



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE FÍSICA

SINCRONIZAÇÃO POR *MOTIFS*: UMA PROPOSTA PARA ANÁLISE
DE REDES CEREBRAIS VARIANTES NO TEMPO

AUTOR – Raphael Silva do Rosário

ORIENTADOR – Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FÍSICA

SINCRONIZAÇÃO POR *MOTIFS*: UMA PROPOSTA PARA ANÁLISE
DE REDES CEREBRAIS VARIANTES NO TEMPO

Trabalho apresentado ao Programa de Mestrado do
Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia
como requisito para obtenção do grau de Mestre em
Física.

AUTOR – Raphael Silva do Rosário

ORIENTADOR – Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

Salvador, BA 2013

Sistema de Bibliotecas da UFBA

Rosário, Raphael Silva do.
Sincronização por **Motifs** : uma proposta para análise de redes cerebrais variantes no tempo /
Raphael Silva do Rosário. - 2014.
73 f.: il.

Inclui apêndice.

Orientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Física, Salvador, 2013.

1. Eletroencefalografia. 2. Mapeamento cerebral. 3. Teoria dos grafos. I. Miranda, José
Garcia Vivas. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Física. III. Título.

CDD - 616.8047547
CDU - 616.8

À minha família e amigos.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, que foi quem permitiu que eu chegasse até aqui. Agradeço a meus irmãos Junior e Bia e em especial a meus pais Maria e Paulo, a quem devo tudo o que tenho e o que sou hoje. Agradeço a minha noiva Laís que tem estado comigo durante o curso me dando ânimo nos momentos mais cansativos e pelo apoio na conclusão deste trabalho.

Agradeço a meu orientador José Garcia pela paciência, disposição e educação nestes dois anos de trabalho. Agradeço a Chrissie, ao professor Tertuliano e a meus colegas de orientação Pedro e Caculé pela colaboração no trabalho.

Agradeço a todos os meus amigos da sala 14 e a meus velhos amigos Celho e Guto que ajudaram nos momentos de descontração muito necessários a qualquer estudante de física.

Agradeço à CAPES pelo apoio financeiro.

Apesar de amarmos o solo sobre o qual soerguemos nossas desastradas concepções de humanos,

sempre aramos ele e nos questionamos se um pouco mais de tulipas cairiam bem.

Temos medo de modificações profundas, pois o descontentamento sequenciado vem sempre atrelado.

Nos esbaldamos em modificações rasas, pois sem elas jamais passaríamos o dia almejando pelo outro.

É isso que gera a combustão dentro de nós,

a necessidade real de sempre sobrepujarmos nossas próprias barreiras.

No alento de nossa inquietação encontramos a resposta absoluta sobre o tudo e o nada.

Na busca do mais encontramos o que não esperamos e assim esquecemos daquele mais,

Tão menos nobre do que aquilo que inocentemente obtivemos.

LAÍS A.G. SOUZA

Resumo

Um dos maiores desafios da ciência moderna é tentar entender os padrões de conectividade entre as regiões cerebrais, as relações de causalidade no fluxo de informação e sincronização entre estas regiões. A conectividade entre as regiões cerebrais não pode ser medida diretamente, contudo pode ser estimada aplicando-se alguns métodos de análise de Redes Complexas e Teoria dos Grafos. Este tipo de estudo consegue caracterizar quantitativamente alguns padrões de natureza geralmente estática da rede. Uma alternativa para este tipo de análise é o método chamado TVG (*Time-Varying Graphs*). Com o ele temos a possibilidade de uma análise mais detalhada, tanto das características estáticas quanto das características dinâmicas, das redes funcionais cerebrais (RFC).

Outros métodos importantes a serem considerados são os métodos de associação das RFC. Estes métodos além de verificar o grau de conectividade entre nós da rede podem inferir uma direção preferencial à essa conectividade. Este trabalho tem como principal objetivo propor um novo método de associação definido como Sincronização por *Motifs*. Este método fornece o grau e a direção de sincronização entre as diferentes regiões cerebrais da rede a partir da contagem do número de ocorrência de micro padrões entre cada série temporal das áreas cerebrais.

O segundo objetivo deste trabalho é apresentar uma nova metodologia de análise das redes cerebrais, que combina o TVG com um método de associação direcional. Comparamos os resultados do método proposto com um método de associação direcional, o *Event-Synchronization* e com um método de associação não-direcionada: a Correlação de Pearson. Para validar a metodologia adotada, as RFC são construídas a partir dos sinais EEG de 31 canais de pacientes com fibromialgia e pacientes saudáveis, fornecidos pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares em Palma de Maiorca, na Espanha.

Abstract

One of the greatest challenges of modern science is to understand the patterns of connectivity between brain regions, the causal relations in the information flow and the synchronization between these regions. The connectivity in between brain regions can not be measured directly, however it can be estimated by applying some analysis methods of Complex Networks and Graph Theory. This type of study can characterize quantitatively some patterns of static nature from the network. An alternative to this type of analysis is the method called TVG (Time-Varying Graphs). With this method we have the possibility of a more detailed analysis of both static and dynamic characteristics from Brain Functional Networks (BFN).

Others important methods to be considered are the BFN methods association. These methods, beyond verifying the connectivity level between the network nodes, can estimate a preferred direction of the connectivity. This work propose, as main objective, a new association method known as Motifs-Synchronization. This method provides the synchronization degree and direction between the network nodes by counting the number of occurrences of some patterns between each time series considered.

The second objective of this study is to present a new methodology for the analysis of brain networks, which combines the TVG method with a directional association method. For comparison, in this work we use one method of directional association, the Event-Synchronization, and one un-directional association method, the Pearson correlation. To validate the methodology, the BFN are built from the EEG signals from 31 channels of fibromyalgia patients and control patients, provided by the Institute for Research in Health Sciences of the University of the Balearic Islands in Palma de Mallorca, in Spain.

Sumário

1	Introdução	14
2	Redes Cerebrais Dinâmicas	16
2.1	Teoria dos Grafos	17
2.1.1	Matriz de Adjacência	18
2.1.2	Matriz de Vizinhaça	19
2.1.3	Índices básicos e principais características	20
2.2	<i>Grafos variantes no tempo (TVG)</i>	21
2.2.1	Redes Conjuntas	22
2.3	Eletroencefalogramas (EEG)	23
2.3.1	Aquisição do sinal EEG	24
2.3.2	Artefatos	25
2.3.3	Características do sinal EEG	27
3	Métodos de associação	29
3.1	Correlação de Pearson	29
3.2	<i>Event-Synchronization</i>	30
3.2.1	Descrição do método	30
4	Sincronização por <i>Motifs</i>	33
4.1	<i>Motifs</i>	33
4.2	Descrição do método	34
5	Implementação do método	36
5.1	Dados utilizados	36
5.2	Construção das redes	36
5.2.1	Determinação do <i>threshold</i>	37
5.3	Ferramenta computacional	38

6	Resultados	39
6.1	Comparação entre os métodos	41
6.2	Distribuição de Hubs	48
6.2.1	Comparação entre estímulos	53
6.3	Distribuição de pesos	58
7	Conclusão	65
A	Rede Conjuntas para os diferentes métodos	67

Lista de Figuras

2.1	Problema das Pontes de Konisberg.	16
2.2	Exemplos de grafos não-direcionados.	17
2.3	Matriz de Adjacência.	18
2.4	Matriz de Adjacência direcionada.	18
2.5	Matriz de Adjacência ponderada direcionada.	19
2.6	Matriz de Vizinhaça.	19
2.7	Exemplo de rede com dois clusters.	21
2.8	Evolução temporal do sistema com seus grafos para cada instante de tempo t	22
2.9	Processo de criação da rede conjunta.	23
2.10	(a) e (b) Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos 10-20, (c) Sistema alternativo.	24
2.11	Localização dos lobos cerebrais.	25
2.12	Ritmos do sinal EEG.	28
3.1	Determinação dos eventos e análise do J_{ij}^r . Os t_i^x e t_j^y são os pontos sobre a linha horizontal e $K = 4$	31
4.1	(A) Sinal EEG (acima) e alguns possíveis tipos de <i>motifs</i> (grau $n = 3$, e <i>lag</i> $\lambda = 1$ ou 2) (abaixo). (B) Todos os <i>motifs</i> de grau $n = 3$ ($3!$).	34
4.2	Transcrição da série temporal na série de <i>motifs</i>	34
5.1	Aplicação do método TVG. Para a janela W aplica-se o método de associação escolhido e o teste de significância, obtemos então a matriz de adjacência e rede para o determinado instante de tempo. Ao se deslocar a janela ao longo das séries temporais o processo se repete gerando assim demais redes do TVG.	37
5.2	EEGnet.	38
6.1	Redes conjuntas dos indivíduos com fibromialgia (A1, B1,C1, D1 e E1, respectivamente).	40

6.2	Redes conjuntas dos indivíduos normais (A2, B2,C2, D2 e E2, respectivamente). A espessura das arestas é proporcional ao seu peso.	40
6.3	Redes conjuntas do paciente A2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, da esquerda para a direita.	41
6.4	Redes conjuntas filtradas do paciente A2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	42
6.5	Redes conjuntas do paciente B2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	42
6.6	Redes conjuntas filtradas do paciente B2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	43
6.7	<i>Scatter plot</i> dos pesos das arestas entre os diferentes métodos de associação para indivíduo A2.	44
6.8	<i>Scatter plot</i> dos pesos das arestas entre os diferentes métodos de associação para indivíduo A2.	45
6.9	Redes conjuntas do melhor caso da análise (B2).	46
6.10	Redes conjuntas do pior caso da análise (C1).	47
6.11	Distribuição de hubs não-direcionados do paciente A2.	48
6.12	Distribuição de hubs de entrada do paciente A2.	49
6.13	Distribuição de hubs de saída do paciente A2.	49
6.14	Distribuição de hubs não-derecionados do paciente B2.	50
6.15	Distribuição de hubs de entrada do paciente B2.	50
6.16	Distribuição de hubs de saída do paciente B2.	51
6.17	Histograma de hubs não-direcionados mais representativos.	52
6.18	Histograma de hubs de entrada mais representativos.	52
6.19	Histograma de hubs de saída mais representativos.	53
6.20	Redes integradas de A2 para o estímulo positivo, neutro e negativo.	54
6.21	Distribuição de hubs de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	54
6.22	Distribuição de hubs de entrada de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	55
6.23	Distribuição de hubs de saída de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	55
6.24	Redes integradas de B2 para o estímulo positivo, neutro e negativo.	56
6.25	Distribuição de hubs de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	56
6.26	Distribuição de hubs de entrada de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	57

6.27	Distribuição de hubs de saída de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).	57
6.28	Distribuição do pesos das arestas de A1.	59
6.29	Distribuição do pesos das arestas de B1.	59
6.30	Distribuição do pesos das arestas de C1.	60
6.31	Distribuição do pesos das arestas de D1.	60
6.32	Distribuição do pesos das arestas de E1.	61
6.33	Distribuição do pesos das arestas de A2.	61
6.34	Distribuição do pesos das arestas de B2.	62
6.35	Distribuição do pesos das arestas de C2.	62
6.36	Distribuição do pesos das arestas de D2.	63
6.37	Distribuição do pesos das arestas de E2.	63
A.1	Redes conjuntas filtradas do paciente A1 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	67
A.2	Redes conjuntas filtradas do paciente B1 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	67
A.3	Redes conjuntas filtradas do paciente D1 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	68
A.4	Redes conjuntas filtradas do paciente E1 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	68
A.5	Redes conjuntas filtradas do paciente C2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	68
A.6	Redes conjuntas filtradas do paciente D2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	69
A.7	Redes conjuntas filtradas do paciente E2 para os métodos Sincronização por <i>Motifs</i> , <i>Events-Synchronization</i> e Pearson, respectivamente.	69

Lista de Tabelas

2.1	Relações das frequências presentes no cérebro humano.	27
6.1	Coeficientes de determinação das correlações entre os métodos. ** para p-valor < 0,01 e * para p-valor < 0,05.	45
6.2	Percentual de arestas que ocorreram em ambos os métodos e apresentaram a mesma direção de sincronização por indivíduo.	47
6.3	Coeficientes de determinação das distribuições de pesos e os expoentes críticos por indivíduo.	64

Capítulo 1

Introdução

Mesmo com o auxílio de toda evolução tecnológica e científica contemporânea, os neurocientistas ainda consideram o cérebro humano como um dos objetos mais difíceis de se estudar que existe. Um dos maiores desafios da ciência moderna é tentar entender os padrões de conectividade entre as regiões cerebrais, as relações de causalidade no fluxo de informação e sincronização entre estas regiões.

A conectividade entre as regiões cerebrais não pode ser facilmente medida de maneira direta. No entanto, estudos recentes mostram que pode ser estimada aplicando-se alguns métodos de análise de Redes Complexas e Teoria dos Grafos [1, 2, 3] em conjunto com métodos de captação da atividade cerebral, como a eletroencefalografia (EEG) e a ressonância magnética funcional (fMRI). Este tipo de estudo consegue caracterizar quantitativamente alguns padrões de natureza geralmente estática da rede, contudo, uma rede estática pode não ser suficiente para representar os padrões de comunicação contínua do cérebro. Uma alternativa para este tipo de análise é o método chamado TVG (*Time-Varying Graphs*). Com o ele temos a possibilidade de uma análise mais detalhada, tanto das características estáticas quanto das características dinâmicas, das redes funcionais cerebrais (RFC).

Outros métodos importantes a serem considerados são os métodos de associação das RFC. Estes métodos, além de verificar o grau de conectividade entre nós da rede, podem inferir uma direção preferencial à essa conectividade. Os métodos de associação mais conhecidos são: Informação Mútua [4], Correlação de Pearson [5], Granger Causality e Coerência espectral [6].

Este trabalho tem como principal objetivo propor um novo método de associação definido como Sincronização por *Motifs* (ou *Motifs-Synchronization*), que atue de maneira mais eficiente em conjunto com o método TVG na construção de redes cerebrais dinâmicas. Este método fornece o grau e a direção de sincronização entre as diferentes regiões cerebrais da rede a partir da contagem do número de ocorrência de micro padrões entre cada série temporal das áreas cerebrais. O segundo objetivo deste trabalho é apresentar uma nova

metodologia de análise das redes cerebrais, que combina o TVG com um método de associação direcional. Comparamos os resultados do método proposto com um método de associação direcional, o *Event-Synchronization* e com um método de associação não-direcionada: a Correlação de Pearson.

Para validar a metodologia adotada, as RFC são construídas a partir dos sinais EEG de 31 canais de pacientes com fibromialgia e pacientes saudáveis, fornecidos pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares em Palma de Maiorca, na Espanha.

Este trabalho está estruturado da seguinte maneira: No capítulo 2, são apresentados os principais conceitos e teorias para o desenvolvimento das redes cerebrais dinâmicas. No capítulo 3, estudamos os métodos de associação *Event-Synchronization* e Correlação de Pearson. No capítulo 4, apresentamos detalhadamente o método Sincronização por *Motifs*. No capítulo 5, descrevemos metodologia utilizada na comparação entre os métodos e na construção das redes. Finalmente, nos capítulos 6 e 7 são apresentados os resultados e conclusões obtidas, respectivamente.

Capítulo 2

Redes Cerebrais Dinâmicas

Redes Cerebrais Dinâmicas ou Redes Cerebrais Variantes no Tempo é o nome dado às redes geradas da combinação do TVG com os métodos de associação direcionados. Esta nova abordagem surge através do grande e recente avanço nas pesquisas sobre a teoria dos grafos aplicados às redes complexas cerebrais[2, 7, 8, 9]. O início desses estudos começou no ano de 1736, quando o famoso matemático Leonard Euler resolveu o que hoje é conhecido como o Problema das Pontes de Konisberg. Euler provou que é impossível atravessar as sete pontes que separavam quatro bairros da cidade, passando apenas uma vez por cada, e voltar ao ponto de partida. Para provar a sua idéia Euler representou o problema como um grafo, sendo esta publicação original é tida como a origem da teoria dos grafos[6]. A Figura 2.1 mostra a representação de Euler para a resolução do problema.

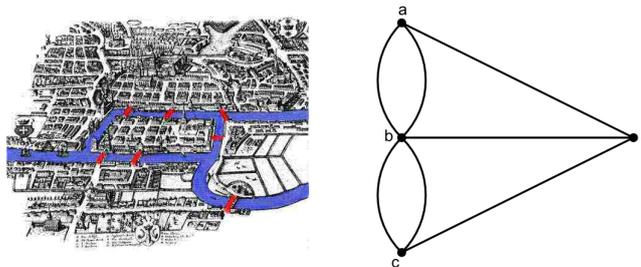


Figura 2.1: Problema das Pontes de Konisberg.

A partir de meados do século XIX, estudos sobre circuitos eletrônicos, isômeros químicos e redes sociais levaram à descoberta de novos conceitos e progressos significativos na teoria[6]. Somente nos últimos quinze anos que a teoria dos grafos vem sendo aplicada na neurociência, e hoje em dia também permeia diversas áreas da ciência moderna.

2.1 Teoria dos Grafos

Um grafo $G = (V, A)$ é definido como um conjunto de vértices $V = \{v_1, v_2, \dots, v_i\}$ e arestas $A = \{(v_1, v_4), (v_2, v_1), \dots, (v_i, v_j)\}$, onde as arestas são representadas por pares ordenados (v_i, v_j) que estão relacionam os vértices v_i e v_j . Os grafos podem ser direcionados (dígrafos) ou não-direcionados. Quando se referem a sistemas reais, os grafos são uma representação dos elementos deste sistema e suas interações[10, 11].

Grafos são diagramaticamente representados da seguinte forma:

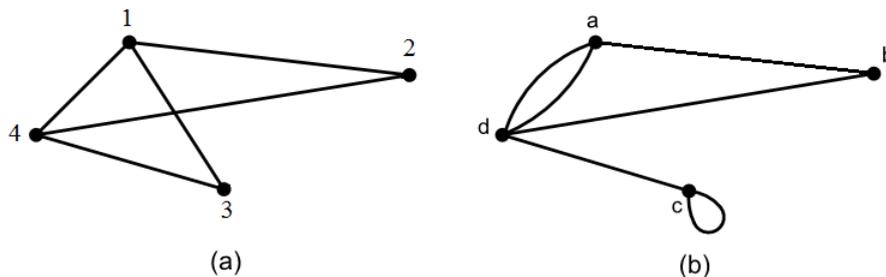


Figura 2.2: Exemplos de grafos não-direcionados.

Um vértice v é **incidente** a uma aresta a se $v \in a$. Dois vértices são adjacentes, ou vizinhos, se eles são incidentes a uma mesma aresta.

Existem algumas definições importantes que podem caracterizar os grafos nos seguintes tipos:

- Ponderados: quando se atribui pesos a suas arestas.
- Desconexo: quando 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.
- Multigrafo: quando há pelo menos duas arestas incidentes a um mesmo par de vértices.
- Simples: quando não é um multigrafo, não é ponderado e não tem laços¹.
- Isomorfos: dois grafos $G = (V, A)$ e $G' = (V', A')$ são isomorfos se pudermos obter um a partir da renumeração dos vértices do outro.

Um grafo é a representação abstrata de uma rede, de forma que as definições que se aplicam a grafos são também aplicadas as redes.

¹Quando uma aresta conecta um vértice a si mesma.

