



Universidade Federal da Bahia
Departamento de Física
Programa de Pós-Graduação em Física

Dissertação de Mestrado

**Formalismo de Redes Complexas na Análise de
Sinais de Atividade Cerebral**

Por

Bruno Barbosa Marques da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Fernandes Silva Andrade (Orientador, UFBA)

Prof. Dr. Ernesto Pinheiro Borges (UFBA)

Prof. Dr. André Maurício Conceição de Souza (UFSE)

Salvador - BA, Brasil
Julho - 2011

S586 Silva, Bruno Barbosa Marques da
Formalismo de redes complexas na análise de sinais de atividade cerebral
Bruno Barbosa Marques da Silva – 2011.
77 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Fernandes Silva Andrade.
Co-orientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Física,
2011.

1. Física estatística. 2. Redes complexas. 3. Neurociências. 4. Lei de potência.
I. Andrade, Roberto Fernandes Silva. II. Miranda, José Garcia Vivas.
III. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Física. IV. Título.

CDD- 530.13
CDU- 531.19

*Para meu amor e nosso bebezinho.
A vocês, dedico esta dissertação e
minha vida.*

Isilmara e Julia.

Agradecimentos

À minha família. À minha mãe Conceição pela pessoa batalhadora que é e por ter dedicado boa parte da vida para que eu pudesse construir a minha. À minha irmã Priscilla pela amizade e conselhos. Ao meu pai José Maria e minha irmã Kawanny que, distantes, torcem por mim. À minha esposa, Isilmara, por estar sempre ao meu lado. À minha filha Julia, por ser minha luz e me presentear todos os dias com seu lindo sorriso.

Ao meu orientador, prof. Roberto Andrade, pela orientação, por ter me presenteado com uma pesquisa tão rica, por ter possibilitado a mim conhecer o Instituto Internacional de Neurociências de Natal e seus pesquisadores como também minha participação no XXXIV Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento; por ter exigido, escutado, compreendido e respeitado.

Ao prof. José Garcia, meu co-orientador, que me acompanha desde a graduação, por ter me auxiliado em diversos momentos deste trabalho aplicando seu tempo na consolidação dos meus conhecimentos em sistemas complexos e em neurociências.

Aos pesquisadores do Instituto Internacional de Neurociências de Natal: ao prof. Sidarta Ribeiro por ter permitido que eu utilizasse os dados das suas pesquisas e por ter sido solícito tão simplesmente. Ao prof. Gilberto Corso pelo entusiasmo e importantes análises com respeito à metodologia e aos resultados por mim obtidos. Ao prof. Mauro Copelli pelos esclarecimentos quanto à física estatística em neurociências e relevantes sugestões. A Tiago Ribeiro cuja dissertação de mestrado foi fonte esclarecedora com respeito a avalanches neuronais e criticalidade no cérebro além de proporcionar maior entendimento dos procedimentos utilizados na obtenção dos dados base deste trabalho. A Nivaldo Vasconcelos pela disponibilização de importante material teórico.

Ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Física da UFBA, sempre presente nesta minha jornada acadêmica na pessoa do coordenador do colegiado, prof. Frederico Vasconcelos, dos demais professores e dos seus diversos funcionários.

Aos membros do FESC, cujas pesquisas me impressionaram e atraíram para o estudo dos Sistemas Complexos.

Aos colegas da pós-graduação pela amizade e incentivo.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Resumo

Este trabalho utiliza a abordagem de redes complexas para analisar sinais eletrofisiológicos da atividade cerebral em ratos. Desde que diferentes regiões do cérebro agem em conjunto para executar tarefas simples ou múltiplas, as taxas de disparo de neurônios registradas por eletrodos implantados são capazes de capturar quando os neurônios agem de forma coerente. A correlação da atividade dos neurônios é baseada na taxa de disparo por intervalo de tempo, em vez da habitual presença ou ausência de disparos. Cada nó da rede representa um neurônio cuja atividade é registrada em função do tempo. Com base na correlação entre as taxas de disparo dos neurônios em uma janela de tempo móvel de largura adequada, uma ligação entre um par de nós é incluída sempre que eles disparam de forma correlacionada. Com isto, uma sequência de redes dependentes do tempo é criada. A caracterização das redes com base nas medidas mais utilizadas (grau do nó, caminho mínimo, etc.) fornece informações relevantes sobre a dinâmica do comportamento coletivo do cérebro. A análise coletiva do conjunto de redes indica que a distribuição das atividades mais correlacionadas em regiões distintas do cérebro segue uma lei de potência independentemente da região cerebral ou do tipo de atividade que o animal realiza. Constatamos também que os postos de neurônios-polo (hubs) são compartilhados de forma heterogênea entre os neurônios registrados, variando dinamicamente com o tempo. Também apresentamos um conjunto de resultados quantitativos que expressam a evolução temporal do comportamento coletivo da população de neurônios por todo o experimento, também por estado comportamental dos sujeitos e por região cerebral.

Palavras-chave: Física Estatística, Redes Complexas, Neurociências, Lei de Potência.

Abstract

This work uses complex network approach to analyze electro-physiologic signals from brain activity in rats. Since different brain regions act together to perform single or multi tasks, firing rates probed by implanted electrodes are able to capture when neurons act in a coherent way. The correlation in neuron activity is based on firing rate per time interval rather than on usual presence or absence of spikes. Each network node represents a neuron whose activity is recorded as function of time. Based on correlation between neurons firing rates on a moving time lag of suitable width, a network link is included between a pair of nodes whenever they fire in a correlated way. Herewith, a sequence of time dependent networks is set up. Networks characterization based on mostly used measures (node degree, minimal path, etc.) provides vivid information about the dynamics of collective behavior of the brain. The collective analysis of the set of networks indicates that the distribution of highly correlated activity in distinct brain regions follows a power-law irrespective of the kind of brain region or type of activity that the animal performs. We note also that the status of pole neurons (hubs) are shared heterogeneously between the recorded neurons, varying dynamically with time. We also present a set of quantitative results which express the temporal evolution of the collective behavior of the population of neurons monitored by all the experiment, like also by behavioral state of subjects and by brain region.

Keywords: Statistical Physics, Complex Networks, Neurosciences, Power Law.

Sumário

1	Introdução.....	9
2	Propriedades estatísticas	13
2.1	Teste de hipóteses.....	13
2.2	Significância estatística	14
2.3	p -Valor	14
2.4	Coefficiente de correlação de Pearson.....	15
2.5	Distribuição normal.....	16
2.6	Distribuição de Poisson.....	17
3	Redes complexas.....	19
3.1	Grafos	19
3.2	Caminho entre vértices.....	20
3.3	Distâncias entre vértices.....	20
3.4	Matriz de adjacência.....	21
3.5	Matriz de vizinhança	22
3.6	Grau de um vértice	22
3.7	Distribuição de graus.....	23
3.8	Coefficiente de aglomeração de um vértice	23
3.9	Aglomerado, sub-rede ou “ <i>cluster</i> ”.....	23
3.10	Polo (hub).....	24
3.11	Distância entre redes	24
3.12	Redes complexas	24
3.12.1	Redes regulares	25
3.12.2	Redes aleatórias.....	25

3.12.3	Redes de mundo pequeno.....	26
3.12.4	Redes livres de escala.....	26
4	Descrição dos experimentos	28
4.1	O Registro dos disparos dos neurônios	28
4.2	Áreas investigadas.....	29
4.2.1	Hipocampo (HP)	29
4.2.2	Córtex somatosensorial primário (S1)	30
4.2.3	Córtex visual primário (V1).....	30
4.3	A experiência.....	30
4.4	Ciclo sono-vigília e estados de atividade	32
5	Metodologia	34
5.1	A construção das redes	34
5.2	Ferramentas computacionais	39
6	Resultados	40
6.1	Distribuição de arestas	41
6.2	Histograma de polos.....	46
6.3	Evolução temporal dos índices das RFN's por experimento	50
6.4	Evolução temporal dos índices das RFN's por estado de atividade.....	56
6.5	Estudo em função da região cerebral	67
7	Conclusões.....	71
8	Perspectivas	73
9	Referências Bibliográficas	74

Introdução

O conceito de “Sistemas Complexos” caracteriza um ramo interdisciplinar da ciência que estuda fenômenos em sistemas com um número elevado de graus de liberdade e interações não-lineares, apresentando comportamento coletivo, no qual padrões emergem como resultado das interações entre seus constituintes. Desenvolveu-se a partir da Teoria do Caos e Sistemas Não-Lineares, guardando ainda forte conexão com a Física Estatística.

A teoria de sistemas complexos tem sido aplicada para investigar e descrever globalmente propriedades de um grande número de sistemas reais: biológicos (epidemias), sociais (internet), geológicos (terremotos), econômicos (crises financeiras) [1,2,3] e outros. Estes são alguns dos muitos sistemas cujo estudo tem avançado com o suporte da modelagem computacional de sistemas reais como sistemas complexos.

Basicamente, as etapas do método consistem em identificar os componentes do sistema original e as relações de significado entre eles. Em seguida, modelá-lo de forma a gerar uma rede de conexões que descrevem características das interações entre os componentes do sistema. Com a rede construída, busca-se caracterizar suas propriedades topológicas por meio dos parâmetros da rede obtidos. Tais parâmetros fornecem valiosas informações quantitativas sobre como os componentes do sistema original se relacionam entre si [4,5,6]. As propriedades da rede permitem categorizá-la e classificá-la em alguns padrões típicos (aleatória, mundo pequeno, livre de escala, etc.).

Para um sistema ser dito complexo, além de um grande número de constituintes, os mesmos devem interagir entre si de tal forma que os padrões emergentes do todo não correspondam à soma das suas partes. Conhecendo-se a parte, apenas, não somos capazes de descrever o todo. Quer dizer, apesar da complexidade existir apenas em sistemas com muitos constituintes, é necessário que nem todos sejam descritos por meio de variáveis determinísticas. Fazemos uma alusão ao caso de um gás. Apesar de um

grande número de constituintes, é possível pensá-lo como um sistema simples (gás ideal), bastando estudar uma parte para compreender as propriedades do todo. Diferentemente do cérebro humano com seus cerca de cem bilhões de neurônios estranha e eficientemente conectados resultando de tal enlace o que chamamos de “mente” a qual não nos é permitido considerá-la de modo minimalista sem incorrerem em uma descaracterização das suas propriedades como realmente as são.

A imagem do cérebro como uma rede é muito familiar [7]. A metáfora do cérebro como uma teia de neurônios [8] já se tornou um “clichê” da nossa cultura científica. No entanto, o uso da teoria de redes complexas para medir propriedades empíricas do sistema neuronal é bastante recente.

Talvez a mais simples aplicação dos conceitos de rede na neurociência seja a modelagem do desenho histológico de neurônios e dendritos como uma rede. Estudos nesta direção de fato revelaram que o cérebro como uma rede de neurônios sinapticamente conectados tem propriedades de mundo pequeno [9]. Tais investigações anatômicas continuam em diferentes escalas, com novos métodos levando a uma rápida expansão no campo chamado “connectome” [10].

Estudos recentes têm mudado o foco da forma para a função e com a utilização da gravação da atividade de populações de neurônios (*in vivo*), uma nova luz surge [11] [12]. Em vez de buscar por topologias de rede no desenho anatômico de um conjunto de neurônios, uma abordagem alternativa é construir, caracterizar e modelar as Redes de Funcionalidade Neuronal (RFN's). As RFN's têm uma interpretação natural em neurofisiologia, onde os cientistas estão interessados em acompanhar a atividade de um conjunto de neurônios durante o processo de aprendizagem, tarefas de comportamento ou o ciclo sono-vigília. Desta forma, as RFN's são bem adaptadas como ferramenta matemática aplicada na investigação do comportamento cerebral a partir da atividade elétrica de uma população de neurônios.

Na referência [13], foi concebido um método para gerar uma rede que cobre todo o cérebro. Cada nó corresponde a uma pequena região volumétrica do mesmo. A rede obtida, onde as conexões foram inseridas de acordo com a correlação na atividade do nível de oxigênio estimado por sinais de ressonância magnética nuclear, foi caracterizada por uma distribuição de grau dos nós em lei de potência, indicando forte correlação entre seus indivíduos. Outras distribuições em lei de potência foram encontradas na atividade neuronal em investigações *in vitro*, onde as ligações foram

estabelecidas pela sincronização no metabolismo do cálcio das células [14]. O comportamento em Lei de Potência também tem sido encontrado na força da conectividade sináptica para um conjunto de neurônios em uma cultura cujo potencial elétrico foi monitorado individualmente [15].

Neste trabalho, as RFN's são construídas utilizando séries temporais de potenciais de ação (disparos) de uma população de neurônios cuja atividade *in-vivo* é registrada por eletrodos implantados permanentemente no cérebro dos animais, no caso, de ratos. Os neurônios são os nós das redes. Enquanto que arestas entre pares de neurônios são estabelecidas de acordo com a similaridade entre suas atividades elétricas. O caráter dinâmico intrínseco do sistema neuronal nos levou a optar por tal modelo.

Por meio do cálculo da correlação de Pearson entre os sinais registrados de cada neurônio é possível determinar o quão conectados os mesmos se encontram. Para isso, uma regra funcional previamente estabelecida testa a correlação entre a atividade elétrica de pares de neurônios dentro de uma janela móvel de largura temporal adequada e decide se uma ligação deve ser incluída entre eles. Deste modo, para um registro completo de uma população de neurônios, geramos um grande número de redes. Cada uma delas refletindo as condições de operação do cérebro em um restrito intervalo de tempo. A análise das redes assim construídas permite obter informações globais relevantes sobre o comportamento coletivo dos neurônios enquanto os animais realizam diferentes atividades.

Uma limitação comum dos dados das séries temporais de disparo é o pequeno número de neurônios monitorados pelas matrizes de multi-eletrodos em comparação com a grande quantidade de neurônios no cérebro dos animais. Consequentemente, o número de registros neuronais é ainda pequeno. Para superar esta dificuldade fazemos uso de um grande número de pequenas redes individuais geradas em pequenos intervalos de longos períodos de gravações. Apresentamos, neste trabalho, uma caracterização estatística deste ensemble de redes. Em outras palavras, mudamos o nosso foco de estudo de uma grande rede individual para o estudo estatístico de um ensemble de redes de tamanho pequeno.

Conduzimos a investigação das propriedades estatísticas das redes em três direções. Para cada experimento, foi analisado: o comportamento coletivo da população de neurônios, o estado de atividade dos indivíduos e as regiões cerebrais onde a gravação foi realizada.

Com respeito ao estado de atividade dos indivíduos, as redes podem ser divididas em quatro classes distintas, correspondentes à atividade que o animal realiza no momento do registro da sua atividade cerebral: Acordado Ativo (Awake - WK), Acordado Alerta (Whisker Twitchin - WT), Sono de Ondas Lentas (Slow Wave Sleep - SWS) e Movimento Rápido dos Olhos (Rapid Eye Movement - REM). Uma descrição detalhada destes estados pode ser encontrada em [16]. Quanto à região cerebral, foram monitorados neurônios pertencentes a três áreas distintas do cérebro: Hipocampo – HP, Córtex Somatosensorial Primário - S1 e Córtex Visual Primário - V1. Com isso, é possível caracterizar a atividade do nó em função dessa característica específica. Além disso, a relativa abundância de nós de diferentes áreas cerebrais pode levar a propriedades de rede distintas, dependendo da quantidade de neurônios monitorados por região em cada animal.

Apesar de termos procedido com uma caracterização das diversas medidas das redes obtidas, damos especial atenção à distribuição em lei de potência do número de arestas em cada um dos grupos. A análise coletiva do conjunto de redes indica que a distribuição do número de conexões entre os neurônios segue uma lei de potência independentemente do tipo de atividade que o animal está realizando.

Esta dissertação está organizada da seguinte forma: na Seção 2 apresentamos um conjunto de propriedades estatísticas utilizadas no tratamento dos dados para posterior construção das redes. Na Seção 3, caracterizamos alguns tipos de redes complexas e abordamos algumas grandezas que podem ser obtidas por meio da aplicação da teoria dos grafos e da modelagem de sistemas reais como sistemas complexos. A Seção 4 é voltada aos procedimentos teórico-experimentais realizados para a monitoração e registro da atividade elétrica (taxas de disparo - Spikes) das populações de neurônios analisadas neste trabalho. A metodologia é discutida na Seção 5 onde expomos os critérios utilizados para a caracterização da dinâmica da atividade cerebral como um grande ensemble de redes complexas, as RFN's. O aparato computacional desenvolvido para a construção de tais redes também é apresentado nesta seção. Os resultados obtidos são apresentados e discutidos na Seção 6. A Seção 7 é dedicada às conclusões a que chegamos com este trabalho e a Seção 8, às perspectivas futuras.

Propriedades estatísticas

Ao procurar por padrões coletivos na dinâmica da atividade elétrica de uma população de neurônios, nos apoiamos na análise de caráter estatístico a fim de entender a relação entre as medidas individuais, i.e., a relação entre a atividade de cada neurônio com a de todos os outros e as propriedades que delas emanam. Tal linha de raciocínio é a base do nosso trabalho. Ela se justifica por estarmos tratando de dados reais de um sistema com muitos elementos, de dinâmica própria, e que, apesar disto, atuam em harmonia e de modo interdependente. Com isto, nesta seção, realizamos uma discussão sobre algumas grandezas e propriedades estatísticas relevantes para o desenvolvimento do nosso estudo.

2.1 Teste de hipóteses

A fim de realizar uma tomada de decisão com respeito a alguma população em estudo, é conveniente a formulação prévia de hipóteses acerca de tal população, que podem ou não ser verdadeiras [17].

Em alguns casos, formula-se uma hipótese com o único propósito de rejeitá-la. Por exemplo, se desejamos decidir se uma moeda é viciada, podemos formular a hipótese de que ela não o seja, i.e., a probabilidade de se obter cara em um lançamento é 0,5. Qualquer hipótese pré-fixada é denominada hipótese nula (H_0). Muitas vezes a hipótese nula é uma afirmação sobre o valor de um parâmetro que é propriedade de uma população, e pode ser obtido a partir da observação de uma amostra aleatória da mesma. Tal parâmetro é frequentemente a média ou o desvio padrão. Qualquer hipótese que difira da hipótese nula é denominada hipótese alternativa (H_A).

Um Teste de Hipóteses [17] é um método para verificar se os dados são compatíveis com alguma hipótese, podendo, muitas vezes, sugerir a não-validade da mesma. Em um teste de hipóteses, é definida a hipótese nula e uma alternativa.

Em princípio, a hipótese nula é considerada verdadeira. Ao confrontarmos a hipótese nula com os achados de uma amostra aleatória, verifica-se a sua plausibilidade em termos probabilísticos, o que nos leva a rejeitarmos ou não H_0 . Se for verificado que os resultados observados diferem acentuadamente dos esperados para aquela hipótese, poderemos concluir que as diferenças observadas são significativas e ficar inclinados a rejeitar a hipótese nula ou, pelo menos, não aceitá-la com base nas provas obtidas.

2.2 Significância estatística

Ao testar uma hipótese nula, a probabilidade máxima de rejeitá-la acidentalmente sendo ela verdadeira é denominada nível de significância (α) [17]. Essa probabilidade é geralmente especificada antes de se analisar a amostra, isto para que sua escolha não seja influenciada pelos resultados obtidos. Por exemplo, se escolhermos $\alpha = 0,10$ no planejamento de um teste de hipóteses, teremos cerca de 10 possibilidades em 100 de rejeitarmos a hipótese nula quando deveríamos aceitá-la, i.e., há uma confiança de 90% de que tomemos uma decisão acertada. Na prática, é usual a adoção de um nível de significância de 0,05 ou 0,01.

2.3 p -Valor

O p -valor é uma grandeza estatística utilizada para sintetizar o resultado de um teste de hipóteses. É sempre obtido de uma amostra da população e é definido como a probabilidade de se obter uma estatística de teste de hipóteses igual ou mais extrema do que aquela observada em uma amostra, assumindo verdadeira a hipótese nula. Vale ressaltar que o p -valor não é a probabilidade de a hipótese nula ser verdadeira, de ter sido rejeitada erroneamente ou de certo resultado ter sido obtido ao “acaso”. Corresponde, sim, à probabilidade de se obter o efeito observado quando a hipótese nula é verdadeira.

É preciso muita cautela na interpretação de um p -valor, dado que esta medida é bastante influenciada pelo tamanho da amostra. Amostras grandes tendem a produzir p -valor pequeno, ainda que o efeito observado não tenha grande importância, enquanto amostras pequenas tendem a produzir p -valor grande mesmo existindo um importante efeito de um ponto de vista prático.

2.4 Coeficiente de correlação de Pearson

Correlação [18] é uma grandeza estatística que indica a força e a direção do relacionamento linear entre duas variáveis aleatórias. No uso estatístico geral, este termo se refere à medida da relação entre duas variáveis, embora não implique causalidade. Existem vários coeficientes medindo o grau de correlação adaptados à natureza dos dados utilizados para situações diferentes. O mais conhecido é o coeficiente de correlação de Pearson (ρ ou R) que mede o grau da correlação entre duas variáveis de escala métrica, lineares. O sinal indica a direção, se a correlação é positiva ou negativa, e o valor da variável indica a força da correlação. Pelo corolário da desigualdade de Cauchy-Schwarz, este coeficiente assume apenas valores entre -1 e 1.

- $R = \pm 1$ significa uma correlação perfeita entre as duas variáveis.
- $R = 0$ significa que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra.

A correlação é definida apenas se ambos os desvios padrões são finitos e diferentes de zero. Calcula-se o coeficiente de correlação de Pearson dividindo-se a covariância de duas variáveis pelo produto de seus desvios padrão:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sqrt{\text{var}(X)\text{var}(Y)}} \quad (1)$$

onde x_1, x_2, \dots, x_n e y_1, y_2, \dots, y_n são os valores medidos das variáveis e

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i \quad (2)$$

são as médias aritméticas de ambas.

Para uma questão de comparação, temos [18]:

- $R = [0.7, 1.0]$, correlação forte;
- $R = [0.3, 0.7]$, correlação moderada;
- $R = [0.0, 0.3]$, correlação fraca.

2.5 Distribuição normal

A distribuição normal [18], também conhecida como Distribuição de Gauss ou Gaussiana, é uma das mais importantes distribuições da estatística e descreve uma série de fenômenos físicos.

É inteiramente descrita por dois parâmetros: a média e o desvio padrão. Conhecendo-se estes, podemos determinar qualquer probabilidade em uma distribuição normal.

