



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Física

Cândida da Silva Ferreira Barreto

**Uso dos Grafos Variantes no Tempo
no estudo do efeito da Estimulação
Transcraniana de Corrente Contínua
em Redes Funcionais Corticais**

Dissertação de Mestrado

Salvador, BA

Março 2015

Cândida da Silva Ferreira Barreto

**Uso dos Grafos Variantes no Tempo
no estudo do efeito da Estimulação
Transcraniana de Corrente Contínua
em Redes Funcionais Corticais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia em cumprimento parcial dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador:

José Garcia Vivas Miranda

Salvador, BA

Março 2015

Dedico esta dissertação aos meus queridos amores: Mãe, Irmãos, Esposo e Sobrinhos.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me mostrado de diversas maneiras a sua existência e a sua presença em minha vida, me concedendo a dádiva de poder contar com ele em todos os momentos.

Agradeço aos meus pais, por terem ensinado a mim e aos meus amados irmãos sobre o poder de transformação da educação.

Agradeço ao meu querido e amado esposo, Lucas Barreto. Pelo amor, carinho e compreensão.

Agradeço aos meus queridos e amados irmãos, Cleofas, Cláudia, Cristiane, Cassiane, Céfas, Calebe e Jonatas, pois sempre cuidaram e acreditaram em mim, mesmo quando nem eu o fazia.

Agradeço a pequena família, Edvan, Cláudia, Raphael e Lana, por ter me abrigado em sua casa durante o período desta pesquisa.

Agradeço a todos os meus amigos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho, especialmente Andréia Simões (também conhecida como Bagaça), e Rosana Andrade (também conhecida como Prosa) pois, sempre com seus jeitos motivadores, me ajudaram nos vários momentos de tristeza, confusão e desespero, que um mestrado pode causar.

Agradeço ao meu querido amigo e orientador José Garcia e a todos os colegas do NITRE, sem eles certamente este trabalho não teria acontecido.

Agradeço a Capes pelo apoio financeiro.

Sumário

1	Introdução	11
2	Fundamentação Teórica	13
2.1	O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	13
2.2	O eletroencefalograma (EEG)	16
2.3	A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)	19
2.4	Redes funcionais corticais (RFCs)	23
2.5	Grafos variantes no tempo (GVT)	26
3	Metodologia	28
3.1	O processo de aquisição dos dados	28
3.2	Pré-tratamento dos dados	31
3.3	Construção das redes	32
3.3.1	Método de sincronização por motifs (SM)	35
3.4	Índices das redes	39
3.5	Cuidados metodológicos	43
4	Resultados	44
4.1	Índices globais	44
4.2	Índices locais	46
5	Discussão e Conclusão	50
5.1	Discussão	50
5.2	Conclusão	51

Lista de Figuras

2.1	Esquema ilustrativo do córtex humano. Fonte: [1]	14
2.2	O aparelho de EEG. Fonte: http://www.neurosoft.ru/eng/product/neuron-spectrum-2/index.aspx	17
2.3	Representação esquemática da montagem do EEG. Na figura A e B tem-se a ilustração do sistema universal 10-20. Mede-se a distância total entre o nasion e o inion, e então a distância entre os eletrodos corresponde a 10 ou 20% desse valor. Vale ressaltar que as letras representam as regiões do córtex (F=Frontal, P=Parietal, C=Central, O = Occipital, T = Temporal); os números pares representam o lado direito e os ímpares o lado esquerdo. Fonte: http://www.bem.fi/book/13/13.htm	18
2.4	Esquema mostrando os materiais necessários para o procedimento da ETCC.(Figura adaptada de [2])	20
2.5	Esquema ilustrativo exemplificando 3 tipos de montagem para ETCC. Eletrodos anódicos em rosa e catódicos em azul. a) Estimulação no córtex motor primário. b) Estimulação no córtex dorso lateral pré frontal. c) Estimulação no córtex. d) Tabela contendo as áreas estimuladas e a posição dos seus respectivos eletrodos.(Figura retirada e adaptada de [3]) . . .	21
2.6	Exemplo de um arquivo de saída resultante de medidas de EEG. Cada traçado corresponde a um eletrodo com sua respectiva série temporal.	24