2.1.1 Matriz de Adjacência

A matriz de adjacência de uma rede é uma matriz $n \times n$ com os elementos $a_{ij} = 1$, caso o vértice j esteja conectado com o vértice i , e $a_{ij} = 0$ caso não exista conexão entre os mesmos, ou seja, é uma matriz que informa as relações de adjacência entre os vértices de uma rede. Para uma rede não-direcionada a matriz é simétrica. A Figura 2.3 mostra uma rede e a sua Matriz de Adjacência correspondente.

$$A_{n \times n} = \{a_{ij}\} \text{ onde } a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se existe conexão entre } i \text{ e } j \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

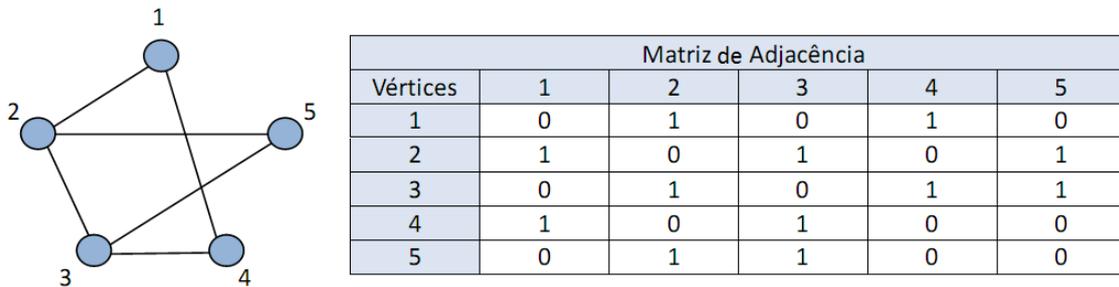


Figura 2.3: Matriz de Adjacência.

No caso de redes direcionadas, também conhecidas como digrafos, a matriz adjacência terá elementos $a_{i \Rightarrow j} = 1$, quando a conexão entre os vértices é direcionada de i para j , e $a_{i \Rightarrow j} = 0$ caso a conexão entre eles não seja direcionada de i para j , ou não exista conexão. A Figura 2.4 mostra uma rede direcionada e a sua Matriz de Adjacência correspondente.

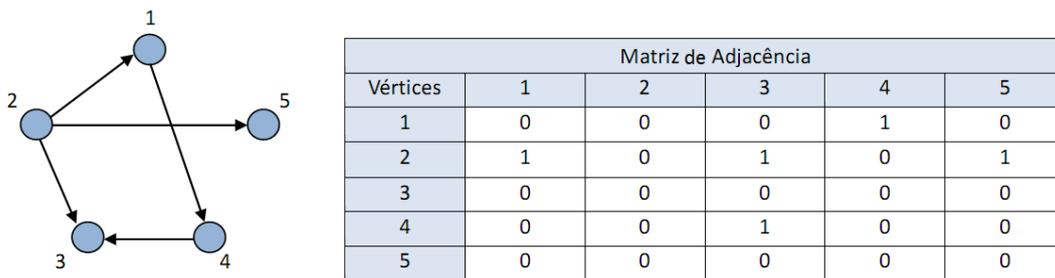


Figura 2.4: Matriz de Adjacência direcionada.

Em redes ponderadas direcionadas, a matriz adjacência terá elementos $a_{i \Rightarrow j} = p_{ij}$, quando a conexão entre os vértices tem peso p_{ij} e é direcionada de i para j , e $a_{i \Rightarrow j} = 0$ caso a conexão entre eles não seja direcionada de i para j , ou não exista conexão. A Figura 2.5 mostra uma rede ponderada direcionada e a sua Matriz de Adjacência correspondente.

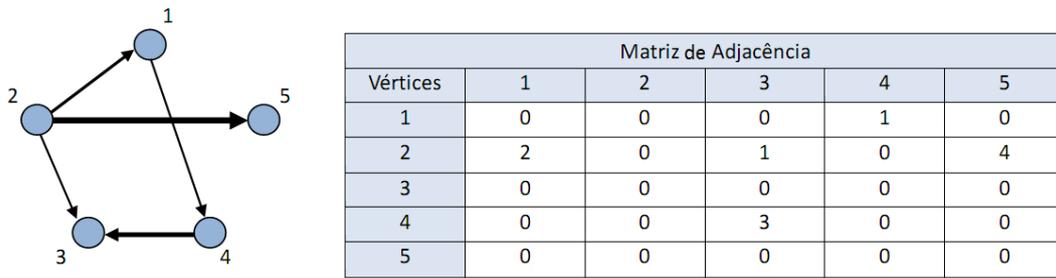


Figura 2.5: Matriz de Adjacência ponderada direcionada.

2.1.2 Matriz de Vizinhança

Antes de se definir a matriz de vizinhança, dois conceitos básicos devem ser apresentados: a distância entre vértices e o diâmetro de uma rede.

O menor caminho que conecta dois vértices i e j de uma rede, dentre os outros caminhos possíveis, corresponde à distância entre os vértices e é chamado de Caminho Mínimo, l_{ij} . O diâmetro da rede é o Caminho Mínimo entre dois vértices de máximo valor da rede.

Quando dois vértices i e j são adjacentes, a distância entre eles é $d(i, j) = 1$, como observado na matriz adjacência. Para se visualizar a distância entre vértices não adjacentes recorreremos ao conceito de adjacência de ordem superior [12]. Este conceito estende a idéia de adjacência para quaisquer dois vértices cuja a distância esteja entre zero e o diâmetro da rede. Desta maneira, podemos definir agora a Matriz de Vizinhança como sendo uma matriz cujos elementos correspondem aos Caminhos Mínimos entre os vértices da rede. Para rede da figura 2.6 a Matriz de Vizinhança é dada por:

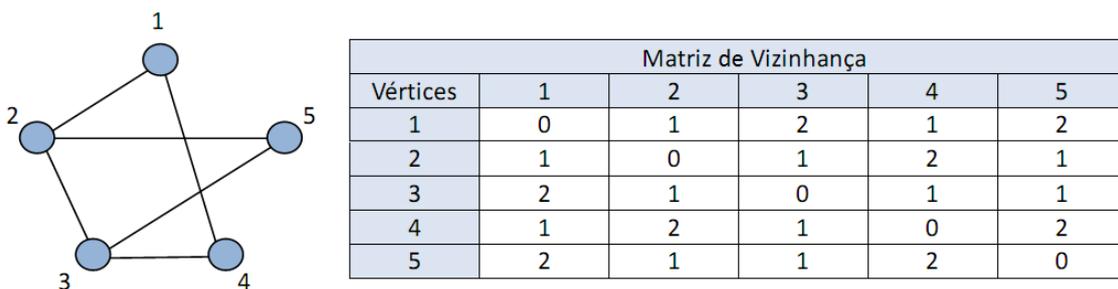


Figura 2.6: Matriz de Vizinhança.

O diâmetro da rede anterior é 2.

2.1.3 Índices básicos e principais características

A topologia das redes pode ser quantizada por diversas medidas, no entanto ainda não se foi estabelecido na literatura quais delas são as melhores para a análise de redes cerebrais. A seguir veremos algumas das principais medidas mais utilizadas.

Tamanho e Ordem

O **tamanho** de uma rede é dado pelo seu número total de arestas e a sua **ordem** N é dada pelo seu número total de vértices[11].

Grau de um vértice, Grau Médio de uma rede e Distribuição de Graus

Considerando i um vértice de uma rede G . O **grau** k_i é número total de vértices adjacentes ao vértice i [6].

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (2.1.1)$$

No caso de redes direcionadas existem também os graus de entrada e de saída de um vértice. O **grau de saída** é o número total de arestas que saem do vértice, e o **grau de entrada** é o número total de arestas que entram no vértice.

O **grau médio** da rede G ($\langle k \rangle$) é a média aritmética dos graus de cada vértice.

$$\langle k \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N k_i}{N} \quad (2.1.2)$$

A **distribuição de graus** de uma rede é dada pelo histograma dos graus k encontrados numa rede[6].

Caminho Mínimo Médio de um vértice e Caminho Mínimo Médio da rede

Seja i um vértice de uma rede G . O **caminho mínimo médio** do vértice i é dado por

$$\langle l_i \rangle = \frac{\sum_{j=1}^{N-1} l_{ij}}{N-1}, \quad (2.1.3)$$

ou seja, $\langle l_i \rangle$ é a média aritmética de todos os **caminhos mínimos** do vértice i [11]. O caminho mínimo médio da rede $\langle l \rangle$ é a média aritmética de todos $\langle l_i \rangle$ de cada vértice[13].

$$\langle l \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N l_i}{N} \quad (2.1.4)$$

Coefficiente de Aglomeração de vértice e Coeficiente de Aglomeração Médio

Seja i um vértice de uma rede G . O **coeficiente de aglomeração** C_i é a probabilidade de que os vértices adjacentes a i sejam adjacentes entre si. Podemos calcular C_i pela equação abaixo[3].

$$C_i = \frac{2n_i}{k_i(k_i - 1)}, \quad (2.1.5)$$

onde n_i é o número de arestas entre seus vértices adjacentes e k_i o grau do vértice. O coeficiente de aglomeração médio da rede $\langle C \rangle$ é a média aritmética de todos os $\langle C_i \rangle$ de cada vértice.

$$\langle C \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N C_i}{N} \quad (2.1.6)$$

Cluster ou Sub-rede

É um subconjunto da rede formado por vértices vizinhos mais próximos, conectados de tal forma que sempre exista um caminho que conecte dois vértices quaisquer desse subconjunto[6]. A Figura 2.7 mostra exemplos de clusters.

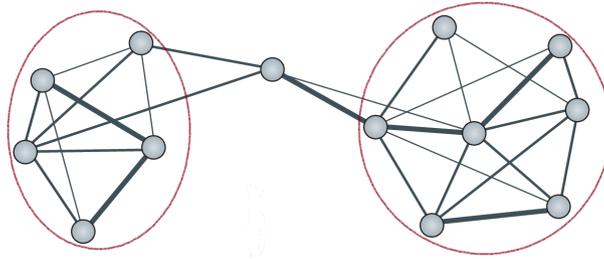


Figura 2.7: Exemplo de rede com dois clusters.

Hub ou Polo

É um vértice cujo número de conexões é bem maior que a média de conexões dos vértices da rede ($k_i \gg \langle k \rangle$) [6]. Definiremos, neste trabalho, um hub como sendo aquele vértice que tem o seu grau maior do que o grau médio da rede mais dois desvios padrões.

$$i_{hub} \Leftrightarrow k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma \quad (2.1.7)$$

2.2 Grafos variantes no tempo (TVG)

Nos últimos anos surgiu um grande interesse na caracterização da evolução dinâmica das redes funcionais cerebrais[14]. A noção de grafos variantes no tempo é o meio natural para representar essas redes dinâmicas, de forma que algumas pesquisas com essa idéia foram realizadas, no entanto, empregando diferentes nomes a essa metodologia[15]. Os

primeiros a empregar o termo *time-varying graphs* (TVG) a esse tipo de análise, de forma independente, foram Flocchini et al[16] e Tang et al[17].

Um grafo variante no tempo pode ser descrito como uma sequência ordenada de grafos $G = \{G_t\}_{t=1,2,\dots,T}$, onde cada G_t representa uma configuração de arestas relacionando os vértices da rede no tempo t , e T é o tempo total de observação do sistema considerado[18]. A Figura 2.8 mostra um exemplo de um TVG.

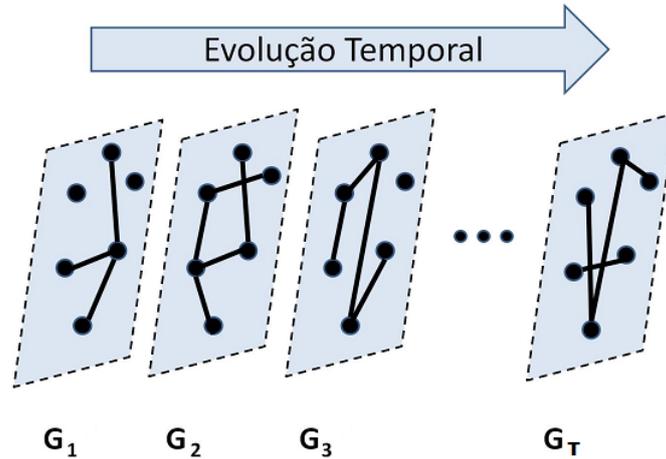


Figura 2.8: Evolução temporal do sistema com seus grafos para cada instante de tempo t .

Neste trabalho a aplicação do método TVG consiste na utilização de pequenas janelas temporais durante todo período de cada sinal, construindo para cada janela um grafo G_t distinto. Esta abordagem permite acompanhar a evolução temporal dos índices de cada grafo, de maneira que consegue incluir a dinâmica cerebral na análise das RFC gerando assim novos parâmetros a serem avaliados e caracterizados.

2.2.1 Redes Conjuntas

Seja $G = \{G_t\}_{t=1,2,\dots,T}$ um grafo variante no tempo e $A_G = \{A_t\}_{t=1,2,\dots,T}$ o conjunto das matrizes adjacência de cada grafo G_t . A **rede conjunta** de G é dada por:

$$A_c = \sum_{t=1}^T A_t \quad (2.2.1)$$

Ou seja, a rede conjunta é a resultante da soma de todas as matrizes adjacência geradas pelo método TVG. Assim, A_c gera uma rede ponderada cuja os pesos das arestas mostram a ocorrência da mesma em toda a sequência temporal dos grafos. A Figura 2.9 mostra o processo de criação da rede conjunta neste trabalho.

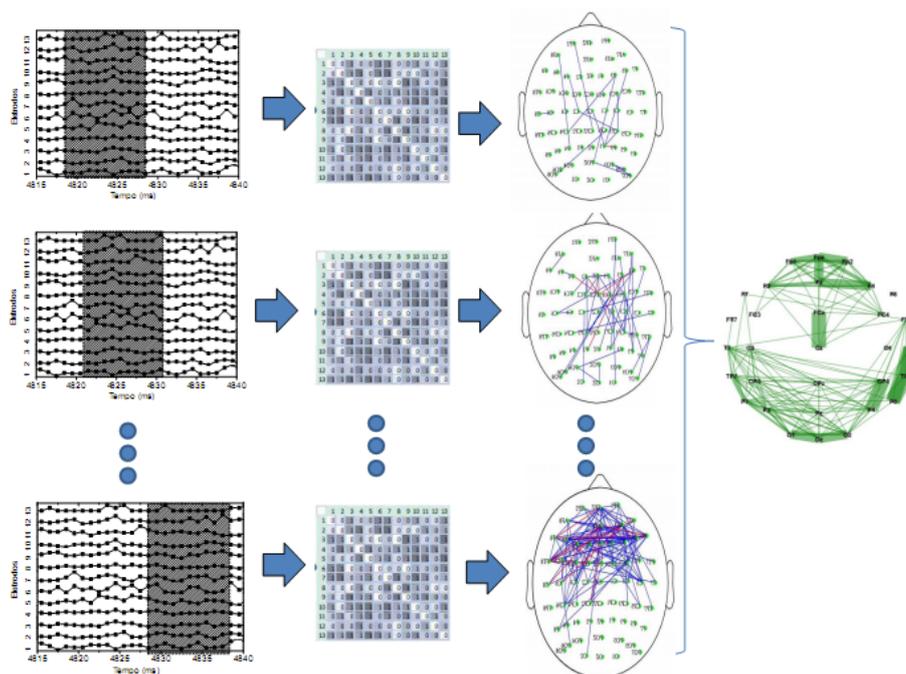


Figura 2.9: Processo de criação da rede conjunta.

Como pode ser observado, para cada janela temporal uma rede é criada, e com a soma de suas respectivas matrizes adjacência geramos a matriz conjunta do grafo variante no tempo G considerado.

2.3 Eletroencefalogramas (EEG)

Em 1924, o neurologista alemão Hans Berger, acreditando em uma possível transmissão de pensamentos através da telepatia, utilizou um equipamento de rádio para amplificar a atividade elétrica medida na superfície do escalpo humano, produzindo desta forma o registro gráfico do sinal EEG em um papel. Este foi o primeiro registro da atividade neuronal humana de que se tem conhecimento na história da Neurociência[19, 20].

A atividade neuronal também pode ser obtida através de eletrodos posicionados diretamente sobre a superfície cerebral. Conhecidos como eletrocorticogramas (ECoG), estes sinais apresentam uma melhor relação sinal-ruído, no entanto não são frequentemente usados pelo fato de serem captados através de um método extremamente invasivo e também devido ao desenvolvimento da tecnologia de captação e de processamento de sinais que proporcionaram uma aplicabilidade mais eficiente dos sinais EEG[21].

localizadas no lado direito do cérebro, e por números ímpares se localizadas no lado esquerdo. A letra 'z' indica a posição na linha central. É possível encontrar modificações do sistema 10-20 para melhorar a resolução do sinal EEG, dentre eles os mais comuns são o sistema 10-10 e o sistema 10-5[22]. A Figura 2.11 mostra a localização dos lobos cerebrais [23].

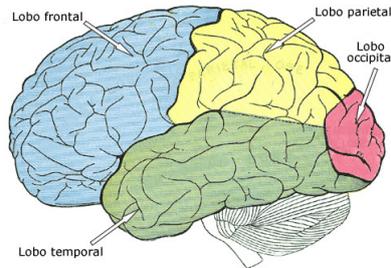


Figura 2.11: Localização dos lobos cerebrais.

2.3.2 Artefatos

Apesar do sinal EEG representar a atividade elétrica de milhares de neurônios, este possui uma amplitude muito baixa (na ordem de $50 \mu\text{V}$), o que lhe torna suscetível a interferência de outros sinais provenientes do encéfalo como também de sinais elétricos de origem externa. Estes sinais de origem não cerebral são ruídos chamados de artefatos e pertencem à duas categorias principais: artefatos de origem fisiológica e de origem técnica.

Artefatos de origem fisiológica

Gerados pelo próprio corpo, este tipo de ruído tem três artefatos principais: os artefatos de eletrocardiograma, de movimento ocular e de movimento muscular.

O sinal eletrocardiográfico também pode ser registrado sobre a superfície do escalpo, gerando assim ruído. Este tipo de artefato tem sua interferência minimizada durante o registro dos sinais EEG utilizando-se eletrodos de referência que possuam o mesmo ruído.

O artefato ocular é produzido pela atividade muscular do movimento dos olhos, sendo este o tipo de ruído de maior interferência na medição da atividade neural. Apresentam-se em baixas frequências e são principalmente detectados pelos eletrodos na região frontal, mas por possuírem uma grande amplitude podem corromper os dados de todos os eletrodos, inclusive os localizados na região occipital[24].

Os artefatos eletromiográficos podem ser gerados pela atividade de diferentes tipos de músculos, no entanto, os músculos da face e do pescoço são os que apresentam a maior influência nos sinais EEG. Estes artefatos são caracterizados pela sua ampla faixa de frequência e aparecem principalmente nos eletrodos da região parietal e temporal[22].

Artefatos de origem técnica

Os artefatos de origem técnica ou instrumental são geralmente ocasionados por interferência elétrica externa ou pelo mau funcionamento dos aparelhos durante a detecção e registro dos sinais EEG. Os principais são os artefatos de linha e os artefatos devido a flutuações na impedância do eletrodo.

As fontes de tensão AC geram uma interferência eletromagnética que pode corromper o sinal EEG quando este é transferido dos eletrodos para a fase de amplificação. Este artefato apresenta uma frequência de 50 ou 60 Hz, dependendo da frequência de alimentação fornecida pela rede elétrica. Utilizando-se filtros corretamente parametrizados, reduzindo o comprimento dos fios entre os eletrodos e os amplificadores e melhorando a condutância entre os eletrodos sobre o escalpo, este tipo de ruído pode ser atenuado ou mesmo eliminado sem que ocorra uma perda significativa na informação presente no sinal EEG[21].

Os artefatos devido a flutuações na impedância do eletrodo são geralmente ocasionados pela má fixação dos eletrodos e pela sudorese. Os eletrodos são fixados por meio de uma pasta eletrolítica condutora e as junções pele-eletrólito e eletrólito-eletrólito provocam um potencial com nível DC no eletrodo. Este nível DC pode atingir valores de até 1,7V, que são muito maiores que o sinal EEG, de forma que se faz necessária a utilização de filtros passa-alta na entrada dos amplificadores[21].

Remoção de ruídos

Na análise clínica, a identificação dos artefatos é realizada visualmente pelos médicos especialistas em eletroencefalografia. Esta técnica não é muito eficiente quando se trata de uma grande quantidade de sinais EEG, sendo que atualmente existem abordagens por processamento de sinais que identificam e descartam os períodos corrompidos dos sinais automaticamente. Estas abordagens podem ser classificadas em duas classes: os métodos baseados em filtragem e os baseados em separação estatística de alta ordem[21].