Uma interessante propriedade da distribuição normal é que ela serve de aproximação para o cálculo de outras distribuições quando o número de observações fica muito grande. Essa propriedade provém do Teorema Central do Limite que diz que “toda soma de variáveis aleatórias independentes, de média finita e variância limitada, é aproximadamente normal, desde que o número de termos da soma seja suficientemente grande”.

De uma distribuição normal, podemos dizer que: os valores da média, moda e mediana são iguais; é simétrica em relação à média; a área total sob a curva é igual a 100%, com exatos 50% distribuídos à esquerda e 50% à direita da média; 68.26% dos valores encontram-se a uma distância da média inferior a um desvio padrão; 95.46%, a duas vezes o desvio padrão e 99.73%, a três vezes o desvio padrão.

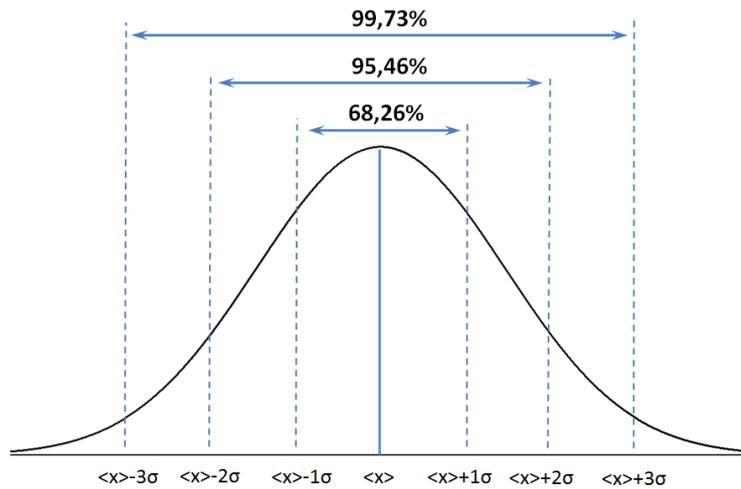


Figura 1 Distribuição normal.

A função de densidade de probabilidade

A função densidade de probabilidade da distribuição normal com média $\langle x \rangle$ e desvio padrão σ é assim definida:

$$f(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\left(-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}\right)}, \quad -\infty < x < \infty, \sigma > 0 \quad (3)$$

Se $\langle x \rangle = 0$ e $\sigma = 1$, a distribuição é chamada de distribuição normal padrão e a função de densidade de probabilidade se reduz a

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{\left(-\frac{x^2}{2}\right)} \quad (4)$$

2.6 Distribuição de Poisson

A distribuição de Poisson [18] descreve eventos raros em que se faz um enorme número de tentativas. Aplica-se à situação em que o evento de interesse está homoganeamente distribuído na população. Foi descoberta por Siméon-Denis Poisson (1781–1840) e publicada, conjuntamente com a sua teoria da probabilidade no seu trabalho "Inquérito sobre a probabilidade em julgamentos sobre matérias criminais e civis" no ano 1838. O trabalho focava-se em certas variáveis aleatórias N que contavam,

entre outras coisas, o número de ocorrências discretas k que tinham lugar durante um intervalo de tempo determinado. A probabilidade de existir exatamente k ocorrências

$$f(k; \lambda) = \frac{e^{(-\lambda)} \lambda^k}{k!}, \quad k \in \mathbb{N} \quad (5)$$

onde o parâmetro λ da distribuição é um número real, igual ao número esperado de ocorrências em dado intervalo de tempo. Por exemplo, se um evento ocorre em média a cada 4 minutos, e estamos interessados no número de eventos que ocorrem em um intervalo de 8 minutos, usaríamos como modelo a distribuição de Poisson com $\lambda = 8/4 = 2$.

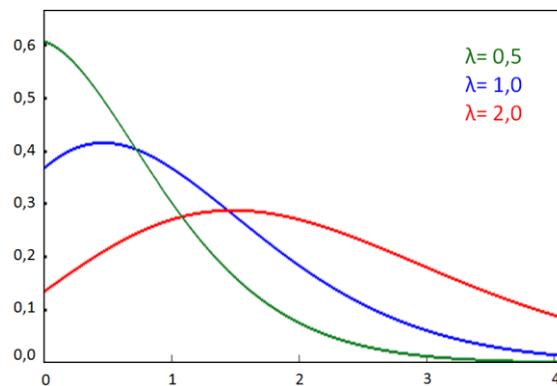


Figura 2 Função de probabilidade da distribuição de Poisson para três valores de λ .

A distribuição de Poisson representa um modelo probabilístico adequado para o estudo de um grande número de fenômenos observáveis, tais como: chamadas telefônicas por unidade de tempo, número de glóbulos sanguíneos visíveis ao microscópio por unidade de área ou número de partículas emitidas por uma fonte radioativa por unidade de tempo.

Em uma distribuição de Poisson, a média e variância são iguais a λ e a ocorrência de eventos em um intervalo de tempo ou espaço não tem qualquer efeito sobre a probabilidade de ocorrência de um segundo evento, i.e., os eventos são independentes. Além disso, um número infinito de ocorrências deve ser possível no intervalo considerado com probabilidade de ocorrência proporcional ao tamanho do intervalo, sendo desprezível a probabilidade de mais de uma ocorrência em uma porção infinitesimal do intervalo.

Redes complexas

Neste tópico, abordaremos algumas características fundamentais para o entendimento de Sistemas Complexos e da sua consequente aplicação na elaboração do método desenvolvido neste trabalho.

3.1 Grafos

A base histórica e formal para descrição de redes complexas é a teoria dos grafos.

Um grafo [1] [19] [20] é um conjunto de pontos que representam objetos reais ligados por arestas que indicam relações entre estes objetos.

Matematicamente, um grafo $G = (V, A)$ consiste em um par de conjuntos V e A tal que os elementos de V são seus vértices e os elementos de A , suas arestas. Cada vértice é representado por um ponto e cada aresta por uma linha conectando dois pontos. Um vértice v é incidente a uma aresta se v pertence à aresta. Dois vértices são ditos adjacentes se eles são incidentes a uma mesma aresta. Para cada vértice $v_i \in V$ é possível determinar o conjunto $V_i \subseteq V$ de seus vértices adjacentes de acordo com a seguinte equação:

$$V_i = \{ v_i \in V / \{ v_i, v_j \} \in A \} \quad (6)$$

Existem diversas maneiras de se categorizar as propriedades dos elementos básicos de um grafo. Neste sentido, os grafos podem ser classificados como:

Ponderados: quando se atribui peso a suas arestas;

Direcionados: quando as arestas não são necessariamente simétricas;

Com laço: quando uma aresta conecta um vértice a si mesmo;

Multigrafo: quando há pelo menos duas arestas incidentes a um mesmo par de vértices;

Desconexo: se há pelo menos um par de vértices para o qual, partindo de um deles e atravessando qualquer sequência finita de arestas, não é possível atingir o outro;

Simple: quando não é ponderado, direcionado, multigrafo e com laço.

Como veremos adiante, os grafos gerados neste trabalho são não-ponderados, não-direcionados, e sem laço. Contudo, podem ser multigrafos ou simples e, em geral, desconexos. Para tais características, o coeficiente de correlação terá fundamental importância visto que quanto maior for o seu valor, maior será a exigência para se inserir uma aresta conectando um par de neurônios.

3.2 Caminho entre vértices

Em uma dada rede n de ordem N , sendo N o número de vértices presentes na rede, o caminho entre dois desses vértices (l_{ij}) é uma sequência de j vértices e $j-1$ arestas tal que partindo de um vértice v_1 é possível atingir-se o vértice v_j :

$$l_{ij} = v_1, A_1, v_2, A_2, \dots, v_{j-1}, A_{j-1}, v_j \quad (7)$$

O total de arestas em um caminho l_{ij} corresponde ao tamanho do caminho.

3.3 Distâncias entre vértices

Dentre os diversos possíveis caminhos que conectam dois vértices de uma rede, o tamanho do menor deles corresponde à distância entre os vértices e é denominado caminho mínimo, $l_{ij(\min)}$, entre os dois vértices.

A média aritmética dos caminhos mínimos entre um dado vértice e todos os outros da rede n é o caminho mínimo médio ($\langle l_{i(mín)} \rangle_n$) daquele vértice.

$$\langle l_{i(mín)} \rangle_n = \frac{1}{N-1} \sum_{j \in N} l_{ij(mín)} \quad (8)$$

sendo i e j dois vértices distintos do conjunto de N vértices da rede n .

Também podemos definir o caminho mínimo médio da rede n ($\langle l \rangle_n$) como sendo a média aritmética dos caminhos mínimos médio dos vértices.

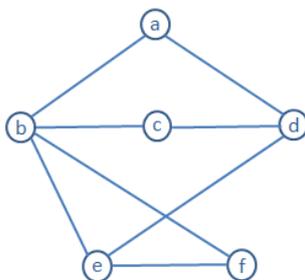
$$\langle l \rangle_n = \frac{1}{N} \sum_i \langle l_{i(mín)} \rangle_n \quad (9)$$

3.4 Matriz de adjacência

A matriz de adjacência informa as relações de adjacência entre os vértices de uma rede. Para uma rede não-direcionada, a matriz é simétrica. Os elementos da matriz são obtidos do conjunto binário de tal forma que, para vértices adjacentes, o elemento de matriz a_{ij} correspondente aos v_i e v_j é 1, caso contrário, é 0.

$$A_{n \times n} = \{a_{i,j}\} \text{ onde } a_{i,j} = \begin{cases} 1, \text{ se existe uma aresta entre os vértices } i \text{ e } j \\ 0, \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (10)$$

Abaixo temos um grafo e sua correspondente matriz de adjacência:



Matriz de Adjacência						
Vértices	a	b	c	d	e	f
a	0	1	0	1	0	0
b	1	0	1	0	1	1
c	0	1	0	1	0	0
d	1	0	1	0	1	0
e	0	1	0	1	0	1
f	0	1	0	0	1	0

3.5 Matriz de vizinhança

A distância entre dois vértices adjacentes de um grafo é dada por $d(i,j) = 1$, o que pode ser observado na matriz de adjacência. Contudo, a distância entre vértices não-adjacentes não é tão fácil de visualizar por meio desta matriz. Recorremos então ao conceito de adjacência de ordem superior, estendendo a idéia de adjacência para quaisquer dois vértices da rede. Com isto, podemos construir a matriz de vizinhança [21,22] cujos elementos de matriz correspondem ao comprimento do menor dos caminhos que conectam os vértices i e j , isto é, l_{ij} . Para o grafo anterior, temos:

Matriz de Vizinhança						
Vértices	a	b	c	d	e	f
a	0	1	2	1	2	2
b	1	0	1	2	1	1
c	2	1	0	1	2	2
d	1	2	1	0	1	2
e	2	1	2	1	0	1
f	2	1	2	2	1	0

3.6 Grau de um vértice

O grau de um vértice informa o número de vértices diretamente conectados ao vértice i e pode ser expresso em termos dos elementos da matriz de adjacência A , tal que:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (11)$$

A média aritmética dos graus de todos os vértices i da rede nos dá o Grau Médio da rede:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N k_i \quad (12)$$

sendo N o número de nós presentes na rede.

3.7 Distribuição de graus

A mais básica caracterização de uma rede pode ser obtida em termos da sua distribuição de graus $P_{(k)}$ definida como a probabilidade que um nó escolhido ao acaso ter grau k ou, equivalente, como a fração de nós da rede com grau k .

3.8 Coeficiente de aglomeração de um vértice

O coeficiente de aglomeração de um vértice v_i [1,5] mede a probabilidade de que os vértices conectados a v_i sejam adjacentes entre si. É calculado por meio da equação:

$$C_i = \frac{2A_i}{k_i(k_i-1)} \quad (13)$$

sendo A_i o número total de arestas entre os vértices adjacentes ao vértice i .

A média aritmética dos coeficientes de aglomeração de todos os vértices da rede nos dá o coeficiente de aglomeração médio da rede:

$$\langle C \rangle_n = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N C_i \quad (14)$$

sendo N o número de nós presentes na rede.

3.9 Aglomerado, sub-rede ou “cluster”

É um subconjunto da rede formado por vértices conectados de tal forma que, partindo-se de um, sempre existe caminho permitindo alcançar qualquer dos outros vértices deste subconjunto. O diâmetro de um cluster corresponde ao máximo valor dos caminhos mínimos entre seus vértices.

3.10 Polo (hub)

Polo, também denominado hub, é um nó superconectado cujo número de conexões é, em certa medida, maior que a média de conexões dos nós da rede ($k_i \gg \langle k \rangle$).

Neste trabalho, usamos a definição de hub como sendo um nó cujo grau excede em dois desvios-padrão o grau médio da rede, i.e.:

$$k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma \Rightarrow v_i = \text{Polo} \quad (15)$$

3.11 Distância entre redes

Distância entre redes complexas [23] é uma grandeza que permite comparar de forma quantitativa o quão distantes, no espaço de matrizes, redes com o mesmo número de nós se encontram. Tal grandeza é expressa em termos dos elementos de matriz das matrizes de vizinhança das redes que se deseja comparar e depende tanto da topologia das redes quanto das numerações adotadas para os nós. Fixando-se uma rede, um algoritmo de Monte Carlo é utilizado para encontrar a melhor numeração dos nós da outra rede de forma que a distância entre as matrizes seja mínima. O valor mínimo encontrado para a distância reflete diferenças nas estruturas de vizinhança das redes. Este procedimento fornece uma projeção da primeira rede no padrão da segunda.

3.12 Redes complexas

Embora não haja uma clara definição com respeito à relação entre rede complexa e grafo, pode-se dizer que uma rede complexa [1,19] é um grafo utilizado para a representação de um sistema complexo. Assim é possível aferir as propriedades estatísticas do sistema e criar modelos que ajudem a entender tanto o significado das medidas obtidas como prever novos comportamentos do sistema estudado. Para facilitar o entendimento do comportamento de um sistema, as redes complexas podem ser classificadas de acordo com certas propriedades:

3.12.1 Redes regulares

Os vértices apresentam o mesmo grau, ou seja, o mesmo número de conexões.

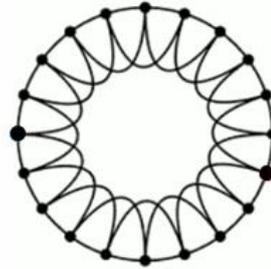


Figura 3 Exemplo de rede regular. (Fonte: [24])

3.12.2 Redes aleatórias

Uma rede aleatória é um dos mais simples tipos de rede [24], tendo sido seu estudo iniciado por Erdős e Rényi. Em uma rede aleatória os vértices se conectam ao acaso, não existindo critério que privilegie uma aresta em relação às outras. Pode ser obtida a partir de uma rede totalmente desconectada na qual conexões entre pares de vértices são inseridas aleatoriamente havendo igual probabilidade de se formar cada uma das $n(n-1) / 2$ arestas possíveis.

Analisando-se a distribuição dos graus de cada vértice da rede, se esta segue uma distribuição de Poisson (Seção 2.6), a rede é dita aleatória.

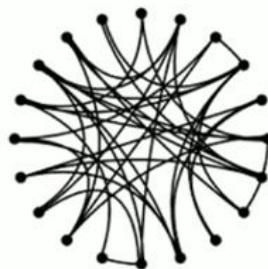


Figura 4 Exemplo de rede aleatória. (Fonte: [24])

3.12.3 Redes de mundo pequeno

Em uma rede aleatória não há critério que privilegie um vértice em relação aos outros, contudo, este tipo de rede é pouco encontrada na natureza.

Em 1998, Watts e Strogatz [24] propuseram um modelo onde basta um pequeno número de ligações aleatórias para reduzir drasticamente a distância média entre os nós em comparação com uma rede regular. Tal modelo apresenta característica tanto das redes aleatórias quanto das regulares e reproduzem as principais características de muitas redes sociais. Este tipo de rede passou a ser conhecida como rede de mundo pequeno (“small world”).

Redes de mundo pequeno podem apresentar distribuição de Poisson na distribuição de graus de seus vértices, demonstrando características aleatórias. Apesar de apresentarem um pequeno valor de caminho mínimo médio, têm algumas características das redes regulares como, por exemplo, o alto grau de aglomeração.

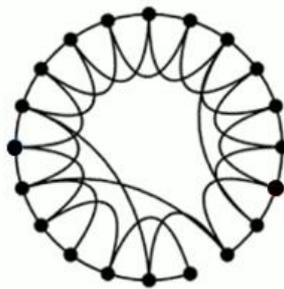


Figura 5 Exemplo de rede de mundo pequeno. (Fonte: [24])

3.12.4 Redes livres de escala

Propostas por Barabási [1] e colaboradores, as redes livres de escala têm uma distribuição de graus que decai com uma lei de potência. Apresentam muito mais nós com grau elevado do que seria previsto pela rede aleatória. Diferentemente das redes de mundo pequeno, o grau dos nós não possui um valor típico, não apresentando, pois, uma conectividade característica.

Um aspecto interessante deste tipo de rede é o fato de serem robustas quanto à remoção aleatória de um dos seus vértices, porém, muito vulneráveis quanto a ataques direcionados aos seus polos.

Em uma rede livre de escala, ao se inserir novos vértices, há uma preferência por conexões com os nós que apresentam o maior grau, i.e., que se apresentam mais conectados. Neste sentido, quanto maior o grau de um nó, maior a probabilidade deste aumentar nas interações futuras.

Autor: Departamento de Política de Aviação Civil (Ministério da Defesa)



Malha aérea das rotas operadas por empresas de aviação regional no Brasil

Figura 6 Exemplo de rede livre de escala. Rotas aéreas regionais brasileiras.

Descrição dos experimentos

As redes de funcionalidade neuronal (RFN's) que investigamos foram geradas a partir de dados de experiências em ratos realizadas pelo Instituto Internacional de Neurociências de Natal – Edmond e Lily Safra (IINN-ELS). Os padrões espaço-temporais dos neurônios dos animais foram acessados por pesquisadores do IINN-ELS durante a atividade cerebral *in vivo*.

4.1 O Registro dos disparos dos neurônios

Os dados utilizados neste trabalho são provenientes de 3 ratos da linhagem Long-Evans, classificados como GE4, GE5 e GE6, os quais foram submetidos a uma experiência de contato com objetos desconhecidos [25]. Estes dados consistem na medição elétrica extracelular de registros de Potenciais de Ação Local de neurônios por meio de matrizes de multi-eletrodos implantadas cirurgicamente no cérebro dos animais. Os disparos de neurônios individuais não foram diretamente gravados pelo fato dos multi-eletrodos medirem o potencial extracelular, que representa a atividade elétrica simultânea de um número desconhecido de neurônios. Os dados eletrofisiológicos originais foram processados para produzirem um segundo conjunto de dados inter-disparos definidos para um ensemble de neurônios. Neste segundo conjunto, os potenciais de ação são identificados, bem como o número de neurônios observados, e cada disparo é associado ao neurônio que o produziu. Este novo conjunto é o dado de entrada da nossa análise. O procedimento geral está descrito em [26,27,28] e os dados extraídos desses animais já foram publicados anteriormente [29].

4.2 Áreas investigadas

Três regiões do cérebro foram estudadas: Hipocampo (HP), Córtex Somatosensorial Primário (S1) e Córtex Visual Primário (V1).

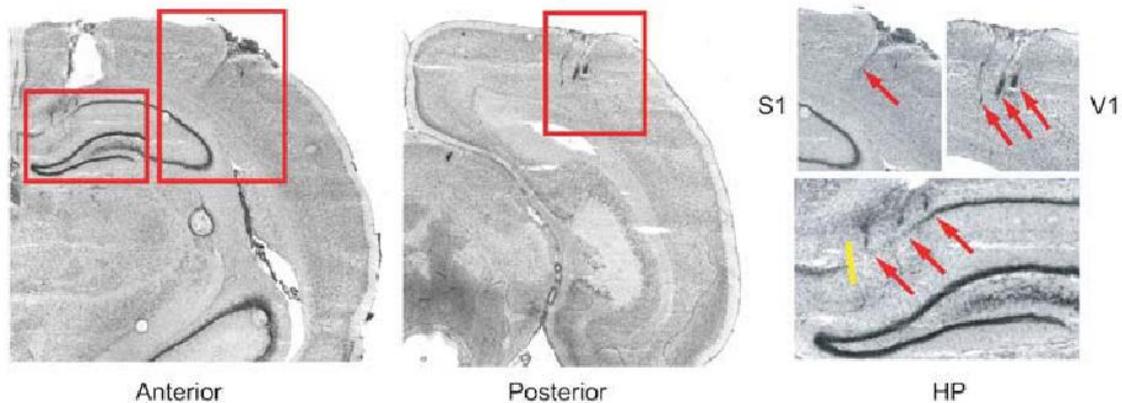


Figura 7 Cortes do cérebro de um rato mostrando os locais onde foram implantados os eletrodos. Na imagem esquerda, temos uma porção anterior com a presença do hipocampo no primeiro detalhe e do córtex somatosensorial primário no segundo. Na imagem central temos uma porção posterior, com a presença do córtex visual primário em detalhe. Na imagem à direita, setas indicam rastros deixados pelos eletrodos após a sua remoção. (Fonte: [29])

4.2.1 Hipocampo (HP)

Seu nome deriva de seu formato curvado semelhante ao de um cavalo-marinho (Grego: hippos = cavalo, kampi = curva). O hipocampo tem duas funções fundamentais: memória e localização espacial. Hoje, sabe-se que o hipocampo tem papel fundamental na aquisição de novas memórias e que deixa de participar da retenção delas depois de um período de consolidação. É por esse motivo que lesões nesta região afetam as memórias recentes deixando intactas as memórias mais antigas. Depois de construídas, as memórias recentes acabam migrando com o tempo [30,31,32] do hipocampo para o córtex por meio de processos que envolvem o sono [29].

O segundo papel do hipocampo é a codificação espacial. Estudos em ratos [33] mostraram que os neurônios no hipocampo têm campos espaciais de disparo. São as “place cells”. Algumas delas disparam quando o animal está em uma localização específica independentemente da direção na qual ele se locomove, enquanto outras são parcialmente sensíveis à direção.

4.2.2 Córtex somatosensorial primário (S1)

É uma área do lobo parietal relacionada com a recepção de sensações gerais. Os neurônios do córtex somatosensorial primário têm a tarefa direta de codificar as sensações capturadas pelas vibrissas (bigodes) do rato. A atividade neuronal dessa região é bastante intensa pelo fato dos ratos serem animais de hábitos noturnos, necessitando identificar objetos no escuro [29].

4.2.3 Córtex visual primário (V1)

Neurônios do córtex visual primário (V1) [25] têm a função de iniciar o processamento de informações visuais provenientes da via retino-talâmica. O V1 provê informações para duas cadeias separadas de áreas visuais do córtex cerebral. A primeira, chamada “caminho onde”, é uma via dorsal associada com movimento, representação da localização de objetos e controle dos olhos. A segunda, chamada “caminho o quê” é uma via ventral associada com reconhecimento e representação de objetos. É também associada com retenção de memórias de longo-prazo.

