisa aumentar desproporcionalmente. CBF pode ser quantificado em termos da taxa de sangue arterial (medida em ml/min) entregue aos capilares de um volume ou massa particular de tecido cerebral (em ml ou g), como mostra a Figura 4.1 (Mulert & Lemieux, 2010).

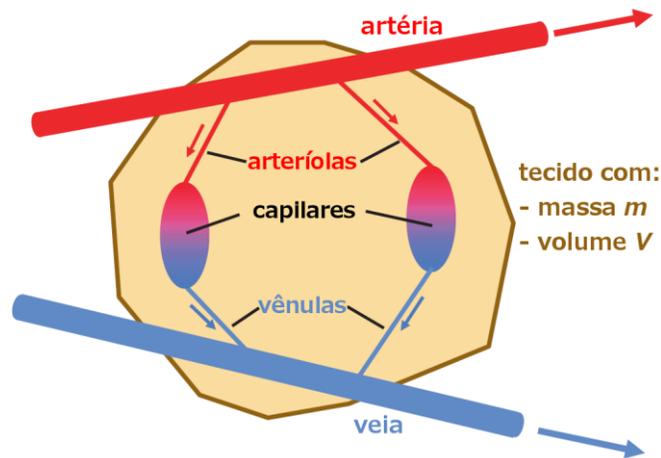


Figura 4.1: O sangue passando pelo tecido nas artérias (ou arteríolas) e veias (ou vênulas) não contribuem para CBF, somente o sangue nos capilares. Figura modificada de Mulert & Lemieux (2010), Fig. 11, p. 51.

CBF tem um valor basal de 50-60 ml/min por 100 g de tecido na substância cinzenta (na substância branca, o valor é aproximadamente metade) (Yen et al., 2002) e aumenta 50-70% durante a ativação. A taxa metabólica de consumo de oxigênio (CMRO<sub>2</sub>: *cerebral metabolic rate of oxygen*) tem um valor basal de aproximadamente 160 μmol/min de O<sub>2</sub> consumido por 100 g de tecido e aumenta 5-30% durante a ativação. A fração de extração de oxigênio (OEF: *oxygen extraction fraction*) tem valor basal de 40-60% com relação ao total fornecido pelo sangue e diminui 10-30%. (Buxton et al., 1998; Buxton, 2009; Fox & Raichle, 1986; Fox et al., 1988; Jezard et al., 2001)

O aumento em CBF proporcionalmente maior do que em CMRO<sub>2</sub> faz com que a OEF caia, pois o aumento na perfusão<sup>2</sup> de oxigênio excede o aumento em sua utilização. Essa diferença entre as variações em CBF e CMRO<sub>2</sub> ainda é fruto de debate, e há várias hipóteses para explicá-la (Buxton, 2009). Uma delas é que o transporte de oxigênio do sangue para o

<sup>2</sup> Geralmente o termo “perfusão” é utilizado para descrever o processo de fornecimento de sangue arterial para um conjunto de capilares no tecido. (Buxton, 2009)

cérebro pode estar limitado pela ligação do oxigênio com a hemoglobina e pela resistência à difusão através da parede dos capilares, tornando necessário um aumento no CBF maior do que na  $CMRO_2$  (Buxton & Frank, 1997; Valabrègue et al., 2003).

Uma hipótese alternativa é que o metabolismo oxidativo já opera próximo da maior taxa possível, e um aumento na necessidade de energia seria suprido em parte pela glicólise. O fator limitante para o uso de oxigênio seria a enzima citocromo oxidase, que se encontra nas mitocôndrias e faz parte da cadeia transportadora de elétrons na respiração celular. Ela necessitaria de um aumento no CBF acima do aumento na  $CMRO_2$  de modo a gerar o gradiente de pressão parcial de oxigênio necessário para o consumo adicional de oxigênio durante a ativação (Gjedde et al., 2005; Jezard et al., 2001). Outra hipótese assume que o CBF é controlado em uma escala espacial maior do que o  $CMRO_2$ , ou seja, o aumento desproporcional no CBF seria como se o cérebro estivesse “regando o jardim inteiro por causa de uma flor com sede” (*watering the entire garden for the sake of one thirsty flower*) (Malonek & Grinvald, 1996).

Como o cérebro possui alta demanda energética e necessita de um aporte constante de nutrientes e oxigênio, o fluxo sanguíneo cerebral é cuidadosamente regulado em vários níveis através de diferentes mecanismos. Uma característica especial desse sistema é a estabilidade do CBF apesar de mudanças na pressão sanguínea sistêmica, através de mecanismos autorregulatórios que atuam na dilatação e constrição de artérias, arteríolas e capilares. O controle do CBF é feito em nível global e regional, e os mecanismos envolvidos na regulação local são mais específicos. As relações precisas entre mudanças locais no CBF por causa da atividade neuronal não são conhecidas. Os fatores que podem causar esse aumento são: síntese de óxido nítrico (vasodilatador) por parte de células endoteliais e neurônios; acúmulo de potássio após a despolarização neuronal, com provável envolvimento dos astrócitos; geração de lactato; pressão parcial de  $CO_2$  e  $O_2$ ; pH. (Jezard et al., 2001; Ullsperger & Debener, 2010)

Acompanhado do aumento no fluxo sanguíneo está um aumento local no volume sanguíneo cerebral (CBV: *cerebral blood volume*) (Belliveau et al., 1991). Agentes de contraste externos foram utilizados em experimentos iniciais de RMf para medir mudanças no CBV, mas esse método foi abandonado, pois, além de ser um método invasivo, percebeu-se que o sangue poderia atuar como um agente de contraste endógeno (Jezard et al., 2001). O valor típico para o nível basal do CBV, que é a razão entre os volumes dos vasos sanguíneos e do tecido, é de 4% (pode também ser expresso em ml de sangue por 100 g de tecido). Na substância cinzenta, CBV tem um valor maior (4-5%) do que na substância branca (em torno

de 2%) (Kuppusamy et al., 1996). Durante a ativação, CBV pode aumentar aproximadamente 30% (Buxton et al., 1998; Buxton, 2009).

#### 4.1.1 Origem do sinal BOLD

RMf é um método de neuroimagem funcional que fornece alta resolução espacial (da ordem de poucos milímetros), mas possui resolução temporal limitada pela velocidade das alterações hemodinâmicas que acompanham a atividade elétrica cerebral (da ordem de alguns segundos) (Jezzard et al., 2001). O método mais popular utilizado em RMf fornece um sinal dependente do nível de oxigenação do sangue, sendo por isso chamado de BOLD (*blood oxygenation level-dependent*). Ele surge como consequência do aumento, após a ativação neuronal, da razão entre oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina em capilares, vênulas e veias locais (Ogawa et al., 1993). É possível fazer também imagens da perfusão sanguínea, mas a sequência de pulsos é mais difícil de implementar, a resolução temporal costuma ser pior (4-8 s), a imagem cobre apenas parte do cérebro, e as mudanças no sinal durante a ativação são menores do que 1% na sequência *arterial spin labelling* (Barker et al., 2013; Detre & Wang, 2002).

Como o oxigênio não é muito solúvel no sangue, ele é transportado ligado à hemoglobina, que é uma proteína presente nas hemácias e que contém quatro átomos de ferro. Quando ela não está ligada a moléculas de oxigênio, é chamada de desoxi-hemoglobina e é paramagnética (apresenta considerável efeito magnético nas proximidades). Caso contrário, é chamada de oxi-hemoglobina e é diamagnética (pouco efeito magnético) (Pauling & Coryell, 1936).

O sangue normal pode ser considerado como uma solução concentrada de hemoglobina (10-15 g de hemoglobina/100 cm<sup>3</sup>) (Jezzard et al., 2001). Conforme o sangue atravessa artérias, capilares e veias, o conteúdo de desoxi-hemoglobina vai de aproximadamente zero nas artérias até em torno de 40% nas veias (considerando OEF = 0,04) com relação à quantidade total de hemoglobina (Buxton, 2009).

A susceptibilidade magnética do sangue oxigenado é aproximadamente a mesma dos tecidos cerebrais. Se o nível de oxigenação do sangue cai, aumenta a concentração de desoxi-hemoglobina, que amplia as distorções no campo e diminui  $T_2^*$  do sangue<sup>3</sup> (Ogawa et al., 1992). Para ser mais preciso, pode-se utilizar a expressão  $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2^{mi} + 1/T_2^{ma}$ , onde  $T_2^{mi}$  e  $T_2^{ma}$  são os termos devido, respectivamente, aos efeitos microscópicos (nível molecular)

---

<sup>3</sup> Uma descrição sobre os tempos de relaxação  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_2^*$  está no Apêndice C.

e macroscópicos (nível maior, mas ainda menor do que o tamanho de um *voxel*). O efeito BOLD é causado por mudanças em  $T_2^{mi}$ , acompanhado de mudanças menores em  $T_2$  (Jezzard et al., 2001). Assim, quanto menor é a oxigenação do sangue, maior é a perda de sinal em imagens ponderadas por  $T_2^*$ ; e quando o nível de oxigenação aumenta,  $T_2^*$  do sangue é maior, gerando um sinal aumentado (Bandettini et al., 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992).

As moléculas de água que dão origem ao sinal de ressonância estão dentro dos vasos sanguíneos (componente intravascular) e nos tecidos (componente extravascular), porque a desoxi-hemoglobina cria gradientes de campo magnético em torno das hemácias e no tecido que cerca os vasos, diminuindo  $T_2^*$  de ambos. Em 1,5 T, as contribuições intra- e extravascular são semelhantes, pois, embora as mudanças no sinal do sangue sejam mais do que uma ordem de grandeza maior do que no sinal extravascular, a fração de volume ocupada pelo sangue em um *voxel* é muito pequena. Em campos mais altos, a contribuição intravascular diminui.

A molécula de água extravascular experimenta um gradiente de campo local, cuja magnitude depende da proximidade do vaso, de sua orientação com relação ao campo magnético, do tamanho do vaso e da quantidade de desoxi-hemoglobina. A variação no campo magnético ao longo do *voxel* extravascular leva a uma defasagem no sinal e, portanto, a uma diminuição em  $T_2^*$ .

Uma mudança de fase adicional entre as moléculas ocorre por causa da difusão. Em um caso extremo em que não há difusão, a distribuição das fases dos spins será proporcional à distribuição da inhomogeneidade do campo. No caso de difusão muito rápida, cada spin sentirá toda a distribuição espacial dos gradientes, fazendo com que a dispersão de fase entre eles seja pequena. A Figura 4.2 mostra que os gradientes de campo gerados ao redor de vasos maiores são mais uniformes ao longo das distâncias típicas de difusão das moléculas de água dentro de um TE, tornando o papel da difusão menos significativo do que nos capilares. Isso faz com que a atenuação do sinal em torno dos capilares seja menor por causa da menor dispersão de fase (Figura 4.3-A). (Buxton, 2009)

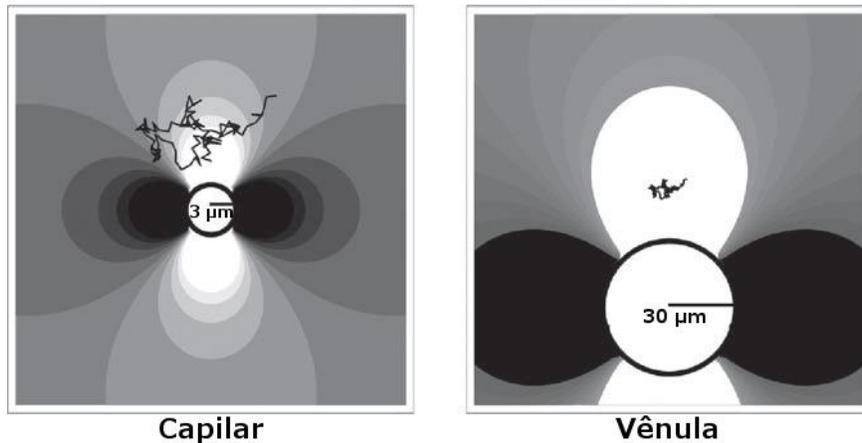


Figura 4.2: Trajetória de uma molécula de água devido à difusão é mostrada em torno de um capilar e de uma vênula. No primeiro caso, a molécula sente uma variedade maior de campos magnéticos. No segundo caso, a molécula está exposta a um campo mais constante. Figura modificada de Buxton (2009), Fig. 14.5, p. 350.

Além disso, o efeito da ativação é maior nas veias do que nos capilares (Figura 4.3-A). A fração de hemoglobina oxigenada pode ir de 60% (correspondendo a OEF = 40%) a 70%. Considerando que a saturação de oxigênio nos capilares é o valor médio entre os níveis nas artérias (100%) e nas veias (60-70%), a mudança com a ativação é menos acentuada nos capilares (80-85%) (Figura 4.3-A). (Buxton, 2009)

A outra contribuição para o sinal BOLD é intravascular (Figura 4.3-B), onde grandes gradientes de campo são produzidos em torno das hemácias. A água se difunde livremente entre as hemácias e o plasma sanguíneo, alterando sua frequência de ressonância de formas diferentes dependendo do conteúdo de oxigênio. Quando aumenta o oxigênio do sangue, à medida que a hemoglobina muda do estado paramagnético (desoxi-hemoglobina) para diamagnético (oxi-hemoglobina), a magnitude das diferenças locais no campo magnético diminui. O sinal do sangue venoso pode ser reduzido a até 50% do valor que teria se estivesse completamente oxigenado. (Buxton, 2009; Jezzard et al., 2001)

A Figura 4.3 mostra as contribuições extravascular e intravascular no sinal BOLD. A mudança no sinal do sangue devido à ativação é mais do que uma ordem de grandeza maior do que a variação do sinal extravascular. Por outro lado, como o conteúdo sanguíneo em um *voxel* é muito pequeno, ambas as contribuições se tornam comparáveis. (Buxton, 2009)

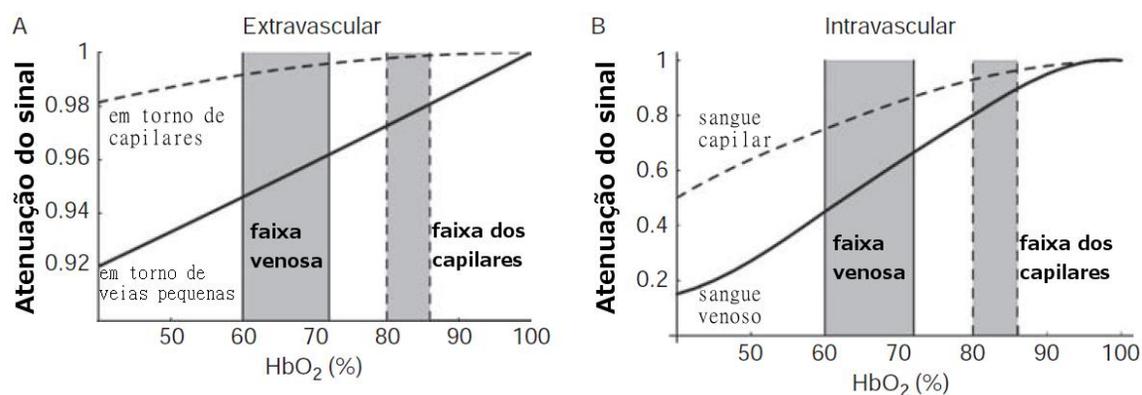


Figura 4.3: Componentes extravascular e intravascular para mudança do sinal BOLD em sequência de eco de gradiente. O eixo horizontal mostra a saturação de oxigênio na hemoglobina. As barras cinza indicam a faixa de oxigenação de veias e capilares nos estados de repouso (menor nível) e ativação (maior nível). Curvas calculadas para 1,5 T e volume sanguíneo de 2%. Figura modificada de Buxton (2009), Fig. 14.7, p. 352.

#### 4.1.2 Características do sinal BOLD

A resposta BOLD não reflete a atividade neuronal diretamente, mas sim, como mostra a Figura 4.4, uma complexa combinação de variações em CBF, CMRO<sub>2</sub> e CBV (Buxton et al., 1998), que são dependentes da vasculatura local e do acoplamento neuro-vascular-metabólico ao longo do tempo e do espaço. Isso cria um problema de interpretação da localização, magnitude e dinâmica do sinal BOLD. Além disso, as causas do sinal BOLD também podem ser influenciadas por fatores individuais, como idade e uso de medicamentos. Outras dificuldades são o fato de que o sinal BOLD é uma medida relativa e que a ponderação por T<sub>2</sub>\* é sensível a artefatos em regiões com variações mais bruscas na susceptibilidade. Enfim, ainda não se sabe exatamente como certas mudanças metabólicas e neuronais geram o sinal BOLD, nem qual é a contribuição de cada parte da rede vascular, impedindo o uso da resposta BOLD como uma medida quantitativa da função cerebral. (Jezzard et al., 2001)

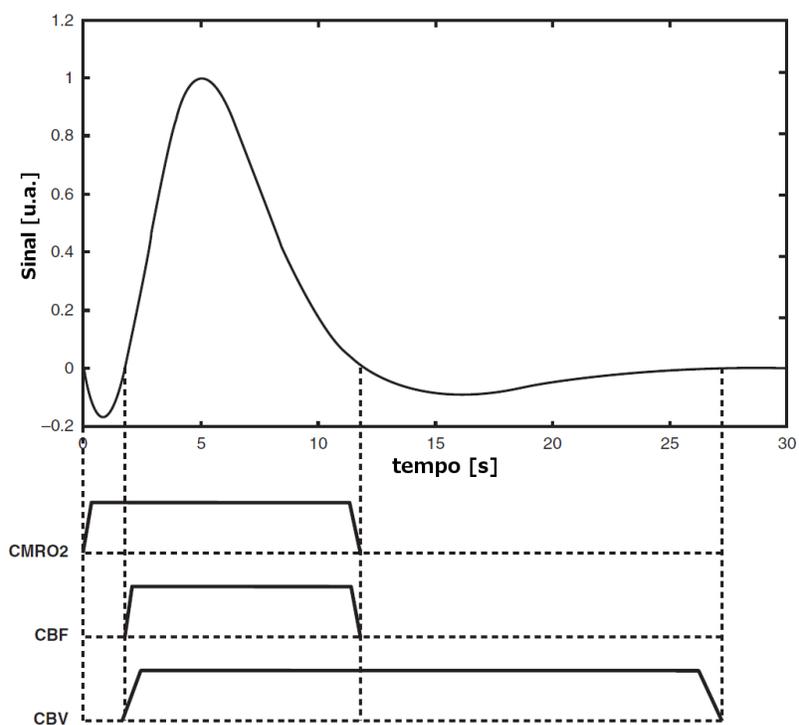


Figura 4.4: Resposta hemodinâmica típica após um estímulo de duração 0 s no instante 0 s, mostrando a ação combinada de CMRO<sub>2</sub>, CBF e CBV para gerar cada transiente no sinal BOLD. Figura modificada de Mulert & Lemieux (2010), Fig. 14, p. 58.

O curso temporal da resposta BOLD, mostrado na Figura 4.4 e na Figura 4.5, em uma região de ativação é complexo. Ele foi definido com melhor precisão no córtex visual primário, porque os estímulos podem ser mais bem controlados. Pode ocorrer uma leve queda no sinal (~0,5%), conhecida como “dip” inicial, em torno de 0,5-1 s após o estímulo, possivelmente por causa do aumento no consumo de oxigênio sem resposta vascular concomitante. Em seguida, há aumento de CBF local maior que o aumento em CMRO<sub>2</sub> (Fox et al., 1986), que faz com que a quantidade de desoxi-hemoglobina caia, aumentando o tempo T<sub>2</sub>\* local. (Buxton et al., 1998; Jezzard et al., 2001)

Em torno de 5 a 10 s após o início do estímulo, a resposta BOLD cresce até atingir um valor positivo, da ordem de 1 a 5% para campos de até 3 T, podendo haver um pico chamado de “overshoot”. É possível que sua origem seja o aumento mais lento de CBV do que de CBF. Para um estímulo simples que não causa habituação fisiológica, o sinal permanece em um nível relativamente constante durante o período do estímulo (Figura 4.5). Com o fim deste, o sinal BOLD retorna ao nível de base, frequentemente seguido de período de alguns segundos em um valor abaixo do nível basal original (“undershoot”). O “undershoot” possivelmente ocorre

porque CBV retorna ao nível basal mais lentamente do que CBF, fazendo com que haja uma concentração aumentada de desoxi-hemoglobina. (Buxton et al., 1998; Jezzard et al., 2001)

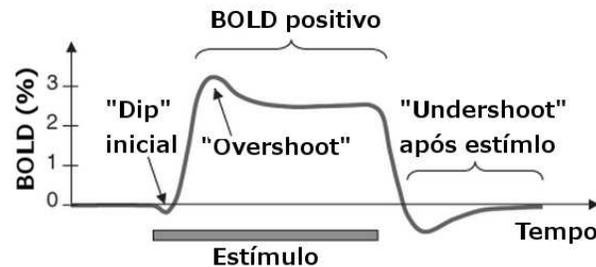


Figura 4.5: Representação esquemática do sinal BOLD durante um período contínuo de estímulo. Figura modifica de Jezzard et al. (2001), Fig. 8.1, p. 160.

A dinâmica fisiológica do sinal hemodinâmico descrita acima permite que a resolução temporal da RMf seja da ordem de segundos, pois disparos neuronais de alguns milissegundos podem resultar em um sinal hemodinâmico que dura em torno de 10-30 s. Com a finalidade de distinguir eventos muito próximos no tempo, foram desenvolvidos modelos com base em certas hipóteses, como a suposição de que o sinal BOLD varia de forma linear com a atividade neuronal. (Jezzard et al., 2001)

Embora as alterações hemodinâmicas sejam lentas, os métodos de imagem precisam ser rápidos porque o sinal é instável devido ao ciclo cardíaco, movimento respiratório e movimento da cabeça. Esses efeitos podem causar alterações no sinal da mesma ordem do sinal BOLD, e a amostragem lenta poderia resultar em *aliasing* desses artefatos, dificultando sua correção. Contudo, um valor de TR muito curto causaria uma recuperação incompleta da magnetização longitudinal, aumentando os efeitos de  $T_1$  (Apêndice C). (Jezzard et al., 2001)

A resolução espacial do sinal BOLD depende da resolução da imagem e das mudanças hemodinâmicas. As mudanças locais de perfusão se estendem além do conjunto de neurônios ativos, pois ocorrem nas porções arterial, capilar e venosa, mas o sinal dos capilares é o único que colocaliza com a região de ativação neuronal. O aumento de CBF na parte arterial que fornece sangue para a área ativa pode estar a alguns centímetros de distância. Mais problemática é a contribuição da drenagem venosa, pois mais de 70% do sangue cerebral está em capilares e vênulas com diâmetros de 2 a 50  $\mu\text{m}$  (Bandettini et al., 1992). Somente em torno de 5% do CBV corresponde ao volume arterial; o restante está igualmente dividido entre os capilares e as veias (Buxton, 2009). Como o compartimento venoso recebe o sangue com alta concentração de oxigênio após passar pelos capilares e pode ocupar um volume considerável dentro de um *voxel*, a área ativa observada pode ser deslocada ou “borrada”.

### 4.1.3 Relação do sinal BOLD com a atividade elétrica neuronal

As medidas eletrofisiológicas de neurônios são feitas por microeletrodos intracorticais. O sinal medido é a soma do potencial de campo extracelular de várias células. Dependendo da impedância, forma e posição do eletrodo com relação ao neurônio, diferentes sinais são obtidos, como potenciais de ação de um neurônio (SUA: *single-unit activity*), de vários neurônios (MUA: *multi-unit activity*) e potencial de campo local (LFP: *local field potential*). Além da escolha do eletrodo, os sinais de LFP e MUA são separados por filtragem na frequência: sinais acima de aproximadamente 500 Hz são considerados MUA e abaixo de aproximadamente 300 Hz, LFP (LFP é dividido nas mesmas bandas de frequência que o EEG). (Logothetis, 2008; Ullsperger & Debener, 2010)

Quando os potenciais sincronizados são medidos fora do córtex, o equivalente ao LFP são ECoG (também chamado de EEG intracranial) ao se utilizar eletrodos sub- ou epidurais, EEG quando se usa eletrodos de escalpo, e MEG (magnetoencefalografia) quando se usa sensores de campos magnéticos (Ullsperger & Debener, 2010).

SUA e MUA representam o *output* do neurônio (potenciais de ação, chamados neste contexto de atividade de disparos, ou *spiking activity*) próximo da ponta do eletrodo, em uma distância de aproximadamente 200 a 300  $\mu\text{m}$ . Por outro lado, o sinal de LFP é constituído pelos processos integrativos (correntes dendro-somáticas) e potenciais de ação de centenas ou milhares de neurônios, representando o *input* em uma área bem como o processamento local (costuma-se dizer que LFP reflete a atividade sináptica, ou *synaptic activity*). A população neuronal que dá origem ao sinal de LFP está a uma distância de aproximadamente 0,5 a 3 mm da ponta do eletrodo. (Logothetis, 2002; Mulert & Lemieux, 2010)

A taxa de disparos dos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos está positivamente correlacionada com a atividade sináptica, ou seja, há correlação entre MUA e LFP. Um aumento na taxa de disparos gera um aumento na atividade sináptica, que por sua vez causa um aumento na demanda metabólica e conseqüentemente uma resposta vascular. No córtex cerebral, a maior parte das sinapses, tanto excitatórias quanto inibitórias, faz parte de redes que se originam em regiões corticais próximas; uma porção menor dos axônios vem de áreas subcorticais ou corticais mais distantes. (Mulert & Lemieux, 2010)

Por isso, verifica-se que o sinal BOLD se correlaciona com LFP e SUA (Mukamel et al., 2005). No entanto, há evidências de que a atividade sináptica possui uma demanda energética maior que os disparos neuronais (Attwell & Laughlin, 2001; Logothetis, 2002). Logothetis et al. (2001) observaram que, em resposta a estímulo visual em macacos, LFP se correlacionou significativamente com o sinal BOLD, mas não MUA.

O sinal BOLD pode também apresentar um decréscimo com relação ao nível basal durante uma tarefa, gerando uma curva invertida no eixo vertical com relação à mostrada na Figura 4.4. Esse é o chamado BOLD negativo, cujos mecanismos subjacentes não são completamente compreendidos. O BOLD negativo pode estar associado a diminuições em CBF (Hamandi et al., 2008) e na atividade neuronal (Shmuel et al., 2006; Stefanovic et al., 2004), mas também pode ser resultado do aumento na atividade neuronal relacionado com uma dinâmica entre  $CMRO_2$ , CBF e CBV diferente da mostrada na Figura 4.4 (Schridde et al., 2008).

A existência de respostas BOLD positiva e negativa levanta a questão da relação do sinal BOLD com a atividade neuronal excitatória e inibitória. Dois aspectos em favor da relação entre o sinal BOLD e a neurotransmissão excitatória são o número de neurônios excitatórios e inibitórios, e seu gasto energético. No neocórtex, em torno de 70-80% dos neurônios são neurônios piramidais excitatórios, que utilizam glutamato, e o restante são diferentes classes de interneurônios, a maior parte inibitória através do uso de GABA (DeFelipe & Fariñas, 1992; Markram et al., 2004). Além disso, o gasto energético para restaurar o potencial de membrana no neurônio pós-sináptico é menor em sinapses inibitórias. Por outro lado, a taxa de disparos dos interneurônios inibitórios pode ser em torno de 2-3 vezes maior do que a de neurônios piramidais. (Logothetis, 2008)

Embora costume-se associar a atividade excitatória às variações BOLD e CBF (Gsell et al., 2006; Hoffmeyer et al., 2007), o principal fator causador das mudanças no sinal é o balanço entre os impulsos excitatórios e inibitórios (Logothetis, 2008). Contudo, o efeito de cada uma dessas contribuições para o sinal BOLD ainda é pouco conhecido (Buzsáki et al., 2007; Logothetis, 2008), porém há indícios de que predomina o efeito da atividade excitatória (Waldvogel et al., 2000).

## 4.2 Realização de experimentos de RMf

O problema básico na análise de experimentos de RMf é identificar *voxels* cujas alterações no sinal acompanham as mudanças dos estados cerebrais de interesse. Isso precisa ser realizado de modo robusto, sensível e válido. O desafio em RMf ocorre porque as mudanças no sinal são pequenas (resultando em potenciais falsos negativos) e porque o número de *voxels* investigados simultaneamente é muito grande (resultando em potenciais falsos positivos). (Jezzard et al., 2001)

### 4.2.1 Preparação para análise estatística

As imagens adquiridas são um conjunto de dados 4D, composto por uma série temporal de imagens volumétricas do cérebro, ou seja, três dimensões espaciais e uma temporal. Depois da coleta dos dados, através de programas de pós-processamento, os efeitos do movimento são corrigidos. Normalmente a correção realinha as imagens individuais com uma imagem de referência (a primeira da série temporal ou a imagem média) através de uma transformação de corpo rígido (três rotações e três translações). (Buxton, 2009)

Um dos problemas para esse corregristo de imagens é que o conjunto de fatias é adquirido sequencialmente dentro de um TR, como mostra a Figura 4.6. Por isso, às vezes se aplica a correção por tempo de aquisição de cada fatia (*slice-timing correction*), que é mais importante em paradigmas evento-relacionados (seção 4.2.5). Essa correção faz uma interpolação no tempo para que o instante aparente de aquisição de todas as fatias seja o mesmo (normalmente a fatia central é a referência). Existe uma complicação devido à interação entre o movimento da cabeça e o tempo de aquisição de cada fatia, pois as fatias podem trocar de lugar ao longo da aquisição. Como ainda não existe nenhum método confiável que realize ambas as correções simultaneamente, sem muita justificativa formal aconselha-se fazer a correção pelo tempo de aquisição das fatias antes do realinhamento quando as fatias são adquiridas de forma intercalada e com TR longo. Para aquisições sequenciais ou com TR curto, a correção de movimento deve ser feita antes. (Huettel et al., 2004)

Nem sempre a correção por tempo de aquisição das fatias é aplicada, pois é menos necessária em paradigmas em bloco (seção 4.2.5), e a interpolação funciona melhor quando TR é pequeno, enquanto que a necessidade da correção é maior para TR grande. De modo geral, também não é recomendado fazer muitas interpolações com o sinal. As outras opções para essa correção são incluir na análise estatística (seção 4.2.2) a derivada temporal da função de resposta hemodinâmica como regressor adicional ou regressores deslocados no tempo de acordo com a fatia. (Sladky et al., 2011)

O objetivo de experimentos de imagem funcional é interpretar as mudanças funcionais em termos da neuroanatomia subjacente. Para tanto, é necessário o corregristo das imagens funcionais com a imagem estrutural do cérebro do mesmo indivíduo. Ele é feito geralmente entre a imagem estrutural e a média temporal das imagens EPI. (Buxton, 2009; Jezzard et al., 2001)

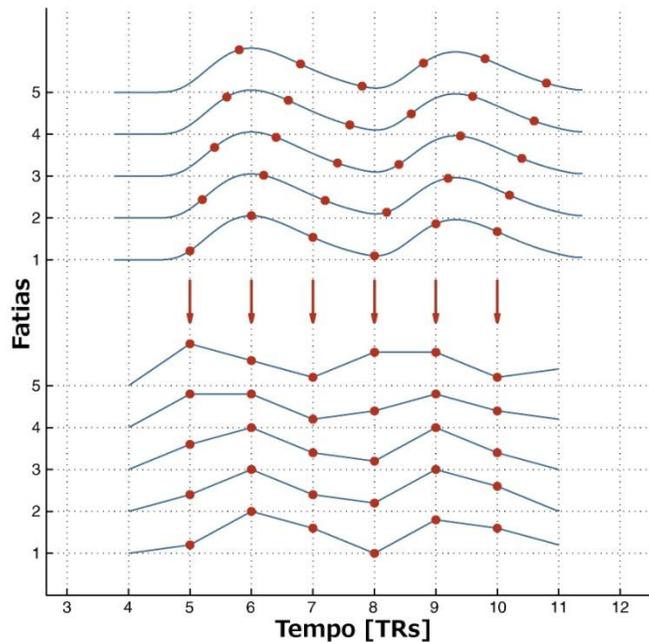


Figura 4.6: A resposta hemodinâmica de cada fatia é adquirida em diferentes instantes (parte superior), resultando em uma deformação da série temporal (parte inferior). Figura modificada de Sladky et al. (2011), Fig. 1.

Costuma-se utilizar um sistema padronizado de coordenadas para expressar as posições neuroanatômicas em qualquer cérebro. Isso é necessário quando se deseja comparar os resultados entre indivíduos diferentes, especialmente ao fazer médias dos resultados de muitos voluntários para identificar áreas de ativação comuns aos membros do grupo. O sistema de coordenadas padrão é representado por um cérebro modelo ou atlas. Dois atlas populares são o espaço Talairach (Talairach & Tournoux, 1988) e MNI (*Montreal Neurological Institute*). Para representar os cérebros individuais no sistema de coordenadas dos atlas, eles são deformados, mas nunca ficam perfeitamente corregrados em todos os pontos, pois existem diferenças anatômicas substanciais entre os cérebros que afetam os tamanhos relativos, formas e disposições das estruturas (até o número de giros pode ser diferente). (Jezzard et al., 2001)

Para melhorar a razão sinal-ruído realiza-se filtragem temporal e/ou espacial. Normalmente se aplica a filtragem temporal passa-alta, pois remove oscilações de baixa frequência devido ao equipamento e a ruídos fisiológicos como respiração e batimento cardíaco (estes sofrem *aliasing* por causa da subamostragem). A filtragem espacial é feita através de uma suavização, geralmente com um filtro gaussiano tridimensional com largura à meia altura

(FWHM: *full width at half maximum*) de 6 a 12 mm, dependendo do tamanho das estruturas de interesse, da quantidade de ruído e se o estudo é individual ou em grupo. (Huettel et al., 2004)

## 4.2.2 Análise estatística

Como as etapas descritas na seção 4.2.1 precedem a análise estatística, elas normalmente são chamadas de pré-processamento. Seu objetivo é remover a variabilidade no sinal que não seja de interesse. O procedimento seguinte é a análise da série temporal por comparação de sinais no nível basal e no estado ativo. A abordagem mais popular é através do modelo linear geral (GLM: *general linear model*), que é uma ferramenta poderosa e flexível. O GLM é linear, pois modela os dados como uma combinação linear de um conjunto de funções modelo mais ruído aleatório. Essas funções possuem uma forma conhecida, e a análise consiste em encontrar as melhores estimativas para suas amplitudes. É um modelo geral, porque regressão linear múltipla e análise de variância (ANOVA: *analysis of variance*) são exemplos de casos particulares que podem ser realizados com o GLM. (Buxton, 2009)

Uma alternativa ao GLM é a análise de componentes independentes (ICA), que não faz nenhuma suposição paramétrica sobre o sinal BOLD. ICA espacial identifica regiões de ativação com base em componentes independentes de variação do sinal ao longo do espaço. A aplicação de ICA temporal é raramente utilizada devido ao tamanho da matriz de covariância que precisa ser calculada (número de *voxels*  $\times$  número de *voxels*) e ao número limitado de instantes (Boubela et al., 2013). As grandes dificuldades com ICA são o alto custo computacional, a definição do número de componentes independentes e a atribuição de um significado fisiológico ou artefactual a cada componente, que podem ser centenas.

No GLM, em vez de assumir que a resposta hemodinâmica segue precisamente o padrão do estímulo, o atraso e a suavização do sinal com relação aos eventos (seção 4.1.2) são incorporados em uma função de resposta hemodinâmica (HRF: *hemodynamic response function*). Vários aspectos costumam ser ignorados, como alguns transientes (p. ex., “dip” inicial), não-linearidades do sinal BOLD, variabilidade da resposta hemodinâmica entre indivíduos e entre regiões do cérebro. Mesmo desprezando essas características, o GLM tem sido aplicado com sucesso nas análises de RMf.

A resposta esperada é modelada como  $s(t)*h(t)$ , onde  $s(t)$  é o padrão do estímulo (1 nos períodos de estímulo e 0 no restante),  $h(t)$  é a HRF (normalmente a função densidade de probabilidade da distribuição gama, isto é,  $h(t) \sim t^n e^{-t/\tau}$ , mas essa escolha é puramente empírica) e “\*” representa a operação de convolução (Huettel et al., 2004). A Figura 4.7 mostra um exemplo de convolução.

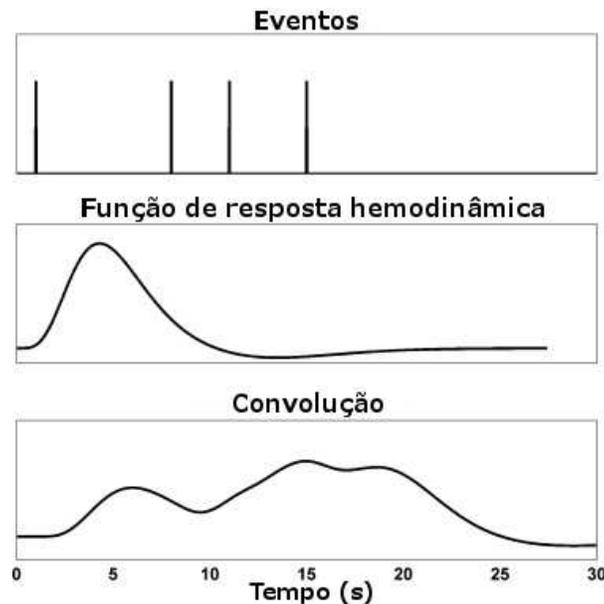


Figura 4.7: A figura superior mostra a função de estímulo  $s(t)$ ; a figura do meio mostra a HRF  $h(t)$  modelada como duas funções de distribuição gama (uma para o BOLD positivo e outra para o “undershoot”); a figura inferior mostra a convulsão  $s(t)*h(t)$ . Figura modificada de Bach et al. (2009), Fig. 1.

Em RMf, o GLM é escrito como  $\mathbf{Y}(t) = \mathbf{X}(t) \cdot \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}(t)$ , onde  $\mathbf{Y}(t)$  é uma matriz  $S \times V$  ( $S$  é o número de instantes ou *scans*, e  $V$  é o número de voxels) com os dados medidos,  $\mathbf{X}(t)$  é uma matriz  $S \times p$  ( $p$  é o número de parâmetros escolhidos) com as variáveis preditoras ou explanatórias (desenho experimental),  $\boldsymbol{\beta}$  é uma matriz  $p \times V$  com os parâmetros a serem encontrados, e  $\boldsymbol{\epsilon}(t)$  é uma matriz  $S \times V$  com o erro no ajuste do modelo aos dados. As imagens 4D adquiridas são reordenadas na matriz bidimensional  $\mathbf{Y}$ , em que cada coluna representa um *voxel* e os instantes das medições correm ao longo das linhas. A matriz  $\mathbf{X}$  contém o modelo experimental, sendo cada coluna referente a um regressor e cada linha a um instante. Com  $\mathbf{Y}$  e  $\mathbf{X}$  conhecidos, o objetivo é estimar o peso de cada regressor em  $\mathbf{X}$  para todos os *voxels*, ou seja, encontrar  $\boldsymbol{\beta}$ . (Jezzard et al., 2001)

Existem cinco principais fontes de ruído em RMf: ruído térmico no indivíduo e na eletrônica do aparelho devido ao movimento dos elétrons; ruído do sistema relacionado com imperfeições no equipamento, como inhomogeneidade do campo, problemas com as bobinas de RF e instabilidade dos gradientes; atividade neuronal associada com processos cerebrais não relacionados com a tarefa de interesse; variabilidade comportamental e cognitiva durante a

performance; e ruído fisiológico (provavelmente a fonte dominante), como proveniente de movimentos da cabeça e devido à respiração e ao batimento cardíaco. (Huettel et al., 2004)

O ruído térmico segue distribuição normal e é independente do ruído de outras medidas. O ruído do sistema depende somente do equipamento e é minimizado com um controle de qualidade adequado. As outras três fontes de ruído associadas com a realização do experimento dependem do desenho experimental, que pode ser otimizada, e do indivíduo. (Buxton, 2009; Huettel et al., 2004)

Quanto ao ruído fisiológico, mesmo movimentos menores do que o tamanho de um *voxel* podem gerar mudanças no sinal de mesma amplitude do que o sinal BOLD, pois este é muito pequeno. O efeito é mais acentuado nas fronteiras entre regiões de intensidades de sinal muito diferentes, como nas bordas do cérebro. O ideal é limitar ao máximo o movimento imobilizando a cabeça do indivíduo, porém isso não elimina completamente os artefatos cardíacos e respiratórios. (Buxton, 2009; Huettel et al., 2004)

A ocorrência de qualquer tipo de ruído é mais preocupante quando ela está correlacionada com o estímulo, pois pode criar falsas áreas de ativação. Movimentos em sincronia com o estímulo levam a uma mudança em massa dos *voxels* e, portanto, a uma grande mudança de sinal. Isso resulta em agrupamentos de falsos positivos, introduzindo correlações espaciais e temporais, pois *voxels* adjacentes se movem juntos e os movimentos se estendem por um período de tempo. (Buxton, 2009)

Em primeira aproximação, pode-se assumir que os erros para cada um dos *voxels* são variáveis aleatórias independentes (ao longo do tempo) e identicamente distribuídas de uma distribuição normal com média zero e variância  $\sigma^2$ . Utilizando o método dos mínimos quadrados, a estimativa de  $\beta$  e de sua matriz de variância-covariância  $p \times p$  são (Jezzard et al., 2001; Poline & Brett, 2012)

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}$$

$$\text{Var}(\hat{\beta}_v) = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \hat{\sigma}_v^2$$

$$\hat{\sigma}_v^2 = \frac{(\mathbf{Y}_v - \mathbf{X} \hat{\beta}_v)^T (\mathbf{Y}_v - \mathbf{X} \hat{\beta}_v)}{S - p},$$

onde o subíndice  $v$  representa a coluna correspondente ao voxel  $v = 1, 2, \dots, V$ .

Se, e somente se, a matriz de desenho  $\mathbf{X}$  tiver posto completo<sup>4</sup>, então  $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$  será inversível. Isso não ocorre quando houver correlação entre duas colunas de  $\mathbf{X}$ . Neste caso,

---

<sup>4</sup> Como  $\mathbf{X}$  tem mais linhas do que colunas, todas as suas colunas precisam ser linearmente independentes (Trefethen & Bau, 1997).

pode-se utilizar a matriz pseudoinversa de Moore-Penrose. Para evitar correlações entre as colunas, aconselha-se antes ortogonalizar os regressores com relação a um regressor fixo. (Jezzard et al., 2001)

Como as observações costumam ser correlacionadas entre pontos distantes até aproximadamente 3 s, a autocorrelação temporal no sinal precisa ser levada em conta, especialmente para estimar a variância de  $\beta$ . Por causa dessa autocorrelação, a matriz de variância-covariância dos erros não é diagonal, em um problema conhecido como não-esfericidade dos erros. Existem muitas maneiras para se lidar com essa questão, sendo um dos métodos mais comuns através do modelo autorregressivo de ordem 1, ou AR(1), que relaciona o erro em um determinado instante com o erro no instante anterior.

### 4.2.3 Matriz de desenho experimental

Ao construir a matriz de desenho experimental, todas as hipóteses a serem testadas devem ser incluídas no modelo, bem como alguns regressores relacionados a ruído. Uma das colunas de  $\mathbf{X}$  quase sempre é a resposta hemodinâmica esperada  $s(t)*h(t)$ , que pode ser mais de uma se houver mais de um tipo de estímulo ou características diferentes do mesmo estímulo.

Se a HRF não for conhecida, pode ser utilizado um conjunto de funções base para  $h(t)$ , como senos e cossenos de diversas frequências ou um conjunto ortogonalizado de funções de distribuição gama. Outra opção é assumir uma forma para a resposta hemodinâmica e incluir suas derivadas no tempo e no parâmetro de dispersão, formando um conjunto base para testar desvios da resposta assumida (neste caso, no programa SPM esse conjunto é chamado de *“informed” basis set*). A combinação linear da função HRF com suas derivadas no tempo e na dispersão forma os primeiros termos da expansão de Taylor da HRF (Henson & Friston, 2007). A desvantagem de um conjunto de funções base é a dificuldade em criar contrastes e na interpretação dos mapas de ativação (seção 4.2.4).

Além disso, podem ser adicionadas funções como um desvio linear e quadrático para modelar oscilações no nível basal, ou os parâmetros de movimento (os três valores de translação e os três de rotação) encontrados no realinhamento das imagens. A última coluna da matriz  $\mathbf{X}$  costuma ser composta pelo número 1 para remover a média do sinal. A matriz  $\mathbf{X}$  normalmente possui muitas linhas e colunas, então uma forma de se apresentá-la é através de uma figura em escala de cinza, com as cores mais claras representando os valores mais altos, como mostra a Figura 4.8.

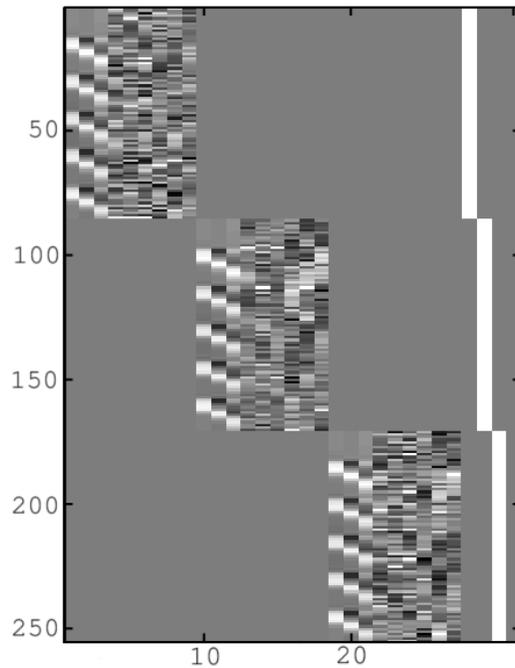


Figura 4.8: Matriz de desenho experimental com 3 sessões. Para cada sessão foram usados 10 regressores: 3 funções base, 6 parâmetros de movimentos e uma coluna com o número 1.

O número de regressores que podem ser incluídos não é ilimitado, mas é difícil avaliar o valor ideal. Um número insuficiente pode deixar erros sistemáticos na estimativa dos parâmetros, porém um número excessivo pode diminuir a sensibilidade devido à diminuição dos graus de liberdade do sistema.

Outra potencial fonte de erro sistemático é variabilidade da HRF entre indivíduos e entre regiões do cérebro. Nesse quesito, paradigmas evento-relacionados são mais sensíveis do que em blocos. Uma das maneiras de lidar com os diferentes atrasos na HRF é incluindo como regressor a convolução do estímulo com a derivada temporal da HRF, pois uma combinação linear dela com a HRF aproxima um deslocamento na resposta hemodinâmica no eixo do tempo (Friston et al., 1998).

#### 4.2.4 Apresentação dos resultados

Uma apresentação comum de resultados é através da geração de mapas estatísticos, especialmente as estatísticas T e F para cada *voxel*. Embora os mapas estatísticos não possam representar os padrões de ativação neuronal durante uma tarefa, que são dinâmicos,

complexos e altamente distribuídos, eles são a melhor maneira de se apresentar os resultados de múltiplos *voxels* em RMf. (Jezzard et al., 2001)

A hipótese nula do teste estatístico, feita *voxel* a *voxel*, tem como objetivo testar uma ou mais combinações lineares dos parâmetros  $\beta$ . Normalmente ela é escrita como

$$H_0: \mathbf{C}\beta_v = \mathbf{d},$$

onde  $\mathbf{C}$  é a chamada matriz de contraste  $N_C \times p$ ,  $\beta_v$  é uma matriz  $p \times 1$  (coluna  $v$  de  $\beta$ ), e  $\mathbf{d}$  é uma matriz  $N_C \times 1$  (quase sempre é uma matriz nula).

Por exemplo, para testar se a contribuição do regressor 2 (referente à segunda coluna de  $\mathbf{X}$ ) é estatisticamente significativa, a matriz de contraste é  $\mathbf{C} = [0 \ 1 \ 0 \ \dots \ 0]$ , pois

$$H_0: \mathbf{C}\beta_v = \mathbf{d} \Rightarrow [0 \ 1 \ 0 \ \dots \ 0][\beta_1 \ \beta_2 \ \beta_3 \ \dots \ \beta_p]^T = 0 \Rightarrow \beta_2 = 0$$

Quando se faz múltiplos testes simultâneos, a hipótese alternativa é que pelo menos um dos testes da hipótese nula deve ser rejeitado (chamado de *omnibus test*). Por exemplo, para testar se a contribuição do regressor 1 é diferente da do regressor 2, e se a contribuição do regressor 3 é significativa, a matriz de contraste fica:

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Quando a matriz de contraste possui apenas uma linha ( $N_C = 1$ ), ou seja, a hipótese nula envolve apenas uma combinação linear dos parâmetros, o teste T pode ser feito (Jezzard et al., 2001; Poline & Brett, 2012):

$$T_{S-p} = \frac{\mathbf{C}\hat{\beta}_v - \mathbf{d}}{\sqrt{\mathbf{C}\text{Var}(\hat{\beta}_v)\mathbf{C}^T}},$$

onde  $S$  é o número de *scans*.

Quando várias combinações lineares são testadas, a matriz de contraste possui uma ou mais linhas ( $N_C \geq 1$ ). Neste caso, o teste F é utilizado (Jezzard et al., 2001; Poline & Brett, 2012):

$$F_{N_C, S-p} = \frac{(\mathbf{C}\hat{\beta}_v - \mathbf{d})^T (\mathbf{C}\text{Var}(\hat{\beta}_v)\mathbf{C}^T)^{-1} (\mathbf{C}\hat{\beta}_v - \mathbf{d})}{N_C}$$

Quando se realizam testes concomitantes, são testadas mais de uma combinação linear dos parâmetros. Isso é útil para encontrar qualquer região ativa em pelo menos uma das diferentes condições, ou quando se avalia a mesma condição mas se utiliza um conjunto de funções base para a resposta hemodinâmica (p.ex., *informed basis set*).

As matrizes  $\mathbf{C}$ ,  $\beta_v$ , e  $\mathbf{d}$  são conhecidas, bem como  $S$ ,  $p$  e  $N_C$ . Se os erros ao longo do tempo forem independentes e seguirem distribuição normal, para aceitar ou rejeitar a hipótese nula o valor de  $T_{S-p}$  calculado deve ser comparado com a distribuição  $t$  de Student com  $S-p$

graus de liberdade. Analogamente, pode-se calcular  $F_{N_C, S-p}$  e comparar com a distribuição F com graus de liberdade  $N_C$  e  $S-p$ . Após se escolher um limiar estatístico para o P-valor, obtém-se um valor de corte para T ou F, e um mapa estatístico limiarizado *voxel* a *voxel* pode ser criado.

No programa SPM (*Statistical Parametric Mapping*), utilizado neste trabalho,  $\mathbf{d} = \mathbf{0}$  sempre e a hipótese alternativa para o teste T é  $H_1: \mathbf{C}\beta_v > \mathbf{d}$  (teste unicaudal), e para o teste F é  $H_1: \mathbf{C}\beta_v \neq \mathbf{d}$  (teste bicaudal). Portanto, rejeita-se  $H_0$  se  $T_{S-p}$  ou  $F_{N_C, S-p}$  são maiores do que o valor limiar de T ou F correspondente. O equivalente a um teste T bicaudal pode ser feito quando se utiliza o teste F com apenas uma comparação, isto é,  $N_C = 1$ . Neste caso,  $F_{1, S-p} = (T_{S-p})^2$ .

O valor ótimo do limiar depende do conjunto de dados e dos objetivos do experimento. Por exemplo, para ser mais inclusivo, abaixa-se o nível de significância. Por isso, não se pode dizer que os *voxels* abaixo do limiar não estão ativados, mas sim que a qualidade estatística das medidas nesses *voxels* é baixa demais para se afirmar com confiança que há ativação. (Buxton, 2009; Jezzard et al., 2001)

Como o número de testes estatísticos é muito grande, o nível de significância deve ser corrigido para o verdadeiro número de comparações independentes. Por exemplo, se 10.000 *voxels* independentes são testados com um limiar de significância de  $p = 0,05$  para *voxels* individuais, então um número esperado de 500 *voxels* seriam considerados “ativos” devido ao acaso somente. Por isso, o P-valor deve ser mais rigoroso. Se as medidas forem independentes, a correção de Bonferroni pode ser aplicada, para a qual basta dividir o P-valor pelo número de medidas, ou seja,  $p = 5 \times 10^{-6}$ . (Jezzard et al., 2001)

Como os sinais de *voxels* vizinhos não são totalmente independentes, pode ser utilizada a teoria de campo aleatório (RFT: *random field theory*), que é menos conservadora do que a correção de Bonferroni. Ela leva em consideração a suavização espacial do mapa estatístico ao estimar o número de comparações estatisticamente independentes, que é conhecido por *resel* (*resolution element*, em analogia a *pixel* e *voxel*). Essa suavização depende da largura do filtro gaussiano usado no pré-processamento e de correlações intrínsecas entre os *voxels*. Com a estimativa dos *resels*, é possível também fazer um limiar com relação ao tamanho dos agrupamentos de *voxels*, chamados de *clusters*.

Além dos mapas estatísticos, outras quantificações podem ser feitas em RMf. Diferentes medidas podem ser utilizadas para expressar a ativação em uma região de interesse (ROI: *region of interest*), como o número absoluto ou relativo de *voxels* ativos, variação percentual média do sinal nos *voxels* ativos e máxima variação no sinal. (Jezzard et al., 2001)

#### 4.2.5 Paradigmas experimentais

Existem dois métodos principais para se apresentar estímulos, chamados de paradigma experimental: em blocos ou evento-relacionado, cuja diferença é basicamente a duração do estímulo. Em qualquer paradigma experimental, devido à baixa razão sinal-ruído em RMf, os estímulos precisam ser repetidos várias vezes durante um exame.

O desenho em blocos, que resulta na maior razão sinal-ruído, usa períodos relativamente longos em alternância (tipicamente de 20 a 30 s). Durante cada bloco, um estado cognitivo é mantido. O caso mais simples é composto por duas condições, estado ativo e de repouso, definidos com relação à atividade considerada (devido à divagação da mente, a definição de repouso é imprecisa). Essas condições são alternadas durante o experimento para garantir que variações não desejadas no sinal tenham um impacto semelhante em todas as condições, como devido à sensibilidade do scanner, movimento do paciente e mudanças na atenção. (Buxton, 2009; Jezzard et al., 2001)

No paradigma em blocos, a análise é direta, não é muito sensível à HRF escolhida e é ideal para detectar áreas ativas. O inconveniente é que alguns experimentos podem apresentar estímulos que causam habituação (especialmente estímulos sensoriais) ou não podem ser feitos em forma de blocos, como o paradigma “oddball” (examinar reação a um estímulo inesperado). Além disso, a informação exata sobre o curso temporal de uma resposta individual é perdida no bloco. (Jezzard et al., 2001)

No paradigma evento-relacionado, estímulos discretos e curtos são apresentados, de forma periódica ou aleatória. Ele possui uma eficiência maior do que o paradigma em blocos para estimar a forma da resposta hemodinâmica, especialmente quando os estímulos são randômicos. Isso pode ser compreendido ao se analisar o sinal no domínio da frequência, mostrado na Figura 4.9. Como visto na seção 4.2.2, a resposta esperada é calculada como a convolução da HRF com o estímulo, e sua transformada de Fourier é dada, portanto, pelo produto entre a transformada da HRF com a transformada do estímulo. Logo, a sensibilidade de um paradigma é aproximadamente proporcional à área do estímulo sob o envelope da função hemodinâmica à direita da Figura 4.9. Segundo esse raciocínio, a sensibilidade de um paradigma em bloco ou evento-relacionado com estímulos aleatórios aumenta quando se aumenta o número de eventos, ao contrário do paradigma evento-relacionado com estímulos periódicos, pois a HRF atenua altas frequências (Figura 4.9).

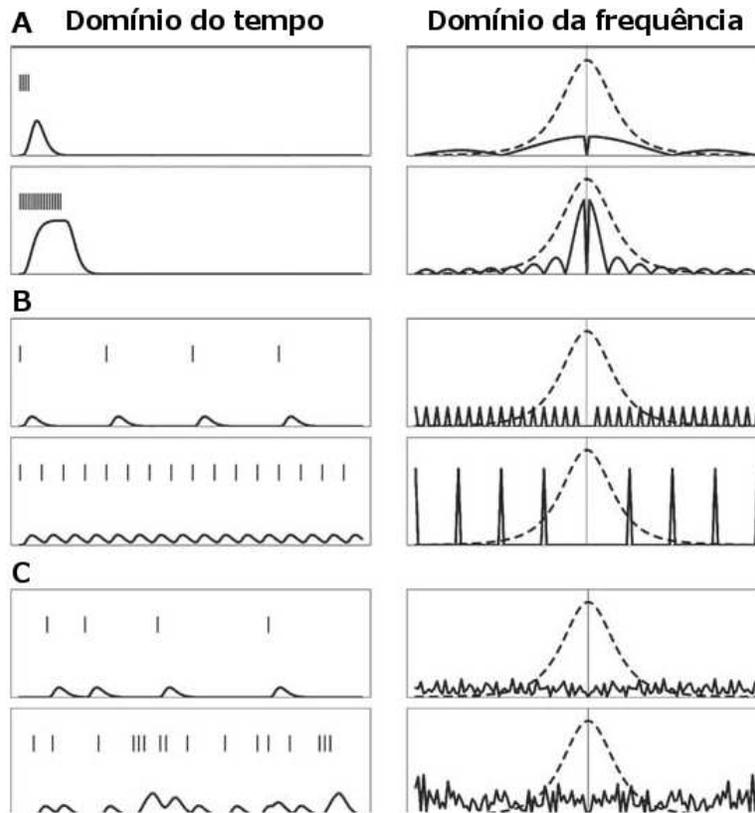


Figura 4.9: Paradigmas em bloco (A) e evento-relacionado com estímulos periódicos (B) e randômicos (C). O painel de cima de cada figura mostra 4 estímulos, e o de baixo, 16. À esquerda, o sinal está no domínio do tempo. Na parte superior de cada painel são mostrados os estímulos, e na inferior, a convolução deles com a função de resposta hemodinâmica. À direita, o sinal está no domínio da frequência. A linha tracejada mostra a função de resposta hemodinâmica, e a linha contínua, o estímulo. Figura modificada de Buxton (2009), Fig. 15.10, p. 394.

## Referências

- [1] Attwell, D.; Laughlin, S.B. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21: 113-1145, 2001
- [2] Bach, D.R. et al. Time-series analysis for rapid event-related skin conductance responses. *Journal of Neuroscience Methods*, 184(2): 224-234, 2009
- [3] Bandettini, P.A. et al. Time Course EPI of Human Brain Function during Task Activation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 25(2): 390-397, 1992

- [4] Barker, P.B. et al. *Clinical Perfusion MRI: Techniques and Applications*. New York, EUA: Cambridge University Press, 2013
- [5] Belliveau, J.W. et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254(5032): 716-719, 1991
- [6] Bloch, F. et al. The Nuclear Induction Experiment. *Physical Review*, 70: 474-485, 1946
- [7] Boubela, R.N. et al. Beyond noise: using temporal ICA to extract meaningful information from high-frequency fMRI signal fluctuations during rest. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7:168, 2013
- [8] Buxton, R.B. et al. Dynamics of Blood Flow and Oxygenation Changes During Brain Activation: The Balloon Model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6): 855-864, 1998
- [9] Buxton, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. 2<sup>a</sup> ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2009
- [10] Buxton, R.B.; Frank, L.R. A Model for the Coupling Between Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism During Neural Stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17: 64-72, 1997
- [11] Buzsáki, G. et al. Inhibition and brain work. *Neuron*, 56: 771-783, 2007
- [12] Damadian, R. et al. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiological Chemistry and Physics*, 9(1): 97-100, 108, 1977
- [13] DeFelipe, J.; Fariñas, I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progress in Neurobiology*, 39: 563-607, 1992
- [14] Detre, J.A.; Wang, J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clinical Neurophysiology*, 113: 621-634, 2002
- [15] Eisberg, R.; Resnick, R. *Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei, and Particles*. 2<sup>a</sup> ed. New York, EUA: John Wiley & Sons, 1985
- [16] Fox, P.T. et al. Nonoxidative Glucose Consumption During Focal Physiologic Neural Activity. *Science*, 241(4864): 462-464, 1988
- [17] Fox, P.T.; Raichle, M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(4): 1140-1144, 1986
- [18] Friston, K.J. et al. Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage*, 7(1): 30-40, 1998

- [19] Gjedde, A. et al. Cerebral metabolic response to low blood flow: possible role of cytochrome oxidase inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25: 1183-1196, 2005
- [20] Gonzalez-Castillo, J. et al. Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI. *NeuroImage*, 54: 2764-2778, 2011
- [21] Gsell, W. et al. Differential effects of NMDA and AMPA glutamate receptors on functional magnetic resonance imaging signals and evoked neuronal activity during forepaw stimulation of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 26(33): 8409-8416, 2006
- [22] Haacke, E.M. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. New York, EUA: John Wiley & Sons, 1999
- [23] Hamandi, K. et al. BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity. *NeuroImage*, 39(2): 608-618, 2008
- [24] Hendrick, R.E. *Breast MRI: Fundamentals and Technical Aspects*. New York, EUA: Springer, 2008
- [25] Henson, R.; Friston, K. *Convolution Models for fMRI*. In: Friston, K. et al. (Ed.). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. 1<sup>a</sup> ed. Londres: Academic Press, 2007. pp. 178-192
- [26] Hoffmeyer, H.W. et al. Nonlinear neurovascular coupling in rat sensory cortex by activation of transcallosal fibers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27: 575-587, 2007
- [27] Holodny, A.I. et al. Decreased BOLD Functional MR Activation of the Motor and Sensory Cortices Adjacent to a Glioblastoma Multiforme: Implications for Image-Guided Neurosurgery. *American Journal of Neuroradiology*, 20(4): 609-612, 1999
- [28] Huettel, S.A.; Song, A.W.; McCarthy, G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Massachusetts, EUA: Sinauer Associates, 2004
- [29] Jezzard, P. et al. (Ed.). *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press, 2001
- [30] Kuppusamy, K. et al. In vivo regional cerebral blood volume: quantitative assessment with 3D T1-weighted pre- and postcontrast MR imaging. *Radiology*, 201(1): 106-112, 1996
- [31] Kwong, K.K. et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12): 5675-5679, 1992

- [32] Lauterbur, P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242: 190-191, 1973
- [33] Liang Z.-P.; Lauterbur, P.C. *Principles of magnetic resonance imaging: a signal processing perspective*. New York, EUA: IEEE Press, 2000
- [34] Logothetis, N.K. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157, 2001
- [35] Logothetis, N.K. The neural basis of the blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 357: 1003-1037, 2002
- [36] Logothetis, N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453: 869-878, 2008
- [37] Malonek, D.; Grinvald, A. Interactions Between Electrical Activity and Cortical Microcirculation Revealed by Imaging Spectroscopy: Implications for Functional Brain Mapping. *Science*, 272(5261): 551-554, 1996
- [38] Mansfield, P.; Grannell, P.K. NMR "diffraction" in solids?. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 6(22): L422-L426, 1973
- [39] Markram, H. et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5: 793-807, 2004
- [40] Mukamel, R. et al. Coupling Between Neuronal Firing, Field Potentials, and fMRI in Human Auditory Cortex. *Science*, 309(5736): 951-954, 2005
- [41] Mulert, C; Lemieux, L. (Eds.). *EEG-fMRI: Physiological Basis, Technique and Applications*. Berlin, Alemanha: Springer, 2010
- [42] Naidlich, T.P. et al. (Ed.). *Imaging of the Brain: Expert Radiology Series*. Philadelphia, EUA: Saunders, 2013. p. 56
- [43] Ogawa, S. et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*, 64(3): 803-812, 1993
- [44] Ogawa, S. et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(13): 5951-5955, 1992
- [45] Pauling, L.; Coryell, C.D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4): 210-216, 1936

- [46] Poline, J.-B.; Brett, M. The general linear model and fMRI: Does love last forever?. *NeuroImage*, 62: 871-880, 2012
- [47] Purcell, E.M. et al. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2): 37-38, 1946
- [48] Rabi, I.I. et al. A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Physical Review*, 53(4): 318-318, 1938
- [49] Ravicz, M.E. et al. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 108(4): 1683-1696, 2000
- [50] Schridde, U. et al. Negative BOLD with large increases in neuronal activity. *Cerebral Cortex*, 18(8): 1814-1827, 2008
- [51] Shmuel, A. et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, 9(4): 569-577, 2006
- [52] Sladky, R. et al. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2): 588-594, 2011
- [53] Stefanovic, B. et al. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *NeuroImage*, 22(2): 771-778, 2004
- [54] Talairach, J.; Tournoux, P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers, New York, EUA: 1988
- [55] Trefethen, L.N.; Bau, D. *Numerical Linear Algebra*. SIAM, Philadelphia, EUA: 1997, p. 7
- [56] Ullsperger, M. & Debener, S. (Eds.). *Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis and Application*. New York, EUA: Oxford University Press, 2010
- [57] Valabrière, R. et al. Relation Between Cerebral Blood Flow and Metabolism Explained by a Model of Oxygen Exchange. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23: 536-545, 2003
- [58] Waldvogel, D. et al. The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature*, 406: 995-998, 2000
- [59] Wong, S.S.M. *Introductory Nuclear Physics*. 2<sup>a</sup> ed. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2004
- [60] Yen, Y.-F. et al. Test-Retest Reproducibility of Quantitative CBF Measurements Using FAIR Perfusion MRI and Acetazolamide Challenge. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(5): 921-928, 2002
- [61] Zhang, H. <sup>15</sup>N-Labeled 4-oxo-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl. 2008 Apr 30 [Atualizado em 2008 Jun 9]. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*

(MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23351/>

# Capítulo 5

## EEG-RMf

Nos capítulos anteriores, foram descritas as principais características das técnicas de EEG e RMf, que têm se mostrado muito bem-sucedidas tanto no tratamento de pacientes quanto em pesquisa. Elas também são as modalidades não-invasivas mais difundidas e capazes de detectar e caracterizar no tempo e no espaço mudanças significativas de estados cerebrais relacionados à atividade elétrica cerebral. Por isso, a união de EEG e RMf permite o estudo do acoplamento neurovascular.

Além de valiosas separadamente, medidas eletromagnéticas e hemodinâmicas combinadas permitem observar aspectos funcionais do cérebro que não são possíveis com as técnicas isoladas, como eventos espontâneos e transientes no EEG que ocorrem sem controle experimental e sem manifestação externa (p. ex., atividade epileptiforme e ritmo alfa). O método combinado neste caso é chamado de EEG-RMf. (Mulert & Lemieux, 2010)

A técnica de EEG-RMf surgiu no campo da epilepsia logo após o desenvolvimento de RMf (Ives et al., 1993), por causa da necessidade de se obter uma imagem não-invasiva do foco epiléptico. Quando os pacientes com epilepsia não respondem ao tratamento com remédios, o melhor tratamento é a remoção cirúrgica da área patológica desde que a zona epileptogênica possa ser identificada. A avaliação pré-cirúrgica é um processo longo e envolve procedimentos invasivos. A medida simultânea de EEG e RMf pode auxiliar na localização da zona epileptogênica e das redes afetadas pela atividade epileptiforme.

Como o problema inverso no EEG não possui solução única, a localização das fontes geradoras da atividade epileptiforme por métodos alternativos é extremamente importante. A

atividade epileptiforme interictal ocorre de maneira espontânea e sem manifestação externa, e pode ser detectada pelo EEG de forma não invasiva. Para produzir imagens dos correlatos hemodinâmicos através da RMf, é necessário o registro simultâneo de EEG e RMf.

O mesmo vale para o estudo de qualquer outra atividade cerebral não controlada, como variações do ritmo de base do EEG e estados do sono. Até em experimentos com paradigmas controlados pode ser necessário o registro concomitante de EEG e RMf, garantindo que os efeitos de fatores imprevisíveis e incontroláveis sejam os mesmos, como habituação, aprendizado, atenção e cansaço.

## 5.1 Integração de EEG e RMf

A integração de dados de múltiplos métodos resulta na chamada técnica multimodal. Uma das motivações é a validação das medidas, confrontando as informações obtidas pela abordagem multimodal com as obtidas pelas modalidades separadamente. Isso pode aumentar o conhecimento dos mecanismos que dão origem aos sinais. Um exemplo em EEG-RMf é a comparação entre a localização de fontes no problema inverso do EEG e a posição das ativações em RMf relacionadas com os geradores de fenômenos no EEG. (Mulert & Lemieux, 2010)

Outra motivação na combinação de EEG e RMf é a união dos diferentes aspectos de ambas as técnicas. O EEG possui uma boa resolução temporal (da ordem de alguns milissegundos), e o sinal é de origem elétrica. IRM é a principal técnica para caracterizar a anatomia do cérebro, e RMf possui boa resolução espacial (da ordem de alguns milímetros), e seu sinal é de origem hemodinâmica. (Mulert & Lemieux, 2010)

Por outro lado, algumas de suas limitações advêm da combinação de suas desvantagens, como a baixa sensibilidade espacial do EEG (da ordem de alguns centímetros além de a localização de fontes não fornecer solução única), a baixa resolução temporal da RMf (da ordem de alguns segundos) e o fato de RMf ser uma medida indireta da atividade neuronal. (Mulert & Lemieux, 2010)

Basicamente duas estratégias podem ser empregadas nas técnicas multimodais (Mulert & Lemieux, 2010):

- Integração assimétrica: utilização dos dados de uma modalidade na análise da outra técnica, tanto no domínio do espaço quanto do tempo. Em EEG-RMf, isso pode ser feito de duas maneiras. Na primeira, chamada de análise de EEG informada pela RMf (*fMRI-informed EEG analysis*) ou de integração através de restrições, pois as regiões de ativação

na RMf são incorporadas como restrições ou valores iniciais no problema inverso do EEG, ou então são utilizadas para selecionar as áreas de atividade no EEG. O segundo método, chamado de análise de RMf informada pelo EEG (*EEG-informed fMRI analysis*) ou de integração através de previsão, é realizada através da análise em RMf dos correlatos hemodinâmicos dos sinais de EEG, ou seja, alguma característica do EEG (no domínio do tempo ou da frequência) é utilizada como regressor no GLM da RMf, normalmente através da convolução com a HRF;

- Integração simétrica: criação de modelos biofísicos, desde possivelmente a atividade neuronal, para relacionar os dados de cada modalidade em uma só estrutura de análise. Essa abordagem é também chamada de integração através da fusão.

No início do desenvolvimento da técnica de EEG-RMf, imaginava-se que seria necessário fazer a integração simétrica, também chamada de fusão multimodal, ou seja, elaborar um modelo gerador comum que explicasse tanto os dados eletromagnéticos quanto hemodinâmicos a partir da atividade neuronal. No entanto, tais modelos fazem parte das pesquisas mais atuais em neurociências, e tem sido mais produtivo explorar as relações entre os sinais diretamente através da integração assimétrica. (Mulert & Lemieux, 2010)

Na abordagem assimétrica, é preciso assumir que existe uma estreita relação entre a ativação em RMf e a atividade elétrica, resultando em erros quando essa suposição não for válida. Resultados incorretos aparecerão quando a atividade neuronal relacionada à ativação BOLD não provocar alterações no EEG (p. ex., devido à orientação dos dipolos ou à não-correspondência das regiões cerebrais geradoras dos sinais), ou quando um sinal detectado no EEG não gerar alteração hemodinâmica estatisticamente significativa (p. ex., sinal contaminado por artefato não neuronal ou por desvios no modelo). (Mulert & Lemieux, 2010)

A RMf tem potencial para fazer avançar o conhecimento a respeito dos geradores de fenômenos específicos observados no EEG. A análise de RMf informada pelo EEG tem fornecido os melhores resultados na conexão entre a rápida atividade neuronal e seus correlatos hemodinâmicos. Desse modo, EEG-RMf acabou se tornando na maior parte dos casos uma modalidade especial de RMf, pois o EEG costuma ser utilizado para categorizar as imagens de RMf ou para fornecer variáveis explanatórias no GLM, de forma análoga à integração de medidas externas ou comportamentais em um experimento de RMf (p. ex., instantes em que um botão é pressionado). Possivelmente isso aconteceu devido à preferência humana pelo sentido da visão (imagens são mais bem interpretadas do que séries temporais), à necessidade de se explicar as observações feitas através do EEG desde o início do século

XX, e à deficiência localizatória do EEG (Mulert & Lemieux, 2010). Por esses motivos, este trabalho foi todo feito com base na análise de RMf informada pelo EEG.

## 5.2 Instrumentação do EEG

O equipamento de EEG próprio para registros junto com o *scanner* de ressonância magnética é diferente do EEG convencional, por basicamente três motivos: (i) os campos magnéticos (estático e que variam no tempo) induzem artefatos no EEG; (ii) as emissões de RF do EEG não devem interferir na qualidade da IRM; (iii) deve-se evitar introduzir elementos ferromagnéticos no ambiente do *scanner*. Por essas razões, comumente se diz que a sala do *scanner* é um ambiente “hostil” para o registro do EEG. (Mulert & Lemieux, 2010)

Com o intuito de oferecer os equipamentos de EEG especiais, surgiram empresas como Electrical Geodesics, Inc. (Eugene, Oregon, EUA), NeuroScan, Inc. (Herndon, Virginia, EUA) e BrainProducts GmbH (München, Alemanha). Desde o lançamento dessa instrumentação, muito foi melhorado com relação à segurança, facilidade de uso e à qualidade dos materiais e do sinal. Neste trabalho, foi utilizado o sistema da BrainProducts, cujo amplificador *BrainAmp MR* é insensível a RF, não é magnético e tem isolamento galvânico (não há transmissão de corrente, e o fluxo de energia é feito por outros meios, como através de indução nos transformadores). Por isso, ele pode ser colocado dentro do tubo do aparelho de ressonância magnética, atrás da cabeça do voluntário. O sinal digitalizado é então enviado até uma interface USB na sala de controle via fibra óptica.

Um método menos comum para o sistema de EEG é transmitir os dados dos eletrodos através de longos cabos até a instrumentação na sala de controle. A grande vantagem desse sistema é que o amplificador não é exposto ao campo magnético e, portanto, pode ser equivalente a um equipamento convencional. Sua principal desvantagem é a longa distância entre o amplificador e os eletrodos (em torno de 10 m), pois, quanto maiores forem os cabos, maiores serão o decaimento do sinal, a instabilidade e os artefatos induzidos (tanto pela ressonância quanto pelo movimento dos cabos). Além disso, exige cuidados especiais com a segurança da pessoa e pode haver entrada de RF na sala do *scanner* por causa da conexão elétrica entre ela e a sala de controle. A solução é o uso de um filtro de RF especial, que, por ser grande, exige uma instalação permanente. (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010)

O amplificador do EEG pode também ficar dentro da sala do *scanner*, como no sistema da BrainProducts, e os dados de EEG são transmitidos por fibra óptica, que atravessa

o guia de onda até a sala de controle da ressonância. Grande parte dos equipamentos comerciais utiliza essa abordagem. As vantagens desse sistema são o tamanho pequeno dos cabos e a transmissão à sala de controle via fibra óptica, a qual não é afetada pelos campos magnéticos nem transmite RF. (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010)



Figura 5.1: Posicionamento do sistema de EEG dentro do *scanner*. Quando a bobina de cabeça possui um orifício na parte de trás, os cabos dos eletrodos devem ser passados através dele. A conexão entre a touca e os amplificadores é feita por meio de cabos *flat* (não mostrados). Todos os cabos devem estar preferencialmente posicionados ao longo do eixo central do scanner e imobilizados com sacos de areia. Nesta figura, são mostrados 4 amplificadores atrás da bobina; a bateria não é mostrada. Na parte de trás dos amplificadores, há uma saída para a fibra óptica e uma entrada para a bateria. Para minimizar os efeitos do campo magnético estático, os amplificadores devem ficar longe da região onde o campo não é homogêneo (borda do *scanner*). Figura obtida de Rudrich (2013).

