

NATHALIA BIANCHINI ESPER

**Utilização de Métodos de Decomposição  
Empíricos no Pré-Processamento de Dados de  
Ressonância Magnética Funcional**

Porto Alegre - RS, Brasil

2016



NATHALIA BIANCHINI ESPER

# **Utilização de Métodos de Decomposição Empíricos no Pré-Processamento de Dados de Ressonância Magnética Funcional**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Faculdade de Engenharia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração: Sinais, Sistemas e Tecnologia da Informação.  
Linha de Pesquisa: Engenharia Biomédica.

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Faculdade de Engenharia

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rosa Franco

Coorientador: Prof. Dr. Dênis Fernandes

Porto Alegre - RS, Brasil

2016

---

NATHALIA BIANCHINI ESPER

Utilização de Métodos de Decomposição Empíricos no Pré-Processamento de  
Dados de Ressonância Magnética Funcional/ NATHALIA BIANCHINI ESPER.

– Porto Alegre - RS, Brasil, 2016-

109 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rosa Franco

Coorientador: Prof. Dr. Dênis Fernandes

Dissertação de Mestrado – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Engenharia

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, 2016.

1. Ressonância Magnética Funcional. 2. Decomposição Empírica da Curva  
Média. 3. Pré-processamento. 4. Estado de repouso. I. Alexandre Rosa Franco. II.  
Dênis Fernandes. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. IV.  
Faculdade de Engenharia.

CDU 02:141:005.7

---



## UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS DE DECOMPOSIÇÃO EMPÍRICOS NO PRÉ-PROCESSAMENTO DE DADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

**CANDIDATA: NATHALIA BIANCHINI ESPER**

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

DR. ALEXANDRE ROSA FRANCO - ORIENTADOR

DR. DÊNIS FERNANDES - CO-ORIENTADOR

### BANCA EXAMINADORA

DR. AUGUSTO BUCHWEITZ - DO PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - PUCRS

DR. DARIO F. GUIMARÃES DE AZEVEDO - DO PPGE/FENG - PUCRS



*A todos os meus professores, que lutam por uma educação digna e de qualidade.*





# Agradecimentos

Ao Douglas, por toda sua compreensão e imensa paciência nos momentos mais difíceis. Por todo seu companheirismo nos anos que antecederam este trabalho e nos que ainda estão por vir.

Ao meu orientador, Prof. Alexandre Franco, por todos os ensinamentos ao longo desses dois anos e por ter a paciência que teve comigo. Muito obrigada por acreditar em mim e por me mostrar que uma engenheira de computação também pode ajudar a salvar vidas ou, pelo menos, torná-la mais confortável. Admiro teu trabalho como pesquisador e espero que, quando eu crescer, eu seja tão boa e apaixonada pelo que faz quanto tu.

Ao meu coorientador, Prof. Dênis Fernandes, por me acompanhar desde o início da graduação e por ter me encorajado ao mestrado. Muito obrigada pelas conversas, ensinamentos e por me manter calma quando nada parecia dar certo. Te admiro muito como o professor que és.

Aos meus pais, Geronildo e Neida, por enfrentar todas as dificuldades encontradas para que eu pudesse realizar meu sonho de ser engenheira. Obrigada pela educação que me deram e pelos princípios passados. Eu sou quem eu sou hoje graças a vocês!

À minha irmã, Katherine, por todos os momentos de descontração (e que são muitos!) e conversa.

Ao Grupo de Neuroimagem da PUCRS e ao pessoal do LABIMA pela troca de experiências. Obrigada pela companhia e amizade de vocês!

Ao professor Augusto Buchweitz por toda ajuda dada na interpretação dos resultados deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Hewlett-Packard (HP) pela concessão das bolsas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE) da PUCRS e à Faculdade de Engenharia da PUCRS por manter o excelente corpo docente do PPGEE. Também à Patrícia, secretária do PPGEE, pela disponibilidade e atenção dadas neste período de mestrado.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.



*"Comecemos, pois até agora pouco ou nada fizemos"*

(São Francisco de Assis)



# Resumo

A técnica de imagem por ressonância magnética funcional é um exame não invasivo que permite mapear e explorar diversas funções cerebrais por meio de variações na concentração de oxi-hemoglobina nas regiões de atividade neural. Uma das técnicas para avaliar e mapear essas funções cerebrais é o exame em estado de repouso, que é mais indicado em pacientes/voluntários que tenham algum tipo de problema neurológico, pois não faz o uso de tarefas cognitivas para gerar as imagens de mapeamento cerebral. O principal problema desse exame é ser muito sensível aos diferentes tipos de ruído presentes ao longo do exame, como os de origem fisiológica, principalmente provenientes da respiração e dos batimentos cardíacos. O tipo de ruído mais comum e que mais afeta os dados é causado pela movimentação da cabeça do paciente/voluntário. Pensando nisso, esta dissertação tem como objetivo estudar e avaliar a eficácia da utilização de métodos empíricos de decomposição durante a etapa de pré-processamento para a redução de ruído em dados oriundos de exames por ressonância magnética funcional. Os algoritmos escolhidos foram o de Decomposição em Modos Empíricos e o de Decomposição Empírica da Curva Média. Esses algoritmos foram escolhidos por serem utilizados em sinais não-estacionários e não-lineares. Este estudo foi realizado com 33 crianças do Projeto ACERTA (Avaliação de Crianças do Risco de Transtornos de Aprendizagem) classificadas em dois grupos: bons leitores (14 crianças) e maus leitores (19 crianças). Estes dados foram submetidos a cinco diferentes estratégias de pré-processamento: duas para as etapas usuais de pré-processamento utilizando ou não a etapa de censura dos movimentos; uma para o método de Decomposição em Modos Empíricos; e duas para o método de Decomposição Empírica da Curva Média, sendo que uma estratégia utiliza alterações no algoritmo original propostas por este trabalho. De acordo com as análises estatísticas realizadas, o algoritmo de Decomposição Empírica da Curva Média, tanto o original quanto o modificado, mostrou ser um método promissor para a redução de ruído nos dados reais de fMRI.

**Palavras-chaves:** Ressonância Magnética Funcional. Estado de repouso. Métodos Empíricos de Decomposição. Pré-processamento. EMD. EMCD.



# Abstract

Functional Magnetic Resonance Imaging is a noninvasive technique used to map and explore brain networks through the changes in the oxyhemoglobin concentration that is caused by neural activity. One of the techniques to evaluate and measure these brain functions is resting-state fMRI, which is indicated to subjects with some degree of neurological impairment since no cognitive task is necessary. The main problem of this exam is that it is more sensitive to noise during scanning - from physiological sources, for example, such as heart beating and breathing. The most common and hardest to correct is noise caused by a subject's head movement. Given this fact, the objective of this thesis is to study and evaluate the effectiveness of implement empirical decomposition methods in the preprocessing stage of fMRI data. Empirical Mode Decomposition and Empirical Mean Curve Decomposition were the chosen algorithms because of their use in non-stationary and nonlinear signals. Thirty-three children participating in the ACERTA Project were classified in two groups: good readers (14 subjects) and poor readers (19 subjects). These data were submitted to five different preprocessing strategies: two for the usual preprocessing steps using or not the movements censoring; one for the Empirical Mode Decomposition method; and two for the Empirical Mean Curve Decomposition, being that one strategy uses changes proposed in this work in original algorithm. According to statistical analysis, the Empirical Mean Curve Decomposition, both the original and the modified, proved to be a promising method for noise reduction in real fMRI data.

**Key-words:** Functional Magnetic Resonance Imaging. Resting-state fMRI. Empirical Decomposition Methods. Pre-processing. EMD. EMCD.





# Lista de ilustrações

Figura 1 – Sinal BOLD. . . . .	34
Figura 2 – Diagrama das principais etapas de pré-processamento. . . . .	37
Figura 3 – Fluxograma do algoritmo EMD. . . . .	43
Figura 4 – Etapas para o cálculo da média do algoritmo EMD. . . . .	44
Figura 5 – Etapas do algoritmo EMCD para o cálculo da curva média. . . . .	47
Figura 6 – Análise baseada em sementes. . . . .	50
Figura 7 – Regressão Dupla. . . . .	53
Figura 8 – Diferença entre o cálculo dos máximos locais entre o algoritmo EMCD original e a modificação proposta. . . . .	59
Figura 9 – Regiões do espaço padrão HaskinsPedsNL para cada uma das ROIs utilizadas na análise baseada em sementes. . . . .	61
Figura 10 – Sinal utilizado nas simulações. . . . .	63
Figura 11 – Sinais gerados a partir da adição de diferentes níveis de ruído Gaussiano ao sinal da Figura 10. . . . .	64
Figura 12 – IMFs calculadas para o sinal da Figura 11a. . . . .	65
Figura 13 – Subtração de cada IMF da Figura 12 com o sinal ruidoso da Figura 11a. . . . .	66
Figura 14 – Sinais gerados a partir da adição de uma tendência linear de $0,001t$ aos diferentes níveis de ruído Gaussiano da Figura 10. . . . .	67
Figura 15 – Senos defasados em $40^\circ$ . . . . .	68
Figura 16 – Correlação entre os senos ruidosos após a subtração de cada uma das IMFs. . . . .	69
Figura 17 – Correlação entre os senos ruidosos após a subtração da primeira IMF, da última IMF e mais uma a escolha. . . . .	69
Figura 18 – Comparação entre a aplicação do método tradicional de pré-processamento e o método EMD. . . . .	70
Figura 19 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região da BA4. . . . .	72
Figura 20 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região da BA41. . . . .	72
Figura 21 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do LIFG. . . . .	73
Figura 22 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do MFG. . . . .	73
Figura 23 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do PCC. . . . .	74

Figura 24	–Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do STG. . . . .	74
Figura 25	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região aMPFC. . . . .	75
Figura 26	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região BA4. . . . .	76
Figura 27	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região BA41. . . . .	76
Figura 28	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região IFG. . . . .	77
Figura 29	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região MFG. . . . .	77
Figura 30	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região PCC. . . . .	78
Figura 31	–Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região STG. . . . .	78
Figura 32	–Resultado do ICA utilizando o pré-processamento tradicional sem a etapa de <i>censoring</i> . . . . .	79
Figura 33	–Resultado do ICA utilizando o método EMCD. . . . .	80
Figura 34	–Resultado do ICA utilizando o método EMCD modificado. . . . .	80
Figura 35	–Regiões utilizadas pelas rotas fonológica e léxica. . . . .	81
Figura 36	–Resultado da regressão dupla realizada na rede DMN. . . . .	82
Figura 37	–Resultado da regressão dupla realizada na rede frontoparietal esquerda. . . . .	83
Figura 38	–Resultado da regressão dupla realizada na rede DMN frontal. . . . .	84
Figura 39	–Resultado da regressão dupla realizada na rede auditiva/executiva. . . . .	85
Figura 40	–Resultado da regressão dupla realizada na rede medial temporal. . . . .	85
Figura 41	–Resultado da regressão dupla realizada na rede sensorial. . . . .	86
Figura 42	–Resultado da regressão dupla realizada na rede da ínsula esquerda. . . . .	87
Figura 43	–Resultado da análise de homogeneidade regional com 27 vizinhos. . . . .	90

# Lista de tabelas

Tabela 1	– Coordenadas do espaço padrão utilizando o <i>template</i> HaskinsPedsNL para cada uma das regiões de interesse para utilização na análise baseada em sementes. . . . .	60
Tabela 2	– Média da correlação entre o sinal original da Figura 10 e o resultado da subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses. . . . .	64
Tabela 3	– Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e o resultado da subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses. . . . .	64
Tabela 4	– Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e a subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses. . . . .	65
Tabela 5	– Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e a subtração de duas IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses. . . . .	65
Tabela 6	– Média dos resultados obtidos na regressão múltipla com e sem a aplicação do método EMD. O desvio padrão é apresentado entre parênteses. . . . .	66
Tabela 7	– Correlação entre um sinal e um ruído aleatório. . . . .	67
Tabela 8	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região BA4 e apresentados na Figura 19. . . . .	72
Tabela 9	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região BA41 e apresentados na Figura 20. . . . .	72
Tabela 10	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região LIFG e apresentados na Figura 21. . . . .	73
Tabela 11	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região MFG e apresentados na Figura 22. . . . .	74
Tabela 12	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região PCC e apresentados na Figura 23. . . . .	74
Tabela 13	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise baseada em sementes na região STG e apresentados na Figura 24. . . . .	75
Tabela 14	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede DMN e apresentados na Figura 36. . . . .	82
Tabela 15	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede frontoparietal esquerda e apresentados na Figura 37. . . . .	82
Tabela 16	– Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede DMN frontal e apresentados na Figura 38. . . . .	82

Tabela 17	–Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede auditiva/executiva e apresentados na Figura 39. . . . .	83
Tabela 18	–Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede medial temporal e apresentados na Figura 40. . . . .	83
Tabela 19	–Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede sensorial e apresentados na Figura 41. . . . .	84
Tabela 20	–Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de regressão dupla na rede da ínsula esquerda e apresentados na Figura 42. . . . .	88
Tabela 21	–Coordenadas focais dos <i>clusters</i> encontrados na análise de homogeneidade regional com 27 vizinhos e apresentados na Figura 43. . . . .	90

# Lista de abreviaturas e siglas

ACERTA	Avaliação de Crianças em Risco de Transtorno de Aprendizagem
AFNI	do inglês <i>Analysis of Functional NeuroImages</i> , que significa Análise de Neuroimagens Funcionais
aMPFC	do inglês <i>Anterior Middle Pre-Frontal Cortex</i> , que significa Cortex Pré-Frontal Medial Anterior
BA	do inglês <i>Brodmann Area</i> , que significa Área de Brodmann
BOLD	do inglês <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i> , que significa Nível de Dependência de Oxigenação no Sangue
BSS	do inglês <i>Blind Source Separation</i> , que significa Separação Cega das Fontes
DMN	do inglês <i>Default Mode Network</i> , que significa Rede de Modo Padrão
EMCD	do inglês <i>Empirical Mean Curve Decomposition</i> , que significa Decomposição Empírica da Curva Média
EMD	do inglês <i>Empirical Mode Decomposition</i> , que significa Decomposição em Modos Empíricos
EWf	do inglês <i>Empirical Waveform</i> que significa Forma de Onda Empírica
FDA	Função de Distribuição Acumulada
fMRI	do inglês <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> , que significa Imagem por Ressonância Magnética Funcional
FOV	do inglês <i>Field of View</i> , que significa Campo de Visão
GLM	do inglês <i>General Linear Model</i> , que significa Modelo Linear Geral
HHT	do inglês <i>Hilbert-Huang Transform</i> , que significa Transformada de Hilbert-Huang
HSA	do inglês <i>Hilbert Spectral Analysis</i> , que significa Análise do Espectro de Hilbert
ICA	do inglês <i>Independent Component Analysis</i> , que significa Análise de Componentes Independentes

IFG	do inglês <i>Inferior Frontal Gyrus</i> , que significa Giro Frontal Inferior
IMF	do inglês <i>Intrinsic Mode Function</i> , que significa Função de Modo In-trínseco
INEP	Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais
KCC	do inglês <i>Kendall's Coefficient Concordance</i> , que significa Coeficiente de Concordância de Kendall
LIFG	do inglês <i>Left Inferior Frontal Gyrus</i> , que significa Giro Frontal Inferior Esquerdo
MAD	do inglês <i>Median Absolute Deviation</i> , que significa Desvio Absoluto Me-diano
MFG	do inglês <i>Middle Frontal Gyrus</i> , que significa Giro Frontal Médio
MRI	do inglês <i>Magnetic Resonance Imaging</i> , que significa Imagem por Res-sonância Magnética
PCC	do inglês <i>Posterior Cingulate Cortex</i> , que significa Cortex Cingulado Posterior
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QI	Quociente de Inteligência
ReHo	do inglês <i>Regional Homogeneity</i> , que significa Homogeneidade Regional
ROI	do inglês <i>Region of Interest</i> , que significa Região de Interesse
rs-fMRI	do inglês <i>Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging</i> , que significa Imagem por Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso
SNR	do inglês <i>Signal-to-Noise Ratio</i> , que significa Relação Sinal-Ruído
STG	do inglês <i>Superior Temporal Gyrus</i> , que significa Giro Temporal Supe-rior
STS	do inglês <i>Superior Temporal Sulcus</i> , que significa Sulco Temporal Su-terior
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição

UFRN      Universidade Federal do Rio Grande do Norte

UFSC      Universidade Federal de Santa Catarina





# Lista de símbolos

$\beta$	Força de atividade neural para uma determinada condição
$\bar{x}$	Média dos valores de $x$
$\tilde{x}$	Mediana dos valores de $x$
$\lceil x \rceil$	Arredondar o valor de $x$ para o próximo inteiro superior
$\sigma^2$	Variância



# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>27</b>
1.1	OBJETIVO GERAL	30
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b>	<b>33</b>
2.1	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	33
2.1.1	Sinal BOLD	33
2.2	ESTADO DE REPOUSO	34
2.3	RUÍDOS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	35
2.4	ETAPAS DE PRÉ-PROCESSAMENTO	36
2.4.1	Identificação de <i>outliers</i>	37
2.4.2	Correção do tempo de aquisição	38
2.4.3	Corregistro	38
2.4.4	Regressão Múltipla	39
2.5	TRANSFORMADA DE HILBERT-HUANG	41
2.5.1	Funções de Modo Intrínseco	41
2.5.2	Decomposição em Modos Empíricos	41
2.6	DECOMPOSIÇÃO EMPÍRICA DA CURVA MÉDIA	45
2.7	MÉTODOS DE ANÁLISE	49
2.7.1	Análise baseada em sementes	49
2.7.2	Análise de Componentes Independentes	51
2.7.3	Regressão Dupla	52
2.7.4	Homogeneidade Regional	52
2.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA DE GRUPO	53
2.8.1	Teste t	53
2.9	DIFICULDADE DE APRENDIZAGEM E O PROJETO ACERTA	54
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>57</b>
3.1	AMOSTRA	57
3.2	PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS	57
3.3	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	59
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>63</b>
4.1	RESULTADOS COM DADOS SIMULADOS DE TAREFA	63
4.2	RESULTADOS COM DADOS SIMULADOS DE ESTADO DE REPOUSO	67
4.3	RESULTADOS COM DADOS REAIS DE TAREFA	70

4.4	RESULTADOS COM DADOS REAIS DE ESTADO DE REPOUSO . . . .	71
4.4.1	Análise baseada em Sementes . . . . .	71
4.4.1.1	Histograma . . . . .	75
4.4.2	Análise de Componentes Independentes . . . . .	79
4.4.3	Regressão Dupla . . . . .	81
4.4.4	Homogeneidade Regional . . . . .	89
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO . . . . .</b>	<b>91</b>
5.1	TRABALHOS FUTUROS . . . . .	92
	<b>Referências . . . . .</b>	<b>93</b>
	<b>Anexos . . . . .</b>	<b>99</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O método de imagem por ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês *Functional Magnetic Resonance Imaging*) é uma técnica não-invasiva da técnica de imagem por ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) para medir a atividade neuronal do cérebro humano (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004);(NORRIS, 2006) com uma boa resolução espacial e temporal em relação a outras técnicas de neuroimagem. A fMRI é uma técnica amplamente utilizada para estudar a função cerebral durante o desempenho de tarefas cognitivas. A fMRI detecta as variações no fluxo sanguíneo em resposta a uma atividade neural, permitindo assim o mapeamento da função cerebral quando uma determinada área é estimulada. Essa medida indireta da atividade neural na região estimulada é chamada de Nível de Dependência de Oxigenação no Sangue, também conhecida como sinal BOLD (do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent*) (LOGOTHETIS, 2002);(GLOVER, 1999). A resposta BOLD ao estímulo apresentado ao sujeito é chamada de resposta hemodinâmica.

Atualmente, no âmbito da investigação da fMRI há uma tendência em estudar o cérebro usando a técnica chamada de exame no estado de repouso (rs-fMRI, do inglês *resting-state fMRI*) (FOX et al., 2005). A principal razão é que este é um procedimento simples de executar e permite realizar este tipo de exame em pacientes com dificuldades cognitivas pois não requer muita colaboração do paciente, podendo até ser realizada sob sedação. O objetivo do rs-fMRI é usar os sinais temporais semelhantes ao sinal BOLD em diferentes regiões do cérebro como um indicador de atividade neural síncrona e que mostram as comunicações constantes entre regiões do cérebro. Isto nos irá permitir encontrar redes de comunicação dentro do cérebro.

Uma preocupação importante com este tipo de exame é ser muito sensível ao ruído. De acordo com Huettel et. al. (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004) e Greve et. al. (GREVE et al., 2013), existem cinco principais fontes de ruídos temporais e espaciais em fMRI. São elas: (1) ruído térmico intrínseco ao sujeito e à eletrônica do *scanner*; (2) ruídos relacionados a imperfeições do *hardware*; (3) artefatos decorrentes da movimentação da cabeça e de processos fisiológicos do paciente/voluntário; (4) variabilidade na atividade neural associada a processos cerebrais não relacionados com a tarefa; e (5) mudanças no desempenho e comportamento cognitivo. Quanto mais ruidosos forem os dados, mais etapas robustas de pré-processamento serão necessárias e, em casos extremos, ocorre a perda dos dados, isto é, ter que descartá-los e realizar o exame novamente.

A identificação e remoção de ruído é mais complicada para os dados em estado de repouso devido à ausência de uma hipótese *a priori* da ativação e da informação temporal

externa sobre o estímulo. Ou seja, não existe um modelo de resposta hemodinâmica a ser encontrado. Isso dificulta a distinção do sinal relacionado com a atividade neural das fontes não-neurais, como ruído, especialmente quando eles estão temporal e/ou espacialmente correlacionados.

Na literatura, uma variedade de abordagens baseadas em dados ou baseadas em modelos foram desenvolvidos para o processamento e análise das séries temporais da fMRI, tais como o (1) Modelo Linear Geral (GLM, do inglês *General Linear Model*) (FRISTON et al., 1994), (2) abordagens Bayesianas (LUO; PUTHUSSERYPADY et al., 2007) e (3) Análise de Componentes Independentes (ICA, do inglês *Independent Component Analysis*) (COMON, 1994). Embora os sinais de fMRI sejam não estacionários e não lineares, também podem ser utilizados métodos para sinais lineares e estacionários, como Wavelets (BULLMORE et al., 2003) e análise de Fourier.

Murphy et. al (MURPHY; BIRN; BANDETTINI, 2013) avaliou dois métodos para reduzir o ruído dos dados de potenciais fontes de alterações durante o exame em estado de repouso. O primeiro método utiliza a gravação externa dos ruídos fisiológicos e o segundo é um método de limpeza que usa apenas os dados de rs-fMRI para realizar a redução de ruído. Essas potenciais fontes de alterações nos dados podem ser decorrentes de movimento da cabeça, da respiração e da concentração arterial de gás carbônico. Essas variações nos diferentes ruídos fisiológicos estudados podem ser correlacionados com a atividade neural em diferentes regiões do cérebro. Um dos exemplos apresentados no artigo foi com relação à batida do coração: a variabilidade da taxa de batimentos cardíacos é um indicador emocional do sujeito e também é um indicativo de atividade neural no sistema nervoso autônomo (MACEFIELD, 2009). De acordo com este estudo, se a atividade neural no rs-fMRI estiver vinculada ou sincronizada com outros processos fisiológicos, a remoção dos artefatos pode resultar na remoção da atividade neural relacionado com o sinal BOLD.

O estudo de Griffanti et. al. (GRIFFANTI et al., 2015) compara os resultados obtidos utilizando quatro diferentes procedimentos de remoção de ruído: regressão dos parâmetros de movimento; regressão dos parâmetros de movimento e de sinais médios de regiões cerebrais da substância branca e fluido cerebrospinal e utilização do ICA com opções de limpeza suaves ou agressivas. O estudo contou com uma população de 20 pacientes com Alzheimer em estágio inicial e 21 pacientes saudáveis. Os autores observaram que ocorreu uma redução da flutuação do sinal BOLD nos vasos sanguíneos e no fluido cerebrospinal, sugerindo que a utilização do ICA com diferentes opções de limpeza dos dados é capaz apenas de capturar e remover os ruídos fisiológicos. Porém, utilizando a técnica de regressão dos parâmetros de movimento, foi melhor eliminado o ruído das bordas do cérebro, regiões nas quais são encontrados muitos artefatos relacionados ao movimento. O estudo conclui que apenas a remoção de parâmetros de movimento não é suficiente para realizar uma análise eficaz de conectividade funcional.

Dijk et. al (DIJK; SABUNCU; BUCKNER, 2012) utilizou os dados de movimento da cabeça para avaliar as mudanças na conectividade funcional do cérebro. Para isso, foi realizado um estudo com diferentes níveis de movimento por parte do paciente. O grupo verificou que quanto maior o movimento da cabeça, menor é a ligação funcional entre as redes, principalmente na rede *default* padrão (DMN, do inglês *Default Mode Network*) e na rede de controle frontoparietal. Também foi considerado que pequenas mudanças relacionadas ao movimento são suficientes para diferentes resultados em mapas de conectividade funcional quando realizada a análise estatística da conectividade baseada em sementes.

Chang e Glover (CHANG; GLOVER, 2009) utilizaram o método RETROICOR (do inglês *Image based Retrospective Correction*) (GLOVER; LI; RESS, 2000) para remover artefatos causados por batimentos cardíacos e movimentos respiratórios, fazendo a convolução destas duas formas com funções de transferências pré definidas em (CHANG; CUNNINGHAM; GLOVER, 2009) e (BIRN et al., 2008), respectivamente. O processo cardíaco foi monitorado utilizando uma fotopletismografia<sup>1</sup> no dedo do paciente, e o respiratório foi utilizando um cinto na região do abdomen, que mede o seu movimento. Como resultados, verificou-se que a correção do ruído fisiológico aumenta as correlações negativas e diminui as correlações positivas do sinal BOLD. Os resultados deste estudo sugerem que a modelagem do ruído fisiológico pode ser crucial para medir com precisão a conectividade dentro e entre as redes cerebrais.

Pensando em sinais não lineares e não estacionários, o método de Decomposição em Modos Empíricos (EMD, do inglês *Empirical Mode Decomposition*) foi proposto por Huang et. al. (HUANG et al., 1998). Desde então o EMD tem sido estudado como um método eficaz para sinais não estacionários, baseando-se na decomposição dos sinais. Primeiramente, foi utilizado no estudo de ondas do oceano (HUANG et al., 1998), depois para sinais biomédicos (MCGONIGLE; MIRMEHDI; MALIZIA, 2010);(MCKEOWN; SAAB; ABU-GHARBIEH, 2005);(PACHORI, 2008) e vem sendo utilizado em muitas outras áreas, tais como financeira (HUANG et al., 2003), reconhecimento da iris (CHANG et al., 2009) e para dados sísmicos (FERREIRA et al., 2013).

Dadas algumas limitações do algoritmo EMD, que serão explicadas ao longo desta dissertação, alguns algoritmos derivados do EMD surgiram, entre eles o método de decomposição empírica da curva média (EMCD, do inglês *Empirical Mean Curve Decomposition*). A principal diferença entre estes métodos consiste na etapa adicional de ajuste dos máximos e mínimos locais do sinal utilizado no EMCD.

Considerando todos os tipos de ruídos encontrados durante o exame de rs-fMRI e os potenciais problemas que estes podem trazer ao sinal, esta dissertação realiza um ensaio

---

<sup>1</sup> A fotopletismografia é a medição e registro das modificações de volume de uma parte do corpo, órgão ou membro, decorrentes de fenômenos circulatórios.

para verificar se o algoritmo EMCD pode reduzir significativamente o ruído encontrado nos dados. Para validar o método, são utilizados os dados do Projeto ACERTA (Avaliação de Crianças Em Risco de Transtorno de Aprendizagem), que visa encontrar preditores de dislexia e discalculia em crianças com idade escolar. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética da PUCRS sobre o número de registro CAAE 30895614.5.0000.5336 e os pais ou responsáveis por cada participante assinaram um termo de consentimento aprovado pelo comitê. Para avaliar o algoritmo, é realizada uma comparação entre os resultados do EMCD e das etapas tradicionais de pré-processamento, que hoje são utilizadas em todos os projetos desenvolvidos pelo grupo de Neuroimagem da PUCRS.

Esta dissertação está organizada com a seguinte estrutura. No Capítulo 2 são abordados os tópicos para a fundamentação dos conceitos e teorias sobre o assunto. O Capítulo 3 apresenta a metodologia utilizada neste trabalho, como quais etapas de pré-processamento serão realizadas e quais análises estatísticas. O Capítulo 4 mostra os resultados obtidos nas análises estatísticas com a aplicação do método nas diferentes estratégias de pré-processamento utilizadas, juntamente com a discussão destes resultados. Já o Capítulo 5 apresenta as conclusões acerca dos resultados obtidos, bem como as sugestões para trabalhos futuros.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é a redução do ruído em dados de ressonância magnética funcional no estado de repouso utilizando o método de Decomposição Empírica da Curva Média em conjunto com as etapas clássicas de pré-processamento dos dados.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos para realizar o objetivo geral desta dissertação são descritos abaixo.

1. Implementar em Matlab os códigos dos algoritmos de Decomposição em Modos Empíricos e de Decomposição Empírica da Curva Média.
2. Realizar simulações e avaliar os algoritmos estudados, utilizando dados simulados do sinal BOLD.
3. Avaliar o desempenho do algoritmo de Decomposição em Modos Empíricos, utilizando dados reais de paciente realizando tarefas.
4. Avaliar o desempenho do algoritmo de Decomposição Empírica da Curva Média, utilizando dados reais de pacientes em estado de repouso.



5. Comparar os resultados obtidos com estes algoritmos com as etapas tradicionais de pré-processamento dos dados.



## 2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 2.1 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A ressonância magnética funcional é uma das técnicas de imagem por ressonância magnética que permite explorar funções cerebrais, tais como memória e linguagem. Enquanto a MRI distingue anatomicamente diferentes tipos de tecido, a fMRI descreve mudanças em determinada função do cérebro ao longo do tempo, dado um determinado experimento. Atualmente, é uma das técnicas mais utilizadas em neurociência (MATTHEWS; HONEY; BULLMORE, 2006), por ser uma técnica não invasiva, com resolução da ordem de milímetros e por trazer informação da fisiologia e da funcionalidade do cérebro. Através da ativação e desativação das áreas do cérebro que dependem da tarefa envolvida no experimento, é possível inferir como este órgão se comporta quando o sujeito está realizando tarefas específicas.

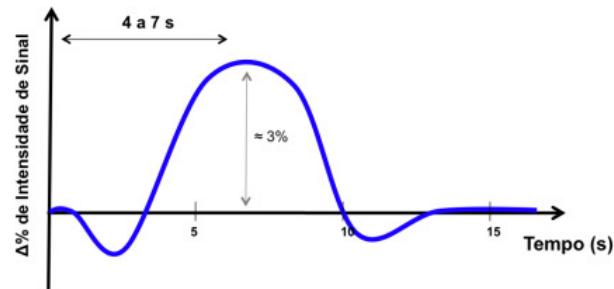
A saída de um exame de fMRI é um vídeo em 3 dimensões do cérebro. Esse vídeo é formado a partir de um conjunto de *slices* (cortes) temporais. Cada slice é formado por voxels, sendo esses voxels semelhantes a um pixel, porém em 3 dimensões.