No método de remoção de ruído baseado em filtragem são utilizados filtros passa baixa, passa alta, passa banda ou rejeita banda, de forma que modelem a atividade do artefato, eliminando do sinal EEG a faixa de frequência em que se encontra o ruído.

No método baseado em separação estatística de alta ordem (HOS - *High Order Statistical Separation*) o sinal é tratado como resultado da mistura de diferentes fontes. Este método possibilita a separação das fontes que constituem o sinal sem se conhecer a origem das mesmas e nem como foi realizada a mistura. Dois métodos muito conhecidos utilizados para esse fim são: a análise dos componentes independentes (ICA - *Independent Component Analysis*) e a análise dos componentes principais (PCA - *Principal Component Analysis*).

2.3.3 Características do sinal EEG

Devido à grande atenuação causada pelas camadas existentes entre o cérebro e o escalpo, o sinal EEG medido sobre o escalpo é encontrado em uma amplitude máxima de $100\mu\text{V}$, enquanto o sinal adquirido sobre a superfície do cérebro possui uma amplitude de aproximadamente 10mV . Tanto a amplitude como a frequência do sinal EEG estão diretamente ligados ao grau de atividade cerebral no córtex, de forma que esta amplitude pode variar de 10 a $100\mu\text{V}$ e a frequência pode variar entre $0,5$ a 100Hz [21]. Esta faixa de frequência, chamada ritmo, está dividida em alguns grupos (Delta, Teta, Alfa, Mu e Beta), como mostra a Tabela 2.1.

Banda	Frequência (Hz)	Amplitude (μV)	Localização (lóbulos)
Delta(δ)	0,5 - 4	< 100	Variável
Teta(θ)	4 - 8	< 100	Variável
Alfa(α)	8 - 13	20 - 60	Occipital e Parietal
Mu(μ)	10 - 12	20 - 30	Frontal e Parietal
Beta(β)	13 - 30	< 50	Frontal

Tabela 2.1: Relações das frequências presentes no cérebro humano.

A seguir são descritos os estados cerebrais a que se refere cada banda de frequência:

Ritmo Delta: Estas ondas apresentam baixas frequências e são associadas com o estágio de sono profundo. O seu aparecimento em pessoas adultas e acordadas pode indicar doenças cerebrais.

Ritmo Teta: Em adultos normais, as ondas *teta* são encontradas em estágio de sonolência e sono leve. Essas ondas têm sido associadas com o acesso ao inconsciente, inspiração criativa e meditação profunda. Alguns estudos relatam que as mudanças de ritmo das ondas *teta* podem estar relacionadas com o lado emocional do paciente[20].

Ritmo Alfa: As ondas alfa são o ritmo mais proeminente de toda atividade neural e geralmente ocorrem em pessoas acordadas sobre as regiões posteriores do cérebro, com uma maior amplitude sobre as áreas occipitais. É o ritmo associado a uma consciência relaxada e é atenuado por atenção, principalmente visual, e esforço mental.

Ritmo Mu: Este é o ritmo associado às atividades motoras e é melhor regis-

trado sobre o córtex motor². Apesar da frequência e da amplitude do ritmo *mu* serem semelhantes aos do ritmo *alfa*, este é topologicamente e fisiologicamente diferente do ritmo *alfa*, já que o último é registrado sobre a área occipital do córtex. O ritmo *mu* é atenuado com o movimento ou mesmo com a intenção de movimento.

Ritmo Beta: Este ritmo, em adultos normais, está associado ao pensamento ativo, atenção ou resolução de problemas. A atividade rítmica *beta* é principalmente encontrada nas regiões central e frontal do cérebro, e assim como o ritmo *mu*, são atenuadas por atividade motora e estímulo tátil.

A Figura 2.12 mostra as formas de onda dos ritmos dos sinais EEG.

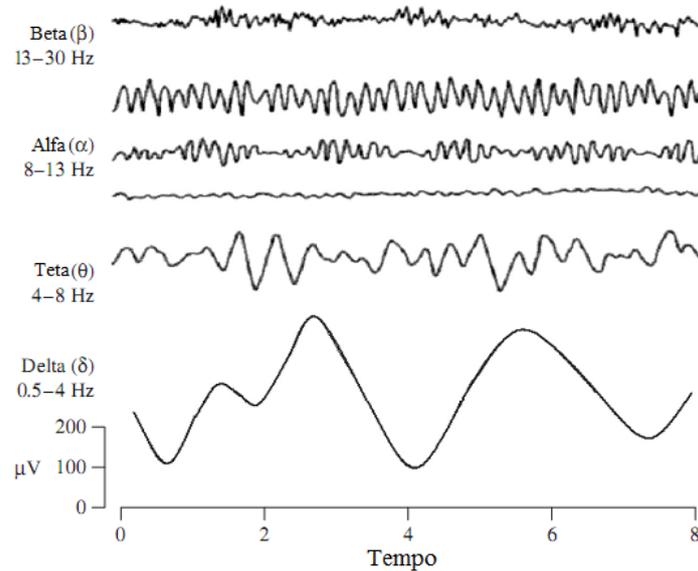


Figura 2.12: Ritmos do sinal EEG.

Frequências acima de 30Hz correspondem ao ritmo *gamma*, também conhecido como *fast-beta*. Esse ritmo apresenta amplitudes muito baixas e são raramente detectados. Podem ser encontrados nas regiões central e frontal, podendo ser usados como confirmação de doenças cerebrais[20].

²Parte do cérebro responsável pelos movimentos voluntários.

Capítulo 3

Métodos de associação

Estimar um método de medida da associação entre os nós, é um dos primeiros passos na análise das redes cerebrais via teoria dos grafos. A dinâmica não linear dos neurônios e das populações neuronais resultam em padrões de dependência estatística e interações causais, gerando assim dois tipos de conectividade a serem considerados: a conectividade funcional e a efetiva[6].

A conectividade funcional se refere a uma interdependência estatística simétrica entre os elementos, sem levar em conta efeitos causais, já a conectividade efetiva descreve um conjunto de efeitos causais de um sistema neural em decorrência de outro. Essencialmente, esse tipo de conectividade pode ser detectada através de perturbações ou a partir da observação da ordem temporal de eventos neurais[13]. Como neste trabalho utilizamos sinais EEG para analisar a conectividade entre as regiões corticais do cérebro, não atribuímos necessariamente as direções entre estas conexões a efeitos causais e sim apenas a uma direção preferencial de associação.

Dependendo dos tipos de dados analisados, diferentes métodos de associação (funcional ou efetivo) podem ser aplicados. A seguir veremos os métodos adotados neste trabalho.

3.1 Correlação de Pearson

A estatística define correlação, ou coeficiente de correlação, como uma medida da força de relacionamento linear entre duas variáveis aleatórias.

O coeficiente mais conhecido é o coeficiente de correlação de Pearson ρ , que mede o grau de correlação entre duas variáveis métricas. A medida é somente definida para ambos desvios padrões finitos e diferentes de zero. O cálculo de ρ é dado pela divisão da covariância de duas variáveis pelo produto de seus desvios padrões [25]:

$$\rho_{XY} = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_x \sigma_y}$$

$$\rho_{XY} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \langle x \rangle)(y_i - \langle y \rangle)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \langle x \rangle)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \langle y \rangle)^2}} \quad (3.1.1)$$

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

$$\langle x \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}, \quad \langle y \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N y_i}{N} \quad (3.1.2)$$

são as médias aritméticas de ambas. De acordo com a desigualdade de Cauchy-Schwarz, ρ assume apenas valores entre -1 e 1. Os sinais indicam se a correlação é positiva ou negativa, e o valor da variável indica o grau da correlação.

3.2 *Event-Synchronization*

Em algumas pesquisas recentes, medidas de sincronização têm sido usadas no estudo de sinais eletroencefalográficos. As aplicações variam desde predições e localização de atividade epilética no cérebro [26, 27], até a análise da ressonância entre os sinais EEG e a atividade muscular em pacientes com Parkinson[28, 29].

No ano de 2002, Quian Quiroga et al. propôs um algoritmo para o cálculo de uma nova medida de sincronização[28]. Este algoritmo pode ser aplicado a qualquer par de séries temporais em que se possam definir eventos, tais como picos de atividade de um neurônio, picos de atividade epilética, máximos ou mínimos de sinais eletrocardiográficos, etc. O método utiliza estes eventos e a ordem de sua ocorrência para definir o grau e a direção de sincronização para cada par de séries temporais consideradas.

3.2.1 Descrição do método

O *Event-Synchronization* (ES) é baseado nos tempos relativos dos eventos na série temporal de cada sinal. O grau de sincronização é dado pelo número de ocorrências quase simultâneas desses eventos, e a direção de sincronização é calculada a partir do tempo de precedência dos eventos de um sinal em relação aos eventos do outro[28].

Admitindo-se duas séries temporais medidas simultaneamente, de forma que x_1, x_2, \dots, x_n e y_1, y_2, \dots, y_n são os valores medidos da série. Definimos então os eventos temporais t_i^x e t_j^y ($i = 1, \dots, m_x, j = 1, \dots, m_y$) de toda a série. Neste trabalho, estes eventos foram definidos como sendo os máximos locais, de acordo com as seguintes condições:

$$\left\{ \begin{array}{l} x(t_i) > x(t_{i+k}), \\ \text{onde } k = -K + 1, \dots, 0, \dots, K - 1 \\ x(t_i) > x(t_{i \pm K}) + h \end{array} \right. \quad (3.2.1)$$

O ponto da s3ria temporal considerado $x(t_i)$ tem que ser o de maior valor num intervalo que vai de $-K$ a K , e tamb3m ser maior, a uma diferen7a h , dos pontos extremos deste intervalo $x(t_{i\pm K})$.

Com todos os eventos identificados, define-se $c^\tau(x|y)$ como sendo o n3mero de vezes em que um evento em x aparece logo ap3s aparecer em y , ou seja,

$$c^\tau(x|y) = \sum_{i=1}^{m_x} \sum_{j=1}^{m_y} J_{ij}^\tau \quad (3.2.2)$$

onde

$$J_{ij}^\tau = \begin{cases} 1, & \text{se } 0 < t_i^x - t_j^y < \tau \\ \frac{1}{2}, & \text{se } t_i^x = t_j^y \\ 0, & \text{caso contr3rio} \end{cases} \quad (3.2.3)$$

define-se de forma an3loga $c^\tau(y|x)$. A constante τ 3 o tempo de atraso entre os eventos a ser considerado. A Figura 3.1 ilustra esta primeira parte do m3todo.

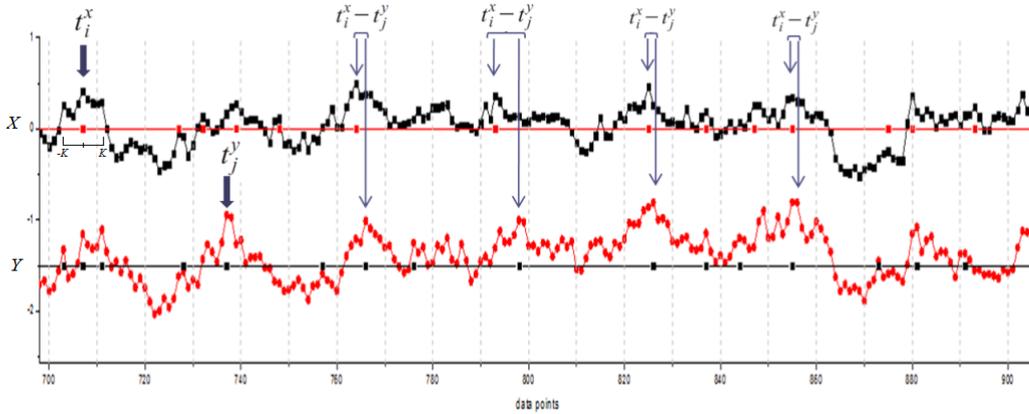


Figura 3.1: Determina73o dos eventos e an3lise do J_{ij}^τ . Os t_i^x e t_j^y s3o os pontos sobre a linha horizontal e $K = 4$.

Com a defini73o de $c^\tau(x|y)$ e $c^\tau(y|x)$ podemos definir os seguintes 3ndices,

$$Q_\tau = \frac{c^\tau(y|x) + c^\tau(x|y)}{\sqrt{m_x m_y}} \quad (3.2.4)$$

e

$$q_\tau = \frac{c^\tau(y|x) - c^\tau(x|y)}{\sqrt{m_x m_y}}, \quad (3.2.5)$$

que medem o grau de sincroniza73o e a sua dire73o, respectivamente[28]. Eles s3o normalizados entre $0 \leq Q_\tau \leq 1$ e $-1 \leq q_\tau \leq 1$, onde temos $Q_\tau = 1$ somente quando os sinais

estão totalmente sincronizados, e $q_\tau = 1$ quando os eventos em x sempre precedem os eventos de y .

Uma outra opção do método, usada para se evitar escalas globais de τ , visto que o tempo de ocorrência dos eventos pode mudar durante a gravação dos sinais, é o uso da definição local τ_{ij} para cada par de eventos ij .

$$\tau_{ij} = \min \{ t_{i+1}^x - t_i^x, t_i^x - t_{i-1}^x, t_{j+1}^y - t_j^y, t_j^y - t_{j-1}^y \} / 2 \quad (3.2.6)$$

Redefine-se então a eq.(3.2.3) como J_{ij} , substituindo τ por τ_{ij} , ou ainda por

$$\tau'_{ij} = \min \{ \tau, \tau_{ij} \}. \quad (3.2.7)$$

O fator $1/2$ na eq.(3.2.6) evita a contagem dupla, por exemplo, no caso de dois eventos em x estarem próximo do mesmo evento em y .

Capítulo 4

Sincronização por *Motifs*

Como dito anteriormente, o objetivo deste trabalho é apresentar uma nova metodologia de análise das redes cerebrais. Neste novo tipo de análise procuramos não só caracterizar a atividade cerebral a partir das redes variantes no tempo (TVG), mas também verificar as relações de direcionalidade desta atividade entre as regiões cerebrais. No capítulo anterior vimos o método de associação, relacionado à uma conectividade efetiva, chamado *Events-Synchronization*, que fornece a relação de direcionalidade entre duas séries temporais através do índice de direção de sincronização q_τ . Neste capítulo apresentamos um novo método de associação, também relacionado à uma conectividade efetiva, chamado Sincronização por *Motifs* (SM).

4.1 *Motifs*

A forma de onda de um sinal EEG pode ser descrita como uma sequência de pequenos padrões em uma certa ordem de ocorrência. A esses padrões se dá o nome de *motifs*. O primeiro uso desta idéia foi em 1998 quando Olofsen et al., utilizou os *motifs* em conjunto com a entropia de permutação e apresentou um novo método para a análise de sinais EEG[30]. Recentemente alguns estudos utilizaram os *motifs* na construção de um método de associação efetivo conhecido como Informação Mútua Condicional de Permutação[31, 32, 33].

Os *motifs* são classificados como aclives, declives, picos e valas, que variam de acordo com o número de pontos usados para construção de cada *motif* (grau do *motif*) e pelo intervalo entre esses pontos (*lag*) adotado. Por exemplo, para o grau $n = 3$ temos $n! = 3! = 6$ tipos de *motifs*. A figura 4.1 mostra alguns *motifs* para diferentes *lags*, $\lambda = 1$ e $\lambda = 2$.

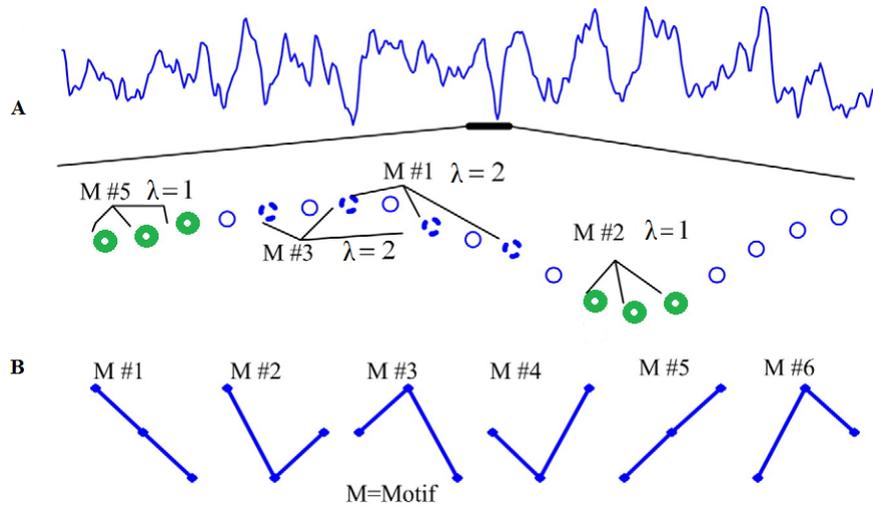


Figura 4.1: (A) Sinal EEG (acima) e alguns possíveis tipos de *motifs* (grau $n = 3$, e lag $\lambda = 1$ ou 2) (abaixo). (B) Todos os *motifs* de grau $n = 3$ (3!).

4.2 Descrição do método

A sincronização por padrões consiste na contagem da ocorrência quase-simultânea destes padrões pré-definidos conhecidos como *motifs*.

Para a descrição do método, vamos admitir duas séries temporais X e Y , gravadas simultaneamente. O primeiro passo é a tradução dessas séries temporais em duas novas séries X_M e Y_M de sequência de *motifs*. A Figura 4.2 exemplifica esse procedimento.

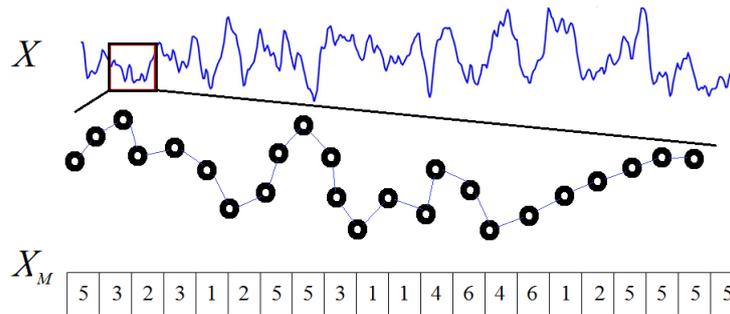


Figura 4.2: Transcrição da série temporal na série de *motifs*.

Definimos então $c(X_M; Y_M)$ como sendo o maior número de vezes que o mesmo *motif* foi encontrado em Y_M logo após ser encontrado em X_M , para diferentes tempos de atraso τ , ou seja,

$$c(X_M; Y_M) = c_{XY} = \max \left\{ \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_0}, \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_1}, \dots, \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_n} \right\} \quad (4.2.1)$$

onde

$$J_i^\tau = \begin{cases} 1, & \text{se } M\#x_i = M\#y_{i+\tau} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.2.2)$$

Os tempos de atraso τ variam entre $\tau_0 = 0$ e τ_n , onde τ_n é o valor máximo a ser considerado. De modo semelhante definimos c_{YX} .

O último passo do método é a definição do grau de sincronização Q_{XY} e da direção de sincronização q_{XY} , dados por

$$Q_{XY} = \frac{\max\{c_{XY}, c_{YX}\}}{L_M} \quad (4.2.3)$$

e

$$q_{XY} = \begin{cases} 0, & \text{se } c_{XY} = c_{YX} \\ \text{sign}(c_{XY} - c_{YX}) \times 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.2.4)$$

O grau de sincronização está escalonado entre $0 \leq Q_{XY} \leq 1$, e o índice q_{XY} assume o valor zero para uma sincronização sem direção preferencial entre X e Y , assume o valor positivo de 1 quando X precede Y , e assume o valor -1 quando Y precede X .

A criação SM tem como principal motivação a necessidade de um método mais criterioso na análise da associação entre os sinais, e que também fosse suficientemente simples e menos custoso computacionalmente, afim de se possibilitar a sua aplicação conjunta com o método TVG, uma vez que a aplicação apenas do TVG por si só, já requer um nível considerável de processamento computacional.