A maior parte desses equipamentos é um amplificador convencional em uma caixa blindada contra a ressonância magnética, com filtros de RF e conexões para fibra óptica e bateria recarregável (Figura 5.1). Diferentemente dos amplificadores convencionais, as entradas adicionais (p. ex., para equipamento apresentador de estímulos) devem ser integrados em um dispositivo na sala de controle. Isso evita transmitir os sinais para dentro da sala do *scanner* através de conexões elétricas. (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010)

## 5.3 Artefatos no EEG

Existem dois princípios físicos para a geração de artefatos no EEG: a lei de indução de Faraday e o efeito Hall. Segundo a lei de indução, a diferença de potencial (ddp) induzida em um circuito é proporcional à taxa de variação do fluxo magnético. Este, por sua vez, depende da área do circuito e do campo magnético através dele. Esse princípio resulta em artefatos pelas seguintes razões:

- O campo magnético estático não é uniforme nas bordas do magneto, então qualquer laço de circuito em movimento sentirá uma variação no fluxo magnético (seção 5.3.1);
- O movimento da cabeça e dos cabos dos eletrodos pode alterar a área perpendicular ao campo estático (seções 5.3.1 e 5.3.2);
- O pulso de RF e os campos de gradiente oscilam no tempo (seção 5.3.3) (Allen et al., 1998).

Já o efeito Hall consiste na geração de ddp em um condutor com fluxo de cargas em um campo magnético. A voltagem induzida ocorre na direção perpendicular ao campo magnético e ao fluxo. Esse fenômeno contribui somente para o artefato de pulso (seção 5.3.2).

Nas seções seguintes, serão discutidos com mais detalhes os artefatos, instrumentação do EEG para reduzi-los e métodos de correção.

### 5.3.1 Área dos circuitos

Para reduzir os artefatos causados pela variação do campo magnético, de acordo com a lei de indução de Faraday, é necessário minimizar a área de qualquer laço (*loop*) de corrente formado pelos eletrodos e por seus cabos. Isso também é importante para a segurança do voluntário (seção 5.6). Uma das soluções é através da união dos cabos de forma entrelaçada desde a cabeça da pessoa até o amplificador, como mostra a Figura 5.2. Essa configuração tem a vantagem adicional de fazer com que as voltagens induzidas nos cabos se cancelem mutuamente nos fios adjacentes. (Mulert & Lemieux, 2010)

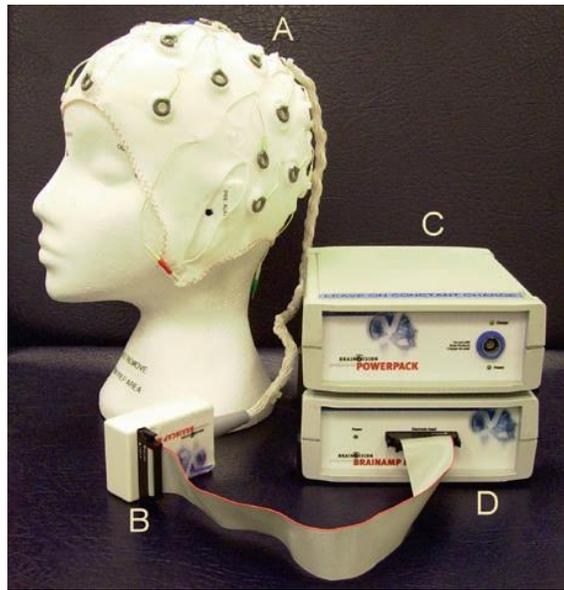


Figura 5.2: Equipamento de EEG para ser utilizado no ambiente do *scanner* de IRM: touca com eletrodos (A), caixa conectora (*splitter box*) com resistores que limitam as correntes induzidas (B), bateria (C) e amplificador/digitalizador de 32 canais (D). O sinal é transmitido por fibras ópticas até a sala de controle passando pelos guias de onda da ressonância. Figura extraída de Mulert & Lemieux (2010), p. 117, Fig. 1.

Uma voltagem é induzida somente quando ocorrem mudanças ao longo do tempo na área dos circuitos pela qual atravessa o campo magnético, dando origem a artefatos no EEG. Isso pode ser resultado do balistocardiograma (Allen et al., 1998; Debener et al., 2008), do movimento da cabeça e de vibrações da instrumentação de EEG devidas ao *scanner* durante a aquisição e à bomba de hélio (Ritter & Villringer, 2006). Para reduzir esses movimentos, os cabos e eletrodos precisam ser imobilizados, como através do uso de sacos de areia sobre os cabos e de bandagem ou touca sobre os eletrodos na cabeça. O tremor do *scanner* é inevitável, mas o compressor criogênico de hélio pode ser desligado, evitando um ruído na faixa de frequências de 30 a 100 Hz (Nierhaus et al., 2013). Contudo, a estabilidade do campo  $B_0$  pode ser prejudicada em aquisições longas, levando a desvios na intensidade das imagens (Mulert & Lemieux, 2010).

Além disso, para manter a cabeça estática durante a aquisição, pode ser utilizada uma almofada de vácuo preenchida com esferas de poliestireno, que é bastante eficaz na redução de artefatos e é tolerável em exames longos (Anami et al., 2003). Como todas essas técnicas que visam minimizar os artefatos de movimento são muito sensíveis, é preciso experimentar no

centro de pesquisa para encontrar um arranjo satisfatório (Mulert & Lemieux, 2010). Outro fator que pode reduzir o movimento da cabeça é o conforto do voluntário.

### 5.3.2 Artefato de pulso

O artefato relacionado com o batimento cardíaco, ou artefato de pulso<sup>5</sup>, é também chamado de artefato de balistocardiograma (BCG) porque surge parcialmente em razão de efeitos balísticos. Embora sua amplitude seja muitas ordens de grandeza menor do que o artefato de imagem (seção 5.3.3), o artefato de pulso não é tão previsível e reproduzível, o que dificulta sua remoção.

Ele é gerado por movimento dos eletrodos devido ao batimento cardíaco ou pelo fluxo sanguíneo no campo magnético estático. Sua amplitude é tipicamente de algumas dezenas ou centenas de  $\mu\text{V}$ , crescendo com a intensidade do campo  $B_0$  (Debener et al., 2008), e possui um espectro na faixa de frequência do sinal fisiológico no EEG. Sua forma e amplitude pode se assemelhar muito à atividade epileptiforme, mas o artefato de pulso ocorre em sincronia com o batimento cardíaco (em torno de 200 ms após a onda R do ECG) (Allen et al., 1998) e dura aproximadamente 500 ms, como mostra a Figura 5.3. A dificuldade de sua correção decorre em parte devido à variabilidade na amplitude, ocorrência e forma do artefato entre indivíduos, eletrodos (o próprio eletrodo que mede ECG também é afetado) e *scanners*. (Mulert & Lemieux, 2010)

O artefato de pulso possui contribuições de: movimento da cabeça devido à transferência de momento do sangue para o movimento axial (no eixo pé-cabeça) do corpo ou devido à rotação da cabeça no eixo látero-lateral (como se estivesse acenando de forma afirmativa); expansão rítmica dos vasos sanguíneos próximos aos eletrodos gerando pulsação do escalpo; efeito Hall originado pelo fluxo do sangue condutor no campo magnético (Mulert & Lemieux, 2010). Acredita-se que os principais contribuintes sejam a rotação da cabeça no eixo látero-lateral (Debener et al., 2008; Nakamura et al., 2006; Yan et al., 2010) e o movimento axial (LeVan et al., 2013), mas sua origem exata é desconhecida (Mulert & Lemieux, 2010).

---

<sup>5</sup> Esse não é o melhor nome, pois existem também artefatos causados pelo pulso de RF.

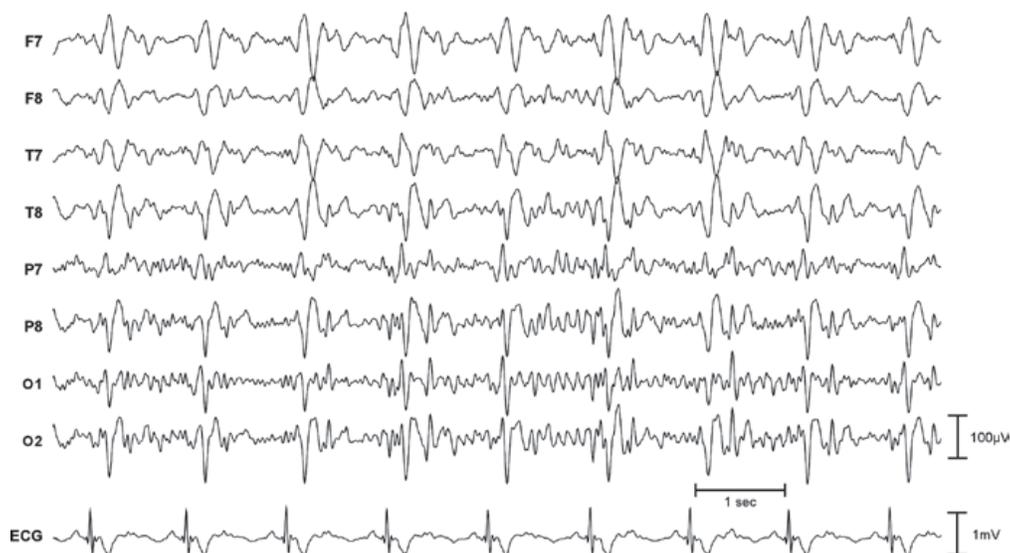


Figura 5.3: Registro de EEG feito dentro do *scanner* de IRM somente com o campo magnético estático. São mostrados somente os eletrodos onde o artefato é maior. O artefato de pulso ocorre aproximadamente 200 ms após cada pico R (pico positivo mais proeminente) do ECG, o qual foi registrado na parte inferior das costas. A polaridade da deflexão do ECG depende da orientação do campo estático do *scanner*, e seu sinal costuma ser distorcido pelo campo magnético. Figura obtida de Mulert & Lemieux (2010), p. 137, Fig. 1.

Várias técnicas foram propostas para reduzir esses artefatos, como usando ICA, subtração de um molde do artefato para cada canal (seção 5.3.5) e imobilização da cabeça com uma almofada a vácuo (Anami et al., 2003). Um dos grandes problemas com ICA é a seleção das componentes de ruído e de interesse, que pode ser feita de forma automática ou subjetiva. Os métodos automáticos ainda não são se mostraram totalmente confiáveis, e os métodos subjetivos são tediosos e dependentes do usuário (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010). Outro problema é a violação das hipóteses da ICA temporal, como a possibilidade de o artefato de pulso não ser espacialmente estacionário, ou seja, a configuração espacial de fontes do BCG e detectores não é fixa (Debener et al., 2008).

Por isso, atualmente o método mais eficiente é a subtração de um molde do artefato, mas sua combinação com outras abordagens pode ser bastante interessante (Debener et al., 2007).

### 5.3.3 Variação do campo magnético

Outra fonte de ruído é a ddp induzida por variações temporais no campo magnético através dos laços de corrente durante a aquisição da imagem (Figura 5.4). Esse ruído é chamado de artefato de imagem e possui formas complicadas, mas consistentes.

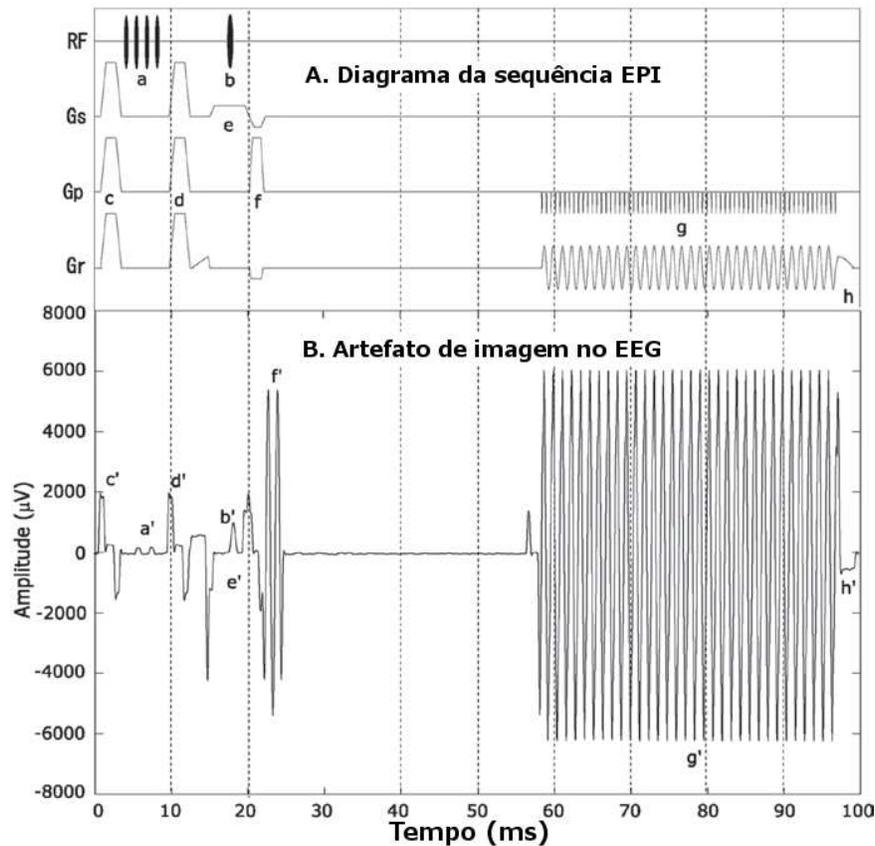


Figura 5.4: A. Diagrama da sequência EPI. *G<sub>s</sub>*: gradiente de seleção de fatia; *G<sub>p</sub>*: gradiente de seleção de fase; *G<sub>r</sub>*: gradiente de leitura; *a*: pulsos de supressão de gordura; *b*: pulso de excitação de RF; *c*, *d*, *h*: gradientes *spoilers*; *e*: gradiente de seleção de fatia; *f*: gradientes de defasagem e refasagem; *g*: gradientes de leitura. B. Artefato de imagem gerado pela sequência EPI em um *phantom*. Figura modificada de Anami et al. (2003), Fig. 1.

O artefato de imagem é formado por duas componentes. A primeira são os pulsos de RF, com amplitudes de até  $10^2 \mu\text{V}$ , cujo espectro possui uma frequência fundamental na frequência de Larmor e frequências mais baixas de acordo com a taxa de repetição, formato do pulso e não-linearidades no equipamento. (Anami et al., 2003; Mulert & Lemieux, 2010)

A segunda componente está relacionada com a variação temporal dos gradientes de campo magnético, com amplitudes de  $10^3$  a  $10^4 \mu\text{V}$ , cujo espectro vai de 10-25 Hz a frequências da ordem de kHz. A primeira frequência fundamental se refere à taxa de aquisição de cada fatia e aparece no espectro de frequência seguida de seus harmônicos (Figura 5.5). A segunda frequência está relacionada com a frequência do gradiente de leitura, tipicamente na faixa de 500-1200 Hz (na Figura 5.4, a frequência é de aproximadamente 800 Hz). Embora essa frequência seja muito mais alta do que a faixa de interesse, existe o risco de *aliasing* do artefato remanescente após sua remoção incompleta, pois o artefato é de alta amplitude e o

signal é subamostrado para uma taxa da ordem de 10 vezes menor. Assim, frequências no signal maiores do que a frequência de Nyquist aparecem como frequências menores. Mais a respeito disso na seção 5.3.4.

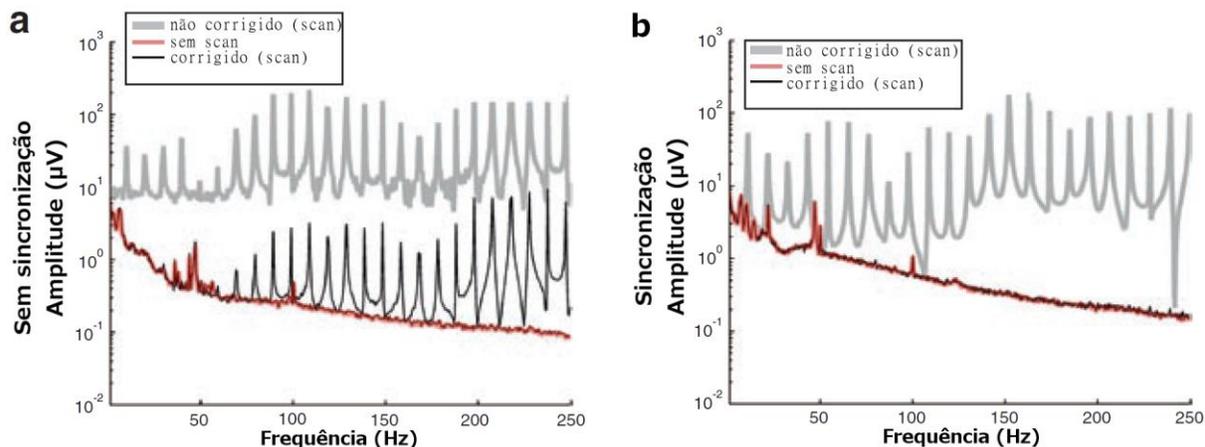


Figura 5.5: Espectro de frequência dos dados de EEG sem (a) e com (b) sincronização entre as aquisições de EEG e RMf. As curvas antes da correção em ambos os casos são semelhantes, assim como os espectros sem *scan*. Os espectros não corrigidos são dominados pelas frequências harmônicas da frequência de repetição da fatia (10 Hz neste estudo). Quando não há sincronização, a correção é satisfatória até em torno de 80 Hz, enquanto que no caso da sincronização a remoção do artefato é adequada pelo menos para frequências até 250 Hz. Figura modificada de Mulert & Lemieux (2010), p. 157, Fig. 3.

Como mostra a Figura 5.5, o EEG é dominado por frequências harmônicas da taxa de aquisição de cada fatia convoluídas com harmônicos da taxa de aquisição de cada volume ( $1/TR \cong 0,2-2$  Hz). Normalmente se evita esse alargamento das linhas no espectro de frequência causado pela convolução através da escolha de TR que seja um múltiplo inteiro do tempo de aquisição de cada fatia. Quando, por exemplo, a aquisição das fatias é feita durante um tempo mínimo, deixando um período de “silêncio” no final do TR, o TR não é um múltiplo do tempo de aquisição das fatias. (Mandelkow et al., 2006; Mulert & Lemieux, 2010)

Os artefatos de imagem são muito maiores em amplitude do que o artefato de pulso (Allen et al., 2000). Por isso, os primeiros experimentos de EEG-RMf em epilepsia eram realizados de forma intercalada. A aquisição da imagem em RMf era iniciada somente quando a atividade epileptiforme era detectada no EEG, pois os métodos de redução dos artefatos no pós-processamento do EEG não estavam bem estabelecidos (Mulert & Lemieux, 2010). Um eletroencefalografista precisava analisar o traçado em tempo real, e a aquisição de RMf começava assim que a atividade epileptiforme fosse detectada. Os trechos do traçado do EEG obscurecidos pelos artefatos do *scanner* eram descartados. Como o EEG sem artefatos é

necessário para a detecção da atividade epileptiforme, a duração da aquisição de RMf precisava ser curta, limitando a quantidade de dados.

Segundo esse procedimento, somente era possível encontrar alguma alteração em RMf quando as mudanças hemodinâmicas ocorriam alguns segundos após a atividade epileptiforme (pois a aquisição de RMf não começa imediatamente). Além disso, não era possível utilizar nenhum *dummy scan*, pois atrasaria ainda mais o início da aquisição, e os efeitos de saturação por  $T_1$  precisavam ser modelados explicitamente (Mulert & Lemieux, 2010).

Atualmente já é possível realizar ambas as medidas simultaneamente por causa dos desenvolvimentos nos algoritmos de filtragem de ruído e na instrumentação de EEG, especialmente com relação à filtragem, taxa de amostragem e faixa dinâmica. O primeiro estudo com medidas contínuas foi na área de epilepsia (Lemieux et al., 2001). Como a qualidade do sinal em aquisições intercaladas e contínuas é praticamente a mesma, a aquisição contínua é muito mais vantajosa e quase sempre é utilizada.

#### **5.3.4 Remoção dos artefatos**

Os artefatos de RF ocorrem em frequências várias ordens de grandeza mais altas do que no EEG fisiológico. Por isso, podem ser reduzidos facilmente através de um filtro passa-baixa com frequência de corte muito mais alta do que as frequências do EEG, como 3000 Hz (Anami et al., 2003), reduzindo o artefato a amplitudes de até 100  $\mu\text{V}$ , que são consideravelmente mais baixas do que o artefato de gradiente (Figura 5.4). (Mulert & Lemieux, 2010)

Essa filtragem deve ser feita no *front-end* (etapa inicial da aquisição, antes da amplificação) da instrumentação para evitar possível *aliasing* do artefato de RF na frequência do EEG e saturação do sinal devido à alta amplitude dos artefatos. O mesmo vale para os artefatos de gradiente, que possuem um largo espectro de frequência, desde a faixa do EEG fisiológico até alguns kHz. Por isso, é importante garantir que praticamente nenhuma frequência acima da frequência de Nyquist (2,5 kHz para uma amostragem de 5 kHz) seja registrada. Tal objetivo pode ser conseguido utilizando uma frequência de corte para o filtro passa-baixa analógico de aproximadamente 10% da frequência de Nyquist (naturalmente a largura de banda do amplificador irá até esse valor). (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010)

Como esses filtros não conseguem remover todos os artefatos, vários métodos de pós-processamento são utilizados, como procedimentos que utilizam ICA (Srivastava et al.,

2005), filtragem adaptativa para cancelamento de ruído (ANC: *adaptive noise cancellation*) (Allen et al., 2000; Negishi et al., 2004), filtragem no domínio da frequência (Hoffmann et al., 2000) ou que calculam uma base ótima para os artefatos usando análise de componentes principais (PCA: *principal component analysis*) (Niazy et al., 2005). Outro método é o AAS (*average artifact subtraction*), que faz a subtração no sinal, em cada eletrodo, de um molde do artefato (seção 5.3.5). A Figura 5.6 mostra dois desses métodos. Após a aplicação desses algoritmos de correção, costuma-se reduzir a taxa de amostragem da ordem de 10 vezes (p. ex., para 250 Hz) e utilizar um filtro passa-baixa digital com frequência de corte mais baixa possível compatível com a largura de banda do EEG fisiológico, de tipicamente 70 Hz. (Nuwer et al., 1998).

A eficácia do AAS depende fortemente do cálculo correto do molde do artefato, e uma alta taxa de amostragem é essencial para detectar as rápidas variações dos gradientes. Como os gradientes de campo magnético possuem tempos de subida de 200-300  $\mu$ s (Buxton, 2009), costuma ser suficiente uma taxa de amostragem de 5000 Hz, que é uma ordem de grandeza maior do que no EEG convencional (Nuwer et al., 1998).

Além dos filtros e taxa de amostragem, a faixa dinâmica do EEG é importante para evitar saturação do sinal devido ao ruído da ressonância. Se isso ocorrer, o sinal fisiológico é perdido. Para uma alta taxa de subida (*slew rate*) do gradiente de 125 T/(m.s) e uma área grande de 100 cm<sup>2</sup> a 20 cm do isocentro do *scanner*, o artefato de gradiente tem uma amplitude de  $\pm 250$  mV (Allen et al., 2000), que é muito maior do que o valor de  $\pm 1,0$  mV recomendado para o EEG clínico (Nuwer et al., 1998). Nem sempre se consegue identificar a saturação por inspeção do sinal de EEG porque ela pode ocorrer em várias etapas do circuito. Através da utilização inteligente de fatores de ganho e filtragem do sinal, um sistema pode tolerar um sinal na entrada de  $\pm 250$  mV, mesmo que o amplificador possua uma faixa dinâmica de 33 mV pico a pico (Allen et al., 2000).

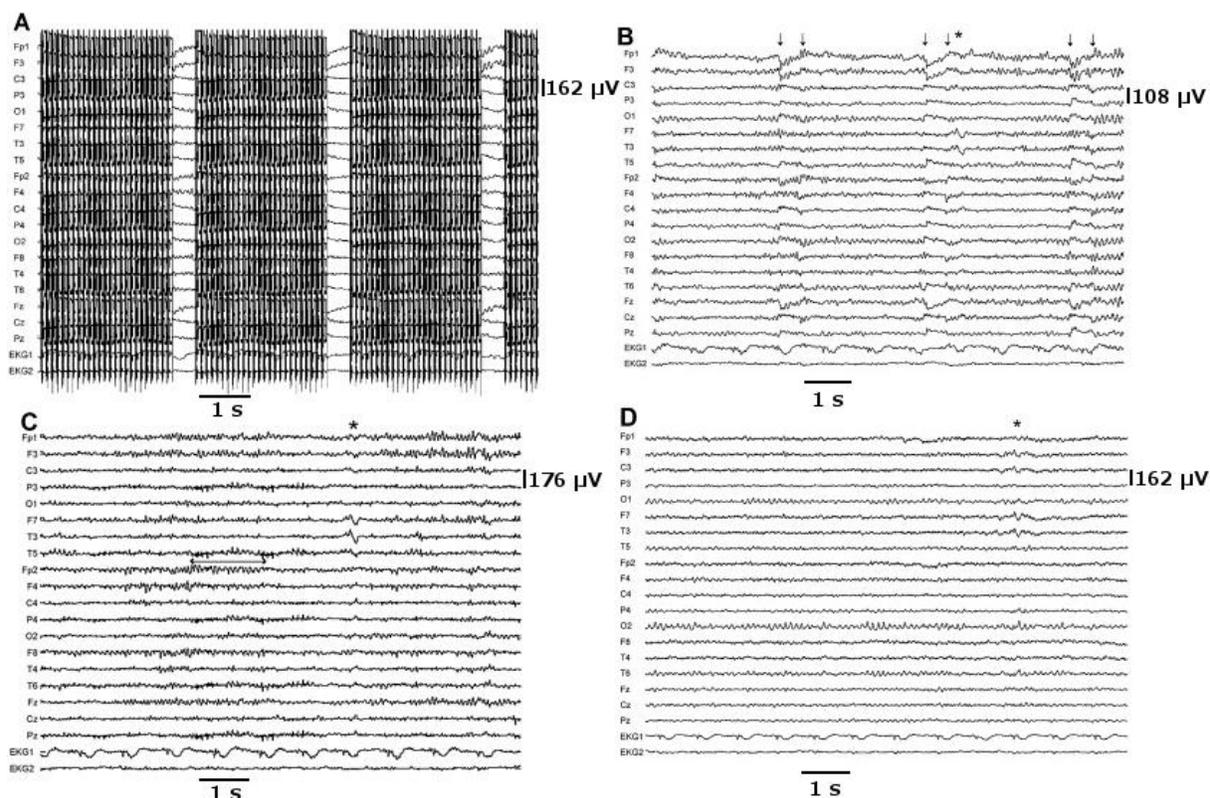


Figura 5.6: (A) Sinal de EEG durante EPI. (B) Mesmo trecho, após filtragem no domínio da frequência; as setas indicam distorções no traçado nos limites dos *scans* de RMf. (C) Mesmo trecho, após aplicação do método AAS; a barra horizontal mostra que o artefato não foi bem removido no canal Fp2. (D) Sinal fora da ressonância. O símbolo \* marca os instantes em que a atividade epileptiforme foi identificada. Figura extraída de Bénar et al. (2003), Fig. 4.

### 5.3.5 AAS: Average Artifact Subtraction

Os métodos como ICA, PCA e ANC dependem de uma estatística de ordem mais alta, costumam ser menos robustos do que a subtração do artefato, e é mais difícil de prever sua influência nas propriedades estatísticas do ruído no sinal de EEG corrigido (Mandelkow et al., 2006). Além disso, por ser um método simples, por oferecer resultados satisfatórios e por ser um dos mais utilizados, AAS foi o algoritmo escolhido para correção de artefatos neste trabalho.

O método AAS está ilustrado na Figura 5.7 para remoção de artefato cardíaco, mas também pode ser aplicado para correção dos artefatos de imagem no EEG. Encontra-se um molde do artefato em cada canal separadamente, através da média do sinal do EEG em um número determinado de intervalos. O molde é então subtraído de cada intervalo no canal correspondente. No caso do artefato de imagem, os intervalos podem ser identificados por um

sinal gerado pelo *scanner* no início da aquisição de cada volume, isto é, a cada TR. (Allen et al., 2000)

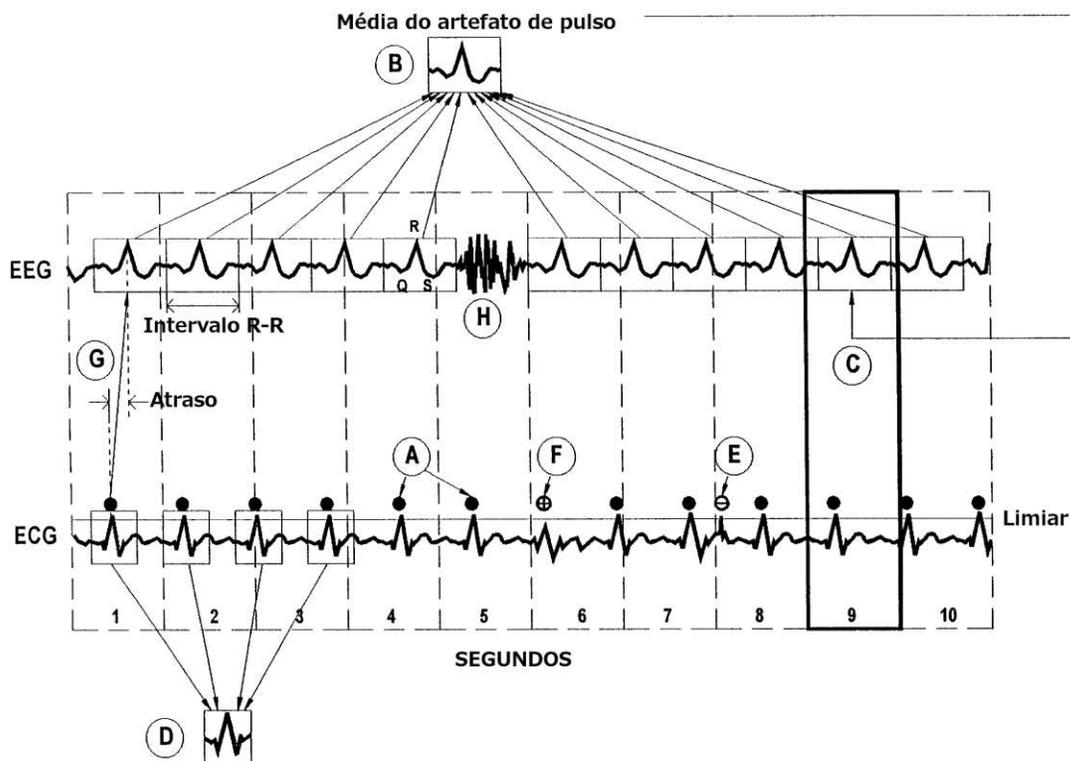


Figura 5.7: Diagrama da correção AAS para o artefato de pulso aplicado a um canal de EEG. Nesta versão do algoritmo, a correção é feita a cada segundo, e são utilizados os 10 s anteriores para encontrar o molde do artefato. Os picos acima de um limiar são identificados no ECG (A); quando a correlação da forma de onda com um molde do complexo QRS (D) for baixa, os picos correspondentes (E) são considerados ruído e são rejeitados. Também pode ser identificado um complexo QRS que não ultrapassa o limiar, mas ocorre dentro de um intervalo R-R escolhido após o pico anterior (F). Realiza-se então a média do sinal do EEG em cada canal (B) nos seguintes instantes com relação ao picos no ECG: atraso (G)  $\pm$  (intervalo R-R médio)/2. Por fim, subtrai-se do sinal de EEG o molde do artefato (C). Para cada ciclo cardíaco, um novo molde do artefato é encontrado. Trechos do EEG com outros artefatos (H) são excluídos do cálculo do molde. Figura modificada de Allen et al. (1998), Fig. 2.

AAS depende totalmente da reprodutibilidade do artefato, ou seja, este precisa ser estacionário. Para que isso seja válido, esse método assume que o sinal neuronal no EEG e o artefato não estão correlacionados, que o artefato é relativamente estável durante um intervalo de tempo (janela temporal) escolhido e que se repete periodicamente. (Allen et al., 2000)

### Correção do artefato de imagem

A maior parte das variações do algoritmo AAS oferece alternativas para o cálculo do molde do artefato, como modificando o número ou a ponderação dos intervalos envolvidos na

média. Por exemplo, o programa BrainVision Analyzer (v.2.0.4, BrainProducts, München, Alemanha) oferece 4 diferentes métodos para estimativa do molde: (i) todos os intervalos; (ii) média deslizando ao longo de um número determinado de intervalos; (iii) um número pré-definido de intervalos iniciais seguidos de intervalos que excedam uma correlação escolhida com o molde inicial; (iv) *template drift compensation*. (Mulert & Lemieux, 2010)

A respeito dos dois primeiros métodos, por um lado, a qualidade do molde do artefato aumenta quanto maior for o número de janelas porque menos EEG neuronal fará parte do molde, mas, por outro lado, um número muito grande de janelas não irá capturar flutuações temporais no molde (Mulert & Lemieux, 2010). Desse modo, se o número de volumes for grande (maior do que 100 aproximadamente), o método mais adequado é a média móvel, garantindo que o artefato seja aproximadamente o mesmo em todos os intervalos. Quando a correção não é feita em tempo real, pode-se escolher, por exemplo, 21 janelas para o cálculo do molde do artefato: dez intervalos antes do intervalo que se deseja corrigir, dez intervalos depois e a própria janela. A média móvel é essencial para deixar o método AAS mais robusto com relação a variações fisiológicas (no caso do artefato de pulso), movimento da cabeça, alterações nas impedâncias dos eletrodos ao longo do tempo, e flutuações no *scanner*.

O terceiro método, que somente inclui o intervalo no cálculo do molde se ele estiver acima de um limiar, fornece um molde homogêneo. Um ponto negativo é que intervalos abaixo do limiar de correlação não são considerados, ou seja, não são representados no molde. Se houver pequenos movimentos, todos os intervalos seguintes provavelmente ficarão abaixo do limiar e não serão adicionados no molde. O quarto método será discutido mais abaixo.

A eficácia do AAS pode ser comprometida pelo movimento dos eletrodos, por *drift* no *scanner*, por saturação do sinal devido à faixa dinâmica limitada do sistema de EEG, e pela relação temporal entre os pontos amostrados pelo EEG e a sequência de RMf. Esta última é a única condição que depende de como é feita a aquisição conjunta de EEG e RMf. Uma imposição do método AAS para a reprodutibilidade do artefato de imagem é a estabilidade da sequência de RMf no tempo e a sincronização entre as aquisições de EEG e RMf. Duas condições precisam ser satisfeitas para obter a sincronia: TR da sequência de RMf deve ser um múltiplo inteiro do intervalo de amostragem do EEG (p. ex., TR = 2 s e frequência de amostragem do EEG = 5 kHz); e os relógios internos de ambos os sistemas devem estar em fase (Mandelkow et al., 2006).

Um problema em escolher o TR da sequência é que o valor efetivo pode ser diferente do valor mostrado no console, em especial devido à precisão no arredondamento. Por isso é necessário conhecer o modelo do *scanner* e principalmente a versão do *software* utilizado. Por

exemplo, no sistema Achieva 3 T da Philips (Philips Medical Systems, Best, Holanda) utilizando a versão 1.2.2 do programa de aquisição, quando as fatias são equidistantes no tempo, TR é arredondado para um produto de 0,1 ns (a precisão do relógio do *scanner*) com o número de fatias. No mesmo sistema, se for habilitada a opção “dynamic stabilization” (recalibração da frequência de Larmor em cada TR para corrigir dinamicamente variações no campo  $B_0$ ), os pré-pulsos não são considerados, e o TR mostrado na verdade é menor do que o tempo efetivo do TR (Mandelkow et al., 2006).

Com relação à condição de ajustar os relógios internos das aquisições de RMf e EEG, um equipamento dedicado precisa ser utilizado. O BrainVision SyncBox é um aparelho disponível comercialmente fabricado pela BrainProducts GmbH como parte de seu sistema de EEG. Ele funciona como um divisor de frequência e sincronizador, pois recebe como entrada um sinal de lógica transistor-transistor (TTL: *transistor-transistor logic*) vindo do relógio do *scanner* (10 MHz no sistema da Philips) e produz um sinal de saída de 5 kHz com o qual o relógio do EEG é sincronizado. (Mandelkow et al., 2006)

Se isso não for feito e os relógios do EEG e do *scanner* tiverem velocidades levemente diferentes, uma diferença de fase será acumulada ao longo do tempo. Contudo, no EEG sem sincronização dos relógios, o artefato de imagem residual permanece no espectro do EEG corrigido somente acima de 80 Hz, que é aceitável para a maior parte dos estudos com EEG. Com sincronização, observam-se correções satisfatórias para frequências de até 200 Hz. (Mandelkow et al., 2006)

O problema da falta de sincronização entre os relógios pode ser amenizado através do aumento da alta taxa de amostragem no EEG ou de interpolação por um fator 10-15. No entanto, isso aumenta a quantidade de dados na mesma proporção, tornando essa solução inviável, pois as aquisições costumam ser sempre longas (os dados de um voluntário chegariam a algumas dezenas de gigabytes). Uma alternativa implementada no BrainVision Analyzer 2.0 é chamada de *template drift detection*, que tenta prever em cada intervalo um padrão de deslocamento temporal do artefato e cria vários moldes (um número adequado é três ou quatro); para aplicar a subtração do molde, cada artefato individual é designado a um molde. Essa opção pode ser utilizada com qualquer um dos três métodos explicados acima (média com todos os intervalos, média deslizante e intervalos acima de um limiar).

O quarto método para cálculo do molde no programa BrainVision Analyzer é chamado de *template drift compensation*, cujo parâmetro variável é o número de moldes. Um número muito grande resulta em uma correção precisa, porém poucos intervalos são incluídos no

cálculo do molde, reduzindo a precisão dos moldes. Essa escolha pode ser feita por inspeção da correção obtida ou com base nos valores e distribuição dos deslocamentos dos moldes.

Para experimentos de EEG-RMf, o método de média deslizante com *template drift detection* é suficiente. Na ausência do BrainVision SyncBox, é possível eliminar grande parte dos artefatos residuais através de um filtro passa-baixa com frequência de corte em torno de 50-80 Hz. (Mulert & Lemieux, 2010)

### **Correção do artefato de pulso**

No caso do artefato de pulso, os intervalos são escolhidos com base no início do ciclo cardíaco, normalmente através de algum pico identificável no ECG registrado simultaneamente, como mostra a Figura 5.7. Para garantir a qualidade do sinal do ECG, aconselha-se colocar o eletrodo na parte inferior das costas, fornecendo uma onda R satisfatória e evitando artefatos de movimento como devido à respiração. O posicionamento do eletrodo de ECG utilizado tradicionalmente na clínica não pode ser aplicado em medidas com ressonância magnética porque os cabos são compridos, gerando riscos ao indivíduo. (Mulert & Lemieux, 2010)

Existem várias condições para que o algoritmo AAS funcione adequadamente na correção do artefato de pulso: a detecção do início do ciclo cardíaco deve ser precisa; a largura do intervalo R-R deve ser suficiente para englobar exatamente o artefato; uma taxa de batimento alta pode fazer com que os artefatos se sobreponham; deve haver baixa correlação entre o estímulo (ou a atividade neuronal de interesse) e o batimento cardíaco; o artefato de pulso deve ser estável no tempo; e o molde do artefato de pulso não pode conter outros artefatos (Mulert & Lemieux, 2010). Por causa da última condição, essa remoção é feita após a correção dos artefatos de imagem.

No programa BrainVision Analyzer, os picos são marcados de maneira semiautomática. Primeiramente um algoritmo busca o molde do artefato nos instantes iniciais do canal escolhido, como mostra a Figura 5.8 (tipicamente nos primeiros 30 s do traçado do ECG, mas se o sinal estiver ruim pode-se escolher outro canal com artefatos cardíacos bem marcados). O molde “típico” é identificado, e os picos característicos são marcados no traçado inteiro. Os parâmetros utilizados são a taxa de batimento cardíaco (p. ex., entre 60 e 100 bpm), limiar de correlação com o molde (p. ex., 0,7) e limites da média da amplitude relativa ao molde (p. ex., entre 0,6 e 1,2). Quando há correspondência de acordo com os critérios de correlação e amplitude entre o intervalo analisado e o molde, ele é marcado em cor verde; quando um candidato é encontrado que não supera ambos os critérios, ele é marcado em vermelho. O usuário pode mover qualquer marcação, criar uma marcação nova ou aceitar as vermelhas.

Nesses três casos, a marcação ficará amarela. As marcações vermelhas são rejeitadas, e as verdes e amarelas, aceitas.

Em seguida, cada pico R é transferido para os canais do EEG adicionando um intervalo de tempo entre o batimento cardíaco e a ocorrência de artefatos no EEG. Ele pode ser selecionado manualmente (tipicamente, um valor entre 0,2 e 0,4 s), ou pode ser computado automaticamente. Para altas taxas de batimento ou taxas variáveis no tempo, o cálculo automático pode não funcionar. Por fim, o método AAS é aplicado através da média deslizando nos intervalos que incluem o pico R.

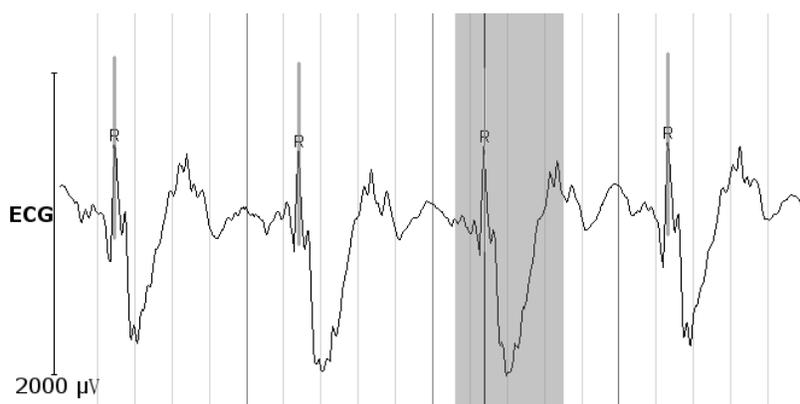


Figura 5.8: Molde (área cinza) encontrado no canal ECG e picos marcados com a letra R. Eles não são necessariamente a onda R da fisiologia cardíaca, mas essa notação é utilizada por conveniência.

## 5.4 Método de análise

Os experimentos de EEG-RMf podem ser feitos basicamente de duas maneiras: com apresentação de estímulo ou manipulação experimental, ou com o indivíduo em estado de repouso (*resting state*). Somente será discutido nesta seção o segundo caso, pois todas as aquisições deste trabalho foram feitas sem estímulos externos. Nesses experimentos, os voluntários ficam parados e normalmente de olhos fechados, evitando os artefatos devidos ao piscar dos olhos e podendo aumentar a taxa de atividade epileptiforme em estados de sonolência e sono (Malow et al., 1997). Os principais aspectos estudados em estado de repouso são a atividade epileptiforme interictal ou ictal, ondas alfa, fusos do sono e as redes do estado de repouso (*resting state networks*).

Como a técnica atual de EEG-RMf é relativamente nova, grande parte dos estudos tem sido exploratória, buscando encontrar as partes do cérebro que se ativam ou desativam

associadas a um fenômeno específico no EEG. A abordagem costuma ser a análise de RMf informada pelo EEG (seção 5.1), que é mostrada na Figura 5.9.

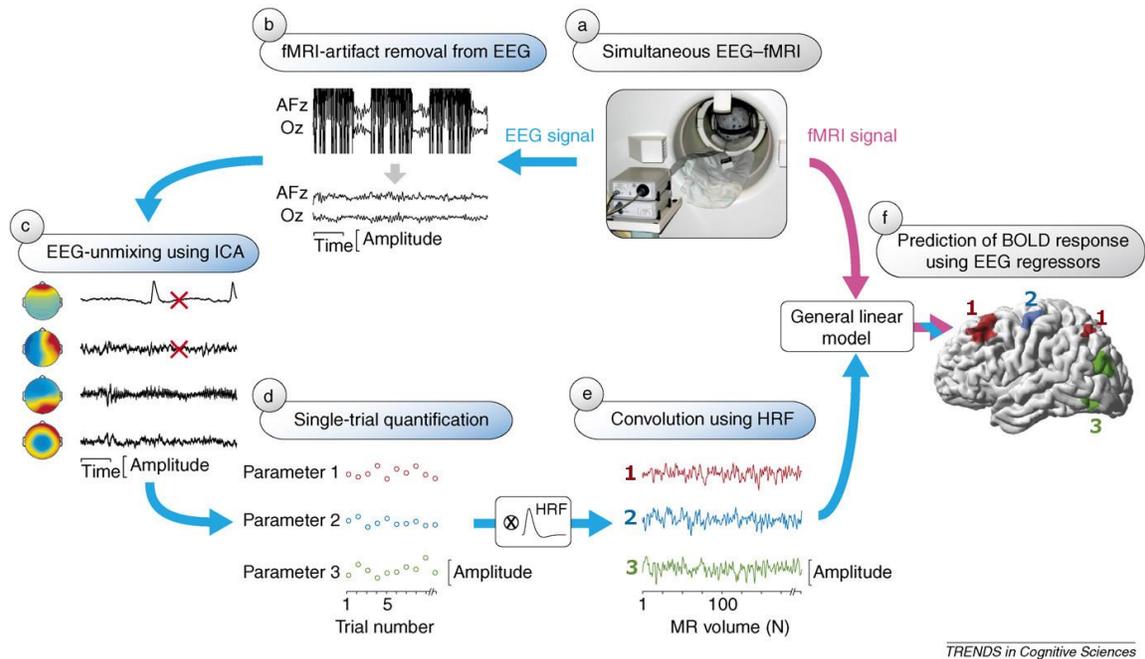


Figura 5.9: Diagrama da análise de RMf informada pelo EEG. (a) Os dados simultâneos são adquiridos; (b) os artefatos da ressonância são removidos do EEG (somente dois canais são mostrados); (c) artefatos adicionais podem ser removidos por ICA, como movimento ocular, artefato muscular, BCG; (d) parâmetros de interesse (p. ex., componente de ICA, atividade epileptiforme, ritmo cerebral) são selecionados; (e) criação dos regressores para GLM convencional através da convolução da série temporal de cada parâmetro de interesse com a HRF escolhida; (f) GLM é utilizado para buscar as regiões de ativação ou desativação para cada parâmetro de interesse. Figura modificada de Debener et al. (2006), Fig. 1

Quando o parâmetro extraído do sinal de EEG é um rápido evento neuronal (p. ex., atividade epileptiforme interictal), a função que será convoluída com a HRF é uma sequência de pulsos retangulares unitários (chamados de *stick function* no contexto de RMf), cada um representando uma atividade epileptiforme (Figura 5.10). Quando a atividade cerebral estudada varia continuamente, como os ritmos cerebrais (especialmente o ritmo alfa), costuma-se fazer a convolução da HRF com a faixa desejada do espectro de potência de um grupo de canais do EEG.

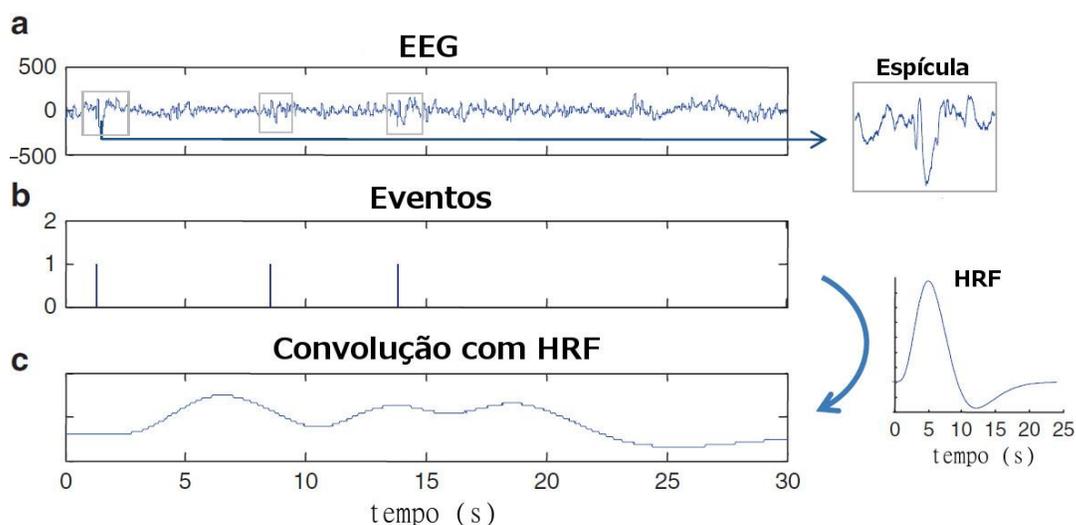


Figura 5.10: Resposta hemodinâmica esperada a partir somente dos instantes obtidos no EEG. (a) Um especialista marca no EEG registrado dentro do *scanner*, após correção, todos os eventos de interesse (espículas neste caso). (b) Série com os eventos, modelados como impulsos unitários. (c) Regressor utilizado no GLM, obtido através da convolução dos eventos com a HRF. Figura modificada de Mulert & Lemieux (2010), p. 233.

Um fator complicador no caso de epilepsia é a grande variabilidade intra- e interindividual da atividade epileptiforme no EEG. Para o laudo do EEG, as distinções sutis entre a forma e a duração da atividade epileptiforme não costumam ser relevantes para o diagnóstico e escolha do tratamento, uma vez que todo o conjunto de informações de que o médico dispõe sobre o paciente é suficiente. Todavia, em estudos de EEG-RMf, é muito importante saber com relativa precisão (da ordem de alguns segundos) a duração dos eventos e se são eventos distintos ou relacionados com o mesmo mecanismo, pois essa informação será utilizada no GLM, como descrito no capítulo sobre RMf. O principal problema está no agrupamento subjetivo de cada evento marcado, já que eles podem entrar como um regressor diferente no GLM (p. ex., onda aguda do lado esquerdo e do lado direito) e podem diminuir o poder estatístico do teste criando falsos positivos ou negativos.

Um segundo obstáculo com o modelo é a suposição de linearidade entre os efeitos observados no EEG e o sinal hemodinâmico. Embora ela não seja completamente válida (Salek-Haddadi et al., 2006), o grande número de trabalhos na área indica que essa hipótese é aceitável. Além disso, modelos não-lineares geram mapas de ativação muito semelhantes aos lineares (Deneux & Faugeras, 2006).

Outro problema é que, em uma situação patológica, possivelmente a HRF se diferencia da forma utilizada em experimentos controlados em indivíduos saudáveis. Portanto, para levar em conta essa variabilidade da HRF, pode-se utilizar um conjunto de funções base

para modelar a HRF de cada indivíduo (Lemieux et al., 2001; Lindquist et al., 2009), aplicar métodos de deconvolução (Lu et al., 2006) ou criar uma família de GLMs (Bagshaw et al., 2004). Através desses métodos alternativos, já foram detectadas variações no sinal BOLD antes e depois da resposta hemodinâmica normalmente prevista para os eventos no EEG (Hawco et al., 2007; Jacobs et al., 2009; LeVan et al., 2010; Moeller et al., 2008).

Um compromisso com relação à variabilidade da HRF é que, por um lado, quando se utiliza uma única HRF, o modelo está otimizado para detecção de alterações hemodinâmicas compatíveis com ela. Por outro lado, o relaxamento na forma da HRF permitirá a detecção de mais áreas, mas será menos restrito, podendo levar a mais falsos positivos.

Para evitar qualquer hipótese sobre a forma da HRF, podem ser utilizados métodos com base nos dados (*data-driven*), como ICA (LeVan et al., 2010; McKeown et al., 1998). ICA é um método exploratório que tenta fazer a separação de modos espaço-temporais contidos nas séries temporais dos voxels de RMf. Os dados observados são interpretados como uma mistura linear de um conjunto de fontes que podem ser obtidas assumindo padrões de independência espacial (ou mais raramente temporal) da atividade cerebral. O resultado são mapas cerebrais das fontes e suas séries temporais associadas. ICA também pode ser aplicado ao EEG, mas neste caso buscam-se fontes temporalmente independentes, pois o número de instantes é muito maior do que o de canais (em RMf, o número de *voxels* é muito maior do que o número de volumes). (Ullsperger & Debener, 2010)

Independente da aplicação, algumas limitações de ICA são: dificuldade de se identificar a natureza das componentes (fontes); várias componentes normalmente estão relacionadas com o mesmo fenômeno; a escolha do número de componentes é arbitrária (o valor máximo é o número de sensores ou observações); não necessariamente surgirão componentes fisiologicamente plausíveis; as etapas de pré-processamento precisam ser cuidadosamente escolhidas, levando em conta o modelo; alto custo computacional; possível violação da hipótese de configuração de fontes e detectores fixa (movimento da cabeça ou dos eletrodos). (Ullsperger & Debener, 2010).

## 5.5 Qualidade da imagem em RMf

A presença dos eletrodos, fios e gel pode gerar artefatos em IRM porque sua susceptibilidade magnética é diferente dos tecidos, dando origem a inomogeneidades no campo magnético estático. A inomogeneidade do campo causa alteração da frequência de Larmor, gerando distorção da imagem (pela atribuição espacial incorreta) e queda no sinal,

neste contexto chamado de *signal drop-out* (pela variação da frequência ao longo da fatia da imagem, causando defasagem dos spins). A intensidade desses efeitos depende da susceptibilidade magnética dos materiais e de sua orientação e posicionamento com relação à cabeça no campo magnético. A queda no sinal e as distorções são observadas sempre próximas do eletrodo e dificilmente chegam ao cérebro (Bonmassar et al., 2001; Krakow et al., 2000; Mullinger et al., 2008; Stevens et al., 2007). Os maiores efeitos de inhomogeneidade do campo no cérebro ocorrem nas interfaces tecido-ar existentes no crânio (Mullinger et al., 2008).

Um segundo efeito que a instrumentação de EEG pode causar é a inhomogeneidade no campo de RF ( $B_1$ ), cujas variações espaciais causam mudanças de intensidade no sinal pela alteração do ângulo de *flip*. A bobina detectora do aparelho de ressonância magnética é bastante sensível à RF em uma faixa estreita em torno da frequência de Larmor do núcleo dos átomos de hidrogênio. Qualquer ruído nesse intervalo de detecção da ressonância poderá gerar artefatos nas imagens. Isso pode ocorrer caso um sinal de RF gerado externamente atravesse a gaiola de Faraday que envolve o *scanner* ou caso o circuito do EEG que fica junto ao *scanner* gere esse ruído. A primeira situação é evitada através do uso de fibra óptica para comunicação entre o amplificador e o sistema de registro, e, no segundo caso, a instrumentação de EEG deve ser construída para evitar que o ruído chegue à bobina através da condução pelos cabos ou emissão pelo ar. Vários métodos são aplicados, como blindagem do amplificador para RF e uso de filtros de RF. (Mullinger et al., 2008; Stevens et al., 2007)

A interação do material condutor nos eletrodos com o campo de RF causa basicamente dois efeitos: uma blindagem do campo  $B_1$ , gerando variações na intensidade do sinal; e aumento na resistência efetiva da bobina de RF, reduzindo SNR das imagens. De forma geral, pode-se afirmar que os eletrodos não causam distorções significativas no mapa de  $B_1$ , exceto os fios mais longos do eletrodo de ECG, que provocam perda de sinal em áreas próximas dos fios. (Mullinger et al., 2008)

Apesar dos efeitos do equipamento de EEG nos campos  $B_0$  e  $B_1$ , quando se avalia o efeito nos dados de RMf, a mensagem geral é de que não há diferença significativa na reposta BOLD obtida (Bonmassar et al., 2001; Ullsperger & Debener, 2010).

## 5.6 Segurança

Como não existe um padrão de segurança para a técnica combinada de EEG-RMf, devem-se aplicar os padrões de segurança a cada modalidade separadamente. Os problemas

com a segurança no uso do EEG próximo ao *scanner* estão basicamente relacionados com a existência de campos magnéticos. (Mulert & Lemieux, 2010)

O principal risco ao indivíduo com relação ao alto campo magnético estático é a introdução de objetos ferromagnéticos, mas os equipamentos de EEG comerciais para uso na ressonância já foram testados pelos fabricantes. Além disso, mesmo que cabos e eletrodos não fechem circuitos, correntes são induzidas neles pelos campos magnéticos que oscilam (gradientes e pulsos de RF) e pela movimentação dos circuitos no campo estático não-uniforme e uniforme (p. ex., posicionamento o indivíduo dentro do *scanner* e movimento da cabeça). (Mulert & Lemieux, 2010; Ullsperger & Debener, 2010)

Essas correntes podem causar aquecimento dos componentes e dos objetos que estão em contato com eles (p. ex., pele), principalmente devido à RF. O grau de aquecimento depende de vários fatores, como a forma dos eletrodos, a frequência e intensidade dos campos, e distribuição, localização e características dos fios (Lemieux et al., 1997).

A respeito da instrumentação da BrainProducts, para limitar o aquecimento devido a correntes induzidas pela RF, cada eletrodo possui um resistor de segurança de 5 k $\Omega$  na caixa conectora e outro também de 5 k $\Omega$  próximo do contato com a pele. O eletrodo de ECG contém resistores de maior resistência na ponta do eletrodo (15 k $\Omega$ ) para compensar seu maior comprimento e sua posição em uma parte menos homogênea do campo; e seu cabo possui tubos isolantes para evitar o contato com a pele. Todos os outros eletrodos são fixos em uma touca, impedindo sua movimentação, e os fios passam por fora da touca de forma entrelaçada, garantindo isolamento da pele e evitando a formação de circuitos. A touca é de pano macio elástico capaz de se ajustar a tamanhos diferentes de cabeça. O suporte dos eletrodos é plano para garantir o conforto do voluntário, sendo especialmente importante nos eletrodos sobre os quais a cabeça se apoia, e é de plástico para evitar contato direto do eletrodo com a pele. Os eletrodos utilizados são “úmidos”, pois os eletrodos “secos” necessitam de componentes eletrônicos não compatíveis com a ressonância próximos a eles.

Em virtude dos vários experimentos realizados nos centros de pesquisa do mundo todo em seres humanos e *phantoms* realísticos usando diferentes equipamentos de RMf e EEG, pode-se afirmar com confiança que o aquecimento dos eletrodos em campos de até 4 T não apresenta risco aos indivíduos, e a qualidade da imagem é satisfatória. Mesmo o equipamento de EEG compatível com IRM pode prejudicar a qualidade da imagem através da perturbação dos campos utilizados ( $B_0$ ,  $B_1$  ou gradientes), causando distorção na imagem, perda de sinal ou introduzindo ruído. Essa perda de sinal costuma ocorrer nas proximidades do gel, mas não é suficiente para afetar o sinal no cérebro. (Mulert & Lemieux, 2010).

Em 2008, a empresa Siemens (Erlangen, Alemanha) garantiu a compatibilidade do sistema da BrainProducts com seus *scanners* da série MAGNETOM 3T (*Test Certificate on the Effect of Third Party Products on MR Systems; Test No. 10174; Doc. Ident. No. 10303415 ASD FR1 01; 13-Mar-2008*). Em 2010, a empresa Philips fez o mesmo para seus sistemas Intera 3.0T, Achieva XR @ 3.0T, Achieva 3.0T e Achieva 3.0T TX (*MRI compatibility statement for BrainAmp MR EEG System; DHF117932; 09-Ago-2010*). Dentre os testes realizados, foram verificados homogeneidade do campo  $B_0$ , influência sobre a bobina de RF e susceptibilidade do sistema de EEG ao campo magnético estático.

## 5.7 Experimentos em animais

Neste trabalho não realizamos experimentos em animais, porém é importante relatar alguns achados em modelos animais. Um modelo animal é um animal não-humano vivo utilizado na investigação de uma doença humana. Modelos animais permitem um controle dos experimentos muito maior do que em seres humanos. O pesquisador pode regular os instantes e condições dos eventos neurológicos, como crises; pode realizar medidas invasivas; pode utilizar campos magnéticos mais altos; pode utilizar animais paralisados, eliminando artefatos de movimento; pode fazer manipulação genética nos animais. No entanto, existem limitações. É preciso cautela na interpretação dos resultados, pois modelos animais são uma aproximação da doença humana; o tamanho dos animais bem como o alto campo magnético impõem dificuldades técnicas; o movimento deve ser restringido através de um bloqueador neuromuscular, treinamento ou anestesia; esta pode alterar as respostas elétrica e hemodinâmica. (Mulert & Lemieux, 2010)

Medidas eletrofisiológicas invasivas em animais têm sido estudadas em combinação com múltiplas técnicas de imagem. Os experimentos têm mostrado que há uma forte relação espacial e temporal no aumento da atividade neuronal e do sinal BOLD (Logothetis et al., 2001; Nersesyan et al., 2004a; Schridde et al., 2008). Quanto ao sinal BOLD negativo, suas origens são menos conhecidas. Há evidências de diminuição concomitante da atividade neuronal, mesmo durante o *undershoot* (Schwartz & Bonhoeffer, 2001; Shmuel et al., 2006), mas também de aumento da atividade neuronal relacionada com uma dinâmica específica de CBV, CBF e  $CMRO_2$  (Schridde et al., 2008). Portanto, a medida combinada da atividade neuronal e do sinal hemodinâmico em modelos animais de epilepsias e de crises epilépticas é extremamente útil para compreensão da epilepsia e das origens do sinal em condições patológicas e saudáveis.

Os primeiros estudos com EEG-RMf em modelos animais para epilepsia foram feitos por Verhoye et al. (2000).

Existem inúmeros modelos animais de epilepsias e de crises. Em cada etapa do desenvolvimento de uma nova DAE, modelos animais específicos são mais adequados. Os modelos animais podem ser divididos de maneiras diferentes, como em (Löscher, 2011):

- Modelos genéticos (p. ex., ratos *Wistar Albino Glaxo/Rijswijk*, WAG/Rij, com disparos pontando espontâneos) vs. crises em animais normais (crises induzidas eletricamente ou quimicamente, p. ex., por PTZ [pentilenotetrazol], pilocarpina, bicuculina, ácido caínico);
- Crises generalizadas (induzidas por, p. ex., PTZ, bicuculina) vs. crises focais (induzidas por, p. ex., ácido caínico, pilocarpina);
- Crises induzidas quimicamente vs. crises induzidas eletricamente.

Os ratos WAG/Rij são um reconhecido modelo para a epilepsia de ausência em humanos (Coenen & van Luijckelaar, 2003). As crises de ausência são a forma mais característica de epilepsia generalizada, pois consistem de sintomas e um traçado no EEG bem determinados. Embora essa atividade seja generalizada e gerada como resultado de oscilações paroxísticas em redes córtico-talâmicas (David et al., 2008), aumentos em CBF, no sinal BOLD e na atividade elétrica são concordantes anatomicamente e mostram que possivelmente regiões focais sejam os geradores (Meeren et al., 2002; Nersesyan et al., 2004a; Nersesyan et al., 2004b; Tenney et al., 2004). Também foram encontrados, em áreas subcorticais e corticais difusas, aumento e decréscimo do sinal em CBV durante as crises de ausência (David et al., 2008).

Crises tônico-clônicas podem ser induzidas em animais por meios farmacológicos, como PTZ e bicuculina. Durante crises tônico-clônicas induzidas por bicuculina em ratos, observam-se aumentos corticais difusos na atividade neuronal, CBF, CBV, CMRO<sub>2</sub> e BOLD, cada um com uma dinâmica própria, porém relacionada (Nersesyan et al., 2004b; Schridde et al., 2008). A relação temporal entre CBF, CBV e CMRO<sub>2</sub> pode gerar uma variabilidade grande no sinal BOLD. Algumas regiões, como o hipocampo, podem exibir até redução, mesmo com um aumento na atividade neuronal (Schridde et al., 2008; DeSalvo et al., 2010).

A indução de crises focais é feita através da introdução direta de drogas indutoras de crises, especialmente a penicilina, ou por estimulação elétrica. Normalmente se observa um aumento localizado no sinal BOLD na região da crise, além de outras regiões com aumento ou decréscimo no sinal (Englot et al., 2008; Mäkiranta et al., 2005; Mirsattari et al., 2006; Opdam et al., 2002).

## Referências

- [1] Allen, P.J. et al. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage*, 12: 230-239, 2000
- [2] Allen, P.J. et al. Identification of EEG Events in the MR Scanner: The Problem of Pulse Artifact and a Method for Its Subtraction. *NeuroImage*, 8(3): 229-239, 1998
- [3] Anami, K. et al. Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 19(2): 281-295, 2003
- [4] Bagshaw, A.P. et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Human Brain Mapping*, 22: 179-192, 2004
- [5] Bénar, C.-G. et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 114(3): 569-580, 2003
- [6] Bonmassar, G. et al. Influence of EEG electrodes on the BOLD fMRI signal. *Human Brain Mapping*, 14: 108-115, 2001
- [7] Buxton, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. 2<sup>a</sup> ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2009
- [8] Coenen, A.M.L.; van Luijtelaaar, E.L.J.M. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behavior Genetics*, 33: 635-655, 2003
- [9] David, O. et al. Identifying neural drivers with functional MRI: an electrophysiological validation. *PLoS Biology*, 6(12): 2683-2697, 2008
- [10] Debener, S. et al. Properties of the ballistocardiogram artefact as revealed by EEG recordings at 1.5, 3 and 7 T static magnetic field strength. *International Journal of Psychophysiology*, 67(3): 189-199, 2008
- [11] Debener, S. et al. Improved quality of auditory event-related potentials recorded simultaneously with 3-T fMRI: Removal of the ballistocardiogram artifact. *NeuroImage*, 34: 587-597, 2007
- [12] Debener, S. et al. Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 10(12): 558-563, 2006
- [13] Deneux, T.; Faugeras, O. Using nonlinear models in fMRI data analysis: Model selection and activation detection. *NeuroImage*, 32(4): 1669-1689
- [14] DeSalvo, M.N. et al. Focal BOLD fMRI changes in bicuculline-induced tonic-clonic seizures in the rat. *NeuroImage*, 50: 902-909, 2010

- [15] Englot, D.J. et al. Remote effects of focal hippocampal seizures on the rat neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(36): 9066-9081, 2008
- [16] Hawco, C.S. et al. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage*, 35(4): 1450-1458, 2007
- [17] Hoffmann, A. et al. Electroencephalography During Functional Echo-Planar Imaging: Detection of Epileptic Spikes Using Post-processing Methods. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44: 791-798, 2000
- [18] Ives, J.R. et al. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87(6): 417-420, 1993
- [19] Jacobs, J. et al. Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, 45(4): 1220-1231, 2009
- [20] Krakow, K. et al. EEG recording during fMRI experiments: image quality. *Human Brain Mapping*, 10: 10-15, 2000
- [21] Lemieux, L. et al. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *Neuroimage*, 14: 780-787, 2001
- [22] Lemieux, L. et al. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(6): 943-952, 1997
- [23] LeVan, P. et al. Ballistocardiographic artifact removal from simultaneous EEG-fMRI using an optical motion-tracking system. *NeuroImage*, 75: 1-11, 2013
- [24] LeVan, P. et al. Independent component analysis reveals dynamic ictal BOLD responses in EEG-fMRI data from focal epilepsy patients. *NeuroImage*, 49: 366-378, 2010
- [25] Lindquist, M.A. et al. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*, 45: S187-S198, 2009
- [26] Logothetis, N.K. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157, 2001
- [27] Löscher, W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20: 359-368, 2011
- [28] Lu, Y. et al. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis. *NeuroImage*, 32(1): 238-247, 2006
- [29] Mäkiranta, M. et al. BOLD signal increase preceds EEG spike activity — a dynamic penicillin induced focal epilepsy in deep anesthesia. *Neuroimage*, 27(4): 715-724, 2005

- [30] Malow, B.A. et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(1) :20-26, 1997
- [31] Mandelkow, H. et al. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *NeuroImage*, 32: 1120-1126, 2006
- [32] McKeown, M.J. et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6: 160-188, 1998
- [33] Meeren, H.K.M. et al. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience*, 22(4): 1480-1495, 2002
- [34] Mirsattari, S.M. et al. Linear aspects of transformation from interictal epileptic discharges to BOLD fMRI signals in an animal model of occipital epilepsy. *Neuroimage*, 30(4): 1133-1148, 2006
- [35] Moeller, F. et al. Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges. *NeuroImage*, 39(4): 1839-1849, 2008
- [36] Mulert, C; Lemieux, L. (Eds.). *EEG-fMRI: Physiological Basis, Technique and Applications*. Berlin, Alemanha: Springer, 2010
- [37] Mullinger, K.J. et al. Effects of simultaneous EEG recording on MRI data quality at 1.5, 3 and 7 tesla. *International Journal of Psychophysiology*, 67: 178-188, 2008
- [38] Nakamura, W. et al. Removal of ballistocardiogram artifacts from simultaneously recorded EEG and fMRI data using independent component analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7): 1294-1308, 2006
- [39] Negishi, M. et al. Removal of time-varying gradient artifacts from EEG data acquired during continuous fMRI. *Clinical Neurophysiology*, 115(9): 2181-2192, 2004
- [40] Nersesyan, H. et al. Dynamic fMRI and EEG recordings during spike-wave seizures and generalized tonic-clonic seizures in WAG/Rij rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24(6): 589-599, 2004a
- [41] Nersesyan, H. et al. Relative changes in cerebral blood flow and neuronal activity in local microdomains during generalized seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24(9): 1057-1068, 2004b
- [42] Niazy, R.K. et al. Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *NeuroImage*, 28: 720-737, 2005

- [43] Nierhaus, T. et al. Internal ventilation system of MR scanners induces specific EEG artifact during simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, 74: 70-76, 2013
- [44] Nuwer, M.R. et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106: 259-261, 1998
- [45] Opdam, H.I. et al. A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI. *Epilepsia*, 43(8): 779-787, 2002
- [46] Ritter, P.; Villringer, A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30: 823-838, 2006
- [47] Rudrich, S. Brain Products collaborates with MR instruments. *Brain Products Press Release*, 48: 10, Oct. 2013
- [48] Salek-Haddadi, A. et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Research*, 1088(1): 148-166, 2006
- [49] Schridde, U. et al. Negative BOLD with large increases in neuronal activity. *Cerebral Cortex*, 18(8): 1814-1827, 2008
- [50] Schwartz, T.H.; Bonhoeffer, T. In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. *Nature Medicine*, 7(9): 1063-1067, 2001
- [51] Shmuel, A. et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, 9(4): 569-577, 2006
- [52] Srivastava, G. et al. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *NeuroImage*, 24: 50-60, 2005
- [53] Stevens, T.K. et al. MR compatibility of EEG scalp electrodes at 4 tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25: 872-877, 2007
- [54] Tenney, J.R. et al. fMRI of brain activation in a genetic rat model of absence seizures. *Epilepsia*, 45(6): 576-582, 2004
- [55] Ullsperger, M. & Debener, S. (Eds.). *Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis and Application*. New York, EUA: Oxford University Press, 2010
- [56] Verhoye, M. et al. Changes during pentetrazol induced epilepsy in rat recorded by simultaneous EEG/MRI at 7T. In: Chen, C.-T.; Clough, A. V. (Eds.). *Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2000: Physiology and Function from Multidimensional Images*, 3978: 485-493, 2000
- [57] Yan, W.X. et al. Physical modeling of pulse artefact sources in simultaneous EEG/fMRI. *Human Brain Mapping*, 31(4): 604-620, 2010

# Capítulo 6

## Objetivos

Este estudo é exploratório, ou seja, não é guiado por uma hipótese específica. Os objetivos deste trabalho foram:

- Criar uma metodologia, tanto na aquisição quanto na análise de dados, para o uso da técnica de EEG-RMf aplicada à epilepsia na Universidade Estadual de Campinas;
- Estudar os correlatos hemodinâmicos associados à atividade epileptiforme em pacientes com epilepsia de etiologias variadas. As seguintes questões foram abordadas em cada paciente:
  - Quais regiões do cérebro estão envolvidas com o início e propagação de crises e da atividade interictal do ponto de vista hemodinâmico?
  - Como a resposta hemodinâmica em cada região se relaciona com a atividade elétrica antes, durante e depois da atividade epileptiforme?
  - Quais aspectos temporais e espaciais da resposta hemodinâmica são comuns entre os pacientes?



# Capítulo 7

## Métodos

Este capítulo contém uma descrição sobre as aquisições de EEG e RMf e sobre métodos de análise. Os detalhes de todas as etapas de aquisição dos dados e os cuidados que devem ser tomados com o equipamento e com os pacientes estão no Apêndice D.

### 7.1 Pacientes

Participaram deste estudo 60 pacientes; dois deles realizaram o exame duas vezes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNICAMP, e todos os pacientes assinaram um Formulário de Consentimento para Pesquisa (Anexo A). Sua identificação neste trabalho será feita por um número de dois dígitos na ordem cronológica em que o paciente participou do estudo, seguido pela letra “P”. Os pacientes que realizaram o exame duas vezes foram 10P (identificado por 10P1 e 10P2), e 12P = 34P. Os exames de 01P e 02P foram descartados por erros no registro do EEG. Os dados clínicos dos exames úteis estão na Tabela 7.1.

Os pacientes realizaram o exame no período da tarde no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Eles foram orientados a ficar de olhos fechados, e nenhuma instrução foi dada quanto a se manter acordado.

Tabela 7.1: Dados clínicos dos pacientes

No.	Idade (anos) <sup>a</sup>	Sexo <sup>b</sup>	Diagnóstico <sup>c</sup>	Etiologia <sup>d</sup>	Foco <sup>e</sup>	Cirurgia <sup>f</sup>	Engel <sup>g</sup>	Localização provável zona epileptogênica <sup>h</sup>
03P	41	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TD
04P	39	M	EET	MDC - DCF	S	S	IA	PD
05P	40	F	ELTM	EMT	P	pós-op.	IIA	TE
06P	24	F	ELTM	EMT	P	pós-op.	ID	TD
07P	32	M	ELTneocortical	criptogênica	desc.	N		desc.
08P	17	M	EET	pós-meningoencefalite	desc.	N		desc.
09P	36	F	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
10P1	28	F	EET	MDC - DCF	S	S	III	FD
10P2	28	F	EET	MDC - DCF	S	S	III	FD
11P	27	F	ELTM	criptogênica	S	S	IIB	TE
12P	36	F	ELTM	EMT	P	S	IIB	TE
13P	46	F	ELT?EET?	criptogênica	desc.	N		desc.
14P	47	F	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
15P	23	F	Gen	idiopática	NA	N		Epilepsia idiopática generalizada
16P	39	M	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
17P	33	F	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
18P	36	M	EET	criptogênica	desc.	N		desc.
19P	40	F	ELTM	EMT	P	pós-op.	IC	TD
20P	54	F	EET	criptogênica	desc.	N		desc.
21P	25	F	<i>Epilepsia partialis continua</i>	criptogênica	S	N		FD
22P	37	M	EET	criptogênica	S	S	IIIA	FD
23P	42	M	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
24P	20	M	ELTneocortical	tumor	S	S	IA	TD
25P	22	F	EET	MDC - DCF	S	S	IIIA	FE
26P	31	M	EET	MDC - DCF	S	S	IVA	FD
27P	21	M	ELTM	criptogênica	P	S	IA	TE
28P	47	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
29P	38	M	ELTM	EMT	P	N		TD
30P	56	F	ELTM	EMT	P	S	IA	TE
31P	20	M	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
32P	18	F	EET	criptogênica	S	N		FD
33P	54	F	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
34P	37	F	ELTM	EMT	P	S	IIB	TE
35P	35	M	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
36P	36	M	EET?Gen?	criptogênica/idiopática	desc.	N		desc.
37P	43	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TD
38P	51	F	ELTM	criptogênica	S	S	IA	TD
39P	8	M	EET	esclerose tuberosa	desc.	N		desc.
40P	27	M	ELTM	criptogênica	S	N		TD

No.	Idade (anos) <sup>a</sup>	Sexo <sup>b</sup>	Diagnóstico <sup>c</sup>	Etiologia <sup>d</sup>	Foco <sup>e</sup>	Cirurgia <sup>f</sup>	Engel <sup>g</sup>	Localização provável zona epileptogênica <sup>h</sup>
41P	38	F	ELTM	EMT	P	pós-op.	IA	TE
42P	32	M	ELTM	EMT	P	N		TD
43P	50	M	ELTM	EMT	P	S	IIA	TE
44P	57	M	ELTM	EMT	P	pós-op.	IB	TE
45P	47	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
46P	46	F	ELTM	EMT	P	S	IIIA	TD
47P	44	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TD
48P	55	M	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
49P	23	M	EET	criptogênica	desc.	N		desc.
50P	42	M	ELTM	EMT	P	S	IVA	TD
51P	38	F	ELTM	EMT	P	N		TE
52P	28	F	EET	criptogênica	desc.	N		desc.
53P	28	M	ELTM	criptogênica	P	N		TE
54P	45	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
55P	27	F	<i>Epilepsia partialis continua</i>	criptogênica	S	S	IB	FTD
56P	39	M	EET	criptogênica	desc.	N		desc.
57P	42	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TD
58P	39	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
59P	29	F	ELTM	criptogênica	desc.	N		TE
60P	21	M	ELTM	EMT	P	pós-op.	IA	TE
61P	49	M	ELTM	criptogênica	P	N		TE

<sup>a</sup> idade no momento do exame de EEG-RMf

<sup>b</sup> M: masculino; F: feminino

<sup>c</sup> EET: epilepsia extra-temporal; EET?Gen?: possivelmente EET ou epilepsia idiopática generalizada; ELTM: epilepsia de lobo temporal mesial; ELTneocortical: epilepsia de lobo temporal neocortical

<sup>d</sup> EMT: esclerose mesial temporal; MDC – DCF: malformação do desenvolvimento cortical – displasia cortical focal

<sup>e</sup> desc.: desconhecido; NA: não se aplica; P: profundo; S: superficial

<sup>f</sup> N: não; S: sim; pós-op.: pós-operatório

<sup>g</sup> Classificação dos resultados da cirurgia segundo a escala de Engel (Tabela 7.2)

<sup>h</sup> desc.: desconhecido; F: lobo frontal; P: lobo parietal; T: lobo temporal; E: lado esquerdo; D: lado direito

Na tabela acima, “pós-op.” se refere ao paciente que realizou o exame de EEG-RMf após a cirurgia; quando está indicado somente que realizou cirurgia, esta foi feita depois do exame de EEG-RMf. Os pacientes 26P, 50P e 55P passaram por cirurgia antes e depois da aquisição de EEG-RMf. A localização definitiva da zona epileptogênica de todos os pacientes que passaram por cirurgia é a mesma indicada como a localização provável na Tabela 7.1.

