



**unesp**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



DINÂMICA DE GRAFOELEMENTOS DO SONO E SEUS  
IMPACTOS NA NEUROFISIOLOGIA DE PACIENTES COM  
APNEIA OBSTRUTIVA ATRAVÉS DE SINAIS DE  
ELETROENCEFALOGRAFIA

**RAFAEL TOLEDO FERNANDES DE SOUZA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,  
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do  
título de Doutor no Programa de Pós-Graduação  
em Biologia Geral e Aplicada, Área de  
concentração *Biomoléculas - Estrutura e Função*.

*Prof. Dr. Ney Lemke*

**BOTUCATU – SP  
2016**



**unesp**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Julio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

DINÂMICA DE GRAFOELEMENTOS DO SONO E SEUS  
IMPACTOS NA NEUROFISIOLOGIA DE PACIENTES COM  
APNEIA OBSTRUTIVA ATRAVÉS DE SINAIS DE  
ELETROENCEFALOGRAFIA

**RAFAEL TOLEDO FERNANDES DE SOUZA**

**PROF. DR. NEY LEMKE**

**JOSÉ LUIZ RYBARCZYK FILHO**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biomoléculas - Estrutura e Função*.

*Prof. Dr. Ney Lemke*

**BOTUCATU – SP  
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Souza, Rafael Toledo Fernandes de.

Dinâmica de grafoelementos do sono e seus impactos na neurofisiologia de pacientes com apneia obstrutiva através de sinais de eletroencefalografia / Rafael Toledo Fernandes de Souza. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Ney Lemke

Coorientador: José Luiz Rybarczyk Filho

Capes: 20900007

1. Eletroencefalografia. 2. Sono - Distúrbios. 3. Síndromes da apneia do sono. 4. Fases do Sono.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono;  
eletroencefalograma; fuso so sono; sincronia; sono.

# Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos:

- Aos meus pais, Ivan e Élide, por estarem presentes em todos os momentos e pelo carinho e dedicação; e também aos meus irmãos , Daniel e Larissa, por todos os bons momentos.
- Ao Prof. Dr. Ney Lemke por ter aceitado ser meu orientador e me auxiliado em todas as etapas do meu doutorado.
- Ao meu Co-orientador Prof. José Luiz, por todo o auxílio prestado.
- Günther e Suzana, por fornecerem todo o suporte necessário para o desenvolvimento deste trabalho.
- A todos os integrantes do LBBC (Laboratório de Bioinformática e Biofísica Computacional); em especial ao Pedro e à Tahila pela amizade, boas horas de descontração e pelas conversas durante as reuniões do grupo.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro (processo 2012/22413-2).

**Resumo:** O sono (do latim, *somnus*) é um período que apresenta uma atividade fisiológica característica, que pode ser registrada com o EEG. Algumas ondas em um sinal de EEG são vistas apenas durante o sono, como os fusos do sono e complexos K. O fuso é um dos elementos mais bem conhecidos no estudo do sono. No presente estudo serão estudados fusos globais e potenciais complexos K, os quais são observados simultaneamente em todos os canais de EEG. Para isto, um novo método de investigação foi proposto, que estuda tanto o envelope do sinal quanto a fase/frequência de cada fuso. Através da análise da fase do fuso global, foi mostrado que 90% dos fusos de indivíduos saudáveis sincronizam com um tempo de latência de 0,11s. O método também avalia a frequência de modulação (*chirp*) de fusos globais, e foi averiguado que não há correlação entre o *chirp* destes fusos e sua sincronização. Através do estudo do envelope do sinal juntamente com a implementação de um modelo de propagação isotrópico, foi possível estimar a origem do fuso e sua velocidade de propagação. Os resultados obtidos indicam que através desta abordagem simples e não invasiva é possível determinar, com uma precisão razoável, o local de origem dos fusos do sono, e sua velocidade estimada de propagação de 0,12m/s. Os potenciais complexos K detectados foram usados para avaliar a robustez do método desenvolvido, e apresentaram frequências, durações e amplitudes dentro das faixas esperadas para complexos K. A velocidade de propagação encontrada para os potenciais complexos K foi de 0,05m/s, menor do que a dos fusos do sono. Os potenciais complexos K mostraram ter uma tendência de sincronização parcial, propriedade esta descrita para os complexos K na literatura. O método desenvolvido também foi aplicado em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). A maioria dos parâmetros analisados não apresentaram diferenças significativas entre indivíduos saudáveis e com AOS; exceto que, em indivíduos com AOS, a duração da sincronização apresentou um valor 34,18% menor, e a posição de origem dos fusos apresentou dois focos diferentes. Desta maneira, conclui-se que o método desenvolvido foi aplicado com sucesso nos grafoelementos avaliados, pois consegue recuperar as informações esperadas, e pode ser útil como uma ferramenta diagnóstica não invasiva.

**Palavras chave:** eletroencefalograma, sono, fusos do sono, apneia obstrutiva do sono, sincronia.

**Abstract:** Sleep (derived from the Latin, *somnus*) is a brain state with distinct physiological activity that can be investigated by EEG evaluation. Some waves are unique in sleep EEG such as sleep spindles and K complexes. Spindles are one of the best known elements in sleep studies. In this work we considered global spindles and K complexes, which are spindles that are observed simultaneously in all EEG channels. We propose a method that investigates both the signal envelope and phase/frequency of each global spindle. By analysing the spindle phase we showed that 90% of spindles in healthy subjects synchronize with a median latency time of 0.11 s. The method also measured the frequency slope (chirp) of global spindles and found that global spindle chirp and synchronization are not correlated. By investigating the signal envelopes and implementing a homogeneous and isotropic propagation model, we could estimate both the signal origin and velocity in global spindles. Our results indicate that this simple and non-invasive approach could determine with reasonable precision the spindle origin, and allowed us to estimate a signal speed of 0.12 m/s. Potential K complexes are used to assess the robustness of developed method and shows that frequencies, durations and amplitudes within the K complex expected range. Propagation velocity in potential K complexes are around 0.05 m/s which is lower than spindles velocity. Partial synchronization tendencies were detected in potential K complex, a propriety described for K complex in the literature. Obstructive Sleep Apnea (OSA) subjects were also assessed by our method. The majority of analysed parameters do not present significant difference between healthy and OSA subjects except by synchronization duration (34.18 % lower in OSA) and two distinct focal points in OSA spindle origin. The proposed methodology retrieved the expected results, obtained by EEG analysis and other more complex techniques and our results indicate that it can be used as a diagnosis tool and to explore other sleep phenomena, such as K complexes.

**Keywords:** electroencephalogram, sleep, sleep spindles, obstructive sleep apnea, synchrony.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Exemplo de sinal de EEG. . . . .	16
Figura 2 – Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos. . . . .	17
Figura 3 – Produção dos ritmos talamocorticais do sono NREM e suas estruturas. . . . .	18
Figura 4 – Elementos da macroestrutura e da microestrutura do sono no EEG. . . . .	20
Figura 5 – Fuso do sono em um humano. . . . .	21
Figura 6 – Complexo K em um humano. . . . .	21
Figura 7 – Representação da fase de um oscilador no plano complexo . . . . .	22
Figura 8 – Diferentes graus de sincronização entre osciladores . . . . .	23
Figura 9 – Trecho de sinal de EEG bruto . . . . .	27
Figura 10 – Localização dos eletrodos de EEG utilizados neste estudo . . . . .	27
Figura 11 – Espectrograma por <i>Matching Pursuit</i> (acima) e série temporal (abaixo). . . . . .	29
Figura 12 – Um fuso do sono hipotético representado em diferentes canais (A), seus respectivos envelopes (B), e o KOP resultante (C). . . . .	31
Figura 13 – Trecho de sinal de EEG filtrado . . . . .	32
Figura 14 – Localização dos eletrodos no exame de ressonância magnética. . . . .	33
Figura 15 – Série temporal de um trecho de EEG e sua FFT . . . . .	36
Figura 16 – Espectrograma por Transformada Janelada de Fourier. . . . .	37
Figura 17 – Exemplo da aplicação da WFT em um fuso hipotético. . . . .	38
Figura 18 – Fluxograma do método para análise de fusos do sono . . . . .	39
Figura 19 – Fluxograma do método para análise de pCKs . . . . .	40
Figura 20 – Histogramas para frequências dos fusos do sono para indivíduos saudáveis, medidos localmente (por canal). . . . .	43
Figura 21 – Histogramas para durações dos fusos do sono para indivíduos saudáveis, medidos localmente (por canal). . . . .	44
Figura 22 – Ajustes lineares para um fuso, utilizando pontos da WFT, obtidos para canais diferentes. . . . .	45
Figura 23 – Histogramas das distribuições de <i>chirps</i> medidos localmente e globalmente	46
Figura 24 – Distribuição das frequências médias dos fusos do sono. . . . .	49
Figura 25 – Exemplo de sinal contendo um fuso do sono em diferentes canais . . . . .	50
Figura 26 – Distribuição para o parâmetro $A$ (grau máximo de sincronia) dos fusos do sono em indivíduos saudáveis. . . . .	51
Figura 27 – Distribuição tempo de sincronização dos fusos do sono (parâmetro $T$ ) em indivíduos saudáveis. . . . .	51
Figura 28 – Distribuição das durações médias dos fusos do sono e de $m$ , para indivíduos saudáveis. . . . .	52

Figura 29 – Distribuição dos <i>Ranks</i> de amplitude para os 8 canais avaliados em indivíduos saudáveis. . . . .	53
Figura 30 – Posição de origem calculada à partir dos fusos lentos e rápidos encontrados, nos cortes sagital e transversal em indivíduos saudáveis. . . . .	54
Figura 31 – Histograma das velocidades médias obtidas para os fusos avaliados em indivíduos saudáveis. . . . .	55
Figura 32 – Diagramas de dispersão das frequências entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis. . . . .	57
Figura 33 – Diagramas de dispersão das durações entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis. . . . .	58
Figura 34 – Diagramas de dispersão dos <i>chirps</i> entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis. . . . .	59
Figura 35 – Diagramas de dispersão das frequências dos canais analisados com o caso aleatório. . . . .	60
Figura 36 – Distribuição das frequências médias dos fusos do sono para indivíduos com AOS. . . . .	63
Figura 37 – Distribuição para o parâmetro <i>A</i> dos fusos do sono em indivíduos com AOSs. . . . .	64
Figura 38 – Distribuição tempo de sincronização dos fusos do sono (parâmetro <i>T</i> ) em indivíduos com AOS. . . . .	64
Figura 39 – Distribuição das durações médias dos fusos do sono e de <i>m</i> , para indivíduos com AOS. . . . .	65
Figura 40 – Posição de origem calculada à partir dos fusos lentos e rápidos encontrados, nos cortes sagital e transversal em indivíduos com AOS. . . . .	66
Figura 41 – Histograma das velocidades médias para os fusos avaliados em indivíduos com AOS . . . . .	67
Figura 42 – Distribuição das frequências médias dos potenciais complexos <i>K</i> para indivíduos saudáveis. . . . .	70
Figura 43 – Distribuição das amplitudes dos potenciais complexos <i>K</i> em indivíduos saudáveis. . . . .	70
Figura 44 – Distribuição das durações dos potenciais complexos <i>K</i> em indivíduos saudáveis. . . . .	71
Figura 45 – Distribuição dos KOPs médios dos potenciais complexos <i>K</i> , avaliados na faixa de frequências de 0,5 a 1Hz, para indivíduos saudáveis. . . . .	72
Figura 46 – Distribuição dos KOPs médios dos potenciais complexos <i>K</i> , avaliados na faixa de frequências de 1 a 4Hz, para indivíduos saudáveis. . . . .	72
Figura 47 – Posição de origem calculada à partir dos potenciais complexos <i>K</i> encontrados nas fases <i>N2</i> e <i>N3</i> , nos cortes sagital e transversal em indivíduos saudáveis. . . . .	74



Figura 48 – Histograma das velocidades médias obtidas para os pCKs avaliados em indivíduos saudáveis, utilizando o método da propagação pelo envelope. 75

# Lista de tabelas

Tabela 1	– Resultados do teste t para fusos lentos e rápidos, para cada canal de EEG de indivíduos saudáveis. A resolução do <i>chirp</i> é de 0,25Hz/s. Há uma tendência notável dos fusos rápidos possuírem <i>chirps</i> mais negativos nos canais frontais. . . . .	47
Tabela 2	– Resultados para normalidade, média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) para os parâmetros globais do fuso do sono <i>A</i> , <i>m</i> , <i>T</i> , velocidade, frequência, duração, e <i>chirp</i> para os fusos lentos e rápidos de indivíduos saudáveis . . . . .	49
Tabela 3	– Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros frequência (freq.), <i>chirp</i> , velocidade (veloc.), <i>T</i> , <i>A</i> , <i>m</i> e duração em indivíduos saudáveis. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ). . . . .	62
Tabela 4	– Resultados para normalidade, média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) para os parâmetros globais do fuso do sono <i>A</i> , <i>m</i> , <i>T</i> , velocidade, frequência, duração, e <i>chirp</i> para os fusos lentos e rápidos de indivíduos com AOS . . . . .	63
Tabela 5	– Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros frequência (freq.), <i>chirp</i> , velocidade (veloc.), <i>T</i> , <i>A</i> , <i>m</i> e duração em indivíduos com AOS. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ). . . . .	68
Tabela 6	– Resultados para média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) dos parâmetros amplitude, duração, frequência, velocidade, KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz, para complexos K de indivíduos saudáveis . . . . .	69
Tabela 7	– Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros amplitude (amplit.), duração, frequência (freq.), velocidade (veloc.), KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz, para os potenciais complexos K de indivíduos saudáveis. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ). . . . .	76

# Lista de abreviaturas e siglas

$A$	Grau máximo de sincronia do parâmetro de ordem de Kuramoto
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
EEG	Eletoencefalograma
FFT	Transformada rápida de Fourier
IQ	Interquartil
KOP	Parâmetro de ordem de Kuramoto ( <i>Kuramoto Order Parameter</i> )
$m$	Duração da sincronização do parâmetro de ordem de Kuramoto
MEG	Magnetoencefalograma
MP	<i>Matching Pursuit</i>
NREM	Sem movimentos oculares rápidos (Não REM)
pCK	Potencial Complexo K
REM	Movimentos oculares rápidos ( <i>Rapid Eye Movements</i> )
$T$	Tempo de sincronização do parâmetro de ordem de Kuramoto
WFT	Transformada janelada de Fourier

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Fundamentos teóricos</b>	<b>16</b>
1.1.1	O EEG	16
1.1.2	Formação de ritmos dos núcleos talâmicos	17
1.1.3	Estruturas do sono no EEG	19
1.1.4	Sincronização - Parâmetro de Ordem de Kuramoto	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Sujeitos e exames de EEG</b>	<b>26</b>
<b>3.2</b>	<b>Detecção e seleção dos fusos do sono</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>Sincronia entre canais de EEG</b>	<b>30</b>
3.3.1	Propagação e velocidade do fuso do sono	32
<b>3.4</b>	<b>Medidas de variação de frequência (<i>chirp</i>)</b>	<b>35</b>
<b>3.5</b>	<b>Análise de potenciais complexos K</b>	<b>36</b>
<b>3.6</b>	<b>Fluxograma</b>	<b>38</b>
<b>3.7</b>	<b>Análise dos dados</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Fusos do sono em indivíduos saudáveis</b>	<b>41</b>
4.1.1	Características locais dos fusos do sono	41
4.1.2	Características globais dos fusos do sono	48
4.1.3	Correlações entre parâmetros dos fusos do sono	56
4.1.3.1	Correlação entre parâmetros locais	56
4.1.3.2	Correlação entre parâmetros globais	61
<b>4.2</b>	<b>Fusos do sono em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono</b>	<b>63</b>
<b>4.3</b>	<b>Análise dos Complexos K</b>	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	<b>77</b>
	Referências	79
<b>A</b>	<b>APÊNDICE</b>	<b>86</b>
<b>A.1</b>	<b>Tabela demográfica</b>	<b>86</b>
<b>A.2</b>	<b>Artigo científico finalizado</b>	<b>89</b>
<b>A.3</b>	<b>Artigo científico em elaboração</b>	<b>112</b>

# 1 Introdução

O sono é um estado fisiológico em que o indivíduo não apresenta interação produtiva com o ambiente (FERNANDES, 2006); que, todavia, não pode ser considerado um período de inatividade do corpo, pois, este é um período fisiologicamente muito ativo, com intensa atividade cerebral. O sono ainda pode ser classificado em dois padrões distintos: com movimentos rápidos dos olhos (REM – do inglês, *Rapid Eye Movement*), e sem movimentos rápidos dos olhos (NREM– do inglês, *No Rapid Eye Movement*) (NIEDERMEYER; SILVA, 2005; PACE-SCHOTT; HOBSON, 2002). Os estados NREM, REM e vigília são os pontos cardinais do ritmo circadiano de sono-vigília. A função biológica do sono ainda não foi completamente elucidada (JOUVET, 1967; FRANK, 2006; RECHTSCHAFFEN, 2012), todavia, sabe-se que o sono está associado ao processo de aprendizagem e memória, processos cognitivos, sistemas ligado à emoções e bem-estar, e funções nos sistemas endócrino, circulatório, renal, e digestório (HOBSON; PACE-SCHOTT, 2002; CURCIO; FERRARA; GENNARO, 2006; WALKER, 2009; BRUNI et al., 2012; RECHTSCHAFFEN, 2012).

O eletroencefalograma (EEG) (BERGER, 1929) é um recurso amplamente utilizado para o estudo de sono e vigília (DURKA et al., 2005; KNOBLAUCH et al., 2003; KRYGER; ROTH; DEMENT, 2000). Sua descoberta, em 1929, trouxe a possibilidade de estudos de sinais do cérebro, utilizando um método não invasivo, através do registro de variáveis elétricas provenientes da atividade do sistema nervoso central, que altera suas características conforme o estado funcional do cérebro. Além do EEG, outros sinais elétricos corporais são gravados durante a análise do sono, sendo eles o eletrocardiograma, eletro-oculograma, eletromiograma, atividade elétrica proveniente da respiração e movimentação das pernas dentre outros, sendo estas séries temporais as constituintes da polissonografia (AES, 1992). Apesar desta grande quantidade de informações, o EEG é a variável eletrofisiológica mais informativa sobre os diferentes estágios do sono.

Durante o sono, estão presentes no sinal de EEG alguns elementos conhecidos, como ritmos cerebrais presentes em determinadas faixas de frequências (ondas delta, teta, beta, dentre outras), e elementos de curta duração, ou grafoelementos; e dentre eles, podemos destacar os fusos do sono (*sleep spindle*) e os complexos K (NIEDERMEYER; SILVA, 2005; JANKEL; NIEDERMEYER, 1985; RECHTSCHAFFEN et al., 1968; SCHÖNWALD et al., 2003). Através dos ritmos cerebrais e grafoelementos, podemos caracterizar melhor os estágios (ou fases) do sono NREM: I, II e III<sup>1</sup> (ou N1, N2 e N3)

<sup>1</sup> A primeira classificação do sono NREM, de acordo com Retchaffen e Kales (RECHTSCHAFFEN; KALES, 1968), também contemplava o estágio IV, que difere do estágio III apenas pela porcentagem

(BERRY et al., 2012). O estágio I é reconhecido pelo desaparecimento do ritmo alfa (8 a 13Hz) e surgimento dos ritmos teta (4 a 7Hz) e beta (acima de 13Hz) (FERNANDES, 2006). No estágio II, começam a aparecer os fusos do sono e complexos K. O estágio III é composto por alta porcentagem de ondas delta de elevado potencial elétrico (acima de  $70\mu\text{V}$ ) (FERNANDES, 2006). Embora sejam mais característicos do estágio II, os fusos também podem estar presentes no estágio III; e os complexos K, em todos os estágios do sono, incluindo o sono REM (STERIADE; AMZICA, 1998; NIEDERMEYER; SILVA, 2005).

O fuso é um dos marcadores mais importantes do estágio II, sendo que sua correta caracterização é um dos recursos fundamentais para qualquer estudo do sono. Este grafoelemento é um dos poucos eventos transientes do EEG exclusivo do sono (GENNARO; FERRARA, 2003), e existe devido a certos marca-passos talâmicos que se manifestam em diferentes turnos e localizações corticais, onde o tempo de ocorrência, posição no escalpo e duração, não somente do evento, mas também do intervalo entre eles é relevante para o estudo da chamada microestrutura do sono (SCHÖNWALD et al., 2003). Assim, o estudo da dinâmica desta estrutura é de extrema importância para a conexão com possíveis alterações internas devidas a patologias ou fármacos (ŻYGIEREWICZ et al., 1999; HIMANEN et al., 2002; SCHÖNWALD et al., 2003).

Considerando o fuso do sono como parte de um sistema interno mais elaborado, pode-se afirmar que ele pode ter uma ou mais formas, decorrentes de eventuais alterações no sistema que o originou. Pela literatura, é conhecida a existência de ao menos dois tipos de diferentes de fusos, com frequências nas faixas de 12Hz e 14Hz (JANKEL; NIEDERMEYER, 1985; RECHTSCHAFFEN et al., 1968).

Outro importante grafoelemento é conhecido como complexo K. Este elemento é reconhecido nos sinais de EEG como sendo uma onda bifásica de alta diferença de potencial e baixa frequência, que está geralmente associada a um fuso (AMZICA; STERIADE, 2002). Sua formação está relacionada com oscilações originadas na rede tálamo-cortical. A função do complexo K está relacionada com a ativação e sincronização de outras ondas cerebrais durante o sono, tais como fusos e ondas delta (AMZICA; STERIADE, 2002).

A sincronização nos sistemas neuronais resulta da coordenação interna dos tempos em que os pulsos da rede de neurônios são liberados, e não é meramente causada por mudanças de sua taxa de disparos (SINGER, 1999; AXMACHER et al., 2006); além disso, também resulta de alterações dinâmicas da rede cortical (SINGER, 1999). Alguns processos cerebrais, como a formação de memória, necessitam da sincronização para seu

---

de ondas delta. Entretanto, de acordo com a Associação Americana de Medicina do Sono (AASM) (BERRY et al., 2012), atualmente os estágios III e IV podem ser consideradas apenas como estágio III.

funcionamento (SINGER, 1999). Durante o sono, há períodos onde existe sincronização no sinal de EEG, que são conhecidos como *sono de EEG sincronizado* (MCCORMICK; BAL, 1997). Nestes períodos, há uma grande quantidade de ritmos presentes, dos quais dois são relacionados ao sistema tálamo-cortical: os fusos do sono e as ondas delta (STERIADE; DESCHENES, 1984; NIEDERMEYER; SILVA, 2005; MCCORMICK; BAL, 1997). Embora as sincronizações entre grupos de neurônios possam representar atividade saudável do sistema nervoso, em alguns casos elas também podem indicar estados patológicos, como epilepsia (FERRILLO; BEELKE; NOBILI, 2000), autismo (MURIAS et al., 2007), doença de Alzheimer (STAM et al., 2003), dentre outros.

Atualmente, são conhecidos mais de 80 distúrbios ligados ao sono, e dentre eles os mais comuns são insônia, sonolência excessiva e fadiga, narcolepsia, parasonias e a apneia obstrutiva do sono (AOS) (ASSOCIATION et al., 1997; HOSSAIN; SHAPIRO, 2002). A AOS atinge cerca de 2-4% da população em idade produtiva (HOSSAIN; SHAPIRO, 2002; COUGHLIN et al., 2004), e é estimado que cerca de 80% a 90% das pessoas afetadas não tenham recebido um diagnóstico clínico (HOSSAIN; SHAPIRO, 2002; WIEGAND; ZWILLICH, 1994; PACK; GURUBHAGAVATULA, 1999). Esta patologia consiste na obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. Ela foi inicialmente documentada em 1965, em dois grupos de autores distintos (GASTAUT, 1965; JUNG; KUHLO, 1965), o que contribuiu de maneira significativa para o campo da medicina do sono (FERNANDES, 2006). Estudos associam a AOS a alguns fatores como obesidade, hábito de fumar, sexo e aumento da idade (GUILLEMINAULT et al., 1977; WORSNOP et al., 1998). Existem estudos apontando alterações em grafoelementos, como os fusos do sono, causados pela AOS (HIMANEN et al., 2003; SCHÖNWALD et al., 2012; GERHARDT et al., 2014; CHOKROVERTY et al., 2015).

Embora a detecção dos grafoelementos do sono ainda seja feita pela avaliação visual de um eletroencefalografista, nos últimos anos a análise automática quantitativa dos grafoelementos, realizadas através de algoritmos computacionais, tem ganhado espaço (SHIMADA; SHIINA; SAITO, 2000; DURKA, 2003; MOTAMEDI-FAKHR et al., 2014), apesar de ainda não estar incorporada à prática clínica (O'REILLY; NIELSEN, 2015). Dentre as vantagens da automatização da detecção de grafoelementos, podemos ressaltar a análise sistemática do sono. Os principais métodos para a análise quantitativa utilizam a Transformada de Fourier (MEYER; RYAN, 1993), Transformadas de *Wavelets* (SUBASI, 2007), Transformadas de Garbor (MEYER; RYAN, 1993), ou *Matching Pursuit* (DURKA; IRCHA; BLINOWSKA, 2001; SCHÖNWALD et al., 2012; DURKA et al., 2015). O *Matching Pursuit* é um método que possui uma alta resolução de tempo-frequência no estudo dos fusos do sono, tendo uma alta taxa de sensibilidade e especificidade (acima de 80%) para a detecção dos fusos do sono (SCHÖNWALD et al., 2006). Devido ao grande volume de informações fornecido durante uma sessão de EEG (como no caso do registro de uma noite de sono, que pode durar mais de 8 horas), há uma grande necessidade de

simplificação dos dados coletados, para sumarizar as informações relevantes de forma a proporcionar um diagnóstico adequado. Os métodos computacionais são uma boa forma de realizar este processo (KUBICKI; HERRMANN, 1996).

Embora os grafoelementos do sono sejam conhecidos e amplamente estudados na literatura, em especial os fusos e complexos K, estudos sobre estes elementos ainda são necessários, principalmente na caracterização de sua morfologia (devido à complexidade de suas formas), e associação com mecanismos cerebrais e patologias ligadas ao sono.

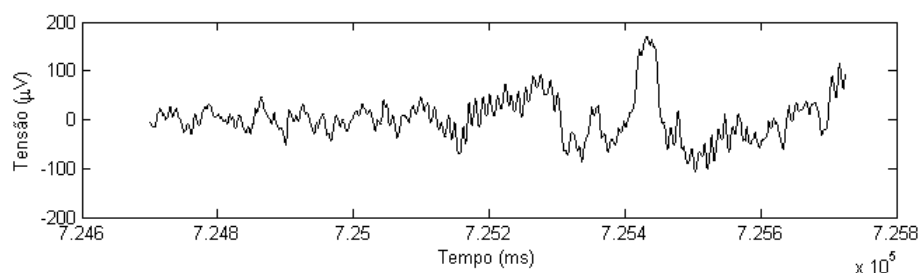
Assim, o método desenvolvido no presente fornece uma caracterização de diversas características de fusos do sono globais, e permite o estudo simultâneo da propagação (utilizando um modelo de propagação esférica) e sincronização (por meio dos parâmetros de ordem de Kuramoto) do grafoelemento.

## 1.1 Fundamentos teóricos

### 1.1.1 O EEG

Descoberto pelo neuropsiquiatra Hans Berger em 1929 (BERGER, 1929), o EEG mede a diferença de potenciais elétricos de eletrodos posicionados no escalpo. Estes potenciais elétricos são oscilações geradas pela atividade neuronal do cérebro, através dos mecanismos de polarização e despolarização sináptica, de um grupo de neurônios, realizada de maneira sincronizada. A Figura 1 apresenta um exemplo de sinal de EEG.

Figura 1: Exemplo de sinal de EEG.



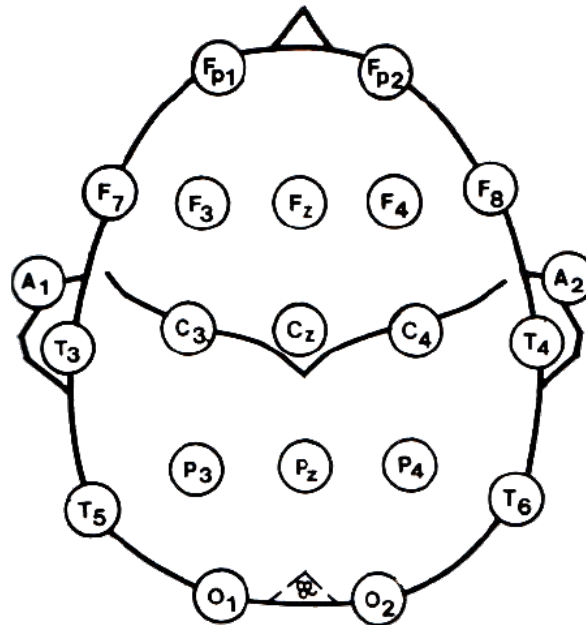
Legenda: Exemplo de um sinal de EEG com duração de aproximadamente 10s. Fonte: Produzido pelo autor

Os sinais de EEG são adquiridos levando-se em conta o posicionamento dos eletrodos. Um dos padrões amplamente utilizados para este posicionamento é o Sistema Internacional 10-20 (NIEDERMEYER; SILVA, 2005), apresentado na Figura 2.

Através de avaliações clássicas de EEG, é possível medir características do sinal eletroencefalográfico, como frequência e amplitude. Por meio destas características, podem ser reconhecidos certos padrões do sinal, como, por exemplo, ondas delta e os grafoelementos do sono. Estes padrões são então utilizados no diagnóstico feito por meio de EEG.



Figura 2: Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos.



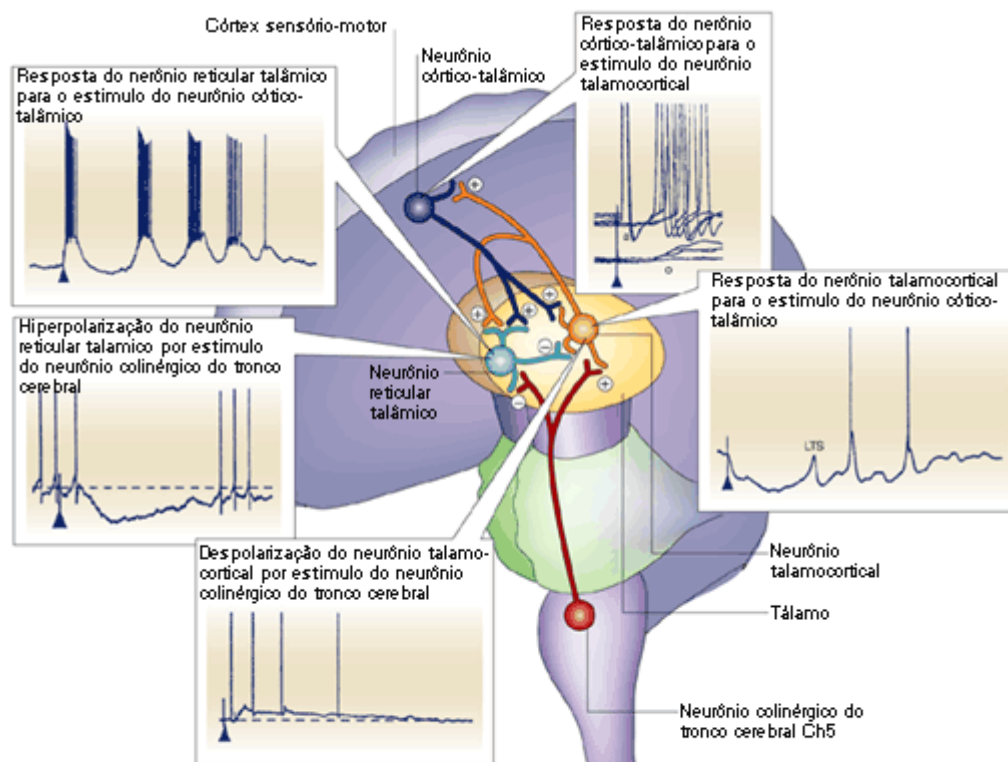
Legenda: Os eletrodos com numeração ímpar se referem ao lado esquerdo; par, ao lado direito; e Z, ou zero, à linha central. As letras representam a região anatômica do escalpo: A, Auricular (Usados como referências); Fp, Pré-frontal; F, Frontal; C, central; T, Temporal; P, Parietal; O, Occipital. Fonte: Adaptado de Niedermeyer (1999)

### 1.1.2 Formação de ritmos dos núcleos talâmicos

O cérebro, devido às atividades sinápticas de origem elétrica, gera espontaneamente padrões que podem ser detectados pelo EEG. Estes padrões são formados devido à maneira com que o cérebro está organizado, pois áreas distintas são acionadas em resposta a determinados estímulos ou eventos. Um destes padrões são as oscilações geradas pelos núcleos talâmicos (do inglês *thalamocortical relay nuclei*) (NIEDERMEYER; SILVA, 2005), cujas atividades estão fortemente ligadas à formação de elementos do sono. O mecanismo de formação destas oscilações será explicado a seguir.

Nos núcleos talâmicos, existem três tipos principais de neurônios: os neurônios talamocorticais (TCR), cujos axônios se projetam até o córtex; os neurônios do núcleo reticular (RE), que contribuem para o controle de retroalimentação negativa; e os neurônios locais, intrínsecos (IN) (NIEDERMEYER; SILVA, 2005). O RE forma uma fina camada de neurônios que interagem sinápticamente com os neurônios TCR. Os axônios das células do RE têm como alvo principal as células do TCR. Os dendritos destas células também fazem contato sináptico com os axônios das células do TCR. Assim, os neurônios do TCR e do RE são interconectados através de um ciclo de retroalimentação, como ilustrado na Figura 3 (NIEDERMEYER; SILVA, 2005).

Figura 3: Produção dos ritmos talamocorticais do sono NREM e suas estruturas.



Nature Reviews | Neuroscience

Legenda: Estruturas envolvidas na produção de ritmos cerebrais talamocorticais gerados no estágio NREM. As estruturas anatômicas estão representadas por neurônios esquemáticos, que incluem o núcleo tegmentar pedunculopontino colinérgico do tronco cerebral mesopontino (Ch5), o núcleo reticular do tálamo (o qual engloba outros núcleos talâmicos), os núcleos talâmicos (de maioria excitatórios e glutamatérgicos) combinado específico (relé talamocortical – *thalamocortical relay*) e não específico (projeções difusas), e o córtex (regiões sensoriais específicas as quais são alvos de núcleos relés talâmicos específicos). Neurônios reticulares talâmicos enviam o GABA inibitório, liberando projeções para outros neurônios talâmicos, os quais são em sua maior parte neurônios talamocorticais e córtico-talâmicos com projeções excitatórias glutamatérgicas. Não são mostrados os neurônios talâmicos locais e interneurônio corticais inibitórios. Os registros intracelulares ilustrados incluem: efeitos de despolarização (excitatórios) da estimulação colinérgica ascendente de neurônios talamocorticais excitatórios, em contraste com o feito inibitório da mesma estimulação em neurônios reticulares talâmicos inibitórios; efeitos excitatórios resultantes da estimulação entre neurônios talamocorticais e córtico-talâmicos (a, potencial de ação antidrômica; LTS, pulso (*spike*) de baixo limiar; o, potencial de ação ortodrômica em resposta ao mesmo estímulo de a); e a resposta característica na frequência de fusão dos neurônios reticulares talâmicos, para uma estimulação córtico-talâmica excitatória. Fonte: Adaptado de Hobson (2003)

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor tanto dos neurônios do RE quanto dos IN, o que implica em uma retroalimentação inibitória (NIEDERMEYER; SILVA, 2005). O RE recebe o GABA (de ação rápida) mediado por potenciais de ação inibitórios pós-sinápticos (PIPS) de sua vizinhança. Desta maneira, estes neurônios formam uma cadeia de células interconectadas por sinapses inibitórias. Estes neurônios recebem também potenciais de ação excitatórios pós-sinápticos (PEPS) glutamatérgicos (rápidos) dos neurônios do TCR. Por sua vez, os neurônios do TCR recebem PIPS, dos neurônios do RE, tanto de GABA (rápido) quanto de GABAB (lento) (NIEDERMEYER; SILVA, 2005).

Deste modo, a ação dos PIPS e PEPS, com diferentes velocidades de ação, entre os núcleos envolvidos são responsáveis pela formação das oscilações nos núcleos talâmicos, que são a base na formação de elementos estruturais do sono tais como ondas delta, fusos do sono e ondas lentas (MCCORMICK; BAL, 1997).

### 1.1.3 Estruturas do sono no EEG

Várias estruturas do sono podem ser detectadas com a utilização do EEG. Estas estruturas são divididas como **macro e microestrutura** do sono (NIEDERMEYER; SILVA, 2005; RECHTSCHAFFEN et al., 1968; BARCARO et al., 2004; DEMENT; KLEITMAN, 1957).

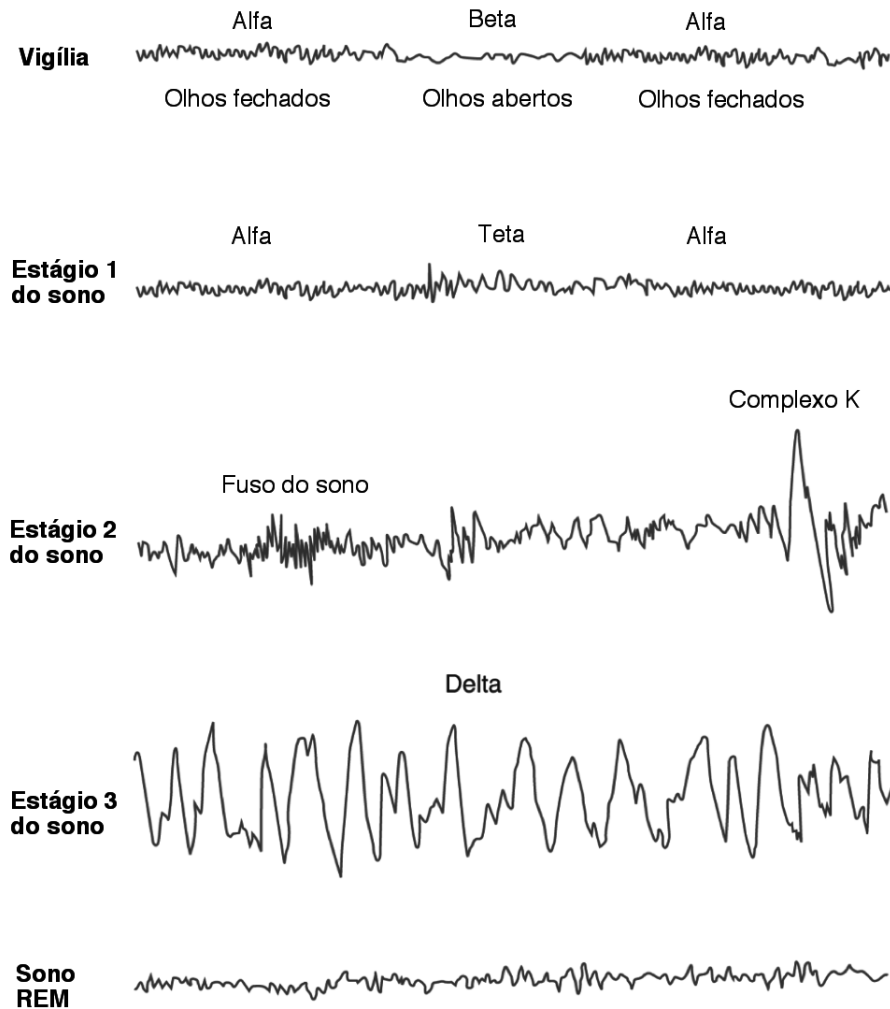
A macroestrutura do sono consiste em variações globais das frequências do EEG, proposta por Dement e Kleitmann em 1957 (DEMENT; KLEITMAN, 1957) e atualizada pela *American Academy of Sleep Medicine* (IBER; MEDICINE, 2007). Esta classificação divide o sinal em diferentes estágios, sendo eles: W, I, II, III e REM; sendo W o estágio de vigília (*Wakefulness*); os estágios I, II, III, com sono progressivamente mais profundo; e REM, o estágio de sono onde ocorre movimentos rápidos dos olhos (*Rapid Eye Movement* - REM). Os estágios I, II, III também são conhecidos como sono Não REM (NREM), pois nestes estágios não acontecem os movimentos rápidos dos olhos.

A microestrutura do sono consiste de grafoelementos isolados, como fusos do sono, complexos K, ondas vértex, ondas dente de serrote, entre outras (NIEDERMEYER; SILVA, 2005; BARCARO et al., 2004).

A Figura 4 ilustra os elementos da macroestrutura (estágios W, I, II, III e REM) e da microestrutura (fusos do sono, complexos K e ondas teta e delta) do sono.

Os fusos do sono são uns dos mais importantes destes grafoelementos, sendo estas estruturas características encontradas na fase não REM do sono e aparecem com maior frequência durante o estágio 2. Segundo a literatura (NIEDERMEYER; SILVA, 2005), os fusos podem ser definidos como: “Fusos de sono são o epítome de sincronização do EEG para o início do sono. Estes dois tipos de oscilações (12Hz e 14Hz) são definidas pela

Figura 4: Elementos da macroestrutura e da microestrutura do sono no EEG.