Capítulo 5

Implementação do método

5.1 Dados utilizados

A validação da abordagem proposta foi realizada a partir de um banco de dados fornecido pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares em Palma de Maiorca, na Espanha. Este banco de dados contém um total de 60 sinais EEG de 31 canais, de pacientes com fibromialgia e pacientes controle (30 de cada), digitalizados a uma taxa de amostragem de 125Hz e filtrados na faixa de 0,1 a 70Hz, com o filtro Notch na frequência da rede elétrica. A aquisição dos sinais foi realizada através de um experimento no qual os pacientes eram submetidos, durante 120 segundos, à um ambiente de realidade virtual. Este ambiente simulava um passeio por um parque, no qual vídeos e sons distintos proporcionavam três tipos de estímulos emocionais: agradável, neutro e desagradável.

Fibromialgia é uma forma de reumatismo associada a uma condição dolorosa generalizada e crônica, ou seja, pacientes com fibromialgia apresentam uma maior sensibilidade ao estímulo doloroso. Alguns estudos realizados mostram a influência desta síndrome no processamento cerebral da informação corporal em situações sociais e afetivas[34, 35, 36], bem como na conectividade entre regiões cerebrais, o que torna a aplicabilidade da metodologia proposta de grande relevância na análise dos dados aqui apresentados.

5.2 Construção das redes

O primeiro passo para a criação das RFC é a determinação dos nós da rede. Neste trabalho utilizamos como nós os 31 eletrodos dos sinais EEG ($V = \{s_1, s_2, \dots, s_{31}\}$) posicionados de acordo com o SIPE, citado no capítulo 2. Para cada eletrodo está associada uma série temporal do sinal EEG, $s_i(t)$, $t \in [0, T]$, onde T é o tempo total do experimento.

Para realizar a análise da conectividade da rede, o método de associação escolhido é

aplicado nas séries temporais de cada par de nós, e o índice de conectividade gerado para cada aresta é submetido a um teste de significância. Este teste de significância consiste na comparação do índice gerado com um valor de *threshold* pré-estabelecido. Por exemplo, se o valor índice da aresta a_{ij} for maior ou igual ao *threshold*, esta aresta será considerada, ou seja, $a_{ij} \equiv 1$, caso contrário, $a_{ij} \equiv 0$. Ao fim deste processo obtemos a Matriz Adjacência da rede propriamente dita, de maneira que, a partir dela podemos calcular os **índices básicos** e verificar as suas principais características.

O processo descrito acima é realizado para uma dada janela de tempo móvel W , ou seja, o método de associação é aplicado em apenas uma parte, de tamanho W , de todos os pares de sinais considerados. Ao se deslocar a janela ao longo das séries temporais o processo se repete gerando novas redes, as quais recebem o nome de **redes variantes no tempo**. A Figura 5.1 ilustra as etapas do procedimento.

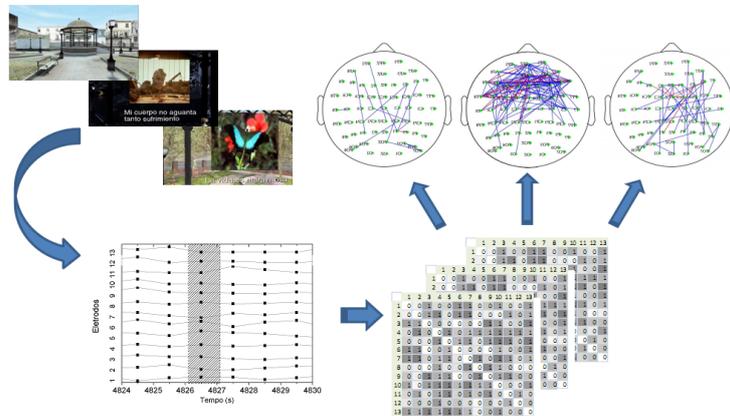


Figura 5.1: Aplicação do método TVG. Para a janela W aplica-se o método de associação escolhido e o teste de significância, obtemos então a matriz de adjacência e rede para o determinado instante de tempo. Ao se deslocar a janela ao longo das séries temporais o processo se repete gerando assim demais redes do TVG.

5.2.1 Determinação do *threshold*

A escolha do valor de *threshold* é de grande importância no processo de criação das redes cerebrais, pois a partir dele podemos descartar as arestas formadas aleatoriamente. Para esta determinação utilizamos o algoritmo a seguir:

1. Cada sinal dos 31 eletrodos é embaralhado aleatoriamente (todos os pontos de cada série temporal são trocados de posição);
2. Aplica-se o método associação em conjunto o com o TVG, criando as redes sem usar nenhum teste de significância;

3. Cria-se um vetor com todas as arestas de todas as redes geradas, o qual é arrumado em ordem crescente do índice de conectividade de cada aresta;
4. Calcula-se o valor que corresponde a 95% do número total de arestas encontradas, sendo que este valor indicará a posição no vetor de arestas do índice de conectividade que será adotado como *threshold*.

Este processo garante que as arestas das redes tenham 95% de chance de não serem aleatórias. Neste trabalho os valores das arestas, para todos os métodos de associação usados, estão reescalados entre $0 < a_{ij} < 1$.

5.3 Ferramenta computacional

Para gerar as redes, anteriormente citadas, desenvolvemos o software EEGnet. Com ele, além da construção das redes para o três tipos de métodos de associação (Sincronização por *Motifs*, *Event-Synchronization* e Correlação de Pearson) podemos obter as redes colapsadas direcionadas ou não-direcionadas e os seguintes índices: a evolução temporal do grau médio da rede e o seu desvio padrão; a evolução temporal do coeficiente de aglomeração médio da rede; a evolução temporal do número de arestas da rede; a evolução temporal do caminho mínimo médio da rede; a distribuição de arestas; o histograma dos hubs.

Os dados de entrada do EEGnet são os arquivos com sinais EEG de cada indivíduo. A figura 5.1 mostra a interface do programa desenvolvido.

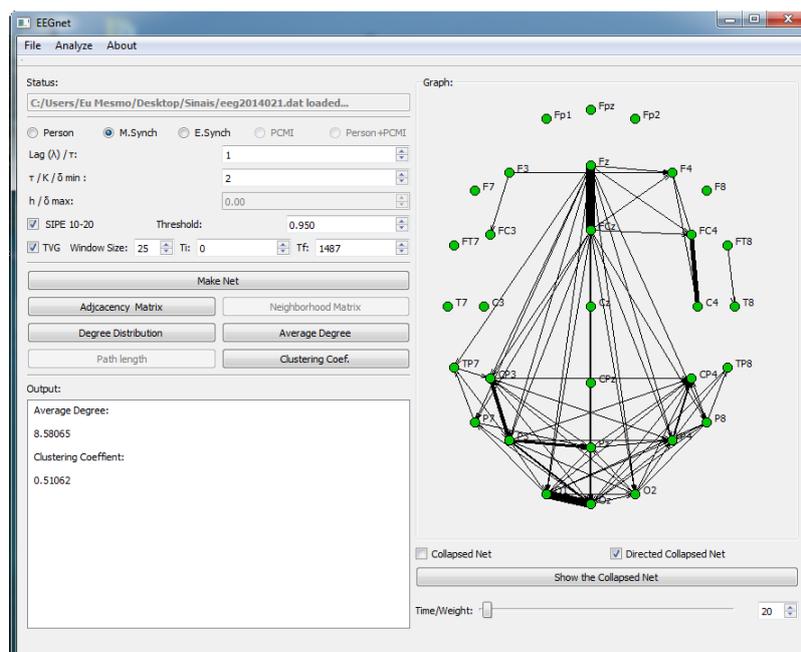


Figura 5.2: EEGnet.

Capítulo 6

Resultados

Neste capítulo, apresentaremos uma série de resultados obtidos com o formalismo da teoria dos grafos aplicados à análise das redes cerebrais em conjunto com a nova abordagem proposta. Foram realizados três tipos de análise. A primeira diz respeito a comparação do SM com os outros dois métodos já apresentados. Na segunda, procuramos estudar as distribuições de hubs das redes, fazendo também uma breve análise de suas propriedades para os diferentes tipos de estímulos. Por fim, buscamos explorar algumas informações das distribuições de arestas das RFC's.

Como o principal objetivo deste trabalho é a proposta de uma nova metodologia e não a caracterização completa (comparação entre indivíduos com e sem fibromialgia) dos dados apresentados na seção 5.1, toda a análise foi realizada apenas para 10 indivíduos do banco de dados (5 com fibromialgia e 5 normais). A Figura 6.1 mostra as redes conjuntas dos indivíduos com fibromialgia geradas pelo software EEGnet com o método SM.

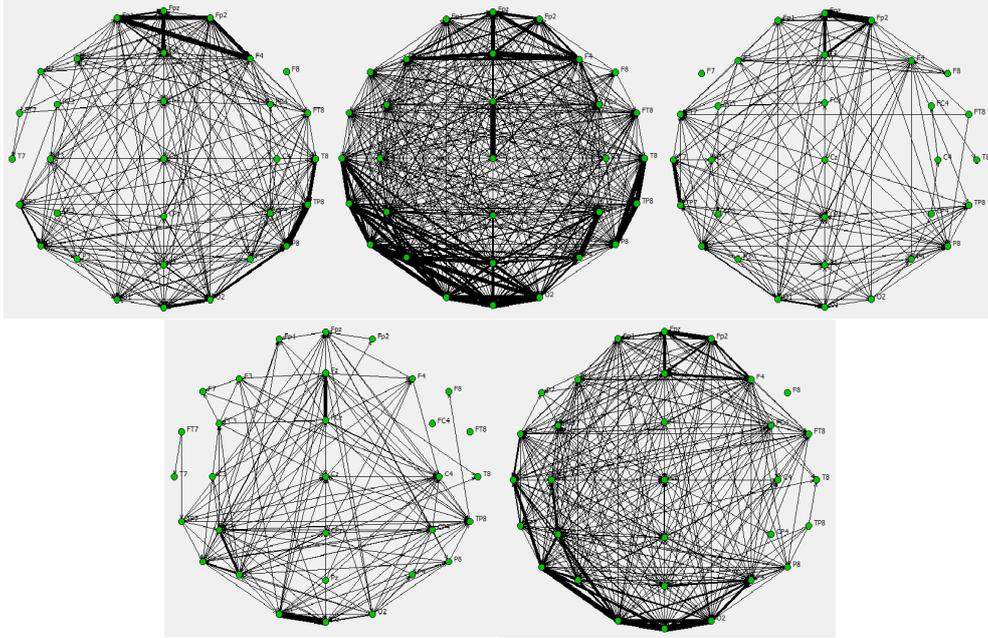


Figura 6.1: Redes conjuntas dos indivíduos com fibromialgia (A1, B1,C1, D1 e E1, respectivamente).

A Figura 6.2 mostra as redes conjuntas dos indivíduos sem fibromialgia com o método SM.

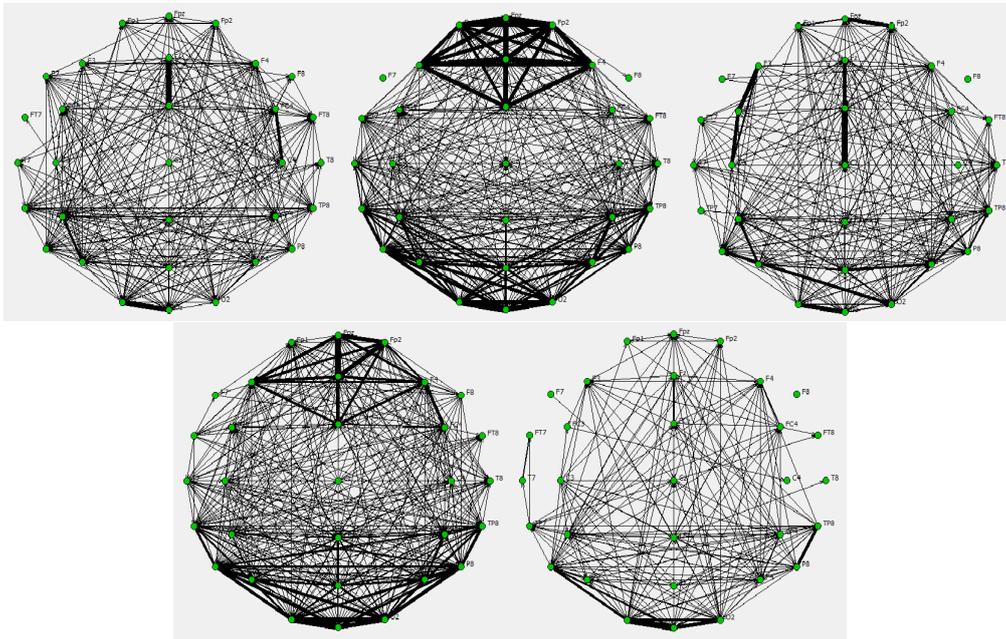


Figura 6.2: Redes conjuntas dos indivíduos normais (A2, B2,C2, D2 e E2, respectivamente). A espessura das arestas é proporcional ao seu peso.

6.1 Comparação entre os métodos

Aplicamos a abordagem proposta, para os três tipos de métodos de associação, em sinais de dois indivíduos controle (A2 e B2). Em todos os testes, a janela temporal W teve um tamanho fixo de 0,2s, deslizando “ponto a ponto” nas séries temporais para cada rede do TVG e o *threshold* adotado foi de 0,95. Este valor de *threshold* apresenta, para todos os métodos, mais de 95% de chance das arestas não serem aleatórias.

No método Sincronização por *Motifs* adotamos *motifs* de grau $n = 3$, *lag* $\lambda = 1$, e tempo de atraso usado foi de $\tau_n = 16ms$. No método *Event-Synchronization*, os eventos foram definidos como máximos locais de parâmetros $h = 0$, $K = 4$ pontos e tempo de atraso fixo de $\tau = 16ms$. Todos parâmetros aqui citados foram determinados de forma que a janela temporal W fosse de menor tamanho possível, tendo em vista que uma janela muito pequena dificultaria a definição de uma quantidade eficiente de máximos locais. Já para uma janela muito grande o método perderia resolução da atividade dinâmica do cérebro.

A Figura 6.3 mostra as redes integradas que foram geradas para os sinais do paciente A2.

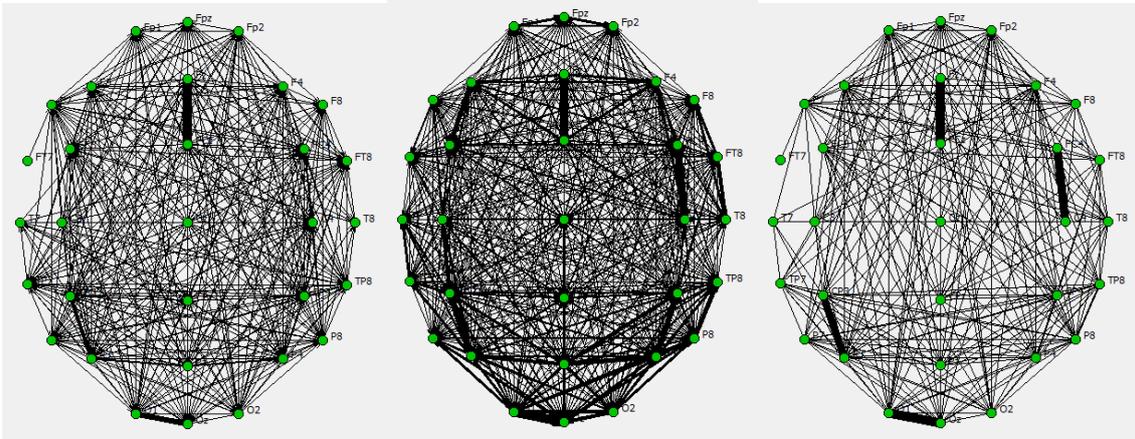


Figura 6.3: Redes conjuntas do paciente A2 para os métodos Sincronização por *Motifs*, *Events-Synchronization* e Pearson, da esquerda para a direita.

Para tentar visualizar melhor as semelhanças entre as redes, fizemos uma filtragem para arestas que apareceram pelo menos 10% das vezes na sequência de redes do método TVG (Figura 6.4).

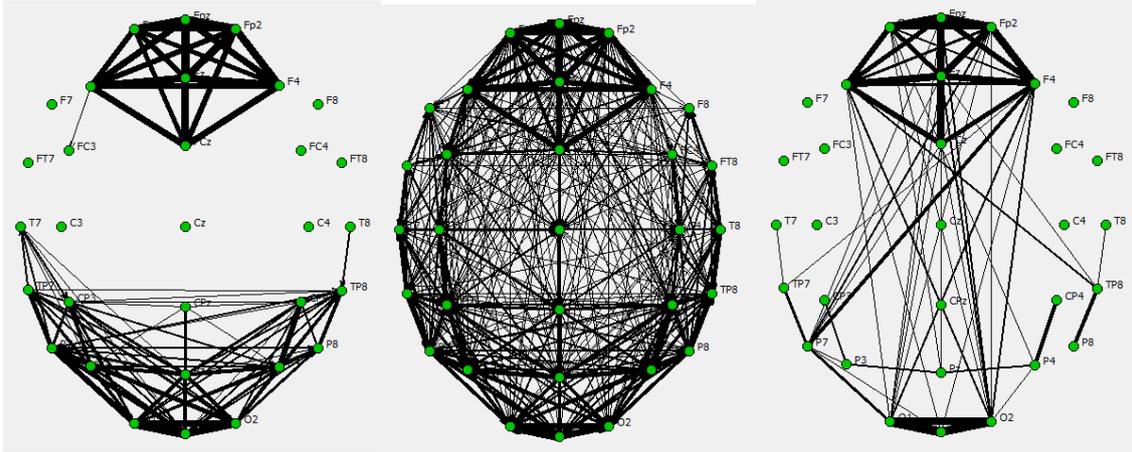


Figura 6.6: Redes conjuntas filtradas do paciente B2 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

Como pode ser observado nas figuras filtradas (6.4 e 6.6), existem arestas mais significantes que são visualizadas nos três tipos de métodos de associação utilizados. Estas redes já mostram que apesar dos métodos determinarem índices de associação a partir de medidas diferentes, eles apresentam correlações semelhantes nas conexões de maior importância durante a atividade cerebral. Para verificar melhor a esta correlação, geramos gráficos da relação entre os pesos obtidos por diferentes métodos. A Figura 6.7 mostra tais relações para os sinais do indivíduo A2.

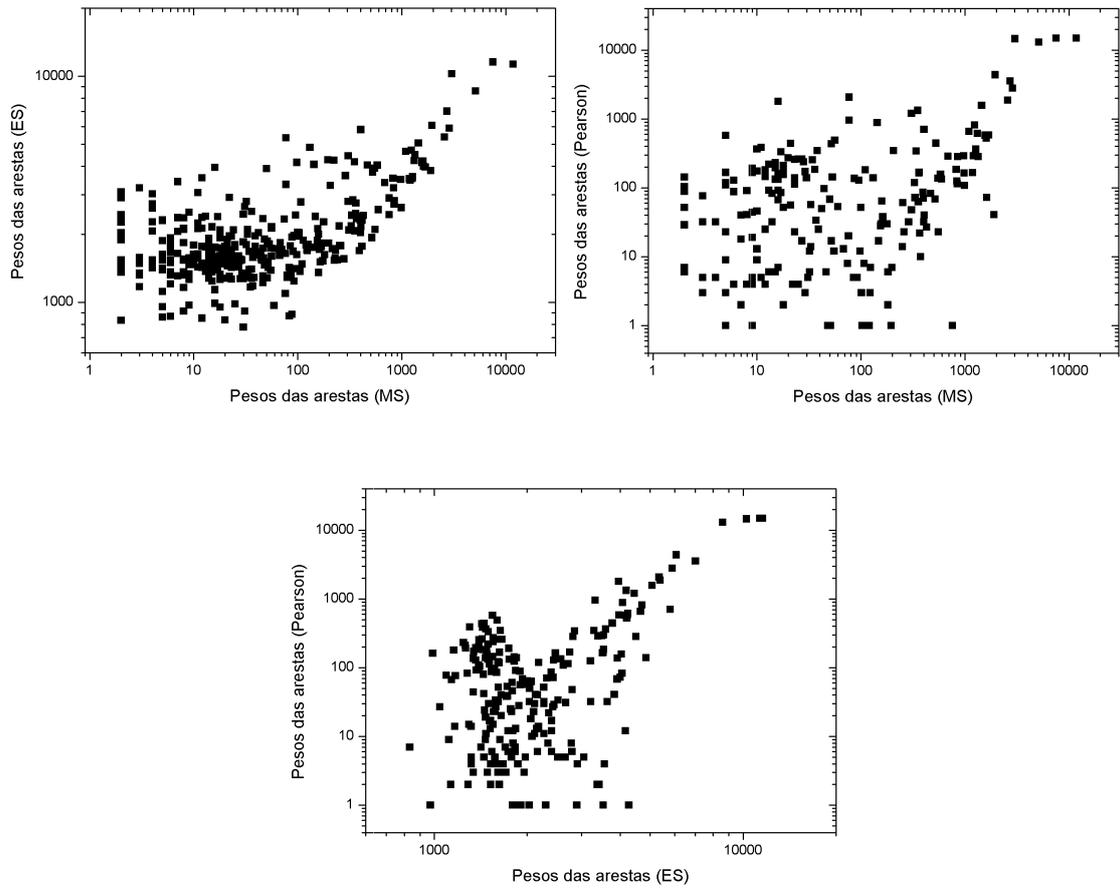


Figura 6.7: *Scatter plot* dos pesos das arestas entre os diferentes métodos de associação para indivíduo A2.