Quando o diagnóstico é duvidoso entre EET e epilepsia generalizada, a etiologia foi marcada como “criptogênica/idiopática”. Caso o diagnóstico definitivo seja EET, a etiologia será criptogênica; e se for epilepsia generalizada, será idiopática.

É possível também fazer uma classificação dos pacientes em epilepsia focal e generalizada, mas isso não foi feito na Tabela 7.1, pois o paciente 15P é o único certamente com epilepsia generalizada. Para todos os pacientes com diagnóstico “EET?Gen?” (ou etiologia

“criptogênica/idiopática”) não se pôde determinar se possuem epilepsia focal ou generalizada. O restante dos pacientes da tabela tem epilepsia focal.

Tabela 7.2: Escala de Engel para a classificação dos resultados após a cirurgia de epilepsia (Kraemer, 2005)

---

**Classe I – Livre de crises incapacitantes\***

- A. Completamente livre de crises desde a cirurgia
- B. Somente crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia
- C. Algumas crises incapacitantes depois da cirurgia, mas livre de crises incapacitantes nos últimos 2 anos
- D. Crises convulsivas generalizadas somente com a retirada dos medicamentos antiepiléticos

**Classe II – Raras crises incapacitantes (“quase” livre de crises)**

- A. Inicialmente livre de crises incapacitantes, mas agora com raras crises
- B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia
- C. Mais do que raras crises incapacitantes depois da cirurgia, mas raras crises nos últimos 2 anos
- D. Somente crises noturnas

**Classe III – Melhora significativa\*\***

- A. Redução significativa das crises
- B. Intervalo livre de crises prolongado, maior que 50% do período de seguimento, mas inferior a 2 anos

**Classe IV – Sem melhora significativa**

- A. Com redução do número de crises, mas sem efeito no dia-a-dia ou na qualidade de vida
  - B. Sem mudança apreciável em relação ao pré-operatório
  - C. Piora das crises após a cirurgia
- 

\* Exclui as crises no período pós-operatório imediato (primeiras semanas).

\*\* A determinação de “melhora significativa” requer análise quantitativa de dados adicionais, como o percentual de redução das crises, a função cognitiva e a qualidade de vida.

A partir da Tabela 7.1, os pacientes deste estudo se distribuem de acordo com o diagnóstico e etiologia da seguinte forma:

- 14 EET
  - 1 esclerose tuberosa
  - 1 pós-meningoencefalite
  - 8 criptogênica
  - 4 displasia cortical focal
- 29 ELTM
  - 15 criptogênica
  - 14 EMT
- 2 ELT neocortical
- 2 *epilepsia partialis continua*
- 1 epilepsia generalizada
- 10 sem diagnóstico definido (EET, ELT ou generalizada)

Na divisão acima, não foram considerados os pacientes 01P (ELTM devido a EMT) nem 02P (EET devido a abscesso cerebral), cujos exames de EEG não puderam ser utilizados. Embora pacientes com ELTM criptogênica não apresentem lesão observável em IRM, eles são classificados como ELTM, pois aspectos como a semiologia das crises e o EEG são semelhantes aos dos pacientes com EMT.

## 7.2 Imagens por ressonância magnética

Os experimentos foram realizados em um *scanner* Philips Achieva 3 T (Philips Medical Systems, Best, Holanda). Uma bobina de corpo foi utilizada para transmissão de RF em todas as sequências, e uma bobina de cabeça de 8 canais foi utilizada para recepção do sinal. As sequências empregadas foram:

- Survey (também chamado de *localizer* ou *scout*): sequência que fornece três cortes axiais, sagitais e coronais, apenas para visualizar a localização e angulação do cérebro no aparelho;
- Reference scan: sequência para encontrar um mapa de sensibilidade da bobina, permitindo ao sistema calcular quanto cada elemento da bobina contribui para o sinal de cada pixel da imagem. Com esse mapa, é possível utilizar a técnica SENSE (*SENSitivity Encoding*), que possibilita *scans* mais rápidos por saltar linhas no espaço-k. O fator de redução do tempo de *scan* utilizado foi de 2,5, conseguido através da redução do FOV (*field of view*) na direção de codificação de fase. Com isso, o número de linhas  $k_y$  adquiridas por pulso de excitação foi 35. Quando SENSE é aplicado, utiliza-se também a correção de homogeneidade da imagem chamada CLEAR (*Constant L Evel AppeaRance*);
- EPI: FOV 240×240 mm<sup>2</sup>, *voxel* 3×3×3 mm<sup>3</sup>, matriz 80×80, 40 fatias, aquisição de fatias sequencial ascendente, sem *gap* (espaço entre as fatias), TE = 30 ms, TR = 2000 ms, ângulo de *flip* = 90°, 5 *dummy scans*, 180 *dynamic scans*, tempo total da aquisição de no máximo 48 min (8 EPIs), *dynamic stabilization* (melhora consistência dos *scans* ao longo do tempo ao detectar flutuações na frequência de Larmor), supressão de gordura SPIR (*Spectral Presaturation with Inversion Recovery*). Na técnica SPIR, antes da aquisição de cada fatia um pulso de inversão seletivo para frequência excita somente os prótons ligados à gordura (o deslocamento químico da gordura com relação à água é em torno de 3,5 ppm). O pulso de excitação ocorre após um tempo ajustado para que o sinal da gordura por relaxação em T1 seja zero.

- Um pulso TTL faz a sincronização com dispositivo externo no início da aquisição de cada *scan*. Para que o equipamento de EEG o detecte, sua duração é ajustada para 0,400 ms.
- O número de fatias precisou ser reduzido em razão da duração do pulso TTL da ressonância. Devido a sucessivos ajustes no EEG, a duração do pulso pôde ser reduzida, permitindo um aumento no número de fatias: 37 para os pacientes 03P-10P, 38 para 11P-12P, 39 para 13P-59P. Para os pacientes 60P-61P, foram adquiridas 40 fatias.
- O número de volumes adquiridos variou entre os pacientes por motivos particulares a cada situação (nos pacientes iniciais buscávamos a duração mais adequada com base na análise e no conforto do paciente; em outras ocasiões a licença não permitiu duração maior; risco de aquecimento do *scanner*; risco de crise epiléptica). A maior parte dos pacientes teve sessões com 180 *scans* (04P-51P) ou 720 (49P-50P, 53P-61P) – os pacientes 49P e 50P realizaram *scans* de ambas as durações, e o paciente 52P teve exames de 540 *scans*.
- Imagem volumétrica ponderada por T1: 3D TFE (Turbo Field Echo) (equivalente à sequência MPRAGE da Siemens), FOV 240×240×180 mm<sup>3</sup>, voxel 1×1×1 mm<sup>3</sup> (matriz 240×240×180), TE = 7.0 ms, TR = 3.2 ms, ângulo de *flip* = 8°, tempo total da aquisição de aproximadamente 6 min

O controle de qualidade (CQ) das imagens foi executado antes do processamento, utilizando o conjunto de *scripts* “BXH/XCEDE Tools”, que contém os procedimentos de CQ do consórcio BIRN (*Biomedical Informatics Research Network*) e está disponível gratuitamente em [http://www.nitrc.org/projects/bxh\\_xcede\\_tools/](http://www.nitrc.org/projects/bxh_xcede_tools/). Para rodar em ambiente Microsoft Windows®, é necessário instalar o programa Cygwin, também gratuito. A saída do programa é um arquivo HTML (*HyperText Markup Language*), que contém o resultado de várias medidas para cada um dos EPs separadamente, como a média da intensidade global das imagens ao longo do tempo, centro de massa (a “massa” é na verdade uma ponderação da posição do *voxel* por sua intensidade) em cada um dos três eixos ao longo do tempo, média do espectro de frequência de todos os *voxels*, e volumes da intensidade média, desvio-padrão e SNR temporal. Quando havia alguma suspeita de artefato grosseiro, a imagem era analisada visualmente ao longo do tempo e do espaço com o programa ImageJ 1.47t, que pode ser obtido gratuitamente em <http://imagej.nih.gov/ij>.

## 7.3 Eletroencefalografia

### 7.3.1 Medidas

Os experimentos foram realizados com dois amplificadores BrainAmp MRplus (BrainProducts GmbH, München, Alemanha), alimentados pela bateria PowerPack, programa BrainVision Recorder 1.20, touca BrainCap MR com 64 eletrodos (incluindo um eletrodo ECG), eletrodo de referência FCz, eletrodo terra AFz, posicionamento segundo o sistema 10/20, gel eletrolítico abrasivo Abralyt HiCl, taxa de amostragem 5000 Hz, resolução 0,5  $\mu\text{V/bit}$  (como o conversor analógico-digital é de 16 bits, a faixa de medição fica entre -16,384 mV e +16,384 mV), frequência de corte de 0,016 Hz (ou 10 s) para o filtro passa-alta (filtro de primeira ordem com atenuação de 6 dB/oitava) e de 250 Hz para o filtro passa-baixa (filtro Butterworth de ordem cinco, com atenuação de 30 dB/oitava). Em todos os exames, os amplificadores e a bateria foram posicionados no fundo do *bore* do scanner, atrás da cabeça do paciente, sobre uma almofada para mantê-los na posição central. Os fios ficaram esticados, e todo o equipamento foi imobilizado com sacos de areia.

As impedâncias dos eletrodos foram ajustadas para ficarem menores que 20 k $\Omega$  enquanto o EEG era gravado simultaneamente com a sequência EPI. No entanto, valores mais altos de impedância não necessariamente implicam em um sinal de qualidade ruim, pois impedância é um dos inúmeros fatores que influenciam a qualidade dos dados de EEG. Registros obtidos com impedâncias altas em equipamentos otimizados podem ser até melhores do que impedâncias mais baixas de um sistema inferior. (Kappenman & Luck, 2010).

Com o objetivo de evitar movimentação dos eletrodos, foi utilizada uma faixa sobre a cabeça, e o eletrodo de ECG foi preso às costas do paciente com um esparadrapo. A imobilização da cabeça do paciente é essencial para minimizar artefatos no EEG e na RMf. Por isso foi colocado um travesseiro inflável para pescoço entre a cabeça do paciente e a bobina.

### 7.3.2 Correção e leitura

Os dados de EEG foram corrigidos para os artefatos causados pelo aparelho de ressonância magnética e pelo batimento cardíaco. Ambas as correções são aplicadas separadamente em cada canal.

Primeiramente foram removidos os artefatos da ressonância através do algoritmo AAS implementado no *software* BrainVision Analyzer 2.0. Foram utilizados os pulsos de *trigger* (TTL) da ressonância para cálculo do molde do artefato através de uma janela deslizante com 21

intervalos, com *template drift detection* para compensar uma possível falta de sincronia entre os relógios do *scanner* e do EEG. Para evitar saltos no EEG corrigido, aplicou-se uma correção para o nível basal em cada intervalo, através da subtração da média do sinal no intervalo todo. Em seguida, o sinal foi subamostrado em 250 Hz.

A correção para o artefato cardíaco também foi feita com o método AAS, mas com os intervalos identificados pelos picos no ECG. Para tanto, foi utilizado o método semi-automático de detecção, assumindo taxa de batimento de 48 a 100 batimentos por minuto. Primeiramente, o molde do artefato foi procurado nos 50 s iniciais do traçado do ECG. Em seguida, os picos eram identificados quando o trecho possuía correlação acima de 0,6 com o molde e média da amplitude relativa ao molde entre 0,6 e 1,2. Antes da aplicação da técnica AAS, os picos marcados de forma automática foram inspecionados visualmente.

A última etapa foi a aplicação de um filtro IIR (*infinite impulse response*) passa-banda Butterworth de fase zero (sem deslocamento de fase) e de um filtro *notch* de 60 Hz. As frequências de corte do filtro Butterworth foram de 0,53 Hz (equivalente a constante de tempo de 0,3 s) e 70 Hz, ambos com atenuação de 12 dB/oitava. A frequência de corte é definida como a frequência onde o sinal é 3 dB menor do que o sinal de entrada (redução de aproximadamente 30%). O filtro *notch* possui uma largura de banda de 5 Hz simétrica em torno de 60 Hz, com uma atenuação de 24 dB/oitava.

Esses filtros foram escolhidos empiricamente com base na facilidade de detectar a atividade epileptiforme no EEG. BrainVision Analyzer oferece também a opção de se utilizar um filtro FIR (*finite impulse response*) passa-baixa de 70 Hz logo após a correção dos artefatos da ressonância, mas ele é muito forte, deixando a atividade epileptiforme arredondada demais. Isso pode dificultar sua identificação, pois são procurados transientes abruptos no sinal.

Atualmente não existe uma forma padronizada para avaliar o desempenho da correção dos artefatos. Normalmente se escolhe um algoritmo, e a qualidade é avaliada visualmente (Allen et al., 2000; Bénar et al., 2003; Mandelkow et al., 2006). Fizemos, portanto, uma comparação visual entre os sinais registrados dentro do scanner sem gradientes (somente o campo  $B_0$ ) e com gradientes após a correção para os artefatos. Essa checagem foi feita tanto no domínio do tempo quanto da frequência.

Por fim, a Dra. Ana Carolina Coan, uma médica eletroencefalografista experiente, fez a leitura do EEG, identificando os instantes e durações em que ocorriam eventos interictais ou ictais. Eles eram agrupados de acordo com as diferenças entre esses episódios (p. ex., pela morfologia e localização). Suas durações eram marcadas como nulas, exceto quando eram maiores do que aproximadamente 2 s.

## 7.4 Análise de RMf

O pré-processamento e análise estatística de todas as imagens foram feitos com o programa SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, Londres, Reino Unido), disponível gratuitamente em <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, no ambiente MATLAB R2010a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, EUA).

### 7.4.1 Pré-processamento

As imagens funcionais foram realinhadas espacialmente com o primeiro *scan* e em seguida com a imagem média, utilizando o método de mínimos quadrados e uma transformação espacial de corpo rígido (6 parâmetros). Caso o movimento de translação ultrapassasse o tamanho de dois *voxels* (6 mm), o *scan* era descartado. Todos os EPs com movimento acima de 3 mm foram visualmente inspecionados com o programa ImageJ após o realinhamento para verificar a eficácia do procedimento.

Não foi aplicada a correção para o tempo de aquisição das fatias (*slice timing correction*), pois problemas de interpolação desnecessários seriam acrescentados. Ainda se discute a necessidade de aplicar essa correção, e no nível individual os ganhos não compensam (Sladky et al., 2011). De qualquer forma, diferenças temporais entre as marcações no EEG e a resposta hemodinâmica foram consideradas na análise estatística.

A imagem estrutural foi corregistrada com a imagem funcional média utilizando a informação mútua normalizada como função custo. Em seguida, ela foi normalizada para o espaço padrão do ICBM (*International Consortium for Brain Mapping*) de acordo com a “segmentação unificada” (Ashburner & Friston, 2005), em que estão integradas a segmentação, normalização e correção para variações de intensidade ao longo da imagem (*bias field*). A mesma transformação encontrada para a imagem estrutural foi aplicada às imagens funcionais. Todas as imagens tiveram seus tamanhos de *voxel* mantidos. Por fim, as imagens funcionais foram suavizadas através da convolução com um filtro gaussiano de FWHM  $6 \times 6 \times 6$  mm<sup>3</sup>.

### 7.4.2 Análise estatística

O GLM foi empregado na análise estatística. A matriz de desenho experimental (*design matrix*) é uma matriz em blocos, em que cada EPI corresponde a um bloco. Cada grupo de eventos marcados no EEG foi considerado uma condição diferente. Adicionalmente, os seis parâmetros de movimentos foram incluídos como regressores de ruído (não são convoluídos

com a HRF). Utilizou-se um filtro passa-alta de 128 s (0,008 Hz), que é aplicado no GLM no domínio do tempo tanto aos dados quanto ao modelo através de uma transformada discreta de cosseno (DCT: *discrete cosine transform*) com períodos harmônicos até o período de corte (Henson & Friston, 2007). A convolução do paradigma foi feita com a HRF canônica do programa SPM8, incluindo suas derivadas no tempo e no parâmetro de dispersão. Como o ruído não é branco por causa das correlações induzidas por biorritmos (p. ex., respiração) e pela atividade neuronal não modelada, ele é “branqueado” em uma estratégia que utiliza um modelo autorregressivo AR(1) durante estimativa dos parâmetros por máxima verossimilhança restrita (ReML: *restricted maximum likelihood*).

As matrizes de contraste sobre os parâmetros do GLM encontrados foram criadas de modo a gerar, para eventos do mesmo tipo no EEG, um teste T para BOLD positivo e outro para BOLD negativo. Além disso, para buscar possíveis alterações hemodinâmicas que desviavam do modelo previsto pela HRF canônica, foram feitos testes F referentes à HRF canônica e suas derivadas para cada grupo de eventos no EEG. Os resultados (T ou F) foram sobrepostos à imagem estrutural normalizada do paciente, com  $P < 0,001$ , não corrigido para múltiplas comparações.

O pico da HRF canônica acontece 5 s após o início de um rápido estímulo. Para procurar alterações hemodinâmicas que possam ocorrer antes ou depois da marcação feita no EEG, o GLM foi repetido dez vezes, alterando a posição do pico da HRF de -9 s a +9 s, com um passo de 2 s, como mostra a Figura 7.1. A partir dos 10 mapas estatísticos com *voxels* acima do limiar estatístico, foram criados três grupos, representando a atividade hemodinâmica antes da marcação no EEG, durante e depois. O grupo 1 contém os resultados dos picos de -9 a -5 s; o grupo 2, dos picos de -3 a +1 s; e o grupo 3, dos picos de +3 a +9 s. Dentro dos grupos, os mapas estatísticos limiarizados referentes a cada posição do pico foram combinados em um mapa com o valor máximo da estatística (T ou F) em cada *voxel*. Portanto, cada paciente possui 10 mapas estatísticos para cada evento marcado no EEG, e 3 mapas estatísticos resultantes do agrupamento.

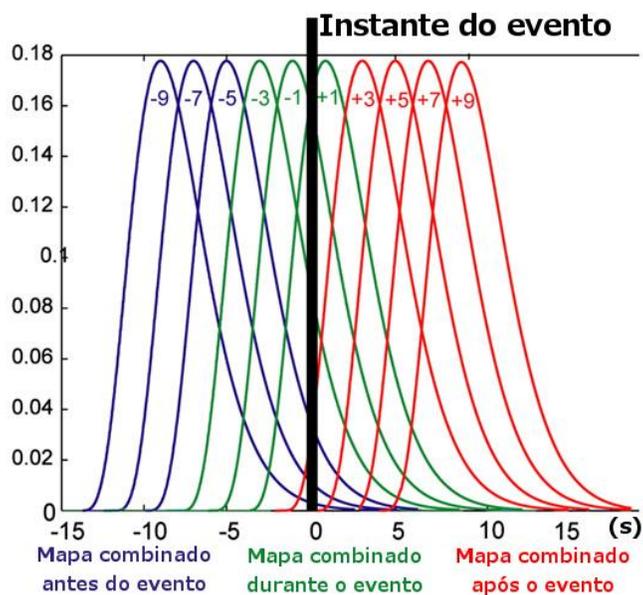


Figura 7.1: Evento marcado no EEG no instante 0 s e HRF com picos em dez posições diferentes. As cores indicam quais picos correspondem a cada grupo. Figura modificada de Jacobs et al. (2009).

## 7.5 SAfE: *Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI*

Como o processo de transportar as marcações no EEG para o GLM em RMf é passível de erro humano, é demorado e dificulta alterações na análise, foi criado um conjunto de funções em Microsoft Excel® 2007 (em linguagem VBA, *Visual Basic for Applications*). A planilha permite o registro organizado das marcações de todos os pacientes. Para facilitar o pré-processamento e análise estatística em RMf de um número arbitrário de indivíduos, foi criado no MATLAB o programa SAfE (*Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI*). Ele também realiza de forma automática o deslocamento dos picos da HRF escolhida e seu posterior agrupamento (seção 7.4.2). Todo o código é específico para os programas utilizados neste trabalho: BrainVision Analyzer 2 e SPM8. SAfE é um *software* livre, sob licença GNU GPL, disponível no site <http://www.lni.hc.unicamp.br/~beltramini/>.

### 7.5.1 Planilhas

Depois que o EEG é corrigido para os artefatos de imagem e de balistocardiograma com o BrainVision Analyzer 2 e analisado pelo eletroencefalografista, o início e duração dos eventos marcados no EEG são exportados como um arquivo ASCII (*American Standard Code*

for Information Interchange). O código criado neste trabalho permite pouca intervenção do usuário deste ponto até os mapas estatísticos de RMf.

**A**

1					
2	<b>Subject ID:</b> XXP <b>Name:</b> Patient Name <b>Struct. scan:</b> PATIENT_NAME_T1W3D_03.nii <b>TR (s):</b> 2.00 <b>Markers folder:</b> D:\EEG-fMRI\Epilepsy\XXP\EEG\Export				
8		<b>fMRI</b>		<b>EEG</b>	<b>EEG marker</b>
10	1	PATIENT_NAME_EPI_04.nii		XXP-epi01_04.eeg	XXP-epi01_04-markers
11	2	PATIENT_NAME_EPI_05.nii		XXP-epi02_05.eeg	XXP-epi02_05-markers
12	3	PATIENT_NAME_EPI_06.nii		XXP-epi03_06.eeg	XXP-epi03_06-markers
13	4				
14	5				
15	6				
16	7				
17	8				
18	9				
19	10				
21	<b>INSTRUCTIONS:</b>				
22	1) The fields "fMRI" and "EEG" must be filled. If there is no marker, "EEG marker" can be empty. 2) Use Ctrl+Shift+S to run the macro (the spreadsheets "INPUT" and "Aux-Import" are necessary). 3) NEVER modify the spreadsheet created by the macro, because it is a complete record of the experiment (all files and markers done). 4) If you wish to edit the markers (e.g., rename, delete, etc.), copy the spreadsheet created by the macro, rename it to a different name (e.g., XXy, where XX is the subject ID and y = a, b, ...), edit it and write in the "OBSERVATION:" field what was done.				

**B**

1											<b>OBSERVATION:</b>	
2	<b>Subject:</b> Subject Name										- Any relevant information	
3	<b>Struct. scan:</b> PATIENT_NAME_T1W3D_03.nii											
4	<b>TR (s):</b> 2.00											
7	<b>fMRI:</b> PATIENT_NAME_EPI_04.nii											
8	<b>EEG:</b> XXP-epi01_04.eeg											
9	<b>EEG-marker:</b> XXP-epi01_04-markers											
10	<b>Type</b>	<b>Description</b>	<b>Position</b>	<b>Length</b>	<b>Channel</b>	<b>Description</b>	<b>Onset (s)</b>	<b>Duration (s)</b>	<b>Channel</b>			
11	Response	R128	8520	1	All							
12	Stimulus	Seizure	9242	70	F8	Seizure	2.9	0.3	F8			
13	Stimulus	GSW	33569	194	F6	GSW	100.2	0.8	F6			
15	<b>fMRI:</b> PATIENT_NAME_EPI_05.nii											
16	<b>EEG:</b> XXP-epi02_05.eeg											
17	<b>EEG-marker:</b> XXP-epi02_05-markers											
18	<b>Type</b>	<b>Description</b>	<b>Position</b>	<b>Length</b>	<b>Channel</b>	<b>Description</b>	<b>Onset (s)</b>	<b>Duration (s)</b>	<b>Channel</b>			
19	Response	R128	7789	1	All							
20	Stimulus	LTL_Spike	43841	62	T7	LTL_Spike	144.2	0.2	T7			
21	Stimulus	LTL_Spike	49965	125	T5	LTL_Spike	168.7	0.5	T5			
22												
25	<b>fMRI:</b> PATIENT_NAME_EPI_06.nii											
26	<b>EEG:</b> XXP-epi03_06.eeg											
27	<b>EEG-marker:</b> XXP-epi03_06-markers											
28	<b>Type</b>	<b>Description</b>	<b>Position</b>	<b>Length</b>	<b>Channel</b>	<b>Description</b>	<b>Onset (s)</b>	<b>Duration (s)</b>	<b>Channel</b>			
29	Response	R128	7183	1	All							
30	Stimulus	GSW	87431	156	F8	GSW	321.0	0.6	F8			
31	Stimulus	LTL_Spike	84967	75	T7	LTL_Spike	311.1	0.3	T7			
32	Stimulus	LTL_Spike	95488	95	T7	LTL_Spike	353.2	0.4	T7			
33												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												

Figura 7.2: (A) Planilha para entrada dos dados em MS Excel. (B) Planilha gerada automaticamente pela macro a partir da planilha em (A).

Primeiramente, o usuário deve preencher uma planilha em MS Excel com dados básicos (Figura 7.2-A) e executar a macro em VBA para criar a planilha que será utilizada na

análise de RMf (Figura 7.2-B). SAFE também permite a análise de experimentos convencionais de RMf, em que o EEG não é registrado. Para tanto, é necessário preencher uma planilha com o paradigma experimental seguindo um modelo semelhante à Figura 7.2-B.

## 7.5.2 Análise da RMf

Através de uma interface gráfica em MATLAB, o usuário escolhe as opções para a análise de RMf (Figura 7.3).

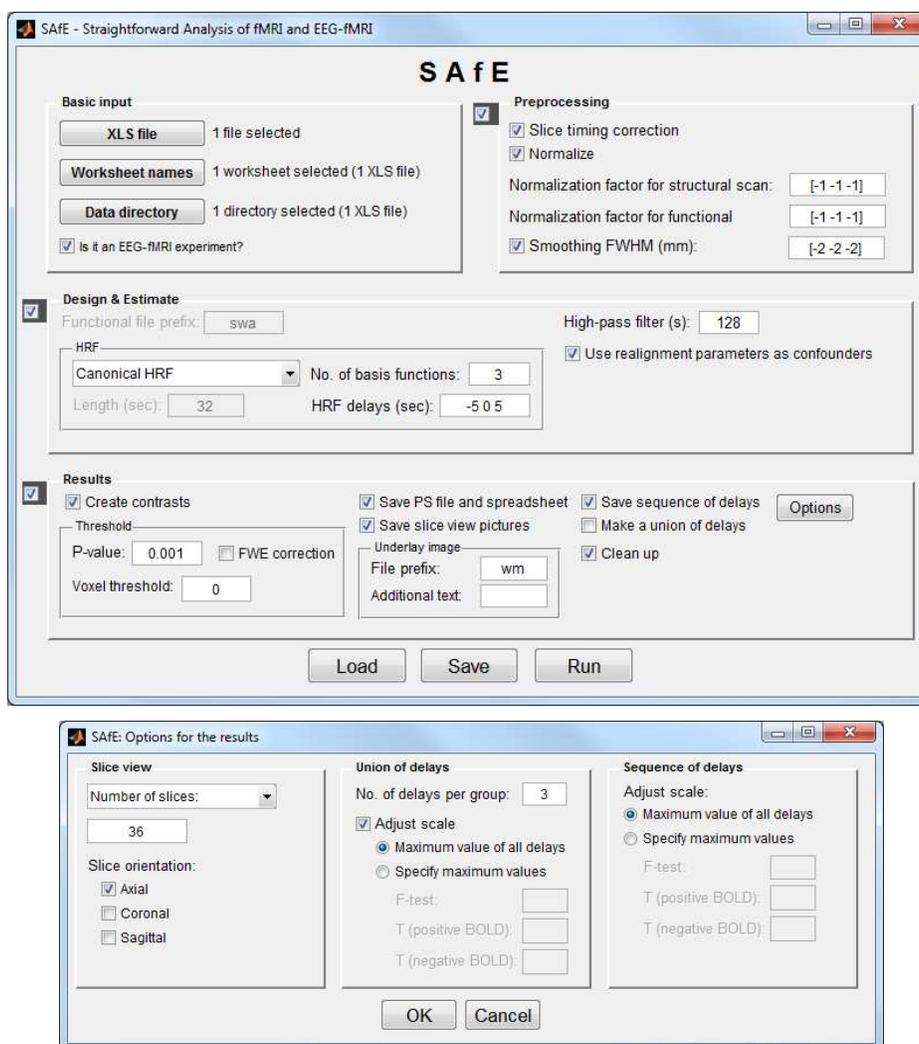


Figura 7.3: Interface gráfica do SAFE com todas as opções para análise de RMf.

MATLAB e SPM8 leem as planilhas escolhidas e podem automaticamente pré-processar os dados, criar a matriz de desenho experimental do GLM, estimar o modelo, criar contrastes (somente testes F e T contrastando a condição com o nível de base) e salvar os

resultados em imagens, gráficos e tabelas. Tudo isso pode ser feito para um número arbitrário de indivíduos, sessões e condições, através da interface gráfica ou linha de comando.

Os resultados finais são gravados em diferentes formatos:

1. Arquivo *PostScript* com os seguintes resultados, para todas as condições e todos os contrastes (F, T positivo e T negativo), inclusive um teste F nos 6 parâmetros de movimento (Figura 7.4):

- Visão *glass brain* (imagem em tons de cinza, com o valor da estatística T ou F projetada nos planos sagital, coronal e axial);
- Matriz de desenho experimental e contraste;
- Tabela com informação sobre os *clusters*, como tamanho e posição;
- Imagem colorida de três fatias (sagital, coronal e axial) com o cursor na posição do valor máximo da estatística.

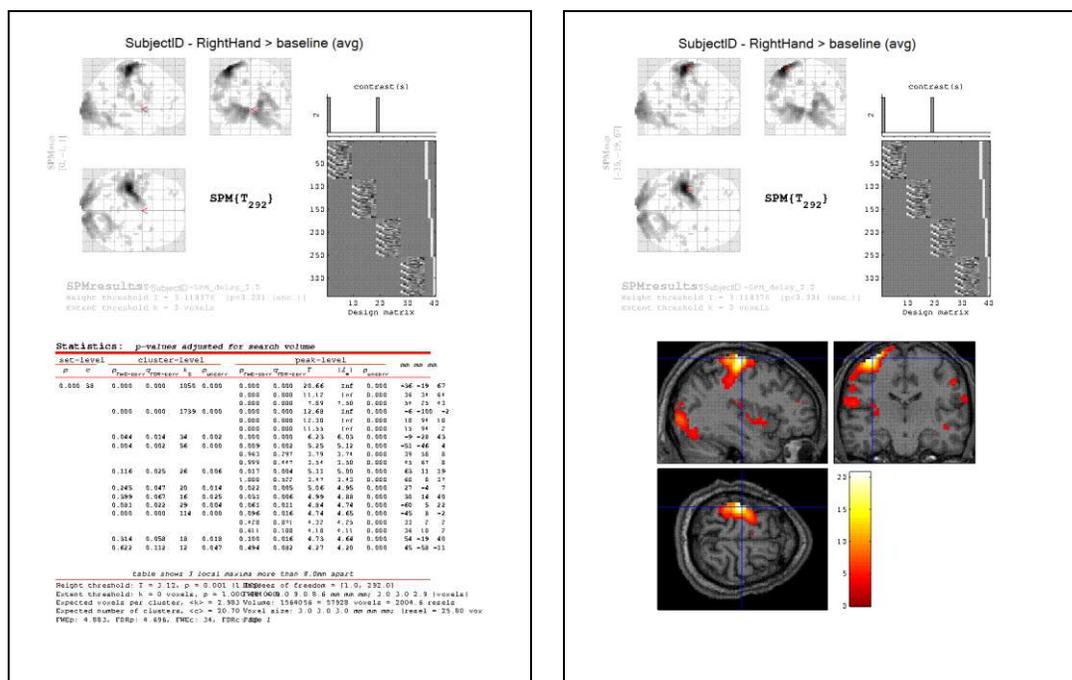


Figura 7.4: Exemplo de duas páginas dos arquivo PS para o teste T positivo de uma condição. Todas as condições ficam no mesmo arquivo e possuem teste T positivo e negativo, além de teste F caso mais de uma função base for utilizada.

2. Arquivo XLS com todos os valores da tabela do arquivo *PostScript* (figura à esquerda na Figura 7.4), separados em uma aba para cada teste e condição;
3. Figuras com cortes na orientação escolhida (axial, coronal, sagital), para cada condição, para cada teste estatístico (T positivo e negativo juntos, ou F), com identificação no nome

do arquivo dos valores escolhidos para o P-valor e o tamanho mínimo do *cluster* (Figura 7.5);

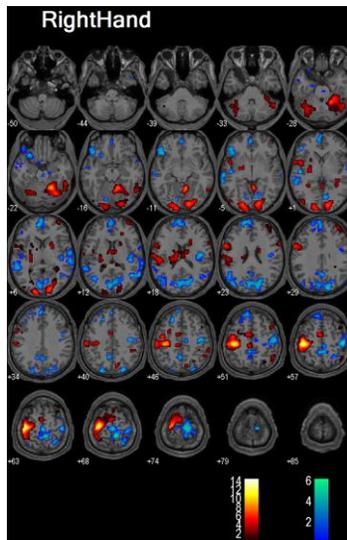


Figura 7.5: Exemplo de imagem de saída para o teste T positivo e negativo de uma condição.

4. Gráfico dos 6 parâmetros de movimento, com sinalização do fim de cada EPI e do início e fim de cada condição (Figura 7.6).

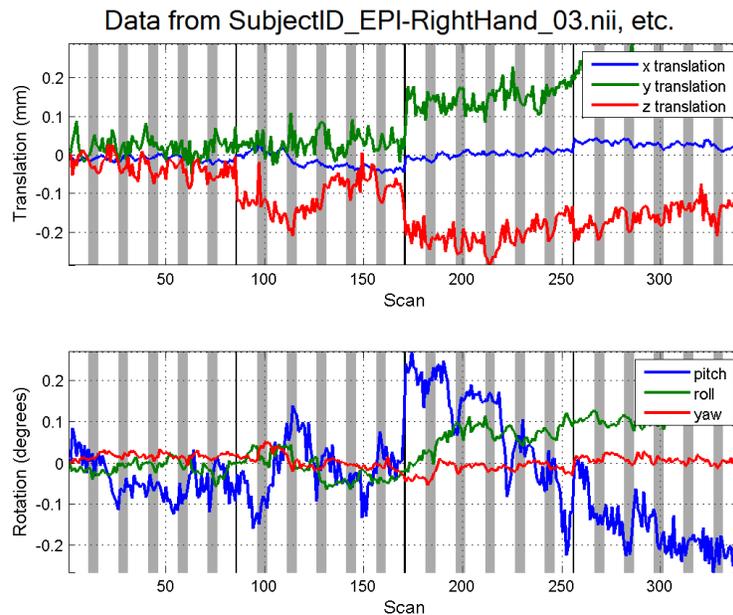


Figura 7.6: Seis parâmetros de realinhamento ao longo do tempo. As barras verticais separam as quatro sessões (EPIs), e os retângulos cinza representam as condições.

## Deslocamento da HRF

De modo a facilitar o deslocamento do pico da HRF e a interpretação dos resultados através de uma visão geral, foi adicionada ao SAfE uma opção diferencial, que não está disponível no programa SPM8. Para cada deslocamento do pico, um novo GLM é feito e, além dos mapas estatísticos de cada pico, SAfE gera um resumo e um agrupamento das análises. A Figura 7.7 mostra um diagrama que representa as saídas do SAfE ao deslocar o pico da HRF.

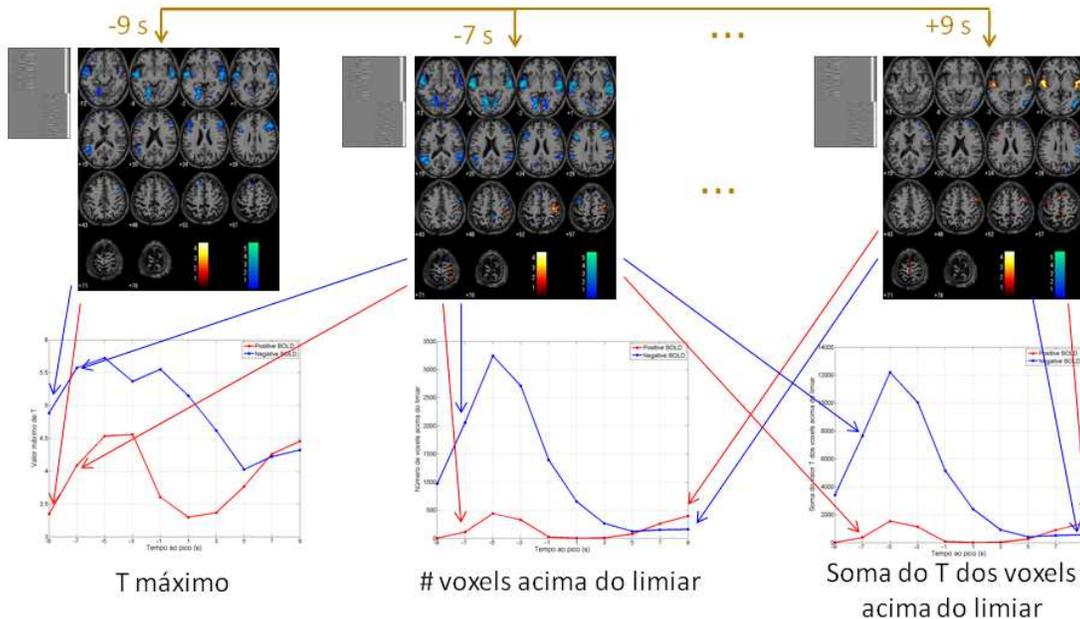


Figura 7.7: Um GLM é feito para cada posição do pico da HRF resultando em um mapa estatístico diferente. De cada um desses mapas são extraídos o valor máximo da estatística (T positivo e T negativo, ou F), o número de *voxels* acima do limiar e a soma da estatística dos *voxels* acima do limiar. Esses três valores são colocados no eixo vertical de um gráfico em que o eixo horizontal é a posição do pico da HRF.

SAfE cria uma pasta diferente para cada posição do pico. Para analisar os resultados de forma conjunta, é criada uma pasta com o resumo dos resultados. Ela contém:

1. Um arquivo de texto com os seguintes valores para cada posição do pico da HRF: nome da condição (p. ex., onda aguda, crise), tipo de medida (número total de *voxels* acima do limiar, valor máximo da estatística T ou F na imagem toda, soma da estatística dos *voxels* acima do limiar), tipo de teste estatístico (F, T positivo ou T negativo);
2. Figuras com cortes na orientação escolhida, para cada condição, para cada teste estatístico, ordenadas na ordem crescente da posição do pico, com identificação no nome do arquivo dos valores escolhidos para o P-valor e o tamanho mínimo do *cluster*. Exemplos

para o teste T positivo e negativo referentes a apenas uma condição estão mostrados na metade superior da Figura 7.7;

3. Gráficos para cada condição e para cada tipo de medida (os testes F, T positivo e T negativo ficam na mesma figura), como mostrado na metade inferior da Figura 7.7.

Os resultados dos picos da HRF podem ser organizados em grupos com um número escolhido de picos. A saída do SAfE para o agrupamento dos resultados é análoga àquela relativa ao resumo dos resultados de cada pico. Ela contém:

1. Um arquivo de texto com os seguintes valores para cada grupo: nome da condição, tipo de medida, tipo de teste estatístico;
2. Figuras com cortes na orientação escolhida, para cada condição, para cada teste estatístico, ordenadas na ordem crescente dos grupos (análogo à metade superior da Figura 7.7);
3. Gráficos para cada condição e para cada tipo de medida (os testes F, T positivo e T negativo ficam na mesma figura), com os grupos no eixo horizontal (análogo à metade inferior da Figura 7.7).

## 7.6 Organização dos dados e análise estatística

Os dados dos pacientes foram armazenados em Microsoft Excel® 2007. Para cada condição identificada no EEG, funções em VBA encontraram a posição do máximo, seu valor no máximo e a área sob a curva dos gráficos mostrados na Figura 7.7. Os gráficos mostrados nos resultados foram feitos no programa SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.0, Armonk, NY, EUA: IBM Corp.) e Origin 8.1 (OriginLab, Northampton, MA, EUA). As análises estatísticas foram realizadas no SPSS e no programa R (R Core Team, 2013).

### Referências

- [1] Allen, P.J. et al. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage*, 12: 230-239, 2000
- [2] Ashburner, J.; Friston, K.. Unified segmentation. *NeuroImage*, 26: 839-851, 2005
- [3] Bénar, C.-G. et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 114(3): 569-580, 2003

- [4] BrainAmp Operating Instructions for use in a laboratory environment, Version 015, September 30, 2013
- [5] BrainVision Analyzer User Manual, Software Version 2.0.4, September 30, 2013
- [6] Henson, R.; Friston, K. *Convolution Models for fMRI*. In: Friston, K. et al. (Ed.). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. 1<sup>a</sup> ed. Londres: Academic Press, 2007. pp. 178-192
- [7] Instructions for Use (IFU) do sistema Philips Achieva, Release 3.2
- [8] Jacobs, J. et al. Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, 45(4): 1220-1231, 2009
- [9] Kappenman, E.S.; Luck, S.J. The Effects of Electrode Impedance on Data Quality and Statistical Significance in ERP Recordings. *Psychophysiology*, 47(5): 888-904, 2010
- [10] Kraemer, G. *Epilepsy from A to Z: Dictionary of Medical Terms*. Stuttgart, Alemanha: Georg Thieme Verlag, 2005
- [11] Mandelkow, H. et al. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *NeuroImage*, 32: 1120-1126, 2006
- [12] R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria, 2013. <http://www.R-project.org/>
- [13] Sladky, R. et al. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2): 588-594, 2011

# Capítulo 8

## Resultados

Neste capítulo serão apresentados os resultados do trabalho, iniciando pelo controle de qualidade do EEG e RMf.

### 8.1 Controle de qualidade da correção de artefatos no EEG

O controle de qualidade do sinal de EEG foi feito principalmente através de sua análise visual no domínio do tempo. Para cada paciente, foram comparados os traçados fora do *scanner*, dentro e após a correção dos artefatos, como mostra a Figura 8.1. Após a remoção dos artefatos, o traçado do EEG adquirido durante o EPI (Figura 8.1-D) deve se parecer com o EEG adquirido dentro sem o EPI (Figura 8.1-B).

Os dados de nove pacientes foram descartados após a leitura do EEG: 01P e 02P (erro no registro do EEG); 03P, 21P, 35P (ausência de atividade epileptiforme); 23P, 39P (traçado muito prejudicado por movimentos); 42P, 47P (não é possível ler o EEG devido ao artefato de BCG).

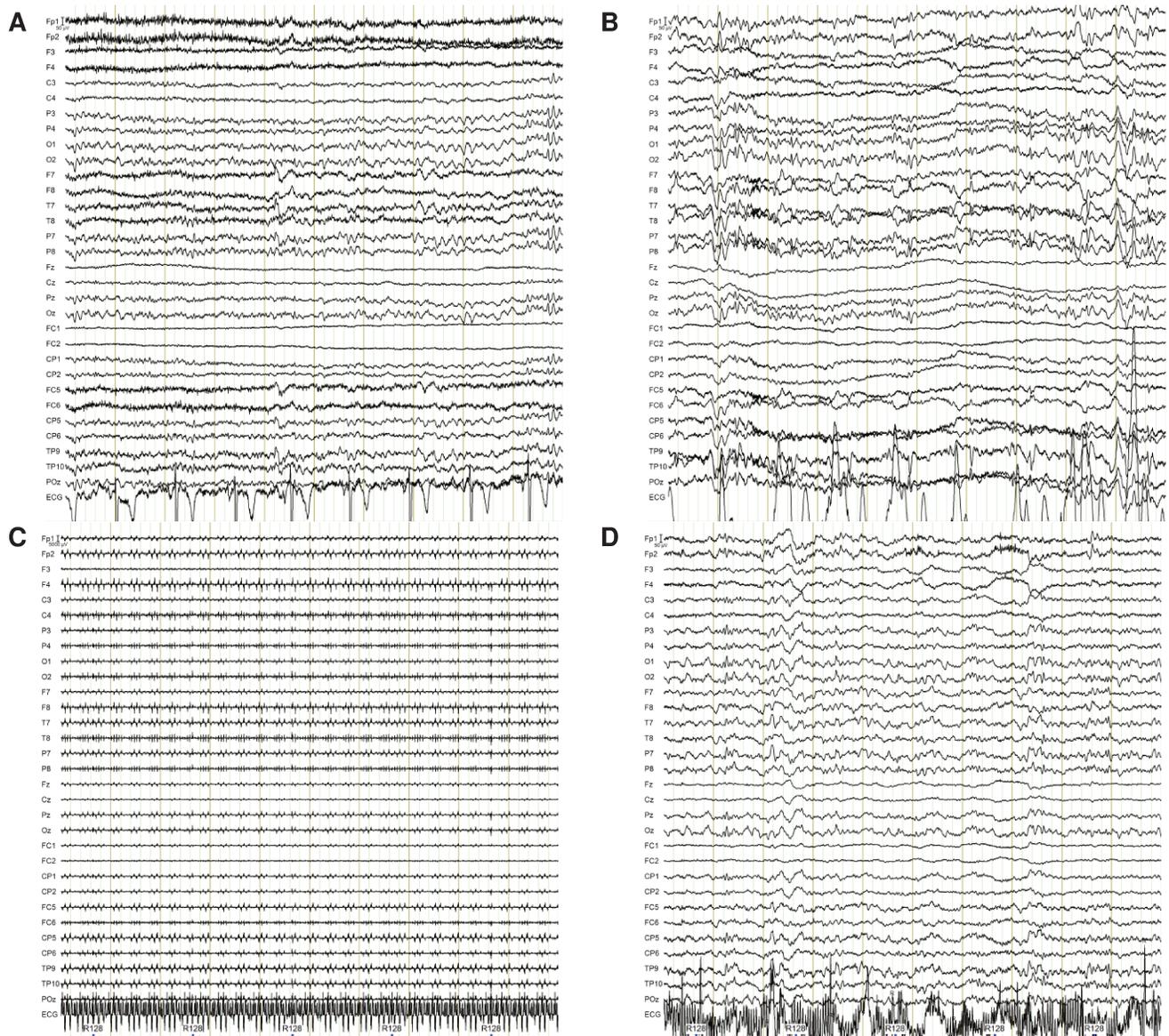


Figura 8.1: Traçados do paciente 59P, mostrando um trecho de 10 s para 32 eletrodos. A escala vertical (pequena barra ao lado de “Fp1”) está em  $50 \mu\text{V}$  para (A), (B) e (D) e em  $5000 \mu\text{V}$  para (C). O registro em (A) foi realizado fora do scanner, e em (B) dentro, mas somente com o campo  $B_0$ . O trecho mostrado em (C) e (D) é o mesmo e foi adquirido durante o EPI, mas (D) mostra o resultado após as correções dos artefatos do scanner e cardíaco.

A Figura 8.2 mostra os mesmos dados da Figura 8.1, mas no domínio da frequência. Os espectros foram obtidos através da FFT (*fast Fourier transform*) no programa BrainVision Analyzer. Os picos na Figura 8.2-B estão espaçados de 1,2 Hz, que é exatamente a frequência da movimentação da bomba de hélio. Na Figura 8.2-C, os picos mais estreitos no gráfico preto estão espaçados de 0,5 Hz, pois  $\text{TR} = 2 \text{ s}$ , e os picos mais largos e de maior amplitude aparecem a cada 20 Hz, pois são 40 fatias por TR.

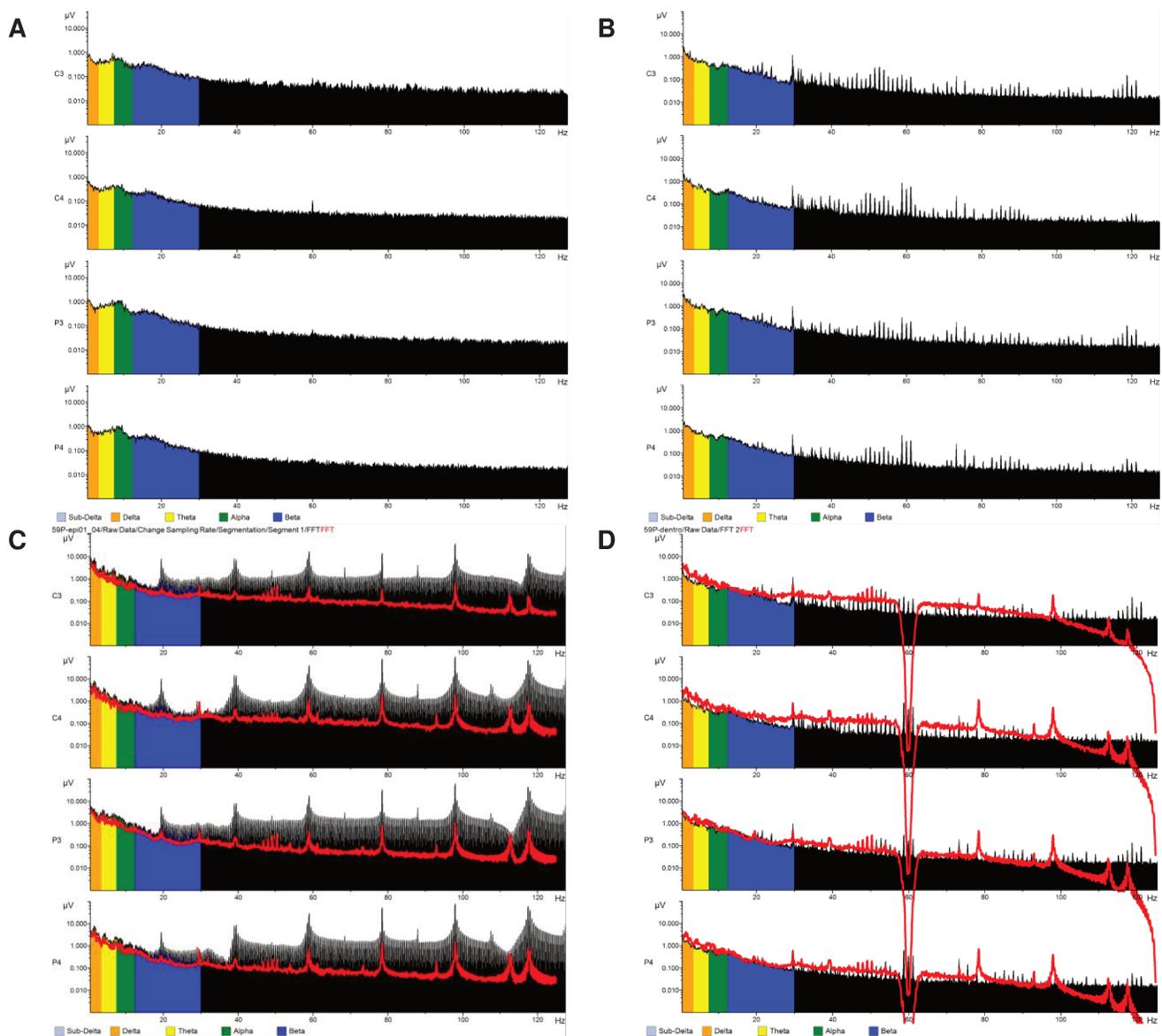


Figura 8.2: Espectros de quatro eletrodos do paciente 59P. O eixo vertical é a amplitude do espectro (em  $\mu\text{V}$ ) em escala logarítmica. O eixo horizontal é a frequência até 125 Hz. A taxa de amostragem do sinal é de 5 kHz em (A), (B) e (C), e de 250 Hz em (D). As faixas marcadas no espectro indicam os ritmos cerebrais, nesta ordem: delta, teta, alfa e beta. O espectro em (A) se refere à aquisição fora do *scanner*, e em (B) dentro, apenas com o campo  $B_0$ . Em (C), o espectro com a área preenchida é do EEG adquirido durante o EPI, e a curva de amplitude mais baixa é o mesmo traçado após a correção dos artefatos. Em (D), a curva com a área preenchida é o espectro mostrado em (B) (somente  $B_0$ ), e a linha é após a correção dos artefatos, com filtro *notch* de 60 Hz e filtro passa-baixa de 70 Hz.

Depois da correção dos artefatos (curva de menor amplitude), o artefato devido ao TR praticamente desapareceu, e o artefato das fatias diminuiu de 10 a 100 vezes, mas ainda é visível em frequências maiores do que 80 Hz. Ao comparar o sinal registrado dentro da ressonância sem EPI e com EPI após as correções (respectivamente, curva com área

preenchida e linha na Figura 8.2-D), nota-se que, mesmo após a correção, permanece o artefato do compressor de hélio em torno de 50 Hz. Apesar disso, os espectros são muito semelhantes para frequências menores do que 60 Hz.

## 8.2 Controle de qualidade da RMf

Para garantir a qualidade dos dados de RMf, foram feitas algumas medidas básicas de CQ. O CQ do *scanner* é feito periodicamente por um especialista, que realiza testes principalmente em um *phantom*. Já a avaliação das imagens de RMf adquiridas simultaneamente com o EEG foi feita através de um conjunto padronizado de medidas que é utilizado pelo consórcio BIRN. Através dessas medidas, visa-se minimizar os riscos de falsos positivos e falsos negativos em RMf. Após observar os testes de todos os pacientes, aqueles que se revelaram mais importantes para prever um resultado artefactual são as imagens da média dos *scans* ao longo do tempo (Figura 8.3), do desvio-padrão (Figura 8.4) e da SNR temporal (Figura 8.5), a qual é simplesmente a razão entre a média e o desvio-padrão. Todas essas medidas são feitas separadamente para cada EPI. A avaliação da qualidade das imagens é realizada visualmente.

Um exemplo relevante é o paciente 10P1. Na Figura 8.3, Figura 8.4 e Figura 8.5, as imagens à esquerda são relativas ao terceiro EPI, cuja qualidade está boa; as imagens à direita são referentes ao segundo EPI, cuja qualidade está ruim e por isso foi descartado.

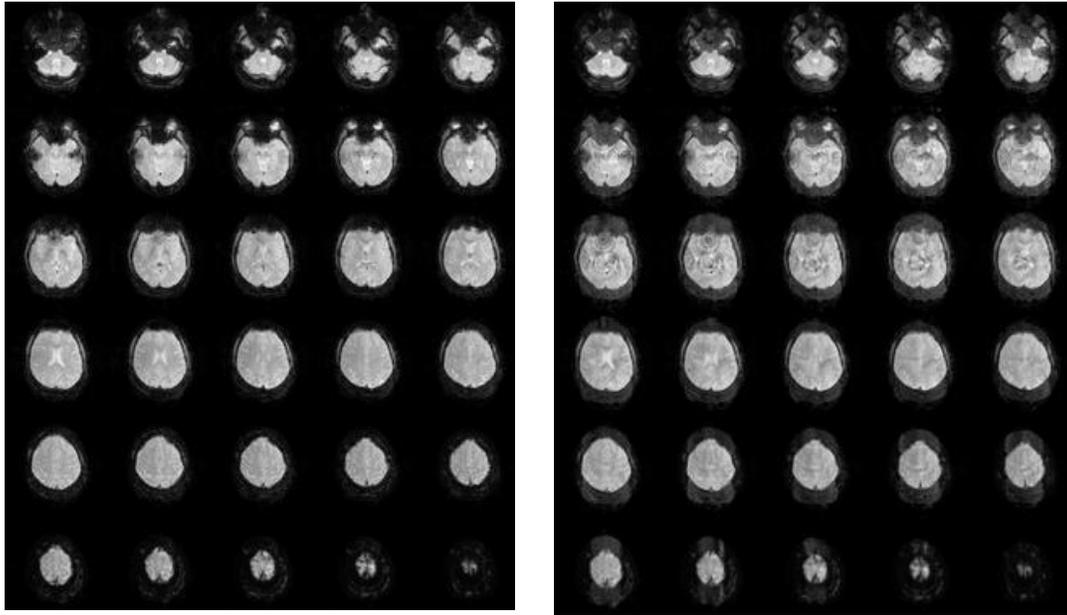


Figura 8.3: Imagem média da sessão 3 (à esquerda) e 2 (à direita) de 10P1. O contorno em torno da cabeça na imagem à direita mostra que houve bastante movimento.

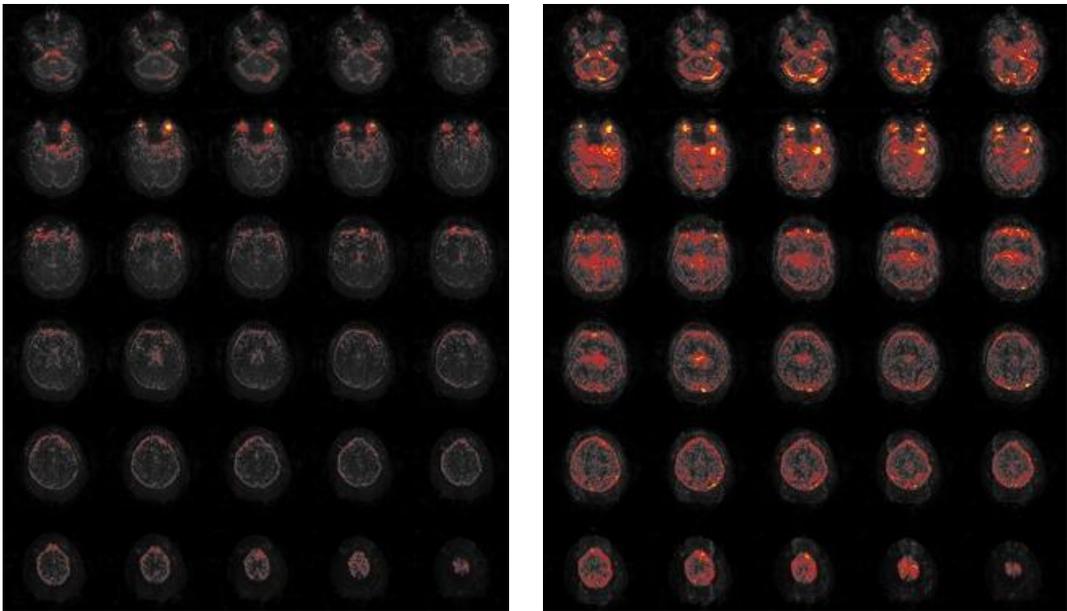


Figura 8.4: Imagem do desvio-padrão da sessão 3 (à esquerda) e 2 (à direita) de 10P1. Normalmente, os olhos possuem uma variabilidade alta, bem como os contornos da cabeça quando há movimento. A imagem da sessão 2 mostra grande variabilidade do sinal também nas fatias da metade inferior do cérebro e ventrículos.

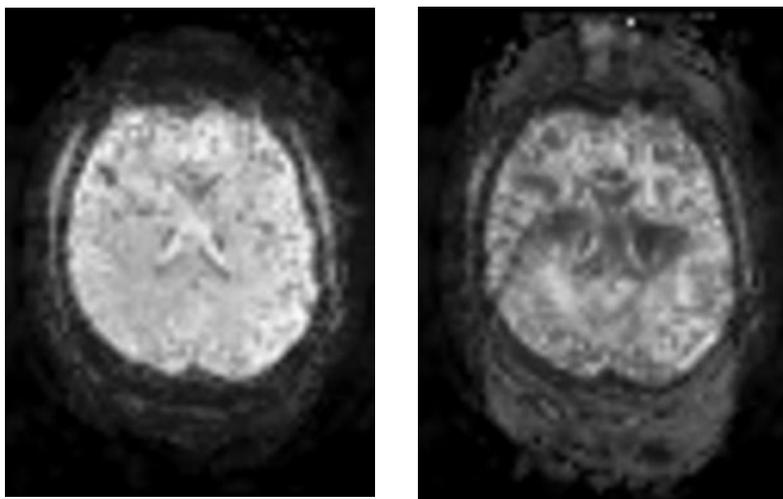


Figura 8.5: Fatia central da SNR temporal da sessão 3 (à esquerda) e 2 (à direita), mostrando novamente como esta sessão foi afetada pelo movimento.

Os outros testes do CQ também mostram resultados interessantes, porém revelam problemas mais pontuais no tempo, nos quais a análise estatística pode ser mais robusta. Por isso, quando o CQ mostrou resultados como à direita na Figura 8.3, Figura 8.4 e Figura 8.5, considerou-se que havia excesso de ruído, e o *scan* foi descartado. Isso foi feito para os pacientes 10P1 (somente 1 dos 4 EPIs foi descartado), 13P e 39P (para 39P, EEG também apresentou artefatos de movimento). Considerando tanto o EEG quanto a RMf, foram descartados, portanto, o exame completo de 10 pacientes.

Outro aspecto observado foram os parâmetros de movimento após o realinhamento das imagens. Dos 52 exames (50 pacientes), 42 apresentaram amplitude máxima de movimento de 3 mm (média de 1,8 mm), e os 10 restantes tiveram movimento máximo de 5 mm (média de 4,0 mm). A análise visual ao longo do tempo das imagens corrigidas mostrou quase nenhuma oscilação entre volumes seguidos, comprovando a eficácia do realinhamento mesmo nos exames com maior movimento.

### 8.3 Classificação dos pacientes

Após descartar os exames citados anteriormente, os pacientes deste estudo se distribuem de acordo com o diagnóstico e etiologia da seguinte forma:

- 12 EET
  - 1 pós-meningoencefalite
  - 7 criptogênica (cirurgia: 1)
  - 4 displasia cortical focal (cirurgia: 4; 1 deles foi operado antes também)
- 27 ELTM
  - 14 criptogênica (não-lesional) (cirurgia: 3)
  - 13 EMT (cirurgia: 4; 7 são pós-operatórios, mas 1 deles foi operado depois também)
- 2 ELT neocortical (cirurgia: 1)
- 1 *epilepsia partialis continua* (cirurgia antes e depois da aquisição de EEG-RMf)
- 1 epilepsia generalizada
- 7 sem diagnóstico definido (EET, ELT ou generalizada)

No diagrama acima, também está indicado o número de pacientes que passou por cirurgia após a aquisição de EEG-RMf. Em alguns casos (especificados no diagrama), a cirurgia foi realizada antes do experimento de EEG-RMf.

Para que seja possível realizar análise de grupos, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo ELTM, com 27 pacientes (17 mulheres; 20,6-57,2 anos, média  $\pm$  desvio-padrão =  $39,8 \pm 10,5$  anos); e grupo não-ELTM, heterogêneo do ponto de vista diagnóstico, com todos os outros 23 pacientes (11 mulheres; 17,3-54,3 anos, média  $\pm$  desvio-padrão =  $32,1 \pm 10,6$  anos). O primeiro grupo foi decomposto em dois subgrupos: ELTM-NL (não-lesional), com 14 pacientes (9 mulheres; 20,6-55,5 anos, média  $\pm$  desvio-padrão =  $39,2 \pm 10,9$  anos); e ELTM-EMT, com 13 pacientes (8 mulheres; 20,8-57,2 anos, média  $\pm$  desvio-padrão =  $40,5 \pm 10,5$  anos). A decomposição dos grupos está mostrada na Figura 8.6.

Com nível de significância de 0,05, os grupos ELTM e não-ELTM estão balanceados para gênero (teste exato de Fisher bicaudal,  $p = 0,393$ ), mas as idades no momento do exame são diferentes (teste t bicaudal de amostras independentes,  $t(48) = 2,578$ ,  $p = 0,013$ ) – os pacientes com ELTM eram em média 7,7 anos mais velhos. Os subgrupos ELTM-NL e ELTM-EMT também estão balanceados para gênero (teste exato de Fisher bicaudal,  $p = 1,000$ ) e idade (teste t bicaudal de amostras independentes,  $t(25) = 0,313$ ,  $p = 0,757$ ).

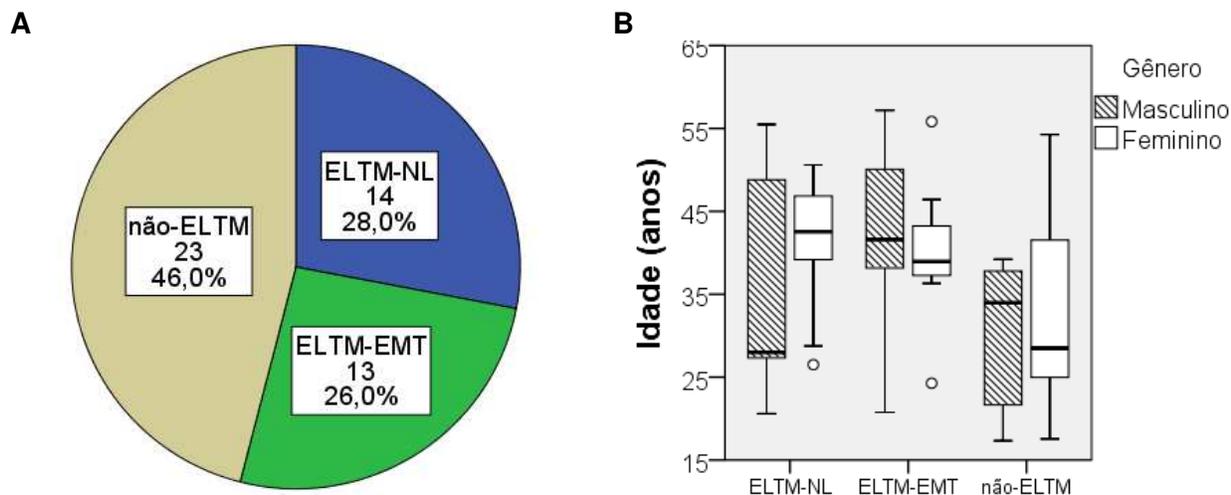


Figura 8.6: (A) Gráfico de pizza mostrando o número de pacientes e a porcentagem em cada grupo. (B) Distribuição dos pacientes nos grupos, de acordo com gênero e idade. São diagramas de caixa em que a linha no interior da caixa indica a mediana; a caixa indica o primeiro e terceiro quartis; as barras se estendem até 1,5 vezes o tamanho da caixa tanto para cima quanto para baixo, ou, se não houver casos nesse intervalo, até o valor extremo (mínimo ou máximo); os pontos são *outliers*, definidos como valores que não estão dentro das barras.

## 8.4 Mapas estatísticos

Para cada condição, foram feitos mapas estatísticos com os resultados do teste F e dos testes T positivo e negativo. O teste F não acrescentou muita informação, pois se assemelhava bastante à combinação dos mapas do T, porém sem considerar o sinal da resposta BOLD. Portanto, foram utilizados somente os mapas estatísticos referentes ao teste T.

Os mapas dos sinais BOLD positivo e negativo relativos à atividade epileptiforme apresentaram uma variabilidade muito grande entre os indivíduos. Uma dificuldade para diferenciar mapas que continham artefatos em excesso de mapas com regiões de ativação biologicamente plausíveis era o desconhecimento da zona epileptogênica dos pacientes: 21 dos 50 pacientes passaram por cirurgia (6 deles somente antes do exame de EEG-RMf, e 3 deles, antes e depois); 15 apresentavam uma localização provável para a zona epileptogênica; e para 14 pacientes a zona epileptogênica não era conhecida. Outro problema era o grande número de mapas estatísticos, pois cada exame possuía de 1 a 9 condições, como crise, OATD e OATE (onda aguda temporal direita e esquerda), PE (poliespícula). No total foram 119 condições (5 delas foram marcadas como artefatos no EEG para avaliar o efeito nos resultados

de RMf), cada uma com 10 mapas estatísticos referentes a uma posição diferente do pico da HRF.

Isso tornou bastante complexa a tarefa de decidir quais mapas estavam contaminados por ruído. Além disso, os 1190 mapas estatísticos, cada um com 256.000 *voxels*, geram o problema das múltiplas comparações. Em vez de escolher um nível de significância restritivo, optou-se por relaxar o limiar, porém utilizar um rigoroso critério levando em consideração, por exemplo, as áreas ativas e a dinâmica da ativação (veja a lista abaixo). O limiar estatístico escolhido foi  $p < 0,001$  (não corrigido para múltiplas comparações), sem restringir o tamanho dos *clusters*. De fato, quando os mapas estatísticos apresentavam regiões que eram possivelmente artefatos, a análise poderia ser beneficiada impondo um tamanho mínimo para os agrupamentos de *voxels* e aplicando correção para múltiplas comparações. No entanto, optou-se por manter o mesmo limiar estatístico em todos os mapas para coerência da análise.

Os critérios estabelecidos para seleção dos mapas estatísticos, para BOLD positivo e negativo separadamente, foram:

- O mapa foi descartado quando a região de ativação aparecia no cerebelo, lobo occipital, ventrículos, olhos, bordas ou base do cérebro, e em nenhuma área esperada no caso de localização conhecida ou suspeita da zona epileptogênica (p. ex., no lobo temporal no caso de ELTM).
  - O cerebelo foi descartado, porque não se espera que seja o local de início da atividade epileptiforme, e o tamanho da maior parte das cabeças impedia que ele coubesse completamente dentro do FOV;
  - Como o lobo occipital é dedicado à visão, é possível que sua ativação estivesse mais relacionada com estímulos visuais (p. ex., abertura ocular) ou com artefatos do que com a origem da atividade epileptiforme;
  - Naturalmente não se espera que as variações no sinal nos ventrículos, olhos e bordas do cérebro ocorram por causa de atividade neuronal;
  - A base do cérebro na região frontal exibe mais artefatos, pois está próxima de inhomogeneidades de campo magnético.
- Quando os mapas eram observados na sequência crescente da posição do pico da HRF, e as áreas ativas (BOLD positivo e negativo) não aumentavam ou diminuía continuamente (áreas espúrias conforme a posição do pico era alterada), a condição era descartada (todos os 10 mapas).
- Os 10 mapas da condição também eram descartados se o valor máximo da soma da estatística T para todos os *voxels* acima do limiar estivesse abaixo de 400. Esse valor é

totalmente empírico e foi escolhido com base na análise visual dos mapas estatísticos. A soma da estatística T representa uma combinação do valor T com o número de *voxels* acima do limiar. Por exemplo, 80 *voxels* com  $T = 5$  produziriam um valor de 400 para a soma.

- Pontos a favor de considerar o mapa estatístico como aceitável eram: assimetria bilateral; aparecimento da rede neural em estado padrão (DMN: *default mode network*); alterações hemodinâmicas próximas da área esperada no caso de localização conhecida ou suspeita da zona epileptogênica; sinal BOLD próximo da área identificada pelo EEG; grande número de eventos.

Após a aplicação dos critérios acima, das 119 condições (67 para o grupo não-ELTM e 52 para o grupo ELTM) restaram 67 com BOLD positivo (29 para o grupo não-ELTM e 38 para o grupo ELTM) e 44 com BOLD negativo (12 para o grupo não-ELTM e 32 para o grupo ELTM), sendo que 42 das condições continham mapas com BOLD positivo e negativo aceitos. A distribuição das condições aceitas com relação ao número total para cada grupo está na Tabela 8.1. Os grupos não-ELTM e ELTM apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,01$ ) na percentagem de ocorrência tanto de BOLD positivo quanto de negativo (teste exato de Fisher bicaudal,  $p = 0,0015$  e  $p = 1 \times 10^{-6}$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes entre os subgrupos ELTM-NL e ELTM-EMT para a ocorrência de BOLD positivo nem para BOLD negativo (teste exato de Fisher bicaudal,  $p = 0,54$  e  $p = 0,78$ , respectivamente).

Tabela 8.1: Relação entre o número de condições aceitas e o número total de condições em cada grupo e subgrupo.

BOLD positivo		BOLD negativo									
não-ELTM	ELTM	não-ELTM	ELTM								
29/67 (43%)	38/52 (73%)	12/67 (18%)	32/52 (62%)								
	<table border="0"> <tr> <td><u>NL</u></td> <td><u>EMT</u></td> </tr> <tr> <td>20/29 (69%)</td> <td>18/23 (78%)</td> </tr> </table>	<u>NL</u>	<u>EMT</u>	20/29 (69%)	18/23 (78%)		<table border="0"> <tr> <td><u>NL</u></td> <td><u>EMT</u></td> </tr> <tr> <td>17/29 (59%)</td> <td>15/23 (65%)</td> </tr> </table>	<u>NL</u>	<u>EMT</u>	17/29 (59%)	15/23 (65%)
<u>NL</u>	<u>EMT</u>										
20/29 (69%)	18/23 (78%)										
<u>NL</u>	<u>EMT</u>										
17/29 (59%)	15/23 (65%)										

As condições não descartadas possuíam, de acordo com os critérios de aceitação, mapa estatístico com BOLD positivo somente (25), BOLD negativo somente (2) ou ambos (42). Logo, o número total de condições diferentes aceitas foi de 69, resultando em 690 mapas estatísticos (10 posições diferentes do pico da HRF para cada condição). De modo a condensar os resultados de cada condição, os mapas estatísticos foram reunidos em três

grupos: Grupo 1, com os mapas referentes aos picos da HRF em -9, -7 e -5 s (zero é o instante da marcação no EEG); Grupo 2, com os picos da HRF em -3, -1 e +1 s; e Grupo 3, com os picos da HRF em +3, +5 e +7 e +9 s.

## 8.5 Dados de todos os eventos identificados no EEG

A Tabela 8.2 foi feita considerando, para cada tipo de evento, as 10 posições do pico da HRF e os mapas de ativação dos 3 grupos de picos. Ela contém:

- Identificação do paciente: número na ordem cronológica em que os exames foram adquiridos, seguido da letra P e de uma letra e/ou número. O paciente 10P foi identificado como 10P1 em seu primeiro exame e 10P2 em seu segundo. Em quase todos os pacientes, foram testadas modificações nas marcações no EEG, resultando em diferentes tipos de análise (p. ex., as marcações duvidosas foram eliminadas ou combinadas com as inequívocas; tipos diferentes de atividade epileptiforme foram combinados em um só). Eram priorizadas as análises cujos mapas estatísticos possuíam regiões de ativação plausíveis (seção 8.4) para o tipo de marcação e de epilepsia e que não apresentavam artefatos. Todos os pacientes tiveram apenas uma análise escolhida, exceto o paciente 26P, cujas duas análises mantidas (26Pa e 26Pb) apresentaram mapas de ativação diferentes.
- Condição: nome da condição para cada indivíduo; é o tipo de evento identificado no EEG
- Número de eventos: número de marcações feitas no EEG
- Informações, para o BOLD positivo e negativo, da soma da estatística T dos *voxels* acima do limiar, do valor máximo da estatística T na imagem e do número de *voxels* acima do limiar:
  - Posição do pico da HRF no máximo (em segundos)
  - Valor máximo
  - Área sob a curva utilizando a regra dos trapézios
- Posição escolhida do pico da HRF (em segundos) para o BOLD positivo e negativo, com base em (os espaços vazios nas colunas “Pico escolhido” da Tabela 8.2 correspondem às condições descartadas):
  - Número de eventos;
  - Análise visual dos dez mapas estatísticos de cada condição, na sequência crescente da latência da HRF;

- Posição do máximo e valor máximo das três medidas (soma da estatística T, máximo valor T da imagem e número de *voxels*). Se eles mostravam o mesmo instante, o pico ganhava peso favorável;
- Gráficos dessas medidas em função da posição do pico para possivelmente escolher máximos locais diferentes dos máximos globais. Se o gráfico era relativamente horizontal, o parâmetro referente a ele perdia peso na decisão final.
- Grupo de picos da HRF concordante com a zona epileptogênica para o BOLD positivo e negativo:
  - Através de análise visual, qual grupo de picos da HRF apresenta área de ativação no mesmo lobo que o local provável da zona epileptogênica, mesmo que haja outras regiões com *voxels* acima do limiar;
  - É possível também que os locais da marcação no EEG (identificados visualmente no traçado) e da zona epileptogênica não coincidam (p. ex., OATD no EEG e zona epileptogênica no lobo temporal esquerdo). Nesse caso, também está indicado entre parênteses o grupo quando há concordância entre o local da marcação no EEG e a área no mapa de ativação;
  - Quando mais de um grupo é concordante, foi escolhido aquele com valor T mais alto (identificado visualmente) e/ou que representa picos mais precoces (isto é, na ordem decrescente de prioridade: Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3);
  - A rede DMN apareceu com certa frequência, então também foi indicado quando ela ocorria;
  - Essas colunas contêm: “X” quando a condição foi descartada (BOLD positivo e negativo separadamente); “não” quando nenhum grupo concorda com a zona epileptogênica; e “N/A” quando a zona epileptogênica não é conhecida.