2.7	Grafo contendo 5 nós e sua respectiva matriz de adjacência. Fonte: [1]	27
3.1	Esquema representando o protocolo do experimento.	30
3.2	Sinal de EEG com e sem artefato devido à eletrodo solto. . . .	31
3.3	Esquema ilustrativo do processo de construção das redes funcionais. a) representação das janelas deslizantes no tempo ao longo dos sinais de EEG; os valores no eixo vertical representam os eletrodos. b) Para cada janela de tempo uma matriz de correlação, de ordem 32x32, é criada. c) Critério de correlação é aplicado, então as matrizes de correlação transformam-se em matrizes adjacentes com elementos 0 e 1, dando origem às redes. A soma dessas redes tem como resultado a REA.	33
3.4	Exemplo de motivos de grau 3. a) Representação adaptada de Olofesen et al 2008 [4]. b) Representação dos motivos utilizados no modelo deste trabalho.	36
3.5	Esquema representativo do método de sincronização por motivos. a) representação ilustrativa de dois sinais de EEG. b) Transformação do sinal de EEG em sequência de motivos. c) Contagem dos J_i^T para o exemplo das sequências de motivos X_i e Y_i mostrados em b). Cálculo do coeficiente de correlação $Q_{X,Y}$, note que $C_{Y,X}$ pode ser obtido de maneira similar ao feito no item anterior, mudando apenas a direção da correlação de Y_i para X_i	37
3.6	Esquema ilustrativo para representar os índices das redes. Exemplo de um grafo ponderado, com valores de pesos iguais a 1 e 3. Ao lado do grafo, uma tabela com os valores dos índices. . .	42
4.1	Histograma representando as diferenças entre os valores do grau ponderado médio para os casos pré e pós estimulação. . .	46

4.2	Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o grau de cada eletrodo. Comparam-se os valores de graus para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, nenhum eletrodo, de ambos os grupos, apresentou diferença significativa.	48
4.3	Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o coeficiente de aglomeração de cada eletrodo. Comparam-se os valores deste coeficiente para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, nenhum eletrodo, de ambos os grupos, apresentou diferença significativa.	49
4.4	Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o grau ponderado de cada eletrodo. Comparam-se os valores deste índice para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, o grupo ativo apresentou vários eletrodos com diferenças significativas para este índice. A cor preta representa nenhuma diferença siginificativa, enquanto que as cores vermelha e azul representam diferenças significantivas para índices de siginificância $\alpha = 0.05$ e $\alpha = 0.01$, respectivamente.	49

Lista de Tabelas

3.1	Características demográficas e clínicas antes da intervenção. Idade apresentada como média \pm desvio padrão(DP). Tipos de TDAH definidos de acordo com os critérios do DSM-IV. . .	29
4.1	Resultado de teste de Wilcoxon pareado, com nível de significância de 0.05, para os índices globais.	45
4.2	Média \pm desvios padrões dos índices globais para o grupo sham	48
4.3	Média \pm desvios padrões dos índices globais para o grupo ativo	48

Resumo

Na física, a área da mecânica estatística e especialmente, a metodologia dos sistemas complexos, tem trazido á tona novas hipóteses sobre o funcionamento cerebral. A teoria das redes, formalizada mediante a teoria dos grafos, tem se revelado uma ferramenta bastante útil nos estudos sobre conectividade cerebral. Neste trabalho, busca-se usar os grafos variantes no tempo para estudar os efeitos causados nas redes corticais em indivíduos com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), devido a uma estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC). A partir de dados de eletroencefalograma destes indivíduos, redes funcionais corticais (RFCs) são construídas, tal que os nós da rede representam os eletrodos e as arestas representam as correlações entre os sinais desses eletrodos. São calculados os índices globais (grau médio, grau ponderado médio, coeficiente de aglomeração médio e tamanho da rede), e os índices locais (grau, grau ponderado e coeficiente de aglomeração). É aplicado o teste estatístico de Wilcoxon pareado com nível de significância $\alpha = 0.05$, a fim de verificar se há diferença significativa entre os valores desses parâmetros antes e depois da intervenção com a ETCC. Como resultado, ambos os grupos apresentam diferença significativa para o grau ponderado médio, com p-valor = 0.008 para o grupo sham e p-valor = 0.001 para grupo ativo. Além disso, apenas o grupo ativo apresenta diferença significativa no grau ponderado local, sendo que 13 dos 30 eletrodos apresentam p-valores menores que 0.05.

Abstract

In the physical area of statistical physics and especially the methodology of complex systems, has brought to light new hypotheses about how the brain works. In this study, the theory of networks formalized by means of graph theory, has proved a useful tool in studies of cerebral connectivity. Thus, this work aims to study the effects of a transcranial direct current stimulation (tDCS) on the functional cortical networks of subjects with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), using the time-varying graphs. From electroencephalogram data of these individuals, functional cortical networks (FCN) are constructed, such that the network nodes represent the electrodes and the edges represent the connections between them. Global indices are calculated (average degree, degree weighted average, average clustering coefficient and size of the network), and local indices (degree, weighted degree and clustering coefficient) as well. The Wilcoxon paired statistical test is applied in order to verify if there is significant difference between the values of these parameters before and after the intervention. Only the degree weighted presented significant difference, showing thereby that the methodology applied was satisfactory to obtain evidence of the influence of the intervention in the FCNs connectivity. Both groups showed significant difference to the weighted average degree with p-value = 0.008 for active group and p-value = 0.001 for group sham. Furthermore, only the active group showed a significant difference in the local weighted degree, where 13 of 30 electrodes showed p-value lower than 0.005.