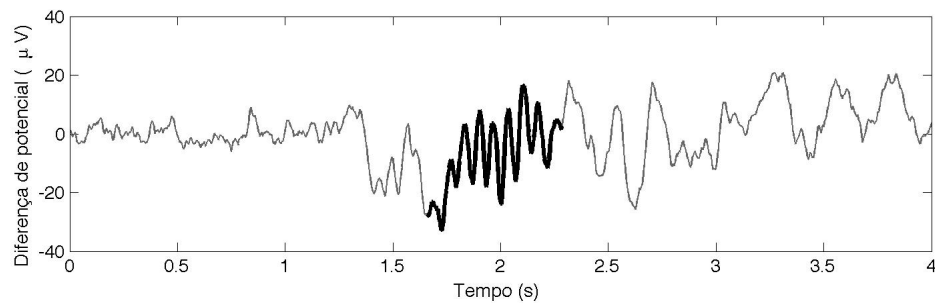


Legenda: Alguns dos elementos da microestrutura do sono presentes em cada estágio da macroestrutura. No estágio de vigília estão ilustradas ondas alfa e beta; no estágio 1, ondas alfa e teta; no estágio 2, fusos do sono e complexos K; e no estágio 3, ondas delta. Fonte: modificado de (COSTANZO, 2007)

associação de dois ritmos distintos: o comportamento oscilatório dos fusos para 7-14Hz com duração de 1.0-2.0 segundos, e recorrência periódica nos fusos com um ritmo lento de 0.1- 0.2Hz”. Os fusos aparecem ao longo de toda a vida, apresentam alteração de sua morfologia com a idade e quando estão relacionados a certas patologias como, por exemplo, a epilepsia; e a análise de fusos rápidos e lentos fornece informações sobre apneia do sono (SCHÖNWALD et al., 2012). A Figura 5 ilustra um fuso do sono em um humano.

Os complexos K são oscilações de neurônios corticais, geradas à partir de flutuações cíclicas do potencial de membrana entre dois níveis de tensão: um período de despolarização e outro de hiperpolarização, sendo que cada uma destas fases está relacionada com um dos componentes da onda bifásica do complexo K (AMZICA; STERIADE, 2002). Este grafocelamento possui grande atividade no espectro de frequências de ondas lentas

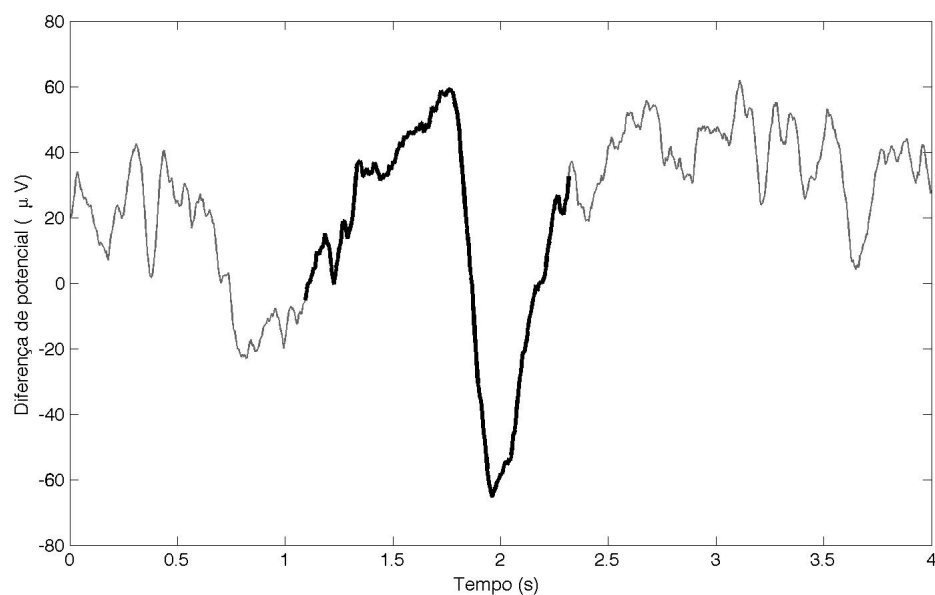
Figura 5: Fuso do sono em um humano.



Legenda: Trecho de sinal de 4s, exibindo um fuso do sono com duração de aproximadamente 0,8s. Fonte: Produzido pelo autor

(ondas  $< 1$  Hz) e na faixa de ondas delta (1 a 4 Hz) (AMZICA; STERIADE, 1997; STERIADE; AMZICA, 1998; AMZICA; STERIADE, 2002), com duração na ordem de 1 a 3s, e pode estar associado ou não a um fuso do sono (STERIADE; AMZICA, 1998; NIEDERMEYER; SILVA, 2005). Os complexos K são visualizados principalmente nos estágios NREM II e III, mas podem ocorrer em todos estágios do sono (STERIADE; AMZICA, 1998; NIEDERMEYER; SILVA, 2005). Estas oscilações podem aparecer tanto através de estímulos externos como espontaneamente (STERIADE; AMZICA, 1998; NIEDERMEYER; SILVA, 2005). A Figura 6 apresenta um complexo K em um sinal de EEG.

Figura 6: Complexo K em um humano.



Legenda: Trecho de sinal de aproximadamente 4s, exibindo um complexo K com duração de aproximadamente 1,5s. Fonte: Produzido pelo autor

Nos sinais de EEG, há alguns elementos da microestrutura do sono que mostram sincronia em sua atividade, como os fusos do sono e os complexos K (MCCORMICK; BAL, 1997; AMZICA; STERIADE, 2002; NIEDERMEYER; SILVA, 2005).

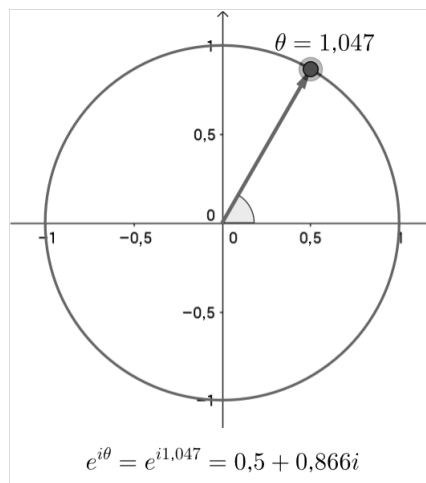
#### 1.1.4 Sincronização - Parâmetro de Ordem de Kuramoto

O processo de sincronização em sistemas naturais foi descrita pelo modelo de Kuramoto (STROGATZ, 2000); e leva em conta o número de osciladores e o estado de sincronização de fase entre elas; proporcionando uma abordagem matemática simples, entretanto, aplicável em muitos contextos. O modelo de um oscilador de fase consiste em um modelo onde um elemento possui uma trajetória circular simples. Neste modelo, há a variável de fase do oscilador ( $\theta$ ), a qual varia no intervalo de 0 a  $2\pi$ . Para o movimento ser considerado periódico,  $\theta = 0$  corresponde ao mesmo estado onde  $\theta = 2\pi$ . Um círculo também pode ser representado no plano complexo, na forma:

$$z = e^{i\theta} \quad (1.1)$$

A Figura 7 mostra a fase de um oscilador no plano complexo, com um ponto representando com  $\theta = 1,047$  ( $\frac{\pi}{3}$ ) radianos .

Figura 7: Representação da fase de um oscilador no plano complexo



Legenda:  $x$  é o eixo dos números reais; e  $y$ , dos números imaginários. A fase do oscilador ( $\theta(t)$ ) é ilustrada no plano complexo por um ponto no círculo, originado pela eq. 1.1.  $\theta$  é formada pelo ângulo entre o eixo real positivo (ou eixo  $x$  positivo) e o vetor formado entre a origem e o ponto no círculo. Neste exemplo, a fase  $\theta = 1,047$  radianos é representada por  $0,5 + 0,866i$  no plano complexo. Fonte: Nykamp DQ, “The idea of synchrony of phase oscillators.” From Math Insight. <[http://mathinsight.org/synchrony\\_phase\\_oscillators\\_idea](http://mathinsight.org/synchrony_phase_oscillators_idea)>

Para  $N$  osciladores, podemos definir  $z$  como a fase média destes osciladores:

$$z = \frac{1}{N} \left| \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j} \right| \quad (1.2)$$

onde  $z$  é o número complexo que representa a fase média dos osciladores,  $N$  é o número de osciladores e  $\theta$  é a fase de cada oscilador.

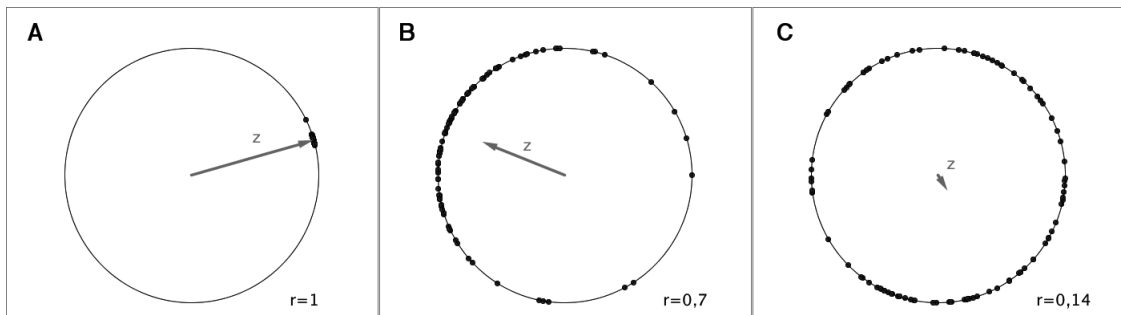
Assim, podemos definir o Parâmetro de Ordem de Kuramoto (*Kuramoto Order Parameter* - KOP) de  $N$  osciladores à partir da representação destes na forma complexa, conforme a Equação 1.3 (STROGATZ, 2000):

$$z = r e^{i\psi} \quad (1.3)$$

onde  $r$  é o parâmetro de Kuramoto (KOP),  $\psi$  é a fase média dos osciladores.

O parâmetro  $r$  define o grau de sincronia entre diferentes osciladores, e pode ser considerado matematicamente como o comprimento do vetor  $z$ , ou seja,  $r = |z|$ . Uma maior sincronização entre os diferentes osciladores é alcançada quando o parâmetro de Kuramoto se aproxima de 1, quando as fases de todos os osciladores são coincidentes; e a sincronização torna-se mínima conforme o KOP atinge o valor 0, onde as fases estão dispersas. A Figura 8 ilustra três conjuntos de  $N = 100$  osciladores com valores de  $r$  alto ( $r \cong 1$ ), em A; intermediário ( $r = 0,7$ ), em B; e baixo ( $r = 0,14$ ), em C.

Figura 8: Diferentes graus de sincronização entre osciladores



Legenda: Cada um dos  $N = 100$  pontos representa a fase de um oscilador no plano complexo, e  $z$ , o vetor que representa a fase média dos  $N$  osciladores. A magnitude de  $z$ ,  $r = |z|$ , é o parâmetro de ordem de Kuramoto, que indica o grau de sincronia entre as fases. Em A, observa-se um grupo de osciladores com alto grau de sincronização ( $r \cong 1$ ); em B, com sincronização intermediária ( $r = 0,7$ ); e em C, baixo grau de sincronização ( $r = 0,14$ ). Fonte: Nykamp DQ, “The idea of synchrony of phase oscillators.” From Math Insight. <[http://mathinsight.org/synchrony\\_phase\\_oscillators\\_idea](http://mathinsight.org/synchrony_phase_oscillators_idea)>

Embora se saiba que exista sincronia de grafoelementos do sono em sinais de EEG (LACHAUX et al., 1999; GENNARO; FERRARA, 2003; NIEDERMEYER; SILVA, 2005),

---

principalmente durante os estágios NREM, os parâmetros de ordem de Kuramoto ainda foram pouco explorados para avaliar esse tipo de elemento no EEG. Por este motivo, este estudo contempla uma análise da sincronia de grafoelementos do sono sob a perspectiva do KOP.



## 2 Objetivos

- Encontrar fusos do sono não ambíguos e de alta amplitude no escalpo de sujeitos humanos pelo *Matching Pursuit*;
- Desenvolver um método para avaliar a dinâmica e propagação dos fusos do sono globais lentos e rápidos, com relação ao tempo de sincronização, modulação em frequência (*chirp*);
- Estudar a sincronização dos fusos do sono globais pelo escalpo, através dos parâmetros de ordem de Kuramoto (KOP);
- Analisar a propagação e a origem de fusos do sono globais, utilizando um modelo de propagação esférica;
- Investigar correlação entre os parâmetros que descrevem um fuso do sono em indivíduos saudáveis;
- Utilizar o método desenvolvido para avaliar fusos de indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono;
- Comparar os dados dos fusos do sono entre indivíduos saudáveis e com Apneia Obstrutiva do Sono;
- Aplicar o método desenvolvido para avaliação de potenciais complexos K, nas fases 2 e 3 dos sono NREM.

## 3 Métodos

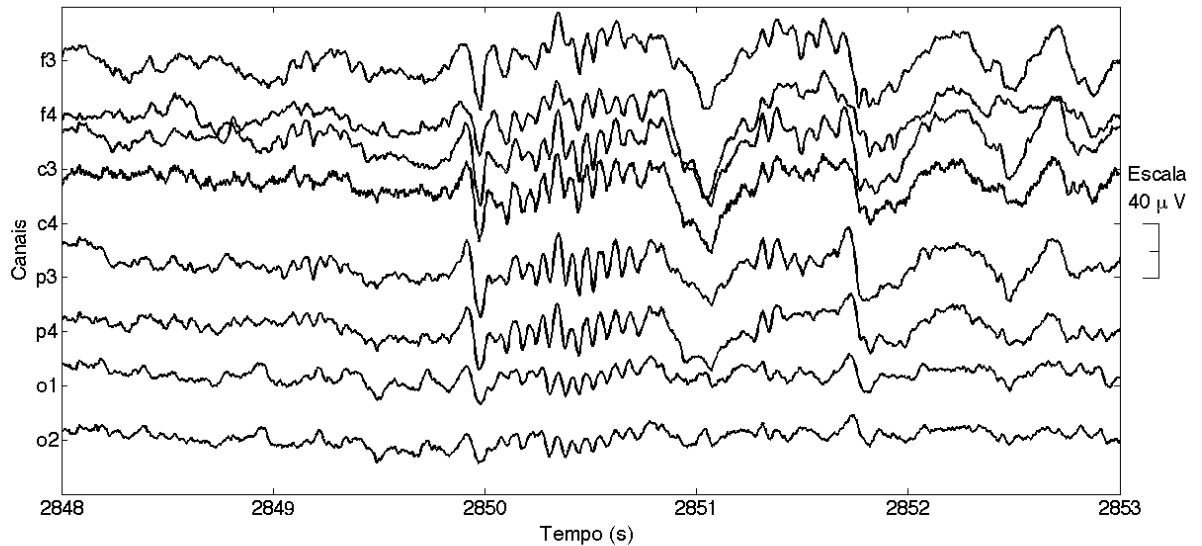
### 3.1 Sujeitos e exames de EEG

Neste estudo, foram utilizados trinta e um exames de polissonografia de noite inteira, obtidos à partir de um banco de dados usado anteriormente em estudos de fusos do sono e Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) (SCHÖNWALD et al., 2012; CARVALHO et al., 2014). Oito destes exames são de indivíduos saudáveis (controle), e vinte e três são de indivíduos com AOS. Os exames de polissonografia foram realizados por voluntários com suspeita de AOS, com idades variando de 34 a 60 anos, que foram coletados ao longo dos anos de 2007 e 2009 no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), como parte de um estudo de distribuição de frequências de fusos do sono em pacientes com AOS leve e moderada. Como critérios de inclusão, foram considerados sujeitos que não tiveram tratamento anterior de AOS, e sem uso de álcool ou substância de abuso. No dia do exame, os sujeitos se abstiveram de cochilos, exercícios físicos, e de bebidas alcoólicas ou cafeinadas. Mais detalhes em (SCHÖNWALD et al., 2012) e nas tabelas de características demográficas dos indivíduos do estudo, no Apêndice A.1. A Figura 9 mostra um trecho do sinal de EEG, nos 8 canais analisados, de um dos exames utilizados.

Os voluntários assinaram um termo de consentimento por escrito e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa de Pós-Graduação do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Número de aprovação do GPPG HCPA: 100248).

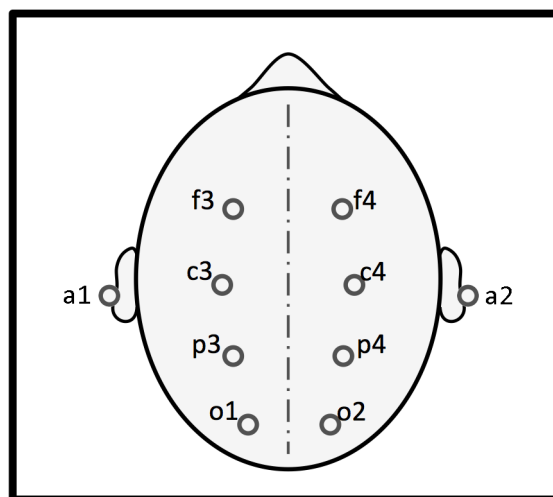
Os exames de polissonografia foram obtidos durante o período usual do sono (das 23h às 7h) através de um sistema digital com 16 bits de resolução (Deltamed, Racia-Alvar, France). O protocolo de gravação seguiu o padrão de (IBER et al., 1970), incluindo as informações do EEG do escalpo, movimentos oculares, eletromiograma de pernas e queixo, eletrocardiograma, ronco, fluxo de ar, esforços respiratórios torácico e abdominal, posição corporal e oxímetro de pulso. Eletrodos de prata foram posicionados em 10 posições do padrão de EEG SI 10-20 (f3, c3, p3, o1, a1, f4, c4, p4, o2, a2), sendo a média entre a1 e a2 usada como referência para os demais eletrodos (referência =  $(a1+a2)/2$ ). A Figura 10 ilustra a localização dos eletrodos utilizados neste estudo. As impedâncias iniciais estavam abaixo de 10 Kohms. Os sinais foram obtidos com uma taxa de amostragem de 256Hz, filtrados na faixa de 0,5 a 35 Hz e analisados *off-line* através do software Coherence 3NT versão 4.4 (Deltamed, France). O estadiamento do sono e os eventos respiratórios foram visualmente analisados por um polissonografista treinado de acordo com as recomendações padrões (IBER et al., 1970).

Figura 9: Trecho de sinal de EEG bruto



Legenda: Trecho de 5s de sinal bruto obtido no estágio N2, nos 8 canais de EEG analisados, de um indivíduo saudável. É possível observar um fuso do sono global entre 2850 e 2851s. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 10: Localização dos eletrodos de EEG utilizados neste estudo



Legenda: Eletrodos de numeração ímpar estão localizados no lado esquerdo do escalpo, e os pares, no lado direito. Eletrodos “a” estão localizados na região auricular; “f”, frontal; “c”, central; “p”, parietal; “o”, occipital. Fonte: Produzido pelo autor

## 3.2 Detecção e seleção dos fusos do sono

Os fusos do sono foram detectados através do código de *Matching Pursuit* (MP) <<http://eeg.pl>> (DURKA; IRCHA; BLINOWSKA, 2001).

O *Matching Pursuit* não é uma transformada, é uma aproximação adaptável do sinal com um conjunto de funções fundamentais escolhidas de um dicionário. Descreve o sinal por meio de “átomos” fundamentais (as funções do dicionário, como palavras em uma língua). O MP com dicionários de tempo-frequência foram introduzidos em (MALLAT; ZHANG, 1993) e um esquema de correção para dados de tamanho grande, como EEG, foi complementado em (DURKA; IRCHA; BLINOWSKA, 2001). Na aproximação de MP, um sinal  $S(t)$  é obtido, e são feitos passos subsequentes de adaptação na escritura  $S(t)$  em termos de um dicionário básico e redundante de funções  $D = \{g_{\lambda_i}\}$ :

$$S(t) \cong \sum_{i=1}^M a_i g_{\lambda_i} \quad (3.1)$$

onde  $\lambda_i$  representa um conjunto de parâmetros que caracterizam o dicionário de funções  $M$  é o número de passos e  $a_i$  é um termo de amplitude, o qual pode ser incorporado em  $g$  sem perda de generalidade. Para um sinal de tamanho  $N$ ,  $D = \{g_{\lambda_i}\}$  é um dicionário redundante de  $i > N$  elementos que incluirão pelo menos  $N$  vetores linearmente independentes. Como um filtro adaptável, o procedimento de MP combina o sinal com uma função  $g_{\lambda_i}$  a cada passo  $i$ , deixando um resíduo  $R_{i+1}S(t)$  para ser combinado pelo mesmo procedimento em passo  $i + 1$ . Realmente MP projeta  $S(t)$  em um vetor  $g_{\lambda_i}$  e avalia o resíduo  $R_{i+1}S(t)$ :

$$S(t) = \langle S(t), g_{\lambda} \rangle g_{\lambda} + R_1 S(t) \quad (3.2)$$

Se  $g_{\lambda_i}$  é uma base de ortogonal, pode-se escrever

$$\| S(t) \|^2 = | \langle S(t), g_{\lambda} \rangle |^2 + \| R_1 S(t) \|^2 \quad (3.3)$$

Para minimizar  $\| R_1 S(t) \|^2$ ,  $g_{\lambda}$  é escolhido tal que  $| \langle S(t), g_{\lambda} \rangle |$  é máximo ou pelo menos sub ótimo. O procedimento é iterativamente continuado e substitui  $R_1 S(t)$  pelo original  $S(t)$  até algum limiar de energia ou número de coeficiente de repetições seja alcançado. Generalizando o procedimento:

$$R_i S(t) = \langle R_i S(t), g_{\lambda} \rangle g_{\lambda} + R_{i+1} S(t) \quad (3.4)$$

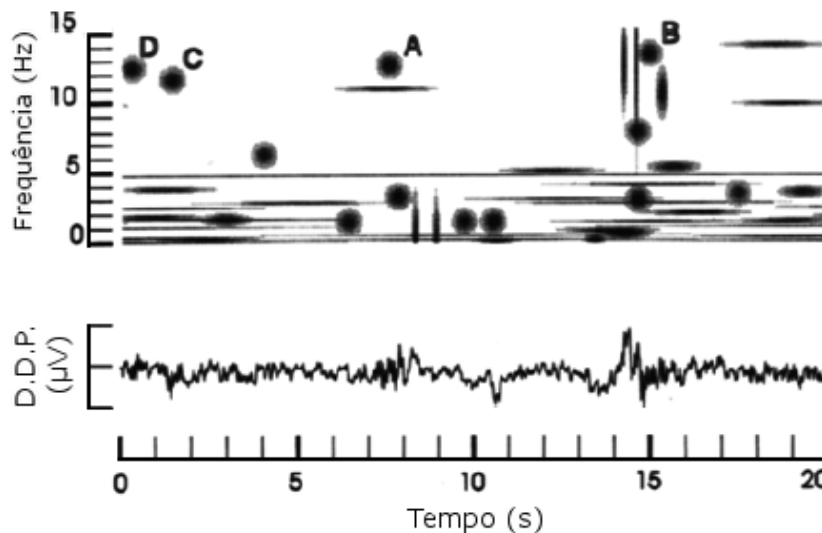
para  $0 < i < M$  onde  $R_0 S(t) \equiv S(t)$ .

O dicionário usado para análise de tempo e frequência é construído a partir de funções de Gabor reais, como

$$g_\gamma(t) = \alpha e^{-\pi((t-b)/s)^2} \sin(2\pi\omega(t-b)/N + \phi) \quad (3.5)$$

onde  $N$  é o tamanho do sinal, o conjunto  $\gamma = \{\alpha, b, \omega, s, \phi\}$  representa parâmetros de funções do dicionário e escolhido tal que  $\|g_\gamma\| = 1$ . Um conjunto de deltas de Dirac e funções de Fourier é acrescentado a este dicionário para lidar com estruturas bem-localizadas em tempo e frequência. Esta escolha não é singular; como explicado em (MALLAT; ZHANG, 1993), é importante adaptar o dicionário à classe de sinal que está sendo decomposto. A Figura 11 mostra uma série temporal de um sinal de EEG e seu espectrograma construído por MP. Esta figura apresenta fusos do sono, identificados por A, B, C e D.

Figura 11: Espectrograma por *Matching Pursuit* (acima) e série temporal (abaixo).



Legenda: Acima, estão apresentados os átomos identificados através do método de MP da série temporal abaixo. Os átomos identificados em A, B, C e D representam fusos do sono. Fonte: Adaptado de (DURKA; BLINOWSKA, 1995)

O MP foi usado apenas para localizar os potenciais fusos em cada canal de EEG nos exames utilizados.

Na análise pelo MP, o sinal de cada canal passa por um processo de sub amostragem, alterando sua frequência de amostragem de 256Hz para 128Hz<sup>1</sup>. Em seguida, cada sinal é dividido em segmentos de 2048 pontos, e submetido à decomposição por MP, utilizando um dicionário de  $10^5$  funções de Gabor, e tendo 96 iterações por segmento. Cada átomo

<sup>1</sup> A sub amostragem é realizada para reduzir o tempo de processamento dos sinais pelo MP. Este processo não compromete a detecção dos fusos, cuja frequência máxima está em 16Hz; pois pelo teorema de Nyquist, um sinal amostrado em 128Hz possibilita a reconstrução de estruturas com frequências  $f < 64$ Hz.

encontrado pelo MP possui um ponto central de tempo e frequência; além de um valor relacionado à largura à meia altura (*Full Width at Half Maximum*, FWHM) de tempo e frequência, associadas, respectivamente, à duração do átomo e à sua faixa de frequências no sinal.

Os átomos encontrados pelo MP passaram por alguns critérios de seleção, para assim serem considerados fusos do sono. Para isto, as frequências destes átomos deveriam estar entre 11Hz a 16Hz; as durações das FWHM no tempo entre 0,5s a 2s; e os pontos centrais no tempo nas fase II e III do sono NREM.

Para assegurar que os fusos encontrados possuíssem alta amplitude, e evitar artefatos e fusos sobrepostos, apenas os átomos de maior amplitude, de cada exame utilizado, foram selecionados, independente do eletrodo em que foi encontrado. Caso seja encontrado algum artefato ou haja alguma sobreposição de fusos, o átomo é descartado e o átomo seguinte é selecionado. São utilizado 100 fusos de cada exame; entretanto, o critério de seleção ainda inclui fusos que tenham boa sincronização, que será explicado mais detalhadamente na seção 3.3.

Uma vez que os fusos são encontrados por este procedimento, as análises posteriores foram realizadas utilizando-se os sinais originais de EEG (sem sub amostragem).

### 3.3 Sincronia entre canais de EEG

A sincronia entre os canais de EEG foi quantificada através do Parâmetro de Ordem de Kuramoto (KOP, do inglês, *Kuramoto Order Parameter*) (STROGATZ, 2000; ACEBRÓN et al., 2005).

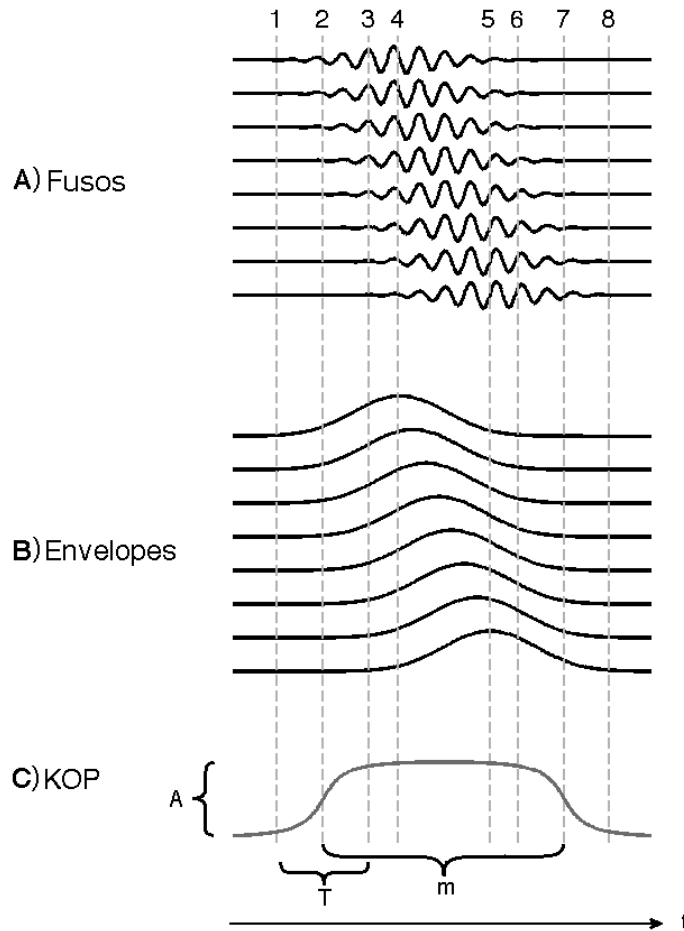
Inicialmente, é necessário preparar o sinal bruto para se calcular o KOP. O primeiro passo foi separar o sinal de cada canal em segmentos, cujos tempos são coincidentes entre os diferentes canais, e cuja referência foi o eletrodo principal (*rank* 1, ver seção anterior, “Detecção e seleção dos fusos do sono”) em cada fuso analisado; pois o fuso deve ser analisado, simultaneamente, entre os diferentes canais. Depois, as frequências de interesse do sinal foram filtradas, aplicando um filtro passa banda de 11Hz a 16Hz nos sinais dos canais de EEG avaliados. A Figura 12 A apresenta um segmento de sinal de um fuso hipotético após filtragem, e a Figura 13 mostra o sinal da Figura 9 após ser filtrado. Em seguida, cada segmento de sinal foi renormalizado, pois no cálculo do KOP só é necessária a informação da frequência do sinal. No processo de renormalização do sinal, também é encontrado o “envelope” de cada segmento de sinal (ilustrados na Figura 12 B), que será usado mais adiante no cálculo da velocidade do fuso (seção 3.3.1). Usando o sinal renormalizado, então, foi calculada a fase de cada canal em função do tempo. O grau de

sincronização, definido pela amplitude do KOP ( $r$ ), foi calculado pela equação

$$re^{i\psi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}, \quad (3.6)$$

onde  $N$  é o número de canais,  $\psi$  é a fase de cada canal de EEG, e  $i = \sqrt{-1}$ .

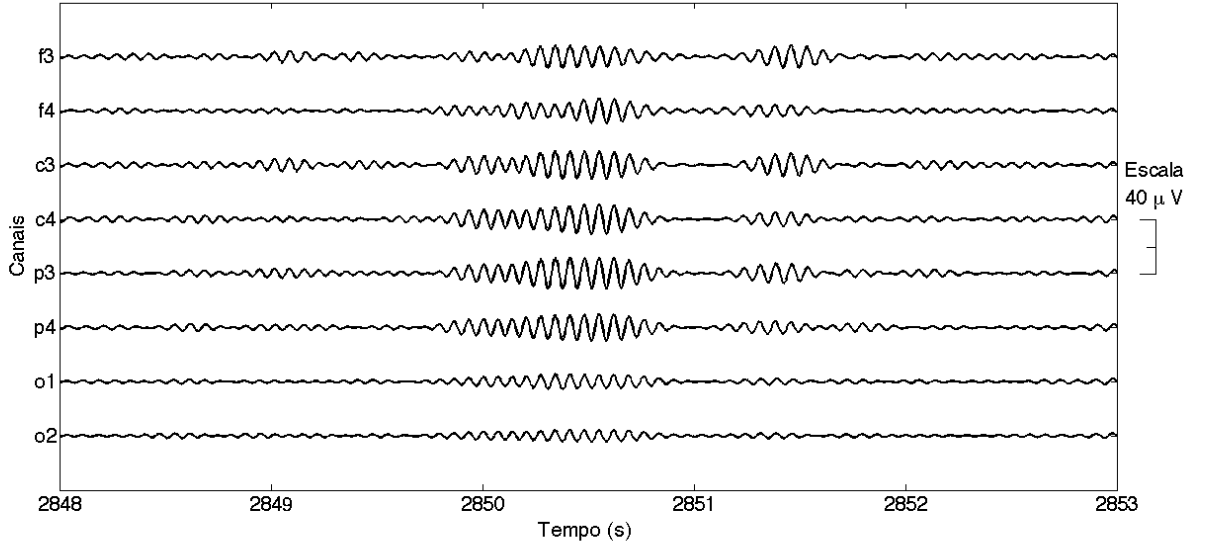
Figura 12: Um fusão do sono hipotético representado em diferentes canais (A), seus respectivos envelopes (B), e o KOP resultante (C).



Legenda: Os parâmetros  $A$ ,  $T$  e  $m$  representam, respectivamente, a amplitude do KOP, tempo de sincronização, e duração da sincronização. As linhas tracejadas representam eventos relacionados à sincronização: 1) início da detecção do fusão no primeiro canal; 2) início da contagem de  $m$ ; 3) início da detecção do fusão no último canal; 4) o envelope do primeiro canal atinge o ponto de máximo; 5) o envelope do último canal atinge o ponto de máximo; 6) fim da detecção do fusão no primeiro canal; 7) fim da contagem de  $m$ ; 8) fim da detecção do fusão no último canal. Fonte: Produzido pelo autor

Através da eq. 3.6, foi obtida a sincronização entre os diferentes canais em função

Figura 13: Trecho de sinal de EEG filtrado



Legenda: Trecho de 5s de sinal da Figura 9, após aplicação de um filtro passa banda de 11Hz a 16 Hz. É possível observar um fuso do sono global entre 2850s e 2851s. Fonte: Produzido pelo autor

do tempo. A função  $r(t)$  obtida foi então ajustada pela seguinte equação:

$$r(t) = A \left[ \arctan \left( \frac{t - t_0}{T} \right) - \arctan \left( \frac{t - t_0 - m}{T} \right) \right], \quad (3.7)$$

onde  $A$  é o parâmetro de normalização de amplitude,  $t_0$  é o parâmetro de início médio da curva,  $T$  é o parâmetro que indica a modulação da curva (ou tempo de sincronização, indica o tempo de latência até chegar a sincronização chegar ao valor máximo), e  $m$  é a duração da sincronização. A simetria de  $T$  não foi analisada.

A Figura 12 C mostra a curva do KOP para um fuso hipotético, e também as representações dos parâmetros  $A$ ,  $T$  e  $m$  do ajuste pela eq. 3.7.

Quando o  $r(t)$  apresenta formas irregulares, indicando artefatos ou sobreposição de fusos, este é descartado e o fuso seguinte é escolhido. Este processo de seleção auxiliar é usado para a seleção dos 100 fusos de cada exame, mencionada na seção 3.2.

### 3.3.1 Propagação e velocidade do fuso do sono

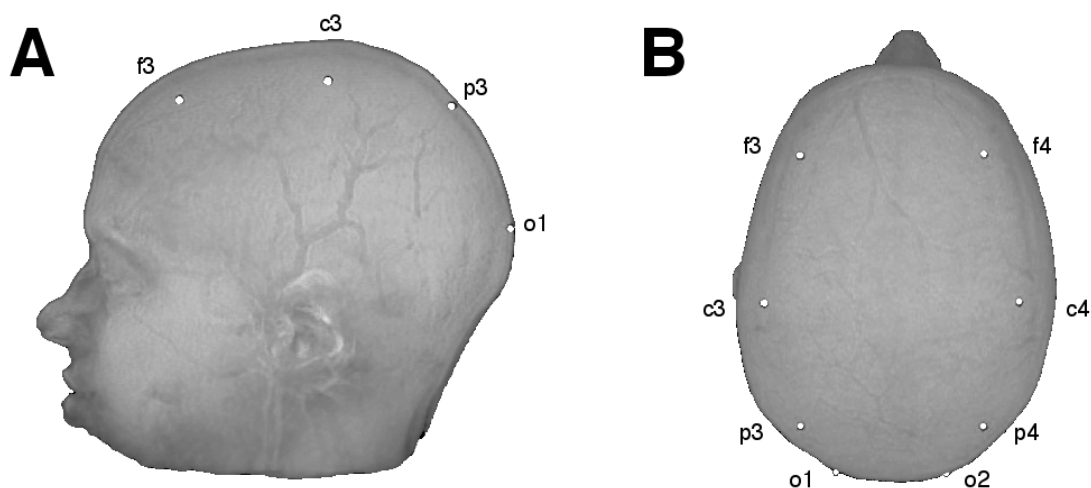
Foi usado um modelo simples para a propagação do fuso. Primeiramente, foi considerado que cada fuso foi produzido em um único ponto na profundidade  $r_k$ , e se



propaga como uma onda esférica com velocidade  $v_k$ .

A localização dos eletrodos foi feita usando um exame de ressonância magnética de crânio, obtido no banco de dados BIRN (*Biomedical Informatics Research Network*) (FOX et al., 2005). Através das normas de posicionamento de eletrodos pelo Sistema Internacional 10-20, (RECHTSCHAFFEN; KALES, 1968), foram posicionados os 8 eletrodos estudados neste estudo (f3, f4, c3, c4, p3, p4, o1, o2) no exame de ressonância magnética, e assim obtidas as distâncias para o estudos das velocidades de propagação dos grafoelementos. A Figura 14 mostra a localização dos eletrodos (pontos brancos), nas vistas lateral (A) e crânio-caudal (B). Cortes sagitais e axiais deste mesmo exame foram utilizados para mostrar a localização encontrada dos grafoelementos avaliados. Como nenhum dos pacientes possuíam tamanho anormal ou assimetrias do crânio, as distâncias entre os eletrodos foram consideradas constantes entre os indivíduos, e o erro estimado estava na ordem de 0,01m. A velocidade foi considerada constante, em uma primeira aproximação.

Figura 14: Localização dos eletrodos no exame de ressonância magnética.



Legenda: O exame de ressonância magnética de crânio foi obtido no banco de dados BIRN (FOX et al., 2005). A posição dos eletrodos está indicada pelos pontos brancos. Em A, a vista lateral esquerda do posicionamento. Em B, a vista no sentido crânio-caudal. Fonte: Produzido pelo autor

O cálculo das velocidades foi realizado utilizando-se os envelopes dos fusos do sono. O envelope é o fator de normalização em função do tempo, obtido durante o cálculo do KOP (ver seção 3.3). Os pontos de máximo de cada envelope, e sua respectiva posição temporal, são calculados para cada um dos canais analisados. A Figura 12 apresenta, em A, o sinal filtrado de um fuso do sono hipotético se propagando em vários canais de EEG; e em B, seus respectivos envelopes para cada canal. Para calcular os envelopes, primeiramente, foram encontrados os pontos de máximos e mínimos locais de cada segmento de sinal filtrado, através da derivada. Em seguida, foi calculado o absoluto do valor dos pontos de máximos e mínimos locais obtidos. Assim, obtivemos um conjunto de pontos cuja

forma resulta no envelope do segmento de sinal. Uma curva foi obtida, então, através da interpolação deste conjunto de pontos. O valor do máximo desta curva,  $M(t_0)$ , representa o centro do envelope; e seu respectivo valor de tempo,  $t_0$ , a representa sua posição temporal no segmento. Para um dado segmento de sinal  $S(t)$ ,  $M(t_0)$  é obtido por

$$M(t_0) = \max \left\{ \text{Abs} \left[ S(t) \Big|_{\frac{dS(t)}{dt}=0} \right] \right\}. \quad (3.8)$$

O tempo de propagação entre os canais foi definido como a variação de  $t_0$  entre diferentes canais, e calculado por meio da função de correlação cruzada:

$$h(t) = \int_p^q f(t')g(t' - t)dt', \quad (3.9)$$

onde  $h(t)$  é a função de correlação cruzada;  $f(t)$  e  $g(t)$  são os sinais do fuso em dois canais quaisquer;  $p$  e  $q$  são os índices do primeiro e último sinal, respectivamente. A variável  $\tau$  é  $t$  onde  $h(t)$  é o máximo.

Para inferir o tempo de atraso (*delay*) devido à propagação do sinal entre dois canais  $i$  e  $j$ , o modelo esférico pode ser usado:

$$\vartheta_{ij}^k = \frac{|\vec{r}_k - \vec{R}_i| - |\vec{r}_k - \vec{R}_j|}{v_k} \quad (3.10)$$

onde  $R_i$  e  $R_j$  são as posições dos canais  $i$  e  $j$ . Estas quantidades podem ser diretamente comparadas com os *delays* medidos experimentalmente,  $\tau_{i,j}^k$ .

Para cada  $\vec{r}$  e  $v$  fisiologicamente viáveis, foi definido que:

$$\epsilon_{\vec{r}}^v = \sum_k \sum_{ij} (\vartheta_{ij}^k - \tau_{i,j}^k)^2 \quad (3.11)$$

Minimizando  $\epsilon$  com relação a posição e velocidade, pode ser calculadas a posição mais viável para o fuso,  $\vec{r}_k$ , e sua velocidade,  $v_k$ ; as quais serão consideradas, respectivamente, a posição de origem do fuso e sua velocidade de propagação.

Assim, foi possível estimar a velocidade e direção de propagação de ondas cerebrais (para a modulação de amplitude do fuso sono, neste caso).

Através do procedimento de cálculo do envelope, também foi calculada a duração do fuso, definida como a FWHM do envelope, devido a ambas as durações estarem associadas.

### 3.4 Medidas de variação de frequência (*chirp*)

Os fusos do sono oscilam em torno de uma frequência central. Alguns fusos, entretanto, podem sofrer alterações desta frequência ao longo do tempo. Esta variação da frequência é conhecida como *chirp* do sinal (SCHÖNWALD et al., 2011).

Para o estudo do *chirp*, primeiramente, os fusos foram divididos em dois grupos de acordo com sua frequência central, entre lentos ( $f \leq 13\text{Hz}$ ) e rápidos ( $f > 13\text{Hz}$ ).

Os *chirps* foram encontrados com a utilização da Transformada de Fourier, que consiste na decomposição de um sinal em um somatório de funções periódicas que se estendem por todo domínio temporal, revelando o espectro de frequências que compõe o sinal. Analiticamente, trata-se da integração de um sinal  $S(t)$  com uma função-peso tipo onda plana.

$$\mathfrak{F}\{S(t)\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t)e^{-i\omega t} dt \quad (3.12)$$

O resultado é uma função de  $\omega$ , ou seja, da frequência. As frequências são obtidas, mas a informação de fase destas ondas que compõem o sinal é perdida. Em situações práticas, é comum o uso da Transformada Rápida de Fourier (FFT – do inglês, *Fast Fourier Transform*), um algoritmo que consiste na transformada de Fourier utilizando frequências discretas de base 2. A Figura 15 apresenta uma série temporal de um trecho de EEG com atividade alfa de vigília em repouso, e sua FFT.

