

### Artigo Original

Recebido em 06/10/2004 e aceito em 06/04/2005

## **Detecção de resposta a fotoestimulação intermitente no eletroencefalograma utilizando o teste F-Espectral**

*Detecting responses to  
intermittent photic stimulation  
in the electroencephalogram using  
the Spectral F Test*

Autor para Correspondência:

### **Antonio Fernando Catelli Infantsi**

Professor Titular  
Programa de Engenharia Biomédica (PEB),  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ/COPPE)  
Caixa Postal 68510, 21945-970 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Tel.: +55 21 2562 8576, Fax: +55 21 2562 8591  
E-mail: afci@peb.ufrj.br

### **Vladimir V. Lazarev**

Pesquisador Titular  
Laboratório de Neurobiologia e Neurofisiologia Clínica  
Instituto Fernandes Figueira (IFF), FIOCRUZ  
Av. Rui Barbosa, 716,  
22250-020 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel.: +55 21 2554 1800, Fax: +55 21 2551 0547  
E-mail: vlad.v@iname.com

### **Denir Valencio de Campos**

Programa de Engenharia Biomédica (PEB)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ/COPPE)  
Caixa Postal 68510, 21945-970 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel.: +55 21 2562 8576, Fax: +55 21 2562 8591  
E-mail: valencio@peb.ufrj.br

### Resumo

A fotoestimulação intermitente (FEI) tem sido considerada um dos testes funcionais mais importantes nos exames neurofisiológicos clínicos por ser capaz de induzir, pelo mecanismo de ressonância fotorrecrutante, o surgimento de alterações patológicas não presentes no eletroencefalograma (EEG) espontâneo. Para detectar os efeitos fotorrecrutantes da FEI de 5, 8 e 12 Hz no EEG de 14 regiões cerebrais de 38 crianças e adolescentes normais de 3 a 17 anos, a técnica Teste F-Espectral (TFE) foi usada para investigar a ausência de resposta. Para cada frequência fixa de FEI os sinais EEG adquiridos em regiões corticais homólogas, tanto anterior quanto durante estimulação, foram subdivididos em  $M=10$  segmentos de igual duração e, então, estimados os espectros e calculado o TFE. Esta técnica indicou a existência de harmônicos da FEI para os quais a hipótese nula de ausência de resposta pode ser rejeitada ( $\alpha=0,05$ ). O TFE evidenciou mudanças estatisticamente significativas em alguns harmônicos da frequência de estimulação não detectáveis pelas análises temporal e espectral, normalmente empregadas. Tais achados sugerem o uso do TFE como técnica complementar aos métodos tradicionais de detecção das respostas fotorrecrutantes, por exemplo na investigação da topografia do fotorrecrutamento e de sua composição espectral, em particular para as frequências mais altas (sub-banda beta-2 e superiores) e nas áreas cerebrais anteriores onde a contribuição relativa de potência no EEG geralmente é mais baixa.

**Palavras-chave:** Eletroencefalograma, Fotoestimulação intermitente, Fotorrecrutamento, Teste F-espectral.

### Abstract

*In clinical neurophysiological examination, Intermittent Photic Stimulation (IPS) is considered as one of the most important functional tests. It is capable to induce in the electroencephalogram (EEG) a manifestation of pathological alterations, which are not present in the spontaneous activity and occurs as a result of resonance-like photic driving mechanisms. The Spectral F Test (SFT) method was applied to detect photic driving effects (and hence for testing an absence of response hypothesis) of the IPS at 5, 8 and 12 Hz in the EEG of 14 brain regions of 38 normal children and adolescents (age range from 3 to 17 years). The EEG signals were acquired in homologous cortical regions, before and during stimulation and then sectioned into  $M=10$  segments of equal duration. Next, for each fixed IPS frequency, the spectra were estimated and SFT was calculated. The results indicated the existence of IPS harmonics for which the null hypothesis of lack of response ( $H_0$ ) could be rejected ( $\alpha=0.05$ ). Moreover, some of these responses could not be observed in the spectral peak estimates. These findings suggest SFT to serve as an additional method for photic driving detection in topographic mapping more useful for low-amplitude responses (usually within the beta-2 sub-band and higher frequencies and in the anterior brain areas).*

**Key words:** Electroencephalogram, Intermittent photic stimulation, Photic driving, Spectral F test.

## Extended Abstract

### Introduction

Activation procedures or functional tests are utilized in the electroencephalography to elicit neurophysiological latent mechanisms or pre-existent abnormalities, which would not be observed in the resting electroencephalogram (EEG) (Takahashi, 1999). Intermittent Photic Stimulation (IPS) can induce photic driving in EEG, i.e. physiological response of rhythmical activity, which is synchronized with the stimulation frequency or its harmonics (Lazarev et al., 2001).

Objective response detection (ORD) statistical techniques have been used for (i) stimuli responses identification (Simpson et al., 2000), (ii) determining the degree of synchronism between cortical areas (Miranda de Sá e Infantosi, 2000) and (iii) investigating the EEG synchronization during a working memory task (Stam et al., 2002). In the present research, an ORD technique based only on the power of the signal (Spectral F Test - SFT) is applied to detect the responses to IPS in different cortical areas.

### Materials and Methods

Thirty-eight normal subjects (3-17 years old) in the state of relaxed wakefulness were flash stimulated at IPS of 5, 8 and 12 Hz. The EEG signals (14 derivations with ipsilateral earlobe reference) were acquired (sampling rate: 256 Hz) for about 20 to 30 s at each IPS. Stretches of signals immediately before stimulation were also acquired during the same time range. Assuming the EEG signal ( $x[n]$ ) to be Gaussian distributed and taking  $M$  independent segments of equal duration, the spectral density power ( $\hat{P}_B(f)$ ) was estimated using (4) which follows a chi-square distribution ( $\chi^2_{2M}$ ) with  $2M$  degrees of freedom.  $\hat{P}_B(f)$  of all EEG signals were estimated with  $M = 10$  segments of 2 s duration. For all subjects, the alpha peak of the spontaneous EEG in the occipital region occurred in the 7.5-11 Hz range, as illustrated in Figure 2a. The  $\hat{P}_B(f)$  during IPS at 5 Hz showed peaks around the stimulation frequency and its second harmonic (Figures 2c, d, and Figure 3). These spectral peaks decrease in amplitude as the frequency increases.

The SFT can be calculated using in (5) the estimated spectra before and during stimulation, calculated with  $M_y$  and  $M_x$  segments of  $y_i(n)$  and  $x_i(n)$ , respectively. Under the null hypothesis ( $H_0$ ) of absence of evoked responses, SFT ( $f$ ) has a F distribution with  $(2M_x, 2M_y)$  degrees of freedom. Based on it, a SFT critical ( $SFT_{crit}$ ), which corresponds to threshold for the detection task, can be readily obtained for a given significance level  $\alpha$ . In this application,  $M_x = M_y = 10$  segments of 2 s duration was considered in (5) and (7), and for the latter  $\alpha = 5\%$  resulted in  $SFT_{crit} = 2.12$ . For

SFT ( $f$ )  $< SFT_{crit}$ ,  $H_0$  was accepted, otherwise  $H_0$  was rejected.

### Results

Figure 4 illustrates the application of SFT at 5 Hz stimulation (subject #31). For both O2 and F3,  $H_0$  was rejected at harmonics of 5 Hz different from those observed in the spectra estimates (Figures 2c, d). Therefore, these harmonics, particularly the 2<sup>nd</sup> one (10 Hz alpha peak for this subject) can be considered possible IPS response. At any other region, for this subject stimulated with 5, 8 and 12 Hz,  $H_0$  was rejected at the stimulation frequency and at the majority of the harmonics (Figure 5).