#### 2.1.1 Sinal BOLD

fMRI é uma técnica de MRI que detecta variações no fluxo sanguíneo em resposta a uma atividade neural, permitindo o mapeamento da função cerebral quando uma determinada área é estimulada. Uma medida indireta na atividade neural na região estimulada é chamada de sinal BOLD (OGAWA et al., 1990). Quando um estímulo é gerado haverá uma atividade neural excitatória, o que irá fazer com que aumente o consumo de oxigênio no sangue em uma região específica do cérebro, suprido por aumento de fluxo de sangue, por exemplo, na região motora quando o sujeito movimentar a sua mão esquerda. Este aumento de sangue oxigenado fará com que ocorra um aumento na intensidade do sinal BOLD na região motora, no caso deste exemplo. Este aumento na intensidade vai ser detectado pelo MRI e será comparado com outro instante de tempo no qual a tarefa não é realizada. É nesse contraste entre estes dois momentos que estamos interessados em analisar.

A resposta BOLD ao estímulo é chamada de resposta hemodinâmica, e pode ser vista na Figura 1. A resposta hemodinâmica tem um atraso de 3 a 5 segundos entre o estímulo e o aumento na intensidade do sinal. Após este atraso inicial, o pico da resposta BOLD ocorre por volta de 4 a 7 segundos. Com o aumento da duração da tarefa, ou seja, movimentar a mão esquerda por um período mais longo, o sinal BOLD mantém uma

Figura 1 – Sinal BOLD.



Fonte: Adaptado de (MAZZOLA, 2009)

intensidade semelhante a do pico (GLOVER, 1999). Ao final, o sinal demora cerca de 4 a 10 segundos para retornar à linha base, após o estímulo ser cessado (NORRIS, 2006).

## 2.2 ESTADO DE REPOUSO

O exame em estado de repouso em fMRI é um método que permite avaliar interações entre as regiões cerebrais quando um sujeito não está realizando nenhuma tarefa (LOWE; MOCK; SORENSON, 1998). Essa interação entre regiões é chamada de conectividade funcional. De acordo com (FINGELKURTS; FINGELKURTS; KÄHKÖNEN, 2005), a conectividade funcional é definida como:

Functional connectivity is defined as the temporal correlation between spatially remote neurophysiological events, expressed as deviation from statistical independence (temporal correlation) across these events in distributed neuronal groups and areas.

Durante o estado de repouso, os sujeitos são instruídos a não pensarem em nada específico, sendo somente solicitados a manter os olhos em uma cruz de fixação e não mexerem a cabeça, enquanto são coletadas as imagens funcionais. De acordo com (FOX; RAICHLE, 2007), mesmo em repouso, o cérebro ainda está em atividade. Estudos demonstram que as frequências de interesse nas séries de tempo são as baixas frequências, menores do que 0,1Hz (BISWAL et al., 1995);(LOWE et al., 2000). A ideia de que o cérebro é uma rede integrada de regiões é vista por pesquisadores como a chave para entender mecanismos cerebrais complexos de processamento de informação (GREICIUS et al., 2003). A grande vantagem do exame em estado de repouso para o exame baseado em tarefas é que o repouso permite examinar como as regiões se alteram em diferentes contextos neurológicos, sem a necessidade do uso de tarefas cognitivas.

## 2.3 RUÍDOS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

O termo ruído é usado para definir qualquer componente indesejado na observação de determinada característica em um sinal. De acordo com (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004) e (GREVE et al., 2013), existem cinco principais fontes de ruídos temporais e espaciais na fMRI. São elas:

1. **Ruído térmico intrínseco ao sujeito e à eletrônica do equipamento de ressonância.** A imagem gerada na ressonância passa por uma série de circuitos eletrônicos, com muitos indutores, capacitores, resistores e dispositivos semicondutores, até chegar no *hardware* específico para o armazenamento das imagens. Em cada um desses componentes eletrônicos, ocorre uma troca de energia, gerada pela colisão de elétrons livres com átomos. Quanto mais frequentes forem essas colisões, maior será a temperatura do sistema e assim, mais distorções vão sendo inseridas nas imagens. Edelstein et. al (EDELSTEIN et al., 1986) mostrou, através de formulações teóricas, que o ruído térmico aumenta linearmente a intensidade do campo magnético.
2. **Ruídos relacionados a imperfeições do *hardware*.** O mais importante ruído relacionado ao sistema é o *scanner drift*, que consiste em lentas mudanças na intensidade do voxel ao decorrer do tempo. Embora possa ter diferentes causas, a mais comum está relacionada a mudanças na frequência de ressonância dos prótons de hidrogênio associadas com alterações sutis no campo estático (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004), podendo produzir alterações na intensidade do sinal global ou local ao longo do tempo.
3. **Artefatos decorrentes da movimentação da cabeça e de processos fisiológicos.** Entende-se por processos fisiológicos a respiração, os batimentos cardíacos, o fluxo sanguíneo, as demandas metabólicas dos neurônios para conduzir reações químicas, entre outros. Todos estes processos podem interferir no sinal adquirido, embora sejam de baixa frequência (SMITH et al., 1999). O tipo de ruído que mais afeta os dados de ressonância funcional é o ruído proveniente da movimentação da cabeça do paciente. Este ruído pode estar fortemente correlacionado com a tarefa realizada, onde um pequeno deslocamento da cabeça para cima e para baixo ocorre exatamente no mesmo instante em que se está abrindo e fechando a mão em uma tarefa motora, por exemplo. Quanto maior for a movimentação, mais etapas de pré-processamento dos dados serão necessárias. Os efeitos da movimentação nos dados podem ser reduzidos aplicando um algoritmo de correção de movimento (COX; JESMANOWICZ et al., 1999). Casos extremos de movimento implicam na perda de todo o conjunto de dados, sendo necessário submeter o sujeito a realização de um novo exame.

4. **Variabilidade na atividade neural associada a processos cerebrais não relacionados com a tarefa.** Pensando na seguinte situação: será realizado um estudo da área motora em crianças com idade escolar. Durante a realização da tarefa, ao mesmo tempo em que é ativada a região do cérebro responsável pelas atividades motoras, o sujeito também está escutando um ruído sonoro causado pelas variações do campo magnético. Há também um estímulo visual que avisa quando o sujeito deve realizar a tarefa. Há processos relacionados a memória e pensamentos sobre o que será feito depois que o exame acabar. Todos esses estímulos ativam processos neurais que demandam atividades metabólicas, influenciando assim no contraste do sinal BOLD. Embora todas essas atividades sejam de interesse quando se está analisando a conectividade funcional e/ou estrutural de um cérebro, neste caso elas são consideradas ruído por não estarem relacionadas com o estímulo de interesse.
5. **Mudanças no desempenho e comportamento cognitivo.** Diferentes soluções para uma mesma tarefa durante um exame podem ser encontradas em diferentes sujeitos, e até no mesmo sujeito em exames realizados em diferentes momentos. Segundo (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004), na tomada de decisões, alguns indivíduos podem selecionar a opção que mais lhe parece familiar, enquanto outros podem adotar uma abordagem mais analítica, por exemplo, comparando os custos e benefícios de cada opção. Essas diferenças entre as soluções para um mesmo problema podem trazer diferentes padrões de ativação entre as regiões do cérebro. Isso pode causar perda de informação ou equívocos na apresentação dos resultados. Quanto às mudanças no desempenho, existem dois principais conceitos: tempo de resposta e tempo de reação. O tempo de resposta está relacionado ao tempo que o sujeito leva para responder um questionamento que necessita de algum tipo de julgamento e escolha. O tempo de reação é o tempo entre a detecção do estímulo e a sua percepção. Para diferentes sujeitos, os tempos de resposta e de reação variam. As variações do primeiro tem importantes consequências para o tempo e amplitude do sinal BOLD. O recomendado é usar estes valores como covariáveis nas análises estatísticas.

## 2.4 ETAPAS DE PRÉ-PROCESSAMENTO

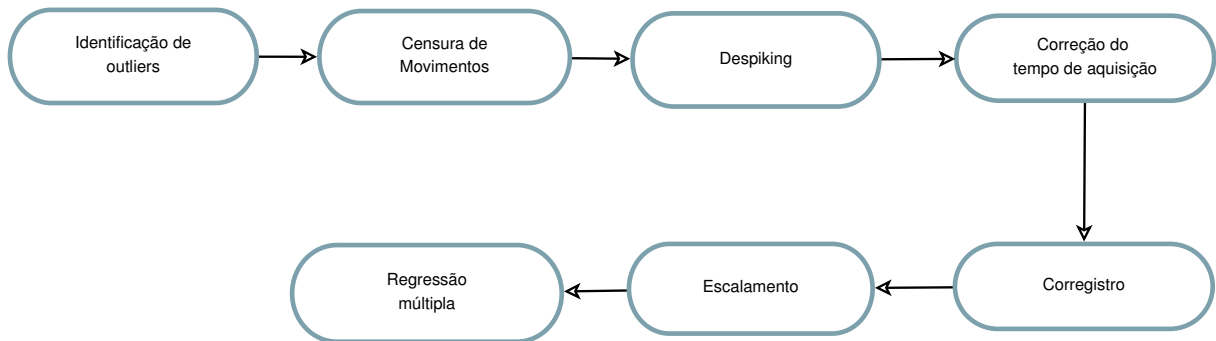
Os dados adquiridos durante o exame de estado de repouso são muito sensíveis a diferentes fontes de ruído, tais como: a movimentação da cabeça do paciente, oscilações fisiológicas como respiração e batimentos cardíacos, e o ruído térmico agravado pelo aquecimento das bobinas de gradiente. Todos estes ruídos tem como características serem não estacionários (as suas características são alteradas no tempo) e não lineares (a saída do sistema não é diretamente proporcional à entrada). Essa variabilidade indesejada do sinal pode ocorrer tanto em dados baseados na realização de tarefa quanto em estado de

repouso. Visando reduzir a quantidade de ruído existente nos dados e obter dados mais livres de ruído para as análises estatísticas, algumas etapas de pré-processamento são necessárias.

O pré-processamento dos dados tem dois principais objetivos: reduzir a variabilidade do dado e prepará-lo para a análise estatística. Para o primeiro objetivo, a redução da variabilidade do dado ocasiona o aumento da relação sinal-ruído (SNR, do inglês *signal-to-noise ratio*), que é definida como a razão entre a intensidade do sinal associado com alterações funcionais no cérebro e da variabilidade dos dados devido a todas as fontes de ruído. O segundo objetivo do pré-processamento permite uma melhor análise da atividade neural em conformidade com o paradigma do estudo que foi apresentado ao sujeito.

As etapas de pré-processamento estão representadas no diagrama da Figura 2.

Figura 2 – Diagrama das principais etapas de pré-processamento.



Fonte: A autora (2016)

### 2.4.1 Identificação de *outliers*

Em dados de fMRI, *outliers* são pontos no tempo, para cada voxel, em que há um desvio do nível no sinal BOLD acima de um limite, servindo como um indicador quantitativo do quanto o ruído afetou os dados (COX, 2002). O cálculo da identificação de *outliers* é realizado em duas etapas. Primeiro, é calculado para cada voxel o desvio absoluto mediano (MAD, do inglês *Median Absolute Deviation*), de acordo com a Equação 2.1:

$$MAD(x) = \text{mediana}_t |v(x, t) - \tilde{v}(x)| \quad (2.1)$$

sendo  $v(x, t)$  o valor do voxel  $v$  no instante  $t$  e  $\tilde{v}(x)$  a mediana do voxel analisado.

Após, um valor é considerado um *outlier* quando estiver fora do intervalo considerado na Equação 2.2.

$$[\tilde{v}(x) - a * MAD(x), \tilde{v}(x) + a * MAD(x)] \quad (2.2)$$

onde

$$a = Q^{-1} \left( \frac{0,01}{N} \right) * \left( \frac{\pi}{N} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.3)$$

sendo  $N$  o comprimento da série de tempo do voxel e  $Q^{-1}()$  a inversa da Função de Distribuição Acumulada (FDA).

Como saída desta etapa é gerado um arquivo que retorna a fração dos voxels que contem *outliers* em cada ponto do tempo. Há ainda a opção de censurar ou não os TRs (Tempos de Repetição) com *outlier* acima de um dado limiar. Utiliza-se um limiar de 0,1, ou seja, se 10% dos voxels apresentarem na linha de tempo valores acima do usual, estes são censurados.

## 2.4.2 Correção do tempo de aquisição

Antes da realização da correção do tempo de aquisição das imagens é realizada uma etapa de *Despiking*. Esta etapa tem por objetivo substituir os picos presentes no sinal por valores interpolados com base nos valores vizinhos do voxel analisado que possui o pico.

Durante um exame de fMRI, os cortes podem ser adquiridos de duas maneiras: de forma sequencial ou de forma intercalada. Na forma sequencial, os cortes são adquiridos um após o outro. Já na forma intercalada, primeiramente são adquiridos os cortes de número ímpar e depois os cortes de número par. Usualmente, o dado é adquirido com cortes intercalados, de forma a evitar o *cross-talk* entre os cortes adjacentes (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004). Com isso, os dados obtidos são temporalmente defasados, não sendo viável realizar a análise dos dados com cortes adquiridos em diferentes instantes de tempo.

A etapa de correção do tempo de aquisição é responsável por alinhar separadamente todos os voxels para a mesma origem temporal. Esse alinhamento é usualmente realizado através de uma interpolação polinomial de Lagrange. Assim, os dados da linha de tempo que não foram medidos, são estimados a partir dos valores dos voxels vizinhos. Esse processo consiste em remover a tendência linear do sinal, fazer a interpolação e adicionar novamente a tendência. Essa tendência linear descreve o comportamento do sinal durante a realização do exame mas ainda não se sabe a origem desse fenômeno, porém são provavelmente causados por imperfeições do *hardware*, conforme citado anteriormente no texto.

## 2.4.3 Corregistro

Nesta etapa, tanto o dado anatômico quanto o dado funcional são espacialmente registrados para um espaço padrão. O alinhamento é importante pois permite que todos os dados do estudo sigam um padrão, independente da dimensão ou do tamanho do



cérebro de cada sujeito, permitindo uma análise estatística mais confiável já que, após o alinhamento, serão analisados os mesmos voxels e as mesmas regiões em todos os sujeitos do estudo.

A primeira etapa é realizar uma estimativa de movimento da cabeça do sujeito nas direções de rotação (*row*, *pitch* e *yaw*) e de translação ( $x$ ,  $y$  e  $z$ ). Esses dados são utilizados posteriormente, na etapa de regressão múltipla.

Após correção do movimento, alinha-se a imagem funcional com a anatômica, aplicando-se múltiplas transformações para realinhar os dois dados (COX, 2004), usando uma função custo projetada para essa finalidade. Usualmente é utilizada a função custo de Correlação de Pearson Local (SAAD et al., 2009). Alinhados os dois volumes, a última etapa consiste no alinhamento com o *template*. Esse *template* varia de estudo para estudo, sendo específico para o tipo de população que se está trabalhando (crianças, adultos ou idosos).

#### 2.4.4 Regressão Múltipla

Antes de realizar a etapa de regressão múltipla, é realizado um escalamento das séries de tempo, para que o sinal BOLD dos dados esteja na mesma escala em todos os voxels, permitindo assim uma comparação correta entre as aquisições e entre os voxels.

A etapa de regressão múltipla consiste em reduzir ao máximo o sinal da série de tempo do voxel que não corresponde ao sinal BOLD. A análise de regressão é um conjunto de modelos matemáticos que investigam a relação entre dois ou mais atributos. A regressão múltipla é uma técnica multivariada, que visa a obtenção de uma relação matemática entre as variáveis estudadas, chamadas variáveis dependentes, e todas as outras variáveis que descrevem o sistema, chamadas variáveis independentes (SIMON, 2003). Com isso, estima-se reduzir o número de variáveis do sistema com uma perda mínima de informação, permitindo detectar os padrões principais de semelhança, associação e de correlação entre as variáveis. A regressão múltipla é calculada utilizando a seguinte equação:

$$Y_n = b_0 + b_1 n + b_2 f'_2 + \dots + b_m f'_m + e_n \quad (2.4)$$

sendo  $Y_n$  o dado observado, que neste caso é a linha de tempo do voxel,  $n$  é descrito como tempo,  $b_0$  o termo constante do modelo,  $b_1 n$  o termo linear,  $b_2 \dots b_m$  os coeficientes desconhecidos,  $f'_2 \dots f'_m$  as condições do modelo e  $e_n$  o erro. Para fins de remoção do ruído,  $f'_2 \dots f'_m$  são os dados das estimativas do movimento da cabeça, podendo também incluir outros dados, como o sinal médio da substância branca e o fluido cerebrospinal (AURICH et al., 2015). De acordo com a Equação 2.4,  $Y_n$  é modelado como a soma ponderada dos diferentes sinais apresentados.

A regressão múltipla calcula a combinação de coeficientes ( $\beta$ ) que minimiza o erro ( $e$ ) através do procedimento de mínimos quadrados ao longo do tempo ( $n$ ). O erro remanescente é chamado de erro residual e corresponde ao que não se consegue modelar. Considerando a Equação 2.4 para uma única condição:

$$Y_n = b_0 + b_1 n + b_2 f_2' + e_n \quad (2.5)$$

que pode ser reescrita usando a forma matricial:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{B} + \mathbf{E} \quad (2.6)$$

onde

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & f_2(0) \\ 1 & 1 & f_2(1) \\ 1 & 2 & f_2(2) \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & N & f_2(N) \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ \dots \\ b_N \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} e_0 \\ e_1 \\ e_2 \\ \dots \\ e_N \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

O método dos mínimos quadrados de Gauss pode ser utilizado para resolver e encontrar uma estimativa de  $\beta$ :

$$\beta = (X^T X)^{-1} (X^T Y) \quad (2.10)$$

sendo que  $\beta$  representa os coeficientes estimados  $b_0, b_1, \dots$

A regressão múltipla retorna uma estimativa de  $\beta$  que pode ser utilizado para estimar a força de atividade para cada condição em cada voxel.

## 2.5 TRANSFORMADA DE HILBERT-HUANG

A Transformada de Hilbert-Huang (HTT, do inglês *Hilbert-Huang Transform*) é uma transformada que decompõe o sinal em Funções de Modo Intrínseco (IMF, do inglês *Intrinsic Mode Functions*) utilizando o método de Decomposição em Modos Empíricos (EMD, do inglês *Empirical Mode Decomposition*) (HUANG et al., 1998). A HHT aplica nas IMFs a Análise do Espectro de Hilbert (HSA, do inglês *Hilbert Spectral Analysis*) de modo a obter a frequência instantânea do dado. Essa transformada é recomendada para trabalhar com sinais não estacionários e não lineares.

### 2.5.1 Funções de Modo Intrínseco

Como descrito em (HUANG et al., 1998), para obter a frequência instantânea do sinal é necessário que a função em análise tenha média local igual a zero e que o número de picos (máximos e mínimos locais) e o número de cruzamentos por zero seja igual ou que diferencie em pelo menos 1. Por isso, seria interessante ter um método prático para decompor o sinal em alguns componentes que atendam a todas as condições citadas. Pensando nisso, (HUANG et al., 1998) propôs uma classe de funções chamadas Funções de Modo Intrínseco (IMFs).

A IMF é obtida pela decomposição empírica do sinal original, gerando assim funções monocomponentes finitas (sinais de banda estreita). Essas funções são chamadas intrínsecas pois cada uma é um modo de oscilação do sinal contida nos dados. A IMF é definida como uma função que satisfaz as seguintes condições:

1. Em um conjunto de dados, o número de máximos e de mínimos locais e o número de cruzamentos por zero devem ser iguais ou diferenciar em pelo menos 1.
2. Em qualquer ponto, a média do envelope definido pelos máximos locais e do envelope definido pelos mínimos locais deve ser zero.
3. A IMF gerada não pode ter nenhum máximo local abaixo de zero e nenhum mínimo local acima de zero.

Exemplos de IMFs podem ser vistas na seção 2.5.2.

### 2.5.2 Decomposição em Modos Empíricos

A essência desse método é identificar empiricamente todos os modos de oscilações intrínsecas através das características temporais do sinal e, em seguida, decompor os dados de acordo com essas características. O método sistemático para extrair as funções intrínsecas é chamado de processo de *sifting*, e é descrito a seguir.

Dado um sinal de entrada  $x(t)$ , o primeiro passo é calcular os pontos de máximos e mínimos locais destes sinal. Após definidas as localizações dos picos, todos os máximos locais são conectados através de uma interpolação cúbica e essa conexão é chamada de envelope superior. Esse processo é repetido para os mínimos locais para obter o envelope inferior. O próximo passo é calcular a média entre os dois envelopes, definida como  $m_1$ . A primeira componente,  $h_1$ , é a diferença entre  $x(t)$  e  $m_1$ , ou seja

$$h_1 = x(t) - m_1 \quad (2.11)$$

Este processo é ilustrado no diagrama da Figura 3 e exemplificado na Figura 4. Idealmente, após esses passos, o componente  $h_1$  é a IMF. De acordo com a definição, para um componente ser uma IMF, o sinal não deve ter nenhum máximo local abaixo de zero ou um mínimo local acima de zero (HUANG et al., 1998). Quando isso ocorre, o procedimento de cálculo da IMF é repetido até que o componente atinja as condições necessárias para ser uma IMF, assumindo  $h_1$  como o novo sinal  $x(t)$ . Assim

$$h_{11} = h_1 - m_{11} \quad (2.12)$$

no qual  $m_{11}$  é a nova média entre os envelopes superior e inferior de  $h_1$  e  $h_{11}$  é o novo sinal candidato a IMF.

O processo de *sifting* é repetido  $k$  vezes até que  $h_1$  seja uma IMF (Equação 2.13):

$$h_{1k} = h_{1(k-1)} - m_{1k} \quad (2.13)$$

Pode ser definido como

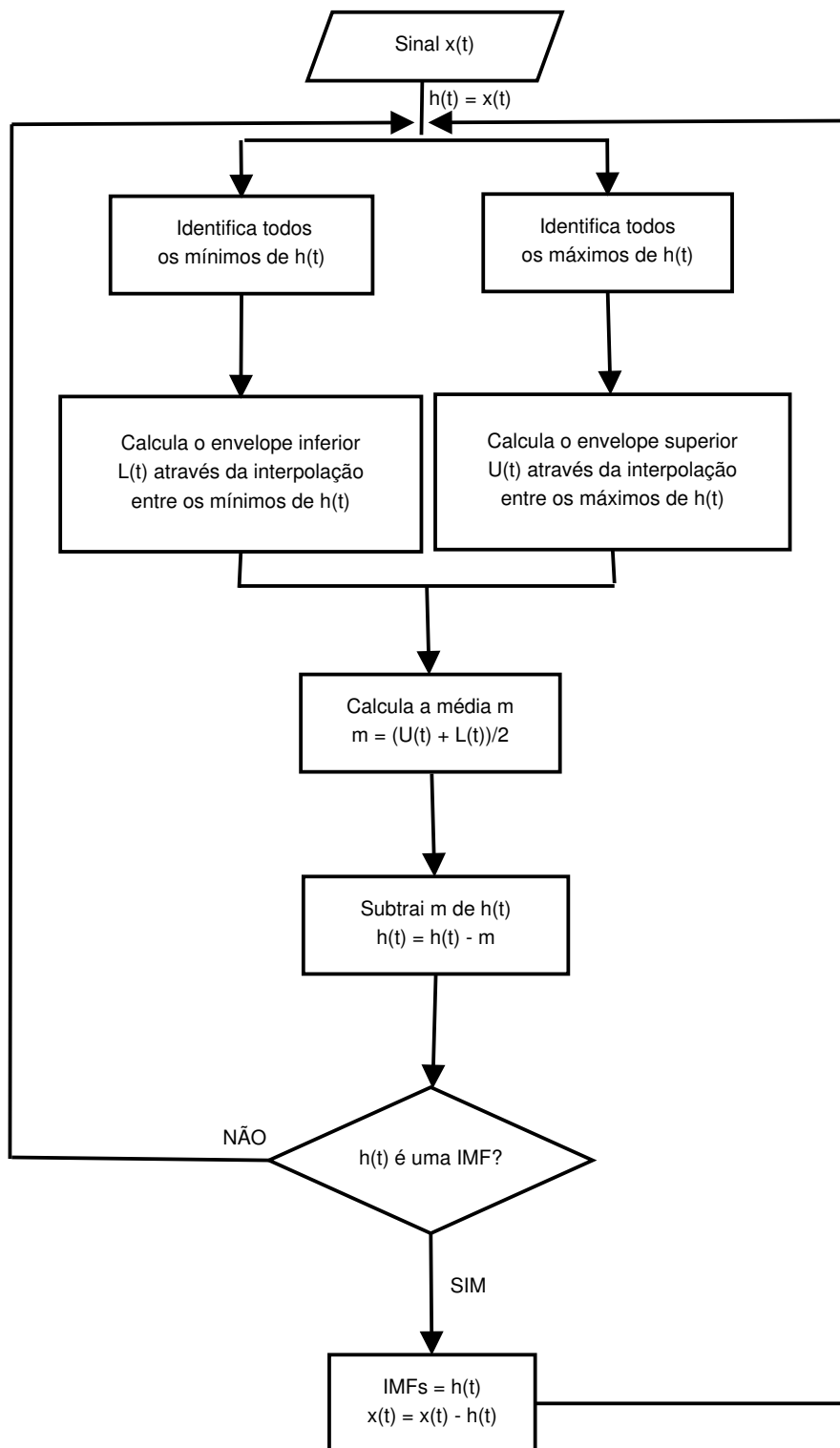
$$c_1 = h_{1k} \quad (2.14)$$

onde  $c_1$  é a primeira IMF dos dados analisados. Assim  $c_1$  pode ser separado a partir dos dados originais:

$$r_1 = x(t) - c_1 \quad (2.15)$$

Se o resíduo  $r_1$  também conter informações sobre o sinal, assume-se que este é o novo dado, e então o processo de *sifting* é aplicado novamente sobre o novo dado. Esse procedimento será repetido para todos os  $r_j$ s subsequentes.

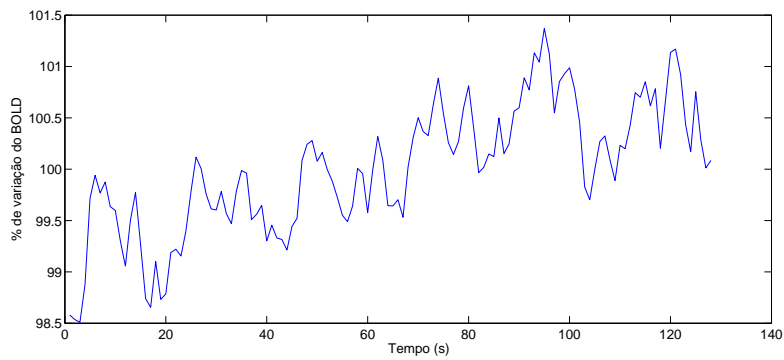
Figura 3 – Fluxograma do algoritmo EMD.



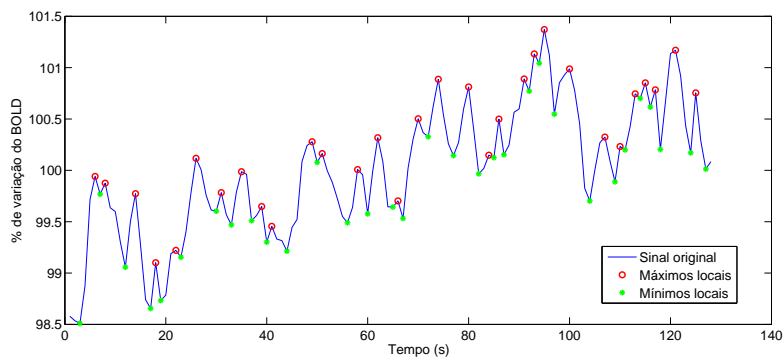
Fonte: A autora (2016)

Figura 4 – Etapas para o cálculo da média do algoritmo EMD.

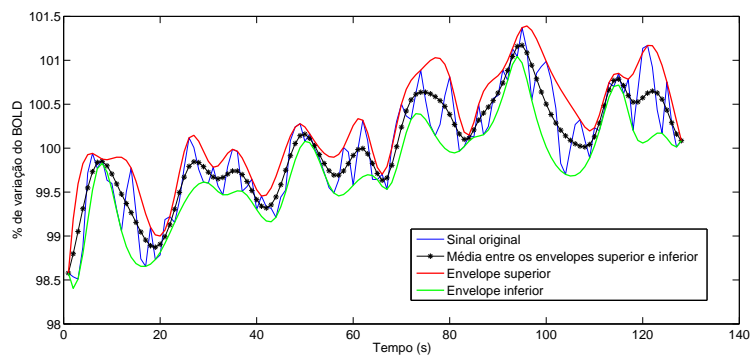
(a) Sinal original.



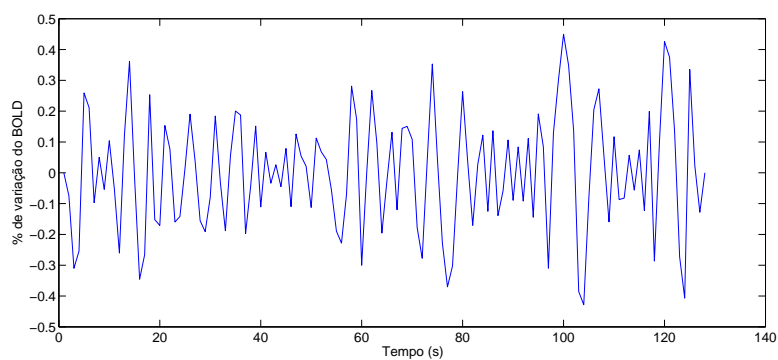
(b) Localização dos máximos e mínimos locais.



(c) Definição dos envelopes superior e inferior e da média entre eles.



(d) Sinal original menos a média entre os envelopes superior e inferior. De acordo com as definições, este sinal é uma IMF.



## 2.6 DECOMPOSIÇÃO EMPÍRICA DA CURVA MÉDIA

Depois do algoritmo EMD, surgiram outros algoritmos derivados deste para as mais diversas aplicações (WU; HUANG, 2009);(RILLING et al., 2007);(NUNES et al., 2003);(TANAKA; MANDIC, 2007). Baseando-se na ideia de decomposição dos sinais, foi proposto por (DENG et al., 2013) o método de Decomposição Empírica da Curva Média (EMCD, do inglês *Empirical Mean Curve Decomposition*). A principal diferença deste algoritmo para o EMD é que a decomposição dos sinais é realizada primeiro nas baixas frequências, estas que são de interesse na análise de dados de fMRI no estado de repouso.