A Transformada de Fourier apresenta informações da distribuição de frequências em um sinal, porém não distingue estas frequências em função do tempo. Para que esta distinção seja efetuada, é construído um espectrograma. Utilizando da transformada de Fourier em pequenos trechos adjacentes do sinal (Transformada Janelada de Fourier, ou WFT), é possível realizar a construção de um espectrograma. Existem várias formas de janelar um sinal, que significa multiplicá-lo por uma função janela  $W(t)$  na forma

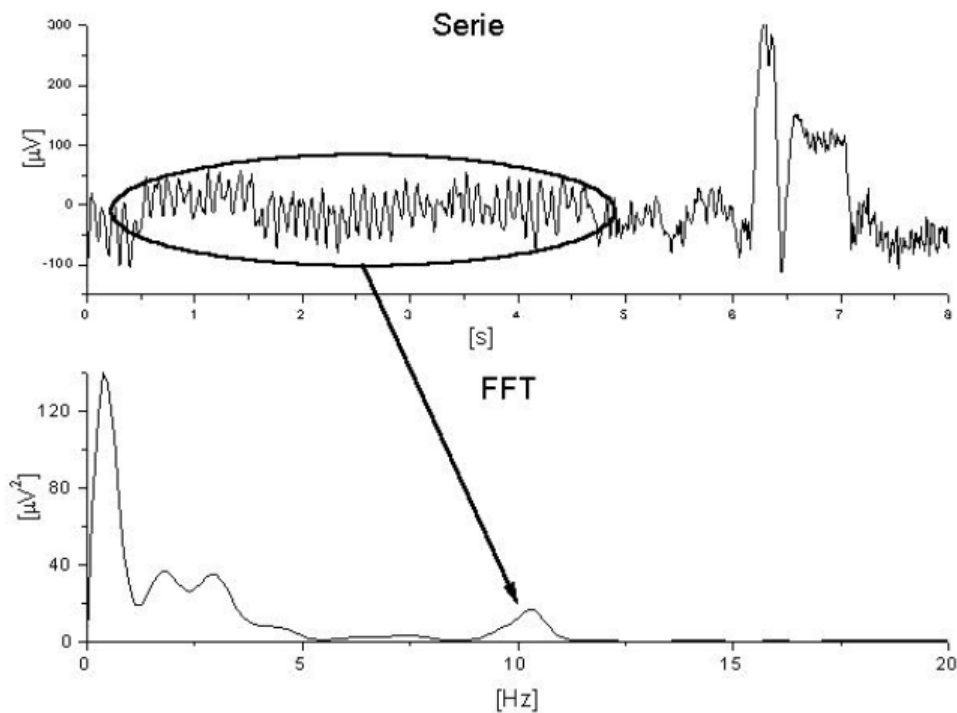
$$\mathfrak{F}\{S(t)\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t)W(t)e^{-i\omega t} dt \quad (3.13)$$

transformando o sinal em um sinal equivalente.

A Figura 16 mostra um sinal de EEG contendo um fuso do sono e seu espectrograma (por WFT). O fuso do sono está identificado no espectrograma com um asterisco.

O *chirp* do fuso foi calculado, neste estudo, aplicando a Transformada Janelada de Fourier (WFT) em segmentos de sinal filtrado de cada canal. Cada segmento foi obtido através de um sinal com 512 pontos (2s) de cada fuso, com mais 128 pontos (0,5s) antes e 128 pontos (2s) depois de sinal, totalizando um segmento fixo de 768 pontos (3s) do sinal original. Este tamanho de janela foi necessário para garantir a resolução de

Figura 15: Série temporal de um trecho de EEG e sua FFT .



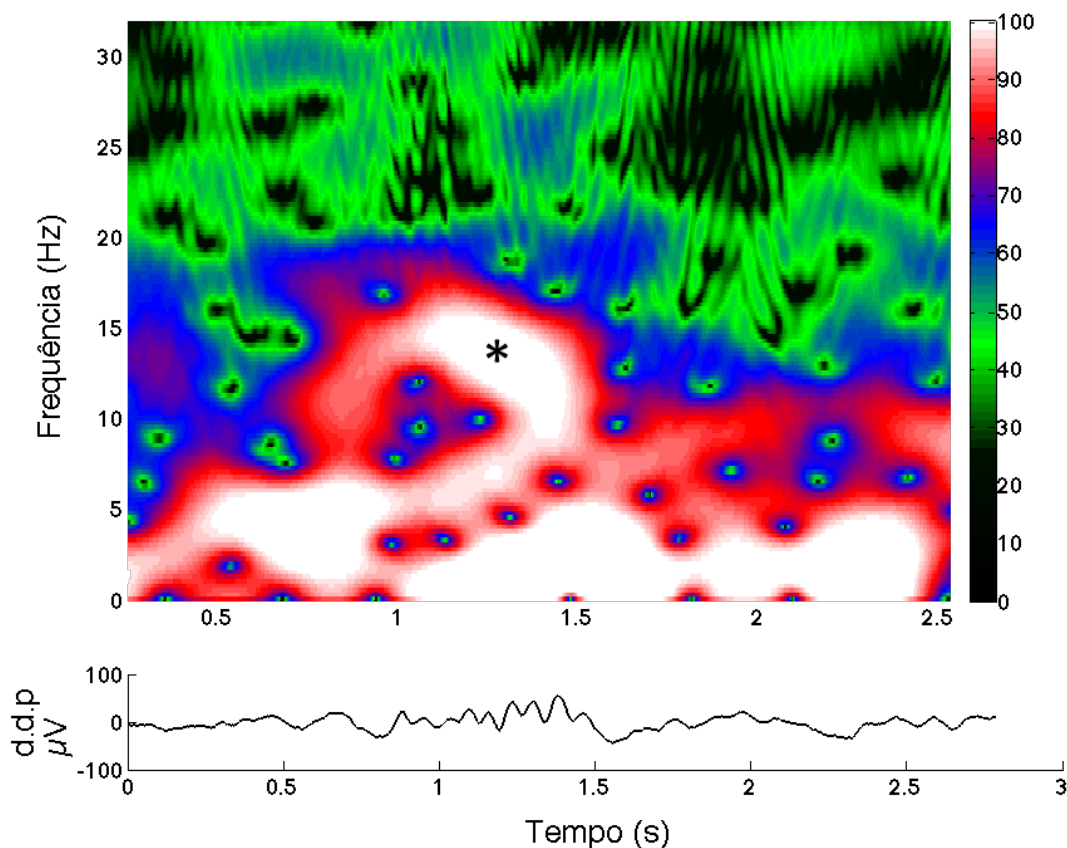
Legenda: Observa-se na FFT um pico na frequência de 10Hz, que corresponde à região indicada na série temporal. Fonte: (SCHÖNWALD, 2005)

0,25Hz/s na detecção do *chirp*. Neste segmento, uma janela móvel de 2s varreu o sinal, multiplicando-o por uma função gaussiana centrada na média, em 13 passos. A Figura 17 ilustra o procedimento de aplicação da WFT em um fuso com *chirp* positivo, realçando o aumento do pico de frequência conforme a janela é deslocada. O procedimento usando uma gaussiana foi utilizado para estimar melhor a frequência central do fuso ao longo do tempo. Em cada janela de 2s, então, foi feita uma FFT, e o pico de amplitude mais alto foi analisado, resultando, assim em 13 picos de frequência ao longo do tempo. Os picos encontrados foram usados em um ajuste linear, cujo coeficiente angular foi considerado o *chirp* do sinal. Este procedimento foi aplicado em todos os fusos de todos indivíduos analisados.

### 3.5 Análise de potenciais complexos K

Para verificar a consistência do método, foi feita uma análise com um grafoelemento de características diferentes das do fuso do sono, o complexo K. Foram, então, usados critérios de seleção de átomos do MP para considerá-los complexos K. Entretanto, para que o átomo detectado pelo MP possa, de fato, ser considerado um complexo K, uma análise mais precisa é necessária, o que englobaria testes de sensibilidade e especificidade, e

Figura 16: Espectrograma por Transformada Janelada de Fourier.



Legenda: Representação de um fusão do sono (entre 0,9s e 1,5s na série temporal) no espectrograma, identificado por um asterisco. Fonte: Produzido pelo autor

comparação dos elementos encontrados computacionalmente pelo MP com outros métodos de detecção, incluindo o padrão ouro (análise visual por especialistas). Como esta análise foge ao escopo deste estudo, os átomos encontrados pelo MP com as características dos complexos K foram considerados como *potenciais Complexos K* (pCKs).

Os átomos do MP selecionados como pCKs atenderam aos critérios de seleção de duração à partir de 0,5s, frequências entre 0,5Hz a 4Hz, amplitudes com valor igual ou maior  $75\mu\text{V}$ , encontrados nos estágios N2 e N3, e nos canais frontais (f3 e f4) e centrais (c3 e c4). Foram eliminados átomos do pCKs com separação menor do que 2s, para evitar que o átomos selecionados não fossem classificados como de ondas delta. Para medida do KOP, posição de origem e velocidade, o pCK encontrado em qualquer dos canais onde foi buscado foi avaliado nos canais f3, f4, c3, c4 p3 e p4 de maneira semelhante a um fusão global, exceto por não utilizar os canais occipitais na análise<sup>2</sup>.

O KOP do pCK não apresenta uma forma de platô semelhante ao fusão do sono.

<sup>2</sup> Os canais occipitais não foram utilizados na análise por apresentarem amplitudes de pCKs muito baixas, o que causava dificuldades na análise. A literatura relata que, de fato, os complexos K possuem amplitude nas regiões occipitais, e em algumas medidas, ocorre de ter o seu potencial invertido em relação à outras áreas cerebrais (WENNBORG, 2010).

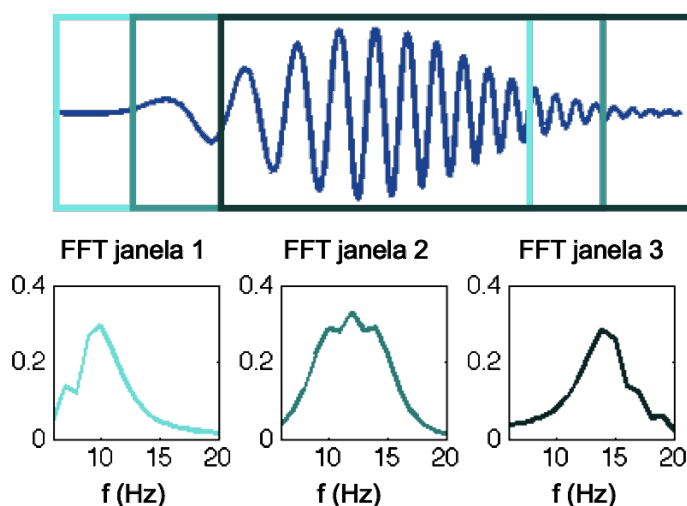


Figura 17: Exemplo da aplicação da WFT em um fuso hipotético.

Legenda: Ilustração da aplicação de uma WFT em um fuso de *chirp* positivo. São mostradas três janelas e suas respectivas FFTs. Observa-se um deslocamento do pico de frequência nas janelas 1, 2 e 3, conforme elas avançam pelo sinal. Fonte: Produzido pelo autor

Por este motivo, não foi possível ajustar a curva do KOP com a função de correlação cruzada (Eq. 3.9), e não se pode obter os parâmetros  $A$ ,  $T$  e  $m$ . As medidas de sincronia foram feitas então obtendo-se a média da curva do KOP em duas faixas de frequências, sendo elas de 0,5 a 1Hz (para análise da componente lenta do pCK) e de 1 a 4Hz (para a componente rápida). Como critério de seleção por sincronia, apenas os pCKs com KOP médio acima de 0,5 na faixa de frequências de 1 a 4Hz foram selecionados.

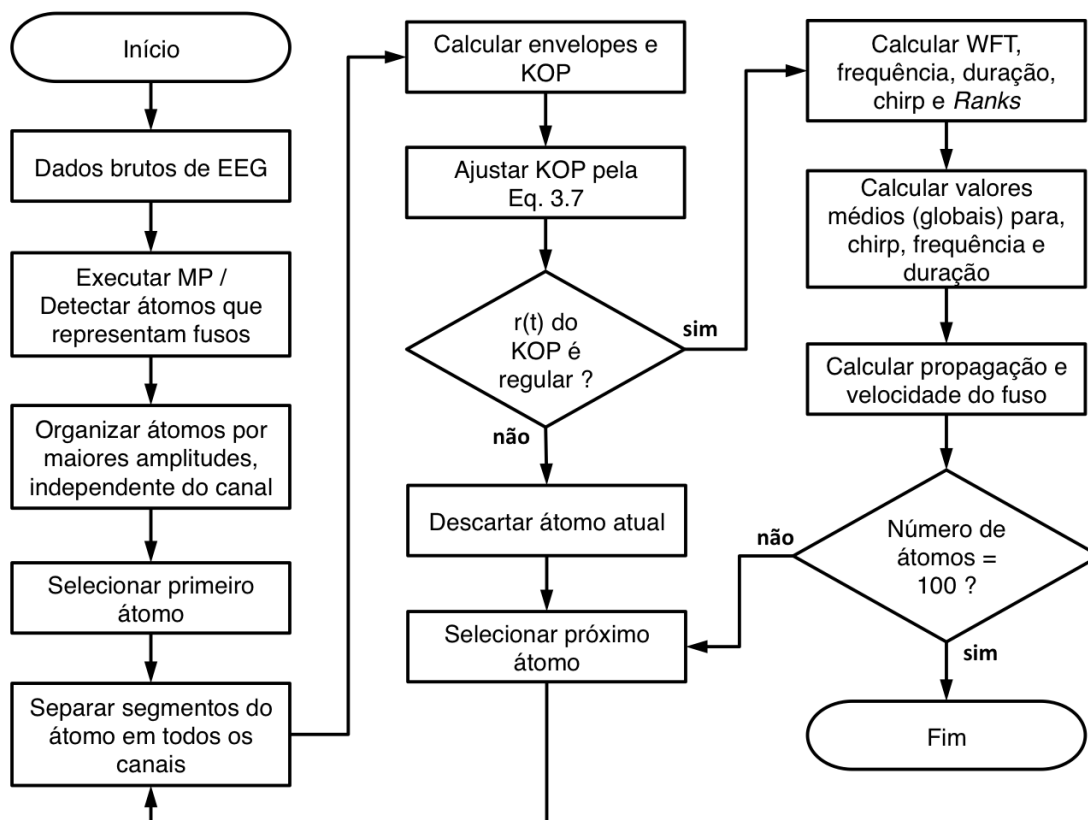
O *chirp* do pCK não foi avaliado. Como este elemento é composto basicamente por apenas uma oscilação (um período), não faz sentido medir a variação de sua frequência, pois não há resolução suficiente do próprio grafoelemento para esta métrica.

Os pCKs ainda foram separados em 2 grupos, relativos aos estágios do sono em que se encontravam: grupos N2 e N3. Como o estágio N3 possui uma fração mais alta de ondas delta, é possível que alguns dos pCKs encontrados nesse estágio sejam, na verdade, ondas delta. Por este motivo, os grupos de pCKs nestas duas fases foram avaliados separadamente.

## 3.6 Fluxograma

O método para análise de sincronia, *chirp* e propagação de fusos do sono é resumido no fluxograma da Figura 18. Os passos do fluxograma já foram descritos pelas seções anteriores. Na análise dos pCKs, algumas operações foram alteradas, conforme descrito na Seção 3.5. O fluxograma para análise dos pCKs pode ser visto na Figura 19.

Figura 18: Fluxograma do método para análise de fusos do sono



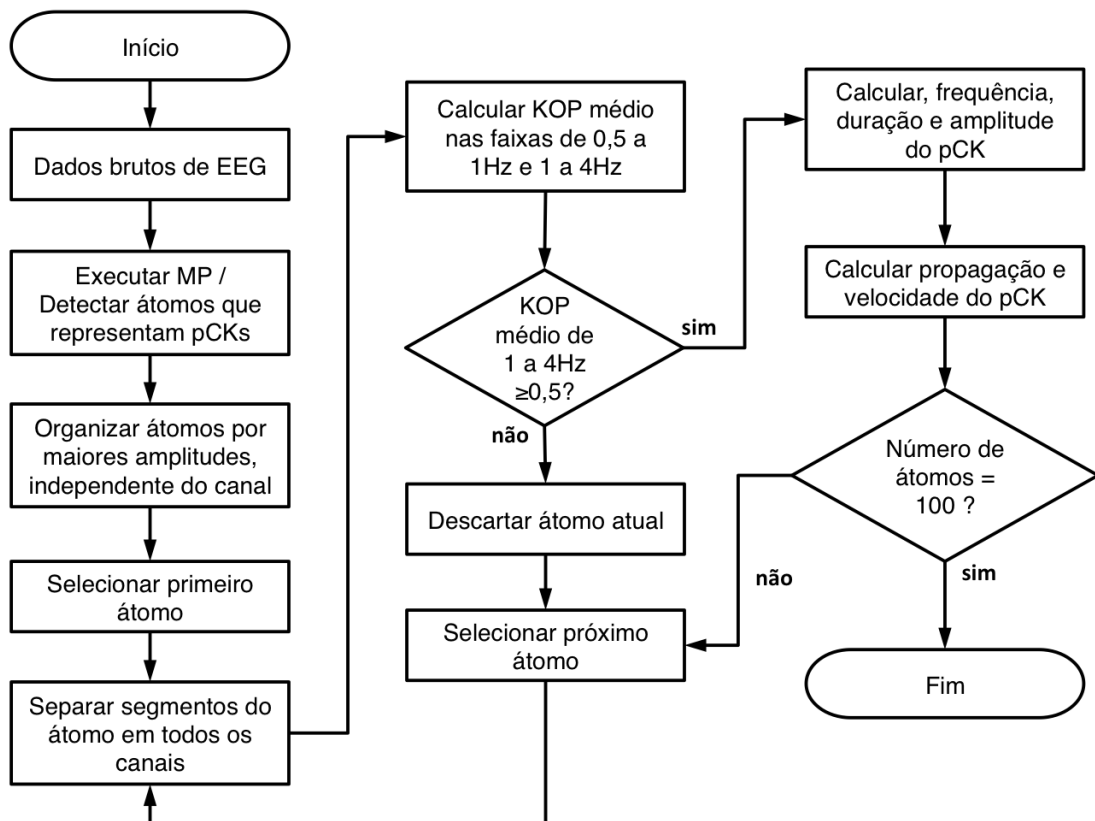
Legenda: Fluxograma para análise de sincronia, *chirp* e propagação dos fusos do sono.  
 Fonte: Produzido pelo autor

### 3.7 Análise dos dados

Os dados foram analisados em três grandes grupos: fusos em pacientes saudáveis, fusos em pacientes com AOS e potenciais complexos K.

A primeira análise dos dados foi feita aplicando a rotina descrita na Figura 18 nos dados dos indivíduos saudáveis (ver Seção 3.1). Nesta análise, os fusos foram avaliados localmente e globalmente. Localmente, foram analisadas as características frequência, duração, e *chirp*. O teste t de Student foi aplicado para avaliar a média da distribuição dos *chirps* medidos localmente. A hipótese nula indica que a distribuição possui média zero (ou seja, sem tendência de chirp); enquanto que a hipótese alternativa indica uma distribuição com tendência de chirp (média diferente de zero). Foram avaliadas as correlações locais entre os 8 canais estudados, para cada um dos três parâmetros locais, através da correlação de Pearson. As características globais analisadas dos fusos foram as de sincronia (parâmetros do KOP  $A$ ,  $m$  e  $T$ ), velocidade, frequência, duração e *chirp*. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado nas distribuições de cada um destes parâmetros, para avaliar a normalidade das distribuições. As correlações entre os parâmetros globais

Figura 19: Fluxograma do método para análise de pCKs



Legenda: Fluxograma para análise de sincronia e propagação dos pCKs. Fonte: Produzido pelo autor

foram avaliadas através da correlação de Pearson.

Os dados de fusos do sono de indivíduos com AOS (ver Seção 3.1) foram avaliados, em uma segunda análise, usando a rotina da Figura 18. Os parâmetros desta análise foram avaliados pelo mesmo procedimento dos parâmetros globais dos fusos de pacientes saudáveis (vide parágrafo anterior).

O método ainda foi testado, em uma terceira análise, através de sua aplicação em dados de potenciais complexos K, e seguindo o procedimento da Figura 19. As diferenças entre os grupos N2 e N3, para cada parâmetro analisado (amplitude, duração, frequência, velocidade, KOPs médios nas faixas de 0,5Hz a 1Hz e 1Hz a 4Hz), foi avaliadas através do teste de Mann-Whitney. As correlações entre parâmetros dos pCKs foram avaliadas através da correlação de Pearson.



## 4 Resultados e Discussão

O método desenvolvido foi aplicado para se estudar as características de fusos do sono globais (seção 4.1). Os fusos dos indivíduos saudáveis foram analisados tanto localmente (seção 4.1.1) quanto globalmente (seção 4.1.2). As correlações dos parâmetros dos fusos foram estudadas na seção 4.1.3, também avaliadas localmente e globalmente.

O método ainda foi utilizado para estudar as características dos fusos do sono de indivíduos com AOS, relatado na seção 4.2.

Para avaliar a robustez do método desenvolvido, foram analisados potenciais complexos K. Estes resultados estão descritos na seção 4.3.

### 4.1 Fusos do sono em indivíduos saudáveis

Os fusos do sono foram encontrados pelo código de *Matching Pursuit* (MP), em oito exames de EEG de indivíduos saudáveis. Nestes exames, foram avaliados os sinais dos 8 canais disponíveis (f3, f4, c3, c4, p3, p4, o1 e o2). O número de fusos encontrados pelo MP para cada exame foi, aproximadamente, de 2000 fusos por canal. Destes, foram selecionados 100 fusos de cada exame, conforme procedimento descrito na seção de Métodos, e resumido pelo fluxograma da Figura 18. Em um dos exames de indivíduos saudáveis (voluntário 2), só foi possível selecionar 60 fusos, devido ao ruído nos canais de EEG. Deste modo, o total de amostras de fusos analisados foi de 760 fusos x 8 canais para os indivíduos saudáveis.

Embora haja fusos locais e globais (NIR et al., 2011), um fuso global pode ser analisado tanto localmente quanto globalmente, porém isto não pode ser feito para um fuso local. As características locais de um fuso são dadas quando são detectadas em cada canal de EEG, individualmente (como a frequência e o *chirp* do fuso em cada canal); enquanto que as características globais são avaliadas em vários canais, simultaneamente, (como frequência média entre os canais e sincronia do KOP). No presente estudo, os fusos do sono (globais) de indivíduos saudáveis foram analisados tanto local quanto globalmente.

#### 4.1.1 Características locais dos fusos do sono

Neste estudo, são consideradas as características locais do fuso do sono (medidas no sinal de cada canal de EEG):

- Frequência
- Duração

- Tempo (localização temporal do fuso no canal)
- Envelope (e suas características)
- *chirp*

Algumas destas características são usadas para metodologia e não são exibidas como resultados, como a localização temporal do fuso, usadas para selecionar o trecho do sinal de EEG; e as características do envelope, usadas para as medidas de propagação e dos *Ranks*.

A Figura 20 apresenta as distribuições para frequências dos fusos do sono, e a Figura 21 apresenta as distribuições para as durações dos fusos do sono avaliados em indivíduos saudáveis, ambos medidos localmente (por canal).

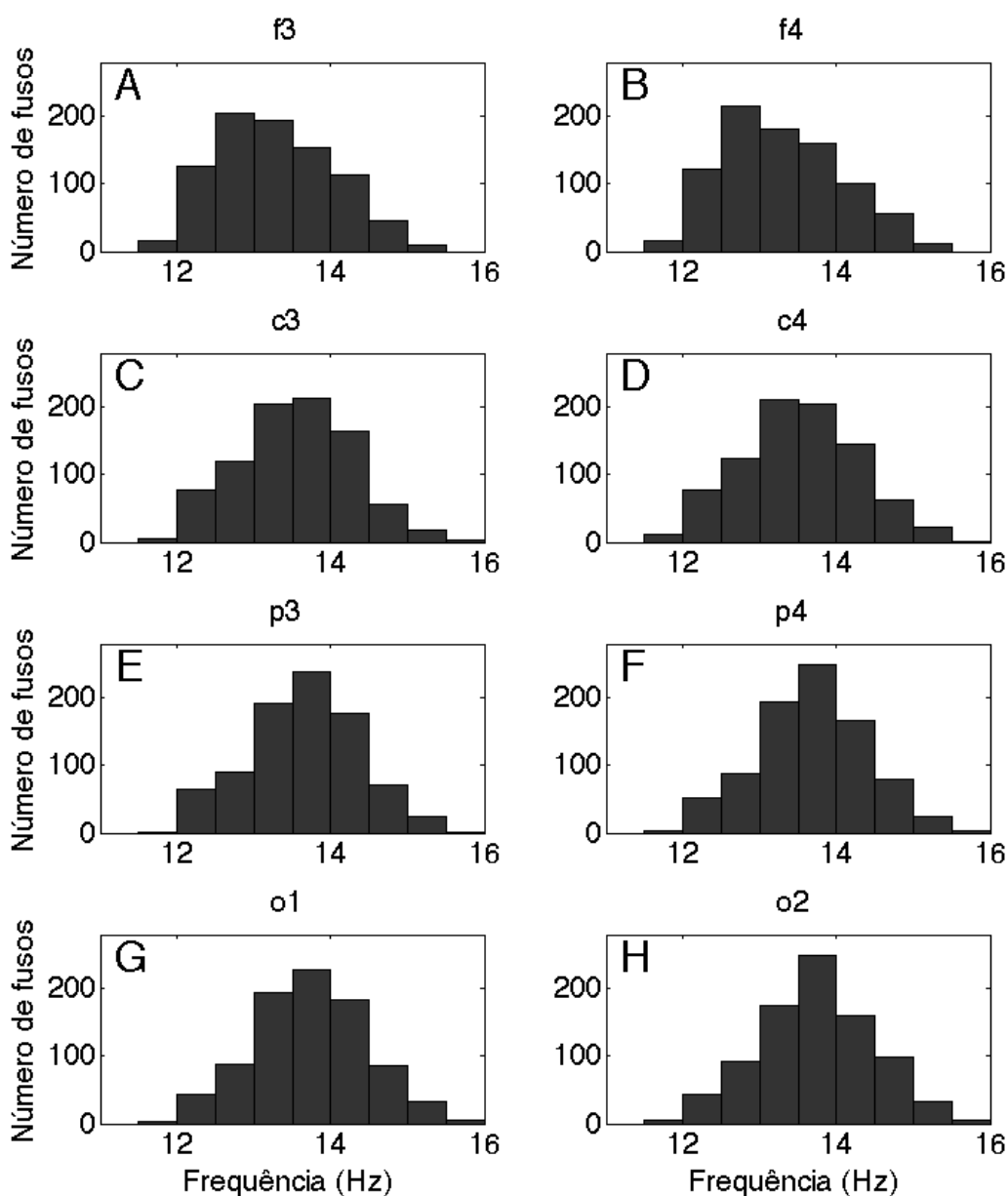
As frequências dos fusos nos canais frontais (f3 e f4), observadas nos histogramas A e B da Figura 20 estão, predominantemente, abaixo de 13Hz. Isto implica que a maioria dos fusos encontrados nestes canais tende a ser lentos. Já as frequências nos canais parietais (p3 e p4), nos histogramas E e F da Figura 20, estão acima de 13Hz, indicando a predominância dos fusos rápidos nestes canais. Observando os histogramas C e D da Figura 20, os canais centrais (c3 e c4) apresentam-se como uma região de transição entre os canais frontais e parietais, exibindo frequências intermediárias. Estes dados estão em concordância com os apresentados pela literatura (SCHÖNWALD et al., 2012), que indica a prevalência de fusos lentos na região anterior do escalpo, e a de fusos rápidos na região parietal. Como os canais occipitais estão próximos da região geradora dos fusos rápidos (regiões parietais), as frequências dos fusos encontrados nestes canais tendem a estar acima de 13Hz, o que é observado nos histogramas G e H da Figura 20.

As durações dos fusos do sono, observadas através dos histogramas A – H da Figura 21, mostram distribuições semelhantes entre si, com valores médios entre 0,63s a 0,7s, e uma longa cauda até 2s, com poucas contagens. Estas distribuições não apresentam variações significantes entre si, o que reforça o caráter global dos fusos avaliados.

Os gráficos mostrados pela Figura 22 exibem os ajustes lineares para um dos fusos analisados, utilizando pontos da WFT, obtidos para canais diferentes. Os demais fusos seguem o mesmo padrão de ajuste de dados, em todos os exames diferentes. Os pontos intermediários podem apresentar pequenos desvios em relação ao ajuste linear. Entretanto, isto não compromete a mensuração do *chirp*.

Os histogramas da Figura 23 A – P mostram as distribuições de *chirps* medidos localmente (distribuição de *chirps* no canal). Os histogramas A – H são para o grupo dos fusos rápidos; e I – P, para os fusos lentos. A Tabela 1 mostra o valor do *chirp* médio (em Hz/s) para as distribuições de *chirps* rápidos e lentos de cada canal (estas distribuições

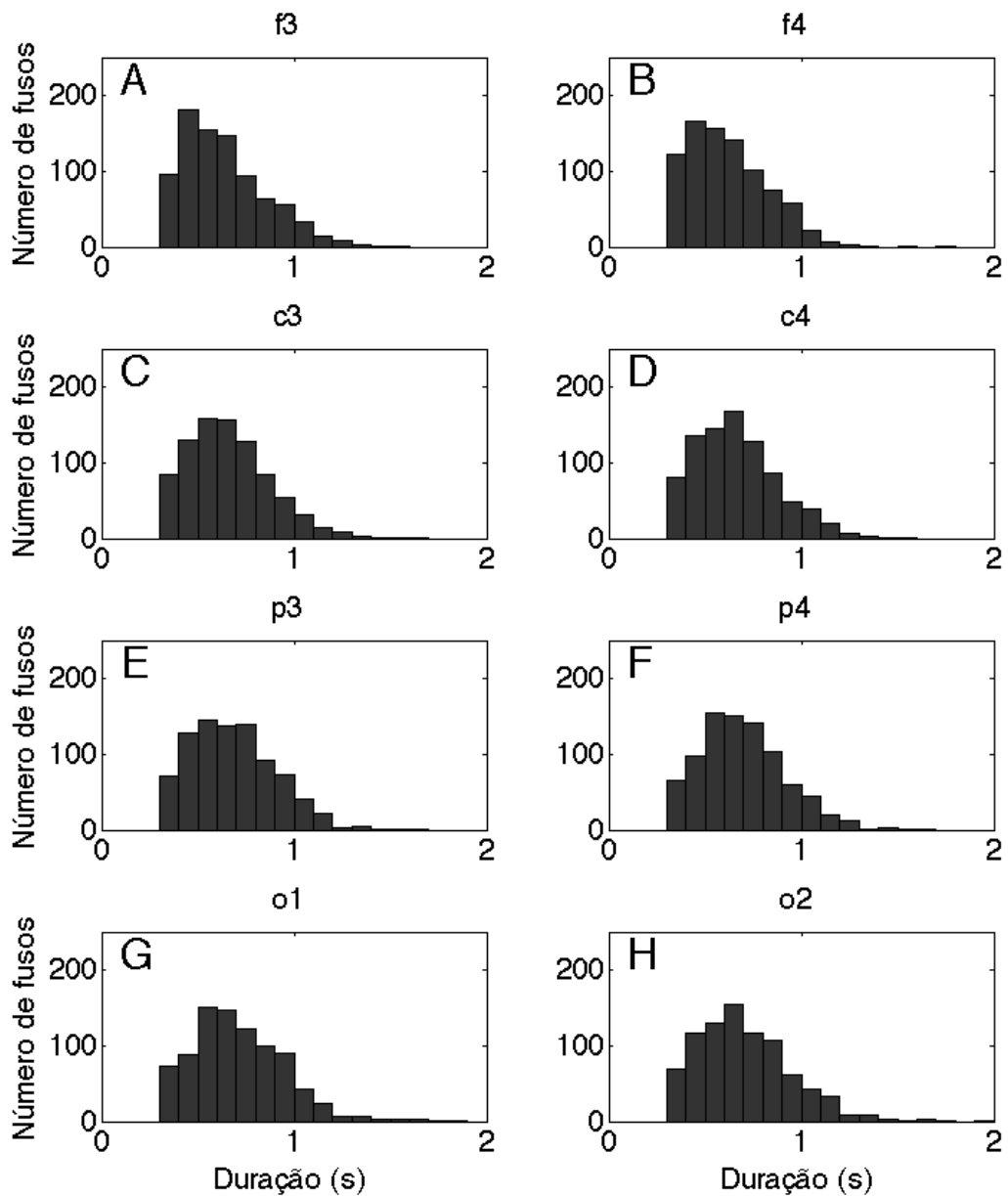
Figura 20: Histogramas para frequências dos fusos do sono para indivíduos saudáveis, medidos localmente (por canal).



Legenda: Distribuições do número de fusos em função das frequências nos canais: A) f3; B) f4; C) c3; D) c4; E) p3; F) p4; G) o1; e H) o2. Nota-se a predominância de frequências lentas nos canais frontais; e de rápidas, nos parietais. Fonte: Produzido pelo autor

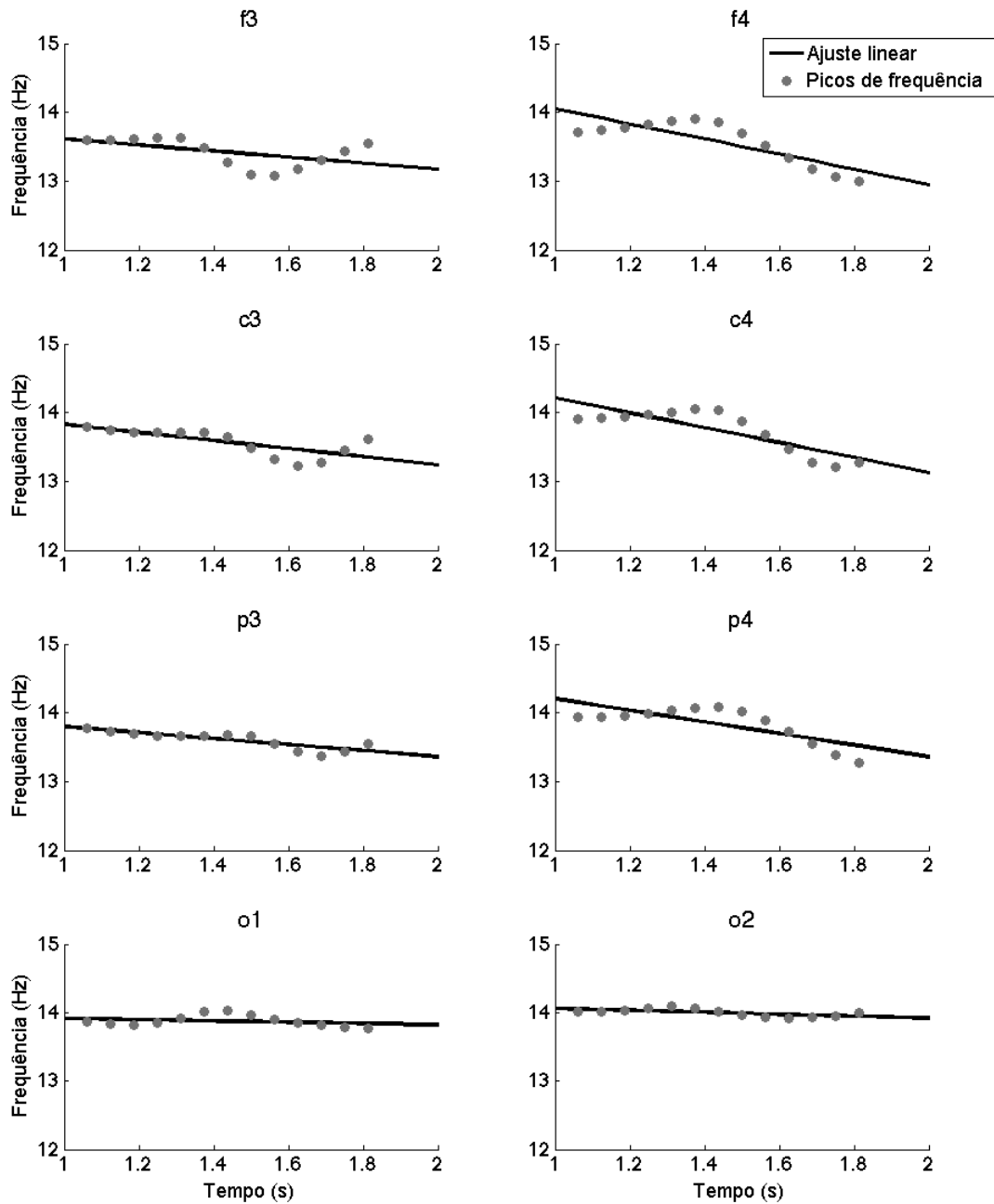
são equivalentes às dos histogramas A – P da Figura 23); e o valor de  $p$  para o teste  $t$  de Student, que indica o nível de significância do teste.

Figura 21: Histogramas para durações dos fusos do sono para indivíduos saudáveis, medidos localmente (por canal).



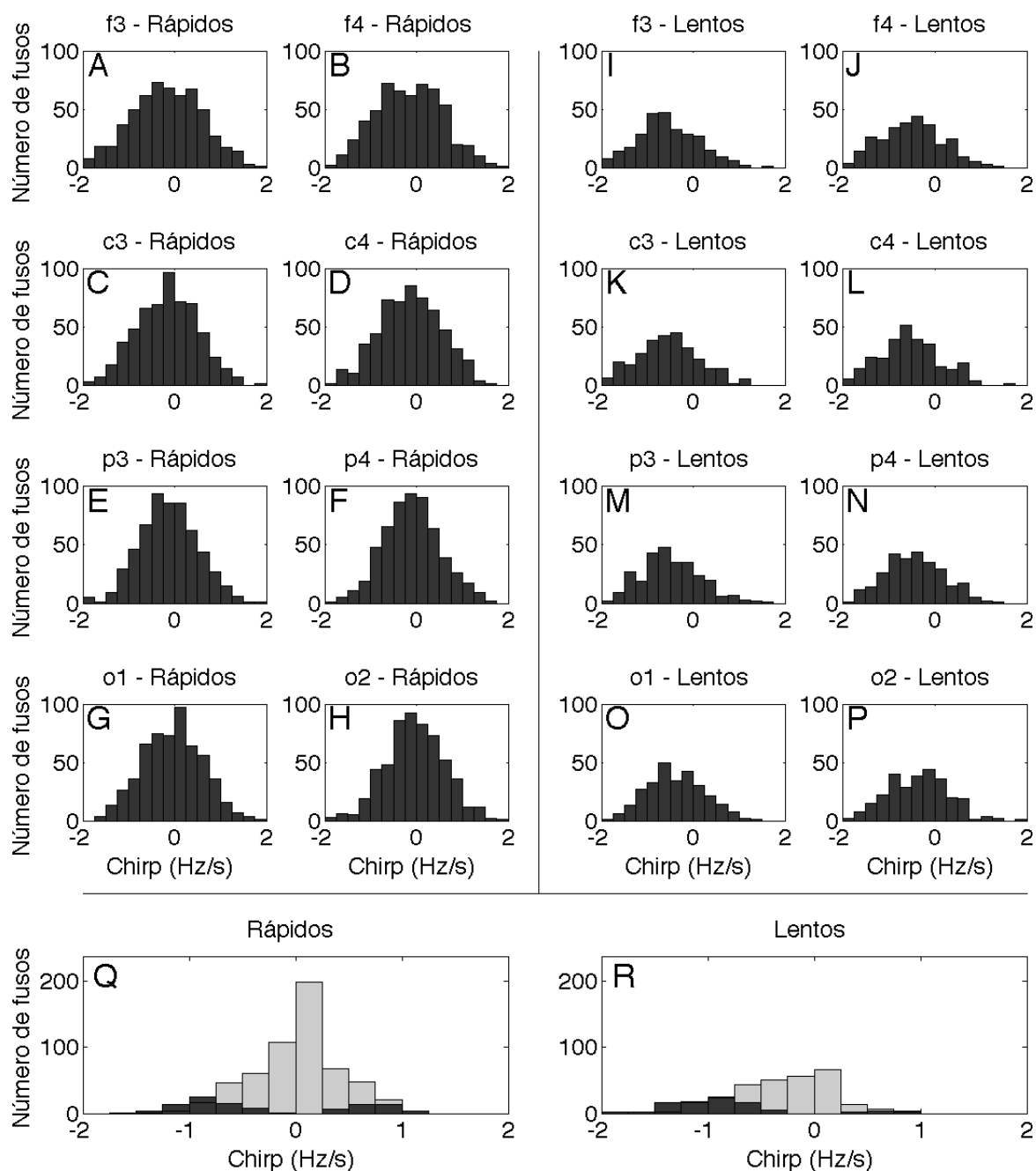
Legenda: Distribuições do número de fusos em função das durações nos canais: A) f3; B) f4; C) c3; D) c4; E) p3; F) p4; G) o1; e H) o2. As distribuições apresentam-se semelhantes entre si. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 22: Ajustes lineares para um fusos, utilizando pontos da WFT, obtidos para canais diferentes.



Legenda: O ajuste linear segue o mesmo padrão para os fusos de todos os exames analisados. O coeficiente angular do ajuste linear representa o *chirp* de cada canal. Neste caso, todos os canais apresentam o *chirp* negativo. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 23: Histogramas das distribuições de *chirps* medidos localmente e globalmente



Legenda: Os Histogramas A – P apresentam as distribuições locais (de cada canal); e Q e R, distribuições globais (todos os canais) em indivíduos saudáveis. Histogramas A – H são *chirps* para o grupo dos fusos rápidos; e I – P, para os fusos lentos. Nos histogramas Q e R, foram feitas as médias dos fusos dos 8 indivíduos de cada canal (considerando o fuso como evento global). Q apresenta o grupo dos fusos rápidos; e R, dos fusos lentos. As barras em cinza claro indicam que a média dos 8 canais é zero ( $p < 0.01$ ). Fonte: Produzido pelo autor

No estudo dos *chirps* dos fusos do sono, podemos ver pela Tabela 1, os valores médios de *chirp* e valores p das distribuições. Devido ao alto número de amostras em cada canal (760 por canal), definimos que o *chirp* no canal tinha hipótese alternativa (média da distribuição é diferente de zero, ou seja, há *chirp* significativo) se  $p < 1.10^{-8}$ . Assim, observamos que os fusos lentos, em todos os canais, foram significativos, ou seja, suas distribuições tem tendência de *chirp*, pois em todos os casos  $p < 1.10^{-8}$ .