Considering all subjects stimulated at 5 Hz (Figure 6), the detection rate in the occipital region reached 90% at this frequency and just 46% at 10 Hz (within the alpha band). For the frontal derivations, the rate was always lower than 40%. In the remaining regions, although the rate varied from 39 to 62%, the maximum always occurred at the stimulation frequency, whilst the minimum usually occurred at 10 Hz. Increasing the stimulation to 8 Hz, the highest rate (90%) occurred at the 3<sup>rd</sup> harmonic for the occipital derivations. This was also noted for the stimulation at 12 Hz.

Using SFT ( $f$ ) for the 38 subjects, the Wilcoxon's Test was carried out for comparing the response detection between different cortical regions. In this test, values lower than the significance level of  $p = 0.05$  implied rejection of the null hypothesis of median equality. For homologous occipital areas and IPS of 5 (Figure 7a) and 8 Hz (Table 1), this hypothesis was rejected for the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> harmonics whilst stimulating at 12 Hz it solely occurred at the 2<sup>nd</sup>. For other homologous regions, the null hypothesis was generally rejected at all harmonics. The intra-hemispheric analysis resulted in the rejection at almost all harmonics of the stimulation frequency (Tables 2 and 3).

### Discussion and Conclusion

Under certain conditions, the SFT can be considered more sensitive than the spectral peak criterion and other methods usually applied to detect photic driving responses as a manifestation of latent EEG oscillators. It also looks promising for special evoked potential studies of signal spreading through neuronal pathways when frequency is used as a signal marker. The statistical assessment of this technique allows enhancing the response detection, particularly for low-amplitude responses (usually within the beta-2 sub-band and higher frequencies and in the anterior brain areas). Thus, SFT can be considered an additional method of the EEG analysis in clinical and experimental application of IPS functional test, especially in the study of the photic driving topography.

## Introdução

Os procedimentos de ativação ou testes funcionais têm sido utilizados em eletroencefalografia para realçar a manifestação de mecanismos neurofisiológicos latentes ou anormalidades pré existentes que por outros meios permaneceriam ocultas (Takahashi, 1999). Dentre os testes funcionais, a fotoestimulação intermitente (FEI) é considerada como uma das mais importantes nos exames neurofisiológicos clínicos (Lazarev *et al.*, 2001).

Tal aspecto decorre deste método de estimulação visual periódica poder induzir o fotorrecrutamento no EEG, ou seja, produzir uma resposta fisiológica de atividade rítmica sincronizada com o estímulo, em frequências idênticas ou harmonicamente relacionadas àquela da estimulação (Chatrian *et al.*, 1974). No espectro do EEG durante estimulação, o fotorrecrutamento pode ser evidenciado pela presença de picos agudos nestas frequências e, desta forma, revelar em certos casos osciladores latentes não presentes no EEG espontâneo e relacionados aos mecanismos normais ou patológicos (Lazarev *et al.*, 2001). Entretanto, tais picos nem sempre são facilmente detectáveis nos espectros do EEG devido à baixa contribuição relativa em potência (Infantosi *et al.*, 2002).

Técnicas estatísticas de detecção objetiva da resposta, no domínio da frequência, têm sido aplicadas ao EEG durante estimulação visual, auditiva e somato-sensitiva. Entre as técnicas empregadas destacam-se a Magnitude Quadrada da Coerência, a Medida de Sincronismo de Componentes e o Teste F Espectral (TFE). Tais técnicas têm sido aplicadas na identificação de respostas à estimulação somato-sensitiva (Criollo *et al.*, 1998; 2001, Simpson *et al.*, 2000; Tierra Criollo, 2001) e auditiva (Cagy *et al.*, 2000; Ramos *et al.*, 2000), na determinação do grau de sincronismo entre regiões corticais durante FEI (Miranda de Sá e Infantosi, 2000, Miranda de Sá *et al.*, 2002), na avaliação de sincronização do EEG durante tarefas de memorização em voluntários normais (Stam *et al.*, 2002) e na monitoração intra-operatória do córtex visual usando a FEI durante cirurgia do lóbulo occipital (Curatolo *et al.*, 2000). Durante FEI, a detecção objetiva de resposta permite que, até mesmo quando não observável no sinal adquirido ou em seu espectro, se possa considerar a ocorrência de fotorrecrutamento (Miranda de Sá e Infantosi, 2000; Miranda de Sá *et al.*, 2002; Infantosi *et al.*, 2002).

Neste trabalho, a técnica estatística de detecção objetiva de resposta que se baseia somente na potência espectral, o TFE, será investigada quanto à detecção

de resposta a FEI na frequência de estimulação (5, 8 e 12 Hz) e seus harmônicos, em particular na banda alfa e em frequências mais elevadas do EEG. Com base nesta técnica, a significância estatística (Teste de Wilcoxon) da similaridade da detecção, no domínio da frequência, entre regiões inter-hemisféricas homólogas e entre regiões distintas de cada hemisfério também será estudada.

## O Teste F-Espectral (TFE)

A densidade espectral de potência (DEP) de um sinal  $x[n]$  pode ser calculada diretamente a partir da Transformada de Fourier como (Kay, 1988):

$$P_{xx}(f) = \lim_{N \rightarrow \infty} E \left\{ \frac{1}{(2N+1)} \left| \sum_{n=-N}^N x[n] \exp(-j.2\pi.f.n.T) \right|^2 \right\} \quad (1)$$

onde  $E[\bullet]$  refere-se ao valor esperado,  $\exp(-j2\pi f n T)$  denota  $e^{-j2\pi f n T}$ ,  $T$  o intervalo de amostragem e  $N$  o número total de amostras do sinal.

Considerando que  $x[n]$  tem duração finita de  $N$  amostras  $\{x[n], n = 0, 1, \dots, N-1\}$ , a estimativa da Transformada de Fourier de Tempo Discreto pode ser efetuada por meio da Transformada Discreta de Fourier (DFT), expressa por:

$$X(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n]. \exp(-j2\pi.k.f_0.n.T) \quad (2)$$

onde  $f_0 = 1/(NT)$  e  $f_j$  usado por simplicidade, corresponde a  $f_k = kf_0$  para  $k = 0, 1, \dots, N-1$ . Assim, a expressão (1) pode ser reescrita como:

$$\tilde{P}_{xx}(f) = \tilde{X}(f). \tilde{X}^*(f) \quad (3)$$

Assumindo-se os segmentos de EEG como sinais amostra de um processo Gaussiano de média zero (Livas *et al.*, 1998; Tierra-Criollo *et al.*, 1998), então  $\tilde{P}_{xx}(f)$  tem distribuição qui-quadrado de dois graus de liberdade ( $\chi^2_2$ ). Com vistas a aumentar a significância estatística desta estimativa pode-se utilizar o periodograma de Bartlett, dado por:

$$\hat{P}_B(f) = \frac{1}{M} \sum_{m=0}^{M-1} \tilde{P}_{xx}^{(m)}(f) \quad (4)$$

onde  $M$  é o número total de sub-trechos de  $x[n]$  (independentes e com igual duração) e  $\tilde{P}_{xx}^{(m)}(f)$  é o espectro estimado do  $m$ -ésimo sub-trecho. Logo,  $\hat{P}_B(f)$  tem distribuição qui-quadrado de  $2M$  graus de liberdade ( $\chi^2_{2M}$ ).