**Envelope superior:** o envelope superior da série de tempo é definido como a curva superior que passa por todos os pontos de máximos locais do sinal  $x[t]$ . É realizada a interpolação *B-spline* para interpolar todos os máximos locais

$$x_{sup}[n] = B(p_i, x[p_i]), x[n], n = 1, \dots, N. \quad (2.16)$$

sendo  $p_i$  o index do valor do máximo local no tempo  $i$  e  $x[p_i]$  o valor do máximo local.

**Envelope inferior:** similar ao envelope superior, o inferior é definido como a curva inferior que passa por todos os pontos de mínimos locais do sinal  $x[t]$ . Também é realizada a interpolação *B-spline* para interpolar todos os mínimos locais

$$x_{inf}[n] = B(q_i, x[q_i]), x[n], n = 1, \dots, N. \quad (2.17)$$

sendo  $q_i$  o index do valor do mínimo local no tempo  $i$  e  $x[q_i]$  o valor do mínimo local.

**Curva média:** é definida como a média entre os envelopes superior e inferior

$$\bar{x}[n] = \frac{x_{sup}[n] + x_{inf}[n]}{2}, n = 1, \dots, N \quad (2.18)$$

**Moda:** conforme definido por (DENG et al., 2013) é a média entre o número de máximos  $N_p$  e de mínimos  $N_q$  locais

$$M(x[n]) = \frac{N_p + N_q}{2} \quad (2.19)$$

**Forma de onda empírica (EWF, do inglês *Empirical Waveform*):** é definida como uma série alternada de máximos e mínimos, simplificada da equação 2.20

$$EWF(x[n]) = (p_i, x[p_i]), (q_i, x[q_i]) \quad (2.20)$$

A EWF é usada para representar a curva média, enquanto a moda  $M(x[n])$  é usada para caracterizar a EWF. A princípio, um ciclo completo de uma onda sinusoidal tem um máximo e um mínimo, o que contribui com exatamente um na sua moda. Assim, a moda de uma EWF comporta-se como o número de ciclos completos na análise tradicional de Fourier. O período empírico para a EWF é definido como

$$T_{EWF} = \frac{N}{M(x[n])} \quad (2.21)$$

enquanto a frequência empírica é dada por

$$f_{EWF} = \frac{M(x[n])}{N} \quad (2.22)$$

Considere como sinal de entrada o sinal  $x[n]$  da Figura 5a. O processo iterativo do algoritmo é composto de três principais etapas: detecção dos extremos, *local scale control* e interpolação. As três principais etapas do algoritmo de EMCD podem ser vistas na Figura 5.

A detecção dos extremos é idêntica ao algoritmo EMD. A etapa de *local scale control* tem por objetivo otimizar o envelope superior, calculado através da interpolação dos máximos e mínimos locais. Essa otimização se dá inserindo novos pontos entre dois extremos, quando estes estão muito distantes entre si.

Considerando os máximos  $x[u]$  e  $x[v]$  como exemplos

$$(x[u], x[v]) \quad (2.23)$$

e que:

$$u < v \quad (2.24)$$

A distância  $D$  entre os máximos  $u$  e  $v$  é calculada como

$$D = v - u + 1 \quad (2.25)$$

O número de novos máximos a serem inseridos e suas localizações são definidas de acordo com as Equações 2.26 e 2.27, respectivamente.

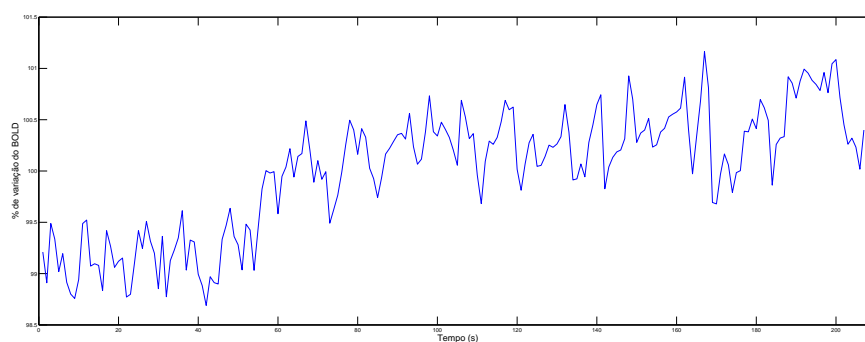
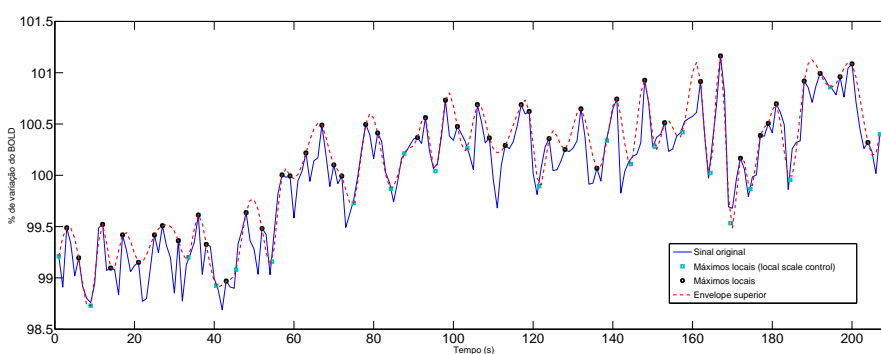
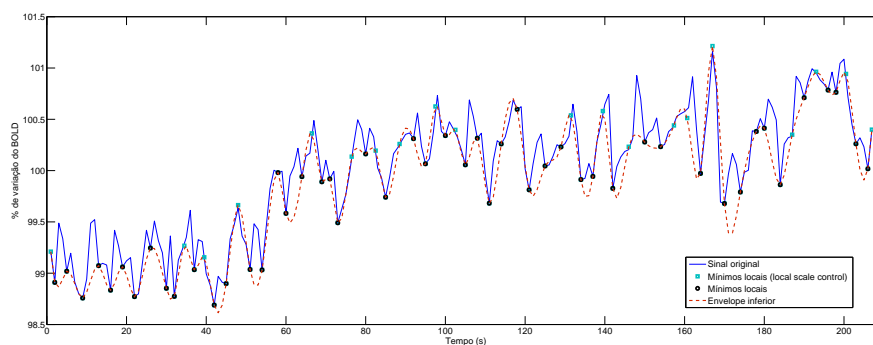
$$N_{novo} = \left\lceil \frac{D}{S} \right\rceil - 1 \quad (2.26)$$

$$L[n] = u + n \frac{v - u}{N_{novo} + 1}, n = 1, \dots, N_{novo} \quad (2.27)$$

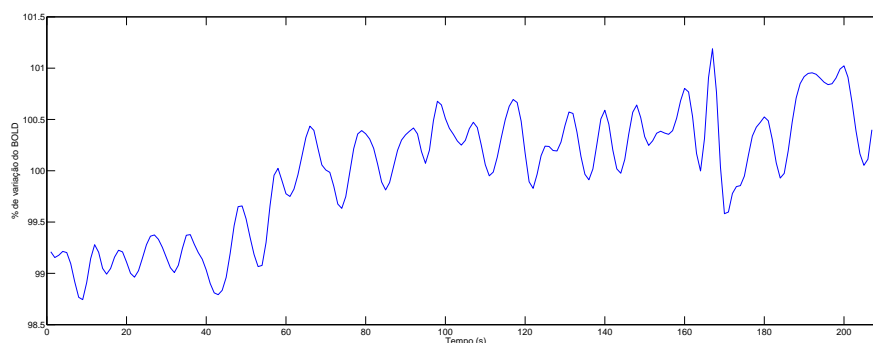


Figura 5 – Etapas do algoritmo EMCD para o cálculo da curva média.

(a) Sinal original.

(b) Localização dos máximos locais pelo método de detecção de extremos e dos máximos pelo algoritmo *local scale control*.(c) Localização dos mínimos locais pelo método de detecção de extremos e dos mínimos pelo algoritmo *local scale control*.

(d) Média entre os envelopes superior e inferior. Este sinal é a curva média.



onde  $N_{novo}$  é o número de nodos a serem inseridos,  $S$  significa a distância mínima (definida pelo usuário) entre os dois pontos extremos analisados e  $L[n]$  é o vetor com a localização dos novos pontos.

A amplitude dos novos nodos derivam do modelo Gaussiano das Equações 2.28 e 2.29.

$$G[t] = \begin{cases} E[v](e^{-\frac{1}{2\sigma^2}} - e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}), t \geq 0 \\ E[u](e^{-\frac{1}{2\sigma^2}} - e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}), t < 0 \end{cases} \quad (2.28)$$

$$\Delta[L[n]] = G \left[ 2 \frac{L[n] - \frac{v+u}{2}}{v-u} \right] \quad (2.29)$$

Sendo que:  $E[u]$  é a estimativa da diferença de amplitude do máximo  $x[u]$  entre a curva média esperada e a série de tempo original;  $E[v]$  é a estimativa da diferença de amplitude do máximo  $x[v]$  entre a curva média esperada e a série de tempo original;  $\sigma$  é o parâmetro de escala que controla a forma do modelo Gaussiano;  $G[t]$  é o modelo Gaussiano;  $\Delta[L[n]]$  é a estimativa da diferença da amplitude no ponto  $L[n]$  entre a curva média esperada e a série de tempo original. Calculada a localização dos novos pontos a serem inseridos, a Equação 2.30 é utilizada para calcular a amplitude  $A[n]$  de cada um dos pontos.

$$A[n] = x[L[n]] + \Delta[L[n]] \quad (2.30)$$

Após a otimização dos extremos, para obter os envelopes superior e inferior é realizada uma interpolação *B-spline*. A curva média é o resultado da média entre os dois envelopes.

Com a curva média  $C$  calculada, realizam-se algumas verificações que definem se a curva  $C$  é uma EWF. Para isso, a curva média é decomposta mais uma vez em  $C'$  e  $R'$  ( $C = C' + R'$ ), sendo  $R'$  o resíduo (diferença entre a série de tempo e a curva média).  $C$  será considerada uma EWF apenas se não satisfizer qualquer um dos seguintes critérios:

1. A diferença entre  $M(C')$  e  $M(R')$  for maior que um determinado *threshold*.
2. A variância entre  $C'$  e  $R'$  for maior que um determinado *threshold*.

O primeiro critério confirma que existem *riding waves* em  $C$  e o segundo critério garante que tanto  $C'$  quanto  $R'$  são estatisticamente não triviais. Se nenhum dos dois critérios for satisfeito,  $C$  é uma EWF ou ao menos um resíduo, caso contrário, o processo

é repetido usando  $C'$ . Dependendo da complexidade do dado, esse processo será repetido diversas vezes, não havendo um limite máximo de repetições. O número de EWFs encontradas depende apenas do dado de entrada. Ao final da decomposição, temos que

$$x[n] = \sum_{i=1}^{N_{EWF}+1} C[i] \quad (2.31)$$

onde  $N_{EWF}$  é o número de EWFs extraídas do processo iterativo do algoritmo e o resíduo é reescrito como  $C[N_{EWF} + 1]$ .

As EWFs são as funções base do EMCD, assim como as funções senoidais são para a análise de Fourier e as funções wavelets para a transformada de Wavelet. Porém, como visto, essas funções empíricas não necessitam de nenhum conhecimento prévio do sinal de entrada e são puramente orientadas aos dados.

## 2.7 MÉTODOS DE ANÁLISE

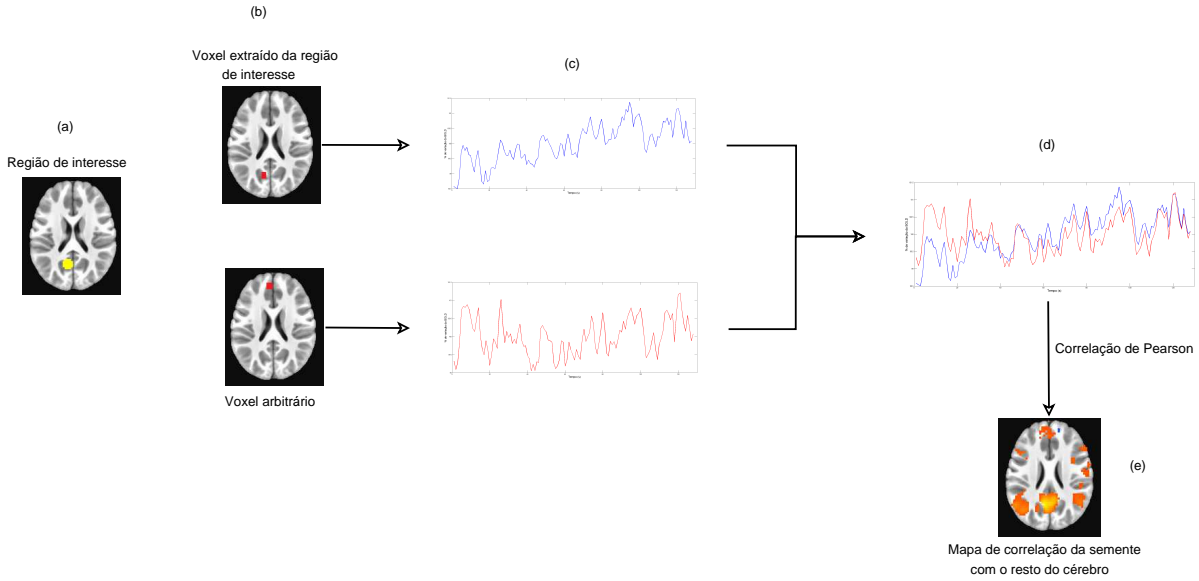
Para a análise de dados de fMRI em estado de repouso, existe um grande número de métodos, incluindo a Análise Baseada em Sementes, a Análise de Componentes Independentes, a Regressão Dupla e a Homogeneidade Regional.

### 2.7.1 Análise baseada em sementes

Um dos métodos mais utilizados para a análise da conectividade funcional em estado de repouso é a análise baseada em sementes (DOSENBACH et al., 2007);(COLE; SMITH; BECKMANN, 2010);(FRANSSON; MARRELEC, 2008). Nesta análise, um mapa de conectividade funcional é obtido pelos valores do coeficiente de correlação entre a série temporal de uma região de interesse e as séries temporais do restante do cérebro. A Figura 6 mostra uma esquematização de como este método funciona. Primeiro, é necessário definir uma região de interesse (ROI, do inglês *Region Of Interest*) (Figura 6a). Para a escolha da região é necessário um estudo prévio para determinar quais são as ROIs de interesse no estudo. Determinadas as regiões, são extraídos dos dados de cada sujeito, (Figura 6c), a série de tempo do conjunto de voxels que fazem parte da ROI especificada (Figura 6b). O próximo passo é analisar a correlação entre as séries de tempo do conjunto de voxels da ROI e todos os outros voxels do cérebro (Figura 6d). Ao final, obtém-se um mapa de correlação que demonstra quais são as regiões que estão conectadas funcionalmente com a ROI escolhida (Figura 6e).

Devido a sua simplicidade, uma medida comumente utilizada é o coeficiente de correlação de Pearson. Esse coeficiente é calculado entre a série de tempo extraída de um voxel da ROI e a série de tempo de algum outro voxel do cérebro, a fim de analisar o nível de conectividade funcional entre as duas regiões as quais pertencem os voxels

Figura 6 – Análise baseada em sementes.



Fonte: A autora (2016)

analisados. O coeficiente de correlação de Pearson para um par de séries temporais  $(x_i)$  e  $(y_i)$  é calculado por:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.32)$$

onde  $r$  é o coeficiente de correlação de Pearson;  $n$  é o número de pontos da série de tempo;  $\bar{x}$  é a média dos valores da série de tempo de  $x$ ;  $\bar{y}$  é a média dos valores da série de tempo de  $y$ .

A Equação 2.32 pode ser reescrita como

$$r = \frac{C_{x,y}}{S_x S_y} \quad (2.33)$$

sendo que  $C_{x,y}$  é a covariância ou a variância conjunta das variáveis  $x$  e  $y$ ;  $S_x$  e  $S_y$  são os desvios padrão das variáveis  $x$  e  $y$ , respectivamente.

Os valores de  $r$  devem ser convertidos para valores distribuídos em uma curva normal para poderem ser utilizados em análises estatísticas paramétricas. Para isso, utiliza-se a transformada de Fisher (FISHER, 1915). Essa transformada faz com que a variância de  $z$  seja aproximadamente constante para todos os valores de  $r$  da população. A transformada de Fisher é definida como:

$$z := \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \quad (2.34)$$

sendo que  $z$  é o coeficiente de correlação da transformada de Fisher.

## 2.7.2 Análise de Componentes Independentes

A análise de componentes independentes (ICA, do inglês *Independent Component Analysis*) é um método de extração de sinais individuais de uma mistura de sinais, sendo que essa mistura pode ser multidimensional ou multivariada (BELL; SEJNOWSKI, 1995). O ICA procura transformar a mistura de sinais em um número de componentes independentes sem reduzir as dimensões da mistura. Essa separação dos sinais é realizada assumindo que os subcomponentes são sinais não Gaussianos e que eles são estatisticamente independentes uns dos outros. A independência estatística diz que duas variáveis aleatórias são independentes se e somente se o conhecimento de uma delas não traz nenhuma informação a respeito da outra. O ICA é um caso especial da separação cega de fontes (BSS, do inglês *blind source separation*) e o exemplo mais comum de sua aplicação é o problema *cocktail party* (CHERRY, 1953);(HAYKIN; CHEN, 2005).

Assume-se que um conjunto de sinais observados  $x = [x_1, \dots, x_N]^T$  é formado por uma combinação linear de fontes desconhecidas  $s = [s_1, \dots, s_N]^T$ :

$$x_i = \sum_{j=1}^N a_j s_j, i = 1, \dots, N \quad (2.35)$$

sendo  $N$  o número de sinais observados.

Para uma melhor demonstração do método, considere que para  $N = 2$ :

$$\begin{aligned} x_1 &= a_{11}s_1 + a_{12}s_2 \\ x_2 &= a_{21}s_1 + a_{22}s_2 \end{aligned} \quad (2.36)$$

Obtemos a Equação 2.37 reescrevendo a Equação 2.36 na forma matricial:

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} s_1 \\ s_2 \end{bmatrix} \quad (2.37)$$

ou seja,

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{s} \quad (2.38)$$

sendo  $\mathbf{A}$  a matriz de mistura.

No caso dos dados de fMRI, a análise assume que estes dados consistem em um conjunto de componentes espacialmente sobrepostos, cada um com um padrão espacial independente e diferentes séries temporais (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004). Ele é conhecido como um método cego para achar padrões de conectividade do cérebro. O

dado de entrada do algoritmo é o conjunto de dados 4-dimensional, que são as mudanças de intensidade de todos os voxels ao longo do tempo. Para a Equação 2.38, o  $x$  representa a linha de tempo de um voxel. O método extrai um conjunto de padrões espaço-temporais de tal modo que são maximizadas as diferenças entre esses padrões. Com isso, são geradas uma série de componentes e o número destes componentes depende da ordem do modelo. A maioria dos estudos recentes utilizam modelos de baixa ordem para estudos com fMRI em estado de repouso (CALHOUN; KIEHL; PEARLSON, 2008);(DAMOISEAUX; GREICIUS, 2009);(HEUVEL et al., 2009). Porém o número de componentes encontrados tende a aumentar com o aumento da ordem do modelo (BISWAL et al., 2010);(FRANCO et al., 2013).

Cada um dos componentes gerados descreve as mudanças da ativação dentro de um conjunto de voxels. Vale ressaltar que o padrão de ativação de um voxel pode mudar ao longo do tempo, ou seja, durante um determinado período de tempo o voxel tem um comportamento que acaba não se repetindo nos períodos subsequentes. Também pode acontecer de um conjunto de voxels pertencer a mais de um componente.

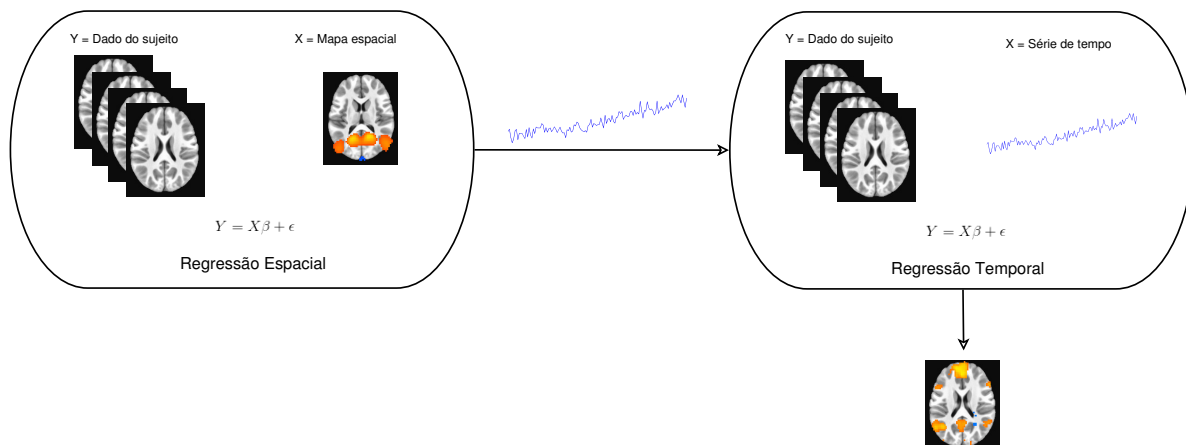
### 2.7.3 Regressão Dupla

A regressão dupla (FILIPPINI et al., 2009) é um método que permite avaliar as diferenças individuais na conectividade funcional através de diferentes mapas espaciais. Pode ser usada a saída da análise de componentes independentes como mapa espacial desta análise. A regressão dupla consiste em dois processos independentes, como pode ser visto no fluxograma da Figura 7. No primeiro passo, o mapa é usado como um regressor espacial, a fim de obter a série de tempo associada com os voxels daquele mapa. No segundo passo, as séries de tempo encontradas são usadas como regressores temporais, com o intuito de encontrar um conjunto de voxels associados com cada série de tempo. Como saída do método de regressão dupla, obtém-se uma mapa espacial, específico para cada sujeito, baseado no mapa de entrada do método. No fim, esta é uma técnica que possibilita avaliar uma rede conhecida ao nível do sujeito sendo estudado.

### 2.7.4 Homogeneidade Regional

A homogeneidade regional (ReHo, do inglês *Regional Homogeneity*) (KENDALL; SMITH, 1939) é uma análise baseada em dados, no qual não se faz necessário nenhum conhecimento prévio das regiões de conectividade funcional do córtex cerebral no estado de repouso do dado que está sendo analisado. Esta análise é baseada na hipótese de que atividades intrínsecas do cérebro são melhor manifestadas por grupos de voxels do que em voxels separados. A medida de similaridade entre os voxels é dada pelo coeficiente de concordância de Kendall (KCC, do inglês *Kendall's Coefficient Concordance*). O KCC é utilizado como um índice para avaliar a similaridade da série de tempo de um voxel

Figura 7 – Regressão Dupla.



Fonte: A autora (2016)

dentro de um grupo com os seus vizinhos mais próximos (ZANG et al., 2004). O KCC é calculado de acordo com a Equação 2.39:

$$W = \frac{12 \sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R})^2}{m^2(n^3 - n)} \quad (2.39)$$

sendo:  $W$  o coeficiente de concordância;  $m$  é o número de vizinhos analisados;  $n$  é o *rank* da série de tempo, voxel a voxel;  $R_i$  é a soma do *rank*  $f$  no  $i$ th ponto de tempo de todos os vizinhos; e  $\bar{R}$  é a média de  $R_i$ . As Equações 2.40 e 2.41 apresentam como são calculados os valores de  $R_i$  e  $\bar{R}$ , respetivamente. O *rank* de uma matriz é dado pelo número máximo de linhas ou colunas linearmente independentes.

$$R_i = \sum_{j=1}^m f_{i,j} \quad (2.40)$$

$$\bar{R} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R_i \quad (2.41)$$

## 2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DE GRUPO

### 2.8.1 Teste t

O teste t, ou teste t de *Student* (STUDENT, 1908), é um teste de hipótese que utiliza conceitos estatísticos para rejeitar ou não uma hipótese nula quando a estatística de teste  $t$  segue uma distribuição t de *Student*. A distribuição t é simétrica e semelhante à curva normal padrão, porém possuiu caudas mais largas, gerando assim valores mais extremos que a curva normal. O que define e caracteriza a forma da curva é o número de graus de liberdade  $v$ . O teste t pode ser utilizado para comparar uma amostra com

uma população, para comparar duas amostras pareadas, ou seja, mesmos sujeitos em dois momentos distintos, ou para comparar duas amostras independentes.

Este teste consiste em formular uma hipótese nula  $H_0$  e uma alternativa. Uma hipótese nula afirma que a hipótese é considerada verdadeira até que surjam evidências que provem o contrário. Usualmente, a hipótese nula é aquela que considera em que não há diferenças entre os grupos. Após, é calculado o valor de  $t$  de acordo com a fórmula apropriada (dependendo das condições que estão sendo estudadas) e este valor é aplicado à função densidade de probabilidade da distribuição  $t$ . Se a probabilidade de ocorrer um resultado for muito pequena, conclui-se que o resultado observado é estatisticamente relevante. Essa probabilidade é chamada de valor  $p$  e o nível de confiança  $\alpha = 1 - p$ .

## 2.9 DIFICULDADE DE APRENDIZAGEM E O PROJETO ACERTA

Dificuldade de aprendizagem se refere a um grupo heterogêneo de transtornos manifestados por dificuldades significativas na aquisição e uso da escuta, fala, raciocínio ou habilidades matemáticas (HAMMILL et al., 1988). Os transtornos mais comuns são a dislexia e a discalculia.

A dislexia é um transtorno específico do desenvolvimento da linguagem que afeta principalmente a leitura (JAN et al., 2011). De acordo com a *International Dyslexia Association* (ASSOCIATION, 2016):

Dyslexia is a specific learning disability that is neurobiological in origin. It is characterized by difficulties with accurate and/or fluent word recognition and by poor spelling and decoding abilities. These difficulties typically result from a deficit in the phonological component of language that is often unexpected in relation to other cognitive abilities and the provision of effective classroom instruction. Secondary consequences may include problems in reading comprehension and reduced reading experience that can impede growth of vocabulary and background knowledge.

A discalculia é definida como uma desordem neurológica específica que afeta a habilidade de compreender e manipular números. É uma dificuldade de aprendizagem evolutiva, que não causa lesão, não é causada por nenhuma deficiência mental, déficits auditivos e nem pela má escolarização (GARCÍA; RODRIGUES, 1998).

Pensando nisso, o projeto ACERTA (Avaliação de Crianças em Risco de Transtornos de Aprendizagem) almeja desenvolver um modelo preditor dos diagnósticos de dislexia e discalculia a partir do uso das bases de dados do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais (INEP), em correlação com os índices neurobiológicos e testes neuropsicológicos, permitindo assim a identificação precoce, no contexto escolar, de crianças com alto risco para transtornos de aprendizagem.



O estudo propõe um acompanhamento longitudinal de crianças em escolas de ensino fundamental em Porto Alegre, Natal e Florianópolis e conta com apoio de infraestrutura do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS), do Instituto do Cérebro de Natal (Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN) e do Laboratório da Linguagem e Processos Cognitivos (Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC). Paralelamente, o projeto visa divulgar e conscientizar a comunidade escolar sobre os transtornos específicos de leitura e de matemática.

O projeto ACERTA foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da PUCRS, com o número CAAE 30895614.5.0000.5336 e os pais ou responsável por cada participante assinaram um termo de consentimento aprovado pelo comitê.



## 3 METODOLOGIA

### 3.1 AMOSTRA

Participaram deste estudo 33 crianças (14 meninos), idade entre 8-9 anos (média de idade = 9 anos, desvio padrão = 0,488), todos regularmente matriculados em escolas de ensino fundamental em Porto Alegre. Estas crianças foram classificadas em dois grupos: bons leitores (14 crianças) e maus leitores (19 crianças). Entende-se por maus leitores aquelas crianças que possuem alguma dificuldade de leitura. Essa classificação foi realizada levando em consideração dados preliminares do trabalho de avaliação e acompanhamento clínico de crianças que apresentaram queixas de dificuldade de aprender a ler (COSTA et al., 2016).

Todos os dados foram coletados no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, através do Projeto ACERTA, em um *scanner* de ressonância magnética da GE HDxt 3T com uma bobina de crânio de 8 canais. Inicialmente, foi coletada a image estrutural T1 (TR = 6,16ms, TE = 2,18ms, voxels com 1mm<sup>2</sup>). Em seguida, foi coletado o exame em estado de repouso com os seguintes parâmetros: TR = 2000ms, TE = 30ms, 29 cortes intercalados, espessura de corte = 3,3mm, tamanho da matriz = 64x64, FOV = 210x210mm, tamanho do voxel = 3x3x3mm<sup>3</sup> e ângulo de giro = 90°. Foram coletadas imagens de tarefa, de linguagem e de matemática. Essas imagens foram utilizadas apenas para avaliar o algoritmo EMD, como será explicado no capítulo de Resultados e Discussões.

### 3.2 PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS

Para realizar as análises deste trabalho, todos os exames em estado de repouso das 33 crianças foram pré-processadas com cinco diferentes estratégias de pré-processamento. Em todas as estratégias foram realizadas as etapas de *despiking*, correção temporal, correção de movimentos, alinhamento com um espaço padrão (HaskinsPedsNL) usando o volume estrutural T1 para melhorar o alinhamento e escalonamento. Os primeiros 6 segundos de cada exame funcional foram descartados para eliminar os efeitos de equilíbrio de T1 e, posteriormente, concatenados. As estratégias estudadas foram:

1. Algoritmo de decomposição empírica da curva média (EMCD), proposto por (DENG et al., 2013): realizado o pré-processamento dos dados, foi calculada a primeira curva média para todos os voxels e a regressão múltipla dessas curvas médias sem o filtro passa-banda, sem censurar os movimentos de cabeça e utilizando a substância cinza

como regressor. O filtro passa-banda não foi utilizado pois o método EMCD pode ser reescrito como banco de filtros passa-banda.

2. Algoritmo EMCD com alterações na etapa de *local scale control*: mesmas etapas de pré-processamento realizadas no algoritmo EMCD.
3. Métodos tradicionais de pré-processamento com a etapa de *censoring*: realizado o pré-processamento dos dados, foi calculada a regressão múltipla utilizando a censura dos movimentos de cabeça, filtro passa-banda e substância cinza como regressor.
4. Métodos tradicionais de pré-processamento sem a etapa de *censoring*: realizado o pré-processamento dos dados, foi calculada a regressão múltipla sem a censura dos movimentos de cabeça, sem o filtro passa-banda e com a substância cinza como regressor.
5. Algoritmo de decomposição em modos empíricos (EMD), proposto por (HUANG et al., 1998): Realizado o pré-processamento dos dados, foi calculada a primeira IMF de todos os voxels, obtendo assim um novo conjunto de dados com a primeira IMF de cada um dos voxels. Neste novo conjunto de dados, foi calculada a regressão múltipla censurando os movimentos de cabeça, com filtro passa-banda (0,01Hz a 0,1Hz) e usando a substância cinza do conjunto de dados originais como regressor.