Na Tabela 1, temos o número de neurônios monitorados por região cerebral em cada animal.

Animal	Número de Neurônios			Total
	HP	S1	V1	
GE4	4	13	28	45
GE5	13	16	22	51
GE6	22	28	7	57

Tabela 1 Número de neurônios por região cerebral.

4.3 A experiência

Os animais foram habituados à caixa de gravações (39 x 32 cm²) e, no dia do experimento, as matrizes foram conectadas aos cabos de gravação.

Buscando-se proporcionar uma estimulação espaço-táctil nova, quatro objetos projetados para maximizar diferenças de forma e textura como nas referências [28,29] foram introduzidos nos cantos da caixa de gravações. A proposta do experimento foi

estudar os sinais cerebrais dos animais antes, durante e depois da exposição aos objetos. Os animais foram mantidos em completa escuridão e as gravações aconteceram sob luz infravermelha, o que permitiu usar a atividade em V1 como controle negativo, distinguindo entre mudanças causadas devido à atividade específica e mudanças causadas por aumento (ou diminuição) de atenção geral dos animais. As medidas no hipocampo e no córtex S1 têm relação direta com os objetivos do experimento, sendo as áreas responsáveis pela identificação e memorização dos mesmos.

Cerca de duas horas após o início das gravações (período Pré-Exposição), objetos foram introduzidos na caixa. Comida, bola, escova e ouriço. Eles têm, respectivamente, valor positivo, neutro, neutro e negativo em relação ao sistema de recompensa cerebral. Os quatro objetos permaneceram na caixa durante 20 minutos (período Exposição). As gravações continuaram por cerca de três horas após a retirada dos objetos (período Pós-Exposição). O esquema geral do experimento é mostrado na Figura 8 e a **Tabela 2** indica os tempos de cada etapa dos experimentos.

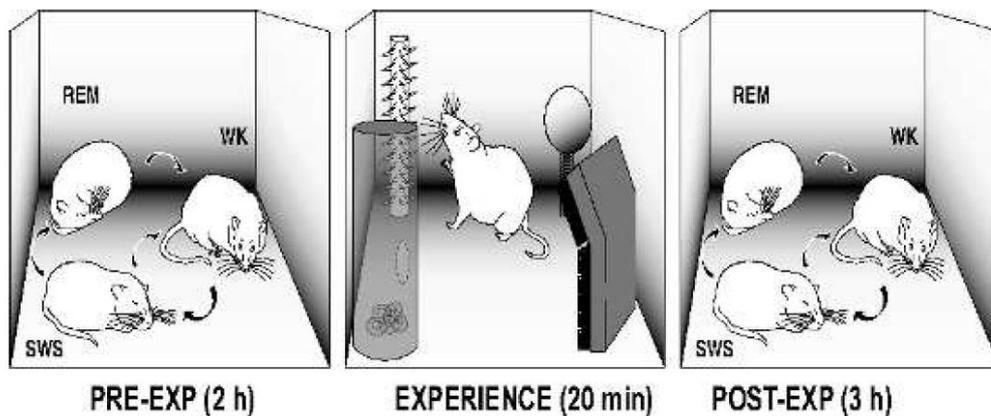


Figura 8 Esquema geral do experimento. Os quadros representam, da esquerda para a direita, os períodos PRE, EXP e PÓS-Exposição, nesta ordem. (Fonte: [29])

Animal	Duração (s)			Total
	Pré	Exp	Pós	
GE4	5740	1352	900	8001
GE5	3540	1287	8953	13780
GE6	3424	1280	3441	8145

Tabela 2 Tempos de Pré-Exposição, Exposição e Pós-Exposição.

4.4 Ciclo sono-vigília e estados de atividade

Um dos fatores mais importantes do experimento realizado foi a liberdade de comportamento que os animais usufruíram. Basicamente, a única limitação imposta foi o tamanho da caixa ($39 \times 32 \text{ cm}^2$). Esta liberdade permitiu um ciclo sono-vigília dentro da normalidade.

Buscando-se analisar o comportamento cerebral com respeito às atividades realizadas pelo animal durante o experimento, as séries temporais de disparos dos neurônios foram separadas segundo esta característica. O método utilizado para separar os estados comportamentais foi desenvolvido por Gervasoni et al [16] e consiste, basicamente, em uma análise dos potenciais de campo local (local field potentials, LFP) no hipocampo e no córtex. Este procedimento permitiu a detecção do estado comportamental do rato a cada segundo. E, para confirmar o método, foi também feita uma inspeção visual através de duas câmeras sensíveis ao infravermelho, em intervalos de 10 segundos. Foi esta medida a utilizada para a análise por estado de atividade a qual chamamos de Hipnograma.

Para classificar os estados comportamentais foi utilizado o seguinte critério:

- WK (acordado ativo): exploração ativa com as vibrissas, além de forte presença de ritmo θ no hipocampo.
- WT (Whisker Twitching – acordado Alerta): animal imóvel (em pé ou sentado, quieto) ou realizando comportamentos automáticos (comendo, bebendo, limpando o pêlo), com olhos abertos e baixa presença do ritmo θ no hipocampo.
- SWS (sono de ondas lentas): também conhecida como sono profundo, é caracterizada pela presença de atividade cerebral em baixas frequências (ondas $\delta \sim 4 \text{ Hz}$) e altas amplitudes. É incomum a presença de sonhos nessa fase. O animal se encontra quieto com os olhos fechados, além de forte presença do ritmo δ no hipocampo.
- REM (movimento rápido dos olhos): é caracterizado por atividades na faixa θ de frequências ($\sim 8 \text{ Hz}$) no hipocampo, quase idêntico aos padrões de vigília durante exploração, os sonhos são mais vívidos e costuma-se lembrar deles com mais facilidade do que os que ocorrem (raramente) no SWS. É o último estágio

do ciclo do sono, ocorrendo após o SWS (em animais privados de sono ou narcolépticos, transições que parecem omitir SWS acontecem). Após o sono REM, o animal acorda. Neste estado, o animal se encontra quieto de olhos fechados com movimentos intermitentes dos olhos e bigodes.

Na Tabela 3 estão os períodos por estado de atividade de cada animal durante o experimento.

Animal	Tempo por Estado de Atividade (s)				Total (s)
	WK	SWS	REM	WT	
GE4	4341	1770	118	1527	7756
GE5-01	5931	1443	412	0	7786
GE6	3586	2868	1134	126	7714

Tabela 3: Tempos nos estados WK, SWS, REM, WT.

Uma observação diz respeito ao tempo total do experimento em relação ao tempo total por estado de atividade do animal (**Tabela 2** x **Tabela 3**). Estes tempos em princípio deveriam coincidir. A discrepância entre os valores reportados se deve ao filtro utilizado na análise por estados que se utiliza de uma janela temporal de tamanho fixo (10 segundos). Os intervalos nos quais ocorre a coexistência de mais de um tipo de estado dentro da janela são eliminados. Outro detalhe diz respeito ao experimento GE5. Os dados originais deste experimento foram divididos em dois conjuntos de dados: GE5-01 com os primeiros 7950 segundos e GE5-02 com os 5830 segundos restantes, sendo que este último não foi utilizado na análise por estado de atividade devido a sua pouca relevância para esta análise já que corresponde exclusivamente ao período pós-exposição do experimento GE5.

Metodologia

Dividimos o conteúdo desta seção em duas partes. Na primeira, mostramos o modelo matemático por trás das RFN's. Na segunda, citamos as ferramentas computacionais utilizadas na obtenção dos resultados.

5.1 A construção das redes

Em nosso estudo, apesar de termos a liberdade de analisar cada região cerebral (HP, S1 e V1) de modo independente, não nos focamos na localização anatômica dos neurônios e procuramos tratá-los como um conjunto uniforme. Esta abordagem é justificada por assumirmos como hipótese a disseminação da informação [34].

Em cada experimento realizado, um número N de neurônios foi monitorado (Tabela 1), de forma que cada um é representado por um conjunto V de neurônios sendo $V = \{n_1, n_2, \dots, n_N\}$. Para cada neurônio n_i é associada uma série temporal de disparos $n_i(t)$, $t \in [0, T]$ na qual T é o tempo total do experimento (seção 4.3). Os elementos de $n_i(t)$ são os tempos de disparo, ou seja, os instantes em que foi registrado um disparo na atividade do neurônio. A precisão da medida é da ordem de 10^{-8} segundos. Não é comum intervalos entre disparos de dado neurônio inferiores a 5 ms [35], este valor guia os parâmetros usados abaixo.

Para realizar uma análise de correlação entre os neurônios, primeiro identificamos os picos indicados nas $n_i(t)$ alocando-os em intervalos de tempo de tamanho $b \in [0.25s, 1s]$ que chamamos de bin. Em seguida, é contado para cada neurônio (n_i) o número de disparos dentro de cada intervalo, obtendo as séries de número de disparos $b_i = (b_i(1), b_i(2), \dots)$ onde $b_i(k) \geq 0$ corresponde ao número de disparos do i -ésimo neurônio em b segundos no k -ésimo intervalo de tempo.

Este procedimento mapeia as séries $n_i(t)$ em uma série de taxa de disparo $b_i(k)$ que representa a frequência média de disparo no intervalo k . A série $b_i(k)$ é usada para construir uma matriz de correlação entre as taxas de disparo dos neurônios. Para este propósito, consideramos uma janela móvel de largura W , englobando

$$N_W = \frac{W}{b} \text{ intervalos(bins)}. \quad (16)$$

Analizamos a correlação entre os neurônios n_i e n_j em uma dada janela de tempo W por meio do coeficiente de correlação $\rho_{i,j}$:

$$\rho_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{k=1}^{N_W} (b_i(k) - \bar{b}_i)(b_j(k) - \bar{b}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_W} (b_i(k) - \bar{b}_i)^2 \sum_{k=1}^{N_W} (b_j(k) - \bar{b}_j)^2}} \quad (17)$$

Em (17), τ identifica as redes e as relaciona ao tempo da gravação e \bar{b}_i indica o valor médio de b_i restrito à janela W . Observe que, na série de taxa de disparo, é comum que os neurônios não disparem por um grande intervalo de tempo, ou seja, $b_i(k) = 0$ é uma ocorrência frequente que indica que não há atividade do neurônio naquela janela k . Por uma questão de analisar a correlação entre neurônios, é prudente restringir as somas em (17) para os valores $b_i(k) \neq 0$ e $b_j(k) \neq 0$, o que faz com que o número efetivo de elementos não-nulos para executar a análise de correlação seja menor que N_W . Isso produz um efetivo $N_{W_e}(\tau) < N_W$ que terá impacto sobre a análise estatística. De fato, o valor de $\rho_{i,j}(\tau)$ informa se as taxas de disparo dos neurônios n_i e n_j dentro da janela proposta são linearmente correlacionados ou não. Para definir o limite em que n_i e n_j devem estar correlacionados, usamos um nível de significância (seção 2.2) para o teste da correlação que apropriadamente leva em consideração o tamanho da amostra efetiva $N_{W_e}(\tau)$.

Para construir as RFN's em um intervalo de tempo selecionado, é necessário estabelecer uma regra para controlar a inserção de arestas entre os N possíveis nós. Tal regra deve depender da relação funcional entre os neurônios. Note-se que os coeficientes de correlação $\rho_{i,j}$, que satisfaçam tal exigência, podem ser considerados como elementos de uma matriz de correlação ρ . Com efeito, ρ pode ser usado para representar tanto a matriz de adjacência de uma rede ponderada, ou, como procedemos

aqui, para configurar a matriz de adjacência A da correspondente RFN de acordo com a regra:

$$a_{i,j} = \begin{cases} 1, & \text{se } \rho_{i,j} \geq \rho_{min} \\ 0, & \text{se } \rho_{i,j} < \rho_{min} \end{cases} \quad (18)$$

onde ρ_{min} corresponde ao valor de correlação mínima a partir da qual se deve inserir uma aresta entre os nós correlacionados .

O procedimento descrito acima pde ser melhor entendido com o auxílio da Figura 9.

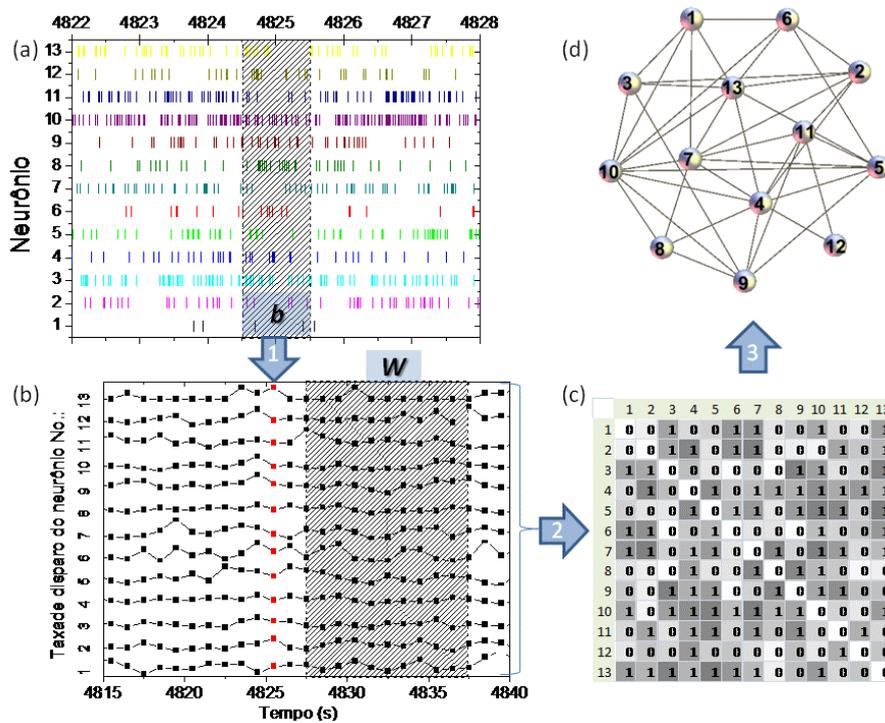


Figura 9: Ilustração passo a passo da metodologia adotada: (a) Registro do disparo de neurônios como função do tempo. São os dados primários usados no cálculo da taxa de disparo de cada neurônio em um intervalo (bin) de largura b . (b) Sequência das taxas de disparo. Em destaque são as taxas de disparo avaliadas em (a) (quadrados vermelhos) e a janela de largura w é usada para calcular a correlação de Pearson. (c) Matriz de correlação resultante projetada em quatro tonalidades de cinza. Apenas as correlações significativas entre pares são definidas como 1. Essa matriz de zeros e uns é interpretada como uma rede e desenhada no painel (d).

Duas estratégias foram utilizadas para a escolha do valor ρ_{min} . A primeira (T1) é considerá-lo como uma constante (Seção 2.4). Neste caso, o problema recai em como ajustá-lo de modo a extrair informações relevantes dos dados. A segunda estratégia (T2) leva em consideração o tamanho da amostra efetiva $N_{W_e}(\tau)$ para cada rede e estabelece um valor mínimo de nível de significância (Seção 2.2) para atribuir relação de correlação entre taxas de disparo dos neurônios n_i e n_j .

De fato, é importante observar que pode acontecer que vários neurônios inativos em um instante de tempo determinado correspondam a nós isoladas. Portanto, quando uma rede é construída, é importante acompanhar o número de nós que estão ligados a pelo menos um nó $N_n(\tau)$, O número de nós conectados ao nó com maior número de conexões $N_C(\tau)$, bem como o número total de arestas na rede $A(\tau)$ em cada tempo τ . Pela mesma razão, estabeleceremos um valor mínimo de nível de significância para atribuir uma relação de correlação entre a taxa de disparo dos neurônios i e j .

Por razões de definição, vamos considerar o teste clássico de inferência estatística para correlação [36] bem como definir um teste de hipótese (seção 2.1) para a mesma e um conseqüente nível de significância para a resposta. A hipótese nula do teste estatístico é: não há correlação entre as variáveis, ou $\rho_{i,j} = 0$. Seguindo o padrão inferencial estatístico, o valor $\rho_{i,j}$ está associado ao valor de uma distribuição Student pela equação:

$$t = \rho_{i,j} \sqrt{\frac{N_{W_e}-2}{1-\rho_{i,j}^2}} \quad (19)$$

Com esta distribuição, com $(N_{W_e} - 2)$ graus de liberdade, encontramos o t -valor do teste que pode ser interpretado como a probabilidade de que os resultados observados no estudo possam ter ocorrido por acaso se a hipótese nula fosse verdade.

Chamando o nível de significância escolhido de α , usamos $\alpha \in [0.050, 0.001]$ como nível de significância mínimo [36]. Por isso, para $t < \alpha$ ($\rho_{i,j} < \alpha$) e um dado $N_{W_e}(\tau)$ rejeitamos a hipótese nula, enquanto que para $t \geq \alpha$ ($\rho_{i,j} \geq \alpha$), não temos razão para concluir por uma ausência de correlação. Note que um trabalho similar [13] usou a estratégia T1, de constante fixa ($\rho_P \equiv R$), para definir a conectividade funcional, pois, os dados utilizados geravam grandes tamanhos de rede. No caso de grandes $N_{W_e}(\tau)$, o

$t^*_{crítico} = \alpha$ tem uma dependência muito fraca com $N_w(\tau)$, e um dado $\rho_{i,j}$ pode ser usado como um critério para a correlação.

Com a finalidade de testar se as redes geradas pelo método proposto são diferentes de redes geradas de forma aleatória, comparamos nossos resultados com outros obtidos a partir de redes substitutas obtidas por meio de embaralhamento (Shuffling) dos dados. Os resultados obtidos estão de acordo com aqueles produzidos por redes aleatórias.

5.2 Ferramentas computacionais

NeuroNets: desenvolvemos o software NeuroNets (Figura 10) em linguagem C++ a partir do qual construímos as RFN's. Os dados de entrada são os arquivos que contêm os tempos de disparo de cada um dos neurônios monitorados e os arquivos referentes ao hipnograma de cada animal. Com a aplicação deste software obtivemos os seguintes índices: histograma da atividade de disparo de cada um dos neurônios; distribuição de arestas dos experimentos; histograma de polos; evolução temporal do número de arestas; evolução temporal do número de polos; evolução temporal do número de nós conectados; evolução temporal do grau médio das redes e do seu desvio-padrão; evolução temporal do diâmetro do maior cluster; evolução temporal do caminho mínimo médio das redes;

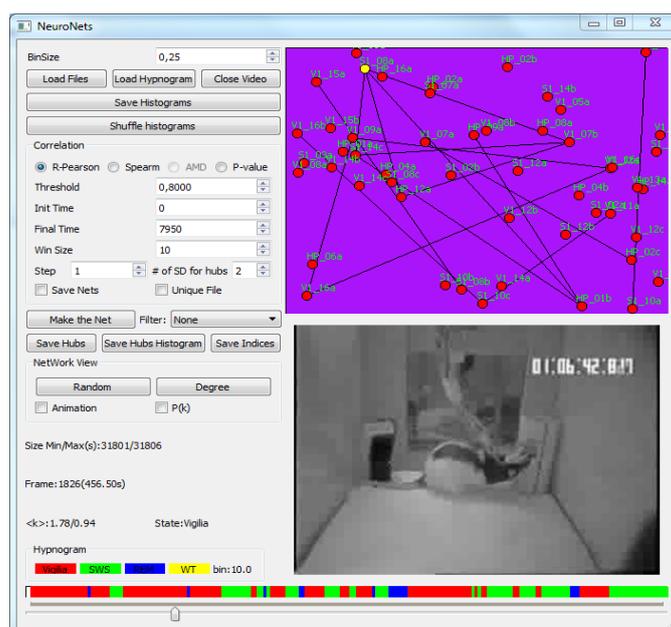


Figura 10 Tela do NeuroNets. Na parte superior à direita, uma das redes construídas do experimento GE5. Na parte inferior, destaque para a barra colorida indicando o estado de atividade do animal (Hipnograma). Abaixo desta, a barra de tempo (em cinza-escuro).

O MadChar: Um segundo programa, o Madchar, em linguagem Fortran, utiliza como dados de entrada os dados de saída do NeuroNets. Ele permite, dentre outras coisas, obter a evolução temporal do tamanho do maior cluster e a evolução temporal da distância entre redes.

Resultados

Nesta seção, apresentamos uma série de resultados obtidos com o formalismo de redes complexas aplicado à análise de sinais de atividade cerebral. Realizamos cinco tipos de análise. Na primeira, temos as distribuições de arestas dos experimentos GE's (GE4, GE5 e GE6). A segunda análise diz respeito à presença de neurônios-polo nas RFN's. Na terceira, uma série de resultados foram obtidos por meio do estudo da evolução temporal de diversos índices das RFN's para os três experimentos. Na quarta, nos preocupamos em estudar exclusivamente o comportamento coletivo da população de neurônios considerando o estado de atividade que os animais se encontravam (WK, SWS, REM, WT). Por fim, buscamos obter informações sobre o comportamento coletivo dos neurônios por região cerebral.

Realizamos análises para vários valores dos parâmetros de controle: tamanho do bin b , da janela de varredura W , coeficiente de correlação ρ_p e nível de significância α . Isso permitiu identificar um intervalo destes valores de parâmetros onde as redes construídas e suas propriedades podem estar relacionadas com o estado comportamental do animal.

Para cada rede, avaliamos algumas das medidas mais comumente usadas na teoria de redes complexas: número de arestas e sua distribuição de frequências, número de polos, grau médio e seu desvio-padrão, caminho mínimo médio, número de nós conectados, tamanho e diâmetro do maior cluster, distância entre redes.

Devido à metodologia deste trabalho ser nova, para muitos dos resultados não sabemos a priori quais as medidas mais relevantes com respeito à obtenção de informações sobre o sistema em estudo. Todavia, fornecem novos registros da dinâmica cerebral sob a luz da teoria de sistemas complexos.

6.1 Distribuição de arestas

Na referência [13], os autores utilizam ressonância magnética funcional para obter redes funcionais conectando regiões cerebrais em cérebros humanos. A análise destas redes mostrou que a distribuição das conexões funcionais entre as regiões cerebrais monitoradas são livres de escala, ou equivalente, a distribuição de grau dos nós da rede segue uma lei de potência.

$$P_{(k)} \sim k^\lambda \quad (20)$$

Diferentemente do trabalho acima, nossos resultados são baseados em taxas de disparo de populações de neurônios monitorados em ratos vivos por meio de matrizes de multi-eletrodos implantadas no cérebro dos animais. A partir das taxas de disparo construímos as RFN's.

