



Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Exatas e Naturais
Programa de Pós-Graduação em Matemática e Estatística

Nayane Caroline Jorge Cardoso

**MÉTODOS ENTRÓPICOS: SHANNON E TSALLIS APLICADOS NO
IMAGIAMENTO FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Belém
2010

Nayane Caroline Jorge Cardoso

**MÉTODOS ENTRÓPICOS: SHANNON E TSALLIS APLICADOS NO
IMAGIAMENTO FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática e Estatística –PPGME – para obtenção do título de Mestre em Estatística da Universidade do Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Pinto da Costa da Rocha.

Co-Orientador: Prof. Dr. Valcir João da Cunha Farias.

Belém
2010

Cardoso, Nayane C. J.

Métodos Entrópicos: Shannon e Tsallis Aplicados no Imagiamento Funcional por Ressonância Magnética/ (Nayane Caroline Jorge Cardoso); orientador, Marcus Pinto da Costa da Rocha - 2010

74f. il. 28cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Instituto de Ciências Exatas e Naturais. Programa de Pós-Graduação em Matemática e Estatística. Belém, 2010.

1. Entropia – Teoria da Informação. 2. Imagem de Ressonância Magnética. 3. Processamento de Imagens I. Rocha, Marcus Pinto da Costa da, orient. II. Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Programa de Pós – Graduação em Matemática e Estatística. III. Título.

CDD22 ed. 536.73

Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Exatas e Naturais
Programa de Pós-Graduação em Matemática e Estatística

Nayane Caroline Jorge Cardoso

**MÉTODOS ENTRÓPICOS: SHANNON E TSALLIS APLICADOS NO
IMAGIAMENTO FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Matemática e Estatística –PPGME
– para obtenção do título de Mestre em
Estatística da Universidade do Federal do Pará.

Data da defesa: 02 de agosto de 2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcus Pinto da Costa da Rocha (Orientador)
PPGME

Prof. Dr. Valcir João da Cunha Farias (Co- Orientador)
PPGME

Prof. Dr. Heliton Ribeiro Tavares
PPGME

Belém
2010

*Aos meus Pais. Meus Heróis e
Tesouros do meu Coração.*

Agradecimentos

Toda honra e toda glória ao Deus único e verdadeiro, por ter segurado firmemente em minhas mãos nas horas difíceis, fato este que me fez chegar até aqui.

Aos meus pais, Augusto Sérgio e Eliana, e meu irmão Diego, amores da minha vida, força e o incentivo para vencer.

As minhas Tias Edinéia, Edna, Rosangela por suas orações e carinho.

Ao meu amor e noivo, João Ulisses pelo apoio, companheirismo e confiança.

Ao Prof. Marcus Rocha por ter primeiramente “*acreditado em mim*”, pelo seu carinho e afeição, por abrir as portas para que eu entrasse na “*Família LAM*” (*Laboratório de Avaliação e Medidas*) e pela oportunidade que me deu de usufruir de um ambiente que me proporcionou tanto crescimento acadêmico e profissional.

Ao Prof. Valcir Farias, pelas palavras de incentivos “*Vai dar tudo certo*” e de repreensão “*Não!*”, que me colocaram no rumo certo, por toda a sua paciência, dedicação e afeição.

Aos meus amigos, em especial, os “*garotinhos*” Anderson Campelo e Edinaldo Alencar, obrigada pela enorme colaboração que ambos me deram no desenvolvimento deste trabalho, pela paciência, força e dedicação com que me ajudaram nesses momentos tão tensos. Também aos membros atuais da “*Família LAM*”, (Corecha, André, Liliane, Daniel, Alessandra, Edney, Natália, Marcos e Leila) e os antigos membros “*onde tudo começou...*” (Verônica, Hugo, Josiane, Elisângela e Risoleide) pelos preciosos momentos de troca de conhecimento, mas também de experiências de vida.

A todos os professores que ainda que indiretamente, tenham contribuído com valiosos ensinamentos, em especial, Prof^a. Terezinha, Prof^a. Regina, Prof^o Heliton, Prof^o Joaquim e Prof^o Eduardo Brandão.

Ao Prof^o e amigo, Paulo Fernando pelos seus ensinamentos e atenção.

Aos pesquisadores, Prof^o. Dr. Dráulio Araujo e o Prof^o Dr. Carlos Montesco pelo apoio nesta pesquisa, que foram essenciais para realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Matemática e Estatística da Universidade Federal do Pará, por ter proporcionado esta grande oportunidade.

Ao CNPQ, pela concessão da bolsa de mestrado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

"Deus de Aliança... Deus de Promessas... tudo pode Passar... tudo pode Mudar... mas tua Palavra vai se Cumprir..."

(Davi Sacer)

Resumo

A Imagem Funcional por Ressonância Magnética (fMRI), é uma técnica de aquisição e análise de imagens cerebrais, onde procura-se detectar áreas de atividade cortical relacionada a um determinado estímulo ou tarefa realizada por um indivíduo. A fMRI tem sido aplicada em diversos processos como em diagnósticos em pacientes com Epilepsia e também no mapeamento pré cirúrgico, dentre outros. Entretanto, a análise dos sinais coletados em fMRI pode ser prejudicada devido a baixa relação sinal ruído, dificultando a visualização de áreas de atividade cerebral. Diante disto, neste trabalho, buscou-se empregar métodos baseados na Teoria da Informação: as Entropias de Shannon e de Tsallis, tendo por objetivo detectar sensivelmente e confiavelmente quais as partes do cérebro exibem atividade devido ao estímulo auditivo. Os métodos consistem em uma alternativa para análise de dados em fMRI, obtida através de paradigmas em blocos, sem fazer suposição sobre a forma da função resposta hemodinâmica (HRF). Em primeiro momento, se considerou a evolução temporal da entropia, com o uso da janela deslizante local e global, acrescentando um fator de deslocamento, aplicou-se a entropia Shannon, na qual se mostrou capaz de discriminar regiões ativas e não ativas no experimento auditivo. Além disso, generalizou-se o método com a entropia de Tsallis, que introduz um novo parâmetro, q . Todos os métodos foram aplicados a dados simulados e dados reais. Curvas ROC foram usadas para estudar a dependência dos valores de corte e os diferentes parâmetros dos métodos em relação à sensibilidade e especificidade. As entropias de Shannon e Tsallis com $q=0,9$, ambas com dois níveis de intensidade, com uso da janela deslizante local apresentaram maior poder de detecção do que os resultados referentes à janela deslizante global, verificados através da Área ROC. Além disso, observou-se que para ambas as entropias e ambos os métodos de janelamento, que com o aumento do número de níveis a área ROC tende a diminuir. Para análise dos resultados foi utilizado como ferramenta computacional o Matlab 7.8. Os resultados encontrados são satisfatórios, pois mostram que as entropias de Shannon e Tsallis contribuem de fato na melhoria da resolução do sinal, diminuindo a razão do sinal ruído.

Palavras-Chave: Imagem Funcional por Ressonância Magnética, Entropia de Shannon e Entropia de Tsallis.

Abstract

A Functional Magnetic Resonance Image (fMRI) is a technique for acquisition and analysis of brain images, which seeks to detect areas of cortical activity related to a particular stimulus or task performed by an individual. The fMRI has been applied in various processes such as in diagnostics in patients with epilepsy and also in pre-surgical mapping, among others. However, analysis of the signals collected in fMRI may be impaired due to low signal to noise ratio, making the visualization of areas of brain activity. Before this, study, we sought to employ methods based on information theory: the Shannon entropy and Tsallis, aiming to reliably and sensitively detect which parts of the brain exhibit activity due to auditory stimuli. The methods are an alternative for analyzing fMRI data, obtained through paradigms in blocks, without making assumptions about the shape of the hemodynamic response function (HRF). At first, we considered the temporal evolution of entropy, with the use of local and global sliding window, adding a displacement factor, we applied the Shannon entropy, which proved able to discriminate between active and non active regions in the auditory experiment. Moreover, the method was generalized to Tsallis entropy, which introduces a new parameter, q . All methods were applied to simulated data and real data. ROC curves were used to study the dependence of cutoff values and different parameters of the methods in sensitivity and specificity. The Shannon and Tsallis entropies with $q = 0.9$, both with two levels of intensity, with the use of local sliding window showed higher detection Power than the results for the sliding window global, verified by ROC area. Moreover, it was observed that for both the entropy and both methods of windowing, that with the increase in the number of levels to ROC area tends to decrease. For analysis of the results was used as a computational tool Matlab 7.8. The results are satisfactory, since they show that the Shannon and Tsallis entropies actually contribute in improving the resolution of the signal, reducing signal noise ratio.

Keywords: Functional Magnetic Resonance Imaging, Shannon entropy, Tsallis entropy.

Lista de Figuras

2.1	Exemplo de orientação de três diferentes cortes: (A) Fatia Sagital, (B) Fatia Axial e (C) Fatia Coronal	6
2.2	Exame de Imagem Funcional por Ressonância Magnética. Ao lado, sequências de imagens obtidas ao longo do tempo para uma fatia axial.	7
2.3	Contraste BOLD	8
2.4	Função Resposta Hemodinâmica para um estímulo de curta duração.....	9
2.5	Experimento auditivo (I). Sinal típico de um pixel em um paradigma de bloco (II), onde em cada época a tarefa (T) é repetida durante determinados segundos e alternada com épocas de controle (C), com todos os tempos iguais entre si.....	10
2.6	Esquema de um paradigma evento-relacionado apresentado o curso temporal dos estímulos e também da resposta.....	12
2.7	Realinhamento espacial de um experimento auditivo. Na legenda, os 6 parâmetros de corpo rígido, para translação e rotação. Figura obtida após a etapa de realinhamento realizada no SPM8 (Statistical Parametric Mapping)	13
2.8	Suavização espacial de um experimento auditivo. Sendo a imagem (a) antes da suavização e (b) depois da suavização. Figura obtida após a etapa de suavização realizada no SPM8 (Statistical Parametric Mapping)	15
2.9	(A) Representação da função estímulo (paradigma em bloco), o valor 0 indica o repouso e 1 a ativação; (B) HRF modelada segundo a proposta de Friston (1998), usando parâmetros de Glover (1999); (C) Convolução da HRF com o paradigma em bloco	19
3.1	Quantidade de informação medida versus probabilidade de ocorrência. Bit (Binary digit, simplificação para dígito binário 0 ou 1) e Nat (às vezes também nit ou nepit) é uma unidade logarítmica de informação ou entropia , com base em logaritmos naturais e competências e	23

3.2	Entropia de Shannon $H(X)$ para diferentes valores de $p(x_1)$. A entropia é máxima para $p(x_1)=p(x_2)=0,5$ e mínima para os casos extremos ($p(x_1)=0$; $p(x_2)=1$ e $p(x_1)=1$ e $p(x_2)=0$).....	25
3.3	Esquema da janela deslizante e distribuição de níveis, com fator de deslocamento $\Delta =1$	28
3.4	Apresentação das funções de probabilidade de $f(x/n)$ e $f(x/s)$, sendo também reforçada a região de interseção das duas funções (a) e o valor crítico x_c apresentado em (b).....	30
3.5	Curva ROC com a indicação do critério de decisão e respectiva capacidade de discriminação.....	32
4.1	Esquema ilustrativo das imagens artificiais simulando dez regiões cerebrais ativas formadas por 345, 231, 199, 144, 102, 84, 50, 42, 26 e 18 pixels, totalizando aproximadamente 7, 51% da imagem.....	34
4.2	Exemplo de medida de fMRI sem processamento de extração. Matriz original de 128x128 pixels, fatia 12, amostragem 32 de 64 pontos.....	36
4.3	Diagrama que descreve o cálculo da entropia de Shannon. Os valores da entropia são obtidos para as duas metades, J_1 e J_2 , da janela (J).....	36
5.1	Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método global, respectivamente. Dados artificiais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar ≥ 0.8 (C e D).....	41
5.2	Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método local, respectivamente. Dados artificiais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar ≥ 0.8 (C e D).....	43
5.3	Mapas funcionais entrópicos Shannon (A) e Tsallis (B) – Sem o Uso do Método da Janela Deslizante, respectivamente.....	45
5.4	Curvas ROC para os métodos entrópicos aplicados nos conjuntos de dados simulados: (A) Shannon com o uso da janela deslizante global, (B) Tsallis com o uso da janela deslizante global (C) Shannon com o uso da janela deslizante local, (D) Tsallis com $q=0,9$, usando a janela deslizante local.....	45

5.5	Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método global, respectivamente. Dados reais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar 0.7 (C e D), com deslocamento $\Delta=1$	46
5.6	Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método local, respectivamente. Dados reais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar 0.7 (C e D), com deslocamento $\Delta=1$	47
5.7	Mapas funcionais obtidos pelos métodos (A) entropia de Shannon com o uso da janela deslizante local, (B) entropia de Tsallis ($q=0,2$) com o uso da janela deslizante local, (C) GLM, (D) Mapas auto - organizáveis e (E) Multigrid Prior com $Q=3$	48

Lista de Tabelas

2.1	Vantagens e desvantagens para paradigma em Bloco	11
2.2	Vantagens e desvantagens para paradigma Evento Relacionado	12
5.1	Área ROC em função das quantidades de níveis para entropia de Shannon pelo método global	40
5.2	Área ROC em função do número de níveis e parâmetro q para entropia de Tsallis pelo método global	40
5.3	Área ROC em função das quantidades de níveis para entropia de Shannon pelo método local	42
5.4	Área ROC em função do número de níveis e parâmetro q para entropia de Tsallis pelo método local	42
5.5	Área ROC no ponto ótimo de operação dos métodos entrópicos	44

Lista de Abreviaturas

BG	Boltzmann - Gibbs
BOLD	Contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea (<i>Blood Oxygen Level Dependent Contrast</i>)
dB	Decibéis
EDT	Entropia dependente do tempo
EPI	Echo-planar imaging
ER	Evento relacionado
FA	Ângulo de inclinação (<i>Flip Angle</i>)
fMRI	Imagem por ressonância magnética funcional (<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>)
FN	Falso negativo
FNF	Fração falso negativo (<i>False Negative Fraction</i>)
FOV	Campo de visão (<i>Field Of View</i>)
FP	Falso positivo
FPF	Fração falso positivo (<i>False Positive Fraction</i>)
FWHM	Largura máxima a meia altura (<i>Full-Widht at Half Maximum</i>)
GLM	Modelo linear geral (<i>General Linear Model</i>)
HRF	Função resposta hemodinâmica (<i>Hemodynamic response function</i>)
ICA	Análise de componentes independentes (<i>Independent Component Analysis</i>)
PCA	Análise de componentes principais (<i>Principal Component Analysis</i>)

PET	Tomografia por emissão de pósitrons Tomografia por emissão de positrons (<i>Positron Emission Tomography</i>)
ROC	Curvas características de operação de um receptor (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SNR	Relação sinal – ruído (<i>Signal-to-noise ratio</i>)
SPECT	Emissão de fótons únicos (<i>Single Photon Emission Computer</i>)
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Tempo de eco
TNF	Fração de verdadeiros negativos (<i>True Negative Fraction</i>)
TPF	Fração de verdadeiros positivos (<i>True Positive Fraction</i>)
TR	Tempo de repetição
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo

Sumário

RESUMO	ixvii
ABSTRACT	x
LISTA DE FIGURAS	xxvii
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	5
2.1 INTRODUÇÃO.....	5
2.2 MÉTODO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS.....	6
2.3 O CONTRASTE BOLD.....	7
2.4 EXPERIMENTOS EM fMRI.....	9
2.4.1 Paradigma em Bloco.....	10
2.4.2 Paradigma Evento Relacionado.....	11
2.5 PRÉ - PROCESSAMENTO DAS IMAGENS.....	12
2.5.1 Realinhamento.....	13
2.5.2 Normalização.....	14
2.5.3 Suavização Espacial.....	14
2.6 ANÁLISE DE DADOS EM fMRI.....	15
2.6.1 Correlação Cruzada.....	16
2.6.2 Modelo Linear Geral.....	17
2.6.3 Mapas Auto-Organizáveis.....	19
2.6.4 Método Multigrid Prior.....	21
3. TEORIA DA INFORMAÇÃO	22
3.1 INTRODUÇÃO.....	22
3.2 ENTROPIA DE SHANNON.....	24
3.3 GENERALIZAÇÃO DA ENTROPIA CLÁSSICA E ENTROPIA DE TSALLIS.....	25
3.4 EVOLUÇÃO TEMPORAL DAS ENTROPIAS.....	27
3.5 CURVAS CARACTERÍSTICAS DE UM TESTE DE DIAGNÓSTICO	29

3.5.1 Teoria das Detecções de Sinais.....	29
3.5.2 Índices de Precisão das Curvas ROC.....	33
4. MATERIAS E MÉTODOS.....	34
4.1 INTRODUÇÃO.....	34
4.2 DADOS ARTIFICIAIS.....	34
4.3 DADOS REAIS.....	35
4.4 ENTROPIA DE SHANNON E TSALLIS EM fMRI.....	36
4.5 CURVAS ROC PARA AS ENTROPIAS DE SHANNON E TSALLIS EM fMRI.....	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	39
5.1 INTRODUÇÃO.....	39
5.2 DADOS ARTIFICIAIS.....	39
5.2.1 Dados Artificiais: Métodos entrópicos Shannon e Tsallis com o uso método da Janela Deslizante Global.....	39
5.2.2 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o uso Método da Janela Deslizante Local.....	42
5.2.3 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o uso da Janela Deslizante Global e Local no Ponto Ótimo de Operação.....	43
5.2.4 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis Sem o uso da Janela Deslizante.....	43
5.2.5 Curva ROC	45
5.3 DADOS REAIS.....	46
5.3.1 Dados Reais: Métodos entrópicos Shannon e Tsallis com o uso método da Janela Deslizante Global.....	46
5.3.2 Dados Reais: Métodos entrópicos Shannon e Tsallis com o uso método da Janela Deslizante Local.....	47
5.3.3 Comparação dos métodos entrópicos Shannon e Tsallis com os métodos de análise de dados em fMRI: GLM, Mapas auto organizáveis e Multgrid Prior.....	48
CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

Capítulo 1

Introdução

O cérebro humano sempre provocou um fascínio por seus mistérios e segredos. Assim como os navegadores desbravando mares desconhecidos (ou pouco conhecidos), cientistas e filósofos têm procurado desvendar as águas profundas da mente humana e sua relação (direta ou indireta) com o funcionamento cerebral.

O conhecimento sobre o cérebro tem avançado em progressão geométrica, a relação do corpo físico com o comportamento tem sido discutida ao longo dos séculos. Desde Aristóteles, no século 4 a.C, onde se acreditava que o coração era fonte do intelecto até o descobrimento da unidade básica do cérebro, o *neurônio*¹, por Ramon y Cajal (1889), houve um grande avanço nos estudos sobre o funcionamento cerebral e o seus métodos de diagnósticos (BEGLEY, 2007). Tal busca tornou-se foco de convergência em diversas áreas de conhecimento inter – relacionadas, como a filosofia, anatomia, fisiologia, psicologia, inteligência artificial, engenharia, física médica e até mesmo a matemática aplicada.

O desenvolvimento de novas tecnologias permitiu o aperfeiçoamento, não somente do conhecimento a cerca da composição e do funcionamento do cérebro, mas de técnicas de diagnósticos, capazes não apenas de analisar o desenvolvimento do cérebro como também mapear os circuitos e áreas cerebrais envolvidas no comportamento e em determinadas tarefas como ler, escrever, prestar atenção e memorizar. O advento dessas tecnologias permitiu aos neurocientistas do século XXI vislumbrar quão flexíveis, ativos e complexos são o cérebro, o comportamento e o aprendizado humano (ARRUDA, 2008).