Na Tabela 8.2, nas colunas referentes ao valor máximo da soma da estatística T, estão marcadas as células cujos valores são menores do que 500. Nas colunas dos máximos da estatística T, estão marcados os valores menores do que 4,5. Nas colunas da posição do pico da HRF para o número de *voxels* acima do limiar, estão marcadas as células que diferem da posição identificada pela soma da estatística T. Nas duas últimas colunas, estão marcadas as células onde foi identificada a DMN.

Tabela 8.2: Dados sobre cada evento marcado no EEG para cada indivíduo. Explicação no texto sobre como foram obtidos os valores abaixo. Abreviaturas: máx. = máximo, pos. = positivo, neg. = negativo, Gr = grupo, N/A = não se aplica

Identific. do paciente	Condição	Número de eventos	Soma da estatística T				Máximo da estatística T				Número de voxels				Pico escolhido [pos.] (s)	Pico escolhido [neg.] (s)	Grupo concordante [pos.]	Grupo concordante [neg.]						
			Posiq. do máx. [pos.] (s)	Posiq. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiq. do máx. [pos.] (s)	Posiq. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]					Posiq. do máx. [pos.] (s)	Posiq. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]
04Pb	Seizure-CPC	1	9	-5	448	1057	4223	13383	3	-9	5,32	6,05	78	96	9	-5	130	298	1239	3819	9		Gr 3	X
04Pb	Spike	4	-5	-1	217	699	1427	3359	1	-3	4,59	4,49	58	64	-5	-1	63	206	421	993	1		Gr 2	X
05Pb	OATE	4	5	-9	7275	538	57918	3749	5	-1	5,24	5,51	81	78	5	-9	2047	158	16449	1093			X	X
06P	OATD	10	5	9	5254	4376	24865	10097	5	9	5,43	5,24	67	60	5	9	1459	1251	7094	2873			X	X
07Pb	Spike	2	-1	9	4099	3343	27621	6181	-3	7	5,25	5,42	78	55	-1	9	1161	968	7966	1793			N/A	N/A
08Pa	OA	10	-9	1	5811	4726	12530	31841	-9	3	5,63	4,89	68	77	-9	1	1574	1345	3513	9230			N/A	N/A
09Pa	Spike	30	3	5	510	2560	3030	14746	3	7	4,64	4,83	74	73	3	5	148	732	887	4263			N/A	N/A
10P1	Crise-CPC	1	7	7	1547	59250	16575	595653	9	7	7,01	11,09	106	178	7	7	401	12410	4383	136133			X	X
10P1	PE	5	3	-7	3152	1736	16786	6929	3	-9	6,13	5,44	87	76	3	-7	893	472	4751	1922			X	X
10P1	PEOA	5	-1	9	38068	19555	270630	46933	1	9	9,69	6,78	123	95	-1	9	9347	5171	67991	12608			X	X
10P2b	Crise-CPC	1	-9	-1	446	73218	5312	1200098	-9	9	8,56	12,01	118	208	-9	-1	108	15902	1315	262685	-9	-1	Gr 3	Gr 2
10P2b	PEOA	73	-1	9	232810	200906	2790105	836087	-1	9	24,69	14,96	318	221	-7	9	30070	31352	401147	142153	-1	9	Gr 2	Gr 3
11Pa	OAFCD	546	-5	7	69116	120141	507143	698915	-1	5	9,98	13,18	145	150	-5	7	15885	23162	117211	141928	-5	7	Gr 1 (FCD)	Gr 3 (FCD)
11Pa	OATE	244	-9	3	194	34672	981	254853	-9	3	4,20	8,45	60	113	-9	3	57	8016	292	62129			X	Gr 3
12P	FIRDA	19	-3	3	2556	45581	14386	236498	-3	5	4,84	7,34	78	87	-3	3	745	11556	4169	61785	-3	3	Não	Gr 3 (DMN)
12P	OA-OATE	6	-3	7	1410	2382	6678	15320	-3	1	4,31	5,29	70	78	-3	7	418	712	1989	4437			X	X
12P	OL	72	-5	3	4372	47805	20101	262540	-3	5	4,81	8,69	73	109	-5	3	1275	10626	5840	61523	-5	3	Não	Gr 3 (DMN) N/A (DMN: Gr 3)
14Pa	COAOLfr	100	5	5	1333	25148	8549	171403	1	5	4,85	11,80	77	138	5	5	389	5338	2510	39023	5	5	N/A	
14Pa	COAOLfr?	30	-7	3	1688	2529	7522	11719	-7	5	4,86	5,61	73	72	-7	3	478	710	2169	3334			N/A	N/A
14Pa	COAOL-FD?	14	5	-5	5860	1162	59124	7183	-3	-5	5,77	5,26	91	67	3	-5	1670	330	16785	2058			N/A	N/A
14Pa	COAOL-FE?	2	-7	-1	1292	689	10976	3956	5	-9	5,96	4,42	78	70	-7	-1	379	203	3160	1177			N/A	N/A
14Pa	OL	83	5	3	15418	981	92621	8930	5	7	6,62	5,38	92	85	5	3	4106	279	25236	2542	5		N/A	N/A
14Pa	OLposCOAOL	15	7	7	3141	125	24243	1018	7	-9	5,43	4,01	80	65	7	7	885	38	7013	308	7		N/A	N/A
15P	FD	20	1	9	5483	715	30776	1467	1	9	7,12	4,50	77	65	1	9	1421	211	8269	440	1		N/A	N/A

Identific. do paciente	Condição	Número de eventos	Soma da estatística T						Máximo da estatística T						Número de <i>voxels</i>				Pico escolhido [pos.] (s)	Pico escolhido [neg.] (s)	Grupo concordante [pos.]	Grupo concordante [neg.]		
			Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]					Área [pos.]	Área [neg.]
15P	FE	6	1	7	1743	534	8303	3343	1	7	5,42	4,18	75	69	1	7	484	160	2363	997			N/A	N/A
15P	TP10	8	3	9	17054	4262	107972	6423	3	9	7,29	4,99	98	50	3	9	4420	1212	28985	1853			N/A	N/A
15P	TP9	16	-1	9	5782	743	32925	1806	-1	7	5,87	4,76	84	62	-1	9	1589	216	9146	528	-1		N/A	N/A
16Pc	betaE	169	-7	-1	17	23	39	120	-7	-1	3,70	3,98	14	35	-7	-1	5	7	12	36			N/A	N/A
16Pc	OAFE	4	-7	5	284	431	1026	1908	-9	5	4,36	4,42	48	51	-7	5	83	127	301	576			N/A	N/A
16Pc	OAFpBil	6	-1	-7	26	17	126	39	-1	-7	3,98	3,70	35	14	-1	-7	8	5	38	12			N/A	N/A
16Pc	OATD	19	-1	7	6090	1103	34475	3940	-1	-3	5,35	4,20	59	62	-1	7	1770	332	9962	1181	-1		N/A (TD: Gr 2)	N/A
16Pc	OATE	5	-9	9	13656	72	28495	376	-9	9	5,99	3,73	81	34	-9	7	3815	22	8082	116	-9		N/A (TE: Gr 1)	N/A
16Pc	ParoxGen	9	3	7	17387	45	132771	221	3	3	5,90	3,60	93	31	3	7	4791	14	37650	68			N/A	N/A
17Pb	COAOL	12	-9	7	15599	170253	101416	1397978	3	9	9,24	16,71	136	193	-9	9	3955	26999	25380	229531			N/A	N/A
18Pa	OAF3	163	-3	9	38404	10789	288313	33936	-3	9	6,67	6,47	98	58	-7	9	9998	2528	76420	8612			N/A	N/A
18Pa	OLposOA	29	3	5	255	43696	1033	295808	9	7	4,70	7,03	44	98	3	5	74	11263	296	78731			N/A	N/A
18Pa	OLpreOA	3	-9	9	912	5912	3128	17290	-9	7	4,45	5,15	49	52	-9	9	268	1695	922	4963			N/A	N/A
18Pa	ParoxOAF3	17	9	-3	8365	97	64776	288	9	-5	5,20	3,83	81	15	9	-3	2420	29	18855	86			N/A	N/A
19Pa	OAFD	87	9	-9	41312	3553	221425	31486	7	-7	9,16	5,42	107	87	9	-9	9797	1032	51251	9115			X	X
19Pa	OAFDdbis	57	3	9	75808	6154	494556	32313	5	7	11,95	8,81	133	107	3	9	15654	1554	109399	8598			X	X
19Pa	OAFTE	4	-1	1	3281	6378	16774	46182	-1	1	11,55	6,22	113	94	-1	1	731	1741	3867	12920	-1	1	Não	Não (TE: Gr 3)
20P	FB	41	9	-3	17164	53617	56522	355276	7	-1	6,28	7,69	81	112	9	-3	4667	13089	15340	89818			N/A	N/A
20P	FD	14	-5	-7	189	5906	2012	37324	-5	-7	4,26	5,91	70	87	-5	-7	55	1671	600	10653			N/A	N/A
20P	FE	135	9	-9	101896	39177	537157	211251	9	-9	8,92	7,24	108	97	9	-9	21958	10061	120938	54934			N/A	N/A
20P	OLFB	3	-9	3	189	2264	965	26725	9	5	4,74	5,27	55	87	-9	3	55	641	280	7691			N/A	N/A
22Pa	COAOLGen	21	-9	9	25214	7004	157752	17234	-9	7	7,67	5,77	109	82	-9	9	6458	1887	41607	4674			X	X
22Pa	CRISE	5	-1	-1	27999	19649	231825	180070	-1	-1	12,66	12,46	149	162	-1	-1	6403	4264	56216	42730			X	X
22Pa	CRISEGen	1	9	7	30411	2359	85136	15481	-1	7	10,19	6,91	158	98	9	7	7680	609	21657	4167			X	X
22Pa	CRISEpost	3	9	9	5120	5350	35084	46771	-1	-1	7,41	8,43	122	139	9	9	1282	1412	9213	12498			X	X

Identific. do paciente	Condição	Número de eventos	Soma da estatística T						Máximo da estatística T						Número de voxels						Pico escolhido [pos.] (s)	Pico escolhido [neg.] (s)	Grupo concordante [pos.]	Grupo concordante [neg.]
			Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]				
22Pa	OATD	8	-5	5	6470	1396	44244	6555	-5	5	5,42	4,42	83	29	-5	5	1857	406	12741	1934	-5		Não (TD: Gr 1)	Não
22Pa	OATE	1	-9	-5	240	20020	709	112369	9	-3	4,98	6,48	46	89	-9	-5	72	5581	206	31145			X	X
22Pa	OATpostD	12	3	-5	20291	994	150484	2752	5	-5	6,00	4,19	90	36	3	-5	5358	292	40671	818			X	X
22Pa	PEGen	46	5	9	298715	54650	1911990	88878	5	9	25,54	11,37	240	97	5	9	37461	11719	284295	20142	5	9	Gr 3	Gr 3
22Pa	PosPEGen	25	9	3	4574	986	19396	5328	-7	-1	5,16	4,41	61	59	9	3	1349	296	5608	1597	-7		Gr 3	X
24P	OATD	89	5	-1	6642	886	37943	5986	5	-1	5,77	4,46	82	71	5	-1	1865	258	10829	1753	5		Gr 3	X
24P	OATE	1	-9	7	2868	10289	6955	56713	-7	7	5,03	5,69	70	84	-9	7	827	2890	2013	16168			X	X
25Pa	Crise	1	-3	9	17673	14379	177557	63217	-3	7	8,97	10,21	140	138	-3	9	4286	3793	43790	16435			X	X
25Pa	PE	8	1	3	5684	18170	37612	86709	3	3	7,05	7,40	84	105	1	3	1490	4516	9851	23197	1		Gr 2	X
25Pa	POAOLCE	3	-9	5	10347	3543	54481	20049	-9	5	7,00	5,94	95	72	-9	5	2578	943	14750	5438	-9		Gr 2	X
25Pa	POAOLFB	2	1	-5	7749	1726	44531	8000	1	-5	5,75	5,66	79	56	1	-5	2160	449	12493	2153	1		Gr 2	X
25Pa	POAOLTB	6	-9	7	4111	10391	7781	58250	3	3	5,73	6,50	72	90	-9	7	1143	2854	2189	16151			X	X
25Pa	POAOLTD	4	3	9	49761	1053	302248	1998	3	9	8,65	4,59	107	59	3	9	11984	300	74600	580	3		Gr 2 (TD)	X
26Pa	OAFD	44	3	9	1229	3171	6363	6615	3	3	5,20	5,84	66	81	3	9	346	897	1832	1868	3		Gr 2	X
26Pa	OATD	91	-9	3	15210	124	76751	577	-9	9	7,17	4,04	87	25	-9	3	3855	38	19998	176			X	X
26Pb	OATD	135	3	9	9524	5466	103726	23419	3	3	9,27	6,40	118	86	3	9	2358	1546	27053	6511	3	9	Gr 2	Não
27P	OATE	147	7	3	625	16	2133	54	7	5	4,28	3,33	64	23	7	3	185	5	637	17	7		Gr 3	X
28P	OATD	46	-1	5	7757	11102	62422	69540	1	9	5,72	6,87	86	64	-1	5	2190	2939	17874	18406	1	5	Gr 1 (TD)	Gr 3 (TD)
28P	OATE	36	1	9	1361	9837	13124	18784	3	9	5,36	5,02	82	66	1	9	387	2716	3778	5312	1	9	Não	Não
29Pb	OATD	32	3	-1	8163	2501	45325	15005	3	1	6,31	5,11	90	79	3	-1	2175	698	12401	4293	3	-1	Gr 3	Não
29Pb	OATE	203	3	5	146340	52618	1173992	379744	5	5	22,08	17,71	234	188	3	5	22982	8178	210213	69416	5	5	Gr 3 (TE)	Não (DMN: Gr 3)
30Pb	OATE	122	3	5	2598	1238	17715	9407	3	7	5,91	5,16	74	75	3	5	699	334	4917	2634	3	5	Não	Não
31Pc	OAGen	10	-5	-1	1369	5415	9735	31544	-3	-3	4,56	5,32	74	75	-5	-1	397	1504	2844	8892	-3	-1	N/A	N/A
31Pc	OATB	14	-5	-5	1160	3111	9287	26001	-5	3	4,97	4,80	75	80	-5	-5	332	905	2703	7506	-5	3	N/A	N/A
31Pc	OATE	24	-5	5	7394	1371	36481	8226	-5	9	5,38	4,47	75	57	-5	5	2110	412	10561	2445	-5		N/A (TE: Gr 1)	N/A

Identific. do paciente	Condição	Número de eventos	Soma da estatística T				Máximo da estatística T				Número de voxels				Pico escolhido [pos.] (s)	Pico escolhido [neg.] (s)	Grupo concordante [pos.]	Grupo concordante [neg.]						
			Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]					Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]
32P	OAFD	682	-5	5	14041	23646	130049	183201	-5	5	9,56	14,77	134	166	-5	5	2917	3881	30990	34327	-5	5	Gr 1	Gr 2
33Pb	COAOLGen	13	1	9	60909	5803	506241	19204	-1	1	7,87	5,43	114	81	-1	9	14622	1630	126009	5401			N/A	N/A
34Pb	OATD	13	3	7	3592	44728	18450	361709	3	3	6,58	8,34	89	123	3	7	911	10856	4855	93487	3	7	Gr 3 (TE < TD)	Gr 3 (TD)
34Pb	OATE	3	1	1	1592	5443	6027	26802	3	1	4,83	4,81	71	72	1	3	448	1564	1722	7715	1	1	Não	Não
34Pb	ParoxOL	1	3	3	18537	5036	145324	38585	3	1	8,88	9,05	111	125	3	3	4744	1242	38505	9861	3		Não	X
36Pb	OAFBil	9	-1	7	40236	11069	355510	49984	1	7	7,85	5,99	114	89	-1	7	10059	2869	91599	13235	-1	7	N/A	N/A
37Pb	OATD	26	1	-1	12632	298	136750	2580	-3	-3	6,56	4,48	103	64	1	-1	3159	87	35634	755	1		Gr 3	X
37Pb	OATE	15	7	5	426	4895	3970	26060	7	5	5,24	5,34	72	84	7	5	108	1386	1117	7453	7	5	Não	Não (TE: Gr 3)
38Pb	OATD	11	3	-9	4589	1576	11100	9693	3	3	5,21	5,68	52	76	3	-9	1295	453	3164	2815			X	X
38Pb	OATE	12	1	9	2059	313	11748	453	1	9	5,04	3,92	75	21	1	9	582	92	3410	135	-5		Não (TE: Gr 1)	X
40Pb	OATD	84	5	-9	23124	3836	120825	9700	5	-9	7,17	5,08	92	73	5	-9	5744	1078	31226	2766	5	-9	Gr 3	Gr 1
41Pb	OATD?	3	9	-5	5327	894	19673	6454	9	-5	5,47	5,45	66	67	9	-5	1483	254	5540	1876	9		Não (TE, DMN: Gr 3)	X
41Pb	OATE	15	-1	9	12203	5691	89910	20010	-1	9	8,12	5,52	107	80	-1	9	3130	1606	23748	5778	-1	9	Não	Gr 3
43Pc	OATE	17	-5	-5	1533	12206	10016	82566	-3	-5	4,56	5,72	71	90	-5	-5	440	3243	2907	22328	-5	-5	Gr 3	Gr 1
44Pb	OATE	13	9	1	5371	3499	17171	17931	7	7	12,20	6,02	97	87	9	1	1414	1011	4509	5173	9	1	Não	Não
45Pb	OATE	85	9	3	351	38390	1330	218489	-9	3	3,98	10,40	59	120	9	3	106	8649	402	51706		3	X	Gr 3 (DMN)
46Pb	OATE	5	-1	7	5844	5507	38480	18254	1	7	5,45	7,56	68	56	-1	7	1658	1377	10777	4728	-1		Não	X
48Pa	OATE	13	-1	-9	66	334	596	2134	-3	-9	3,93	4,29	66	69	-1	-9	20	100	179	640			X	X
49P	ParoxOA	553	5	-7	311995	211282	2326200	1132258	5	-1	18,70	13,51	223	204	5	-7	42452	37154	360242	210371			N/A	N/A
50Pb	OATD	187	-7	9	22712	6696	106001	24400	-7	9	7,28	5,49	94	79	-7	9	5764	1834	27641	6773	-7	9	Gr 1	Não
51Pa	OATD	260	5	5	17980	11482	111374	70452	5	5	7,03	7,43	99	95	5	3	4550	2790	29094	17833	5	5	Gr 3 (TD: Gr 2)	Gr 3 (TD, DMN)
51Pa	OATE	663	1	5	30680	59806	314361	565948	1	5	9,35	11,86	128	160	1	5	7096	11665	78030	115729	1	5	Gr 2	Gr 3 (DMN)
52P	OLFbil	118	-7	5	4835	45062	30559	313981	3	5	7,03	11,31	95	134	-7	5	1320	9079	8120	68294			N/A	N/A (DMN [parte pos.]: Gr 3)

Identific. do paciente	Condição	Número de eventos	Soma da estatística T						Máximo da estatística T						Número de voxels						Grupo concordante [neg.]	Grupo concordante [pos.]		
			Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]	Posiç. do máx. [pos.] (s)	Posiç. do máx. [neg.] (s)	Máximo [pos.]	Máximo [neg.]	Área [pos.]	Área [neg.]			Pico escolhido [pos.] (s)	Pico escolhido [neg.] (s)
52P	OLFbilRit	36	-9	3	1031	7487	7445	46678	-1	1	5,06	6,42	80	90	-9	3	294	2034	2144	12825	-9	3	N/A	N/A (DMN: Gr 3)
53Pc	OATD	27	5	7	2794	1933	17968	16622	3	7	5,46	5,30	79	81	5	7	748	539	4934	4773	5	7	Não (TD: Gr 3)	Não
53Pc	OATE	67	3	3	3638	68185	26133	704925	3	9	7,26	10,99	97	142	3	1	923	14733	6895	158333	3	3	Gr 2	Gr 3 (DMN)
54Pc1	OATD	24	5	-5	1317	829	11183	6594	5	-5	5,57	5,63	83	78	5	-5	375	232	3221	1899	5		Não	X
54Pc1	OATE	18	1	-9	418	1109	2373	3456	-1	-9	4,35	4,59	63	59	1	-9	126	323	720	1021			X	X
55P	OATD	520	1	-9	25371	632	177656	2613	5	-9	7,70	4,90	98	61	1	-9	6810	177	48069	753	1	-9	Gr 2	Não
56Pb	Artefato	128	9	-9	34010	69964	144114	673183	9	-5	10,46	9,22	119	152	9	-9	7309	15397	32807	153837			N/A	N/A
56Pb	OATE	190	7	-5	1530	2585	11304	22373	7	-5	5,02	5,52	56	81	7	-5	441	720	3306	6380	7	-5	N/A (TE: Gr 3)	N/A (TE: Gr 1)
57Pc	Artefato	3	5	-9	5846	285	46133	2562	-7	9	5,75	5,96	93	87	5	-9	1676	75	13187	663			X	X
57Pc	OATD	357	-5	5	9998	31435	78805	223260	3	3	7,45	11,11	110	138	-5	5	2764	7642	21446	54950	3	5	Gr 2	Gr 3 (DMN)
57Pc	OATE	104	-1	9	40496	34306	365458	96258	-1	9	7,51	7,34	112	104	-3	9	9811	7807	90242	23176	-1	9	Gr 2 (TE)	Não (TE: Gr 3)
58Pa	Artefato	28	1	9	10678	2553	94671	10337	-3	1	7,09	5,89	101	81	1	9	2805	749	25465	2976			X	X
58Pa	OATD	3	-5	5	2855	5044	21788	50651	-5	-1	5,40	5,34	71	89	-5	5	777	1416	6086	14444	-5	5	Não	Gr 2 (TD)
58Pa	OATD?	21	-5	-9	9695	428	66879	2421	-5	-9	5,62	4,49	85	61	-5	-9	2677	127	18921	709	-5		Gr 2 (TD)	X
58Pa	OATE	5	5	5	2129	676	16038	3375	5	5	5,81	4,37	83	67	5	5	597	193	4559	984	5	5	Não	Não
58Pa	OATE?	23	-7	9	1621	6528	9118	21925	-5	9	4,93	5,72	74	82	-7	9	457	1815	2632	6227	-7	9	Não	Não
59Pb	Artefato	17	-5	7	10053	7765	51923	37724	7	9	5,55	6,50	87	53	-5	7	2777	1997	14598	9995			X	X
59Pb	Movimento	1	-7	-7	23270	18561	287191	151546	-3	-7	8,86	7,99	140	130	-7	-9	5992	4452	75962	38268			X	X
59Pb	OATD	12	3	1	195	10854	1305	98992	5	5	4,26	6,51	64	98	3	1	57	2894	388	26851	5	1	Não (TD: Gr 3)	Gr 2 (TD; DMN: Gr 3)
59Pb	OATE	62	3	3	1513	5171	9328	31528	3	3	5,14	5,93	73	84	3	3	430	1350	2728	8498	3	3	Gr 3	Gr 3 (DMN)
60P	OATE	88	-7	7	63773	63330	575803	508876	5	9	15,34	12,78	197	150	-7	7	15002	13306	133332	108311	5	9	Gr 3	Gr 3 (DMN)
61Pa	OATD?	11	9	-1	88234	7611	325158	53243	9	-5	11,37	7,73	119	115	9	-1	19210	2045	74269	14396	9	-1	Gr 3 (TD)	Gr 2

Tabela 8.3: Siglas utilizadas na Tabela 8.2

CPC	crise parcial complexa	FCD	fronto-central direita
FIRDA	<i>frontal intermittent rhythmic delta activity</i>	FD	frontal direito
OA	onda aguda	FE	frontal esquerdo
OL	onda lenta	FB = FBil	frontal bilateral
PE	poliespícula	TD	temporal direito
PEOA	poliespícula - onda aguda	TE	temporal esquerdo
COAOL	complexo onda aguda - onda lenta	TB	temporal bilateral
POAOL	paroxismo onda aguda - onda lenta	FT	fronto-temporal
Parox	paroxismo	Bil	bilateral
Rit	rítmico	Gen	generalizado

## 8.6 Inspeção dos atributos medidos

Nesta seção, serão feitas comparações a respeito de cada coluna da Tabela 8.2. Na seção 8.6.1 será verificado quais variáveis seguem a distribuição normal; na seção 8.6.2 será investigada a relação entre o número de eventos e os grupos de pacientes; na seção 8.6.3 será avaliado como a posição do máximo das medidas estudadas (soma da estatística T, valor T máximo na imagem e número de *voxels*) varia de acordo com o grupo de pacientes e com o sinal BOLD; na seção 8.6.4 será feita análise semelhante, mas para o valor máximo e a área sob a curva das medidas; na seção 8.6.5 será avaliada a relação entre os valores máximos e as áreas sob as curvas; na seção 8.6.6 será investigada a relação entre os valores máximos da soma da estatística T, do valor T e do número de *voxels*; e na seção 8.6.7 será feito um estudo de como se distribuem as regiões de atividade BOLD de acordo com o grupo de pacientes e com o sinal BOLD.

Dentre as condições selecionadas (sem mapas estatísticos considerados como artefatos), 42 possuem BOLD positivo e negativo, 25 possuem apenas BOLD positivo e 2 possuem apenas BOLD negativo. Em todas as análises, quando foram realizados testes estatísticos somente para BOLD positivo, foram mantidas apenas as 67 condições com BOLD positivo selecionado (todas as células vazias na coluna “Pico escolhido [pos.] (s)” da Tabela 8.2 tiveram sua linha eliminada no teste em questão). O processo análogo foi feito para os testes relacionados com as 44 condições com BOLD negativo (as linhas com células vazias na coluna “Pico escolhido [neg.] (s)” foram descartadas). Ao comparar os valores de BOLD positivo com negativo, foram utilizados testes pareados, considerando somente as 42 condições com BOLD positivo e negativo simultâneos.

### 8.6.1 Teste de normalidade

Antes de fazer a comparação entre os grupos, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado, como mostra a Tabela 8.4, para verificar se os dados seguem a distribuição normal. Adicionalmente, foram feitos Q-Q *plots* e histogramas (não mostrados). Com nível de significância de 0,05, pode-se considerar que apenas um conjunto de dados da Tabela 8.4 segue a distribuição normal (área sob a curva do valor máximo T, do grupo ELTM-NL, para BOLD negativo).

Tabela 8.4: Teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Hipótese nula de que dados seguem distribuição normal rejeitada com nível de significância 0,05 em todos os casos, exceto onde indicado por \*.

Atributo	Pacientes	BOLD positivo	BOLD negativo
		<i>p</i>	<i>p</i>
Número de eventos	não-ELTM	$9 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-4}$
	ELTM-NL	$2 \times 10^{-6}$	$6 \times 10^{-5}$
	ELTM-EMT	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4}$
Soma da estatística T	Valor máximo	não-ELTM	$1 \times 10^{-9}$
		ELTM-NL	$4 \times 10^{-6}$
		ELTM-EMT	$2 \times 10^{-6}$
	Área sob a curva	não-ELTM	$6 \times 10^{-10}$
		ELTM-NL	$1 \times 10^{-5}$
		ELTM-EMT	$2 \times 10^{-6}$
Valor máximo T	Valor máximo	não-ELTM	$2 \times 10^{-8}$
		ELTM-NL	$2 \times 10^{-3}$
		ELTM-EMT	$8 \times 10^{-4}$
	Área sob a curva	não-ELTM	$1 \times 10^{-7}$
		ELTM-NL	0,035
		ELTM-EMT	$3 \times 10^{-4}$
Número de voxels	Valor máximo	não-ELTM	$1 \times 10^{-8}$
		ELTM-NL	$7 \times 10^{-6}$
		ELTM-EMT	$2 \times 10^{-5}$
	Área sob a curva	não-ELTM	$3 \times 10^{-9}$
		ELTM-NL	$2 \times 10^{-5}$
		ELTM-EMT	$9 \times 10^{-6}$

Quando os grupos ELTM-NL e ELTM-EMT são combinados no grupo ELTM, os valores *p* da Tabela 8.4 ficam ainda menores: o maior *p* passa a ser  $7 \times 10^{-7}$  para BOLD positivo e  $4 \times 10^{-3}$  para BOLD negativo. Portanto, quando são analisados os grupos não-ELTM e ELTM, pode-se

afirmar que nenhum conjunto de dados mostrado na Tabela 8.4 segue a distribuição normal ( $p < 0,005$ ).

Com relação à posição do pico da HRF, os oito testes (BOLD positivo e negativo para a soma da estatística T, para o máximo T, para o número de *voxels* e para os picos escolhidos) resultaram em  $p > 0,05$  para todos os grupos de pacientes (resultados não mostrados), ou seja, não se rejeita a hipótese nula de que esses dados seguem distribuição normal.

### 8.6.2 Número de eventos

Uma variável que não pôde ser controlada no experimento foi o número de eventos marcados no EEG. A Figura 8.7 mostra a distribuição do número de eventos para os grupos não-ELTM (N = 67, 1-682, mediana = 13, média  $\pm$  desvio-padrão =  $58 \pm 125$ ) e ELTM (N = 52, 1-663, mediana = 22, média  $\pm$  desvio-padrão =  $76 \pm 131$ ). Como elas não seguem a distribuição normal, o número de eventos foi comparado através de um teste de Mann-Whitney. Não se encontrou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,055$ ). Quando o grupo ELTM é decomposto em dois subgrupos, também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos não-ELTM, ELTM-NL (N = 29, 1-546, mediana = 24, média  $\pm$  desvio-padrão =  $71 \pm 120$ ) e ELTM-EMT (N = 23, 1-663, mediana = 17, média  $\pm$  desvio-padrão =  $82 \pm 146$ ) (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,141$ ).

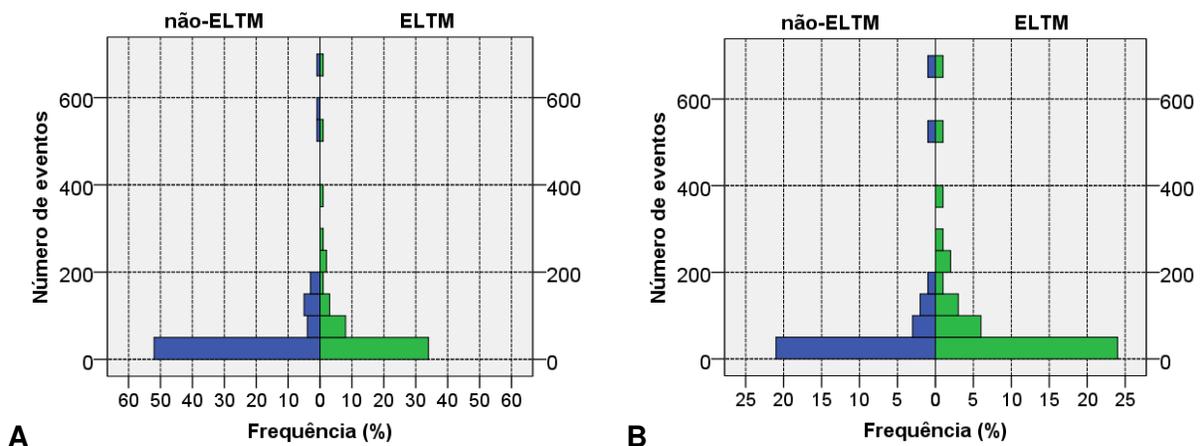


Figura 8.7: Distribuição do número de eventos em cada grupo, considerando o número de eventos em todas as condições (A) e somente nas condições que continham pico escolhido do BOLD positivo ou negativo (B).

Os testes acima foram feitos considerando todas as condições (Figura 8.7-A). A Figura 8.7-B foi feita somente para mostrar que a distribuição dos eventos se mantém, mesmo quando são eliminadas as condições que foram consideradas artefatos (correspondentes às linhas com

células vazias simultaneamente nas colunas “Pico escolhido [pos.] (s)” e “Pico escolhido [neg.] (s)” da Tabela 8.2).

### 8.6.3 Posição do máximo

A Figura 8.8 mostra uma comparação visual, através de diagramas de caixa, de como se distribui entre os grupos de pacientes a posição do pico da HRF em que cada medida avaliada atinge o valor máximo, tanto com relação ao BOLD positivo quanto negativo.

Os gráficos da primeira coluna da Figura 8.8 (relativos ao BOLD positivo) consideram somente as condições cuja célula na coluna “Pico escolhido [pos.] (s)” da Tabela 8.2 não está vazia. Para fazer os gráficos da segunda coluna da Figura 8.8, analogamente foram eliminadas as linhas com células vazias na coluna “Pico escolhido [neg.] (s)”.

Ao olhar individualmente os gráficos da Figura 8.8, buscam-se diferenças entre os grupos de pacientes. Quando são comparados os gráficos da primeira com a segunda coluna da mesma linha, procuram-se diferenças entre a resposta BOLD positiva e negativa. A Tabela 8.5 mostra os resultados da comparação entre os valores mostrados na Figura 8.8. Foram utilizados teste t e ANOVA para comparar os grupos entre si, e teste t pareado nas 42 condições com BOLD positivo e negativo para comparar as posições dos picos em ambos os casos. Quando o teste é bidirecional, a hipótese alternativa é de que há diferença entre as categorias testadas; quando é unidirecional (só possível com o teste t), a hipótese alternativa escolhida é de que a posição do pico da HRF para o grupo ELTM é maior do que para o grupo não-ELTM, ou que a do BOLD negativo é maior do que a do BOLD positivo.

Para verificar quão robustos são os valores de  $p$  encontrados, foram feitos também testes não-paramétricos nos mesmos dados (Mann-Whitney para comparar dois grupos, Kruskal-Wallis para comparar três grupos, e Wilcoxon para os testes pareados). Todos os valores de  $p$  foram muito semelhantes, e os resultados significantes foram os mesmos.

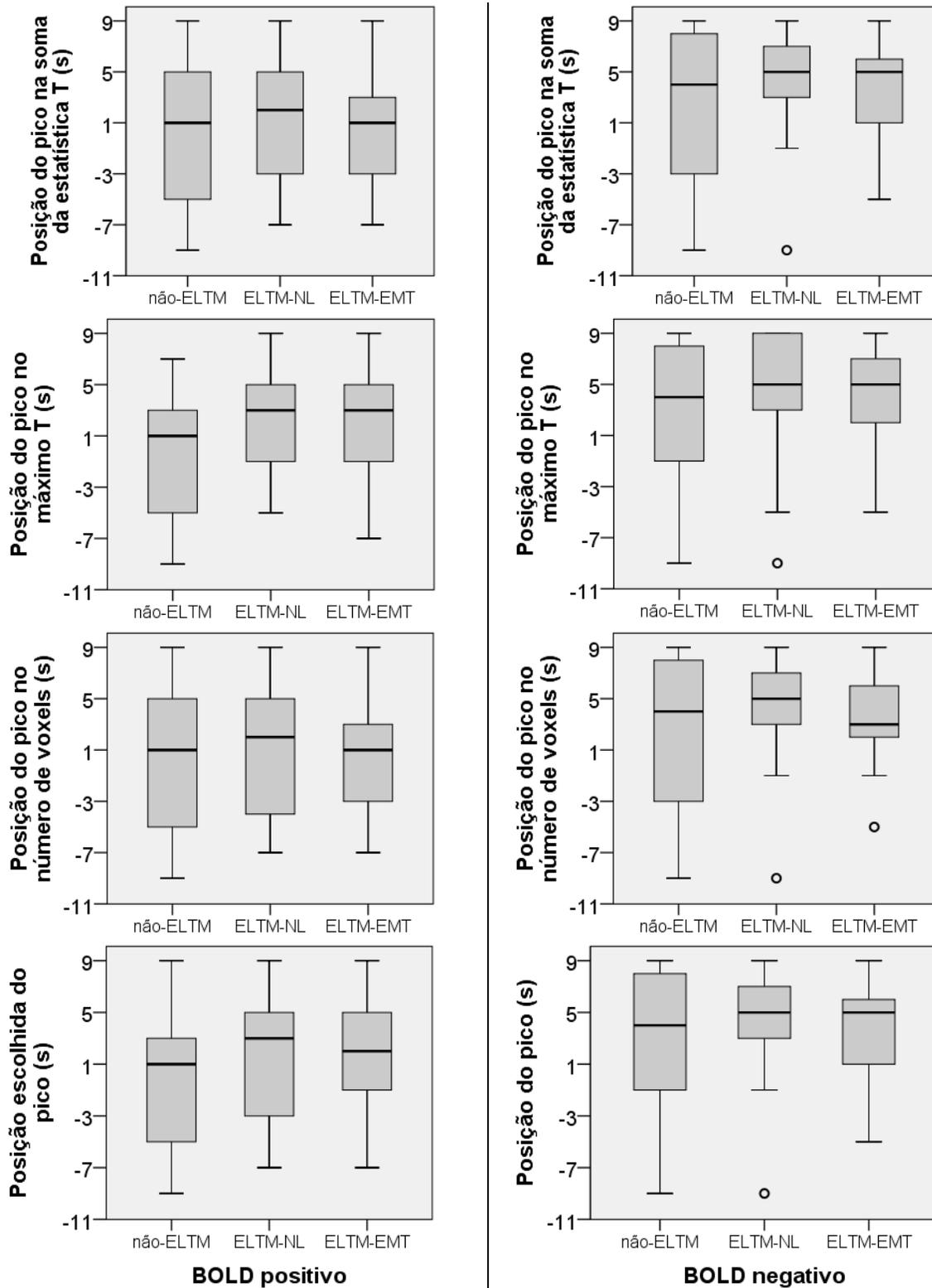


Figura 8.8: Diagrama de caixa da posição do pico da HRF em que cada medida tem valor máximo. A última linha mostra o gráfico da posição escolhida visualmente.

Tabela 8.5: Comparação da posição dos picos entre os grupos não-ELTM (N = 29 para BOLD positivo e N = 12 para negativo) e ELTM (N = 38 para BOLD positivo e N = 32 para negativo) através do teste t, e entre não-ELTM, ELTM-EMT (N = 18 para BOLD positivo e N = 15 para negativo) e ELTM-NL (N = 20 para BOLD positivo e N = 17 para negativo) através do teste F (ANOVA). Comparação entre BOLD positivo e negativo através do teste t pareado (N = 12 para o grupo não-ELTM, N = 15 para ELTM-NL e ELTM-EMT). É mostrado  $p$  apenas para os testes bidirecionais.  $p < 0,05$  indicado por \* (teste bidirecional e unidirecional) e por \*\* (teste unidirecional).

	<u>BOLD positivo</u>		<u>BOLD negativo</u>		<u>BOLD positivo vs. negativo</u> $p$ (teste t pareado)				
	$p$ (teste t)	$p$ (ANOVA)	$p$ (teste t)	$p$ (ANOVA)	Todos	não- ELTM	ELTM	ELTM -NL	ELTM- EMT
<b>Soma da estatística T</b>	0,376	0,614	0,392	0,563	0,005*	0,161	0,016*	0,175	0,039*
<b>Valor máximo T</b>	0,060**	0,168	0,396	0,682	0,019*	0,273	0,038*	0,367	0,027*
<b>Número de voxels</b>	0,322	0,572	0,409	0,593	0,004*	0,139	0,018*	0,185	0,041*
<b>Posição escolhida</b>	0,119	0,295	0,485	0,776	0,010*	0,114	0,049*	0,299	0,068**

Como na Tabela 8.5 são realizados quatro testes de hipótese (cada uma das linhas da tabela) para cada situação, existe o risco de falsos positivos (erro tipo I) por causa das múltiplas comparações. Contudo, os valores  $p$  não foram ajustados, pois os conjuntos de dados são bastante dependentes entre si, como pode ser visto pela alta correlação linear (acima de 0,7) na Tabela 8.7 e na Tabela 8.8. Em outras palavras, esses testes estão avaliando praticamente o mesmo aspecto.

Portanto, com nível de significância de 0,05, pode-se afirmar que existe diferença entre a posição do pico da HRF para BOLD positivo e negativo, quando são considerados todos os pacientes, o grupo ELTM ou o subgrupo ELTM-EMT. Quando se avalia o teste t unidirecional, o  $p$ -valor mostrado na Tabela 8.5 deve ser dividido por dois. Além dos grupos citados anteriormente, também se observou que a posição do pico do BOLD positivo do grupo não-ELTM é menor do que a do grupo ELTM para o valor máximo T da imagem.

Com o intuito de investigar se o sinal BOLD positivo precede o negativo para a mesma condição, foi feita a Figura 8.9. Ela mostra a diferença entre a posição do pico negativo e do pico positivo para as condições da Figura 8.8 que possuem ambas as posições. Nos quatro gráficos mostrados, a mediana do grupo não-ELTM (N = 12) foi de 4 a 7 s; para o grupo ELTM-NL (N = 15) foi de 2 a 4 s; e para o grupo ELTM-EMT (N = 15) foi de 2 s.

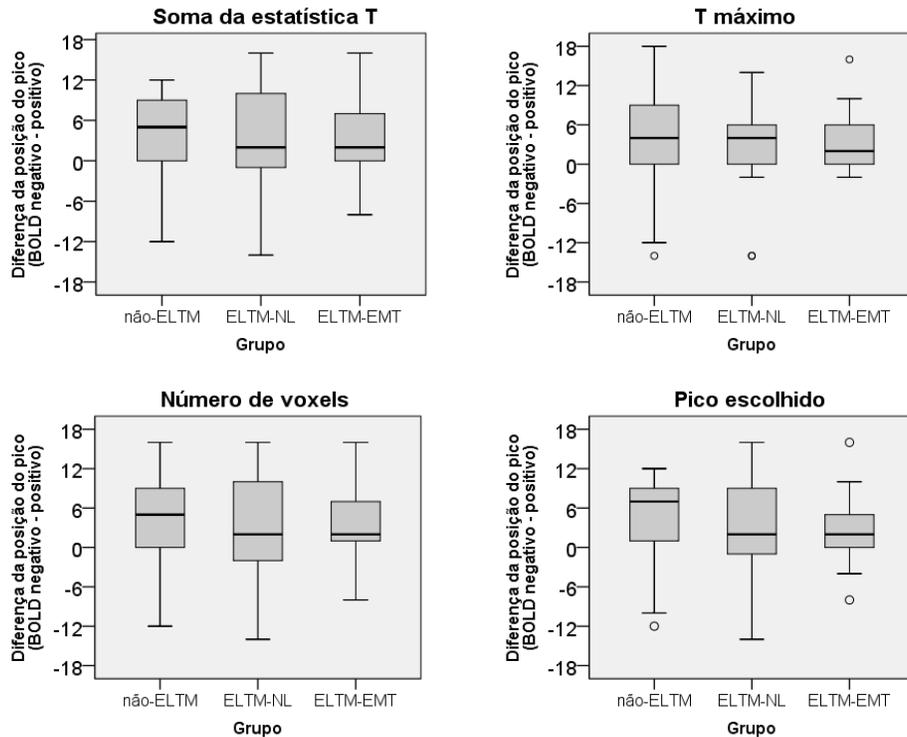


Figura 8.9: Diferença entre as posições do pico BOLD positivo e negativo.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se os dados seguem a distribuição normal. Adicionalmente, foram feitos Q-Q *plots* e histogramas (não mostrados). Com nível de significância de 0,05, pode-se considerar que todos os 12 conjuntos de dados da Figura 8.9 seguem a distribuição normal. Para as quatro medidas da Figura 8.9, o teste t unicaudal apontou que as diferenças entre a posição do pico BOLD negativo e positivo são maiores do que zero (limiar de 0,05) quando são considerados todos os pacientes juntos, o grupo ELTM ou somente o grupo ELTM-EMT.

#### 8.6.4 Valor máximo e área sob a curva

A Figura 8.10 mostra os diagramas de caixa do valor máximo e da área sob a curva, separados em grupos de pacientes, para o BOLD positivo de três medidas: soma da estatística T, valor T máximo e número de *voxels* acima do limiar. A Figura 8.11 é o análogo para BOLD negativo.

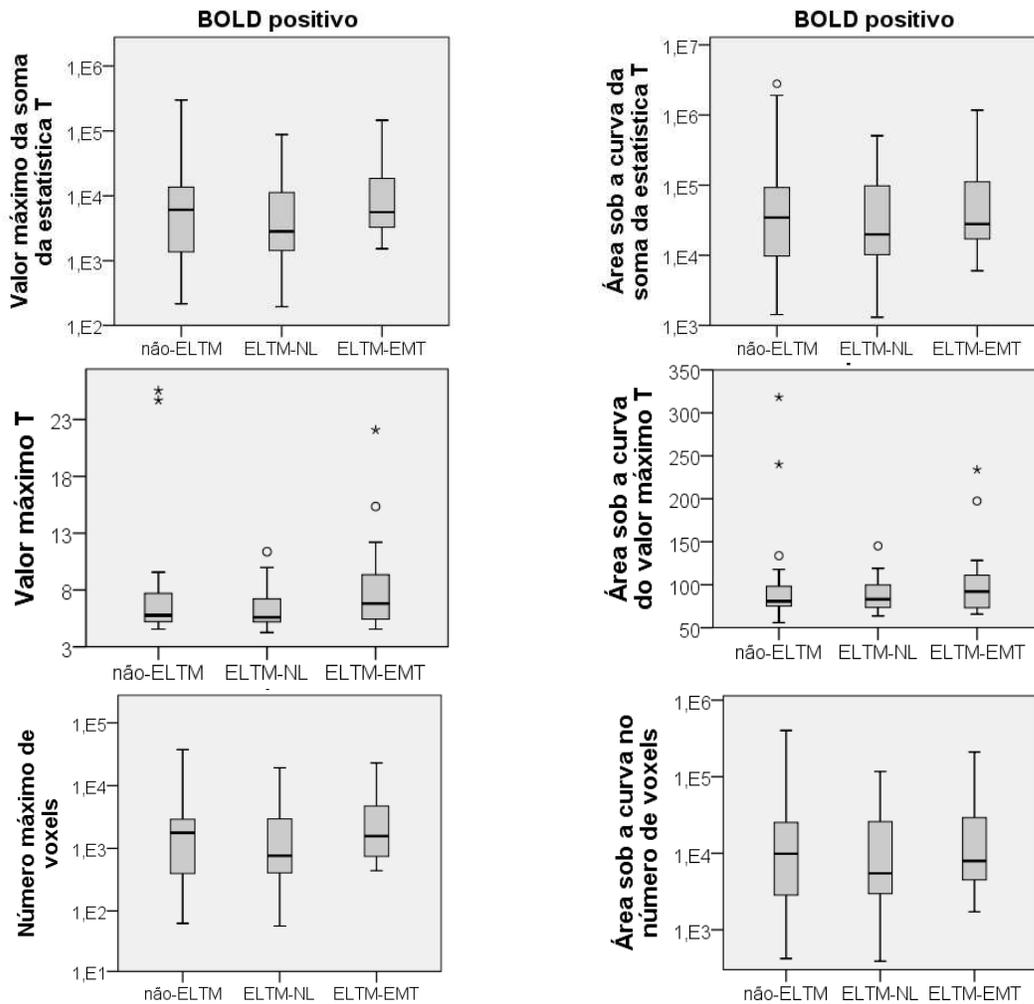


Figura 8.10: Diagrama de caixa de alguns atributos, separados em grupos de pacientes, para o BOLD positivo. Os asteriscos são considerados *outliers* extremos, pois possuem valores mais do que três vezes o tamanho da caixa.

Como se verificou que os atributos mostrados na Figura 8.10 e na Figura 8.11 não seguem a distribuição normal (Tabela 8.4), foram realizados testes não-paramétricos para comparar os grupos de pacientes. Para comparar os grupos não-ELTM e ELTM, utilizou-se o teste de Mann-Whitney; para comparar simultaneamente não-ELTM, ELTM-EMT e ELTM-NL, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Ambas as comparações avaliam diferenças entre os grupos dentro de cada gráfico mostrado na Figura 8.10 e na Figura 8.11. A Tabela 8.6 mostra os valores  $p$  encontrados nas comparações bidirecionais.

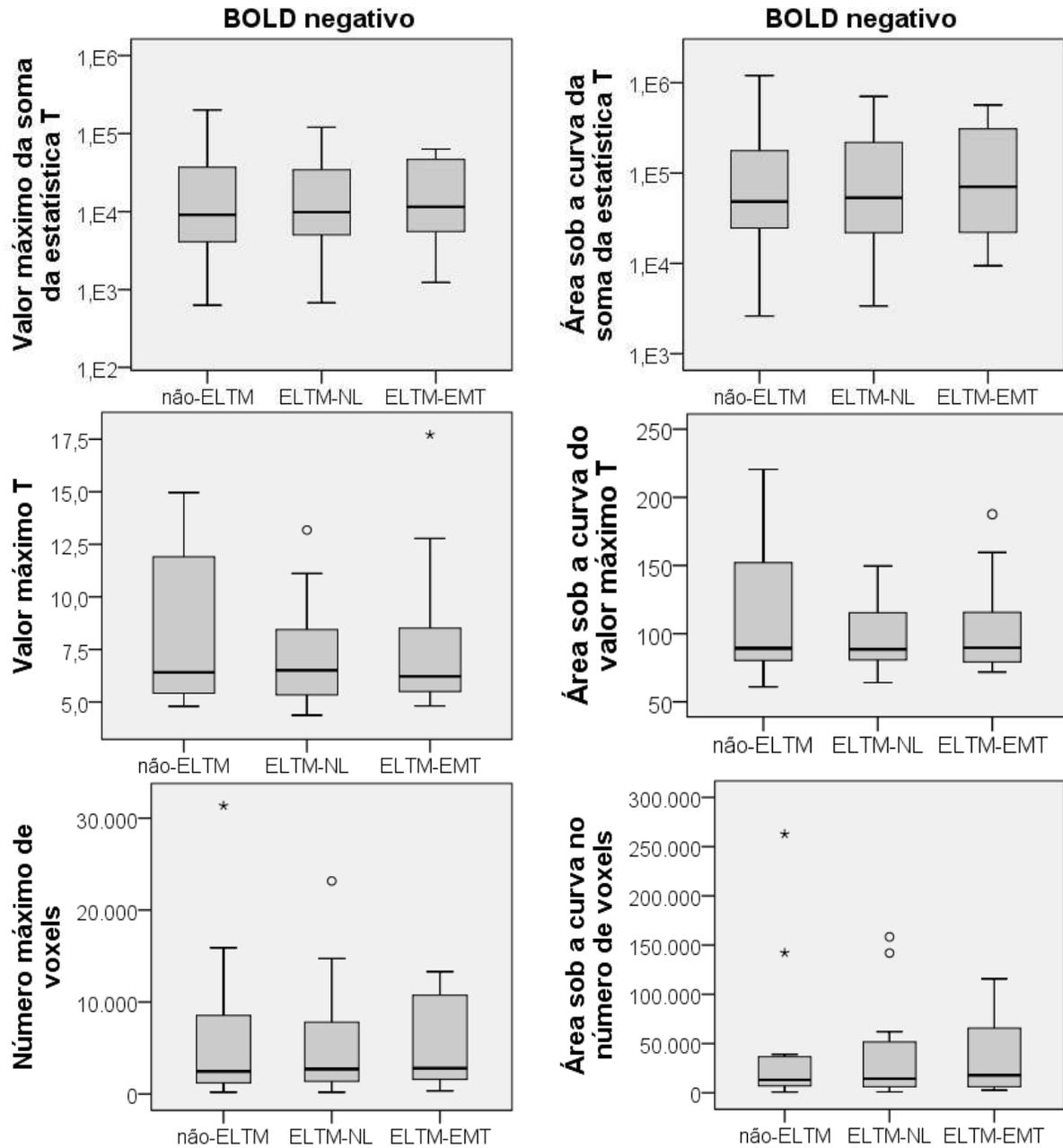


Figura 8.11: Diagrama de caixa de alguns atributos, separados em grupos de pacientes, para o BOLD negativo. Asteriscos são *outliers* extremos (valor mais do que três vezes o tamanho da caixa).

Também é possível confrontar os valores quanto ao BOLD positivo e negativo, ou seja, cada gráfico na Figura 8.10 é comparado com seu equivalente na Figura 8.11. A comparação das condições pareadas (que possuem BOLD positivo e negativo) foi feita através do teste de Wilcoxon em cada grupo de pacientes. A Tabela 8.6 mostra os valores  $p$  encontrados nas comparações pareadas bidirecionais. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

Tabela 8.6: Comparação entre os grupos não-ELTM (N = 29 para BOLD positivo e N = 12 para negativo) e ELTM (N = 38 para BOLD positivo e N = 32 para negativo) através do teste de Mann-Whitney (M-W), e entre não-ELTM, ELTM-EMT (N = 18 para BOLD positivo e N = 15 para negativo) e ELTM-NL (N = 20 para BOLD positivo e N = 17 para negativo) através do teste de Kruskal-Wallis. Comparação entre BOLD positivo e negativo através do teste de Wilcoxon (somente os dados pareados; N = 12 para o grupo não-ELTM, N = 15 para ELTM-NL e para ELTM-EMT).

		BOLD positivo		BOLD negativo		BOLD positivo vs. negativo <i>p</i> (Wilcoxon)				
		<i>p</i> (M-W)	<i>p</i> (K-W)	<i>p</i> (M-W)	<i>p</i> (K-W)	Todos	não- ELTM	ELMT	ELTM- NL	ELTM- EMT
<b>Soma da estat. T</b>	Máximo	0,945	0,408	0,948	0,333	0,372	0,791	0,229	0,208	0,679
	Área	0,965	0,625	0,969	0,507	0,683	0,622	0,416	0,330	0,720
<b>Máximo T</b>	Máximo	0,816	0,364	0,594	0,298	0,824	0,850	0,887	0,421	0,303
	Área	0,701	0,755	0,649	0,205	0,951	0,850	0,855	0,454	0,679
<b>Número de voxels</b>	Máximo	0,927	0,432	0,948	0,352	0,297	0,733	0,299	0,208	0,762
	Área	0,985	0,657	1,000	0,539	0,710	0,677	0,404	0,359	0,720

### 8.6.5 Relação entre o valor máximo, a área sob a curva e o número de eventos

Os grupos de pacientes não apresentaram diferenças significantes entre os valores máximos e as áreas da soma da estatística T, o valor T máximo e o número de *voxels* (Tabela 8.6). Então as análises desta seção e da seção 8.6.6 serão feitas considerando todos os pacientes sem distinção de grupo.

Para avaliar a relação entre as medidas do valor máximo e da área sob a curva da soma da estatística T, do valor máximo de T e do número de *voxels*, foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson de todos os pares possíveis, como mostram a Tabela 8.7 e a Tabela 8.8. Também foi incluída a correlação com o número de eventos.

Tabela 8.7: Coeficiente de correlação de Pearson referente ao BOLD positivo (N = 67). Correlação significativa com nível 0,01 (bidirecional) indicado por \*\* (em todos os testes,  $p < 10^{-22}$ ) e com nível 0,05 (bidirecional) por \*. Estão sublinhados os valores para os quais foi feita uma regressão de potência na Tabela 8.9.

		Número de eventos	<u>Soma da estatística T</u>		<u>Máximo T</u>		<u>Número de voxels</u>	
			Valor máximo	Área sob a curva	Valor máximo	Área sob a curva	Valor máximo	Área sob a curva
Número de eventos		1	0,118	0,125	0,179	0,254*	0,193	0,195
<u>Soma da estat. T</u>	Máximo		1	<u>0,947**</u>	0,914**	0,883**	0,969**	0,947**
	Área			1	0,894**	0,924**	0,903**	0,985**
<u>Máximo T</u>	Máximo				1	<u>0,954**</u>	0,900**	0,909**
	Área					1	0,885**	0,947**
<u>Número de voxels</u>	Máximo						1	<u>0,942**</u>
	Área							1

Tabela 8.8: Coeficiente de correlação de Pearson referente ao BOLD negativo (N = 44). Correlação significativa com nível 0,01 (bidirecional) indicado por \*\* (em todos os testes,  $p < 2 \times 10^{-7}$ , exceto no número de eventos, em que  $p = 0,0023$ ) e com nível 0,05 (bidirecional) por \*. Estão sublinhados os valores para os quais foi feita uma regressão de potência na Tabela 8.9.

		Número de eventos	<u>Soma da estatística T</u>		<u>Máximo T</u>		<u>Número de voxels</u>	
			Valor máximo	Área sob a curva	Valor máximo	Área sob a curva	Valor máximo	Área sob a curva
Número de eventos		1	0,219	0,221	0,448**	0,338*	0,209	0,194
<u>Soma da estat. T</u>	Máximo		1	<u>0,827**</u>	0,747**	0,798**	0,983**	0,771**
	Área			1	0,725**	0,864**	0,863**	0,992**
<u>Máximo T</u>	Máximo				1	<u>0,914**</u>	0,746**	0,688**
	Área					1	0,787**	0,828**
<u>Número de voxels</u>	Máximo						1	<u>0,828**</u>
	Área							1

Na Tabela 8.7 e na Tabela 8.8, os valores sublinhados mostram a alta correlação entre o valor máximo da medida (soma da estatística, máximo T e número de *voxels*) e a área sob sua curva em função da posição do pico da HRF. Para confirmar a relação linear entre essas

medidas, foi encontrado o expoente  $B$  na equação  $y=Ax^B$ , onde  $y$  é a área e  $x$  é o valor máximo, através da regressão linear de:  $\log(y) = \log(A) + B \log(x)$ . Os valores encontrados estão na Tabela 8.9.

Tabela 8.9: Expoente da relação entre a área e o valor máximo das três medidas utilizadas

	Soma da estatística T	Máximo T	Número de <i>voxels</i>
BOLD positivo	$B = 1,009 \pm 0,025$	$B = 0,797 \pm 0,035$	$B = 1,012 \pm 0,028$
BOLD negativo	$B = 1,033 \pm 0,050$	$B = 0,788 \pm 0,050$	$B = 1,044 \pm 0,055$

Como a área sob a curva e o valor máximo de cada medida seguem aproximadamente uma relação linear, ou seja, são diferentes a menos de um fator de proporcionalidade, as medidas das áreas serão descartadas.

### 8.6.6 Relação entre soma da estatística T, valor T e número de *voxels*

Todas as medidas mostradas na Tabela 8.7, Tabela 8.8 e Tabela 8.9, estão relacionadas. Na Tabela 8.9, mostrou-se que a relação entre valor máximo e a área é linear. Para analisar agora como se conectam os valores máximos da soma da estatística T, do valor T máximo da imagem e do número de *voxels*, foram feitas também a Figura 8.12 para BOLD positivo e a Figura 8.13 para BOLD negativo.

Apesar de a correlação ser alta (acima de 0,7), os gráficos mostram que os valores máximos das três medidas investigadas não se relacionam linearmente. Embora exista uma tendência de crescimento simultâneo nos atributos mostrados, em alguns casos um aumento no valor T máximo não causa aumento na soma da estatística T ou no número máximo de *voxels* e vice-versa.

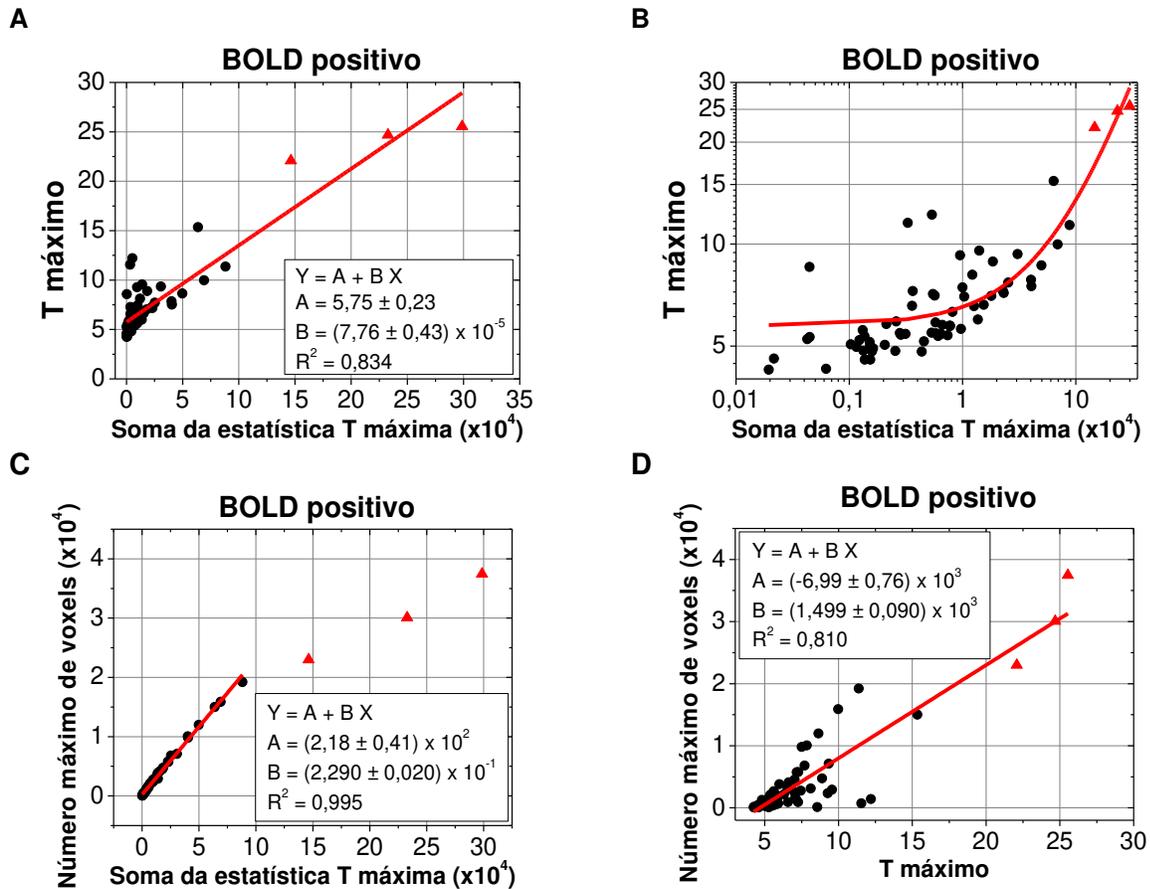


Figura 8.12: Maior valor T em função do maior valor da soma da estatística T em escala linear (A) e logarítmica (B); em B, a reta também teve sua escala alterada. Gráficos do número máximo de *voxels* em função da soma da estatística T (C) e do maior valor T (D). Em A, C e D, são apresentados os coeficientes da reta ajustada por mínimos quadrados; em C, foram excluídos da regressão os 3 pontos com valores mais altos do número de *voxels* (pontos em todos os gráficos na forma de um triângulo).

O número de *voxels* e a soma da estatística T seguem uma clara relação linear, exceto quando o número de *voxels* é muito alto, como mostram a Figura 8.12-C e a Figura 8.13-C. As imagens funcionais normalizadas possuem resolução de  $53 \times 63 \times 46$  *voxels* e aproximadamente 70.000 *voxels* com substância branca, cinzenta e líquido (em torno de 50% do número total de *voxels*). Quando o número de *voxels* acima do limiar é superior a 20.000 (valor observado no eixo vertical dos gráficos citados), grande parte do cérebro foi considerada ativada (BOLD positivo ou negativo). Nesta situação, o aumento do número de *voxels* encontra uma resistência física do número de *voxels* que podem ficar ativos, mas a estatística T pode aumentar sem limite superior. Portanto, como o número de *voxels* e a soma da estatística T estão muito correlacionados, eles não serão utilizados simultaneamente nas análises seguintes.

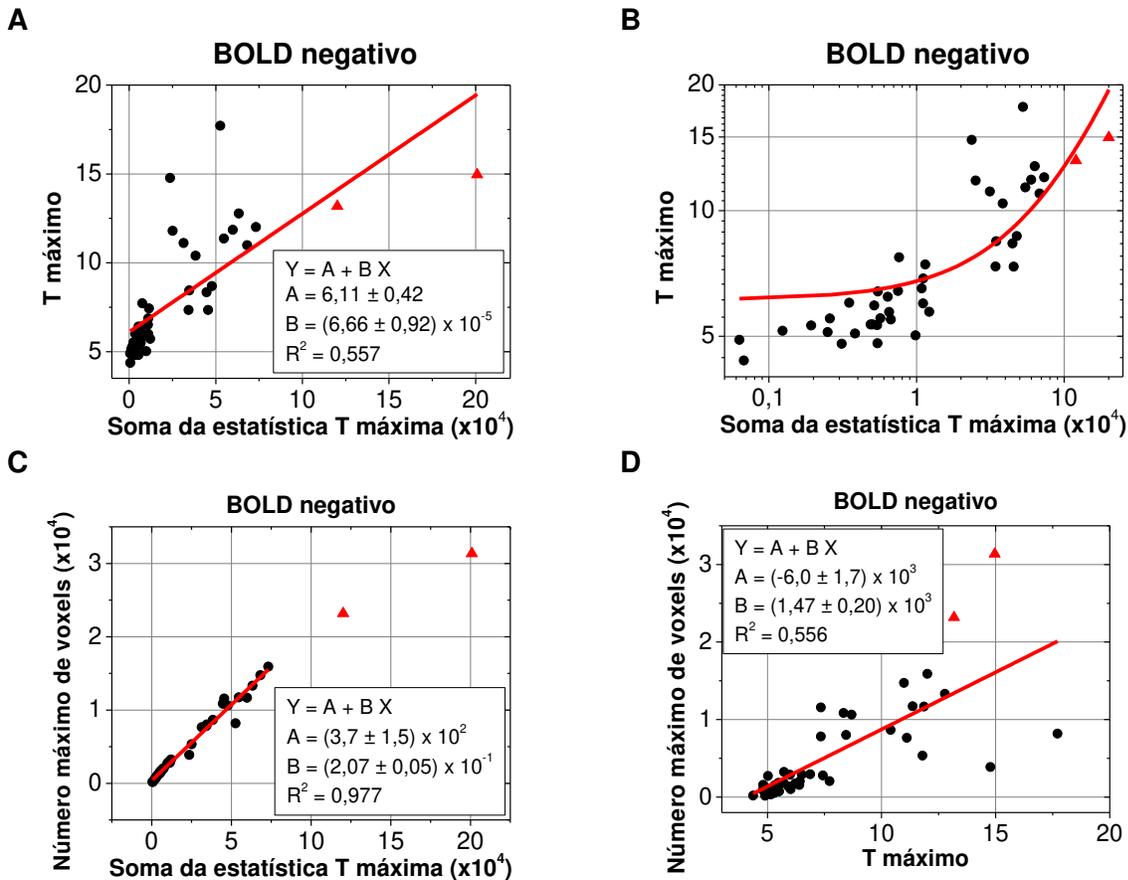


Figura 8.13: Maior valor T em função do maior valor da soma da estatística T em escala linear (A) e logarítmica (B); em B, a reta também teve sua escala alterada. Em C e D são mostrados, respectivamente, os gráficos do número máximo de *voxels* em função da soma da estatística T e do maior valor T. Em A, C e D, são apresentados os coeficientes da reta ajustada por mínimos quadrados; em C, foram excluídos da regressão os 2 pontos com valores mais altos do número de *voxels* (pontos em todos os gráficos na forma de um triângulo).

### 8.6.7 Regiões de atividade BOLD significante

O último parâmetro mostrado na Tabela 8.2 é o grupo de picos da HRF que gera áreas com resposta BOLD significante e concordante com a zona epileptogênica. A Figura 8.14 A-B mostra a porcentagem com que cada grupo de picos da HRF concorda com a zona epileptogênica do paciente, independente da localização do evento no EEG. A Figura 8.14 C-D mostra a concordância com o local da atividade epileptiforme no EEG. Ambas as informações estão combinadas na Figura 8.14 E-F para os casos em que a localização da atividade epileptiforme no EEG é diferente da zona epileptogênica (p. ex., quando ocorre OATD e o paciente possui zona epileptogênica no lobo temporal esquerdo).

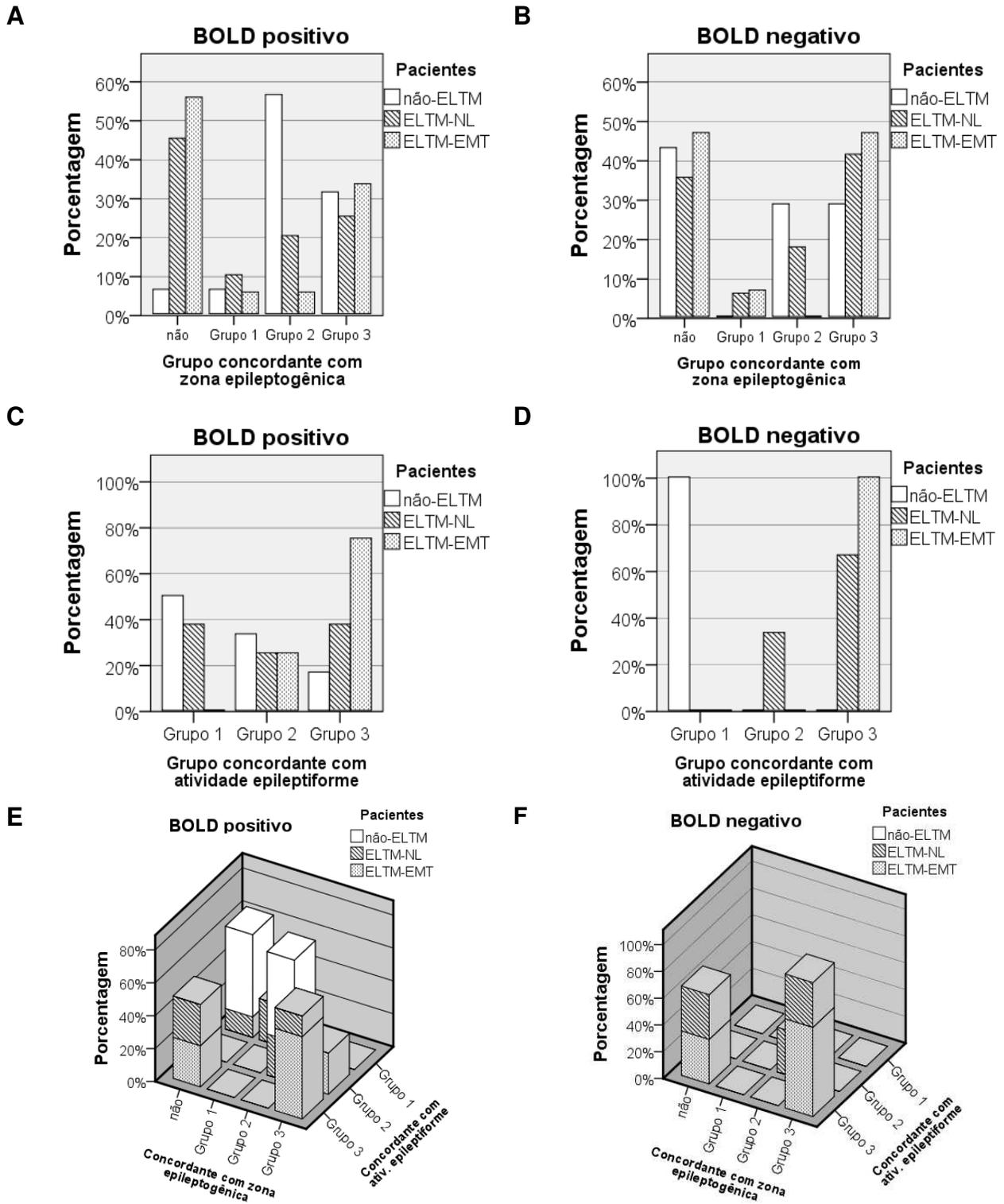


Figura 8.14: Porcentagem das tabelas de contingência mostradas na Tabela 8.10 (A-B), Tabela 8.11 (C-D) e Tabela 8.13 (E-F). Em cada grupo de picos da HRF (Grupos 1, 2 e 3), calculou-se o valor percentual do número de mapas estatísticos que concordam com a zona epileptogênica (A-B) ou com o local da atividade epileptiforme no EEG (C-D). Nas figuras a soma é 100% para o mesmo grupo de pacientes.

A Tabela 8.10 mostra a contagem dos valores que deram origem à Figura 8.14 A-B. Na última linha está o  $p$ -valor, para BOLD positivo e negativo separadamente, do teste exato de Fisher, cuja hipótese nula é a independência dos fatores testados (grupo de pacientes e posição do pico da HRF no mapa estatístico que concorda com a zona epileptogênica). A hipótese alternativa é a de que há associação entre esses fatores. Na última coluna, está indicado o  $p$ -valor do teste de associação, para cada grupo de pacientes, entre o sinal BOLD (positivo ou negativo) e a posição do pico da HRF.

Tabela 8.10: Tabela de contingência da concordância entre o mapa estatístico e a zona epileptogênica do paciente (Figura 8.14 A-B). Também são mostrados os números totais de condições em cada grupo de pacientes e o  $p$ -valor do teste exato de Fisher (hipótese alternativa de que há associação entre os fatores testados). \*  $p < 0,05$

	BOLD positivo					BOLD negativo					$p^d$
	não	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	não	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	
não-ELTM	1	1	9	5	16/67	3	0	2	2	7/67	0,176
ELTM-NL	9	2	4	5	20/29	6	1	3	7	17/29	0,799
ELTM-EMT	10	1	1	6	18/23	7	1	0	7	15/23	0,920
$p$	0,0014 <sup>a*</sup>	0,0076 <sup>b*</sup>	0,607 <sup>c</sup>			0,624 <sup>a</sup>	0,530 <sup>b</sup>	0,486 <sup>c</sup>			

Teste de associação entre os grupos de picos da HRF e:

<sup>a</sup> grupos de pacientes não-ELTM e ELTM

<sup>b</sup> grupos de pacientes não-ELTM, ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>c</sup> grupos de pacientes ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>d</sup> BOLD positivo e negativo

Foi encontrada uma associação significativa ( $p < 0,05$ ) no BOLD positivo entre os grupos de pacientes (não-ELTM, ELTM-NL e ELTM-EMT) e a posição do pico da HRF que gera um mapa estatístico concordante com a zona epileptogênica. Em outras palavras, essa posição do pico da HRF difere entre os grupos de pacientes.

Semelhante à Tabela 8.10, a Tabela 8.11 mostra a contagem dos valores que deram origem à Figura 8.14 C-D. Também mostra o  $p$ -valor do teste exato de Fisher aplicado ao longo de suas linhas e colunas. Nenhuma associação entre os fatores testados foi encontrada ( $p < 0,05$ ).

Tabela 8.11: Tabela de contingência da concordância entre o mapa estatístico e a atividade epileptiforme no EEG (Figura 8.14 C-D). Também são mostrados os números totais de condições em cada grupo de pacientes e o  $p$ -valor do teste exato de Fisher (hipótese alternativa de que há associação entre os fatores testados).

	BOLD positivo				BOLD negativo				$p^d$
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	
não-ELTM	3	2	1	6/67	1	0	0	1/67	1,000
ELTM-NL	3	2	3	8/29	0	2	4	6/29	0,301
ELTM-EMT	0	1	3	4/23	0	0	3	3/23	1,000
$p$	0,463 <sup>a</sup>	0,479 <sup>b</sup>	0,727 <sup>c</sup>		0,100 <sup>a</sup>	0,075 <sup>b</sup>	0,500 <sup>c</sup>		

Teste de associação entre os grupos de picos da HRF e:

<sup>a</sup> grupos de pacientes não-ELTM e ELTM

<sup>b</sup> grupos de pacientes não-ELTM, ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>c</sup> grupos de pacientes ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>d</sup> BOLD positivo e negativo

Na Tabela 8.10 e na Tabela 8.11, o teste exato de Fisher foi aplicado nas chamadas tabelas parciais, que são tabelas originadas quando se fixa o nível de um dos fatores (p. ex., montando uma subtabela ao escolher o grupo não-ELTM). Já a tabela marginal é resultado da soma das contagens ao longo de todos os níveis de um dos fatores (p. e.x, uma tabela que é a soma das subtabelas de BOLD positivo e negativo). O  $p$ -valor resultante do teste exato de Fisher das tabelas marginais (somando as subtabelas do sinal BOLD e também somando as subtabelas dos grupos de pacientes) está entre parênteses na Tabela 8.12.