Como dispomos de poucos nós monitorados, mas um grande número de redes ($\sim 10^4$ redes), decidimos investigar a distribuição do número de arestas $P_{(A)}$. Tal grandeza mede a probabilidade de se encontrar uma rede com A arestas em um conjunto de redes. Esta identificação permite uma caracterização global sobre a distribuição de correlações no comportamento cerebral ao longo de um grande intervalo de tempo.

Realizamos esta análise para diferentes valores de b , W , ρ_P e α . Em todos os casos, identificamos que a distribuição do número de arestas nas RFN's segue uma lei de potência

$$P_{(A)} \sim A^\gamma \quad (21)$$

A fim de comprovar a validade dos resultados, em cada quadro também está presente a distribuição de arestas para o caso embaralhado, em vermelho. Percebe-se que, para o caso embaralhado, a distribuição de arestas se assemelha a uma distribuição de Poisson (seção 2.5), característica das redes aleatória.

Como o número de arestas em cada rede depende da correlação entre as taxas de disparo, os resultados fornecem informações quantitativas sobre o tipo de correlação entre as diversas áreas do cérebro. Uma distribuição em lei de potência está associado com a presença de forte correlação nos dados. Considerando a natureza dos dados

investigados, é justo suspeitar que as RFN's aqui obtidas não sejam redes aleatórias, de modo que desvios com respeito a um comportamento Poissoniano são esperados. Estes traços são realmente identificados nas Figura 11 à Figura 14. Nelas, mostramos a dependência de $P_{(A)}$ para diferentes valores e estratégias de seleção de ρ e α .

Nossos resultados são apresentados abaixo. As distribuições de arestas correspondentes aos dados normais (em preto) são claramente diferentes do padrão de Poisson que temos quando os dados de entrada são aleatórios (em vermelho). Os expoentes das leis de potência (γ) obtidas se encontram na parte inferior esquerda de cada gráfico.

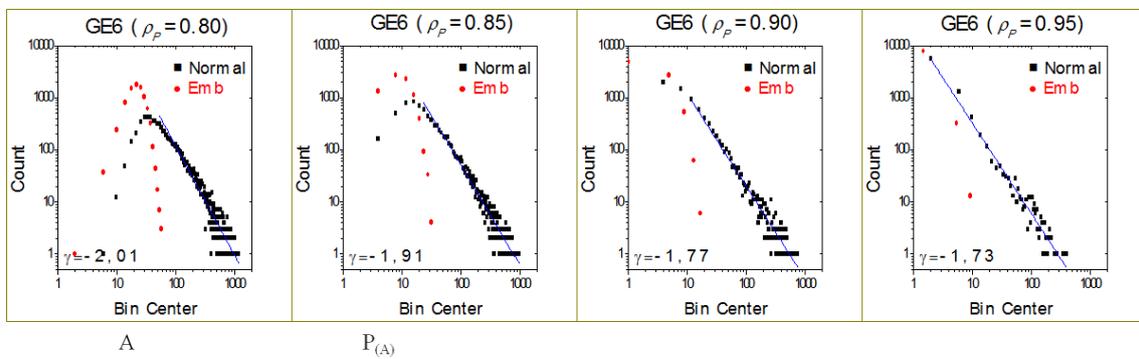


Figura 11 Distribuição de arestas do experimento GE6 em função do coeficiente de correlação de Pearson (ρ_P). Dados utilizados: $b = 1.00$ s, $W = 10$ s, $t = 8145$ s (8145 redes).

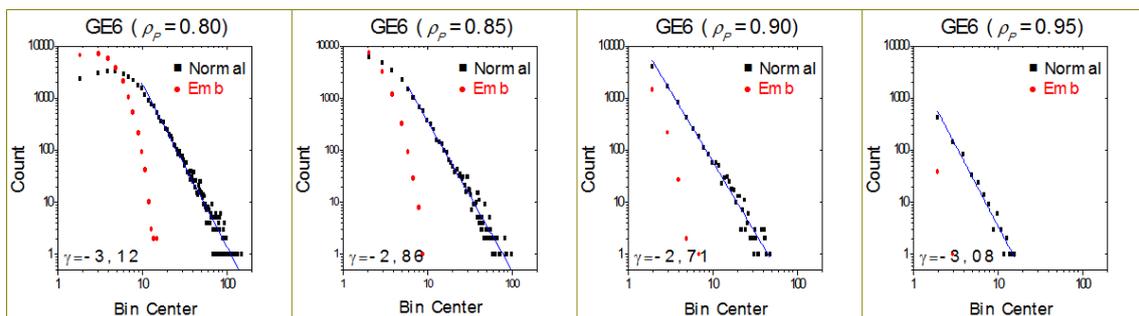


Figura 12 Distribuição de arestas do experimento GE6 em função do coeficiente de correlação de Pearson (ρ_P). Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $t = 8145$ s (32580 redes).

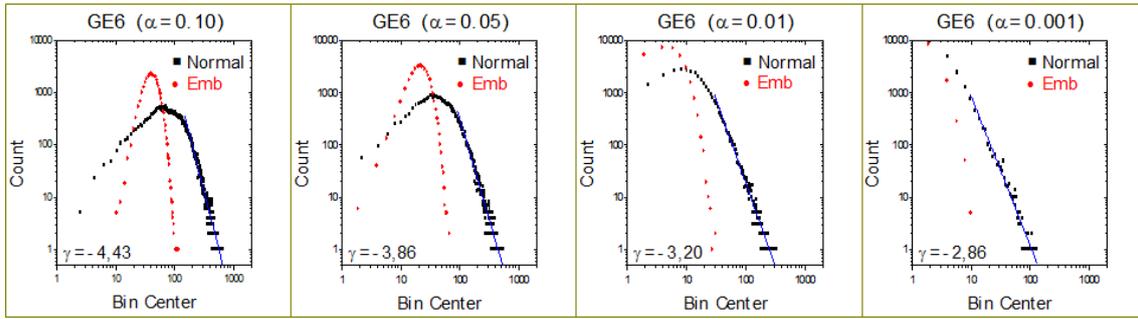


Figura 13 Distribuição de arestas do experimento GE6 em função do nível de significância (α). Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $t = 8145$ s (32580 redes).

Caudas de lei de potência são bem formadas quando as condições para a inserção de arestas são nem demasiado permissivas nem demasiado restritivas. Para o controle demasiado permissivo, as redes se tornam mais preenchidas, o número de arestas, maior, levando a um desvio para a direita no intervalo de validade do comportamento em lei de potência. Já para o controle demasiado restritivo, temos o contrário, redes mais escassas e o número de arestas menor, levando a uma redução e desvio à esquerda no intervalo de validade do comportamento em lei de potência. A escolha de um N_{W_e} dependendo de α também restringe a inserção das arestas na rede. A Figura 13 mostra que este efeito está relacionado mais à redução do intervalo de validade de um decaimento polinomial de $P_{(A)}$ do que com uma mudança na sua dependência funcional. Os resultados da Figura 13 levam em consideração todo o tempo do experimento, sem distinção entre os quatro estados. Resultados semelhantes foram obtidos para os demais experimentos como podemos ver na Figura 14 onde a lei de potência está presente em cada gráfico. Nesta figura, apresentamos resultados obtidos para os três ratos: GE4, GE5 e GE6. O experimento GE5 foi dividido em dois: GE5-01 e GE5-02 sendo este último correspondente apenas a uma parte do período Pós-Exposição do experimento. Em função da análise anterior e a fim de construir um modelo que melhor retrate a dinâmica dos experimentos, optamos por trabalhar com $\alpha = 0,01$.

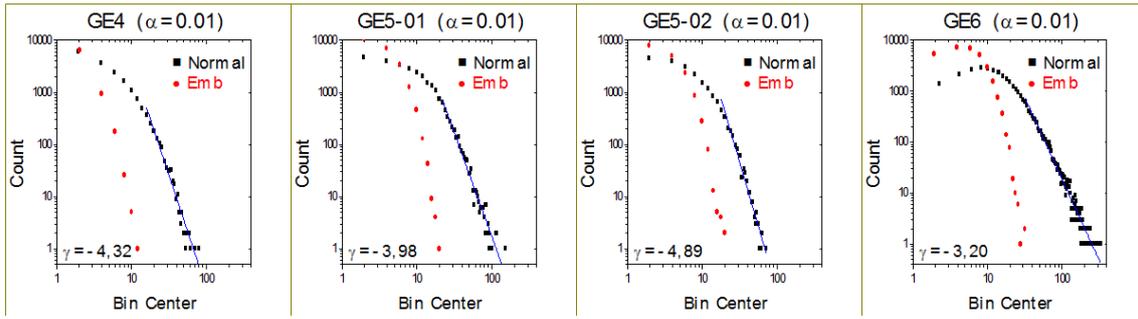


Figura 14 Distribuição de arestas por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Além dos resultados para a distribuição de correlação entre os neurônios por todo o experimento, é possível realizar análise mais específica. Particularmente, nos interessamos em investigar se a distribuição de arestas na forma de lei de potência também estaria presente nas RFN's caso as mesmas fossem filtradas por estado de atividade (seção 4.4). Ou se, pelo menos, estaria presente nos estados mais significativos como, por exemplo, o estado WK. Neste sentido, implementamos no software a capacidade de filtrar o experimento por estado de atividade. A importância desta análise está na possibilidade de apresentar resultados mais conclusivos sobre a dependência específica das correlações entre neurônios e o respectivo estado de atividade do animal: WK, WT, SWS e REM. Realizamos esta análise para os experimentos GE4, GE5-01 e GE6. Os resultados obtidos se encontram nas Figura 15 à Figura 17.

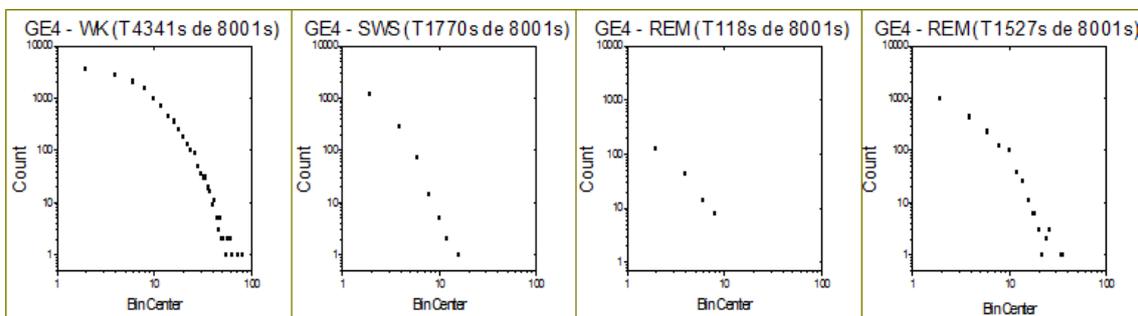


Figura 15 Experimento GE4 - distribuição de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

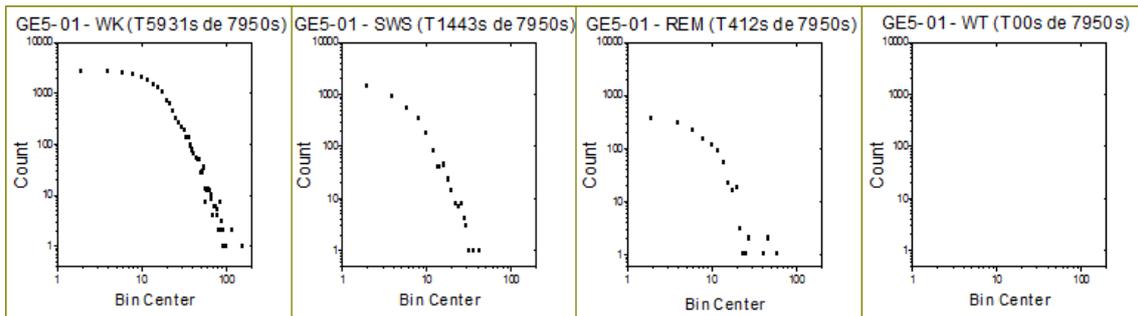


Figura 16 Experimento GE5-01 - distribuição de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

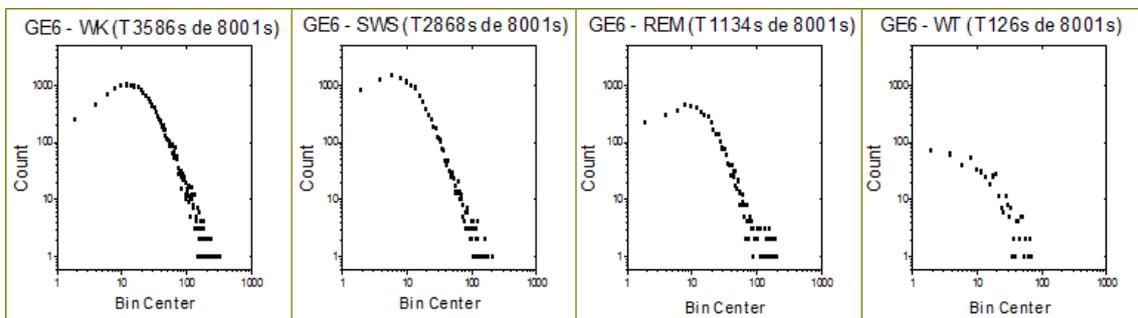


Figura 17 Experimento GE6 - distribuição de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Percebe-se que caudas de lei de potência ainda podem ser identificadas na análise por estado de atividade. Contudo, para os estados com poucas ocorrências, a dependência funcional não é muito clara. O estado WT apresentou os piores resultados por existirem poucas redes que o representassem.

6.2 Histograma de polos

A fim de conhecer a atuação de cada neurônio como polo nas RFN's, construímos o histograma de polos (Figura 18). O histograma identifica quantas vezes cada neurônio foi polo durante o experimento (seção 3.10). As barras verticais (em vermelho) separam os neurônios por região cerebral (HP, S1 e V1). Os resultados para os casos embaralhados (redes aleatórias) são apresentados em vermelho. Para evitar situações artificiais, considerou-se que somente redes com $N_{W_e} > 20$ são adequadas para ter polos.

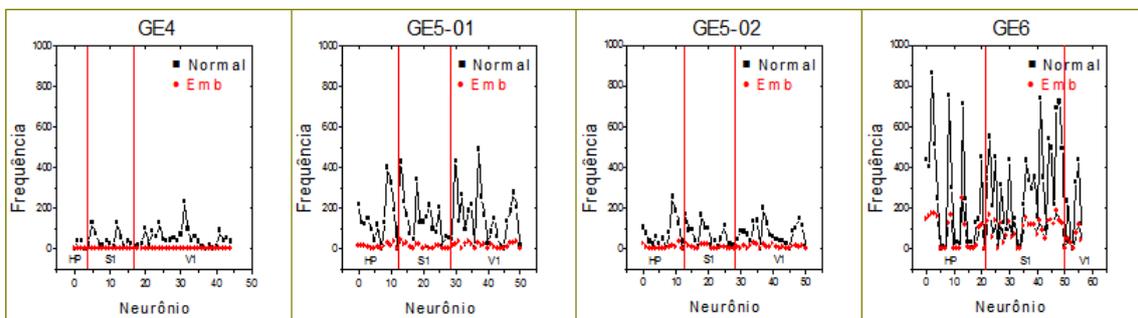


Figura 18 Histograma de polos por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

De modo semelhante ao que fizemos para a distribuição de arestas, filtramos os experimentos com respeito aos estados de atividade dos animais. Fizemos esta análise para os animais GE4, GE5-01 e GE6. Os resultados se encontram nas Figura 19 à Figura 21.

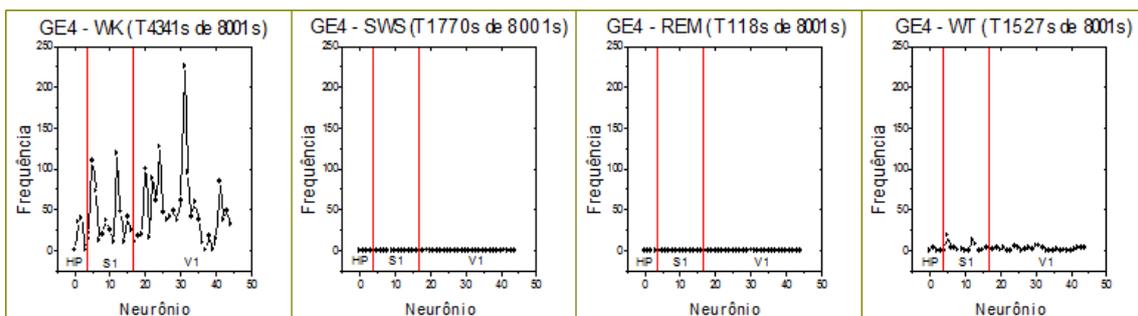


Figura 19 Experimento GE4 - histograma de polos por estado de atividade. Dados utilizados $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

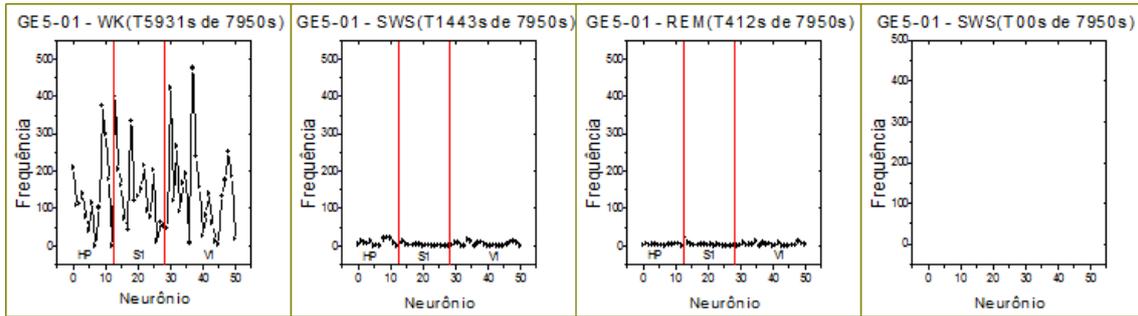


Figura 20 Experimento GE5-01 - histograma de polos por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

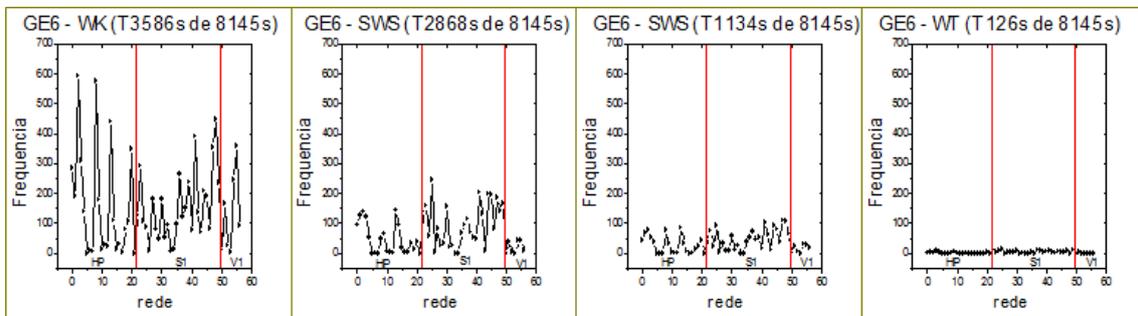


Figura 21 Experimento GE6 - histograma de polos por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Nas Figura 18 à Figura 21, podemos identificar o número de vezes que cada neurônio foi polo no decorrer do experimento. Ainda assim, considerando todo o experimento, tal número é muito inferior com relação ao número de RFN's geradas. De forma que a probabilidade de um dado neurônio escolhido ao acaso ser um polo em uma dada rede é muito pequena. Por exemplo, no caso do experimento GE5-01, o neurônio pertencente ao córtex visual primário e identificado por V1_11a foi o que mais se portou como polo, um total de 492 vezes (vide Figura 20). Isto quer dizer que tal neurônio foi caracterizado como polo em 492 das RFN's. Contudo, este experimento contou com um total de 31800 redes já que sua duração foi de 7950 segundos e o bin utilizado foi de 0,25 segundo. Com isto, a probabilidade do neurônio V1_11a vir a ser um polo de uma RFN sorteada ao acaso é de $\sim 1,5\%$ ($492 / 31800$), i.e., em $\sim 98,5\%$

das RFN's este neurônio, que por sinal é o mais atuante como polo, não se apresenta como tal.

Analisando, agora, os gráficos da Figura 24, mais adiante, percebemos que praticamente existe um neurônio-polo em cada rede em todos os experimentos (GE5-01, GE5-02 e GE6), com exceção do experimento GE4 que apresenta um intervalo de tempo muito bem definido no qual não ocorre a presença de neurônios-polo, mas que, apesar disso, a presença de pelo menos um polo nas RFN's é muito frequente.

Das duas análises acima podemos inferir que a presença de neurônios-polo é algo comum nas RFN's, contudo os neurônios a desempenhar tal papel variam dinamicamente com o tempo, como pode ser percebido na Figura 22, abaixo.

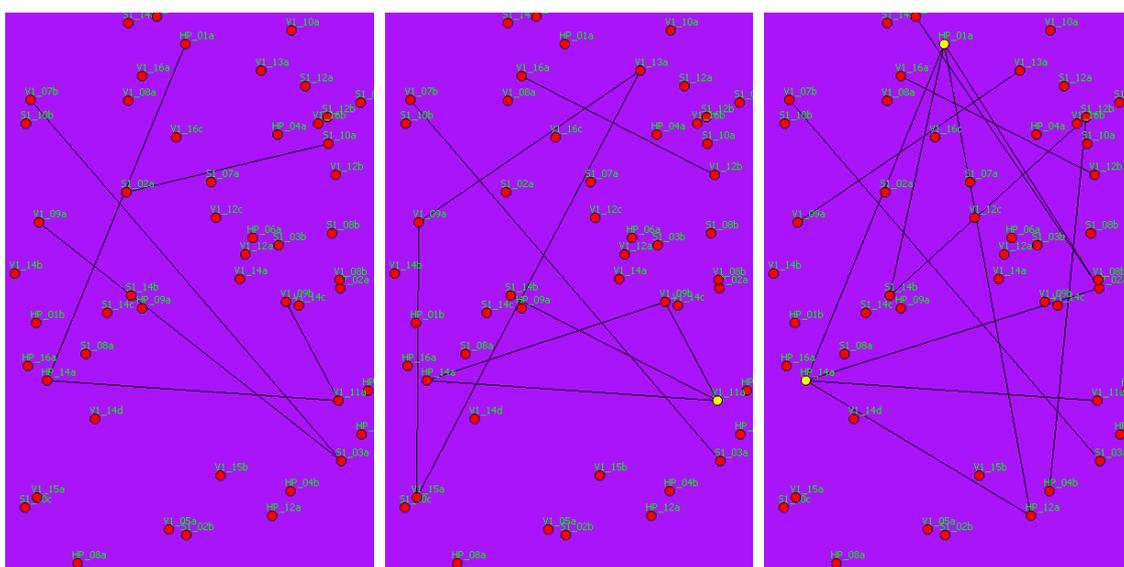


Figura 22 Sequência de três RFN's consecutivas ilustrando como as conexões são inseridas e removidas em função da correlação entre taxas de disparo de pares de neurônios. Os pólos, em amarelo, também variam com o tempo. Na imagem à esquerda, a rede não possui polo. No centro, há presença de um único polo, no caso, o neurônio V1_11a. À direita, a RFN apresenta dois polos, ambos distintos do polo da rede anterior. As redes foram geradas a partir de dados do experimento GE5-01. A diferença de tempo entre cada rede é de 0,25 s e nível de significância de $\alpha = 0,01$.