Atualmente, conta-se com diversas técnicas de neuroimagem funcional, como as tomografias por emissão de pósitrons, *Positron Emission Tomography* (PET) ou por emissão de fótons únicos, *Single Photon Emission Computer* (SPECT), e a imagem por ressonância magnética funcional, *Functional Magnetic Ressonance Imaging* (fMRI). Todas essas técnicas

¹ Neurônio é a célula do sistema nervoso responsável pela condução do impulso nervoso na qual está localizada no cérebro.

nos permitem, hoje, ir, de forma audaciosa, onde nenhum homem jamais esteve: dentro do cérebro humano. Essas técnicas nos revelam os segredos do cérebro vivo, em funcionamento, sob demanda, em desenvolvimento, *on-line* e em cores (VOLKOW et.al., 1997).

A imagem por ressonância magnética funcional, *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI), vem se destacando nos últimos tempos, principalmente pelo seu caráter não-invasivo. Em estudos de diagnósticos para epilepsia, tanto na determinação e classificação da síndrome quanto no seu tratamento, a fMRI tem despertado o maior interesse devido apresentar uma boa resolução espacial e temporal. No caso de candidatos a cirurgia de epilepsia a fMRI é realizada de modo a verificar se a área a ser removida abriga alguma das regiões funcionais como: visual, auditiva, motora ou cognitiva, pois estas áreas poderão ser de grande importância para vida do paciente após a cirurgia (FONTOURA et.al., 2008; MARTIN et.al, 2002).

A fMRI, é uma técnica muito utilizada em processos cognitivos elevados, em aplicações clínicas (destacando-se no mapeamento pré-cirúrgico), entre outros. A fMRI permite identificar regiões com a atividade neuronal aumentada como resposta a um estímulo sensorial ou devido à realização de uma tarefa predefinida no paradigma do experimento funcional. Entretanto, devido à presença de outras atividades, que neste caso chamamos de ruído, a amplitude destas regiões demarcadas é muito baixa, necessitando, por tanto, de métodos de tratamento de sinal que possam melhorar a relação sinal e ruído.

Alguns modelos gerados nesses mapeamentos utilizam uma função resposta hemodinâmica - *hemodynamic response function* (HRF), para análises das séries temporais, como, por exemplo, o GLM (Modelo Linear Geral). Porém, devido à considerável variabilidade da HRF e a baixa relação sinal ruído das imagens a caracterização e localização das áreas ativas do cérebro, por inspeção visual, não é uma tarefa de fácil execução.

Nesse contexto, surgem técnicas baseadas na Teoria de Informação, as entropias de Shannon e de Tsallis que desempenham um papel fundamental, no que diz respeito à distinção do sinal e do ruído. Ou seja, quantificam a entropia (“desordem”) do sinal inferindo a presença ou não de ativação neural sem fazer suposição sobre a forma da função resposta hemodinâmica.

A análise entrópica fundamenta-se no cálculo da entropia de Shannon, na qual possibilita uma comparação das propriedades de um sistema em termos numéricos, medindo a informação contida em um evento probabilístico (SHANNON, 1948). A entropia de Tsallis é

uma nova formulação para a entropia mecânica estatística (generalização da entropia de Shannon), proposta por Constatino Tsallis. Essa formulação introduz um novo parâmetro q , que tem por intuito otimizar o sistema, ou seja, a inserção desse parâmetro possibilita um maior poder de detecção da HRF (DINIZ, 2008; TEDESCHI, 2005).

Em 2006, Sturzbecher, propôs um método para análise de séries temporais em dados de ressonância magnética funcional, baseado em um aspecto específico da teoria de informação: o cálculo da entropia de um sinal usando a formulação de Shannon e Tsallis de modo a detectar sensivelmente e confiavelmente quais as partes do cérebro exibe atividade devido ao estímulo. Cabella (2008) apresentou a Distância de Kulback-Leibler (ou entropia relativa) e sua forma generalizada, na qual constatou que estas medidas são uteis para análise de sinais em fMRI, dentro do cenário da teoria da informação. Estes, por sua vez, aplicaram suas formulações entrópicas em experimentos tipo evento relacionado (ER) e tomando o uso do método da janela deslizando local.

Entretanto, nenhum estudo foi realizado sobre os métodos entrópicos em experimentos com paradigma em bloco.

Proveniente destes estudos, o presente trabalho tem por intuito exibir a aplicação dos métodos entrópicos Shannon e Tsallis com o uso da janela deslizando global e local, acrescentando um fator de deslocamento na janela, para experimento tipo bloco. Para efeito comparativo abordaremos também o processo sem o janelamento. E por fim, irá se relacionar os desempenhos dos resultados obtidos pelos métodos entrópicos com os métodos de Multigrid Prior, Mapas Auto-Organizáveis e o GLM.

Para análise dos resultados será utilizado como ferramenta computacional o Matlab 7.8, com o uso do *toolbox* de processamento de imagens. Além disso, o software escolhido para ser usado no pré-processamento e na análise funcional das imagens, o SPM (*Statistical Parametric Mapping*), este desenvolvido em plataforma Matlab.

O material apresentado nesta dissertação abrange diversos aspectos teóricos e experimentais. O primeiro capítulo introduz as principais considerações sobre o trabalho, como os aspectos gerais, a importância, objetivos e estrutura do trabalho.

O capítulo dois irá mostrar a técnica de fMRI, em que descreve aspectos teóricos das aquisições das imagens, do contraste BOLD (*Blood Oxygen Level*

Dependent Contrast), tipos de paradigmas, as etapas do pré – processamento, além de alguns métodos de análises de dados.

O capítulo três permite uma visão geral das técnicas adotadas no estudo, apresenta os conceitos fundamentais da teoria da informação, com ênfase nos conceitos de entropia na sua forma clássica (Shannon) e generalizada (Tsallis). Além da descrição das curvas características para um teste de diagnóstico.

Os três últimos capítulos foram destinados à descrição dos métodos experimentais, aos resultados e discussão e, por fim, as conclusões e perspectivas obtidas neste trabalho.

Capítulo 2

Imagem Funcional por Ressonância Magnética

2.1. INTRODUÇÃO

Os frenologistas pensavam que podiam compreender o cérebro através da análise da morfologia da superfície do crânio. Isto agora parece bizarro, mas durante séculos a ambição de compreender o funcionamento do cérebro através do exterior fascinou muitos estudiosos. Agora, podemos finalmente realizar esta tarefa fascinante – devido ao advento das técnicas modernas de imagiologia cerebral (IMAGIOLOGIA Cerebral, 2007).

As técnicas de imagiologia cerebral estrutural começaram a ser desenvolvidas há 30 anos. Na última década, o estudo do cérebro ganhou uma técnica de alta resolução espacial e temporal, capaz de não somente produzir imagens de cortes tomográficos, mas também de mapear aspectos funcionais cerebrais. A técnica de geração de neuroimagens funcionais denominada Imagem Funcional Ressonância Magnética, ou do inglês *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) é um dos principais métodos de monitoramento da atividade cerebral atualmente existentes. Esta técnica procura detectar áreas de atividade cortical relacionadas a um determinado estímulo ou tarefa realizada por um indivíduo. As zonas de ativação cerebral são determinadas através de um meticuloso trabalho de pós-processamento das imagens digitais obtidas durante o experimento. O objetivo principal do desenvolvimento das técnicas de fMRI é proporcionar um meio seguro, eficaz e não invasivo de mapear funções no córtex cerebral.

A maioria dos estudos baseia-se na técnica *Blood Oxygen Level Dependent Contrast* (BOLD), (Belliveau et al., 1991), que explora a propriedade diamagnética da hemoglobina oxigenada e paramagnética da hemoglobina desoxigenada como um mecanismo de contraste natural (OGAWA et al., 1993). Um exame de fMRI tem três etapas bem definidas, a primeira é a aquisição de uma imagem estrutural, anatômica, de ressonância magnética de alta resolução onde serão apresentados os resultados funcionais. A segunda etapa consiste na aquisição de imagens rápidas, que detectam alterações de contraste. As imagens nesta segunda etapa são adquiridas durante o período de estimulação (ou durante a realização de

uma tarefa mental programada no experimento) e outro conjunto de imagens também é adquirido em um período de repouso (ou de estímulo sensorial ou de tarefa mental) alternativo. Infelizmente não é possível uma visualização direta devido à baixa variação do contraste obtida, tornando necessária uma terceira etapa de pós-processamento. Na terceira etapa utiliza algoritmos computacionais para a identificação de áreas ativadas usando métodos estatísticos (Ardekani; Kanno, 1998), (De Araujo et al., 2003), (Friston et al., 1995), (Justina et al., 2005), (Sturzbecher et al., 2009) para determinar a alteração de contraste estatisticamente significativa em resposta ao estímulo apresentado.

2.2. MÉTODO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Atualmente, um exame típico de fMRI é dividido, basicamente, em duas partes. Em um primeiro momento, são adquiridas as imagens eco-planar (EPI - *echo-planar imaging*), originalmente proposta por Peter Mansfield em 1977, que resultam nas localizações funcionais para uma região cerebral específica. As imagens de fMRI podem ser adquiridas em diferentes cortes anômicos: sagital, axial e coronal. As fatias sagitais são paralelas à linha que divide o corpo. As fatias axiais são perpendiculares ao eixo longitudinal do corpo. Coronal, ou frontal, são fatias paralelas à frente do corpo. A Figura 2.1 ilustra os três diferentes cortes.

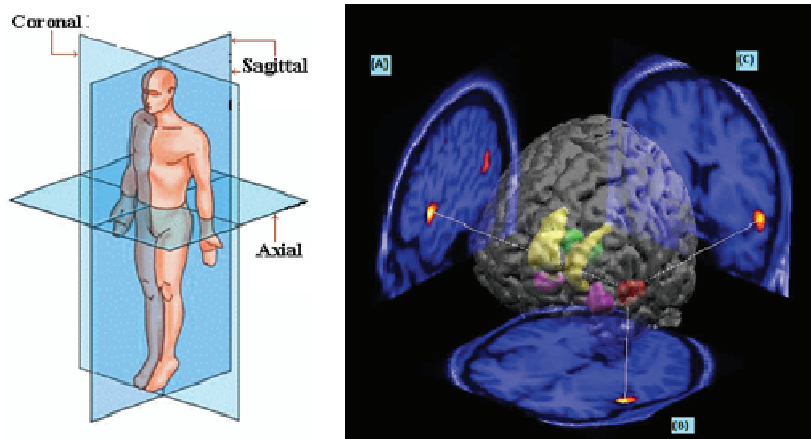


Figura 2.1: Exemplo de orientação de três diferentes cortes: (A) Fatia Sagital, (B) Fatia Axial e (C) Fatia Coronal.

Em seguida, um segundo conjunto de imagens é obtido. Nessa série, o paciente/voluntário deve permanecer imóvel, várias imagens são adquiridas ao longo do tempo para uma mesma fatia. Para cada voxel², existe um conjunto de pontos é chamado de *série temporal*, (Figura 2.2). As imagens têm por objetivo servir de substrato para a

² Voxel (volume elements), um termo generalizado da palavra pixel (picture elements), é um elemento de volume, que representa um valor em uma grade regular em três dimensões.

representação dos resultados estatísticos, uma vez que apresentam uma boa resolução anatômica, com *voxels* de, pelo menos, $1,5 \text{ mm}^3$ (DE ARAÚJO 2002).

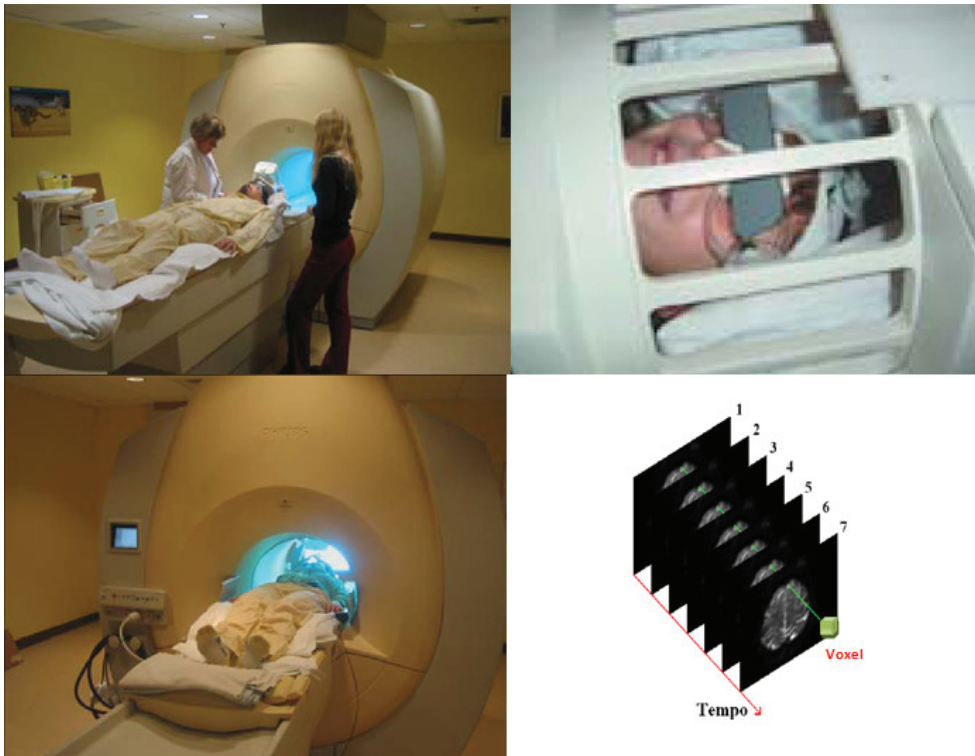


Figura 2.2: Exame de Imagem Funcional por Ressonância Magnética. Ao lado, seqüências de imagens obtidas ao longo do tempo para uma fatia axial.

De acordo, com o Campelo (2010), o tamanho do voxel é função de três parâmetros. O primeiro é o campo de visão (FOV - *field of view*), o qual indica o tamanho físico da imagem, isto é, o alcance espacial da imagem de uma borda a outra, e é medido em mm^2 . Em segundo o tamanho da matriz, que representa o tamanho da grade na qual o FOV é dividido para cada fatia, frequentemente apresenta-se nas dimensões 64×64 e 128×128 . Por fim, a espessura da fatia, que como nome já diz é a espessura de uma única fatia, geralmente, medida em mm.

2.3.O CONTRASTE BOLD

Quando se fala em fMRI, via de regra deve-se falar em contraste BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent Contrast*), que como o próprio nome diz, fundamenta-se nas alterações metabólicas que levam a alterações no nível de oxigenação do sangue, e é usada como um contraste natural nas aquisições de imagens funcionais do cérebro (OGAWA, et al., 1990). Esta medida é possível devido às propriedades magnéticas da hemoglobina, que se alteram de acordo com o seu estado de ligação com o oxigênio, como exemplo, a oxi-hemoglobina, que possui a molécula de oxigênio ligado (que é diamagnética) ou não (desoxi-hemoglobina, que é paramagnética) (PAULLING & CORYELL, 1936). Quando ocorre

ativação neuronal no cérebro, produzida por um estímulo ou tarefa, há uma demanda de energia no local da ativação, e, portanto aumenta o consumo de oxigênio local, seguido por um aumento do fluxo e volume sanguíneo na região. Isso acarreta variações nas taxas de oxigênio e desoxi-hemoglobina locais, Figura (2.3), o que por sua vez produz uma variação no sinal da ressonância magnética com alteração dos tempos de relaxação³ T_2 e T_2^* (THULBORN et al., 1982).

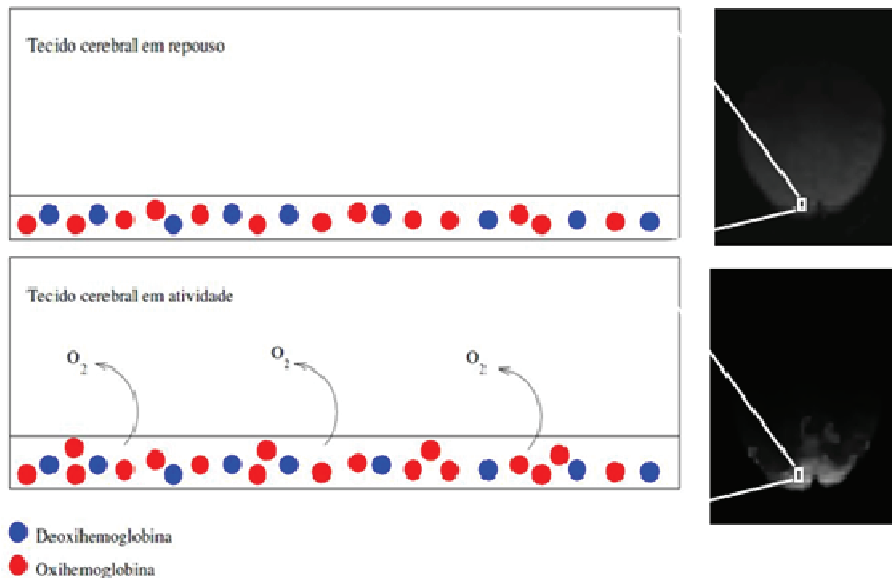


Figura 2.3: Contraste BOLD. Imagem retirada e adaptada de Tedeschi, 2004.

A evolução temporal do contraste BOLD é conhecida como função de resposta hemodinâmica (*hemodynamic response function*, HRF). A HRF apresenta um atraso temporal aferido por diferentes técnicas. O aumento do fluxo sanguíneo demora cerca de 2 segundos para apresentar-se mensurável por técnica de Ressonância Magnética, e atinge o máximo de resposta após cerca de 7 a 10 segundos do evento elétrico (Figura 2.4). Contudo, a forma da HRF varia de acordo com as propriedades da tarefa executada e com a atividade cerebral inerente. Se a taxa de atividade neural for aumentada, a amplitude da HRF também aumenta e se esta atividade for prolongada a largura da HRF é estendida. Ainda de acordo com o grau de complexidade da tarefa, pode haver HRF's diferentes em uma mesma área (DALE & BUCKNER, 1997).

³ Existem três tempos de relaxação relevantes na ressonância magnética. São eles: tempo de relaxação longitudinal T_1 , tempo de relaxação transversal T_2 e o tempo de relaxação T_2^* associado ao fenômeno de decaimento livre da indução.

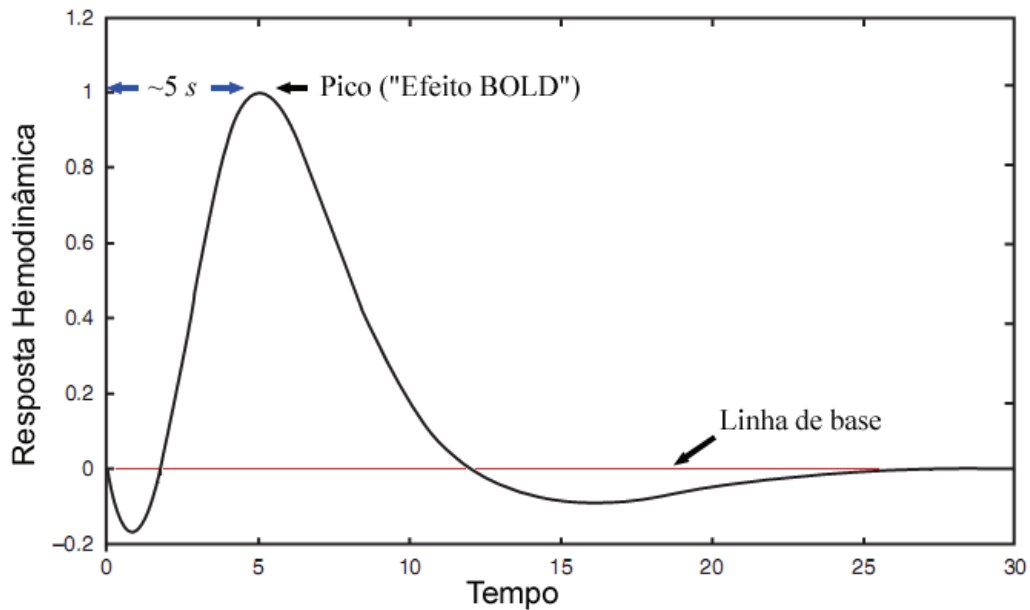


Figura 2.4: Função Resposta Hemodinâmica para um estímulo de curta duração. Imagem retirada e adaptada a partir de Mulert & Lemieux, 2010.