Analisando o comportamento do algoritmo EMCD, percebeu-se que durante a etapa de *local scale control* (LSC) eram calculados máximos intermediários com valores de amplitude menores que os mínimos locais e mínimos intermediários com valores de amplitude maiores que os máximos locais. Este trabalho propôs uma modificação na etapa de *local scale control* visando garantir um melhor ajuste dos envelopes superior e inferior. Para isso, foi alterado o modelo Gaussiano da equação 2.28. A alteração, que pode ser vista na Equação 3.1, garante que os máximos intermediários não tenham valores menores que os mínimos locais e que os mínimos intermediários não tenham valores maiores que os máximos locais.

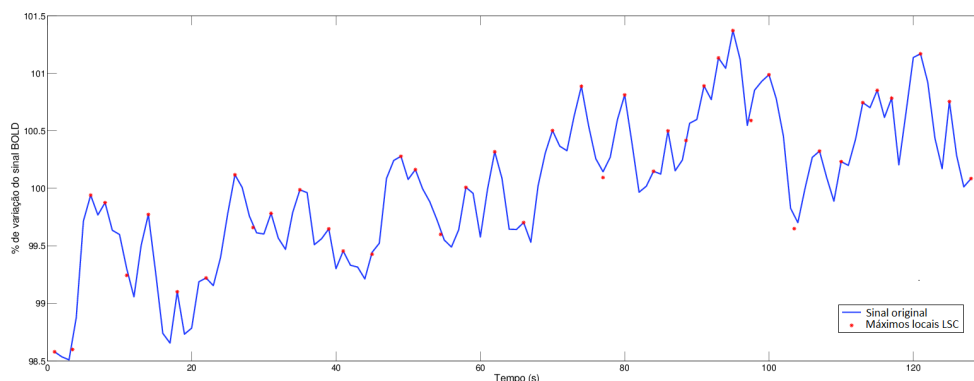
$$G[t] = E[t](e^{-\frac{1}{2\sigma^2}} - e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}) \quad (3.1)$$

sendo  $E[t]$  a diferença entre o envelope superior ou inferior esperado e o sinal original. A Figura 8 mostra a diferença na etapa de *local scale control* entre o algoritmo EMCD original e a modificação proposta para o cálculo dos máximos locais.

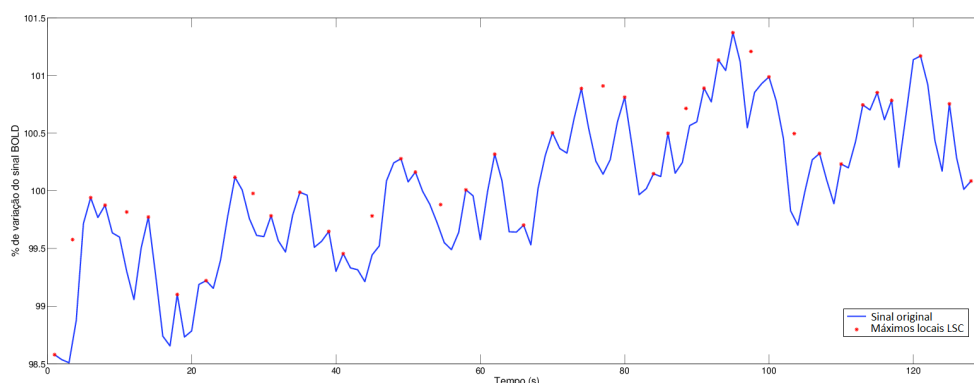
Todas as etapas de pré-processamento e as análises estatísticas, com exceção do ICA, foram realizadas no *software* AFNI (COX, 2005) e os algoritmos EMD e EMCD foram implementados no *software* Matlab (MATHWORKS, 1994). A análise de ICA foi realizada no *software* FSL (OXFORD, 2004).

Figura 8 – Diferença entre o cálculo dos máximos locais entre o algoritmo EMCD original e a modificação proposta.

(a) Etapa de *local scale control* da versão original do algoritmo EMCD.



(b) Etapa de *local scale control* da modificação proposta.



Fonte: A autora (2016)

### 3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para avaliar o desempenho e comportamento das cinco estratégias de pré-processamento utilizadas neste trabalho, foram utilizados os seguintes métodos de análise estatística.

**Análise de componentes independentes (ICA):** Os exames de todos os sujeitos foram submetidos à análise de componentes independentes. Após, foram selecionadas quais componentes geradas que são de interesse. Neste primeiro momento, são consideradas de interesse todas as componentes que não são ruído. Esta análise de quais componentes gerados são de interesse neste estudo foi realizada visualmente, excluindo apenas os componentes considerados ruídos, como o fluído cerebrospinal, substância branca e ativações geradas fora do cérebro. Selecionadas as componentes, é calculada a regressão dupla de cada um dos dados com cada um dos componentes gerados pelo ICA e, em seguida, calculado o teste t, comparando os dois grupos

(bons leitores *vs.* maus leitores).

**Homogeneidade Regional (ReHo):** A ReHo é calculada para todos os exames, utilizando três vizinhanças diferentes (7, 19 e 27 vizinhos). Para cada vizinhança, é calculado o teste t, comparando os dois grupos de leitores.

**Análise baseada em sementes:** Nesta análise, são utilizadas 7 regiões que são interessantes para análise em crianças com dislexia e discalculia. Essas regiões foram escolhidas a partir da revisão bibliográfica do estado da arte em estudos com crianças com dificuldades de aprendizado (BLAU et al., 2010);(TEMPLE et al., 2003);(QUAGLINO et al., 2008). As coordenadas dessas regiões podem ser vistas na Tabela 1 e a localização de cada uma destas regiões na Figura 9. É utilizado um raio de 8mm a partir do voxel definido como coordenada principal de cada região e, ao final, realizado o teste t, comparando os dois grupos de leitores.

Tabela 1 – Coordenadas do espaço padrão utilizando o *template* HaskinsPedsNL para cada uma das regiões de interesse para utilização na análise baseada em sementes.

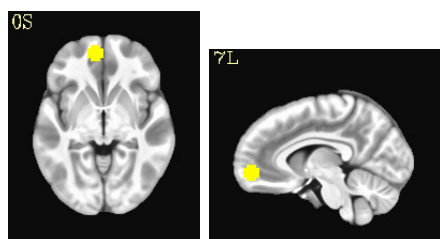
Região	x	y	z
Cortex Pré-Frontal Medial anterior	6	52	-2
Cingulado Posterior	8	-56	26
Área de Brodmann 4	36	-19	48
Área de Brodmann 41	52	-19	7
Giro Temporal Superior	51	-17	0
Giro Frontal Inferior	44	24	2
Giro Frontal Medial	37	29	26

**Regressão dupla:** Todos os dados são submetidos a regressão dupla em sete redes de interesse: rede de modo padrão (DMN, do inglês *Default Mode Network*), rede frontoparietal esquerda (LFP, do inglês *Left Frontoparietal*), rede de modo padrão frontal (fDMN, do inglês *Frontal Default Mode Network*), rede auditiva/executiva, rede temporal medial, rede sensitiva e ínsula. Ao final foi calculado o teste t, comparando os dois grupos de leitores.

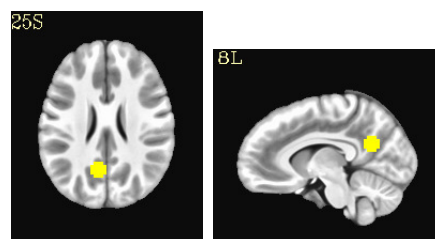
**Histograma:** Para analisar a variabilidade da média e do desvio padrão em cada uma das estratégias analisadas, é utilizada a representação destes dados através de histogramas. O histograma é uma representação quantitativa dos dados, agrupados em classes de frequências que permite distinguir a forma, o ponto central e a variação da distribuição.

Figura 9 – Regiões do espaço padrão HaskinsPedsNL para cada uma das ROIs utilizadas na análise baseada em sementes.

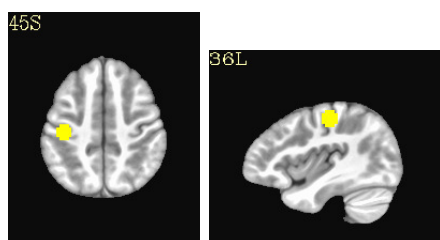
(a) Semente na região referente ao Cortex Pré-Frontal Medial Anterior.



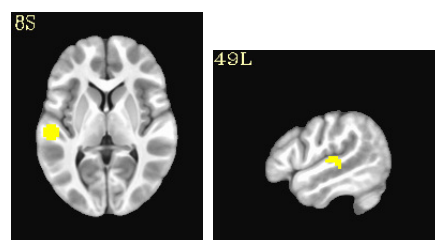
(b) Semente na região referente ao Cingulado Posterior.



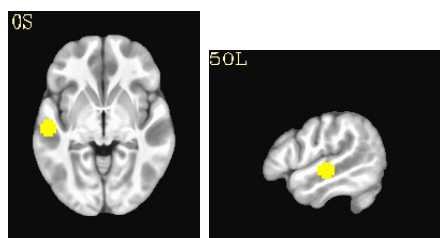
(c) Semente na região referente a área de Brodmann 4.



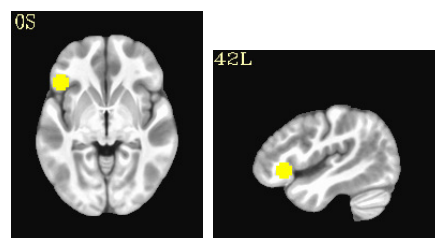
(d) Semente na região referente a área de Brodmann 41.



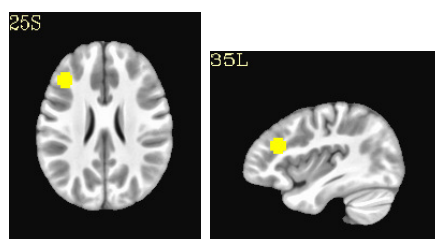
(e) Semente na região referente ao Giro Temporal Superior.



(f) Semente na região referente ao Giro Frontal Inferior.



(g) Semente na região referente ao Giro Frontal Medial.



Fonte: A autora (2016)





## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir são apresentados os resultados obtidos de acordo com os métodos de análise aplicados, descritos na seção anterior. Os algoritmos EMD e EMCD foram incluídos no pré-processamento dos dados antes da etapa de regressão múltipla.

### 4.1 RESULTADOS COM DADOS SIMULADOS DE TAREFA

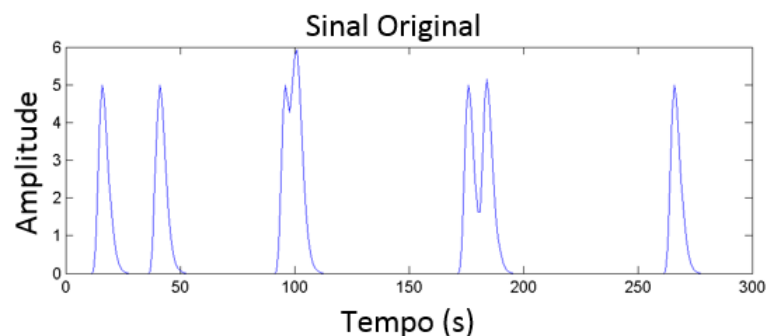
Para simular os dados de fMRI de tarefa, foi criado um paradigma com estímulos nos seguintes pontos no tempo: 10s, 40s, 90s, 95s, 170s, 180s e 260s, com duração de 5 segundos cada. A convolução dessa série de tempo com a típica resposta hemodinâmica, apresentada na Figura 1, resulta no sinal da Figura 10. Os testes com dados simulados de tarefa foram realizados apenas para o algoritmo EMD, pois foi o primeiro algoritmo testado e, como será visto e discutido ainda neste capítulo, os resultados obtidos não foram satisfatórios.

- Simulação 1: Para testar a robustez do método EMD, foram adicionados diferentes níveis de ruído Gaussiano ao sinal original, resultando nos sinais da Figura 11.

O algoritmo EMD foi aplicado a cada um dos sinais da Figura 11. Para fins de demonstração, apenas será mostrado graficamente o resultado para o sinal 11a. As IMFs geradas pelo algoritmo podem ser vistas na Figura 12.

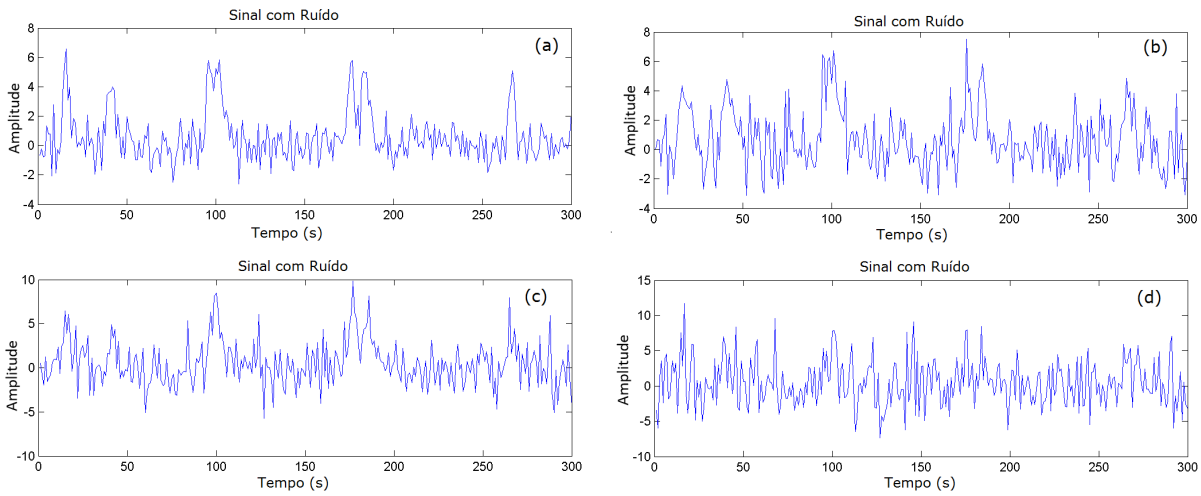
A abordagem utilizada foi realizar a subtração das IMFs do sinal original, e o resultado pode ser visto na Figura 13. Para cada resultado da subtração, foi calculada a correlação entre o sinal original e o sinal resultante. Os resultados desta análise podem ser vistos na Tabela 2. Essa simulação foi repetida 100 vezes, para obter um resultado estatístico acerca do algoritmo.

Figura 10 – Sinal utilizado nas simulações.



Fonte: A autora (2016).

Figura 11 – Sinais gerados a partir da adição de diferentes níveis de ruído Gaussiano ao sinal da Figura 10.



Em (a), foi utilizado um ruído com  $\sigma^2 = 1$ ; em (b),  $\sigma^2 = 1,5$ ; em (c),  $\sigma^2 = 2$ ; e em (d),  $\sigma^2 = 3$ . Fonte: A autora (2016).

Tabela 2 – Média da correlação entre o sinal original da Figura 10 e o resultado da subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parenteses.

$\sigma^2$ Ruído	Sinal Original	IMF1	IMF2	IMF3	IMF4	IMF5	IMF6	IMF7	IMF8	IMF9
1	0,8116 (0,0003)	<b>0,8913 (0,0002)</b>	0,8001 (0,0004)	0,7389 (0,0011)	0,6505 (0,0029)	0,6662 (0,0073)	0,6245 (0,0070)	0,7017 (0,0084)	0,6848 (0,0201)	0,5056 (0,0936)
1,5	0,6876 (0,0008)	<b>0,8061 (0,0007)</b>	0,6887 (0,0010)	0,6084 (0,0024)	0,5416 (0,0029)	0,5498 (0,0064)	0,5097 (0,0102)	0,5784 (0,0128)	0,5774 (0,0137)	0,4005 (0,0744)
2	0,5794 (0,0009)	<b>0,7132 (0,0013)</b>	0,5834 (0,0014)	0,5104 (0,0020)	0,4448 (0,0030)	0,4474 (0,0079)	0,4233 (0,0104)	0,4780 (0,0125)	0,4758 (0,0108)	0,3687 (0,0464)
3	0,4251 (0,0021)	<b>0,5631 (0,0034)</b>	0,4359 (0,0023)	0,3696 (0,0028)	0,3167 (0,0042)	0,3315 (0,0042)	0,3040 (0,0096)	0,3457 (0,0117)	0,3468 (0,0117)	0,2378 (0,0073)

Em alguns casos, a variância do ruído é muito alta e somente a subtração de uma IMF não é o suficiente. Para isso, mais uma IMF deve ser escolhida para também ser subtraída do sinal com ruído. A correlação dessa nova subtração foi novamente calculada e pode ser vista na Tabela 3. Como a subtração da primeira IMF apresentou a maior correlação para as diferentes variâncias do ruído Gaussiano, ela foi escolhida para ser sempre subtraída do sinal.

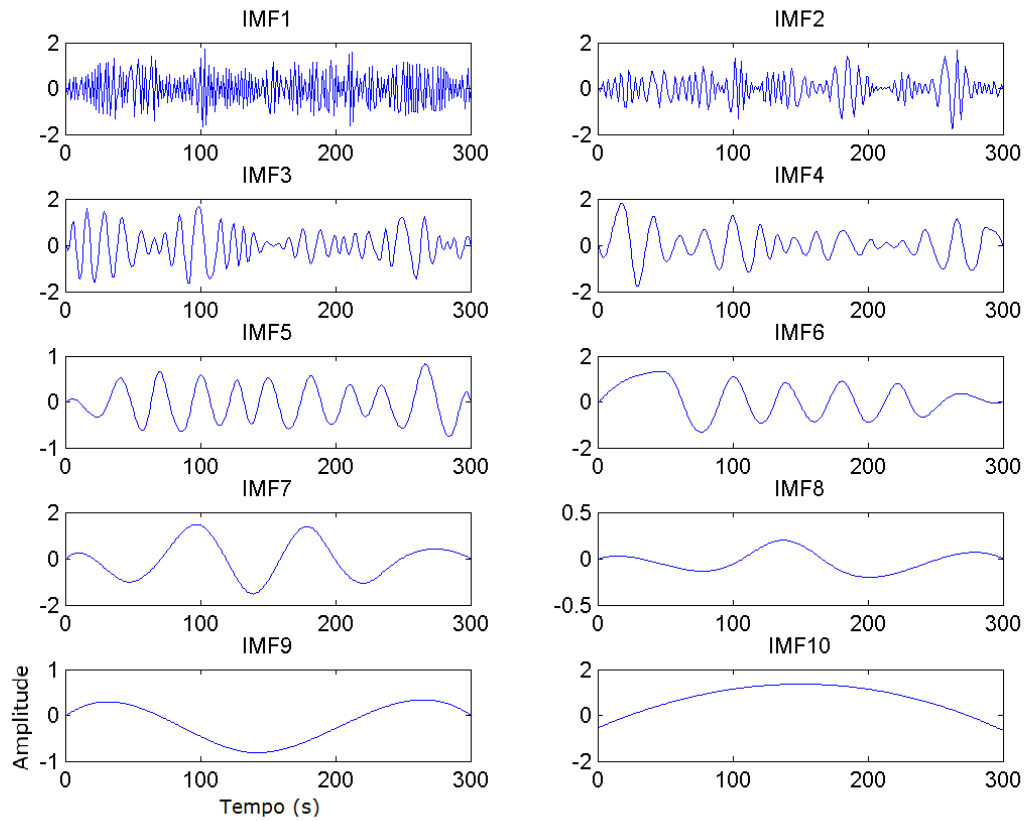
Tabela 3 – Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e o resultado da subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parenteses.

$\sigma^2$ Ruído	IMF1-IMF2	IMF1-IMF3	IMF1-IMF4	IMF1-IMF5	IMF1-IMF6	IMF1-IMF7	IMF1-IMF8	IMF1-IMF9
1,5	<b>0,8385 (0,0007)</b>	0,7374 (0,0033)	0,6510 (0,0041)	0,6451 (0,0094)	0,5922 (0,0145)	0,6586 (0,0189)	0,6469 (0,0219)	0,4484 (0,0964)
2	<b>0,7678 (0,0016)</b>	0,6584 (0,0033)	0,5641 (0,0047)	0,5506 (0,0129)	0,5110 (0,0163)	0,5632 (0,0216)	0,5515 (0,0199)	0,4294 (0,0677)
3	<b>0,6399 (0,0038)</b>	0,5206 (0,0049)	0,4298 (0,0081)	0,4370 (0,0087)	0,3918 (0,0169)	0,4306 (0,0206)	0,4199 (0,0147)	0,2851 (0,0426)

- Simulação 2: Adicionada uma tendência linear aos sinais da Figura 11, resultando no sinal da Figura 14.

Nesta simulação foi aplicado o mesmo processo da simulação 1. A Tabela 4 apresenta a correlação entre o sinal original da Figura 10 e a subtração de cada IMF do sinal ruidoso. Essa simulação também foi repetida 100 vezes.

Figura 12 – IMFs calculadas para o sinal da Figura 11a.



Fonte: A autora (2016).

Tabela 4 – Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e a subtração de cada uma das IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses.

$\sigma^2$ Ruído	Sinal Original	IMF1	IMF2	IMF3	IMF4	IMF5	IMF6	IMF7	IMF8	IMF9
1	0,7905 (0,0009)	<b>0,8623 (0,0013)</b>	0,7715 (0,0013)	0,7154 (0,0021)	0,6399 (0,0020)	0,6613 (0,0046)	0,6095 (0,0076)	0,7082 (0,0047)	0,6663 (0,0261)	0,4514 (0,1164)
1,5	0,6684 (0,0010)	<b>0,7756 (0,0013)</b>	0,6642 (0,0014)	0,5949 (0,0020)	0,5219 (0,0028)	0,5358 (0,0046)	0,4951 (0,0091)	0,5733 (0,0085)	0,5639 (0,0136)	0,3745 (0,0738)
2	0,5657 (0,0015)	<b>0,6907 (0,0022)</b>	0,5704 (0,0021)	0,4992 (0,0027)	0,4316 (0,0050)	0,4530 (0,0044)	0,3940 (0,0110)	0,4787 (0,0103)	0,4535 (0,0127)	0,3582 (0,0426)
3	0,4255 (0,0024)	<b>0,5551 (0,0036)</b>	0,4327 (0,0026)	0,3673 (0,0037)	0,3232 (0,0039)	0,3274 (0,0057)	0,3070 (0,0081)	0,3438 (0,0110)	0,3480 (0,0077)	0,2582 (0,0224)

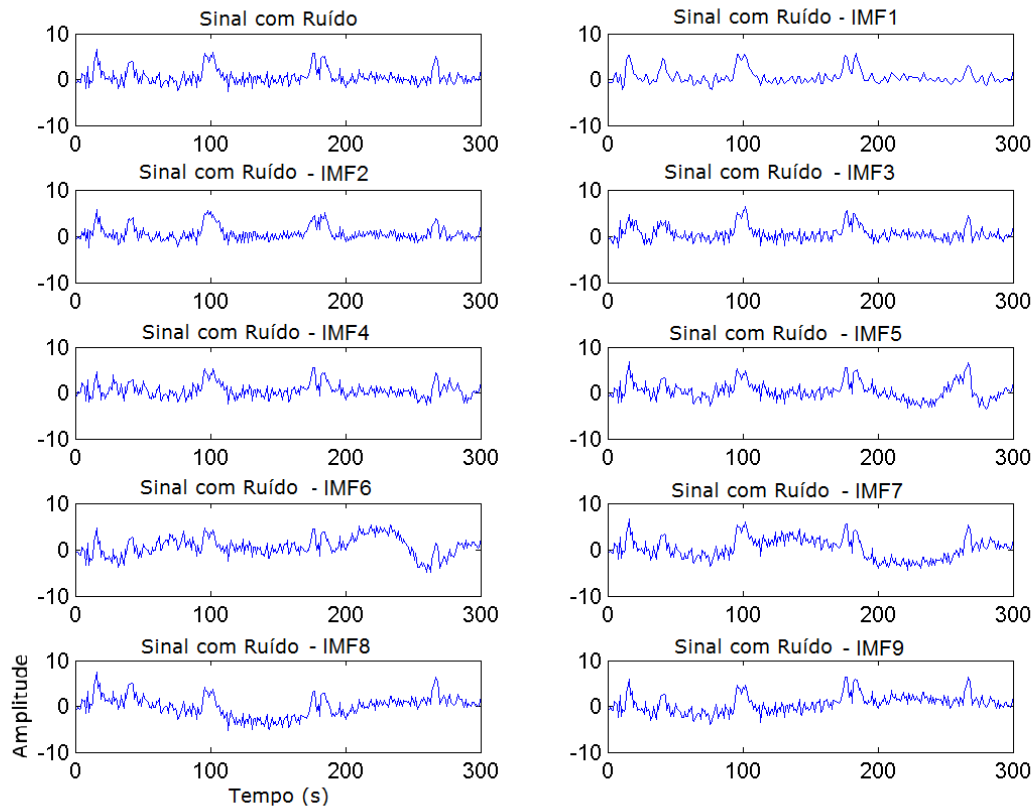
Como observado na Simulação 1, nos casos com alto nível de ruído, é necessária a subtração de mais de uma IMF do sinal ruidoso. Os resultados para esta simulação podem ser vistos na Tabela 5.

Tabela 5 – Média de correlação entre o sinal original da Figura 10 e a subtração de duas IMFs do sinal ruidoso. O desvio padrão é apresentado entre parênteses.

$\sigma^2$ Ruído	IMF1-IMF2	IMF1-IMF3	IMF1-IMF4	IMF1-IMF5	IMF1-IMF6	IMF1-IMF7	IMF1-IMF8	IMF1-IMF9
1,5	<b>0,8807 (0,0018)</b>	0,7127 (0,0027)	0,6216 (0,0038)	0,6327 (0,0070)	0,5709 (0,0132)	0,6481 (0,0124)	0,6310 (0,0202)	0,4156 (0,0932)
2	<b>0,7390 (0,0025)</b>	0,6389 (0,0041)	0,5411 (0,0082)	0,5524 (0,0070)	0,4718 (0,0175)	0,5574 (0,0166)	0,5219 (0,0215)	0,4101 (0,0600)
3	<b>0,6287 (0,0043)</b>	0,5063 (0,0067)	0,4295 (0,0068)	0,4216 (0,0098)	0,3854 (0,0149)	0,4218 (0,0185)	0,4164 (0,0152)	0,3068 (0,0361)

- Simulação 3: Nesta simulação, foi realizada uma regressão múltipla nos dados com ruído e com tendência linear. Para cada variação dos parâmetros, a subtração da

Figura 13 – Subtração de cada IMF da Figura 12 com o sinal ruidoso da Figura 11a.



Fonte: A autora (2016).

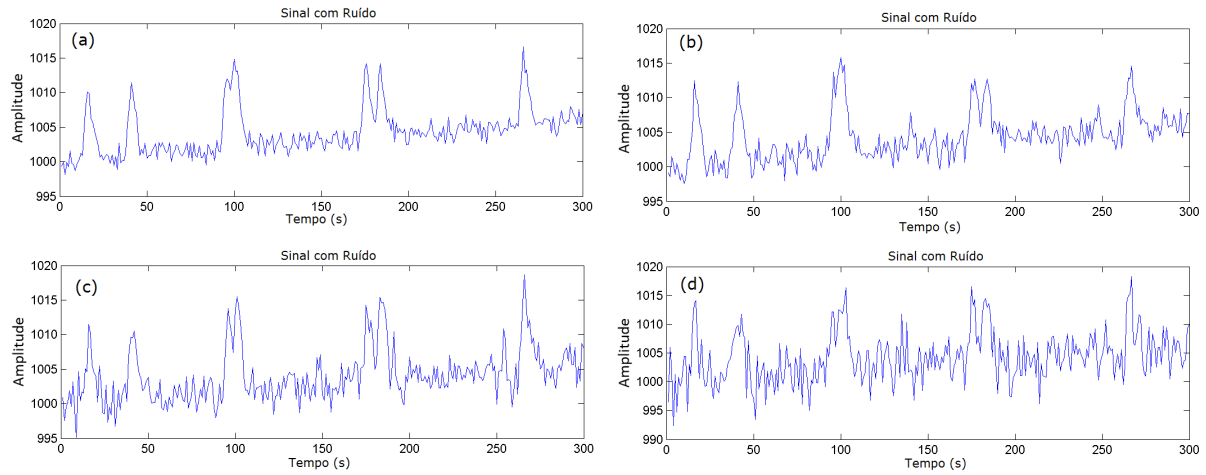
IMF do sinal com ruído com maior correlação foi escolhida e neste resultado foi calculada a regressão múltipla. Idealmente, a regressão deve retornar um  $\beta$  igual ou muito próximo do parâmetro utilizado no sinal, significando um alto nível de ativação quando analisamos as ativações do cortex cerebral. A Tabela 6 mostra os resultados obtidos nesta simulação, com e sem a aplicação do método EMD. Essa simulação também foi repetida 100 vezes.

Tabela 6 – Média dos resultados obtidos na regressão múltipla com e sem a aplicação do método EMD. O desvio padrão é apresentado entre parenteses.

$\sigma^2$ Ruído	Parâmetros		Regressão sem EMD		Regressão com EMD	
	Amplitude	Amplitude linear	Amplitude	Amplitude linear	Amplitude	Amplitude linear
0,1	2,0	0,01	1,98 (0,01)	0,02 (0,01)	2,09 (0,01)	0,01 (0,00)
1	2,0	0,01	1,97 (0,01)	0,01 (0,00)	1,98 (0,01)	0,01 (0,00)
2	2,0	0,01	2,42 (0,03)	0,01 (0,00)	2,36 (0,03)	0,01 (0,01)
0,1	2,0	0,05	2,01 (0,01)	0,08 (0,02)	2,00 (0,00)	0,05 (0,00)
1	2,0	0,05	2,07 (0,01)	0,13 (0,02)	2,04 (0,02)	0,04 (0,01)
2	2,0	0,05	2,27 (0,02)	0,11 (0,03)	2,18 (0,03)	0,11 (0,04)

- Simulação 4: Nesta simulação, o método EMD foi aplicado em um ruído Gaussiano

Figura 14 – Sinais gerados a partir da adição de uma tendência linear de  $0,001t$  aos diferentes níveis de ruído Gaussiano da Figura 10.



Em (a), foi utilizado um ruído com  $\sigma^2 = 1$ ; em (b),  $\sigma^2 = 1,5$ ; em (c),  $\sigma^2 = 2$ ; e em (d),  $\sigma^2 = 3$ . Fonte: A autora (2016).