Este importante resultado explicita uma característica específica de funcionamento cerebral descoberta pelo uso da teoria de redes complexas: o posto de polo é compartilhado de forma heterogênea entre os neurônios registrados. O que se aproxima de uma constante durante a atividade cerebral não é a função dos neurônios individuais, mas os aspectos da estrutura da rede em si. Tal constatação permite supor que a atividade cerebral apresenta um mecanismo de otimização (provável processo evolutivo) que minimiza a vulnerabilidade do sistema quanto a um ataque direcionado aos polos. Não existindo neurônios-polo fixos, torna-se mais difícil provocar uma perda de funcionalidade na transmissão de informação, quer seja por meio de lesão em neurônios específicos, quer seja por uma tentativa de identificar e atacar os polos no tempo.

6.3 Evolução temporal dos índices das RFN's por experimento

Embora a lei de potência identificada na distribuição do número de conexões das RFN's tenha se tornado um importante resultado do nosso trabalho, a metodologia desenvolvida possibilitou conhecer a evolução temporal de diversos índices das redes no decorrer dos experimentos: número de arestas, número de polos, número de nós conectados, grau médio, desvio-padrão do grau médio, caminho mínimo médio, tamanho do maior cluster, diâmetro do maior cluster e distância entre redes.

Apresentamos, aqui, nossos resultados para os três experimentos: GE4, GE5 e GE6. Nos gráficos abaixo (Figura 23 à Figura 31), a barra superior (em preto e vermelho) indica a etapa da experiência (Pré-Exposição, Exposição e Pós-Exposição) e a barra inferior (colorida) indica o estado de atividade do animal (WK = vermelho, SWS = verde, REM = azul, WT = amarelo). Com relação às grandezas analisadas, vide Seção 3. Os resultados para os casos embaralhados correspondem aos gráficos localizados na parte inferior de cada figura.

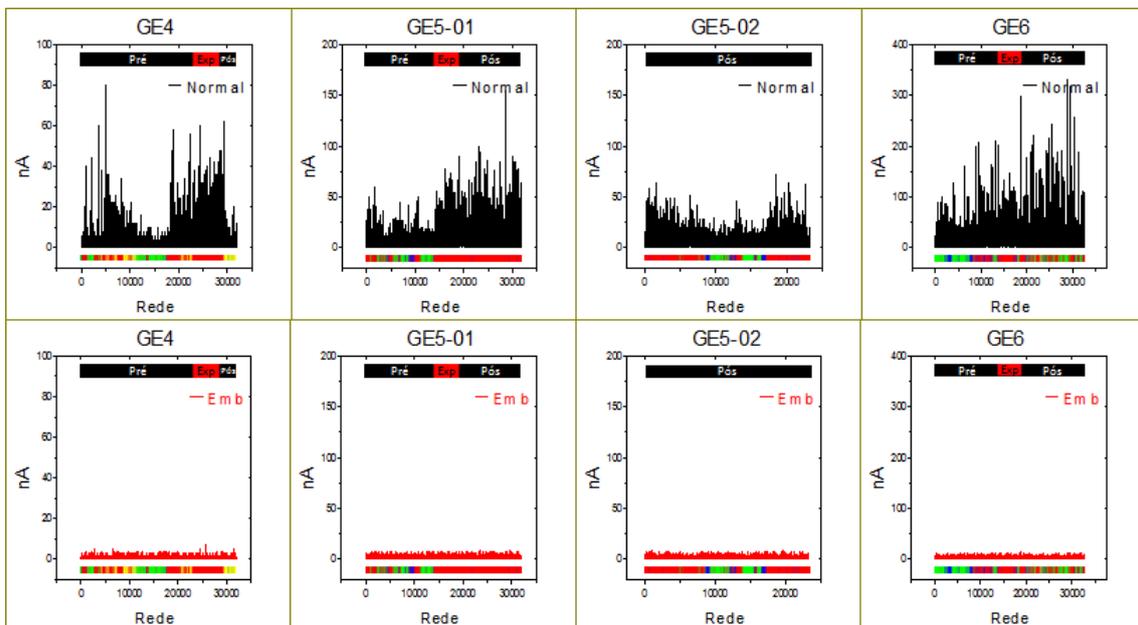


Figura 23 Evolução temporal do número de arestas por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

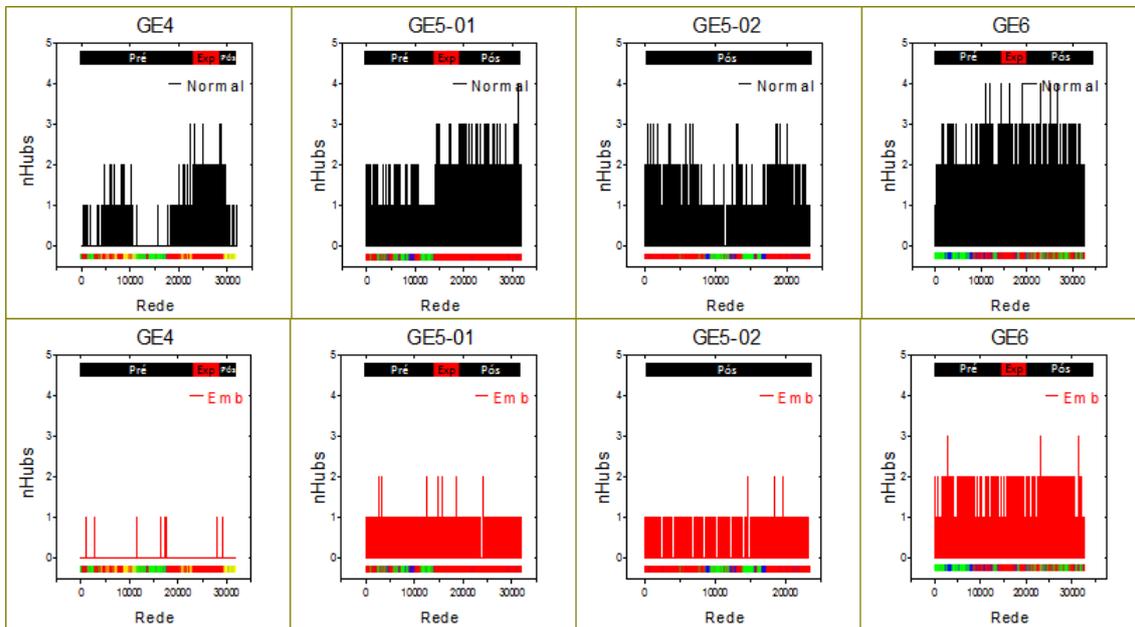


Figura 24 Evolução temporal do número de polos por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

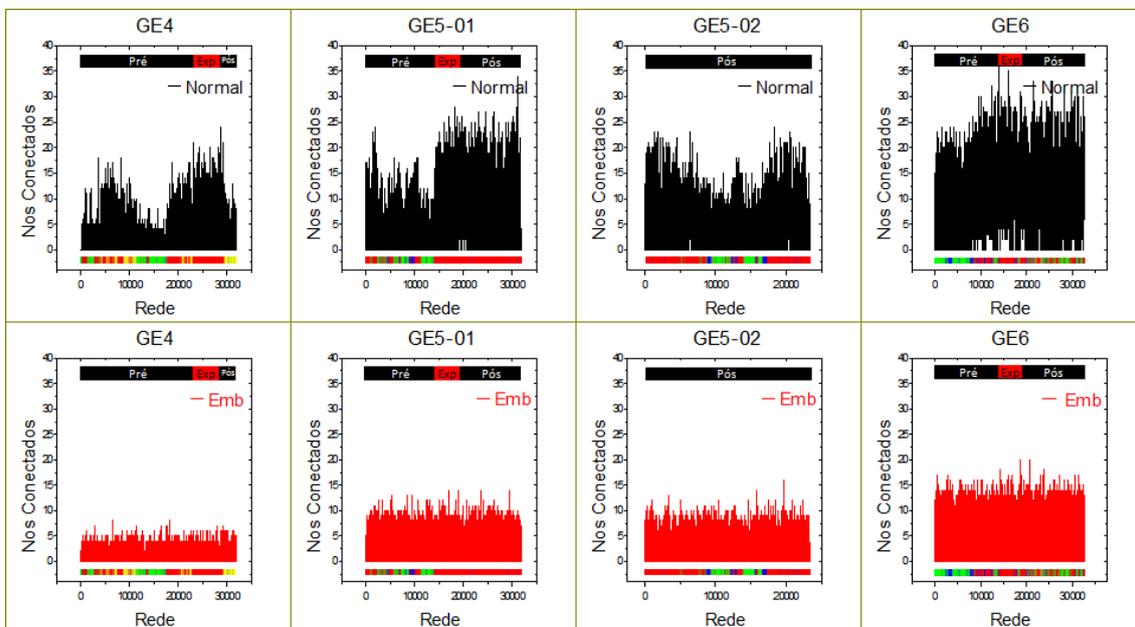


Figura 25 Evolução temporal do número de nós conectados por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

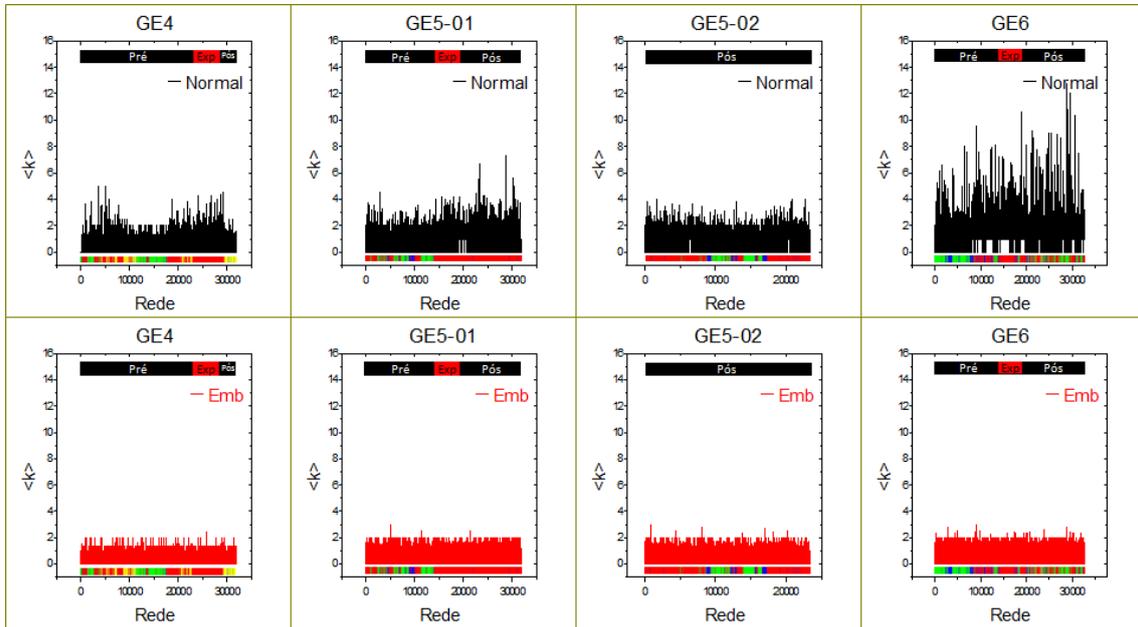


Figura 26 Evolução temporal do grau médio por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

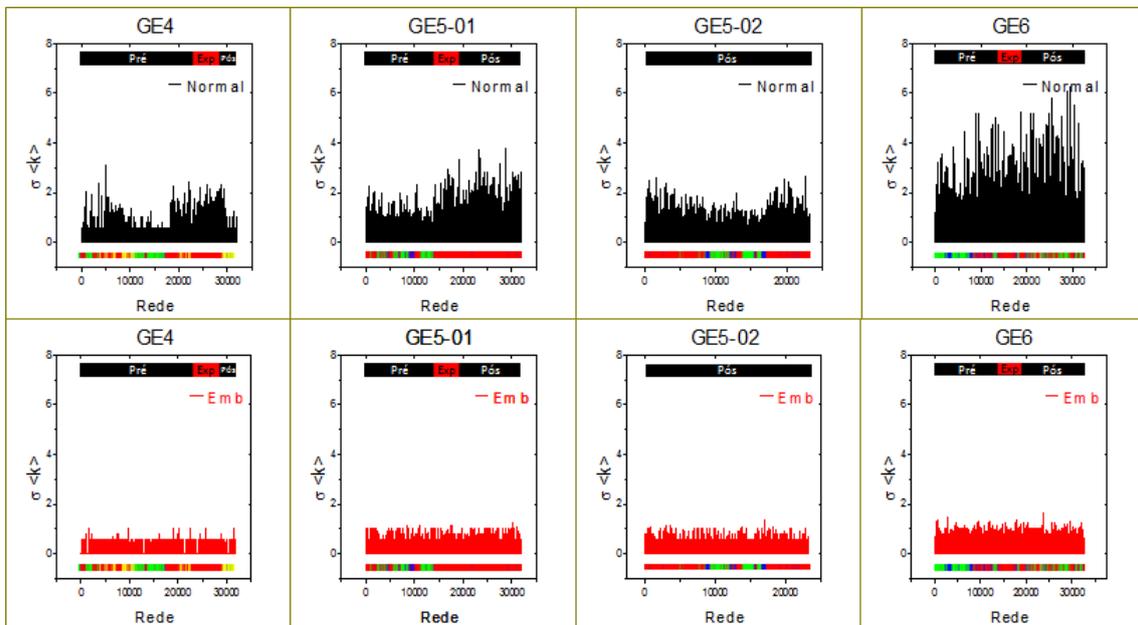


Figura 27 Evolução temporal do desvio padrão do grau médio por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

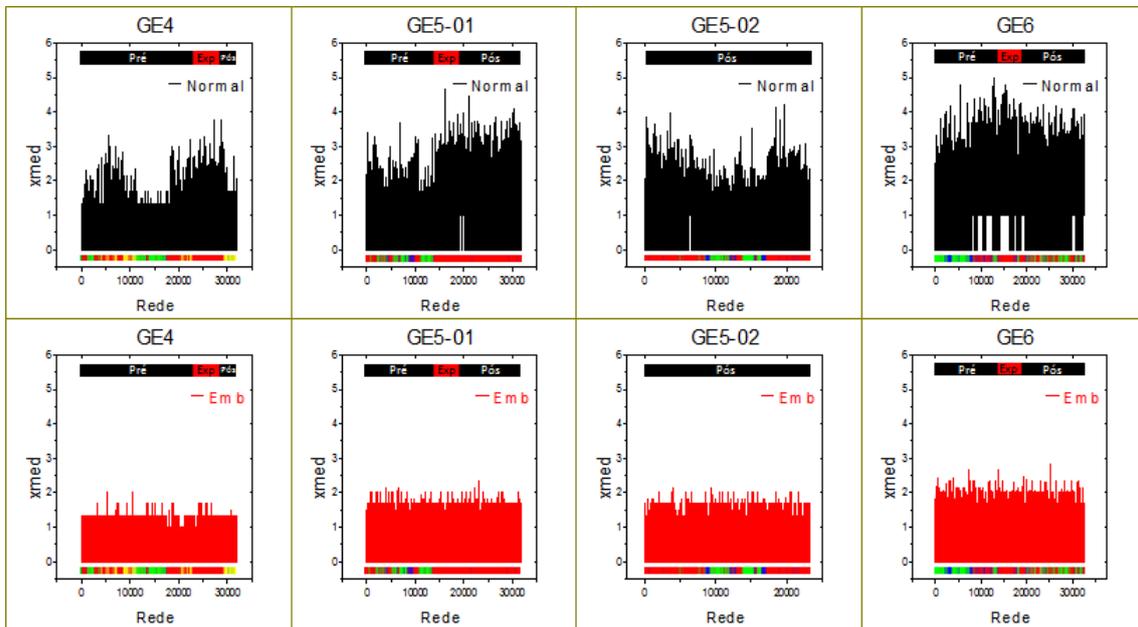


Figura 28 Evolução temporal do caminho mínimo médio por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

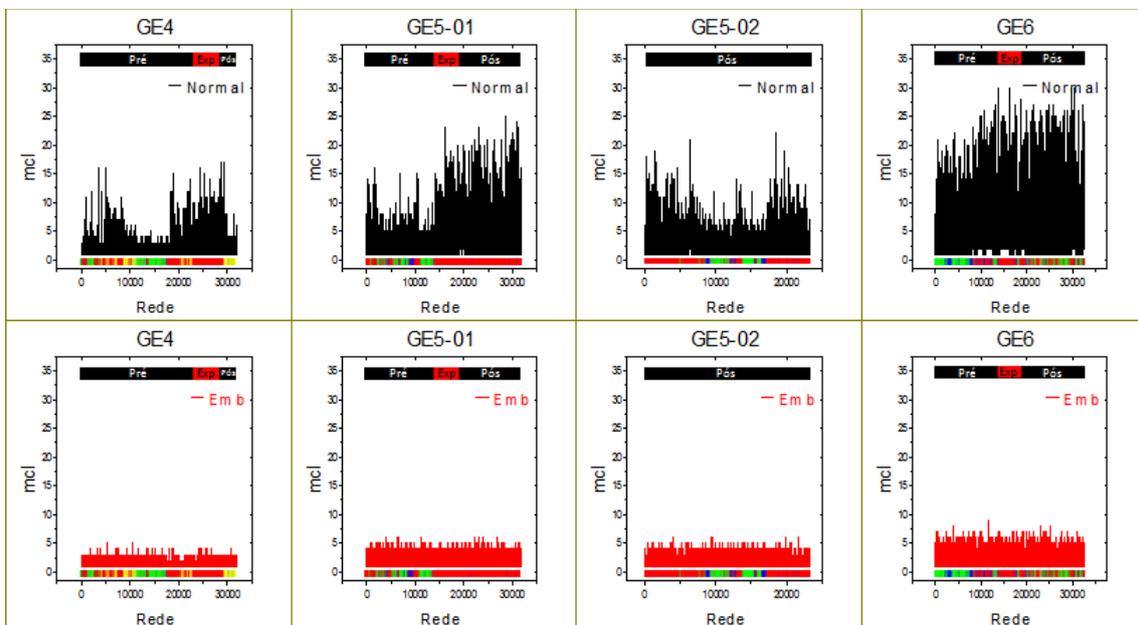


Figura 29 Evolução temporal do tamanho do maior cluster por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

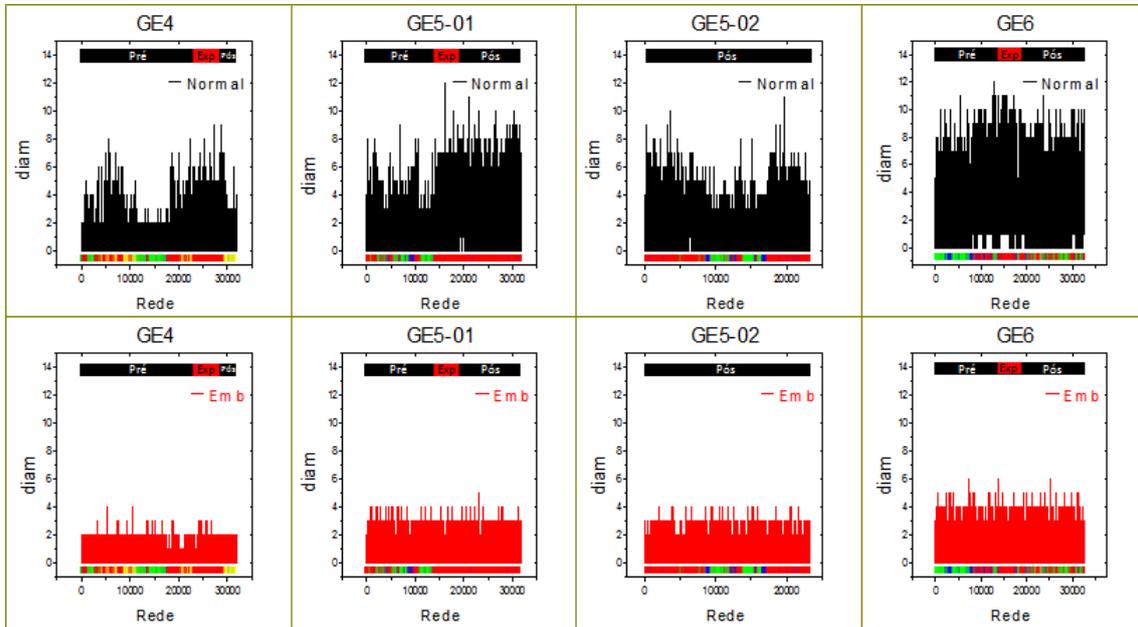


Figura 30 Evolução temporal do diâmetro do maior cluster por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

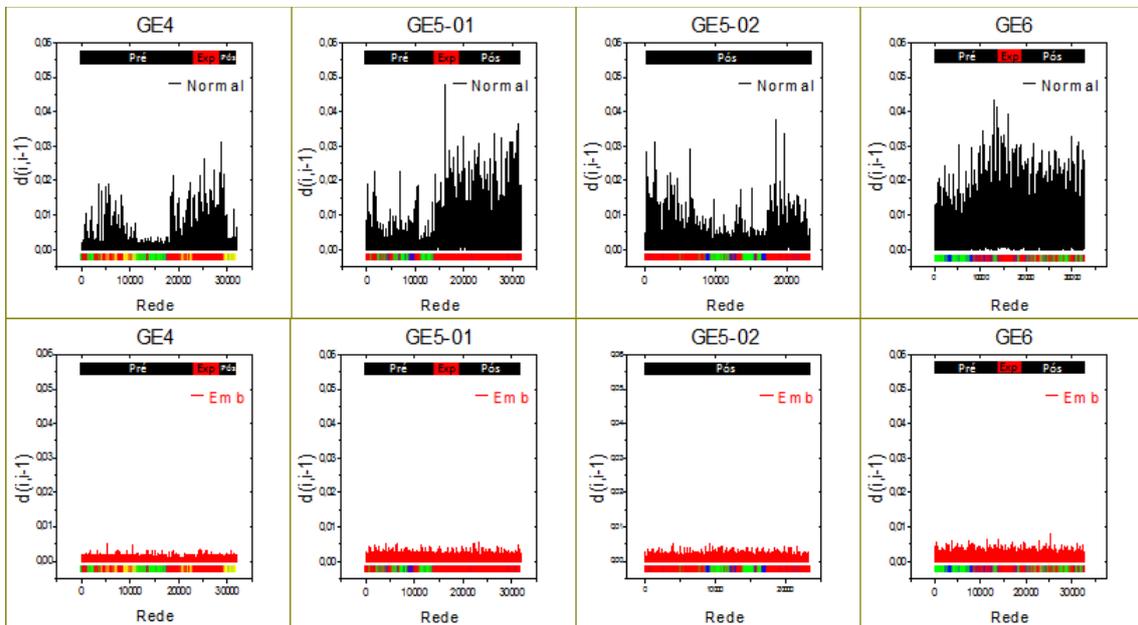


Figura 31 Evolução temporal da distância entre redes por experimento. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Tais resultados se mostram úteis no sentido de fornecerem informações sobre o comportamento coletivo cerebral no tempo e de, possivelmente, permitirem a detecção de traços de memória. Neste sentido, este trabalho também se mostra inovador.