Dessa forma, as variações no fluxo e volume sanguíneo (conhecidas como resposta hemodinâmica), ocasionadas por ativação neuronal, por sua vez induzida por um estímulo ou tarefa executada repetidamente pelo sujeito durante a aquisição, podem produzir diferenças estatisticamente detectáveis em regiões do encéfalo relacionadas com aquela função cortical.

2.4. EXPERIMENTOS EM fMRI

Experimento de fMRI consistem em uma série de imagens obtidas em no mínimo duas condições experimentais, estimulação e não estimulação, ou repouso. Sendo que os efeitos são detectados por uma análise dos *voxels* em toda a imagem adquirida durante o percurso do experimento. No entanto, qualquer experimento deve ser *planejado* em todas as suas etapas, muito antes da entrada do indivíduo no equipamento. O planejamento deve incluir qual o método de análise que será adotado quando os dados (imagens) houverem sido colhidos.

Diferentes métodos de análise podem ser mais apropriados para certos desenhos experimentais do que outros, e vice-versa. O termo *paradigma* é comumente utilizado como sinônimo de desenho experimental. Os paradigmas são, então, desenhados a partir de estímulos, enquadrados em três grupos, que determinam a maneira de pós-processamento das imagens:

- I. *Discretos, ou Paradigma em Bloco*: alternam longos períodos de uma tarefa (“on”) com períodos igualmente longos de outra tarefa, que pode ser o estado de repouso (“off”);
- II. *Paradigmas Contínuos ou Paramétricos*: os estímulos são apresentados continuamente, em geral de forma aleatória.
- III. *Evento-relacionado ou evento-único*: estímulos curtos são intercalados com longos períodos de repouso.

Em fMRI, os principais tipos de paradigmas são bloco e evento-relacionado. Que serão detalhados melhor a seguir.

2.4.1. Paradigma em Bloco

Os experimentos planejados na forma de blocos foram os primeiros utilizados em fMRI, e provavelmente ainda são a estratégia mais adotada, especialmente por ser uma técnica de realização relativamente fácil (BANDETTINI, 2002).

No experimento em blocos, várias imagens são adquiridas sucessivamente, alternando-se períodos de atividade (“on”) com períodos de repouso (“off”). Para efeito de ilustração, imagine-se um protocolo de imagens funcionais projetado para o isolamento e mapeamento da atividade cerebral associada à audição, na qual o paciente é submetido a ouvir uma história. Enquanto as imagens funcionais, por exemplo, do tipo EPI, estão sendo adquirido, um paradigma experimental em bloco é aplicado, de acordo com a (Figura 2.5).

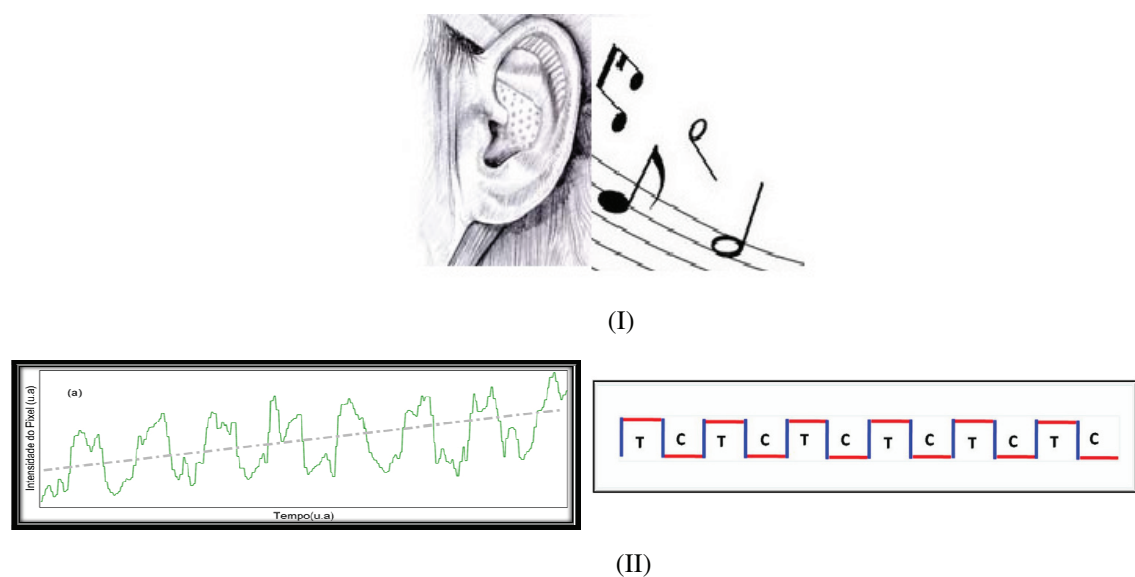


Figura 2.5: Experimento auditivo (I). Sinal típico de um pixel em um paradigma de bloco (II), onde em cada época a tarefa (T) é repetida durante determinados segundos e alternada com épocas de controle (C), com todos os tempos iguais entre si.

Como se pode perceber mesmo se tratando de um processo simples, paradigmas dessa natureza são largamente utilizados no mapeamento de diversas áreas funcionais, tanto por PET quanto por fMRI. Além de áreas primárias, esses processos também têm sido utilizados na caracterização de regiões responsáveis por processos cognitivos elevados, como memória e linguagem. Várias são as vantagens e desvantagens desse paradigma (Tabela 2.1) (DE ARAUJO, 2002; TEDESCHI, 2004).

Tabela 2.1 - Vantagens e desvantagens para paradigma em bloco:

Vantagens	Desvantagens
É adequado para muitos experimentos distintos, especialmente em estágios iniciais de pesquisa;	É altamente susceptível aos artefatos cognitivos, devido ao longo período de cada bloco;
Permite considerável flexibilidade experimental, possibilitando protocolos paramétricos e multifuncionais;	Sua alta previsibilidade torna-o não apropriado para certas tarefas cognitivas, nos quais se deseja provar a reação de um estímulo inesperado.
Os dados colhidos por esses paradigmas são mais acessíveis para serem analisados uma vez que sua resposta pode ser representada por uma função simples.	

2.4.2 Paradigma Evento – Relacionado

Como citado anteriormente, protocolos de fMRI admitem paradigmas conhecidos como evento-relacionado, ou fMRI-ER. Neles, estímulos são apresentados por um período de tempo curto, seguido por um período relativamente longo de repouso. A Figura 2.6, apresenta um esquema do curso temporal do estímulo e da resposta hemodinâmica para um paradigma evento-relacionado. Possibilitando o estudo individual das funções de respostas hemodinâmica relativas a cada estímulo. Em paradigmas desse tipo, pode-se alterar a ordem das estimulações e apresentá-las aleatoriamente.

Estudos demonstram que a apresentação de um único estímulo visual durando 34 ms pode ser detectado pela fMRI, permitindo uma estimativa da resposta temporal entre a função de resposta hemodinâmica e os mecanismos neuronais subjacentes no córtex visual primário humano (BOYNTON, et al., 1996).

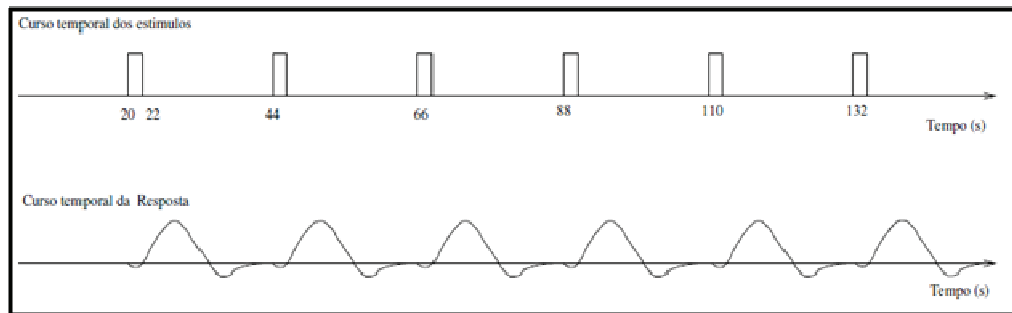


Figura 2.6: Esquema de um paradigma evento-relacionado apresentado o curso temporal dos estímulos e também da resposta. Imagem retirada Tedeschi, 2004.

Em resumo, o paradigma ER-fMRI mede mudanças transitientes da atividade cerebral associada a estímulos curtos. Sua resolução temporal é maior que estudos em bloco, podendo atingir frequências de amostragem de algumas dezenas de milissegundos, dependendo do campo magnético. Várias são as vantagens e desvantagens desse paradigma, podemos citar, dentre as mais importantes, mostrados na tabela (2.2) (DE ARAUJO, 2002; STURZBECHER, 2006; TEDESCHI, 2004).

Tabela 2.2 - Vantagens e desvantagens para paradigma evento relacionado:

Vantagens	Desvantagens
Bom poder de estimação da HRF;	Pode ter o poder de detecção reduzido pela baixa relação sinal-ruído;
Esse tipo de paradigma permite estimulação em diversas condições experimentais apresentadas aleatoriamente durante o experimento. O que não é permitido no paradigma em bloco;	Necessita de maior entendimento das técnicas de fMRI, e também de análise de sinais mais complexas.
Menor contaminação por artefatos cognitivos. Daí a crescente utilização de fMRI - ER em estudos que envolvem funções cognitivas elevadas.	

2.5. PRÉ – PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

As etapas de pré-processamento são necessárias antes de se proceder à análise estatística funcional dos dados, pois as imagens adquiridas durante o experimento comumente apresentam artefatos variados (movimento involuntário da cabeça, batimentos cardíacos e respiração, entre outros processos fisiológicos), cujos efeitos podem invalidar análises e conclusões, estes procedimentos consiste basicamente no realinhamento, na normalização e suavização espacial, visando adequar o conjunto de dados para que possa ser submetido à análise funcional propriamente dita.

2.5.1. Realinhamento

Quando há movimento da cabeça durante um experimento, algumas imagens podem ser adquiridas com o cérebro em posições diferentes, resultando em padrões falsos de atividade, isto é, regiões que no momento anterior apresentavam baixo contraste passam a apresentar brilho mais intenso. No entanto, na etapa do realinhamento das imagens, esses movimentos involuntários, que por menores que sejam, são corrigidos.

A inferência estatística é baseada em voxel, portanto é essencial que um ponto no espaço seja constantemente preenchido pelo mesmo voxel. Se não houver correção dos dados, as áreas de ativação podem desaparecer, e como dito anteriormente, podem aparecer às áreas de ativação falsas. Portanto, o objetivo do realinhamento é garantir que cada voxel ocupe a mesma posição no espaço ao longo do tempo.

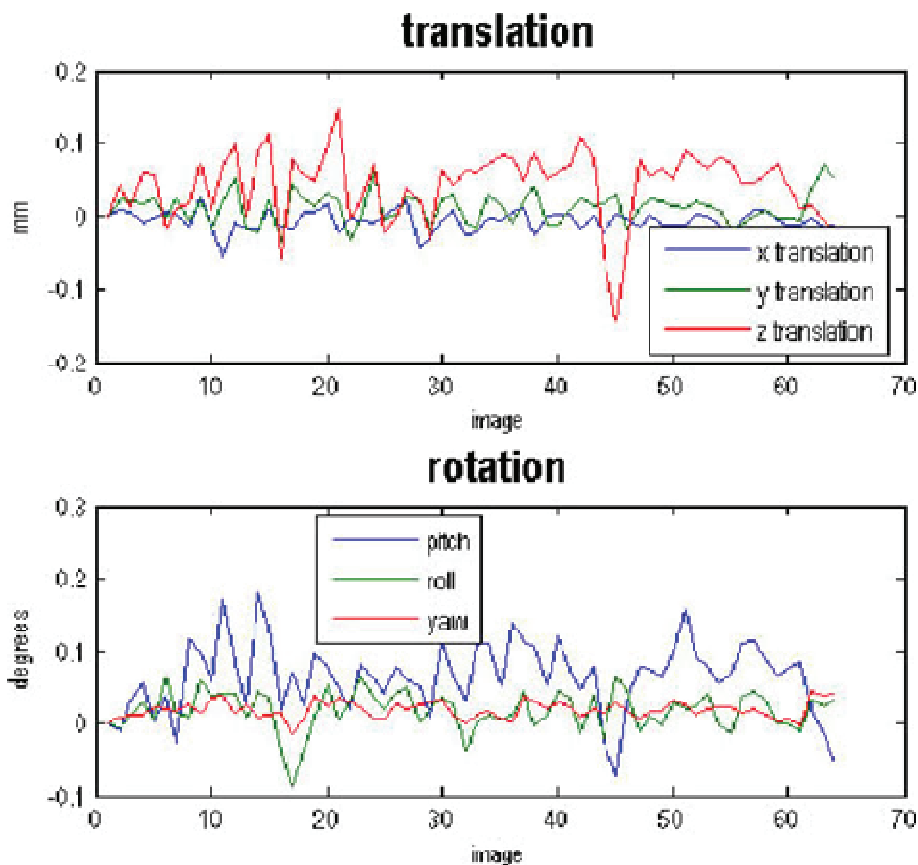


Figura 2.7: Realinhamento espacial de um experimento auditivo. Na legenda, os 6 parâmetros de corpo rígido, para translação e rotação. Figura obtida após a etapa de realinhamento realizada no SPM8 (Statistical Parametric Mapping).

Uma estratégia de correção de movimento e alinhar todas as series temporais das imagens tomando como referência uma imagem, a qual pode ser a primeira (Friston et al., 1996), como mostra a Figura (2.7), ou a média das imagens (BULLMORE et al., 1999). Todavia, o realinhamento produz efeito somente para movimentos de pequena amplitude, movimentos de grande amplitude devem ser evitados durante a aquisição dos dados.

2.5.2. Normalização

Para permitir comparações entre resultados de experimentos de fMRI obtidos de indivíduos diferentes, ou ainda, para permitir que experimentos de diversos indivíduos sejam analisados em conjunto, é mais adequado que todas as imagens em questão sejam registradas entre si. Entretanto, a considerável variabilidade de tamanho e forma do encéfalo, mesmo entre indivíduos normais, impede um registro eficiente utilizando apenas transformações afins envolvendo a imagem como um todo, sendo necessário, portanto, o uso de transformações não-lineares ⁴ ou apenas localmente lineares.

A normalização segue ao realinhamento e tem como objetivo “encaixar” cada volume adquirido dentro de um “cérebro padrão”, uma vez que também é necessário que o resultado seja expresso em coordenadas tridimensionais. Um dos padrões mais conhecidos em neuroimagem é o MNI que situa o cérebro num sistema de coordenadas espaciais. O atlas MNI é baseado na média de 152 imagens de alta resolução obtidas por meio de ressonância magnética *in vivo*. Desenvolvido no *Montreal Neurological Institute*, Canadá (PELLANDA, 2007).

2.5.3. Suavização Espacial

A etapa seguinte no pré-processamento de imagens de fMRI consiste em suavizar as imagens da série temporal. Há pelo menos duas razões para suavizar as imagens (FRISTON, 2003):

- I. A relação sinal - ruído (SNR) pode ser aumentado se utilizado um filtro com largura igual à largura do sinal;
- II. A suavização das imagens faz com que a distribuição dos erros se aproxime de uma distribuição normal, garantindo a validade de testes paramétricos.

A suavização espacial consiste na filtragem das imagens, geralmente usando um filtro gaussiano isotrópico (*Kernel*) com largura da ordem de 2 *voxels*, para introduzir um grau de

⁴ Em inglês *warps*.

correlação espacial entre *voxels* vizinhos (Figura 2.8). A largura do filtro de suavização é comumente especificada como a largura de uma função Gaussiana (medida ao paralelamente ao eixo das abscissas) na metade de sua altura (medida ao longo das ordenadas). Essa largura é referida pela sigla inglesa FWHM (*full-width at half maximum*), ou largura máxima a meia altura.

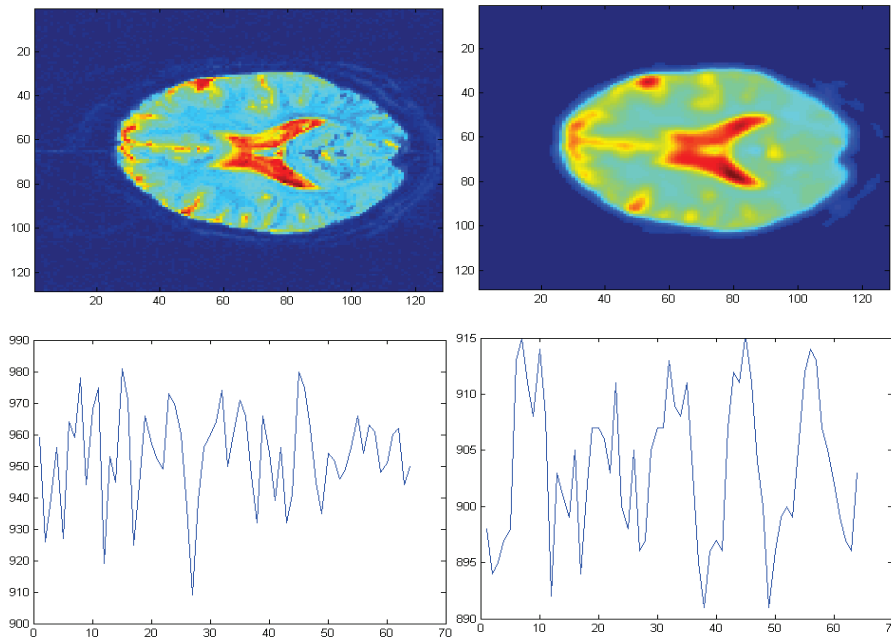


Figura 2.8: Suavização espacial de um experimento auditivo. Sendo a imagem (a) antes da suavização e (b) depois da suavização. Figura obtida após a etapa de suavização realizada no SPM8 (Statistical Parametric Mapping).

2.6. ANÁLISE DE DADOS EM fMRI

Em um conjunto de dados fMRI cada posição do cérebro esta ligada a um voxel em uma imagem tridimensional. Enquanto o sujeito realiza distintas tarefas, uma sequencia destas imagens vão sendo adquiridas. Podemos então associar uma serie temporal a cada voxel da imagem, em que cada elemento da serie tem o valor do voxel das imagens funcionais adquiridas no tempo. E, a partir da análise dos dados, espera-se encontrar evidências da resposta BOLD nas séries temporais dos *voxels* pertencentes à área de interesse. Entretanto, a análise dos sinais coletados em fMRI pode ser prejudicada devido a baixa relação sinal ruído, o que dificulta a visualização de áreas de atividade cerebral, comprometendo, assim, o diagnóstico médico.

Portanto, a análise estatística é uma etapa crítica do mapeamento cerebral por técnica de fMRI. Muitos métodos têm sido propostos e dependem, em grande parte, do tipo de

fenômeno que se pretende observar. E dentre os vários métodos existentes destacam – se: modelo linear geral, *General Linear Model* (GLM) (Friston *et al.*, 1998), a correlação cruzada [HUETTEL *et al.*, 2004], o teste *t* de *Student* (Huettel *et al.*, 2004), análise de componentes independentes (ICA- *Independent Component Analysis*) (Wang *et al.*, 2005; Moreto, 2008), análise de componentes principais (PCA - *Principal Component Analysis*) (Hoang *et al.*, 2007), Mapas auto – organizáveis (Campelo, 2010), Método Multigrid Prior (Selene, 2007) dentre outros .

Na subseção seguinte será feito um apanhado sobre alguns métodos acima mencionados, em que, embora possuam características comuns, todas essas abordagens diferem em sua suposição e objetivos.

2.6.1. Correlação Cruzada

As análises de mapas estatísticos baseadas em procedimentos de correlação cruzada, para exames de fMRI, foram propostas pela primeira vez em 1993 (Bandettini, *et al.* 1993), e têm larga aplicação nos paradigmas em bloco. Nesse método, a evolução temporal de cada pixel é comparada a uma função de referência (HRF), idealizada, do sinal. Esses testes verificam a similaridade entre o formato da função de referência (HRF) e os sinais de cada pixel proveniente das séries temporais de fMRI.