As Figuras 6.8 mostram as correlações para os sinais do indivíduo B2.

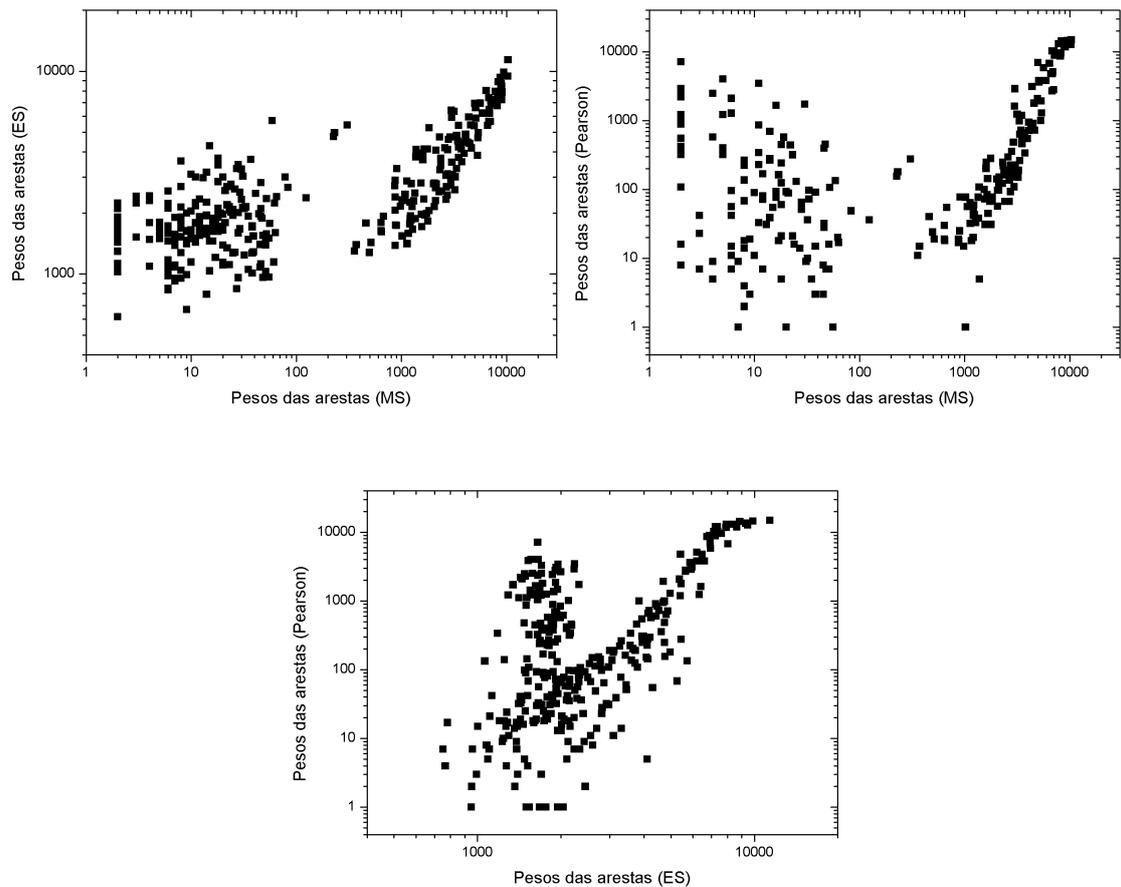


Figura 6.8: *Scatter plot* dos pesos das arestas entre os diferentes métodos de associação para indivíduo A2.

A Tabela 6.1 mostra os valores do coeficiente de determinação das correlações entre os métodos para todos os 10 indivíduos.

Indivíduo	R^2 (ES x MS)	R^2 (Pearson x MS)
A1	0,378**	0,202**
B1	0,629**	0,675**
C1	0,188	0,365*
D1	0,569**	0,567**
E1	0,401**	0,359**
A2	0,807**	0,590**
B2	0,767**	0,878**
C2	0,606**	0,629**
D2	0,594**	0,263**
E2	0,417**	0,598**

Tabela 6.1: Coeficientes de determinação das correlações entre os métodos. ** para p-valor < 0,01 e * para p-valor < 0,05.

O método Sincronização por *Motifs* apresentou um coeficiente de determinação médio de $R^2 = 0,536$ na análise da correlação com o *Event-Synchronization* e de $R^2 = 0,513$ com o Pearson. Vale a pena ressaltar que apenas uma das 20 medidas apresentou um p-valor maior 0,05, sendo que 18 delas apresentaram um p-valor menor que 0,01.

As Figuras 6.9 e 6.10 mostram as redes colapsadas do melhor e pior caso (maior e menor R^2) da análise.

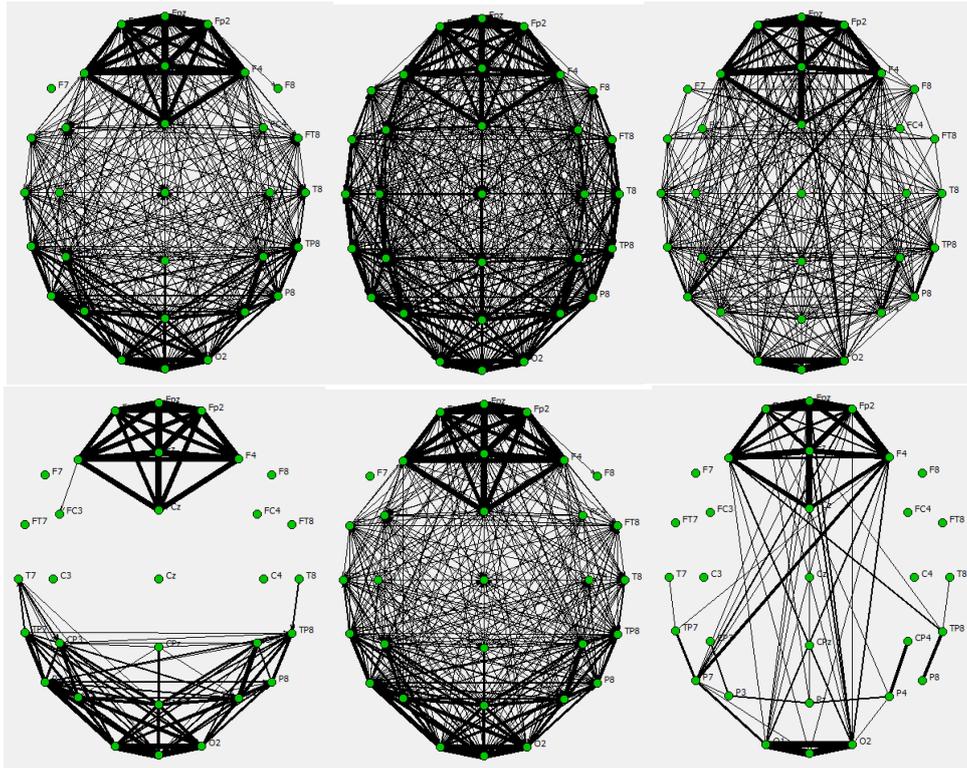


Figura 6.9: Redes conjuntas do melhor caso da análise (B2).

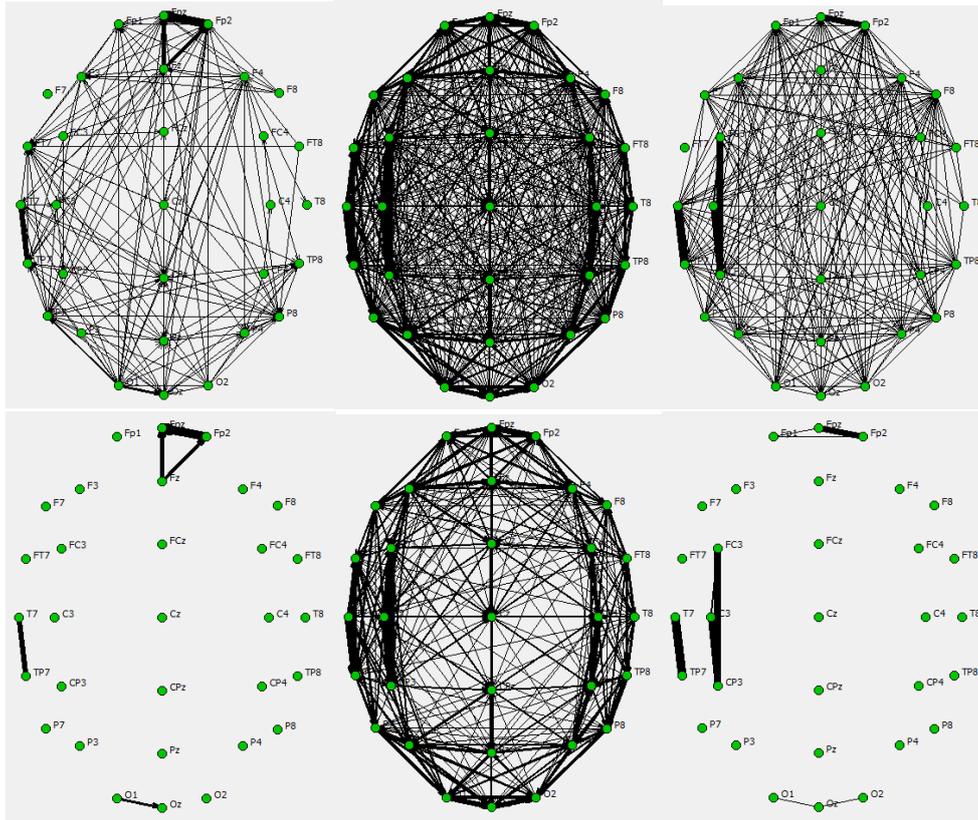


Figura 6.10: Redes conjuntas do pior caso da análise (C1).

As redes dos demais indivíduos estão apresentadas no Apêndice A.

Para avaliar a direção de sincronização das conexões, realizamos a contagem do número de arestas das redes que ocorreram em ambos os métodos (Sincronização por *Motifs* e *Event-Synchronization*) e apresentaram a mesma direção. A Tabela 6.2 apresenta o percentual destas arestas para as redes dos 10 indivíduos.

Indivíduo	Percentual (%)
A1	70.37
B1	83.75
C1	80.30
D1	84.29
E1	71.38
A2	83.54
B2	82.68
C2	85.41
D2	80.66
E2	85.26

Tabela 6.2: Percentual de arestas que ocorreram em ambos os métodos e apresentaram a mesma direção de sincronização por indivíduo.

O percentual médio desta análise foi de 80,76%. Mais um resultado significativo que atesta sobre validade e aplicabilidade do método aqui apresentado.

6.2 Distribuição de Hubs

Como visto no capítulo 2, hubs são os nós que apresentam um grau maior que a média dos graus da rede, ou mais precisamente:

$$i_{hub} \Leftrightarrow k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma \quad (6.2.1)$$

Nas RFC's os hubs podem representar as regiões cerebrais de maior influência durante a atividade cerebral. Em redes direcionadas, os hubs podem também representar duas importantes características da atividade cerebral: as regiões de concentração e de difusão.

As regiões de concentração são aquelas que, durante a atividade cerebral, recebem maior fluxo de informação. Já as regiões de difusão possuem o fluxo de informação em sentido contrário. Como o método TVG gera várias redes durante os 120 segundos de estimulação, torna-se possível verificar a quantidade de vezes em que um nó foi hub e assim gerar tal distribuição. Este tipo de análise é de grande importância pois permite-nos detectar as áreas cerebrais que, ao logo do processo de estimulação, funcionaram como mediadoras da atividade cerebral. As Figuras 6.11, 6.12 e 6.13 mostram as distribuições de hubs das RFC's do paciente A2.

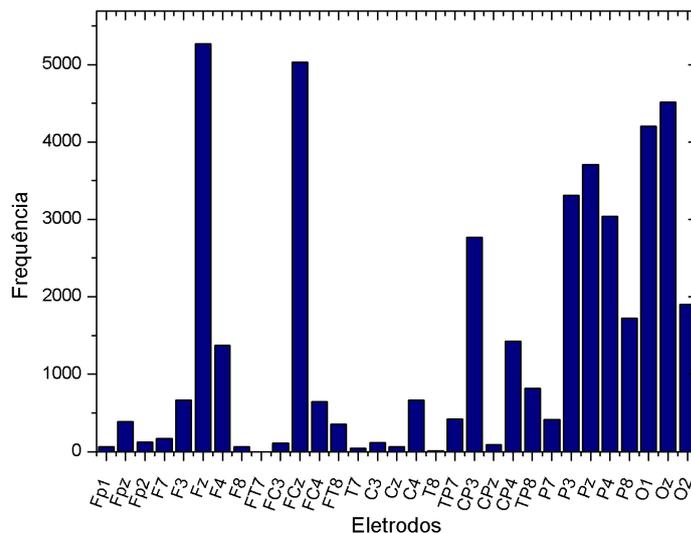


Figura 6.11: Distribuição de hubs não-direcionados do paciente A2.

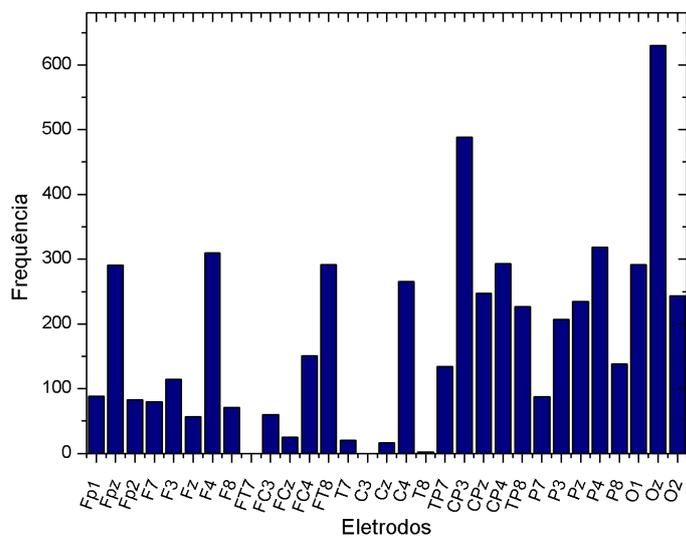
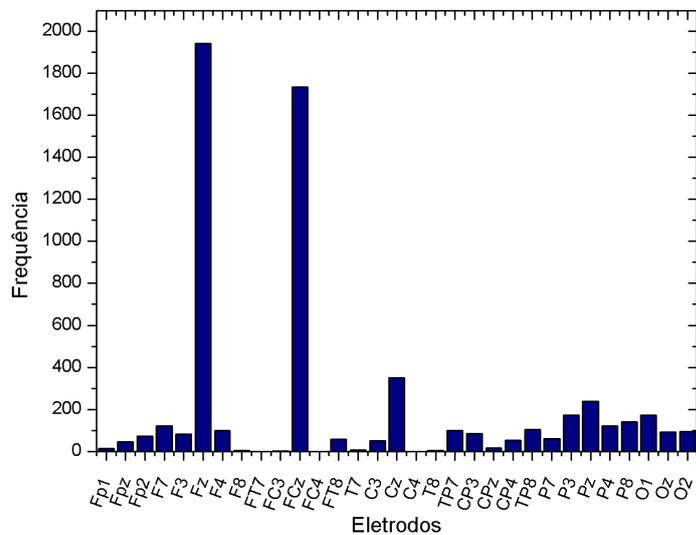


Figura 6.12: Distribuição de hubs de entrada do paciente A2.



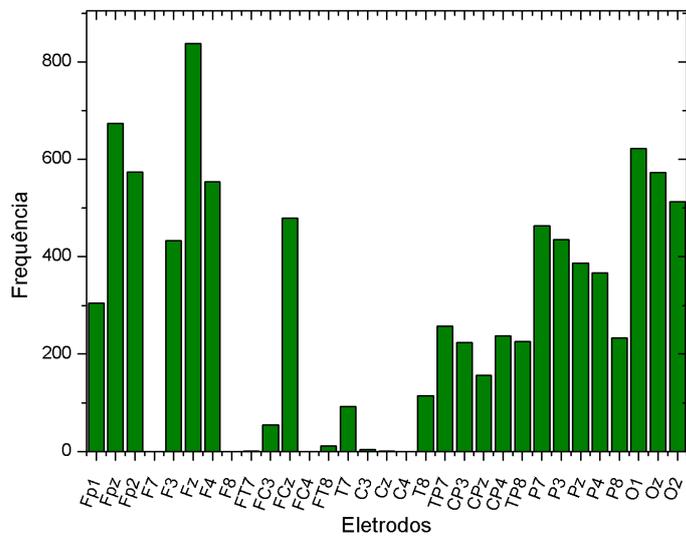


Figura 6.14: Distribuição de hubs não-derecionados do paciente B2.

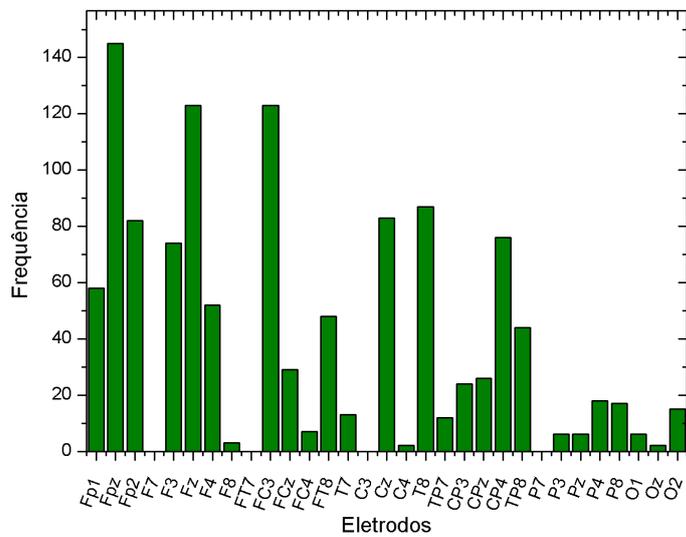


Figura 6.15: Distribuição de hubs de entrada do paciente B2.

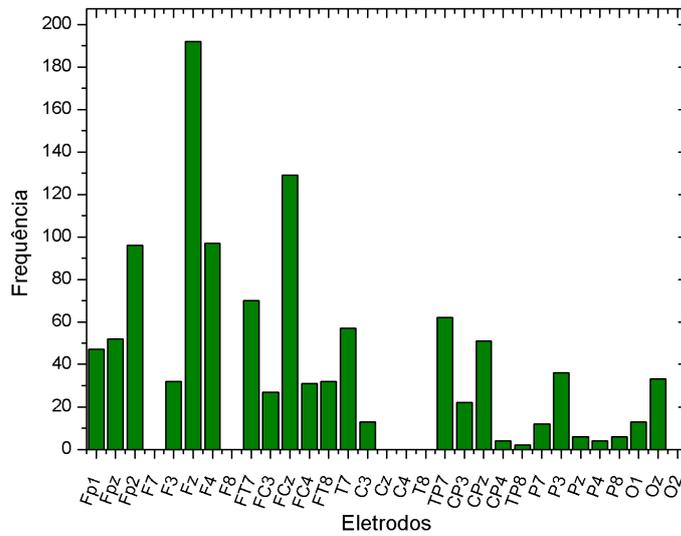


Figura 6.16: Distribuição de hubs de saída do paciente B2.