É possível também fazer um teste mais geral, considerando, por exemplo, o sinal BOLD como um fator de estratificação (no caso, dois estratos, BOLD positivo e negativo) e avaliando a associação entre os grupos de pacientes e os grupos de picos da HRF. Quando uma tabela marginal é criada através da soma das tabelas dos estratos, a variável da estratificação é ignorada, omitindo a informação dos estratos. O chamado paradoxo de Simpson ocorre quando a associação encontrada na tabela marginal desaparece ou indica o efeito oposto mostrado pelas subtabelas. A comparação de duas variáveis com ajuste para uma terceira (o estrato) é feito através do teste de Cochran-Mantel-Haenszel, cuja hipótese alternativa é a de que há associação entre dois fatores testados quando se controla para o número de casos dentro de cada estrato.

A Tabela 8.12 mostra o  $p$ -valor do teste de Cochran-Mantel-Haenszel generalizado aplicado aos dados da Tabela 8.10 e da Tabela 8.11. Como comparação, entre parênteses está o  $p$ -valor do teste exato de Fisher aplicado às tabelas marginais em cada caso.

Tabela 8.12: Teste de Cochran-Mantel-Haenszel generalizado aplicado aos dados da Tabela 8.10 (zona epileptogênica) e da Tabela 8.11 (atividade epileptiforme). O teste de independência é feito entre os grupos listados na segunda coluna e os grupos de picos da HRF. Entre parênteses está o  $p$ -valor do teste exato de Fisher aplicado à tabela marginal. \*  $p < 0,05$

Estratos	Grupo de teste	$p$	
		Zona epileptogênica	Atividade epileptiforme
Sinal BOLD positivo e negativo	não-ELTM, ELTM-NL, ELTM-EMT	0,011* (0,004*)	0,137 (0,072)
Sinal BOLD positivo e negativo	ELTM-NL e ELTM-EMT	0,208 (0,199)	0,226 (0,447)
Sinal BOLD positivo e negativo	não-ELTM e ELTM	0,004* (0,002*)	0,108 (0,030*)
não-ELTM, ELTM-NL, ELTM-EMT	Sinal BOLD positivo e negativo	0,550 (0,379)	0,474 (0,357)
ELTM-NL e ELTM-EMT	Sinal BOLD positivo e negativo	0,645 (0,684)	0,216 (0,314)
não-ELTM e ELTM	Sinal BOLD positivo e negativo	0,564 (0,379)	0,508 (0,357)

A Tabela 8.12 mostra que, no caso da concordância do mapa estatístico com a zona epileptogênica, quando se considera BOLD positivo e negativo como estratos, existe associação entre os grupos de pacientes não-ELTM e ELTM e a posição do pico da HRF, ou seja, esses fatores não são independentes. Essa é a mesma conclusão da Tabela 8.10, mas para BOLD positivo somente. Não se observou relação entre os grupos ELTM-NL e ELTM-EMT e a posição do pico da HRF, nem entre o sinal BOLD e a posição do pico. Neste caso, o teste de Cochran-Mantel-Haenszel resultou em valores de  $p$  semelhantes ao calculados pelo teste exato de Fisher nas tabelas parciais.

Ainda de acordo com a Tabela 8.12, com relação à concordância entre o mapa estatístico e o local da atividade epileptiforme detectada no EEG, nenhuma associação entre os fatores testados foi encontrada através do teste de Cochran-Mantel-Haenszel ( $p < 0,05$ ). Contudo, quando analisada a tabela marginal da soma do sinal BOLD positivo e negativo, foi encontrada uma possível dependência entre os grupos não-ELTM e ELTM e os grupos de picos da HRF. Pela Tabela 8.11, nota-se que isso se deve principalmente ao BOLD negativo.

As contagens da Figura 8.14 E-F estão na Tabela 8.13. Com nível de significância de 0,05, quando se considera o sinal BOLD positivo e negativo simultaneamente, foi encontrada associação para ELTM (devido a ELTM-NL principalmente) entre os grupos concordantes com a zona epileptogênica e os grupos concordantes com a atividade epileptiforme no EEG. Além

disso, ao considerar os grupos de pacientes simultaneamente, também foi encontrada uma relação significativa entre os mesmos grupos, tanto para BOLD positivo quanto para negativo.

Tabela 8.13: Tabela de contingência dos casos da Figura 8.14 E-F. Também é mostrado o  $p$ -valor do teste exato de Fisher de todas as seis subtabelas mostradas e de 12 tabelas marginais (fixando o grupo de pacientes, fixando o sinal BOLD e somando tudo). O teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) foi calculado para os mesmos casos das tabelas marginais. Para melhor clareza, as linhas e colunas com contagem nula tiveram o número zero substituído por um ponto. \*  $p < 0,05$ .

Concordante com zona epileptogênica		Concordante com ativ. epileptiforme no EEG								$p$ Marg. CMH	
		BOLD positivo				BOLD negativo					
		Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total		
não-ELTM	não	1	.	.	1	.	.	.		1,000	----
	Gr. 1	.	.	.	0	.	.	.			
	Gr. 2	0	1	.	1	.	.	.			
	Gr. 3	.	.	.	0	.	.	.			
	Total	1	1	0	2				0		
$p$		1,000				----					
ELTM-NL	não	1	0	2	3	.	0	2	2	$2 \times 10^{-4*}$	0,017*
	Gr. 1	2	0	0	2	.	.	.	0		
	Gr. 2	0	2	0	2	.	2	0	2		
	Gr. 3	0	0	1	1	.	0	2	2		
	Total	3	2	3	8	0	2	4	6		
$p$		0,064				0,200					
ELTM-EMT	não	.	0	1	1	.	0	1	1	1,000	1,000
	Gr. 1	.	.	.	0	.	.	.	0		
	Gr. 2	.	.	.	0	.	.	.	0		
	Gr. 3	.	1	2	3	.	0	2	2		
	Total	0	1	3	4	0	0	3	3		
$p$		1,000				1,000					
$p$		Marg.	CMH	Marg.	CMH						
não-ELTM, ELTM-NL, ELTM-EMT		0,009*	0,083	0,028*	0,082			$8 \times 10^{-6*}$ ----			
ELTM-NL e ELTM-EMT		0,031*	0,092	0,028*	0,082			$4 \times 10^{-5*}$ ----			
não-ELTM e ELTM		0,009*	0,029*	0,028*	----			$8 \times 10^{-6*}$ ----			

Algumas das zonas epileptogênicas na Figura 8.14 são conhecidas com melhor precisão, pois parte dos pacientes passou por cirurgia. A Figura 8.15 mostra os mesmos dados da Figura 8.14 A-B, mas discriminados de acordo com a escala de Engel. Os valores são mostrados em contagens em vez de porcentagem por causa do baixo número de casos. A

mesma separação não pôde ser feita com a atividade epileptiforme devido ao baixo número de contagens.

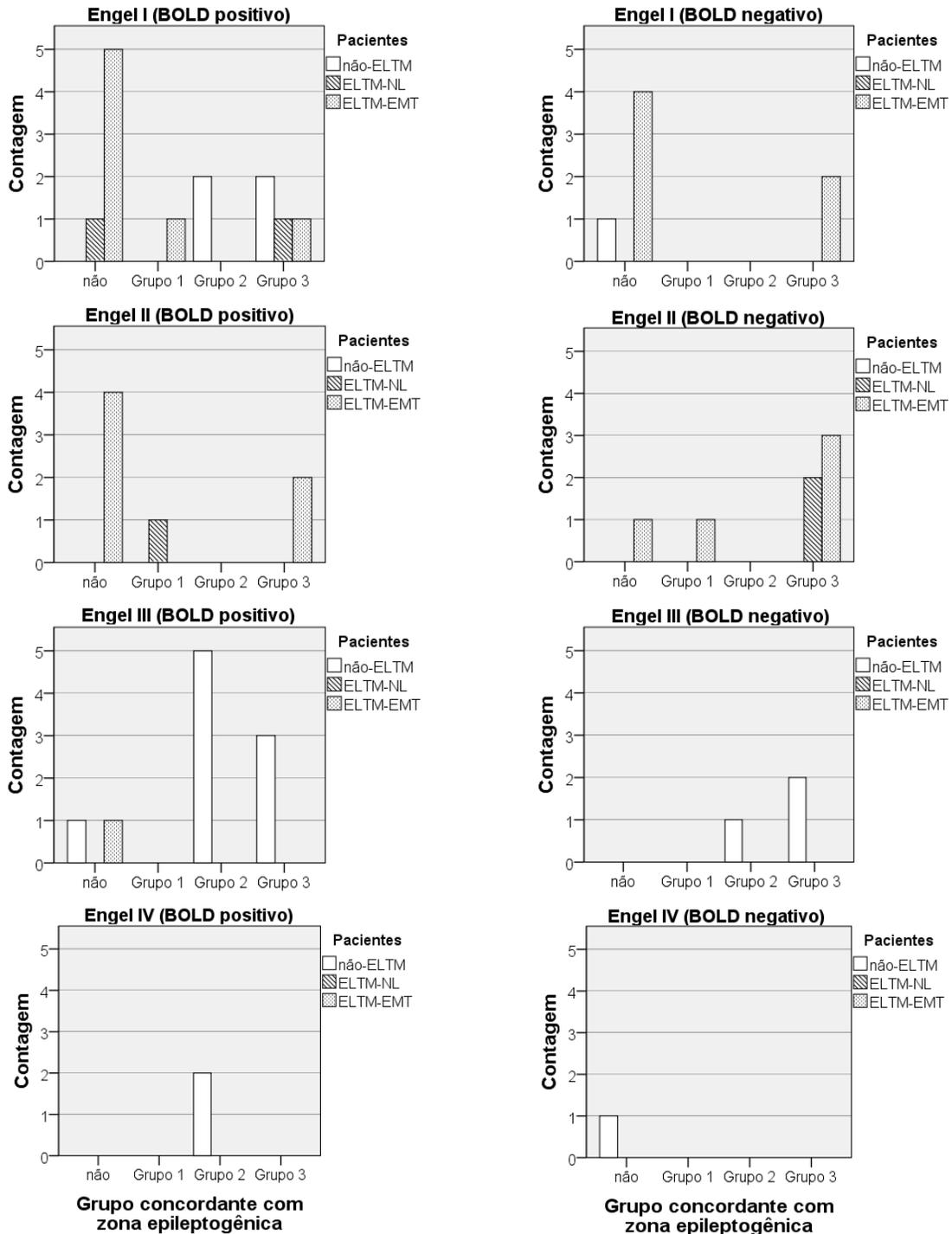


Figura 8.15: Contagem dos casos em que há concordância entre o mapa estatístico e a zona epileptogênica do paciente. Separação de acordo com o grupo de pacientes, a escala de Engel e o sinal BOLD.

Para classes III e IV na escala de Engel, a concordância entre o mapa estatístico e a zona epileptogênica ocorre quase que exclusivamente com o grupo não-ELTM, nos Grupos 2 e 3 de picos da HRF, tanto em BOLD positivo quanto em negativo. Quanto às classes I e II, os dados foram agregados na Tabela 8.14. Foram observados os mesmos resultados que a Tabela 8.10.

Tabela 8.14: Tabela de contingência equivalente à Tabela 8.10, mas com os dados somente dos pacientes das classes I e II na escala de Engel. Teste exato de Fisher para verificar se há associação entre os fatores testados. \*  $p < 0,05$

	BOLD positivo					BOLD negativo					$p^d$
	não	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	não	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Total	
não-ELTM	0	0	2	2	4/67	1	0	0	0	1/67	0,200
ELTM-NL	1	1	0	1	3/29	0	0	0	2	2/29	1,000
ELTM-EMT	9	1	0	3	13/23	5	1	0	5	11/23	0,581
$p$	0,014 <sup>a*</sup>		0,019 <sup>b*</sup>		0,304 <sup>c</sup>	0,500 <sup>a</sup>		0,577 <sup>b</sup>		0,551 <sup>c</sup>	

Teste de associação entre os grupos de picos da HRF e:

<sup>a</sup> grupos de pacientes não-ELTM e ELTM

<sup>b</sup> grupos de pacientes não-ELTM, ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>c</sup> grupos de pacientes ELTM-NL e ELTM-EMT

<sup>d</sup> BOLD positivo e negativo

As contagens exibidas na Tabela 8.14 foram convertidas em porcentagem na Figura 8.16. Como os grupos não-ELTM e ELTM-NL tiveram uma baixa contagem, a confiabilidade em suas porcentagens é baixa. Já o grupo ELTM-EMT apresentou resultados semelhantes entre BOLD positivo e negativo; para BOLD positivo, houve mais casos de áreas longe da zona epileptogênica do que no Grupo 3 (para BOLD negativo, a porcentagem foi a mesma).

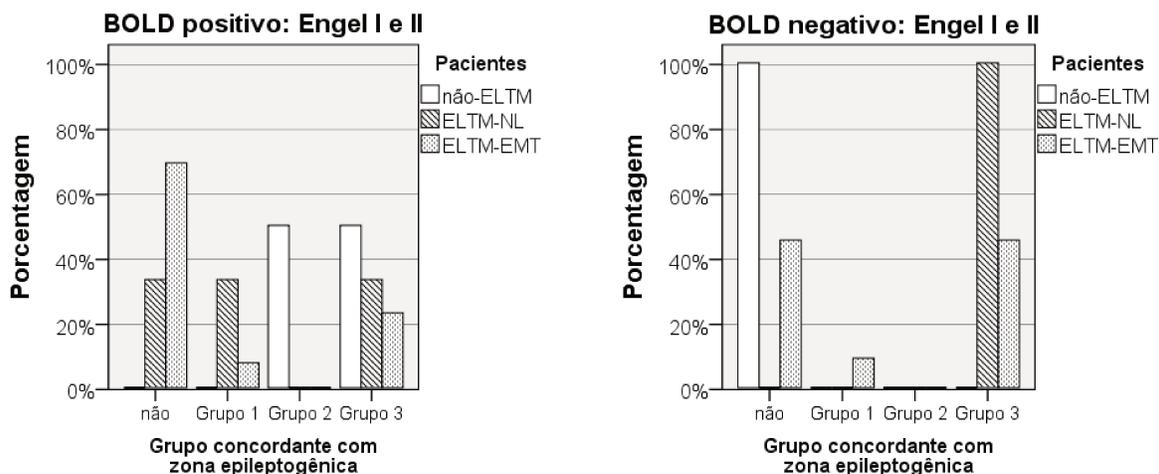


Figura 8.16: Porcentagem das contagens mostradas na Tabela 8.14. Nas figuras a soma é 100% para o mesmo grupo de pacientes.

A Tabela 8.15 mostra o teste exato de Fisher aplicado às tabelas marginais e o teste de Cochran-Mantel-Haenszel generalizado, ambos considerando como fator de estratificação ora o sinal BOLD, ora os grupos de pacientes. Assim como quando todas as condições foram analisadas (Tabela 8.10 e Tabela 8.12), também foi encontrada associação significativa entre os grupos de pacientes (não-ELTM e ELTM) e as posições dos picos da HRF concordantes com a zona epileptogênica, especialmente por causa do sinal BOLD positivo.

Tabela 8.15: Teste de Cochran-Mantel-Haenszel generalizado aplicado aos dados da Tabela 8.14. O teste de independência é feito entre os grupos listados na segunda coluna e os grupos de picos da HRF. Entre parênteses está o  $p$ -valor do teste exato de Fisher aplicado à tabela marginal. \*  $p < 0,05$

<b>Estratos</b>	<b>Grupo de teste</b>	<b><math>p</math></b>
Sinal BOLD positivo e negativo	não-ELTM, ELTM-NL, ELTM-EMT	0,064 (0,048*)
Sinal BOLD positivo e negativo	ELTM-NL e ELTM-EMT	0,272 (0,245)
Sinal BOLD positivo e negativo	não-ELTM e ELTM	0,026* (0,026*)
não-ELTM, ELTM-NL, ELTM-EMT	Sinal BOLD positivo e negativo	0,611 (0,584)
ELTM-NL e ELTM-EMT	Sinal BOLD positivo e negativo	0,268 (0,368)
não-ELTM e ELTM	Sinal BOLD positivo e negativo	0,629 (0,584)

### **Rede neural em estado padrão (DMN)**

Uma característica não procurada, porém relativamente recorrente, foi o aparecimento da DMN relacionado com a atividade epileptiforme (Tabela 8.16). Em todos os casos, a DMN foi identificada no mapa estatístico de BOLD negativo, no Grupo 3 dos picos da HRF, exceto uma ocorrência da DMN no Grupo 3 do mapa BOLD positivo (paciente do grupo ELTM-EMT). Alguns exemplos são mostrados na Figura 8.19 (figura superior e inferior), Figura 8.20 (figura inferior), Figura 8.21 (figura inferior) e Figura 8.23 (figura superior e inferior). Um caso peculiar é mostrado na Figura 8.23 (figura superior), em que a maior parte da DMN aparece com BOLD negativo, mas a região têmporo-parietal direita apresenta BOLD positivo. O evento OLFbil, que deu origem a essa ativação, é um fenômeno de característica incerta, porque é uma onda que se destaca do ritmo de base, mas também pode ser encontrado em pessoas sem epilepsia. Por esta razão, em todas as análises essa condição foi descartada e entrou nas contagens apenas da Tabela 8.16 e da Figura 8.17.

Tabela 8.16: Tabela de contingência do aparecimento da DMN.

Pacientes	DMN	Sem DMN
não-ELTM	3	27
ELTM-NL	5	17
ELTM-EMT	7	11
ELTM	12	28

A DMN ocorre com mais frequência para os pacientes do grupo ELTM do que para os do grupo não-ELTM (teste de Fisher unicaudal,  $p = 0,040$ ) por causa principalmente do subgrupo ELTM-EMT (teste de Fisher unicaudal,  $p = 0,023$ ). Com base nas contagens da Tabela 8.16, foi feita a Figura 8.17, onde é possível ver a diferença entre a ocorrência da DMN no grupo não-ELTM e nos grupos ELTM-NL e ELTM-EMT.

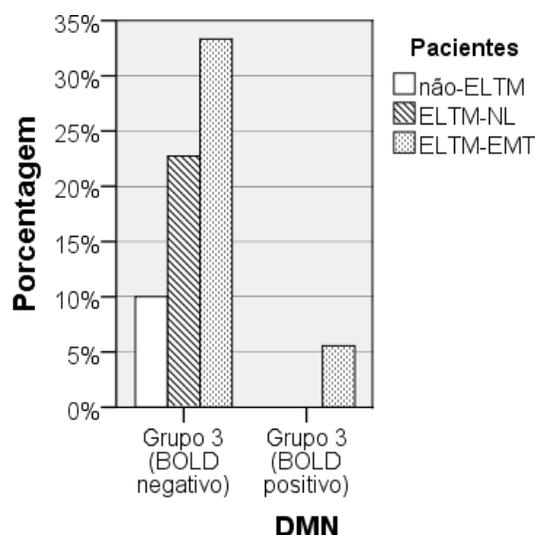


Figura 8.17: Porcentagem de ocorrência da DMN com relação ao número total de condições para cada grupo.

## 8.7 Alguns mapas estatísticos selecionados

Ao utilizar 3 grupos de posição do pico da HRF em vez de todas as 10 posições, o número de figuras é reduzido de  $69 \times 10 = 690$  para  $69 \times 3 = 207$ , que ainda é uma quantidade proibitiva para ser apresentada aqui. Por isso, serão mostradas apenas algumas imagens selecionadas. Foram escolhidos oito pacientes diferentes em um total de 14 marcações (Tabela

8.17). Quatro pacientes pertencem ao grupo ELTM (dois do subgrupo ELTM-NL e dois do subgrupo ELTM-EMT) e quatro, ao grupo não-ELTM (três com EET criptogênica e um com *epilepsia partialis continua*). Para comparar os pacientes do grupo ELTM entre si, foram escolhidos pacientes com a mesma localização provável da zona epileptogênica. Com relação ao tipo de evento, a preferência foi por pacientes com marcações de artefatos no EEG e que tivessem marcações do mesmo tipo (OATD e OATE).

Tabela 8.17: Pacientes selecionados cujos mapas estatísticos são mostrados na Figura 8.18 até a Figura 8.24

Paciente	Diagnóstico	Etiologia	Localização da zona epileptogênica	Evento
59P	ELTM	criptogênica	TE	Movimento, Artefato, OATD, OATE
53P	ELTM	criptogênica	TE	OATD, OATE
43P	ELTM	EMT	TE	OATE
60P	ELTM	EMT	TE	OATE
56P	EET	criptogênica	desconhecida	Artefato, OATE
52P	EET	criptogênica	desconhecida	OLFbil, OLFbilRit
32P	EET	criptogênica	FD	OAFD
55P	<i>Epilepsia partialis continua</i>	criptogênica	FTD	OATD

Na Figura 8.18 até a Figura 8.24 mostradas a seguir, a identificação à esquerda dá o número do paciente, o grupo a que pertence, o tipo de marcação no EEG e o número de eventos marcados no EEG. As identificações nas colunas designam a qual grupo de posições do pico da HRF pertence cada mapa estatístico. Esses mapas são uma sobreposição do valor da estatística T acima do limiar sobre a imagem anatômica do mesmo indivíduo; o lado esquerdo das figuras é o lado esquerdo do paciente. A última coluna das figuras a seguir contém os gráficos do valor máximo da estatística T e sua soma em função da posição do pico, tanto para BOLD positivo quanto para BOLD negativo.

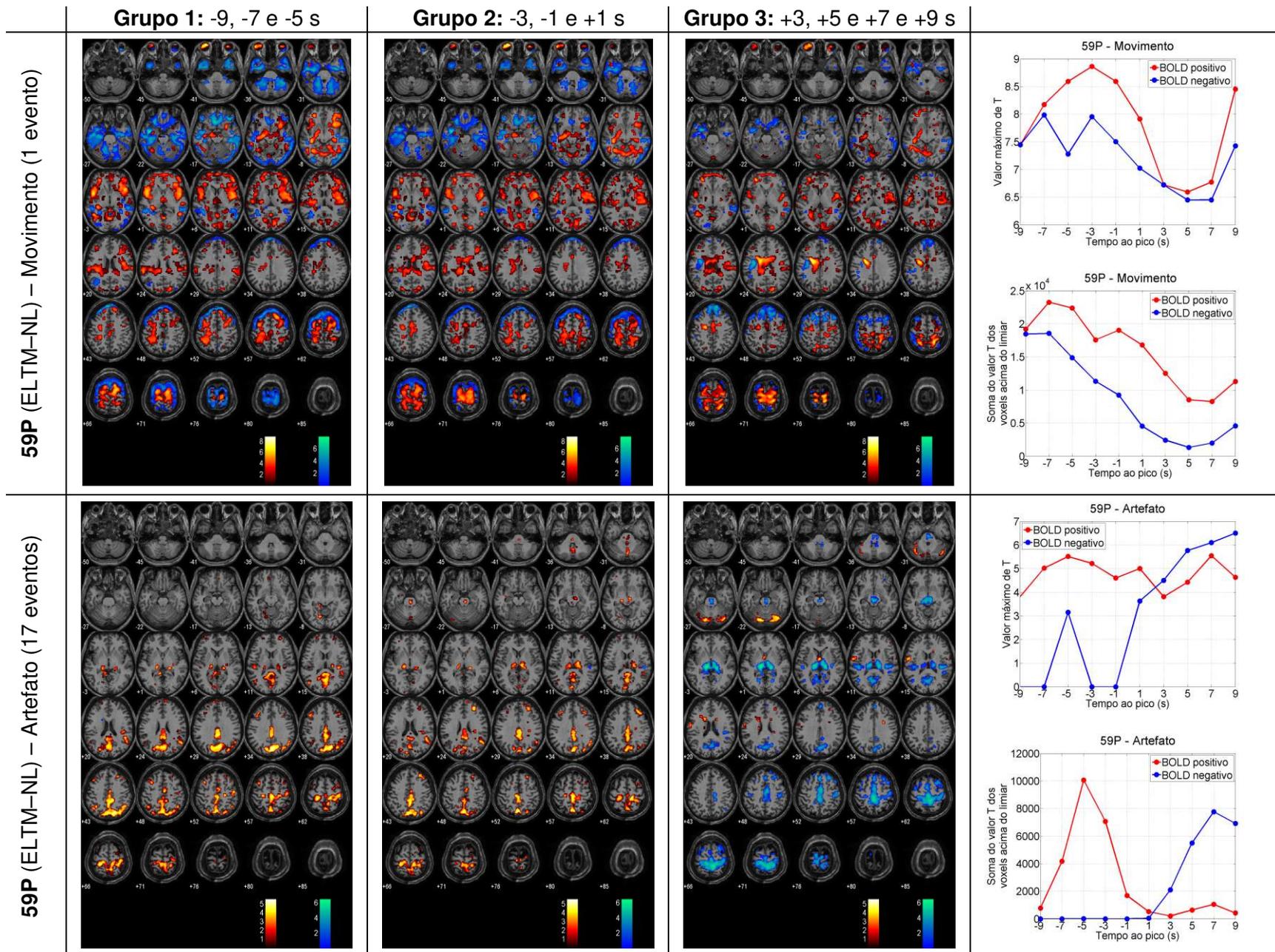


Figura 8.18: Dois tipos de artefatos do paciente 59P (ELTM-NL; localização provável da zona epileptogênica: lobo temporal esquerdo). A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

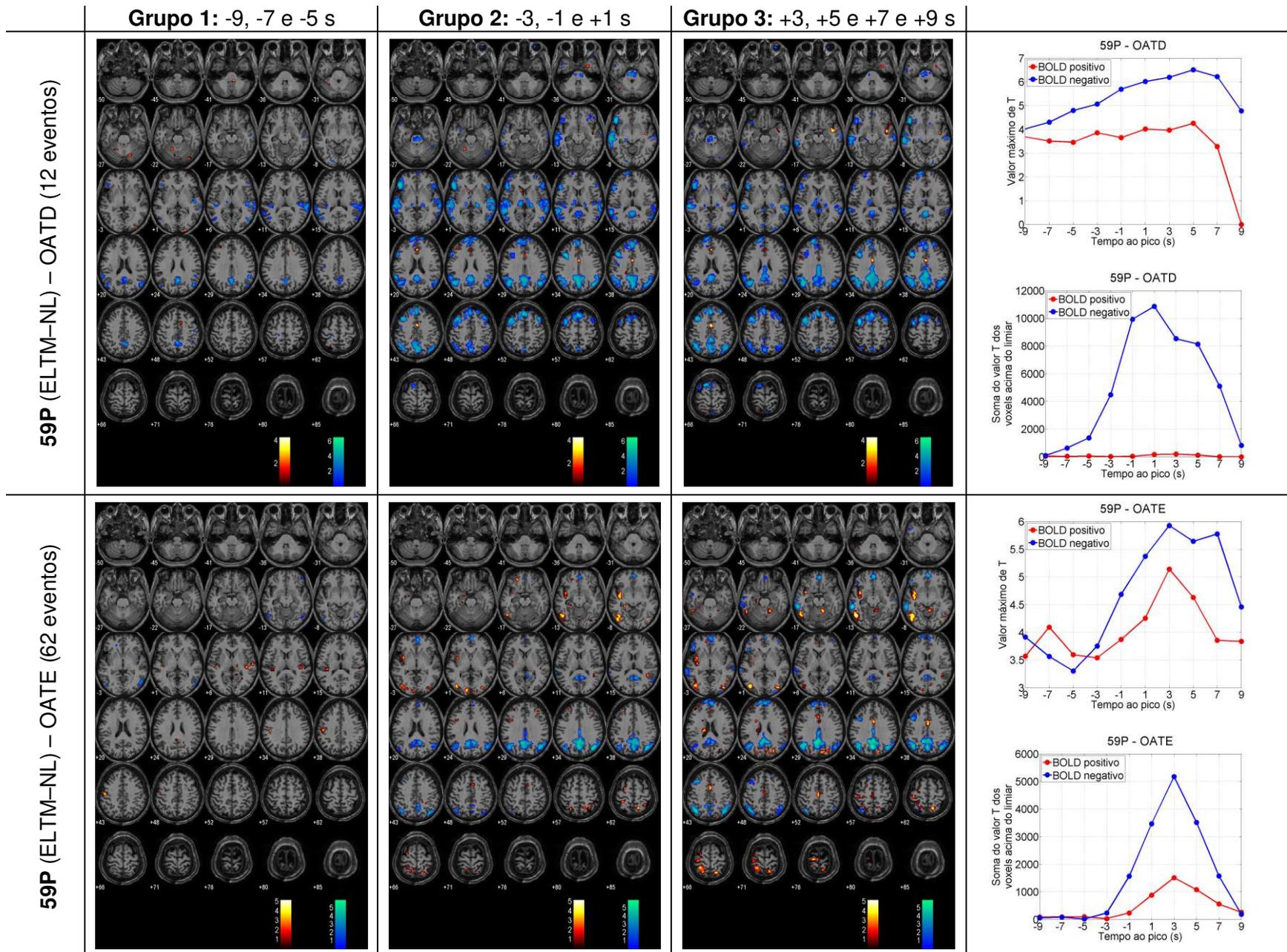


Figura 8.19: Duas condições epileptiformes no EEG do paciente 59P. A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

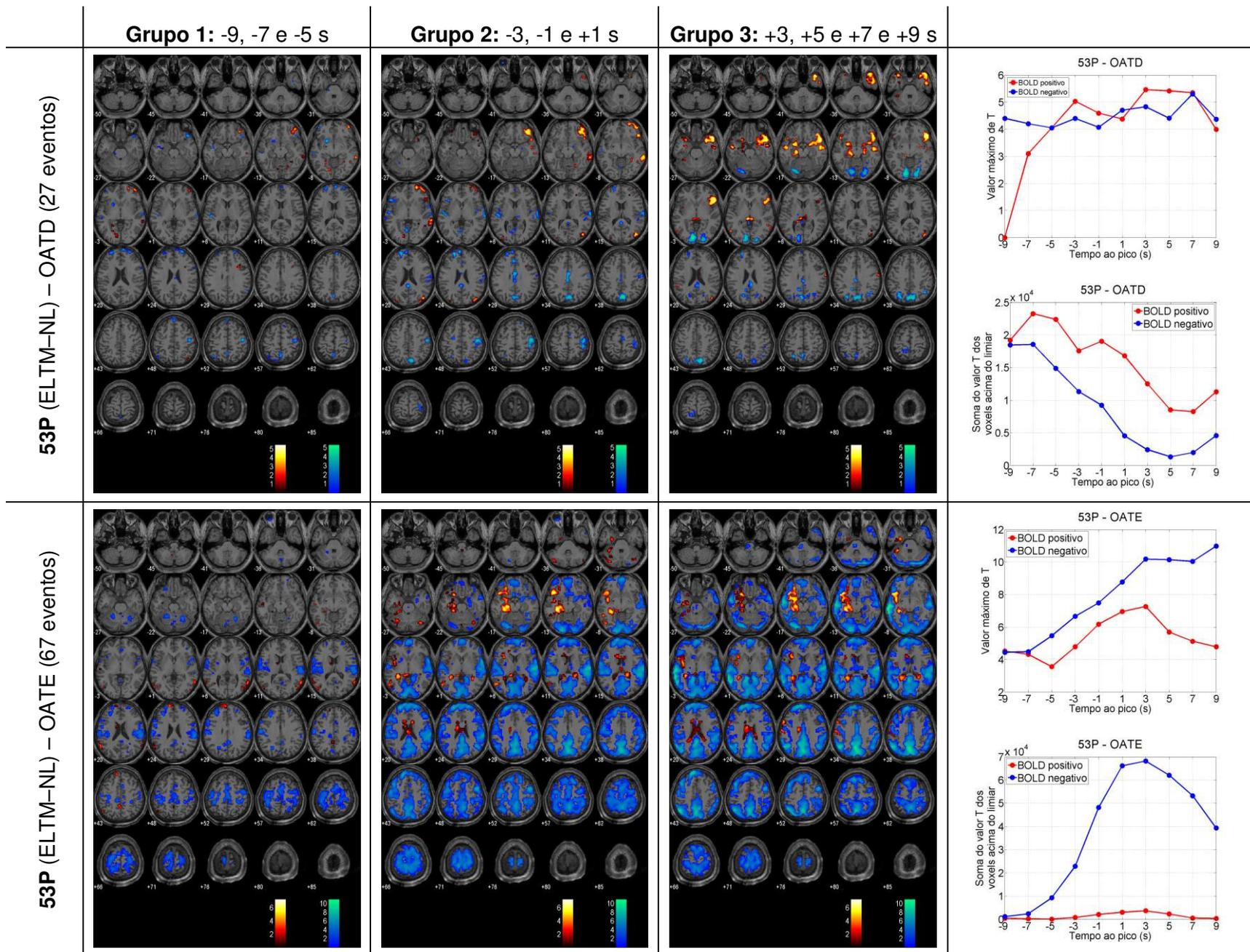


Figura 8.20: Duas condições epileptiformes no EEG do paciente 53P (ELTM-NL; localização provável da zona epileptogênica: lobo temporal esquerdo). A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

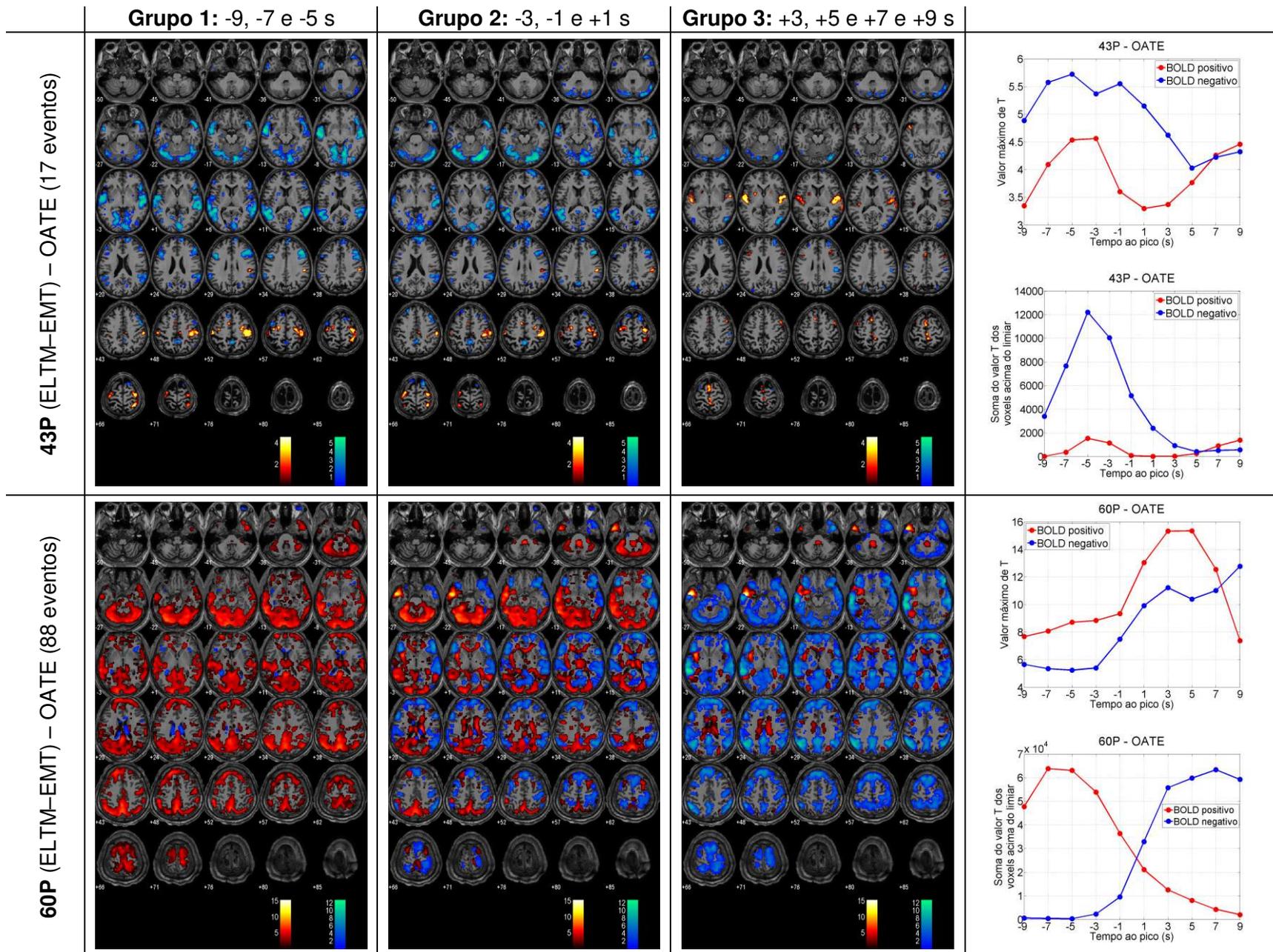


Figura 8.21: Condições OATE dos pacientes 43P e 60P (ambos ELTM-EMT, com localização provável da zona epileptogênica no lobo temporal esquerdo). A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

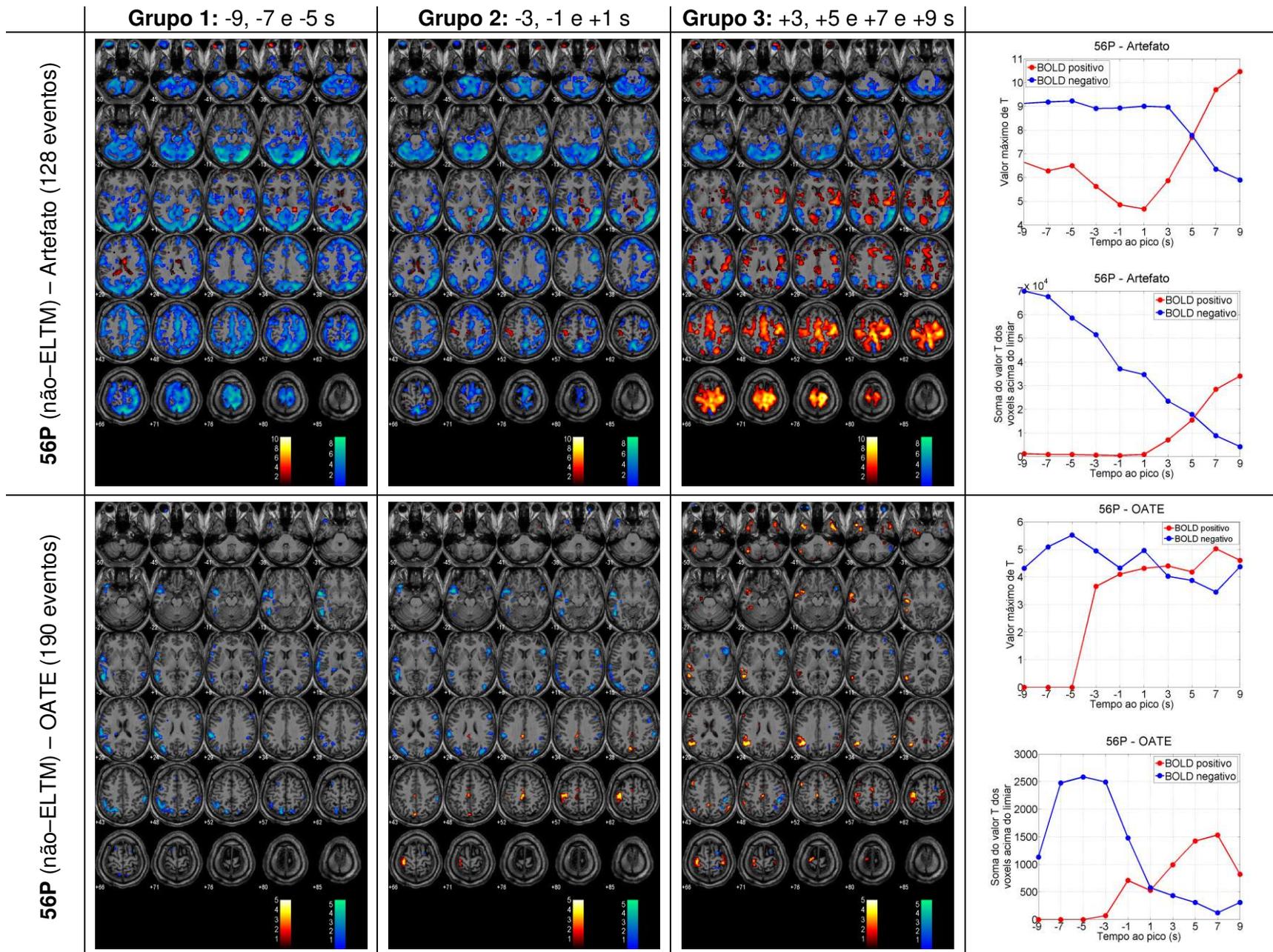


Figura 8.22: Duas condições identificadas no EEG do paciente 56P (EET criptogênica; zona epileptogênica desconhecida). A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

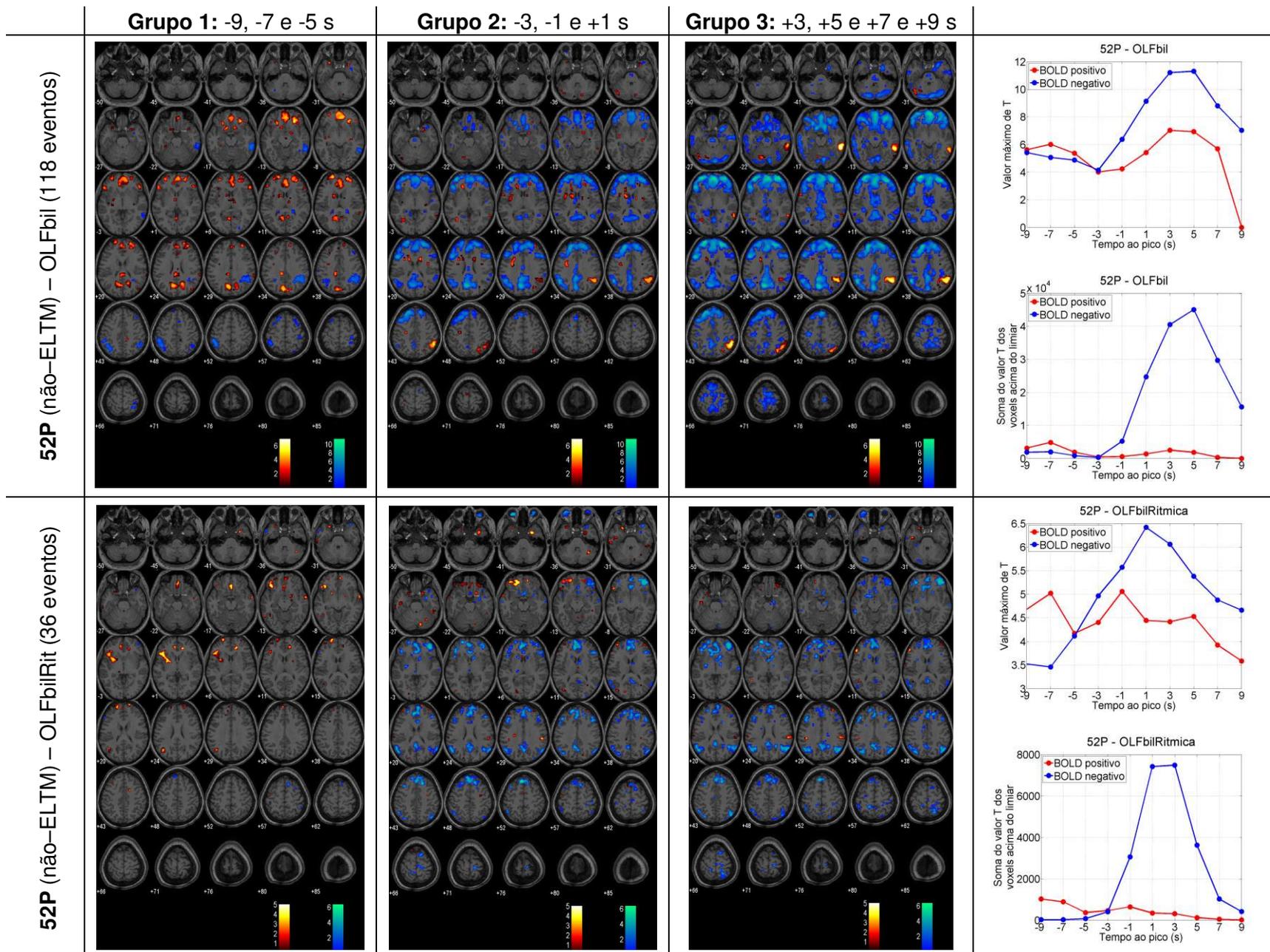


Figura 8.23: Duas condições marcadas no EEG do paciente 52P (EET criptogênica; zona epileptogênica desconhecida): OLFbil (onda lenta frontal bilateral) e OLFbilRit (OLFbil rítmica). A explicação sobre cada elemento da figura está no texto.

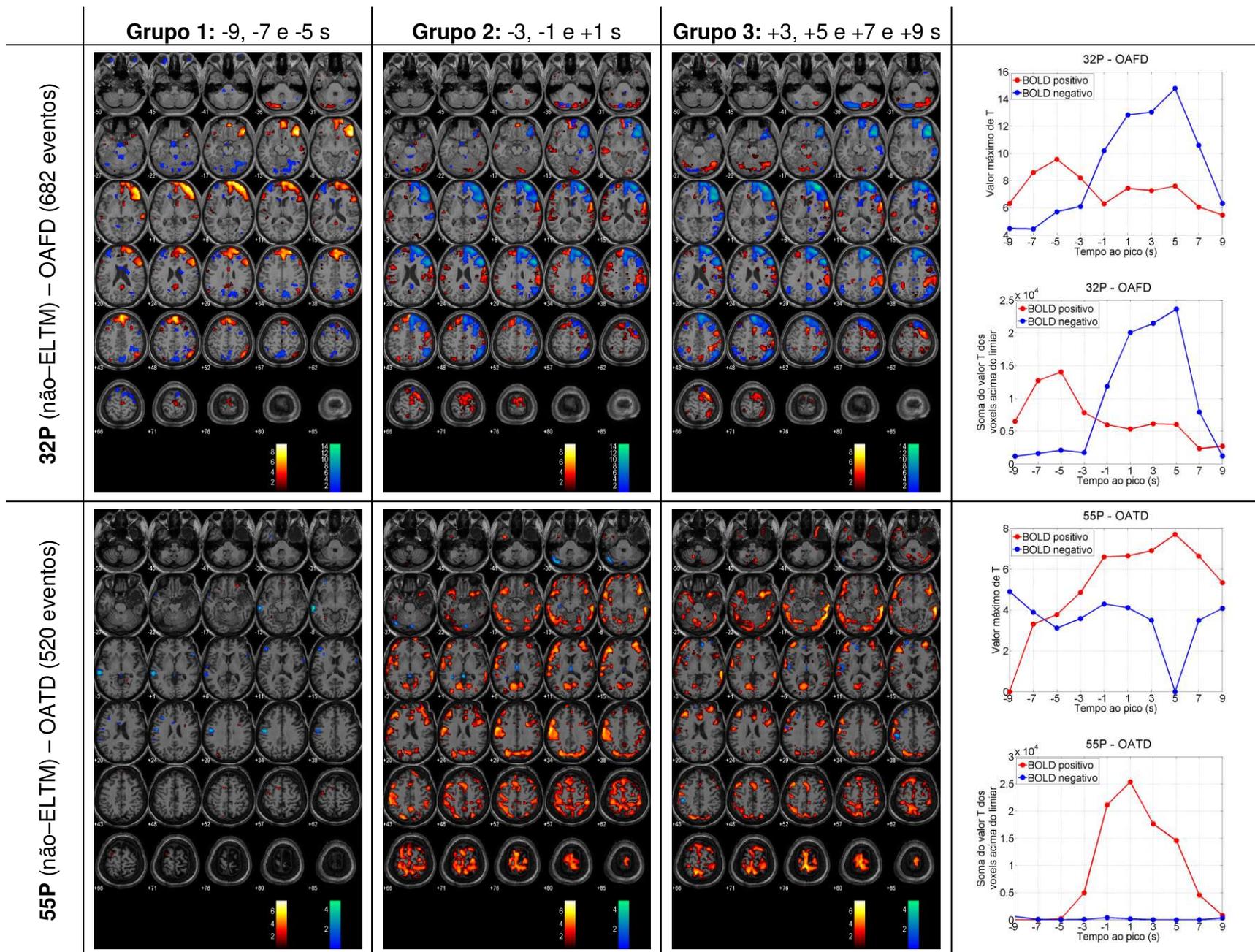


Figura 8.24: Onda aguda frontal direita (OAFD) do paciente 32P (EET criptogênica; localização provável da zona epileptogênica: lobo frontal direito), e OATD do paciente 55P (*epilepsia partialis continua*; zona epileptogênica na região fronto-temporal direita).

Nas condições referentes a artefatos, os mapas estatísticos possuem áreas com BOLD positivo e negativo significantes em regiões simétricas, nos ventrículos, base e topo do cérebro, bordas, cerebelo e regiões mediais.

Os pacientes 59P e 53P possuem o mesmo tipo de epilepsia (ELTM-NL) e a mesma localização suspeita para a zona epileptogênica (lobo temporal esquerdo) e apresentaram os mesmos tipos de AE interictal (OATD e OATE). Os mapas estatísticos foram semelhantes, porém a quantidade de *voxels* afetados diferiu bastante. Com relação à OATD, o paciente 59P apresentou BOLD negativo na DMN e na região temporal esquerda (Grupo 2 de picos da HRF), e BOLD positivo no lobo temporal direito e cíngulo anterior (Grupo 3). Para o paciente 53P, OATD gerou resposta BOLD positiva quase que exclusivamente do lado direito, afetando primeiramente o lobo frontal (Grupo 2 de picos da HRF) e depois (Grupo 3) o lobo temporal; pode-se identificar BOLD negativo no cíngulo posterior, região fronto-parietal superior e lateral direita, e em poucos *voxels* no lobo temporal esquerdo (Grupo 2), e no lobo occipital (Grupo 3). Quando os eventos são OATE, ocorreu BOLD positivo e negativo no lobo temporal esquerdo no Grupo 3 e BOLD negativo nas regiões da DMN.

Para os pacientes 60P e 43P (ELTM-EMT e localização provável da zona epileptogênica no lobo temporal esquerdo), a atividade marcada no EEG foi OATE. Os mapas estatísticos do paciente 60P contêm BOLD positivo e negativo no lobo temporal esquerdo (no Grupo 3), BOLD negativo na DMN (no Grupo 3), além de várias regiões que foram desconsideradas por serem classificadas como artefatos. O paciente 43P apresentou BOLD negativo (no Grupo 1) e positivo (no Grupo 3) em ambos os lobos temporais, e BOLD positivo (no Grupo 1) na região fronto-parietal superior e lateral direita.

O paciente 56P (EET criptogênica) também apresentou OATE. Observou-se BOLD negativo no lobo temporal esquerdo (Grupo 1) e positivo nas regiões fronto-parietal superior e lateral esquerda (Grupo 2) e têmporo-parietal lateral esquerda (Grupo 3).

Foram identificados dois tipos de marcação para o paciente 52P (EET criptogênica), mas apenas OLFbilRit é epileptiforme. Para este tipo de evento, o mapa estatístico mostrou BOLD positivo no lobo frontal esquerdo (Grupos 1 e 2) e negativo nas áreas da DMN (Grupo 3). A condição OLFbil também causou BOLD negativo nas regiões da DMN no Grupo 3, porém parte dela (córtex têmporo-parietal lateral direito) apresentou BOLD positivo, bem como a porção inferior e lateral do lobo temporal direito.

O paciente 32P (EET criptogênica com localização provável da zona epileptogênica no lobo frontal direito) apresentou OAFD, gerando BOLD positivo (Grupo 1) e negativo (Grupo 3) na região frontal direita. A condição OATD do paciente 55P (*epilepsia partialis continua*, com

zona epileptogênica na região fronto-temporal direita) gerou mapas estatísticos com BOLD negativo na região temporal (Grupo 1) e BOLD positivo em diversas áreas pelo cérebro todo, mas é possível que grande parte seja referente a artefatos, exceto, por exemplo, a região temporal esquerda.

# Capítulo 9

## Discussão

Este trabalho se baseou em medidas simultâneas de EEG e RMf com o objetivo de estudar os correlatos hemodinâmicos associados à AE em pacientes com epilepsia. Com este fim, foi criada uma metodologia para a aquisição e a análise de dados, incluindo o programa SAfE, baseado em SPM8. Os exames foram feitos em pacientes com epilepsia de várias etiologias, e eles foram separados nos grupos ELTM (subdividido em ELTM-EMT e ELTM-NL) e não-ELTM, distribuídos de modo semelhante de acordo com gênero e idade.

Cada tipo de AE identificada no EEG recebeu um nome específico, como OATE, OATD, OL, COAOL. Foi observado somente um tipo em alguns pacientes (como OATE para o paciente 05P, ou COAL para o paciente 17P), e mais de um tipo em outros (como OATD e OATE para o paciente 24P). No âmbito do GLM, para cada paciente, todo tipo de AE diferente marcada no EEG era considerado uma condição (uma coluna diferente na matriz de desenho). Cada uma dessas condições resultou em um mapa estatístico. Como se utilizaram 10 posições diferentes para o pico da HRF, o número total de mapas foi decuplicado.

### 9.1 SAfE: análise automatizada

Embora a qualidade da instrumentação seja extremamente importante em estudos de EEG-RMf, não podem ser negligenciados os aspectos práticos da análise conjunta de ambas as técnicas. As tarefas de ler o EEG, marcar os eventos e exportá-los para o programa de RMf

devem ser feitas de modo simples, confiável e preciso. A leitura do EEG depende da experiência e capacidade do profissional, e o restante, do procedimento utilizado.

Ao se realizar manualmente a análise dos dados de EEG-RMf, a chance de ocorrer algum erro aumenta com o número de indivíduos, sessões e condições. Por isso, foi escrito um conjunto de *scripts* que permite a utilização do programa BrainVision Analyzer para leitura do EEG, marcação dos eventos e exportação de seus instantes e durações. Esses dados são transferidos para planilhas em MS Excel, que favorece uma visualização condensada de todas as condições marcadas separadas por sessões. Isso permite facilmente fazer alterações nos nomes das condições, instantes e durações. Aconselha-se, contudo, manter a planilha com os dados exatamente como foram marcados no EEG e criar no mesmo arquivo novas planilhas com as alterações. Portanto, um único arquivo pode conter informações do EEG de vários pacientes e as modificações feitas para cada um.

Em seguida, executa-se o programa no Matlab (via interface gráfica ou linha de comando). Nele devem ser escolhidas as opções para a análise de RMf quanto ao pré-processamento, desenho experimental e resultados, para um número arbitrário de planilhas em MS Excel. Os parâmetros escolhidos podem ser salvos para que todo o procedimento seja reproduzível.

O nome do programa (SAfE, *Straightforward Analysis of fMRI and EEG-fMRI*) foi escolhido exatamente com a intenção de mostrar que é um programa seguro e que faz uma análise direta, pois requer pouca interação, quase tudo é realizado automaticamente e os parâmetros utilizados são registrados em arquivos auxiliares. SAfE facilita a geração dos mapas funcionais a partir dos dados de RMf a tal ponto que até mesmo uma pessoa com pouca prática na análise de RMf pode utilizar essa interface com facilidade.

## 9.2 Qualidade dos dados

Várias etapas de pós-processamento com objetivo de limpar os dados (como fazer médias ou aplicar filtros) podem até ser consideradas essenciais, mas são incapazes de transformar dados ruins em bons. É sempre melhor eliminar a fonte do ruído do que removê-lo no pós-processamento, especialmente em dados consistentemente ruidosos ou com artefatos sistemáticos. Esse raciocínio vale de forma geral no sentido de que pode ser mais interessante possuir menos dados de boa qualidade do que muitos dados ruidosos. (Luck, 2005)

Antes da análise, foram aplicadas ferramentas de controle de qualidade nos dados de EEG e RMf separadamente. Dos 60 exames de EEG realizados adequadamente, 4 (6,7%)

foram descartados devido a artefatos e 3 (5,0%) devido à ausência de AE observada; quanto à RMf, 2 (3,3%) exames foram descartados por excesso de movimento. Uma triagem adicional dos exames foi feita com base em hipóteses prévias, como mostra a seção 9.3.

### 9.3 Seleção dos mapas estatísticos

A metodologia aplicada resultou em um número alto de mapas estatísticos (1190 no total, vindos de 119 condições), que precisaram ser criteriosamente selecionados. Optou-se por utilizar um limiar estatístico não muito restritivo ( $p < 0,001$  não corrigido para múltiplas comparações, sem limite inferior para o tamanho dos *clusters*) e combinar com informações conhecidas *a priori*. Essa abordagem foi inspirada na regra de Bayes, em que a observação de uma evidência (neste caso, o mapa estatístico) é utilizada para atualizar um conhecimento prévio (a hipótese sobre os mapas de ativação), ou mais formalmente:

$$P(H | E) = \frac{P(H)P(E | H)}{P(E)},$$

onde  $P(H|E)$  é a probabilidade *a posteriori* da hipótese  $H$  dada a evidência  $E$ ,  $P(H)$  é a probabilidade *a priori* da hipótese  $H$ ,  $P(E|H)$  é a probabilidade da evidência  $E$  dado que a hipótese  $H$  é verdadeira, e  $P(E)$  é a probabilidade *a priori* da evidência  $E$  (pode ser considerado somente como um fator de normalização). (Simpkins & Simpkins, 2013)

Esse modelo foi aplicado de forma implícita na análise dos mapas estatísticos. No conjunto de hipóteses utilizadas, está o fato de que se espera observar algumas regiões nos mapas de ativação apropriados (como regiões da DMN e áreas próximas da localização provável da zona epileptogênica), enquanto que outras áreas são consideradas indicativas de ruído (como ventrículos, olhos e bordas) (Vulliemoz et al., 2010).

Outra suposição é de que as alterações hemodinâmicas ocorrem em uma faixa de aproximadamente 9 s antes a 9 s depois da marcação no EEG, e, para cada tipo de marcação, todo evento identificado no EEG causa um sinal BOLD com a mesma latência. Por exemplo, todo evento OATE de um paciente terá sinal BOLD de mesma latência; para outro paciente, o valor pode ser diferente, mas será constante. Com isso, ao variar progressivamente a posição do pico da HRF de -9 s a 9 s (com relação à marcação no EEG), haverá uma aproximação cada vez melhor da latência correta para aquele tipo de evento e depois um afastamento, como ilustra a Figura 9.1.

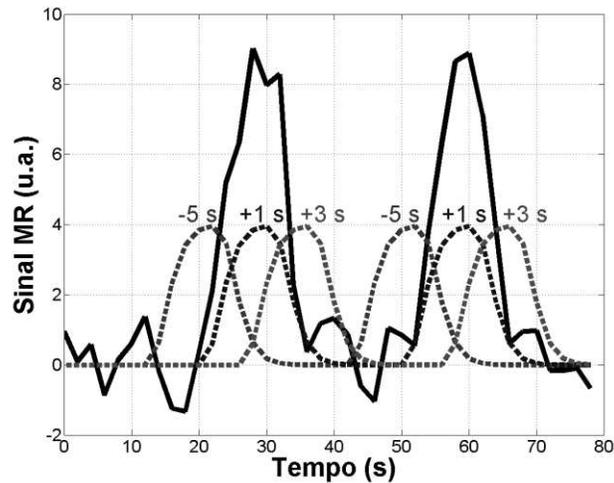


Figura 9.1: Linha contínua: sinal simulado com dois blocos de ativação de 10 s cada, e atraso de +1 s em relação à marcação no EEG. Linhas tracejadas (sua amplitude foi reduzida para melhor clareza): três posições do pico da HRF. O pico de +1 s é o que melhor se ajusta ao sinal simulado; os outros picos resultariam em uma qualidade de ajuste inferior, mas semelhante entre si.

A primeira atualização *a posteriori* da hipótese  $H$  foi o estabelecimento de um limite inferior para o valor máximo da soma da estatística  $T$  de cada condição (é o máximo global dentre os dez mapas estatísticos para cada condição). Esse valor foi escolhido com base em alguns mapas descartados e aceitos. Isso significa que mapas que contenham poucos *voxels* acima do limiar e/ou que possuam no geral *voxels* com valor  $T$  baixo terão mais chance de serem descartados. O limite inferior não foi utilizado como um limiar rígido, mas sim como um indicativo da qualidade do mapa estatístico.

Após fazer uma ponderação entre o conhecimento prévio e os mapas estatísticos observados (como em uma abordagem bayesiana), das 119 condições identificadas em todos os pacientes, foram mantidas 67 (56,3%) com BOLD positivo e 44 (37,0%) com BOLD negativo, com uma predominância para o grupo ELTM. Esses valores são compatíveis com a literatura, em que se observa sinal BOLD relacionado com a AE em 30-60% dos exames de EEG-RMf em pacientes com epilepsia focal, em sessões de 20 a 60 min (Grouiller et al., 2011). Das condições selecionadas, 36% (25/69) apresentaram somente BOLD positivo, 3% (2/69) somente BOLD negativo, e 61% (42/69) tanto BOLD positivo quanto negativo.

## 9.4 Posição escolhida para o pico da HRF

Nas medidas simultâneas de EEG e RMf, nem sempre ambas as técnicas medem alterações concomitantes no sinal (Figura 9.2-B). Pode haver um atraso de uma medida em relação à outra (Figura 9.2-A e C) ou até a ausência da mudança no sinal de uma delas (Jacobs et al., 2009).

O objetivo deste trabalho não foi estudar o estado de repouso (*resting state*) do cérebro, mas sim investigar os correlatos hemodinâmicos associados com a AE. O termo *resting state* costuma se referir à atividade cerebral endógena que ocorre espontaneamente, ou seja, não é induzida de forma intencional nem externamente ou voluntariamente pelo indivíduo. Com a análise de RMf informada pelo EEG, não existe a possibilidade de ser detectada variação no sinal BOLD sem alteração correspondente no EEG, uma vez que uma das entradas do GLM são exatamente as marcações no EEG.

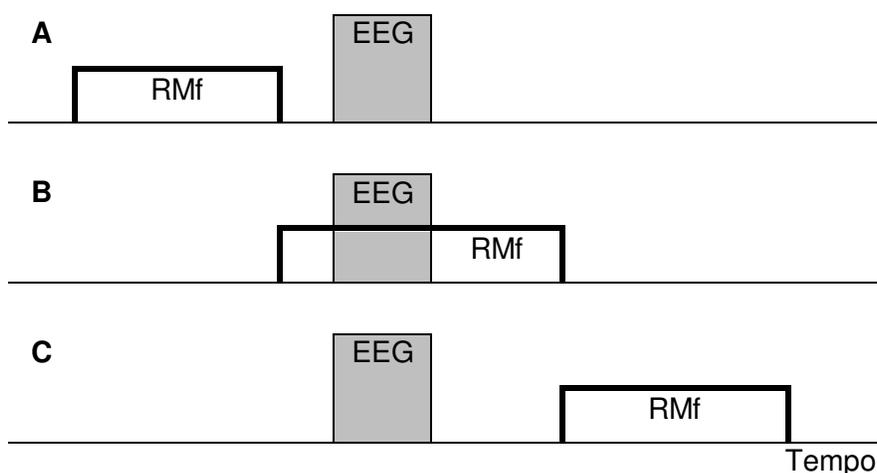


Figura 9.2: Três possíveis situações para as medidas simultâneas de EEG e RMf: sinal de RMf (positivo ou negativo) ocorrendo antes (A), durante (B) e depois (C) da medida feita pelo EEG. É possível também que aconteça uma combinação, como a união de (A) e (B), em que haveria alteração do sinal detectado pela RMf antes e depois do sinal medido pelo EEG, mas não simultaneamente.

Contudo, a não simultaneidade nas alterações dos sinais pode ser vista de outra forma. Por exemplo, pode-se interpretar a Figura 9.2-A não só como um atraso do EEG em relação à RMf (ou, equivalentemente, antecipação da RMf em relação ao EEG), mas também como a ausência de sinal de EEG detectável antecedendo a RMf ou concomitante com ela. Assim, nessa situação, as alterações nos disparos neuronais poderiam ter ocorrido durante ou até antes das alterações hemodinâmicas, porém o sinal seria detectado mais tarde, quando, por exemplo, um número maior de neurônios estivesse sincronizado ou os neurônios

sincronizados estivessem em uma posição mais favorável (mais superficial ou com uma orientação dos dipolos mais propícia).

A Figura 9.2-C mostra uma situação análoga, em que ocorre um atraso do sinal de RMf com relação ao EEG (ou, equivalentemente, antecipação do EEG em relação à RMf). Pode-se pensar também que as alterações hemodinâmicas se iniciaram antes, e o sinal só pôde ser detectado depois, devido, por exemplo, a um recrutamento de capilares de uma área maior.

Enfim, a falta de sincronia entre os sinais de EEG e de RMf mostrada na Figura 9.2 pode ser o resultado de um descompasso entre os geradores dos sinais elétrico e hemodinâmico ou entre a capacidade de detectar esses sinais, principalmente devido à baixa relação sinal-ruído. É possível ainda que os sinais de EEG e RMf advenham de regiões diferentes devido à propagação da atividade neuronal; como a resposta vascular é mais lenta, o sinal BOLD pode ser detectado na região de início da atividade elétrica enquanto que esta é detectada pelo EEG na região de propagação.

As HRFs mais utilizadas na literatura, tanto em situações patológicas quanto em indivíduos saudáveis, assumem que as alterações hemodinâmicas ocorrem após o início da atividade elétrica (Figura 9.2-C), com uma latência de aproximadamente 5 s (Lu et al., 2006). Nos estudos de EEG-RMf, tradicionalmente se aplica a análise de RMf informada pelo EEG (Mulert & Lemieux, 2010). Por isso, em comparação com a abordagem tradicional, a Figura 9.2-A e a Figura 9.2-B refletiriam a antecipação do sinal BOLD com relação ao EEG e a ausência da resposta BOLD esperada após alguns segundos.

Esse raciocínio se justifica, porque se assume que o sinal BOLD está correlacionado apenas com a atividade elétrica neuronal (Logothetis et al., 2001) e não com outros fenômenos como “roubo vascular” (Shmuel et al., 2006). Mesmo em epilepsia, observou-se que o acoplamento neurovascular-metabólico possivelmente se mantém (Stefanovic et al., 2005). Desse modo, como o EEG é uma medida da atividade elétrica neuronal, as alterações hemodinâmicas, mais lentas, estariam sempre associadas a algum evento prévio que o EEG poderia em princípio detectar.

No entanto, este trabalho não se baseou nessa hipótese. Por isso, foram investigadas mudanças no sinal hemodinâmico antes (Figura 9.2-A), durante (Figura 9.2-B) e depois (Figura 9.2-C) do evento marcado no EEG. Como proposto por Jacobs et al. (2009), foram criados três mapas estatísticos, cada um com a união dos mapas referentes respectivamente aos picos da HRF em -9, -7 e -5 s (zero é o instante da marcação no EEG), em -3, -1 e +1 s, e em +3, +5 e +7 e +9 s. Neste trabalho sugerimos utilizar também a informação que cada mapa possui

individualmente, através de sua análise visual e de três medidas criadas: a soma da estatística T dos *voxels* acima do limiar estatístico; o valor máximo da estatística T do mapa; e o número de *voxels* acima do limiar.

O programa SAfE gera automaticamente os dez mapas estatísticos para cada condição de acordo com a posição do pico da HRF. A partir desses mapas, SAfE gera um gráfico de cada uma das três medidas (soma da estatística T, valor máximo T e número de *voxels*), permitindo uma visão geral de como elas variam de acordo com o pico da HRF. Além disso, SAfE convenientemente exporta os valores em um arquivo de texto, que pode ser lido por outros programas.

Para cada uma dessas três medidas, foram identificados três aspectos diferentes das curvas, tanto para BOLD positivo quanto negativo: a posição do pico da HRF no máximo, o valor máximo da medida, e a área sob a curva. Levando-se em consideração essas informações, bem como o número de eventos e uma análise visual dos mapas estatísticos e dos gráficos, foi escolhida manualmente uma posição do pico da HRF para cada condição.

## 9.5 Atributos medidos

### 9.5.1 Escolha dos atributos

Neste texto, são consideradas três medidas: soma da estatística T, valor T máximo e número de *voxels* acima do limiar. Os atributos são: valor máximo, área sob a curva e posição do pico das três medidas, e número de eventos.

Um dos problemas na análise de dados em RMf é a quantidade de informações em dimensões diferentes. As imagens originais são quadridimensionais (três dimensões espaciais e uma temporal), e o resultado é tridimensional (somente as dimensões espaciais). No resultado final, cada *voxel* contém um valor T (e um *p*-valor associado) e, além de simplesmente possuir as coordenadas espaciais, informações adicionais podem ser consideradas, como a estrutura anatômica onde ele está, o conhecimento clínico do paciente a respeito daquela região, o valor T dos *voxels* vizinhos. Na seleção dos mapas estatísticos, procurou-se considerar essas informações ao longo das diferentes posições do pico da HRF.

Para utilizar dados quantitativos na análise do pico da HRF, foram escolhidas três medidas. O número de *voxels* acima do limiar auxilia na eliminação de mapas com regiões com sinal BOLD espúrio, representando possivelmente ruído. O valor T máximo da imagem está associado com o melhor ajuste entre o sinal hemodinâmico previsto e o sinal medido. Todavia,

muitos mapas estatísticos exibem locais isolados com um valor T alto em regiões onde claramente não há ativação neuronal (bordas, olhos e ventrículos). Se esse valor T alto aparece aleatoriamente, espera-se que o número de *voxels* em tal situação seja pequeno. Por isso, foi escolhida a medida do número de *voxels* acima do limiar. Com o objetivo de unir a informação do valor T com a do número de *voxels*, utilizou-se também a soma da estatística T. Um valor T alto em poucos *voxels* pode ter ocorrido ao acaso, assim como muitos *voxels* com T baixo. Ao somar o valor T, procura-se balancear ambas as informações.

Como este trabalho envolve a variação da posição do pico da HRF, cada um dos dez mapas estatísticos fornece um valor para cada uma das três medidas. A maneira quantitativa escolhida para avaliá-las de uma forma completa (levando em conta os dez mapas estatísticos) foi através de três atributos: valor máximo global, posição do máximo global e área sob a curva. Como o máximo global poderia se referir a algum artefato, foi identificado também visualmente um máximo relevante (local ou global). Para tanto, foram observados os mapas estatísticos e os gráficos.

### **9.5.2 Comparação dos atributos**

Os testes de normalidade realizados antes das comparações indicaram que, tanto para BOLD positivo quanto negativo, independentemente do grupo de pacientes, nenhum atributo segue distribuição normal, exceto a posição do pico das três medidas.

Nas comparações entre os grupos de pacientes, não foi encontrada diferença no número de eventos. Quanto à posição do pico da HRF para as três medidas, devido à grande variabilidade intragrupo não foi observada uma diferença robusta entre os grupos. Uma análise visual da Figura 8.8 indica que o grupo ELTM-EMT, provavelmente por ser mais homogêneo, parece possuir uma variabilidade menor do que os grupos não-ELTM e ELTM-NL para BOLD positivo; com relação ao BOLD negativo, a dispersão dos grupos ELTM-NL e ELTM-EMT é semelhante e menor do que a do grupo não-ELTM.

As posições do pico da HRF, para BOLD positivo e negativo, também parecem ser diferentes entre os grupos, com valores mais altos para ELTM-NL e ELTM-EMT do que para não-ELTM. No entanto, a única medida que mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes foi o valor máximo T, em que a posição do pico BOLD positivo para o grupo ELTM é maior do que para o grupo não-ELTM. Como as outras medidas não indicaram diferenças, é possível que tal achado se deva às múltiplas comparações ou a artefatos, uma vez que o valor máximo T é bastante sensível a eles (muitas vezes se observa um valor T alto nas bordas, ventrículos ou olhos).

Quando são considerados todos os pacientes, foram encontradas diferenças entre a posição do pico da HRF para BOLD positivo e negativo. Dividindo o grupo de pacientes em não-ELTM e ELTM, também se observaram diferenças para o segundo grupo; e subdividindo o grupo ELTM em ELTM-NL e ELTM-ETM, foram detectadas diferenças somente para ELTM-EMT. Analisando a Figura 8.8 e a Figura 8.9, nota-se a tendência de que, independente do grupo de pacientes, o sinal BOLD negativo ocorre depois do BOLD positivo, como já foi observado antes (Jacobs et al., 2008; Jacobs et al., 2009).

Na comparação do valor máximo e da área sob a curva, não foram encontradas diferenças entre os grupos para BOLD positivo nem para BOLD negativo. Também quando se confronta BOLD positivo com negativo, nenhum grupo de pacientes exibiu diferenças. Devido à semelhança dos valores  $p$ , decidiu-se investigar quão relacionadas estão as medidas. Esses seis aspectos investigados (valor máximo e área sob a curva para as três medidas) mostraram alta correlação linear entre si (acima de 0,7), especialmente o valor máximo com a área sob a curva da mesma medida, que seguem praticamente uma relação linear. Decidiu-se, portanto, descartar as medidas das áreas.

Embora a correlação entre os valores máximos das três medidas seja alta, a comparação gráfica entre esses atributos mostrou que um aumento no valor T máximo não gera necessariamente um aumento na soma da estatística T ou no número máximo de *voxels*. Por outro lado o número máximo de *voxels* exibe um claro comportamento linear em função do valor máximo da soma da estatística T, até que atinge uma saturação. Esta ocorre devido ao número limitado de *voxels* do cérebro que pode ficar acima do limiar, em contraste com o valor T, que pode crescer infinitamente.

A ausência de diferenças concretas entre os grupos de pacientes com relação aos aspectos explorados ocorre por causa da alta variabilidade intragrupo. Mesmo os dados do grupo ELTM-EMT (o mais homogêneo do ponto de vista clínico) exibem uma grande variabilidade.

## 9.6 Regiões de atividade BOLD significativa

De acordo com a posição do pico da HRF, diferentes regiões com sinal BOLD significativo podem aparecer. Procurou-se relacionar essas áreas com a localização da zona epileptogênica e da AE. É preciso ter cuidado na análise das localizações dos sinais de EEG e RMf, pois pode ocorrer um deslocamento entre ambas. Uma das razões é a distância entre a

população de neurônios que geram a atividade elétrica medida pelo EEG e a rede vascular que fornece sangue a esses neurônios e que dá origem ao sinal BOLD.

Com relação à localização da zona epileptogênica, foram encontradas associações significativas entre os grupos de pacientes e os grupos de picos da HRF quando se considera somente o sinal BOLD positivo (teste de Fisher) ou o sinal BOLD positivo e negativo simultaneamente (teste de Cochran-Mantel-Haenszel). Isso é mostrado nos gráficos da Figura 8.14 A-B, os quais mostram que o sinal BOLD na zona epileptogênica ocorre em latências diferentes de acordo com o grupo de pacientes. A heterogeneidade intragrupo também é evidenciada, porque pessoas pertencentes ao mesmo grupo apresentam sinal BOLD na região da zona epileptogênica com latências diferentes.

A fração de casos em que não houve BOLD significativo na zona epileptogênica foi alta em quase todas as situações (Figura 8.14 A-B): de 35% a 55% para o BOLD positivo e negativo do grupo ELTM, e em torno de 40% para o BOLD negativo do grupo não-ELTM (apenas um caso, ou 6,2%, de BOLD positivo do grupo não-ELTM não apresentou concordância). Para os pacientes com ELTM-EMT, houve uma concordância com a zona epileptogênica maior no Grupo 3 dos picos da HRF (atrasos de +3 a +9 s), tanto para BOLD positivo quanto negativo. Para os pacientes com ELTM-NL, foi observada em BOLD positivo e negativo uma tendência crescente de concordância quanto maior a latência da HRF. Logo, para esses pacientes, todos os grupos de picos da HRF (latências de -9 a +9 s) geravam sinal BOLD positivo ou negativo na zona epileptogênica, e o Grupo 3 de picos apresentou a maior concordância.

Ainda de acordo com a Figura 8.14 A-B, de todos os pacientes com ELTM, em torno de 30% a 45% apresentaram resposta BOLD no Grupo 3 de picos da HRF. Nesses casos, portanto, vale a latência da HRF tradicional para localizar a zona epileptogênica, utilizando tanto BOLD positivo quanto negativo. Para pacientes não-ELTM, o Grupo 2 de picos da HRF (atrasos de -3 a +1 s) foi o mais numeroso para o BOLD positivo (em torno de 55% dos casos). Para o BOLD negativo, a distribuição ficou semelhante para os mapas não concordantes e os concordantes dos Grupos 2 e 3 de picos da HRF.