A correlação cruzada visa quantificar o grau de similaridade entre duas séries temporais. Considerando duas séries temporais ($T(t)$) e ($I(t)$) que correspondem às funções do sinal experimental e referência, amostradas nos tempos t_i , o coeficiente de correlação, C entre as duas é dado por:

$$c = \frac{1/N \sum_{i=1}^N (T(t_i) - \bar{T})(I(t_i) - \bar{I})}{\sqrt{1/N \sum_{i=1}^N (T(t_i) - \bar{T})^2 \sum_{i=1}^N (I(t_i) - \bar{I})^2}} \quad (2.1)$$

na qual \bar{T} e \bar{I} são as médias dos sinais $I(t_i)$ e $T(t_i)$, respectivamente e N é o número de ponto amostrais.

Cabe lembrar que se pode calcular também o valor de C entre uma determinada referência de trechos de sinal, com a finalidade de se descobrir em quais regiões do traçado o sinal é similar à referência.

O resultado do coeficiente de correlação, ou o valor - c , estão sempre entre 1 ou -1. O valor 1 representa uma perfeita correlação, enquanto que -1 refere-se à anti-correlação, situação que indica uma inversão de fase absoluta entre os dois sinais. $c=0$ exprime a não existência de correlação entre duas ondas.

2.6.2. Modelo Linear Geral (GLM - *General Linear Model*)

Em meados dos anos 90, a popularização do *modelo linear geral*, conhecido dos estatísticos, abriu espaço para utilização de modelos experimentais e de análise mais flexíveis e de maior complexidade.

Sabe-se de uma maneira geral, que o modelo linear geral é simplesmente uma extensão da regressão múltipla, ou alternativamente, a regressão múltipla é uma forma do modelo linear geral. Todavia, a regressão múltipla trabalha com apenas uma variável dependente de y , já o GLM possibilitar - nos analisar muitas variáveis dependentes de y (SILVA, 2008).

No entanto, a ideia central do GLM em fMRI é explicar o comportamento de um voxel y_i em termos de um conjunto de variáveis explanatórias ($x_1, x_2 \dots x_j$). Usualmente as variáveis explanatórias são as condições experimentais. O modelo consiste em ajustar a resposta obtida à resposta esperada, e testar a significância da correlação. A resposta esperada consiste na convolução da função estímulo⁵ com a função da resposta hemodinâmica⁶.

No modelo linear geral, o comportamento de um dado voxel é representando por um vetor y , ao longo de N observações (scans). Cada observação é modelada como combinação linear de um conjunto de variáveis explanatórias x , somados a um termo de erro ϵ :

$$y_i = \beta_1 x_{i1} + \dots \beta_j x_{ij} + \dots \beta_k x_{ik} + \epsilon_i, \quad i = 1 \dots N \quad (2.2)$$

onde os parâmetros β_j são as amplitudes que indicam o quanto cada das K variáveis x contribui para os dados. Expandindo a equação (2.2) para N observações, de forma matricial, têm-se:

⁵ A função estímulo conceitua-se como sendo um tipo de condição experimental (Paradigma em bloco, evento – relacionado, entre outros).

⁶ A função de resposta hemodinâmica pode ser modelada como uma simples função de distribuição gama (Lange e Zeger, 1997)

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_i \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1j} & \cdots & x_{1K} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{i1} & \cdots & x_{ij} & \cdots & x_{iK} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{N1} & \cdots & x_{Nj} & \cdots & x_{NK} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_j \\ \vdots \\ \beta_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_i \\ \vdots \\ \epsilon_N \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

ou de maneira simplificada:

$$Y = X\beta + \epsilon \quad (2.4)$$

onde X é denominada matriz experimental⁷. Cada coluna desta matriz, ou conjunto de colunas, modela uma característica particular da serie temporal observada. A análise consiste em estimar β_j com intuito de fornecer o melhor ajuste do modelo aos dados fMRI, ou seja, calcular qual a melhor combinação de parâmetros β_j que minimiza o termo de erro. O problema de encontrar a melhor solução para β pode ser resolvido pelo método dos mínimos quadrados, resultando em:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (2.5)$$

Os fatores que descrevem a matriz X envolvem desde o desenho experimental, como também predições da resposta hemodinâmica, a qual pode ser modelada como uma simples função de distribuição gama (LANGE & ZEGER, 1997) ou Poisson (FRISTON et al., 1994). Contudo, o modelo fisiológico mais plausível propõe a diferença de duas funções gama, capturando o pequeno decréscimo da resposta BOLD após o termino do estímulo, antes do retorno a linha de base (FRISTON et al., 1998).

$$h(t) = \left(\frac{t}{d_1}\right)^{a_1} \exp\left(\frac{-(t-d_1)}{b_1}\right) - c \left(\frac{t}{d_2}\right)^{a_2} \exp\left(\frac{-(t-d_2)}{b_2}\right) \quad (2.6)$$

onde $d_j = a_j b_j$ corresponde ao tempo até o pico de cada uma das funções gama, e $a_1 = 6$, $a_2 = 12$, $b_1 = b_2 = 0.9s$, e $c = 0.35$ (GLOVER, 1999).

Esta particular escolha da função HRF pode ser vista na Figura (2.9B). O modelamento conjunto da função de estímulo $s(t)$ (Figura 2.9A) com a resposta hemodinâmica esperada $h(t)$ são realizados com a convolução de ambas as funções no domínio de tempo (Figura 2.8C), conforme:

$$\int_0^{\infty} h(u)s(t-u)du. \quad (2.7)$$

⁷ Em inglês *design matrix*

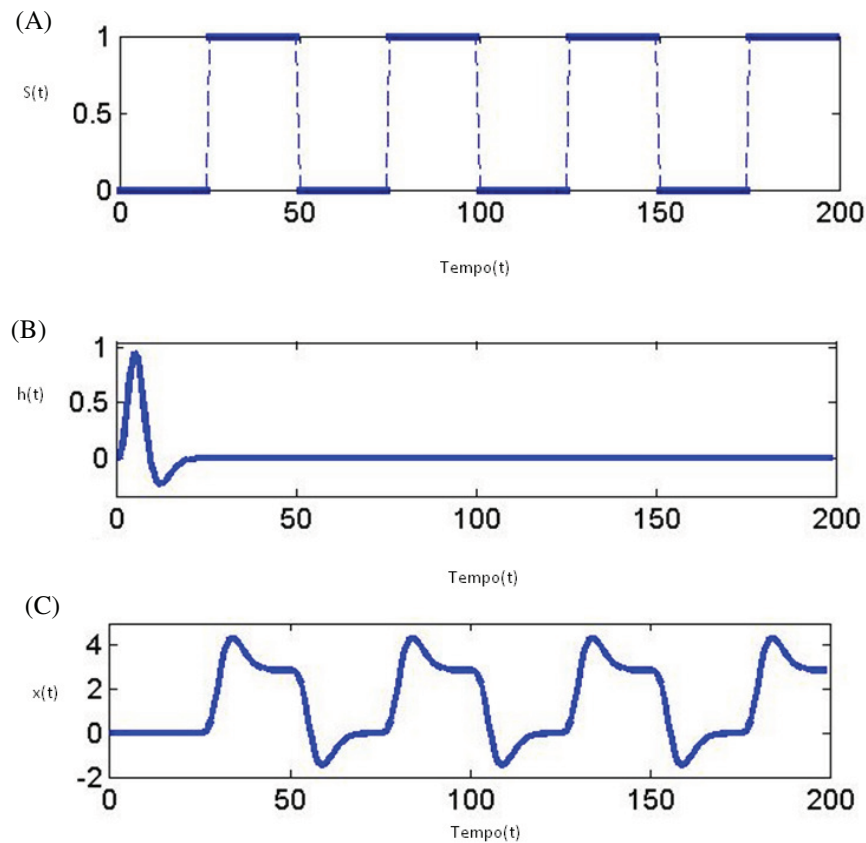


Figura 2.9: (A) Representação da função estímulo (paradigma em bloco), o valor 0 indica o repouso e 1 a ativação; (B) HRF modelada segundo a proposta de Friston (1998), usando parâmetros de Glover (1999); (C) Convolução da HRF com o paradigma em bloco.

O resultado $x(t)$ é utilizado na composição da matriz experimental X . Desse modo, a necessidade de informar a forma da HRF constitui a principal desvantagem do GLM, pois se esta não for precisamente modelada, o método perder a sensibilidade de detecção (STURZBECHER, 2006).

2.6.3. Mapas Auto-Organizáveis

O Mapa auto-organizável de Kohonen é uma rede neural artificial na qual os neurônios ficam dispostos como nós de uma grade que, normalmente é uni ou bidimensional. No caso de um mapa bidimensional, a geometria é livre, podendo ser retangular, hexagonal, triangular etc. Em um mapa auto-organizável, cada neurônio da grade representa uma função de distribuição de probabilidade dos dados de entrada.

O algoritmo responsável pela formação do mapa começa inicializando os pesos \mathbf{m}_i associados aos neurônios i da grade com valores aleatórios, os quais podem ser retirados do espaço dos dados de entrada. Cada neurônio da grade é ligado a todos os componentes da fonte de entrada, isto é, a dimensão dos pesos \mathbf{m}_i é a mesma dos dados de entrada:

$$\mathbf{m}_i = [m_{i1}, m_{i2}, \dots, m_{in}]^T \in \mathfrak{R}^N \quad (2.8)$$

onde N indica a quantidade de pontos da série temporal do experimento fMRI. Em seguida, para cada iteração t , seleciona-se aleatoriamente um vetor \mathbf{x} do conjunto de entradas, dado por:

$$\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T \in \mathfrak{R}^N \quad (2.9)$$

que indica a série temporal de um voxel qualquer do conjunto de dados fMRI. Então, \mathbf{x} é comparado a todos os pesos \mathbf{m}_i da grade, sendo freqüente o uso da mínima distância euclideana como critério de similaridade para escolha de um neurônio vencedor.

A escolha do neurônio vencedor c dada por:

$$\mathbf{m}_c(t) = \arg \max_i \{ \text{corr}(\mathbf{x}(t), \mathbf{m}_i(t)) \} \quad (2.10)$$

com $i = 1, \dots, M$ onde M é o número total de neurônios na grade, $\mathbf{m}_c(t)$ representa a série temporal do neurônio vencedor c e $\text{corr}(\mathbf{x}(t), \mathbf{m}_i(t))$ o coeficiente de correlação entre $\mathbf{x}(t)$ e $\mathbf{m}_i(t)$.

A atualização do vetor peso $\mathbf{m}(t + 1)$ no tempo $t + 1$, com $t = 0, 1, 2, \dots$ um inteiro do tempo discreto, é definido por:

$$\mathbf{m}_i(t + 1) = \mathbf{m}_i(t) + h_{ci}(t)[\mathbf{x}(t) - \mathbf{m}_i(t)] \quad (2.11)$$

que é aplicado a todos os neurônios da grade que se encontram dentro da vizinhança topológica h_{ci} do neurônio vencedor c . Portanto, a equação (2.11), tem a finalidade de aproximar o vetor peso \mathbf{m}_i do neurônio i em direção ao vetor de entrada, conforme o grau de interação h_{ci} . O que torna a grade, após o processo de treinamento concluído, um mapa de características ordenado topologicamente, no sentido de que neurônios que são adjacentes na grade tenderão a ter vetores de pesos similares.

Uma função freqüentemente usada para representar a vizinhança topológica h_{ci} é a função gaussiana, escrita por:

$$h_{ci}(t) = \alpha(t) \exp \left\{ -\frac{\|\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_i\|}{2\sigma^2(t)} \right\} \quad (2.12)$$

onde $\alpha(t)$ é o parâmetro taxa de aprendizagem e deve decrescer gradualmente ao longo do tempo, tendo por finalidade evitar que dados novos, apresentados após um longo treinamento venham a comprometer o conhecimento que já foi sedimentado; \mathbf{r}_c e \mathbf{r}_i determinam as posições discretas dos neurônios c e i na grade; e $\sigma(t)$ define o raio da vizinhança topológica,

ou ainda, é o FWHM da função gaussiana. Os parâmetros $\alpha(t)$ e $\sigma(t)$ decrescem gradualmente por t/τ (τ é uma constante de tempo) a cada iteração t seguindo um decaimento exponencial.

2.6.4 Método Multigrid Prior

Consideremos um simples teste de hipóteses, que consiste em testar duas hipóteses para cada pixel p da imagem: a hipótese H_1 que estabelece que o pixel p está ativo durante a tarefa de interesse e a hipótese H_0 que o pixel p está inativo. Do teorema de Bayes, define-se:

$$P(H_1|D_p) = \frac{P(D_p|H_1)P(H_1)}{P(D_p)} \quad (2.13)$$

$$P(H_0|D_p) = \frac{P(D_p|H_0)P(H_0)}{P(D_p)} \quad (2.14)$$

Assim, para cada pixel p precisamos calcular a razão das probabilidades posterior:

$$\frac{P(H_1|D_p)}{P(H_0|D_p)} = \frac{P(D_p|H_1)P(H_1)}{P(D_p|H_0)P(H_0)} \quad (2.15)$$

Onde $P(H_1)$ e $P(H_0)$ representam as probabilidades a priori de que um pixel esteja ativo ou não, independente do pixel, isto é, sem o prévio conhecimento das séries temporais dos pixels. Sendo que estas probabilidades a priori são complementares, ou seja, $P(H_1) + P(H_0) = 1$. Dessa forma, se essa razão for maior que 1, o pixel p é classificado como ativo, caso contrário ele é classificado como inativo. Note que a escolha de $P(H_1)$ equivale à escolha de um limiar de decisão para classificação de atividade/inatividade do pixel p e o mapa proporcional de atividade é dado por, $\frac{P(D_p|H_1)}{P(H_0|D_p)}$ onde definimos:

$$\frac{P(D_p|H_1)}{P(H_0|D_p)} = \frac{\frac{c+2}{2}}{\frac{-c+1}{2}} \quad (2.16)$$

em que c é o coeficiente de correlação entre a série temporal do pixel p e a função de resposta hemodinâmica de referência $H(t)$.

Além de todos os métodos citados anteriormente, outros métodos que vem se destacando para análise de dados em fMRI, são os métodos entrópicos baseados na teoria da informação, tais como, entropia de Shannon e Tsallis (de Araujo, et al. (2003); Tedeschi (2004), Sturzbecher, (2006) na qual serão discutidos no próximo capítulo.

Capítulo 3

Teoria da Informação

3.1 INTRODUÇÃO

O conceito de informação deriva do latim “*Informare*” e significa *um processo de comunicação ou algo relacionado com comunicação* (Zhang, 1988), mas na realidade existem muitas e variadas definições de informação, cada uma mais complexa que outra. Podemos também dizer que Informação *é tudo o que reduz a incerteza, a indeterminação sobre um evento ou alguma coisa.*

Em análise de imagens a informação estar associada a uma medida (neste caso falamos de um sinal em associação a um fenômeno físico), ou pode estar associada a um nível cognitivo (neste caso falamos de conhecimento). Segundo Squef (2002) uma imagem contém uma quantidade imensa de informações que um observador humano interpreta normalmente de um modo global e quantitativo. Processar uma imagem consiste em transformá-la sucessivamente como um objeto de extrair informação nela presente.

A Teoria da Informação teve origem no vigoroso desenvolvimento das comunicações (rádios, telefones, televisões, computadores e etc.) no século XX, e fundamentou-se com a necessidade de uma terminologia rigorosa que permitisse a discussão sobre a informação com precisão científica. No ano de 1948, Claude Shannon, baseado na teoria das probabilidades, publicou o artigo “*The Mathematical Theory of Communication*” na revista *Bell System Technical Journal* (SHANNON, 1948). Onde os principais objetivos eram descobrir as leis as que regulavam a capacidade de sistemas transmitirem, armazenarem e processarem a informação. Alguns dos problemas abordados por Shannon estão relacionados com a descoberta de melhores métodos para utilizar os sistemas de comunicação existentes e as melhores formas de separar a informação desejada (sinal) da informação desprezível (ruído).

Shannon propôs uma forma de medir a informação contida em um evento probabilístico, baseada na tradicional expressão da entropia de Boltzmann (1986). Foi o primeiro cientista que relacionou entropia e informação. Em seu modelo de comunicação

(fonte-canal-receptor) (Shannon, 1948), a quantidade de informação transmitida em uma mensagem é função da previsibilidade da mensagem, ou seja, independentemente da mensagem, a quantidade de informação está relacionada à possibilidade da mensagem ocorrer. Se essa probabilidade for pequena, a mensagem contém muita informação, caso contrário, se ela for previsível, então conterá pouca informação.

Logo, a informação está inversamente relacionada com a probabilidade de ocorrência, figura (3.1), nasce assim um novo conceito de entropia proposta por Shannon. Desse modo, a noção de entropia está ligada ao grau de desorganização existente na fonte de informação. Quanto maior a desordem, maior o potencial de informação dessa fonte. Uma fonte que responda com uma única e mesma mensagem a toda e qualquer pergunta, não transmite informação, já que não há redução de incerteza.

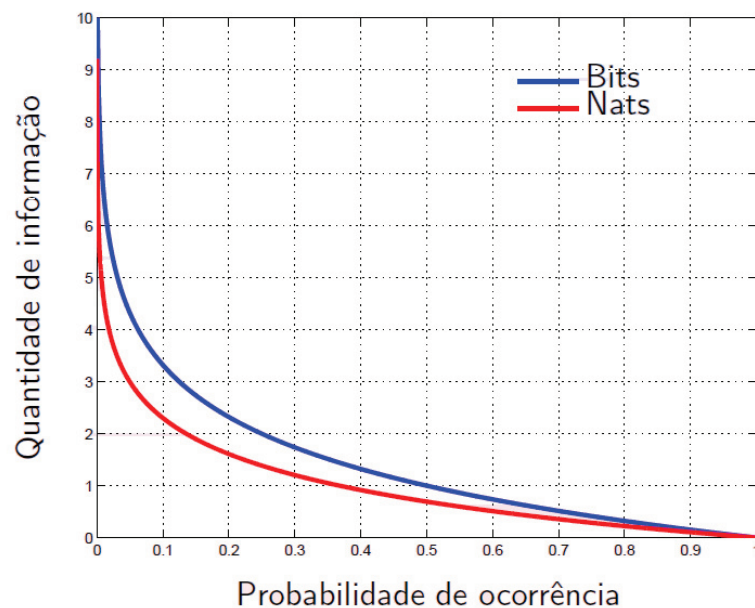


Figura 3.1: Quantidade de informação medida versus probabilidade de ocorrência. Bit (*Binary digit*, simplificação para dígito binário 0 ou 1) e Nat (às vezes também **nit** ou **nepit**) é uma unidade logarítmica de informação ou entropia, com base em logaritmos naturais e competências e .

De uma maneira geral, conceitos de entropia possibilitam uma comparação das propriedades de um sistema em termos numéricos, medindo a informação contida em um evento probabilístico. O emprego desses conceitos é amplo, podendo verificar transientes em sinais (CAPURRO, 1998, 1999). Além disso, recentemente foi criada uma generalização para entropia usual ou entropia de Shannon, desenvolvida por Constantino Tsallis (1988, 1991,

1995), na qual propôs um novo formalismo para entropia, introduziu um novo parâmetro q . Há uma nova estatística para cada valor de q .

Os conceitos de entropia são de fundamental importância nos métodos desenvolvidos para determinação de áreas ativas em experimentos de fMRI. Assim sendo, nessa seção serão apresentados os conceitos básicos para o desenvolvimento desses métodos.