Em todos os experimentos, observa-se que o estado acordado (WK) é definitivamente o estado que, em média, apresenta maior similaridade elétrica na atividade cerebral. Tal constatação se dá pela comparação dos valores apresentados nos gráficos com o hipnograma representado pela barra colorida na parte inferior dos mesmos. Também é possível observar que no período de exposição aos objetos (período Exp) ocorre um aumento significativo na similaridade elétrica entre os neurônios, o que pode ser constatado pela elevação dos índices nos três experimentos (Figura 23 à Figura 31). Contudo, tal observação fica um pouco comprometida pelo fato do animal, no momento da exposição, se encontrar acordado e de ser este o estado de maior similaridade elétrica. O período pós-exposição também apresenta particularidades. Após a retirada dos objetos, o cérebro dos animais continua funcionando de forma altamente correlacionada reduzindo sua intensidade após longo período no estado Pós, o que pode ser percebido nos gráficos referentes ao experimento GE5 (GE5-01 e GE5-02). Isso dá indicativo de traços de memória sendo construída ou fixada neste período.

Outra característica interessante do comportamento coletivo cerebral no tempo é que após a exposição aos objetos e elevação da similaridade elétrica dos neurônios, o animal entra em estado de sono SWS. Neste, o nível de correlação cerebral se reduz. Caindo a um nível semelhante ao do período pré-exposição. O que está de acordo com a idéia de que as memórias necessitam do sono para se consolidar [37].

O fato de todos os resultados com base nos dados originais (em preto) diferirem significativamente dos resultados obtidos para os casos embaralhados (redes aleatórias, em vermelho) ratifica o nosso método.

Apresentamos, aqui, algumas poucas constatações obtidas a partir da evolução temporal dos índices das RFN's. Contudo, é de se supor que as possibilidades de investigações não foram esgotadas. Acreditamos ser possível, a partir da análise minuciosa de tais resultados, identificar traços de memória relativas aos objetos introduzidos na caixa de gravações. Esta é uma das abordagens que pretendemos realizar a posteriori por meio do cruzamento de informações dos diversos índices estudados.

6.4 Evolução temporal dos índices das RFN's por estado de atividade

A fim de ampliar o conhecimento sobre o comportamento coletivo da população de neurônios monitorados e identificar padrões na atividade coletiva cerebral, filtramos cada experimento GE por estado de atividade (WK, SWS, REM e WT). Com isso, geramos RFN's para os respectivos estados, o que nos permitiu obter a evolução temporal dos diversos índices das redes para cada estado.

Os resultados (Figura 32 à Figura 58) estão agrupados em três grandes séries de gráficos. Cada série corresponde a um experimento (GE4, GE5-01 e GE6) e apresenta nove conjuntos de gráficos. Cada conjunto corresponde à evolução temporal de um determinado índice (número de arestas, de polos, de nós conectados, grau médio, desvio padrão do grau médio, caminho mínimo médio, tamanho do maior cluster, diâmetro do maior cluster e distância entre redes). A análise é feita levando-se em consideração o estado de atividade do animal (WK, SWS, REM, WT).

Na identificação das redes como pertencente a um determinado estado, consideramos a janela de varredura W atuando sobre os dados do hipnograma do animal. Apenas redes pertencentes a janelas sem superposição de estado foram consideradas. Isto explica o fato da soma dos tempos dos estados não corresponder ao tempo total do experimento. Esta abordagem gera uma perda de informação, já que algumas redes são descartadas, o que prejudica a estatística, em especial, dos estados menos frequentes. Por outro lado, favorece a confiabilidade nos resultados obtidos, já que temos a certeza de que as redes analisadas pertencem ao respectivo estado indicado nos gráficos.

6.4.1 Primeira série: experimento GE4 por estado

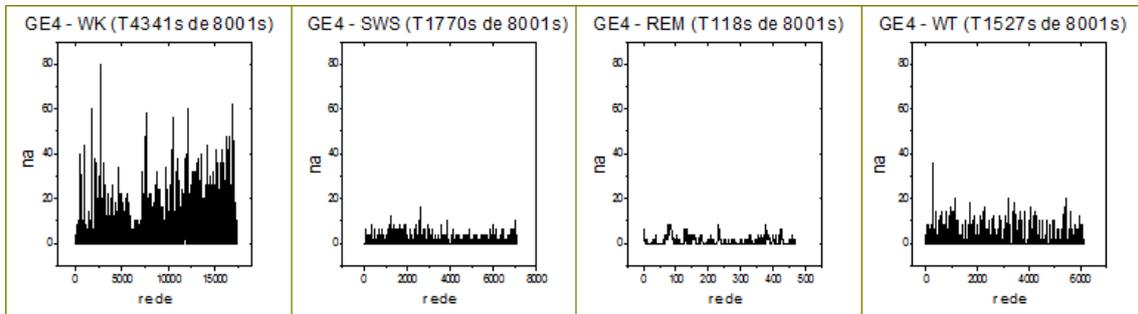


Figura 32 Experimento GE4 - evolução temporal do número de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

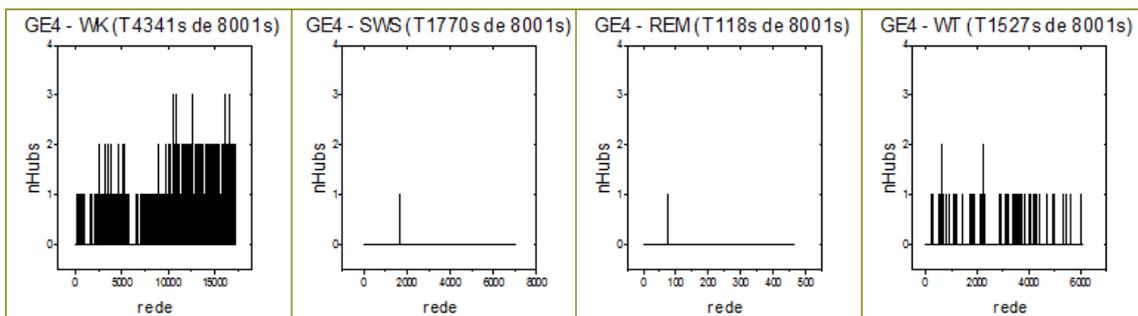


Figura 33 Experimento GE4 - evolução temporal do número de polos por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

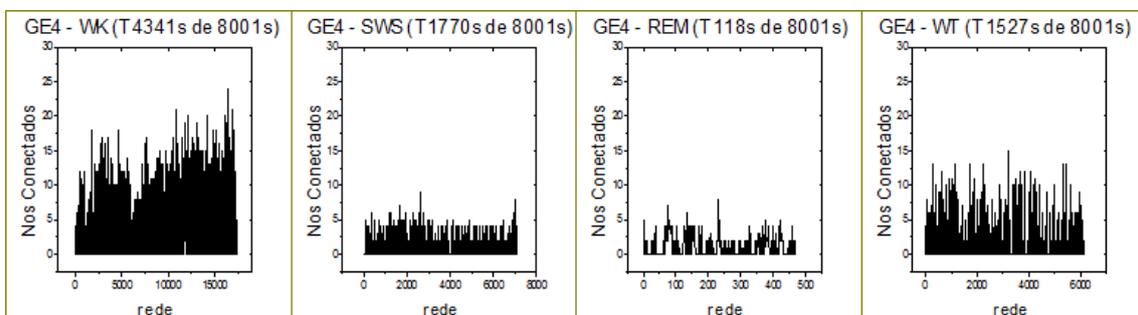


Figura 34 Experimento GE4 - evolução temporal do número de nós conectados por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

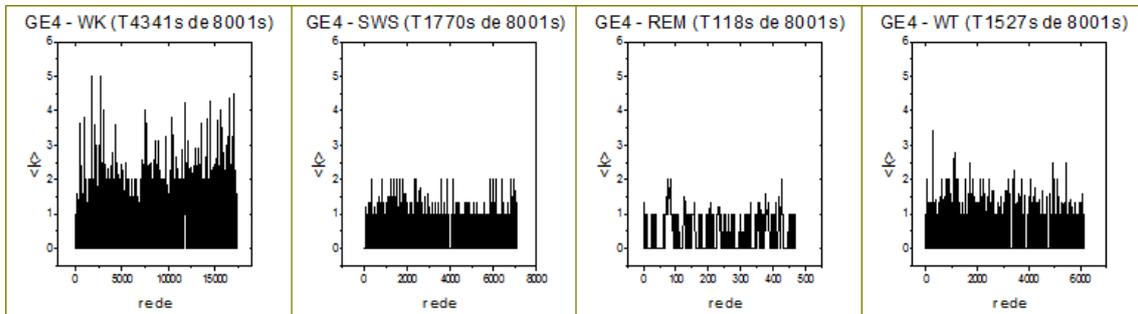


Figura 35 Experimento GE4 - evolução temporal do grau médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

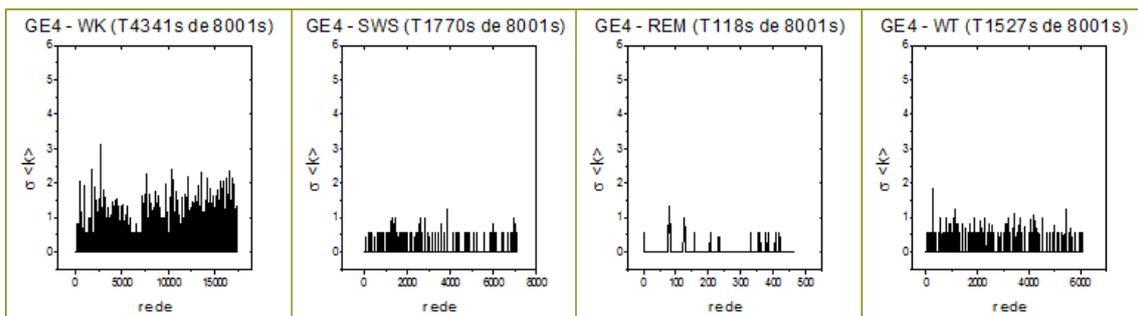


Figura 36 Experimento GE4 - evolução temporal do desvio padrão do grau médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

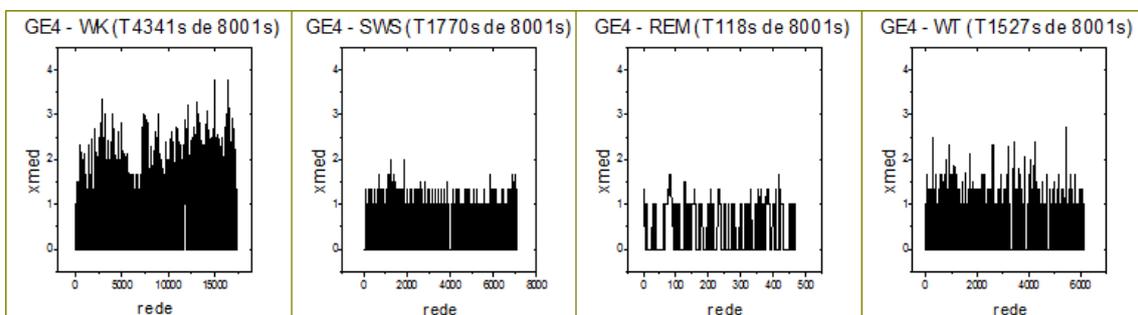


Figura 37 Experimento GE4 - evolução temporal do caminho mínimo médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

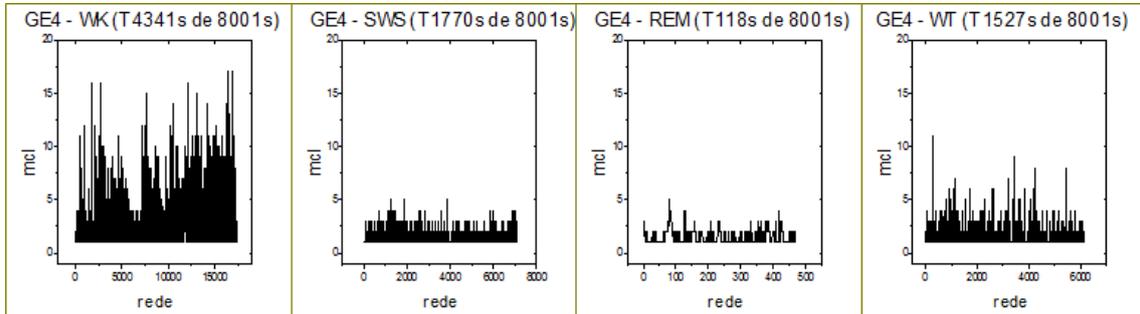


Figura 38 Experimento GE4 - evolução temporal do tamanho do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

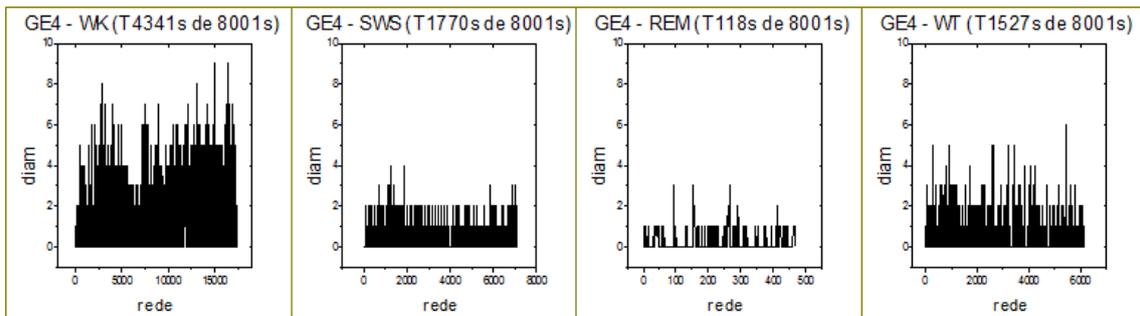


Figura 39 Experimento GE4 - evolução temporal do diâmetro do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

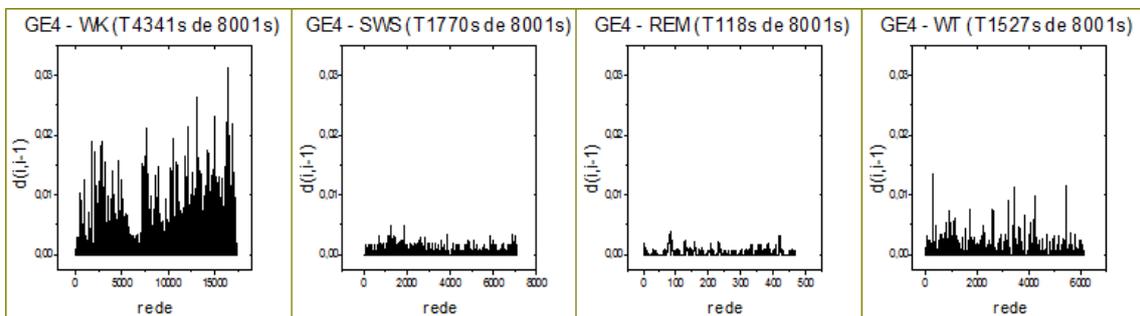


Figura 40 Experimento GE4 - evolução temporal da distância entre redes por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

6.4.2 Segunda série: experimento GE5-01 por estado

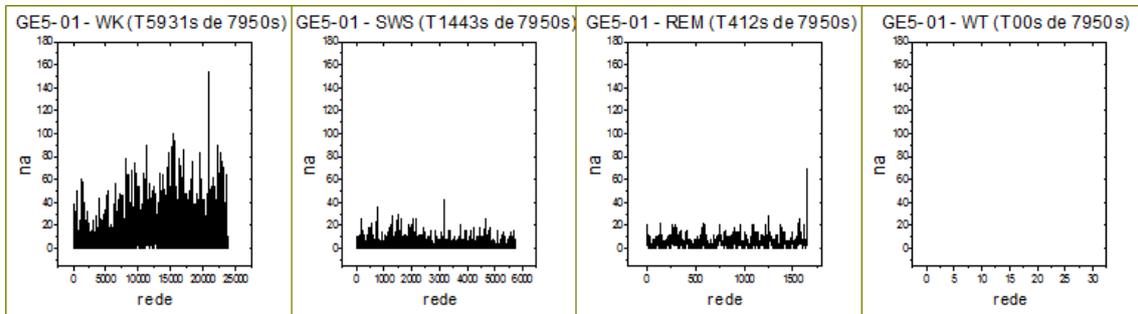


Figura 41 Experimento GE5-01 - evolução temporal do número de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

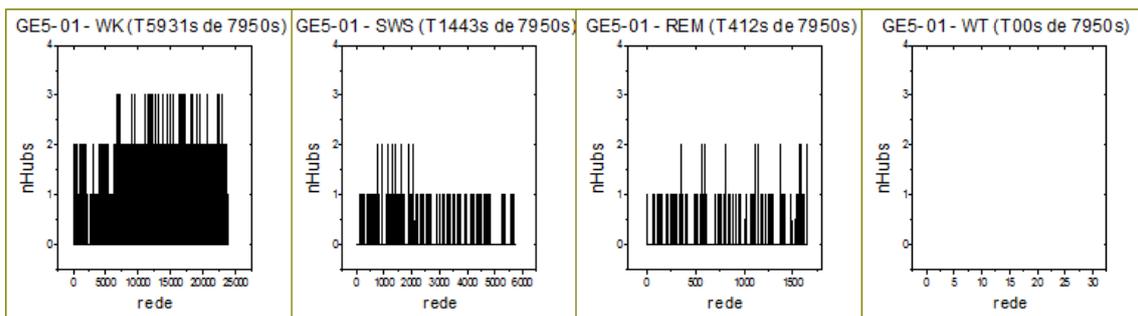


Figura 42 Experimento GE5-01 - evolução temporal do número de polos por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

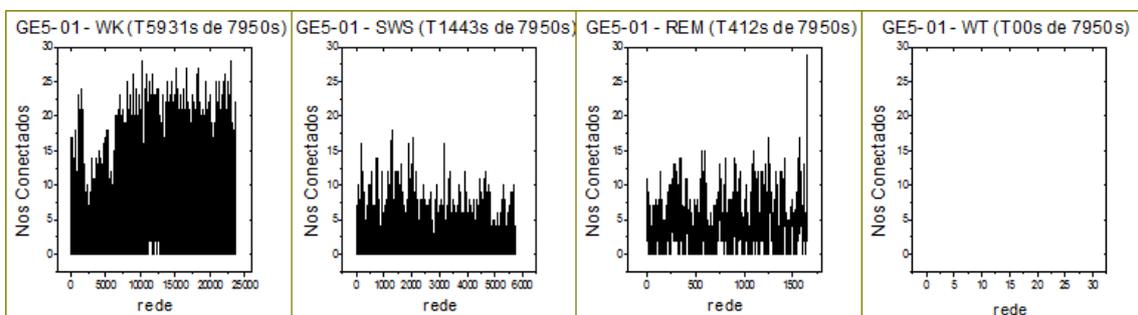


Figura 43 Experimento GE5-01 - evolução temporal do número nós conectados por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

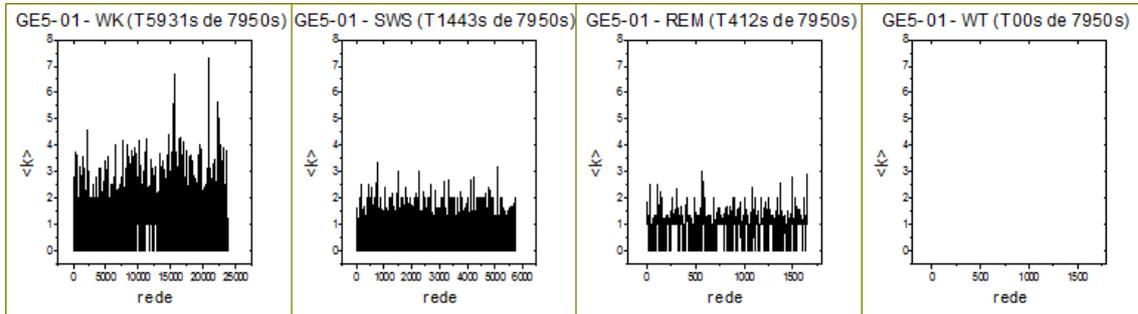


Figura 44 Experimento GE5-01 - evolução temporal do grau médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

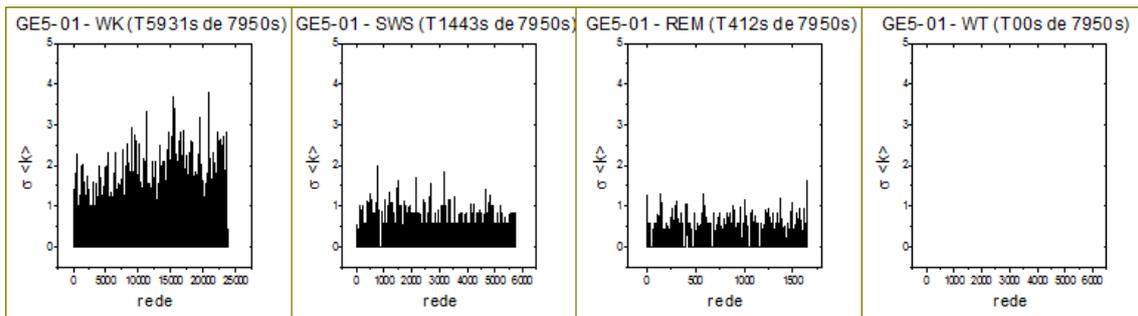


Figura 45 Experimento GE5-01 - evolução temporal do desvio padrão do grau Médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