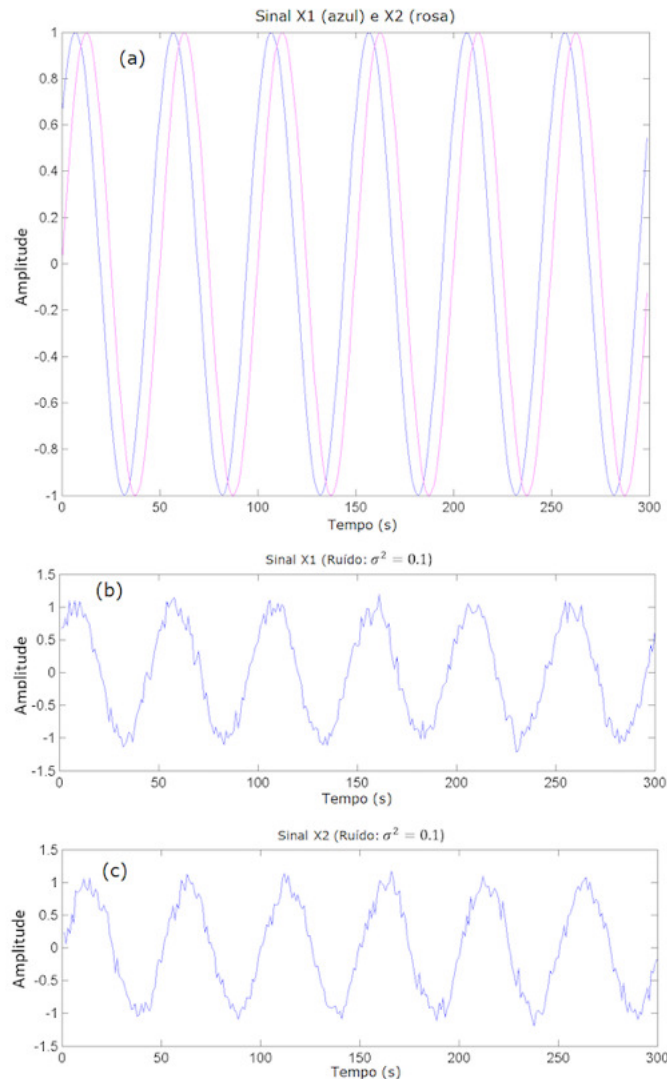
de *média* = 0 e  $\sigma^2 = 2$ , e então foi correlacionado com o sinal da Figura 10. A tabela de correlação pode ser vista na Tabela 7. Esta simulação foi repetida 100 vezes. O objetivo desta simulação é verificar que um sinal não está correlacionado com um ruído aleatório.

Tabela 7 – Correlação entre um sinal e um ruído aleatório.

$\sigma^2$ Ruído	2
<b>IMF1</b>	-0,0074 (0,0082)
<b>IMF2</b>	-0,0062 (0,0044)
<b>IMF3</b>	-0,0009 (0,0038)
<b>IMF4</b>	-0,0017 (0,0051)
<b>IMF5</b>	-0,0127 (0,0040)
<b>IMF6</b>	0,0026 (0,0083)
<b>IMF7</b>	-0,0064 (0,0084)
<b>IMF8</b>	-0,0046 (0,0043)
<b>IMF9</b>	-0,0035 (0,0036)
<b>IMF10</b>	0,0029 (0,0022)
<b>IMF11</b>	-0,0011 (0,0006)

## 4.2 RESULTADOS COM DADOS SIMULADOS DE ESTADO DE REPOUSO

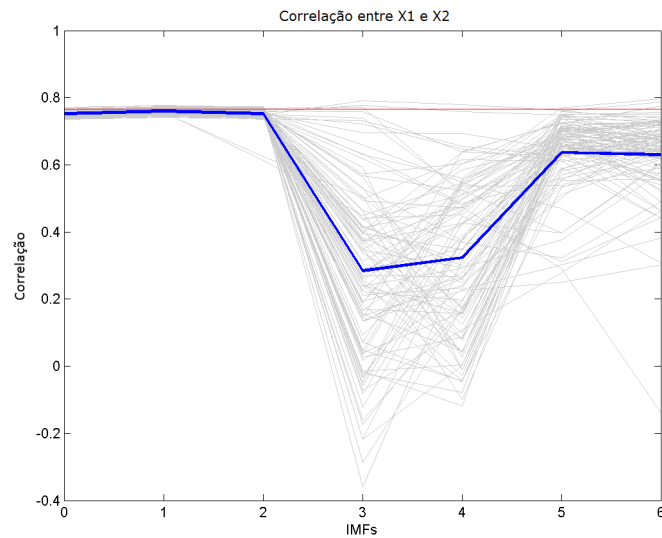
- Simulação 1: para testar a robustez do método EMD, foi realizada uma simulação utilizando dois senos, defasados em  $40^\circ$ , como mostra a Figura 15a. A correlação

Figura 15 – Senos defasados em  $40^\circ$ .

Fonte: A autora (2016).

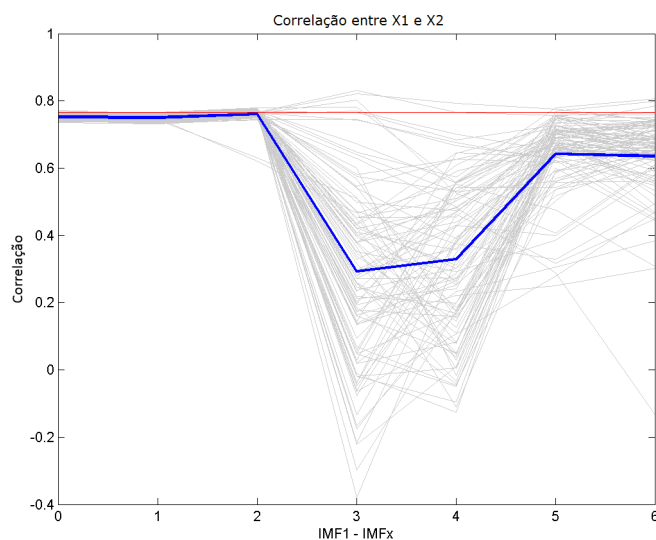
entre os dois senos sem a presença de ruído é de  $r = 0,76$ . Em cada um dos senos foi adicionado o mesmo nível de ruído Gaussiano (Figura 15a e 15b), resultando em uma correlação entre os dois senos com ruído de  $r = 0,74$ . Após aplicado o algoritmo EMD, dois testes foram realizados: (a) foi removida uma IMF de cada um dos sinais com ruído (Figura 16); e (b) remoção da primeira e da última IMF do sinal, combinado com a subtração de mais uma IMF (Figura 17). Cada simulação foi repetida 100 vezes, variando o ruído inserido nos senos mas mantendo a variância fixa em  $\sigma^2 = 0,1$ . Em cada repetição foi calculada a correlação entre os sinais ruidosos após a subtração das IMFs.

Figura 16 – Correlação entre os senos ruidosos após a subtração de cada uma das IMFs.



Este gráfico representa a correlação entre os senos ruidosos após a subtração de cada uma das IMFs. O eixo x representa o número da IMF subtraída do sinal. O ponto  $x = 0$  representa a correlação entre os senos com ruído. Em vermelho, a correlação entre os senos sem ruído. Em cinza, a correlação entre os sinais X1 e X2, em cada uma das 100 repetições, após a subtração das IMFs. Em azul, a média das correlações obtidas. Fonte: A autora (2016).

Figura 17 – Correlação entre os senos ruidosos após a subtração da primeira IMF, da última IMF e mais uma a escolha.



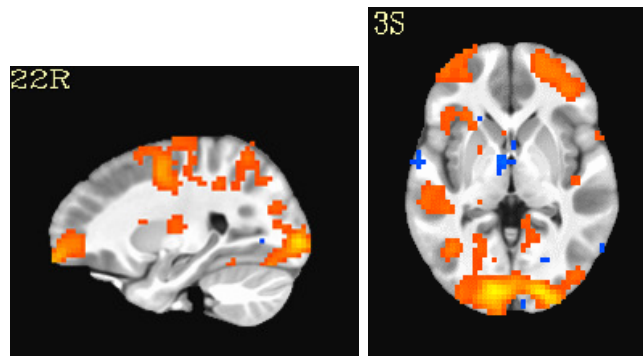
Este gráfico representa a correlação entre os senos ruidosos após a subtração da IMF1, da última IMF calculada e de outra IMF a escolha. O eixo x representa o número da IMF subtraída do sinal. O ponto  $x = 0$  representa a correlação entre os senos com ruído. Em vermelho, a correlação entre os senos sem ruído. Em cinza, a correlação entre os sinais X1 e X2, em cada uma das 100 repetições, após a subtração de cada IMF. Em azul, a média das correlações obtidas. Fonte: A autora (2016).

### 4.3 RESULTADOS COM DADOS REAIS DE TAREFA

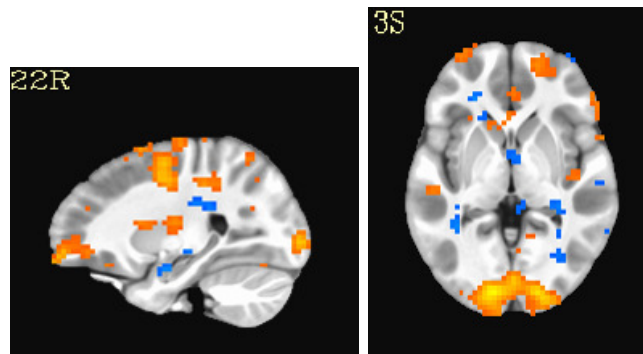
O algoritmo EMD foi também aplicado a dados reais de tarefa, como segunda parte da avaliação de desempenho do algoritmo. Nesta etapa, foi calculada a primeira IMF de todos os voxels e então, subtraída do sinal original. Sob esta subtração, foi calculada a regressão múltipla, realizando a etapa de censura dos movimentos da cabeça do sujeito e a aplicação de um filtro passa-baixa. O resultado pode ser visto na Figura 18, que mostra a aplicação do método para um dos sujeitos do estudo.

Figura 18 – Comparação entre a aplicação do método tradicional de pré-processamento e o método EMD.

(a) Resultado da regressão múltipla nos dados do método tradicional.



(b) Resultado da regressão múltipla na subtração da primeira IMF ao sinal original dos dados.



Fonte: A autora (2016)

Como observado até o momento, algoritmo EMD possui um bom desempenho apenas com os dados que simulam a resposta BOLD. Este, quando aplicado aos dados de tarefa da fMRI degradou o sinal do cortex cerebral. Nas simulações com dados reais, EMD foi aplicado apenas em sujeitos que se movimentaram pouco durante o exame e todos eles tiveram o mesmo comportamento que o sujeito da Figura 18b. Todos os sujeitos analisados tiveram o mesmo comportamento do sujeito da Figura 18, com valores  $\beta$  de ativação mais baixos quando comparados com os valores do método tradicional de pré-processamento. Podemos notar ainda, que as imagens da aplicação do EMD ficaram com mais sinais de



ruído e, na maioria dos casos, houve a perda de amplitude do sinal BOLD, o que ocasiona nos baixos valores de ativação encontrados.

## 4.4 RESULTADOS COM DADOS REAIS DE ESTADO DE REPOUSO

Como visto nas simulações anteriores, o algoritmo EMD não apresentou bons resultados em dados de tarefa e, por este motivo, sua análise não foi levada adiante. Para os dados reais de estado de repouso, são analisadas as estratégias utilizando os métodos EMD, EMCD, pré-processamento tradicional realizando a etapa de *censoring* e o pré-processamento tradicional sem realizar a etapa de *censoring*.

### 4.4.1 Análise baseada em Sementes

Após a realização da análise baseada em sementes, foi realizado um teste t, comparando os grupos (bons leitores *vs.* maus leitores) em sete diferentes regiões do cortex cerebral. As regiões utilizadas foram: área de Brodmann 4 (BA4, do inglês *Brodmann Area*), área de Brodmann 41 (BA41), giro frontal inferior esquerdo (LIFG, do inglês *Left Inferior Frontal Gyrus*), giro frontal medial (MFG, do inglês *Middle Frontal Gyrus*), cortex cingulado posterior (PCC, do inglês *Posterior Cingulate Cortex*), giro temporal superior (STG, do inglês *Superior Temporal Gyrus*) e cortex pré-frontal medial anterior (aMPFC, do inglês *Anterior Middle Pre-Frontal Cortex*). Essas regiões podem ser vistas na Figura 9. Foi realizada uma análise de *cluster* e os seguintes parâmetros:  $p \leq 0,005$ , mínimo de 39 voxels por *cluster*, sendo que os voxels podem ser conectados pelas faces ou arestas ou cantos. Nesta análise, a estratégia E3 não apresentou nenhum resultado significativo com os parâmetros acima citados. A semente localizada na região do cortex pré-frontal medial anterior não apresentou nenhum resultado significativo com os parâmetros utilizados em nenhuma das estratégias.

Cada figura está acompanhada de uma tabela que serve para auxiliar o entendimento dos resultados. Cada tabela contém: um identificador de número da linha, sendo este número correspondente a linha de mesmo número na figura que corresponde a referida tabela; o número de voxels em cada *cluster* encontrado; as coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$  do ponto focal de ativação do *cluster* em questão e qual é a estratégia que corresponde as informações acima citadas.

Figura 19 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região da BA4.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 8. Fonte: A autora (2016).

Tabela 8 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região BA4 e apresentados na Figura 19.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	328	-40.5	24.5	42.5
1	EMCD modificado	212	-40.5	24.5	42.5
2	EMCD	113	-28.5	-5.5	51.5
2	EMCD modificado	105	-28.5	-5.5	51.5

Tabela 9 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região BA41 e apresentados na Figura 20.

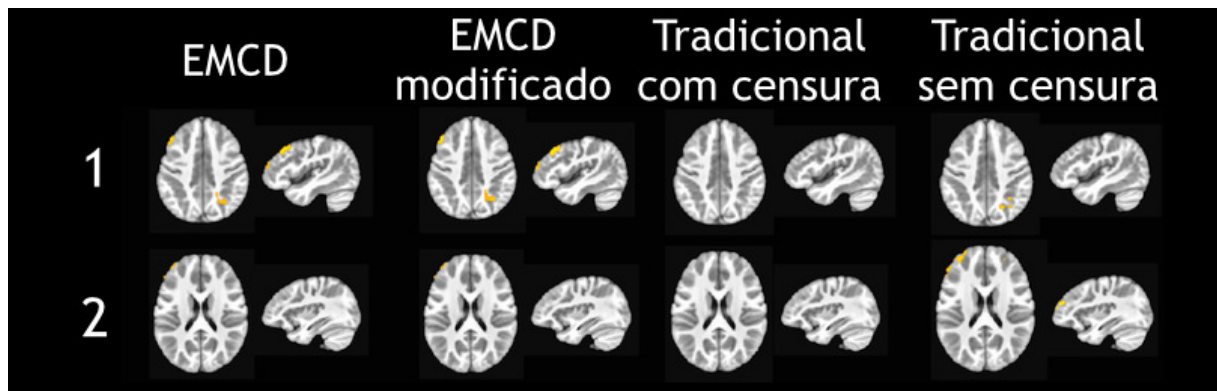
Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	53	-40.5	-68.5	15.5
1	EMCD modificado	46	-40.5	-68.5	15.5

Figura 20 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região da BA41.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 9. Fonte: A autora (2016).

Figura 21 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do LIFG.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 10. Fonte: A autora (2016).

Tabela 10 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região LIFG e apresentados na Figura 21.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	58	-40.5	27.5	42.5
1	EMCD modificado	62	-40.5	27.5	42.5
2	Tradicional sem censura	77	-31.5	51.5	21.5

Figura 22 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do MFG.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 11. Fonte: A autora (2016).

Tabela 11 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região MFG e apresentados na Figura 22.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	81	-52.5	-44.5	15.5
1	EMCD modificado	69	-52.5	-44.5	15.5

Figura 23 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do PCC.

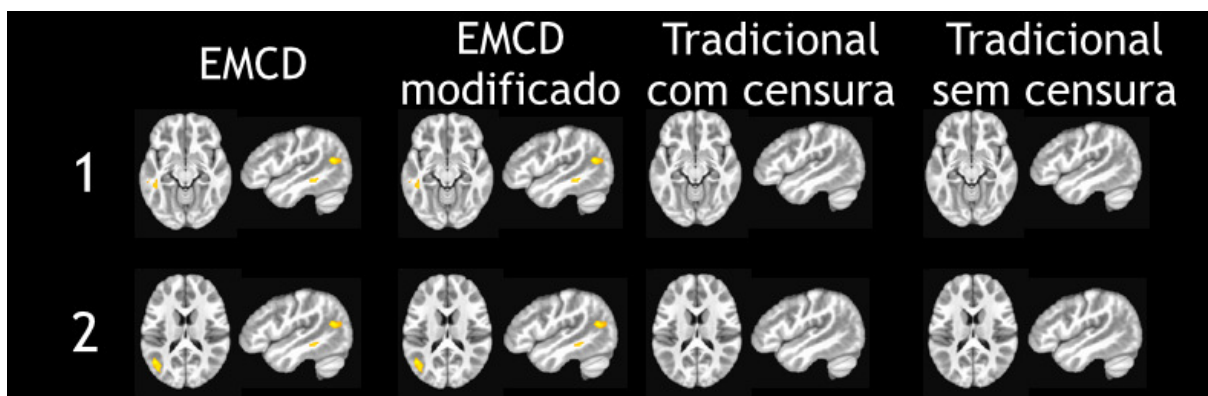


Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 12. Fonte: A autora (2016).

Tabela 12 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região PCC e apresentados na Figura 23.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	162	-34.5	33.5	42.5
1	EMCD modificado	148	-34.5	33.5	42.5

Figura 24 – Resultado da análise baseada em sementes quando utilizada uma semente na região do STG.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 13. Fonte: A autora (2016).

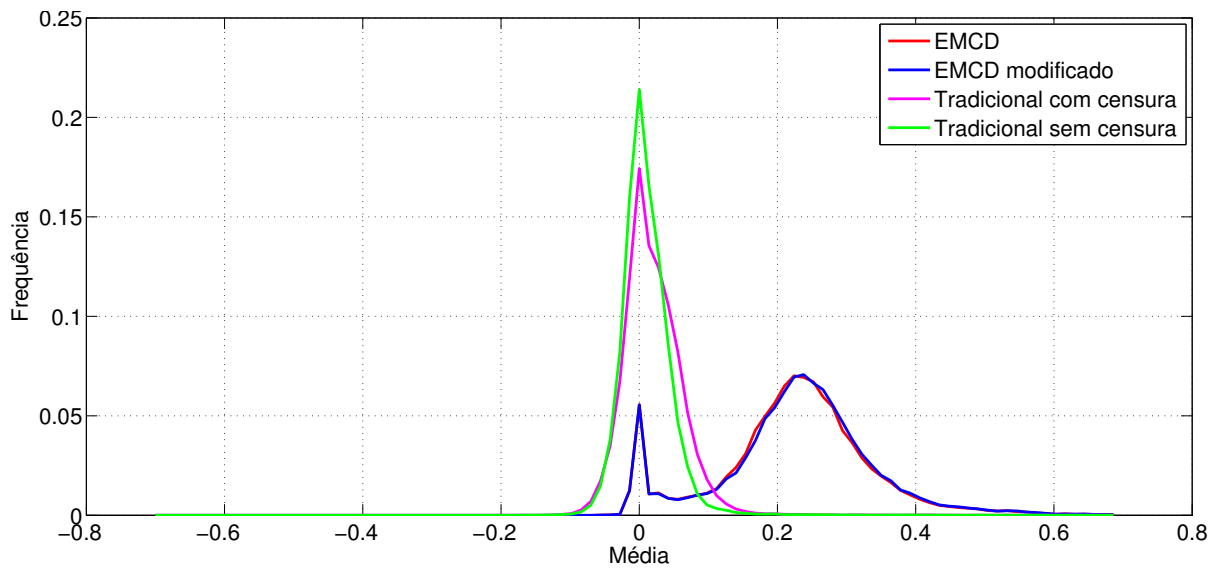
Tabela 13 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise baseada em sementes na região STG e apresentados na Figura 24.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	77	-43.5	-35.5	-5.5
1	EMCD modificado	80	-43.5	-35.5	-5.5
2	EMCD	77	-43.5	-59.5	18.5
2	EMCD modificado	86	-43.5	-59.5	18.5

#### 4.4.1.1 Histograma

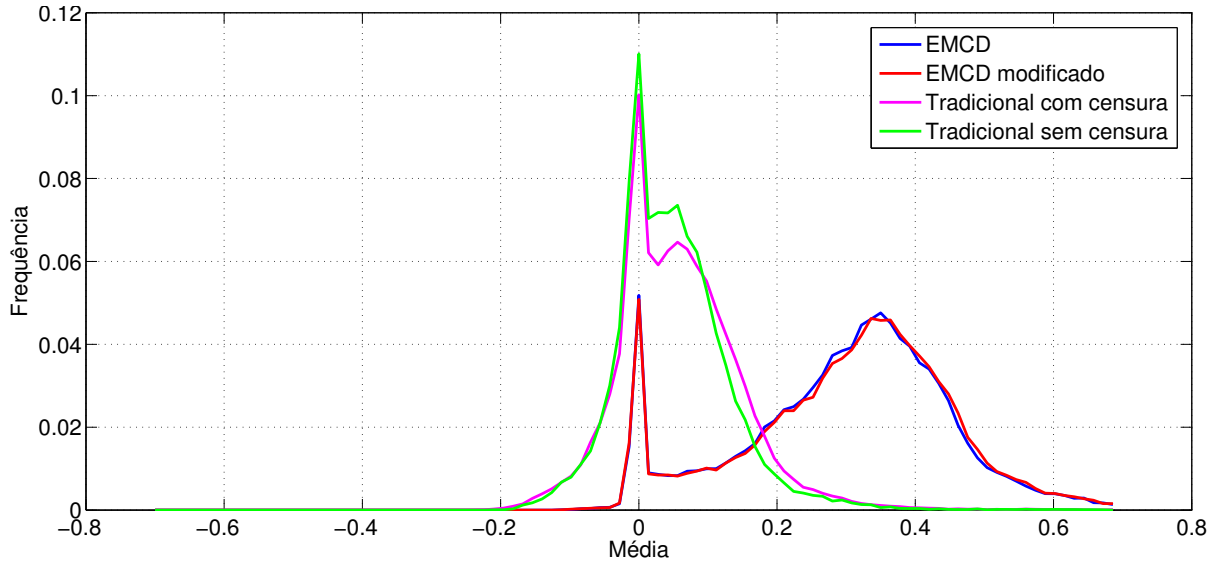
A análise de histograma foi realizada para verificar a variabilidade da média em cada uma das estratégias utilizadas. Para isso, foram utilizados os resultados da análise baseada em sementes para fazer os histogramas. As Figuras 25, 26, 27, 28, 29, 30 e 31 apresentam, respectivamente, os resultados para as regiões aMPFC, BA4, BA41, IFG, MFG, PCC e STG.

Figura 25 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região aMPFC.



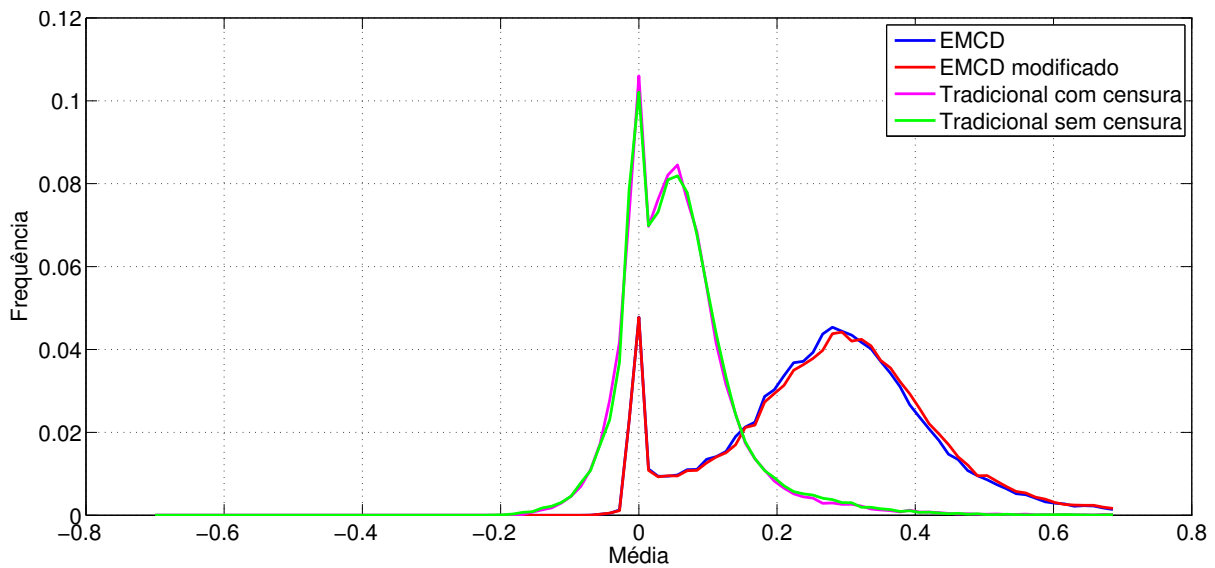
Fonte: A autora (2016).

Figura 26 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região BA4.



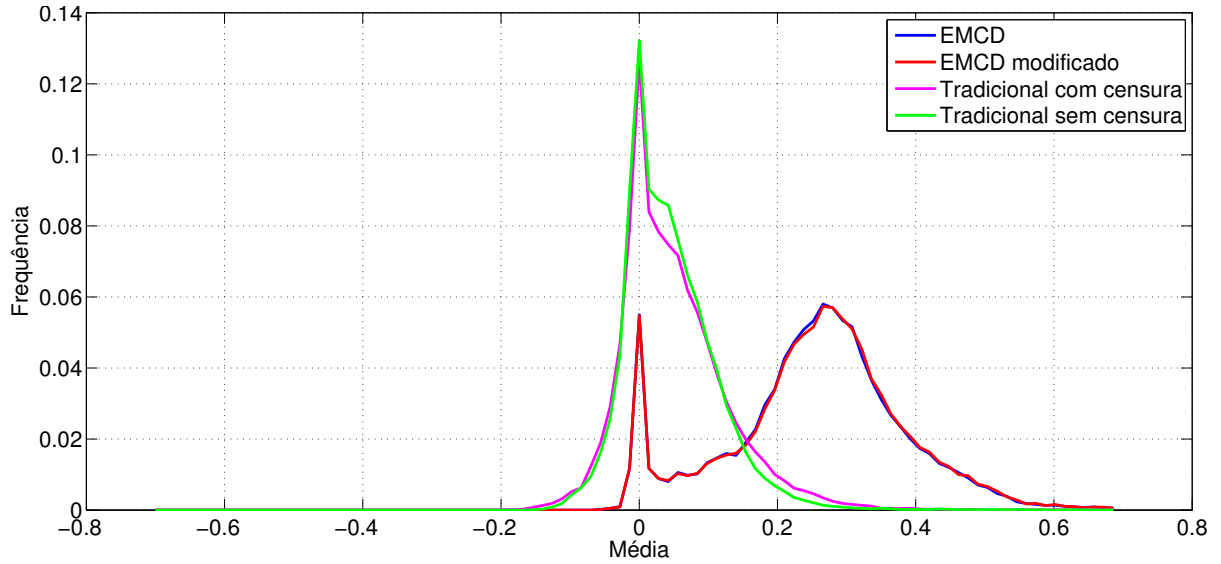
Fonte: A autora (2016).

Figura 27 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região BA41.



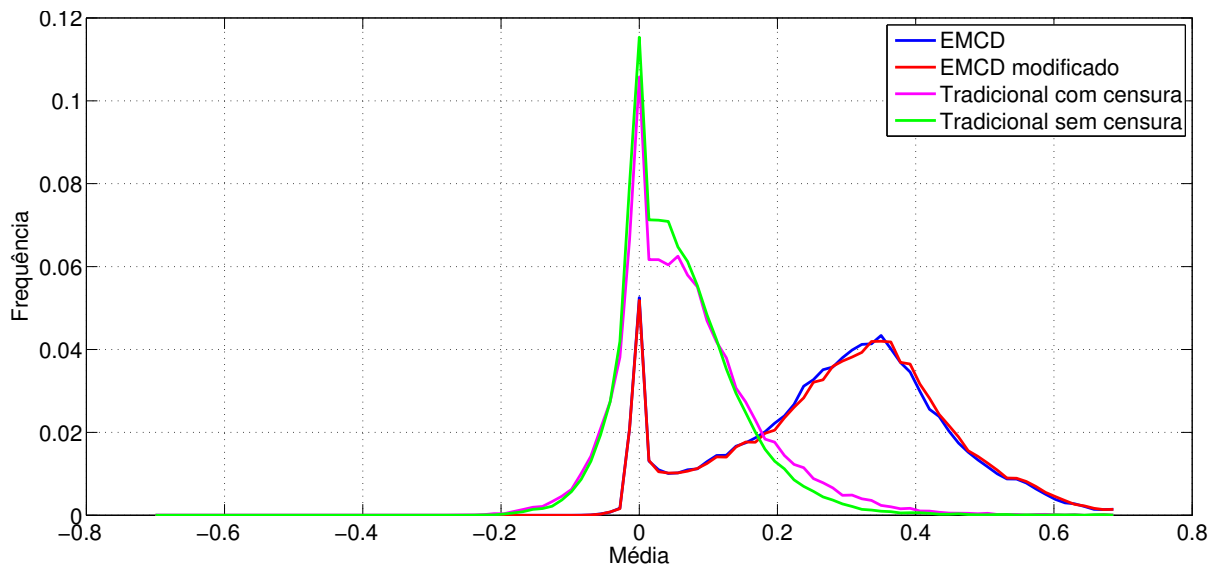
Fonte: A autora (2016).

Figura 28 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região IFG.



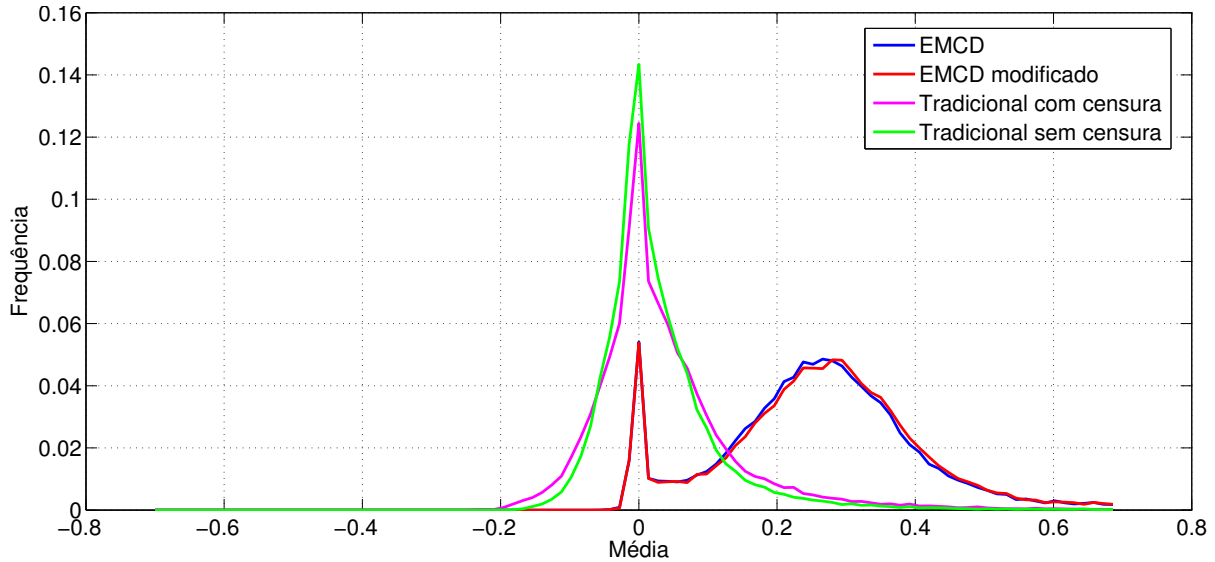
Fonte: A autora (2016).