3.2 ENTROPIA DE SHANNON

Define-se entropia, no cenário da teoria da informação, como sendo a incerteza que se tem de uma variável aleatória. Seja X uma variável discreta de valores aleatórios com um alfabeto χ e com distribuição de probabilidade $p(x) = \Pr \{X=x\}$ sendo que $x \in \chi$. Deste modo, o cálculo da entropia é dado por:

$$H(X) = -k \sum_{x \in \chi} p(x) \log_2 \{p(x)\} \quad (3.1)$$

onde k é uma constante positiva. Como é usual a utilização da base 2 para sistemas digitais de informação. Ao utilizar essa base, a unidade resultante é a unidade binária (bit). Em particular, se X tem algum valor com probabilidade $p(x) = 1$ então nenhuma informação é ganha após a observação de X . Neste caso, verifica-se, diretamente da definição 3.1, que $H(X)$ é zero. Note que a entropia $H(X)$ é sempre não-negativa: $H(X) \geq 0$.

Desmembrando a equação 3.1:

$$I(x) = -\log_2 p(x) \quad (3.2)$$

dessa forma definir-se a equação 3.2, como *Informação Pontual*. Logo se quisermos a *Média da Informação* ou *Entropia*, de maneira simplificada:

$$H(X) = -k \sum_{x \in \chi} p(x) I(x) \quad (3.3)$$

A entropia de Shannon corresponde à *incerteza probabilística* – o que significa que são conhecidos não só os estados possíveis, mas também a distribuição de probabilidade para cada um deles (todavia, não se pode determinar com qual certeza irá ocorrer), associada a uma distribuição de probabilidade. De um modo geral, quanto mais “espalhada” a distribuição de probabilidade, maior incerteza ela irá refletir. Por exemplo, se alguém lança um dado de seis faces, sem saber se ele é viciado ou não, a probabilidade mais razoável a ser atribuída a cada resultado possível é $1/6$, ou seja, representar a incerteza usando a distribuição uniforme. Esta atitude segue o conhecido princípio da razão insuficiente de Laplace, onde atribuir chances

equiprováveis aos eventos possíveis é a maneira mais razoável de alguém refletir sua ignorância (e sua incerteza) quanto às chances de ocorrência de cada evento.

Portanto, para estados equiprováveis a entropia é máxima, enquanto para situações extremas (probabilidade máxima para um estado e mínima para outros), a entropia é mínima. Considere a variável aleatória X que pode assumir dois estados, x_1 e x_2 , com probabilidades $p(x_1)$ e $p(x_2) = [1 - p(x_1)]$ o valor da entropia $H(X)$ em função de $p(x_1)$, está ilustrado na figura 3.2.

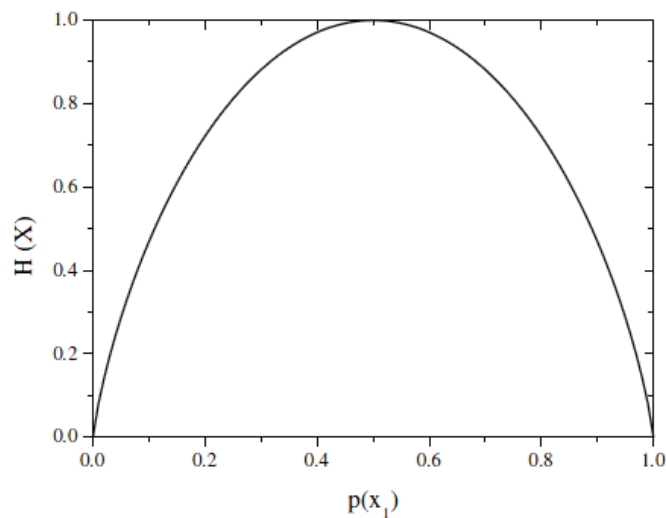


Figura 3.2: Entropia de Shannon $H(X)$ para diferentes valores de $p(x_1)$. A entropia é máxima para $p(x_1) = p(x_2) = 0,5$ e mínima para os casos extremos ($p(x_1) = 0$; $p(x_2) = 1$ e $p(x_1) = 1$ e $p(x_2) = 0$).

Dentro da Teoria da Informação foram formuladas algumas propostas de generalização da entropia, sendo uma das mais conhecidas a de Rényi, de 1961. Ainda, recentemente, uma nova forma de entropia, conhecida por entropia de Tsallis (TSALLIS, 1988), tem atraído bastante interesse. Na sua definição, a entropia clássica de Boltzmann é generalizada, tornando-a conveniente quando aplicada para a caracterização de diferentes sistemas naturais (HANSEN *et al.*, 2005; TEDESCHI *et al.*, 2005; TORRES *et al.*, 2003).

3.3 GENERALIZAÇÃO DA ENTROPIA CLÁSSICA E ENTROPIA DE TSALLIS

Há poucas décadas, porém, uma nova classe de fenômenos reunidos sob o manto da chamada complexidade despertou a atenção da comunidade científica, principalmente por se manifestar em áreas tão díspares quanto à física, linguística, biologia, dentre outras.

O termo clássico *entropia*⁸ surgiu no século XIX, com o físico alemão, Rudolf Julius Clausius (1822-1888), na qual foi amplamente trabalhada na física para designar a Segunda Lei da Termodinâmica (SCOTT, 2004). Mais tarde, cientistas como Ludwig Boltzmann com aprimoramentos de Josiah Willard Gibbs deu a entropia uma base estatística, na qual, esta teoria sairia do *mundo microscópico* para o *mundo macroscópico*, criar-se assim entropia de Boltzmann-Gibbs (BG) – Mecânica Estatística:

$$S = -k \sum_{i=1}^w p_i \ln p_i \quad (3.4)$$

onde k é uma constante positiva que define a unidade que a entropia é medida, W é o número de microestados possíveis de um sistema e p_i é o conjunto de probabilidades associados aos estados.

No entanto, a entropia de Boltzmann – Gibbs sobre probabilidades iguais somente funciona para sistemas que se encontram em equilíbrio ou sistemas extensos. Por exemplo, imagine um pêndulo em sua posição de equilíbrio – parado. Se aplicarmos nele uma força – que aqui faz o papel da perturbação – durante um curto intervalo de tempo, ele começará a oscilar em torno dessa posição de equilíbrio, e a ela retornará parado depois de algum tempo. Por outro lado, sistemas caóticos ou não - extensivos, mesmo que ligeiramente perturbados, afastam-se de suas trajetórias cada vez mais. É como se eles, depois de perturbados, perdessem, decorrido certo tempo, a “memória”. E daí se tornarem imprevisíveis. Como é o caso de sistemas astrofísicos, sistemas magnéticos e sistemas que apresentam evolução temporal da entropia.

Sabe-se que a mais de um século que entropia tradicional de BG não é capaz de explicar determinados Sistemas Físicos. Como os chamados sistemas não-extensivos, que apresentam as seguintes características:

- Interações espaciais de longo alcance;
- Interações temporais de longo alcance;
- Comportamento fractal na fronteira.

Em 1988, Constantino Tsallis (TSALLIS, 1988) publica o trabalho “*Possible Generalization of Boltzmann-Gibbs Statistics*” no *Journal of Statistical Physics*, propondo uma nova forma de entropia. Sua expressão fundamenta uma generalização da Mecânica

⁸ Entropia - Origem da palavra é os radicais gregos “*em*” (dentro) e “*tropee*” (mudança, troca, alternativa).

Estatística usual – a Mecânica Estatística Não-Extensiva. Ela estende o domínio da aplicabilidade dos procedimentos da Mecânica Estatística usual a sistemas em que a estatística de Boltzmann-Gibbs apresenta sérias dificuldades matemáticas. A expressão proposta, que define a entropia de Tsallis, S , é caracterizada por um parâmetro “ q ”, e tem a forma:

$$S = k \frac{1 - \sum_{i=1}^W p_i^q}{1 - q} \quad (3.5)$$

sendo k uma constante positiva que define a unidade em que a entropia é medida, $q \in \mathcal{R}$, que caracteriza a estatística particular, W é o número total de microestados e p_i é o conjunto de probabilidades associado aos estados, sendo $\sum_{i=1}^W p_i = 1$. Ao fazermos $\lim_{q \rightarrow 1} S(X)$ e $k = (1/\ln 2)$, a equação (3.5) remonta a expressão de Shannon (3.1).

3.4 EVOLUÇÃO TEMPORAL DAS ENTROPIAS

É possível determinar a entropia de um sinal $s(t)$ como um todo. No entanto, essa quantidade traz pouca informação sobre a evolução temporal do sinal, desse modo é necessário que se defina uma entropia dependente do tempo (EDT). Para que se desenvolva tal conceito particionar-se o tempo em intervalos, utilizando uma janela deslizante.

Seja $s(t)$ a função temporal cujo comportamento deseja-se estudar dada por um conjunto discreto de amplitudes amostradas no tempo (conjunto S):

$$S = \{s(t_k) \quad k=1, \dots, K\} \quad (3.6)$$

A janela deslizante W é na prática utilizada para varrer todo o sinal calculando a entropia sobre um determinado intervalo de tempo, e é definida pela seguinte expressão:

$$W_l(m, w, \Delta) = \{s(t_k), k=1+m\Delta, \dots, w+m\Delta\}, m=0, 1, 2, \dots, M, \quad (3.7)$$

em que $w \in \mathcal{N}$ é a largura da janela, m são os valores possíveis do posicionamento da janela e Δ é o fator de deslocamento da janela de centro l . Um representativo das janelas deslizantes é apresentado na figura 3.3. Entretanto, os valores possíveis de m dependem do fator de deslocamento da janela Δ .

Note-se que $w + m$ e Δ devem ser escolhidos de modo a obedecer às condições: $w \leq K$ e $(k-w) \Delta \in \mathcal{N}$. O centro da janela estará localizado em $t_k = l = w/2 + m \Delta$.

Baseado no conjunto de amplitudes S , e no conceito de janelas deslizantes, W , é possível definir os níveis acessíveis aos sistemas de duas maneiras: Global e Local.

❖ Global

A idéia central deste modo de definição do sinal $s(t)$ e extrair dele o máximo e o mínimo de sua amplitude e em seguida particioná-lo em L intervalos que serão os níveis acessíveis do sistema. Matematicamente tem-se:

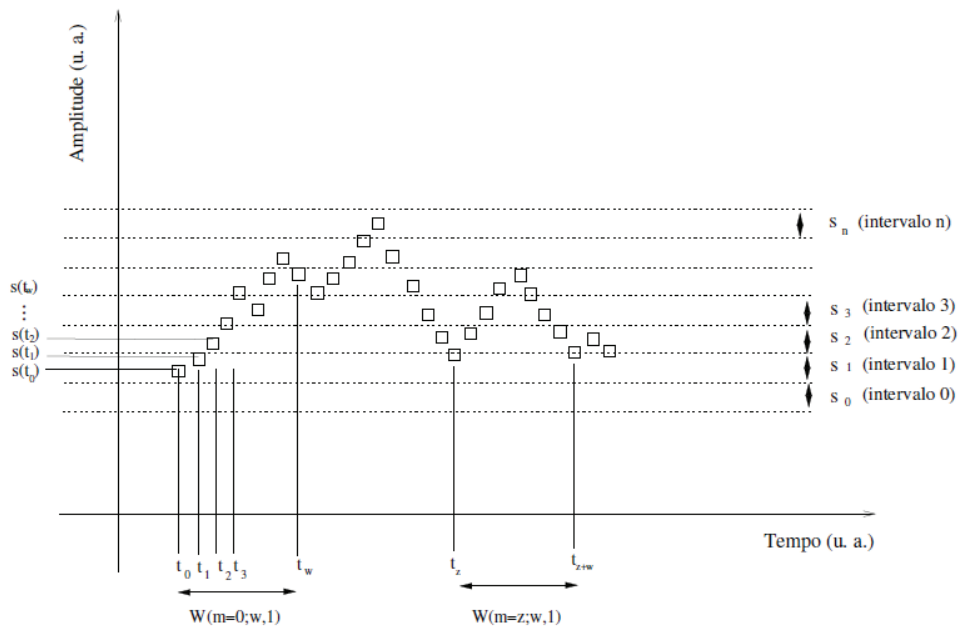


Figura 3.3: Esquema da janela deslizante e distribuição de níveis, com fator de deslocamento $\Delta = 1$.

$$s_0 < s_1 < s_2 < \dots < s_L \quad (3.8)$$

em que

$$s_0 \equiv \min[S] = \min_k \{s(t_k), k = 1, \dots, K\} \quad (3.9)$$

$$s_M \equiv \max[S] = \max_k \{s(t_k), k = 1, \dots, K\} \quad (3.10)$$

Deste modo ficam definidos intervalos de amplitudes desta maneira:

$$I_l = [s_{l-1}, s_l), \quad (3.11)$$

Sendo l varia de 1 até o número total de níveis L .

Calculando-se a probabilidade de ocupação de cada nível no interior da janela segundo a equação:

$$pw(i) = \frac{1}{n} \sum_{j \in W} \delta_{iN(j)}, \quad (3.12)$$

em que n é o número de pontos tomado na janela e delta $\delta_{iN(j)}$ igual a 1 se e somente se o índice i do nível em questão, for igual ao nível do ponto j , ie. $N(j)$; em outro caso $\delta_{iN(j)} = 0$.

Dada a distribuição de probabilidades, em que cada janela, calcula-se a entropia, segundo as equações 3.1 e 3.5, atribuindo-se a esse valor calculado ao ponto referente ao centro da janela.

❖ Local

A diferença básica entre esta metodologia e a global é a forma como se distribui os níveis acessíveis ao sistema. No presente caso, toma-se uma partição do sinal, ou seja, os pontos pertencentes a W obtendo o máximo e o mínimo deste conjunto. Matematicamente tem-se:

$$j_0 < j_1 < j_2 < \dots < j_L \quad (3.13)$$

em que

$$j_0 \equiv \min[W] = \min_k \{j(t_k), k = 1 + m\Delta, \dots, w + m\Delta\} \quad (3.14)$$

$$j_M \equiv \max[S] = \max_k \{j(t_k), k = 1 + m\Delta, \dots, w + m\Delta\} \quad (3.15)$$

Deste modo, ficam definidos intervalos de amplitude no interior do conjunto de pontos pertencentes à janela, da seguinte maneira:

$$I_l = [j_{l-1}, j_l), \quad (3.16)$$

sendo que l varia de 1 até o número totais de níveis de L .

Novamente, calcula-se a probabilidade de ocupação de cada nível no interior da janela segundo a equação 3.12. Ou seja, a diferença entre esse caso e o caso global está relacionado à determinação j_0 e j_M .

3.5 CURVAS CARACTERÍSTICAS DE UM TESTE DE DIAGNÓSTICO

As Curvas Características de Operação de um Receptor, *Receiver Operating Characteristic* (ROC), teve origem no contexto de detecção de sinais eletrônicos e problemas com radares, durante a Segunda Guerra Mundial (ZWEIG & CAMPBELL, 1993). A aplicação da análise ROC na avaliação de diagnósticos médicos começou a ser utilizada nos anos 1970 e, subsequentemente, passou a ser aplicada com sucesso no diagnóstico de imagens médicas (BURDETTE *et al.*, 1996; PARKER J., *et al.*, 1995). Somente em 1995, as curvas ROC foram introduzidas na análise de fMRI (CONSTABLE, 1995).

3.5.1 Teoria das Detecções de Sinais

O principal conceito da teoria de detecção de sinais relaciona os possíveis tipos de erros que podem ocorrer em uma recepção, classificando esta como sendo um sinal ou um ruído. Ou seja, detectar um sinal onde ele de fato exista consiste em detectar um *verdadeiro positivo* ou de modo análogo detectar ruído na região em que só ruído esta presente significa detectar um *verdadeiro negativo*. Entretanto, é possível que se detecte um sinal em uma região que apenas ruído esta presente, nesse caso obteve-se um *falso positivo*, ou deixar de detectar um sinal na região de sinal presente classificando-o como ruído tendo nesse caso um *falso negativo*.

Seja $f(x|R)$ a distribuição normalizada de probabilidade que descreve os resultados de alguma variável aleatória x , quando apenas ruído está presente, x_R , e seja $f(x|S)$ a função de probabilidade correspondente ao caso em que sinal e ruído estão presentes, x_S . Cada resultado x se torna, então, a entrada de um sistema detector, que deve decidir se dado x deve ser classificado como ruído ou sinal. O problema de toda a detecção está no fato das distribuições $f(x|R)$ e $f(x|S)$ não serem disjuntas, como apresentado na figura 3.4.

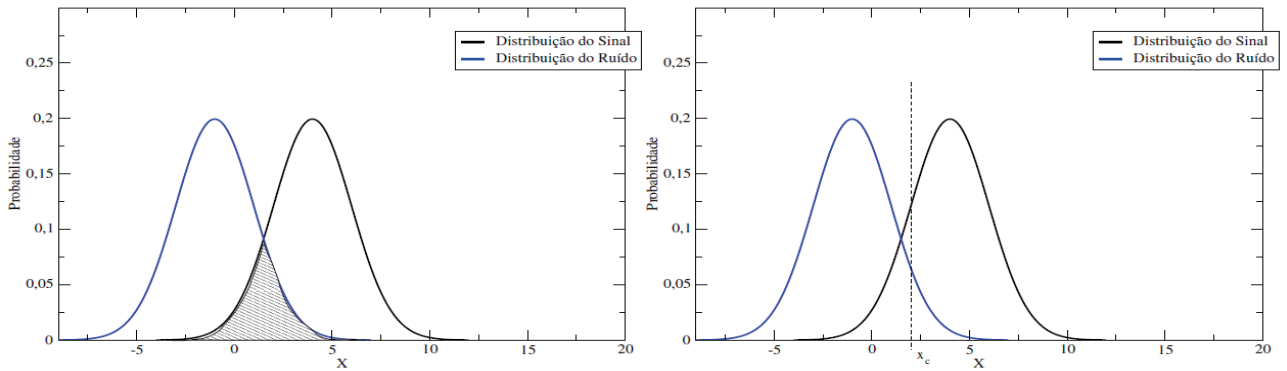


Figura 3.4: Apresentação das funções de probabilidade de $f(x/n)$ e $f(x/s)$, sendo também reforçada a região de interseção das duas funções (a) e o valor crítico x_c apresentado em (b).

Vê-se, a partir da figura 3.4, que as distribuições de x_R e x_S , sobrepõe-se, levando a erros de detecção em que, casos inicialmente identificados como sinais poderão ser identificados como ruído, e vice-versa.

Desse modo, em qualquer teste de diagnóstico é fixado um valor de corte (x_c) é fixado, para a variável em estudo, valor este que determina a classificação como sinal ou ruído. Assim o sistema de detecção deve responder como S, sinal presente, para cada valor de $x \geq x_c$ e como R, ruído, cada vez que $x < x_c$.

Seja X uma variável aleatória. Se X for discreta, então $P(S|s, x_c)$ é a probabilidade condicional de X dado o acontecimento S ; $P(R|r, x_c)$ é a probabilidade condicional para o mesmo valor X , dado o acontecimento R . O desempenho de um observador em uma experiência num único intervalo é usualmente medido em termos de probabilidades condicionadas, por exemplo, $P(S|s, x_c)$ e $P(R|r, x_c)$.

Se a variável for contínua, então os correspondentes elementos de probabilidades são $f(x|s)dx$ e $f(x|r)dx$, em que $f(x|s)dx$ e $f(x|r)dx$ são as funções densidade de probabilidade associados respectivamente, as duas distribuições da variável X . A probabilidade que a resposta seja S , denotada por $P(S|s, x_c)$, é dada por:

$$P(S|s, x_c) = \int_{x_c}^{\infty} f(x|s)dx \quad (3.17)$$

Analogamente, a probabilidade que um dado resultado de X , proveniente da região de ruído apenas resulte em R , denotada por $f(R|r, x_c)dx$, é dada por:

$$P(R|r, x_c) = \int_{-\infty}^{x_c} f(x|r)dx \quad (3.18)$$

Uma vez que $f(x|s)$ e $f(x|r)$ são normalizadas, a probabilidade de que um resultado de X , proveniente da distribuição do sinal acrescido de ruído, resulte em uma resposta R é $P(R|s, x_c) = 1 - P(S|s, x_c)$, enquanto que a probabilidade de um resultado de x proveniente de uma distribuição de ruído resulte na detecção de um ruído R é dada por $P(R|r, x_c) = 1 - P(S|r, x_c)$. Logo, basta determinar uma das probabilidades da distribuição do sinal mais ruído ou de ruído para determinar as outras probabilidades associadas.