Esses resultados mostram que utilizar a mesma HRF para todos pacientes com epilepsia não é a abordagem mais adequada. Devido à variabilidade entre indivíduos, é mais apropriado encontrar a HRF de cada paciente. Um grande fator complicador é que no momento do exame de EEG-RMf não se conhece com certeza a localização da zona epileptogênica. Esse conhecimento ocorre somente quando é feita a cirurgia de remoção da área suspeita, e o paciente fica livre de crises por um longo tempo. Assim, sugere-se aqui o uso de mais de uma

HRF (p. ex., com posições do pico diferentes) e a análise dos mapas estatísticos gerados, avaliando as áreas com sinal BOLD significativo em cada mapa.

Quando a localização do evento no EEG estava disponível, as áreas com resposta BOLD concordantes com ela também foram procuradas. A única associação significativa encontrada foi entre o grupo de picos da HRF e os grupos de pacientes não-ELTM e ELTM, ao somar as tabelas de contingência de BOLD positivo e negativo. Os gráficos da Figura 8.14 C-D também parecem indicar um comportamento diferente e heterogêneo para os grupos de pacientes. O Grupo 3 de picos novamente predomina para os pacientes com ELTM-EMT; isso também ocorre para o BOLD negativo dos pacientes com ELTM-NL. Para o BOLD positivo dos pacientes não-ELTM, a porcentagem de concordância é decrescente conforme aumenta a latência da HRF. A diferença entre os comportamentos observados na Figura 8.14 A-B e na Figura 8.14 C-D pode ter ocorrido porque a atividade epileptiforme identificada no EEG nem sempre se origina na zona epileptogênica.

Também foram combinadas as informações dos grupos de picos da HRF concordantes tanto com a zona epileptogênica quanto com a AE (Figura 8.14 E-F). Embora as contagens sejam baixas, de forma geral as latências da HRF que geravam resposta BOLD na zona epileptogênica e na área da AE eram aproximadamente as mesmas. Isso pode ser um indicativo de que os mecanismos que geram a AE na zona epileptogênica e em outras regiões são os mesmos. No entanto, os atrasos da ordem de segundos da resposta hemodinâmica dificultam uma inferência precisa sobre a relação temporal da ocorrência da AE nessas áreas.

Além disso, foi investigado se a latência da HRF poderia estar relacionada com o resultado da cirurgia, de acordo com a escala de Engel. A distribuição dos pacientes praticamente reproduziu as distribuições observadas anteriormente, porém com uma contagem mais baixa. As associações encontradas entre os grupos de picos da HRF e os grupos de pacientes foram semelhantes. A posição do pico da HRF não acrescentou informação relevante, mas houve certa separação dos pacientes de acordo com o grupo ao qual pertenciam. O grupo de pacientes com os piores resultados (classes III e IV na escala de Engel) ocorreram quase que exclusivamente com os pacientes não-ELTM. Isto é consistente com a literatura, que reporta que ficam livres de crises 55-70% dos pacientes que passam por resecção no lobo temporal e 30-50% daqueles que passam por resecção extratemporal (Tonini et al., 2004).

## 9.7 Relação espacial e temporal entre os sinais de RMf e EEG

Como exposto na seção 9.4, na análise de RMf normalmente se espera que as alterações hemodinâmicas ocorram alguns segundos após o evento que as induziram. Latências da HRF de +3 a +9 s com relação ao evento marcado no EEG identificam na maior parte dos casos de ELTM a localização tanto da zona epileptogênica quanto da AE. Esse é aproximadamente o atraso esperado para a resposta hemodinâmica após o início da atividade elétrica neuronal. Nesses casos, isso significa que, levando em consideração somente a ordem temporal dos eventos, a causa provável da AE é o disparo neuronal anormalmente sincronizado. Contudo, dentre todos os pacientes, foram encontradas também respostas hemodinâmicas que precedem o evento no EEG (HRF com latências de -9, -7 e -5 s).

As técnicas de EEG e RMf não necessariamente medem a mesma atividade neuronal. O sinal de RMf depende do nível de oxigenação do sangue, ou seja, é uma medida indireta da atividade elétrica neuronal a partir de uma combinação ainda não completamente compreendida de CBV, CBF e CMRO<sub>2</sub>. O sinal BOLD integra a atividade neuronal em escalas de tempo da ordem de poucos segundos e reflete a atividade sináptica de muitas células, inclusive interneurônios inibitórios. (Logothetis, 2002)

Por outro lado, o sinal de EEG está relacionado com potenciais pós-sinápticos sincronizados de células piramidais, que ocorrem em escalas de tempo da ordem de dezenas de milissegundos. Evidências de que a combinação de EEG e RMf medem o mesmo evento são: o alto consumo energético da atividade pré-sináptica (restauração dos gradientes), a reciclagem de neurotransmissores (Logothetis, 2002) e os efeitos pós-sinápticos do glutamato (Attwell & Laughlin, 2001). Como a atividade sináptica possui uma alta demanda metabólica, além de contribuir para o sinal do EEG, ela também é responsável por grande parte das variações no sinal BOLD. De fato, foi observado que os sinais de LFP, que equivale ao EEG, e BOLD estão correlacionados (Logothetis et al., 2001). Um problema é que parece haver uma correlação mais forte entre o sinal BOLD e as componentes de frequência mais alta do EEG (p. ex., ritmo gama) (Brovelli et al., 2005; Lachaux et al., 2007; Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002), mas as medidas de EEG em altas frequências costumam ficar comprometidas. Isso vale especialmente quando o registro é feito no ambiente do *scanner*, cujos artefatos no EEG possuem uma contribuição maior nessa faixa ao mesmo tempo em que a amplitude do EEG é pequena.

Neste trabalho, os sinais BOLD positivo e negativo foram tratados de forma semelhante. A origem fisiológica do sinal BOLD negativo é menos compreendida do que a do sinal positivo, e existem vários mecanismos propostos para explicá-la: (i) “roubo vascular” por parte de regiões corticais próximas, reduzindo somente CBF; (ii) diminuição de CBF e, em menor extensão, de  $CMRO_2$ , devido à redução da atividade neuronal, resultando em aumento na OEF; (iii) aumento da atividade neuronal e de  $CMRO_2$ , sem aumento acompanhado de CBF, levando também a aumento na OEF (Mullinger et al., 2014).

A única maneira de se interpretar o sinal BOLD negativo de forma inequívoca é através de técnicas multimodais e possivelmente com medidas invasivas para detectar se de fato há aumento ou diminuição nos disparos neuronais. Neste estudo, acredita-se que cada caso é peculiar no modo como o sinal BOLD negativo se origina, por causa da alta variabilidade apresentada pelos pacientes nos mapas de ativação.

Nas seções 9.7.1 e 9.7.2, serão discutidas as possibilidades de surgir sinal BOLD antes ou durante o evento no EEG, ou de não haver sinal BOLD relacionado com o EEG. As considerações abaixo não valem sempre simultaneamente para o cérebro todo, ou seja, a relação temporal entre o sinal BOLD e o evento no EEG pode depender da localização.

### **9.7.1 Sinal BOLD antes ou durante evento no EEG**

Se o sinal de EEG é observado tardiamente, existem duas possibilidades: as alterações hemodinâmicas de fato precederam a atividade dos neurônios ou das células da glia; ou a intensidade do sinal do EEG em instantes anteriores não era alta o suficiente para ser detectada.

A primeira opção está descartada, pois se acredita que o CBF seja regulado por neurônios e astrócitos, embora ainda seja debatida a contribuição relativa de cada tipo de célula (Attwell et al., 2010; Osharina et al., 2010). Não é considerada aqui a autorregulação do fluxo sanguíneo, que é mantido constante mesmo com mudanças na pressão sanguínea sistêmica.

Com relação à segunda possibilidade, é preciso entender como a amplitude do sinal do EEG pode variar. EEG é uma medida da atividade elétrica cerebral, e a intensidade do sinal é afetada principalmente por três fatores fisiológicos: localização da região geradora do sinal; morfologia da região; e relação temporal entre os disparos de grupos de neurônios (Buzsáki et al., 2012).

Quanto à localização da região geradora do sinal, frequentemente se afirma que o EEG de escalpo possui baixa sensibilidade para estruturas profundas (Alarcon et al., 1994;

Merlet & Gotman, 1999). No entanto, vários estudos relataram medidas de estruturas profundas (Attal et al., 2007; Michel et al., 2004; Sperli et al., 2006), possivelmente porque o crânio, que possui baixa condutividade em comparação com a pele e o cérebro, atenua mais as fontes superficiais do que as mais profundas (Smith et al., 1983). Esse comportamento caracteriza um filtro espacial passa-baixa, pois as fontes mais profundas geram campos mais difusos (equivalente a uma “baixa frequência espacial”) (Ullsperger & Debener, 2010).

Outro fator que afeta a intensidade do sinal é a morfologia da região. A medida do EEG (e de LFP) necessita de uma configuração chamada de “campo aberto”. A morfologia fechada de certas estruturas profundas, como amígdala e tálamo, reduz fortemente o campo externo medido. Os neurônios precisam estar organizados de modo a formar camadas de dipolo, mas, se essas camadas se dobrarem umas sobre as outras (como nos giros e sulcos), passarão a ser mais importantes para o potencial elétrico contribuições de ordem superior. Um exemplo é o quadrupolo, cujo potencial cai mais rápido com a distância do que o dipolo. Desse modo, o sinal de estruturas de “campo fechado” pode não ser detectado pelo EEG, principalmente em medidas simultâneas com RMf devido aos fortes artefatos do *scanner*, que precisam ser filtrados. (Buzsáki et al., 2012)

A configuração de “campo aberto” depende também do tipo de neurônio que gera o sinal para formar as camadas de dipolo. Isso ocorre com os neurônios piramidais (o tipo de neurônio mais numeroso) que possuem longos dendritos apicais (Buzsáki et al., 2012; Nunez & Silberstein, 2000). Já os interneurônios, como as células em cesto, contribuem muito pouco para o EEG por causa de seus dendritos em forma de estrela (Lauritzen, 2005), mas podem ter contribuição para o sinal BOLD. Como eles exibem altas taxas de disparo, geram possivelmente uma alta demanda metabólica (Buzsáki et al., 2007) e causam resposta vascular (dilatação e constrição) de microvasos (Cauli et al., 2004). Existem também alguns processos fisiológicos que causam alterações hemodinâmicas devido à demanda metabólica, mas sem necessariamente sinal no EEG, como síntese de neurotransmissor (Patel et al., 2004), metabolismo de células da glia (Lauritzen, 2005) e manutenção do potencial de membrana (Kida et al., 2001).

O terceiro fator é a relação temporal entre os neurônios. É necessário haver uma sincronia entre as correntes extracelulares para gerar um sinal mensurável (Buzsáki et al., 2012). Se essa sincronia não for suficientemente alta, o EEG pode não ser capaz de detectar o potencial elétrico de um grupo de neurônios. Para a AE, a sincronização dos neurônios pode ocorrer somente durante um período em meio a uma atividade patológica não sincronizada

relacionada com a epilepsia (Hawco et al., 2007). Estima-se que seja necessária uma área de 10-20 cm<sup>2</sup> para gerar uma espícula detectável por eletrodos de superfície (Tao et al., 2007).

Quando o EEG é combinado com RMf, soma-se ao sinal fisiológico um artefato devido ao *scanner*, como o artefato de imagem, cuja amplitude pode ser até milhares de vezes maior do que o sinal cerebral, e o artefato de pulso ou balistocardiograma, que possui intensidade semelhante ao sinal cerebral, porém morfologia e periodicidade variáveis. A remoção desses ruídos é complexa, resultando em artefatos remanescentes ou redução excessiva do sinal cerebral. Portanto, alguns eventos no EEG podem ser perdidos ou ter a duração encurtada.

### **9.7.2 Ausência de sinal BOLD relacionado com atividade no EEG**

O EEG é capaz de detectar mudanças na sincronia entre os neurônios, mesmo quando a taxa de disparo não se altera. Se a demanda metabólica não varia ou é pequena, devido por exemplo a uma atividade transiente, as alterações hemodinâmicas podem não ser detectadas pela RMf por não serem suficientemente altas para sobreviver ao teste estatístico (Nunez & Silberstein 2000). Outra possibilidade para a ausência do sinal BOLD relacionado com eventos no EEG em epilepsia é que a conexão entre atividade sincronizada de células piramidais em áreas patológicas e o fluxo sanguíneo diferem muito do que foi modelado.

Tanto na RMf quanto no EEG, a detecção das alterações de interesse é dificultada pela presença de artefatos, como movimento, principalmente relacionados com crises. No EEG eles são mais explícitos, pois o sinal é analisado visualmente, e a ocorrência de artefatos pode se confundir com a atividade de interesse. Neste trabalho, mesmo os eventos duvidosos foram marcados no EEG e utilizados na análise de RMf. Na RMf, como o resultado final é um mapa estatístico, a existência de artefatos pode ser percebida pela plausibilidade dos mapas do ponto de vista estrutural e funcional. Essa propriedade foi empregada para selecionar os mapas estatísticos, como explicado na seção 9.3.

As mudanças hemodinâmicas são detectadas a partir de uma análise estatística. Por isso, certas características do sinal podem limitar o nível de significância dos resultados, como o número de eventos e o movimento. Um baixo número de eventos epileptiformes pode produzir falsos negativos quando o resultado não for suficientemente significativo para ficar acima do limiar estatístico. Como esses eventos são aleatórios, contorna-se esse problema escolhendo pacientes com base na frequência da AE apresentada no EEG de rotina.

Outro fator restritivo é o movimento da cabeça. Uma solução natural é reduzir ao máximo a movimentação da cabeça do paciente, porém, mesmo assim e com indivíduos colaborativos, os deslocamentos chegam a até da ordem de 1 mm. Costuma-se, portanto,

incluir na matriz de desenho do GLM uma expansão em série de Volterra dos seis parâmetros de movimento. Comumente se utiliza somente os termos lineares, mas às vezes também se acrescentam os termos quadráticos e os efeitos lineares e quadráticos dos parâmetros de movimento no TR anterior, resultando em 24 regressores no total (Friston et al., 1996; Lund et al., 2005; Salek-Haddadi et al., 2006). Se alguns movimentos isolados são grandes (de acordo com um limiar arbitrário), elimina-se o EPI todo, parte dele (somente os *scans* nos instantes do movimento) ou procura-se anular os efeitos desses eventos via GLM. Neste último caso, chamado de *scan nulling*, consegue-se preservar o conjunto de dados através da inclusão de um regressor adicional para cada evento de movimento grande, com a finalidade de modelar a variância gerada por ele (Lemieux et al. 2007).

Existem dois grandes problemas com a modelagem do movimento ou de qualquer outro ruído na matriz de desenho do GLM. O primeiro surge quando o ruído está correlacionado com a AE. Nesta situação, os regressores associados aos eventos no EEG perdem significância, pois parte da variabilidade do sinal é modelada pelo ruído e parte pela AE. O segundo problema advém do excesso de regressores na matriz de desenho. Por exemplo, ao utilizar 24 regressores de movimento além de um regressor relacionado com a AE em uma aquisição com 4 EPIs de 180 *scans* cada (6 min se TR=2 s), a matriz de desenho possuirá 720 linhas e 100 colunas, ou seja, 620 graus de liberdade. Além de reduzir a significância dos regressores de interesse pela diminuição dos graus de liberdade, a chance de correlação entre os regressores de ruído e a AE aumentam.

Neste estudo, preferiu-se modelar os diferentes tipos de AE e usar apenas 6 regressores de movimento, resultando em valores da ordem de 10 regressores por EPI. Para permitir uma flexibilidade maior na modelagem do GLM, é necessário reduzir o número de EPIs e aumentar o número de *scans* por EPI (p. ex., dois EPIs com 360 *scans* cada, em vez de quatro EPIs com 180 *scans*). Isso diminui o número de colunas na matriz, enquanto se mantém o número de linhas, aumentando os graus de liberdade do sistema.

Outro componente importante no modelo de RMf é a HRF. As curvas mais utilizadas foram encontradas em experimentos controlados em indivíduos saudáveis, mas observa-se que elas variam entre indivíduos, regiões do cérebro do mesmo indivíduo, modalidade de estímulo e duração do estímulo (Aguirre et al., 1998; Glover, 1999; Handwerker et al., 2004). Normalmente se parametriza a HRF de acordo com sua largura e tempo para o pico. Observou-se que em alguns casos o fator mais importante na diferença nas formas das HRFs é

o tempo ao pico, pois sua forma normalmente se parece com a da HRF canônica<sup>6</sup> (De Munck et al., 2007; Handwerker et al., 2004). Como a resolução temporal da RMf é em torno de 2 s, e a curva da HRF se estende por aproximadamente 20 s, é difícil detectar pequenas nuances em sua forma. O ponto principal explorado neste trabalho foi o tempo ao pico da HRF.

Experimentos de EEG-RMf mostraram uma grande variabilidade na HRF relacionada com a AE (Bénar et al., 2002; Gotman et al., 2004; Lemieux et al., 2001; Lu et al., 2006), em alguns casos especialmente por causa dos atrasos da HRF com relação ao evento no EEG (Bagshaw et al., 2004; Hawco et al., 2007; Jacobs et al., 2009). Mesmo assim, utiliza-se a HRF canônica, pois é possível que diferenças entre a HRF específica encontrada e a resposta canônica representem artefatos ou propagação da AE (Lemieux et al., 2008). Evidências adicionais sugerem ser plausível assumir que o acoplamento neurovascular em epilepsia não está comprometido (Carmichael et al., 2008; Hamandi et al., 2008; Stefanovic et al., 2005). Outros fatores que causam diferenças na HRF são desvios de linearidade no sinal BOLD, que é mais relevante para eventos muito frequentes ou com duração não nula (Bagshaw et al., 2005), e a proximidade de lesões, como tumores ou regiões de isquemia (Krainik et al., 2005).

### **9.7.3 Localização da atividade BOLD**

O foco da discussão nas seções 9.7.1 e 9.7.2 foi a relação temporal entre o sinal BOLD significativo e o evento associado no EEG. A análise da ausência e ocorrência dos sinais também pode ser aplicada quando se avalia o aspecto espacial do sinal BOLD, pois nas seções acima foram abordados os fatores que afetam a intensidade desses sinais.

Observou-se que a resposta BOLD pode se comportar de maneira diferente para o mesmo paciente dependendo do tipo de AE, ou para pacientes diferentes, mas com o mesmo tipo de AE. Além disso, para uma dada condição de um paciente, a resposta BOLD em cada região pode exibir um comportamento diferente com relação ao evento marcado no EEG. Esses fatores são indícios da propagação da AE ou ocorrem porque cada região possui uma HRF diferente, isto é, responde de maneira diferente à AE. Para verificar se realmente trata-se de espalhamento da AE e localizar as fontes com precisão, são necessárias medidas invasivas (porém limitadas pelo alcance espacial) ou com EEG de alta densidade de eletrodos (porém pouco sensível a fontes profundas). Utilizando somente RMf sem modelos ou medidas adicionais, não é possível fazer inferências sobre a direcionalidade da propagação da atividade hemodinâmica relacionada com a AE, pois a diferença no início de eventos interictais em locais

---

<sup>6</sup> Nome dado à HRF utilizada no programa SPM.

diferentes geralmente é menor do que 100-200 ms (Alarcon et al., 1997). Através do método proposto, pode-se apenas especular sobre a ordem temporal da resposta hemodinâmica.

A RMf detecta as redes funcionais relacionadas com os eventos no EEG e, como consequência, supostamente as regiões geradoras da atividade elétrica. Embora a capacidade de a RMf detectar redes funcionalmente conectadas resulte em uma baixa especificidade espacial, ela é particularmente útil em estudos de EEG-RMf. Apenas uma fração das espículas interictais registradas com eletrodos intracranianos é detectada pelo EEG de escalpo (Tao et al., 2005), devido à atenuação pelo osso e escalpo (Niedermeyer & da Silva, 2005). Outros fatores que afetam a intensidade do sinal do EEG são discutidos na seção 9.7.1. É possível, portanto, que o EEG não detecte as áreas geradoras da atividade inicial, mas sim regiões de propagação da atividade elétrica. Esta ocorre em escalas temporais muito menores do que a resolução temporal da RMf. Consequentemente, a análise de RMf informada pelo EEG pode ser capaz de identificar áreas não detectadas pelo EEG, como regiões subcorticais (Feige et al., 2005), que são difíceis de serem isoladas através de modelagem espacial somente com EEG (Mulert & Lemieux, 2010).

Não foram identificadas somente a AE no EEG, mas também artefatos. Isso deu uma informação importante sobre quais áreas apareciam nos mapas estatísticos quando a condição certamente não era causada pela epilepsia. Por isso, esses mapas permitiram a checagem do método de seleção explicado na seção 9.3. De fato, surgiram áreas com BOLD positivo e negativo significantes em regiões simétricas, nos ventrículos, base e topo do cérebro, bordas, cerebelo e regiões mediais.

Os mapas estatísticos referentes à AE exibem uma variabilidade grande na distribuição do sinal BOLD. Observa-se uma semelhança maior entre os pacientes com ELTM, com ocorrência de BOLD negativo na DMN e BOLD positivo e negativo em ambos os lobos temporais. O aparecimento da DMN está discutido ao final desta seção.

Embora os grupos de picos da HRF não mostram necessariamente a ordem temporal de ativação, nas situações mostradas na Figura 8.19 o início da AE (tanto OATD quanto OATE) do paciente 59P (ELTM-NL) parece ser no lobo temporal esquerdo. Isso confirma a suspeita da localização da zona epileptogênica, assim como os eventos OATE nos pacientes 53P (ELTM-NL), 43P (ELTM-EMT) e 60P (ELTM-EMT), pois as “primeiras” regiões com sinal BOLD estão no lobo temporal esquerdo. Contudo, apenas regiões do lado direito apareceram nos mapas de ativação relativos à OATD do paciente 53P. Além disso, foram bastante variadas as regiões adicionais com sinal BOLD, bem como a distribuição dentro do lobo temporal.

A ocorrência de sinal BOLD tanto positivo quanto negativo e a diversidade na distribuição do sinal BOLD dentro do lobo temporal sugerem que, em estudos de EEG-RMf em pacientes com epilepsia, é bastante válido analisar os mapas de ativação separadamente, em vez de somente uni-los em análises de grupo de segundo nível. Nas análises de grupo, ficam visíveis apenas as áreas com sinal BOLD comuns aos pacientes, ocultando particularidades possivelmente importantes.

Os mapas de ativação do paciente 32P confirmam de forma clara a validade do método de análise proposto. Esse paciente possui EET criptogênica, com localização provável da zona epileptogênica no lobo frontal direito, e os mapas estatísticos mostram uma área bastante distinta com BOLD positivo no local suspeito da zona epileptogênica seguido de BOLD negativo exatamente na mesma região. O BOLD negativo pode ser indicativo do *undershoot* da HRF ou estar relacionado com uma dinâmica particular entre CBF, CBV e CMRO<sub>2</sub>.

A baixa especificidade espacial das respostas BOLD encontradas pode ser resultado de um comprometimento de redes cerebrais pela AE. Desse modo, a AE não deveria ser vista como uma onda registrada em um ponto específico, mas sim como uma atividade que inclui uma ou mais regiões de início e um padrão de propagação através das vias neurais. Isso está de acordo com a visão de que a epilepsia focal é uma desordem com uma lesão estrutural local responsável por uma disfunção mais extensa. No caso da ELTM-EMT, uma possibilidade é a geração de um comportamento funcional caótico no cérebro por causa da destruição de neurônios inibitórios no hipocampo. (Alarcon et al., 1997)

Para encontrar a zona epileptogênica, já foi sugerido que o sinal BOLD positivo é melhor do que o negativo, pois tende a ser mais concordante com a localização eletroclínica e a estar próximo de lesões (Al-Asmi et al. 2003; Kobayashi et al., 2006a; Salek-Haddadi et al., 2006), porém também foram encontrados graus de concordância semelhantes entre ambos os sinais e o EEG (Grova et al., 2008). Ainda não se sabe por que essas diferenças nos resultados são observadas. Além disso, o BOLD negativo associado com a AE interictal nem sempre está próximo da zona epileptogênica, pois é comum encontrar sinal negativo na DMN (Gotman et al., 2005; Hamandi et al., 2008; Laufs et al., 2007).

Em MDC, alguns pacientes com epilepsia não apresentam alterações hemodinâmicas, e outros exibem BOLD positivo ou negativo na lesão, próximas dela ou em regiões mais distantes (Kobayashi et al., 2005; Kobayashi et al., 2006b; Tyvaert et al., 2008). Neste trabalho, os resultados de BOLD positivo para os pacientes com MDC-DCF (04P, 10P, 25P, 26P) foram compatíveis; BOLD negativo foi menos observado.

Estudos de EEG-RMf relativos a crises ou crises eletrográficas mostram regiões com sinal BOLD próximo da localização observada no EEG (Kobayashi et al., 2006c; Salek-Haddadi et al., 2002; Tyvaert et al., 2008). A demanda metabólica durante uma crise parcial gera na zona de início ictal um aumento no consumo de glicose e oxigênio, que pode ser confirmado, por exemplo, pelo hipermetabolismo observado em exame de SPECT ictal (La Fougère et al., 2009).

Como já foram observadas alterações hemodinâmicas precedendo a crise, acredita-se que possa existir um estado pré-ictal (Auer et al., 2008; Federico et al., 2005). Estudos ictais utilizando EEG-RMf são bastante complicados, e os relatos são de poucos pacientes, porque com frequência a crise é acompanhada de movimento da cabeça, inutilizando os dados. Por enquanto, esse tipo de estudo ainda não foi capaz de identificar os processos ictais de forma consistente (Ullsperger & Debener, 2010). Das sete condições neste trabalho identificadas como crise (pacientes 04P, 10P [duas condições], 22P [três condições] e 25P), cinco foram descartadas. Para o paciente 04P, observou-se sinal BOLD positivo próximo da displasia cortical, porém isso pode ser resultado do movimento do paciente, pois a intensidade do sinal na malformação é diferente do tecido adjacente. Para o paciente 10P, muitas áreas com BOLD negativo foram observadas, podendo novamente terem surgido devido ao movimento; já a região com sinal BOLD positivo ficou na região frontal direita, próximo da localização suspeita da zona epileptogênica.

Com relação à AE interictal, é comum encontrar áreas com sinal BOLD diferentes da zona irritativa em epilepsia focal (Kobayashi et al., 2006a; Laufs et al., 2007; Salek-Haddadi et al., 2006). Em grupos de pacientes com ELT, por exemplo, foi observado BOLD positivo e negativo em regiões próximas e distantes do hipocampo ipsilateral à AE (Kobayashi et al., 2009; Laufs et al., 2007). As alterações estruturais difusas em ELTM-EMT e ELTM-NL tanto de substância branca quanto de substância cinzenta (Keller & Roberts, 2008; Liu et al., 2012) confirmam que ELTM pode afetar o cérebro além do hipocampo. Em epilepsia generalizada, costuma-se observar BOLD positivo no tálamo e BOLD negativo no córtex, especialmente nas áreas da DMN (Archer et al., 2003; Gotman et al., 2005; Hamandi et al., 2008). Os resultados encontrados neste trabalho para os pacientes com ELTM estão de acordo com a literatura. Áreas com BOLD positivo foram mais restritas, e as com BOLD negativo ficaram mais distribuídas. Elas mostraram, para ambos os sinais BOLD, concordância tanto com o lado suposto da zona epileptogênica quanto com a localização da AE, ainda que não estivessem no mesmo lado. É possível que isso ocorra porque apenas um dos lobos temporais está comprometido, e a AE se espalha rapidamente para o outro lado, dando origem à detecção do

evento no EEG e da atividade hemodinâmica. Outra explicação é que ambos os lobos temporais estão afetados, gerando alterações funcionais detectáveis pelo EEG e RMf, porém apenas um dos hipocampos apresenta lesão visível em IRM.

Sinal BOLD positivo e negativo associado com AE no lobo temporal surgiu no córtex fronto-parietal superior e lateral (região do córtex sensório-motor) de alguns pacientes (como 43P, 53P, 56P). Isso indica um efeito distante da AE no córtex motor, cuja excitabilidade pode estar alterada em pacientes com epilepsia generalizada e focal, mesmo que o foco esteja no lobo temporal (Klimpe et al., 2009; Werhahn et al., 2000). Também foram identificadas mudanças estruturais em pacientes com ELTM, como diminuição da espessura cortical e da densidade de substância cinzenta nos giros pré- e pós-central (McDonald et al., 2008). Possivelmente mecanismos locais e remotos interagem de forma a causar alterações crônicas que afetam a propagação da crise e da AE.

### ***Default mode network***

Durante a seleção dos mapas estatísticos descrita na seção 9.3, a DMN apareceu em várias condições com sinal BOLD negativo no Grupo 3 de picos da HRF. Na ordem decrescente do número de ocorrências, estão os pacientes do grupo ELTM-EMT, depois ELTM-NL e por fim não-ELTM.

Em estudos de EEG-RMf em pacientes com epilepsia, com certa frequência se observam áreas da DMN com BOLD negativo associado com a AE. Essas alterações hemodinâmicas podem ser parte da causa da AE, ou áreas de propagação, ou um epifenômeno<sup>7</sup>. Associa-se normalmente o BOLD negativo na DMN às alterações cognitivas que ocorrem durante a AE (p. ex., diminuição do nível de consciência) (Laufs et al., 2007; Vaudano et al., 2009).

Assim como grupos de pacientes com ELT (Laufs et al., 2007), pacientes com epilepsia generalizada também apresentam BOLD negativo em áreas da DMN associado com complexos ponta-onda de 3 Hz generalizados, que ocorre durante crises de ausência (Archer et al., 2003; Hamandi et al., 2008; Moeller et al., 2008). Acredita-se que o tálamo e circuitos tálamo-corticais estejam envolvidos na geração desse tipo de AE (Engel & Pedley, 2008; van Luijtelaar et al., 2011) e que o sinal BOLD negativo na DMN esteja associado com redução da atividade neuronal durante os complexos ponta-onda generalizados (Gotman et al., 2005; Hamandi et al., 2008).

---

<sup>7</sup> Sintoma ou alteração secundária na evolução de uma doença.

Para os pacientes com ELT, costuma-se encontrar BOLD positivo no hipocampo ipsilateral; em epilepsia generalizada, BOLD positivo aparece bilateralmente no tálamo. Como o BOLD negativo na DMN associado com a AE é semelhante para ambos os tipos de epilepsia, bem como o comprometimento da consciência (em crises de ausência para a epilepsia generalizada e nas crises parciais complexas em ELT), foi sugerido então um paralelo entre o hipocampo em ELT e o tálamo na epilepsia generalizada (Laufs et al., 2007). Essas estruturas teriam um papel importante e análogo na propagação da AE interictal.

### Referências

- [1] Aguirre, G.K. et al. The Variability of Human, BOLD Hemodynamic Responses. *NeuroImage*, 8(4): 360-369, 1998
- [2] Alarcon, G. et al. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localization. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57: 435-449, 1994
- [3] Alarcon, G. et al. Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram: Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120: 2259-2282, 1997
- [4] Al-Asmi, A. et al. fMRI Activation in Continuous and Spike-triggered EEG-fMRI Studies of Epileptic Spikes. *Epilepsia*, 44(10): 1328-1339, 2003
- [5] Archer, J.S. et al. fMRI “deactivation” of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *NeuroImage*, 20: 1915-1922, 2003
- [6] Attal, Y. et al. Modeling and detecting deep brain activity with MEG & EEG. *Engineering in Medicine and Biology Society, 29<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE*: 4937-4940, 2007
- [7] Attwell, D.; Laughlin, S.B. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21: 113-1145, 2001
- [8] Attwell, D. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468: 232-243, 2010
- [9] Auer, T. et al. Identifying seizure-onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report. *Epileptic Disorders*, 10(2): 93-100, 2008
- [10] Bagshaw, A.P. et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Human Brain Mapping*, 22: 179-192, 2004
- [11] Bagshaw, A.P. et al. Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity. *NeuroImage*, 24: 1099-1112, 2005
- [12] Bénar, C.-G. et al. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *NeuroImage*, 17: 1182-1192, 2002
- [13] Brovelli, A. et al. High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *NeuroImage*, 28(1): 154-164, 2005

- [14] Buzsáki, G. et al. Inhibition and brain work. *Neuron*, 56: 771-783, 2007
- [15] Buzsáki, G. et al. The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13: 407-420, 2012
- [16] Carmichael, D.W. et al. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magnetic Resonance Imaging*, 26: 870-873, 2008
- [17] Cauli, B. et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *The Journal of Neuroscience*, 24(41): 8940-8949, 2004
- [18] De Munck, J.C. et al. The hemodynamic response of the alpha rhythm: An EEG/fMRI study. *NeuroImage*, 35: 1142-1151, 2007
- [19] Engel, J.; Pedley, T.A. (Ed.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- [20] Federico, P. et al. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain*, 128: 1811-1817, 2005
- [21] Feige, B. et al. Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *Journal of Neurophysiology*, 93: 2864-2872, 2005
- [22] Friston, K.J. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(3): 346-355, 1996
- [23] Glover, G.H. Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI. *NeuroImage*, 9: 416-429, 1999
- [24] Gotman, J. et al. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *PNAS*, 102: 15236-15240, 2005
- [25] Grouiller, F. et al. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Brain*, 134: 2867-2886, 2011
- [26] Grova, C. et al. Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage*, 39: 755-774, 2008
- [27] Hamandi, K. et al. BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity. *NeuroImage*, 39(2): 608-618, 2008
- [28] Handwerker, D.A. et al. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage*, 21: 1639-1651, 2004
- [29] Hawco, C.S. et al. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage*, 35(4): 1450-1458, 2007
- [30] Jacobs, J. et al. Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, 45(4): 1220-1231, 2009
- [31] Jacobs, J. et al. Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy. *NeorImage*, 40(2): 601-614, 2008
- [32] Keller, S.S.; Roberts, N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49(5): 741-757, 2008
- [33] Kida, I. et al. Inhibition of Voltage-Dependent Sodium Channels Suppresses the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Forepaw Somatosensory

- Activation in the Rodent. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21: 585-591, 2001
- [34] Klimpe, S. et al. Recruitment of motor cortex inhibition differentiates between generalized and focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 84: 210-216, 2009
- [35] Kobayashi, E. et al. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain*, 129: 366-374, 2006b
- [36] Kobayashi, E. et al. Intrinsic epileptogenicity in polymicrogyric cortex suggested by EEG-fMRI BOLD responses. *Neurology*, 64: 1263-1266, 2005
- [37] Kobayashi, E. et al. Negative BOLD Responses to Epileptic Spikes. *Human Brain Mapping*, 27: 488-497, 2006a
- [38] Kobayashi, E. et al. Structures involved at the time of temporal lobe spikes revealed by interindividual group analysis of EEG/fMRI data. *Epilepsia*, 50(12): 2549-2556, 2009
- [39] Kobayashi, E. et al. Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. *Neurology*, 66: 1049-1055, 2006c
- [40] Krainik, A. et al. Regional Impairment of Cerebrovascular Reactivity and BOLD Signal in Adults After Stroke. *Stroke*, 36: 1146-1152, 2005
- [41] La Fougère, C. et al. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 15: 50-55, 2009
- [42] Lachaux, J.-P. et al. Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal: New insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Human Brain Mapping*, 28(12): 1368-1375, 2007
- [43] Laufs, H. et al. Temporal Lobe Interictal Epileptic Discharges Affect Cerebral Activity in “Default Mode” Brain Regions. *Human Brain Mapping*, 28: 1023-1032, 2007
- [44] Lauritzen, M. Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key?. *Nature Reviews Neuroscience*, 6: 77-85, 2005
- [45] Lemieux, L. et al. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *Neuroimage*, 14: 780-787, 2001
- [46] Lemieux, L. et al. Modelling large motion events in fMRI studies of patients with epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 25: 894-901, 2007
- [47] Lemieux, L. et al. Noncanonical Spike-Related BOLD Responses in Focal Epilepsy. *Human Brain Mapping*, 29: 329-345, 2008
- [48] Liu, M. et al. Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 1: 99-105, 2012
- [49] Logothetis, N.K. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157, 2001
- [50] Logothetis, N.K. The neural basis of the blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 357: 1003-1037, 2002
- [51] Lu, Y. et al. Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis. *NeuroImage*, 32(1): 238-247, 2006
- [52] Luck, S.J. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, EUA: The MIT Press, 2005

- [53] Lund, T.E. et al. Motion or activity: their role in intra- and inter-subject variation in fMRI. *NeuroImage*, 26(3): 960-964, 2005
- [54] McDonald, C.R. et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(5): 794-803, 2008
- [55] Merlet, I.; Gotman, J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology*, 110(6): 1013-1028, 1999
- [56] Moeller, F. et al. Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges. *NeuroImage*, 39(4): 1839-1849, 2008
- [57] Mulert, C; Lemieux, L. (Eds.). *EEG-fMRI: Physiological Basis, Technique and Applications*. Berlin, Alemanha: Springer, 2010
- [58] Mullinger, K.J. et al. Evidence that the negative BOLD response is neuronal in origin: A simultaneous EEG–BOLD–CBF study in humans. *NeuroImage*, 94(1): 263-274, 2014
- [59] Niedermeyer, E.; da Silva, F.L. (Ed.). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- [60] Nunez, P.L. & Silberstein, R.B. On the Relationship of Synaptic Activity to Macroscopic Measurements: Does Co-Registration of EEG with fMRI Make Sense?. *Brain Topography*, 13(2): 79-96, 2000
- [61] Osharia, V. et al. Local haemodynamic changes preceding interictal spikes: A simultaneous electrocorticography (ECoG) and near-infrared spectroscopy (NIRS) analysis in rats. *NeuroImage*, 50: 600-607, 2010
- [62] Patel, A.B. Glutamatergic Neurotransmission and Neuronal Glucose Oxidation Are Coupled During Intense Neuronal Activation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24: 972-985, 2004
- [63] Salek-Haddadi, A. et al. Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI. *NeuroImage*, 16: 32-40, 2002
- [64] Salek-Haddadi, A. et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Research*, 1088(1): 148-166, 2006
- [65] Shmuel, A. et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, 9(4): 569-577, 2006
- [66] Simpkins, C.A.; Simpkins, A.M. Modeling the Brain – Bayesian Inference: Estimating the Likelihood of Our Models. In: *Neuroscience for Clinicians: Evidence, Models, and Practice*. New York, EUA: Springer, 2013
- [67] Smith, D.B. et al. Scalp and depth recordings of induced deep cerebral potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 55: 145-150, 1983
- [68] Stefanovic, B. et al. Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges. *NeuroImage*, 28: 205-215, 2005
- [69] Tao, J.X. et al. Cortical Substrates of Scalp EEG Epileptiform Discharges. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(2): 96-100, 2007
- [70] Tao, J.X. et al. Intracranial EEG Substrates of Scalp EEG Interictal Spikes. *Epilepsia*, 46(5): 669-676, 2005

- [71] Tonini, C. et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research*, 62(1): 75-87, 2004
- [72] Tyvaert, L. et al. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study. *Brain*, 131: 2042-2060, 2008
- [73] Ullsperger, M. & Debener, S. (Eds.). *Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis and Application*. New York, EUA: Oxford University Press, 2010
- [74] van Luijtelaar, G. et al. Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus. *Clinical Neurophysiology*, 122(4): 687-695, 2011
- [75] Vaudano, A.E. et al. Causal Hierarchy within the Thalamo-Cortical Network in Spike and Wave Discharges. *PLoS One*, 4(8): e6475, 2009
- [76] Vulliemoz, S. et al. Continuous EEG source imaging enhances analysis of EEG-fMRI in focal epilepsy. *NeuroImage*, 49: 3219-3229, 2010
- [77] Werhahn, K.J. et al. Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 41: 179-189, 2000

# Capítulo 10

## Conclusão

Epilepsia é uma doença complexa, pois afeta o cérebro do ponto de vista estrutural e funcional, podendo atingir o sistema nervoso desde o âmbito genético até níveis macroscópicos. Também engloba várias causas e manifestações diferentes que têm em comum a hiperexcitabilidade neuronal e a propensão dos pacientes a terem crises epiléticas. Encontrar a zona epileptogênica tem sido um desafio grande. Através deste trabalho, procuramos contribuir para uma melhor compreensão da epilepsia por meio de medidas simultâneas de EEG e RMf.

### 10.1 Resumo dos objetivos atingidos

Neste trabalho:

- Estabelecemos uma sequência de procedimentos para a aquisição e análise de dados;
- Criamos um programa de computador para automatizar a análise de forma facilitada, confiável e reprodutível;
- Foi proposta e incorporada no programa de computador uma forma original de descrever os resultados, que permite observar simultaneamente os aspectos temporais e espaciais das alterações hemodinâmicas associadas com os diferentes tipos de AE de cada paciente;
- Mostramos que EEG-RMf pode ser utilizado como um exame adicional na avaliação pré-cirúrgica para localizar a zona epileptogênica;

## 10.2 Considerações finais

O estudo das técnicas de EEG e RMf combinadas permite uma melhor compreensão dos processos que ocorrem no cérebro durante a AE, para uma grande variedade de tipos de atividade e de epilepsia. EEG-RMf tem se mostrado uma técnica com valor clínico promissor, porém precisa de uma validação através da comparação com procedimentos estabelecidos, como EEG intracraniano, PET e SPECT. No entanto, essas técnicas também possuem limitações: as duas últimas medem a atividade neuronal indiretamente com baixa resolução temporal e espacial, e a primeira possui cobertura espacial limitada.

Do ponto de vista clínico, a motivação mais importante para a realização de exames de EEG-RMf é a possibilidade de utilizá-los como um procedimento não-invasivo na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia e também como uma técnica para melhor compreensão dos geradores da AE. Uma limitação é que os mapas de atividade BOLD associados com a AE interictal podem mostrar tanto a zona irritativa quanto a zona epileptogênica. Embora esta informação seja útil, não é suficiente para informar o local a ser removido na cirurgia.

A contribuição de EEG-RMf é limitada também para os pacientes com AE de difícil detecção, e é exatamente nestas situações em que frequentemente existe mais dificuldade com as técnicas mais consagradas. Em todo caso, assim como é feito frequentemente na prática clínica, a avaliação pré-cirúrgica deve ser realizada através da integração de todas as informações disponíveis, como imagem estrutural, EEG de rotina e avaliação clínica. EEG-RMf pode oferecer importante conhecimento adicional, especialmente quando há informações conflitantes.

Considerando a grande variabilidade espacial e temporal do sinal BOLD, recomendamos que, em estudos de EEG-RMf em pacientes com epilepsia, os mapas de ativação sejam preferencialmente examinados de forma individual, em vez de somente uni-los em análises de grupo de segundo nível.

## 10.3 Limitações

Se por um lado é vantajoso aliar modalidades que medem aspectos diferentes da atividade cerebral, por outro não se pode afirmar com certeza se elas medem os mesmos processos. No caso de epilepsia, não se sabe, por exemplo, se as áreas com sinal BOLD

significativo representam a região de origem da AE ou regiões de propagação. O resultado da cirurgia após o exame de EEG-RMf pode auxiliar nessa distinção.

O método de análise proposto foi uma tentativa de encontrar uma ordem temporal para a resposta hemodinâmica associada à AE. Contudo, pode-se apenas afirmar que a resposta hemodinâmica possui latências dependentes da localização. Sem modelos ou medidas adicionais (p. ex., com modelos causais ou eletrodos invasivos), não é possível fazer inferências sobre a direcionalidade da propagação da AE.

A complexidade observada com relação à distribuição espacial e temporal da AE mostra que encontrar a zona epileptogênica de forma não-invasiva através de EEG-RMf é uma tarefa complicada. Por exemplo, não se pode distinguir de maneira clara se a zona epileptogênica é maior do que se previa inicialmente ou se a AE é produzida por uma complexa e ampla rede envolvendo regiões saudáveis e patológicas. Não se sabe também o que contribui para a variabilidade encontrada nos resultados, nem se as diferentes áreas observadas refletem mecanismos distintos de geração da AE.

Os resultados apresentados neste trabalho sugerem que os mecanismos geradores da AE são mais complexos do que normalmente considerados, pois as redes cerebrais envolvidas são bastante heterogêneas entre os pacientes e entre os diferentes tipos de AE. Possivelmente sistemas locais e remotos interagem de forma a causar alterações crônicas que afetam a propagação da crise e da AE.

Um problema na análise de RMf informada pelo EEG é que ela necessita da detecção e classificação precisa da AE, que depende fortemente do observador. O método proposto neste trabalho, sobretudo através do uso do programa SAfE, facilitou bastante a realização de testes a respeito das marcações. Outra limitação desse tipo de análise é que o modelo não considera a variabilidade da resposta hemodinâmica para eventos epileptiformes do mesmo tipo.

Mais estudos são necessários para investigar a distribuição espacial das alterações fisiológicas associadas com a AE. Medidas importantes seriam CBF, CBV, CMRO<sub>2</sub>, BOLD e a atividade elétrica neuronal. A combinação de outras modalidades pode ajudar a explicar onde começa a AE e como ela ocorre. Além disso, precisam ser mais bem testados e desenvolvidos os modelos biofísicos que conectam os dados das medidas de EEG e RMf a partir da atividade neuronal (Daunizeau et al., 2007; Lei et al., 2010; Moosmann et al., 2008). Eles deveriam ser capazes de prever inclusive a divergência observada entre EEG e RMf, auxiliando na compreensão das doenças e da natureza do sinal dessas modalidades. Também podem ser

combinados aos estudos funcionais métodos aplicados a imagens estruturais, como imagem de tensor de difusão e morfometria baseada em *voxel*.

### **Referências**

- [1] Daunizeau, J. et al. Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *NeuroImage*, 36: 69-87, 2007
- [2] Lei, X. et al. A parallel framework for simultaneous EEG/fMRI analysis: Methodology and simulation. *NeuroImage*, 52: 1123-1134, 2010
- [3] Moosmann, M. et al. Joint independent component analysis for simultaneous EEG-fMRI: Principle and simulation. *International Journal of Psychophysiology*, 67: 212-221, 2008

# Apêndice A

## Sistema Nervoso

Este apêndice tem como objetivo apresentar uma visão geral sobre o sistema nervoso, introduzindo a nomenclatura específica e as funções de seus componentes. Tal conhecimento é essencial para qualquer estudo em neurociência.

### A.1 Neurociência

O dicionário Houaiss define a neurociência como “qualquer ciência, ramo de ciência ou conjunto de conhecimentos que se refere ao sistema nervoso” e data de 1968 o primeiro uso dessa palavra na língua portuguesa (Houaiss et al., 2001). Já o dicionário online Merriam-Webster a define como um ramo das ciências da vida que lida com anatomia, fisiologia, bioquímica e biologia molecular dos nervos e tecido nervoso; trata especialmente da relação desses campos de estudo com o comportamento e aprendizagem. Em inglês, o primeiro uso conhecido de *neuroscience* foi em 1963. Portanto, neurociência é um campo da ciência muito recente.

O objetivo da neurociência é compreender e controlar a mente em situações normais e patológicas: como o comportamento é gerado, como percebemos o mundo, nos movemos, pensamos e nos lembramos. Apesar de o avanço nesse aspecto ter sido enorme, principalmente nos últimos cem anos, é provável que sejam necessários ainda muitos anos para desenvolvermos as ferramentas necessárias para desvendar um dos maiores mistérios da humanidade: as bases biológicas da mente e da consciência (Kandel et al., 2000).

A neurociência enfrenta continuamente algumas questões fundamentais como: os processos mentais estão localizados em regiões específicas do cérebro, ou a mente representa um comportamento coletivo que emerge do cérebro como um todo? Se for o primeiro caso, qual é a relação entre anatomia e fisiologia de uma determinada região e qual é sua função para o indivíduo? E como essas relações podem ser mais bem avaliadas, analisando a região integralmente ou através de suas células? (Kandel et al., 2000)

Atualmente a organização cerebral é considerada principalmente modular ou compartimentalizada, ou seja, com áreas funcionalmente especializadas devido a evidências especialmente nos sistemas sensoriais e motores (McCarthy et al., 1997), mas tem ganhado cada vez mais espaço uma visão mais holística, na qual assume-se que as regiões cerebrais estão conectadas entre si e que o processamento se dá de uma forma mais distribuída (Coghill et al., 1999; Greicius et al., 2009). Independente da abordagem, para fins de estudo, tratamento clínico e relatos de experimentos, é conveniente dividir o sistema nervoso de acordo com diferentes critérios, como listado nas seções seguintes.

## **A.2 Bases históricas**

A neurociência é um campo interdisciplinar e inconstante, pois, conforme avança o conhecimento humano, teorias são formuladas e modificadas, unindo novos resultados experimentais, teóricos e filosóficos dos diversos ramos da ciência. A aceitação de que o cérebro é o centro integrativo das percepções (capacidade de perceber o mundo através dos sentidos) e cognição (habilidade de pensar) é relativamente recente. Civilizações antigas atribuíam esse papel ao coração, onde também acreditavam que a alma se localizava.

Há evidências de que os homínídeos mais primitivos, como *Australopithecus africanus* (em torno de 3 milhões de anos atrás), *Homo erectus* (em torno de 500 mil anos atrás) e *Homo neanderthalensis* (em torno de 100 mil anos atrás), já sabiam que ferimentos na cabeça poderiam ser fatais. Há menos de 10 mil anos, os humanos realizaram milhares de trepanações (Figura A.1), uma operação cirúrgica em que se abre um buraco no crânio para tratar problemas intracranianos (o procedimento moderno é chamado de craniotomia). As operações foram realizadas em diferentes regiões do cérebro e de diferentes maneiras, de acordo com a cultura e o período. Os possíveis motivos pelos quais essas cirurgias foram realizadas são rituais tribais, superstição, ou como método de tratamento para dores de cabeça, convulsões, desordens mentais ou fraturas no crânio. (Finger, 1994)

O primeiro registro escrito que mostra uma abordagem sistemática e científica do tratamento cirúrgico para traumas, inclusive craniotomia, é o papiro de Edwin Smith. Ele data de c. 2000 AEC e seu principal autor acredita-se ser Imhotep, arquiteto real e pai da medicina egípcia. Apesar dos relatos racionais do papiro, os egípcios tinham uma visão sobrenatural das doenças e acreditavam que a consciência, inteligência e alma se localizavam no coração. Esse órgão tinha a máxima importância e até pulmões, fígado, estômago e rins eram mais valorizados do que o cérebro, o qual era visto como um órgão desnecessário para a vida após a morte, pois era sempre removido durante a mumificação, normalmente pelas narinas ou pela base do crânio. (Finger, 1994)



Figura A.1: Crânio encontrado no Peru. Em 1867, Paul Broca mostrou-o a cientistas franceses, pois imaginava que a abertura tivesse sido feita deliberadamente. Acredita-se que o indivíduo tenha sobrevivido à cirurgia por uma ou duas semanas. Figura extraída de Finger (1994), Fig. 1.4, p. 6.

Na Mesopotâmia (atual região do Iraque), Índia Antiga e China Antiga, o coração era visto como o órgão mais importante do corpo, e a saúde estava relacionada com deuses e demônios ou princípios metafísicos. A mudança de paradigma se iniciou na Grécia, com Alcmeão de Crotona (século V AEC), que propôs que o cérebro era o órgão central da sensação e pensamento, mas persistia a crença de que o coração abrigava a alma e era responsável pela maioria das funções mentais. Somente com Hipócrates (c. 460-370 AEC), mostrado na Figura A.2, o cérebro ganhou especial atenção, passando a ser considerado o centro controlador do corpo. No *Corpus Hippocraticum*, uma coleção de textos escritos sob seu nome (nem tudo foi escrito por Hipócrates), há muitas referências a crises epilépticas, parálise

e outras desordens do sistema nervoso. A ideia de que as crises ocorriam devido a deuses ou demônios foi abandonada por Hipócrates. (Finger, 1994)

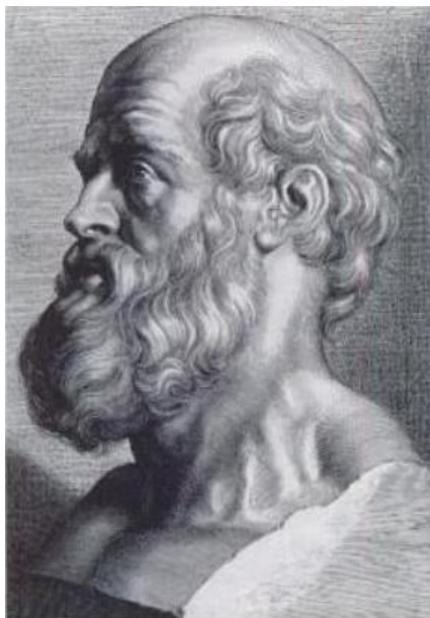


Figura A.2: Hipócrates. Gravura de Paul Ponce (1603-1658). Figura extraída de Peltier, 1999, Fig. 2.4, p. 17.

Atribuída a Empédocles (c. 490-430 AEC), a teoria grega dos elementos assume que existem quatro elementos básicos (terra, fogo, água e ar) e quatro qualidades (úmido, seco, quente e frio). Inspirado por ela, Hipócrates desenvolveu a teoria dos quatro humores (líquidos corporais): sangue (vindo do coração), fleuma (vinda do cérebro), bílis amarela (vinda do fígado) e bílis negra (vinda do baço). Tal ideia não é completamente original, pois os egípcios e os indianos antigos também possuíam semelhante teoria de humores. (Finger, 1994)

Segundo a teoria dos quatro humores, as doenças ocorreriam devido a um desequilíbrio de um ou mais humores. Por exemplo, o excesso de bílis negra (em grego, *melanchole*) causaria depressão, ou melancolia; e o excesso de bílis amarela (em grego, *chole*) geraria raiva, cólera (Finger, 1994). Para reestabelecer o equilíbrio, a Natureza deveria realizar a cura, e os médicos poderiam tentar ajudar através de, por exemplo, sangramento ou mudança na alimentação (Mettler, 1947). A influência dessa teoria atualmente está nas concepções mais comuns das palavras “humor” (estado de ânimo ou graça), “cólera” (ira) e “melancolia” (estado de abatimento mental).

Com o início de dissecções em torno de 300 AEC em Alexandria no Egito, Herófilo (335-280 AEC) e Erasítrato (c. 310-250 AEC) descreveram tendões, nervos motores e

sensitivos, e partes do olho e do cérebro, como telencéfalo, cerebelo e ventrículos. O cérebro passou a ganhar importância com dois contemporâneos de Hipócrates, Demócrito (c. 460-370 AEC) e Platão (c. 429-348 AEC), que acreditavam numa tríade para a alma: uma parte estaria na cabeça e seria associada com o intelecto; uma parte estaria no coração e seria relacionada com raiva, medo, orgulho e coragem; e a terceira parte estaria no fígado ou no intestino e seria associada com luxúria, ganância e desejo. Contudo, muitos discordavam, em especial Aristóteles (384-322 AEC), discípulo de Platão, que ainda colocava o coração como centro do intelecto e das percepções, provavelmente devido à tradição de outras culturas. (Finger, 1994)

Apesar do declínio da Grécia Antiga e sua dominação por Roma em 146 AEC, a cultura grega teve forte influência sobre o Império Romano, e a medicina romana não foi exceção. O médico mais importante do Império Romano foi Galeno (c. 130-200), que escreveu de 500 a 600 tratados e realizou disseções e experimentos em vários animais, como bovinos, ovelhas, porcos, gatos, cachorros e macacos – ele não utilizou humanos porque não era permitido pela lei romana (Finger, 1994). Galeno estudou os nervos cranianos e o sistema nervoso autônomo e separou as vias sensoriais e motoras, mas uma de suas maiores contribuições foi a consideração de que a Medicina deveria ser praticada com o uso conjunto de teoria, observações e experiência (Nutton, 2005). Foi Galeno quem passou a fazer uma distinção mais clara entre a alma (ou espíritos) e a mente, em uma teoria que estabelecia a maneira como interagiam.

Seguindo a tríade de Platão, Galeno descreveu três tipos de espíritos: espíritos “naturais”, associados com o fígado e suas veias, e responsáveis por regular funções vegetativas e de nutrição; alguns espíritos naturais atingiriam o coração, onde se converteriam em espíritos “vitais”, de nível mais elevado, responsáveis por gerar o calor interno do corpo e pelas emoções básicas; alguns desses espíritos chegariam ao cérebro pelas artérias carótidas e seriam convertidos em espíritos “animais” na *rete mirabile* (rede maravilhosa), um conjunto de artérias finas na base do crânio (essa rede vascular existe em ovelhas e porcos, mas não em humanos e macacos). Os espíritos animais seriam armazenados nas paredes dos ventrículos cerebrais e, quando necessário, entrariam nos nervos ou no cérebro para mover os músculos. Ao carregar informação sensorial ao cérebro, fariam o caminho inverso. (Finger, 1994, 2000)

Nos séculos IV e V, baseados na anatomia de Galeno, os padres, como o bispo Nemésio de Emesa e Santo Agostinho (354-430), relacionaram as cavidades cerebrais a funções distintas – Galeno dava importância ao tecido e não aos ventrículos. Para a visão cristã, provavelmente fazia mais sentido colocar espíritos etéreos responsáveis pelas funções cognitivas nas cavidades do cérebro do que no tecido. (Finger, 1994; Green, 2003)



A época histórica seguinte foi o Renascimento (aproximadamente séculos XIV a XVII), no qual uma das figuras mais marcantes foi Leonardo da Vinci (1472-1519). Ele dissecou mais de 300 cadáveres e fez desenhos mais fiéis dos ventrículos, embora não tenha abandonado a teoria ventricular e a noção dos espíritos animais. Com a mesma crença, Andreas Vesalius (1514-1564) escreveu o importante atlas de anatomia humana *De Humani Corporis Fabrica*, de 1543, composto por sete pequenos livros, sendo um deles sobre nervos e outro sobre o cérebro. Vesalius afirmava que a estrutura do cérebro humano era muito semelhante à de outros mamíferos, diferindo apenas no tamanho das partes, e passou a desafiar o conhecimento da época. Ele ofereceu pouca contribuição para a fisiologia, mas apontou centenas de erros na anatomia de Galeno e insistiu que a estrutura e funcionamento do cérebro fossem revistos. (Finger, 2000)

Ao longo do século XVII, o cérebro passou a ganhar funções que eram atribuídas à alma. Uma grande contribuição veio do médico inglês Thomas Willis (1621-1675), que foi o responsável por oferecer uma base sólida após a Renascença para se analisar a contribuição de partes individuais para as funções cerebrais. Willis cunhou a palavra “neurologia” e foi o primeiro a aplicar os termos “lobo” e “hemisfério” ao cérebro. (Finger, 2000)

No século XVIII, mais avanços foram feitos, em particular com relação à descrição clínica de sintomas e doenças. Novas ideias foram amadurecidas, como o conceito de bioeletricidade, pelo cientista Luigi Galvani (1737-1798), e espíritos animais, substituídos por fluido nervoso, o qual seria uma substância produzida no cérebro e circularia nos nervos ociosos. (Finger, 2000)

Inspirados pela descoberta, nas primeiras décadas do século XIX, de que a raiz dorsal da medula espinhal possui fibras sensoriais, e a raiz ventral, fibras motoras, muitos cientistas passaram a especular se o cérebro também não poderia ser dividido em áreas sensoriais e motoras. Um dos pioneiros da teoria moderna de localização cortical foi o cientista sueco Emanuel Swedenborg (1688-1772), porém seus trabalhos foram publicados somente após a ampla aceitação da localização cortical. Esta teve grande contribuição do médico alemão Franz Joseph Gall (1757-1828) e dos frenologistas no início do século XIX. (Finger, 2000)

No final do século XVIII, Gall propôs que o cérebro seria responsável por todo tipo de comportamento, que regiões específicas do córtex cerebral controlariam funções determinadas e que essas regiões poderiam crescer conforme o uso (como músculos com o exercício físico), criando elevações no crânio. Apesar de esta última ideia não ter se mostrado correta, as duas primeiras são consideradas fundamentais para a neurociência moderna (Kandel et al., 2000). Segundo ele, essa concepção surgiu quando, aos 9 anos, um colega de classe de olhos

esbugalhados possuía memória verbal acima da média. Considerado o fundador da frenologia (do grego *phren*, coração, alma, inteligência, e *-logia*, indicativo de ciência), Gall identificou em diferentes partes do córtex 27 faculdades, como sabedoria, paixão, coragem e senso espacial (Figura A.4). (Finger, 2000)

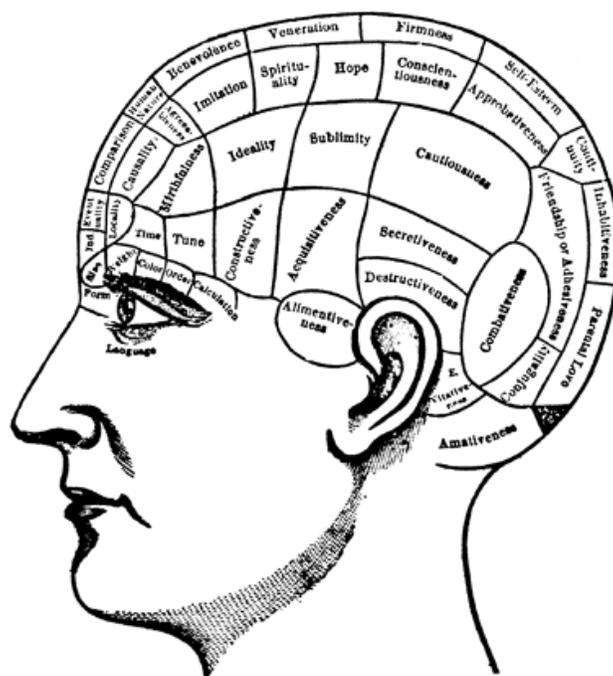


Figura A.4: Mapa mostrando regiões sobre o crânio relacionadas com as funções corticais subjacentes. Figura extraída de Kandel et al., 2000, Fig. 1-1.

Um dos grandes problemas da frenologia foi que Gall e seus seguidores selecionavam apenas casos clínicos que corroboravam sua teoria e descartavam os que a contradiziam. O primeiro caso de localização cortical amplamente aceito foi o do médico francês Paul Broca (1824-1880), que em 1861 reportou o caso de Leborgne, associando afasia motora a dano no córtex frontal (Figura A.5). Além de Leborgne, outros dois casos emblemáticos na neurociência são o de Phineas Gage, que em 1848 sofreu uma drástica mudança de personalidade devido a uma lesão no córtex pré-frontal causada por uma barra de ferro (García-Molina, 2012), e de H.M.<sup>8</sup>, que em 1953 teve ambos os hipocampus removidos para controle de crises epiléticas, mas perdeu a capacidade de formar novas memórias de longo prazo (Milner et al., 1968). Outra contribuição importante para o *localizacionismo* veio dos médicos alemães Gustav Fritsch

<sup>8</sup> Após sua morte em dezembro de 2008, o nome de H.M. foi revelado: Henry Gustav Molaison (Miller, 2009).

(1838-1927) e Eduard Hitzig (1838-1907) em 1870, ao descreverem o córtex motor do cachorro (Finger, 1994).

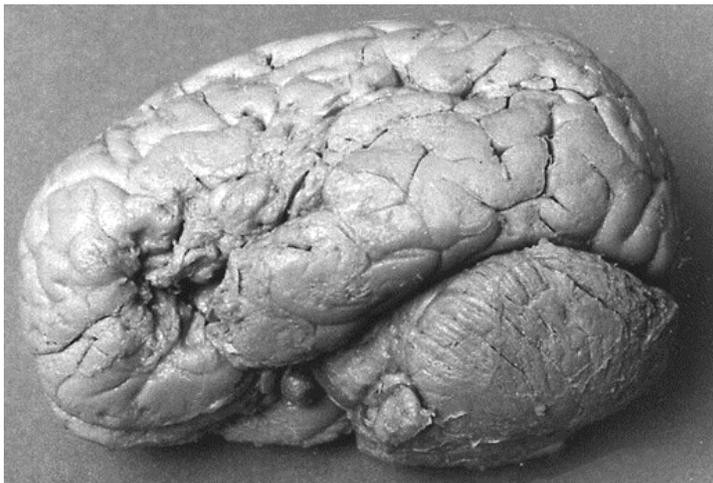


Figura A.5: Vista lateral do cérebro de Leborgne. Figura modificada de Dronkers et al. (2007), Fig. 3, p. 1436.

Ainda no século XIX, foi estabelecida a “doutrina do neurônio”. Essa teoria afirma que o sistema nervoso é composto por células nervosas, que são unidades independentes. Alguns cientistas podem ser destacados, como Jan Purkinje (1795-1876) pelo reconhecimento de algumas células nervosas, e Theodor Schwann (1810-1882) por descrever a bainha de mielina e por sugerir que o corpo é composto de células. Outros três cientistas de extrema relevância, vencedores do prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, foram: o médico italiano Camillo Golgi (1843-1926), que desenvolveu o método de coloração de células nervosas com nitrato de prata; o neurocientista espanhol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), que formulou de fato a doutrina do neurônio; e o neurocientista inglês Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952), que cunhou o termo sinapse em 1897 após sua descoberta. Golgi e Ramón y Cajal receberam o prêmio Nobel em 1906, e Sherrington, em 1932.

A visão corrente a respeito das células nervosas, do cérebro e do comportamento foi fruto da interação de conhecimentos experimentais de anatomia, embriologia, fisiologia, farmacologia, psicologia e genética, especialmente nos últimos dois séculos. Discussões atuais abordam questões como consciência, aprendizado, memória e bases neuronais de doenças. Também se discute reducionismo versus holismo. Por exemplo, a psicologia Gestalt (do alemão, “forma” ou “configuração”), fundada pelo filósofo austríaco Christian von Ehrenfels (1859-1932), envolve a ideia de que a qualidade da forma está acima dos elementos, isto é, o todo é diferente da soma de suas partes. A aplicação em neurologia é que as funções cerebrais passaram a ser vistas como uma organização dinâmica. Pesquisadores influenciados pelos

conceitos da Gestalt enfatizam as relações funcionais entre regiões cerebrais e criticam a compartimentalização de funções associativas e intelectuais. Segundo esse preceito, por exemplo, a memória associativa não estaria confinada em áreas corticais discretas, e lesões em áreas associativas afetariam o cérebro por colocar o sistema todo em desordem e não por danificar partes específicas.

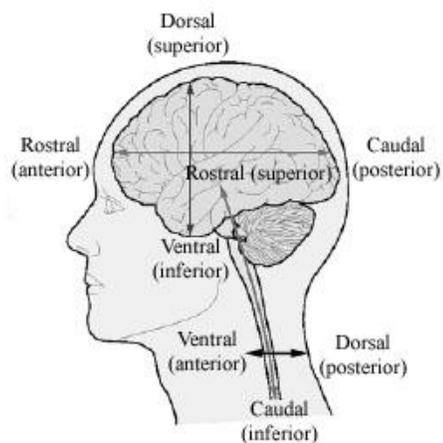
Atualmente se aceitam tanto as ideias localizacionistas quanto holísticas, ou seja, o cérebro é considerado composto por partes especializadas, mas funciona como uma entidade integrada, com certo grau de variabilidade individual e capacidade de modificar conexões. Nas seções seguintes, daremos uma visão mais compartimentalizada do sistema nervoso.

### **A.3 Termos de localização anatômica**

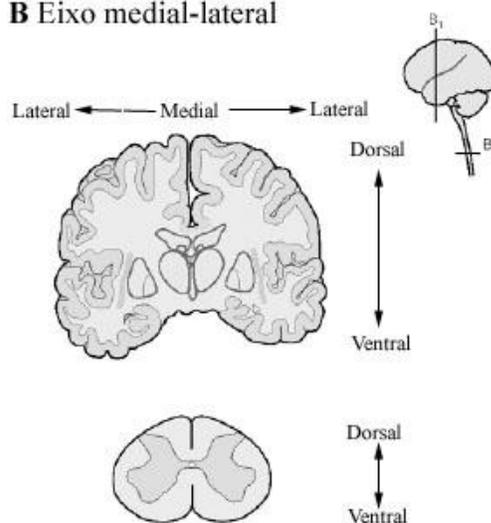
Antes de mostrar as divisões do sistema nervoso, é importante listar as referências anatômicas mais utilizadas, que têm como objetivo facilitar a localização tridimensional de estruturas. A Figura A.6 mostra as principais referências anatômicas do sistema nervoso central (SNC) e três planos de corte perpendiculares entre si: plano horizontal (ou transverso), sagital e coronal, que o dividem respectivamente em partes superior-inferior, medial-lateral e anterior-posterior. Plano sagital médio é o plano sagital que passa exatamente pela linha média do corpo. Sagital deriva do latim *sagitta*, flecha (Houaiss et al., 2001), provavelmente devido à semelhança da fontanela (popularmente conhecida como moleira) anterior com a ponta de uma flecha (Figura A.7); e coronal deriva do latim *corona*, coroa, em alusão à posição na qual uma tiara é usada (Colman, 2009).

Na Figura A.6-A, fica claro que as referências para o encéfalo e para a medula espinhal são diferentes. Por exemplo, o mesmo sentido que é caudal no encéfalo é dorsal para a medula. Isso ocorre porque a disposição do SNC é alterada nos humanos em comparação com os animais quadrúpedes, ou seja, essas direções se referem a um ser humano com mãos, joelhos e pés no chão, olhando para frente. Os nomes das direções também derivam da anatomia dos animais. Rostral (do latim *rostrum*, rosto, focinho, bico) significa em direção ao focinho de um animal, e caudal, à cauda; dorsal, em direção às costas, e ventral, ao abdômen.

### A Eixos rostral-caudal e dorsal-ventral



### B Eixo medial-lateral



### C Planos de corte

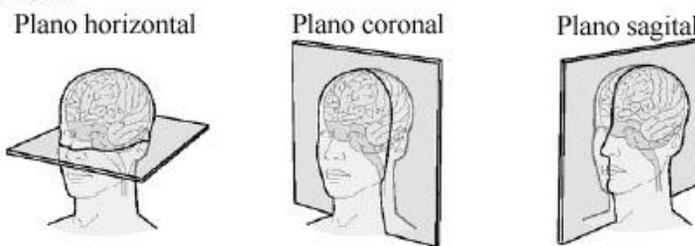


Figura A.6: (A) e (B) Principais referências de direções para o SNC. (C) Principais planos de corte. Figura modificada de Kandel et al. (2000), Fig. 17-3.

A Figura A.6-B mostra, p. ex., que uma estrutura mais medial está mais próxima da linha média, e uma mais lateral, está mais afastada. Em vez de medial, também se pode dizer mesial, como quando se refere à parte medial do lobo temporal como lobo temporal mesial.

É importante observar que todas as direções são relativas. Por exemplo, um ponto no centro da cabeça é rostral a estruturas na parte de trás da cabeça, e caudal a outras na parte da frente.

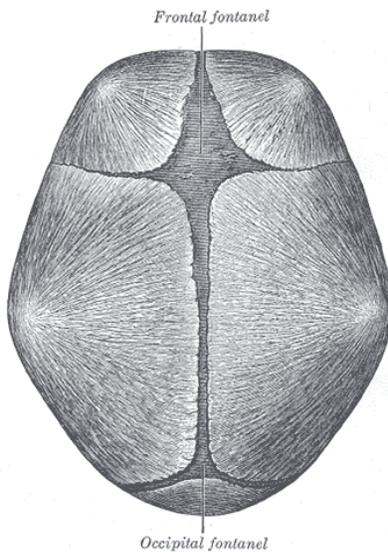


Figura A.7: Visão superior do crânio após o nascimento. O nariz estaria na parte de cima da figura. Figura extraída de Gray (1918), Fig. 197.

## A.4 Divisões do sistema nervoso

De modo geral, o sistema nervoso pode ser dividido com base em três aspectos diferentes: anatômicos, embriológicos ou funcionais. Como muitas áreas estão intimamente conectadas funcional e morfológicamente, nem todas as estruturas podem ser claramente delimitadas.

### A.4.1 Divisão anatômica

Anatomicamente, o sistema nervoso pode ser dividido em sistema nervoso central (SNC), que se localiza dentro do esqueleto axial (crânio e coluna vertebral) e sistema nervoso periférico (SNP), que se situa fora dele.

O SNP é composto basicamente por nervos e gânglios. Gânglios são dilatações constituídas principalmente de corpos de neurônios; e nervos são estruturas alongadas que conectam o SNC aos membros e órgãos periféricos através de terminações nervosas. Existem 12 pares (lado direito e esquerdo) de nervos cranianos, que se unem ao SNC através do encéfalo (exceto o segundo par craniano, nervo óptico, que faz parte do SNC), e 31 pares de nervos espinhais, que se conectam à medula.

As subdivisões do SNC são mostradas na Figura A.8. Separados pelo forame magno (abertura na parte inferior do crânio), estão o encéfalo, a porção do SNC que fica dentro do crânio, e a medula espinhal, que fica dentro da coluna vertebral. Para se ter uma ideia do tamanho do encéfalo, no caso de um brasileiro adulto normal, seu peso é de aproximadamente 1,3 kg para os homens e de 1,2 kg para as mulheres (Machado, 2003). O encéfalo pode ser subdividido em cérebro, tronco encefálico e cerebelo.

O tronco encefálico tem esse nome porque é como se o encéfalo fosse a copa de uma árvore. Ele pode ser dividido em bulbo, ponte e mesencéfalo. Já o cérebro divide-se em telencéfalo e diencefalo. No diencefalo podem ser identificados hipotálamo, tálamo, subtálamo e epitálamo. Por fim, o telencéfalo, composto por dois hemisférios cerebrais, pode ser subdividido em córtex cerebral ou substância cinzenta (a parte mais externa, dividida em giros e sulcos), substância branca (a parte mais interna, dividida em tratos e fascículos) e núcleos da base (estruturas subcorticais, mais profundas).

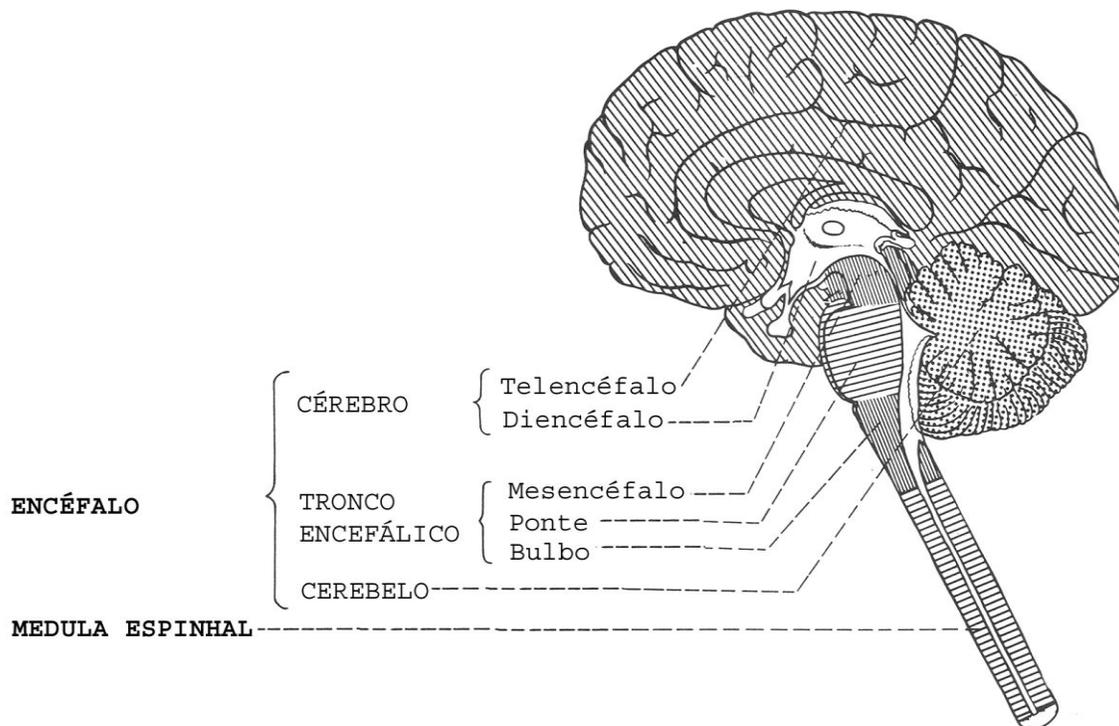


Figura A.8: Corte sagital do SNC (os olhos estariam à esquerda). Figura obtida de Machado (2003), p. 12.