Denotando-se o EEG durante a estimulação por  $x[n]$  e o segmento imediatamente anterior a este por  $y[n]$  e

tomando-se as respectivas DEP,  $\hat{P}_{xx}(f)$  e  $\hat{P}_{yy}(f)$ , estimadas conforme (4) usando-se  $M_x$  e  $M_y$  sub-trechos, o Teste F-Espectral (TFE) pode ser expresso por (Tierra-Criollo *et al.*, 1998):

$$TFE(f) = \frac{\hat{P}_{xx}(f)}{\hat{P}_{yy}(f)} = \frac{\frac{1}{M_x} \sum_{m=1}^{M_x} |\tilde{X}_m(f)|^2}{\frac{1}{M_y} \sum_{m=1}^{M_y} |\tilde{Y}_m(f)|^2} \quad (5)$$

onde  $\tilde{X}_m(f)$  e  $\tilde{Y}_m(f)$  são respectivamente as DFT do  $m$ -ésimo sub-trecho dos sinais  $x[n]$  e  $y[n]$ , (após remoção do valor médio). Esta equação (5) também se encontra descrita em Shumway (1988, p. 80), porém com diferente notação.

Na ausência de resposta evocada (assumindo-se  $x[n]$  e  $y[n]$  como sinais amostras de processos gaussianos), tem-se que tanto o numerador quanto o denominador de (5) seguem uma distribuição central  $\chi^2_{2M}$ . Assim, tem-se:

$$\frac{M_y}{M_x} TFE(f) \sim F_{2M_x, 2M_y} \quad (6)$$

onde  $F_{2M_x, 2M_y}$  é a distribuição central de Fisher com  $2M_x$ ,  $2M_y$  graus de liberdade. Logo, para a hipótese nula ( $H_0$ ) de ausência de resposta, o valor crítico de TFE para  $M = M_x = M_y$  e um nível de significância  $\alpha$ , pode ser expresso por:

$$TFE_{crit} = F_{(2M, 2M, \alpha)} \quad (7)$$

## Metodologia

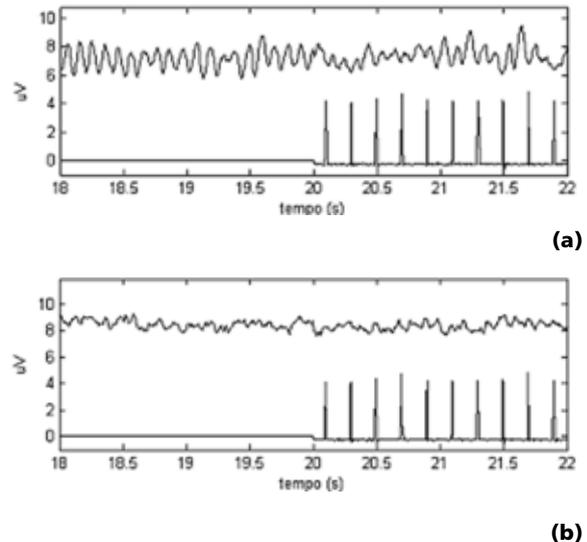
A casuística deste estudo é constituída de 38 voluntários normais (3 a 17 anos) estimulados por FEI a 5, 8 e 12 Hz, usando-se o foto-estimulador Nihon Kohden 4418K – LS-701B (Tóquio, Japão) emitindo lampejos retangulares (20  $\mu$ s de duração) de luz branca e posicionado a uma distância de 25 cm dos olhos. Os voluntários foram mantidos relaxados, com olhos fechados, porém acordados, em um ambiente com luz reduzida, sendo a duração de cada série de estimulação de 20 a 30 s e igual intervalo entre as séries. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ, tendo sido assinado termo de consentimento pelos voluntários ou responsáveis.

Sinais EEG multicanal foram adquiridos por meio de um polígrafo Nihon-Kohden EEG-4418K (Tóquio, Japão), estando os eletrodos posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20 e usando-se como referência o lóbulo auricular ipsilateral (14 derivações: occipitais (O1 e O2), parietais (P3 e P4), centrais (C3 e C4), frontais (F3 e F4) e temporais: anteriores (F7 e F8),

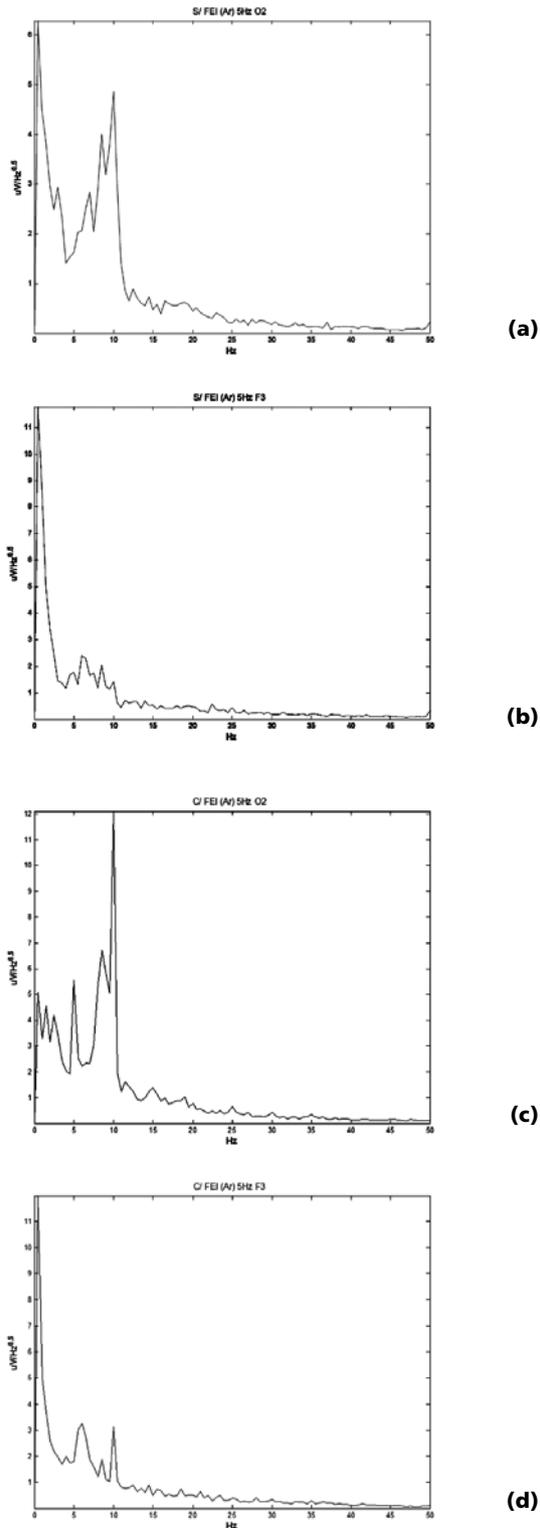
médias (T3 e T4) e posteriores (T5 e T6), sendo que os números ímpares referem-se ao hemisfério esquerdo e os pares ao direito). O EEG sofreu filtragem *anti-aliasing* (70 Hz) e foi então digitalizado por meio de um conversor A/D de 12 bits e frequência de amostragem de 256 Hz. Na Figura 1, fica evidenciada a dificuldade de se detectar visualmente as respostas fotorrecrutantes no EEG durante FEI.

## Análise espectral

Os sinais EEG no trecho imediatamente anterior e durante a estimulação a uma determinada FEI foram subdivididos em trechos de 2 s de duração. Então, usando-se a equação 4 com  $M = 10$  trechos, os espectros do EEG antes e durante FEI foram estimados. Em geral, o pico de alfa do EEG espontâneo foi observado na faixa 7,5 - 11 Hz (derivações occipitais O1 e O2). Assim, por exemplo, na Figura 2a, que mostra a estimativa espectral de um segmento de EEG espontâneo (início do protocolo) em O2, nota-se a máxima contribuição relativa de potência ocorrendo em 10 Hz, frequência esta denominada de pico alfa do voluntário #31 (criança de 9 anos do sexo masculino). Para a derivação F3 (Figura 2b), embora a contribuição relativa em potência seja mais pronunciada na banda de frequência até cerca de 10 Hz, quase não se difere a banda alfa da banda teta.