Este novo tipo de análise complementa as redes integradas no estudo das áreas de maior dinâmica, e ainda demonstra um possível padrão da atividade cerebral do indivíduo submetido a um determinado estímulo.

A fim de verificar se existem regiões cerebrais de maior influência comuns entre diferentes indivíduos, geramos as 10 distribuições de probabilidade dos hubs e determinamos um valor de corte, tal que, qualquer eletrodo com uma probabilidade de ocorrência superior a ele, seria considerado como representativo. O valor de corte é dado pela média mais um desvio padrão das probabilidades dos hubs de todos os indivíduos.

As Figuras 6.17, 6.18 e 6.19 mostram os histogramas do eletrodos mais representativos, onde a frequência representa o número de indivíduos em que o eletrodo foi superior a média mais um desvio. Estes gráficos avaliam a possibilidade da existência de padrões gerais de funcionamento cerebral.

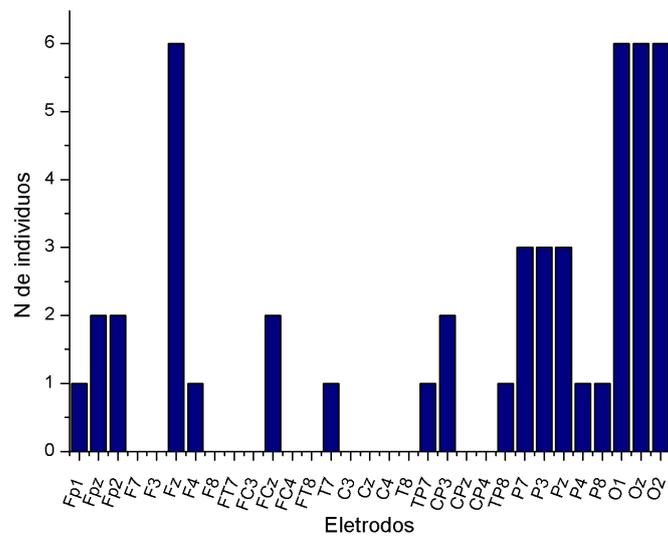


Figura 6.17: Histograma de hubs não-direcionados mais representativos.

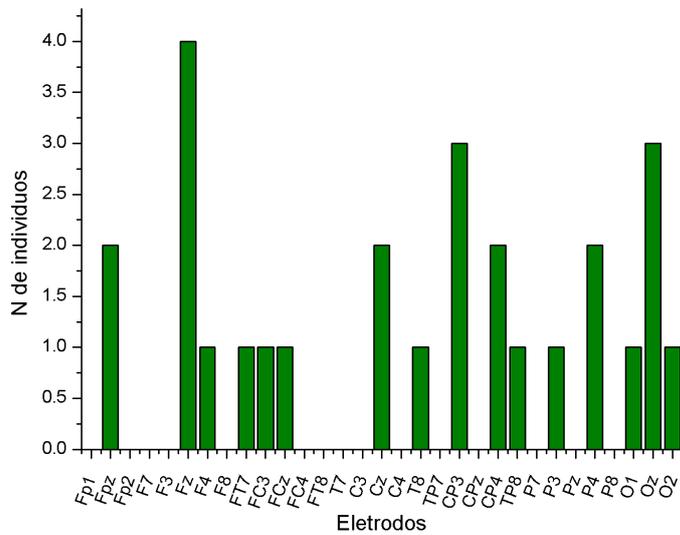


Figura 6.18: Histograma de hubs de entrada mais representativos.

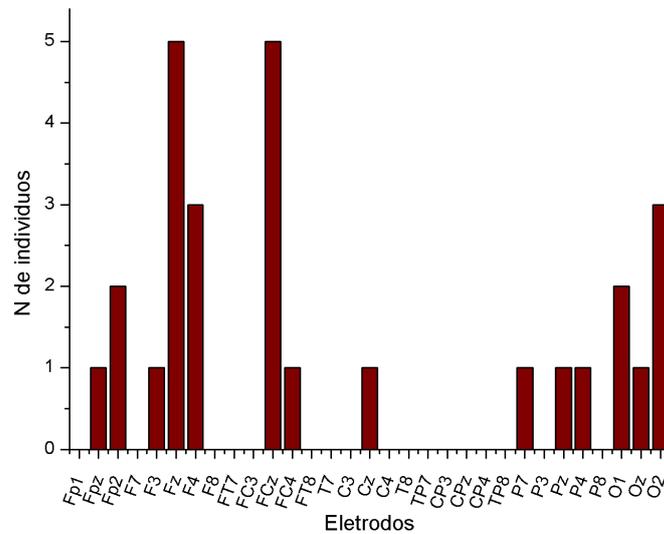


Figura 6.19: Histograma de hubs de saída mais representativos.

No histograma dos hubs não-direcionados, podemos observar que os três eletrodos da região occipital (O1, Oz e O2) foram representativos em 6 dos 10 indivíduos analisados. A região occipital é uma área de projeção primária do cérebro responsável pela visão [37], de maneira que tal característica encontrada pode ser justificada pela estimulação visual constante a que os indivíduos foram submetidos (Seção 5.1). Os outros eletrodos representativos encontrados foram Fz, nos três histogramas, e FCz, no histograma de hubs de saída. Estes eletrodos podem estar relacionados ao fato de que a região frontal pertence a uma área de associação secundária do cérebro responsável pelo planejamento de movimentos voluntários [37], naturais à estimulação já citada.

Vale a pena observar que estas regiões também aparecem em evidência quando verificamos as redes das Figuras 6.1 e 6.2. Em todas estas redes podemos encontrar algum tipo de conexão mais significativa nestas regiões.

6.2.1 Comparação entre estímulos

Como este trabalho tem seu foco na parte metodológica, não nos preocupamos muito com análise e caracterização do banco de dados. No entanto, aplicamos a abordagem proposta nos sinais de diferentes estímulos¹ dos indivíduos A2 e B2, com o objetivo de verificar as diferenças em seus padrões na dinâmica cerebral. A Figura 6.20 mostra as redes integradas de A2 para os diferentes estímulos, já filtradas para arestas que apareceram

¹Como citado na Seção 5.1 os estímulos são realizados através de vídeos e sons que simulam um passeio num parque. A diferença entre os estímulos é dada pelo diferentes elementos que aparecem nesses vídeos e sons.

peelo menos 10% das vezes.

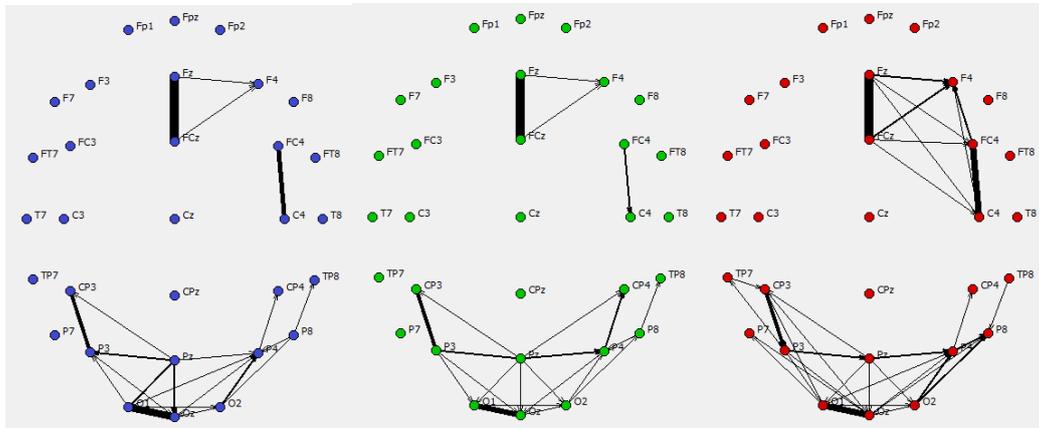


Figura 6.20: Redes integradas de A2 para o estímulo positivo, neutro e negativo.

As Figuras 6.21, 6.22 e 6.23 mostram as distribuições de hubs de A2 para os diferentes estímulos.

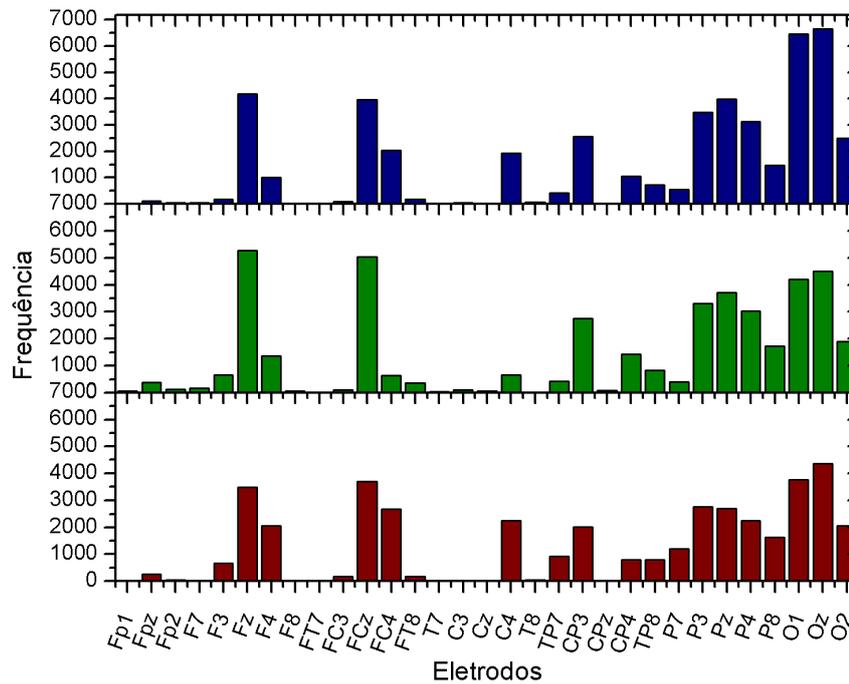


Figura 6.21: Distribuição de hubs de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

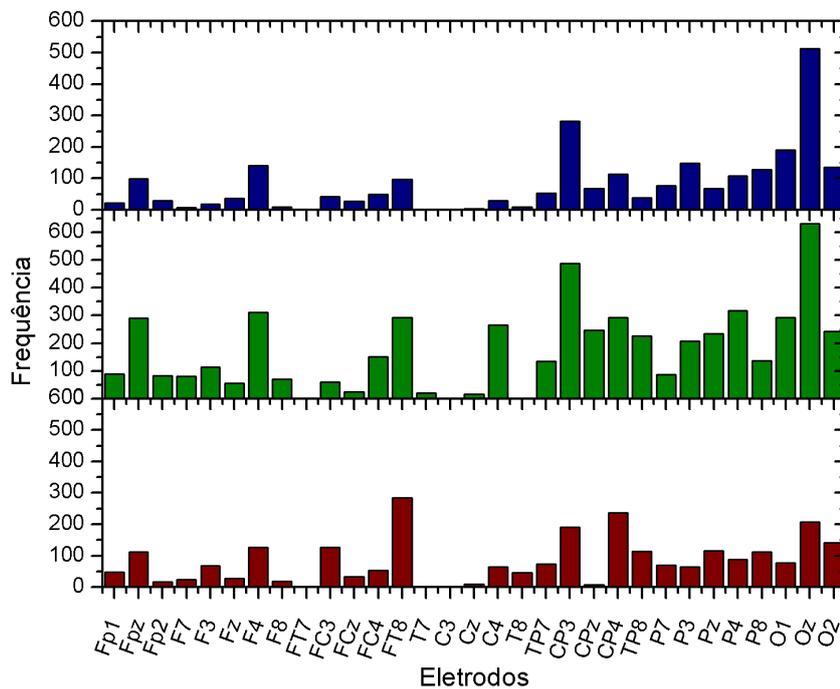


Figura 6.22: Distribuição de hubs de entrada de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

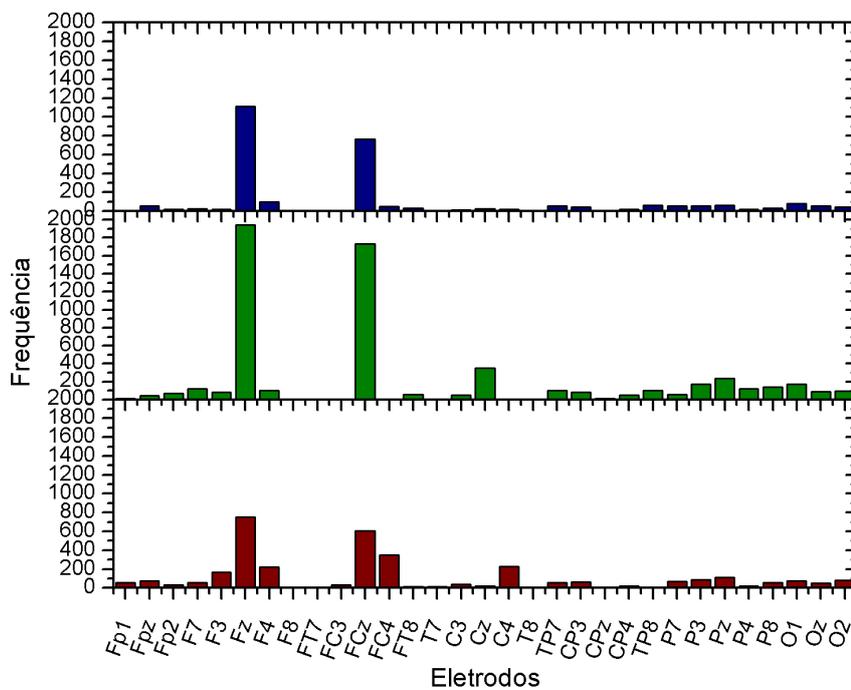


Figura 6.23: Distribuição de hubs de saída de A2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

A Figura 6.24 mostra as redes conjuntas de B2 para os diferentes estímulos.

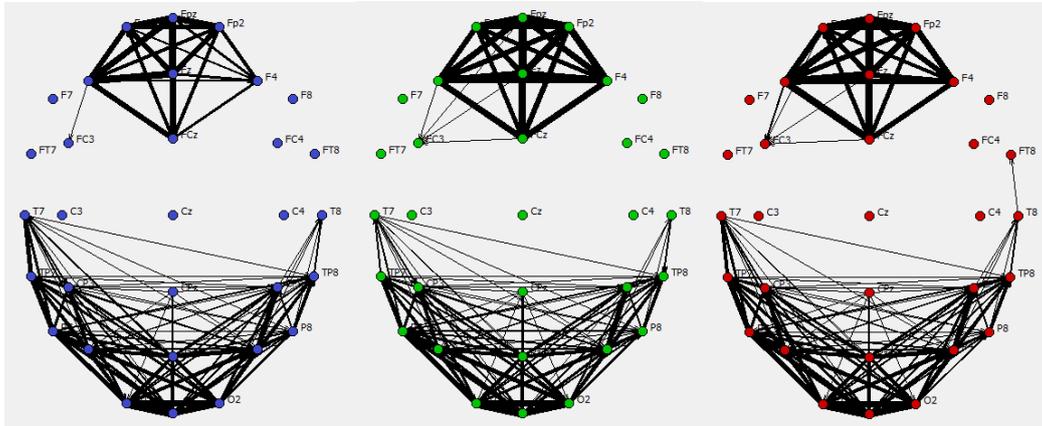


Figura 6.24: Redes integradas de B2 para o estímulo positivo, neutro e negativo.

As Figuras 6.25, 6.26 e 6.27 mostram as distribuições de hubs de B2 para os diferentes estímulos.

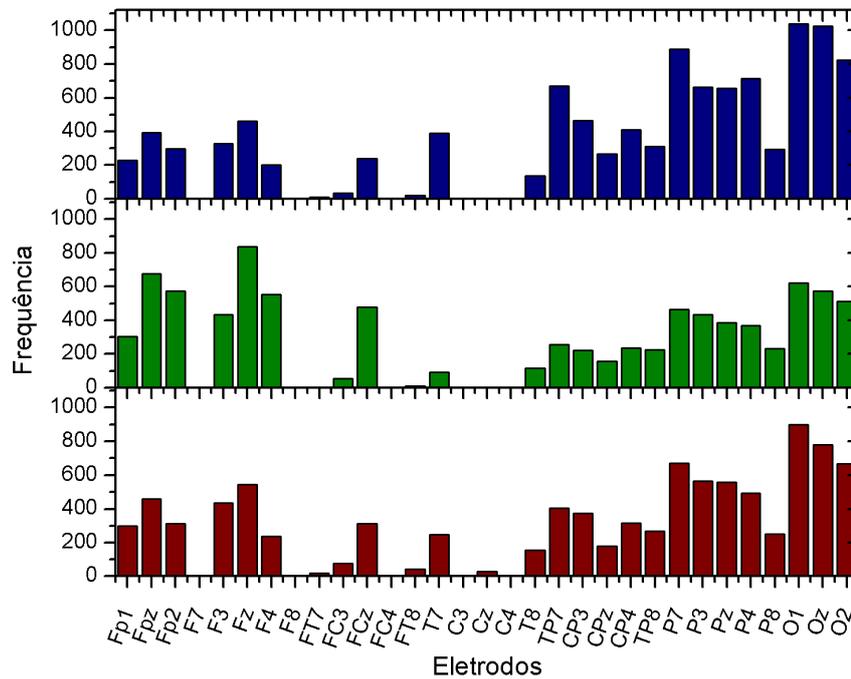


Figura 6.25: Distribuição de hubs de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

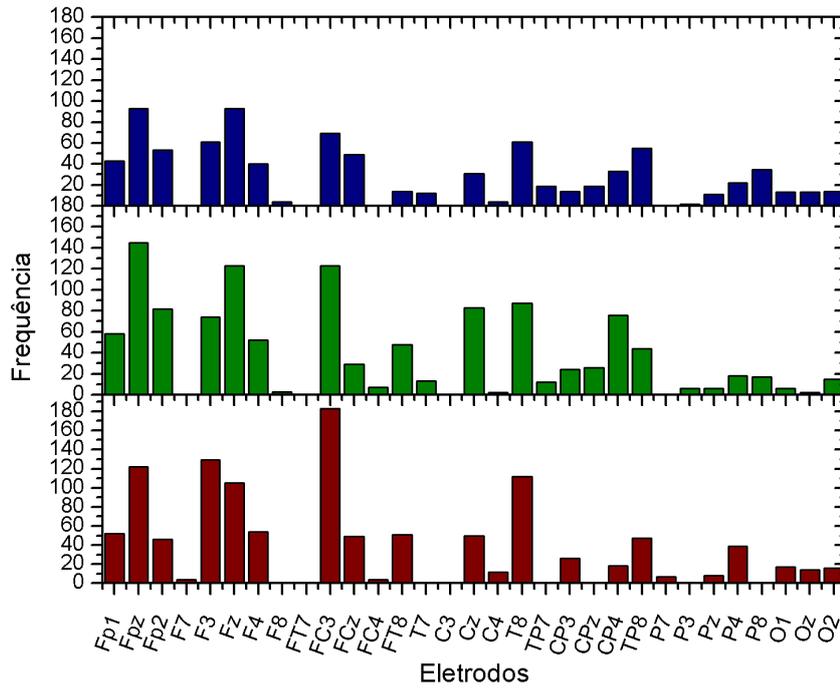


Figura 6.26: Distribuição de hubs de entrada de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

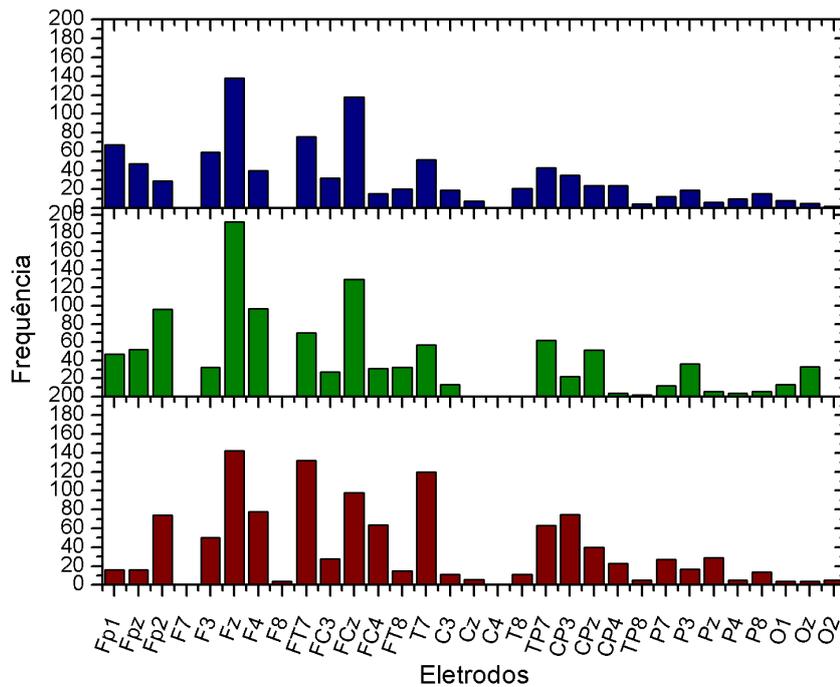


Figura 6.27: Distribuição de hubs de saída de B2 para os três tipos de estímulos: positivo (azul), neutro (verde) e negativo (vermelho).