Durante o desenvolvimento cortical, em particular na fase de migração dos neurônios até o córtex (seção A.4.2), os hemisférios cerebrais crescem mais do que comportaria o crânio. Por isso, para distribuir esses neurônios na superfície cerebral mantendo o volume do cérebro

limitado pela caixa craniana, surgem depressões e circunvoluções, denominadas respectivamente de sulcos e giros. Se o sulco for muito profundo, é chamado de fissura. Embora o padrão de sulcos e giros possa variar entre cérebros diferentes e até mesmo entre hemisférios do mesmo cérebro, eles recebem denominações específicas porque a organização geral é muito semelhante.

Alguns desses sulcos auxiliam na divisão dos hemisférios cerebrais em quatro lobos, cujos nomes derivam do osso sob o qual se localizam: frontal, parietal, temporal e occipital, como mostra a Figura A.9.

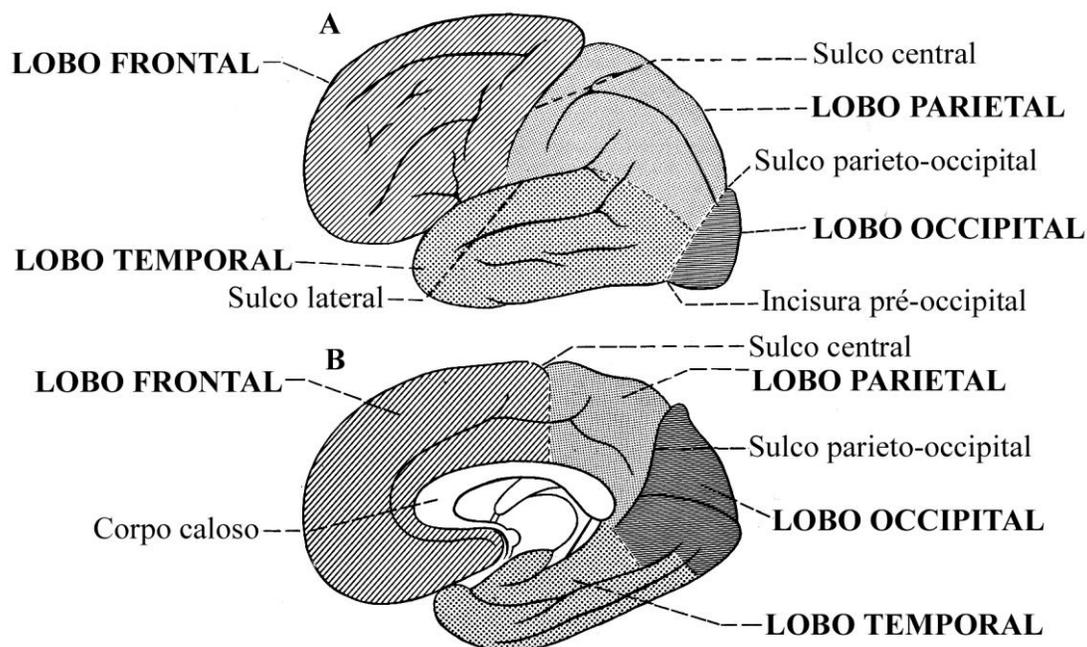


Figura A.9: Vistas lateral (A) e medial (B) do cérebro, mostrando os lobos e estruturas que os delimitam. A ínsula não é mostrada, pois se situa medialmente ao sulco lateral, ficando recoberta sob porções dos lobos frontal, parietal e temporal. O giro do cíngulo, que contorna o corpo caloso, faz parte do lobo límbico. Figura modificada de Machado (2003), p. 60.

O sulco central, originalmente chamado de fissura de Rolando ou rolândica, separa os lobos frontal e parietal. O sulco lateral, também chamado de fissura de Sylvius ou sylviana, separa os lobos frontal e parietal do lobo temporal. O sulco parieto-occipital separa os lobos parietal e occipital. Alguns autores também consideram como grandes divisões do córtex os lobos límbico e insular (ou lobo da ínsula ou simplesmente ínsula), e não como partes dos lobos frontal, parietal e temporal.

#### **A.4.2 Divisão embriológica**

No desenvolvimento embrionário, três folhetos embrionários se formam: a ectoderme, que é o folheto mais externo, a endoderme, a camada mais interna, e a mesoderme, a camada do meio. A endoderme dá origem ao intestino, pulmão e fígado; a mesoderme, aos tecidos conectivos, músculo e sistema vascular; e a ectoderme, ao sistema nervoso, no processo descrito abaixo. (Kandel et al., 2000)

A formação do córtex cerebral se dá nos seis primeiros meses de gestação em uma série de eventos que se sobrepõem. Conforme mostra a Figura A.10, a ectoderme sofre um espessamento e dá origem à placa neural, que é formada por células nervosas não diferenciadas (o restante das células da ectoderme dá origem à pele). Na neurulação, logo após a formação da placa neural, ela começa a se dobrar em uma estrutura tubular chamada de tubo neural, que em seguida se separa da ectoderme. Como o interior do tubo é oco, sua cavidade central dará origem ao sistema ventricular. (Kandel et al., 2000; Leventer et al., 2008)

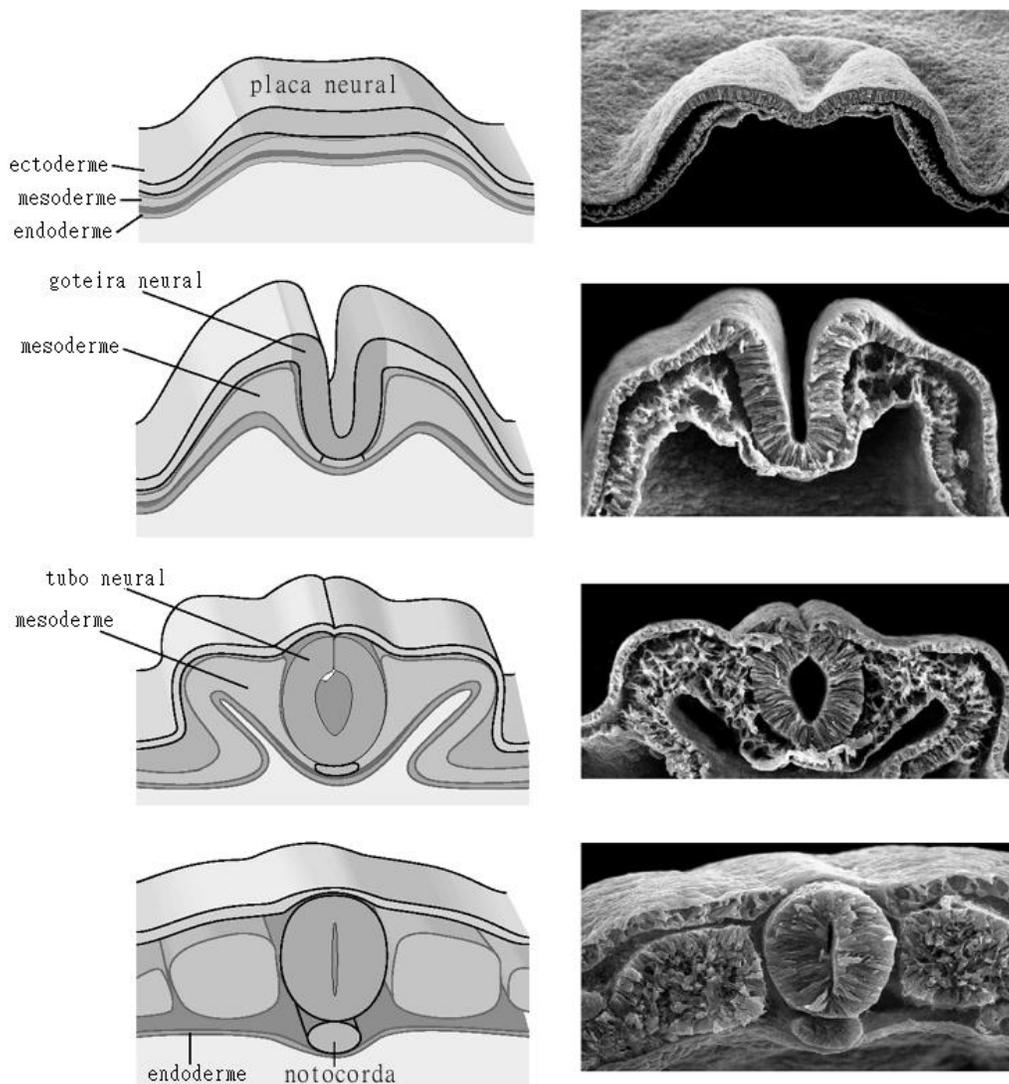


Figura A.10: Formação do tubo neural a partir dos três folhetos embrionários. À direita, micrografia eletrônica de embrião de galinha. Figura modificada de Kandel et al. (2000), Fig. 52-1.

O tubo neural no início do desenvolvimento é constituído por duas camadas: a zona ventricular (a superfície interna onde ocorre mitose) e a zona marginal (a camada mais externa). Após a mitose, as células seguem duas trajetórias: continuam se dividindo; ou migram pelas glias radiais (uma espécie de “estrada” formada por células da glia desde a zona ventricular até a superfície externa) para fora da zona ventricular até sua posição final no sistema nervoso e se diferenciam em neurônios ou precursores das células da glia. Como a proliferação ocorre em taxas diferentes ao longo do tubo neural, surgem na parte cranial do tubo três dilatações (parte esquerda da Figura A.11) e depois cinco, que persistirão na fase adulta (parte direita da Figura A.11). As três dilatações primitivas do encéfalo são prosencefalo,

mesencéfalo e rombencéfalo; e a parte caudal do tubo neural, a medula primitiva, dará origem à medula espinhal, permanecendo com calibre mais uniforme. (Matthews, 2000)

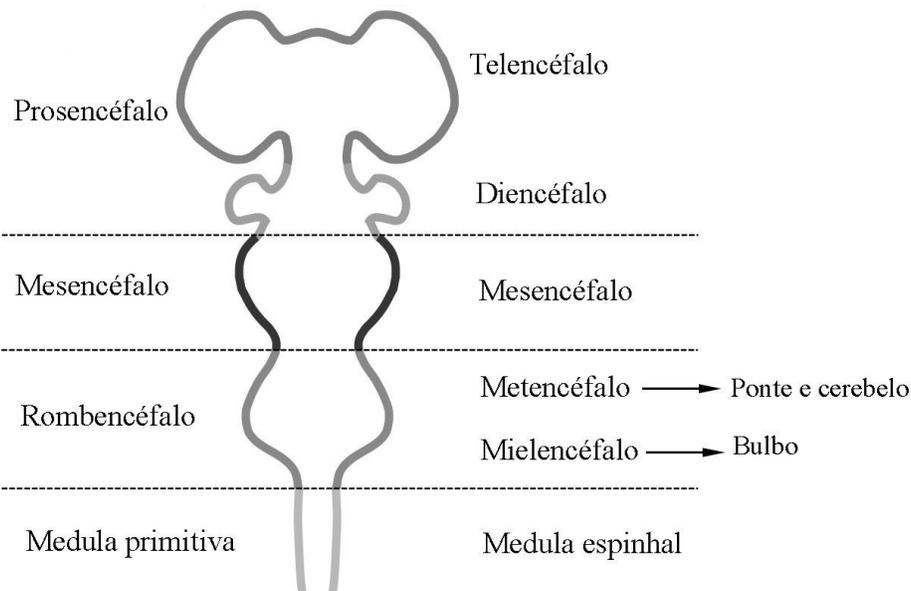


Figura A.11: Correspondência entre as divisões embriológica à esquerda e anatômica do indivíduo adulto à direita. Prosencéfalo é a região que evoluiu mais recentemente, e rombencéfalo e mesencéfalo são as mais primitivas, que quase todos os animais vertebrados possuem.

Além de os corpos dos neurônios migrarem para lugares determinados, dependendo da camada onde estão, eles se diferenciam em diversos tipos de neurônios, além de seus axônios crescerem com um direcionamento específico, não só para regiões determinadas, mas também para lugares específicos do neurônio pós-sináptico. Os primeiros neurônios a se diferenciarem são os de axônio longo (de vias comissurais, de projeção e de associação), e os últimos são os interneurônios (de axônios curtos, que fazem a integração de informação dentro de um núcleo ou área). Após o nascimento, para realizar um ajuste fino dessas conexões, muitas delas serão desfeitas. (Kandel et al., 2000)

Se, devido a causas ambientais ou principalmente genéticas, uma desordem ocorre em qualquer etapa do desenvolvimento do tecido nervoso, surgem no cérebro anormalidades micro- ou macroscópicas chamadas de malformações do desenvolvimento cortical. Elas predisõem a uma variedade de consequências clínicas, sendo crise epiléptica a mais comum. As crises normalmente são recorrentes e difíceis de serem controladas. Estima-se que de 25 a 40% das epilepsias na infância resistentes a medicamentos são atribuídas às malformações e que pelo menos 75% dos pacientes com malformações terá epilepsia. (Leventer et al., 2008)

As malformações do desenvolvimento cortical são classificadas de acordo com o período em que ocorreram: devido à proliferação ou apoptose anormal de neurônios ou células da glia (p. ex., microcefalia e megacefalia); devido à migração neuronal anormal (p. ex., lissencefalia e heterotopias); devido à organização cortical anormal (p. ex., polimicrogiria, esquizocefalia e displasia cortical). A Figura A.12 mostra algumas imagens através da técnica de ressonância magnética. (Kuzniecky & Jackson, 2005; Meneses et al., 2006)

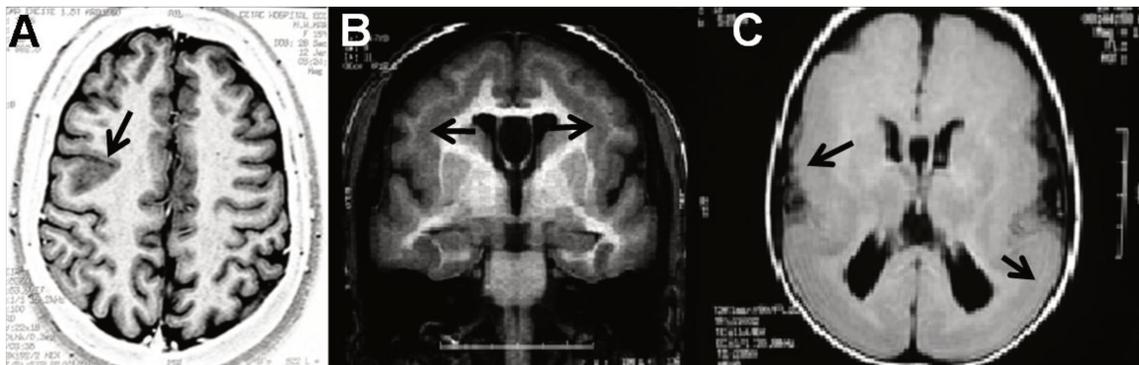


Figura A.12: Imagens por ressonância magnética, mostrando displasia cortical rolândica (A), heterotopia em banda (B) e lissencefalia (C). Imagens obtidas de Meneses et al. (2006).

#### A.4.3 Divisão funcional

Segundo a divisão funcional, o sistema nervoso pode ser separado em componentes aferentes, que são centrípetos, ou seja, conduzem impulsos de receptores sensoriais da periferia ao SNC, e eferentes, que conduzem impulsos no sentido inverso, a músculos e glândulas. A parte motora divide-se em sistema nervoso somático, que realiza o controle voluntário (consciente) dos músculos estriados esqueléticos, e sistema nervoso visceral ou autônomo (SNA), que está relacionado com o controle involuntário dos músculos cardíacos, dos músculos lisos e das glândulas. (Noback et al., 2005)

O SNA pode ser dividido em simpático e parassimpático, os quais, de modo geral, têm ações antagônicas nos órgãos. O sistema nervoso simpático está envolvido basicamente com os mecanismos de fuga ou luta (*fight-or-flight*), como aumento do batimento cardíaco, da pressão sanguínea arterial e da sudorese e dilatação da pupila. Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático está relacionado com repouso e digestão (*rest-and-digest*), como diminuição do batimento cardíaco, aumento da secreção de enzimas digestivas, constrição da pupila. (Noback et al., 2005)

Alternativamente, é possível identificar inúmeros sistemas funcionais no sistema nervoso. Esses sistemas podem ser um conjunto de áreas envolvidas com funções específicas, como o sistema motor (qualquer área do sistema nervoso envolvida com função motora, como áreas motoras primária e suplementar, núcleos da base, cerebelo) e sistema visual (áreas do sistema nervoso envolvidas com visão, como retina, núcleo geniculado lateral, colículo superior, córtex visual). Podem ser reunidas também áreas ligadas a um conjunto de funções mais amplo, porém relacionado, como o sistema límbico (do latim, *limbus*, borda, são estruturas que contornam o corpo caloso e estão envolvidas com aprendizado, memória e emoção, como hipocampo, amígdala e corpos mamilares), hipotálamo (a função, de forma geral, é estabelecer a homeostase) ou a formação reticular (as funções principais são regular o ciclo de sono e vigília e filtrar estímulos irrelevantes). (Kandel et al., 2000)

No caso do hipotálamo e formação reticular, os sistemas funcionais são formados por uma só macroestrutura composta por diferentes núcleos (veja seção A.5.1), mas com uma função semelhante. Além disso, dentro de cada sistema, é possível apontar diferentes subsistemas, o que faz sentido quando se deseja identificar como os diversos núcleos estão conectados.

## A.5 Tecido nervoso

O tecido nervoso é composto basicamente por dois tipos de células: neurônio e neuróglio, também chamada de célula da glia ou glial. Em geral, após a diferenciação, os neurônios são incapazes de sofrer mitose, o que não ocorre com as células da glia.

### A.5.1 Neurônios

Segundo a doutrina neuronal proposta pelo neurologista espanhol Ramón y Cajal no final do século XIX, os neurônios são considerados a unidade estrutural e funcional do sistema nervoso. Contudo, apesar de os neurônios individualmente receberem, processarem e enviarem informações, sua atuação se dá em agrupamentos chamados de redes neurais. Os *bits* de informação são dados pelos potenciais de ação, que consistem de uma alteração brusca da diferença de potencial transmembrana (entre os meios intra- e extracelular). Estabelecendo 0 V no meio extracelular, tipicamente o potencial de membrana em repouso (quando neurônio não está sendo estimulado) é de -70 mV. Quando o potencial de membrana

se eleva acima de um limiar, tipicamente  $-55\text{ mV}$ , ocorre o disparo de um potencial de ação. (Kandel et al., 2000)

O disparo de um potencial de ação é do tipo “tudo ou nada”. Então, em geral, a intensidade do estímulo é codificada através da frequência dos disparos: quanto maior for a intensidade, maior será a taxa de disparos. Por outro lado, a qualificação do estímulo é o resultado dos tipos de neurônios envolvidos, das vias de transmissão e da interpretação de diferentes áreas do cérebro, especialmente o córtex cerebral.

Morfologicamente, a maioria dos neurônios possui três regiões (Figura A.13):

- **Soma (corpo celular).** Contém o núcleo celular e citoplasma com as organelas, sendo, portanto, o centro metabólico do neurônio. Sua forma e tamanho dependem do tipo de neurônio;
- **Dendritos.** Prolongamentos que saem do soma e se ramificam múltiplas vezes. São especializados em receber estímulos. A palavra vem do grego *dendrites*, pertencente a uma árvore, devido a sua semelhança no microscópio com galhos de árvores;
- **Axônio.** Prolongamento mais longo e fino, que parte do cone de implantação (ou zona de disparo) no soma, se ramifica pouco no trajeto e muito na porção terminal. São os cabos de comunicação entre regiões distantes. Podem ou não ser recobertos por mielina.

Mas essas regiões têm formas e disposições diferentes, dependendo do neurônio. A Figura A.13 mostra alguns tipos morfológicos de neurônios.

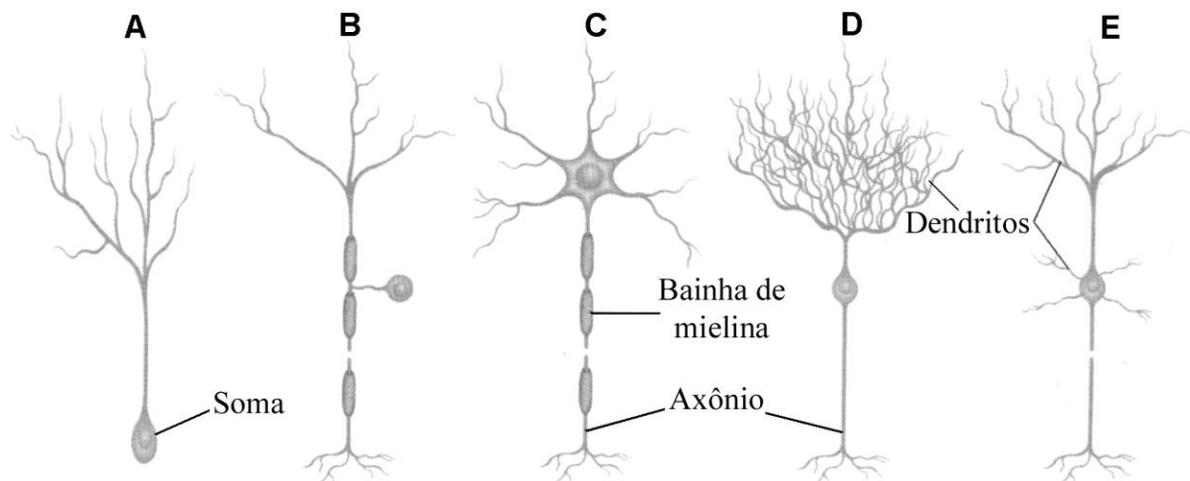


Figura A.13: Neurônio unipolar (A), pseudounipolar (B), estrelado (C), de Purkinje (D) e piramidal (E). Os neurônios em (C), (D) e (E) são multipolares. Figura modificada de Lent (2001), p. 15.

Distinguem-se no sistema nervoso as substâncias branca e cinzenta. A substância branca é composta principalmente por axônios de neurônios e recebe essa denominação por

causa da cor clara da bainha de mielina, que reveste os axônios. A substância cinzenta é composta principalmente por células da glia e corpos de neurônios, adquirindo sua cor característica. Córtex, existente no cérebro e cerebelo, é a denominação para a fina camada de substância cinzenta que cerca a substância branca. Já na medula espinhal, a substância cinzenta fica cercada pela substância branca.

São chamadas de núcleos as estruturas formadas por uma disposição organizada de corpos de neurônios e com funções específicas. É importante salientar que a terminologia “núcleo”, como em “núcleos da base”, não se refere ao núcleo celular, que se localiza no citoplasma e contém o material genético, mas sim a uma concentração de substância cinzenta. Outros exemplos de núcleos são os núcleos pontinos, o núcleo geniculado lateral do tálamo e o colículo superior.

Os axônios, por sua vez, quando se organizam em feixes para conectar neurônios de núcleos ou áreas diferentes, formam vias e tratos no SNC, e nervos no SNP. Esses feixes podem ser classificados basicamente em três tipos diferentes (Catani & Schotten, 2012):

- **Via associativa.** Conecta diferentes partes do córtex no mesmo hemisfério e geralmente tem direção principal anterior-posterior. Um exemplo é o cíngulo (*cingulum*), que faz parte do sistema límbico, consiste de axônios de neurônios do giro do cíngulo e conecta vários lobos dentro de cada hemisfério;
- **Via comissural ou comissura.** Conecta um hemisfério ao outro, como o corpo caloso, que conecta estruturas homotópicas (equivalentes entre os hemisférios);
- **Via de projeção.** Conecta o córtex a estruturas subcorticais, tronco encefálico e medula e geralmente tem direção inferior-superior, como as fibras ascendentes e descendentes que conectam o tálamo ao córtex.

O neurônio é a célula responsável por transmitir informação no sistema nervoso. Os estímulos são geralmente conduzidos pelos axônios até o soma, dendrito e mais raramente até o axônio de outro neurônio. Essa junção especializada é chamada de sinapse, e cada neurônio recebe milhares de sinapses. As sinapses são elétricas ou, em sua grande maioria, químicas, nas quais moléculas chamadas de neurotransmissores são liberadas pelo neurônio pré-sináptico através de vesículas sinápticas e se difundem até os receptores do neurônio pós-sináptico.

Para evitar um constante estímulo do neurônio pós-sináptico ou um possível efeito neurotóxico (Lau e Tymianski, 2010), os neurotransmissores podem ser removidos da fenda sináptica por meio de três processos (Kettenmann e Ransom, 2005):

- Reabsorção e reciclagem pelo próprio neurônio pré-sináptico, através de um processo chamado de recaptção (neste caso, é garantida também a disponibilidade contínua e rápida de neurotransmissores);
- Degradação por enzimas em moléculas menores, que passam pela recaptção;
- Absorção por células da glia.

Os principais íons envolvidos nas alterações do potencial de ação são os íons de potássio ( $K^+$ ), sódio ( $Na^+$ ) e cloro ( $Cl^-$ ). O potencial de membrana em repouso não está no equilíbrio, mas sim em um estado estacionário: há um influxo passivo de  $Na^+$  e um efluxo de  $K^+$ , que são contrabalanceados pela bomba de sódio-potássio. Quanto ao controle das concentrações iônicas no espaço extracelular, os astrócitos são os principais responsáveis. Um problema no controle iônico pode levar a disparos elétricos anormais, causando crises epiléticas ou levando à morte celular. (Kandel et al., 2000)

Quando um neurônio é estimulado, a concentração de íons é modificada ao longo da membrana devido a alterações nos canais iônicos e, portanto, no fluxo de íons. Chama-se despolarização quando a parte de dentro da célula fica eletricamente mais positiva do que antes. Hiperpolarização é o evento caso o inverso ocorra. O efeito no potencial da membrana pós-sináptica quando acontece despolarização é chamado de potencial pós-sináptico excitatório (PPSE), pois o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico se aproxima do limiar, aumentando sua probabilidade de disparar um potencial de ação, como mostrado na Figura A.14. Por outro lado, a hiperpolarização da membrana gera um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI), diminuindo a probabilidade de disparo de um impulso nervoso. (Kandel et al., 2000)

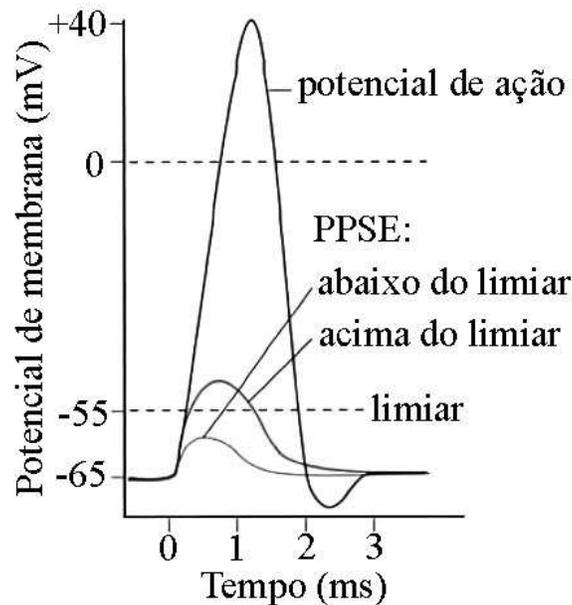


Figura A.14: Geração de um potencial de ação devido a um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE). O potencial de ação é disparado somente se o PPSE estiver acima do limiar. Figura modificada de Siegel & Sapru (2006), Fig. 7-5, p. 101.

Os distúrbios elétricos PPSE e PPSI são potenciais graduáveis, ou seja, de intensidade variada (de 100  $\mu\text{V}$  a 10 mV), dependendo do tipo e quantidade de neurotransmissor liberado, e decaem conforme se propagam. A soma ou integração desses potenciais é feita no cone de implantação do axônio, onde, se o limiar for superado, o neurônio irá disparar um novo potencial de ação, que irá se propagar rapidamente ao longo do axônio. Quando o axônio possui bainha de mielina, a condução do potencial de ação é chamada de condução saltatória, pois o potencial de ação “pula” a cada nódulo de Ranvier. Esses nódulos são espaços entre as bainhas de mielina onde ocorre o fluxo iônico e, portanto, o potencial de ação é restaurado, fazendo com que sua amplitude fique constante. Se o axônio não é mielinizado, a condução é mais lenta, pois o fluxo iônico ocorre ponto a ponto ao longo do axônio. Além disso, quanto maior a espessura da bainha de mielina, mais rápida é a propagação do potencial de ação.

Quando o potencial de ação atinge o terminal axônico, ocorre a abertura de canais, permitindo o influxo de íons de cálcio. Esses íons fazem com que as vesículas sinápticas vão até a membrana, onde elas se fundem e liberam seu conteúdo na fenda sináptica. É por isso que esse processo de transmissão sináptica ou codificação de informação é eletroquímico,

uma vez que o potencial de ação e os potenciais pós-sinápticos são elétricos, e os neurotransmissores são químicos.

Um ponto importante é que o efeito no neurônio pós-sináptico não depende somente do neurotransmissor, mas principalmente do receptor. De acordo com as propriedades das moléculas receptoras, os efeitos na célula pós-sináptica podem ser excitatórios, inibitórios ou desencadear processos metabólicos complexos. No entanto, alguns neurotransmissores são normalmente excitatórios, como o glutamato, enquanto que outros, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), são geralmente inibitórios. Os neurotransmissores se ligam a receptores específicos e podem ser divididos em diferentes classes. As três principais são: aminoácidos (como glutamato e GABA), monoaminas (como dopamina, norepinefrina e serotonina) e peptídeos (como endorfina). (Raffa, 1999)

### **A.5.2 Células da glia**

As células da glia são mais numerosas do que os neurônios, estão tanto na substância cinzenta quanto na branca, podem fazer mitose, também apresentam diferentes tipos morfológicos e têm funções distintas. Seu nome deriva do grego *glia*, que significa cola, pois inicialmente se acreditava que sua única função era manter os neurônios juntos (Kandel et al., 2000). Em seguida passou-se a considerá-las somente como a unidade de apoio do sistema nervoso, mas atualmente elas vêm ganhando cada vez mais importância (Christiansen et al., 2013; Fields, 2010; Gourine et al., 2010).

No SNC, distinguem-se duas categorias: micróglia, cuja função é a defesa imunológica; e macróglia, composta por, p. ex., oligodendrócitos e células de Schwann (produzem a bainha de mielina para os axônios do SNC e SNP, respectivamente) e astrócitos (possuem, dentre outras, função de sustentação e isolamento de neurônios, controle de níveis extracelular de potássio e de neurotransmissores, vasomodulação e armazenamento de glicogênio).

## **A.6 Organização funcional do sistema nervoso**

O SNC é composto por sistemas funcionais discretos, como para a visão, audição e motricidade. A Figura A.15 mostra um esquema simplificado da organização funcional do sistema nervoso. De modo geral, nos sistemas sensitivos, receptores periféricos convertem a informação sensorial (luz, vibração do ar, etc.) em impulsos elétricos, que são transmitidos

sequencialmente a regiões determinadas da medula espinhal, tronco encefálico e tálamo (receptores na cabeça transmitem impulsos diretamente ao tronco encefálico ou ao cérebro). Tanto na medula quanto no tronco encefálico pode ou não ocorrer sinapse. (Machado, 2003)

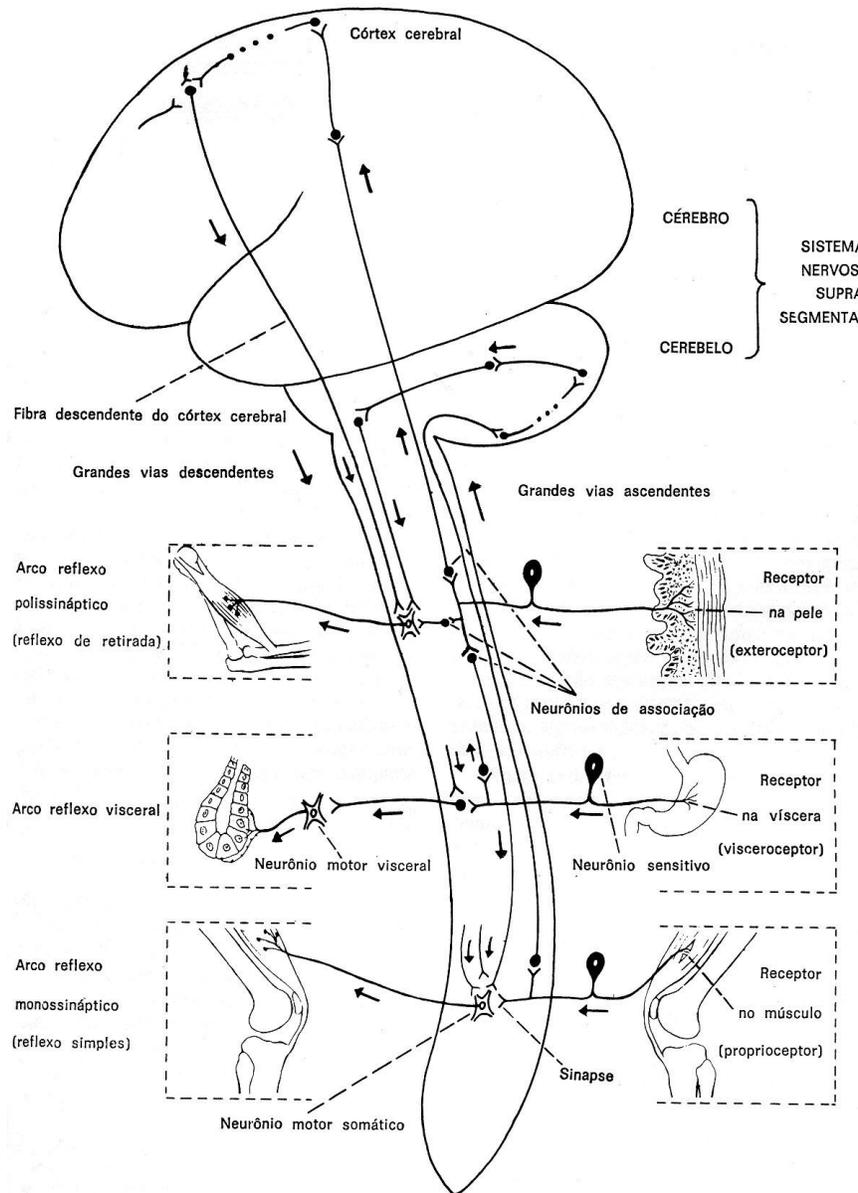


Figura A.15: Esquema simplificado da organização funcional do sistema nervoso, mostrando impulsos desde receptores na pele e no interior do corpo (vísceras, músculos e tendões) até os córtices cerebral e cerebelar. Figura obtida de Machado (2003), p. 15.

Uma categoria especial dentro dos sistemas sensoriais é o sistema somestésico ou somatossensorial. Somestesia, derivado do grego *soma*, corpo, e *aisthesia*, sensação, percepção (Houaiss et al., 2001), é uma modalidade sensorial que engloba quatro

submodalidades: tato, propriocepção (habilidade de saber a localização das partes do corpo enquanto ele está parado ou em movimento), temperatura e dor.

No sistema somestésico, duas classes podem ser identificadas: sistemas protopático e epicrítico. O primeiro é filogeneticamente<sup>9</sup> mais antigo e é responsável pelo tato grosseiro, termossensibilidade, dor (inclusive coceira e cócegas); o segundo, pelo tato fino (capacidade de localizar contato leve na pele), sensibilidade vibratória (determinar frequência e amplitude da vibração), discriminação entre dois pontos próximos tocados simultaneamente, reconhecimento de texturas e estereognosia (capacidade de reconhecer pelo tato a forma de objetos). (Kandel et al., 2000)

Por exemplo, quando um impulso sensorial chega ao SNC, neurônios do tálamo projetam seus axônios para o local do córtex sensorial primário correspondente à modalidade sensorial, de onde se projetam outros axônios para regiões corticais diferentes. A informação se torna consciente somente no córtex cerebral, exceto para o sistema protopático, que se torna consciente no nível do tálamo.

Do receptor periférico ao córtex primário, ocorrem normalmente duas ou três sinapses, como mostrado na Figura A.15. Em cada etapa, como um neurônio recebe tipicamente impulsos de milhares de outros neurônios, a informação não é simplesmente retransmitida, mas sim integrada e modificada (amplificada ou atenuada, por exemplo).

De forma geral, podem-se diferenciar duas classes de neurônios: neurônios de projeção, que transmitem a informação para as etapas seguintes e geralmente são excitatórios, e interneurônios ou neurônios de associação, que se conectam com neurônios locais da mesma etapa de processamento e geralmente são inibitórios. Formadas principalmente por neurônios de projeção, são mostradas na Figura A.15 as vias ascendentes, constituídas pelo trajeto dos axônios até o encéfalo, e as vias descendentes, formadas pelas fibras que partem do encéfalo. Podem-se ver também os arcos reflexos mono ou polissinápticos, formados quando os prolongamentos dos neurônios sensitivos se ligam aos neurônios motores (somáticos ou viscerais) diretamente (reflexo monossináptico) ou por meio de interneurônios (polissináptico). (Machado, 2003)

Todos os trajetos dos axônios no sistema nervoso seguem por regiões específicas. A Figura A.16 mostra como exemplo uma das grandes vias ascendentes, a via do sistema epicrítico. Os axônios dos neurônios sensitivos (neurônios I) que transmitem informações da mão direita entram na medula espinhal pela raiz dorsal do nervo e seguem pelo funículo (cordão de substância branca da medula espinhal que contém vários tratos) posterior do lado

---

<sup>9</sup> Filogenia é a história evolutiva de uma espécie ou de um grupo biológico.

direito, mais especificamente no fascículo cuneiforme. No nível do bulbo, ocorrem sinapses com os neurônios II no núcleo cuneiforme. Seus axônios cruzam o plano mediano para o lado esquerdo, constituindo as fibras arqueadas internas, e seguem em direção ao tálamo numa espécie de fita de fibras chamada lemnisco medial. No núcleo ventral posterior do tálamo, fazem sinapses com os neurônios III, que emitem axônios em direção ao córtex somestésico primário (S1) do cérebro, formando as radiações talâmicas no centro branco medular do cérebro. (Lent, 2001)

No caso do sistema motor, áreas do planejamento do movimento enviam impulsos para neurônios piramidais do córtex motor, que projetam seus axônios em direção à medula espinhal. A maioria deles cruza a linha média do corpo na parte mais inferior do bulbo, na decussação das pirâmides (ou decussação motora), para entrar no lado oposto da medula espinhal, onde fará sinapse. A altura da sinapse é próxima do músculo innervado, e são esses neurônios medulares que se projetam aos músculos. O nome dessa via é trato córtico-espinhal (a primeira palavra dá a localização do corpo do neurônio de origem, e a segunda, onde o axônio termina) ou via piramidal (devido ao local da decussação ou aos tipos de neurônios envolvidos). (Machado, 2003)

É por causa do cruzamento das fibras que, em geral, nas áreas somestésica, visual e motora, o hemisfério esquerdo controla ou processa informação do lado direito do corpo, e o hemisfério direito é responsável pelo lado esquerdo do corpo. Esse cruzamento ocorre na medula espinhal, tronco encefálico ou no quiasma óptico.

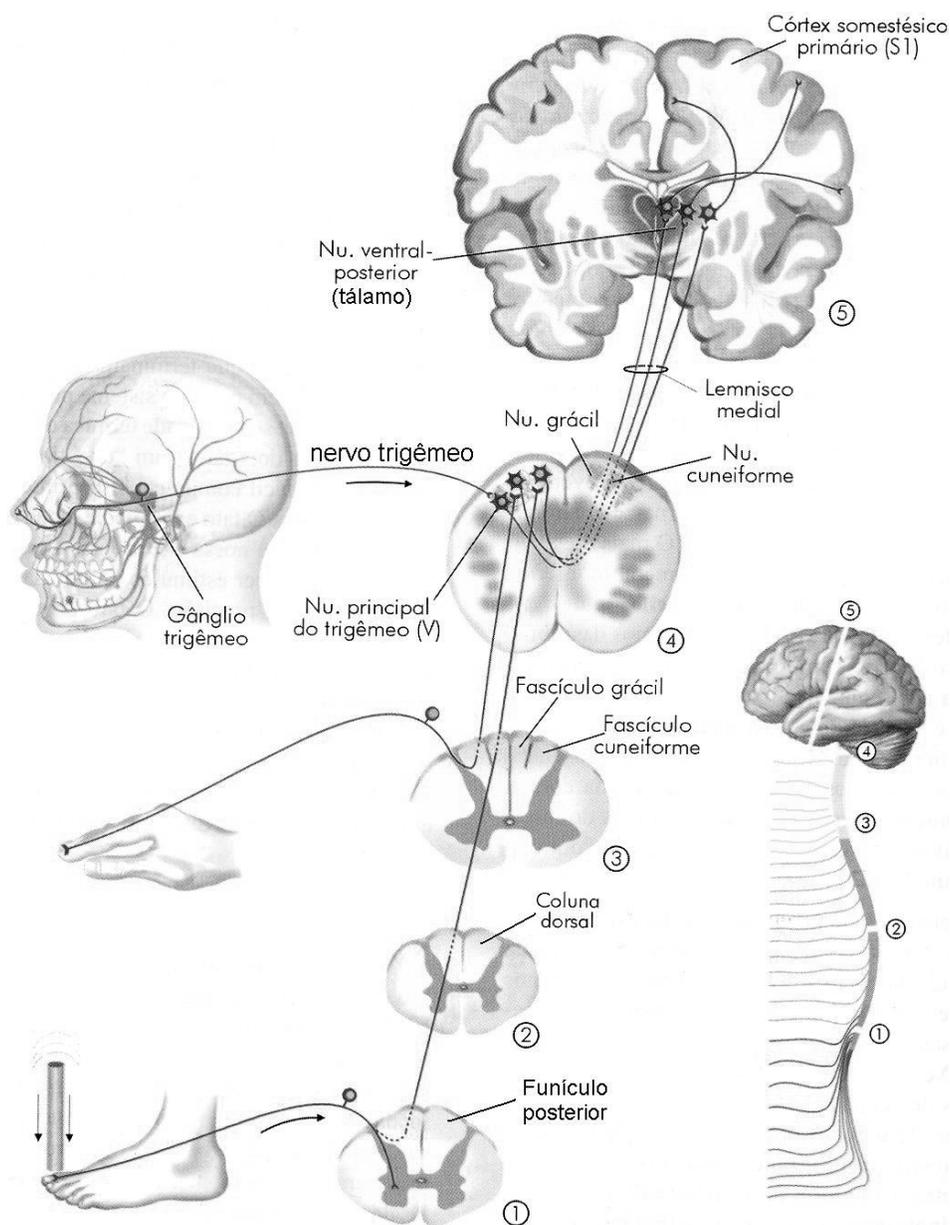


Figura A.16: Representação esquemática do sistema epicrítico, com percursos diferentes para três neurônios sensitivos que inervam a cabeça, a mão e o pé. Figura modificada de Lent (2001), Fig. 7.5, p. 218.

### A.6.1 Sistema Nervoso Central

De modo geral, hoje se sabe que as regiões do SNC estão relacionadas com as seguintes funções (Kandel et al., 2000):

- **Medula espinhal.** Transmite informações somatossensoriais de todas as partes do corpo, exceto da cabeça, para o encéfalo, e comandos motores no sentido inverso.

- **Tronco encefálico (bulbo, ponte e mesencéfalo).** É atravessado pelas fibras que conectam a medula ao encéfalo e é responsável pela inervação da cabeça (exceto pelos nervos olfatório e óptico, que se ligam diretamente ao cérebro). Regula o estado de vigília através da formação reticular.
- **Bulbo.** Responsável por funções vitais autonômicas, como digestão, respiração e controle da taxa de batimento cardíaco.
- **Ponte.** Através dos núcleos pontinos, retransmite, do córtex cerebral ao cerebelo, informações sobre movimento.
- **Mesencéfalo.** Controla o movimento dos olhos e a coordenação de reflexos visuais e auditivos. Contém a substância negra, cuja degeneração está relacionada com a doença de Parkinson.
- **Formação reticular.** Área no centro do tronco encefálico, que se estende da parte superior do bulbo até o diencefalo. Tem esse nome porque os primeiros neuroanatomistas acreditavam que todas as células se conectavam através de pequenas redes, ou seja, retículos. Hoje se sabe que há em torno de 100 núcleos diferentes que controlam principalmente o grau de alerta e o ciclo de sono e vigília.
- **Cerebelo.** Significa pequeno cérebro, pois, assim como o cérebro, possui dois hemisférios, áreas com idades filogenéticas diferentes, e um córtex externo de substância cinzenta e uma parte interna com substância branca e núcleos. Possui mais neurônios do que o cérebro (Azevedo et al., 2009) e difere na citoarquitetura, porque possui três camadas corticais (camada molecular, de Purkinje e granular), e a citoarquitetura é a mesma por todo o cerebelo. O cerebelo está envolvido na manutenção de equilíbrio e postura, controle do tônus muscular, planejamento de movimento voluntário, correção de erros durante movimento, aprendizagem motora. Também está relacionado de modo menos compreendido com tarefas não motoras.
- **Tálamo.** Antes de atingir o córtex cerebral, todas as informações sensoriais (exceto olfatória) passam pelo tálamo, onde são integradas e modificadas. Também participa de circuitos que envolvem os núcleos da base e córtex cerebral, e cerebelo e córtex, ambos relacionados com movimento. O tálamo faz parte ainda do circuito de Papez do sistema límbico, relacionado com comportamento emocional.
- **Hipotálamo.** Regula muitos comportamentos essenciais para homeostase e reprodução, como crescimento, fome, sede, temperatura corporal. Regula secreções de hormônios pela hipófise (ou glândula pituitária).

- **Epitálamo.** Através da glândula pineal, regula comportamentos cíclicos, como o ritmo circadiano.
- **Subtálamo.** Contém o núcleo subtalâmico, que faz parte dos núcleos da base.
- **Núcleos da base.** A nomenclatura *gânglios da base* também é utilizada, mas erroneamente, pois gânglios se referem a um agrupamento de corpos de neurônios situado no sistema nervoso periférico. Designam algumas estruturas de substância cinzenta localizadas dentro de cada hemisfério cerebral, sendo circundadas por substância branca. Os principais componentes são: núcleo caudado, putâmen e globo pálido no telencéfalo; núcleo subtalâmico no diencéfalo; e substância negra no mesencéfalo. Os núcleos da base têm papel importante na facilitação e inibição do movimento, além de estarem relacionados de forma menos compreendida com funções não motoras.
- **Amígdala.** O nome vem do latim *amygdala*, que significa amêndoa, devido ao seu tamanho e formato. Faz parte do sistema límbico e está envolvida com memória e emoções.
- **Hipocampo.** Também faz parte do sistema límbico e está relacionado com aprendizado e memória declarativa, composta por memória episódica (memória de eventos vivenciados) e semântica (conhecimento geral).
- **Córtex cerebral.** Córtex é a camada de substância cinzenta localizada na superfície do cérebro. Esta é a estrutura filogeneticamente mais evoluída. Enquanto as regiões mais primitivas como medula espinhal, tronco encefálico e diencéfalo estão envolvidas com as funções de manutenção da vida (respiração, batimento cardíaco, etc.), o córtex é responsável pela maior parte das funções sensitivas, motoras e cognitivas como linguagem e memória. A seção A.7 é dedicada ao córtex.

## A.7 Córtex cerebral

Em torno de ambos os hemisférios cerebrais, existe uma camada de substância cinzenta denominada córtex cerebral, cuja espessura varia de menos de 2 mm (na área de Brodmann 3) a mais de 4 mm (na área de Brodmann 4), com uma média de 2,5 mm (Fischl e Dale, 2000). Sua superfície externa é de aproximadamente 0,2 m<sup>2</sup>, e o número de neurônios é da ordem de 10<sup>10</sup> (Afifi & Bergman, 2005). O córtex varia não só em espessura, mas também em idade filogenética (idade evolucionária), e citoarquitetura (composição e organização celular específica e espessura relativa das camadas).

Assim como o sistema nervoso como um todo, o córtex cerebral pode ser dividido segundo critérios diferentes: anatômicos, filogenéticos, estruturais e funcionais.

### A.7.1 Divisões filogenética e estrutural

A idade filogenética das regiões do córtex depende de quantas camadas ele possui. O córtex cerebral se organiza de três a seis camadas de neurônios, como mostrado na Figura A.17, com os neurônios dispostos em colunas verticais, formando os centros computacionais fundamentais do córtex. Isso permite uma organização das informações que chegam ao córtex e que saem dele. Parte da informação é processada de forma serial de um centro de processamento a outro através de circuitos de retroalimentação (*feedback*) e alimentação direta (*feedforward*). Dimensionalmente, uma coluna cortical pode ser aproximada por um cilindro com diâmetro de uma fração de milímetros e altura igual à espessura do córtex, contendo milhares de neurônios. (Kandel et al., 2000)

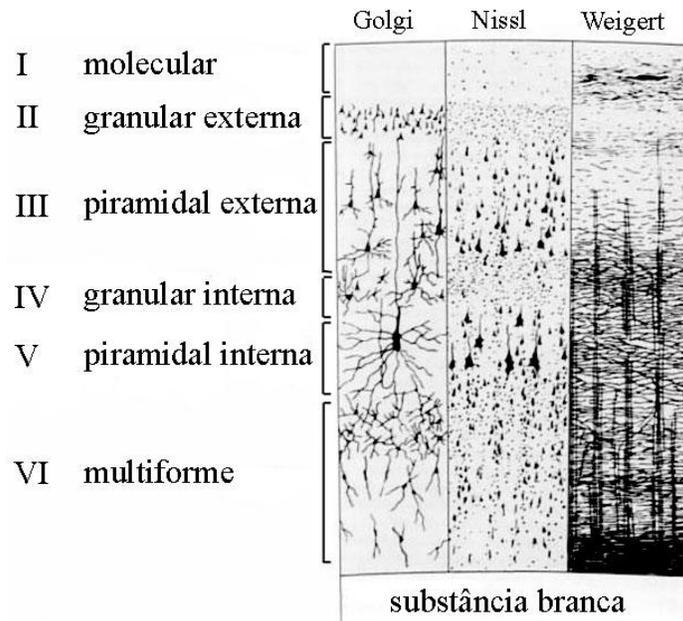


Figura A.17: Disposição dos neurônios em seis camadas. Foram utilizados três métodos de coloração dos neurônios: o método de Golgi mostra alguns corpos neuronais e árvores dendríticas; o de Nissl exhibe os corpos celulares e dendritos proximais; e o de Weigert mostra o padrão de distribuição dos axônios. Figura modificada de Kandel et al. (2000), Fig. 17-6.

Tipicamente, o neocórtex, definido a seguir, possui seis camadas, numeradas da superfície externa em direção à substância branca. Elas também recebem o nome do aspecto dos neurônios predominantes nelas:

- **Camada I (camada molecular).** Camada sem células, ocupada por fibras (dendritos e axônios) horizontais de neurônios de camadas inferiores.
- **Camadas II (camada granular externa) e III (camada piramidal externa).** Os neurônios dessas camadas fazem parte dos circuitos intracorticais.
- **Camada IV (camada granular interna).** É a principal camada de recepção de informações sensoriais vindas do tálamo, sendo por isso bastante desenvolvida nas áreas visuais e quase inexistente nas áreas motoras.
- **Camada V (camada piramidal interna).** Contém neurônios de projeção, cujos axônios terminam fora do córtex, sendo mais desenvolvida nas áreas motoras.
- **Camada VI (camada fusiforme/multiforme).** Contém vários tipos de neurônios, inclusive neurônios fusiformes.

Os interneurônios constituem em torno de 20% dos neurônios do neocórtex, usam o neurotransmissor GABA e se localizam em todas as camadas, e o restante são neurônios de projeção, geralmente piramidais e localizados nas camadas III, V e VI. (Kandel et al., 2000)

Segundo a divisão filogenética, o córtex pode ser dividido em arquicórtex, paleocórtex (do grego *archaios* e *palios*, antigo) e neocórtex (do grego *neos*, novo). Os dois primeiros termos designam estruturas mais primitivas que existem no cérebro de répteis; o neocórtex surgiu nos mamíferos. Tipicamente, o arquicórtex possui três camadas e no humano corresponde anatomicamente ao hipocampo (camadas I, V e VI); o paleocórtex possui até cinco camadas e corresponde a parte do giro para-hipocampal; o restante, que corresponde a 90% da área cortical, é ocupado pelo neocórtex. Portanto, ambos os córtices mais primitivos correspondem a áreas ligadas ao olfato e ao comportamento emocional.

Na divisão estrutural, o córtex pode ser dividido em isocórtex, que possui seis camadas, e alocórtex, que tem menos do que seis camadas. Portanto, o isocórtex corresponde ao neocórtex, e o alocórtex, ao arquicórtex e paleocórtex. De maneira mais detalhada, pode-se dividir o córtex com bases nas diferenças de citoarquitetura, que dependendo do critério utilizado, pode conter de 20 a 200 regiões. A divisão mais utilizada hoje, de 47 áreas, foi elaborada pelo histologista alemão Korbinian Brodmann em 1909, as quais estão mostradas na Figura A.19. No entanto, é possível que uma divisão mais adequada esteja mais próxima de 200 regiões.

### **A.7.2 Divisão funcional**

Um dos primeiros passos em direção ao conhecimento que se tem hoje das funções corticais foi dado por Pierre Paul Broca. Em 1861, ele descreveu o paciente chamado Leborgne, que podia entender a linguagem, mas só conseguia se comunicar através de gestos. Ele não era capaz de falar sentenças completas, mesmo sem ter déficit motor na língua, boca ou cordas vocais que pudesse afetar a fala. Esse paciente foi apelidado de “Tan”, pois é a palavra que falava frequentemente. (Kandel et al., 2000)

O paciente Tan tinha uma lesão no lobo frontal esquerdo, assim como outros pacientes que Broca examinou nos anos seguintes com sintomas similares. Broca concluiu então que o hemisfério esquerdo era responsável pela fala. Hoje o centro cortical da palavra falada é conhecido como área de Broca, que se situa na parte posterior do giro frontal inferior esquerdo (do lado direito para uma pequena parte das pessoas), correspondendo à área de Brodmann (AB) 44 – também são consideradas às vezes as áreas 45 e 47.

### **Mapas topográficos e funcionais**

Como visto anteriormente, o córtex é organizado através de neurônios dispostos em colunas distribuindo-se em camadas. Em uma escala maior, em determinadas áreas sua organização se dá através de mapas topográficos e mapas funcionais, que são interconectados.

Os mapas funcionais se localizam em regiões corticais diferentes. Existem, por exemplo, os mapas visuais para identificação da direção do movimento, da cor, distância, etc., e os mapas auditivos para representar a posição da fonte sonora. Mapas topográficos são regiões contínuas do córtex que mantêm uma relação, em escala variada, de correspondência espacial fina ou grosseira com a superfície de um receptor sensorial ou com os músculos.

Exemplos de mapas topográficos no homem são os mapas retinotópico (mapa de correspondência entre o córtex visual e a imagem na retina), somatotópico (correspondência entre o córtex somatossensorial e a superfície corporal) e tonotópico (correspondência entre o córtex auditivo e a membrana basilar na cóclea, onde há uma relação entre a frequência sonora e a posição da vibração na membrana).

A Figura A.18 mostra os homúnculos (mapa topográfico que relaciona as partes do corpo com a posição no córtex primário) motor e sensitivo, onde se nota a importância das mãos, boca e língua nos humanos. Em uma região cortical específica, quanto maior a importância de uma parte do corpo em determinada espécie, maior e mais detalhada será sua representação no córtex em relação às outras partes representadas. Por exemplo, a

representação do focinho no córtex somatossensorial do coelho é maior do que para as outras partes de seu corpo. (Kandel et al., 2000)

Não surpreende o fato de haver os mapas topográficos, pois, como mostrado na seção A.6, todas as vias neuronais seguem trajetos ordenados, seja do córtex até a região inervada, seja no sentido inverso, do neurônio sensitivo até o córtex.

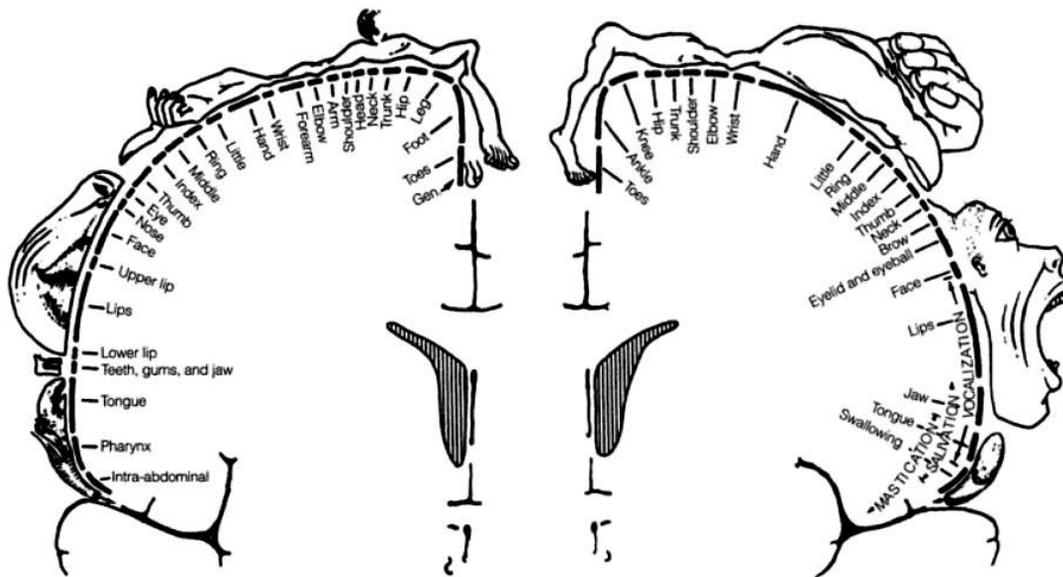


Figura A.18: Representação contralateral da superfície corporal no córtex somatossensorial primário (figura da esquerda) e no córtex motor primário (direita). Nos giros pós- e pré-central de ambos os lados existem os homúnculos desenhados acima. Figura obtida de Dowling (2001), Fig. 12.8, p. 293.

### Áreas de projeção e de associação

As áreas funcionais do córtex cerebral podem ser divididas em áreas de projeção, que recebem ou dão origem a fibras relacionadas diretamente com sensibilidade e motricidade, e de associação, o restante. As áreas de projeção são regiões corticais primárias, pois iniciam o processamento sensorial no córtex ou emitem o comando para o neurônio motor. Elas podem ser divididas em *área motora primária* e *áreas sensitivas primárias*.

As áreas de associação podem ser divididas em *secundárias*, que se relacionam indiretamente com a motricidade ou com uma modalidade sensorial específica, e *terciárias*, que se conectam a várias regiões secundárias e terciárias. As áreas de associação terciárias estão relacionadas com atividades psíquicas mais complexas, como memória, pensamento abstrato e comportamento emocional. As áreas de projeção e associação estão mostradas na Tabela A.1, com alguns exemplos de regiões cerebrais correspondentes, bem como na Figura A.19.

Para as áreas motoras, as regiões secundárias são responsáveis pelo planejamento do movimento, que é passado à área motora primária para transmitir o comando motor aos órgãos efetadores.

**Tabela A.1:** Exemplos de áreas de projeção e associação do córtex cerebral

<b>Primária</b>	<b>Sensitiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A1: córtex auditivo primário (AB 41 e 42; parte do giro temporal superior e do giro temporal transversal ou giro de Heschl);</li> <li>• S1: córtex somestésico primário (AB 1, 2 e 3; giro pós-central);</li> <li>• V1: córtex visual primário ou córtex estriado, devido às estrias de axônios mielinizados deixadas na camada IV (AB 17; lábios do sulco calcarino);</li> <li>• Gustação, olfato, sistema vestibular.</li> </ul>
	<b>Motora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M1: córtex motor primário (AB 4; giro pré-central)</li> </ul>
<b>Secundária</b>	<b>Sensitiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somestésica secundária (AB 5 e 7; lóbulo parietal posterior);</li> <li>• Visual secundária (AB 18, 19, 20, 21 e 37; córtex visual extraestriado);</li> <li>• Auditiva secundária (AB 22; parte do giro temporal superior).</li> </ul>
	<b>Motora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motora suplementar (parte medial da AB 6);</li> <li>• Pré-motora (parte lateral da AB 6);</li> <li>• Área de Broca (AB 44 e 45; partes opercular e triangular do giro frontal inferior).</li> </ul>
<b>Terciária</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Córtex pré-frontal (AB 9 a 12, 46 e 47; toda a parte não motora do lobo frontal): funções executivas;</li> <li>• Têmporo-parietal (AB 39 e 40 e partes das AB 7 e 22; giros angular e supramarginal, parte do lóbulo parietal superior e margem do sulco temporal superior): multimodal;</li> <li>• Áreas límbicas (AB 23 a 36 e 38; giro do cíngulo, giro para-hipocampal e hipocampo): emoção e memória.</li> </ul>

Com relação aos sistemas sensoriais, de forma geral há vários tipos de receptores que respondem seletivamente a diferentes tipos de estímulo, e subconjuntos de informação dentro de cada sistema são transmitidos ao cérebro por vias paralelas. A informação passa por núcleos específicos do tálamo antes de chegar a áreas sensoriais primárias do córtex, de onde segue para áreas de processamento sensorial de ordem superior. Essas áreas secundárias são unimodais e é lá onde as sensações começam a tomar forma. Elas se conectam com uma ou mais regiões terciárias (multimodais), que integram as informações das diferentes modalidades sensoriais e elaboram estratégias comportamentais. Das áreas de projeção para as de associação, embora a organização topográfica fique menos específica, a especialização para processamento aumenta.

No entanto, a informação não deve passar necessariamente pelas áreas de projeção para chegar às de associação; ela pode ser processada simultaneamente em diferentes níveis. No córtex visual, por exemplo, no caso em que há lesão na área visual primária, resultando em perda da visão, pode até ser possível identificar a direção do movimento de um objeto, pois esse processamento é realizado na área visual V5, caso ela esteja intacta (Barbur et al., 1993).

Lesões nas áreas de projeção podem causar paralisia ou alterações na sensibilidade; nas áreas de associação, podem causar alterações psíquicas mais complexas. Nas áreas de associação sensitivas secundárias, as lesões podem ocasionar, por exemplo, agnosias. Em grego, *agnosia* significa “ignorância, descuido, erro” (Houaiss, 2001). Agnosia é a incapacidade de reconhecer informações sensoriais, apesar de a modalidade sensorial e a memória estarem preservadas. Ela pode ser auditiva, visual ou somestésica. Na agnosia auditiva, por exemplo, o indivíduo com a audição preservada pode ser incapaz de reconhecer sons verbais (linguagem falada) ou não-verbais, como um latido.

Como as áreas motoras secundárias estão relacionadas com o planejamento do movimento, lesões nessas áreas podem causar apraxias. Em grego, *apraksia* significa “não ação” (Houaiss, 2001). Apraxia é a perda da capacidade de executar movimentos espontâneos, como manipular objetos, sem que haja paralisia muscular, tornando, por exemplo, o indivíduo incapaz de seguir as sequências de ações adequadas para se vestir corretamente.

Embora ainda se discuta o papel de cada hemisfério nas áreas de associação, acredita-se que haja uma assimetria no processamento, cabendo, por exemplo, ao hemisfério esquerdo um papel maior na linguagem e ao hemisfério direito, na cognição espacial.

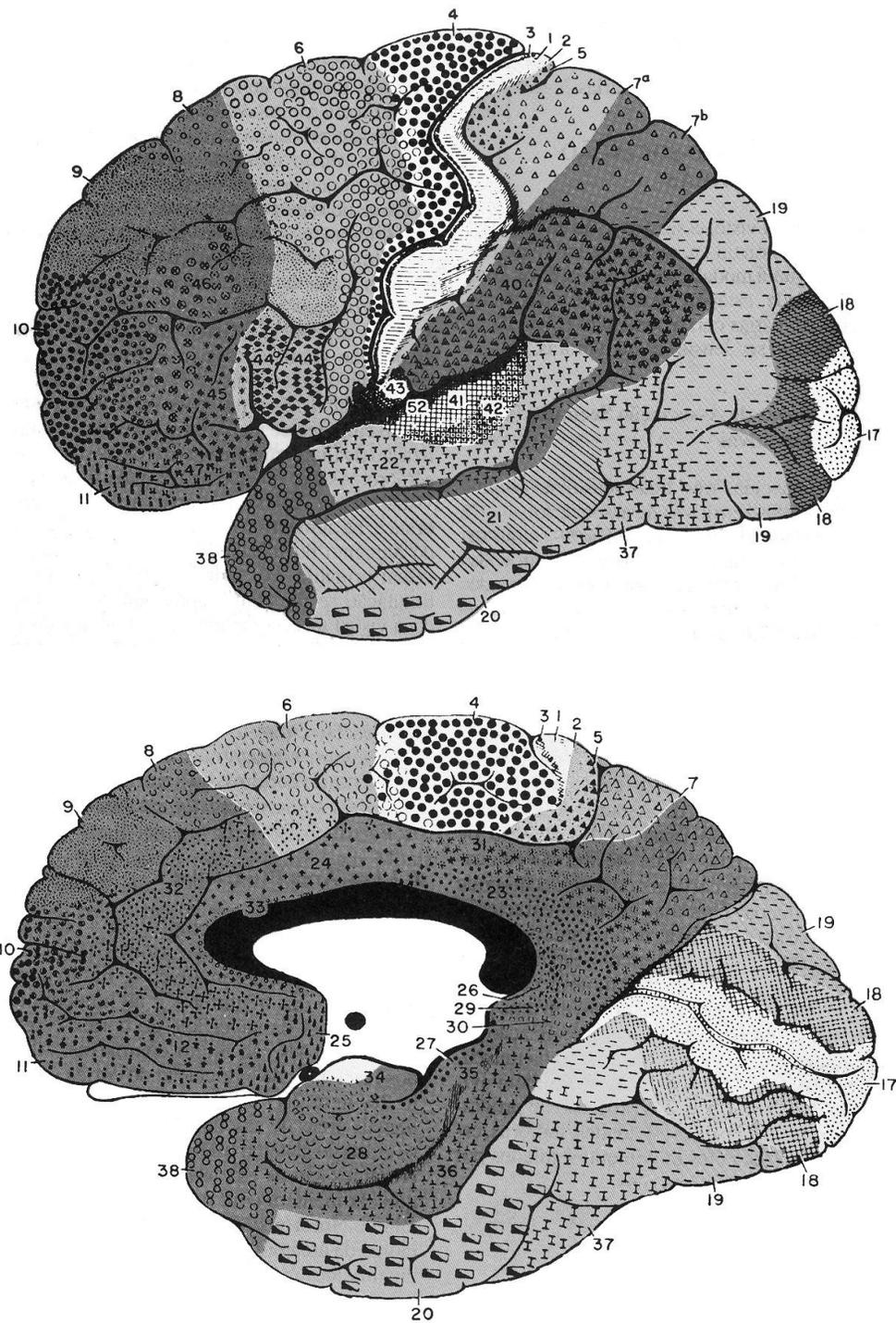


Figura A.19: Faces lateral e medial do cérebro, mostrando as áreas corticais primárias (mais claras), secundárias e terciárias (progressivamente mais escuras) sobre o mapa das áreas de Brodmann. Figuras modificadas de Machado (2003), Fig. 27.6-7, pp. 268-269.

## Referências

- [1] Azevedo, F.A.C. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5): 532-541, 2009
- [2] Barbur, J.L. et al. Conscious visual perception without V1. *Brain*, 116: 1293-1302, 1993
- [3] Catani, M.; Schotten, M.T. *Atlas of Human Brain Connections*. New York, EUA: Oxford University Press, 2012
- [4] Christensen, R.K.; Petersen, A.V.; Perrier, J.-F. How do Glial Cells Contribute to Motor Control?. *Current Pharmaceutical Design*, 19(24): 4385-4399, 2013
- [5] Coghill, R.C. et al. Pain Intensity Processing Within the Human Brain: A Bilateral, Distributed Mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82(4): 1934-1943, 1999
- [6] Colman, A.M. *Oxford Dictionary of Psychology*. 3ª ed. New York, EUA: Oxford University Press, 2009
- [7] Dowling, J.E. *Neurons and Networks: An Introduction to Behavioral Neuroscience*. 2ª ed. Cambridge, EUA: Harvard University Press, 2001
- [8] Dronkers, N.F. et al. Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, 130(5): 1432-1441, 2007
- [9] Fields, R.D. Release of neurotransmitters from glia. *Neuron Glia Biology*, 6(3): 137-139, 2010
- [10] Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function*. New York, EUA: Oxford University Press, 1994
- [11] Finger, S. *Minds Behind the Brain: A History of the Pioneers and Their Discoveries*. New York, EUA: Oxford University Press, 2000
- [12] Fischl, B.; Dale, A.M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS*, 97(20): 11050-11055, 2000
- [13] García-Molina, A. Phineas Gage and the enigma of the prefrontal cortex. *Neurologia*, 27(6): 370-375, 2012
- [14] Gourine, A.V. et al. Astrocytes Control Breathing Through pH-Dependent Release of ATP. *Science*, 329(5991): 571-575, 2010
- [15] Gray, H. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia, EUA: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. [www.bartleby.com/107/](http://www.bartleby.com/107/) (acessado em 18 de julho de 2013)
- [16] Green, C.D. Where did the ventricular localization of mental faculties come from?. *Journal of History of the Behavioral Sciences*, 39(2): 131-143, 2003
- [17] Greicius, M.D. et al. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cerebral Cortex*, 19(1): 72-78, 2009
- [18] Houaiss, A.; Villar, M.S.; Fraco, F.M.M. *Dicionário Houaiss da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001
- [19] Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Ed.). *Principles of Neural Science*. New York, EUA: McGraw-Hill, 4ª ed., 2000
- [20] Kettenmann, H.; Ransom, B.R. *Neuroglia*. New York, EUA: Oxford University Press, 2005

- [21] Kuzniecky, R.I.; Jackson, G.D. (Ed.). *Magnetic Resonance in Epilepsy: Neuroimaging Techniques*. 2<sup>a</sup> ed. Burlington, EUA: Elsevier Academic Press, 2005
- [22] Lau, A.; Tymianski, M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *European Journal of Physiology*, 460(2): 525-542, 2010
- [23] Laws, E.R.; Udvarhelyi, G.B. *The Genesis of Neuroscience by A. Earl Walker*. Park Ridge, Illinois, EUA: The American Association of Neurological Surgeons, 1998
- [24] Lent, R. *Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência*. São Paulo: Atheneu, 2001
- [25] Leventer, R.J.; Guerrini, R.; Dobyns, W.B. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(1): 47-62, 2008
- [26] Machado, A.B.M. *Neuroanatomia funcional*. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2003
- [27] Matthews, G.G. *11<sup>th</sup> Hour: Introduction to Neuroscience*. Malden, Massachusetts, EUA: Blackwell Science, Inc., 2000
- [28] McCarthy, G. et al. Face-Specific Processing in the Human Fusiform Gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5): 605-610, 1997
- [29] Meneses, M.S. et al. Epilepsia e desordens de malformação do desenvolvimento cortical. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 12(3): 149-154, 2006
- [30] Mettler, C.C. *History of Medicine*. Philadelphia: Blackiston, 1947
- [31] Merriam-Webster.com. 2013. <http://www.merriam-webster.com> (acessado em 8 de julho de 2013)
- [32] Miller, G. The Brain Collector. *Science*, 324(5935): 1634-1636, 2009
- [33] Milner, B.; Corkin, S.; Teuber, H.-L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3): 215-234, 1968
- [34] Noback, C.R. et al. (Ed.). *The Human Nervous System: Structure and Function*. 6<sup>a</sup> ed. Totowa, EUA: Humana Press, 2005
- [35] Nutton, Vivian. *Ancient Medicine*. New York, EUA: Routledge, 2005
- [36] Peltier L.F. *Fractures: A History and Iconography of Their Treatment*. San Francisco, EUA: Norman Publishing, 1999
- [37] Raffa, R.B. *Quick Look: Pharmacology*. Raleigh, EUA: Hayes Barton Press, 1999
- [38] Retief, F.P.; Cilliers, L. Mesopotamian medicine. *South African Medical Journal*, 97(1): 27-30, 2007
- [39] Siegel, A; Sapru, H.N. *Essential Neuroscience*. Baltimore, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006



# Apêndice B

## Eletroencefalografia

### B.1 Bases celulares para o sinal do EEG

Se um microeletrodo for colocado dentro de um neurônio, o espaço intracelular terá em torno de -70 mV com relação ao meio externo, com flutuações provocadas principalmente pela atividade sináptica, como mostra a Figura B.1-A. Quando medido fora do neurônio, o potencial elétrico é conhecido como potencial de campo extracelular, cuja principal fonte acredita-se que sejam os potenciais pós-sinápticos.

#### B.1.1 Correntes iônicas

A Figura B.1-B mostra o efeito nos íons provocado pelos potenciais pós-sinápticos. O PPSE provoca um influxo de cátions no neurônio pós-sináptico na parte da membrana em contato com o terminal pré-sináptico (região subsináptica), causando uma despolarização. Essa é a chamada corrente primária. Em seguida, ao longo da membrana surge um fluxo de cátions em direção à região sináptica no espaço extracelular e um fluxo no sentido inverso dentro da célula (correntes secundárias). Quanto maior a distância da sinapse, mais lenta e menos intensa é a despolarização da célula. Como a corrente no meio extracelular tem o sentido inverso da corrente no meio intracelular, ou seja, se aproxima da sinapse, o potencial de campo tem polaridade negativa em um ponto próximo da sinapse, e positiva em um ponto mais distante (pela convenção do sentido de corrente elétrica). A posição exata onde o

potencial de campo muda de sinal depende da distribuição de impedâncias extracelulares. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

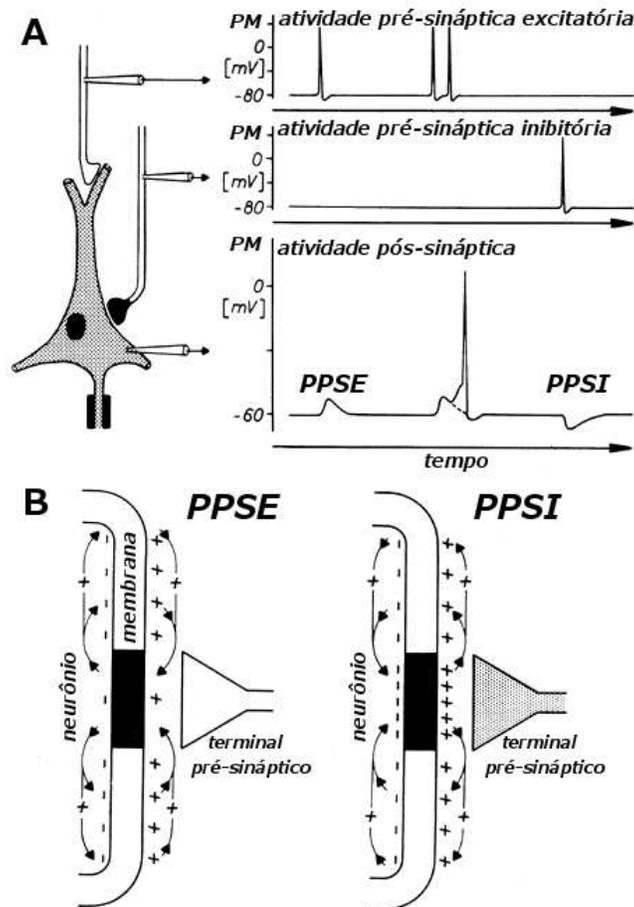


Figura B.1: (A) Potencial de membrana (*PM*) de dois neurônios pré-sinápticos e de um neurônio pós-sináptico após impulsos excitatórios e inibitórios, gerando, respectivamente, PPSE e PPSI. Neste caso, a soma de dois PPSE resultou em um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. (B) Durante os potenciais pós-sinápticos, surgem correntes de íons através e ao longo da membrana, indicadas por setas. Na sinapse, costuma-se dizer que há um sumidouro (*sink*) para o PPSE (a corrente primária está entrando), e uma fonte (*source*) para o PPSI (a corrente está saindo). Figura modificada de Niedermeyer & da Silva (2005), Fig. 2.2, p. 18.