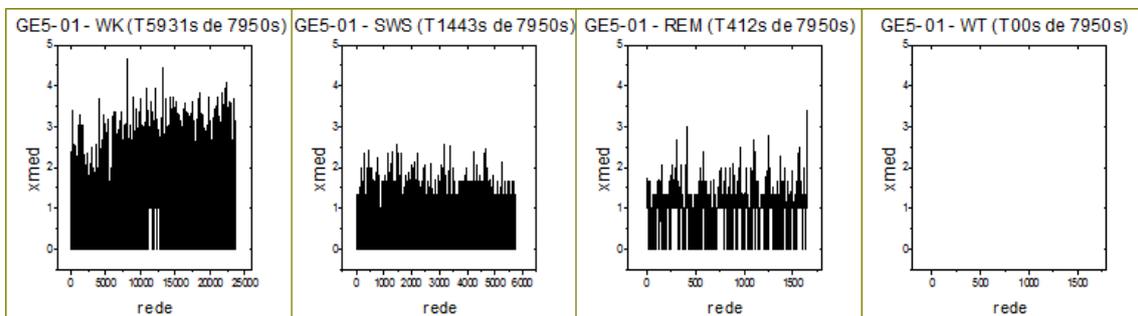


Figura 46 Experimento GE5-01 - evolução temporal do caminho mínimo médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

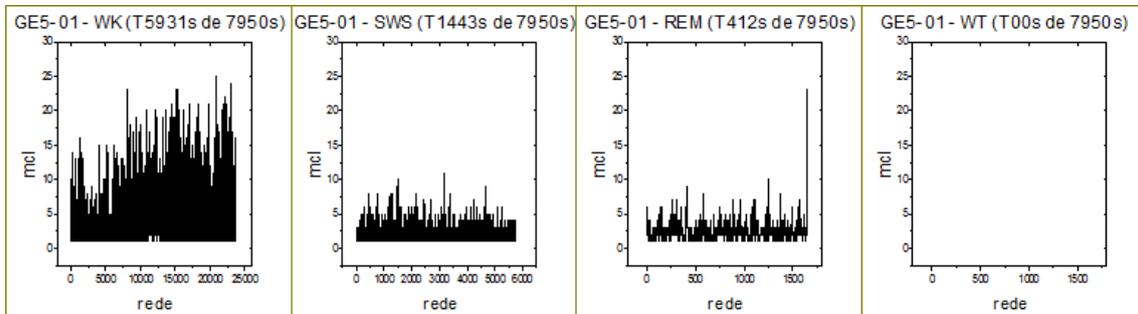


Figura 47 Experimento GE5-01 - evolução temporal do tamanho do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

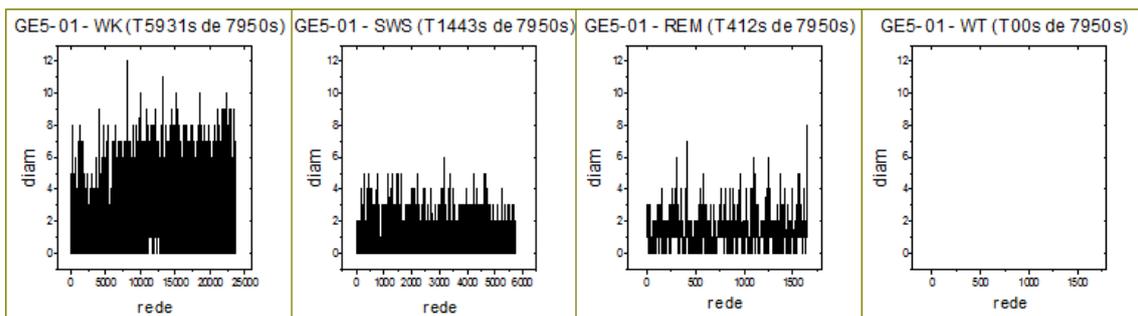


Figura 48 Experimento GE5-01 - evolução temporal do diâmetro do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

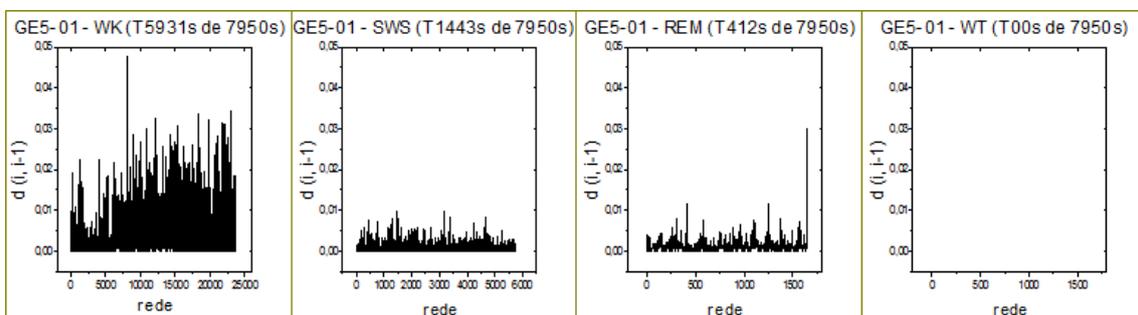


Figura 49 Experimento GE5-01 - evolução temporal da distância entre redes por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

6.4.3 Terceira série: experimento GE6 por estado

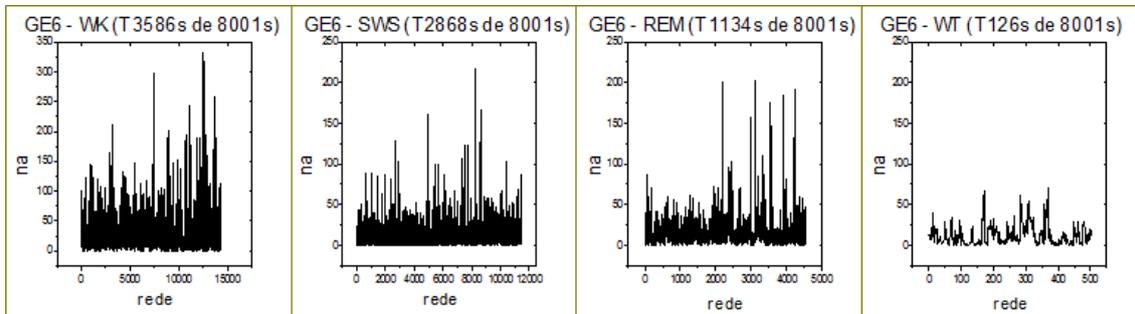


Figura 50 Experimento GE6 - evolução temporal do número de arestas por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

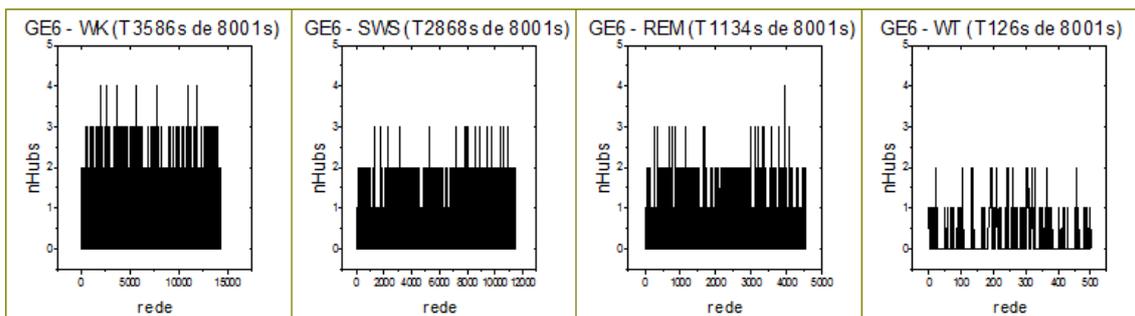


Figura 51 Experimento GE6 - evolução temporal do número de polos por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

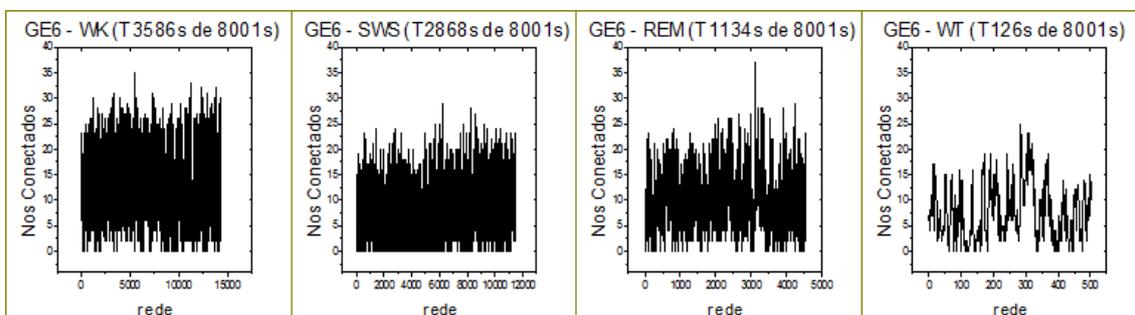


Figura 52 Experimento GE6 - evolução temporal do número nós conectados por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

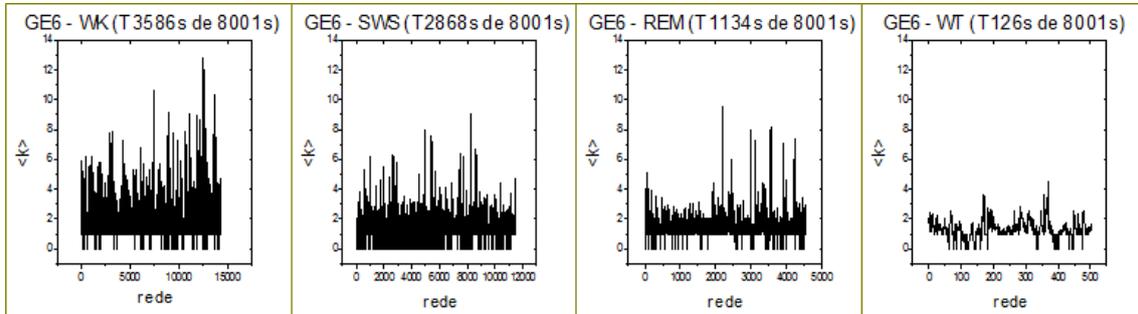


Figura 53 Experimento GE6 - evolução temporal do grau médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

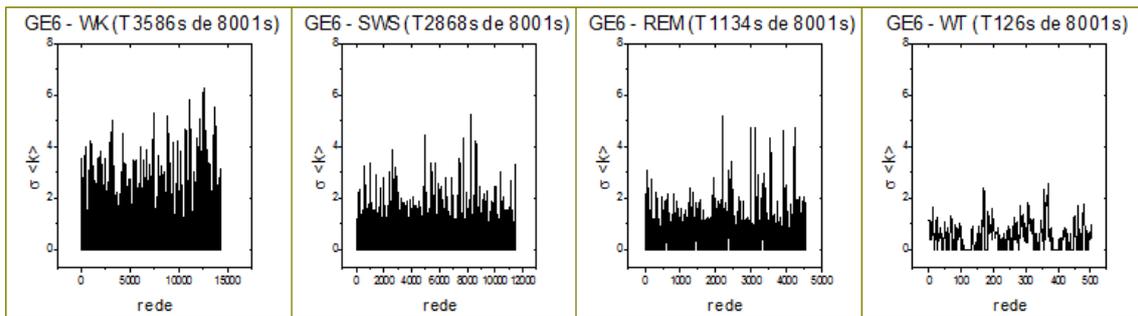


Figura 54 Experimento GE6 - evolução temporal do desvio padrão do grau médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

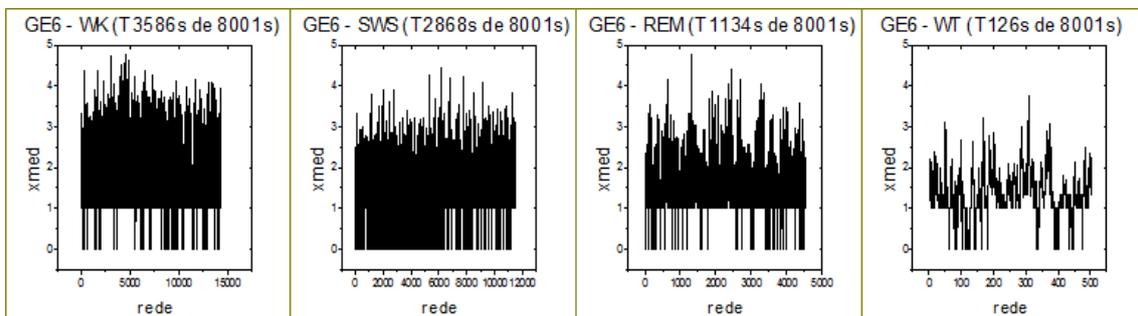


Figura 55 Experimento GE6 - evolução temporal do caminho mínimo médio por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

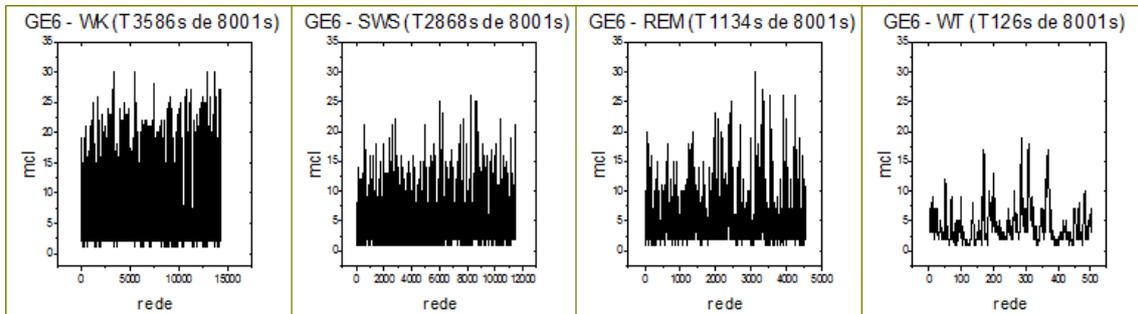


Figura 56 Experimento GE6 - evolução temporal do tamanho do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

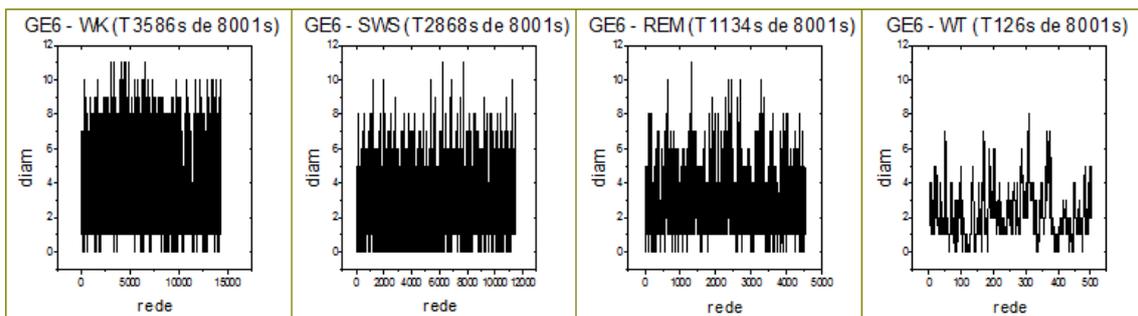


Figura 57 Experimento GE6 - evolução temporal do diâmetro do maior cluster por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

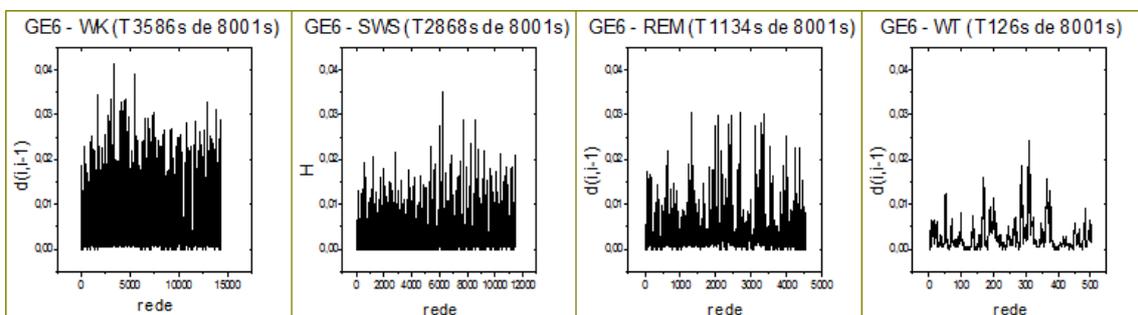


Figura 58 Experimento GE6 - evolução temporal da distância entre redes por estado de atividade. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Os resultados obtidos dão uma noção geral do comportamento coletivo cerebral por estado de atividade no qual animal se encontrou. Nas três séries de resultados, o estado WK foi o estado no qual os neurônios se mostraram mais correlacionados. Contudo, não devemos generalizar nossas conclusões quanto ao comportamento coletivo cerebral dos indivíduos com base apenas nestes resultados. Por exemplo, no experimento GE4 (Figura 32 à Figura 40), o estado WT apresentou correlação entre neurônios relativamente alta comparativamente com os demais estados, seu nível de correlação se assemelha ao apresentado no estado SWS. Por outro lado, no experimento GE6, a correlação neuronal no estado WT se mostrou inferior à dos demais estados. Já para o experimento GE5, sequer podemos realizar tal análise, visto que o animal não se encontrou no estado WT durante o experimento, não havendo redes que o representassem.

Neste sentido, semelhante ao que foi mencionado na seção 6.3, os resultados acima carecem de uma análise mais específica, pormenorizada, índice por índice. Acreditamos que guardam em si, muitas informações relevantes sobre o comportamento coletivo cerebral. Acreditamos ainda que tais informações são passíveis de serem extraídas por meio do cruzamento dos dados dos diversos índices. Esta é uma das abordagens que pretendemos realizar em estudo futuro.

6.5 Estudo em função da região cerebral

Como mencionado na seção 5.1, o foco do nosso estudo não foi a análise de correlação entre neurônios de uma mesma região cerebral. Porém, com o avanço da pesquisa, novas perguntas surgiram e, intrinsecamente a elas, o nosso interesse em desvendar os mecanismos de transmissão da informação no cérebro.

Uma dessas perguntas foi sobre como se dá a correlação entre neurônios por regiões específicas do cérebro. A fim de responder a tal pergunta, procuramos investigar a correlação entre neurônios pertencentes a uma mesma região cerebral (HP, S1 e V1). Para tanto, com base na metodologia apresentada na seção 5.1 e utilizando apenas dados de neurônios pertencentes a uma mesma região cerebral, repetimos o procedimento realizado nas seções 6.1, 6.2 e, parcialmente, 6.3. Os resultados obtidos se encontram nas Figura 59 à Figura 62.

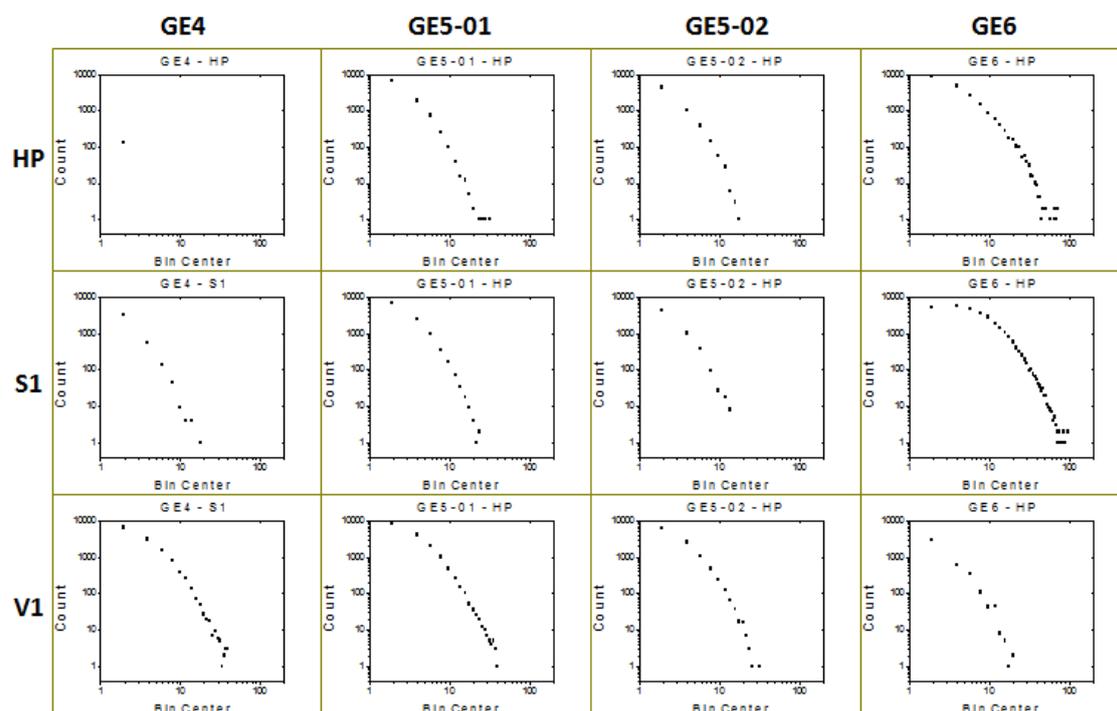


Figura 59 Distribuição de arestas por região cerebral. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0.01$.