Tabela 1: Resultados do teste t para fusos lentos e rápidos, para cada canal de EEG de indivíduos saudáveis. A resolução do *chirp* é de 0,25Hz/s. Há uma tendência notável dos fusos rápidos possuírem *chirps* mais negativos nos canais frontais.

Tipo de fuso	Canal	<i>chirp</i> médio (Hz/s)	Valor p
Lentos	f3	-0,62	$1,16 \cdot 10^{-30}$
	f4	-0,57	$1,53 \cdot 10^{-25}$
	c3	-0,62	$2,13 \cdot 10^{-29}$
	c4	-0,61	$2,55 \cdot 10^{-30}$
	p3	-0,55	$5,02 \cdot 10^{-20}$
	p4	-0,49	$8,60 \cdot 10^{-22}$
	o1	-0,44	$2,38 \cdot 10^{-19}$
	o2	-0,42	$3,06 \cdot 10^{-16}$
Rápidos	f3	-0,18	$1,07 \cdot 10^{-8}$
	f4	-0,18	$1,85 \cdot 10^{-8}$
	c3	-0,17	$1,27 \cdot 10^{-9}$
	c4	-0,14	$5,88 \cdot 10^{-7}$
	p3	-0,13	$5,34 \cdot 10^{-7}$
	p4	-0,08	0,00
	o1	-0,06	0,02
	o2	-0,04	0,10

Ainda na Tabela 1, observamos que os valores das média são negativos. Isto indica que os fusos lentos, independentemente do canal onde foi detectado, tem uma tendência a diminuir sua frequência, pois terá um *chirp* negativo. Já para o grupo de fusos rápidos, os valores de significância do Teste t de Student foram maiores que os dos fusos lentos, o que indica uma maior tendência de não haver *chirps* nestes fusos. Vale salientar que a resolução para medida dos *chirps* situa-se em 0,25Hz/s; e a média dos *chirps* dos fusos rápidos, em cada canal analisado, são menores que a resolução de nossa medida, o que reforça o resultados da tendência de média zero para estas distribuições. Já para o caso dos fusos lentos, o valor das médias observadas são maiores do que a da resolução da medida, o que também entra em concordância com a tendência de *chirp* para estes casos. Também é perceptível uma tendência dos fusos rápidos possuírem *chirps* mais negativos nos canais frontais.

### 4.1.2 Características globais dos fusos do sono

Neste estudo, são consideradas características globais do fuso do sono (medidas simultaneamente em cada canal de EEG):

- A (grau máximo de sincronia)
- m (duração da sincronização)
- T (tempo de sincronização)
- *Ranks* de amplitude
- Velocidade
- Frequência média (e classificação entre fusos lentos e rápidos)
- Duração média
- Tempo médio (localização temporal do fuso)
- *chirp* médio

Assim como nas características locais, o parâmetro global de tempo médio é utilizado para metodologia, para seleção de trechos dos sinais, e seus dados não são exibidos como resultados.

Os principais valores para as características globais do fuso estão resumidos na Tabela 2, que apresenta os resultados de normalidade, média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) para os parâmetros globais do fuso do sono ( $T$ ,  $A$ ,  $m$ , velocidade, frequência, duração, e *chirp* para fusos lentos e rápidos).

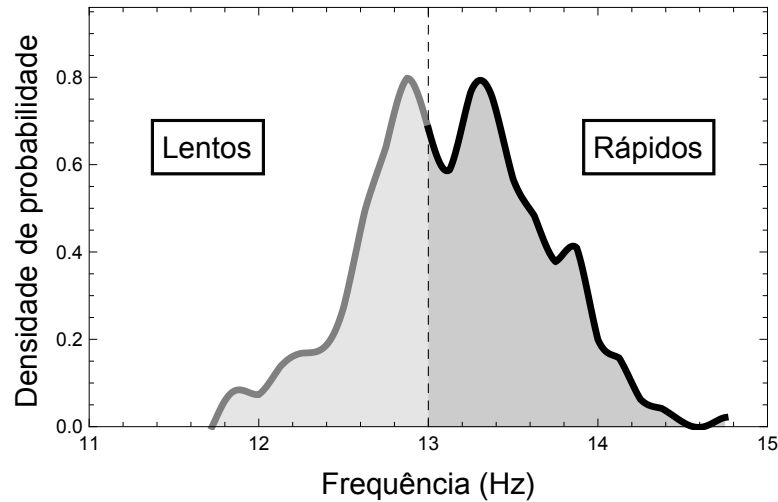
A distribuição das frequências médias para os fusos analisados, como mostrada na Figura 24, foi bimodal conforme esperado, com um vale entre os picos situado próximo à divisão de 13Hz em fusos lentos e rápidos. Nos canais *rank* 1, a frequência mediana dos fusos foi de 13,31Hz e faixa de frequência interquartil foi 0,34Hz.

A Figura 25 A mostra um trecho de sinal bruto de um fuso, em seus diferentes canais; em B, o sinal de cada canal após aplicação do filtro passa banda; e em C, o KOP do fuso em função do tempo.

Pela Figura 25 A, podemos observar a formação do KOP à partir do trecho do sinal bruto, de um dos fusos avaliados, para exemplificar o processo de obtenção do KOP. O filtro passa banda realça a faixa de frequências dos fusos nos canais avaliados (Figura 25 B), deixando o grafoelemento mais visível e adequado para análise. Através do sinal filtrado, foi possível determinar o KOP (Figura 25 C).



Figura 24: Distribuição das frequências médias dos fusos do sono.



Legenda: Os fusos com frequências  $\leq 13$ Hz são considerados lentos; e com frequências  $> 13$ Hz, rápidos. Fonte: Produzido pelo autor

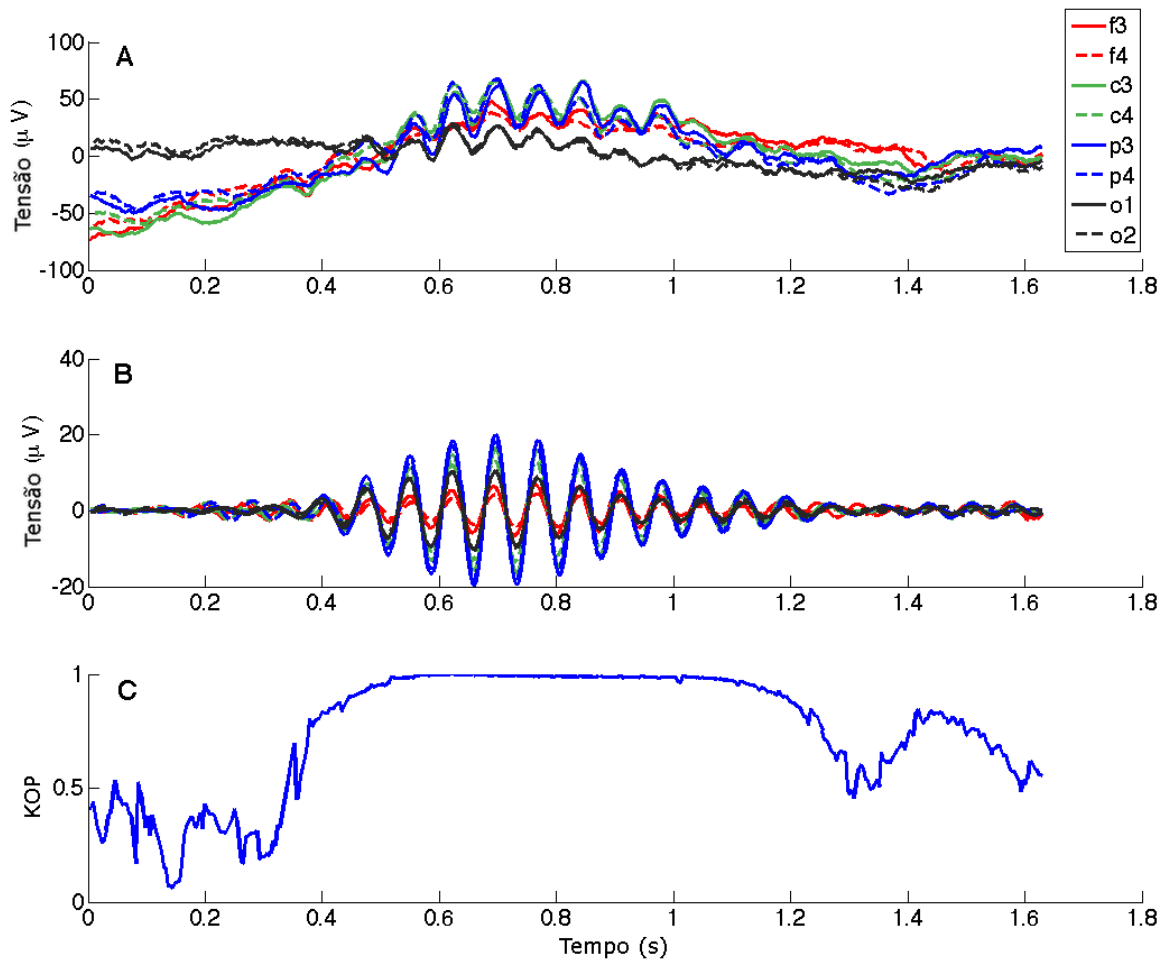
Os fusos com alta sincronização em todos os canais apresentaram um valor elevado para o KOP (perto de 1). Se um fuso tem uma dessincronização em apenas um canal, o valor do KOP cai significativamente. Os fusos do sono também exibem um platô característico durante o evento fuso.

As Figuras 26 e 27 apresentam, respectivamente, as distribuições para o parâmetro  $A$  (que representa o grau máximo de sincronia) e  $T$  (tempo de sincronização). O tempo de sincronização mediano foi de 0,11s (0,09s IQ). A grande maioria dos fusos sincroniza em menos de 0,2 s, ou seja, entre a primeira e a segunda oscilação. A duração de sincronia média foi de 1,17s (0,21s IQ). A média do grau máximo de sincronia foi de 0,98 (0,02 IQ).

Tabela 2: Resultados para normalidade, média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) para os parâmetros globais do fuso do sono  $A$ ,  $m$ ,  $T$ , velocidade, frequência, duração, e *chirp* para os fusos lentos e rápidos de indivíduos saudáveis

	Normalidade	Média	Mediana	D.P.	IQ
$T$ (s)	0,00	0,26	0,11	0,42	0,09
$A$	0,00	0,96	0,98	0,04	0,02
$m$ (s)	0,24	1,16	1,17	0,28	0,21
Duração (s)	0,00	0,68	0,64	0,15	0,10
Velocidade (m/s)	0,00	0,14	0,12	0,14	0,08
Frequência (Hz)	0,02	13,30	13,31	0,52	0,34
<i>Chirp</i> - fusos lentos (Hz/s)	0,96	-0,61	-0,61	0,49	0,35
<i>Chirp</i> - fusos rápidos (Hz/s)	0,88	-0,17	-0,18	0,49	0,33

Figura 25: Exemplo de sinal contendo um fuso do sono em diferentes canais



Legenda: A) Sinal bruto; B) sinal após aplicação do filtro passa banda; C) KOP em função do tempo. Fonte: Produzido pelo autor

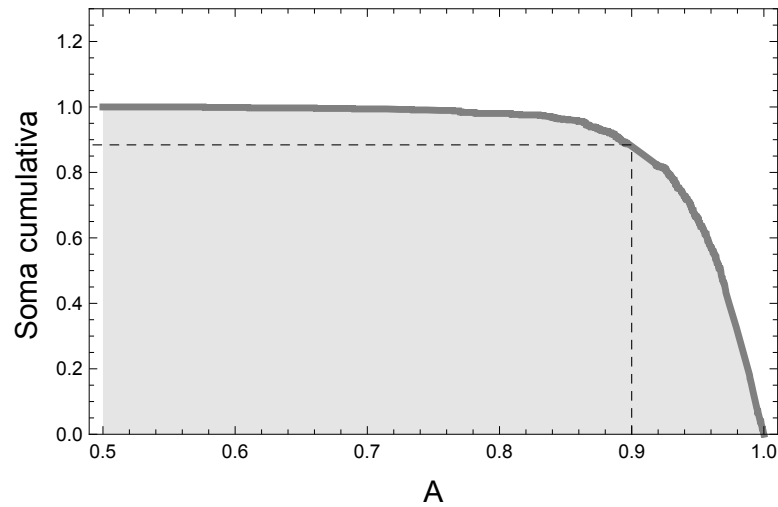
Oitenta e oito por cento de todos os fusos sincronizam mais do que 90%.

A Figura 28 apresenta o perfil das durações médias dos fusos e do parâmetro  $m$  (duração da sincronização) encontrados.

Quanto à duração, os fusos apresentaram uma distribuição com mediana de 0,64s, (0,1 IQ). Estes valores estão dentro da faixa de valores encontrados para as durações locais (de 0,63 a 7s), mostrando que a duração do fuso não é significativamente alterada com sua propagação, e confirmando o caráter global dos fusos avaliados para esta característica. O parâmetro  $m$  apresentou um valor mediano de 1,17s (0,21 IQ), podendo indicar que, para os fusos globais de indivíduos saudáveis, o processo de sincronização pode ocorrer antes do fuso ser detectado no escalpo.

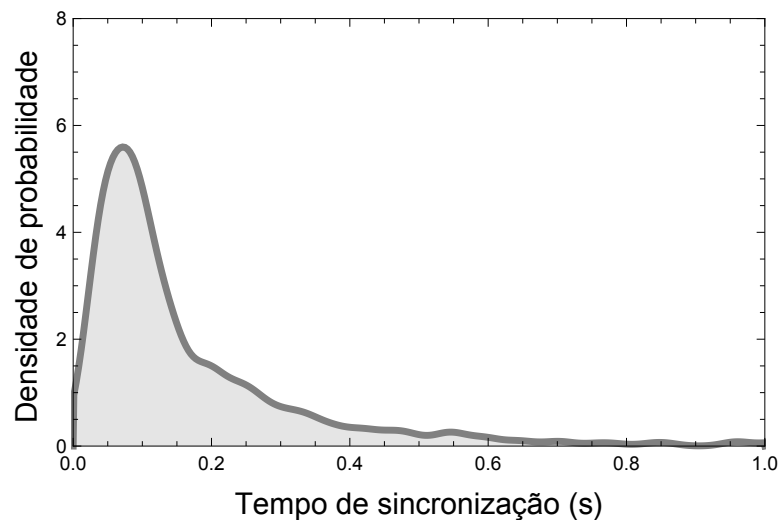
A Figura 29 mostra como a classificação de amplitudes (*Ranks*) foi distribuída ao longo do escalpo.

Figura 26: Distribuição para o parâmetro  $A$  (grau máximo de sincronia) dos fusos do sono em indivíduos saudáveis.



Legenda: Soma cumulativa do grau máximo de sincronia de fusos em indivíduos saudáveis.  
Fonte: Produzido pelo autor

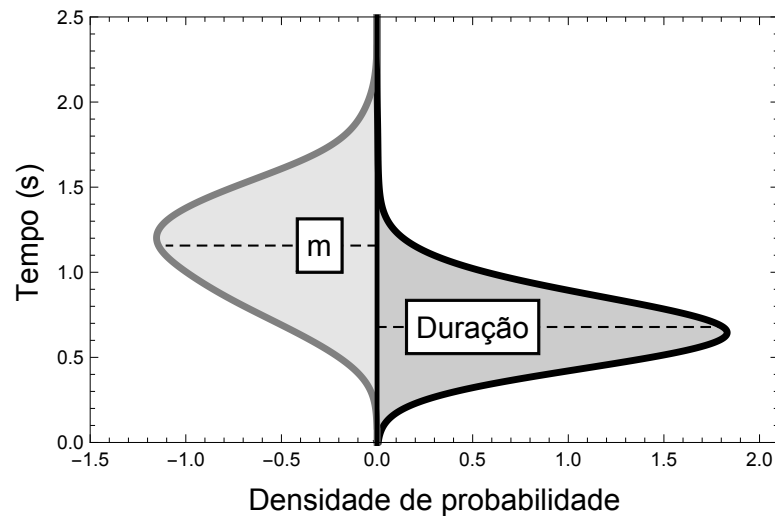
Figura 27: Distribuição tempo de sincronização dos fusos do sono (parâmetro  $T$ ) em indivíduos saudáveis.



Legenda: Nota-se que a maioria dos fusos tende a sincronizar por volta de 0,11s . Fonte: Produzido pelo autor

A distribuição de fusos com *Rank* 1 foi assimétrica, tanto para os fusos rápidos quanto para os lentos; com os fusos lentos de *Rank* 1 presentes predominantemente nos canais parietais e frontais, e os fusos rápidos, predominantemente nos canais parietais. As distribuições de tensões intermediárias foram similares entre fusos rápidos e lentos, e tendem a ser predominantes nas posições centrais. As menores amplitudes foram encontradas nos canais occipitais, notavelmente para os fusos lentos; enquanto os fusos rápidos tendiam a apresentar suas posições de tensões mais baixas distribuídos entre

Figura 28: Distribuição das durações médias dos fusos do sono e de  $m$ , para indivíduos saudáveis.



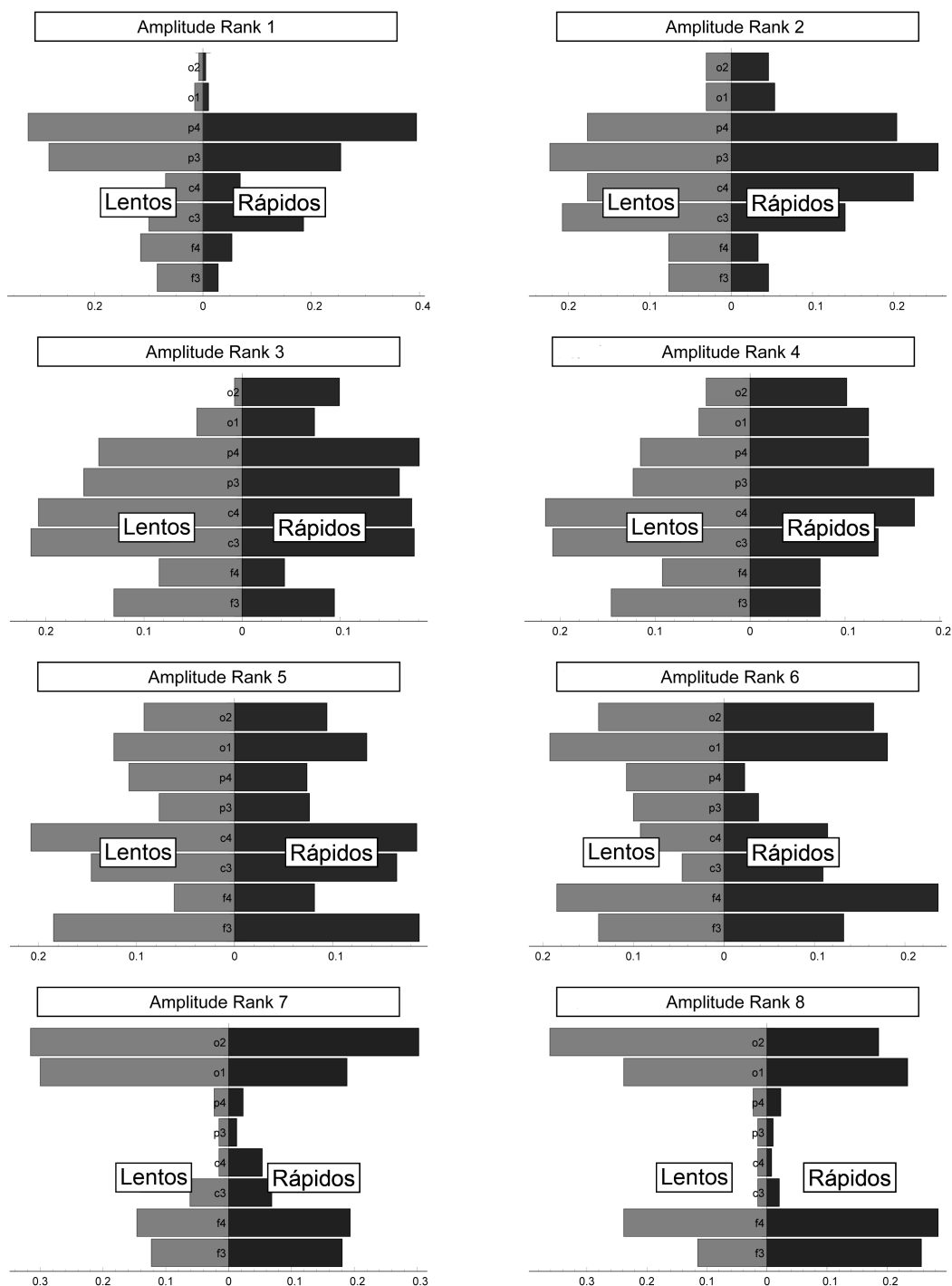
Legenda: À esquerda, a distribuição do parâmetro  $m$  (duração da sincronização); e à direita, a distribuição das durações dos fusos do sono. Fonte: Produzido pelo autor

as regiões occipitais e frontais. Em outras palavras, fusos lentos tenderam a apresentar distribuições de tensões no campo ântero-posterior, enquanto fusos rápidos se mostraram distribuídos igualmente entre campos de tensões mais anteriores e mais posteriores. Este resultado é esperado, pois em análises focadas na distribuição de fusos por canal é conhecido que os fusos lentos prevalecem na região frontal do escalpo, e os fusos rápidos, na região parietal (SCHÖNWALD et al., 2012).

A Figura 30 mostra as posições das origens calculadas para os fusos rápidos ( $f > 13\text{Hz}$ ) e lentos ( $f \leq 13\text{Hz}$ ), nas vistas sagital e transversal, de uma imagem de ressonância magnética para uma cabeça normal; e a Figura 31 mostra a distribuição das velocidades médias obtidas para os fusos avaliados.

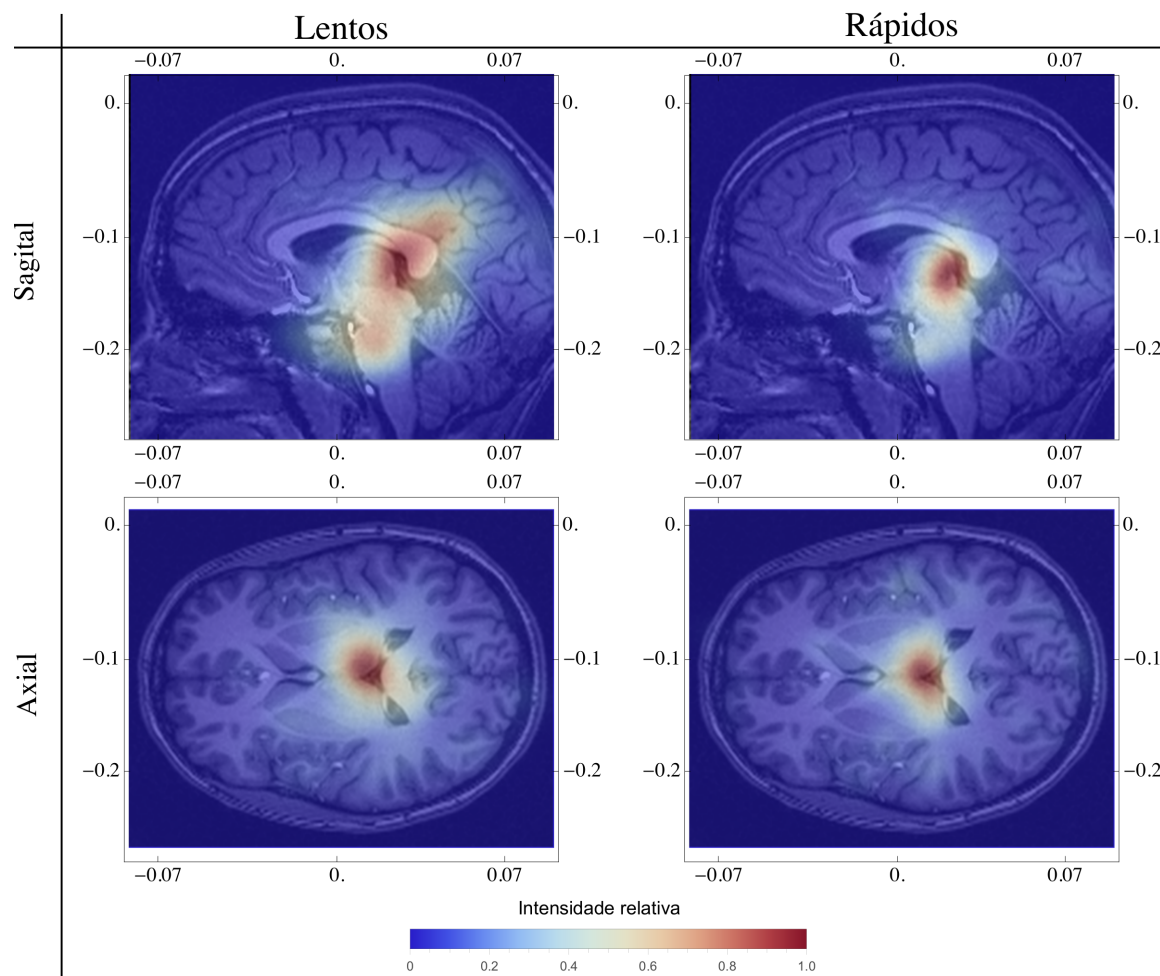
Observando a posição de origem dos fusos, observamos que tanto os fusos rápidos quanto os fusos lentos analisados apresentaram sua origem na região talâmica. O tálamo é uma importante região cerebral, responsável pela geração de ritmos cerebrais relacionados à formação dos fusos do sono (NIEDERMEYER; SILVA, 2005). Assim, o fato da origem encontrada dos fusos analisados ser talâmica é um resultado importante, que está de acordo com a literatura. Entretanto, era esperado que os fusos lentos estivessem associados às regiões frontais do escalpo; e os fusos rápidos, associados às regiões parietais (SCHÖNWALD et al., 2012). Porém, este comportamento foi observado ao avaliar os *Ranks* de Amplitude (Figura 29) destes mesmos fusos, o que sugere que, embora os fusos rápidos e lentos prevaleçam em regiões diferentes do escalpo, eles podem ter a mesma origem.

Figura 29: Distribuição dos *Ranks* de amplitude para os 8 canais avaliados em indivíduos saudáveis.



Legenda: Os fusos que possuem maior amplitude (*Rank 1*) estão predominantemente nos canais parietais e frontais, e os fusos rápidos, predominantemente nos canais parietais; e menor amplitude (*Rank 8*) nos canais frontais (principalmente os fusos rápidos) e occipitais (principalmente os fusos lentos). Fonte: Produzido pelo autor

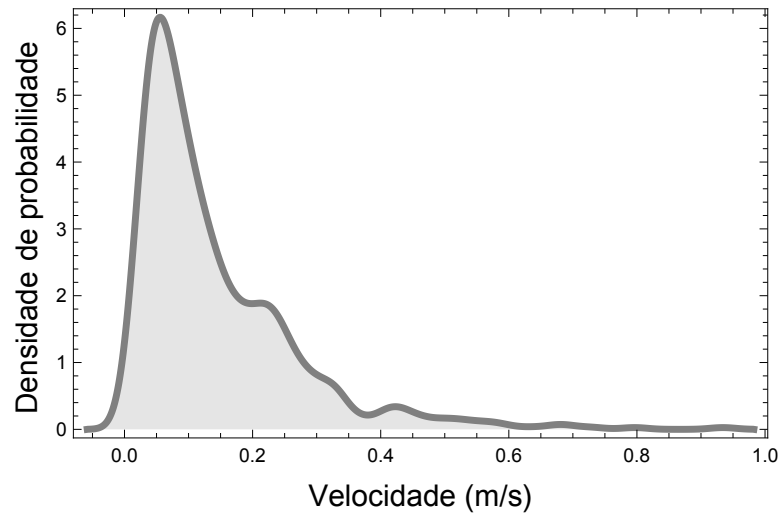
Figura 30: Posição de origem calculada à partir dos fusos lentos e rápidos encontrados, nos cortes sagital e transversal em indivíduos saudáveis.



Legenda: As imagens de ressonância magnética foram obtidas no banco de dado BIRN (FOX et al., 2005). Pode-se observar a origem talâmica dos fusos do sono. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

A velocidade mediana de propagação dos fusos lentos e rápidos, conforme pode ser vista pela Figura 31 foi de 0,12m/s (0,08 m/s IQ). Este valor de velocidade é menor do que o esperado em (NUNEZ, 1974; NUNEZ, 2000). Isto ocorre pelo fato de estarmos observando o fuso se difundindo de uma maneira global, com uma origem central. A propagação em direção à superfície não implica que o fuso está se propagando em uma linha reta, mas através de um sistema de indução das células dos núcleos talâmicos, conforme estudado em (NIEDERMEYER; SILVA, 2005; STERIADE, 2005). Este é possivelmente o motivo das velocidades encontradas neste estudo apresentarem valores mais baixos do que uma propagação simples. As direções de propagação dessas ondas têm sido tema de debate em muitos aspectos, pelo fato de existirem direções padrões; entretanto, na maior parte dos casos, a onda segue uma trajetória, esta formará um padrão complexo, de difícil reprodutibilidade. Em certos momentos, a onda terá uma

Figura 31: Histograma das velocidades médias obtidas para os fusos avaliados em indivíduos saudáveis.



Legenda: As velocidades foram obtidas através do método da propagação pelo envelope. O perfil das curvas das velocidades é semelhante entre si, assim como seu valor médio. Fonte: Produzido pelo autor

trajetória espiral, e em outros, seguirá uma linha reta (GU et al., 2013; WU et al., 2013).

Os valores de *chirp* para fusos lentos e rápidos foram, respectivamente,  $-0,61\text{Hz/s}$  ( $\pm 0,49$ ) e  $-0,17\text{Hz/s}$  ( $\pm 0,49$ ). Em outras palavras, fusos lentos tendem a ter *chirps* mais negativos do que fusos rápidos. Quando a média é analisada em cada canal, um distinto gradiente no sentido antero-posterior pode ser verificado em ambos os grupos, com valores mais negativos e valores de  $p$  menores (indicando menor probabilidade para a distribuição de média zero) que aparecem nos canais localizados na região anterior, em oposição aos canais localizados na região posterior, como pode ser visto na Tabela 1. Na Figura 23, vista na seção 4.1.1, temos também a distribuição dos fusos avaliada globalmente (através da média dos o canais avaliados), nos histogramas Q (fusos rápidos) e R (fusos lentos). As barras em cinza claro indicam que a média dos 8 canais é zero ( $p < 0,01$ , pois para este caso, o número de amostra é o número de canais, 8); enquanto que as barras em cinza escuro indicam média diferente de zero. Aqui, podemos ver que há um deslocamento da distribuição dos *chirps* dos fusos lentos (R) para valores negativos, o que reforça os resultados obtidos nos histogramas I – P e na Tabela 1. Já a distribuição dos fusos rápidos (Q) se mostra mais simétrica, sem grandes assimetrias, o que também corrobora com os resultados dos histogramas A – H e da Tabela 1.

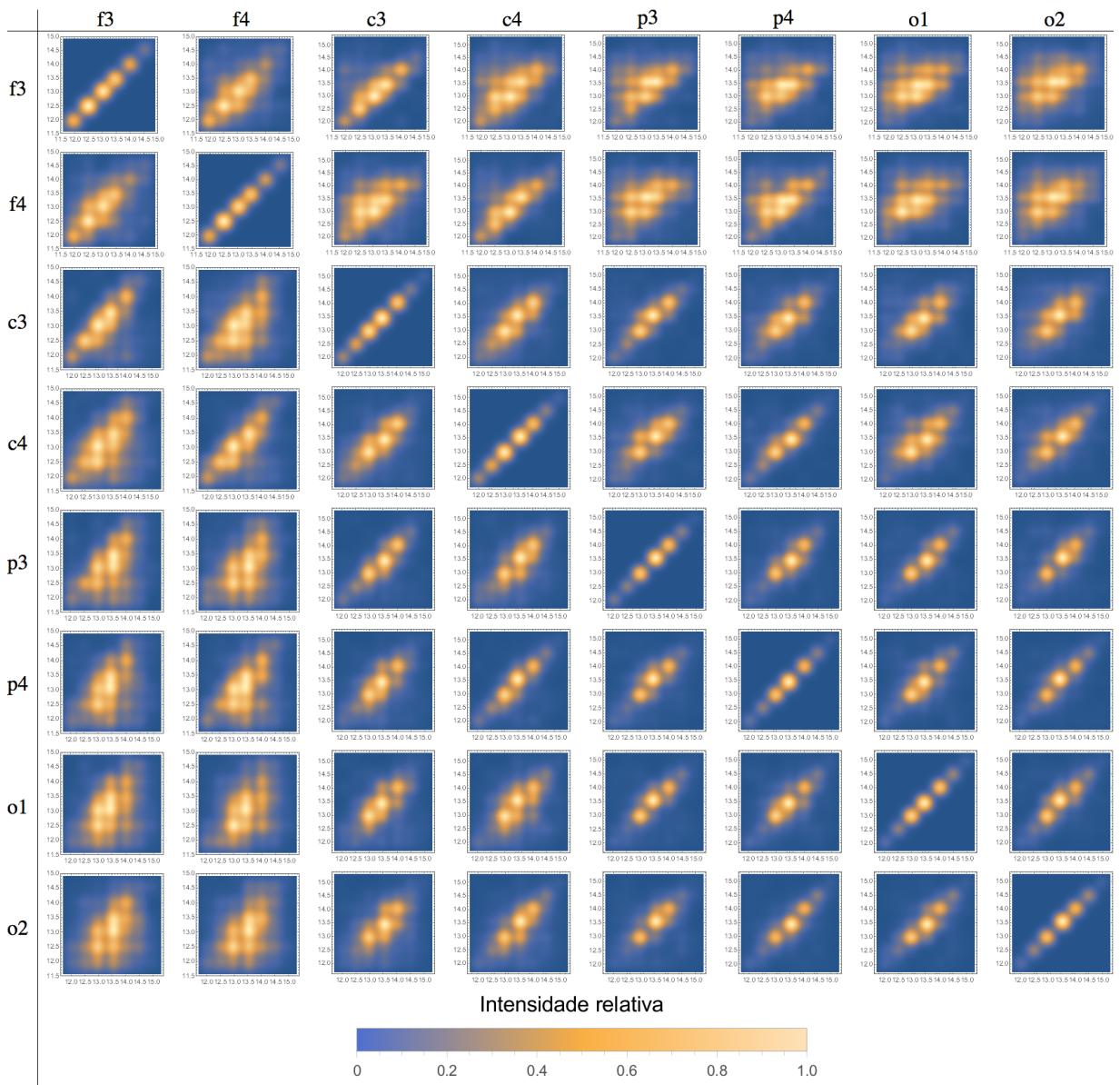
### 4.1.3 Correlações entre parâmetros dos fusos do sono

#### 4.1.3.1 Correlação entre parâmetros locais

Diagramas de dispersão da frequência entre os oito canais analisados foram avaliados através da correlação de Pearson, e organizados em forma de uma matriz, apresentada na Figura 32. Tanto as linhas como as colunas da matriz apresentam os canais analisados. Estes diagramas foram construídos também para as durações e os *chirps* entre canais, apresentados, respectivamente, nas Figuras 33 e 34. A Figura 35 ainda apresenta os diagramas de dispersão das frequências com casos aleatórios, para fins de comparação.

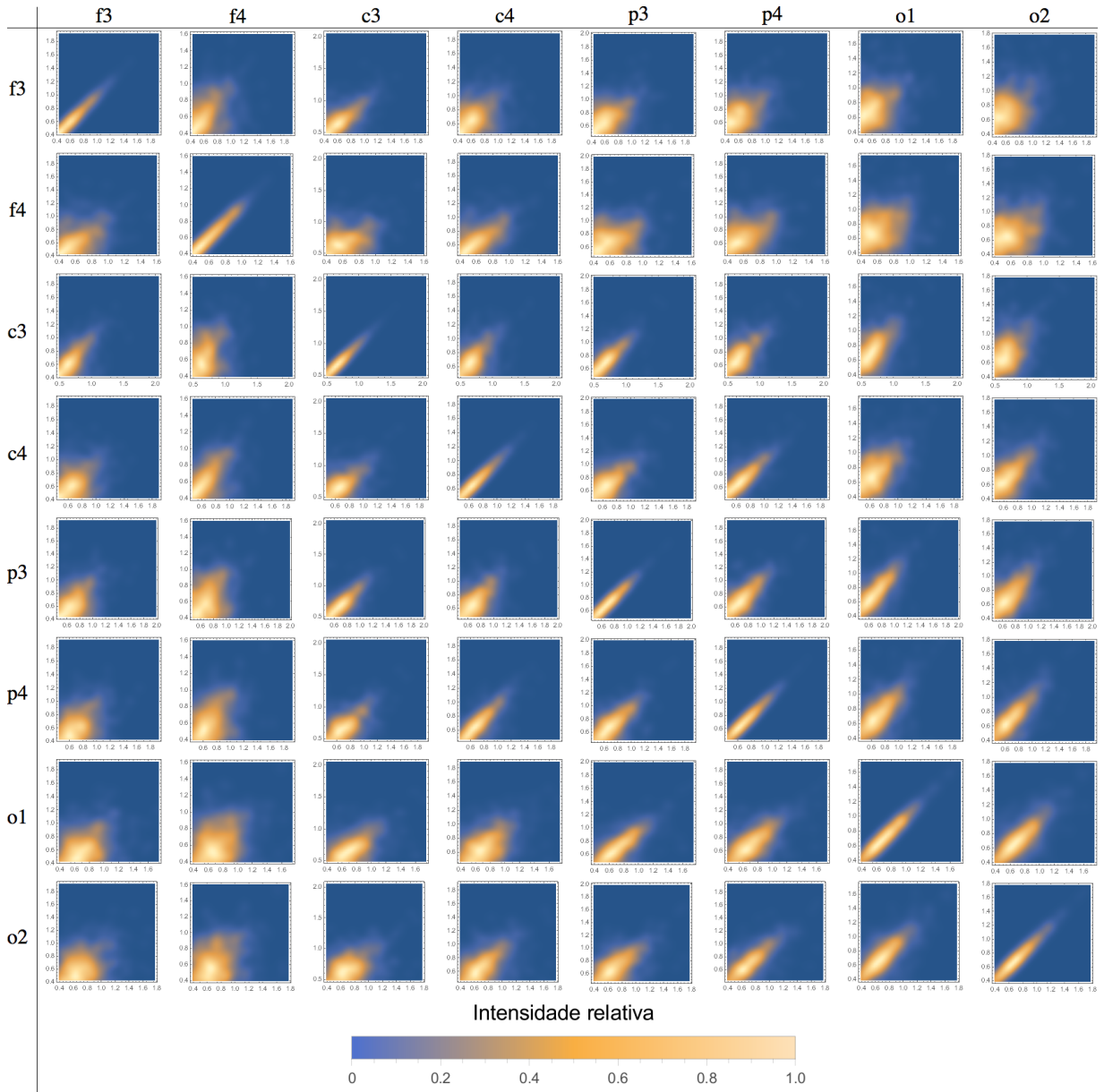


Figura 32: Diagramas de dispersão das frequências entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis.



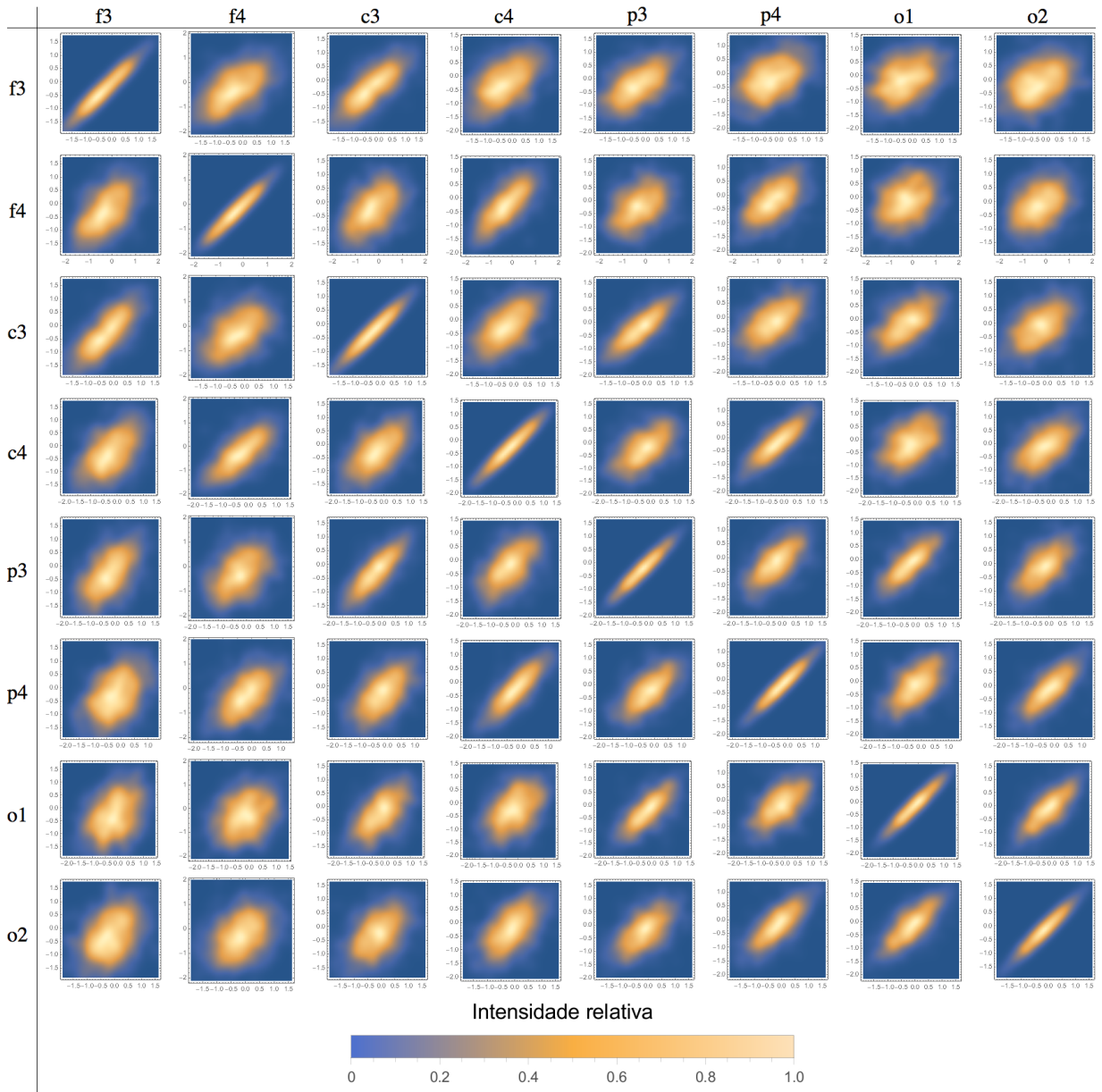
Legenda: A correlação entre canais é reduzida conforme o aumento da distância. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 33: Diagramas de dispersão das durações entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis.