Figura 29 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região MFG.



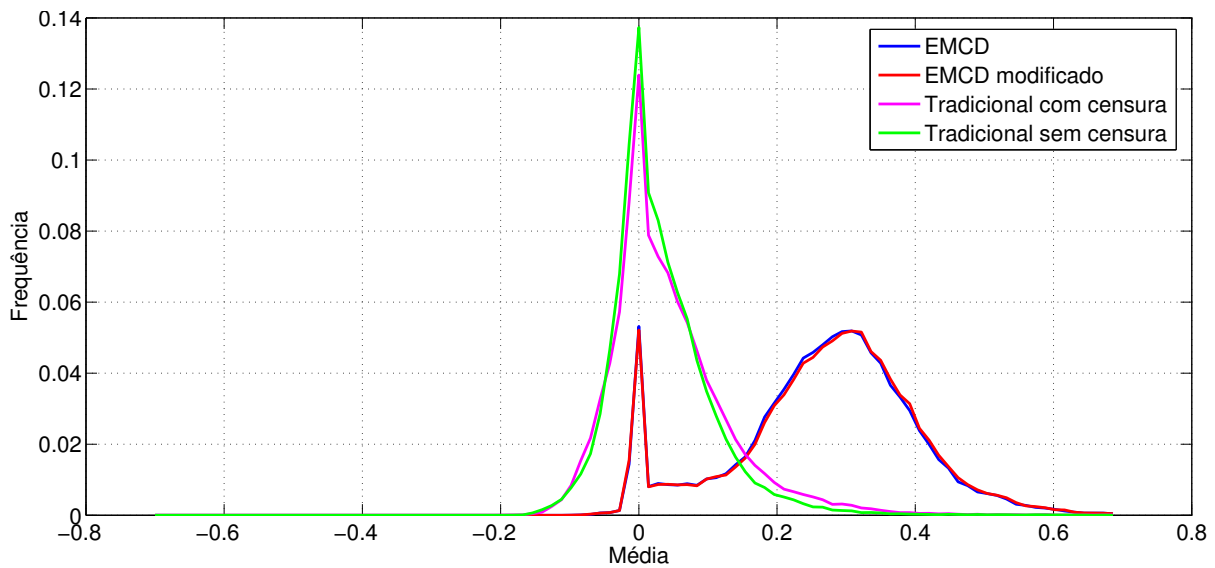
Fonte: A autora (2016).

Figura 30 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região PCC.



Fonte: A autora (2016).

Figura 31 – Histograma dos resultados da análise baseada em sementes em cada uma das estratégias para a região STG.



Fonte: A autora (2016).



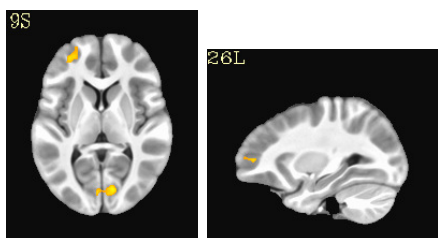
Nesta análise é observado que o método EMCD não desloca a média para o valor 0. O grande problema de acontecer este deslocamento da média é a inserção de anti-correlações (correlações negativas) no sinal pós análise estatística, como demonstra o estudo de Murphy et. al (MURPHY et al., 2009) que avaliou os impactos nas análises de correlação em rs-fMRI utilizando a regressão do sinal global. Essas anti-correlações inseridas no sinal podem causar erros de interpretação nas análises e, conseqüentemente, erros de diagnóstico.

#### 4.4.2 Análise de Componentes Independentes

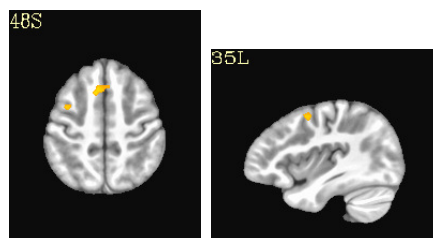
Após a realização da análise de componentes independentes, foram selecionadas apenas as componentes geradas que não eram ruídos, baseada em uma análise visual de cada componente e excluindo as componentes relacionadas com fluido cerebrospinal e substância branca, e calculada a regressão dupla das componentes restantes de cada um dos sujeitos do estudo com cada componente selecionada. Por fim, foi calculado o teste  $t$ , comparando os dois grupos de leitores (bons leitores *vs.* maus leitores). Como no ICA não se tem o controle de quantos componentes são gerados e quais são os componentes correspondentes entre os métodos de análise, os resultados são apresentados por estratégia de pré-processamento utilizada. A Figura 33 apresenta os resultados obtidos utilizando o método EMCD, a Figura 34 apresenta os resultados com o método EMCD modificado e a Figura 32 apresenta os resultados com o pré-processamento tradicional sem a etapa de *censoring*. Para o ICA, o pré-processamento tradicional com a etapa de *censoring* não obteve nenhum resultado significativo com os parâmetros de análise utilizados.

Figura 32 – Resultado do ICA utilizando o pré-processamento tradicional sem a etapa de *censoring*.

(a) Diferença entre os grupos em evidência na região do giro frontal superior esquerdo, analisando a rede auditiva.



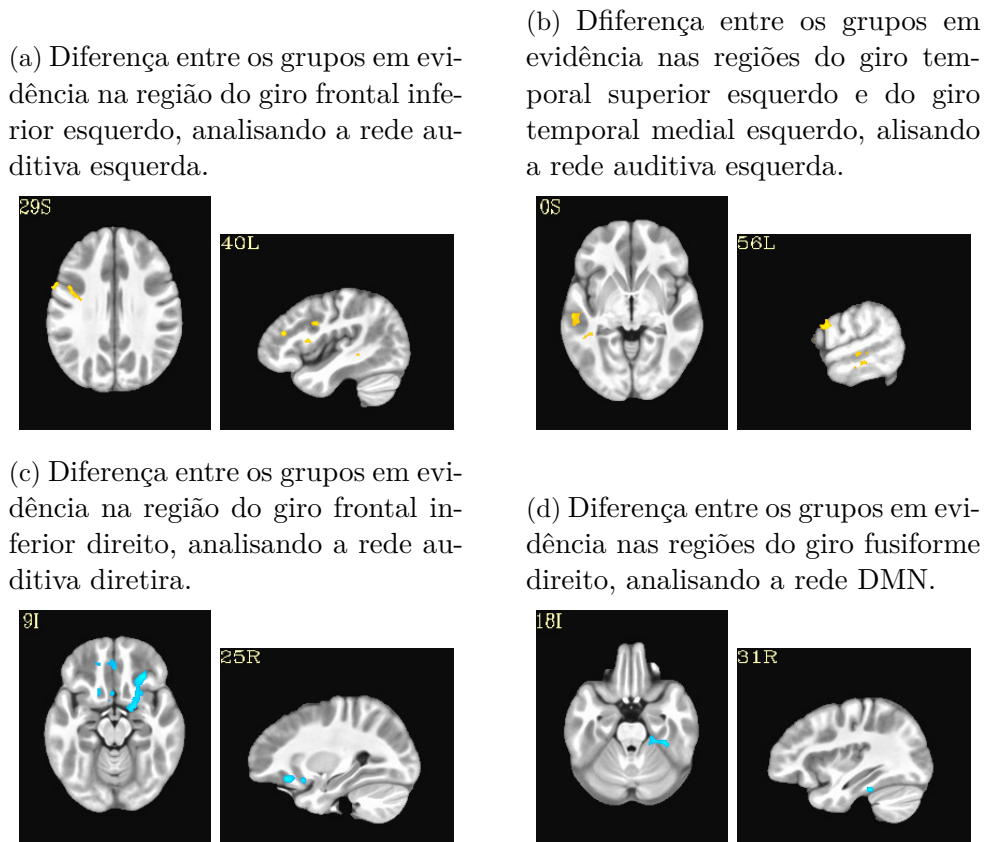
(b) Diferença entre os grupos em evidência na região do giro frontal medial esquerdo, analisando a rede auditiva.



Fonte: A autora (2016)

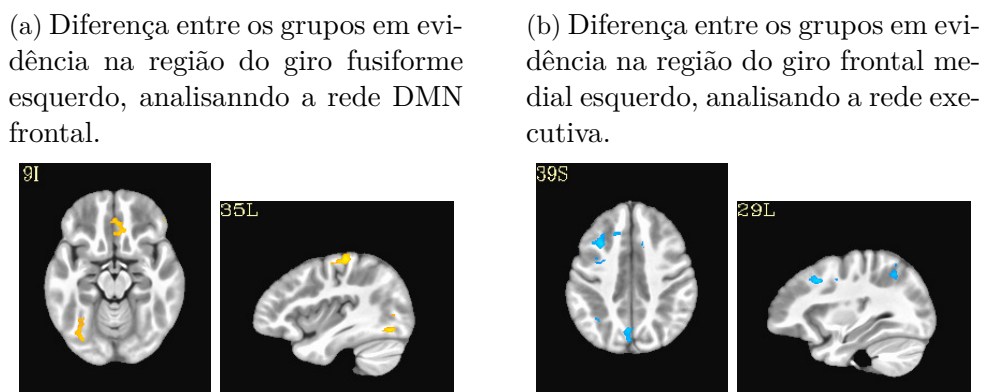
Uma região de interesse é o giro fusiforme (MCCANDLISS; COHEN; DEHAENE, 2003). Após o primeiro processamento dos símbolos gráficos pelo cortex visual primário, as informações são conduzidas para o restante do cérebro através das rotas dorsal,

Figura 33 – Resultado do ICA utilizando o método EMCD.



Fonte: A autora (2016)

Figura 34 – Resultado do ICA utilizando o método EMCD modificado.

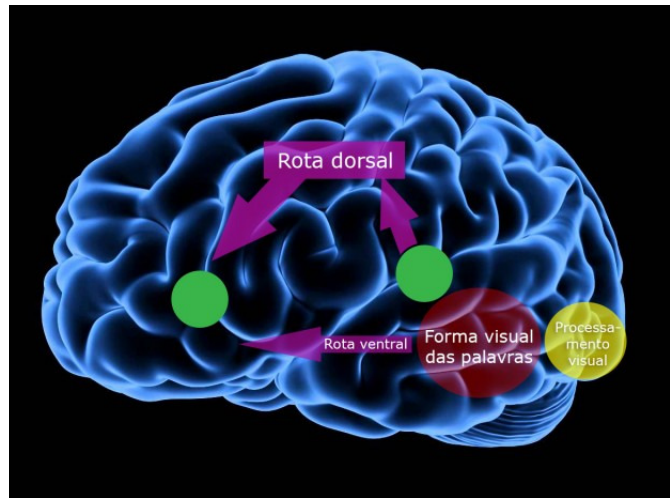


Fonte: A autora (2016)

também conhecida como rota fonológica, ou ventral, conhecida como rota léxica (BUCHWEITZ, 2016). A Figura 35 exemplifica esse processo. Essas informações processadas são reconhecidas e decodificadas na área de Wernicke. A área de Wernicke é responsável pelo reconhecimento, interpretação e associação das informações da linguagem.

Os resultados do método EMCD, utilizando o método ICA, mostraram maior

Figura 35 – Regiões utilizadas pelas rotas fonológica e léxica.



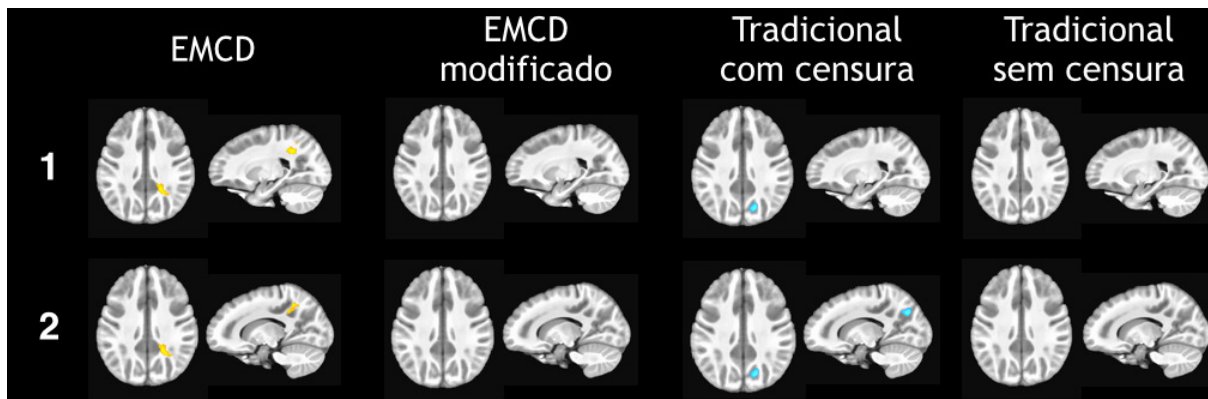
Autor: (BUCHWEITZ, 2016).

ativação no giro fusiforme direito para o grupo de maus leitores. Esse resultado significa que este grupo utiliza o hemisfério direito como uma forma compensatória na área visual das palavras (BUCHWEITZ et al., 2009).

#### 4.4.3 Regressão Dupla

Após a realização da regressão dupla, foi realizado um teste t, comparando os grupos (bons leitores *vs.* maus leitores). Foi realizada uma análise de *cluster* e os seguintes parâmetros:  $p \leq 0,005$ , mínimo de 39 voxels por *cluster*, sendo que os voxels podem ser conectados pelas faces ou arestas ou cantos. Nesta análise a única estratégia que apresentou resultados significativos com os parâmetros de análise acima indicados para todas as sete redes analisadas foi a estratégia E1.

Figura 36 – Resultado da regressão dupla realizada na rede DMN.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 14. Fonte: A autora (2016).

Tabela 14 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede DMN e apresentados na Figura 36.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	112	19.5	-44.5	33.5
2	Tradicional sem censura	47	13.5	-65.5	33.5

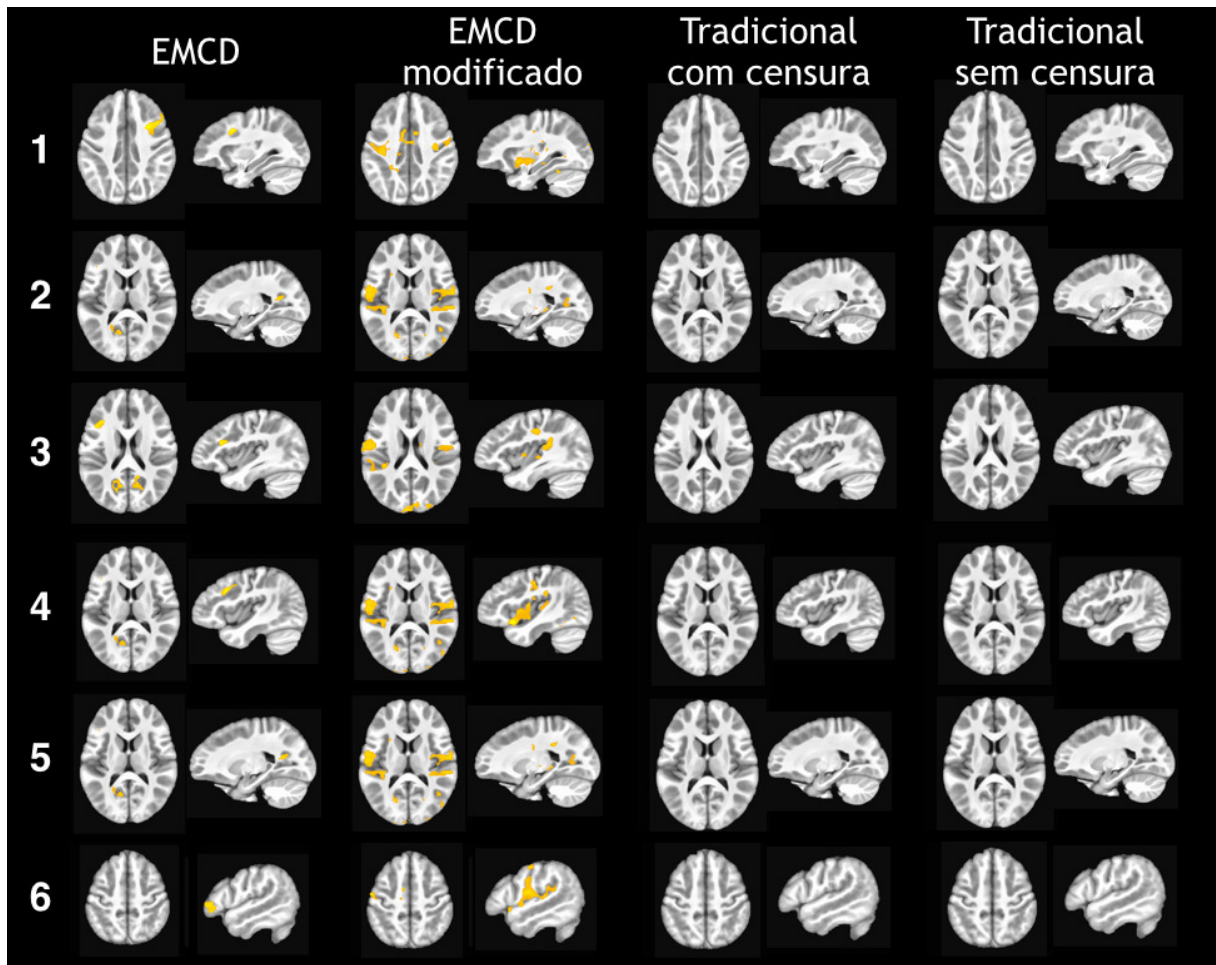
Tabela 15 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede frontoparietal esquerda e apresentados na Figura 37.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	145	28.5	12.5	36.5
2	EMCD	89	-19.5	-56.5	15.5
3	EMCD	63	-34.5	21.5	21.5
4	EMCD modificado	2647	37.5	15.5	-11.5
5	EMCD modificado	129	-4.5	-92.5	24.5
6	EMCD modificado	44	-49.5	-11.5	48.5

Tabela 16 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede DMN frontal e apresentados na Figura 38.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	68	-25.5	-26.5	54.5
2	Tradicional com censura	259	-10.5	51.5	18.5
3	Tradicional com censura	63	-37.5	30.5	0.5
4	Tradicional com censura	48	-34.5	-44.5	21.5
5	Tradicional com censura	46	-55.5	-20.5	3.5
6	Tradicional sem censura	69	34.5	-53.5	48.5

Figura 37 – Resultado da regressão dupla realizada na rede frontoparietal esquerda.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 15. Fonte: A autora (2016).

Tabela 17 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede auditiva/executiva e apresentados na Figura 39.

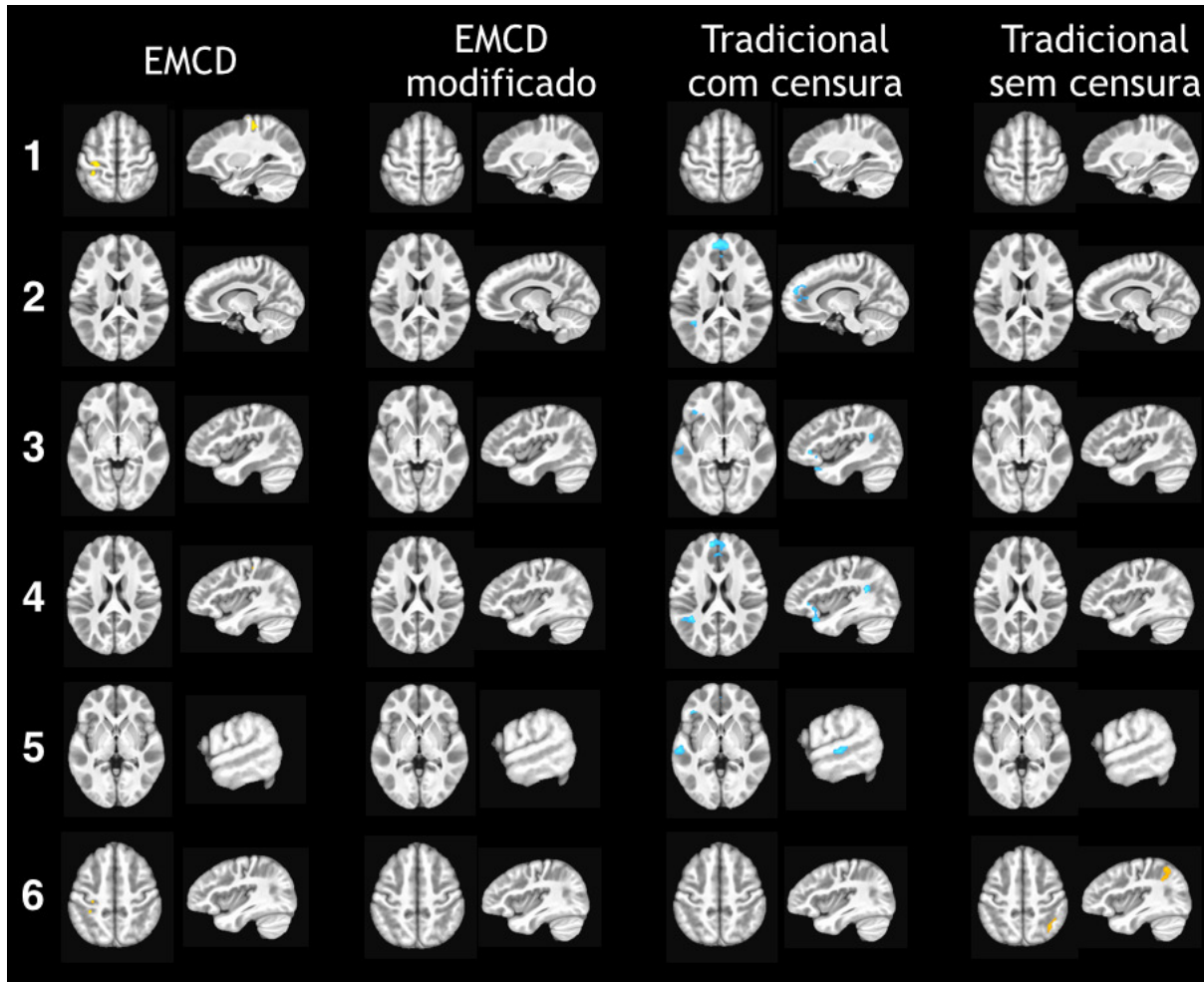
Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	206	-37.5	-29.5	27.5
2	EMCD	161	22.5	0.5	15.5
3	Tradicional sem censura	64	37.5	48.5	24.5

Tabela 18 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede medial temporal e apresentados na Figura 40.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	85	-25.5	15.5	-11.5
2	EMCD	63	-19.5	60.5	0.5
3	EMCD	63	13.5	30.5	24.5



Figura 38 – Resultado da regressão dupla realizada na rede DMN frontal.

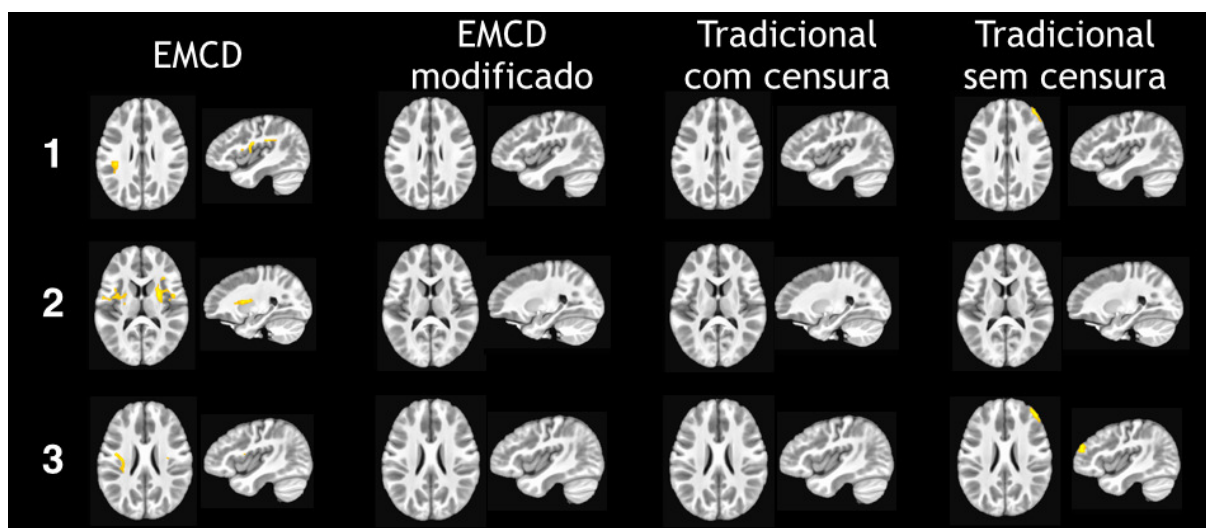


Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 16. Fonte: A autora (2016).

Tabela 19 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede sensorial e apresentados na Figura 41.

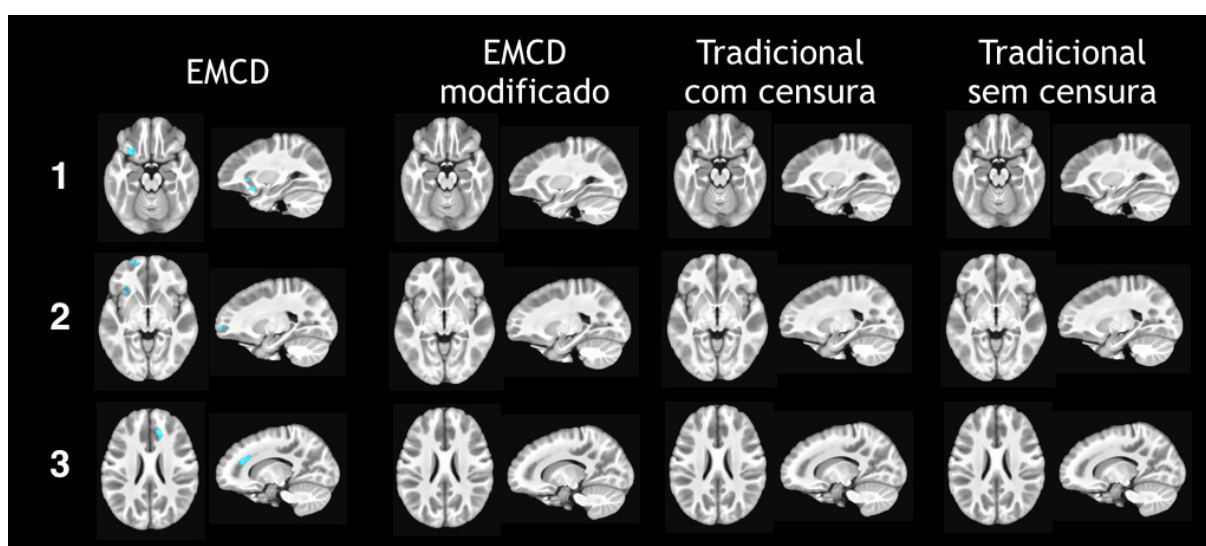
Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	516	19.5	48.5	-2.5
2	EMCD	97	-46.5	15.5	-11.5
3	EMCD	78	22.5	-77.5	45.5
4	EMCD	74	-10.5	-38.5	-8.5
5	EMCD modificado	114	4.5	42.5	18.5
6	EMCD modificado	71	10.5	45.5	42.5
7	EMCD modificado	48	-19.5	-47.5	9.5
8	Tradicional com censura	210	-7.5	-26.5	45.5
9	Tradicional sem censura	57	22.5	30.5	-5.5

Figura 39 – Resultado da regressão dupla realizada na rede auditiva/executiva.



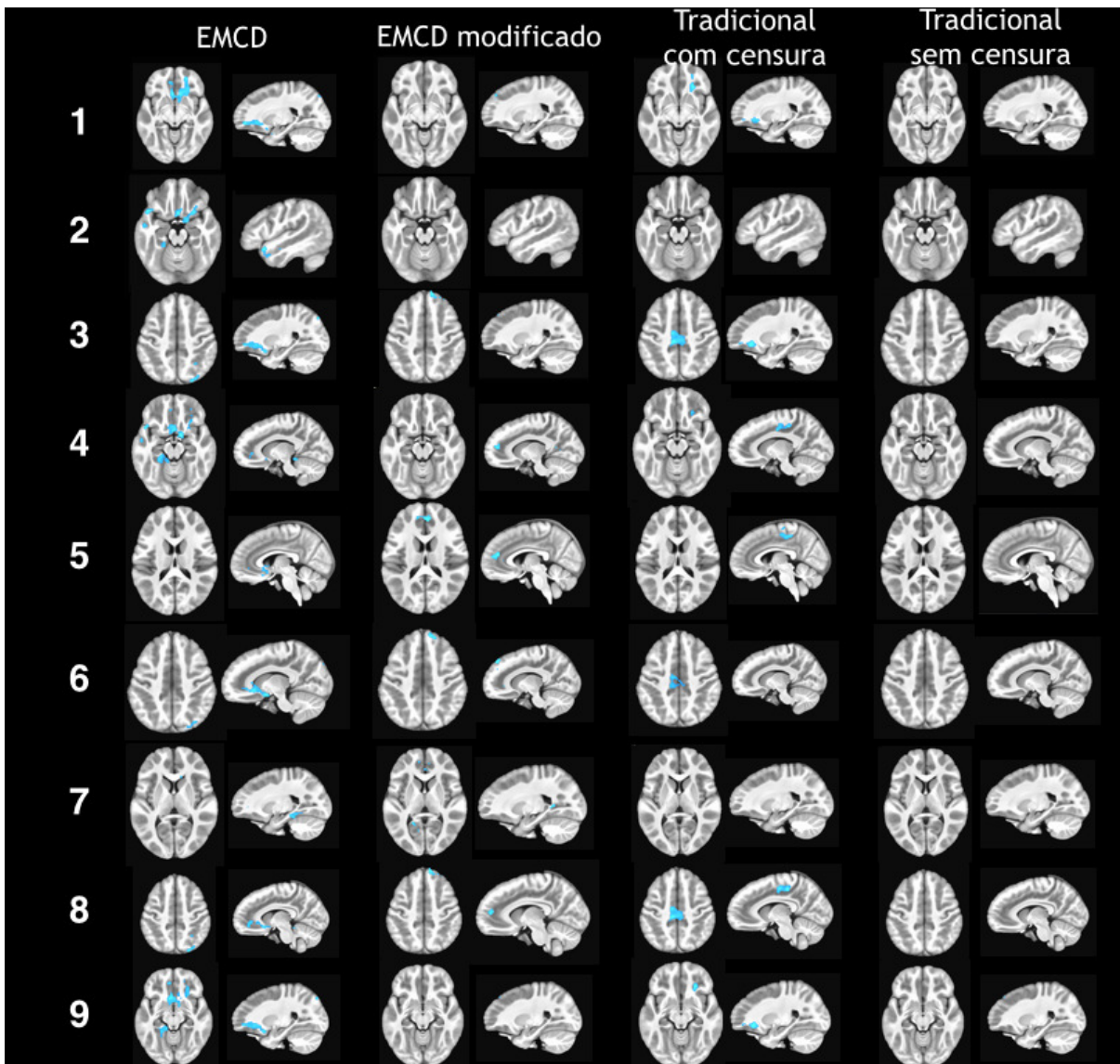
Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 17. Fonte: A autora (2016).