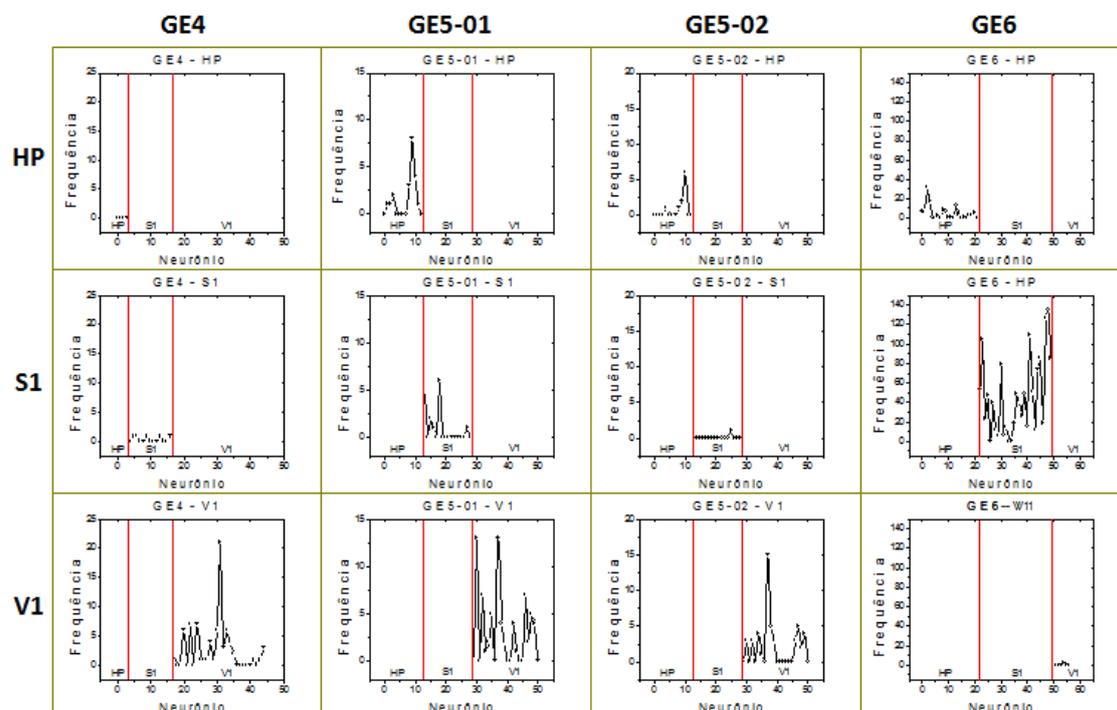


Figura 60 Histograma de polos por região cerebral. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0.01$.

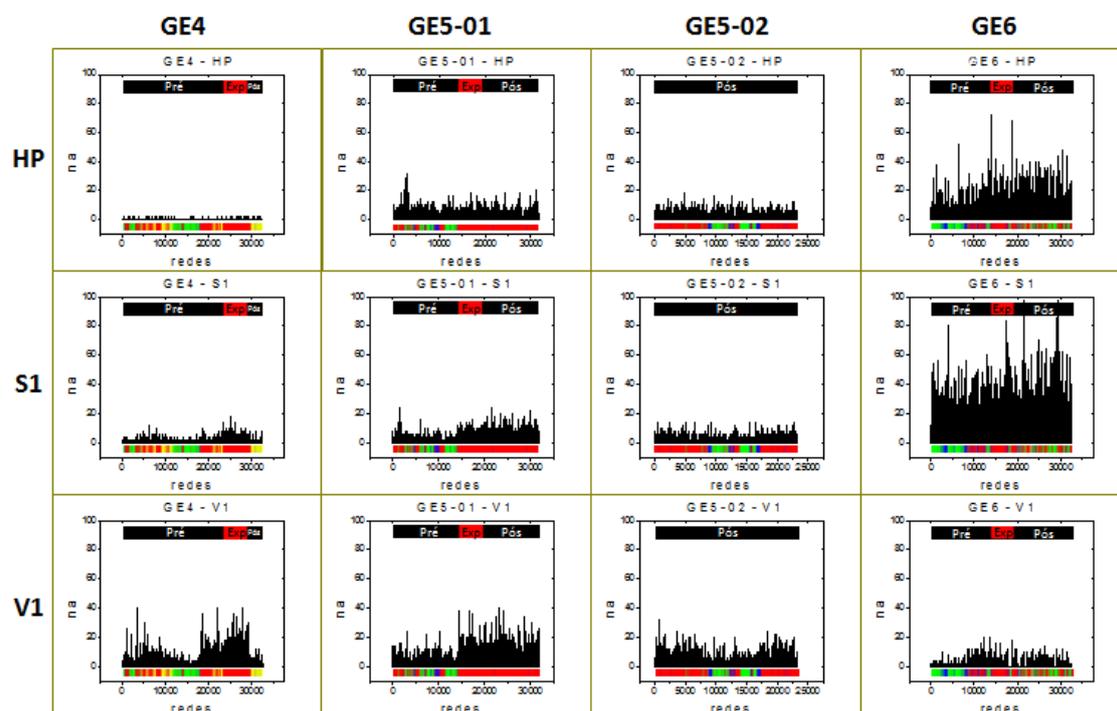


Figura 61 Evolução temporal do número de arestas por região cerebral. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

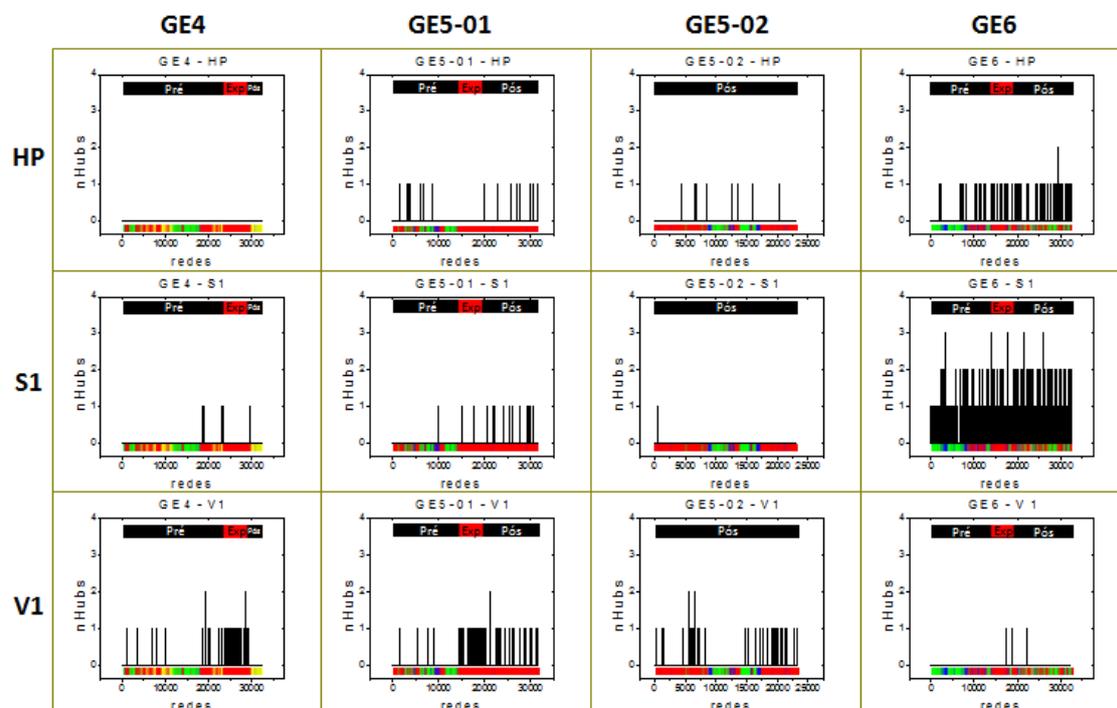


Figura 62 Evolução temporal do número de polos por região cerebral. Dados utilizados: $b = 0.25$ s, $W = 2.5$ s, $\alpha = 0,01$.

Ao trabalharmos apenas com neurônios localizados em uma mesma região cerebral, reduzimos significativamente o número de nós utilizados na construção das RFN's, empobrecendo a estatística de redes. Apesar disso, os resultados se mostraram esclarecedores. Percebe-se que a distribuição de arestas em lei de potência ainda se mantém presente na análise por região cerebral (Figura 59) e sua nitidez depende fortemente do número de neurônios que são monitorados por região.

Também é possível identificar qual região cerebral se mostrou mais conectada temporalmente. Esta constatação é relevante porque explicita um vínculo entre o estado comportamental do animal e atividade por região cerebral. Por exemplo, para o animal GE4, poderíamos cogitar que o córtex visual primário (V1) se mostrou mais conectado que as outras regiões (HP e S1), tanto porque foi a região que apresentou distribuição de arestas mais bem definida (Figura 59) e maior número de conexões (Figura 61) quanto por apresentar maior número de polos (Figura 60 e Figura 62) em comparação com as outras regiões, permitindo-se supor que este animal passou boa parte do tempo consolidando memórias de longo prazo (atividade do V1). Por outro lado, o animal GE6 apresentou elevado grau de conectividade na região S1 seguido pela HP. Levando a crer que o animal procurou interagir com o ambiente por meio de suas vibrissas (atividade do S1), adquirindo novas memórias (atividade do Hipocampo).

No entanto, constata-se que tais resultados e suposições são fortemente dependentes do número de neurônios monitorados por região. No experimento GE4, por exemplo, a região V1 teve mais neurônios monitorados que a HP e S1 somadas, diferentemente do GE6. A análise referente ao GE6 é, pois, mais robusta que a referente ao GE4 já que, no GE6, os neurônios monitorados se encontravam mais bem distribuídos pelas 3 regiões. Quer dizer, quanto maior for o número de neurônios monitorados e mais numericamente homogênea for a distribuição dos neurônios pelas regiões cerebrais, mais confiável será a análise comparativa com respeito à similaridade elétrica destas regiões.

Ainda nesta linha de raciocínio, percebe-se que os neurônios da região V1 dos experimentos GE4 e GE5 na Figura 60 se apresentam como neurônios-polo um grande número de vezes. Enquanto que os poucos neurônios da mesma região do experimento GE6 praticamente não foram polos. Além disso, a lei de potência na distribuição de arestas é mais bem definida na região V1 dos experimentos GE4 e GE5 do que na mesma região do experimento GE6.

Conclusões

Este trabalho segue a abordagem geral de algumas investigações anteriores que utilizaram com sucesso conceitos e ferramentas provenientes da física estatística e sistemas complexos para caracterizar registros de atividade cerebral. A teoria de redes complexas baseada em medições por ressonância magnética nuclear [13], bem como as estatísticas de avalanches neuronais nos dados obtidos a partir de eletrodos implantados [38], forneceram evidências sólidas e mensuráveis do comportamento coletivo de neurônios localizados em regiões distintas do cérebro.

Por outro lado, as RFN's aqui desenvolvidas, apesar de baseadas em métodos similares e conjuntos de dados de trabalhos anteriores, segue uma metodologia inovadora. Trata-se de uma análise estatística de um conjunto de redes e não da análise sobre uma rede individual. Não encontramos registro na literatura sobre resultados semelhantes. Esta abordagem avançou na caracterização de diversos aspectos da atividade cerebral capturados pelas RFN's construídas: topologia e estrutura, número e distribuição de arestas, caminho mínimo médio, histograma e número de polos, número de nós conectados, tamanho e diâmetro do maior cluster, distância entre redes. Todas estas medidas podem ser interpretados em termos de similaridade entre a atividade elétrica dos neurônios monitorados. O fato de trabalharmos com séries de taxas de disparo nos permite correlacionar a atividade cerebral pela frequência de estímulos, não por sua simples presença ou ausência, o que aumenta a confiança de que os eventos registrados por cada eletrodo são realmente correlacionados.

Em particular, os resultados mais expressivos referem-se a uma distribuição em lei de potência do número de conexões nas RFN's e à existência de neurônios-polo.

Quanto à distribuição de conexões na forma de lei de potência, pode sugerir uma condição fundamental para o funcionamento do cérebro e toca uma interessante discussão em neurofisiologia sobre a criticalidade dos sentidos. Tem sido argumentado

que sistemas sensoriais que trabalham na criticalidade devem otimizar a amplificação do sinal de entrada, bem como ampliar o seu alcance [39]. Trabalhos recentes têm demonstrado criticalidade nas estatísticas de disparos neuronais [40], mas limitações experimentais restringem o número de neurônios monitorados para ~ 200 nestes artigos.

Embora o objetivo principal deste trabalho não seja discutir criticalidade em neurofisiologia, nossos resultados podem ser interpretados como uma resposta afirmativa à questão da existência de criticalidade em dados eletrofisiológicos neuronais sendo, pois, o número conexões um ótimo indicador do comportamento coletivo dos neurônios. Note-se que, em vez de olharmos para taxas de disparo de neurônios isolados, dirigimos nossa atenção para correlações par-a-par e para a construção das redes neuronais. É neste novo contexto que encontramos a criticalidade da distribuição de conexões no conjunto das RFN's. Além disso, mesmo sendo o número de neurônios monitorados de ~ 50, como o número de interações é muito maior que o número de neurônios, podemos procurar por leis de potência em três ordens de grandeza em vez de duas como nas obras citadas.

Quanto à existência de polos nas RFN's, constatamos que os neurônios a desempenhar tal papel variam dinamicamente com o tempo mostrando uma outra característica de funcionamento específico do cérebro descoberta pelo uso da teoria de redes complexas: O posto de polo é compartilhado de forma heterogênea entre o conjunto de neurônios registrados, indicando provável processo evolutivo do sistema de transmissão e manutenção da informação no cérebro.

Na experiência, como esperado, há um aumento da correlação entre as taxas de disparos. Esse aumento permanece no período pós-exposição. Isso mostra que as transições entre os estados são caracterizadas por mudanças globais nas taxas de disparos dos neurônios. Os padrões também são semelhantes quando comparamos os diferentes períodos da experiência. Mais uma vez, concluímos que o estímulo complexo gerado pela introdução dos objetos na caixa de gravação, assim como as consequências no período pós-exposição, provoca mudanças globais nas correlações entre as taxas de disparos com cada um dos neurônios mantendo o seu padrão de atividade em relação aos demais, em média.

Perspectivas

Este trabalho possibilita uma vasta gama de investigações sobre comportamento coletivo cerebral e processos de aquisição de memória. Novos estudos estão sendo realizados. Temos constatado, por exemplo, que a distribuição em lei de potência do número de conexões em cada experimento tende a um expoente limite na medida em que aumentamos o nível de exigência da correlação entre os neurônios.

Uma análise aprofundada dos resultados por região cerebral é também uma linha de pesquisa a ser experimentada. Outra abordagem é o estudo pormenorizado da evolução temporal dos diversos índices obtidos nas seções 6.3 e 6.4. Com tal estudo, poderemos realizar o cruzamento de informações entre índices. O objetivo seria identificar traços de memória nas RFN's. Primeiramente, teríamos que definir o que é memória no âmbito das RFN's. Seria a memória de um dado evento uma RFN específica? Neste sentido, a investigação se daria em busca de RFN's idênticas em todos os aspectos (índices). Definindo memória como um conjunto de RFN's, a busca se daria em semelhante linha de pesquisa. Por outro lado, supondo a memória como uma propriedade cerebral que emerge a partir da atividade coletiva dos neurônios individuais, a busca por RFN's específicas não seria suficiente para a caracterização da memória. Neste caso, o cruzamento de informações a respeito dos diversos índices das RFN's poderia ser uma linha de pesquisa promissora. Não devemos descartar a possibilidade das RFN's não serem suficientes para a identificação de traços de memória, neste sentido, conheceríamos um limite do método aqui desenvolvido.

Tais conjecturas são passíveis de investigações e, quiçá, de trazerem à luz informações relevantes sobre o comportamento cerebral e processos de aquisição e retenção de memória.

“Tão pequeno, tão complexo.” (Bruno B. M. Silva)

Referências Bibliográficas

1. BARABÁSI, A. L.; ALBÉRT, R. Statistical Mechanics of Complex Network. **Reviews of Modern Physics**, v. 74, p. 47-94, 2002.
2. NEWMAN, M. E. J. *SIAM Review*, v. 45, p. 167-256, 2003.
3. DOROGOVTSSEV, S. N.; MENDES, J. F. F. **Evolution of Networks: From Biological Nets to the Internet and WWW**. [S.l.]: Oxford University Press, 2003.
4. NEWMAN, M. E. J.; BARABÁSI, A. L.; WATTS, D. J. **The Structure and Dynamics of Networks**. [S.l.]: Princeton University Press, 2006.
5. BOCALETTI, S.; LATORA, V.; MORENO, Y.; CHAVEZ, M.; HUANG, D. U. Complex networks: Structure and dynamics. **Physics Reports**, v. 424, p. 175-308, 2006.
6. COSTA, L. F.; RODRIGUESA, F. A.; TRAVIESOA, G.; BOAS, P. R. V. Characterization of complex networks: A survey of measurements. **Advances in Physics**, v. 56, n. 1, p. 167-242, July 2010.
7. KANDEL, E. R. **Principles of Neural Science**. 4th_Edition. ed. [S.l.]: McGraw-Hill Companies, 2000.
8. BULLMORE, E.; SPORNS, O. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, p. 186-198, 2009.
9. SPORNS, O.; CHIALVO, D. R.; KAISER, M.; HILGETAG, C. C. **Trends Cog. Sci.**, v. 8, p. 418-425, 2004.
10. SPORNS, O.; TONONI, G.; KÄOTTER, R.. **PLoS Comput. Biol.**, v. 1(4), p. e42, 2005.
11. WILSON, M. A.; MCNAUGHTON, B. L. **Science**, v. 265, p. 676, 1994.
12. RIBEIRO, S.; NICOLELIS, M. A. L. **Sleep & Memory**, v. 11, p. 686, 2004.

13. EGUÍLUZ, V. M.; CHIALVO, D. R.; CECCHI, G. A.; BALIKI, M.; APKARIAN, A.V. **Physical Review Letters**, v. 94, p. 018102, 2005.
14. BONIFAZI, P.; GOLDIN, M.; PICARDO, M. A.; JORQUERA, I.; CATTANI, A.; BIANCONI, G.; REPRESA, A.; BEN-ARI, Y.; COSSART, R. **Science**, v. 326, p. 1419, 2009.
15. SONG, S.; SJOSTROM, P. J.; REIGL, M.; NELSON, S.; CHKLOVSKII, D. B. **PLoS Biology**, v. 3, p. 0507, 2005.
16. GERVASONI, D.; LIN, S. C.; RIBEIRO, S.; SOARES, E. S.; PANTOJA, P.; NICOLELIS, M. A. L. Global forebrain dynamics predict rat behavioral states and their transitions. **J. Neurosci.**, v. 24, p. 11137-11147, 2004.
17. SPIEGEL, M. R. **Estatística**. 2ª Edição. ed. [S.l.]: McGraw-Hill, 1985.
18. CORREA, S. M. B. B. **Probabilidade e Estatística**. Belo Horizonte: PUC Minas Virtual, 2003.
19. SANTANA, C. N. D. O uso de ferramentas fractais e redes complexas no estudo da variabilidade pluviométrica do Nordeste do Brasil. 83 F. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Feira de Santana. Feira de Santana-BA. 2007.
20. BOAS, P. R. V. Efeito da Amostragem nas propriedades topológicas de redes complexas, 2008. 113 F. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Carlos – SP. 2008.
21. ANDRADE, R. F. S.; MIRANDA, J. G. V.; PINHO, S. T. R.; LOBÃO, T. P. Characterization of complex networks by higher order neighborhood properties. **European Physical Journal B**, v. 61, p. 247-256, 2008.
22. ANDRADE, R.; LOBÃO, T. P. Neighborhood properties of complex networks. **Physical Review E**, 2006, v. 73, n. 4, p. 1-5.
23. ANDRADE, R.; MIRANDA, J.; PINHO, S.; LOBÃO, T. P. Measuring distances between complex networks. **Physics Letters A**, v. 372, p. 5265-5269, 2008.
24. WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. **Nature**, v. 393, p. 440-442, 1998.
25. RIBEIRO, T. L. Avalanches neuronais durante o ciclo sono-vigília de ratos, 2009. 94 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE. 2009.

26. KRALIK, J. D.; DIMITROV, D. F.; KRUPA, D. J.; KATZ, D. B.; COHEN, D. C.; NICOLELIS, M. A. L. Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. **Methods**, v. 25, p. 121-150, 2001.
27. NICOLELIS, M. A. L. ; DIMITROV, D.; CARMENA, J. M.; CRIST, R. ; LEHEW, G. Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys. **Proc. Natl. Acad. Sci. Usa**, v. 100, p. 11041-11046, 2003.
28. RIBEIRO, S.; GERVASONI, D.; SOARES, E. S.; ZHOU, Y.; LIN, S. C.; PANTOJA, P.; LAVINE, M.; NICOLELIS, M. A. L. Long lasting novelty-induced neuronal reverberation during slowwave sleep in multiple forebrain areas. **PLoS Biol**, v. 2, p. 126-137, 2004.
29. RIBEIRO, S.; SHI, X.; ENGELHARD, M.; ZHOU, Y.; ZHANG, H.; GERVASONI, D.; LIN, S. C.; WADA, K.; LEMOS, N. A. L.; NICOLELIS, M. A. L. Novel experience induces persistent sleepdependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. **Frontiers in neurosci.**, v. 1, p. 43-55, 2007.
30. FRANKLAND, P. W.; BONTEMPI, B. The organization of recent and remote memory. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 6, p. 119-130, 2005.
31. IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiol. Learn. Mem.**, v. 68, p. 285-316, 1997.
32. SQUIRE, L. R.; KNOWLTON, B.; MUSEN, G. The structure and organization of memory. **Annu. Rev. Psychol.**, v. 44, p. 453-495, 1993.
33. O'KEEFE, J.; DOSTROVSKY, J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. **Brain Res.**, v. 34, p. 171-175, 1971.
34. NICOLELIS, M. A. L.; LEBEDEV, M. A. Nature reviews Neuroscience. **Neuro-Spread**, v. 10, p. 530 , 2009.
35. DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems**. [S.l.]: MIT Press, 2001.
36. SOKAL, R. R.; ROHLF, F. J. **The Principles and Practices of Statistics in Biological Research**, New York, 1995.
37. STICKGOLD, R.; HOBSON, J. A.; FOSSE, R.; FOSSE, M. Sleep, learning, and

dreams: off-line. **Science**, v. 294, 2001. ISSN 1052-1057.

38. RIBEIRO, T. L.; COPELLI, M.; CAIXETA, F.; BELCHIOR, H.; CHIALVO, D. R.; NICOLELIS, M. A. L. ; RIBEIRO, S. Spike Avalanches Exhibit Universal Dynamics across the Sleep-Wake Cycle. **PLoS One** **5**, p. 14129.
39. KINOUCI, O.; COPELLI, M. **Nature Physics**, v. 2, p. 348-351, 2006.
40. PETERMANN, T.; THIAGARAJAN, T. C.; LEBEDEV, M. A.; NICOLELIS, M. A. L.; CHIALVO, D. R.; PLENZ, D. Spontaneous cortical activity in awake monkeys composed of neuronal avalanches. **PNAS**, v. 106 (37), p. 15921–15926, 2009.