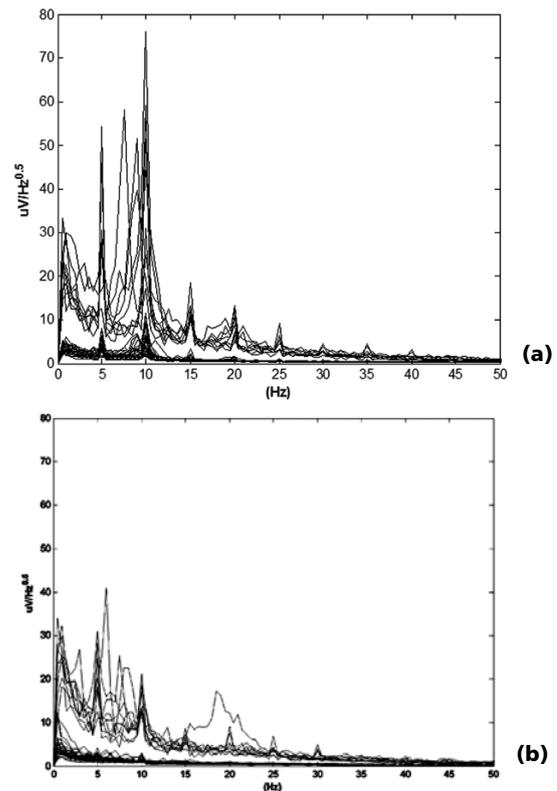
**Figura 1.** Trecho de EEG (4 s de duração) imediatamente antes e durante FEI a 5 Hz no voluntário #31. O sinal de fotoestimulação é representado como um trem de impulsos. **(a)** derivação O2; **(b)** derivação F3. **Figure 1.** EEG segment immediately before and during IPS at 5 Hz in subject #31. The IPS signal is depicted as an impulse train. **(a)** O2 derivation, **(b)** F3 derivation.



**Figura 2.** Estimativas espectrais do EEG antes (a, b) e durante (c, d) FEI de 5 Hz no voluntário #31, para as derivações: O2 (a, c) e F3 (b, d). **Figure 2.** EEG spectra, before (a, b) and during (c, d) IPS at 5 Hz, derivations: O2 (a, c) and F3 (b, d), in subject #31.

Na estimativa espectral durante FEI a 5 Hz para o voluntário #31, observa-se para a derivação O2 (Figura 2c) picos de elevada magnitude na frequência de estimulação e no segundo harmônico (10 Hz). Para os demais harmônicos da estimulação, a contribuição relativa quase nada se difere das componentes espectrais vizinhas. Para a derivação F3 (Figura 2d), observação similar pode ser feita, exceto para o pico que ocorre em 6 Hz e não na frequência de estimulação.

Para o conjunto de 38 voluntários durante FEI a 5 Hz, as estimativas espectrais do EEG (Figura 3) indicaram picos mais consistentes na frequência de estimulação (84% e 43%, respectivamente em O2 e F3) e em 10 Hz, sendo este último, na banda alfa, de maior contribuição relativa em O2 (66% dos voluntários) do que em F3 (41%). A presença de picos espectrais diminui com o aumento da ordem dos harmônicos de estimulação. Assim, para O2 nota-se a ocorrência de picos em 15, 20 e 25 Hz, porém para 45%, 24% e 13% dos voluntários, respectivamente.

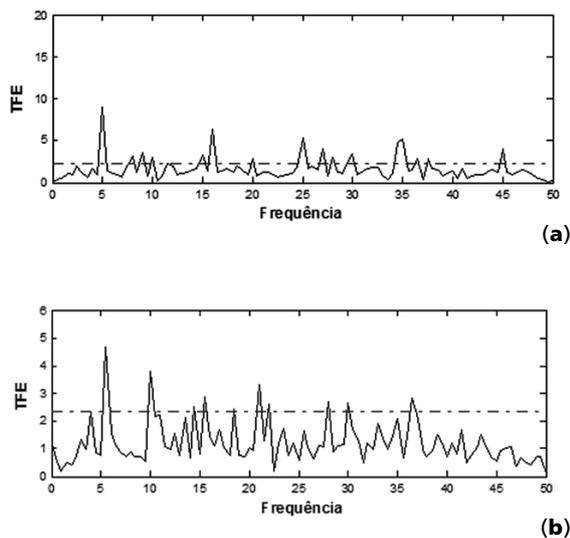


**Figura 3.** Estimativas espectrais superpostas dos 38 voluntários estimulados a 5 Hz, para derivações (a) O2 e (b) F3. **Figure 3.** Superposed spectra of 38 subjects stimulated at 5 Hz, derivations (a) O2 and (b) F3.

## Resultados

O TFE ( $f$ ) foi calculado usando-se na equação (5)  $M_x = M_y = 10$  sub-trechos de 2 s de duração, sendo  $x_i[n]$  o sinal durante estimulação e  $y_i[n]$  o EEG imediatamente antes de iniciá-la. O valor crítico de TFE, para nível de significância  $\alpha = 5\%$ , foi estimado (equação 7), obtendo-se  $TFE_{crit} = 2,12$ . A hipótese nula de ausência de resposta foi, então, testada comparando-se TFE ( $f$ ) com o valor crítico; para  $TFE(f) < TFE_{crit}$  aceita-se  $H_0$  e  $TFE(f) \geq TFE_{crit}$  rejeita-se  $H_0$ . Desta forma, determinaram-se quais componentes espectrais podem ser considerados possíveis respostas a FEI, como exemplificado pelos harmônicos de 5 Hz das derivações O2 (Figura 4a) e F3 (Figura 4b). Para O2, diferentemente do indicado pela estimativa espectral (Figura 2c), a  $H_0$  de ausência de resposta também não pode ser aceita em harmônicos da frequência de estimulação na banda beta e gama. Nota-se, ainda, que no pico de alfa deste voluntário, 10 Hz, TFE não ultrapassa o valor crítico, sendo neste caso aceita  $H_0$ , enquanto o espectrograma evidenciou um pico agudo (Figura 2c). Por outro lado, para F3, a  $H_0$  de ausência de resposta pode ser rejeitada somente em 10 Hz, segundo harmônico da frequência estimulação.

Para as diferentes regiões corticais investigadas, estando o voluntário #31 submetido à FEI de 5 Hz, o TFE (Figura 5a) indica, na maioria das derivações, a



**Figura 4.** TFE ( $f$ ) do voluntário #31 durante estimulação de 5 Hz. A linha horizontal tracejada indica o valor crítico de 2,12 para  $\alpha = 5\%$ . Derivações: (a) O2 e (b) F3.  
**Figure 4.** SFT ( $f$ ) of subject #31 during stimulation of 5 Hz. The horizontal dashed line indicates the critical value of 2.12 for a level of significance  $\alpha = 5\%$ . Derivations: (a) O2 and (b) F3