Figura 40 – Resultado da regressão dupla realizada na rede medial temporal.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 18. Fonte: A autora (2016).

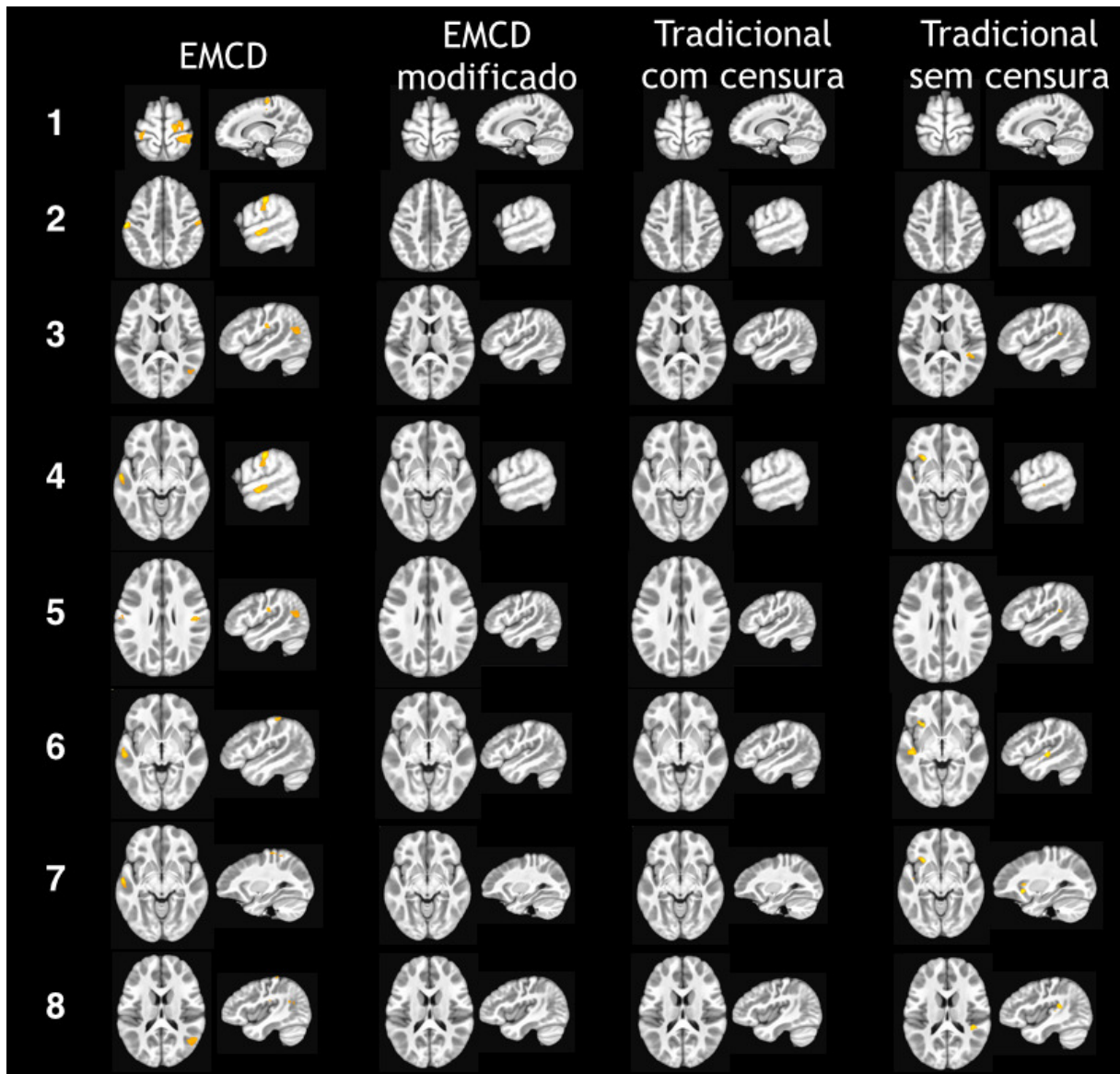
Figura 41 – Resultado da regressão dupla realizada na rede sensorial.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 19. Fonte: A autora (2016).



Figura 42 – Resultado da regressão dupla realizada na rede da ínsula esquerda.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 20. Fonte: A autora (2016).

Tabela 20 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de regressão dupla na rede da ínsula esquerda e apresentados na Figura 42.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	195	13.5	-20.5	63.5
2	EMCD	190	-55.5	-20.5	42.5
3	EMCD	84	43.5	-59.5	15.5
4	EMCD	64	-55.5	-11.5	-2.5
5	EMCD	64	43.5	-17.5	27.5
6	Tradicional sem censura	60	-43.5	-20.5	0.5
7	Tradicional sem censura	41	-25.5	18.5	-2.5
8	Tradicional sem censura	39	37.5	-35.5	18.5

Para o estudo da dislexia e da discalculia, é de interesse analisar as regiões cerebrais responsáveis pelas atividades de linguagem, cognição, memória e de operações matemáticas. Há vários estudos que também relacionam a dislexia com a rede auditiva, tanto a primária quanto a secundária. Entre eles, podemos citar o estudo de Bart Boets (BOETS et al., 2007), que nos diz que problemas fonológicos podem resultar de um déficit mais fundamental nos mecanismos perceptuais básicos responsáveis pelo processamento da informação auditiva. Neste estudo Boets cita dois caminhos que implicam no processamento do estímulo auditivo, percepção da fala, informação linguística e alto nível fonológico. O primeiro caminho, o *auditory-to-meaning*, conecta funcionalmente as áreas giro temporal superior dorsal bilateral (STG), sulco temporal superior anterior esquerdo (STS, do inglês *Superior Temporal Sulcus*) e o giro temporal médio (MTG, do inglês *Middle Temporal Gyrus*). Essas regiões estão envolvidas na análise de características físicas da fala e no alto nível de processamento linguístico. Esse caminho foi encontrado utilizando o método EMCD e o pré-processamento tradicional sem a etapa de *censoring* combinadas com a análise de regressão dupla na região da ínsula esquerda, como mostram as linhas 4 e 6 da Figura 42. Podemos notar que houve diferença no ponto focal da ativação, sendo que o resultado do EMCD englobou mais a área MTG e o resultado sem *censoring* a área STG. Este resultado pode significar que os bons leitores utilizam mais o caminho *auditory-to-meaning* quando comparado com os maus leitores.

O segundo caminho proposto por Boets é o *auditory-to-motor*, que conecta funcionalmente as áreas do cortex temporal posterior ao parietal inferior, englobando o giro angular e o giro supra-marginal, e as regiões frontais inferiores. Essas regiões estão envolvidas nos segmentos sub-lexicais da fala, tais como fonemas e sílabas. Novamente, os bons leitores apresentaram maior ativação, comparado aos maus leitores, utilizando a estratégia sem *censoring* com a análise de regressão dupla na região da ínsula esquerda, como mostra a linha 6 da Figura 38.

Analisando o resultado da Figura 36, as estratégias EMCD e tradicional com *censoring* foram as únicas que apresentaram resultados significativos com os parâmetros de

análise utilizados na regressão dupla. Este resultado mostra divergência entre as duas estratégias. Enquanto o EMCD mostra uma maior ativação nos bons leitores na região anterior do precúneo direito, o método com *censoring* apresenta maior ativação para os maus leitores na região posterior do precúneo direito. O precúneo é uma das regiões responsáveis pela memória de tarefas. Essa ativação encontrada vai de encontro ao estudo de Amanda Utevsky (UTEVSKY; SMITH; HUETTEL, 2014) que demonstra que o precúneo desempenha um papel importante no núcleo da DMN.

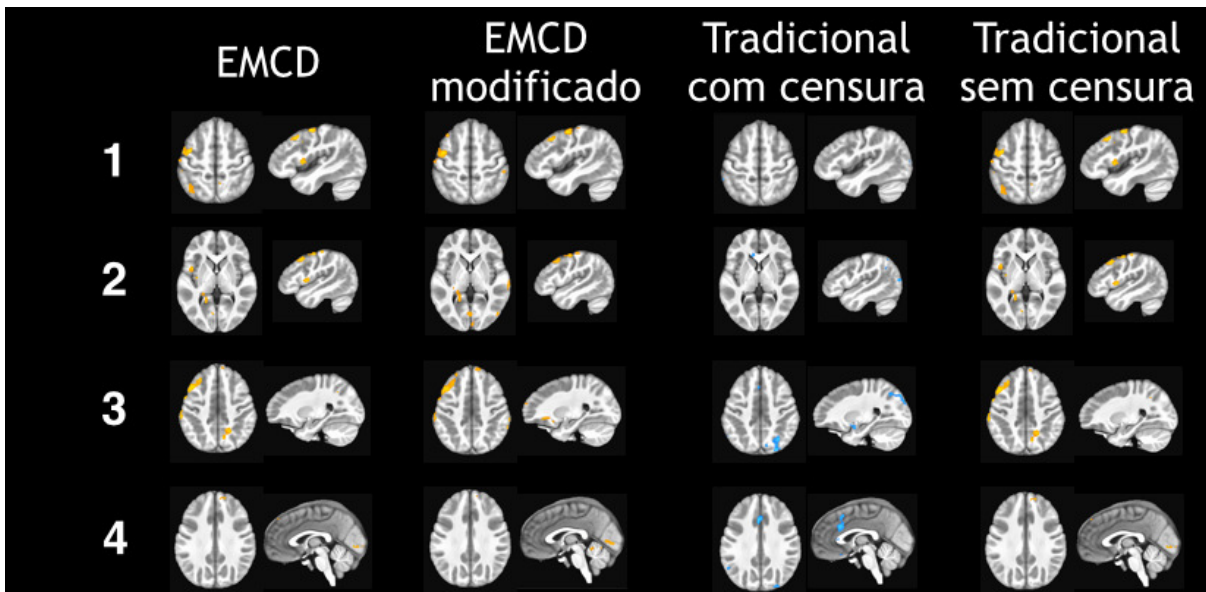
Os métodos EMCD e EMCD modificado possuem resultados muito próximos e complementares entre si, quando aplicadas a análise de regressão dupla na rede frontoparietal esquerda (Figura 38). É interessante ressaltar a ativação no giro frontal inferior esquerdo (LIFG) encontrada com o EMCD, área responsável pelo processamento da linguagem. O maior *cluster* obtido com o método EMCD modificado abrange os hemisférios direito e esquerdo, mostrando que os bons leitores utilizam mais essas áreas do que os maus leitores.

As estratégias EMCD e sem *censoring* apresentaram maior ativação utilizando como mapa espacial a rede fDMN nos bons leitores em regiões de representação semântica e de memória de trabalho, sendo elas o giro pré-central esquerdo e a área de Brodmann 40. Já a estratégia com *censoring* mostrou mais ativação nos maus leitores nas áreas de processamento da linguagem, operações matemáticas e área de Wernicke. Estes resultados mostram que os maus leitores recrutam mais essas áreas do que os bons leitores.

#### 4.4.4 Homogeneidade Regional

A análise de homogeneidade regional foi calculada utilizando três vizinhanças (7, 19 e 27 vizinhos) e ao final, foi calculado o teste t comparando os dois grupos de leitores para cada uma das vizinhanças. Foi realizada uma análise de *cluster* e os seguintes parâmetros:  $p \leq 0,005$ , mínimo de 39 voxels por *cluster*, sendo que os voxels podem ser conectados pelas faces ou arestas ou cantos. O único resultado significativo desta análise foi com 27 vizinhanças e pode ser visto na Figura 43. A Tabela 21 mostra as coordenadas focais de cada ativação da Figura 43.

Figura 43 – Resultado da análise de homogeneidade regional com 27 vizinhos.



Os cortes apresentados mostram a comparação entre as quatro estratégias utilizadas de pré-processamento. Cada conjunto de uma imagem axial e uma sagital mostram um dos *clusters* encontrados em cada estratégia. As colunas apresentam os resultados para cada uma das estratégias utilizadas. Para cada linha, os cortes em cada estratégia foram gerados na mesma coordenada e esta é a coordenada do ponto focal de ativação apresentada na Tabela 21. Fonte: A autora (2016)..

Tabela 21 – Coordenadas focais dos *clusters* encontrados na análise de homogeneidade regional com 27 vizinhos e apresentados na Figura 43.

Número da Linha	Estratégia	Voxels	x	y	z
1	EMCD	125	-52.5	0.5	42.5
	EMCD modificado	309	-34.5	18.5	45.5
	Tradicional sem censura	93	-40.5	-5.5	51.5
2	EMCD	42	-43.5	6.5	6.5
	Tradicional sem censura	42	-43.5	6.5	6.5
3	EMCD	49	16.5	+50.5	42.5
	Tradicional com censura	140	22.5	-77.5	42.5
4	Tradicional com censura	103	-1.5	21.5	30.5

A análise de homogeneidade regional foi a única nos quais os resultados ficaram praticamente idênticos, comparando as estratégias EMCD, EMCD modificado e tradicional sem censura. As ativações encontradas correspondem as áreas de interesse no estudo de dislexia e discalculia. Porém, a estratégia EMCD apresentou em quase todos os casos um menor número de voxels nos *clusters* encontrados.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram utilizados algoritmos empíricos de decomposição visando a redução do ruído presente nos dados de ressonância magnética funcional em estado de repouso. Os algoritmos escolhidos foram o de Decomposição em Modos Empíricos e o de Decomposição Empírica da Curva Média, sendo este último um método derivado do primeiro. Como visto na seção de Resultados, o algoritmo EMD não satisfez as nossas expectativas, apresentando um comportamento bem diferente quando comparamos os testes realizados com dados simulados do sinal BOLD com sinais reais de pacientes. A partir deste resultado, buscou-se um outro algoritmo para atender ao objetivo do trabalho: a redução do ruído dos dados de ressonância magnética funcional em estado de repouso. O algoritmo escolhido foi o EMCD pois, sendo um algoritmo derivado do EMD, também é aplicado a sinais não-estacionários e não-lineares. Esta escolha também foi baseada no artigo de Deng et. al ([DENG et al., 2013](#)), que foi quem propôs o método e aplicou em dados de fMRI.

Foi proposta uma alteração no algoritmo EMCD. A proposta de alteração se deu na etapa de otimização dos envelopes superior e inferior, no qual calculam-se máximos e mínimos intermediários entre dois pontos de máximos locais ou de mínimos locais. Foi verificado nesta etapa, chamada de *local scale control*, que em alguns casos os máximos calculados tinham valores menores que os mínimos locais e que os mínimos calculados tinham valores maiores que os máximos locais. Foi proposta então, uma alteração que garantisse que não haveriam máximos menores de mínimos locais e nem mínimos maiores que máximos locais. Com esta modificação, esperava-se que os envelopes se ajustassem melhor e, com isso, a curva média ficaria mais parecida com uma resposta BOLD.

Durante as análises estatísticas, é observada uma grande diferença nos resultados quando comparadas as estratégias de pré-processamento que diferem apenas na etapa de *censoring* e na utilização ou não do filtro passa-banda. As diferenças encontradas merecem mais estudo e mais análise, pois são diferenças em regiões importantes do estudo em crianças com dislexia e discalculia e são possíveis de serem encontradas em outros estudos envolvendo outras amostras.

O objetivo geral do trabalho foi alcançado. Tanto o método EMCD quando o EMCD com alterações mostraram resultados positivos e pertinentes ao grupo de sujeitos do estudo. Com os resultados obtidos, podemos perceber que todas as quatro estratégias quando comparadas, apresentaram resultados diferentes, sendo complementares entre si ou não. Contudo, não podemos afirmar qual estratégia utilizada é a melhor. Mesmo assim, recomenda-se a utilização do método de EMCD, até a realização de uma análise para

quantificar as estratégias de pré-processamento.

## 5.1 TRABALHOS FUTUROS

1. Investigar o motivo pelo qual o método EMD não apresentou bons resultados na redução de ruído.
2. Avaliar quantitativamente as estratégias de pré-processamento e, se possível, escolher uma para ser adotada nos demais estudos do Grupo de Neuroimagem.
3. Inserir a etapa de *censoring* na regressão múltipla utilizando as curvas médias de cada um dos voxels e analisar se os resultados são melhores.
4. Otimizar o algoritmo EMCD, que hoje incrementa entre 30 minutos à 1 hora o tempo de pré-processamento dos dados.

# Referências

- ASSOCIATION, I. D. *Definition of Dyslexia*. [S.l.], 2016. Disponível em: <<http://eida.org/definition-of-dyslexia/>>. Acesso em: 01.02.2016. 54
- AURICH, N. K. et al. Evaluating the reliability of different preprocessing steps to estimate graph theoretical measures in resting state fmri data. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. 39
- BELL, A. J.; SEJNOWSKI, T. J. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural computation*, MIT Press, v. 7, n. 6, p. 1129–1159, 1995. 51
- BIRN, R. M. et al. The respiration response function: the temporal dynamics of fmri signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage*, Elsevier, v. 40, n. 2, p. 644–654, 2008. 29
- BISWAL, B. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, Wiley Online Library, v. 34, n. 4, p. 537–541, 1995. 34
- BISWAL, B. B. et al. Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 107, n. 10, p. 4734–4739, 2010. 52
- BLAU, V. et al. Deviant processing of letters and speech sounds as proximate cause of reading failure: a functional magnetic resonance imaging study of dyslexic children. *Brain*, Oxford Univ Press, v. 133, n. 3, p. 868–879, 2010. 60
- BOETS, B. et al. Auditory processing, speech perception and phonological ability in pre-school children at high-risk for dyslexia: A longitudinal study of the auditory temporal processing theory. *Neuropsychologia*, Elsevier, v. 45, n. 8, p. 1608–1620, 2007. 88
- BUCHWEITZ, A. *Conecta: o desafio da dislexia*. 2016. Disponível em: <<http://http://cienciaparaeducacao.org/blog/2016/02/23/conecta-o-desafio-da-dislexia>>. Acesso em: 23.02.2016. 80, 81
- BUCHWEITZ, A. et al. Brain activation for reading and listening comprehension: An fmri study of modality effects and individual differences in language comprehension. *Psychology & neuroscience*, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 111, 2009. 81
- BULLMORE, E. et al. Wavelets and statistical analysis of functional magnetic resonance images of the human brain. *Statistical methods in medical research*, SAGE Publications, v. 12, n. 5, p. 375–399, 2003. 28
- CALHOUN, V. D.; KIEHL, K. A.; PEARLSON, G. D. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ica at rest and during cognitive tasks. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 29, n. 7, p. 828–838, 2008. 52



- CHANG, C.; CUNNINGHAM, J. P.; GLOVER, G. H. Influence of heart rate on the bold signal: the cardiac response function. *Neuroimage*, Elsevier, v. 44, n. 3, p. 857–869, 2009. 29
- CHANG, C.; GLOVER, G. H. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage*, Elsevier, v. 47, n. 4, p. 1448–1459, 2009. 29
- CHANG, C.-P. et al. Using empirical mode decomposition for iris recognition. *Computer Standards & Interfaces*, Elsevier, v. 31, n. 4, p. 729–739, 2009. 29
- CHERRY, E. C. Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *The Journal of the acoustical society of America*, Acoustical Society of America, v. 25, n. 5, p. 975–979, 1953. 51
- COLE, D. M.; SMITH, S. M.; BECKMANN, C. F. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fmri data. *Frontiers in systems neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 4, 2010. 49
- COMON, P. Independent component analysis, a new concept? *Signal processing*, Elsevier, v. 36, n. 3, p. 287–314, 1994. 28
- COSTA, A. et al. *Ambulatório de Aprendizagem do Projeto ACERTA (Avaliação de Crianças Em Risco de Transtorno de Aprendizagem): métodos e resultados em dois anos*. 1ª edição. ed. [S.l.]: ARTMED, 2016. 57
- COX, R. Outlier detection in fmri time series. *Procedures International Society for Magnetic Resonance*, v. 10, p. 1, 2002. 37
- COX, R. *align\_epi\_anat.py*. 2004. Disponível em: <[http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program\\_help/align\\_epi\\_anat.py.html](http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/align_epi_anat.py.html)>. 39
- COX, R. *Welcome to the AFNINIFTI Server*. 2005. Disponível em: <<http://afni.nimh.nih.gov>>. 58
- COX, R. W.; JESMANOWICZ, A. et al. Real-time 3d image registration for functional mri. *Magnetic resonance in medicine*, Citeseer, v. 42, n. 6, p. 1014–1018, 1999. 35
- DAMOISEAUX, J. S.; GREICIUS, M. D. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, Springer, v. 213, n. 6, p. 525–533, 2009. 52
- DENG, F. et al. Fmri signal analysis using empirical mean curve decomposition. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 60, n. 1, p. 42–54, 2013. 45, 57, 91
- DIJK, K. R. V.; SABUNCU, M. R.; BUCKNER, R. L. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity mri. *Neuroimage*, Elsevier, v. 59, n. 1, p. 431–438, 2012. 29
- DOSENBACH, N. U. et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 104, n. 26, p. 11073–11078, 2007. 49



- EDELSTEIN, W. et al. The intrinsic signal-to-noise ratio in nmr imaging. *Magnetic Resonance in medicine*, Wiley Online Library, v. 3, n. 4, p. 604–618, 1986. 35
- FERREIRA, L. E. S. et al. Application of the empirical mode decomposition method to ground-roll noise attenuation in seismic data. *Revista Brasileira de Geofísica*, v. 31, n. 4, p. 619–630, 2013. 29
- FILIPPINI, N. et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the apoe- $\epsilon$ 4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 106, n. 17, p. 7209–7214, 2009. 52
- FINGELKURTS, A. A.; FINGELKURTS, A. A.; KÄHKÖNEN, S. Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 28, n. 8, p. 827–836, 2005. 34
- FISHER, R. A. Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples from an indefinitely large population. *Biometrika*, JSTOR, p. 507–521, 1915. 50
- FOX, M. D.; RAICHLE, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 9, p. 700–711, 2007. 34
- FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Acad Sciences, v. 102, n. 27, p. 9673–9678, 2005. 27
- FRANCO, A. R. et al. Impact of analysis methods on the reproducibility and reliability of resting-state networks. *Brain connectivity*, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, v. 3, n. 4, p. 363–374, 2013. 52
- FRANSSON, P.; MARRELEC, G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, Elsevier, v. 42, n. 3, p. 1178–1184, 2008. 49
- FRISTON, K. J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 2, n. 4, p. 189–210, 1994. 28
- GARCÍA, J. N.; RODRIGUES, J. H. *Manual de dificuldades de aprendizagem: linguagem, leitura, escrita e matemática*. [S.l.: s.n.], 1998. 54
- GLOVER, G. H. Deconvolution of impulse response in event-related bold fmri 1. *Neuroimage*, Elsevier, v. 9, n. 4, p. 416–429, 1999. 27, 34
- GLOVER, G. H.; LI, T.-Q.; RESS, D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fmri: Retroicor. *Magnetic resonance in medicine*, Wiley Online Library, v. 44, n. 1, p. 162–167, 2000. 29
- GREICIUS, M. D. et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 100, n. 1, p. 253–258, 2003. 34
- GREVE, D. N. et al. A survey of the sources of noise in fmri. *Psychometrika*, Springer, v. 78, n. 3, p. 396–416, 2013. 27, 35

- GRIFFANTI, L. et al. Effective artifact removal in resting state fmri data improves detection of dmn functional connectivity alteration in alzheimer's disease. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. 28
- HAMMILL, D. D. et al. A new definition of learning disabilities. *Learning Disability Quarterly*, SAGE Publications, v. 11, n. 3, p. 217–223, 1988. 54
- HAYKIN, S.; CHEN, Z. The cocktail party problem. *Neural computation*, MIT Press, v. 17, n. 9, p. 1875–1902, 2005. 51
- HEUVEL, M. P. van den et al. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 30, n. 10, p. 3127–3141, 2009. 52
- HUANG, N. E. et al. The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. In: THE ROYAL SOCIETY. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. [S.l.], 1998. v. 454, p. 903–995. 29, 41, 42, 58
- HUANG, N. E. et al. Applications of hilbert–huang transform to non-stationary financial time series analysis. *Applied stochastic models in business and industry*, Wiley Online Library, v. 19, n. 3, p. 245–268, 2003. 29
- HUETTEL, S. A.; SONG, A. W.; MCCARTHY, G. *Functional magnetic resonance imaging*. [S.l.]: Sinauer Associates Sunderland, 2004. 27, 35, 36, 38, 51
- JAN, G. L. et al. Multivariate predictive model for dyslexia diagnosis. *Annals of dyslexia*, Springer, v. 61, n. 1, p. 1–20, 2011. 54
- KENDALL, M. G.; SMITH, B. B. The problem of m rankings. *The annals of mathematical statistics*, JSTOR, v. 10, n. 3, p. 275–287, 1939. 52
- LOGOTHETIS, N. K. The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 357, n. 1424, p. 1003–1037, 2002. 27
- LOWE, M.; MOCK, B.; SORENSON, J. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*, Elsevier, v. 7, n. 2, p. 119–132, 1998. 34
- LOWE, M. J. et al. Correlations in low-frequency bold fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage*, Elsevier, v. 12, n. 5, p. 582–587, 2000. 34
- LUO, H.; PUTHUSSERYPADY, S. et al. fmri data analysis with nonstationary noise models: a bayesian approach. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING BME*, IEEE INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONICS, v. 54, n. 9, p. 1621, 2007. 28
- MACEFIELD, V. G. Developments in autonomic research: a review of the latest literature. *Clinical autonomic research*, Springer, v. 19, n. 3, p. 133–136, 2009. 28
- MATHWORKS. *MathWorks*. 1994. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/>>. 58

- MATTHEWS, P. M.; HONEY, G. D.; BULLMORE, E. T. Applications of fmri in translational medicine and clinical practice. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 7, n. 9, p. 732–744, 2006. 33
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 3, n. 1, p. 117–29, 2009. 34
- MCCANDLISS, B. D.; COHEN, L.; DEHAENE, S. The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends in cognitive sciences*, Elsevier, v. 7, n. 7, p. 293–299, 2003. 79
- MCGONIGLE, J.; MIRMEHDI, M.; MALIZIA, A. L. Empirical mode decomposition in data-driven fmri analysis. In: IEEE. *Brain Decoding: Pattern Recognition Challenges in Neuroimaging (WBD), 2010 First Workshop on*. [S.l.], 2010. p. 25–28. 29
- MCKEOWN, M. J.; SAAB, R.; ABU-GHARBIEH, R. A combined independent component analysis (ica)/empirical mode decomposition (emd) method to infer corticomuscular coupling. In: IEEE. *Neural Engineering, 2005. Conference Proceedings. 2nd International IEEE EMBS Conference on*. [S.l.], 2005. p. 679–682. 29
- MURPHY, K.; BIRN, R. M.; BANDETTINI, P. A. Resting-state fmri confounds and cleanup. *Neuroimage*, Elsevier, v. 80, p. 349–359, 2013. 28
- MURPHY, K. et al. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage*, Elsevier, v. 44, n. 3, p. 893–905, 2009. 79
- NORRIS, D. G. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *Journal of magnetic resonance imaging*, Wiley Online Library, v. 23, n. 6, p. 794–807, 2006. 27, 34
- NUNES, J. C. et al. Image analysis by bidimensional empirical mode decomposition. *Image and vision computing*, Elsevier, v. 21, n. 12, p. 1019–1026, 2003. 45
- OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 87, n. 24, p. 9868–9872, 1990. 33
- OXFORD. *FMRIB Software Library*. 2004. Disponível em: <<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>>. 58
- PACHORI, R. B. Discrimination between ictal and seizure-free eeg signals using empirical mode decomposition. *Research Letters in Signal Processing*, Hindawi Publishing Corp., v. 2008, p. 14, 2008. 29
- QUAGLINO, V. et al. Differences in effective connectivity between dyslexic children and normal readers during a pseudoword reading task: an fmri study. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 38, n. 2, p. 73–82, 2008. 60
- RILLING, G. et al. Bivariate empirical mode decomposition. *Signal Processing Letters, IEEE*, IEEE, v. 14, n. 12, p. 936–939, 2007. 45
- SAAD, Z. S. et al. A new method for improving functional-to-structural mri alignment using local pearson correlation. *Neuroimage*, Elsevier, v. 44, n. 3, p. 839–848, 2009. 39

- SIMON, G. *Multiple Regression Basics*. 2003. Disponível em: <<http://http://people.stern.nyu.edu/wgreene/Statistics/MultipleRegressionBasicsCollection.pdf>>. 39
- SMITH, A. M. et al. Investigation of low frequency drift in fmri signal. *Neuroimage*, Elsevier, v. 9, n. 5, p. 526–533, 1999. 35
- STUDENT. The probable error of a mean. *Biometrika*, JSTOR, p. 1–25, 1908. 53
- TANAKA, T.; MANDIC, D. P. Complex empirical mode decomposition. *Signal Processing Letters, IEEE*, IEEE, v. 14, n. 2, p. 101–104, 2007. 45
- TEMPLE, E. et al. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: evidence from functional mri. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 100, n. 5, p. 2860–2865, 2003. 60
- UTEVSKY, A. V.; SMITH, D. V.; HUETTEL, S. A. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 34, n. 3, p. 932–940, 2014. 89
- WU, Z.; HUANG, N. E. Ensemble empirical mode decomposition: a noise-assisted data analysis method. *Advances in adaptive data analysis*, World Scientific, v. 1, n. 01, p. 1–41, 2009. 45
- ZANG, Y. et al. Regional homogeneity approach to fmri data analysis. *Neuroimage*, Elsevier, v. 22, n. 1, p. 394–400, 2004. 53

# Anexos

# ANEXO A

Trabalho submetido ao *Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica 2016*

# APPLYING EMPIRICAL DECOMPOSITION METHODS TO REDUCE NOISE IN FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING DATA

Nathalia Bianchini Esper<sup>1,2</sup>, Dênis Fernandes<sup>1</sup> and Alexandre Rosa Franco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> PUCRS, School of Engineering, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> PUCRS, Brain Institute of Rio Grande do Sul (BraIns), Porto Alegre, Brazil

e-mail: alexandre.franco@pucrs.br

**Abstract:** Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that is able to detect changes in the blood flow within the brain that follows neural activity. This permits us to study how the human brain functions when we are performing specific tasks. However, a major problem is that this technique is subject to elevated noise levels, from which they can be generated from various different sources. In this paper, we present two empirical decomposition methods as preprocessing steps intended to reduce the level of noise in fMRI data, the Empirical Mode Decomposition (EMD) and the Empirical Mean Curve Decomposition (EMCD). Using simulations, the two empirical methods are evaluated and compared to not performing the proposed preprocessing steps. EMD and EMCD did not show any clear advantage in reducing the estimation error in fMRI data compared to not using the proposed methods in the preprocessing steps.