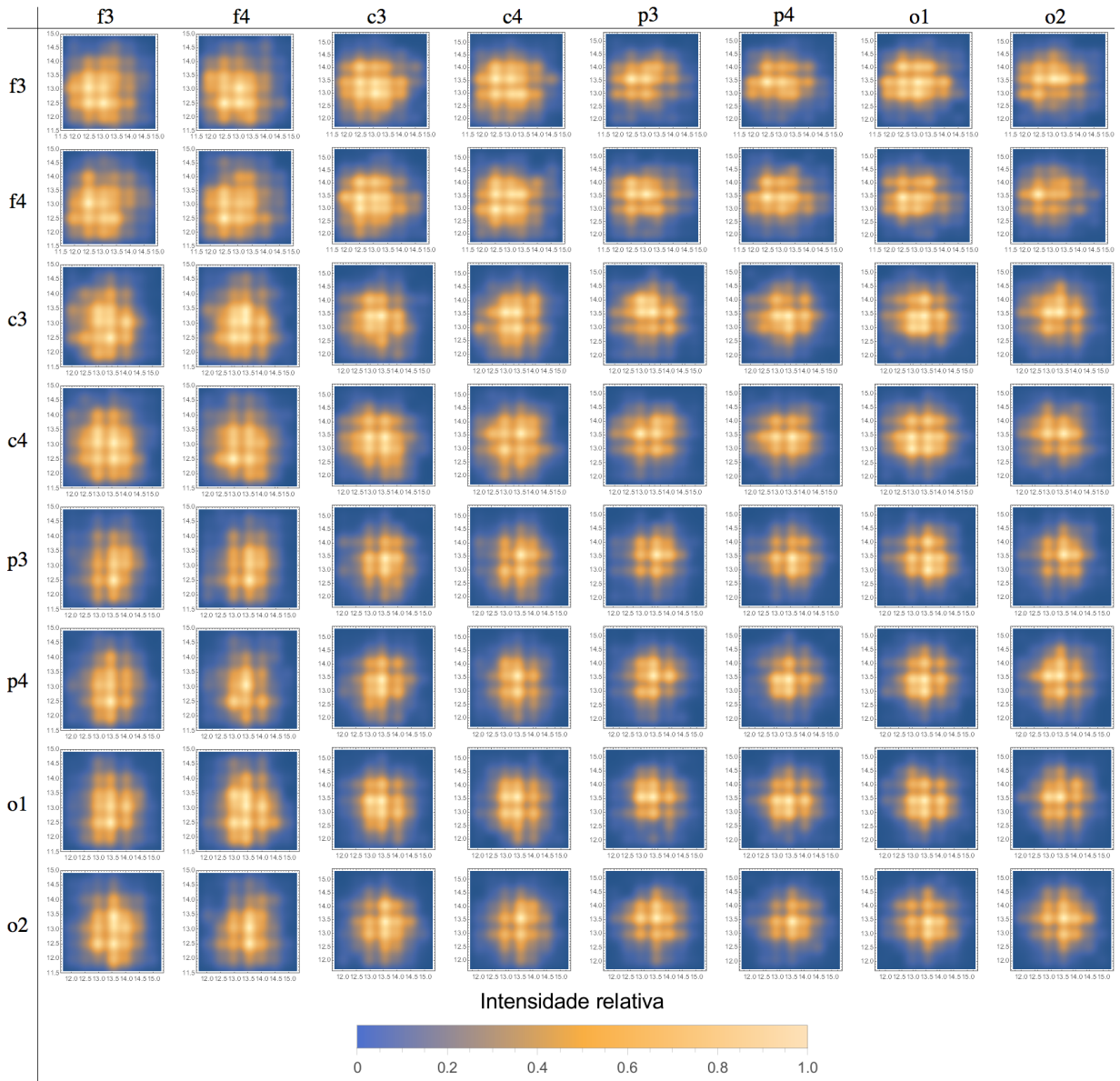
Legenda: A correlação entre canais é reduzida conforme o aumento da distância. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 34: Diagramas de dispersão dos *chirps* entre os diferentes canais analisados para indivíduos saudáveis.



Legenda: A correlação entre canais é reduzida conforme o aumento da distância. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 35: Diagramas de dispersão das frequências dos canais analisados com o caso aleatório.



Legenda: Não há correlações em nenhum dos diagramas, uma vez que as frequências de cada canal estão sendo associadas ao caso aleatório. O propósito desta figura é o de evidenciar as correlações presentes nos diagramas das Figuras 32, 33 e 34. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

Os diagramas das Figuras 32, 33, 34 e 35 formam duas matrizes triangulares, simétricas com relação à diagonal. Esta apresenta os diagramas de dispersão do mesmo canal, e foi incluída por representar o grau máximo de correlação, sendo útil nas comparações com os diagramas adjacentes.

Pela Figura 32 observamos que os diagramas de dispersão de frequências entre canais é maior, e portanto menos dispersa nas adjacências dos canais parietais. Conforme o sinal propaga, afastando-se dos canais parietais, ele tende a ficar gradativamente mais disperso, porém ainda longe de perder a correlação, o que aconteceria caso a correlação ficasse semelhante à do caso aleatório (apresentado nos gráficos da Figura 35). O fato de a frequência ser menos dispersa nos canais parietais reforça a hipótese de que os fusos tenham origem no tálamo, devido ao tálamo posterior ter mais conexão com a área parietal. Também corrobora com os dados de *chirp* da Tabela 1 e Figura 23, pois se há menor alteração de frequências, e portanto menor dispersão, o *chirp* será próximo a zero, e isto é visto em ambos os casos. Outro resultado relevante é o de que as frequências se apresentam mais dispersas nos canais frontais, ou seja, apresentam alteração da frequência do fuso conforme este se propaga, o que leva a deduzir a presença de *chirp* nestes canais. De fato, isto também pode ser confirmado pelos dados da Tabela 1 e Figura 23.

Este fenômeno de correlações menos dispersas próximos aos canais parietais, e que se tornam mais dispersas, conforme se propagam para os canais frontais, ocorre de maneira semelhante para os parâmetros de duração e *chirp*. Conforme dito anteriormente, isto corrobora com a origem talâmica dos fusos avaliados, e confere a eles um caráter global, devido à propagação.

#### 4.1.3.2 Correlação entre parâmetros globais

Foram medidas também as correlações entre os parâmetros frequência, duração, *chirp*,  $T$ ,  $A$ ,  $m$  (estes três últimos relativos à sincronia) e velocidade, aplicando-se a correlação de Pearson. Os coeficientes angulares obtidos podem ser vistos na Tabela 3. Os resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ).

Através dos dados presentes na Tabela 3, observamos que alguns parâmetros tendem a se correlacionar mais com os demais, como a duração (apresentou correlação significativa com todos os outros parâmetros, exceto frequência); e outros que tendem a se correlacionar pouco, como a velocidade (apresentou correlação apenas com  $A$  e duração). As correlações mais importantes encontradas foram: frequência  $\times$  *chirp* e duração  $\times$   $m$ .

Outro fato que merece destaque é o da falta de correlações entre parâmetros, pois isto informa que estes parâmetros são independentes entre si. Através da Tabela 3, podemos afirmar que não há correlação relevante entre o *chirp* e a intensidade da sincronização ( $A$ ).

Tabela 3: Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros frequência (freq.), *chirp*, velocidade (veloc.), *T*, *A*, *m* e duração em indivíduos saudáveis. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ).

	Freq.	<i>Chirp</i>	Veloc.	<i>T</i>	<i>A</i>	<i>m</i>	Duração
Freq.	<b>1,00</b>	<b>0,44</b>	0,07	<b>-0,06</b>	0,08	0,04	-0,03
<i>Chirp</i>	<b>0,44</b>	<b>1,00</b>	0,01	0,07	0,00	<b>0,11</b>	<b>0,14</b>
Veloc.	0,07	0,01	<b>1,00</b>	-0,05	<b>0,11</b>	-0,02	<b>-0,21</b>
<i>T</i>	<b>-0,06</b>	0,07	-0,05	<b>1,00</b>	<b>0,17</b>	0,04	<b>0,33</b>
<i>A</i>	0,08	0,00	<b>0,11</b>	<b>0,17</b>	<b>1,00</b>	<b>0,14</b>	<b>0,16</b>
<i>m</i>	0,04	<b>0,11</b>	-0,02	0,04	<b>0,14</b>	<b>1,00</b>	<b>0,49</b>
Duração	-0,03	<b>0,14</b>	<b>-0,21</b>	<b>0,33</b>	<b>0,16</b>	<b>0,49</b>	<b>1,00</b>

## 4.2 Fusos do sono em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono

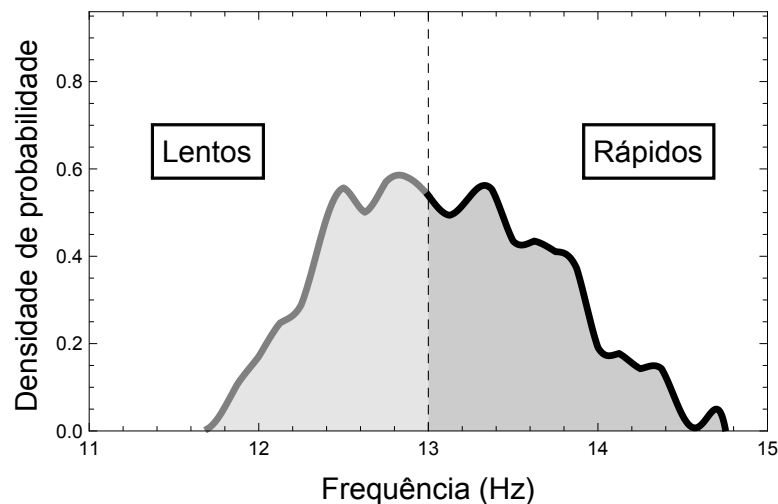
Os resultados dos parâmetros avaliados para fusos do sono de indivíduos com AOS são mostrados na Tabela 4, onde são apresentados a normalidade, média, mediana, desvio padrão, e IQ dos parâmetros  $A$ ,  $m$ ,  $T$ , velocidade, frequência, duração, e *chirp*.

Tabela 4: Resultados para normalidade, média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) para os parâmetros globais do fuso do sono  $A$ ,  $m$ ,  $T$ , velocidade, frequência, duração, e *chirp* para os fusos lentos e rápidos de indivíduos com AOS

	Normalidade	Média	Mediana	D.P.	IQ
$T$ (s)	0,00	0,20	0,09	0,33	0,07
$A$	0,00	0,95	0,97	0,06	0,02
$m$ (s)	0,00	0,82	0,77	0,26	0,16
Duração (s)	0,00	0,62	0,60	0,15	0,09
Velocidade (m/s)	0,00	0,14	0,10	0,15	0,07
Frequência (Hz)	0,00	13,24	13,19	0,62	0,47
<i>Chirp</i> - fusos lentos (Hz/s)	0,55	-0,50	-0,50	0,52	0,36
<i>Chirp</i> - fusos rápidos (Hz/s)	0,02	-0,15	-0,17	0,52	0,36

A Figura 36 exibe as frequências médias dos fusos do sono para indivíduos com AOS, dos fusos lentos e rápidos.

Figura 36: Distribuição das frequências médias dos fusos do sono para indivíduos com AOS.



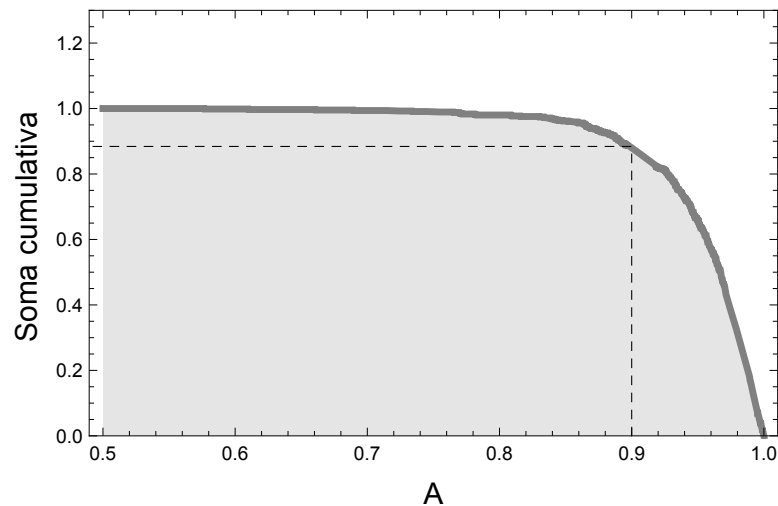
Legenda: Os fusos com frequências  $\leq 13$ Hz são considerados lentos; e com frequências  $> 13$ Hz, rápidos. Fonte: Produzido pelo autor

A distribuição de frequências dos fusos dos indivíduos com AOS foi multimodal, mas ainda conserva o vale na região próxima à 13Hz, como no caso dos indivíduos saudáveis (Figura 24). A frequência mediana foi a mesma dos fusos de indivíduos

saudáveis, 13,31Hz, porém com um IQ maior (0,47Hz), ressaltando que a distribuição está mais dispersa nos fusos de indivíduos com AOS.

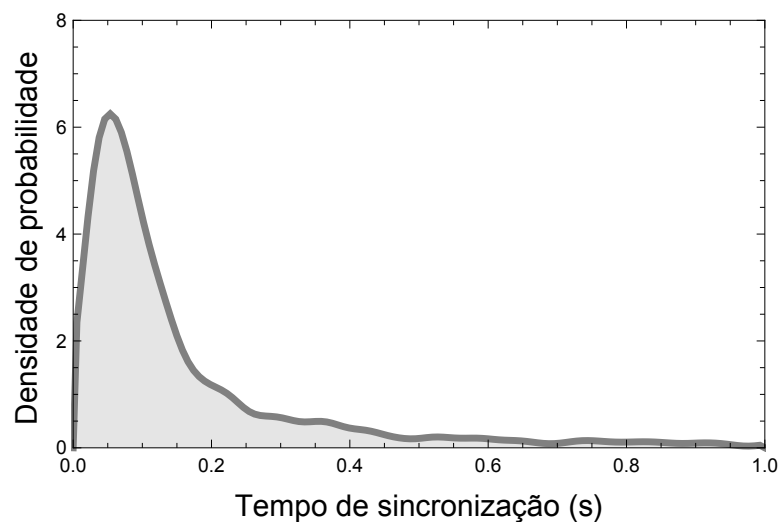
As Figuras 37 e 38 mostram as distribuições para os parâmetros  $A$  e  $T$ , que representam o grau máximo de sincronia e o tempo de sincronização do KOP.

Figura 37: Distribuição para o parâmetro  $A$  dos fusos do sono em indivíduos com AOSs.



Legenda: O gráfico mostra a soma cumulativa dos valores do parâmetro  $A$  (grau máximo de sincronia). Fonte: Produzido pelo autor

Figura 38: Distribuição tempo de sincronização dos fusos do sono (parâmetro  $T$ ) em indivíduos com AOS.



Legenda: Nota-se que a maioria dos fusos tende a sincronizar por volta de 0,09s. Fonte: Produzido pelo autor

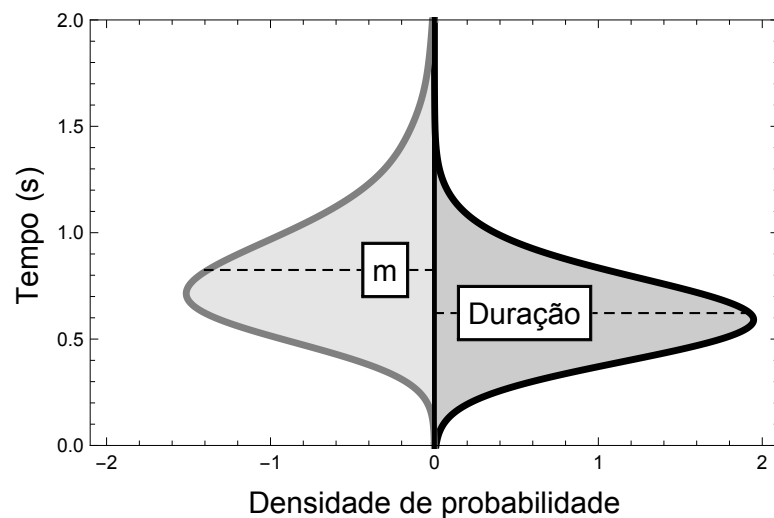
Pelas Figuras 37 e 38, notamos que as distribuições dos parâmetros  $A$  e  $T$  assemelham-se às dos indivíduos saudáveis. Isto pode ser verificado ao se comparar os valores medianos destes parâmetros, cujos valores são de 0,97 (0,02 IQ) para  $A$  e 0,09 (0,07



IQ) para  $T$ . Também é notável que a maioria dos fusos globais de indivíduos com AOS sincronizam entre a primeira e a segunda oscilação, assim como no caso dos indivíduos saudáveis. Oitenta e seis por cento dos fusos de indivíduos sincronizam mais do que 90%, valor também semelhante ao dos indivíduos saudáveis.

A Figura 39 mostra a distribuição das durações médias dos fusos e da duração de sua sincronia (parâmetro  $m$ ), em indivíduos com AOS.

Figura 39: Distribuição das durações médias dos fusos do sono e de  $m$ , para indivíduos com AOS.



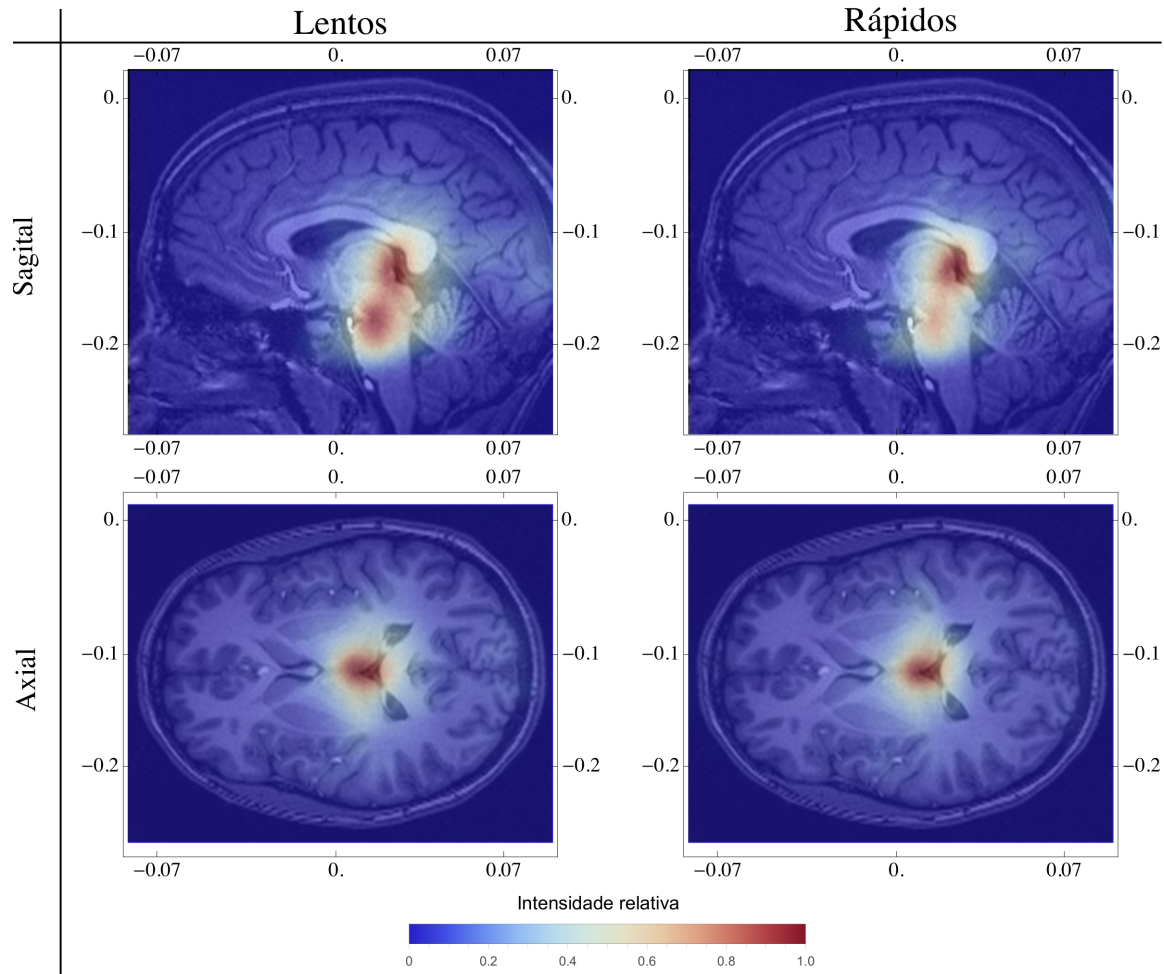
Legenda: À esquerda, a distribuição do parâmetro  $m$  (duração da sincronização); e à direita, a distribuição das durações dos fusos do sono. Fonte: Produzido pelo autor

As durações dos fusos do sono em indivíduos com AOS são um pouco menores do que em indivíduos normais (medianas de 0,60 e 0,64, respectivamente), mas esta diferença não chega a ser significativa. Porém, o parâmetro  $m$  dos fusos para indivíduos com AOS é muito menor quando comparada aos indivíduos saudáveis (medianas de 0,77 e 1,17, respectivamente). Desta maneira, temos uma evidência da interferência da AOS na sincronização dos fusos do sono. A AOS causa lesões neurais significantes devido à oxigenação deficiente, podendo causar deficiência na memória e aprendizagem (LIM; VEASEY, 2010; LAL; STRANGE; BACHMAN, 2012; GAGNON et al., 2014). Também é conhecido que a atividade sincronizada dos fusos tem participação na codificação da memória e aprendizagem durante o sono NREM (DIEKELMANN; BORN, 2010). Portanto, podemos concluir que a sincronização dos fusos é afetada durante a AOS, e este fato reforça os resultados obtidos da diferença de  $m$  entre os grupos AOS e saudáveis, explicando assim o porquê de  $m$  ser menor no grupos AOS.

A Figura 40 apresenta as posições calculadas para os fusos lentos ( $f \leq 13\text{Hz}$ ) e rápidos ( $f > 13\text{Hz}$ ) de indivíduos com AOS.

Como pode ser visto na Figura 40, os fusos apresentam sua origem talâmica,

Figura 40: Posição de origem calculada à partir dos fusos lentos e rápidos encontrados, nos cortes sagital e transversal em indivíduos com AOS.



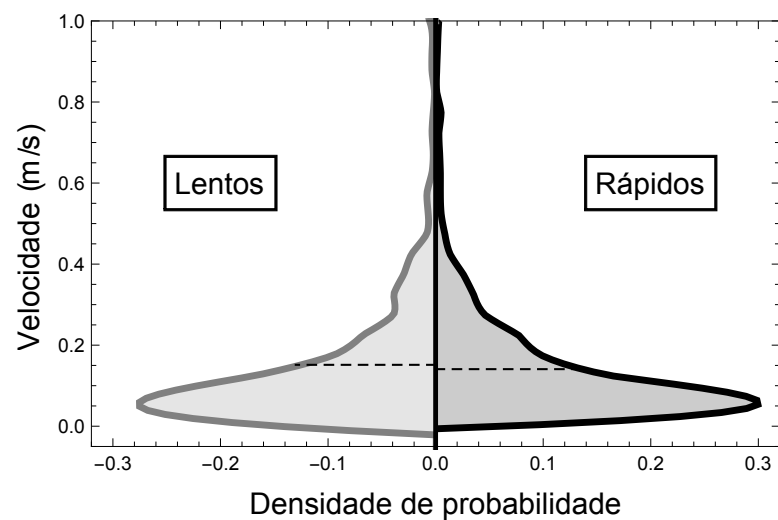
Legenda: As imagens de ressonância magnética foram obtidas no banco de dado BIRN (FOX et al., 2005). Pode-se observar dois pontos de origem, sendo um deles talâmico. A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

assim como encontrado em indivíduos saudáveis. Entretanto, existe um segundo ponto observado em uma região mais anterior e caudal, sendo mais evidente para os fusos lentos. A falta de oxigenação causada pela AOS causa lesões cerebrais (LIM; VEASEY, 2010), comprometendo desta forma seu funcionamento regular. O surgimento de um segundo ponto focal sugere que algumas áreas cerebrais podem ter sido lesadas em função da AOS, necessitando de uma compensação provinda de outras áreas, devido a mecanismos de plasticidade cerebral (ADAMS et al., 2001; ALCHANATIS et al., 2008).

A distribuição de velocidades de propagação está exibida na Figura 41.

As velocidades dos fusos de indivíduos com AOS são ligeiramente menores do que as de indivíduos saudáveis (medianas de 0,10 e 0,12, respectivamente), entretanto esta diferença não apresentou-se significativa. O perfil das distribuições de velocidades

Figura 41: Histograma das velocidades médias para os fusos avaliados em indivíduos com AOS



Legenda: Perfil das velocidades de propagação dos fusos do sono em paciente com AOS, obtido utilizando o método da propagação pelo envelope. Fonte: Produzido pelo autor

também é semelhante em ambos os casos.

As correlações entre parâmetros dos indivíduos com AOS também foi avaliada, e pode ser vista na Tabela 5, que mostra os valores de coeficientes angulares de Pearson entre os parâmetros analisados. Os resultados com correlação significativa ( $p < 0,05$ ) foram marcados em negrito.

Tabela 5: Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros frequência (freq.), *chirp*, velocidade (veloc.), *T*, *A*, *m* e duração em indivíduos com AOS. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ).

	Freq.	<i>Chirp</i>	Veloc	<i>T</i>	<i>A</i>	<i>m</i>	Duração
Freq.	<b>1,00</b>	<b>0,39</b>	-0,03	-0,01	<b>0,17</b>	<b>0,11</b>	<b>0,09</b>
<i>Chirp</i>	<b>0,39</b>	<b>1,00</b>	-0,02	<b>-0,02</b>	-0,01	<b>0,05</b>	0,03
Veloc.	-0,03	-0,02	<b>1,00</b>	<b>-0,06</b>	<b>0,08</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,22</b>
<i>T</i>	-0,01	<b>-0,02</b>	<b>-0,06</b>	<b>1,00</b>	<b>0,08</b>	0,14	<b>0,26</b>
<i>A</i>	<b>0,17</b>	-0,01	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>	<b>1,00</b>	<b>0,17</b>	<b>0,12</b>
<i>m</i>	<b>0,11</b>	<b>0,05</b>	<b>-0,07</b>	0,14	<b>0,17</b>	<b>1,00</b>	<b>0,56</b>
Duração	<b>0,09</b>	0,03	<b>-0,22</b>	<b>0,26</b>	<b>0,12</b>	<b>0,56</b>	<b>1,00</b>

Podemos ver na Tabela 5 que há mais correlações significantes do que nos caso dos indivíduos saudáveis, porém a maioria destas correlações possuem valores fracos e não se apresentam relevantes. As correlações que se apresentam relevantes, assim como no caso dos indivíduos saudáveis são: frequência  $\times$  *chirp* e duração  $\times$  *m*. Também, podemos ressaltar que não há correlação relevante entre o *chirp* e a intensidade da sincronização (*A*).

A análise dos exames de indivíduos com AOS abriu uma possibilidade de aplicação clínica do método desenvolvido neste estudo, através da comparação dos grupo de indivíduos saudáveis e o grupo com AOS. Desta maneira, podemos utilizar o método avaliar outras patologias, como a insônia, por exemplo.

### 4.3 Análise dos Complexos K

Os potenciais complexos K (pCK), neste estudo, foram analisados como um teste independente da metodologia, para avaliar a sua robustez. Uma seleção acurada dos complexos K é necessária para estudos avançados, o que contempla a comparação do método de detecção de grafoelementos utilizado (MP) com outros disponíveis, incluindo o padrão ouro (análise visual por especialistas). Entretanto, os dados obtidos já permitem realizar uma caracterização inicial destas ondas.

No processo de avaliação dos pCKs, foram utilizados os mesmos oito exames de indivíduos saudáveis da análise dos fusos o sono, porém utilizando apenas 6 canais de EEG (f3, f4, c3, c4, p3, p4) ao invés de 8. O número de pCK encontrados pelo MP em cada exame foi, aproximadamente, 340 ( $\pm 210$ ) elementos por canal. Destes, foram selecionados 100 pCKs. Em dois dos exames, só foram selecionados 66 e 75 pCKs. Os pCKs foram classificados de acordo com o estágio do sono, sendo que 295 (39.8%) elementos foram encontrados em N2, e 446 (60.2%) no estágio N3.

Para os pCK, foram avaliados os parâmetro de amplitude, duração, frequência, velocidade, KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz. A Tabela 6 apresenta os valores de média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil.

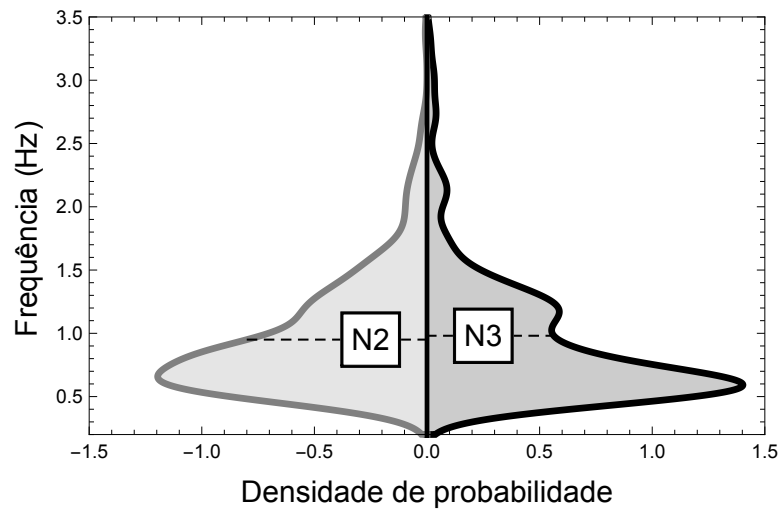
Tabela 6: Resultados para média, mediana, desvio padrão (D.P.), e interquartil (IQ) dos parâmetros amplitude, duração, frequência, velocidade, KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz, para complexos K de indivíduos saudáveis

	Média	Mediana	D.P.	IQ
Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	124,97	121,08	29,26	16,90
Duração (s)	1,68	1,69	0,52	0,42
Frequência (Hz)	0,97	0,81	0,48	0,28
Velocidade (m/s)	0,05	0,03	0,06	0,02
KOP médio 0,5-1Hz	0,80	0,86	0,19	0,12
KOP médio 1-4Hz	0,79	0,81	0,11	0,07

A distribuição de frequências dos potenciais complexos K é mostrada na Figura 42. Estas distribuições estão separadas pelos estágios do sono N2 e N3.

O perfil de frequências da Figura 42 exibe duas distribuições assimétricas positivas semelhantes, com valores médios e valores de pico semelhantes entre si. A aplicação do teste de Mann-Whitney para estas distribuições indicou não haver diferença significativa entre elas  $p > 0,01$ . Ao observarmos estas distribuições, são notados dois picos de frequências: um próximo a 0,6Hz e outro a 1,2Hz. Estes picos são próximos aos relatados na literatura, que apresentam valores de 0,5 a 0,7Hz para o pico mais lento e picos mais

Figura 42: Distribuição das frequências médias dos potenciais complexos K para indivíduos saudáveis.

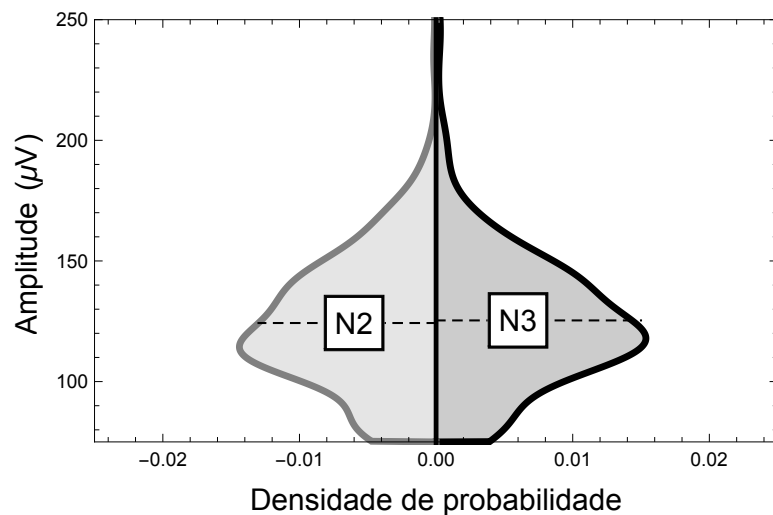


Legenda: As frequências foram separadas nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

rápidos dentro da região de ondas delta (1 a 4Hz) (AMZICA; STERIADE, 2002; AMZICA; STERIADE, 1997).

As Figuras 43 e 44 apresentam as distribuições de, respectivamente, Amplitudes e durações dos pCKs, ambos separados pelas fases N2 e N3.

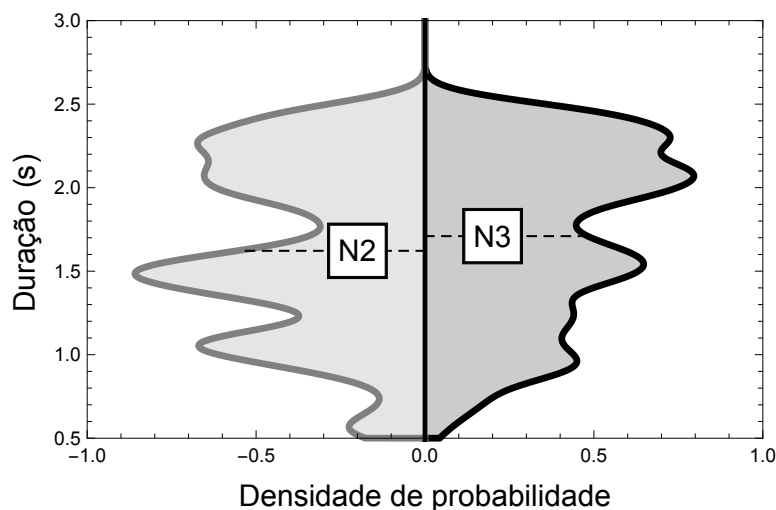
Figura 43: Distribuição das amplitudes dos potenciais complexos K em indivíduos saudáveis.



Legenda: As amplitudes foram separadas nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

As amplitudes mostradas na Figura 43 apresentam-se semelhantes nos estágios N2 e N3. Isto é confirmado pelo teste de Mann-Whitney, que indica não haver diferença significativa entre estas distribuições ( $p > 0,01$ ). Na amostra utilizada, foram considerados

Figura 44: Distribuição das durações dos potenciais complexos K em indivíduos saudáveis.



Legenda: As durações foram separadas nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

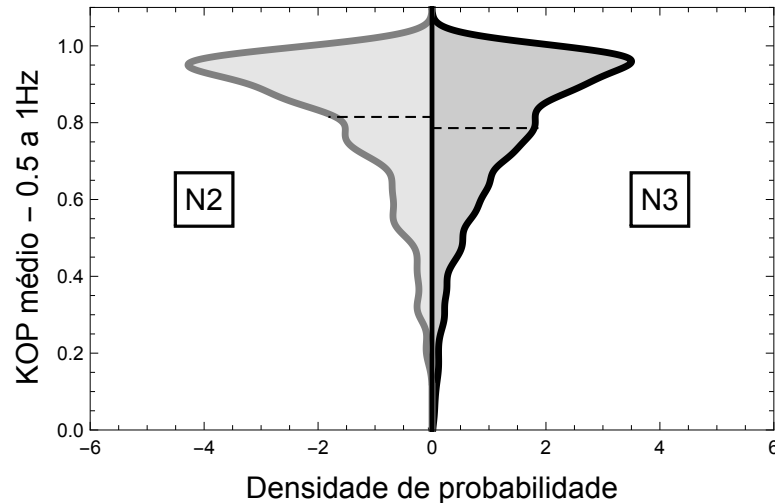
apenas os 100 pCKs de maior amplitude de cada exame. Por esta razão, as distribuição observadas na Figura 43 apresentam um perfil assimétrico positivo. Se todos os pCK encontrados fossem utilizados para a análise, estas distribuições teriam o perfil de uma exponencial decrescente, com o máximo em  $75\mu V$ . Embora a seleção da amostra modifique o perfil das amplitudes, ela gera um efeito desejado para analisar as outras características detectadas, pois permite igualdade na contribuição de pCKs dos exames avaliados, evitando assim que exames com mais elementos detectados mascarem os resultados dos exames com menos elementos. Outrossim, as amplitudes dos complexos K frequentemente excedem  $100\mu V$ , não ultrapassando  $400\mu V$ ; em contrapartida com outros potenciais detectados no EEG, que dificilmente ultrapassam  $15\mu V$  (BASTIEN; LADOUCEUR; CAMPBELL, 2000; HALÁSZ, 2005). Os resultados apresentados para os pCKs estão em concordância com este fato, uma vez que a mediana das amplitudes encontrada é de  $121,08\mu V$ , e não ultrapassam os  $250\mu V$ .

O perfil das distribuições exibido na Figura 44 apresenta-se multimodal, com picos distribuídos principalmente em, aproximadamente, 1,0, 1,5 e 2,2s, em ambos estágios N2 e N3. Nenhum dos picos aparenta ser dominante sobre o outro. A diferença entre distribuições de N2 e N3 não apresentaram diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney ( $p > 0,01$ ). Conforme descrito pela literatura, (AMZICA; STERIADE, 2002; AMZICA; STERIADE, 1997), a frequência de um complexo K está entre 0,5 a 0,7Hz para sua componente mais lenta. Considerando a duração como o inverso da frequência, faz sentido que sua duração esteja entre 1,43s e 2s. Assim, a mediana obtida para as durações dos pCKs, de 1,69s (0,42s IQ), está dentro do intervalos esperado.

As Figuras 45 e 46 mostram as distribuições de KOP médios em duas faixas de

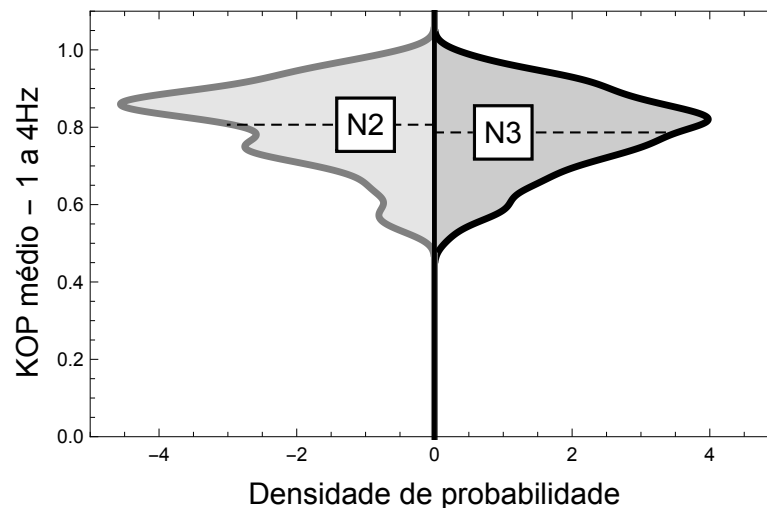
frequências: de 0,5 a 1Hz (faixa de ondas lentas) e de 1 a 4 Hz (faixa de ondas delta).

Figura 45: Distribuição dos KOPs médios dos potenciais complexos K, avaliados na faixa de frequências de 0,5 a 1Hz, para indivíduos saudáveis.



Legenda: Os KOPs foram separados nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

Figura 46: Distribuição dos KOPs médios dos potenciais complexos K, avaliados na faixa de frequências de 1 a 4Hz, para indivíduos saudáveis.