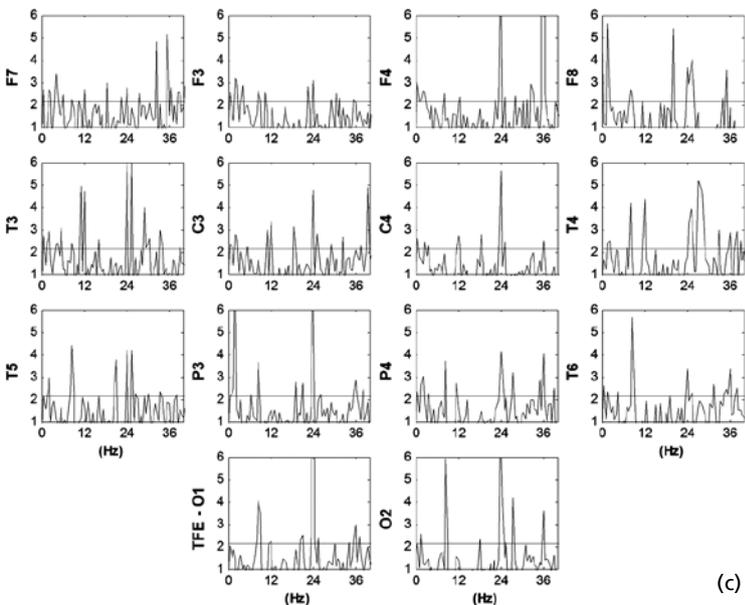
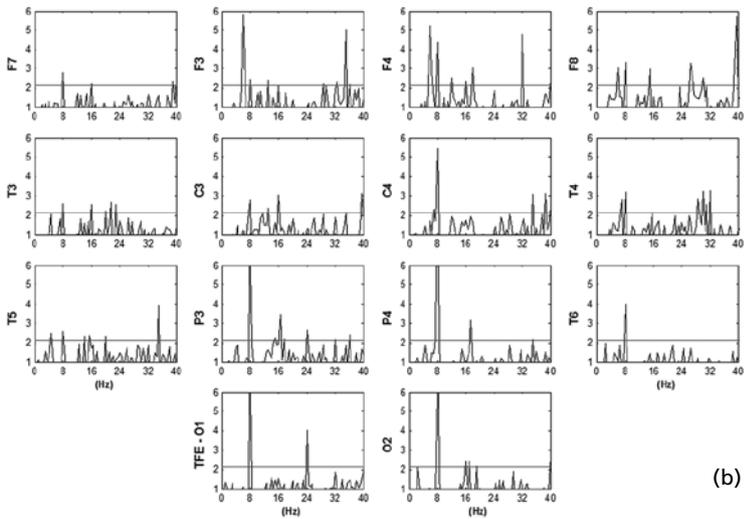
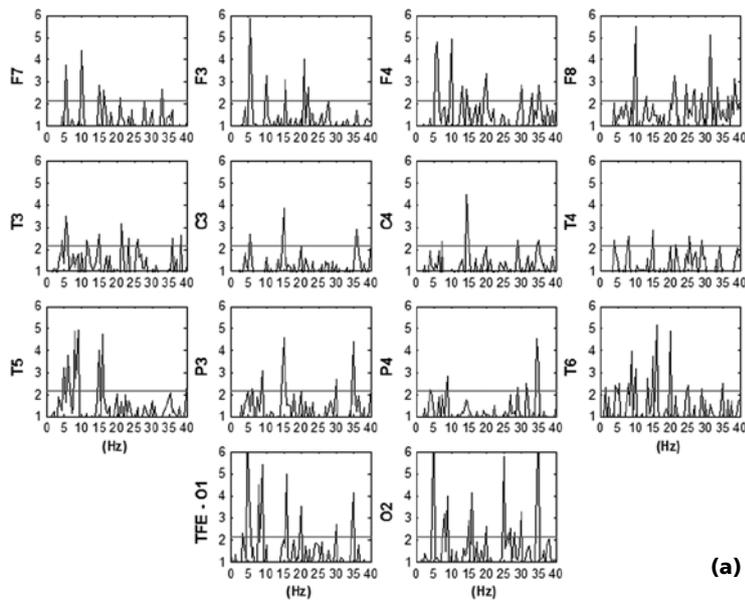
rejeição da hipótese nula de ausência de resposta para a frequência de estimulação e mesmo para alguns de seus harmônicos, desde que inferiores a 20 Hz. Em várias derivações, a rejeição da hipótese nula também se observa em harmônicos superiores a 20 Hz. Estas constatações são mais evidentes na região occipital. Para a FEI a 8 Hz,  $H_0$  pode ser rejeitada na maior parte dos harmônicos em ambas as áreas occipitais e nas parietais e temporais posteriores do hemisfério esquerdo; enquanto nas áreas homólogas do hemisfério direito assim como nas áreas mais anteriores, a rejeição da  $H_0$  acontece em pelo menos dois harmônicos, sendo na maioria dos casos nos primeiros três harmônicos (Figura 5b). Por outro lado, com FEI a 12 Hz (Figura 5c),  $H_0$  normalmente é rejeitada até, pelo menos, os quatro primeiros harmônicos da frequência de estimulação, exceto para o primeiro harmônico em algumas derivações.

Para o conjunto de voluntários estimulados a 5 Hz (Figura 6), obteve-se na região occipital de 77 a 90% de detecção das respostas nesta frequência e de 44 a 71% em seus harmônicos, exceto para o segundo (30 a 46%), o qual se encontra na banda alfa. Na região frontal, o percentual é bem menor: 38 e 40% para frequência de estimulação e de 23 a 37% para seus harmônicos com um pequeno decréscimo gradual dos percentuais na direção dos harmônicos mais altos. Para as demais regiões, o percentual de detecção variou de 39 a 62%, sendo sempre máximo para o primeiro harmônico e um dos menores para segundo harmônico, com maior coeficiente (taxa) de prevalência do terceiro harmônico sobre o segundo nas áreas mais posteriores e no hemisfério direito.

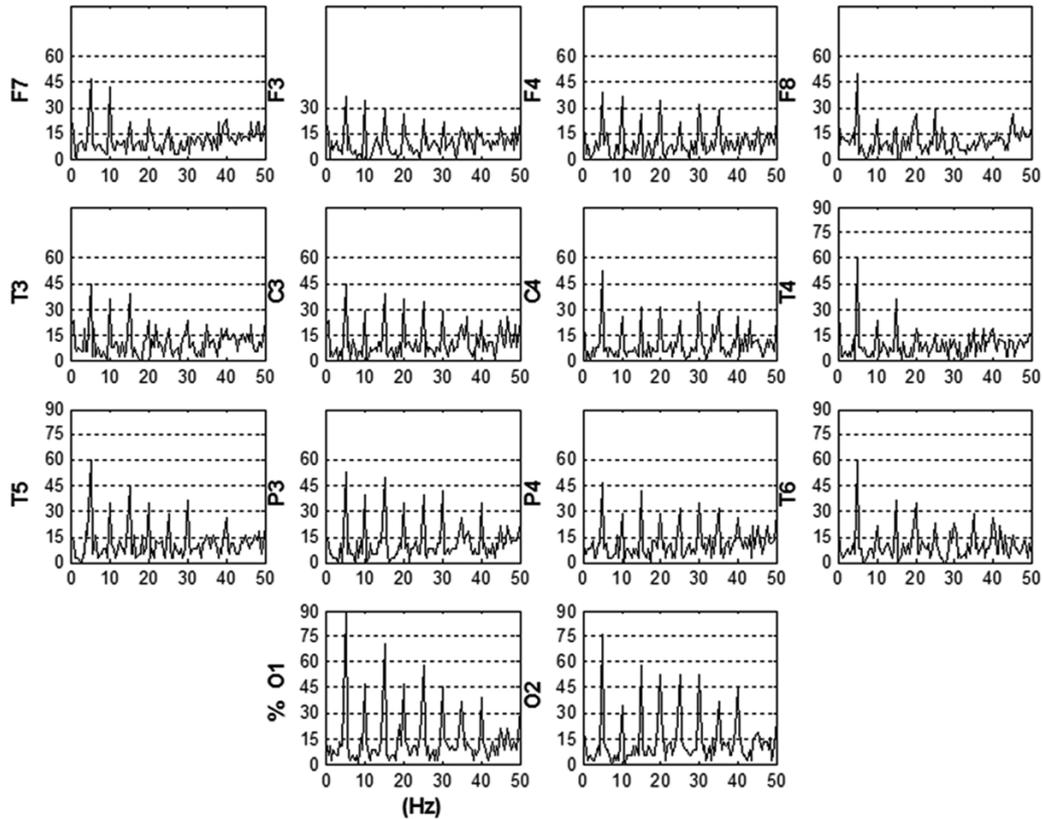
Aumentando-se a frequência de estimulação para 8 Hz, a região occipital apresentou percentual de detecção superior para o terceiro harmônico (entre 79 e 90%) enquanto que para as demais regiões a melhor detecção ocorreu para o primeiro harmônico (46 a 67%), sendo que na região frontal obteve-se 46 a 54% de detecção. Com 12 Hz de frequência de estimulação, a melhor detecção voltou a ocorrer para o primeiro harmônico (51 a 92%), sendo o máximo na região occipital (92%).