Em geral, um teste de diagnóstico tende a ser avaliado por duas medidas, fração de verdadeiros positivos, *True Positive Fraction* (TPF), também conhecido como sensibilidade, e fração de verdadeiros negativos, *True Negative Fraction* (TNF), designada por especificidade. Os valores TPF e TNF podem ser calculados através das seguintes equações:

$$\text{Sensibilidade} = \text{TPF} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (3.19)$$

e

$$\text{Especificidade} = \text{TNF} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \quad (3.20)$$

Como consequência da definição de TPF e TNF, outras duas quantidades podem ser definidas: *False Positive Fraction* (FPF) e *False Negative Fraction* (FNF), dadas por:

$$\text{FPF} = \frac{\text{FP}}{\text{TN} + \text{FP}} = 1 - \text{Sensibilidade} \quad (3.21)$$

e

$$\text{FNF} = \frac{\text{FN}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (3.22)$$

Em termos de diagnóstico, pode-se definir a sensibilidade como a capacidade que um teste tem para detectar o sinal e a especificidade como a capacidade que o teste tem para detectar o ruído. Contudo, essas medidas dependem do critério de diagnóstico ou do valor de corte, o qual é por vezes selecionado arbitrariamente. Assim, a mudança do critério pode aumentar a sensibilidade com a consequente perda de especificidade, e vice-versa.

Considerando-se que as distribuições são normalizadas, e que todos os casos podem ser diagnosticados como positivos ou negativos, o número de decisões corretas mais o número de decisões incorretas é representados por:

$$TPF + FNF = 1 \quad (3.23)$$

e

$$TNF + FPF = 1 \quad (3.24)$$

Um critério de decisão particular depende dos benefícios associados aos resultados corretos e dos custos associados aos incorretos. Por exemplo, se a principal preocupação é evitar o resultado falso-positivo (o resultado do teste pode indicar uma cirurgia arriscada para o paciente), então o ponto de corte deve objetivar o máximo de especificidade. Por outro lado, se a preocupação maior é evitar o resultado falso-negativo (o resultado do teste em suspeito de AIDS), então o ponto de corte deve objetivar o máximo de sensibilidade.

Por definição, uma curva ROC é a representação gráfica dos pares sensibilidades (ordenada) e 1 menos especificidades (abscissa), resultantes da variação do valor de corte ao longo de um eixo de decisão, X (Figura 3.5).

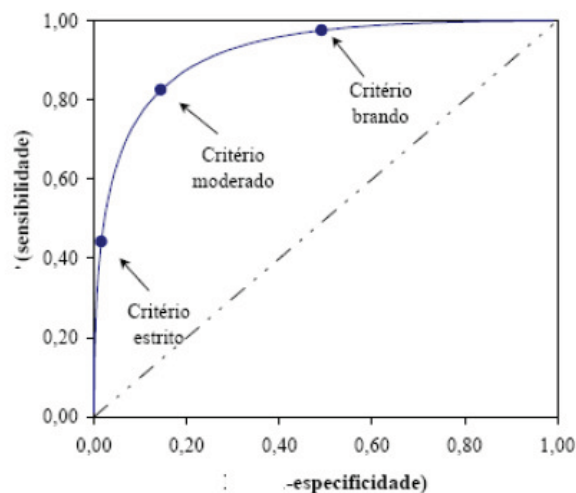


Figura 3.5: Curva ROC com a indicação do critério de decisão e respectiva capacidade de discriminação. Imagem retirada Sturzbecher, 2006.

Consoante aos critérios adotados para o valor crítico, um critério “estrito” é aquele que conduz a uma pequena fração de FP e uma pequena fração de VP, representado por um ponto situado no canto inferior esquerdo do espaço ROC. Progressivamente critérios mais lenientes conduzem a maiores frações de FP e VP, isto é, produzindo pontos situados no canto superior direito da curva no espaço ROC (Figura 3.5).

3.5.2 Índices de Precisão das Curvas Roc

Existe uma variedade de índices que foram propostos para especificar e/ou resumir as curvas ROC empíricas (METZ, 1986). As frações de verdadeiros positivos e falsos positivos representam dois tipos de precisão de diagnóstico, e podem ser utilizados para representação da curva ROC. Existem outros índices que podem ser utilizados como, por exemplo, o valor da fração de verdadeiros positivos num ponto ótimo de operação, FVP_0 , e o índice área abaixo da curva ROC, A_z . O ponto ótimo de operação é o ponto sobre a curva ROC que está mais distante a reta $x=y$ do plano ROC unitário. A área abaixo da curva ROC está associada ao poder discriminante de um teste de diagnóstico. Quanto maior a área, melhor o teste. Um A_z igual a 0,5 corresponde a uma performance sem importância, e um A_z igual a 1 representa um teste perfeito. Dentre os métodos para o cálculo de área abaixo de uma curva ROC, os seguintes são os mais utilizados:

- Métodos de resolução numérica, tipo regra do trapézio;
- Aproximação a estatística U de Wilcoxon_Mann-Whitney.

Capítulo 4

Materiais e Métodos

4.1 INTRODUÇÃO

Testes sobre uma nova metodologia de análise devem seguir alguns passos bem determinados para a comprovação de sua funcionalidade e sua caracterização. Na maioria das técnicas isso é realizado por comparação com outros métodos, considerados padrões. Entretanto, diante da dificuldade de se obter um teste padrão para a fMRI, é comum estudar seu desempenho por meio de dados artificiais e também com a análise das curvas ROC.

4.2 DADOS ARTIFICIAIS

Para avaliar a qualidade ou sensibilidade do método em estudo, foi criado um experimento fMRI (128x128) artificialmente (Figura 4.1).

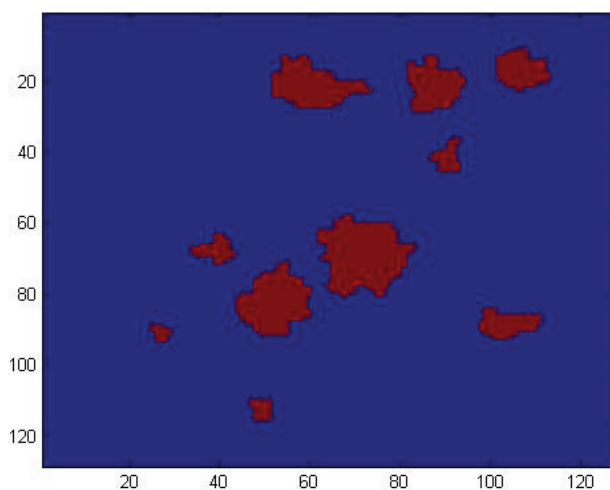


Figura 4.1: Esquema ilustrativo das imagens artificiais simulando dez regiões cerebrais ativas formadas por 345, 231, 199, 144, 102, 84, 50, 42, 26 e 18 pixels, totalizando aproximadamente 7,51% da imagem.

As imagens de cada conjunto de dados em 3-D foram construídas simulando uma experiência em blocos, da seguinte maneira: 160 imagens, começando com um período de repouso, intercalamos 08 períodos de repouso e 08 de atividade, de 10 imagens cada (TR = 2; 5s). A área considerada ativa corresponde a 1.231 *voxels*, equivalente a 7,51% do total da imagem. Para tornar o modelo artificial mais realístico, foi adicionado ruído às séries temporais dos *voxels* ativos. Os dados artificiais apresentam relação sinal ruído (SNR) de 12 decibéis (dB), sendo que o ruído descreve um padrão gaussiano, de modo que seus valores são expressos em função do desvio-padrão que determinarão em conjunto com a dispersão do sinal, as características da SNR, sendo calculada pela seguinte expressão:

$$\text{SNR} = 10 \log \left(\frac{\sigma_S^2}{\sigma_R^2} \right) = 20 \log \left(\frac{\sigma_S}{\sigma_R} \right) \quad (4.1)$$

onde σ_S^2 e σ_R^2 são o desvio-padrão do sinal e do ruído, respectivamente.

4.3 DADOS REAIS

O problema considerado nesta dissertação refere-se à determinação de fonte de estímulo auditivo a partir de medidas de fMRI. O paradigma experimental consistiu de uma escuta passiva de uma história com uma estrutura narrativa padrão. Cada experimento estava composto por seis blocos de controle de 27,5 s, em que o indivíduo permanecia em repouso, alternado com cinco blocos durante os quais o indivíduo recebia o estímulo.

Os dados de fMRI foram adquiridos com um scanner Siemens de 1.5 T (*Magnetom Vision, Erlangen, Germany*). As medidas foram executadas em uma sessão contendo 64 volumes de 16 fatias cada, e tamanho da matriz 128 x 128. Usando-se seqüências rápidas de pulsos do tipo EPI (*echo-planar imaging*) com os seguintes parâmetros: TE = 60 ms, TR = 4.6 s, FA = 90°, FOV = 220 mm, espessura das fatias de 6.25 mm, e dimensão do voxel = 1.72 x 1.72 x 6.25 mm.

Na Figura 4.2 se observa uma amostra dos dados observados, sem a aplicação de qualquer processo de extração. De forma específica, essa imagem tem 128x128 pixels, pertence à fatia 12 do total de 16 fatias, e corresponde ao instante do ponto 32.

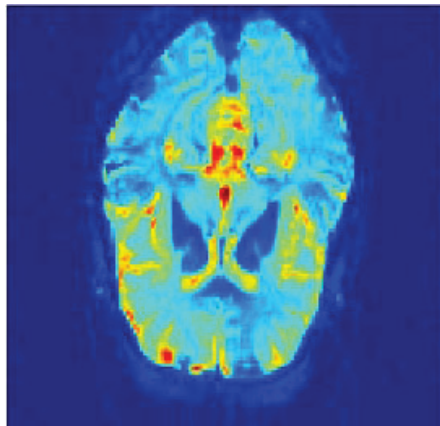


Figura 4.2: Exemplo de medida de fMRI sem processamento de extração. Matriz original de 128x128 pixels, fatia 12, amostragem 32 de 64 pontos.

As imagens adquiridas foram devidamente pré-processadas, usando-se o software SPM8 (*Statistical Parametric Mapping*)¹. Nesta etapa foi realizado o realinhamento e a suavização espacial. As análises dos dados simulados e pós-processamento das imagens reais, através dos métodos descritos anteriormente, foram realizadas utilizando algoritmos próprios implementados em MATLAB 7.8.

4.4 ENTROPIAS SHANNON E TSALLIS EM FMRI

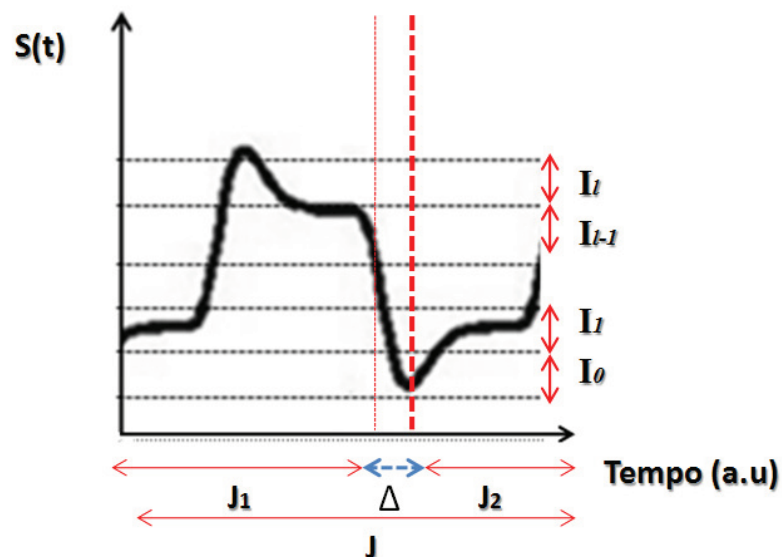


Figura 4.3: Diagrama que descreve o cálculo da entropia de Shannon. Os valores da entropia são obtidos para as duas metades, J_1 e J_2 , da janela (J).

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Para se computar a entropia da série temporal de um sinal BOLD, deve-se definir estados acessíveis do sistema como a amplitude deste dentro de um intervalo específico (janela), centrado em um instante t (COVER & TOMAS, 1991). Suponhamos que $s(t)$ denota o comportamento de toda série temporal de um voxel. O método de cálculo segue a seguinte forma:

1. Segundo Sturzbecher (2006) para paradigma tipo ER em fMRI, inicialmente dividi-se o sinal $s(t)$ em duas janelas (J_1 e J_2), que correspondem a dois períodos distintos: hipersinal (estímulo) e os valores de linha da base (repouso) respectivamente. Considerando J como uma época² inteira. No entanto, para paradigma em bloco há necessidade de um fator de deslocamento Δ (Figura 4.3), pois possibilita uma melhor caracterização de atividade e repouso.
2. Este sinal $s(t)$ é dividido em níveis de intensidade I_l . Essa divisão é realizada calculando-se o máximo e o mínimo da amplitude de todo sinal (método global) ou dentro de cada época (método local), ver seção 3.4.
3. Em seguida, calculamos a probabilidade de um determinado intervalo (I_l) contenha uma porção do sinal, $s(t_l)$. Em outras palavras, calculamos a razão entre os valores de $s(t_l)$ que estão contidos na janela J_i , para cada intervalo I_l , e o número total de valores de $s(t_l)$ contidos na janela. Ou seja:

$$P^n(I_l) = \frac{\text{n}^\circ \text{de valores de } s(t_l) \in J_n \text{ no intervalo } I_l}{\text{n}^\circ \text{de valores de } s(t_l) \in J_n} \quad (4.2)$$

4. Computam-se as entropias, pelas equações (3.1 e 3.5), para cada época separadamente. Cada conjunto de valores $s(t_l)$ pertencentes à J_i terá um valor de entropia. Intuitivamente notamos que a primeira porção do sinal, contida em J_1 , deve fornecer valores de entropia superiores à contida em J_2 , por se tratar de um sistema mais desorganizado.
5. Concluí-se o algoritmo fazendo uma correlação cruzada, ver seção 2.6.1, entre uma função dente de serra simulada e os valores da evolução temporal das entropias para Shannon ou Tsallis calculadas, tendo como resultado o mapa estatístico dos valores dos coeficientes de correlação que se referem às áreas cerebrais com maior chance de estarem ativas.

² Determinado período de tempo (estímulo e repouso), para aplicações em fMRI.

4.5 CURVAS ROC PARA AS ENTROPIAS SHANNON E TSALLIS EM FMRI

As Curvas ROC serão utilizadas neste trabalho para os dados artificiais com intuito de comparar os métodos entrópicos Shannon e Tsallis, de modo a se avaliar condições ideais de funcionamento, e o seu poder de detecção. Além disso, foi calculada a área abaixo da curva ROC, pela regra do trapézio, que traz informação sobre o poder discriminante em um teste de diagnóstico.

As simulações realizadas têm por intuito otimizar os seguintes parâmetros: Quantidade de níveis e o “q” de não extensividade. Os valores otimizados serão posteriormente empregados na análise dos dados reais.

Todas as metodologias propostas nesta seção serão discutidas em forma de resultados no capítulo a seguir.

Capítulo 5

Resultados e Discussões

5.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo, são apresentados os resultados referentes à aplicação dos métodos entrópicos de Shannon e Tsallis sobre dados artificiais e dados reais. Além disso, irá mostrar-se resultados referentes à aplicação dos métodos de janela deslizante global e local, e também sem esta aplicação. Por fim, os métodos entrópicos serão comparados com as novas formulações como Multigrid Prior, Mapas auto - organizáveis e com o método usual GLM.

Para análise em dados artificiais, tomou - se o estudo da Especificidade e Sensibilidade, na qual foi realizado com auxílio das curvas ROC e a área ROC (Seções 3.5.1 e 3.5.2).

5.2 DADOS ARTIFICIAIS:

5.2.1 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o Uso da Janela Deslizante Global

A primeira etapa deste processo foi dividir a série temporal do sinal BOLD em duas janelas J_1 (hipersinal) e J_2 (linha de base do sinal), com um fator de deslocamento $\Delta=3$, na qual se considerou 13 pontos temporais na janela J_1 e 07 pontos temporais na J_2 .

No segundo momento, baseado na evolução temporal das entropias, define-se o método proposto para a classificação dos níveis de intensidade do sinal, que neste caso será o método global (ver Seção 3.4). No entanto, ao se avaliar qual o padrão de otimização dos parâmetros (quantidades de níveis e “q” de não extensividade) no sistema, houve a necessidade de realizar simulações numéricas para se calcular a área ROC.

Para entropia de Shannon, as quantidades de níveis simulados foram de 2 a 10. Na análise da área ROC, podemos observar que quando a probabilidade de distribuição é calculada com 2 níveis, esta apresenta um maior poder de detecção da HRF, conforme ilustra a tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Área ROC em função das quantidades de níveis para entropia de Shannon pelo método global

Qtd. De Níveis	ÁREA ROC
2	0,9638
3	0,9590
4	0,9637
5	0,9489
6	0,9407
7	0,9261
8	0,9045
9	0,8922
10	0,8763

Em relação à entropia de Tsallis que permite a introdução de um novo parâmetro: q . Neste estudo, também foi calculada a área abaixo da curva ROC em um intervalo de 2 a 10 níveis, para valores de q variando de 0 a 1 (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 - Área ROC em função do número de níveis e parâmetro q para entropia de Tsallis pelo método global

		Qtd. De Níveis								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Parâmetro "q"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,1	0,9871	0,8769	0,9012	0,9326	0,9125	0,8957	0,8742	0,8570	0,8439
	0,2	0,9880	0,8828	0,9089	0,9360	0,9161	0,8995	0,8778	0,8606	0,8473
	0,3	0,9886	0,8884	0,9154	0,9388	0,9191	0,9027	0,8809	0,8637	0,8502
	0,4	0,9891	0,8939	0,9211	0,9412	0,9217	0,9054	0,8835	0,8664	0,8526
	0,5	0,9894	0,8990	0,9260	0,9432	0,9239	0,9078	0,8857	0,8686	0,8547
	0,6	0,9896	0,9037	0,9303	0,9449	0,9258	0,9097	0,8876	0,8705	0,8564
	0,7	0,9896	0,9073	0,9337	0,9463	0,9274	0,9112	0,8892	0,8720	0,8579
	0,8	0,9896	0,9094	0,9365	0,9474	0,9285	0,9125	0,8904	0,8733	0,8591
	0,9	0,9896	0,9104	0,9386	0,9482	0,9295	0,9135	0,8913	0,8743	0,8600
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dentre a faixa dos valores de q testados, observa-se que os melhores resultados estão no intervalo de $0,6 \leq q \leq 0,9$. A qualidade da detecção diminui para valores de $q \leq 0,5$, restringindo, assim, o intervalo de valores de q que podem ser usados. Além disso, a área ROC também diminui com o aumento do número de níveis.

Para efeito de apresentação dos mapas funcionais artificiais, e com base nos resultados da área ROC, consideraram-se os números de níveis de intensidade e de épocas iguais a 2 e 10, respectivamente. Por fim, se computou as entropias de Shannon e Tsallis ($q=0,9$), para cada época separadamente, correlacionando-se a função dente de serra simulada com os valores da evolução temporal das entropias, utilizando como limiar valores de correlação ≥ 0.8 . Tendo como resultado os mapa funcionais estatísticos mostrados na figura 5.1.