Legenda: Os KOPs foram separados nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

Diferente dos fusos do sono, que possuíam a curva do KOP com um platô característico (Fig 25 C), os pCKs não apresentaram um padrão na curva do KOP. Por este motivo, a sincronia foi obtida através do valor do KOP médio durante o intervalo de ocorrência do pCK. Não houve diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney entre os estágios N2 e N3 nas duas distribuições de KOP médio (em ambos os casos,  $p > 0,01$ ). A sincronização em complexos K no sono NREM é tema

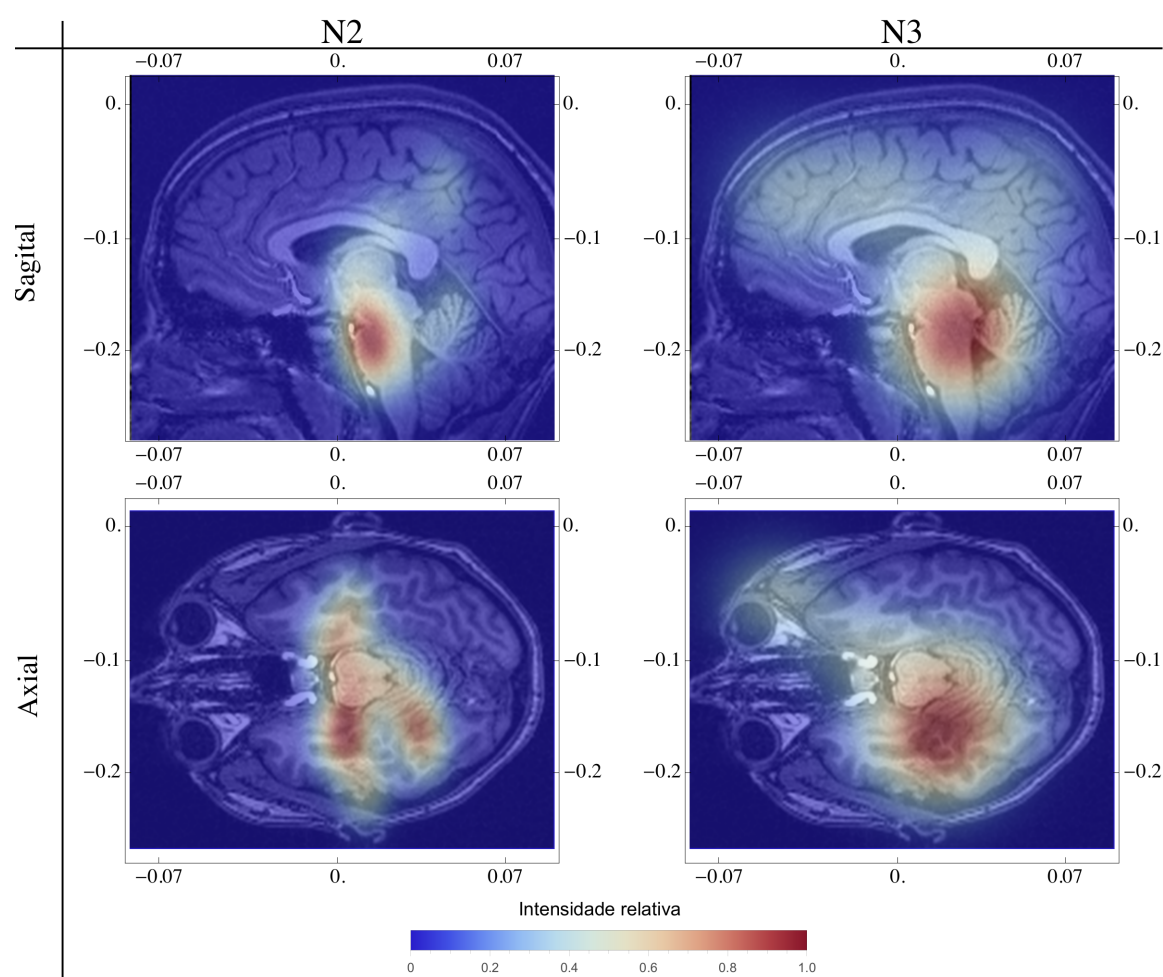


de debate, pois alguns estudos consideram o grafoelemento como síncrono (GENNARO; FERRARA; BERTINI, 2000; AMZICA; STERIADE, 2002), outros encontram evidências sobre sua sincronização parcial pelo escalpo (ou *quasi-synchronous*) (COLRAIN, 2005; HALÁSZ, 2005; MAK-MCCULLY et al., 2014), e há até mesmo estudos com evidências que o complexo K sincroniza e dessincroniza em determinadas fases da oscilação (ŻYGIEREWICZ et al., 2009). Pelas distribuições vistas nas Figuras 45 e 46, observamos que os pCKs apresentam, em sua maior parte, um alto grau de sincronização (mediana dos KOPs médios acima 0,8, como pode ser visto na Tabela 6). Porém, existe uma tendência de dessincronização em alguns dos elementos detectados. Desta forma, podemos considerar o efeito de uma sincronização dos pCKs, com uma parcial dessincronização. Estudos mais avançados são necessários para confirmar esta evidência. Na Figura 46, há um fato que merece destaque: os KOPs médios estão distribuídos no intervalos de 0,5 a 1. Isto ocorre devido ao critério de seleção efetuado na metodologia, onde houve a seleção dos pCKs com KOPs médios acima de 0,5. Se este filtro não fosse aplicado, a distribuição dos KOPs médios da Figura 46 seria semelhante à da Figura 45, exceto pelo fato que a os KOPs médios da faixa de 0,5 a 1Hz possuem maiores valores de sincronia. Este filtro, entretanto, se faz necessário para localização dos pCKs mais amplos (globais), permitindo uma melhor resolução para encontrar sua velocidade e posição de origem.

A Figura 47 mostra as posições das origens calculadas para os complexos K localizados nas fases N2 e N3, nas vistas sagital e transversal, de uma imagem de ressonância magnética para uma cabeça normal.

Podemos notar, observando a Figura 47, que as posições encontradas dos pCKs concentram-se nas regiões temporais do cérebro e regiões inter-hemisféricas, com alguns pontos no córtex parietal em N2; e nas regiões temporais e inter-hemisféricas, com pontos nas regiões parietais e frontal direita em N3. As regiões encontradas são próximas às de (WENNBERG; CHEYNE, 2013), que estudou a localização das fontes de complexos K por diferentes modelos (localização de fonte por *softwares* fechados, por condução de volume e por mapeamento de dipolo), usando sinais de EEG e MEG. Embora as regiões encontradas por (WENNBERG; CHEYNE, 2013) possuam alta reprodutibilidade por diferentes técnicas, os autores não as consideraram fisiologicamente válidas, pois eram diferentes das regiões encontradas onde os complexos K possuem maiores amplitudes, encontradas em um estudo intracortical prévio (WENNBERG, 2010). Uma hipótese para explicar esta diferença é o baixo número de oscilações oriundas dos CKs / pCKs. Os fusos do sono possuem várias oscilações moduladas por um envelope, o que permite uma melhor resolução temporal ao calcular sua posição de origem. Em contrapartida, os complexos K e pCKs são calculados basicamente à partir de uma oscilação, não tendo, desta maneira, uma resolução temporal adequada para a localização precisa de sua origem. De qualquer forma, a origem dos complexos K ainda possui pontos que não estão completamente elucidados, e merece ser alvo de estudos mais aprofundados.

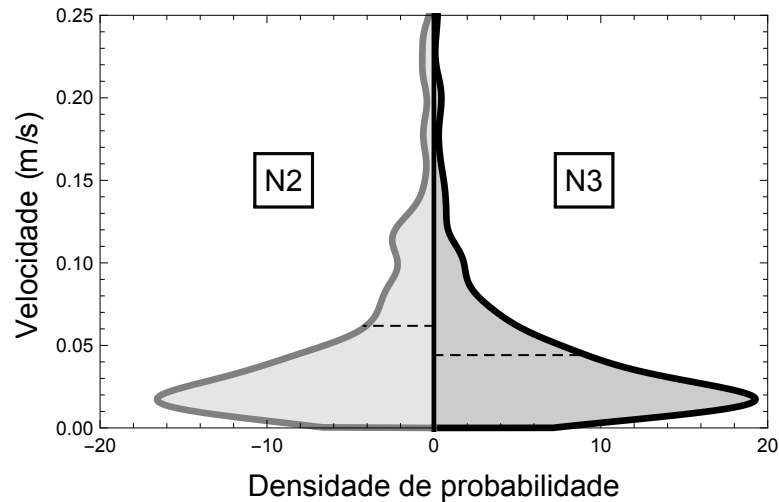
Figura 47: Posição de origem calculada à partir dos potenciais complexos K encontrados nas fases N2 e N3, nos cortes sagital e transversal em indivíduos saudáveis.



Legenda: As imagens de ressonância magnética foram obtidas no banco de dado BIRN (FOX et al., 2005). A intensidade relativa está representada através da barra de gradiente de cores exibida abaixo. Fonte: Produzido pelo autor

As distribuições das velocidades de propagação dos pCKs estão exibidas na Figura 48, divididas pelos estágios N2 e N3.

Figura 48: Histograma das velocidades médias obtidas para os pCKs avaliados em indivíduos saudáveis, utilizando o método da propagação pelo envelope.



Legenda: Os KOPs foram separados nos estágios N2 e N3 do sono NREM. As distribuições não apresentam diferenças significativas entre si. Fonte: Produzido pelo autor

Pela Figura 48, observamos que as distribuições das velocidades entre N2 e N3 possuem um perfil semelhante entre si, e não apresentaram diferença significativa pelo teste de Mann- Withney ( $p > 0,01$ ). Além disso, as velocidades dos pCKs são notavelmente menores do que as dos fusos do sono. Uma possível explicação para este fato encontra-se na frequência dos pCKs, pois é esperado que ondas com frequências menores também se propaguem com velocidades menores.

A Tabela 7 apresenta os coeficientes angulares entre amplitude, duração, frequência, velocidade, KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz para os pCKs avaliados. As correlações com significância acima de 0,05 pelo teste de Pearson foram marcadas em negrito.

Tabela 7: Coeficiente angular das correlações entre os parâmetros amplitude (amplit.), duração, frequência (freq.), velocidade (veloc.), KOP médio na faixa de 0,5 a 1 Hz e KOP médio na faixa de 1 a 4 Hz, para os potenciais complexos K de indivíduos saudáveis. Resultados em negrito indicam que houve uma correlação significativa ( $p < 0,05$ ).

	Amplit.	Duração	Freq.	Veloc.	KOP 0,5-1Hz	KOP 1-4Hz
Amplit.	<b>1,00</b>	<b>0,08</b>	<b>0,09</b>	0,02	-0,07	-0,10
Duração	<b>0,08</b>	<b>1,00</b>	-0,05	-0,08	-0,00	<b>-0,12</b>
Freq.	<b>0,09</b>	-0,05	<b>1,00</b>	<b>0,10</b>	<b>-0,10</b>	0,07
Veloc.	0,02	-0,08	<b>0,10</b>	<b>1,00</b>	0,02	0,07
KOP 0,5-1Hz	-0,07	-0,00	<b>-0,10</b>	0,02	<b>1,00</b>	-0,00
KOP 1-4Hz	-0,10	<b>-0,12</b>	0,07	0,07	-0,00	<b>1,00</b>

Embora haja algumas correlações significativas entre os pCKs avaliados, não é possível afirmar se elas são realmente relevantes, pois apresentarem valores baixos. A correlação amplitude  $\times$  duração teria uma boa importância no estudo dos pCKs, mas o baixo valor da correlação encontrada não permite uma afirmação precisa sobre sua significância. Já nas desconexões, KOP 0,5-1 e KOP 1-4 merecem destaque, pois mostram que existem independências entre estas faixas de frequências.

Através dos resultados apresentados nesta seção, é visto que os pCKs possuem perfis diferentes dos fusos do sono estudados na Seção 4.1. Os parâmetros analisados apresentam valores característicos para cada grafoelemento. As posições da origem de cada grafoelemento também situam-se em áreas distintas. O perfil de sincronia para os fusos e pCKs são diferentes, sendo que o primeiro apresenta um platô na curva do KOP, e o segundo não. Desta forma, foi possível avaliar a consistência do método desenvolvido, além de obter resultados iniciais para os pCKs, possibilitando uma abertura para futuros estudos de complexos K.

## 5 Conclusão e Perspectivas

O método desenvolvido propiciou uma análise exploratória dos dados e está bem definido, tendo sido aplicado com sucesso nos dados analisados. Sua aplicação em indivíduos saudáveis permitiu uma análise completa de fusos do sono globais, possibilitando a análise tanto local quanto global do grafoelemento. Também foi possível obter dados iniciais de fusos do sono para indivíduos com apneia obstrutiva do sono, e de potenciais complexos K em indivíduos saudáveis. Os resultados para estes dois últimos conjuntos de dados mostraram-se promissores para futuros trabalhos sobre grafoelementos, e merecem ser alvos de estudos mais detalhados.

O método de *Matching Pursuit* mostrou-se eficiente para detecção dos fusos do sono, tanto em indivíduos saudáveis quanto com AOS, e forneceu a localização de átomos com as características destes elementos, sendo esta uma das etapas iniciais do método desenvolvido. Para os potenciais complexos K, o MP ainda necessita passar por um processo de validação, para que os átomos encontrados possam ser considerados complexos K. Entretanto, o MP já forneceu uma etapa inicial para a análise dos pCKs, e deve ser considerado em futuros estudos deste grafoelemento.

Os fusos de indivíduos saudáveis apresentaram características de frequência e duração compatíveis com a literatura. A velocidade de propagação apresentou um valor de 0,12m/s, mais baixo do que esperado. Entretanto, o modelo utilizado para calculá-la contempla o fuso se propagando de uma maneira global e isotrópica, e não simplesmente em linha reta. O modelo de propagação isotrópica também forneceu o local de origem dos fusos, localizado no tálamo, estando, desta maneira, em concordância com a literatura.

O efeito *chirp* não apresentou nenhuma relação com o ritmo de sincronização, e apareceu significativamente apenas nos fusos lentos. Isso reforça o argumento de que o *chirp* é uma característica notável dos fusos lentos e deve possuir uma origem mais profunda no tálamo.

Os dados sobre sincronização encontrados mostram que os fusos aparentam sincronizar de forma relativamente rápida (0,11s). Isso parece razoável uma vez que, para detectar o sinal na superfície do escalpo, uma população muito grande de neurônios deve estar em sincronização. Assim, pode-se imaginar que fusos são iniciados alguns momentos antes, e apresentam uma duração efetiva maior do que a duração medida. Quando o fuso é capturado no canal EEG, a sincronização entre os canais já está em processo de consolidação.

Os parâmetros analisados dos fusos de indivíduos com AOS apresentaram-se semelhantes aos dos indivíduos saudáveis, exceto pela duração da sincronização ( $m$ ), que

apresentou um valor mais baixo no indivíduos com AOS (0,77s contra 1,17 nos saudáveis); e a posição de origem dos fusos, que apresentou dois focos no grupo AOS. Isto é um indicativo de que os indivíduos com AOS podem ter sofrido lesão de regiões do córtex decorrentes da falta de oxigenação, comprometendo mecanismos ligados à sincronização e, possivelmente, formação de memória. A análise dos dados de indivíduos com AOS também sugere uma aplicação clínica ao método.

Os potenciais complexos K não apresentaram diferenças significativas entre os o estágio N2 e N3 para nenhum dos parâmetros avaliados. Também apresentaram sincronização parcial nas faixas de frequências de 0,5 a 1Hz e 1 a 4Hz, estando em concordância com a esperada sincronização parcial dos complexos K. A velocidade mediana de propagação encontrada para os pCKs foi de 0,03 m/s, muito abaixo da encontrada para os fusos do sono. A causa deste baixo valor de velocidade pode estar relacionada à frequência do grafoelemento, pois é esperado que ondas com menores frequências se propaguem mais lentamente pelo escalpo. A posição de origem dos pCKs apresentou-se forte nas regiões temporais e inter-hemisféricas, coincidindo com outras encontradas na literatura, embora seus autores não a considerem fisiologicamente válida. Isto ocorre, novamente, devido à frequência dos pCKs e complexos K, que possuem baixa resolução temporal, pois são compostos basicamente por uma oscilação (um período).

Os resultados obtidos para os pCKs indicam boa robustez do método desenvolvido, pois apresentam resultados distintos dos resultados dos fusos.

O presente estudo forneceu uma caracterização de fusos do sono em pacientes saudáveis. Futuros estudos podem ser feitos, utilizando este método, com a finalidade de gerar um quadro de caracterização de diversos grafoelementos do sono.

Os dados obtidos possibilitaram escrita de um artigo científico e o início da elaboração de um segundo artigo, que podem ser vistos nos Apêndices A.2 e A.3.

## Referências

- ACEBRÓN, J. et al. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev. Mod. Phys.*, v. 77, n. 1, p. 137–185, abr. 2005. Citado na página 30.
- ADAMS, N. et al. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *American journal of respiratory and critical care medicine*, Am Thoracic Soc, v. 163, n. 7, p. 1626–1631, 2001. Citado na página 66.
- AES, A. E. S. Guidelines for polygraphic assessment of sleep-related disorders (polissomnography). *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 9, n. 1, p. 83 – 93, 1992. Citado na página 13.
- ALCHANATIS, M. et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and breathing*, Springer, v. 12, n. 1, p. 17–24, 2008. Citado na página 66.
- AMZICA, F.; STERIADE, M. The k-complex: its slow (< 1-hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 49, n. 4, p. 952–959, 1997. Citado 3 vezes nas páginas 21, 70 e 71.
- AMZICA, F.; STERIADE, M. The functional significance of k-complexes. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 6, n. 2, p. 139–149, 2002. Citado 7 vezes nas páginas 14, 20, 21, 22, 70, 71 e 73.
- ASSOCIATION, A. S. D. et al. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Revised Ed.* [S.l.]: ASDA. Rochester, MA, 1997. Citado na página 15.
- AXMACHER, N. et al. Memory formation by neuronal synchronization. *Brain research reviews*, Elsevier, v. 52, n. 1, p. 170–182, 2006. Citado na página 14.
- BARCARO, U. et al. A general automatic method for the analysis of {NREM} sleep microstructure. *Sleep Medicine*, v. 5, n. 6, p. 567 – 576, 2004. ISSN 1389-9457. Citado na página 19.
- BASTIEN, C. H.; LADOUCEUR, C.; CAMPBELL, K. B. EEG characteristics prior to and following the evoked k-complex. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, American Psychological Association (APA), v. 54, n. 4, p. 255–265, 2000. Citado na página 71.
- BERGER, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Springer-Verlag, v. 87, n. 1, p. 527–570, 1929. ISSN 0003-9373. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 16.
- BERRY, R. B. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 aasm manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*, v. 8, n. 5, p. 597–619, 2012. Citado na página 14.
- BRUNI, O. et al. The role of nrem sleep instability in child cognitive performance. *Sleep*, American Academy of Sleep Medicine, v. 35, n. 5, p. 649, 2012. Citado na página 13.

- CARVALHO, D. Z. et al. Loss of sleep spindle frequency deceleration in obstructive sleep apnea. *Clinical Neurophysiology*, v. 125, n. 2, p. 306 – 312, 2014. ISSN 1388-2457. Citado na página 26.
- CHOKROVERTY, S. et al. Sleep spindle density increases after continuous positive airway pressure titration in severe obstructive sleep apnea: a preliminary study. *Sleep medicine*, Elsevier, v. 16, n. 8, p. 1029, 2015. Citado na página 15.
- COLRAIN, I. M. The k-complex: a 7-decade history. *Sleep*, v. 28, n. 2, p. 255–273, 2005. Citado na página 73.
- COSTANZO, L. *Fisiologia*. [S.l.]: Elsevier, 2007. ISBN 9788535221466. Citado na página 20.
- COUGHLIN, S. R. et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*, Eur Soc Cardiology, v. 25, n. 9, p. 735–741, 2004. Citado na página 15.
- CURCIO, G.; FERRARA, M.; GENNARO, L. D. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 10, n. 5, p. 323–337, 2006. Citado na página 13.
- DEMENT, W.; KLEITMAN, N. Cyclic variations in {EEG} during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 9, n. 4, p. 673 – 690, 1957. ISSN 0013-4694. Citado na página 19.
- DIEKELMANN, S.; BORN, J. The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 2, p. 114–126, 2010. Citado na página 65.
- DURKA, P.; BLINOWSKA, K. Analysis of eeg transients by means of matching pursuit. *Annals of Biomedical Engineering*, Kluwer Academic Publishers, v. 23, n. 5, p. 608–611, 1995. ISSN 0090-6964. Citado na página 29.
- DURKA, P.; IRCHA, D.; BLINOWSKA, K. Stochastic time-frequency dictionaries for matching pursuit. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, v. 49, n. 3, p. 507–510, Mar 2001. ISSN 1053-587X. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 28.
- DURKA, P. J. From wavelets to adaptive approximations: time-frequency parametrization of eeg. *BioMedical Engineering OnLine*, BioMed Central Ltd, v. 2, n. 1, p. 1, 2003. Citado na página 15.
- DURKA, P. J. et al. High resolution parametric description of slow wave sleep. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 147, n. 1, p. 15 – 21, 2005. ISSN 0165-0270. Citado na página 13.
- DURKA, P. J. et al. Spindles in svarog: framework and software for parametrization of eeg transients. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. Citado na página 15.
- FERNANDES, R. M. O sono normal. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, v. 39, n. 2, p. 157–168, 2006. ISSN 2176-7262. Citado 3 vezes nas páginas 13, 14 e 15.



- FERRILLO, F.; BEELKE, M.; NOBILI, L. Sleep eeg synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 111, p. S65–S73, 2000. Citado na página 15.
- FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Acad Sciences, v. 102, n. 27, p. 9673–9678, 2005. Citado 4 vezes nas páginas 33, 54, 66 e 74.
- FRANK, M. G. The mystery of sleep function: Current perspectives and future directions. *Reviews in the Neurosciences*, Walter de Gruyter GmbH, v. 17, n. 4, jan 2006. Citado na página 13.
- GAGNON, K. et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathologie Biologie*, Elsevier, v. 62, n. 5, p. 233–240, 2014. Citado na página 65.
- GASTAUT, H. Etude polygraphique des manifestations episodiques, (hypniques et respiratoires), diurnes et nocturnes, du syndrome de pickwick. *Rev Neurol*, v. 112, p. 568–579, 1965. Citado na página 15.
- GENNARO, L. D.; FERRARA, M. Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*, Elsevier, v. 7, n. 5, p. 423–440, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 23.
- GENNARO, L. D.; FERRARA, M.; BERTINI, M. The spontaneous k-complex during stage 2 sleep: is it the ‘forerunner’ of delta waves? *Neuroscience Letters*, Elsevier BV, v. 291, n. 1, p. 41–43, sep 2000. Citado na página 73.
- GERHARDT, G. J. et al. Analysis of eeg sleep spindle parameters from apnea patients using massive computing and decision tree. *Scientia cum Industria*, v. 2, n. 1, p. 15–18, 2014. Citado na página 15.
- GU, H.-G. et al. White noise-induced spiral waves and multiple spatial coherence resonances in a neuronal network with type i excitability. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 392, n. 6, p. 1361 – 1374, 2013. ISSN 0378-4371. Citado na página 55.
- GUILLEMINAULT, C. et al. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Archives of internal medicine*, American Medical Association, v. 137, n. 3, p. 296–300, 1977. Citado na página 15.
- HALÁSZ, P. K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment. *Sleep Medicine Reviews*, Elsevier BV, v. 9, n. 5, p. 391–412, oct 2005. Citado 2 vezes nas páginas 71 e 73.
- HIMANEN, S.-L. et al. Spindle frequencies in sleep eeg show u-shape within first four nrem sleep episodes. *Journal of Sleep Research*, Blackwell Science Ltd., v. 11, n. 1, p. 35–42, 2002. ISSN 1365-2869. Citado na página 14.
- HIMANEN, S.-L. et al. Spindle frequency remains slow in sleep apnea patients throughout the night. *Sleep medicine*, Elsevier, v. 4, n. 4, p. 361–366, 2003. Citado na página 15.
- HOBSON, J. A.; PACE-SCHOTT, E. F. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 9, p. 679–693, 2002. Citado na página 13.

HOSSAIN, J. L.; SHAPIRO, C. M. The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep and Breathing*, Springer, v. 6, n. 2, p. 85–102, 2002. Citado na página 15.

IBER, C. et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1ed. ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, American Academy of Sleep Medicine, 1970. Citado na página 26.

IBER, C.; MEDICINE, A. A. of S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. [S.l.]: American Academy of Sleep Medicine, 2007. Citado na página 19.

JANKEL, W.; NIEDERMEYER, E. Sleep spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 2, n. 1, p. 1 – 35, 1985. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 14.

JOUVET, M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev*, Am Physiological Soc, v. 47, n. 2, p. 117–177, 1967. Citado na página 13.

JUNG, R.; KUHLO, W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res*, v. 18, p. 140–159, 1965. Citado na página 15.

KNOBLAUCH, V. et al. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*, v. 114, n. 12, p. 2258 – 2267, 2003. ISSN 1388-2457. Citado na página 13.

KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. [S.l.]: Saunders, 2000. ISBN 9780721642178. Citado na página 13.

KUBICKI, S.; HERRMANN, W. M. The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 13, n. 4, p. 285–294, 1996. ISSN 0736-0258. Citado na página 16.

LACHAUX, J.-P. et al. Measuring phase synchrony in brain signals. *Human brain mapping*, v. 8, n. 4, p. 194–208, 1999. Citado na página 23.

LAL, C.; STRANGE, C.; BACHMAN, D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*, American College of Chest Physicians, v. 141, n. 6, p. 1601–1610, 2012. Citado na página 65.

LIM, D. C.; VEASEY, S. C. Neural injury in sleep apnea. *Current neurology and neuroscience reports*, Springer, v. 10, n. 1, p. 47–52, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 65 e 66.

MAK-MCCULLY, R. A. et al. Synchronization of isolated downstates (k-complexes) may be caused by cortically-induced disruption of thalamic spindling. *PLoS Comput Biol*, Public Library of Science, v. 10, n. 9, p. e1003855, 2014. Citado na página 73.

MALLAT, S.; ZHANG, Z. Matching pursuits with time-frequency dictionaries. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, v. 41, n. 12, p. 3397–3415, Dec 1993. ISSN 1053-587X. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

- MCCORMICK, D. A.; BAL, T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 20, n. 1, p. 185–215, 1997. Citado 3 vezes nas páginas 15, 19 e 22.
- MEYER, Y.; RYAN, R. *Wavelets: Algorithms and Applications*. [S.l.]: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1993. (Miscellaneous Bks). ISBN 9780898713091. Citado na página 15.
- MOTAMEDI-FAKHR, S. et al. Signal processing techniques applied to human sleep eeg signals—a review. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 10, p. 21–33, 2014. Citado na página 15.
- MURIAS, M. et al. Resting state cortical connectivity reflected in eeg coherence in individuals with autism. *Biological psychiatry*, Elsevier, v. 62, n. 3, p. 270–273, 2007. Citado na página 15.
- NIEDERMEYER, E.; SILVA, F. da. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. (LWW Doody's all reviewed collection). ISBN 9780781751261. Citado 11 vezes nas páginas 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 52 e 54.
- NIR, Y. et al. Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, Elsevier, v. 70, n. 1, p. 153–169, 2011. Citado na página 41.
- NUNEZ, P. L. The brain wave equation: a model for the {EEG}. *Mathematical Biosciences*, v. 21, n. 3–4, p. 279 – 297, 1974. ISSN 0025-5564. Citado na página 54.
- NUNEZ, P. L. Neocortical dynamic theory should be as simple as possible, but not simpler. *Behavioral and Brain Sciences*, v. 23, p. 415–432, 6 2000. ISSN 1469-1825. Citado na página 54.
- O'REILLY, C.; NIELSEN, T. Automatic sleep spindle detection: benchmarking with fine temporal resolution using open science tools. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. Citado na página 15.
- PACE-SCHOTT, E. F.; HOBSON, J. A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 8, p. 591–605, 2002. Citado na página 13.
- PACK, A. I.; GURUBHAGAVATULA, I. Economic implications of the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Annals of internal medicine*, Am Coll Physicians, v. 130, n. 6, p. 533–534, 1999. Citado na página 15.
- RECHTSCHAFFEN, A. The functions of sleep: Methodological issues. In: JDRUCKER-COLIN, R. (Ed.). *The Functions of Sleep*. Oxford: Elsevier Science, 2012. cap. 1, p. 1–17. Citado na página 13.
- RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Government Printing Office, US Public Health Service, 1968. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 33.

- RECHTSCHAFFEN, A. et al. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. [S.l.]: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968. (Publication). Citado 3 vezes nas páginas 13, 14 e 19.
- SCHÖNWALD, S. *Caracterização de grafoelementos do sono por técnicas de decomposição espectral*. Tese (Doutorado) — UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2005. Citado na página 36.
- SCHÖNWALD, S. et al. Topography-specific spindle frequency changes in obstructive sleep apnea. *BMC Neuroscience*, v. 13, n. 1, p. 89, 2012. ISSN 1471-2202. Citado 5 vezes nas páginas 15, 20, 26, 42 e 52.
- SCHÖNWALD, S. V. et al. Quantifying chirp in sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 197, n. 1, p. 158–164, 2011. Citado na página 35.
- SCHÖNWALD, S. V. et al. Topography-specific spindle frequency changes in obstructive sleep apnea. *BMC neuroscience*, BioMed Central Ltd, v. 13, n. 1, p. 89, 2012. Citado na página 15.
- SCHÖNWALD, S. V. et al. Benchmarking matching pursuit to find sleep spindles. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 156, n. 1, p. 314–321, 2006. Citado na página 15.
- SCHÖNWALD, S. V. et al. Characteristics of human {EEG} sleep spindles assessed by gabor transform. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 327, n. 1–2, p. 180 – 184, 2003. ISSN 0378-4371. Proceedings of the {XIIIth} Conference on Nonequilibrium Statistical Mechanics and Nonlinear Physics. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 14.
- SHIMADA, T.; SHIINA, T.; SAITO, Y. Detection of characteristic waves of sleep eeg by neural network analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, IEEE*, v. 47, n. 3, p. 369–379, 2000. Citado na página 15.
- SINGER, W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, Elsevier, v. 24, n. 1, p. 49–65, 1999. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 15.
- STAM, C. et al. Eeg synchronization in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, Wiley Online Library, v. 108, n. 2, p. 90–96, 2003. Citado na página 15.
- STERIADE, M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends in Neurosciences*, v. 28, n. 6, p. 317 – 324, 2005. ISSN 0166-2236. INMED/TINS special issue: Multiple facets of {GABAergic} synapses. Citado na página 54.
- STERIADE, M.; AMZICA, F. Slow sleep oscillation, rhythmic k-complexes, and their paroxysmal developments. *Journal of sleep research*, Wiley Online Library, v. 7, n. S1, p. 30–35, 1998. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 21.
- STERIADE, M.; DESCHENES, M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Research Reviews*, Elsevier, v. 8, n. 1, p. 1–63, 1984. Citado na página 15.

- STROGATZ, S. H. From kuramoto to crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, v. 143, n. 1–4, p. 1 – 20, 2000. ISSN 0167-2789. Citado 3 vezes nas páginas 22, 23 e 30.
- SUBASI, A. Eeg signal classification using wavelet feature extraction and a mixture of expert model. *Expert Systems with Applications*, v. 32, n. 4, p. 1084 – 1093, 2007. ISSN 0957-4174. Citado na página 15.
- WALKER, M. P. The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 1156, n. 1, p. 168–197, 2009. Citado na página 13.
- WENNBERG, R. Intracranial cortical localization of the human k-complex. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 121, n. 8, p. 1176–1186, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 73.
- WENNBERG, R.; CHEYNE, D. On noninvasive source imaging of the human k-complex. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 124, n. 5, p. 941–955, 2013. Citado na página 73.
- WIEGAND, L.; ZWILLICH, C. W. Obstructive sleep apnea. *Disease-a-Month*, Elsevier, v. 40, n. 4, p. 202–252, 1994. Citado na página 15.
- WORSNOP, C. J. et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *American journal of respiratory and critical care medicine*, Am Thoracic Soc, v. 157, n. 1, p. 111–115, 1998. Citado na página 15.
- WU, X. et al. Development of spiral wave in a regular network of excitatory neurons due to stochastic poisoning of ion channels. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, v. 18, n. 12, p. 3350 – 3364, 2013. ISSN 1007-5704. Citado na página 55.
- ŻYGIEREWICZ, J. et al. Event-related desynchronization and synchronization in evoked k-complexes. *Acta Neurobiol Exp*, v. 69, p. 254–261, 2009. Citado na página 73.
- ŻYGIEREWICZ, J. et al. High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology*, v. 110, n. 12, p. 2136 – 2147, 1999. ISSN 1388-2457. Citado na página 14.

# A Apêndice

## A.1 Tabela demográfica

Características demográficas dos indivíduos saudáveis (n=8)

Caso	Idade	Sexo	IMC	ESS	Pittsburg h	TST	Effic. (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	R (%)	Arousals/ h	Global IAH	Mean NREM SaO2%	Minimal SpO2	dessat index	Percent time below 90
070502	41	feminino	39,73	2	12	225	49,13	17,33	42,67	13,33	10,67	10,93	2,9	96	87	1,867	0,41
070805	45	feminino	32,44	15	3	457	58,62	8,21	62,31	22,2	7,28	6,72	4,7	91	71	22,319	19
071125	38	feminino	26,62	10	2	370	77,21	34,19	49,86	6,89	9,05	28,86	2,8	96	91	0,000	0
071126	45	masculino	23,46	10	4	433	90,76	16,05	50,69	16,97	16,28	25,77	2,6	96	86	0,554	0,12
080109	43	masculino	28,71	6	3	456	95,62	10,19	26,62	40,09	23,11	13,54	1,2	95	92	0,000	0
080125	51	feminino	41,66	14	8	402	86,82	26,46	41,24	23,6	8,7	21,61	2,7	96	86	2,090	0,72
080610	44	masculino	34,22	14	8	282	86,39	11,33	52,21	25,31	11,15	14,65	0,85	95	89	0,213	0,03
080621	53	masculino	28,05	10	7	407	91,19	13,76	33,17	39,07	14	17,4	4	95	89	0,000	0,01

Características demográficas dos indivíduos com AOS (n=23)

Caso	Idade	Sexo	IMC	ESS	Pittsburg h	TST	Effic. (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	R (%)	Arousal/ h	Global IAH	Mean NREM SaO2%	Minimal SpO2	desat index	Percent time below 90
070405	58	feminino	32,34	11	5	402	83,89	22,64	31,97	33,71	11,69	17,61	21	95	66	8,955	3,07
070412	56	feminino	25,96	2	15	340	66,98	5,44	53,68	21,76	10,74	14,82	26,6	94	87	6,882	0,75
070428	61	feminino	24,00	17	5	423	85,06	16,3	44,08	32,12	7,5	22,51	16	93	80	13,901	4,91
071108	52	masculino	31,38	14	8	388	81,54	24,48	37,11	24,1	14,3	34,95	30,3	94	80	13,763	3,15
071130	53	masculino	26,09	1	6	350	85,4	14	43,14	26,29	16,57	27,94	12,3	95	81	5,486	1
071219	46	masculino	28,72	13	10	417	92,92	10,43	55,28	17,03	17,27	20,58	5,2	93	78	3,165	0,76
071222	43	masculino	27,36	11	5	429	95,13	8,39	43,01	30,07	18,53	29,5	20	94	86	4,196	0,94
080426	40	feminino	34,89	7	5	363	91,98	11,16	40,63	39,94	8,26	22,98	13,5	93	71	14,876	7,15
080504	59	masculino	27,08	13	6	422	89,33	16,45	43,91	30,18	9,47	35,64	15,5	95	84	6,114	1,86
080507	59	feminino	27,64	21	2	457	95,71	10,19	50,49	26,23	13,11	24,39	11	94	85	1,444	0,34
080517	36	masculino	31,60	15	7	401	94,19	13,97	52,87	18,08	15,09	28,73	18,1	94	80	3,292	0,73
080817	52	masculino	34,35	10	5	295	66,97	27,75	25,89	17,77	28,6	53,6	35,3	93	55	29,695	16,9
080824	53	masculino	27,99	18	6	415	94,59	13,12	44,04	29,12	13,72	48,66	16	96	88	0,578	0,1
080828	46	masculino	42,28	20	na	457	94,11	29,73	46,99	11,37	11,91	85,11	78,6	82	55	31,904	85,64
081025	43	masculino	30,12	10	5	448	94,27	19,18	40,91	18,62	21	31,84	15,9	96	86	4,420	1,93
081103	58	masculino	27,70	7	na	402	83,2	26,21	40,87	21,12	11,8	27,43	7,9	95	79	4,179	1,65
081104	59	masculino	24,11	6	11	282	61,56	21,63	48,23	18,97	11,17	25,53	16,4	94	88	0,638	0,08
081112	52	masculino	29,86	8	4	461	92,75	23,08	28,06	28,82	20,04	41,47	32,9	95	82	14,577	2,49
081210	58	masculino	32,70	8	na	382	73,7	20,94	26,7	39,53	12,83	27,49	16,8	94	83	2,670	0,94
090328	53	feminino	29,30	16	na	464	90,51	8,83	18,3	60,93	11,95	14,85	8,1	94	84	4,138	1,2
090427	45	masculino	36,51	18	na	467	89,15	12,73	46,95	24,81	15,51	41,2	52,5	96	68	17,987	5,53
090517	56	masculino	26,81	12	na	338	67,35	19,65	46,23	20,68	13,44	35,27	39,4	95	75	18,817	5,81
090711	42	feminino	34,60	11	na	450	95,49	4,44	34,85	40,84	19,87	11,85	13,3	96	87	0,800	0,11



## A.2 Artigo científico finalizado

# Synchronization and propagation of global sleep spindles

Rafael Toledo F. de Souza<sup>1,☐a</sup>, Günther J. L. Gerhardt<sup>2,☐b</sup>, Suzana V. Schönwald<sup>3,☐c</sup>, José Luiz Rybarczyk-Filho<sup>1,☐a</sup>, Ney Lemke<sup>1,☐a</sup>

**1 Departamento de Física e Biofísica, UNESP - Univ. Estadual Paulista, Botucatu, Brazil**

**2 Departamento de Física e Química da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, Brazil**

**3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Neurology and Pulmonology Sections, Porto Alegre, Brazil**

☐a Distrito de Rubião Júnior S/N, 18618-970, Botucatu, Brazil ☐b Rua Francisco Getulio Vargas 1130, 95001-970, Caxias do Sul, Brazil ☐c Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2040, 90035-003, Porto Alegre, Brazil

\* rafael@ibb.unesp.br

## Abstract

Sleep spindles occur thousands of times during normal sleep and can be easily detected by visual inspection of EEG signals. These characteristics make spindles one of the most studied EEG structures in mammalian sleep. In this work we considered global spindles, which are spindles that are observed simultaneously in all EEG channels. We propose a methodology that investigates both the signal envelope and phase/frequency of each global spindle. By analysing the global spindle phase we showed that 90% of spindles synchronize with an average latency time of 0.1 s. We also measured the frequency modulation (chirp) of global spindles and found that global spindle chirp and synchronization are not correlated. By investigating the signal envelopes and implementing a homogeneous and isotropic propagation model, we could estimate both the signal origin and velocity in global spindles. Our results indicate that this simple and non-invasive approach could determine with reasonable precision the spindle origin, and allowed us to estimate a signal speed of 0.12 m/s. Finally, we consider whether synchronization might be useful as a non-invasive diagnostic tool.

## 1 Introduction

Synchronization is a robust and widespread phenomenon in complex systems that usually occurs in oscillatory interacting units. There are many examples of synchronization in various cells and organisms, including cardiac pacemaker cells, rhythmically flashing fireflies, chorusing crickets and neurons [1]. Since Crick and Koch proposed that conscience phenomena could be related to synchronization of different cerebral regions that impose a temporary global unity to the brain [2], several other studies have investigated the role that synchronization plays in different aspects of neuronal physiology [3–9].

Electroencephalography (EEG) measures electrical oscillations of the brain through electrodes placed on the scalp [10]. This technique can be seen as a non-invasive window into the internal rhythms of the brain. EEG signals are rich in detail, and by nature are

non-stationary [11–13]. Information gained from EEG during sleep may be even richer than measurements taken during wakefulness, and EEG represents an important method to assess normal and altered physiology because sleep EEG transients may be affected by some diseases. Of all EEG elements, sleep spindles (SS) are certainly the most studied short transient [14, 15]. SS were first documented in the 1930s [16] and are now known to be associated with memory processing and learning [17–19].

SS are defined as wave packets between 11 Hz and 16 Hz that have a duration of less than 2 s and primarily occur during non-REM (NREM) sleep stage II, although they may also occur during other sleep stages [20, 21]. SS can be represented as an oscillatory function (wavefunction) with an average frequency modulated by an envelope [14]. Although this envelope is not exactly Gaussian for true SS, this model can nevertheless be used to describe the time limits for their occurrence [14, 22]. By determining the ratio between this wave and its envelope, we can perform a normalization to retain only the oscillatory component of the signal. As such, the signal envelope can be used for wave propagation analysis (spread across electrodes) and the oscillatory component can be applied to synchrony analysis. SS can be easily detected and characterized, which allows an independent investigation of envelopes and oscillatory behaviors. Thus, SS are an excellent model for evaluating brain synchronization. The widespread availability and non-invasiveness of EEG could allow it to be used to explore the relevance of synchronization issues to different mental diseases, provided that powerful and automated accompanying diagnostic tools can be developed.

During the course of one night's sleep, spindles appear thousands of times and they likely have a thalamic origin. Moreover, scalp-based measurement of SS can reflect the activity of the reticulo-thalamic-cortex communication network [23–25]. SS have rich behaviors with amplitude and frequency modulation (short time chirp) that shows high non-stationarity [22, 26, 27]. Indeed, there are two types of SS, slow and fast, which appear to have different physiological characteristics [14]. In a study using Ca and Na channel-blocking drugs, different pharmacological responses for fast and slow spindles have suggested that different neuronal populations may be implicated in the production of those two spindle types [28]. It is worthwhile to note that a systematic increase in negative SS chirp factor can be associated with a shift towards lower frequencies if the FFT power spectrum is analyzed. As with any event detected on the surface of the scalp, SS represent the oscillations of a large set of neurons, and are prone to spread from a central point of occurrence to other locations across the brain surface [29–33]. Depth recordings have shown that low voltage spindles may occur in different cortical areas in a local, asynchronous manner, whereas higher voltage spindles may behave as diffuse phenomena [34]. As such, SS are complex events that may be simultaneously measured at different scalp positions and, at the same time, behave like a propagating wave. In recent years SS propagation and frequency modulation (chirp) have been studied in greater detail [18, 19, 22, 27]. Given the diffuse nature of SS, it is relevant to determine whether the different brain regions that participate in global spindles present some level of phase synchronization and how this synchronization relates to dynamic variables associated with SS.

The aim of this work was to extract unambiguous, high voltage, diffuse scalp EEG spindles from human subjects and to investigate spindle dynamics in terms of phase synchronization, chirp and signal propagation, while taking into consideration slow and fast spindle types. A set of independent methodologies showing reciprocally consistent results was used in this work. We believe that this set of procedures (rather than only one methodology) can be useful because of the lack of stationarity inherent to SS segments. We will measure both envelope and oscillatory characteristics to investigate how SS propagate through the brain and discuss how these characteristics are correlated.