Como pode ser observado, tanto na análise das redes conjuntas quanto nas distribuições de hubs, os padrões da dinâmica cerebral, no mesmo indivíduo, não apresentam uma diferença significativa para os diferentes tipos de estímulos. Podemos observar também que as redes de cada indivíduo são extremamente diferentes entre si, embora ambas apresentem clusters bem definidos na região frontal e na parietal-occipital. A topologia destes clusters e as distribuições de hubs sugerem um tipo de assinatura cerebral, tendo em vista que estas se repetem para os três estímulos. Estudos posteriores, analisando todos os indivíduos do banco de dados, podem elucidar de forma mais descritiva tal questão.

6.3 Distribuição de pesos

Algumas pesquisas recentes mostram o cérebro como um sistema crítico livre de escala² [13, 38, 39], ou seja, a maioria das suas regiões (nós) apresentam poucas conexões e apenas algumas delas (hubs) concentram a maioria destas conexões. Este tipo de sistema é caracterizado por apresentar uma distribuição do tipo lei de potência em sua descrição estatística.

Diferentemente das redes apresentadas em [39, 13], nossos resultados são baseados em sinais EEG de 31 canais e conseqüentemente apenas 31 nós são observados, no entanto, devido ao método TVG, possuímos um grande número de redes ($\sim 10^4$ redes). Na referência [38], os autores analisam a distribuição do número de arestas $P_{(A)}$ e observaram tal grandeza segue também uma lei de potência

$$P_{(A)} \sim A^\gamma. \quad (6.3.1)$$

Neste trabalho, decidimos investigar a distribuição de pesos das arestas $P_{(w)}$ da rede conjunta. Esta grandeza mede a probabilidade de se encontrar uma aresta com peso w no conjunto de arestas da rede integrada. Identificamos, em todos os indivíduos, distribuições de cauda longa com possíveis ajustes em uma lei de potência

$$P_{(w)} \sim w^\gamma. \quad (6.3.2)$$

Em todas as distribuições o ajuste foi feito pelo método dos mínimos quadrados, no gráfico log-log, para o intervalo de pesos de 10 a 1000.

Nossos resultados são apresentados nas figuras 6.28, 6.29, 6.30, 6.31, 6.32, 6.33, 6.34, 6.35, 6.36 e 6.37.

²O termo “livre de escala” se refere a qualquer forma funcional $f(x)$ que permaneça inalterada na presença de um fator multiplicativo associado a variável independente x . Como as leis de potência respeitam sua condição, $f(ax) = b(a)f(x)$, fazemos o uso do termo “lei de potência” e “livre de escala” como sendo sinônimos [40].

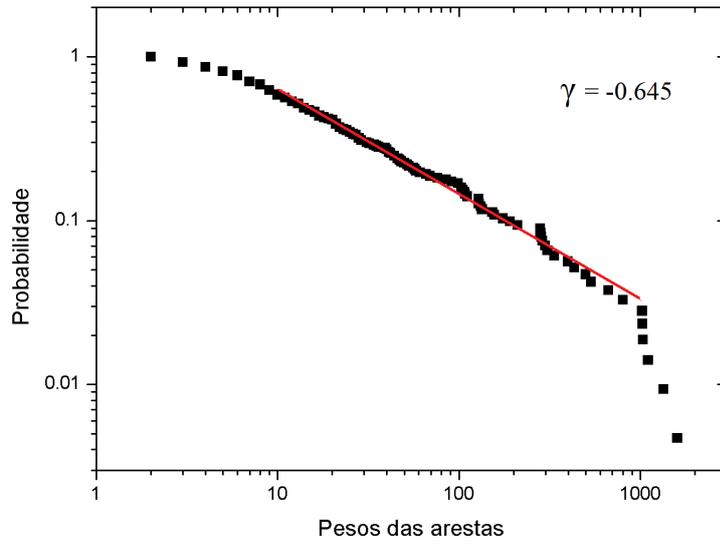


Figura 6.28: Distribuição do pesos das arestas de A1.

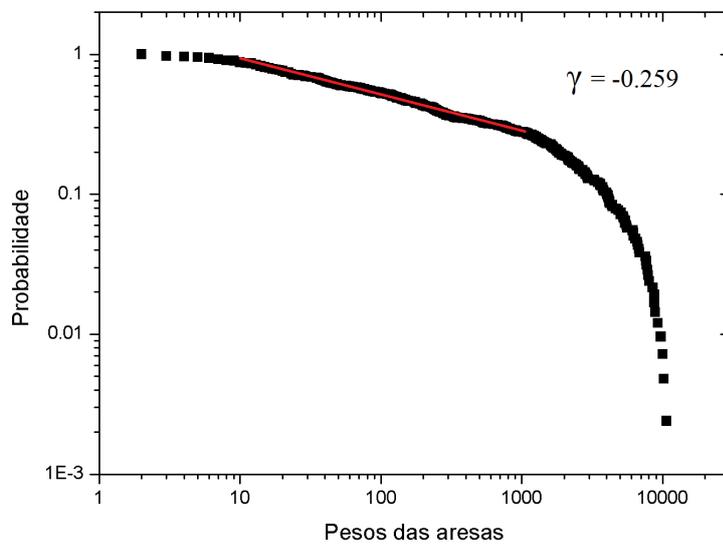


Figura 6.29: Distribuição do pesos das arestas de B1.

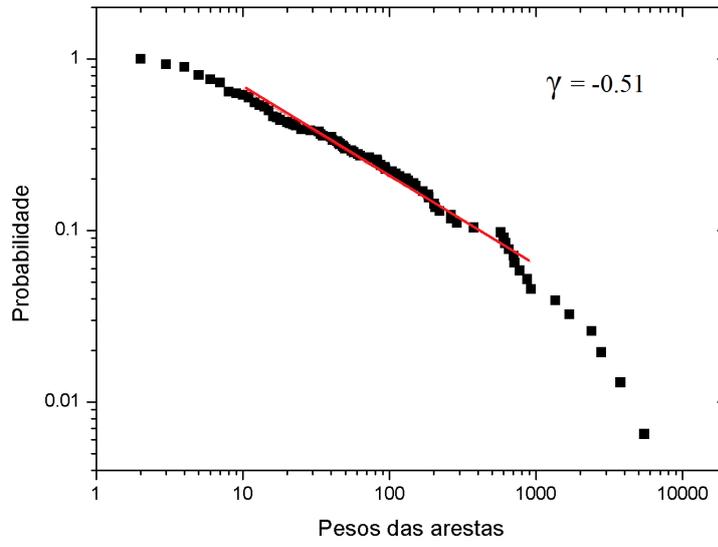


Figura 6.30: Distribuição do pesos das arestas de C1.

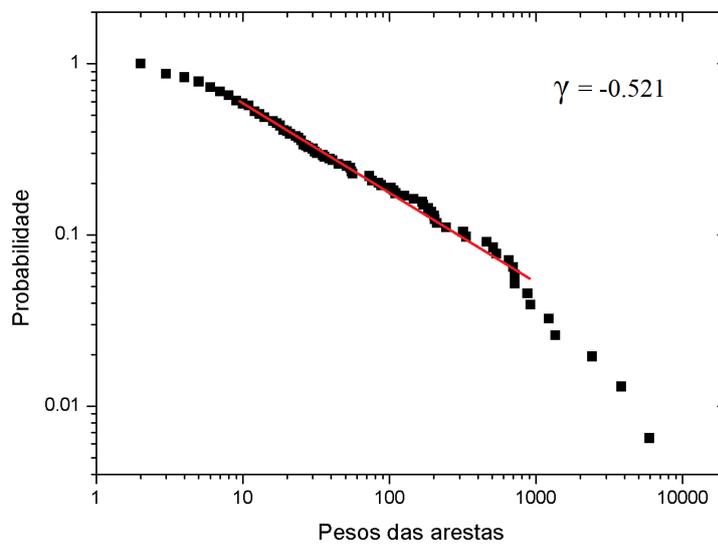


Figura 6.31: Distribuição do pesos das arestas de D1.

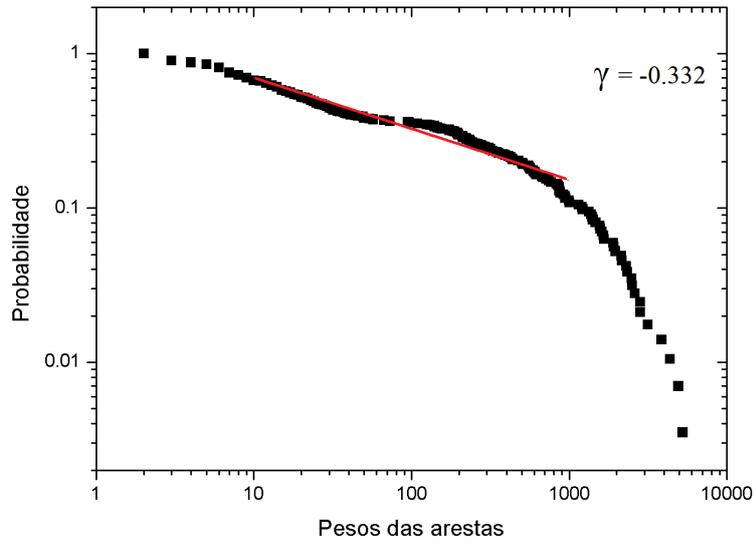


Figura 6.32: Distribuição do pesos das arestas de E1.

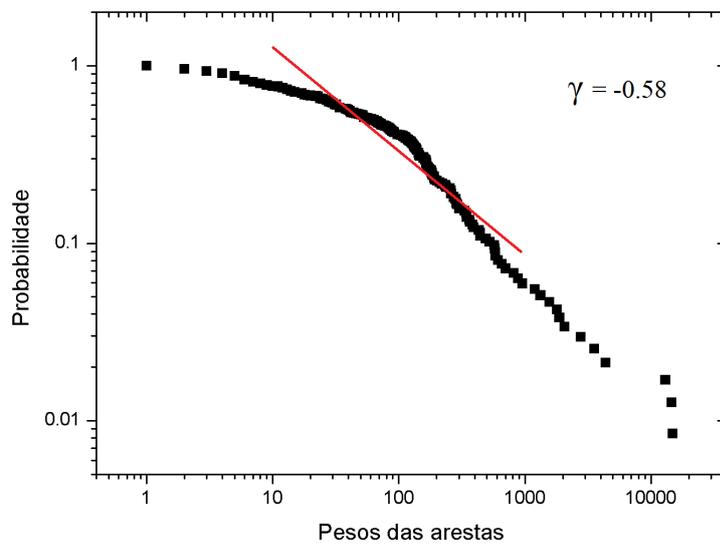


Figura 6.33: Distribuição do pesos das arestas de A2.

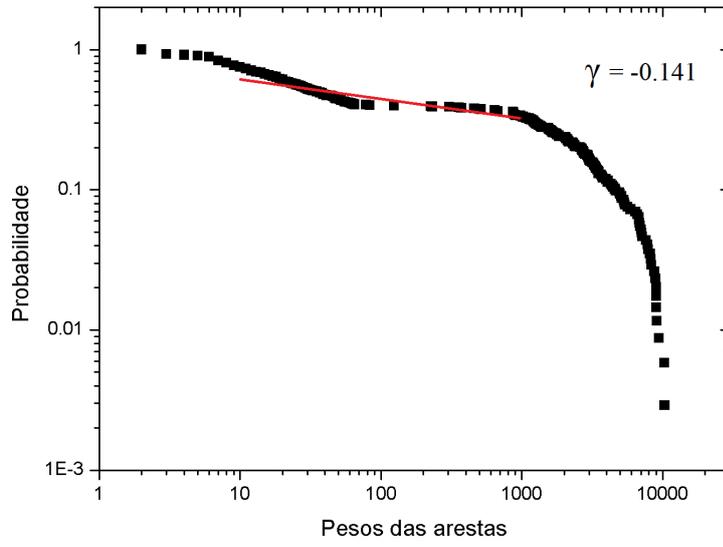


Figura 6.34: Distribuição do pesos das arestas de B2.

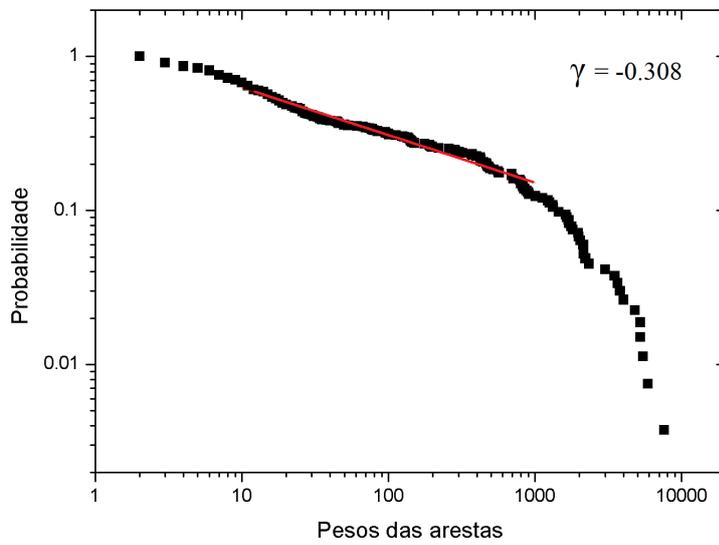


Figura 6.35: Distribuição do pesos das arestas de C2.

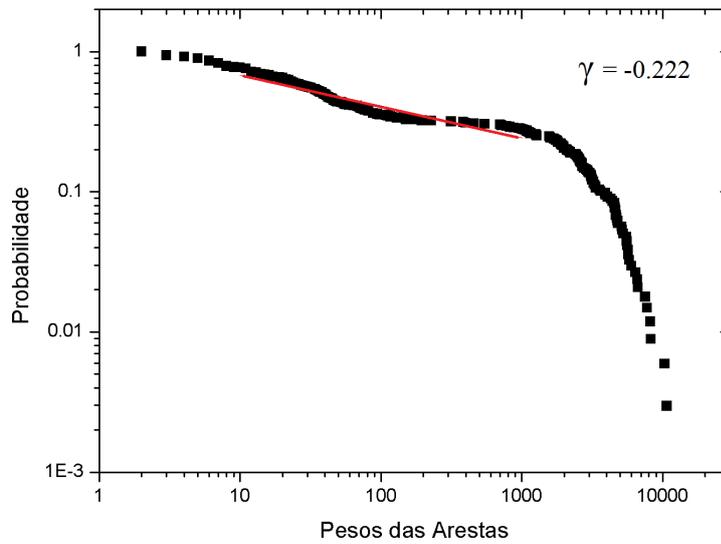


Figura 6.36: Distribuição do pesos das arestas de D2.

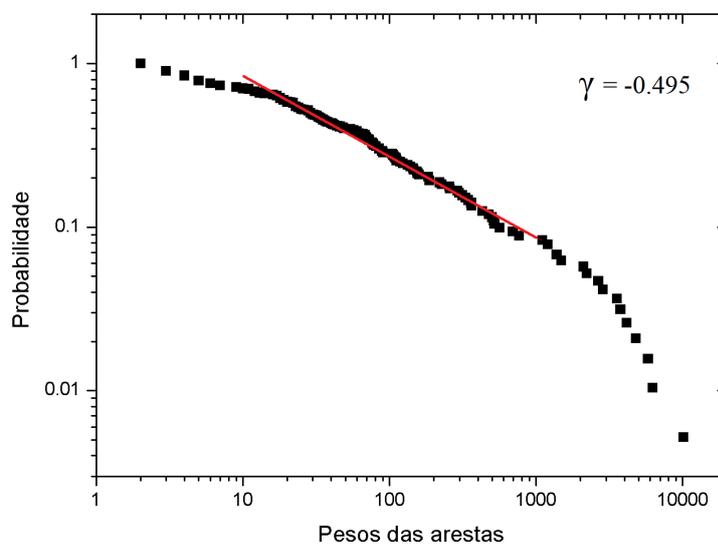


Figura 6.37: Distribuição do pesos das arestas de E2.

A Tabela 6.3 mostra os coeficientes de determinação das distribuições, o expoente crítico³ e seu respectivo erro.

³Exponentes das leis de potência, que são de grande interesse para caracterizar a probabilidade de ocorrência dos possíveis valores dos parâmetros e portanto também para a compreensão da dinâmica do sistema.

Indivíduo	R^2	γ	Erro
A1	0.99248	-0.645	0.007
B1	0.99319	-0.259	0.002
C1	0.977	-0.51	0.01
D1	0.98495	-0.521	0.009
E1	0.93895	-0.332	0.008
A2	0.90993	-0.58	0.02
B2	0.83223	-0.141	0.008
C2	0.97294	-0.308	0.005
D2	0.88147	-0.222	0.009
E2	0.98906	-0.495	0.006

Tabela 6.3: Coeficientes de determinação das distribuições de pesos e os expoentes críticos por indivíduo.

Fazendo uma analogia ao modelo redes livre de escala proposto por Barabasi [41], podemos propor um modelo de rede de construções de rotas preferenciais onde, ao se inserir novas arestas, há uma preferência por conexões que apresentam um maior peso, ou seja, que aconteceram mais vezes. Desta forma, quanto maior o peso de uma aresta, maior será a probabilidade deste aumentar em interações futuras. Este tipo de análise sugere um fortalecimento natural de algumas conexões cerebrais. Estas conexões aparecem em evidência quando observamos as Figuras 6.1 e 6.2.

Capítulo 7

Conclusão

O cérebro humano é um sistema intrigante, com mais de uma centena de regiões específicas com funções específicas. Por menor que seja qualquer umas destas regiões, ela contém cerca de 10^{10} neurônios formando uma rede extremamente interligada. Cada neurônio recebe continuamente milhares de impulsos de outros neurônios. Tudo isso acontece mesmo quando o cérebro encontra-se em seu estado de menor energia. Tendo isso em vista, vários pesquisadores vêm buscando decifrar pelo menos uma das partes deste grande sistema complexo: a sua conectividade.

Este trabalho surge como proposta de uma nova metodologia de análise de redes funcionais cerebrais que leve em consideração a sua dinâmica contínua. Realizamos estudos sobre as principais características dos sinais EEG, sobre o formalismo da Teoria dos Grafos e a abordagem das redes variantes no tempo (TVG). Além disso, estudamos também alguns métodos de associação que, a nível de processamento computacional, possam atuar em conjunto com TVG.