Capítulo 1

Introdução

Durante muito tempo achou-se que a melhor maneira de se compreender um problema, seria dividi-lo em pequenas partes e fazer o estudo de cada parte separadamente. Contudo, determinados sistemas apresentam diferentes comportamentos quando analisadas as suas partes individuais e quando analisados como um todo. A estes sistemas é dado o nome de sistemas complexos [5].

Os sistemas complexos são basicamente caracterizados por algumas propriedades, tais como autossimilaridade, criticalidade, grande número de componentes e as chamadas propriedades emergentes [5]. Existem diversas maneiras de tratar este tipo de sistema, dentre elas está a teoria dos grafos [5]. Esta é uma abordagem matemática muito utilizada para estudar a relação entre os componentes de um sistema complexo [6].

O cérebro humano pode se caracterizar perfeitamente como um sistema desse gênero, visto que o mesmo possui todas as propriedades, citadas anteriormente, que definem um sistema complexo [5]. Como por exemplo, possui um grande número de neurônios que se considerados em conjunto apresentam propriedades emergentes que não podem ser explicadas quando se considera os neurônios individualmente, tais como, memória e cognição, que são fundamentais para o comportamento dos seres vivos.

Por ser um órgão de difícil acesso para a realização de medidas, e além

disso exibir alta complexidade, o cérebro humano tem se tornado um objeto de estudo cada vez mais desafiador. Com isso, grande número de trabalhos têm sido realizados buscando compreender melhor o funcionamento desse órgão tão fundamental para a vida, como exemplo as referências [7], [8], [9]. Face a isto, pesquisadores de diversas áreas têm se reunido em trabalhos interdisciplinares, a fim de se construir metodologias para tratar de um sistema tão inusitado como este [7], [8], [9].

Este trabalho tem como principal objetivo verificar os efeitos da estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) nos padrões de conectividade funcional em pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), usando a teoria dos grafos variantes no tempo. Portanto, a pergunta central deste trabalho é: O tratamento de pacientes com TDAH através de ETCC altera o padrão de conectividade funcional no córtex?

Assim, para responder a essa pergunta foi utilizada a teoria dos grafos variantes no tempo como ferramenta de caracterização desses padrões. Trata-se de um trabalho genuinamente interdisciplinar, fruto da interação entre pesquisadores das áreas de física e medicina. Este trabalho será apresentado em 5 capítulos, o primeiro esta breve introdução; o segundo busca introduzir aos leitores os objetos de estudo desta pesquisa, assim como a fundamentação teórica das técnicas aqui utilizadas; o terceiro descreve a metodologia usada neste trabalho; o quarto apresenta os resultados obtidos; e o quinto apresenta as discussões e conclusões.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

De acordo com o manual de diagnóstico e estatística de doenças mentais ¹ (DSM-IV) [10], o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, também conhecido pela sigla TDAH, é um transtorno mental caracterizado por diminuída capacidade de atenção, impulsividade e hiperatividade. Estudos mostram que cerca de 3 a 7% das crianças na idade escolar, em todo o mundo, apresentam este distúrbio, e destes números cerca de 67% persistem pela vida adulta [11]. Embora os estudos sobre TDAH sejam em sua maioria estudos direcionados aos efeitos do transtorno na infância, novos estudos têm sido feitos buscando compreender os efeitos deste transtorno na vida adulta.

Muitos adultos têm suas vidas debilitadas devido ao TDAH. Pois, este transtorno traz consigo outros sintomas que afetam diretamente a vida dos indivíduos, especialmente quando não há diagnóstico e tratamento adequados. Regina Farias Fernandes Lopes e colaboradores [11] em seu artigo de revisão sobre o TDAH em adultos relatam diversos sintomas, como por exemplo instabilidade emocional, devido ao comportamento impulsivo e falta de controle

¹Já existe uma versão atualizada deste manual, o DSM-5. Porém as referências bibliográficas utilizadas nessa pesquisa foram baseadas na versão IV.

2.1. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

emocional nas tomadas de decisões, o que leva a problemas de relacionamento interpessoal, ou ainda, incapacidade da execução de tarefas devido á falta de concentração, o que leva a problemas no quesito da vida profissional, entre outros.