## 2 Methods 64

### 2.1 Subjects and Sleep Studies 65

The eight subjects included in the present study were selected from a database that was previously designed for studies on spindle characteristics in obstructive sleep apnea (OSA) [27,35]. Consecutive patients aged 34-60 with clinically suspected OSA [20] were prospectively enrolled for polysomnography (PSG) at a university hospital-based sleep clinic between April 2007 and July 2009 (for additional details see [35]). Subjects provided informed written consent and the study was approved by the local ethics committee (Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, GPPG HPCA approval number: 100248). Six of these patients were considered to be non-OSA subjects (global Apnea-Hypopnea Index, AHI below 5). Subject 7 was a 54 year-old woman with body mass index 40 and mild lung emphysema. Subject 8 was a 43 year-old male with moderate OSA (AHI 15.9). Patients were taking fluoxetine (1), amitriptyline (1) and several non-psychotropic drugs for non-neurological co-morbidities. 66-78

Continuous recordings were performed during the usual sleep period (23:00-07:00 h) on a 16 bit resolution digital system (Deltamed, Racia-Alvar, France). The recording protocol followed standard guidelines [21] and included information on scalp EEG, eye movement, chin and leg electromyograms, electrocardiograms, snoring, airflow by oronasal thermistor, thoracic and abdominal respiratory effort, body position and pulse oximetry. Silver electrodes were placed over 10 standard 10-20 IS EEG positions (F3, C3, P3, O1, A1, F4, C4, P4, O2,A2). Initial impedances were below 10 K $\Omega$ . The signal was acquired with a 256Hz sampling rate, filtered at 0.5-35Hz and analyzed off-line using Coherence 3NT software version 4.4 (Deltamed, France). Electrodes were referenced to contralateral auricular positions according to AASM 2007 recommendations, with ground electrode placed on the forehead. Signal analysis was performed on left and right frontal (F3, F4), central (C3, C4) and parietal (P3, P4) EEG channels referenced to (A1+A2)/2. Sleep stages, arousals and respiratory events were visually scored by a trained polysomnographer in accordance with standard recommendations, and applying obstructive hypopnea rule 4B [21]. 79-93

### 2.2 Sleep Spindle Detection and Selection. 94

Spindle detection was carried out with a matching pursuit (MP) program obtained from <http://eeg.pl> [36]. MP was used exclusively to identify SS candidates and was applied only in NREM sleep stages II and III. All subsequent analyses were performed on the original time series (without subsampling). MP has been previously described in detail [37,38] and was suitable for sleep spindle representation [22,36,39–41]. After subsampling to 128Hz, each whole-night EEG series was segmented into juxtaposed bins of 2048 digital points and subjected to MP decomposition with a dictionary size of 10<sup>5</sup> atoms, stopping at 96 iterations. Each atom obtained with MP has a central point in time and frequency, and time and frequency full widths at half maximum (FWHM) corresponding to  $\pm\sigma$  on a gaussian curve. FWHM duration was used as one parameter for atom selection. Atoms with FWHM duration between 0.5s and 2s and central frequency between 11Hz and 16Hz, hereafter called spindles, were collected in the procedure. Notably, individual MP atom fulfilling detection criteria is not conceptually equivalent to a visual sleep spindle, and the procedure is robust and reliable at a statistical level [41]. The number of atoms that obey these criteria is usually on the average of 2,000/channel/night. Each extracted segment had a 2 s duration, with the highest amplitude SS positioned on the center. 95-111

To ensure inclusion of high voltage diffuse spindles while avoiding inclusion of 112

overlapping spindles, only the 100 highest-amplitude, isolated MP atoms were selected for each subject, regardless of electrode position. The electrode containing this atom was defined as the leading electrode.

Segments with artifacts on any channel were discarded. Some EEG segments that still contained multiple superimposed frequency peaks on any given channel were *a posteriori* discarded (see below in Synchrony Across Channels subsection). In that case, the next highest amplitude atom was chosen in order to reach 100 SS for each subject. Therefore, the total segment number obtained was  $760 \times 8$  channels (subject number 2 contributed only 60 SS due to noise).

### 2.3 Signal Envelope

Initially we used EEG signals corresponding to SS segments,  $S_{orig}^k$ , from each evaluated channel  $k$  (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) and submitted them to a filter as shown in Fig. 1a-b. Signals from each channel were then normalized using Eq. 1:

$$S^k(t) = F \{ S_{orig}^k(t) \} - \langle S^k(t) \rangle \quad (1)$$

where the average of SS intervals was taken. The envelope for  $S^k$  was obtained by numerically estimating  $|S^k(t)|$  local maxima and generating an interpolated curve,  $M^k(t)$ . The envelope center was defined as  $\max(M^k)$  and SS duration was defined as the envelope Full Width Half Maximum (FWHM).

**Figure 1. Methodology applied to determine KOP.** (a) 2 s segment signal with the SS located in the middle; (b) raw signal filtered between 11-16 Hz; (c) KOP as a function of time calculated for that set of simultaneous signals. The synchronization starts in about 0.4 s and ends in 1.2s.

We also defined a phase,  $\theta_j(t)$ , to characterize the oscillatory part of the signal (Eq.2):

$$\cos \theta_j(t) = \frac{S^j(t)}{M^j(t)} \quad (2)$$

### 2.4 Synchrony Across Channels

Detection of SS phase synchrony across different EEG channels was measured using an adaptation of standard methodologies [8]. Our methodology was based on the determination of the Kuramoto Order Parameter (KOP) [42,43], which in this study was calculated using the Eq. 3:

$$r(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N e^{i\theta_k(t)} \right|, \quad (3)$$

where  $\theta_j$  are signal phases for each ( $N = 8$ ) of the channels.

To dynamically characterize the synchronization process we fitted  $r(t)$  by Eq 4:

$$r(t) = A \left[ \arctan \left( \frac{t - t_0}{T} \right) - \arctan \left( \frac{t - t_0 - m}{T} \right) \right], \quad (4)$$

where  $A$  is the amplitude of the KOP parameter on the window interval;  $t_0$  is the time shift for a given SS ;  $T$  is the synchronization time; and  $m$  is synchronization duration. This functional form was chosen for its convenience.

KOP evolution can be illustrated for a SS detected on different channels (Fig. 1). In the specific case shown in Fig. 1(a-c), there is an increase in synchrony near 0.5 s that ends approximately one second later, around 1.5 s.

When the  $r(t)$  parameter presented as an irregular shape, the corresponding SS was discarded and the subsequent element was chosen. Residual multiple frequency peak SS (possibly representing superimposed SS [14]) were thereby removed from the sample. This procedure ensured inclusion of elements that had high interchannel synchronization duration (high  $m$ ), which are expected to correspond to diffuse spindles.

## 2.5 Spindle Frequency Analysis

Fast Fourier Transform (FFT) was used in order to determine an average frequency for each 512-point SS segment (0.5 Hz resolution). SS frequency was defined for each channel as the frequency corresponding to the highest power spectrum peak in the 11-16 Hz range. Global SS frequency was the frequency mean for all eight channels. Diffuse spindles were divided into two groups according to average frequency, Slow ( $f \leq 13$  Hz) and Fast ( $f > 13$  Hz).

In order to further verify whether the selected SS sample predominantly comprised diffuse or local spindles, a correlation analysis of SS frequency was performed between each of two channels, and considering the original SS segments corresponding to each channel. This procedure was then repeated for randomly chosen segments from each of the two channels. There was high interchannel frequency correlation for original SS segments, which was lost when random segments were analyzed.

## 2.6 Chirp Measurement

Frequency modulation (also called chirp) was calculated by windowed FFT (WFT) applied to the filtered signal. For each signal segment, the 512-point signal was extended by 0.5 s both before and after the original signal. In this 3 s segment, a 2 s moving window was used to multiply the series by a Gaussian function centered on the middle of the window and divided into 13 steps. This Gaussian procedure was chosen in order to best estimate SS central frequency along the time frame. FFT was evaluated for each 2 s segment and the frequency at spectrum peak was analyzed to yield 13 frequency peaks along the time frame. These 13 frequency peaks were used to fit a linear slope that was considered as the spindle chirp value (0.25 Hz/s resolution).

The chirp value distribution for slow and fast spindles was analyzed for each channel (single channel chirp distribution), and the average chirp value for each SS across all channels (channel-averaged chirp distribution) was also determined. A Student's t test was performed to assess the null hypothesis that chirp value distribution had a zero mean.

## 2.7 Signal Propagation

We assumed a very simple model for spindle propagation. We considered that each SS is produced at a single point at position  $r_k^*$  and propagates as a spherical wave with velocity  $v_k$ . Thus, using the electrode positions and their relative distances, we compared the time delay response ( $\tau$ ) obtained from these electrodes to find the most probable origin and propagation velocity of a given SS.

To investigate the delay  $\tau$ , initially we considered the cross-correlation function (Eq. 5):

$$h(t) = \int_{t_o}^{t_f} M^i(t')M^j(t' - t)dt', \quad (5)$$

$\tau$  was then defined by Eq. 6

$$\max(h(t)) = h(\tau) \quad (6)$$

The delay  $\tau$  represents the time delay with maximal overlap between both signals. The spherical model allows us to infer time delays for any two channels  $i$  and  $j$  (Eq. 7):

$$\vartheta_{ij}^k = \frac{|\vec{r}_k - \vec{R}_i| - |\vec{r}_k - \vec{R}_j|}{v_k} \quad (7)$$

where  $R$  represents channel positions. These quantities could be directly compared to delays measured experimentally for each SS  $k$ ,  $\tau_{i,j}^k$ .

For each physiologically viable  $\vec{r}$  and  $v$  we defined:

$$\epsilon_k(\vec{r}, v) = \sum_{ij} (\vartheta_{ij}^k - \tau_{ij}^k)^2 \quad (8)$$

By minimizing  $\epsilon$  with respect to position and velocity, we can infer position  $r_k^*$  and velocity  $v_k^*$

$$\min_{\vec{r}, v} \epsilon_k(\vec{r}, v) = \epsilon_k(\vec{r}^*, v^*) \quad (9)$$

Channel positions and relative distances were estimated by positioning electrodes in a generic MRI regular head examination (obtained from the BIRN database [44]) using the 10-20 IS standard [45]. As no study subject had an abnormal head size or cranial asymmetry, the distances between the electrodes were assumed to be constant among the different subjects and the error measurement was estimated to be 0.01 m.

A detailed workflow of the proposed methodology for measuring all of the relevant parameters is shown in Fig. 2.

**Figure 2. Flowchart of SS parameter analysis.**

### 3 Results

#### 3.1 Spindle frequency, duration, amplitude and chirp characteristics

General descriptive parameters were obtained for 760 spindles (Fig. 3 and Table 1).

The frequency distribution (Fig. 3a) was bimodal, with a valley between the peaks that was close to the predicted 13 Hz threshold that divided the slow and fast SS groups. On the leading channel, the median frequency of the SS was 13.3 Hz and the interquartile frequency range (IQ) was 0.3 Hz. The median duration of the SS was 0.64 s (0.10 s IQ).

The chirp distribution for slow and fast spindles in averaged channels was also determined (-0.61 Hz/s  $\pm$ 0.49 and - 0.17Hz/s  $\pm$ 0.49, respectively) and showed that slow spindles tended to have more negative chirp relative to fast spindles (Fig. 3b). When single channel mean chirp values were analyzed, a distinctive antero-posterior gradient could be seen for both groups, with tendency of negative values and the highest p values

**Figure 3. Histograms of measured parameters.** Distribution of (a) frequencies, (b) chirp, (c) velocity, (d) synchronization time, (e)  $m$  (synchronization duration) and (sleep spindle) duration and (f) cumulative sum of  $A$  (synchronization parameter). We can observe that the frequency distribution is a bimodal function. The synchronization time average is larger than spindle duration, this behaviour indicates that the synchronization remains significant even for small signal amplitude. The slow spindles chirp is biased towards negative values while fast spindles distribution are evenly distributed around zero. Finally the amplitudes synchronization are concentrated on values close to 1, meaning that in general global spindles show significant phase locking behaviour. We could not detect any velocity differences for slow and fast spindles.

**Table 1. Mean values for spindle characterization metrics and KOP synchronization parameters.**  $T$  represents the synchronization time,  $A$  amplitude, and  $m$  synchronization duration.

	Normality	Mean	Median	Std	InterQ
T	0.00	0.26	0.11	0.42	0.09
A	0.00	0.96	0.98	0.04	0.02
m	0.24	1.16	1.17	0.28	0.21
Duration	0.00	0.68	0.64	0.15	0.10
Velocity	0.00	0.14	0.12	0.14	0.08
Frequency	0.02	13.30	13.31	0.52	0.34
Slow Chirp	0.96	-0.61	-0.61	0.49	0.35
Fast Chirp	0.88	-0.17	-0.18	0.49	0.33

(indicating the lowest probability of zero mean distribution) appearing in the electrodes that had a more anterior position (Fig. 3b).

We also evaluated the correlations among the measured parameters (Table 2). The most important correlations were chirp  $\times$   $m$ , chirp  $\times$  frequency and duration  $\times$   $m$ . We found no relevant correlation between chirp and  $A$ , the synchronization intensity. Fig. 4–6 shows correlations of frequencies, chirp and durations among different channels.

**Table 2. Correlation for metrics used in this paper.**  $T$  represents synchronization time,  $A$  amplitude, and  $m$  synchronization duration. Correlations with p-value  $< 0.05$  are in boldface. The most important correlations are chirp  $\times$   $m$ , chirp  $\times$  frequency and duration  $\times$   $m$ .

	Frequency	Chirp	Velocity	T	A	m	Duration
Frequency	<b>1.00</b>	<b>0.44</b>	0.07	<b>-0.06</b>	0.08	0.04	-0.03
Chirp	<b>0.44</b>	<b>1.00</b>	0.01	0.07	0.00	<b>0.11</b>	<b>0.14</b>
Velocity	0.07	0.01	<b>1.00</b>	-0.05	<b>0.11</b>	-0.02	<b>-0.21</b>
T	<b>-0.06</b>	0.07	-0.05	<b>1.00</b>	<b>0.17</b>	0.04	<b>0.33</b>
A	0.08	0.00	<b>0.11</b>	<b>0.17</b>	<b>1.00</b>	<b>0.14</b>	<b>0.16</b>
m	0.04	<b>0.11</b>	-0.02	0.04	<b>0.14</b>	<b>1.00</b>	<b>0.49</b>
Duration	-0.03	<b>0.14</b>	<b>-0.21</b>	<b>0.33</b>	<b>0.16</b>	<b>0.49</b>	<b>1.00</b>

Inter-channel scatter-plots are displayed in Figs. 4, 5 and 6 for frequency, chirp and velocity variables, respectively. The array in these figures forms two triangular matrices,



symmetric in relation to the main diagonal (which represents the scatter-plot for the same channel, included just for comparison purposes). We can observe that correlations decrease as we compare more distant channels. The behavior is basically the same for all the considered variables. These results show that these spindles share most of its defining characteristics, they do not only occur at the same time, but are different manifestations of a single phenomenon. This is an indication that global and local spindles have distinct physiology, since most local spindles are not synchronous and are restricted to specific brain areas. The decreasing correlation indicates that the local population of neurons plays a role by making small but measurable perturbations on the detected signal. We do not observed any pattern on these variations, indicating that they might be intrinsically random [46].

**Figure 4. Scatter-plot for spindle frequencies in different channels.** We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.

**Figure 5. Scatter-plot for spindle chirp in different channels.** We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.

**Figure 6. Scatter-plot for spindle durations in different channels.** We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.

### 3.2 Signal propagation and locating spindle generators

Upon calculating the signal propagation velocity distribution we found that the median propagation velocity was 0.12 m/s (0.08 m/s IQ, Fig. 3c). By superimposing heatmaps atop MRI tomographic images deposited in the BIRN database, the SS propagation center location can be visualized in axial and sagittal views (Fig. 7). In these images the SS originates in the thalamic area, which is consistent with previous studies [23, 25, 47]. Thus, the proposed methodology generates results that are compatible with those obtained using much more sophisticated techniques [48]. However, we found no statistically significant difference in the origins of slow and fast SS spindles (data not shown).

### 3.3 Spindle synchrony across time

We next determined the distributions for spindle synchrony time ( $T$ ) and synchrony duration ( $m$ ) (Fig. 3d and e, respectively). The SS duration as measured by FWHM was also evaluated (Fig.3e), as were the cumulative sums for synchrony amplitude (Fig. 3f). The median synchronization time was 0.11 s (0.09 s IQ) and the spindle synchrony was fast and robust over time. The majority of spindles synchronized in less than 0.2 s, which is during the first oscillation. The median synchrony duration was 1.17 s (0.21 s IQ) and the median synchrony amplitude was 0.98 (0.02 IQ). Among all spindles, 80% had synchronization amplitudes that were larger than 90% (Fig. 2f).

**Figure 7. Heatmap for the origin of slow and fast spindles in axial and sagittal views.** MRI images were obtained from the BIRN database [44]. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below. We can observe that in general the spindle origin is thalamic and, on the sagittal view, that slow SS origins have a broader distribution.

## 4 Discussion

EEG quantification can be challenging because of several factors, including a lack of stationarity, which also makes EEG useful for gathering electrophysiological information. As EEG analysis becomes more accurate and specific, signal tools are being created and their application for EEG is being carefully explored. Since small changes in EEG signals are known to reflect changes in internal brain mechanisms, such analysis tools take on added relevance from a diagnostic perspective. For example, a recent study showed that mice genetically predisposed to epilepsy display a gradient in the frequency modulation (chirp) that uniquely correlates with the development of the epileptic pathology [26]. The source of these signals may lie in how certain neural centers initialize and maintain their oscillation pattern.

In the present study, we used WFT to calculate SS chirp. In this approach the chirp measurement is independent from the MP spindle detection procedure and as such differs from earlier methodologies [22], wherein chirp measurement and spindle detection were performed using a modified MP dictionary that included Gabor chirplet functions. Nevertheless, our present results (slow chirps between  $0.61 \text{ Hz/s} \pm 0.49$  and fast chirps between  $0.17 \text{ Hz/s} \pm 0.49$ ) are in line with our earlier findings and reinforce the chirp effect [22, 27]. Slow SS had the clear tendency to chirp around  $0.5 \text{ Hz/s}$ , which is consistent with results from our previous study [22], also employing healthy subjects, but studying only a single (central) EEG channel.

In terms of synchronization data, we found that diffuse SS synchronize in  $0.11 \text{ s}$ , and this process seems to begin before the SS can be visually detected on the scalp. Our results indicate that synchronization could be starting earlier, and thus would have an effective duration that is longer than the measured SS duration. When macroscopic SS are captured on a scalp EEG, synchronization between channels appears to be already in the process of consolidation.

Although synchronization of signals in human brains has been measured previously, to the best of our knowledge this result is the first demonstration that phase synchronization can be measured for a SS. Such behavior should be a direct consequence of the large-scale organization of brain topology, wherein even distant brain regions are connected. Indeed, the existence of these long-distance connections was shown by Hangman *et al.* in humans [49], as well as in other animals [50].

Mizuhara *et al.* investigated phase synchronization during a cognitive task and found that different brain regions presented phase lock behavior that lasted for at least 1 second [4, 51]. They also found relevant synchronization of both theta and beta waves, and the most relevant locked frequencies ranged between 13 and 17 Hz, which is the same frequency range where we observed SS in this study. Meanwhile, during the performance of attention-related tasks, Gross *et al.* observed phase synchronizations that fell within the same frequency range [52]. In both studies, the formation of neural networks was mediated through phase locking. The relevant difference between the Gross and Mizuhara studies and our current study is that the networks we detected appeared to be global rather than local. Furthermore, the earlier studies showed that synchronization was functionally correlated with attention and awareness, but our study focused on signals arising during sleep, which suggests that phase locking might play different roles in brain physiology.

The envelope procedure presents advantages when only a few channels are used and the distances between electrodes is large. This approach differs from the methodology presented by O'Reilly and Nielsen [33] in that reflected signal propagation in all available channels, and beyond adjacent channels, can be considered. There are also other advantages to using our procedure, primarily that it is easier to perform in clinics because fewer electrodes are needed (i.e., no dense electrode arrays) and the recommended 256 Hz sampling rate is sufficient. The velocity values presented here are also consistent with those reported in earlier studies [29, 30, 53]. The spindle dynamics has been subject of debate. Although some studies detected standard trajectories, most reports showed complex wave trajectory formation patterns that were often not reproducible. For instance, in some measurements, a wave could be seen to spiral in one moment, and in the next moment propagate in a straight line [29, 30, 33, 53]. As such, our methodology may be considered very conservative.

Previous work by Manjarrez *et al.* investigated spindle propagation by considering the signal measured at each channel as a wave packet moving at a local velocity [54]. However, even by applying the simple model proposed here, the local movement that could be observed in the channels would be complex and counter-intuitive. In general, scalp EEG wave propagation is indeed very complex since the signal first emerges at some focal point and then concomitantly spreads along the neural population. At the same time, this signal may be reaching secondary channels, which complicates the determination of the region where the signal originated.

In our case, we investigated isolated spindles with global characteristics. From results in the literature, slow SS would be expected to be more prominent in frontal channels and detected at a lower amplitude by other channels. Similarly, fast SS would likely be more prominent in parietal regions and then propagate to frontal sites. Although there are many studies that have attempted to map these propagation directions, the origin of the spindles is generally accepted to be thalamic. Therefore, we mapped the wave origin by assuming a homogeneous and isotropic system in three dimensions that allowed the verification of whether the origin of SS is congruent with physiological models.

A recent study by Frauscher *et al.* [55] evaluated SS in epileptic patients, and correlated surface measurements with intracerebral depth measures. Their results suggest that SS have a strong cortical influence and could be considered to be a local cortical event. However, those results may not be comparable to ours, since, as pointed in Nir *et al.* [46], not all SS are global and here we focused only on global SS. Our work suggests that diffuse SS can be used to characterize the thalamic source in greater detail despite the presence of many local SS. The origin of local SS can be associated with the intrinsic cortical responses such as reverberation. Considering local and global spindles together may lead to different interpretations and results when the effects of wave propagation are the focus of study.

By considering diffuse SS as global phenomena that are observed at different brain regions and yet originate in the thalamus, we may understand propagation of SS using a simple model. Excitation and suppression mechanisms also are likely to play a role in propagating SS, as evidenced by results in patients with apnea or other disorders that showed a tendency for SS to have a more constant frequency (i.e., less chirp) [27]. Recently, we investigated SS in the context of obstructive sleep apnea (OSA), and found a correlation between the degree of apnea and some quantifiers of SS such as frequency and chirp [27, 35].

Moreover, the wave propagation velocity of a field potential (which may be indirectly represented by scalp EEG) across the brain is certainly an important indirect measure of environment properties. Thus, precise measurements of the speed of waves propagating in a medium are commonly used to make inferences about the conditions of the medium itself, or about any obstacles and discontinuities that exist in the wave

path. Although similar inferences can be made about EEG signals, neuron populations in the cortex oscillate and propagate this oscillation [33], which implies that neighboring neuronal populations help maintain these oscillations. One natural mechanism of synchrony can be measured by the relationship between chirp effects seen among different channels. Frequency modulation, as measured in previous studies [26, 27, 33], could be correlated to wave propagation along the cortex mass. In any case, defects in neuronal networks could easily be reflected by alterations in both chirp and propagation velocity. Therefore, separating these two effects is important for the investigation of these values as reliable pathology quantifiers.

We have only few electrodes, and using them we are directed approximately to the same place in thalamus. Studies using more electrodes would improve spatial resolution. With our resolution it is not possible to say if very close different networks are being used to generate the two different SS, but it is noteworthy that Slow SS seems to be more diffuse than Fast SS in our analysis. We believe that there are no separated global two regions, but it seems that the networks that generate both Fast and Slow spindle types lie very close.

## 5 Conclusion

In this study we found no correlation between wave velocity, synchronization amplitude and frequency modulation of global SS. In a passive medium we would expect constant wave speed, no phase locking and no frequency modulation in the neural substrate. As such, this approximation seems reasonable for investigating the envelope properties of SS, but is inappropriate for investigating the oscillatory behavior of SS, since both frequency and phase are influenced by the inherent complexity of the medium. This complexity is also reflected by the amplitude distribution of scalp SS, implying that some cortex regions are more strongly connected to the thalamic region than others, such that slow spindles and fast spindles might have different effects on different regions. The finding that slow spindles are more prone to chirp is an indication that the medium reaction indeed depends on the transmitted frequencies.

Our study supports the idea that a significant proportion of SS should be considered as a global brain phenomenon, since most characteristics of SS such as frequency, duration and chirp are strongly correlated. Moreover, there is a clear indication that the system as a whole presents high levels of synchrony. Since this collective behaviour is strongly dependent on the complex topology of the neural substrate, this method may prove to be a useful tool for characterizing disease phenotypes in neurodegenerative processes (e.g., Alzheimer's disease) that are expected to influence synaptic strength. Thus, this method should be further developed in future studies.

## Supporting Information

### S1 Data

**Sleep spindle characteristics data.** CSV file with all data used in sleep spindle analysis. The 80 columns labels are described in S1 Text.

### S1 Text

**S1 Data columns description.**

## Acknowledgments

This work was supported by Fapesp, grants:2012/22413-2 and 2013/02018-4 and resources supplied by the Sao Paulo State University (UNESP) Center for Scientific Computing (NCC/GridUNESP).

## References

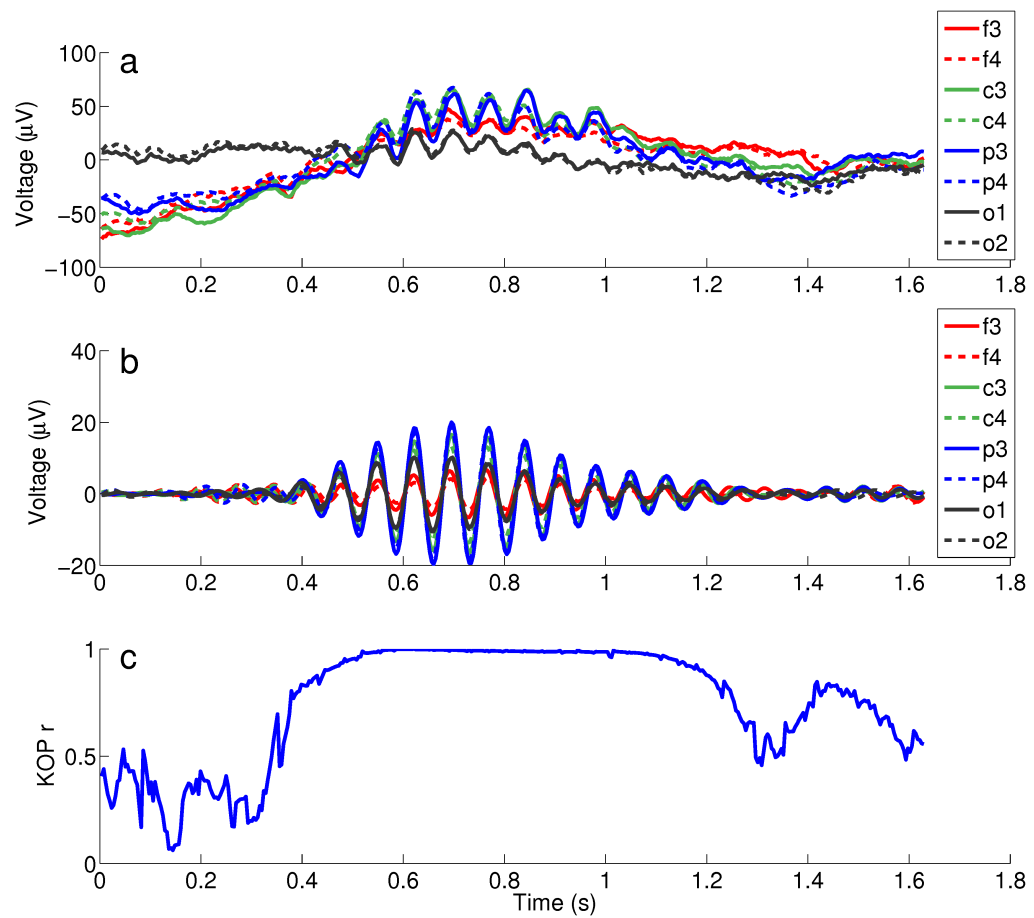
1. Strogatz S. (2001) Exploring complex networks. *Nature*, 410(6825):268–276.
2. Crick F, Koch C (1990) Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in the Neurosciences*.
3. Kocsis B, Prisco G V, Vertes RP (2001) Theta synchronization in the limbic system: the role of Gudden's tegmental nuclei. *European Journal Of Neuroscience*, 13(2):381–388.
4. Mizuhara H, Yamaguchi Y (2007) Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization. *Neuroimage*, 36(1):232–244.
5. Girard P, Hupé J M, Bullier J (2001) Feedforward and feedback connections between areas V1 and V2 of the monkey have similar rapid conduction velocities. *Journal of neurophysiology*, 85(3):1328–1331.
6. Engel A K, Kreiter A K, König P, Singer W (1991) Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(14):6048–6052.
7. Rodriguez E et al. (1999) Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397(6718):430–433.
8. Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4):229–239.
9. Buzsáki G (1996) The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex*.
10. Berger H (1929) Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87:527–570.
11. Subha D P, Joseph P K, Acharya U R, Lim C M (2010) EEG signal analysis: a survey. *Journal of medical systems*, 34(2):195–212.
12. Stam C J (2005) Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY*, 116(10):2266–2301.
13. Pereda E, Quiroga R Q, Bhattacharya J (2005) Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in neurobiology*, 77(1-2):1–37.
14. Jankel W R, Niedermeyer E (1985) Sleep Spindles. *Journal of clinical neurophysiology*, 2(1).
15. Fogel S M, Smith C T (2011) The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5):1154–1165.

16. Loomis A L, Harvey E N, Hobart G (1935) Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*.
17. Inostroza M, Born J (2013) Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annual review of neuroscience*, 36(1):79–102.
18. Astori S, Wimmer R D, Lüthi A (2013) Manipulating sleep spindles—expanding views on sleep, memory, and disease. *Trends In Neurosciences*, 36(12):738–748.
19. Walker M P, Stickgold R (2014) Sleep, memory and plasticity. *Neuroscience and Psychoanalysis*.
20. A GENERAL (2005) *International Classification of Sleep Disorders, 2nd edn.: Diagnostic and Coding Manual*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. Sleep.
21. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S F (1970) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, 1ed edition.
22. Schönwald S V, Carvalho D Z, Dellagustin G, de Santa-Helena E L, Gerhardt G J L (2011) Quantifying chirp in sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*, 197(1):158–164.
23. Steriade M (2000) Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2):243–276.
24. Destexhe A, Sejnowski T J (2010) Sleep oscillations. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*.
25. Destexhe A, Sejnowski T J (2009) *Sleep and sleep states: thalamic regulation*. Encyclopedia of Neuroscience.
26. Sitnikova E, Hramov A E, Grubov V, Koronovsky A A (2014) Age-Dependent Increase of Absence Seizures and Intrinsic Frequency Dynamics of Sleep Spindles in Rats. *Neuroscience Journal*, 2014(34):1–6.
27. Carvalho D Z et al. (2014) Loss of sleep spindle frequency deceleration in obstructive sleep apnea. *Clinical Neurophysiology*, 125(2):306 – 312.
28. Ayoub A et al. (2011) Differential effects on fast and slow spindle activity, and the sleep slow oscillation in humans with carbamazepine and flunarizine to antagonize voltage-dependent Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channel activity. *Sleep*, 36(6):905 – 911.
29. Nunez P L (1974) The brain wave equation: a model for the {EEG}. *Mathematical Biosciences*, 21(3–4):279 – 297.
30. Nunez P L (2000) Neocortical dynamic theory should be as simple as possible, but not simpler. *Behavioral and Brain Sciences*, 23:415–432.
31. Nunez P L, Srinivasan R (2006) A theoretical basis for standing and traveling brain waves measured with human EEG with implications for an integrated consciousness. *CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY*, 117(11):2424–2435.

32. Nunez P L, Srinivasan R (2014) Neocortical dynamics due to axon propagation delays in cortico-cortical fibers: EEG traveling and standing waves with implications for top-down influences on local networks and white matter disease. *Brain research*, 1542:138–166.
33. O'Reilly C, Nielsen T (2014) Assessing {EEG} sleep spindle propagation. part 2: Experimental characterization. *Journal of Neuroscience Methods*, 221(0):215 – 227.
34. Andrillon T et al. (2011) Sleep spindles in humans: insights from intracranial eeg and unit recordings. *J. Neurosci.*, 31(49):17821–17834.
35. Schönwald S V, Carvalho D Z, de Santa-Helena E , Lemke N, Gerhardt G J L (2012) Topography-specific spindle frequency changes in obstructive sleep apnea. *BMC Neuroscience*, 13(1):89.
36. Durka P J, Ircha D, Blinowska K J (2001) Stochastic time-frequency dictionaries for matching pursuit. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, 49(3):507–510.
37. Mallat S G, Zhang Z (1993). Matching pursuits with time-frequency dictionaries. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, 41(12):3397–3415.
38. Mallat S (1999) A wavelet tour of signal processing.
39. Durka P J, Szelenberger W, Blinowska K J, Androsiuk W, Myszka M (2002) Adaptive time–frequency parametrization in pharmaco EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, 117(1):65–71.
40. Durka P J (2003) From wavelets to adaptive approximations: time-frequency parametrization of EEG. *Biomedical engineering online*, 2:1.
41. Schönwald S V, de Santa-Helena E L, Rossatto R, Chaves M L F, Gerhardt G J L (2006) Benchmarking matching pursuit to find sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*, 156(1–2):314 – 321.
42. Strogatz S H (2000) From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 143(1-4):1–20.
43. Acebrón J, Bonilla L, Perez-Vicente C, Ritort F, Spigler R (2005) The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev. Mod. Phys.*, 77(1):137–185.
44. Fox M D et al. (2005) From the cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27):9673–9678.
45. Niedermeyer E, da Silva F H L (2005) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
46. Nir Y et al. (2011) Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1):153 – 169.
47. Destexhe A, Contreras D, Sejnowski T J, Steriade M (1994) A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 72(2):803–818.

48. Schabus M et al. (2007) Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32):13164–13169.
49. Hagmann P et al. (2008) Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biology*, 6(7):e159–15.
50. Shanahan M, Bingman V P, Shimizu T, Wild M, Güntürkün O (2013) Large-scale network organization in the avian forebrain: a connectivity matrix and theoretical analysis. *Frontiers in computational neuroscience*, 7:89.
51. Mizuhara H, Wang L Q, Kobayashi K, Yamaguchi Y (2004) A long-range cortical network emerging with theta oscillation in a mental task. *Neuroreport*, 15(8):1233–1238.
52. Gross J et al. (2004) Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(35):13050–13055.
53. Ingber L, Nunez P L (2011) Neocortical dynamics at multiple scales: {EEG} standing waves, statistical mechanics, and physical analogs. *Mathematical Biosciences*, 229(2):160 – 173.
54. Manjarrez E, Vázquez M, Flores A (2007) Computing the center of mass for traveling alpha waves in the human brain. *Brain Research*, 1145:239 – 247.
55. Frauscher B, Ellenrieder N, Dubeau F, Gotman J (2015) Scalp spindles are associated with widespread intracranial activity with unexpectedly low synchrony. *NeuroImage*, 105:1 – 12.





**Figure 1. Methodology applied to determine KOP.** (a) 2 s segment signal with the SS located in the middle; (b) raw signal filtered between 11-16 Hz; (c) KOP as a function of time calculated for that set of simultaneous signals. The synchronization starts in about 0.4 s and ends in 1.2s.

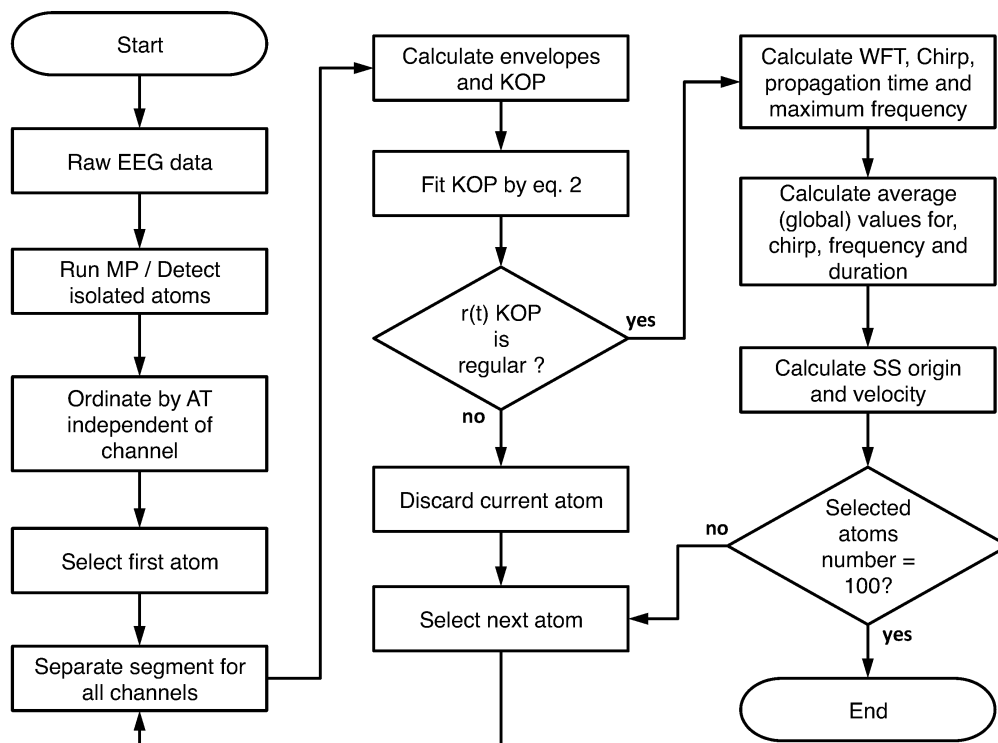
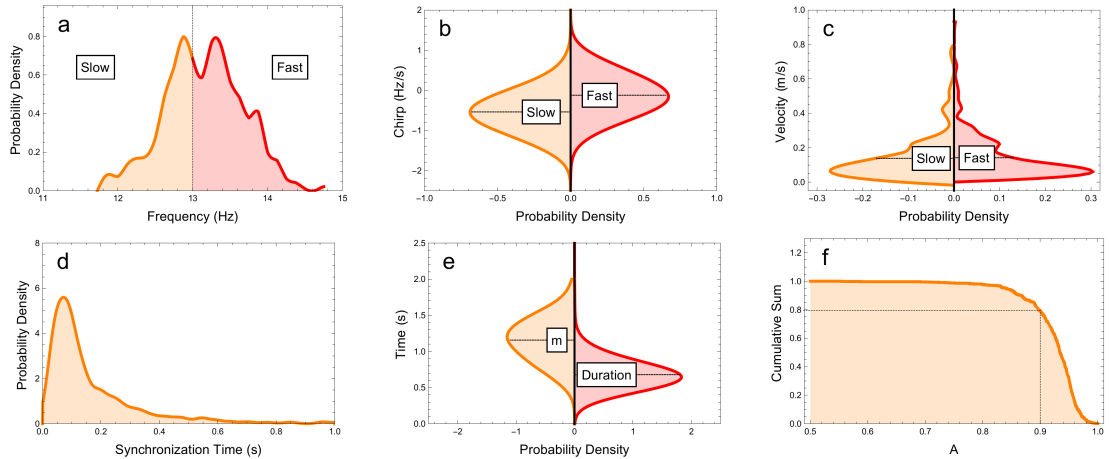


Figure 2. Flowchart of SS parameter analysis.



**Figure 3. Histograms of measured parameters.** Distribution of (a) frequencies, (b) chirp, (c) velocity, (d) synchronization time, (e)  $m$  (synchronization duration) and (sleep spindle) duration and (f) cumulative sum of  $A$  (synchronization parameter). We can observe that the frequency distribution is a bimodal function. The synchronization time average is larger than spindle duration, this behaviour indicates that the synchronization remains significant even for small signal amplitude. The slow spindles chirp is biased towards negative values while fast spindles distribution are evenly distributed around zero. Finally the amplitudes synchronization are concentrated on values close to 1, meaning that in general global spindles show significant phase locking behaviour. We could not detect any velocity differences for slow and fast spindles.