Para o PPSI, o raciocínio é análogo, mas os sinais são invertidos. O PPSI gera uma saída de cátions e/ou entrada de ânions no neurônio pós-sináptico (corrente primária), causando uma hiperpolarização. O gradiente de potencial ao longo da membrana provoca, neste caso, um fluxo de cátions no espaço extracelular da região subsináptica para regiões vizinhas e um fluxo inverso dentro da célula (correntes secundárias). Semelhante ao PPSE,

quanto maior a distância da sinapse, mais lenta e menos intensa é a hiperpolarização da célula. Como a corrente no meio extracelular se afasta da sinapse, o potencial de campo tem polaridade positiva próximo à sinapse e negativa mais afastada dela. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

### **B.1.2 Medidas do potencial de campo**

Acredita-se também que as células da glia tenham um efeito de amplificação nos potenciais de campo extracelulares. O potencial de membrana nessas células é em torno de 20 mV mais negativo que o potencial de repouso dos neurônios, sendo semelhante ao potencial de equilíbrio do íon de potássio (Laming et al., 1998). Embora as células gliais não disparem potenciais de ação e não exibam potenciais pós-sinápticos, seu potencial de membrana pode variar, como quando um aumento de concentração de potássio extracelular gera uma despolarização. Assim como nos neurônios, surgem nas células da glia correntes intra- e extracelulares devido ao gradiente de potencial gerado pelos íons de potássio. Essa variação na concentração de  $K^+$  ocorre, por exemplo, na restauração do potencial de membrana durante um potencial de ação. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Existem diferentes tipos de potenciais de campo, e o eletroencefalograma corresponde a sua aquisição com relação a um ponto de referência inativo. Para mostrar como surge o padrão ondulatório, vamos utilizar um exemplo simplificado, como na Figura B.2. Dois neurônios piramidais dispostos perpendicularmente ao córtex recebem em seus dendritos impulsos excitatórios sincronizados. Os potenciais de ação do neurônio pré-sináptico geram PPSE, que se somam ao longo do tempo no dendrito pós-sináptico. Como visto anteriormente, o PPSE em cada neurônio irá gerar correntes extracelulares. Se colocado um microeletrodo extracelular próximo à sinapse, ele irá registrá-las como um potencial de campo polarizado mais negativamente. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

Observando a Figura B.2, nota-se que impulsos sincronizados e agrupados chegando a estruturas próximas à superfície geram ondas no EEG de alta amplitude e separadas umas das outras. No entanto, impulsos que resultam em menos oscilação no potencial de membrana pós-sináptico (p. ex., impulsos de alta frequência por um período longo) geram flutuações pequenas no EEG. Registros de corrente contínua (DC: *direct current*) são capazes de detectar tais disparos. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

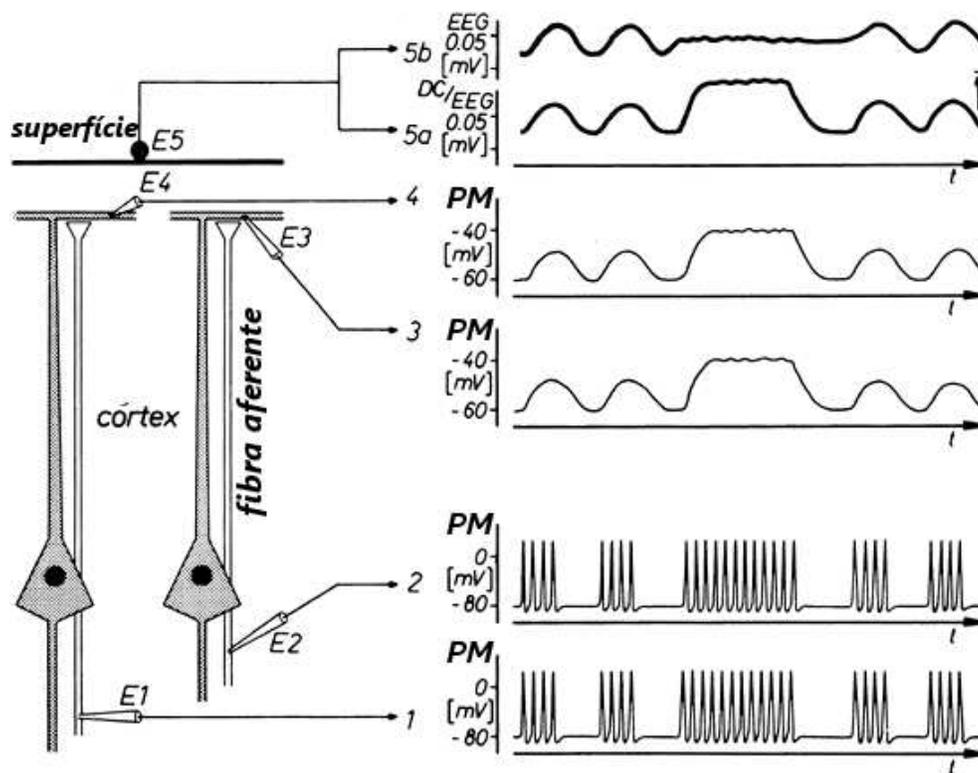


Figura B.2: Eletrodos intracelulares  $E1$  e  $E2$  medem o potencial de membrana ( $PM$ ) da fibra aferente; eletrodos  $E3$  e  $E4$  medem o  $PM$  nos dendritos pós-sinápticos; eletrodo  $E5$  mede o potencial de campo na superfície no córtex (note a diferença na amplitude da escala e no sentido negativo para cima por convenção). Durante o disparo mais prolongado de potenciais de ação,  $E3$  e  $E4$  mostram PPSE mais duradouro e com poucas flutuações; no eletrodo  $E5$ , o registro DC/EEG (5a) mostra a despolarização neuronal, enquanto que o registro de EEG (5b) mostra somente uma redução na amplitude. Figura modificada de Niedermeyer & da Silva (2005), Fig. 2.7, p. 22.

Portanto, de forma geral, o EEG está relacionado com as correntes extracelulares geradas pela atividade dendrítica e reflete a dinâmica da atividade elétrica em sincronia de populações de neurônios. Essa sincronia depende do tipo de conexão entre os neurônios (vias excitatórias ou inibitórias) e pode necessitar de malhas de realimentação para que haja o comportamento oscilatório observado no sinal do EEG.

## B.2 Características biofísicas para gerar o EEG

De acordo com o princípio da superposição, o potencial elétrico em qualquer ponto do cérebro pode ser calculado como a soma dos potenciais de campo de neurônios individuais. O sinal do EEG, que é um fenômeno macroscópico, pode ser medido a uma grande distância das fontes somente porque há um número suficientemente grande de neurônios dispostos

regularmente, e os impulsos acontecem de maneira sincronizada. Quanto à quantidade de células envolvidas, estima-se que seja necessária uma área cortical de pelo menos 6 cm<sup>2</sup> para que o eletrodo de EEG de escalpo consiga detectar alguma atividade cerebral. (Bromfield et al., 2006; Cooper et al., 1965; Kandel et al., 2000)

Um arranjo regular típico ocorre quando os eixos principais das árvores dendríticas estão paralelos uns aos outros e perpendiculares à superfície cortical, que é o caso dos neurônios piramidais das camadas IV e V do córtex. Esses neurônios possuem dendritos basais distribuídos em torno do soma, o axônio descendo verticalmente até a substância branca e um dendrito apical bastante longo que se ramifica nas camadas mais superficiais do córtex. Além disso, eles estão próximos do escalpo e recebem impulsos sincronizados de origem cortical e subcortical, tornando-os as principais fontes geradoras do sinal de EEG. (Buzsáki et al., 2012; Gloor, 1985; Niedermeyer & da Silva, 2005)

Essa disposição ordenada dos neurônios cria as configurações chamadas de campo aberto (*open field*), que contribuem para o sinal de EEG, em oposição ao campo fechado (*closed field*), quando os neurônios possuem arborizações dendríticas distribuídas radialmente em torno do soma. No campo aberto, as fontes do potencial elétrico podem ser aproximadas como camadas de dipolos orientadas paralelamente, enquanto que no campo fechado, os dipolos estão orientados radialmente. A soma de todos os geradores de campo aberto forma o chamado dipolo equivalente, que oferece um modelo simples e idealizado para descrever a intensidade, orientação e localização da atividade elétrica de campo aberto. (Niedermeyer & da Silva, 2005)

A contribuição dos potenciais pós-sinápticos no EEG geralmente é muito maior do que a dos potenciais de ação por basicamente dois motivos. O primeiro é que o potencial de ação pode ser descrito como um quadripolo (Dumitru & King, 1993), cujo potencial elétrico em um ponto distante cai com a distância  $r$  com  $1/r^3$ , enquanto o potencial pós-sináptico é modelado como um dipolo, cujo potencial cai com  $1/r^2$ . O segundo motivo é que a duração do potencial de ação é de 1-2 ms, fazendo com que a coincidência temporal de múltiplos eventos seja difícil; os potenciais pós-sinápticos duram muito mais (10-250 ms), o que permite que se somem ao longo do tempo. (Gloor, 1985; Niedermeyer & da Silva, 2005)

A resolução espacial do EEG está limitada fisicamente pela distância das fontes neurais aos eletrodos e pela condutividade inhomogênea da cabeça. Ela afeta a propagação das correntes elétricas da fonte aos eletrodos através dos diferentes compartimentos, atenuando e filtrando o sinal. A filtragem passa-baixa acontece devido à interação com os diferentes tipos de

tecido entre a fonte e o detector (como pele e osso), que agem como resistores e capacitores (Kandel et al., 2000; Niedermeyer & da Silva, 2005).

Como pode ser visto na Figura B.1-B, um potencial pós-sináptico causa correntes intra- e extracelulares de modo que não há acúmulo de carga. Quando os neurônios organizados regularmente são ativados aproximadamente de forma simultânea, as componentes longitudinais (paralelas ao eixo principal do neurônio) das correntes extracelulares geradas irão se somar, enquanto que as componentes transversais tenderão a se cancelar. (Gloor, 1985; Niedermeyer & da Silva, 2005)

Os eventos sinápticos não podem ser determinados sem ambiguidade, uma vez que PPSE e PPSI geram deflexões diferentes nos sinais dos eletrodos dependendo de onde a sinapse ocorre. No caso dos neurônios piramidais, impulsos excitatórios vindos do hemisfério contralateral entram em contato com neurônios principalmente nas camadas II e III, que são mais próximos do córtex, enquanto que impulsos vindos do tálamo chegam à camada IV. Nas camadas mais superficiais, o PPSE irá gerar um sinal negativo no EEG, que é o sinal oposto do sinal gerado em camadas mais profundas. Isso está mostrado na Figura B.3. O inverso ocorre com PPSI. Logo, a polaridade do potencial de campo medido depende da distância entre o eletrodo e o local da sinapse e do tipo de potencial pós-sináptico. (Kandel et al., 2000)

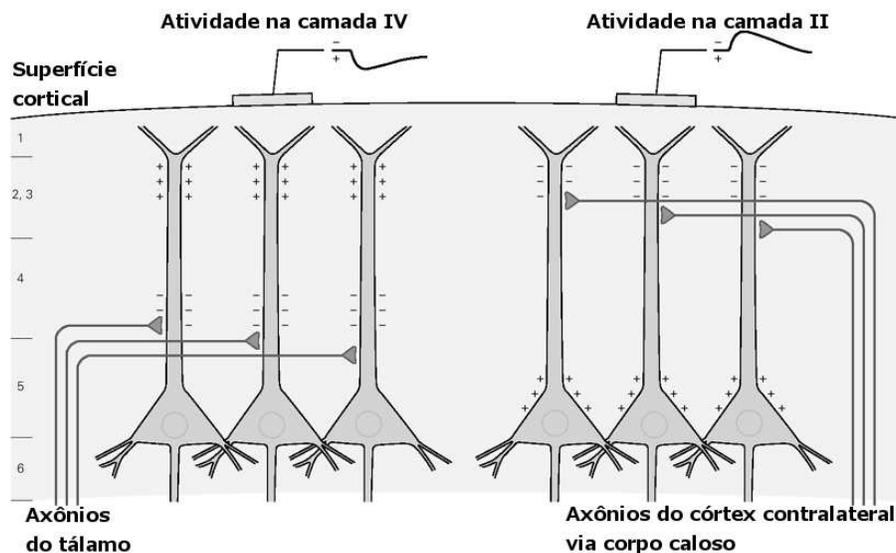


Figura B.3: O sinal medido no EEG depende da localização da atividade sináptica no córtex. Impulsos excitatórios nas camadas mais profundas (IV e V) resultam em sinal positivo (deflexão para baixo); na camadas mais superficiais (II e III), o mesmo impulso resulta em sinal negativo. Figura modificada de Kandel et al. (2000), Fig. 46-3.

Outra característica que se observa no EEG é sua dependência das circunvoluções do córtex. A Figura B.4 mostra um exemplo simples. Uma região do córtex composta pelo topo do

giro e pelas áreas dos sulcos adjacentes é ativada de forma sincronizada, com a parte mais negativa ficando na superfície cortical. Um eletrodo no ponto  $P_1$  está exposto somente à porção negativa da camada de dipolo e, por isso, depende do ângulo sólido  $\Omega_1^-$ . Por sua vez, um eletrodo no ponto  $P_2$  está exposto à parte negativa do topo do giro e da parede do sulco proximal (ângulo sólido  $\Omega_2^-$ ), mas também “enxerga” a parte positiva da camada de dipolo da parede do sulco distal (ângulo sólido  $\Omega_2^+$ ). (Gloor, 1985)

Logo, o potencial em  $P_2$  é proporcional ao ângulo sólido efetivo  $\Omega_{2\text{eff}} = \Omega_2^- - \Omega_2^+$ , o que resulta em uma curva em forma de sino com máximo sobre o giro e decrescendo com a distância. Conseqüentemente, se as paredes dos sulcos se aproximarem, aumentando a curvatura do giro, o ponto  $P_1$  passará a “enxergar” a parte positiva dos sulcos, causando uma diminuição do potencial. Devido à semelhança da curva na Figura B.4 com a gerada por um dipolo único perpendicular ao córtex e apontando para dentro do cérebro, esse campo é chamado de “dipolo vertical” (ou “radial”). (Gloor, 1985)

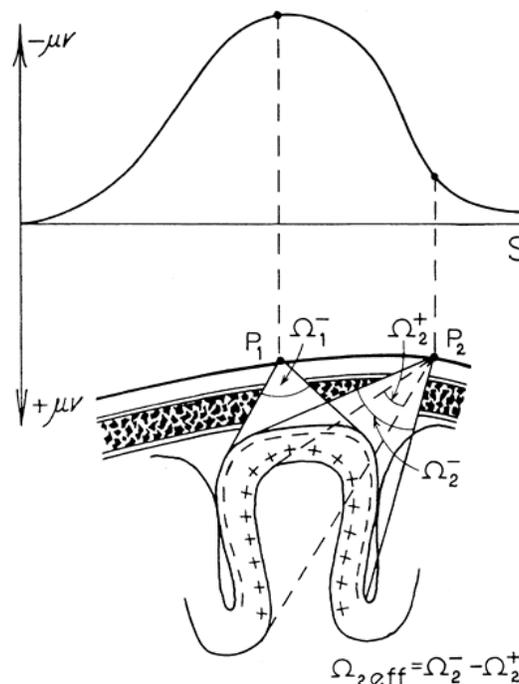


Figura B.4: Distribuição do potencial elétrico sobre a superfície do escalpo de acordo com o ângulo sólido a que o eletrodo está exposto. Figura obtida de Gloor (1985), Fig. 7.

Seguindo esse raciocínio, podem-se fazer inferências sobre outras distribuições dipolares no córtex. Por exemplo, quando a ativação está somente no topo do giro, a distribuição de voltagem é semelhante à Figura B.4, mas cai mais lentamente porque não

existe a contribuição da parede do sulco distal. Em outra situação, se a ativação estiver em ambas as paredes do mesmo sulco e com a mesma polaridade, nenhum potencial será registrado, porque os ângulos sólidos da parede proximal do sulco e da parede distal serão aproximadamente os mesmos em qualquer ponto da superfície. (Gloor, 1985)

Quando a área ativa está somente em uma parede de um sulco, a distribuição de potencial fica diferente, como mostra a Figura B.5. Esse campo é chamado de “dipolo horizontal” (ou “tangencial”), pois a distribuição de potencial se assemelha com aquela gerada por um dipolo único orientado paralelamente à superfície cortical. No EEG de escalpo, os campos gerados por “dipolos verticais” são mais comuns do que os de “dipolos horizontais”. (Gloor, 1985)

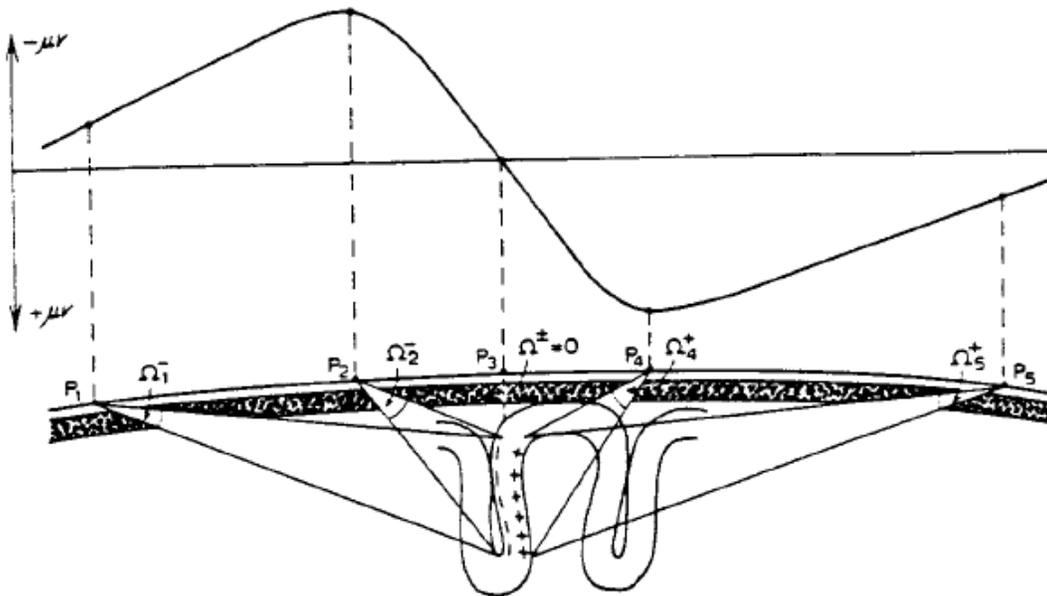


Figura B.5: Distribuição de potencial de um “dipolo horizontal”. Os eletrodos à esquerda “enxergam” um potencial negativo, e os à direita, um potencial positivo. Os potenciais são proporcionais aos respectivos ângulos sólidos. Figura modificada de Gloor (1985), Fig. 9.

De acordo com esse conceito de ângulo sólido, praticamente todo o sinal registrado no EEG é gerado no córtex, porque ele é a única estrutura com organização anatômica e fisiológica capaz de produzir grandes camadas de dipolo. Para que o tálamo, por exemplo, gere um sinal suficientemente grande para ser medido, a camada de dipolo deveria produzir um potencial tão alto que é fisiologicamente impossível; poderia também ocupar uma superfície muito grande e orientada paralelamente ao escalpo, mas isto é anatomicamente impossível. Desse modo, o sinal de estruturas profundas costuma ser encoberto pelos sinais corticais. (Gloor, 1985)

## Referências

- [1] Bromfield, E.B.; Cavazos, J.E.; Sirven, J.I. *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford, EUA: American Epilepsy Society, 2006
- [2] Buzsáki, G. et al. The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13: 407-420, 2012
- [3] Cooper, R. et al. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 18(3): 217-228, 1965
- [4] Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2(4): 327-354, 1985
- [5] Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Ed.). *Principles of Neural Science*. New York, EUA: McGraw-Hill, 4<sup>a</sup> ed., 2000
- [6] Laming, P.R. et al. (Ed.). *Glial cells: their role in behavior*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 1998
- [7] Niedermeyer, E.; da Silva, F.L. (Ed.). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005



# Apêndice C

## Ressonância Magnética Funcional

### C.1 Princípios da imagem por ressonância magnética

O fenômeno de ressonância magnética nuclear (RMN) foi descrito e medido em feixes moleculares por Isidor Rabi em 1938 (Rabi et al., 1938). Em 1946, Edward Purcell da Universidade de Harvard e Felix Bloch da Universidade de Stanford usaram a técnica em líquidos e sólidos (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946). Em torno de trinta anos mais tarde, Paul Lauterbur mostrou como era possível fazer uma imagem a partir da RMN (Lauterbur, 1973), Peter Mansfield desenvolveu a técnica matemática que permitiu realizar imagens melhores e mais rapidamente (Mansfield & Grannell, 1973), e Raymond Damadian obteve a primeira imagem de um ser humano vivo (Damadian et al., 1977). Rabi recebeu o prêmio Nobel de Física em 1944, e Purcell e Bloch em 1952. Em 2003, Lauterbur e Mansfield receberam o prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina, mas Damadian foi deixado de fora.

#### C.1.1 Spins em um campo magnético estático

A RMN utiliza o fato de que alguns núcleos atômicos possuem spins, pois seus constituintes, prótons e nêutrons, têm spin, que é uma forma de momento angular intrínseca das partículas elementares<sup>10</sup>. Núcleos com número par de nêutrons e de prótons possuem spin

---

<sup>10</sup> Prótons e nêutrons são bárions, ou seja, são partículas compostas por três quarks, que são elementares.

zero devido ao seu respectivo pareamento; núcleos com número ímpar de prótons ou de nêutrons possuem spin dado pelo momento angular do núcleon desemparelhado; spins de núcleos com número ímpar de prótons e de nêutrons não são tão facilmente previsíveis (Wong, 2004).

Por exemplo, possuem spin núcleos como os dos átomos de  $^1\text{H}$  (spin  $1/2$ ),  $^{13}\text{C}$  (spin  $1/2$ ),  $^{14}\text{N}$  (spin  $1$ ),  $^{17}\text{O}$  (spin  $5/2$ ) e  $^{31}\text{P}$  (spin  $1/2$ ). O momento de dipolo magnético nuclear é dado por  $\boldsymbol{\mu} = \gamma\mathbf{S}$ , onde  $\gamma$  é a razão giromagnética do núcleo (quantidade em  $\text{rad}/(\text{s}\cdot\text{T})$  que depende do núcleo) e  $\mathbf{S}$  é seu spin.

Na ausência de campo magnético,  $\boldsymbol{\mu}$  aponta em direções aleatórias. Portanto, não existe magnetização (momento de dipolo magnético por unidade de volume) macroscópica. Quando núcleos com spins  $s$  são colocados em um campo magnético  $\mathbf{B}_0 = B_0\mathbf{z}$  (usualmente se escolhe o eixo  $z$  como eixo em que a simetria do sistema é quebrada), surgirão  $2s+1$  níveis de energia diferentes, ou seja, os núcleos poderão estar em  $2s+1$  estados possíveis:  $E = -\gamma m_s \hbar B_0$ , onde  $m_s = -s, -s+1, \dots, s$ ;  $\hbar \cong 1,05 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$  (constante de Planck reduzida);  $B_0$  é a intensidade do campo magnético aplicado (normalmente  $B_0 = 1,5$  ou  $3 \text{ T}$ , que é em torno de  $50.000$  vezes maior do que o campo magnética da Terra). (Liang & Lauterbur, 2000)

Por razões que ficarão claras mais abaixo, o núcleo do átomo de hidrogênio é utilizado em IRM. Por isso, deste ponto em diante, serão considerados somente os núcleos com spin  $1/2$  do átomo de  $^1\text{H}$ , especialmente nas moléculas de água. Desse modo, os termos “spin”, “próton”, “núcleo” e “hidrogênio” serão utilizados indistintamente em referência ao núcleo do átomo de hidrogênio.

Para  $s = 1/2$ , pode-se pensar que existem duas orientações possíveis para o spin: quando  $m_s = 1/2$ , ele estaria paralelo ao campo magnético (estado de menor energia); e quando  $m_s = -1/2$ , ele estaria anti-paralelo ao campo (estado de maior energia). O spin não pode estar completamente no eixo  $z$ , pois, uma vez conhecida a componente  $z$  do spin ( $S_z = m_s \hbar$ ), suas componentes  $x$  e  $y$  não podem ser determinadas com certeza: o máximo que se pode afirmar é que  $(S_x^2 + S_y^2) = (s(s+1) - m_s^2) \hbar^2$ ; quando  $s = 1/2$ ,  $(S_x^2 + S_y^2) = \hbar^2/2$  (Eisberg & Resnick, 1985).

Através da mecânica quântica, o cálculo do valor esperado das componentes  $x$  e  $y$  resulta em uma mudança cíclica no tempo, com o valor médio de  $\boldsymbol{\mu}$  precessionando em torno do eixo  $z$  com uma frequência angular  $\omega_0 = \gamma B_0$ , chamada frequência de precessão de Larmor (também é a frequência de precessão clássica de um dipolo magnético na presença de um campo magnético uniforme). A diferença de energia entre os níveis que precessionam em torno do eixo  $z$  positivo e negativo é de  $\Delta E = E_{-1/2} - E_{1/2} = \gamma \hbar B_0$ . Por isso, para que o núcleo absorva

energia, a frequência dos fótons incidentes deve ser  $\omega_0 = \Delta E/\hbar = \gamma B_0$ . Ela também é chamada de frequência de ressonância, pois deve ser igual à frequência de Larmor para ocorrer a excitação. (Liang & Lauterbur, 2000)

O elétron também possui spin  $1/2$  e tem um momento de dipolo magnético em torno de 658 vezes maior do que o do próton. O átomo de hidrogênio consiste de um próton e um elétron, mas a fonte do sinal de IRM é o próton e não o elétron por basicamente três motivos. O elétron dá origem ao sinal em EPR (*electron paramagnetic resonance*), que explora o fenômeno de ESR (*electron spin resonance*) para estudar materiais com elétrons desemparelhados (podem ser átomos ou moléculas paramagnéticos tanto no estado fundamental quanto em algum estado temporariamente excitado). A onda eletromagnética necessária para excitar o momento magnético do elétron é 658 vezes mais energética do que para o próton, pois  $\gamma_{\text{elétron}}/\gamma_{\text{próton}} \cong 658$ . Por exemplo, a frequência de ressonância do elétron em um campo de 0,3 T é de aproximadamente 9 GHz, ou seja, está no espectro de micro-ondas. Essas ondas penetram somente alguns centímetros no tecido antes de serem absorvidas. A segunda razão é que o tempo de relaxação (seção C.1.3) do elétron é muitas ordens de grandeza menor do que o spin nuclear (na faixa de nano- ou microssegundos), necessitando de uma eletrônica especialmente rápida. O terceiro motivo é a ausência de alta concentração de espécies paramagnéticas que ocorrem naturalmente, como radicais livres. Enfim, IRM se baseia em RMN e não em ESR, devido à baixa penetração das ondas, à alta deposição de energia, à necessidade da rápida medição, e à baixa concentração de componentes paramagnéticos no tecido. (Hendrick, 2008; Zhang, 2008)

Por outro lado, o elétron é útil em RMN, pois o campo magnético efetivo em um núcleo é resultado da “blindagem” feita pelos elétrons em torno dele, a qual depende do ambiente químico. Isso causa mudanças da ordem de algumas partes por milhão nas frequências de ressonância dos prótons em diferentes moléculas. Embora essas pequenas diferenças na frequência de ressonância sejam normalmente ignoradas em aplicações convencionais de IRM e RMf, elas são utilizadas em alguns métodos para suprimir o sinal da gordura (o deslocamento químico entre os prótons da gordura e da água é de aproximadamente 3,5 ppm) e também são a base para a espectroscopia por ressonância magnética. (Jezzard et al., 2001)

Como os spins estão em um reservatório térmico, pode-se utilizar o ensemble canônico para encontrar a diferença relativa entre o número de spins com  $m_s = 1/2$  e  $m_s = -1/2$  (com  $\Delta E \ll k_B T$ ):

$$f = \frac{N_{1/2} - N_{-1/2}}{N_{1/2} + N_{-1/2}} = \frac{1 - e^{-\Delta E/(k_B T)}}{1 + e^{-\Delta E/(k_B T)}} \approx \frac{\Delta E}{2k_B T} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2k_B T}$$

Assim, a magnetização do sistema, que reflete o efeito líquido de todos os spins, pode ser escrita como:

$$\vec{M}_0 = N_{1/2}\vec{\mu}_{1/2} + N_{-1/2}\vec{\mu}_{-1/2} = (N_{1/2} - N_{-1/2})\frac{1}{2}\gamma\hbar\hat{k} \approx \frac{\gamma^2\hbar^2\vec{B}_0}{4k_B T} N_S$$

onde  $N_S = N_{1/2} + N_{-1/2}$  é o número total de núcleos (Liang & Lauterbur, 2000). Somente uma abordagem pela mecânica quântica é correta para descrever o comportamento de um spin, mas o comportamento médio de muitos spins quânticos é descrito precisamente por um vetor de magnetização clássico (Buxton, 2009).

A aproximação acima é válida, porque  $\gamma\hbar B_0 \sim 10^{-26}$  J e  $k_B T \sim 10^{-21}$  J ( $k_B T \gg \gamma\hbar B_0$ ). Para  $^1\text{H}$  ( $\gamma \cong 2,68 \times 10^8$  rad/s/T), em 37 °C e  $B_0 = 3$  T,  $f \cong 9,9 \times 10^6$ , ou seja, aproximadamente dez a cada um milhão de prótons pode dar origem ao sinal de RMN. Na expressão para  $\vec{M}_0$ , nota-se que a magnetização aumenta quanto mais alto forem  $B_0$ ,  $\gamma$  e  $N_S$  (os outros parâmetros não podem ser modificados em IRM). O primeiro depende do equipamento, e os dois últimos dependem do núcleo escolhido. O átomo de hidrogênio foi selecionado em IRM, pois seu núcleo possui spin, é o mais abundante no corpo humano (está presente nas moléculas de água, por exemplo), e possui a maior razão giromagnética de todos os outros núcleos.

### C.1.2 Dinâmica da magnetização

No contexto de IRM, a equação de Bloch dá uma descrição fenomenológica para o comportamento da magnetização ao longo do tempo na presença de um campo magnético (Liang & Lauterbur, 2000):

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B} - \frac{M_x\hat{i} + M_y\hat{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_0)\hat{k}}{T_1}$$

onde  $M_0$  é o valor de equilíbrio térmico para  $\vec{M}$  na presença de somente de  $\vec{B}_0 = B_0\hat{z}$  (seção C.1.1), e  $T_1$  e  $T_2$  são as constantes de tempo que caracterizam os processos de relaxação após o sistema ter sido perturbado do estado de equilíbrio térmico (seção C.1.3).

Para detectar um núcleo específico, o sistema de imagem deve utilizar um pulso com frequência  $f_0 = \Delta E/\hbar = \gamma B_0/(2\pi)$  (frequência de ressonância), que para o próton vale aproximadamente 128 MHz em  $B_0 = 3$  T, ou seja, está na faixa da radiofrequência (RF). Esse pulso de RF, normalmente chamado de  $\vec{B}_1$ , possui duração de alguns microssegundos ou milissegundos e intensidade de no máximo algumas dezenas de  $\mu\text{T}$ . Como sua duração é muito menor do que os tempos  $T_1$  e  $T_2$ , os dois últimos termos podem ser desprezados na equação de Bloch durante o pulso. (Liang & Lauterbur, 2000)

O pulso de radiofrequência  $B_1$  muda o ângulo que a magnetização faz com  $\vec{B}_0$  para

$$\alpha = \int_0^{\tau_p} \gamma B_1(t) dt$$

onde  $\tau_p$  é a duração do pulso e  $\alpha$  é chamado de ângulo de *flip* (Liang & Lauterbur, 2000). Isso é feito através da criação de um estado de coerência no plano x-y, ou seja, o campo  $B_1$  gera uma correlação parcial entre as fases dos spins, pois ele altera a orientação dos momentos magnéticos nucleares. Quanto maior o ângulo de *flip*, maior é a energia depositada na amostra (Jezzard et al., 2001).

Após essa perturbação, a magnetização voltará para o equilíbrio através de três processos: precessão livre, que consiste da precessão de  $\mathbf{M}$  em torno de  $\mathbf{B}_0$ ; relaxação longitudinal, que é a recuperação da magnetização ao longo de  $\mathbf{B}_0$ ; e relaxação transversal, que é a destruição da componente da magnetização no plano perpendicular a  $\mathbf{B}_0$ . Embora os mecanismos exatos pelos quais os processos de relaxação ocorrem sejam diversos e complexos, a equação de Bloch dá uma descrição fenomenológica adequada para aplicações biológicas em IRM. Depois da aplicação do pulso de RF, as componentes transversal (plano x-y) e longitudinal (eixo z) da magnetização evoluem no tempo da seguinte forma:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0_+)e^{-t/T_2}e^{-i\omega_0 t}$$

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) + M_z(0_+)e^{-t/T_1}$$

$$M_{xy}(0_+) = M_0 \sin \alpha e^{-i\omega_0 \tau_p}$$

$$M_z(0_+) = M_0 \cos \alpha$$

onde  $M_{xy} = M_x + iM_y$ ,  $t = 0_+$  representa o instante logo após a aplicação do pulso e  $\omega_0 = \gamma B_0$ . (Liang & Lauterbur, 2000)

O termo  $e^{-i\omega t}$  está relacionado com a precessão da magnetização. Devido a essa rotação, é possível gerar sinais elétricos através da lei de indução de Faraday. Como o termo da precessão só existe na componente transversal, esta é responsável pelo sinal em RMN. Para detecção do sinal, a própria bobina transmissora de RF pode ser utilizada.

### C.1.3 Tempos de relaxação

Os processos de relaxação são responsáveis por levar o sistema de spins de volta ao equilíbrio. Os três tempos de relaxação de interesse em IRM são  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_2^*$ . Eles caracterizam respectivamente: a relaxação longitudinal ou spin-rede, a relaxação transversal ou spin-spin, e a relaxação transversal na presença de inhomogeneidades no campo magnético. Embora a literatura de RMN apresente vários trabalhos que discutem a teoria de relaxação, estudar as fontes de relaxação em sistemas biológicos é uma área ativa de pesquisa. (Buxton, 2009)

Assim como um pulso de RF pode alterar a energia dos spins, os campos gerados pelos momentos magnéticos de moléculas vizinhas podem também fazê-lo por causa das flutuações térmicas aleatórias das moléculas (modos de movimento translacional, rotacional e vibracional). Existe um largo espectro de frequências relacionadas ao movimento, porque cada núcleo sente um campo magnético flutuante diferente somado ao campo  $B_0$  devido ao hidrogênio de outras moléculas de água ou de diferentes moléculas, como proteínas. A mera existência dessas flutuações gera a relaxação por  $T_2$  por causa das diferenças de fase causadas, enquanto que a relaxação por  $T_1$  é causada por flutuações em torno da frequência de Larmor. (Buxton, 2009; Jezzard et al., 2001)

A relaxação spin-rede é caracterizada pela constante de tempo  $T_1$ , que quantifica a taxa de transferência de energia do spin à rede (spins vizinhos), transformando a energia recebida em energia térmica. A eficiência da relaxação por  $T_1$  é determinada pela contribuição das flutuações na frequência de Larmor. Se ela for alta, então a transição para o equilíbrio será rápida. O menor valor de  $T_1$  (maior taxa de relaxação) é obtido quando as frequências características de movimento molecular forem semelhantes à frequência de Larmor. Por isso, diferentes tipos de tecido possuem diferentes tempos  $T_1$ . Por exemplo, as moléculas de água no líquido possuem uma maior liberdade para se movimentar, fazendo com que suas frequências associadas ao movimento sejam muito maiores do que a frequência de Larmor em valores típicos de campo para IRM. Portanto, seu valor de  $T_1$  é relativamente alto (em torno de 2000 ms em 1,5 T). Já o tempo  $T_1$  da substância branca é menor (em torno de 900 ms em 1,5 T), porque o movimento da água é mais restrito. Por outro lado, se o movimento das moléculas é tão lento que suas frequências ficam abaixo da frequência de Larmor, o tempo  $T_1$  é mais longo, como é o caso de muitos sólidos. (Jezzard et al., 2001; Naidlich et al., 2013)

Além do material,  $T_1$  depende também do campo magnético, pois, quanto maior o campo, maior será a frequência de Larmor. No caso do tecido cerebral, quando se aumenta o campo de 1,5 T para 3,0 T, observa-se uma diminuição na eficiência da relaxação longitudinal, fazendo com que os tempos  $T_1$  para substância cinzenta e branca, líquido, gordura e sangue aumentem (Naidlich et al., 2013).

Enquanto a relaxação caracterizada por  $T_1$  é um processo de recuperação da magnetização longitudinal com perda de energia para a rede, a relaxação por  $T_2$  descreve o decaimento da magnetização transversal com transferência de energia dentro do sistema de spins. Os núcleos, devido ao seu movimento aleatório, alteram o campo magnético local no nível molecular, causando variações na frequência de Larmor de spins vizinhos. Isso afeta a coerência local, levando a uma perda da magnetização transversal. Como a relaxação

transversal depende da existência das flutuações do campo magnético, o tempo  $T_2$  é muito menos vinculado à intensidade do campo magnético do que  $T_1$ . (Jezzard et al., 2001; Naidlich et al., 2013)

O tempo  $T_2$  é sempre menor do que  $T_1$ , porque quando a magnetização estiver recuperada na direção longitudinal não deverá haver nenhuma componente no plano transversal. No corpo humano, o valor de  $T_1$  é aproximadamente dez vezes maior do que  $T_2$ . (Buxton, 2009)

O terceiro tipo de relaxação de interesse, que é mais relevante para RMf, é a relaxação por  $T_2^*$ . Esse processo resulta de variações do campo magnético em escala maior do que a relaxação por  $T_2$ , que ocorre em nível molecular. As fontes possíveis para essas variações são a inhomogeneidade do campo aplicado, e a geometria e composição da amostra. (Jezzard et al., 2001)

Em algumas regiões da cabeça, a susceptibilidade magnética varia bastante. Ela é um parâmetro que caracteriza o grau de magnetização em resposta a um campo magnético aplicado ( $\mathbf{M} = \chi\mathbf{B}$ , onde  $\mathbf{M}$  é o vetor magnetização,  $\mathbf{B}$  é o campo magnético aplicado e  $\chi$  é a susceptibilidade magnética). Por isso, núcleos de diferentes regiões não sentem o mesmo campo magnético, especialmente nas interfaces entre ar e tecido próximas dos seios da face. Com essas variações abruptas do campo magnético, a relaxação local por  $T_2^*$  é mais rápida. (Jezzard et al., 2001)

Além disso, como  $T_2^*$  caracteriza o efeito de inhomogeneidades do campo magnético adicionadas ao decaimento por  $T_2$ ,  $T_2^*$  é sempre menor do que  $T_2$ . Esses parâmetros podem ser relacionados através da relação  $1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma|\Delta B_0|$ , onde  $\Delta B_0$  é a variação do campo dentro do *voxel* (*volume element*, o análogo tridimensional do pixel, *picture element*) da imagem. Assim sendo, um *voxel* maior pode exibir um valor de  $T_2^*$  menor.

Na aquisição de uma imagem, é preciso considerar também a SNR, pois ela está atrelada com as resoluções espacial e temporal. Quando a resolução espacial é melhorada mantendo o tempo de aquisição, o *voxel* é menor e menos sensível a efeitos de volume parcial, mas seu sinal é menor com relação ao ruído. Portanto, para manter o sinal de um número maior de *voxels*, o tempo de aquisição precisa ser aumentado, podendo levar a mais perdas por  $T_2$  e  $T_2^*$ . (Buxton, 2009)

Após um pulso de  $90^\circ$  seguido de um pulso de  $180^\circ$  (eco de spin), os efeitos de  $T_2$  não podem ser refocalizados, pois os processos que dão origem ao decaimento por  $T_2$  são aleatórios e no nível molecular. Contudo, se os spins forem considerados estáticos, sua

defasagem por causa da inhomogeneidade do campo em  $T_2^*$  (o termo  $\gamma\Delta B_0$ ) é desfeita. Isso não acontece na sequência de eco de gradiente, que é utilizada mais comumente em RMf.

#### C.1.4 Gradientes de campo magnético

Seguindo o raciocínio das seções C.1.1 e C.1.2, o sinal obtido da amostra é a soma dos sinais de todas as partes do objeto. Isso seria suficiente para uma amostra homogênea, mas objetos heterogêneos necessitam da diferenciação da origem dos sinais locais. Em IRM, a localização do núcleo em ressonância em uma amostra é possível com o uso de três pequenos gradientes de campo magnético ortogonais, que se somam ao campo estático. Sua intensidade máxima tipicamente é de 10-30 mT/m, com tempos de subida de 200-300  $\mu$ s (Buxton, 2009). A posição relativa dos núcleos é codificada a partir de diferenças da frequência de ressonância e na fase. Isso ocorre porque a frequência de ressonância de um núcleo é proporcional ao campo magnético total aplicado. (Jezzard et al., 2001; Liang & Lauterbur, 2000)

Para gerar uma imagem tridimensional, pode-se obter uma série de imagens 2D, chamadas de fatias, ou uma imagem 3D diretamente. Para imagens 2D, realiza-se primeiramente a excitação seletiva de uma fatia específica: um gradiente  $G_z$  (chamado de gradiente de seleção de fatia) faz com que a frequência de Larmor seja linearmente dependente da posição ao longo da direção z. Assim, um pulso de RF consegue excitar somente a fatia escolhida. Em seguida, a posição de um *pixel* dentro da fatia é encontrada através da codificação na frequência e na fase dos spins. Um possível esquema é descrito a seguir. O gradiente  $G_y$  (chamado de gradiente de codificação de fase) é ligado durante um certo tempo antes da aquisição da fatia e faz com que os spins acumulem diferentes fases ao longo da direção y; e o gradiente  $G_x$  (chamado de gradiente de codificação de frequência) é ligado durante o período de aquisição da fatia e faz com que a frequência de oscilação dependa linearmente de sua localização ao longo da direção x na fatia. (Liang & Lauterbur, 2000)

A codificação em fase e frequência pode ser feita através de combinações arbitrárias entre  $G_x$  e  $G_y$  para imagens bidimensionais. O mesmo vale para imagens tridimensionais, que envolve a manipulação dos gradientes  $G_x$ ,  $G_y$  e  $G_z$ . Diferentes sequências de pulsos podem ser criadas alterando-se o modo como os gradientes são ligados. A expressão para o sinal em função dos gradientes pode ser escrita como uma transformada de Fourier:

$$S(\vec{k}) = \int I(\vec{r}) e^{-2\pi i \vec{k} \cdot \vec{r}} d^n r ,$$

$$\vec{k} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau$$

onde:  $\mathbf{k}$  define o espaço-k;  $\mathbf{r}$  determina a posição na amostra;  $\mathbf{k} = (k_x, k_y)$ ,  $\mathbf{r} = (x, y)$ ,  $n = 2$  para imagem 2D ou  $\mathbf{k} = (k_x, k_y, k_z)$ ,  $\mathbf{r} = (x, y, z)$ ,  $n = 3$  para imagem 3D;  $I(\mathbf{r})$  é a imagem procurada, que representa a amplitude e fase da magnetização transversal na posição  $\mathbf{r}$ ;  $t$  é o instante durante a aquisição da imagem (Liang & Lauterbur, 2000). Portanto, para encontrar a imagem, é preciso medir o sinal no espaço-k e aplicar a transformada inversa de Fourier. Quase sempre se usa somente a magnitude do número complexo  $I(\mathbf{r})$ .

Um exemplo de varredura do espaço-k que interessa em RMf é utilizado na sequência EPI (*echo-planar imaging*), que coleta um conjunto de pontos  $(k_x, k_y)$  após um único pulso de excitação. A trajetória mais comum é retilínea, mostrada na Figura C.1.

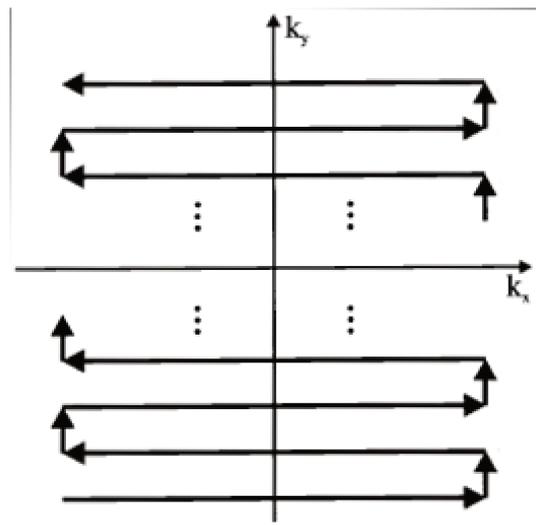


Figura C.1: Trajetória no espaço-k da sequência EPI. A aquisição da imagem é feita durante a varredura no eixo horizontal. Cada vez que a linha  $k_x$  cruza o eixo  $y$  surge um eco de gradiente. Figura modificada de Haacke et al. (1999), Fig. 19.7, p. 525.

Como o sinal cai com  $T_2^*$  durante a aquisição, os gradientes devem variar muito rapidamente, mas um número limitado de linhas no espaço-k pode ser adquirido, restringindo a resolução espacial. Em geral, a aquisição de uma fatia tem duração da ordem de 50 ms e do cérebro todo de 2 a 4 s. Com as rápidas oscilações dos gradientes, o ruído acústico pode chegar a até 130 dB, com amplitudes mais intensas para frequência de aproximadamente 1 kHz (Ravicz et al., 2000) e pode haver estimulação de nervo periférico. (Jezzard et al., 2001; Liang & Lauterbur, 2000)

### C.1.5 Contraste em IRM

Além da localização espacial, outro objetivo em IRM é a geração de contraste entre os tecidos. O contraste pela densidade de prótons depende basicamente do conteúdo de água do tecido, mas os valores são muito próximos, então se explora os diferentes tempos de relaxação dos tecidos de formas engenhosas: podem-se aproveitar os valores inerentes e mudanças causadas pela injeção de contraste (reduzem fortemente  $T_1$  e  $T_2$ ) ou pela fisiologia (seção 4.1.1). Também podem ser feitas imagens que dependem do fluxo sanguíneo ou da difusão molecular. As imagens baseadas nas diferenças dos tempos de relaxação são ditas ponderadas por  $T_1$ , por  $T_2$  ou por  $T_2^*$  e fazem uso de valores distintos para o tempo de repetição entre dois pulsos de RF subsequentes (TR) e para o tempo ao eco após o pulso (TE). No caso dos ecos de gradientes mostrados na Figura C.1, TE é o tempo entre o pulso de RF e o eco central, ou seja, cada linha horizontal no espaço-k apresenta um TE efetivo diferente. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

O contraste por  $T_1$  utiliza um valor de TR próximo dos valores de  $T_1$  dos tecidos (Figura C.2-A). Se TR for muito mais longo do que  $T_1$  dos tecidos, a magnetização longitudinal terá tempo suficiente para se recuperar entre dois pulsos subsequentes, então a ponderação por  $T_1$  será eliminada. Se TR é comparável a  $T_1$ , os spins de tecido com  $T_1$  menor terão tempo para recuperar sua magnetização longitudinal para o próximo pulso, enquanto que os spins de  $T_1$  maior resultarão em um sinal menor porque sua relaxação longitudinal requer um tempo mais longo. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

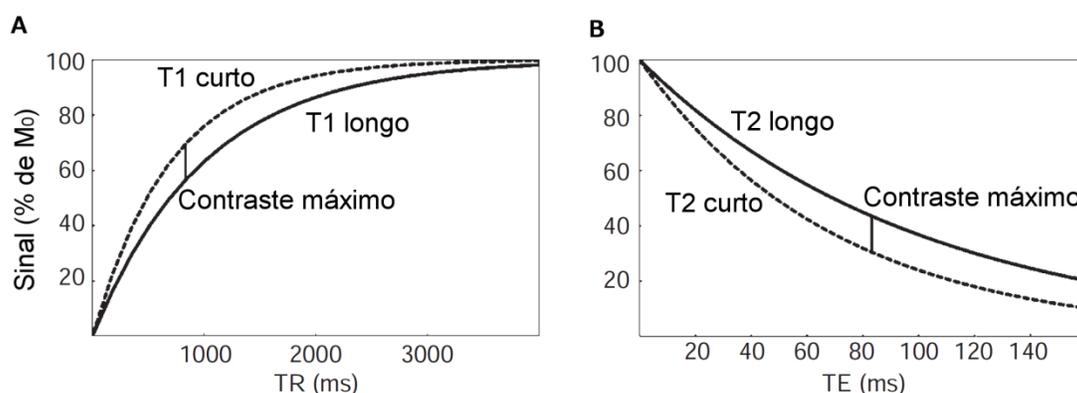


Figura C.2: O sinal em um sequência de eco de *spin* depende do TR (A) e do TE (B). O contraste entre os tecidos é afetado pela relação entre seus valores de  $T_1$  e  $T_2$ . Figura modificada de Buxton (2009), Fig. 7.2, p. 153.

A ponderação por  $T_2$  ocorre através da manipulação do tempo TE (Figura C.2-B). O sinal do eco ocorre após um período de perda de fase e um período de refocalização, seja

devido a um pulso de 180° seja devido a gradientes. Se TE for curto em comparação com os valores de T<sub>2</sub> dos tecidos, a magnetização transversal de todos os tecidos terá diminuído pouco e aproximadamente na mesma forma, e, portanto, o valor de T<sub>2</sub> terá pouca influência no contraste. Ao aumentar TE, tecidos com T<sub>2</sub> menor (p. ex., substância branca) irão perder sinal em comparação com tecidos de T<sub>2</sub> maior (p. ex., substância cinzenta). No entanto, se TE for muito longo, o sinal de todos os tecidos será pequeno. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

Para eliminar o contraste por T<sub>1</sub>, TR deve ser longo em imagens ponderadas por T<sub>2</sub>, e, para eliminar o contraste por T<sub>2</sub>, TE deve ser curto em imagens ponderadas por T<sub>1</sub>. Caso TR seja longo e TE curto, o contraste será ponderado pela densidade de prótons. Como as diferenças no valor de T<sub>2</sub> dos tecidos não são idênticas àquelas entre os valores de T<sub>1</sub>, as imagens ponderadas por T<sub>1</sub> e por T<sub>2</sub> oferecem informações complementares. Os tecidos normais em geral apresentam grandes variações nos valores de T<sub>1</sub>, permitindo boas definições anatômicas, enquanto que muitas doenças exibem valores alterados de T<sub>2</sub>, sendo estas imagens mais sensíveis para detecção dessas doenças. (Huettel et al., 2004; Liang & Lauterbur, 2000)

Quando se utiliza uma sequência de eco de gradiente, surge a ponderação por T<sub>2</sub>\* em vez de T<sub>2</sub>. Uma sequência de eco de spin pode remover a defasagem devida à inhomogeneidade do campo (seção C.1.3), porém uma sequência de eco de gradiente possuirá dependência de T<sub>2</sub>\*. Embora este contraste seja normalmente indesejado por ser uma propriedade da geometria e não do tecido, ele é o responsável pelas variações de sinal em RMf e em medidas com agente de contraste exógeno. Em aquisições com TR >> T<sub>2</sub>, que quase sempre é o caso da sequência EPI, a amplitude do eco de gradiente pode ser expressa como (Liang & Lauterbur, 2000):

$$A_E = \frac{M_0(1 - e^{-T_R/T_1})}{1 - \cos \alpha e^{-T_R/T_1}} \sin \alpha e^{-T_E/T_2^*}$$

Alguns segundos são necessários para que a magnetização longitudinal atinja o estado estacionário com TR pequeno. Por isso, tipicamente se eliminam as primeiras imagens (em torno de 10 s) (Jezzard et al., 2001; Liang & Lauterbur, 2000). Isso pode ser feito diretamente no equipamento através dos chamados *dummy scans* (varreduras falsas ou simuladas), que não são reconstruídos na imagem final.

Observando a expressão acima, nota-se que: valores mais altos de TR ou mais baixos do ângulo de *flip*  $\alpha$  diminuem o efeito de T<sub>1</sub>; e quanto menor for TE, menor será o efeito de T<sub>2</sub>\*. Portanto, as ponderações por T<sub>1</sub> e por T<sub>2</sub>\* (equivalente a T<sub>2</sub> no caso de eco de spin) podem ser

obtidas como discutido nos parágrafos anteriores, mas o ângulo de *flip* agora tem influência na ponderação por  $T_1$ . Embora  $\alpha$  pequeno diminua o efeito de  $T_1$ , ele também resulta em uma amplitude menor. Na prática, para gerar imagens ponderadas por  $T_2^*$  na sequência EPI para RMf, utilizam-se TR longos ( $\sim 2-4$  s), TE também longos (30-60 ms) e  $\alpha = 90^\circ$  ou próximo do ângulo de Ernst  $\alpha_E = \cos^{-1}(e^{-TR/T_1})$ , que maximiza  $A_E$ . Para substância cinzenta em 3 T,  $\alpha_E = 77^\circ$  (Gonzalez-Castillo et al., 2011).

### C.1.6 Equipamentos para IRM

Existem quatro componentes principais em um sistema de IRM: o magneto, a bobina receptora e transmissora, a bobina de gradiente, e os computadores e eletrônica para controle dos equipamentos e reconstrução da imagem. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

O campo magnético estático é fornecido por um magneto supercondutor, que fica imerso em hélio líquido. Campos magnéticos mais altos oferecem o potencial para melhor resolução espacial, contraste e SNR. Por outro lado, o projeto da bobina de RF fica mais complexo, artefatos por causa de susceptibilidades magnéticas diferentes (distorção geométrica e perda de sinal) são maiores, e a deposição de energia o custo são maiores. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

A bobina receptora e transmissora é responsável por gerar o pulso de RF. Para maximizar a sensibilidade de detecção do sinal, a amostra (p. ex., a cabeça) deve ser colocada próxima da bobina. Por isso, em imagens de cabeça normalmente se usa uma bobina dedicada, que envolve quase toda a cabeça a uma distância de poucos centímetros. A principal qualidade de uma bobina de RF deve ser oferecer um pulso com a mesma frequência em toda a amostra, evitando inomogeneidades na imagem. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

As bobinas de gradiente são mantidas em temperatura ambiente e são colocadas dentro do tubo do magneto. Sua função é fazer a codificação espacial do sinal. A capacidade de atingir gradientes de campo magnético de alta intensidade permite melhor resolução espacial, e a variação rápida dos gradientes é essencial para técnicas de imagens rápidas, como RMf. O compromisso entre velocidade e intensidade é que gradientes mais potentes são gerados por bobinas com indutâncias mais altas, reduzindo a taxa máxima com a qual eles são variados (a indutância pode ser interpretada como uma medida de resistência quanto a mudanças da corrente elétrica em um circuito). Uma solução possível é através do uso das bobinas de gradiente menores, reduzindo a região da imagem. As taxas de mudança dos gradientes também estão limitadas pelos limites fisiológicos, pois um campo magnético

oscilante induz corrente elétrica em meios condutores, que no caso é o corpo humano, podendo causar espasmos musculares. (Huettel et al., 2004; Jezzard et al., 2001)

### Referências

- [1] Bloch, F. et al. The Nuclear Induction Experiment. *Physical Review*, 70: 474-485, 1946
- [2] Buxton, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. 2<sup>a</sup> ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2009
- [3] Damadian, R. et al. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiological Chemistry and Physics*, 9(1): 97-100, 108, 1977
- [4] Eisberg, R.; Resnick, R. *Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei, and Particles*. 2<sup>a</sup> ed. New York, EUA: John Wiley & Sons, 1985
- [5] Gonzalez-Castillo, J. et al. Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI. *NeuroImage*, 54: 2764-2778, 2011
- [6] Haacke, E.M. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. New York, EUA: John Wiley & Sons, 1999
- [7] Hendrick, R.E. *Breast MRI: Fundamentals and Technical Aspects*. New York, EUA: Springer, 2008
- [8] Huettel, S.A.; Song, A.W.; McCarthy, G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Massachusetts, EUA: Sinauer Associates, 2004
- [9] Jezzard, P. et al. (Ed.). *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press, 2001
- [10] Lauterbur, P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242: 190-191, 1973
- [11] Liang Z.-P.; Lauterbur, P.C. *Principles of magnetic resonance imaging: a signal processing perspective*. New York, EUA: IEEE Press, 2000
- [12] Mansfield, P.; Grannell, P.K. NMR "diffraction" in solids?. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 6(22): L422-L426, 1973
- [13] Naidlich, T.P. et al. (Ed.). *Imaging of the Brain: Expert Radiology Series*. Philadelphia, EUA: Saunders, 2013, p. 56
- [14] Purcell, E.M. et al. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2): 37-38, 1946
- [15] Rabi, I.I. et al. A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Physical Review*, 53(4): 318-318, 1938
- [16] Ravicz, M.E. et al. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 108(4): 1683-1696, 2000
- [17] Wong, S.S.M. *Introductory Nuclear Physics*. 2<sup>a</sup> ed. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2004
- [18] Zhang, H. 15N-Labeled 4-oxo-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl. 2008 Apr 30 [Atualizado em 2008 Jun 9]. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*

(MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23351/>

# Apêndice D

## CHECKLIST PARA EXPERIMENTOS SIMULTÂNEOS EEG-fMRI

Local : Hospital das Clínicas, Unicamp  
Ressonância magnética : Philips Achieva 3T  
Eletoencefalografia : BrainProducts (BrainAmp MR plus, BrainCap MR)

---

### (I) MATERIAL

- aparelho de ressonância magnética
  - 1 notebook com software Vision Recorder e no mínimo 2 GB de memória livre no HD
  - 2 chaves USB: Vision Recorder (chave azul) e Vision Analyzer (chave vermelha)
  - 3 toucas para EEG (64 eletrodos; 52, 56 e 58 cm) e 1 conjunto de 32 eletrodos soltos
  - 1 PowerPack (bateria) e cabo para ligar na tomada
  - 1 pote com gel para EEG
  - álcool, algodão, esparadrapo, faixa
  - 2 maletas azuis contendo todo o equipamento do EEG:
    - 2 amplificadores (cada um amplifica um conjunto de 32 eletrodos)
    - 1 adaptador USB
    - 1 cabo para *trigger* vindo do *scanner*
    - 1 cabo para conectar adaptador USB no computador
    - 4 cabos ópticos (2 de 5 m e 2 de 20 m) para ligar amplificadores no adaptador USB
    - 2 cabos e 2 cilindros adaptadores para conectar amplificadores no PowerPack
    - 4 cabos *flat* (2 longos e 2 curtos) para conectar amplificadores aos eletrodos
    - 2 seringas, cotonetes, fita métrica, escova de dente, tira flexível
- 

### (II) PREPARAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS

**1** [EEG] Colocar PowerPack para carregar

**2** [EEG] Ligar notebook, colocar a chave USB azul e abrir o programa Recorder

**a)** Workspace: BrainCap MR 64 Channel-Standard-3\New\_BrainCap\_MR64.rwksp (touca) ou BrainCap MR 32 Channel-Standard-3\New\_BrainCap\_MR32.rwksp (eletrodos soltos)

**3** [EEG] Conectar o equipamento como na foto

**a)** Cuidado com a numeração dos amplificadores e eletrodos (identificação na touca e no adaptador USB)

**b)** Os cabos ópticos pequenos servem para checar a impedância fora da ressonância; os grandes farão a conexão entre a sala de controle e a sala da ressonância. Esparadrapos nos cabos grandes: um para amplificador 1, dois para amplificador 2; esparadrapo na ponta vai para dentro da ressonância; esparadrapo no meio fica visível na sala de controle, na entrada do guia de onda.



Figura 3: Fotografia do equipamento de EEG utilizado.

- 4 [EEG] Conectar o cabo BNC na saída do *trigger* da ressonância
- 5 [fMRI] Fazer *log-in* na ressonância como Gyrotest
- 6 [fMRI] Botão direito sobre espaço onde ficam os exames:  
- Control Parameter Editor..., Scan, Dyn. synch. pulse dur (ms): 0.400 ms
- 7 [fMRI] Registrar paciente: nome, nascimento, no. HC, sexo, peso, nome do exame

### (III) PREPARAÇÃO DO PACIENTE

- 1 [EEG-fMRI] Pedir para paciente ler e assinar Termo de Consentimento
- 2 [EEG] Colocar touca, como mostra a figura abaixo:



Figura 4: Figuras extraídas respectivamente de BrainAmp Operating Instructions version 015, Selecting a suitable EEG recording cap Tutorial Version 001, BrainAmp MR Operating Instructions version 015.

- a) Cabelo deve ter sido lavado (preferencialmente com xampu de bebê) e não estar com cremes; limpar cabelo e pele com álcool
- b) Escolher touca de tamanho adequado (que fique justa na cabeça, mas sem ficar saindo; medir circunferência da cabeça na horizontal)
- c) Posicionar touca: Cz entre nasion-inion e no meio da distância dos pontos pré-auriculares; eletrodos laterais simétricos; eletrodos frontopolares (Fp1 e Fp2) diretamente acima das sobrancelhas
- d) Colocar tira de peito ou queixo (lado macio para pele; mínima tensão)
- e) Colocar o eletrodo de ECG nas costas, na posição mais baixa possível ao longo da linha paravertebral. Deixar certo comprimento para movimento do voluntário.
- f) Ajustar impedância:
  - i) Tentar ver a pele pelo orifício dos eletrodos, empurrando cabelos para os lados com ponta de madeira, por baixo da touca

- Tentar empurrar somente para uma direção
  - Levantar eletrodo para ajudar, mas cuidado para não deixar cabelo voltar
  - Checar se eletrodo não está sobre pinta, cicatriz ou espinha (gel pode causar inflamação)
- ii) Molhar cotonete em álcool (álcool isopropílico 70%) e tirar oleosidade do escalpo através do eletrodo, girando o cotonete entre dedos polegar e indicador
- Pode usar Nu-Prep para limpar pele
  - Impedância de pele adulta: 80-140 kOhm; desengordurando (e.g., com álcool): 20-40 kOhm
  - Velocidade é importante, não força; ir e voltar (4-5 vezes), senão enrola o cabelo
  - Trocar de cotonete a cada ~5 eletrodos
- iii) Preencher espaço entre pele e eletrodo completamente com gel usando a seringa ou o próprio cotonete molhado no gel (poderia também colocar gel nos eletrodos antes de colocar touca). Fazer o mesmo movimento com o cotonete.
- Fazer nenhuma ou pouquíssima pressão, pois pressão causará escarificação (corte)
  - Cuidado com eletrodos próximos para não vazar gel por baixo e fechar o contato
  - Acertar grupos de aproximadamente 3 em 3 eletrodos, e ir simetricamente em torno da linha média:
- iv) Referência e terra são essenciais; checar sua impedância após os outros eletrodos estarem bons (para checar impedâncias individualmente, são necessários ~15 eletrodos com gel, além de referência e terra)
- v) Impedância de todos os eletrodos deve ser aproximadamente igual e deve ser no máximo 20 kOhm
- vi) Problemas para minimizar impedância: gel seco na superfície do sensor ou pouco contato entre sensor-gel-pele
- g) Opcional: Print Screen nas impedâncias para escalas até 50 kOhm e até 20 kOhm (valores já ficam gravados nos arquivos \*.vhdr)

#### (IV) REALIZAÇÃO DO EXAME

1 [EEG] Quando impedância e sinal estiverem adequados (testar, p. ex., fechamento ocular; atenção para ECG), gravar EEG fora da ressonância (sentado, repouso, ~2 min): XXP-fora.eeg (paciente XX = 01, 02, ...)

2 [EEG-fMRI] O sistema de ventilação dentro do "bore" serve para o conforto do paciente, mas pode causar interferência no EEG. É melhor desligá-lo. Pode ser útil também desligar a bomba de hélio.

3 [EEG-fMRI] Quando for utilizada bobina de cabeça receptora/transmissora de RF, tentar colocar o equipamento dentro do "bore" do scanner (Figura 5-A e Figura 5-B). Se a bobina de corpo inteiro está sendo utilizada como transmissora, colocar no fundo do "bore". Se isso não for possível, utilizar os cabos flat de 1 m e colocar o equipamento imediatamente atrás do "bore" (Figura 5-C).

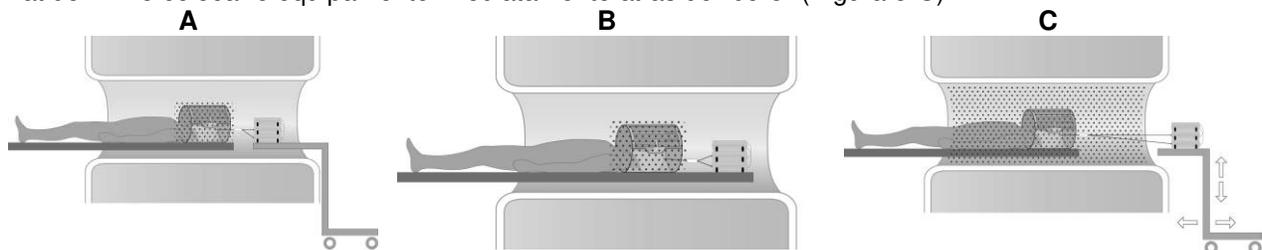


Figura 5: Posicionamento dos amplificadores dependendo de qual bobina é utilizada para transmissão do pulso de excitação. Figuras extraídas de BrainAmp MR Operating Instructions version 015.

4 [EEG-fMRI] Gravar exame dentro da ressonância:

a) Perguntar se paciente deseja ir ao banheiro e avisar que durante o exame deve evitar movimentos, vocalização, tossir, fungar e engolir

b) Levar amplificadores e PowerPack para dentro da sala de ressonância; adaptador USB e notebook ficam na sala de controle; posicionar paciente dentro do *scanner*

- Cuidado com fios que saem da touca porque geram artefatos no cérebro. Deixar afastado da cabeça
  - Não deixar amplificadores desconectados dentro da ressonância
  - O amplificador deve ficar na posição central do “bore”, e tudo (cabos, amplificador, bateria) deve ser coberto com saco de areia. Os cabos flat devem estar esticados, retos e presos uns aos outros com fita; eles devem ser os menores possíveis e correr ao longo do eixo-z do *scanner*
- c) Opcional: Print Screen nas impedâncias (valores ficam gravados nos arquivos \*.vhdr)
- d) Gravar EEG com scanner desligado (paciente deitado, repouso, ~2 min): XXP-dentro.eeg
- e.1) [fMRI] Survey (localizador), RefScan (para SENSE), EPIs (~25 min no total), 1 VBM\_6min (~6 min), EPIs (~25 min) – exames estão em Hospital\PROJETOS\fMRI\EEG-fMRI
- e.2) [EEG] Durante EPI, gravar EEG: XXP-epiYY\_ZZ.eeg (EPI número YY [01, 02, ...]; scan número ZZ)
- Habilitar Autoview para verificar possíveis problemas, como artefatos

## (V) FINALIZAÇÃO

1 [fMRI] Registrar paciente no caderno (data, nome, data nascimento, no. HC, exame) e no arquivo XXP-PARADIGMA.txt (modelo em anexo)

2 [fMRI] Exportar NIfTI (\*.nii) – PAR-REC (\*.PAR e \*.REC) e FSL-NIfTI (\*.nii) não são necessários:

a) System, Advanced Tools, Research, dbimexp

b) Exportar imagens para pasta E:\Export (se estiver cheio [<2 GB], passar diretamente para disco removível)

c) Mover arquivos de E:\Export para disco removível do grupo de pesquisa (~2 GB livre, formatado) e para disco externo para backup dos exames

3 [fMRI] Exportar protocolos (\*.txt):

a) Botão direito sobre ExamCard, Save Protocol to Text File..., escolher pasta do disco removível (não funciona no drive E) – não é preciso exportar o protocolo de todos os EPIs já que eles são idênticos

b) Renomear para YY-NomeDoScan.txt (número do scan YY = 01, 02, ...)

4 [EEG] Passar dados do notebook (\*.eeg, \*.vhdr, \*.vmrk) para disco removível

5 [EEG-fMRI] Organizar arquivos EEG e fMRI nas pastas conforme o modelo:

```

XXP-NomeDoPaciente\
  | XXP-PARADIGMA.txt
  | fMRI\
  |   | Analise\SPM8\: copiar arquivos de Raw e realizar análise neles [SPM8]
  |   | Protocolos\: saída do item 3 [Philips Achieva]
  |   | Raw\
  |   |   | NIfTI\: arquivos brutos NIfTI [Philips Achieva]
  |   |   | PAR-REC\: arquivos brutos PAR/REC [Philips Achieva]
  |   |   | FSL-NIfTI\: arquivos brutos FSL-NIfTI [Philips Achieva]
  |   | EEG\
  |   |   | arquivos com qualquer observação sobre o EEG (descrição markers, EEG rotina,
  |   |   |   | *.wksp2, ...)
  |   |   | Export\: markers exportados [Brain Vision Analyzer]
  |   |   | History\: arquivos de EEG processados [Brain Vision Analyzer]
  |   |   | Raw\: arquivos brutos .eeg, .vhdr e .vmrk [Brain Vision Recorder]

```

6 [EEG-fMRI] Guardar:

a) [EEG] Organizar equipamentos com descrito no item (I) MATERIAL; desligar notebook

b) [fMRI] System, Exit, Proceed. Fazer log off

7 [EEG] Lavar touca:

- a)** Se precisar desinfetar, usar solução Sekusept-PLUS 5% nos eletrodos e na touca por 15 min
- b)** Logo após o uso, fazer a lavagem (antes que o gel seque – depois de um ou dois dias) com um detergente suave usando uma escova de dente e/ou palito de dente (detergentes para lavar louça normalmente deixam uma película; uma boa escolha pode ser xampu infantil)
- Não embeber os eletrodos em solução salina ou água sanitária, pois resultará em corrosão das conexões
  - Não usar autoclave ou outro método de esterilização por calor, pois o isolamento dos fios pode ser danificado
  - Enxaguar a touca com água e os eletrodos com água destilada (na falta, pode ser de torneira desde que não contenha minerais em excesso); cuidado para não molhar os contatos
  - Não deixar os eletrodos na água por muito tempo e não expor touca e eletrodos a temperaturas > 35 °C. Com manuseamento cuidadoso, a touca durará muitos anos.
- c)** Retirar a unidade com uma toalha e deixar secar ao ar livre
- d)** Se o eletrodo entrar em contato com material gorduroso (e.g., dedos suados), ele deve ser limpo com álcool
- e)** Os eletrodos devem ser guardados num local escuro e seco
- f)** A vida útil das fitas do queixo e do peito é aumentada se elas forem limpas separadamente somente quando necessário
- g)** Quando os eletrodos não são suficientemente limpos ou não são usados por um longo tempo, forma-se uma cobertura marrom devido à oxidação. Essa cobertura pode ser removida aplicando pasta abrasiva ou com uma lixa de papel sobre o eletrodo. Como a cobertura do eletrodo é maciça e de 1 mm de espessura, esse processo pode ser repetido várias vezes, mas deve ser empregado o mais raramente possível. Em seguida, limpar os eletrodos como descrito acima.

## Referências

- [1] Cleaning and Maintenance of Electrodes and Caps en.pdf
- [2] Minimizing impedances\_FastnEasy Electrodes.pdf
- [3] Problems minimizing impedance in FE-electrodes.pdf

## XXP-PARADIGMA.txt

### DADOS DO EXAME

Nome do paciente : João José  
Data de Nascimento: 01/01/2000  
ID : 999999-9  
Sexo : M ou F  
Peso : XX kg  
Nome do exame : como estiver escrito no scanner (p. ex., EEG-fMRI)  
Data do exame : 10/10/2010  
Diagnóstico :

### PARTICIPANTES

Ana Carolina Coan  
Brunno Machado de Campos  
Guilherme Côco Beltramini

### OBSERVAÇÕES

- touca: 52, 56 ou 58 cm
- trigger: 0,400 ms
- tempo de preparação: ~1h
- tempo total de exame: ~3h
- problemas com impedância, atrasos
- alterações no software ou hardware

## REGRAS DE SEGURANÇA

1. Equipamento da BrainProducts: únicas sequências permitidas:
  - Localizer/Scout/Survey
  - gradient echo - EPI (GRE, FFE, GE, FE) (um pulso de excitação  $< 90^\circ$ , TR  $> 2$  s)
  - TFE (Philips) = MP-RAGE (Siemens) = FSPGR (General Electric)
  - T1-FFE (Philips) = FLASH (Siemens) = SPGR (General Electric)
2. Sequências proibidas (podem causar queimadura e danificar os amplificadores):
  - Sequências estruturais com SAR alto
  - Sequências com múltiplos pulsos, em especial com pulsos de inversão
  - Ex.: DTI, ASL, spin echo (SE), fast spin echo (FSE), turbo spin echo (TSE), FLAIR, espectroscopia
3. Não fazer voltas ou dobras com os cabos
4. Fios não devem tocar a pele do paciente (usar tubos, toalhas, etc)
5. Os fios podem sofrer tensão moderada. Outros processos como emaranhamento ou pressão (p. ex., em portas) devem ser evitados.
6. Os amplificadores devem estar sempre conectados aos eletrodos.
7. Eletrodos com impedância alta ( $> 50$  kOhm) atuam como antenas, absorvendo a energia do pulso de RF, e podem dissipá-la na entrada do amplificador. Cuidados:
  - Minimizar a impedância de todos os eletrodos, especialmente do ECG, para menos de 50 kOhm (impedâncias baixas e boas para todos os eletrodos, inclusive referência e terra, são  $< 20$  kOhm).
  - Isso deve ser feito mesmo que o eletrodo seja desativado no workspace do BV Recorder.
  - Antes de iniciar a medida, conferir a impedância dos eletrodos, inclusive referência e terra (a touca pode ter se movido).
8. Mudança de cores na superfície dos eletrodos pode ser ignorada. Se o sinal estiver bom, o eletrodo está bom; não há efeitos ocultos. Se o sinal não estiver bom, e o eletrodo estiver limpo, muito provavelmente será possível detectar o dano a olho nu ou medindo condutividade com um multímetro (no caso de toucas com conectores multi-canais, os “pin assignments” podem ser obtidos com a BrainProducts).
9. Utilizar preferencialmente bobina de cabeça que seja transmissora e receptora. Se for somente receptora (bobina de corpo é transmissora), alguns cuidados adicionais precisam ser tomados:
  - não usar sensores adicionais no campo de gradiente (e.g., EMG, sensores de aceleração)
  - a touca não pode possuir mais do que 2 eletrodos soltos (e.g., ECG e EOG)
10. Para fazer medidas com phantoms:
  - cobrir a superfície do phantom com gel (todos os eletrodos devem estar em curto um com o outro)
  - colocar a touca o mais apertado possível utilizando a “chin strap”
  - colocar EOG e ECG sob a borda da touca
  - reduzir as impedâncias usando seringa com gel até que todos os eletrodos tenham impedâncias  $< 20$  kOhm

### Referências

- [1] BrainAmpMR\_Operating\_Instructions.pdf, version 015

- [2] Folheto: EASYCAP - EEG Recording Caps and Related Products (1a. página é Electrode Layout and Channel Assignment)
- [3] Folheto: Manual for BrainCAP with ring electrodes (1a. página é foto de moça com touca)

# Anexo A

## OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade do uso conjunto dos exames de Eletroencefalografia e Ressonância Magnética, para identificar e quantificar alterações relacionadas às descargas neuronais. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X.

A eletroencefalografia é uma técnica capaz de avaliar a atividade neuronal, através do registro da corrente elétrica cerebral por eletrodos colocados no couro cabeludo. Permite observar descargas de ondas anormais que ocorrem em indivíduos com epilepsia.

## PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Hospitalização não será necessária.

Antes de entrar no aparelho de ressonância magnética, entendo que serei submetido à colocação de eletrodos no couro cabeludo, fixados com gel e faixa, da mesma forma como é realizado o exame de eletroencefalografia habitualmente. Esses eletrodos ficarão conectados a uma caixa (amplificador), que será apoiada em uma mesa, próxima a minha cabeça, durante o exame.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante esse tempo, eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro.



Universidade Estadual de Campinas

Departamento de Neurologia

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 2 de 4*

Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**

Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan

Orientador: Dr. Fernando Cendes

#### VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética e eletroencefalografia ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

#### RISCO E DESCONFORTO:

Os desconfortos relacionados a este exame são o inconveniente de sujar o cabelo com o gel dos eletrodos (que é facilmente removido após lavagem), e o ruído intermitente do aparelho de ressonância magnética. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética ou com o registro do eletroencefalograma dentro das condições utilizadas atualmente.

#### REQUERIMENTOS

É  **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

#### SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.



**Universidade Estadual de Campinas**

Departamento de Neurologia

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 3 de 4*

Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**

Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan

Orientador: Dr. Fernando Cendes

**FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Ana Carolina Coan, tel (19) 3521-9217, estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-7232.

**RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:**

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Ana Carolina Coan pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.



**Universidade Estadual de Campinas**

Departamento de Neurologia

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *Página 4 de 4*  
Título do projeto: **Eletroencefalografia e Ressonância Magnética funcional**  
Investigador principal: Dra. Ana Carolina Coan  
Orientador: Dr. Fernando Cendes

Eu confirmo que o(a) Dr(a). \_\_\_\_\_ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
data