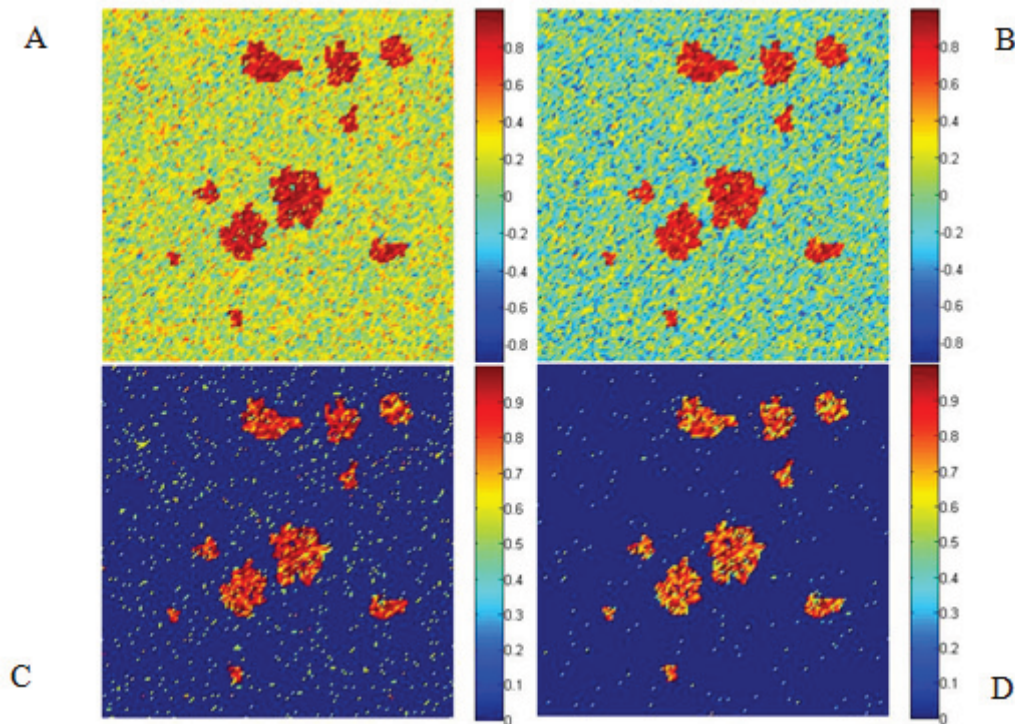


Figura 5.1: Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método global, respectivamente. Dados artificiais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar ≥ 0.8 (C e D).

Os resultados apresentados sobre os dados artificiais com a aplicação dos métodos entrópicos, tomando o uso da janela deslizante global, sem o uso do limiar, mostraram à presença de vários voxels ruidosos, inativos a reposta (Figuras 5.1A e 5.1B). No entanto, quando foi considerado a limiarização houve uma redução no número de voxels ativados. Além disso, verificou que a entropia de Shannon para o método global com limiar apresentou mais voxels falsos positivos que a entropia de Tsallis ($q=0.9$). Fatos estes que podem ser observados nas figuras 5.1C e 5.1D.

5.2.2 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o Uso da Janela Deslizante Local

Usando a mesma estratégia anterior, aplicou-se o método local (ver seção 3.4), e para estimação do padrão ótimo dos parâmetros foi utilizado à área ROC para as entropias.

Tabela 5.3 – Área ROC em função das quantidades de níveis para entropia de Shannon pelo método local

Qtd. De Níveis	ÁREA ROC
2	0,9924
3	0,9834
4	0,9657
5	0,9452
6	0,9243
7	0,8923
8	0,8628
9	0,8384
10	0,8103

Na análise da área ROC, a entropia de Shannon, apresentou melhor resultado, quando a área é calculada também a 2 níveis (Tabela 5.3).

Tabela 5.4 - Área ROC em função do número de níveis e parâmetro q para entropia de Tsallis pelo método local

	Qtd. De Níveis									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0,1	0,9944	0,9801	0,9280	0,8941	0,8575	0,8233	0,7920	0,7644	0,7236	
0,2	0,9955	0,9817	0,9320	0,8992	0,864	0,8295	0,7979	0,7701	0,7295	
0,3	0,9963	0,9831	0,9356	0,9035	0,8696	0,8348	0,8031	0,7751	0,7348	
0,4	0,9970	0,9843	0,9388	0,9073	0,8744	0,8394	0,8075	0,7793	0,7393	
0,5	0,9975	0,9852	0,9415	0,9105	0,8785	0,8434	0,8112	0,7829	0,7433	
0,6	0,9979	0,9860	0,9439	0,9133	0,8818	0,8466	0,8144	0,7860	0,7465	
0,7	0,9981	0,9865	0,9459	0,9156	0,8845	0,8494	0,8171	0,7885	0,7493	
0,8	0,9983	0,9870	0,9475	0,9176	0,8867	0,8516	0,8192	0,7905	0,7516	
0,9	0,9984	0,9872	0,9487	0,9193	0,8885	0,8534	0,8210	0,7921	0,7534	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Conforme a tabela 5.4, para a entropia de Tsallis observa-se que a área ROC cresce monotonicamente com o aumento do parâmetro q , apresentando melhores resultados para $q=0,9$. Em relação aos níveis verifica-se assim como a entropia Shannon (Tabela 5.3) que esta diminui com o aumento do número de níveis.

Uma vez testadas às condições ideais dos parâmetros, para efeito representativos irá se mostrar os resultados otimizados (Figura 5.2). Para a construção dos mapas estatísticos funcionais para o método local para as entropias considerou-se: 2 níveis, com um fator de deslocamento $\Delta=3$ e especificamente para Tsallis $q=0,9$.

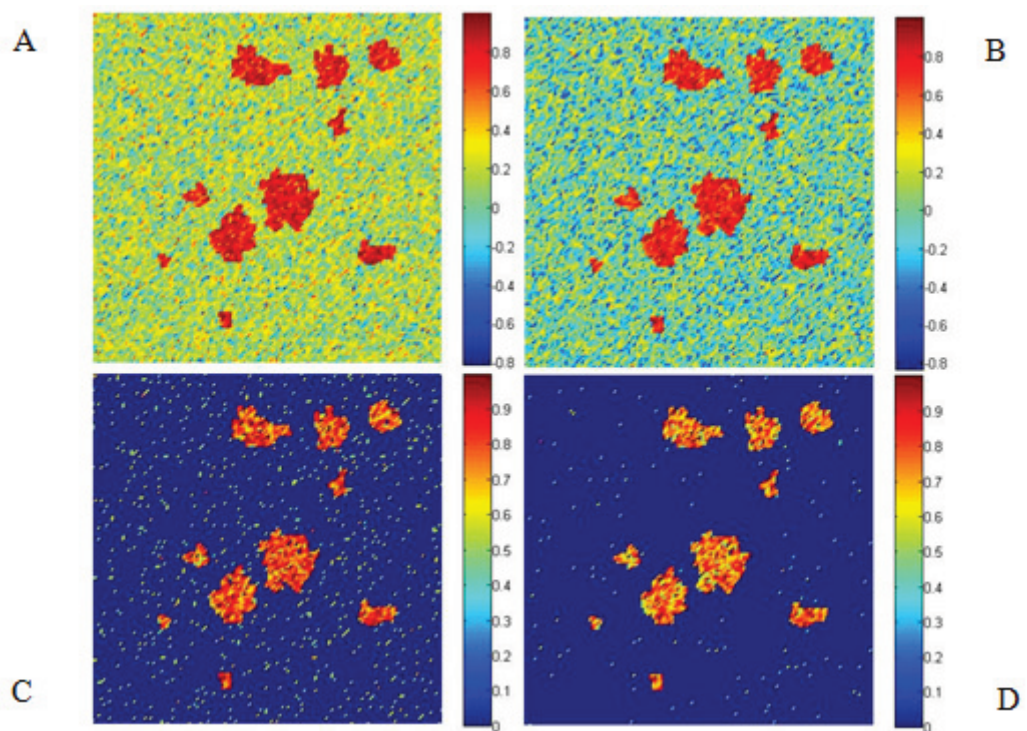


Figura 5.2: Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método local, respectivamente. Dados artificiais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar ≥ 0.8 (C e D).

Os resultados obtidos pela janela deslizante local sem o limiar apresentou vários voxels ruidosos para ambas as entropias (Figuras 5.2A e 5.2B). Quando, porém se observar os resultados com limiarização verifica-se que o método de Tsallis (Figuras 5.2C e 5.2D), aparentemente apresenta uma diminuição mais acentuada nos valores descritivos dos voxels falsos positivos, evidenciando a possibilidade de maior sensibilidade que o método Shannon.

5.2.3 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o Uso da Janela Deslizante Global e Local no Ponto Ótimo de Operação

O ponto ótimo de operação consiste no valor de corte que apresenta maior relação entre a sensibilidade e especificidade, ver na seção (3.5.2).

A tabela 5.5 mostra os resultados para cada método processado sobre as dados simulados. Observa-se que a área ROC no ponto ótimo de operação para as entropias de Shannon e Tsallis apresentam melhores resultados pela janela deslizante local de que pelo global, com o cálculo das áreas bem próximo de 1 que representa um teste perfeito. No entanto, em relação aos métodos entrópicos, os resultados referentes à Tsallis mostrou-se mais eficiente do que o método de Shannon.

Tabela 5.5 - Área ROC no ponto ótimo de operação dos métodos entrópicos

	ÁREA ROC	
Método	Janela Deslizante Local	Janela Deslizante Global
Shannon	0,9924	0,9638
Tsallis	0,9984	0,9886

O uso da análise entrópica juntamente com os métodos da janela deslizante global e local apresentou resultados confiáveis para dados artificiais reforçando o funcionamento do método.

5.2.4 Dados Artificiais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis Sem o Uso da Janela Deslizante

Para efeito comparativo irá se mostrar a aplicação dos métodos entrópicos Shannon e Tsallis ($q=0.9$) sem o uso da janela deslizante. Segundo, os resultados apresentados na figura 5.3, os métodos entrópicos sem o uso do “janelamento” não fornecem informações necessárias para obtenção do mapa de ativação, pois apesar de visualizarmos as áreas ligadas à resposta de ativação, há uma forte presença de voxels ruidosos. De tal modo, que não foram necessárias as simulações para os dados reais.

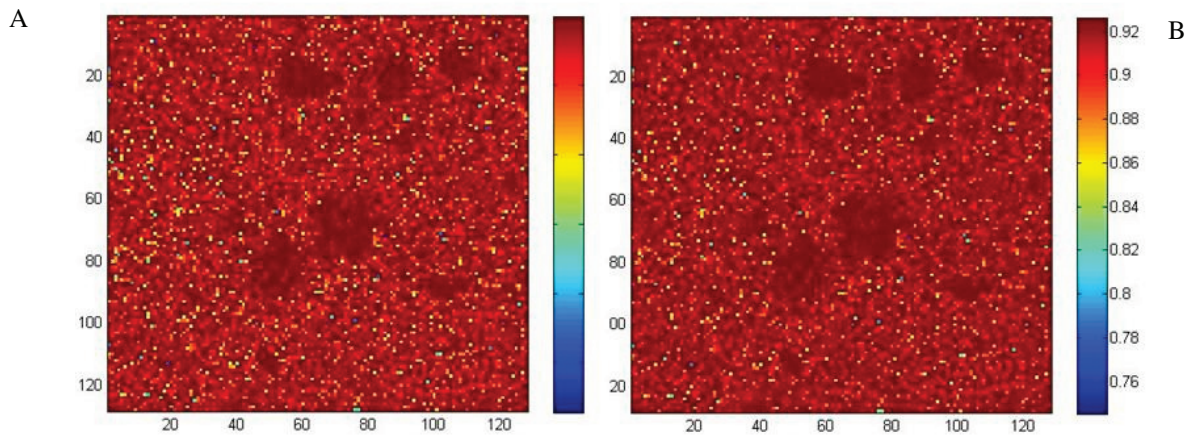


Figura 5.3: Mapas funcionais entrópicos Shannon (A) e Tsallis (B) – Sem o Uso do Método da Janela Deslizante, respectivamente.

5.2.5 Curvas Roc

Uma comparação foi realizada baseada na análise das curvas ROC. Os resultados são apresentados na figura 5.4, na qual mostram o relacionamento entre voxels classificados como verdadeiros positivos e falsos positivos em uma simulação, para diferentes níveis de intensidade do sinal, para ambas as entropias com o uso da janela deslizante global e local.

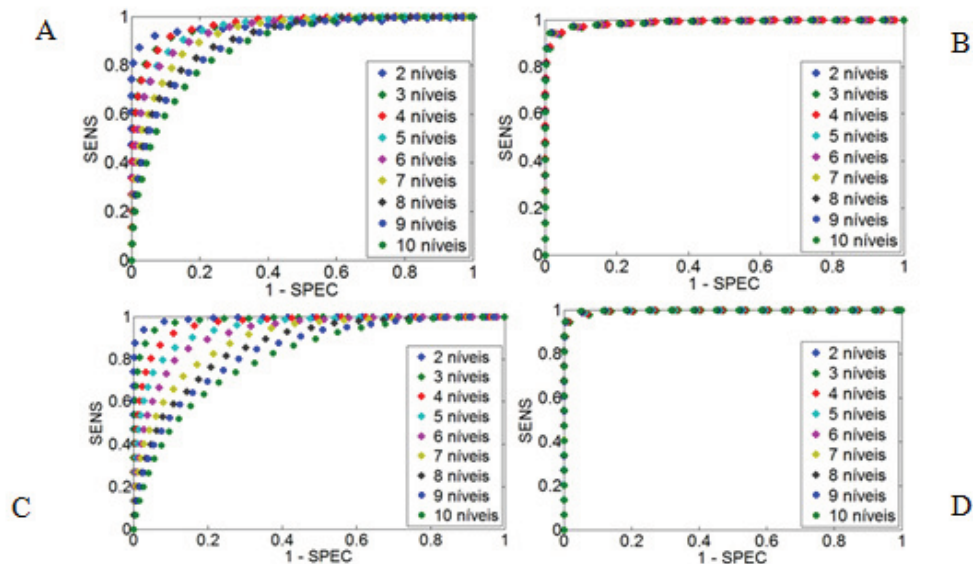


Figura 5.4: Curvas ROC para os métodos entrópicos aplicados nos conjuntos de dados simulados: (A) Shannon com o uso da janela deslizante global, (B) Tsallis com o uso da janela deslizante global (C) Shannon com o uso da janela deslizante local, (D) Tsallis com $q=0,9$, usando a janela deslizante local.

As curvas foram construídas com o mesmo número de pontos, e x_c variando de 0 até 1, de maneira a permitir estudos em uma região de interesse. Quanto mais próximo à curva ROC se encontra do canto superior esquerdo do gráfico, maior o poder de detecção (METZ, 1986).

Comparativamente, na análise das curvas ROC, verifica-se que a entropia de Tsallis tanto para o uso da janela deslizante global como para o local, (Figuras 5.4B e 5.4D), teve melhor desempenho sobre os métodos de entropia de Shannon, (Figuras 5.4A e 5.4C), quando o número de níveis de intensidade do sinal era diminuído.

5.3 DADOS REAIS:

5.3.1 Dados Reais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o Uso Método da Janela Deslizante Global

Considerando-se a descrição do experimento visto na seção 4.3, irá se aplicar o método global, para a fatia 09 do estímulo auditivo, com os seguintes parâmetros: fator de deslocamento $\Delta=1$, 2 níveis de intensidade, entropia de Tsallis ($q=0,9$). Tomando-se como limiar valores de correlação ≥ 0.7 .

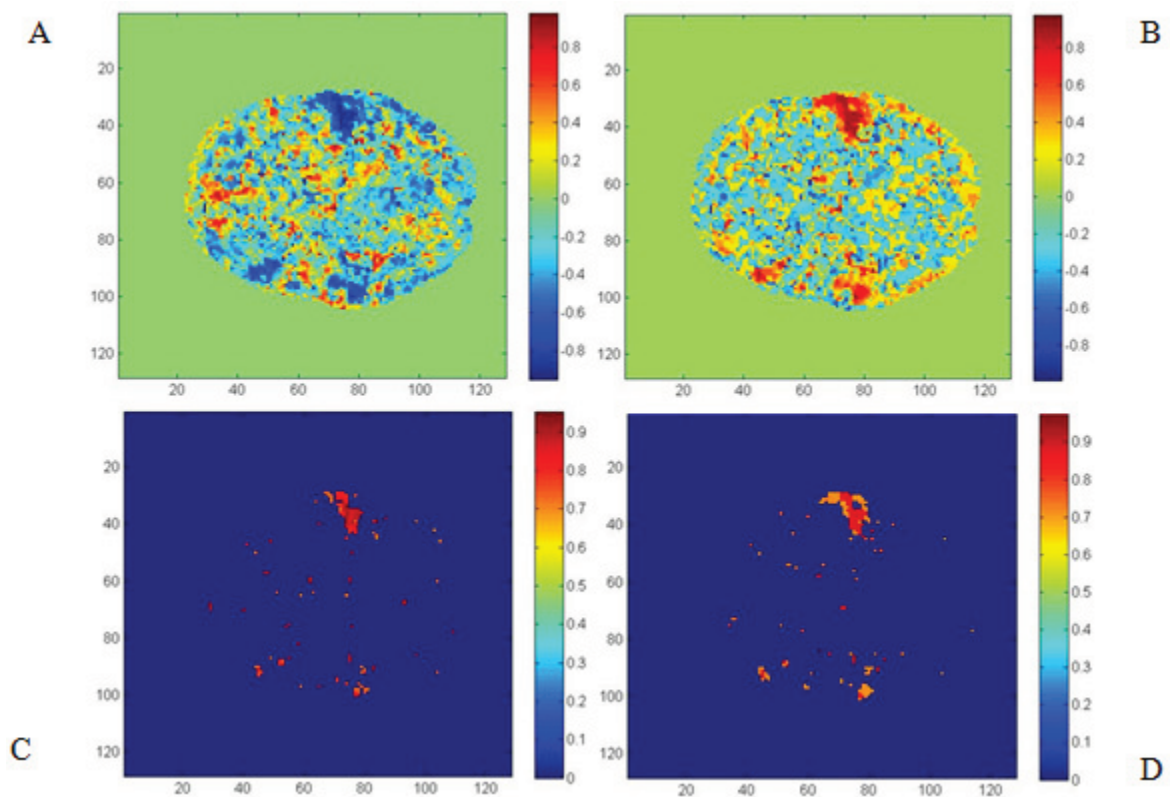


Figura 5.5: Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método global, respectivamente. Dados reais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar 0.7 (C e D), com deslocamento $\Delta=1$.

No que se refere à análise comparativa entre os métodos de Shannon e Tsallis, os resultados obtidos pela janela deslizante global sem o limiar apresentou vários voxels ruidosos para ambas as entropias (Figuras 5.5A e 5.5B). No entanto, quando, porém se observar os resultados com limiarização, (Figuras 5.5C e 5.5D), verifica-se que os mapas funcionais apresentam pequenas diferenças visuais.

5.3.2 Dados Reais: Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com o Uso Método da Janela Deslizante Local

Nesta aplicação do método local, irá se considerar similarmente todos os parâmetros utilizados no método global para dados reais (Figura 5.6).