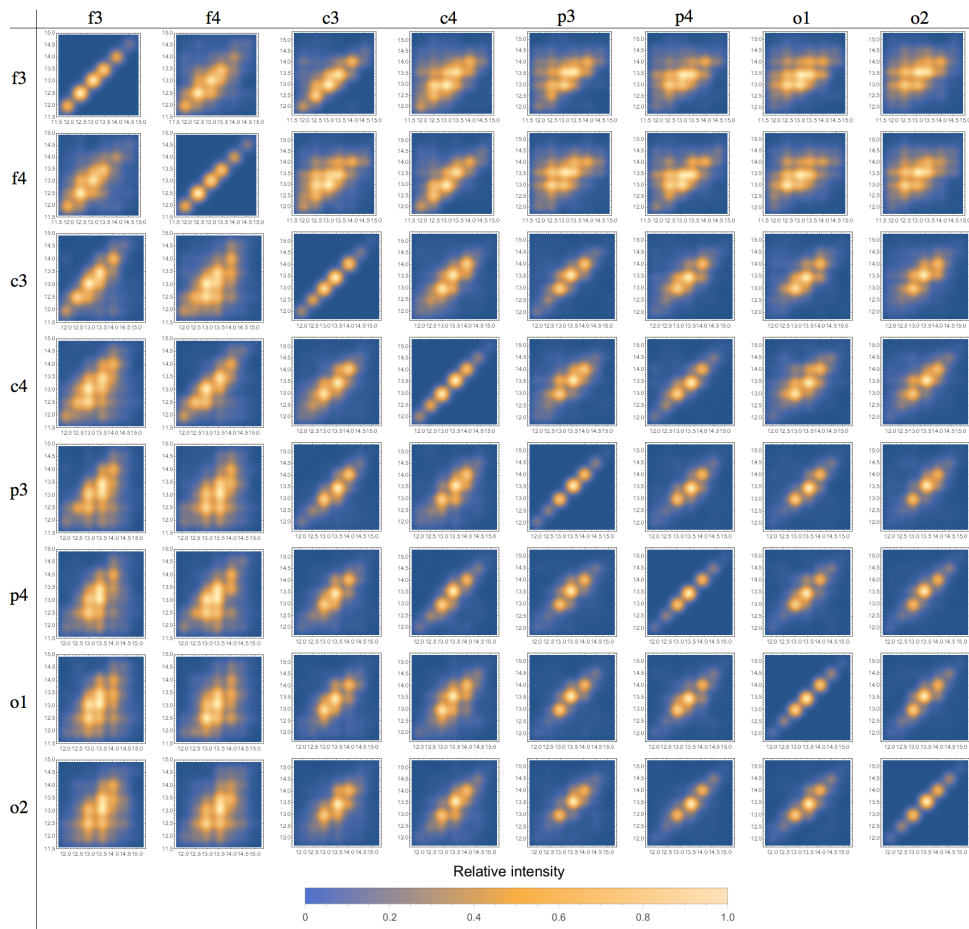
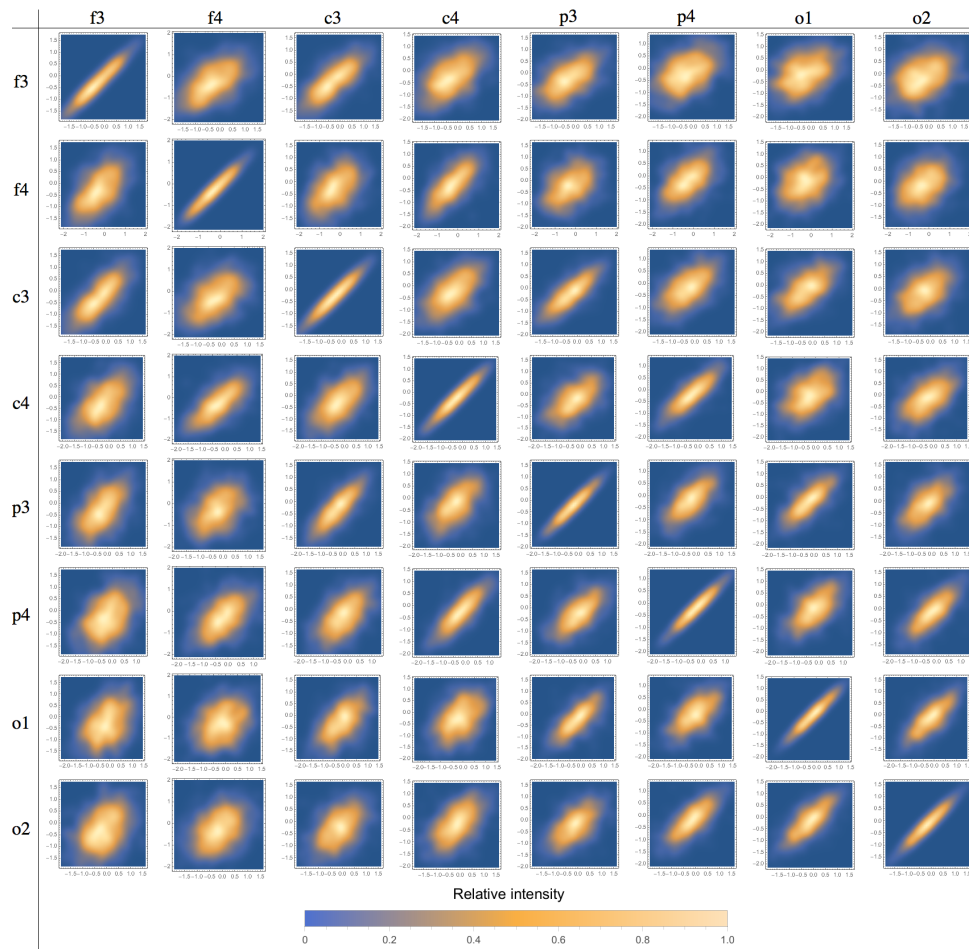
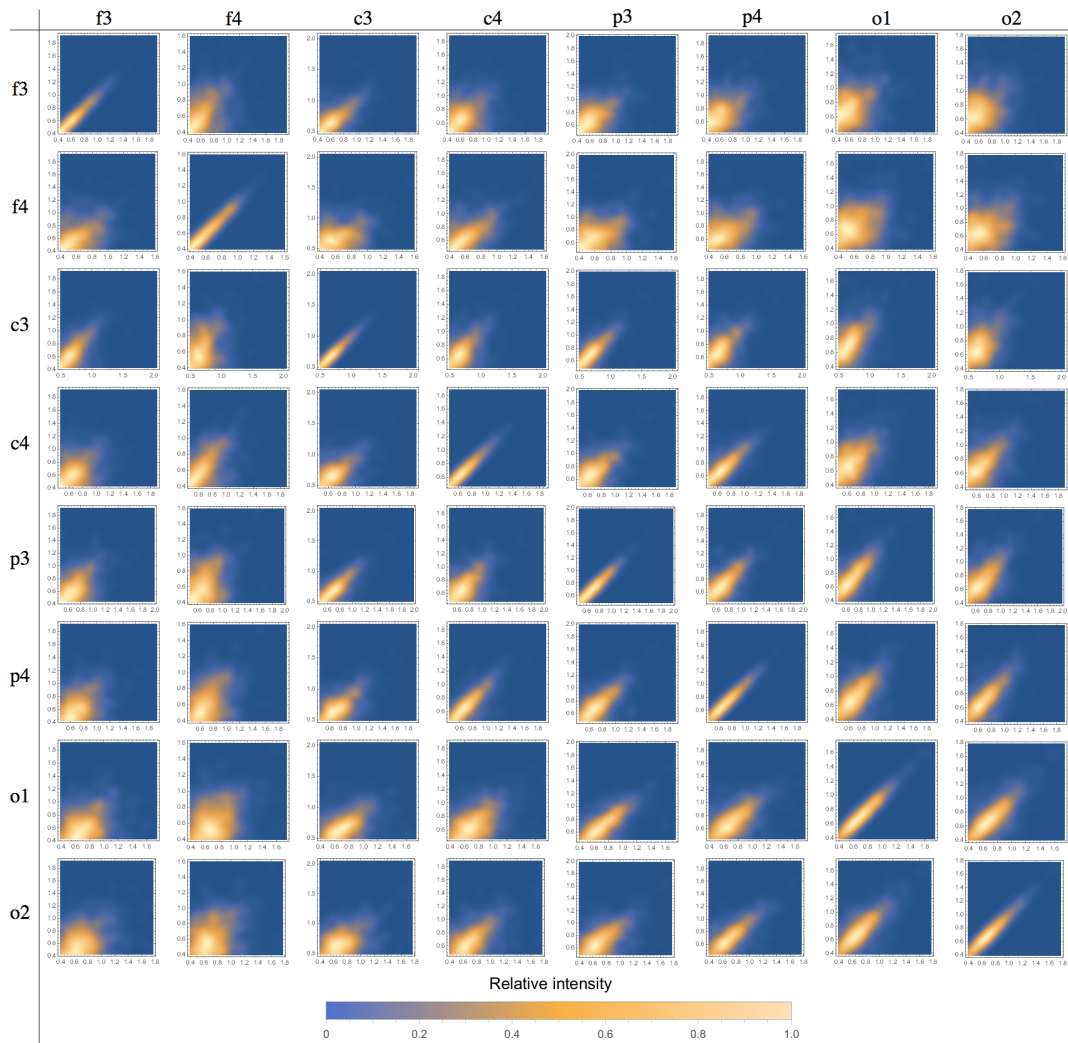


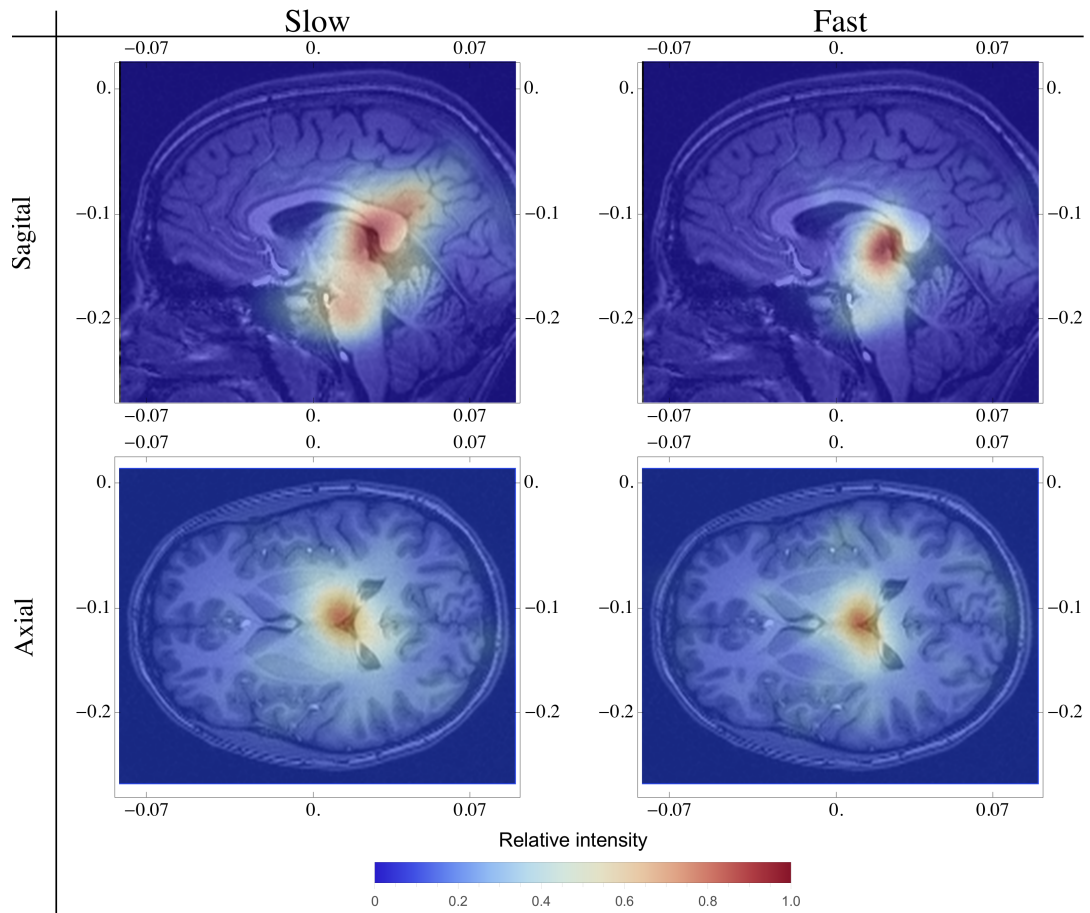
Figure 4. Scatter-plot for spindle frequencies in different channels. We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.



**Figure 5. Scatter-plot for spindle chirp in different channels.** We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.



**Figure 6. Scatter-plot for spindle durations in different channels.** We can observe that correlation decreases as we consider more distant channels. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below.



**Figure 7. Heatmap for the origin of slow and fast spindles in axial and sagittal views.** MRI images were obtained from the BIRN database [44]. Relative intensity is represented by the color scale bar displayed below. We can observe that in general the spindle origin is thalamic and, on the sagittal view, that slow SS origins have a broader distribution.

### A.3 Artigo científico em elaboração



---

# Global Spindle Dynamics on Obstructive Sleep Apnea Patients

Rafael Toledo F. de Souza<sup>1,□a</sup>, Günther J. L. Gerhardt<sup>2</sup>, Suzana V. Schönwald<sup>3</sup>, Ney Lemke<sup>1</sup>,

**1 Departamento de Física e Biofísica, UNESP - Univ. Estadual Paulista, Botucatu, Brazil**

**2 Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getulio Vargas 1130 95001-970, Caxias do Sul, Brazil**

**3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Neurology Section / Rua Ramiro Barcelos 2350 / sala 2040 / 90035-003, Porto Alegre, Brazil**

□a Insert current address of first author with an address update

\* rafaelf@ibb.unesp.br

## Abstract

Sleep Spindles (SS) are oscillations (11-14 Hz) that appear simultaneously on cortex and thalamus and are believed that they mediate many sleep related functions such as memory consolidation. In this study we characterize the dynamics and time distribution of SS in control and OSA patients. The SS were characterized measuring its frequency, synchronization, duration and frequency slope (chirp). The 31 subjects included in the present study (comprising 8 controls and 23 OSA patients) were selected from a database that was previously designed for studies on spindle characteristics in obstructive sleep apnea (OSA). Continuous recordings were performed during the usual sleep period on a 16 bit resolution digital system. Spindle detection was carried out with a matching pursuit (MP) program. Phase synchronization was measured using a methodology based on Kuramoto parameter. Chirp was detected by measuring the time dependence of the average frequency during the SS waning and waxing. We showed that the synchronization duration was significantly reduced on OSA patients, and that for OSA patients the synchronization duration for slow spindles were more severe than for fast spindles. We also detected that globally slow spindles have a more negative chirp. Our results suggests that slow SS are more strongly affected by oxygen depletion implying short synchronization times co-occurring with faster frequency decay. This provides an interesting perspective to understand the relation between OSA comorbidities, such as memory loss and the spindle dynamics.

## 1 Introduction

Sleep Spindles (SS) are oscillations (11-14 Hz) that appear simultaneously on cortex and thalamus and are believed that they mediate many sleep related functions such as memory consolidation. They can be divided in two functional groups: slow spindles with characteristic central frequency below 13 Hz and fast spindles with frequency above 13 Hz [1,2]. Pharmacological studies have pointed out that several neuronal populations are responsible for different types of spindles [?]. Most of them are spatially localized but a small fraction around 20% are present globally on the cortex [3]. Global sleep spindles (GSS) are more intense and present long-range phase synchronization and

---

play an essential role for information transmission and consolidation in the brain [?, 2, 4, 5]. Computational methodologies can detect in automated or semi-automated [6–9] way these elements and allows sleep characterization by measuring dynamical characteristics and time distribution of these elements particularly in clinical settings [?, 10]. Another recent and relevant advance is the development of massive datasets of EEG recordings [11]. The concurrence of these conditions is consolidating SS quantification as an emergent and powerful diagnosis tool.

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep disorder that affect SS. It was shown that changes in apnea intensity influence the occurrence of slow SS [2, 12]. As OSAS has a major impact on the central nervous system [13], it is expected that it also affects the spindle dynamics and time distribution. Since OSA is related to neurodegeneracy [13] and that SS synchronization is strongly dependent on cortex integrity while SS generation is only slightly disturbed [14, 15], we expect that OSA effects could be detected by a close examination on the dynamics of SS synchronization and comparing to a control group of patients.

In this work we study how SS synchronization and other dynamics characteristics of OSAS are affected by OSAS. We selected SS that were displayed on more than one channel and that can be considered as GSS [3]. Our methodology is based on using eight EEG electrode. This small number of electrodes is positive since it implies that our results could be applied in clinical settings.

## 2 Materials and Methods

### 2.1 Subjects and Sleep Studies

The 31 subjects included in the present study (comprising 8 controls and 23 OSA patients) were selected from a database that was previously designed for studies on spindle characteristics in obstructive sleep apnea (OSA) and have been partially reported in [12, 16], whereby consecutive patients with clinically suspected OSA (AASM, 2005) were prospectively enrolled for polysomnography (PSG) at a university hospital-based sleep clinic between April 2007 and July 2009. On the basis of Apnea-Hypopnea Index (AHI) AASM, 2005 [17], study groups were defined as Non-OSA (AHI < 5) and OSAS (AHI ≥ 5). This study was approved by the institutional review board and ethical committee. All participants provided informed written consent. They had no significant inter-group differences in age, gender, body mass index, subjective sleepiness [?, 18], sleep architecture or mean Non-REM sleep O<sub>2</sub>% saturation.

Continuous recordings were performed during the usual sleep period (23:00-07:00 h) on a 16 bit resolution digital system (Deltamed, Racia-Alvar, France). The recording protocol followed standard guidelines [19] and included information on scalp EEG, eye movement, chin and leg electromyograms, electrocardiograms, snoring, airflow by oronasal thermistor, thoracic and abdominal respiratory effort, body position and pulse oximetry. Silver electrodes were placed over 10 standard 10-20 IS EEG positions (F3, C3, P3, O1, A1, F4, C4, P4, O2, A2). Initial impedances were below 10 KΩ. The signal was acquired with a 256Hz sampling rate, filtered at 0.5-35Hz and analyzed off-line using Coherence 3NT software version 4.4 (Deltamed, France). Sleep stages, arousals and respiratory events were visually scored by a trained polysomnographer in accordance with standard recommendations, and applying obstructive hypopnea rule 4B [19]. Signal analysis was performed on left and right frontal (F3, F4), central (C3, C4) parietal (P3, P4) and occipital (O1, O2) regions. EEG channels were referenced to (A1 + A2)/2.

---

## 2.2 Sleep Spindle Detection and Selection

Spindle detection was carried out with a matching pursuit (MP) program [20]. MP was used exclusively to identify SS candidates and was applied only in NREM sleep stages II and III. All subsequent analyses were performed on the original time series (without subsampling). MP has been previously described in detail [21,22] and was suitable for sleep spindle representation [20,23–26]. After sub-sampling to 128Hz, each whole-night EEG series was segmented into juxtaposed bins of 2048 digital points and subjected to MP decomposition with a dictionary size of  $10^5$  atoms, stopping at 96 iterations. Each atom obtained with MP has a central point in time and frequency, and time and frequency full widths at half maximum (FWHM) corresponding to  $\pm\sigma$  on a gaussian curve. FWHM duration was used as one parameter for atom selection. Atoms with FWHM duration between 0.5s and 2s and central frequency between 11Hz and 16Hz, hereafter called spindles, were collected in the procedure. Notably, individual MP atom fulfilling detection criteria is not conceptually equivalent to a visual sleep spindle, and the procedure is robust and reliable at a statistical level [26]. The number of atoms that obey these criteria is usually on the average of 2,000/channel/night. Each extracted segment had a 2 s duration, with the highest amplitude SS positioned on the center.

To ensure inclusion of high voltage diffuse spindles while avoiding inclusion of overlapping spindles, only the 100 highest-amplitude, isolated MP atoms were selected for each subject, regardless of electrode position. The electrode containing this atom was defined as the leading electrode and the corresponding atom was defined as rank 1 atom. Corresponding series from the remaining electrodes were concomitantly extracted and ranked 2 to 8 according to atom amplitude.

Segments with artifacts on any channel were discarded. Some EEG segments that still contained multiple superimposed frequency peaks on any given channel were *a posteriori* discarded (see below in Synchrony Across Channels subsection). In that case, the next highest amplitude atom was chosen in order to reach at most 100 SS for each subject.

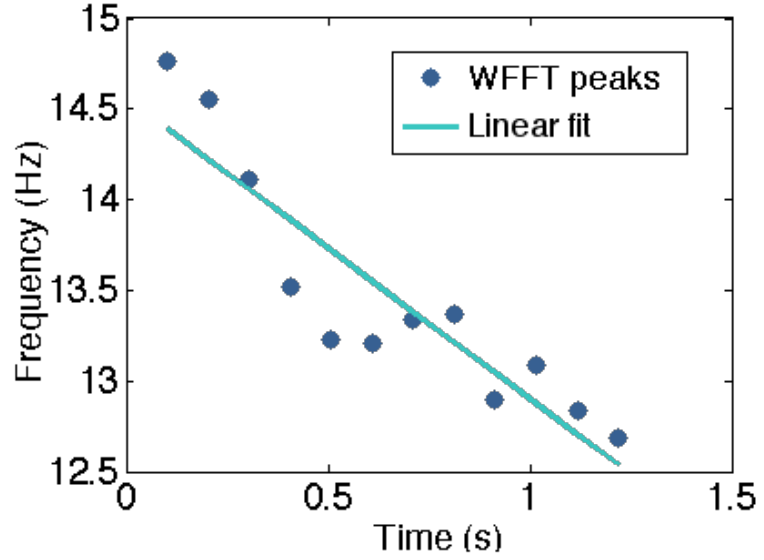
## 2.3 Spindle Frequency and Frequency Slope Analysis

Fast Fourier Transform (FFT) was used in order to determine an average frequency for each 512-point SS segment (0.5 Hz resolution). SS frequency was defined for each channel as the frequency corresponding to the highest power spectrum peak in the 11-16 Hz range. Global SS frequency was the frequency mean for all eight channels. GSS were divided into two groups according to average frequency, Slow ( $f \leq 13$  Hz) and Fast ( $f > 13$  Hz).

Frequency slope (also called chirp) [16,23] was calculated by windowed FFT (WFT) applied to the filtered signal. For each signal segment, the 512-point signal was extended by 0.5 s both before and after the original signal. In this 3 s segment, a 2 s moving window was used to multiply the series by a Gaussian function centered on the middle of the window and divided into 13 steps. This Gaussian procedure was chosen in order to best estimate SS central frequency along the time frame. FFT was evaluated for each 2 s segment and the frequency at spectrum peak was analyzed to yield 13 frequency peaks along the time frame. These 13 frequency peaks were used to fit a linear slope that was considered as the spindle chirp value (0.25 Hz/s resolution). This methodology is represented schematically on Figure 1.

## 2.4 Synchrony Quantification

Initially we used EEG signals corresponding to SS segments,  $S_{orig}^k$ , from each evaluated channel  $k$  (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) and submitted them to a filter as shown in



**Figure 1.** Sketch for methodology to Chirp estimation.

Figure ??a-b. Signals from each channel were then normalized as:

$$S^k(t) = F \{ S_{orig}^k(t) \} - \langle S^k(t) \rangle \quad (1)$$

where the average of SS intervals was taken. The envelope for  $S^k$  was obtained by numerically estimating  $|S^k(t)|$  local maxima and generating an interpolated curve,  $M^k(t)$ . The envelope center was defined as  $\max(M^k)$  and SS duration was defined as the envelope Full Width Half Maximum (FWHM).

We also defined a phase,  $\theta_j(t)$ , to characterize the oscillatory part of the signal

$$\cos \theta_j(t) = \frac{S^j(t)}{M^j(t)}. \quad (2)$$

Detection of SS phase synchrony across different EEG channels was measured using an adaptation of standard methodologies [27]. Our methodology was based on the determination of the Kuramoto Order Parameter (KOP) [28,29], which in this study was calculated using

$$r(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N e^{i\theta_k(t)} \right|, \quad (3)$$

where  $\theta_j$  are signal phases for each ( $N = 8$ ) of the channels.

In order to dynamically characterize the synchronization process we fitted  $r(t)$  by

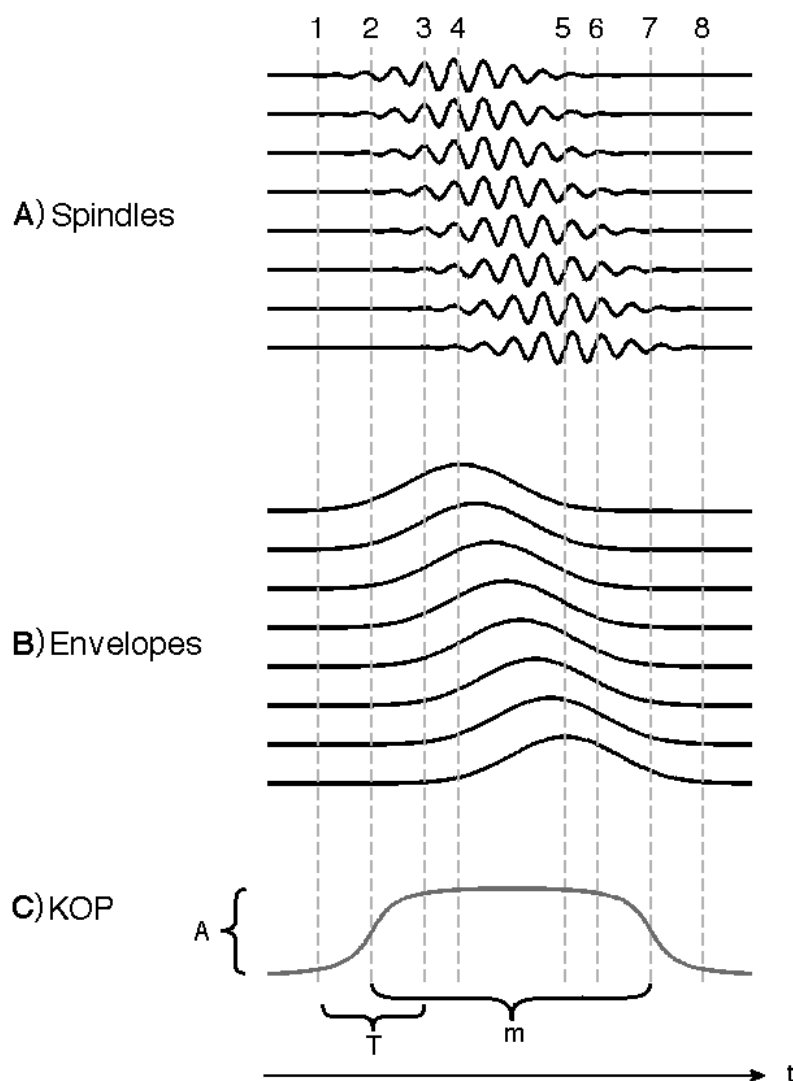
$$r(t) = A \left[ \arctan \left( \frac{t - t_0}{T} \right) - \arctan \left( \frac{t - t_0 - m}{T} \right) \right], \quad (4)$$

where  $A$  is the amplitude of the KOP parameter on the window interval;  $t_0$  is the time shift for a given SS;  $T$  is the synchronization time; and  $m$  is synchronization duration. This functional form was chosen for its convenience.

KOP evolution can be illustrated for a SS detected on different channels (Fig. ??). In the specific case shown in Figure ??(a-c), there is an increase in synchrony near 0.5 s that ends approximately one second later, around 1.5s.

When the  $r(t)$  parameter presented as an irregular shape, the corresponding SS was discarded and the subsequent element was chosen. Residual multiple frequency peak SS (possibly representing superimposed SS [1]) were thereby removed from the sample. This procedure ensured inclusion of elements that had high interchannel synchronization duration (high  $m$ ), which are expected to correspond to global spindles. The methodology is represented on Figure 2.

122  
123  
124  
125  
126  
127



**Figure 2.** Pictorial representation of the parameters that characterizes the GSS synchronization: Duration ( $m$ ), measures the total synchronization duration, Synchronization Time ( $T$ ) the time necessary to synchronization achieve its plateau and  $r$  the value for the plateau.

### 3 Results

128

Descriptive factors of sleep spindles in OSA patients are described in Table ??.

129

On Table 1 we present a comparison for OSA and Control patients GSS dynamics and demography. GSS on OSA have a shorter duration and a shorter synchronization, the synchronization time is also faster, while no differences were detected on the amplitudes. OSA patients also have more slow GSS. On Table 2 we tested whether there is a correlation between IAH and the the same quantities. The strongest correlation found was between synchronization duration and IAH. On Figure 3 we present the distribution for the same quantities, the difference for OSA and Control synchronization duration is evident. In this case we also show Chirp for fast and slows GSS. Fast GSS are strongly affected by OSAS, mean Chirp for Control is  $-0.08\text{Hz/s}$  and  $-0.15\text{Hz/s}$  (p-value=0.004).

**Table 1. Values for spindle characterization metrics for OSA and Control patients. The distributions were compared using MannWhitney test. FREQRATIO is the Fraction of GSS that are slow GSS, CHIRPRATIO is the fraction of GSS with negative Chirp.**

	Control		OSA		p-value
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	
r	0.962	0.012	0.954	0.026	0.408
T (s)	0.271	0.092	0.196	0.052	0.008
m (s)	1.119	0.135	0.837	0.105	$\leq 0.001$
Chirp (Hz/s)	-0.208	0.146	-0.288	0.152	0.203
Frequency (Hz)	13.351	0.192	13.222	0.279	0.238
Duration (s)	0.686	0.067	0.620	0.062	0.017
Freq Ratio	0.228	0.130	0.376	0.171	0.034
Chirp Ratio	0.640	0.101	0.711	0.092	0.078

**Table 2. Values for spindle characterization metrics and synchronization parameters.**

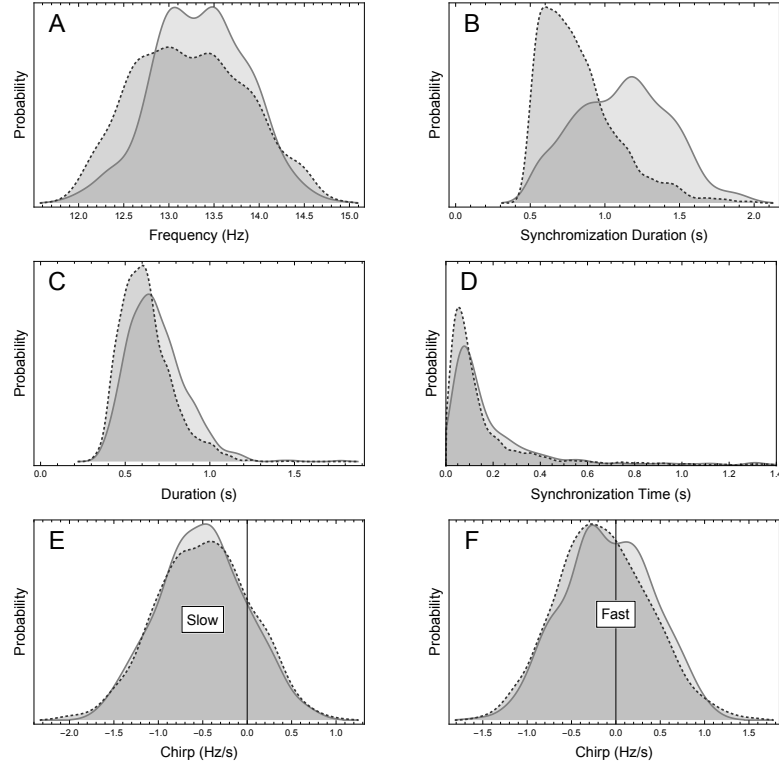
Variable	Correlation	p-value
r	-0.252	0.173
T (s)	-0.356	0.049
m (s)	-0.629	$\leq 0.001$
Chirp (Hz/s)	-0.361	0.045
Frequency (Hz)	-0.207	0.266
Duration (s)	-0.301	0.100
Freq Ratio	0.258	0.162
Chirp Ratio	0.367	0.042

Pairedhistograms Fig. ?? Control  $\times$  OSA.

On Figure 4 and in Table ?? we compare  $m$  for slow and fast GSS and for Control and OSA patients. The data show that GSS synchronizes during shorter times on OSA patients and that the effect is more intense for slow GSS.

**Table 3. Duration for Control and OSA patients considering slow and fast spindles separately. The tests used were the T test for inter patients groups comparisons and Sign test for intra patients comparison tests.**

**Figure 3. Distributions of sleep spindle characteristics for control and OSA subjects.** (A) frequencies, (B) synchronization duration, (C) Duration, (D) Chirp Slow GSS, (E) Chirp Fast GSS. We can observe the differences for Synchronization Duration and some mild differences for the other characteristics. Synchronization Duration and Duration are correlated variables, but synchronization seem to be more severely affected by OSA. The augmented fraction of Slow GSS is also evident.



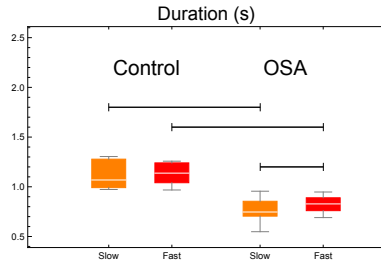
## 4 Discussion

The main goal presented in this work is that global SS in OSAS patients tend to have decreased synchronization time and this correlates well with AHI. There are several issues to consider here. It is known that SS has thalamic origin, but the signal measured with surface EEG is a cortex response. So factors influencing the cortex will can affect the response to thalamic stimulus, reflecting in SS morphology. It is known that the apnea has structural influences on Cortex [?, 30, 31] so it is not difficult to imagine a scenario where patients with higher rates of apnea should have a higher level of injury in the cortex. This is presented in literature [?]. These abnormal morphology in the OSAS patient cortex occur most often in frontal cortex, hippocampus and cerebellum [?, 30] which ends up being perceived in cognitive impairment over time for chronic disease.

Measured SS in EEG surface is a signal typically of cortical nature, but it comes from a complex interaction that involves cortex-thalamus-reticulum network. Lesions as described in the OSAS patient cortex can lead to a synchronization loss, since this synchronization is part of the cortical role in the brain system. So the proposed synchronization factor can serve as an external clinical measure to quantifying the state of cortical OSAS lesion in a non-invasive way.

In a previous work [12, 16] it was possible to perceive a negative correlation between AHI and the percentage of slow SS with negative chirp for parietal channels. That study

**Figure 4.** Comparison of Slow and Fast Spindles Duration. The bars indicates differences with statistical significance  $p < 0.05$ . The tests used were the T test for inter patients groups comparisons and Sign test for intra patients comparison tests. The duration reduction observed for the complete spindle set is maintained for slow and fast spindle, but we also observed a difference between Fast and Slow GSS for OSA patients, indicating that Slow spindles are more affected by oxygen depletion.



addressed a wide SS population with no separation between global and local SS. According to Nir et al [32] it is possible to realize that most of SS are local (in a proportion that reaches 80%). So this negative correlation is mainly related to local SS. Global SS are representatives of deeper fundamental SS generating mechanisms, that arises from thalamus [2]. The correlation between synchronization and chirp (frequency slope) showed itself very low so that global SS already appear to be generated with some chirp characteristic factor. Trying to measure the correlation between the percentage of slow SS with negative chirp and AHI it was not possible to find a statistically significant correlation. However it was possible to perceive a correlation between the chirp factor itself and IAH. We believe that global spindles follow a different dynamic if compared with local SS. Nevertheless, global SS consistently appear to slow down more intensely in OSAS.

There is a possibility that local SS represent reverberations from global SS events. This could occur because neuronal populations, being excited in a given frequency, automatically tend to repeat this oscillation. In this case, if cortical system is healthy, the reverberation follows the characteristics of the initial generator (which is the global SS). So subtle characteristics like the chirp would be copied from the initial excitation. With the increase of cortical prejudice (like in OSAS), these characteristics end up to be repeated without the same precision. The local SS tend to be more regular showing no chirp, which combines with the results presented in [16]. It is noteworthy that synchronization mainly correlates with IAH and is physiologically more related with cortical function. The chirp is basically an inhibitory mechanism. Here we can see that global SS chirp factor increases (negatively) in OSAS patients, showing that SS suppression along time is more effective for OSAS.

According to some recent pharmacological studies [33] it is possible to realize that efficiency decreasing in Na channels seems to be followed by a decrease in fast SS during sleep stage 2. That was observed in central and parietal channels. Nevertheless an increase in slow SS during SWS in frontal channels was simultaneously observed. Global slow SS in our study tend to have a higher chirp rate. Also in OSA group the duration of all global SS tend to be smaller than in control group. We imagine that the decrease in neuronal hyper-polarization, which is induced by Carmabazepine in [33], may be here being mimetized by chronic oxygenation decreasing. Subjects with chronic sleep deprivation also tend to have reduced glucose metabolism even without OSAS [13]. This reduction is mainly in the Pre-frontal Cortex and Thalamus.

Another important issue is that the application of Flunarizine (a Ca channel blocker) does not affect slow SS [33]. This could imply that mediation in Na channels is the true



---

responsible for changes in slow SS, supporting the idea of two different generating networks for SS. In the case of OSAS without medication, the most obvious problem is the decrease in brain hemodynamics, a decreasing in Nitric Oxide and other important compounds. This type of problem can be diminished by use of CPAP [34]. This decrease in hemodynamic oxygenation can have a effect of decreasing the hyperpolarization, increasing the number of slow SS. The fact that the slow waves co-modulate with slow spindles in many situations also serves to corroborate this idea [33].

Nevertheless the spindle synchronization is not a direct-from-thalamus effect. Synchronization is guaranteed by cortical response, then it is a measure of cortical state. The simple fact that synchronization is shorter in subjects with OSAS may be an indirect indication of an increasing in cortical alertness. It is known that alertness is related not only with frequencies but mostly with the synchronization of cortical activity in wakeful. The most synchronic state may be associated with a predisposition to alertness state in a fragmented sleep. A remarkable matter here is that, with our methodology and considering only global SS, we are able to exclude possible alpha intrusion, which can create a confounding effect for slow SS presence in parietal channels (which lies next to occipital).

An interesting suggestion of additional work would be its replication in a group that initiate CPAP treatment, in order to study if the synchronization start to increase again. The eventual time to increase again the synchronization could be considered as a indirect measure of the cortical plasticity.

The synchronization duration correlates with IAH both comparing directly IAH index and measuring differences in distributions for OSA and non-OSA subjects. We observed also a correlation between Chirp and Chirp Ratio with IAH index, but we do not observed any significant difference if we divide the patients in two groups. This is an indication that Chirp behavior is observed even in patients with intermediate IAH levels. From a physiological point of view we can conjecture that Chirping is an immediate response due to low oxygen levels and the synchronization might be a chronic consequence for the disease. A test of such hypothesis by investigating if OSA patients in treatment might keep low synchronization duration while having normal chirp spindle behavior is left for the future.

## References

1. Jankel WR, Niedermeyer E. Sleep Spindles. *Journal of clinical neurophysiology*. 1985 Jan;2(1):1.
2. Niedermeyer E, da Silva FL. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G, et al. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *The Journal of Neuroscience*. 2011 Dec;31(49):17821–17834.
4. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(5):404–414.
5. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993 Oct;262(5134):679–685.
6. Schimicek P, Zeitlhofer J, Anderer P, Saletu B. Automatic sleep-spindle detection procedure: aspects of reliability and validity. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 1994 Jan;25(1):26–29.

- 
7. Schönwald SV, de Santa-Helena EL, Rossatto R, Chaves MLF, Gerhardt GJL. Benchmarking matching pursuit to find sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*. 2006 Sep;156(1-2):314–321.
  8. Warby SC, Wendt SL, Welinder P, Munk EGS, Carrillo O, Sorensen HBD, et al. Sleep-spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods. *Nature methods*. 2014 Apr;11(4):385–392.
  9. Durka PJ, Malinowska U, Zieleniewska M, O'Reilly C, Rózański PT, Żygierewicz J. Spindles in Svarog: framework and software for parametrization of EEG transients. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015 May;9:1–12.
  10. Sitnikova E, Hramov AE, Grubov V, Koronovsky AA. Age-Dependent Increase of Absence Seizures and Intrinsic Frequency Dynamics of Sleep Spindles in Rats. *Neuroscience Journal*. 2014 Jun;2014(34):1–6.
  11. O'Reilly C, Gosselin N, Carrier J, Nielsen T. Montreal Archive of Sleep Studies: an open-access resource for instrument benchmarking and exploratory research. *Journal of sleep research*. 2014;23(6):628–635.
  12. Schonwald S, Carvalho D, de Santa-Helena E, Lemke N, L Gerhardt G. Topography-specific spindle frequency changes in Obstructive Sleep Apnea. *BMC Neuroscience*. 2012;13(1):89. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/13/89>.
  13. Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *SLEEP*. 2006;29(12):1521.
  14. Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T, Bazhenov M. Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(25):9124–9134.
  15. Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M. Spatiotemporal Patterns of Spindle Oscillations in Cortex and Thalamus. *Journal of Neuroscience*. 1997 Feb;17(3):1179–1196.
  16. Carvalho DZ, Gerhardt GJL, Dellagustin G, de Santa-Helena EL, Lemke N, Segal AZ, et al. Loss of sleep spindle frequency deceleration in Obstructive Sleep Apnea. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(2):306 – 312. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571300936X>.
  17. GENERAL A. International Classification of Sleep Disorders, 2nd edn.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, . . . . Sleep; 2005.
  18. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto M, Saldanha S, et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(9):877–883.
  19. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, American Academy of Sleep Medicine; 1970.
  20. Durka PJ, Ircha D, Blinowska KJ. Stochastic time-frequency dictionaries for matching pursuit. *Signal Processing, IEEE Transactions on*. 2001 Mar;49(3):507–510.

- 
21. Mallat SG, Zhang Z. Matching pursuits with time-frequency dictionaries. *Signal Processing, IEEE Transactions on*. 1993 Dec;41(12):3397–3415.
  22. Mallat S. *A wavelet tour of signal processing*; 1999.
  23. Schönwald SV, Carvalho DZ, Dellagustin G, de Santa-Helena EL, Gerhardt GJL. Quantifying chirp in sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011 Apr;197(1):158–164.
  24. Durka PJ, Szelenberger W, Blinowska KJ, Androsiuk W, Myszka M. Adaptive time–frequency parametrization in pharmaco EEG. *Journal of Neuroscience Methods*. 2002 May;117(1):65–71.
  25. Durka PJ. From wavelets to adaptive approximations: time-frequency parametrization of EEG. *Biomedical engineering online*. 2003 Jan;2:1.
  26. Schönwald SV, de Santa-Helena EL, Rossatto R, Chaves MLF, Gerhardt GJL. Benchmarking matching pursuit to find sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*. 2006;156(1–2):314 – 321. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027006001075>.
  27. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001 Apr;2(4):229–239.
  28. Strogatz SH. From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2000 Sep;143(1–4):1–20.
  29. Acebrón J, Bonilla L, Perez-Vicente C, Ritort F, Spigler R. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev Mod Phys*. 2005 Apr;77(1):137–185.
  30. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of sleep research*. 2002;11(1):1–16.
  31. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med*. 2006;3(8):e301.
  32. Nir Y, Staba RJ, Andrillon T, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Fried I, et al. Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*. 2011;70(1):153 – 169. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627311001668>.
  33. Ayoub A, Aumann D, Hörschelmann A, Koučekmanesch A, Paul P, Born J, et al. Differential effects on fast and slow spindle activity, and the sleep slow oscillation in humans with carbamazepine and flunarizine to antagonize voltage-dependent Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channel activity. *Sleep*. 2013;36(6):905.
  34. IP MS, Lam B, Chan Ly, ZHENG L, TSANG KW, FUNG PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2166–2171.