## Análise inter-hemisférica

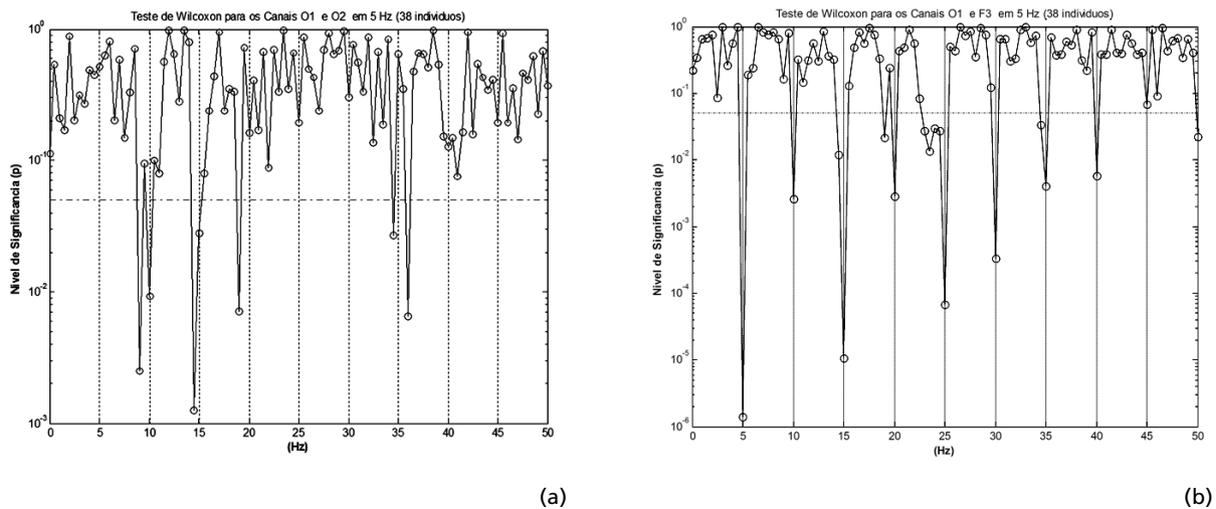
Aos resultados do TFE ( $f$ ) dos 38 voluntários aplicou-se o Teste de Wilcoxon (testa medianas, considerando a igualdade como hipótese nula com vistas a comparar as diferenças entre respostas em regiões homólogas). Assim, para as derivações das regiões occipitais, esquerda (O1) e direita (O2), durante FEI de 5 Hz (Figura 7a), pode-se rejeitar a igualdade (nível de significân-



**Figura 5.** TFE ( $f$ ) do voluntário #31 nas 14 derivações EEG; frequência de FEI de: (a) 5 Hz, (b) 8 Hz e (c) 12 Hz. Em cada gráfico tem-se o valor TFE (ordenada, adimensional) versus a frequência (abscissa em Hz), sendo que a linha horizontal indica o valor crítico de 2,12 para o nível de significância  $\alpha = 5\%$ . **Figure 5.** SFT ( $f$ ) for the 14 EEG derivations from subject #31. IPS frequency: (a) 5 Hz, (b) 8 Hz and (c) 12 Hz. For each plot, abscissa: frequency (Hz), ordinate: SFT, horizontal line: critical value 2.12 for a level of significance  $\alpha = 5\%$ .



**Figura 6.** Percentual de detecção de resposta ( $TFE(f) \geq TFE_{crit}$ ) em função da frequência, para as 14 derivações EEG e para os 38 voluntários estimulados com FEI de 5 Hz. **Figure 6.** Group percentage (38 subjects) of response detection (SFT ( $f) \geq SFT_{crit}$ ) as a function of frequency, for the 14 EEG derivations during IPS of 5 Hz.



**Figura 7.** Teste de Wilcoxon (0) do TFE ( $f$ ) nas frequências de estimulação de 5 Hz e harmônicos. Valores do teste menores que o nível de significância  $p = 0.05$  (linha horizontal tracejada) implicam na rejeição da hipótese nula de igualdade das medianas. Comparação entre derivações: (a) O1 x O2 e (b) O1 x F3. **Figure 7.** The Wilcoxon's Test (0) for SFT ( $f$ ) at IPS 5 Hz and harmonics. SFT values lower than the significance level  $p = 0.05$  (horizontal dot-dashed line) imply to reject the null hypothesis of median equality. Comparison between derivations: (a) O1 x O2 and (b) O1 x F3.

cia  $p = 0,05$ ) de resposta na banda alfa, inclusive em 10 Hz (2º harmônico da frequência de estimulação), em torno de 15 Hz e de 35 Hz, bem como próximo a 20 Hz. Comparando ainda O1 com O2, porém para a FEI de 8 Hz, a hipótese de igualdade de medianas também pode ser rejeitada para os 2º e 3º harmônicos (16 e 24 Hz, respectivamente), enquanto que para a frequência de estimulação de 12 Hz,  $H_0$  é rejeitada somente para o 2º harmônico (24 Hz). A comparação entre as demais derivações homólogas resultou na rejeição da hipótese nula para alguns harmônicos da frequência de 5 Hz, geralmente o segundo ou superiores a 35 Hz. Por outro lado, com FEI a 8 e 12 Hz,  $H_0$  é rejeitada em todos os harmônicos, exceto o terceiro de 8 Hz na região temporal, conforme Tabela 1.

### Análise intra-hemisférica

Para regiões do hemisfério esquerdo, o Teste de Wilcoxon aplicado a derivações occipital (O1) e frontal (F3), conforme Figura 7b, indica que para a FEI de 5 Hz pode-se rejeitar a hipótese de igualdade das medianas ( $p = 0,05$ ) em quase todos os harmônicos, exceto para as frequências de 45 Hz e superiores 55 Hz. Com FEI a 8 Hz e 12 Hz, a rejeição da hipótese também ocorre, exceto para harmônicos superiores a 48 Hz (Tabela 2). Resultados similares foram obtidos na comparação entre O1 e as demais derivações. A análise intra-hemisférica direita (Tabela 3) também resultou na rejeição da hipótese de igualdade de medianas em geral para os mesmos harmônicos das frequências de FEI observados no hemisfério esquerdo.

### Discussão

Respostas fotorrecrutantes são evidenciadas no espectro do EEG como picos de maior contribuição relativa de potência na frequência de FEI e em alguns de seus harmônicos (Takahashi, 1999). As derivações occipitais relacionadas às áreas visuais do cortex têm sido usualmente utilizadas em estudos de fotorrecrutamento, por serem as de maior contribuição de potência espectral (Yaguchi e Iwahara, 1976; Lazarev *et al.*, 2001). A magnitude destes picos quando maior que um dado limiar (critério do pico espectral) foi usada por Lazarev *et al.* (2001, 2004) para avaliação quantitativa das respostas a diferentes frequências de estimulação e em áreas corticais distintas. Utilizando o critério do pico espectral, respostas síncronas com FEI foram identificadas nas frequências de estimulação para a maioria das derivações EEG, em particular para as das regiões occipitais, sendo interpretadas por Lazarev *et al.* (2004) como respostas fotorrecrutantes as FEI.

**Tabela 1.** Teste de Wilcoxon de TFE ( $f$ ) entre derivações corticais homólogas. **Table 1.** The Wilcoxon's Test of SFT ( $f$ ) between homologous cortical derivations.