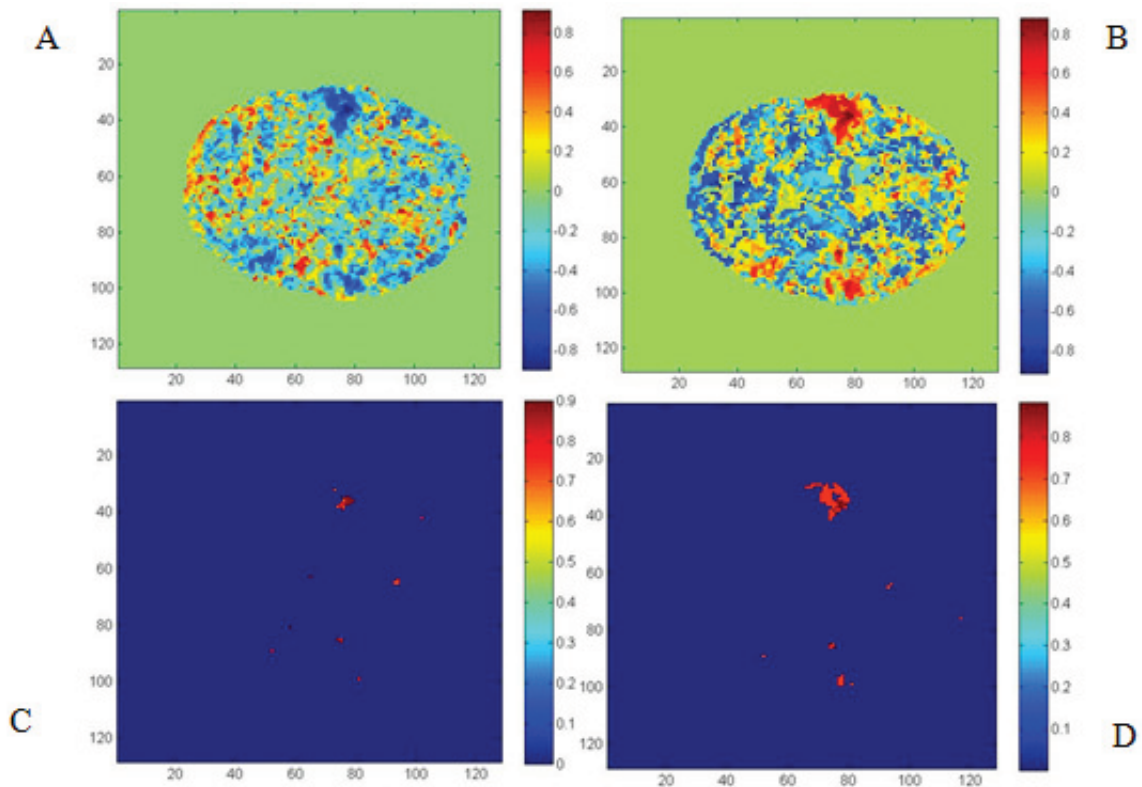


Figura 5.6: Mapas funcionais entrópicos Shannon e Tsallis – método local, respectivamente. Dados reais obtidos pela análise de correlação (A e B), e obtidos pela análise de correlação com limiar 0.7 (C e D), com deslocamento $\Delta=1$.

Conforme a figura 5.6, observar-se que os resultados com limiarização, em relação aos mapas funcionais apresentam diferenças significativas visuais, como ilustra as figuras 5.6C e 5.6D.

De maneira geral, os métodos propostos, baseados na teoria de informação, mostraram-se bastante promissores no mapeamento de regiões auditivas. É importante, ainda, observar que os parâmetros da janela, sobre a qual os valores de entropia ou distância são calculados, foram otimizados a fim de minimizar o tempo total da experiência. Neste caso, a única exigência é que o tamanho da janela escolhida seja suficientemente longo a fim de conter a maior parte do complexo positivo da HRF, haja vista que a primeira metade da janela fornecerá valores entrópicos maiores que a segunda metade.

5.3.3 Comparação dos Métodos Entrópicos Shannon e Tsallis com os Métodos de Análise de Dados em fMRI: GLM, Mapas Auto-Organizáveis e Multigrid Prior.

A figura 5.7 seguinte mostra os resultados dos mapas funcionais para a fatia 9 dos dados reais, apresentando as entropias de Shannon e Tsallis com o uso da janela deslizante local, devido este ter apresentado melhores resultados para o experimento em bloco auditivo, e para efeito comparativo são apresentados os outros métodos de análise de dados em fMRI como o Modelo Linear Geral, Mapas Auto - Organizáveis e Multigrid Prior.

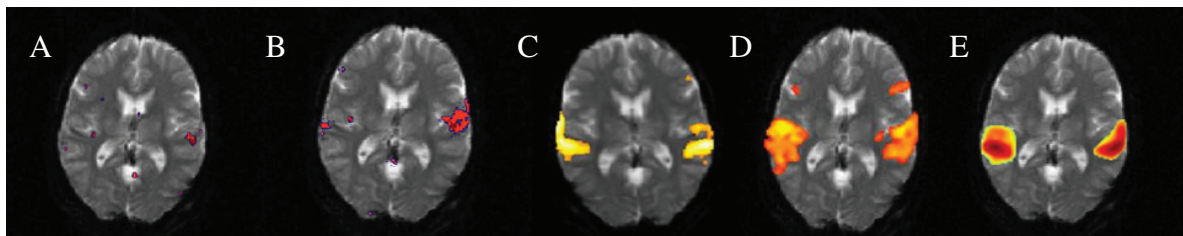


Figura 5.7: Mapas funcionais obtidos pelos métodos (A) entropia de Shannon com o uso da janela deslizante local, (B) entropia de Tsallis ($q=0,2$) com o uso da janela deslizante local, (C) GLM, (D) Mapas auto - organizáveis e (E) Multigrid Prior com $Q=3$.

Em análise comparativa visual, os métodos apresentaram diferenças significativas. No entanto, nota-se que todas as regiões de ativação apresentadas são coerentes com a resposta esperada para a tarefa auditiva. Segundo Huettel e colaboradores (2004), o lobo temporal além de estar associado com estímulos auditivos, também pode estar envolvido com a fala e a memória.

Capítulo 6

Considerações Finais e Perspectivas

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a imagem funcional por ressonância magnética, um método que, ao longo dos últimos dos anos vêm tornando possível estudar a fisiologia cerebral de maneira provavelmente nunca antes imaginada. Embora ainda jovem, o método é muito promissor, e pode tornar-se cada vez mais importante à medida que novas técnicas experimentais e de análise são desenvolvidas ou aprimoradas.

A contribuição desta dissertação foi dada apresentando-se os métodos baseados na Teoria da Informação: as Entropias de Shannon e de Tsallis, com o uso da janela deslizante global e local, acrescentando um fator de deslocamento, sua aplicação para um evento em bloco, considerando um paradigma auditivo. Na qual, tinha por objetivo detectar quais as partes do cérebro exibem atividade devido ao estímulo.

Para uma análise comparativa com os métodos propostos neste trabalho foram apresentados outros métodos que se encontram em evidência: a correlação cruzada, o modelo linear geral, mapas auto – organizáveis e multigrid prior ,ver (Seções 2.6.1 a 2.6.4,), muito embora não exista um consenso com relação ao melhor método a ser empregado até o momento.

Foi descrito também a aplicação do pré – processamento: realinhamento, normalização e suavização espacial, métodos estes de fundamental importância para remoção de artefatos variados (movimento involuntário da cabeça, batimentos cardíacos e respiração, entre outros processos fisiológicos), cujos efeitos podem invalidar análises e conclusões.

As bases matemáticas para o desenvolvimento dos métodos de análise de dados em fMRI propostos neste trabalho, foram apresentadas no capítulo 3, onde se tratou da Teoria da informação. Conceitos desta teoria são uteis na verificação de padrões ou transmissão de informações.

As curvas de caracterização (Seções 3.5.1 e 3.5.2) forma utilizadas para dos métodos propostos com intuito de se avaliar alguns parâmetros a fim de aumentar sua sensibilidade.

Todos os conceitos teóricos e metodologias apresentadas culminaram nos seguintes resultados:

Para dados artificiais os métodos entrópicos com o uso da janela deslizante global: a entropia de Tsallis no intervalo $0,6 \leq q \leq 0,9$ apresentou melhores resultados que o método de Shannon, ambos para 2 níveis de intensidade do sinal. A qualidade da detecção diminui para valores de $q \leq 0,5$, restringindo, assim, o intervalo de valores de q que podem ser usados. Além disso, a área ROC também diminui com o aumento do número de níveis;

Para dados artificiais os métodos entrópicos com o uso da janela deslizante local: na entropia de Tsallis verificou-se que a área ROC cresce monotonicamente com o aumento do parâmetro q , apresentando melhores resultados para $q=0,9$. Em relação aos níveis verifica-se assim como a entropia Shannon que esta diminui com o aumento do número de níveis.

Para dados artificiais os métodos entrópicos Shannon e Tsallis sem o uso da janela deslizante: os métodos entrópicos sem o uso do “janelamento” não fornecem informações necessárias para obtenção do mapa de ativação, pois apesar de visualizarmos as áreas ligadas à resposta de ativação, há uma forte presença de voxels ruidosos.

De maneira geral, ao se avaliar a área ROC no ponto ótimo de operação as entropias de Shannon e Tsallis apresentam melhores resultados pela janela deslizante local de que pelo global, com o cálculo das áreas bem próximo de 1 que representa um teste perfeito. No entanto, em relação aos métodos entrópicos, os resultados referentes à Tsallis mostrou-se mais eficiente do que o método de Shannon.

Em relação aos dados reais, quando comparado os resultados dos métodos entrópicos Shannon e Tsallis com os outros métodos de análise de dados em fMRI como o modelo linear geral, mapas auto organizáveis e multgrid prior, em análise visual, os métodos apresentaram diferenças significativas. No entanto, nota-se que todas as regiões de ativação apresentadas são coerentes com a resposta esperada para a tarefa auditiva.

Como continuidade deste trabalho propõe-se a aplicação desta metodologia para paradigmas tipo bloco para diferentes fatores de deslocamento. Além disso, também testar para dois tipos de estímulos cognitivos.

Referências Bibliográficas

AMARAL, S. da Rocha. **Distribuição a priori multiescala em fmri: regiões cerebrais ativas e a resposta hemodinâmica.** 2007, 100f. Tese (Doutorado em Física aplicada a Biologia), Universidade de São Paulo.

ARDEKANI, B. A.; KANNO, I. Statistical Methods for Detecting Activated Regions in Functional MRI of the Brain. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 16, n. 10, p.1217–1225, 1998.

ARRUDA, Marco A. Repensando o Cérebro Infantil. **Ciência & Vida – Psique**, 32. ed., Agosto, 2008. Disponível:<<http://portalcienciaevida.uol.com.br/esps/Edicoes/32/artigo101346-1.asp>>.Acesso: 13 de novembro de 2009.

BANDETTINI, P. A. et al. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. **Magn. Reson. Med.** v.30, p. 161–173, 1993.

BANDETTINI, P. A. The spatial, temporal, and interpretive limits of functional MRI. In: **Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.** Lippincott Williams and Wilkins, p. 343–356, 2002.

BEGLEY, Sharon. **Treine a Mente, Mude o Cérebro.** Rio de Janeiro: Objetiva, 2007. 22p.

BELLIVEAU, J.W et. al. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science**, 254, 716-719.

BOYNTON, G. M., ENGEL, S. A., GLOVER, G. H., e HEEGER, D. J. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. **The Journal of Neuroscience**, 16:4207–4221, 1996.

BULLMORE, E. T., BRAMMER, M. J., RABE-HESKETH, S., CURTIS, V. A., MORRIS, R. G., WILLIAMS, S. C. R., SHARMA, T., e MCGUIRE, P. K. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. **Human Brain Mapping**, 7:38–48, 1999.

BURDETTE, J.H. et al. Alzheimer Disease: Improved Visual Interpretation of PET Images by using Three-Dimensional Stereotaxic Surface Projections, *Radiology*, 198: 837-843, 1996.

CABELLA, B. C. T. **Inferência estatística em métodos de análise de ressonância magnética funcional.** 2008, 115f. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada a Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

CAJAL, Santiago Ramón y (1889). **Conexión general de los elementos nerviosos**. Medical Practica, 1889. cap. 2, 341-346.

CAMPELO, A. D. DE SOUSA. **Análise de dados de fMRI utilizando mapas auto-organizáveis**. 2010, 61f. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) – Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará.

CAPURRO, A et al. Human brain dynamics: the analysis of EEG signals with Tsallis information measure, **Physica A** 265: 235-254, 1999.

CAPURRO, A et al., 1998. Tsallis entropy and cortical dynamics: the analysis of EEG signals. **Physica A**. 149-155, 1998.

CONSTABLE, R.T., SKUDLARSKI, P., GORE JC, An ROC Approach for evaluating functional brain MR imaging and postprocessing protocols. **Magn. Reson. Med.** 34(1), 57-64, 1995

COVER T.M. & THOMAS J.A.. Elements of Information Theory. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

DALE, A.M. ; BUCKNER, R.L. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. **Human Brain Mapping**, 5, 329-340, 1997.

DE ARAUJO, D. B et. al. Shannon entropy applied to the analysis of event-related fMRI time series. **Neuroimage**. Sep; 20(1):311-7, 2003.

DE ARAUJO, D. B. **Sobre neuroimagens funcionais por magnetoencefalografia e ressonância magnética: novos métodos e aplicações**. 2002, 204f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

DINIZ, Paula R. B. **Segmentação de tecidos cerebrais usando entropia Q em imagens de ressonância magnética de pacientes com esclerose múltipla**. 2008, 89f. Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

ESQUEF, I. A.. **Técnicas de entropia em processamento de imagens**. 2002, 155f. Dissertação (Mestrado em Instrumentação Científica) – Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas – Rio de Janeiro.

FOUNTURA, Denise R. D. et.al. Identificação de Regiões Cerebrais de Linguagem: Estudo de Ressonância Magnética Funcional em Pacientes com Epilepsia Refratária de Lobo Temporal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, 14(1):7-10. 2008. Disponível: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=484966&indexSearch=ID>>. Acesso: 15 de maio de 2010.

- FRISTON, K. J. et al. Analysis of fMRI time series revisited. **NeuroImage**, v. 2, p.45–53, 1995.
- FRISTON, K. J. Experimental design and statistical parametric mapping. In Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C., Dolan, R., Price, C. J., Zeki, S., Ashburner, J., e Penny, W. D., editores, **Human Brain Function**. Academic Press, 2.a edição, 2003.
- FRISTON, K. J., FLETCHER, P., JOSEPHS, O., HOLMES, A., RUGG, M. D., e TURNER, R. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. **NeuroImage**, 12:196–208, 1998.
- FRISTON, K. J., JEZZARD, P., e TURNER, R., 1994. Analysis of functional MRI time series. **Human Brain Mapping**, 1:151-171, 1994.
- FRISTON, K. J., PRICE, C. J., FLETCHER, P., MOORE, C., FRACKOWIAK, R. S. J., e DOLAN, R. J. The trouble with cognitive subtraction. **NeuroImage**, 4:97–104, 1996.
- GLOVER, G. H. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. **NeuroImage**, 9:416-429, 1999.
- HANSEN S.H., EGLI D., HOLLENSTEIN L., SALZMANN C. Dark matter distribution function from non-extensive statistical mechanics, **New Astronomy** 10, 379, 2005.
- HOANG, M. T. T.; WON, Y.; YANG, H.J. Cognitive States Detection in fMRI using incremental PCA. **IEEE. Trans. Biomed. Eng.**, 2007, pp 335-341.
- HUETTEL S.A., SONG A.W., MCCARTHY G. **Functional Magnetic Resonance Imaging**, 1ª ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2004.
- IMAGIOLOGIA CEREBRAL. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2007. P.41-42. Disponível: <http://www.anato.ufrj.br/material/NeuroIbro_15ImagiologiaCerebral.pdf> Acesso: 07 de janeiro de 2010.
- JUSTINA, Hellen M. D. **Variabilidade da Atividade Cerebral em Resposta a Estímulos Vestibular e Oculomotor Avaliada por fMRI**. 2005, 116f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- LANGE, N. A. E ZEGER, S. L., 1997. Non-linear Fourier time series analysis for human brain mapping by functional magnetic resonance imaging. **Applied Statistics**, 46, 1-29.
- MARTIM, Maria D. G.; JR, Edson A.; PORTELA, Luis A. Ressonância Magnética Funcional em Epilepsia. **Revista Neurociência**, 10(2): 99-104, 2002. Disponível: <<http://www.revista-neurociencias.com.br/edicoes/2002/RN%2010%2002/Pages%20from%20RN%2010%2002-7.pdf>>. Acesso: 20 de novembro de 2009.

- METZ, C.E. **Statistical Analysis of ROC Data in Evaluating Diagnostic Performance. Multiple Regression Analysis: Applications in the Health Sciences**, number 13, edited by Donald E. Herbert and Raymond H. Myers. 365-384. American Institute of Physics, 1986.
- MORETO, F. A. de Lima. **Análise de componentes independentes aplicada a separação de sinais de áudio**. 2008, 98f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Escola politécnica, Universidade de São Paulo.
- MULERT, C. e LEMIEUX, L., 2010. EEG-fMRI Physiological Basis, Technique and Applications. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- OGAWA, S.; LEE, T.; NAYAK, A.S.; GLYNN, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 14, p. 68–78, 1990.
- OGAWA, S, MENON, R.S., TANK, D.W., KIM, S.G., MERKLE, H. J.M., UGURBIL, K., Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. **Biophysics Journal**, v. 64, n. 3, p. 803–812, 1993.
- PARKER J., et al. Classification of Ductal Carcinoma in Situ by Image Analysis of Classification from Digital Mammograms, **The British Journal of Radiology** 68: 150-159, 1995.
- PAULING, L.; CORYELL, C. D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin, and carbomonoxyhemoglobin. In: **NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES**. Proceedings. USA, 1936. v. 22, p. 210–216.
- PELLANDA, U. V. 2007. **Métodos para Análise de Experimentos de Ressonância Magnética Funcional**. (Relatório de Iniciação Científica)
- SCOTT, C. **Bird flocks, zebra stripes, honeybee swarms: Self-organization in biological systems**. 2004. Disponível em: <<http://order.ph.utexas.edu/Camazine.pdf>>. Acesso em 28 de Outubro de 2009.
- SHANNON, C.E. A mathematical theory of communication. **Bell System Technical Journal**, v.27, n.3, p. 379-423, jul.1948. Continued 27(4):623-656, October 1948.
- SHANNON, C.E. A mathematical theory of communication. **Bell System Technical Journal**, v.27. n.3 p.379-423, jul 1948. Continue 27(4):623-653. October 1948.
- SILVA, Elvis Lira da. **Modelo Linear Geral**. 2008. Disponível em: <http://www.ifi.unicamp.br/~gabriela/Modelo_linear_geral.pdf>. Acesso em 23 de Outubro de 2009.
- STURZBECHER, M .J. et al. (2009). Non-extensive entropy and the extraction of BOLD spatial information in event-related functional MRI, 161-174. In: **Physics in Medicine and Biology** 54 (1). Disponível: < <http://iopscience.iop.org/0031-9155/54/1/011/>>. Acesso: 02 de janeiro de 2009.

STURZBECHER, Marcio Junior. **Detecção e caracterização da resposta hemodinâmica pelo desenvolvimento de novos métodos de processamento de Imagens Funcionais por Ressonância Magnética**. 2006, 139f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

TEDESCHI W., MÜLLER HP., DE ARAUJO D.B, SANTONS A.C., NEVES U.P.C., ERNÈ S.N., BAFFA O. Generalized mutual information tests applied to fMRI analysis. **Physica A** 352: 629-644, 2005.

TEDESCHI, Walfred. **Novas metodologias em processamento de sinais cerebrais: aplicações em eletroencefalografia e ressonância magnética funcional**. 2004, 201f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

THULBORN, K. R. et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. **Biochemistry Biophysics**, v. 714, n. 2, p.265–270, 1982.

TORRES M.E., ANIMO M.M., SCHLOTTHAUER G. Automatic detection of slight parameter changes associated to complex biomedical signal using multiresolution q-entropy, **Medical Eng. and Physics** 25, 859, 2003.

TSALLIS, C. Possible Generalization of Boltzmann-Gibbs Statistics, **Journal of Statistical Physics**, vol. 52, pp. 479-487, 1988.

TSALLIS, C. Some Comments on Boltzmann-Gibbs Statistical Mechanics, **Chaos Solitons & Fractals**, vol. 6, 1995.

TSALLIS, C; CURADO, E. M. F. Generalized statistical mechanics: connection with thermodynamics. **J. Phys. A**, n.29, L. 69, 1991.

VOLKOW, N.D; ROSE, B.; FARDE, L. (1997) - Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron tomography. Disponível: <<http://www.pnas.org/content/94/7/2787.full>>. Acesso: 15 de novembro de 2009.

WANG, Z.; WANG, J.; CHILDRESS, A.R.; RAO, H.; DETRE, J.A. CRLS-PCA Based Independent Component Analysis for fMRI Study. **IEEE. Trans. Biomed. Eng.**, 2005, pp 5904-5907.

ZHANG, Y. Definitions and Sciences of information. **Information Processing & Management**, v.24, n° 4, 1988.

ZWEIG, M. H.; CAMPBELL, G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. **Clinical Chemistry**, v.39, n.4, p.561-577, 1993.