**Keywords:** fMRI, preprocessing, empirical mode decomposition, empirical mean curve decomposition

## Introduction

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that is used to indirectly measure neuronal activity in the human brain [1], with relatively good spatial and temporal resolution. It is one of the most widely used technique to study how the brain functions during cognitive tasks. A major concern of fMRI is that it is very sensitive to noise, in which can originate from many different sources [2][3]: (1) intrinsic thermal noise caused by the subject and the scanner electronics; (2) system noise associated with imperfections in the scanner hardware; (3) artifacts resulting from head motion, breathing, heart beating and other physiological processes from the subject; (4) variability in neuronal activity associated with non-task related brain processes; and (5) changes in behavioral performance and cognitive strategy. The noise within these data implies that more robust preprocessing techniques are necessary, and in extreme cases, causes the loss of data (i.e. discarding these data and having to perform the exam again).

In the literature, a variety of data-driven or model-driven preprocessing methods have been developed to reduce the noise of fMRI data. One simple method is

the use of nuisance regressors within a multiple regression analysis [4][5]. In this approach, not only regressors which are related to the tasks, but also nuisance regressors describing likely sources of noise are included in the linear regression model. However, denoising with nuisance regressors depends on the chosen regressors to be utilized within the general linear model (GLM) to improve the signal-to-noise ratio (SNR) of these data [6].

In order to reduce the artifacts in these data, we propose the use of empirical decomposition methods during the fMRI preprocessing steps. The chosen methods are Empirical Mode Decomposition (EMD), presented by Huang et. al. [7] and Empirical Mean Curve Decomposition (EMCD), proposed by Deng et. al. [8]. These methods were developed to work with non-linear and non-stationary signals, whereas fMRI data is known to have these properties.

## Materials and methods

There are few methods for processing non-linear and non-stationary signals. Empirical decomposition methods have been developed to work with signals that contain these properties. Here, we show the use of two empirical decomposition methods as a preprocessing step in a simulated task-based fMRI signal before performing a GLM. The proposed methods present advantages, since they are direct and adaptive, where the decomposition is derived only from actual data.

**Empirical Mode Decomposition** – The base of this method is to empirically identify the intrinsic oscillatory modes by the characteristic time scales in the data and then decompose this data accordingly. EMD can be applied to any kind of time series, where it decomposes the signal in a finite number of Intrinsic Mode Functions (IMF). Each of these functions represent one intrinsic oscillatory mode of the original signal [7]. The IMF are symmetric functions with mean equal to zero and with the same number of zero crossings and minima and maxima. A systematic way to extract the intrinsic functions is called sifting process and is described in Algorithm 1, where  $x(t)$  is the time series to be decomposed.

**Algorithm 1** Empirical Mode Decomposition

---

 set  $r(t) = x(t)$ 
**repeat**  set  $h(t) = r(t)$ **repeat**  calculate the mean envelope  $m(t)$  of  $h(t)$    $h(t) = h(t) - m(t)$ **until**  $h(t)$  is an IMF   $c(t) = h(t)$    $r(t) = r(t) - c(t)$ **until** the residue  $r(t)$  becomes less than a predefined threshold or becomes a monotonic function from which no more IMFs can be extracted.

---

**Empirical Mean Curve Decomposition** – EMCD is an EMD-based algorithm that extracts first the low-frequency mean curves of the signal, instead of high-frequency IMFs, as performed by EMD [8]. To calculate the superior and inferior envelopes, one more step is included in this algorithm, defined as local scale control. This step aims to deal with cases in which two extreme points (i.e. two maxima) are far apart in time, causing problems in interpolating and recovering the superior and inferior envelopes [8]. Given a signal  $x(t)$ , EMCD is described in Algorithm 2. An empirical waveform is defined by [8] as a time series of alternating maxima and minima.

**Algorithm 2** Empirical Mean Curve Decomposition

---

 set  $r(t) = x(t)$ 
**repeat**  set  $h(t) = r(t)$ **repeat**  calculate the mean envelope  $m(t)$  of  $h(t)$ **until**  $m(t)$  is a valid pure empirical waveform   $c(t) = m(t)$    $r(t) = r(t) - m(t)$ **until** the variance of  $r(t)$  is less than a predefined threshold.

---

**Simulations** – Simulated fMRI data were generated using a mixture of freeware and commercial packages, including the Analysis of Functional NeuroImages (AFNI) [9] and MATLAB (Mathworks, Inc., Sherborn, MA). We generated two types of noise models, one with spikes and another without.

Initially, 1000 different time series with 220 seconds (sampling frequency = 1Hz), simulating task-based fMRI signals were created. For each time series, 10 stimuli were simulated. The time point of each stimulus was randomly chosen based on a uniform distribution from 0 to 200. Then, we used AFNI's *3dDeconvolve* function to make the hemodynamic responses based on stimulus timing. The parameter *block* was used, in which the stimuli were simulated to have duration of 10s and amplitude of 1. No restrictions whether there was overlap between the hemodynamic responses of the stimuli was implemented. An example of a simulated time series is shown in Figure 1. At this point, we have the base hemodynamic response (BHR)

time series.

In order to evaluate the robustness of the preprocessing technique, the BHR was altered to include noise for the first set of simulations (Model I). Initially, the BHR was multiplied by 2. Next, additive noise generated from a Gaussian distribution with mean equal to zero and the variance altering from 0.1 to 20 was included. Also, a random linear trend was included. The trend was based on a Gaussian distribution with mean equal to 0 and variance equal to 0.001. Finally, a constant gain was added. The gain varied from 0 to 5 and was based on a uniform distribution.

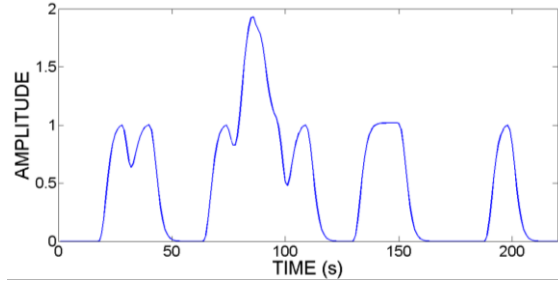


Figure 1: An example of one simulated hemodynamic response time series.

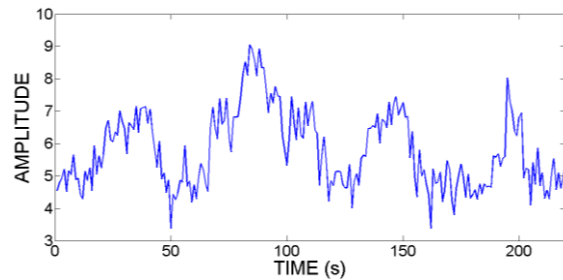


Figure 2: An example of the time series from Figure 1 with noise from Model I.

In the second simulated dataset (Model II), noise similar to Model I was added to the BHR, except that the variance of the additive noise was kept constant (=1) and random spikes were included. Each spike lasts 2 seconds. Assuming that  $x(t)$  is the signal at time  $t$ , spike is simulated as

$$x_s(t) = x(t) + 10 \quad (1)$$

and

$$x_s(t + 1) = x(t + 1) - 10 \quad (2)$$

The time  $t$ , of the spikes was randomly selected. We evaluated the proposed method with simulations with different number of spikes. An example of this dataset can be seen in Figure 3. These altered BHR (Model II) were created to simulate brisk head movements.

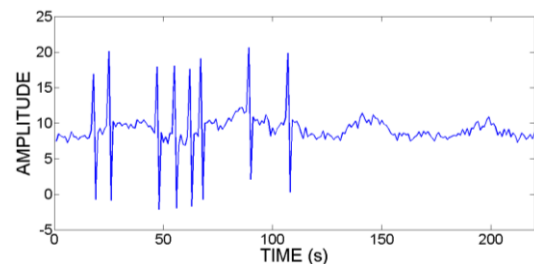


Figure 3: An example of altered time series from Figure 1 with noise and spikes from Model II.



**Data analyses** – We performed a multiple regression to analyze the use of empirical decomposition methods in the altered datasets. The regression analysis is a series of mathematical models investigating the relationship between two or more attributes. This is intended to reduce the number of system variables to a few dimensions with minimal loss of information, allowing the detection of the main patterns of similarity, association and correlation between variables. The multiple regression is calculated using the Equation 3 [2]:

$$Y = XB + E, \quad (3)$$

where  $Y$  is the observed data,  $X$  is a matrix with the regressors,  $E$  is the error term and  $B$  are the unknown coefficients and can be estimated using the Gauss method:

$$B = (X^T X)^{-1}(X^T Y). \quad (4)$$

Multiple regression returns a parameter estimate ( $B$ ) that can be used to estimate the strength of activity for each condition in each voxel. These are defined as  $\beta$ -values within the  $B$  vector.

## Results

Two models are designed and implemented to evaluate and validate the prospective preprocessing algorithms. According to our preliminary analysis, when using the EMD algorithm, subtracting the first IMF from the noisy signal has the highest correlation with the original signal when compared to using the other IMFs. Therefore, we chose to make the subtraction of the first IMF of the noisy data and use the results as a regressor in multiple regression analysis. For the EMCD algorithm, we calculated the first mean curve and used this as regressor in multiple regression.

To compare the algorithms results, we performed a simple multiple regression analysis using the BHR, a constant value of one and a linear trend as regressors  $X$  (Equation 4) in the model. The noisy data was defined as  $Y$  (Equation 4). The presented figures represent the  $\beta$ -values corresponding to the BHR regressor obtained after performing a multiple regression using EMD or EMCD as a preprocessing step. In order to compare the results, a direct multiple regression, without EMD or EMCD, on the noisy data was performed. The expected  $\beta$ -value multiplying the BHR regressor is expected to equal to 2.

**Model I** – In these dataset, the variance of the noise increased from 0.1 to 20 in each of the 1000 simulated time series. The mean and standard deviation of the  $\beta$ -value in all three methods (EMD, EMCD, no preprocessing) in each noise variance was calculated. These results are illustrated in Figure 4 and Figure 5. The green curve represent the results when using the EMD; red curve represent the EMCD method; blue curve represent no preprocessing and black curve represents

the desired  $\beta$ -value. It can be observe that both algorithms, EMD and EMCD, are very robusts to different noise levels, in comparison to no preprocessing.

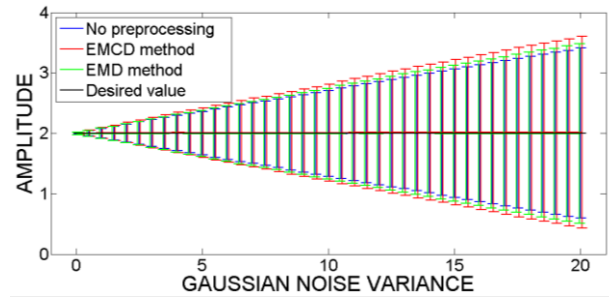


Figure 4: Multiple regression analysis results, varying the noise for the three methods (EMD, EMCD, no preprocessing) for the Model I dataset. The X-axis represents the noise variance and Y-axis represents the average amplitude for the  $\beta$ -value after performing the regression analysis. Error bars represent the standard deviation of the  $\beta$ -value.

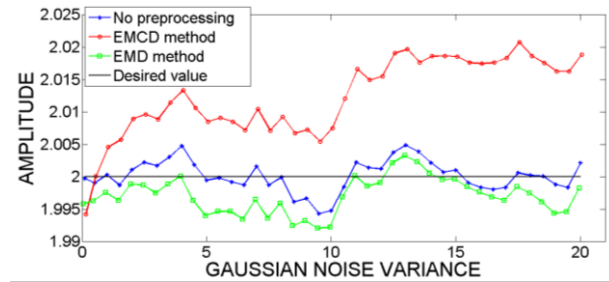


Figure 5: Similar to Figure 4, but now showing the multiple regression analysis results, without the standard deviation bars. The X-axis represents the noise variance and Y-axis represents the average amplitude of the  $\beta$  after performing a regression analysis.

**Model II** – Figure 6 and Figure 7 demonstrate the results obtained by applying the EMD and EMCD algorithms and a simple regression analysis, without any empirical method application, for the Model II dataset. Color coding of the lines is the same as the previous analysis.

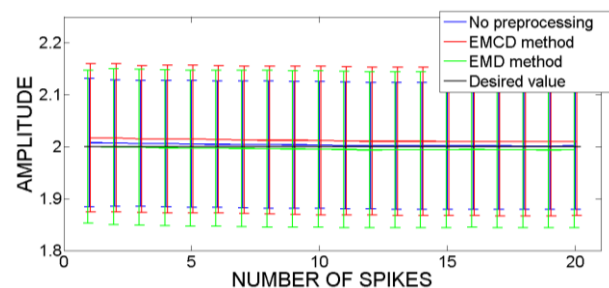


Figure 6: Multiple regression results for dataset with spikes. The X-axis represents the number of spikes and Y-axis represents the average amplitude of the  $\beta$ -value after performing the regression analysis. Error bars represent the standard deviation.

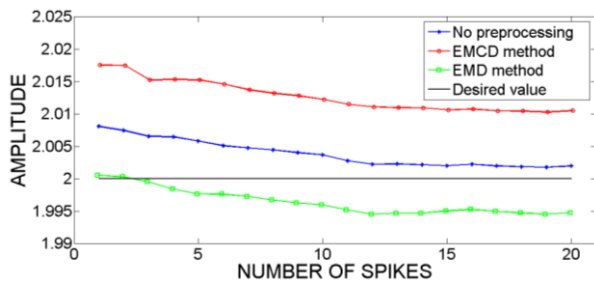


Figure 7: Similar to Figure 6, but now showing the multiple regression analysis results, without the standard deviation bars. The X-axis represents the number of spikes and Y-axis represents the average amplitude of the  $\beta$ -value after performing a regression analysis.

## Discussion

We present the use of two empirical decomposition algorithms. Using these algorithms is comparable to applying filter banks on the signal [10], but having the advantage of not needing any knowledge *a priori* the decomposition signal frequencies, as these methods are adaptive to the input signal. Based on the non-linear and non-stationary properties of fMRI data, we would expect that the use of EMD or EMCD would be robust methods to reduce noise levels within these data. As can be observed in the results, both empirical methods, EMD and EMCD, achieved satisfactory performance when applied to simulated data. Contradictory as what is seen in the literature [8], none of the prospective methods exceeded the results by not using them at all.

In both simulation models, with and without spikes inclusion, the mean curve algorithm obtained a similar performance than the EMD method and the regression analysis without applying any decomposition method. Another important detail is that this kind of preprocessing technique got very close results to the desired values and works well with very noisy data, as observed in Figures 5 through 7. Additionally, with the increase of random noise, there is a linear increase in the variance in the estimation of the data (Figure 4).

In Model II, simulating the patient's head motion, there is no pronounced improvement when using the empirical methods. Increasing the number of spikes in the signal did not interfere in the estimation of  $\beta$ -value in either of the 3 techniques.

In this study, the simulations are different than those shown in Deng et. al. [8]. We evaluated the EMCD method with more realistic task-based data than the data used in [8]. Contradicting Deng et. al., EMCD did not demonstrate to be better than existing methods to reduce noise levels in task-based fMRI data.

## Conclusion

This article presents the use of empirical decomposition methods, EMD and EMCD. These algorithms proved to be very useful to estimate the level of brain activity in various different noise levels within

the time series, especially the EMD. However, based on the simulations, the results were not better simply not using them. Only considering the simulations performed in this article, we conclude that the inclusion of another preprocessing step is not necessary, as only the use of multiple regression is already satisfactory. Evaluating EMD and EMCD in other types of simulations of fMRI data are still necessary to fully assess the usefulness of these algorithms.

## Acknowledgements

This article was achieved in cooperation with Hewlett-Packard Brasil Ltda. using incentives of Brazilian Informatics Law (Law nº 8.248 of 1991).

The authors would like to thank CAPES (CAPES/OBEDUC Processo 23028.002530/2013-93) for the financial support of this work.

## References

- [1] Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006; 23 (6): 794-807.
- [2] Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. Vol. 1. Sunderland: Sinauer Associates; 2004.
- [3] Greve DN, Brown GG, Mueller BA, Glover G, Liu TT. A survey of the sources of noise in fMRI. *Psychometrika*. 2013; 78 (3): 396-416.
- [4] Friston, KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement related effects in fMRI time-series. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996; 35: 346-355.
- [5] Lund TE, Madsen KH, Sidaros K, Luo WL, Nichols TE. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage*. 2006; 29: 54-66.
- [6] Kay KN, Rokem A, Winawer J, Dougherty RF, Wandell BA. GLMdenoise: a fast, automated technique for denoising task-based fMRI data. *Frontiers in Neuroscience*. 2013; 7 (247): 10-3389.
- [7] Huang NE, Shen Z, Long SR, Wu MC, Shih HH, Zheng Q, Yen NC, Tung CC, Liu HH. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 1998; 454 (1971).
- [8] Deng F, Zhu D, Lv J, Guo L, Liu T. FMRI signal analysis using empirical mean curve decomposition. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*. 2013; 60 (1): 42-54.
- [9] Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical research*. 1996; 29 (3): 162-173.
- [10] Flandrin P, Rilling G, Goncalves P. Empirical mode decomposition as a filter bank. *Signal Processing Letters, IEEE*. 2004; 11 (2): 112-114.

## ANEXO B

Artigo submetido ao XV Workshop de Informática Médica -  
WIM 2015

# Desenvolvimento de um sistema de Ressonância Magnética Funcional em tempo real

***Abstract.** For several years, scientists around the world are studying alternatives on how to understand the human brain functions. This is now becoming possible through an imaging technique called functional magnetic resonance imaging (fMRI). fMRI is an effective method to study brain function, because it allows you to view the change in the BOLD signal (Blood Oxygen Level Dependent) by a non-invasive means. The variation of this signal has been shown to be directly proportional to the neural activity in a region. This project aims to develop a real time fMRI system which will acquire the images, pre-process and at the end provide the visualization of brain activity.*

***Resumo.** Por vários anos, cientistas ao redor do mundo estudaram alternativas de como entender as funções do cérebro humano. Isto agora está se tornando possível através da técnica de imageamento do cérebro usando ressonância magnética funcional (RMF). A RMF representa um método efetivo de estudo das funções cerebrais, pois ela permite visualizar a variação do sinal BOLD (sigla do inglês que significa Dependência do Nível de Oxigênio no Sangue) por um meio não invasivo. A variação deste sinal é diretamente proporcional à atividade neural naquela região. Este projeto tem por objetivo desenvolver um sistema de ressonância magnética funcional em tempo real que realizará a aquisição e pré-processamento das imagens e disponibilizará a visualização da atividade cerebral durante a realização do exame.*

## 1. Introdução

Desde os tempos dos antigos filósofos até os modernos neurocientistas e neurologistas atuais, sempre existiu um interesse em compreender os princípios físicos que envolvem o funcionamento do cérebro [deCharms 2008].

Neste contexto histórico, nossa geração está sendo a primeira a conseguir explorar melhor o funcionamento do cérebro através de ferramentas de neuroimagem. Nas últimas décadas a neuroimagem vem medindo padrões de ativação cerebral através de técnicas como o EEG (Eletroencefalografia), PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) e RMF, associando com diferentes processos cognitivos e elucidando algumas questões obscuras sobre o funcionamento do cérebro. Todo este esforço tem um objetivo, criar um mapa funcional do cérebro que contenha um detalhamento sobre quais regiões são responsáveis por determinadas funcionalidades.

## 2. Objetivos

RMF em tempo real permite o desenvolvimento de inúmeras de aplicações, algumas delas descritas abaixo e que são objetivo deste projeto.

### 2.1. Detecção de movimentação da cabeça

Aqui reside uma das principais inovações deste projeto. Em RMF o movimento da cabeça corrompe o sinal medido, afetando diretamente a captação do sinal de ativação

cerebral. Uma série de métodos para corrigir estes erros foram apresentados ao longo dos anos e cada um com sua particularidade consegue corrigir pequenos movimentos [Scott A. Huetel 2009]. Porém, não existe um método de saber se o voluntário está mexendo a cabeça durante o exame. Isso se dá porque a análise dos dados é feita após o exame, quando o voluntário já deixou o hospital, e caso se constate problemas os dados são invalidados e o exame tem de ser repetido.

## 2.2. NeuroFeedback

Em experimentos deste tipo os participantes aprendem a controlar a atividade cerebral de forma rápida e com acurácia. Para um experimento de neurofeedback uma Interface Computador-Cérebro (ICC) é necessária, onde a informação de atividade cerebral é transformada em código e depois em imagens projetadas dentro da sala de ressonância para que o participante possa receber o *feedback*.

## 3. Metodologia proposta

O sistema de RMF em tempo real (RMF-TR) proposto neste projeto é composto por uma série de elementos, detalhados no fluxograma da Figura 1.

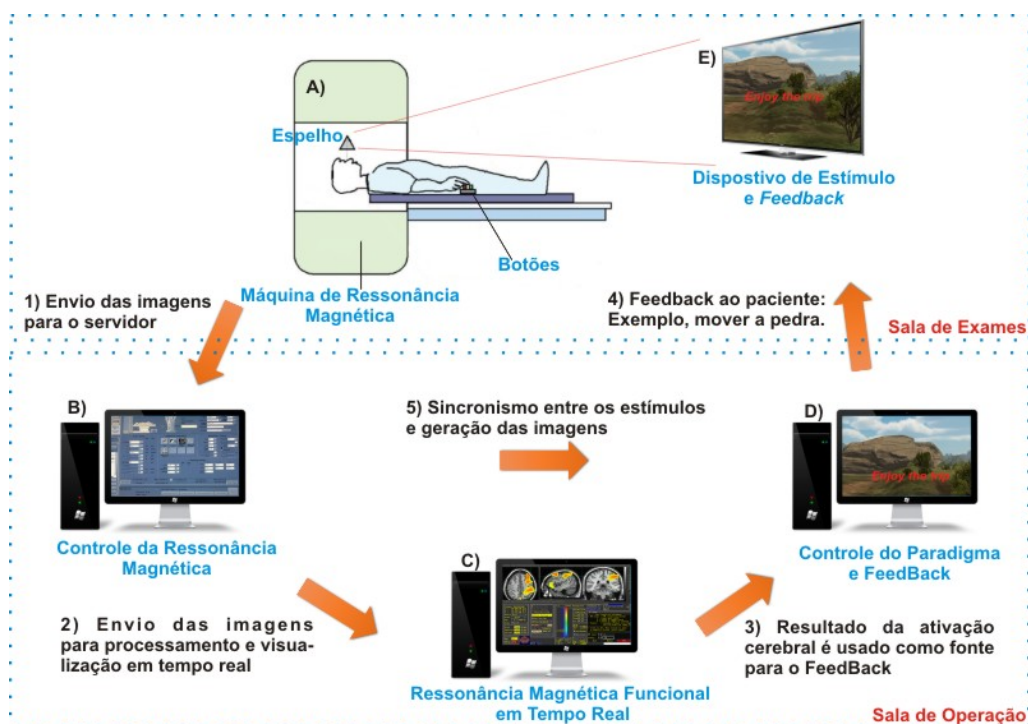


Figura 1. Fluxograma do sistema proposto de ressonância magnética funcional em tempo real. 1) Assim que adquiridas, as imagens são enviadas para o servidor 2) No servidor, um software detecta a nova imagem e a envia para o computador com o sistema em tempo real via rede TCP/IP. 3) Após o processamento, o resultado da região cerebral ativada é enviado através uma outra conexão TCP/IP para o sistema que controla o *Feedback* 4) O resultado é transformado em interface gráfica e retorna ao voluntário. 5) O sincronismo entre o momento em que o estímulo é gerado e a aquisição das imagens é feito através de um *trigger*.

### 3.1. Aquisição das imagens

Em RMF uma imagem completa do cérebro é gerada a cada 2 segundos. Essa imagem assim que adquirida é transferida para um servidor local (Figura 1.B). Neste servidor, têm-se um *script* analisando a pasta de imagens do exame e verificando quando uma nova imagem é gravada. Todas imagens assim que detectadas são enviadas através de uma conexão segura TCP/IP (Figura 1.2) previamente estabelecida entre o servidor e o computador que faz o processamento dessas imagens, para serem processadas. Para esta etapa estamos utilizando o software AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/>).

### 3.2. RMF em tempo real

As imagens de RMF funcionam como um "vídeo" do cérebro pois através do posicionamento das imagens uma após a outra podemos ver o incremento e decremento da atividade neural em determinadas regiões assim que elas acontecem.

Antes de analisar estatisticamente as imagens em busca de atividade, as imagens precisam ser pré-processadas devido ao alto grau de ruído presente neste tipo exame. As fontes de ruído mais comuns são: ruído térmico causado pelo aquecimento das bobinas de gradiente, ruídos fisiológicos como respiração e batimento cardíaco (que alteram a homogeneidade do campo magnético) e a movimentação da cabeça do voluntário. Este último representa a principal fonte de problemas em RMF, pois como pode ser observado na Figura 2, a intensidade do sinal é avaliada em um determinado ponto do cérebro. Caso a cabeça se movimente, os pontos analisados na sequência de imagens não serão os mesmos, causando uma espícula no gráfico da intensidade de sinal. Neste projeto esse grau de movimentação está sendo avaliado e caso ele estrapolar o limite passível de correção um aviso do sistema será gerado.

Após o pré-processamento as imagens são estatisticamente analisadas e recebem cores diferentes para dar destaque a região ativada (Figura 1.C) e esses resultados são enviados para o computador que faz o controle do *feedback* (Figura 1.3).

### 3.3. Controle do Paradigma e *FeedBack*

Nesta etapa, o resultado do processamento das imagens é utilizado como índice no retorno ao voluntário. Por exemplo, com um pouco de treinamento o voluntário dentro da ressonância consegue fazer com que exista incremento de atividade na região motora de seu cérebro. Este incremento é detectado pela RMF-TR e é usado para, por exemplo, mover uma pedra. (Figura 1.E). Quanto mais o voluntário se concentrar na atividade mais a pedra irá se mover. O paradigma representa a ordem e o momento (tempo) em que são apresentados os estímulos.

### 3.4. Exame de RMF

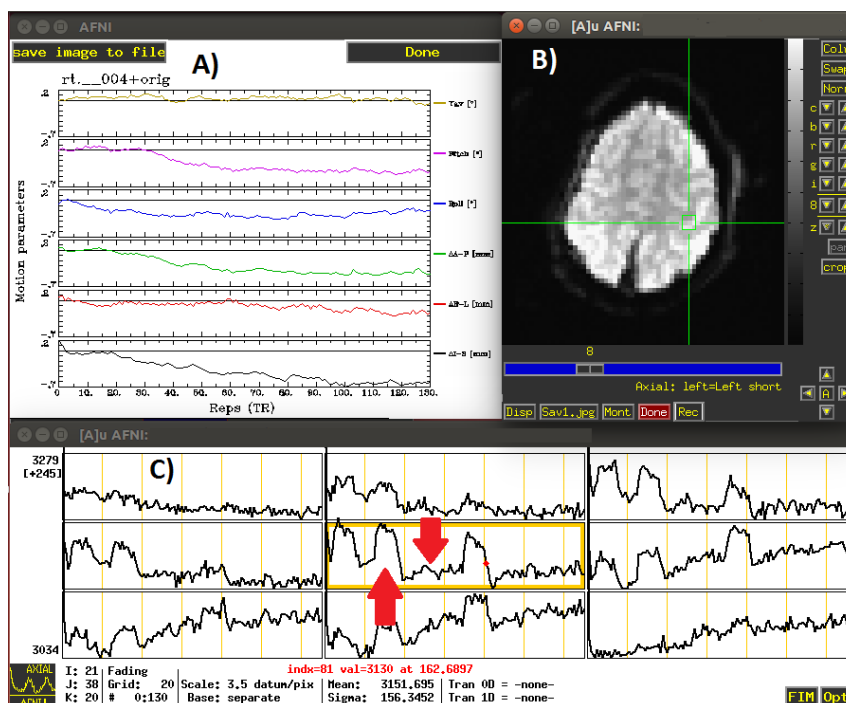
Um procedimento de RMF é composto pelas seguintes etapas [LaConte 2011]:

1. Escaneamento localizador: Inicialmente é feita uma imagem estrutural do cérebro que tem por função posicionar onde deseja se realizar a aquisição da imagem.
2. Escaneamento anatômico: Este tipo de imagem possui maior qualidade e é mais fidedigna a anatomia do cérebro. Essa etapa é necessária porque as imagens funcionais possuem pouca resolução espacial, e portanto após o processamento elas serão confrontadas com as imagens estruturais para discriminação de qual região foi ativada pelo estímulo.

3. Escaneamento de treino: Neste momento o voluntário é estimulado a incrementar a atividade neural na região que é o objetivo do teste.
4. Escaneamento funcional e *feedback*: Nesta etapa a RMF-TR é efetivamente posta em prática, disponibilizando a visualização da atividade neural e fazendo com que o voluntário consiga controlar algum experimento com o “poder” do seu cérebro.

#### 4. Resultados Preliminares

O sistema físico proposto na Figura 1 encontra-se implementado. Até o momento o sistema foi validado até a etapa de envio das imagens do equipamento de ressonância para o computador que faz o tratamento das imagens (Figura 2). Encontra-se ainda em desenvolvimento as rotinas de pré-processamento das imagens adquiridas para posterior tratamento estatístico e visualização das áreas de ativação, e também a comunicação do sistema de *NeuroFeedback*.



**Figura 2. RMF-TR em funcionamento.** Neste exame foi solicitado que o voluntário abrisse e fechasse a mão por um intervalo de tempo fixo e descansasse pelo mesmo tempo, intercaladamente. A) Gráficos mostrando os parâmetros relacionados a movimentação da cabeça do voluntário. B) Corte Axial do cérebro do voluntário com destaque na região motora onde se espera observar variações na atividade. C) Gráfico da intensidade de sinal na região motora. Pode ser visto o incremento no sinal durante a execução da ação e um retorno a linha base quando cessa o movimento.

#### Referências

- deCharms, R. C. (2008). Applications of real-time fmri. *Nature Reviews Neuroscience*.
- LaConte, S. M. (2011). Decoding fmri brain states in real-time. *Neuroimage*.
- Scott A. Huetel, Allen W. Song, G. M. (2009). Functional magnetic resonance imaging. *Sinauer Associates, Inc.*