Com isso, propomos um novo método de associação chamado de Sincronização por *Motifs* (SM), o qual foi testado e comparado a outros dois métodos conhecidos da literatura: *Events-Synchronization* (ES) e Correlação de Pearson (CP). Na análise das redes integradas vimos que nos três métodos surgiram padrões de conectividade semelhantes nas arestas de maior peso. O SM apresentou uma correlação média de 53,6% com o método ES, e de 51,3% com o método CP, sendo que 18 dos casos analisados apresentaram uma significância estatística maior que 99% e apenas 1 dos 20 casos apresentou uma significância menor que 95%. Na análise da direção de sincronização, o SM apresentou 80,8% de equivalência com o método ES. Considerando a natureza distinta das medidas realizadas por cada método, tais valores representam resultados de grande relevância à validação e aplicabilidade do SM.

Uma das maiores vantagens do SM é a sua simplicidade, que leva a um processamento computacional mais eficiente se comparado aos outros dois métodos. Além de ser mais

rápido, o SM apresenta vantagem com o CP, por mostrar também a direção de sincronização, e com o ES, por não limitar o tamanho da janela temporal do TVG, melhorando assim a resolução da análise dinâmica.

A análise das distribuições de hubs e das redes integradas permitiu a verificação das regiões de maior influência durante a atividade cerebral. Vimos que as áreas mais representativas, para os 10 indivíduos, foram a região frontal e a occipital. Resultado este que entra em acordo com a divisão funcional do córtex cerebral para o tipo de estimulação aplicada. Pudemos observar também que, mesmo para os diferentes tipos de estímulos, os padrões tanto das redes conjuntas como das distribuições de hubs, não apresentaram diferenças, sugerindo um padrão de associação cerebral individual, uma assinatura cerebral.

Outro importante resultado deste trabalho foi a análise das distribuições de pesos das arestas das redes conjuntas. Para todos os 10 indivíduos encontramos distribuições de cauda longa com possíveis ajustes em uma lei de potência. Tal resultado contribui, com um nova leitura, para a questão da existência de criticalidade no cérebro, versa também sobre a probabilidade de surgimento de novas arestas nas RFC's e de uma maneira geral sobre o mecanismo de criação dos padrões de conectividade do cérebro.

Como continuação deste trabalho, pretende-se avaliar todo o banco de dados a fim de verificar de maneira mais detalhada a questão das assinaturas cerebrais, apresentada na subseção 6.2.1. Pretende-se também caracterizar, através dos índices básicos das RFC's e dos índices ainda não explorados das redes variantes no tempo, as particularidades entre as redes dos indivíduos com fibromialgia e dos indivíduos normais.

Apêndice A

Rede Conjuntas para os diferentes métodos

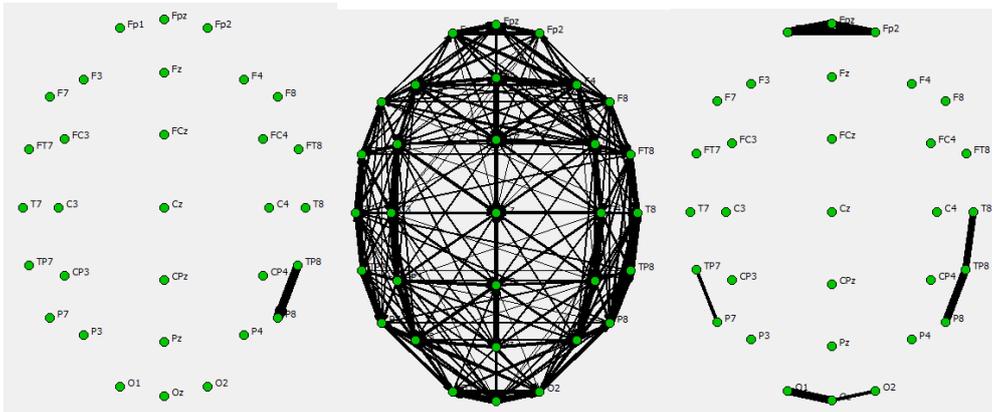


Figura A.1: Redes conjuntas filtradas do paciente A1 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

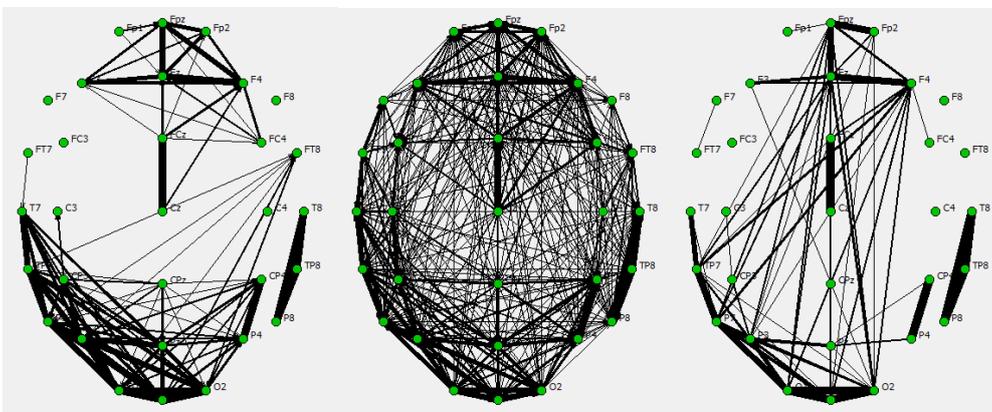


Figura A.2: Redes conjuntas filtradas do paciente B1 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

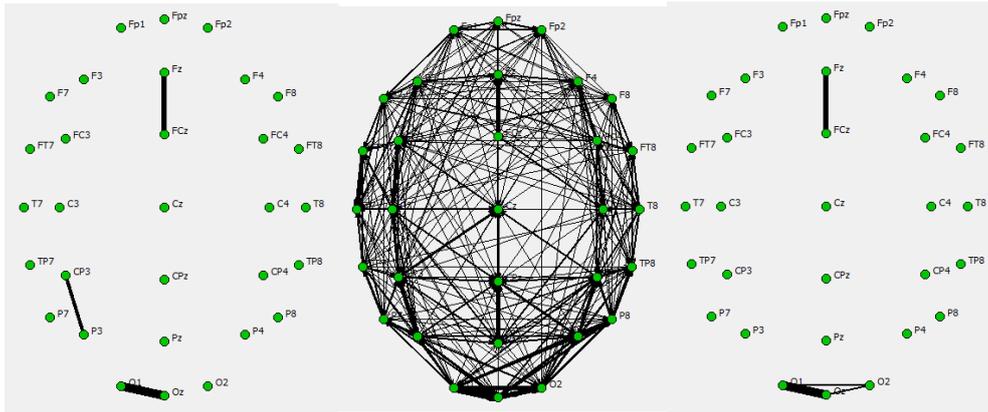


Figura A.3: Redes conjuntas filtradas do paciente D1 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

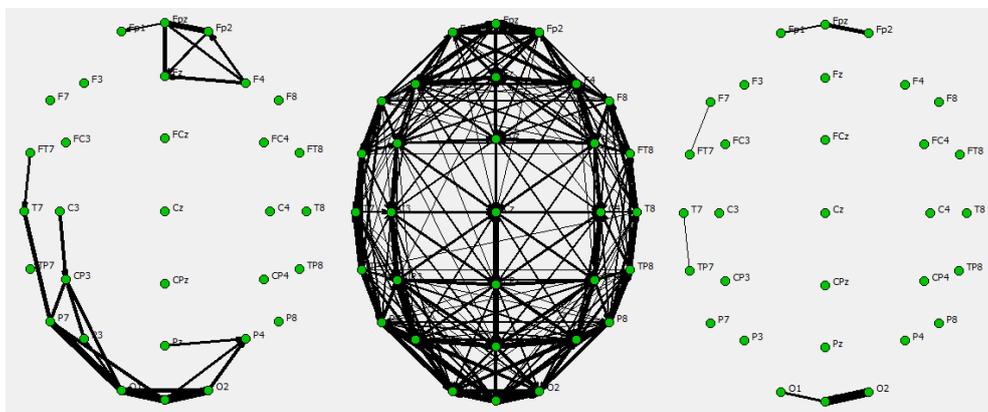


Figura A.4: Redes conjuntas filtradas do paciente E1 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

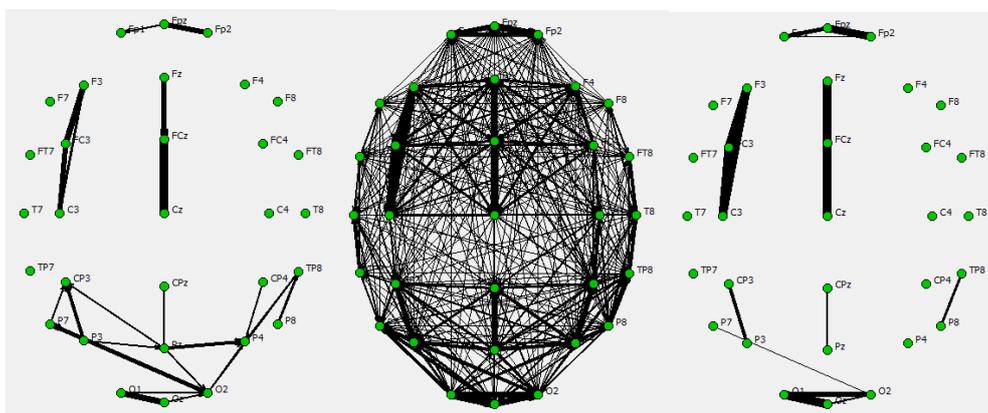


Figura A.5: Redes conjuntas filtradas do paciente C2 para os métodos Sincronização por *Motifs* , *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

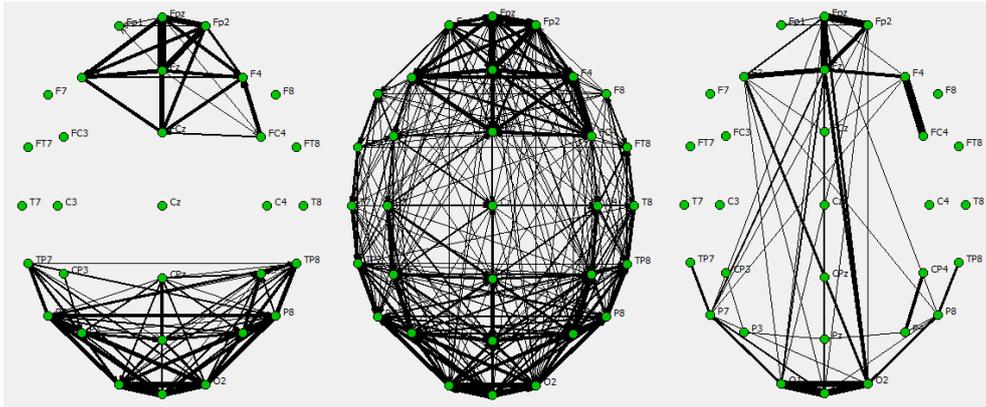


Figura A.6: Redes conjuntas filtradas do paciente D2 para os métodos Sincronização por *Motifs*, *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

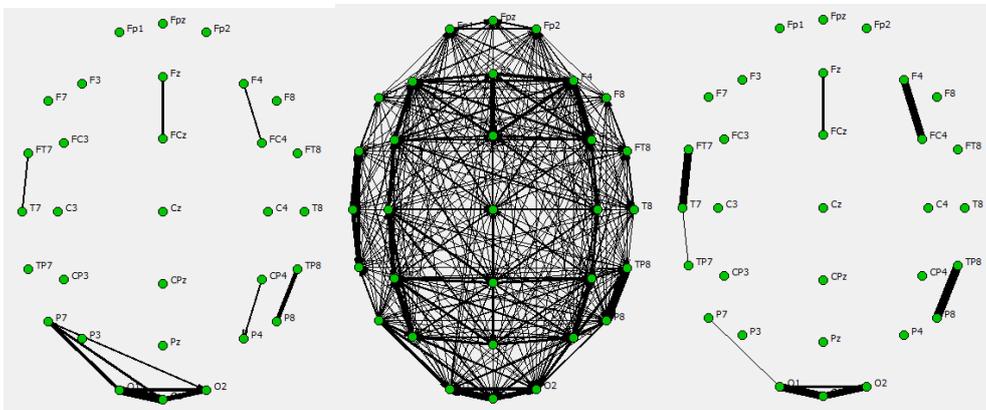


Figura A.7: Redes conjuntas filtradas do paciente E2 para os métodos Sincronização por *Motifs*, *Events-Synchronization* e Pearson, respectivamente.

Referências Bibliográficas

- [1] REIJNEVELD, J. C.; PONTEN, S. C.; BERENDSE, H. W.; STAM, C. J. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clinical Neurophysiology*, v. 118, n. 11, p. 2317–31, 2007.
- [2] STAM, C. J. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective. *International Journal of Psychophysiology*, v. 77, n. 3, p. 186–194, 2010.
- [3] STAM, C. J.; REIJNEVELD, J. C. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, v. 1, n. 1, p. 3, 2007.
- [4] MEUNIER, D.; LAMBIOTTE, R.; FORNITO, A.; ERSCHKE, K. D.; BULLMORE, E. T. Hierarchical Modularity in Human Brain Functional Networks. *Frontiers in neuroinformatics*, v. 3, p. 12, 2009.
- [5] HAAN, W. DE; PIJNENBURG, Y. AL; STRIJERS, R. L.; et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease using EEG and graph theory. *BMC Neuroscience*, v. 10, n. 1, p. 101, 2009.
- [6] BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 10, n. 3, p. 186–198, 2009.
- [7] DING, M.; MO, J.; SCHROEDER, C. E.; WEN, X. Analyzing coherent brain networks with Granger causality. 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, p. 5916–5918, 2011.
- [8] FALLANI, F. D. V.; COSTA, L. D. F.; RODRIGUEZ, F. A.; et al. A graph-theoretical approach in brain functional networks. Possible implications in EEG studies. *Nonlinear Biomedical Physics*, v. 4, n. 1, p. S8, 2010.
- [9] FALLANI, F. D. V.; RODRIGUEZ, F.; COSTA, L. D. F.; et al. Multiple pathways analysis of brain functional networks from EEG signals: an application to real data. *Brain Topography*, v. 23, n. 4, p. 344–354, 2011.

- [10] DIESTEL, R. (2000), Graph Theory, 2^aed, Springer.
- [11] BESSA, P. A. D.; SANTOS, L. B. L.; MARTINEZ, L. P. N. R.; COSTA, M. C. INTRODUÇÃO AS REDES COMPLEXAS, Retirado do site: <http://pt.scribd.com/doc/55199522/Introducao-as-Redes-Complexas>.
- [12] ANDRADE, R. F. S.; MIRANDA, J. G. V.; PINHO, S. T. R.; LOBÃO, T. P. Measuring distances between complex networks. *Physics Letters A*, v. 372, n. 32, p. 5265–5269, 2008.
- [13] SPORNS, O.; CHIALVO, D. R.; KAISER, M.; HILGETAG, C. C. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 8, n. 9, p. 418–425, 2004.
- [14] MUTLU, A. Y.; BERNAT, E.; AVIYENTE, S. A signal-processing-based approach to time-varying graph analysis for dynamic brain network identification. *Computational and mathematical methods in medicine*, v. 2012, p. 451516, 2012.
- [15] CASTEIGTS, A.; FLOCCHINI, P.; QUATTROCIOCCHI, W.; SANTORO, N. Time-Varying Graphs and Dynamic Networks. Arxiv preprint arXiv10120009, p. 20, 2010.
- [16] FLOCCHINI, P.; MANS, B.; SANTORO N. Exploration of periodically varying graphs. In *Proc. 20th Intl. Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC)*, p. 534–543, 2009.
- [17] TANG, J.; SCELLATO, S.; MUSOLESI, M.; MASCOLO, C.; LATORA, V. Small-world behavior in time-varying graphs. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear and Soft Matter Physics*, v. 81, n. 5 Pt 2, p. 055101, 2010.
- [18] BASU, P.; JOHNSON, M. P.; RAMANATHAN, R. Modeling and Analysis of Time-Varying Graphs. Arxiv preprint arXiv1012.0260v1, 2010.
- [19] COLLURA, T. F. History and Evolution of Electroencephalographic Instruments and Techniques. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 10, N. 4, p. 476-504, 1993.
- [20] SANEI S., Chambers J.A. (2007), EEG signal processing, Chichester:Wiley.
- [21] AZEVEDO, A. P. (2005), Estudo do Sinal Eletroencefalográfico (EEG) Aplicado a Interfaces Cérebro Computador com uma Abordagem de Reconhecimento de Padrões. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Espírito Santo.

- [22] SMITH, R. C. (2004), Electroencephalograph based Brain Computer Interface. Dissertação de Mestrado, University College Dublin.
- [23] Retirada do site <http://www.infoescola.com/anatomia-humana/lobos-cerebrais>.
- [24] ACHANCCARAY, D.R., MEGGIOLARO, M.A., Detection of artifacts from EEG data using wavelet transform. high-order statistics and neural networks, Retirado do site: http://www.users.rdc.puc-rio.br/meggi/paper/C107_CBA08_Detection_of_artifacts_from_EEG_data.pdf.
- [25] TRIOLA, M. F. (2008), Introdução à Estatística, Editora:LTC.
- [26] LE, M.; QUYEN, V.; MARTINERIE, J.; ADAM, C.; VARELA, F. J. Nonlinear analyses of interictal EEG map the brain interdependences in human focal epilepsy. *Physica D*, v. 127, n. 3-4, p. 250–266, 1999.
- [27] STAM, C. J.; DIJK, B. W. VAN. Synchronization likelihood : an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D*, v. 163, p. 236–251, 2002.
- [28] QUIAN QUIROGA, R.; KREUZ, T.; GRASSBERGER, P. Event synchronization: A simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns. *Physical Review E*, v. 66, n. 4, p. 041904, out 2002.
- [29] TASS, P.; ROSENBLUM, M. G.; WEULE, J.; et al. Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. *Physical Review Letters*, v. 81, n. 15, p. 3291–3294, 1998.
- [30] OLOFSEN, E.; SLEIGH, J. W.; DAHAN, A. Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *British Journal of Anaesthesia*, v. 101, n. 6, p. 810–21, 2008.
- [31] BAHRAMINASAB, A.; GHASEMI, F.; STEFANOVSKA, A.; MCCLINTOCK, P.; KANTZ, H. Direction of Coupling from Phases of Interacting Oscillators: A Permutation Information Approach. *Physical Review Letters*, v. 100, n. 8, p. 084101, 2008.
- [32] LI, Z.; OUYANG, G.; LI, D.; LI, X. Characterization of the causality between spike trains with permutation conditional mutual information. *Physical Review E*, v. 84, n. 2, p. 021929, ago 2011.

- [33] LI, X.; OUYANG, G. Estimating coupling direction between neuronal populations with permutation conditional mutual information. *NeuroImage*, v. 52, n. 2, p. 497–507, 15 ago 2010.
- [34] MONTOYA, P.; SITGES, C.; GARCÍA-HERRERA, M.; et al. Considerations on alterations in brain activity in patients with fibromyalgia. *Reumatología clínica*, v. 2, n. 5, p. 251–260, 2006.
- [35] MONTOYA, P.; PAULI, P.; BATRA, A.; WIEDEMANN, G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European journal of pain London England*, v. 9, n. 3, p. 293–303, 2005.
- [36] GONZÁLEZ-ROLDÁN, A. M.; MUÑOZ, M. A.; CIFRE, I.; SITGES, C.; MONTOYA, P. Altered Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in Fibromyalgia Patients. *The Journal of Pain*, p. 1–11, 2013.
- [37] MACHADO, A., *Neuroanatomia Funcional*, 2^aed, Atheneu.
- [38] SILVA, B. B. M.; MIRANDA, J. G. V.; CORSO, G.; et al. Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. *The European Physical Journal B*, v. 85, n. 10, p. 358, 24 out 2012.
- [39] CHIALVO, D. R. Critical brain networks. *Physica A*, v. 340, n. February 2004, p. 756–765, 2004.
- [40] CASTRO, P. A. (2007), *Rede Complexa e Criticalidade Auto-Organizada: Modelos e Aplicações*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.
- [41] BARABÁSI, A.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. *Science*, v. 286, n. October, p. 509–512, 1999.