Derivações (Derivations)	Frequência FEI (IPS frequency)		
	5 Hz	8 Hz	12 Hz
F8 x F7	-	-	-
F4 x F3	35	-	-
C4 x C3	10	-	-
T4 x T3	-	-	-
T6 x T5	10, 50	24	-
P4 x P3	10	-	-
O2 x O1	10, 15	16, 24	24

**Tabela 2.** Teste de Wilcoxon de TFE ( $f$ ) entre a região occipital O1 e as demais derivações do hemisfério esquerdo. [-] indica faixa de frequência. **Table 2.** The Wilcoxon's Test of SFT ( $f$ ) between occipital (O1) and others region at left hemisphere. [-] indicates the frequency range.

Derivação (Derivation)	Frequência FEI (IPS frequency)		
	5 Hz	8 Hz	12 Hz
O1 x F7	[5 - 40]	[8 - 56]	[12 - 48]
O1 x F3	[5 - 40], 50	[8 - 48]	[12 - 48]
O1 x C3	[5 - 30], 40	[8 - 40]	[12 - 48]
O1 x T3	5, [15 - 50]	[8 - 48]	[12 - 48]
O1 x T5	[5 - 30], 40, 50	[8 - 56]	[12 - 48]
O1 x P3	[5 - 25]	[8 - 24], 40	[12 - 36]

**Tabela 3.** Teste de Wilcoxon de TFE ( $f$ ) entre a região occipital O2 e as demais derivações do hemisfério direito. [-] indica faixa de frequência. **Table 3.** The Wilcoxon's Test of SFT ( $f$ ) between occipital (O2) and others region at right hemisphere. [-] indicates the frequency range.

Derivação (Derivation)	Frequência FEI (IPS frequency)		
	5 Hz	8 Hz	12 Hz
O2 x F8	5, [15 - 40], 50	[8 - 56]	[12 - 48]
O2 x F4	5, [15 - 40]	[8 - 56]	[12 - 48]
O2 x C4	[5 - 15], 25, 35	[8 - 48]	[12 - 36]
O2 x T4	[5 - 50]	[8 - 48], 64	[12 - 60]
O2 x T6	[5 a 50]	[8 - 48]	[12 - 60]
O2 x P4	5, 10, 25, 35	[8 - 32]	12, 24

No presente trabalho, a aplicação do TFE ( $f$ ) ao EEG de 14 regiões cerebrais de 38 crianças e adolescentes normais de 3 a 17 anos indicou a existência de harmônicos da frequência de estimulação (5, 8 e 12 Hz) para os quais a  $H_0$  de ausência de resposta pode ser rejeitada, sendo que várias destas frequências não eram evidentes nas estimativas espectrais dos sinais EEG durante FEI. Usando-se o TFE foi possível detectar até mesmo aqueles harmônicos que contribuem relativamente pouco para a resposta fotorrecrutante, em particular os de mais alta frequência do

EEG (bandas beta e gama). Tais achados sobre a estrutura harmônica e topográfica da resposta indicam ser esta técnica de detecção de fotorrecrutamento mais sensível que o critério do pico espectral. Esta observação, confirma o descrito em nosso trabalho anterior (Lazarev *et al.*, 2004) realizado com 15 voluntários normais, faixa etária de 9 a 17 anos, no qual ao comparar as duas técnicas, porém somente para a frequência de estimulação, constatou-se que o TFE detecta respostas em um maior número de derivações, em particular nas áreas cerebrais mais anteriores e para frequências de estimulação elevadas.

Nos espectrogramas do EEG durante estimulação, a existência de picos agudos em harmônicos da frequência de estimulação é uma condição necessária para se identificar a presença de uma resposta fotorrecrutante, pois picos em frequências adjacentes podem significar aumento inespecífico da potência espectral não relacionado à estimulação, como por exemplo, aumento geral da atividade EEG na banda beta ou EEG contaminado por artefatos musculares. A possibilidade de discriminar entre respostas fotorrecrutantes e oscilações irrelevantes, constitui-se em vantagem complementar do TFE sobre o critério do pico espectral. Neste último, a evidência de recrutamento baseia-se na contribuição de potência na frequência estimulação (e em seus harmônicos) em relação a uma dada vizinhança (Lazarev *et al.*, 2001). Por outro lado, TFE (*f*) testa se a contribuição de potência durante estimulação é estatisticamente significativa daquela anterior a aplicação da FEI e, em caso afirmativo, considera a resposta como fotorrecrutante (Infantosi *et al.*, 2002).

O desempenho do TFE na detecção de resposta fotorrecrutante em harmônicos superiores das frequências de estimulação de 5, 8 e 12 Hz sugere o uso desta técnica em estudos experimentais e clínicos dos processos neurofisiológicos latentes de natureza excitatória, geralmente relacionada às altas frequências do EEG (Lindsley, 1952; Lazarev, 1998), bem como no estudo da topografia do fotorrecrutamento cerebral, ainda não suficientemente estudada (Lazarev *et al.*, 2004). O TFE também pode ser promissor no estudo de alguns aspectos do paradigma de potenciais evocados (Duffy *et al.*, 1999), por exemplo, quando é necessário somente constatar a integridade funcional das vias neuronais através da detecção dos sinais aferentes que chegam nas diversas regiões corticais envolvidas, utilizando a frequência de estimulação como um marcador destes sinais sem necessitar da análise detalhada dos componentes dos potenciais evocados no domínio do tempo. Neste tipo de triagem de integridade das

vias neuronais, o método tradicional de detecção do fotorrecrutamento pelos picos espectrais nem sempre parece ser suficientemente sensível. Além disso, o fotorrecrutamento em todas as frequências de FEI não é necessariamente observado mesmo em sujeitos normais, sendo que este pode não ocorrer em nenhuma frequência (Kooi *et al.*, 1978; Lazarev *et al.*, 2001). O melhor desempenho do TFE em detectar resposta à estimulação permitiria identificar os sujeitos que demonstram ter respostas fotorrecrutantes, embora o oposto, não detecção de resposta, não implique haver, necessariamente, problema de integridade funcional.

Com relação à detecção de resposta na banda alfa, constatou-se (Figura 6) que o TFE identifica um número menor de voluntários com resposta no segundo harmônico (no caso, 10 Hz para a FEI de 5 Hz) do que na frequência de estimulação e em seu terceiro harmônico. Esta evidência pode ser interpretada com base na própria definição do TFE, que avalia para uma dada frequência (estimulação e harmônicos), diferentemente do critério do pico espectral, se há aumento estatisticamente significativo na razão entre a potência durante estimulação e aquela do EEG de repouso. Para a maioria dos voluntários examinados, o pico espectral do EEG espontâneo com maior potência situa-se em torno de 10 Hz. A sincronização interneuronal nesta frequência, que determina a amplitude das oscilações na superfície do escalpo, provavelmente pode se aproximar do limite fisiológico já no estado de repouso, não tendo como aumentar ainda mais a amplitude (Lazarev *et al.*, 2001). Por outro lado, qualquer resposta à estimulação, particularmente visual, normalmente contém um componente inespecífico do reflexo de orientação que se manifesta na dessincronização (redução) da amplitude das oscilações bioelétricas, em particular mais evidente no pico espectral da banda alfa (Morrell, 1966; Yaguchi e Iwahara, 1976). Estes dois fatores poderiam reduzir substancialmente o efeito aumentativo da ressonância fotorrecrutante em grande parte dos voluntários, principalmente naqueles com frequência do pico alfa mais próxima a 10 Hz (Lazarev *et al.* 2001) e, deste modo, resultar em não detecção da resposta pelo TFE.

Neste caso, o critério do pico espectral poderia ser mais sensível que a TFE, pois, apesar de não haver aumento, ou até mesmo haver diminuição (ou seja, dessincronização) na magnitude do pico durante a estimulação (comparada a situação em repouso), devido ao efeito do reflexo de orientação ao estímulo, esta dessincronização é geralmente bem maior nas frequências adjacentes a um harmônico da frequência

de FEI (Lazarev *et al.*, 2004). Isto resultaria em um pico pronunciado e seletivo na frequência do harmônico, servindo assim como indicador do fotorrecrutamento (Lazarev *et al.*, 2001, 2004). Tais especificidades do ritmo alfa podem explicar parcialmente porque a maior prevalência do terceiro sob o segundo harmônico de FEI a 5 Hz foi observada nas áreas mais posteriores e no hemisfério direito, onde o ritmo alfa normalmente tem maior amplitude (Kooi *et al.*, 1978).

A análise inter-hemisférica usando TFE (*f*) sugere haver em geral similaridade na detecção das frequências de respostas fotorrecrutantes de áreas homólogas dos hemisférios esquerdo e direito, mesmo para harmônicos superiores à banda beta2 (30 Hz). Tais achados poderiam ser explicados por uma possível existência de mecanismos que agem em paralelo em ambos hemisférios (Kawaguchi *et al.*, 1993). Ao se comparar a região occipital com as demais de um mesmo hemisfério (análise intra-hemisférica), os resultados sugerem que o córtex visual apresenta maior susceptibilidade de resposta, independente da frequência de FEI utilizada. Esta interpretação está em concordância com as noções gerais sobre topografia da reatividade fotorrecrutante descritas em Yaguchi e Iwahara (1976) e Lazarev *et al.* (2001, 2004). Em geral, a análise intra-hemisférica indicou que os dois hemisférios apresentam o padrão similar de reatividade quando submetidos a fotoestimulação intermitente.

## Conclusão

O TFE pode evidenciar algumas das respostas fotorrecrutantes não observáveis visualmente no domínio do tempo ou mesmo não identificáveis pela análise espectral. Além disso, o TFE é inerentemente uma técnica estatística de detecção objetiva de resposta e, portanto distinta do método de detecção pelo critério do pico espectral.

A identificação de alterações estatisticamente significativas na frequência de estimulação e seus harmônicos é relevante para a avaliação do fotorrecrutamento e mesmo para a detecção da propagação de sinais rítmicos pelos caminhos neuronais. Logo, o TFE se constitui em técnica adicional para os estudos neurofisiológicos clínicos e experimentais da composição espectral do fotorrecrutamento e sua topografia. Por sua capacidade de revelar alterações neurofisiológicas de baixa contribuição em potência no EEG, que ocorrem usualmente nas bandas beta e gama e nas regiões cerebrais anteriores, o TFE pode ser utilizado como uma técnica complementar aos métodos tradicionais de detecção das respostas fotorrecrutantes.

## Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro.

## Referências

- Cagy, M., Infantsi, A.F.C., Gemal, A.E. (2000), "Monitoração do plano anestésico por técnicas estatísticas no domínio da frequência", *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v. 16, n. 2, p. 95-108.
- Chatrian, G.E., Bergamini, L., Dondey, M, Klass, D.W., Lennox-Buchthal, M., Petersen, I. (1974), "A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 37, p. 538-548.
- Curatolo J.M., Macdonell, R.A., Berkovic, S.F., Fabinyi, G.C. (2000), "Intraoperative monitoring to preserve central visual fields during occipital corticectomy for epilepsy", *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, v. 7, n. 3, p. 234-237.
- Duffy, F.H., Iyer, V.G., Surwillo, W.W. (1999), *Electroencefalografia clínica e mapeamento cerebral topográfico*, Rio de Janeiro: Revinter.
- Infantsi, A.F.C., Lazarev, V.V., Valencio-de-Campos, D. (2002), "O teste F Espectral na detecção de resposta no EEG durante fotoestimulação intermitente", *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, v. 5, p. 497-501, São José dos Campos, 09-12 set.
- Kay, S.M. (1988), *Modern spectral estimation: theory and application*. New Jersey: Prentice-Hall.
- Kooi, K.A., Tucker, R.P., Marshall, R.E. (1978), *Fundamentals of Electroencephalography*, Hagerstown: Harper & Row.
- Kawaguchi, T., Jijiwa, H.; Watanabe, S. (1993), "The dynamics of phase relationships of alpha waves during photic driving", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 87, n. 3, p. 88-96.
- Lazarev, V.V. (1998), "On the intercorrelation of some frequency and amplitude parameters of the human EEG and its functional significance. I. Multidimensional neurodynamic organization of functional states of the brain during intellectual, perceptive and motor activity in normal subjects". *International Journal of Psychophysiology*, v. 28, n. 1, p. 77-98.
- Lazarev, V.V., Simpson, D.M., Schubsky, B.M., de Azevedo, L.C. (2001), "Photic driving in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 34, n. 12, p. 1573-1584.
- Lazarev, V.V., Infantsi, A.F.C., Valencio-de-Campos, D., de Azevedo, L.C. (2004), "Topographic aspects of photic driving in the electroencephalogram of children and adolescents", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, n. 6, p. 879-891.
- Liavas, A.P., Moustakides, G.V., Henning, G., Psarakis, E.Z., Husar, P. (1998), "A periodogram-based method for the detection of steady-state visually evoked potentials", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 45, n. 2, p. 242-248.
- Lindsley, D.B. (1952), "Psychological phenomena and the electroencephalogram", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 4, Suppl., p. 443-456.

- Morrell, L.K. (1966), "Some characteristics of stimulus provoked alpha activity", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 21, n. 6, p. 552-561.
- Miranda de Sá, A.M.F.L., Infantosi, A.F.C. (2000), "A influência da foto-estimulação intermitente no ritmo alfa", In: *Anais do XVII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, v. 2, p. 1359-1362, Florianópolis, 11-13 set.
- Miranda de Sá, A.M.F.L., Infantosi, A.F.C., Simpson, D.M. (2002), "Coherence between one random and one periodic signal for measuring the strength of responses in the electroencephalogram during sensory stimulation", *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 40, n. 1, p. 99-104.
- Ramos, E.G., Zaeyen, E.J.B., Simpson, D.M., Infantosi, A.F.C. (2000), "Detecção de resposta auditiva no EEG de crianças utilizando técnicas no domínio da frequência", *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v. 16, n. 3, p. 127-137.
- Shumway, R.H. (1988), *Applied Statistical Time Series Analysis*, London: Prentice Hall.
- Simpson, D.M., Tierra-Criollo, C.J., Infantosi, A.F.C. (2000), "Objective response detection in an electroencephalogram during somatosensory stimulation", *Annals of Biomedical Engineering*, v. 28, n. 6, p. 621-628.
- Stam, C.J., Walsum, A.M.C., Micheloyannis, S. (2002), "Variability of EEG synchronization during a working memory task in healthy subjects", *International Journal of Psychophysiology*, v. 46, n. 1, p. 53-66.
- Takahashi, T. (1999), "Activation methods", In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Eds.: E. Niedermeyer, F.H. Lopes da Silva, 4th Edition, Baltimore: Williams & Wilkins, p. 261-284.
- Tierra-Criollo, C.J. (2001), *Monitoração Objetiva da Resposta à Estimulação Somato-Sensitiva Utilizando Parâmetros Espectrais*, Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COOPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 141 p., nov.
- Tierra-Criollo, C.J., Simpson, D.M., Infantosi, A.F.C. (1998), "Detección objetiva de respuestas evocadas en el EEG con la prueba espectral F ponderada", *Memorias del 1er Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*, v. 1, p. 151-154, Mazatlán, 11-14 nov.
- Yaguchi, K., Iwahara, S. (1976), "Temporal sequence of frequency specific and nonspecific effects of flickering lights upon the occipital electrical activity in man", *Brain Research*, v. 107, n. 1, p. 27-38.