Por se tratar de um transtorno mental em que não há um diagnóstico por vias de exames que comprovem o distúrbio, muitas pessoas sequer acreditam na existência do mesmo. Contudo, muitos trabalhos, já mostram que há diferenças no funcionamento do cérebro de indivíduos saudáveis e com TDAH [11], [12], [13], [14]. Samule Cortese e Franscisco Castellanos, relatam em seu artigo vários exemplos de estudos feitos através da técnica de ressonância magnética funcional (fMRI), método que permite estudar as regiões do cérebro e suas funcionalidades[14]. Através destes estudos foi possível verificar que indivíduos com TDAH apresentam uma hipoatividade no córtex pré frontal (ver figura 2.1); vale ressaltar que essas regiões são responsáveis pela memória de trabalho, concentração e atenção.

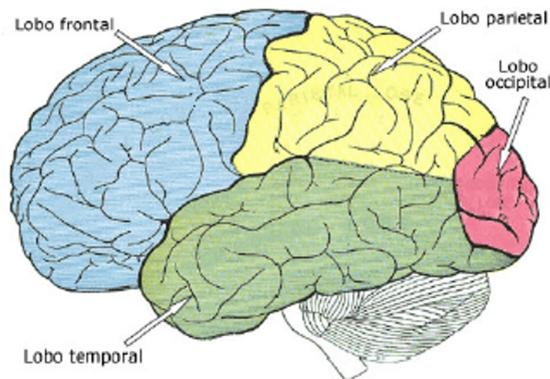


Figura 2.1: Esquema ilustrativo do córtex humano. Fonte: [1]

Além da ressonância magnética funcional, outra técnica que vem sendo muito utilizado no estudo do TDAH é a eletroencefalografia (EEG) [13]. A partir dos dados coletados via esta técnica, é possível analisar os sinais elétricos provenientes do córtex dos indivíduos fazendo um estudo das características destes sinais. Deste modo, devido ao sucesso dos pesquisadores em

2.1. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

encontrar padrões que possam diferenciar indivíduos com e sem TDAH através dos sinais de EEG, muitos esforços têm sido feitos a fim de se conseguir usar a eletroencefalografia como uma forma de diagnóstico do TDAH [12][13]. Contudo, devido á variabilidade individual do ser humano e ás dificuldades de interpretação desses exames ainda não foi possível atingir este objetivo.

2.2 O eletroencefalograma (EEG)

O eletroencefalograma, também conhecido pela sigla EEG, é um aparelho utilizado para para realização do exame de eletroencefalografia, cujo objetivo consiste em medir atividade elétrica cerebral. Embora seja um dos mais antigos meios de realizar este tipo de medida, o EEG foi perdendo espaço para outras formas de medidas, como por exemplo a ressonância magnética funcional (fMRI). Contudo, com os avanços na tecnologia e os esforços feitos para a obtenção de novas formas de análises dos dados provenientes do EEG, este vem sendo amplamente utilizado tanto do ponto de vista da pesquisa, quanto do ponto de vista clínico para diagnóstico de doenças, como por exemplo a epilepsia [12].

Assim, o aparelho de EEG consiste basicamente dos seguintes itens(ver figura 2.2):

- Computador com programa para interpretação do sinal de EEG.
- Eletrodos.
- Pasta condutora, caso os eletrodos sejam não secos.
- Amplificador de sinal.

O processo de aquisição se inicia com a montagem dos eletrodos na cabeça do indivíduo que será examinado. Essa montagem geralmente é feita usando um padrão universal chamado sistema 10-20 (ver Figura 2.3), onde a distância entre os eletrodos corresponde a 10 ou 20% da distância entre os pontos de referência, o nasion e o inion. Para mais informações sobre o processo de montagem ver a referência [15], que traz os diferentes tipos de montagens e o passo a passo para realizá-las. Após a montagem o indivíduo é orientado a ficar parado, para evitar possíveis alterações externas (artefatos) no sinal, ou realizar alguma tarefa simples como abrir e fechar os olhos, dependendo do que se quer avaliar; e finalmente, o processo de aquisição é iniciado.

2.2. O eletroencefalograma (EEG)



Figura 2.2: O aparelho de EEG. Fonte: <http://www.neurosoft.ru/eng/product/neuron-spectrum-2/index.aspx>

Como resultado do processo de aquisição dos sinais de EEG, o programa utilizado na decodificação dos sinais provenientes da atividade elétrica cerebral gera arquivos de saída contendo o traçado e os valores numéricos das séries temporais geradas para cada eletrodo. Estas séries temporais representam a diferença de potencial entre cada eletrodo e o eletrodo de referência. Vale ressaltar que, por se tratar de um sinal amplificado, a medida dos potenciais elétricos relacionados á atividade cerebral é uma medida extremamente sensível, o que pode acarretar artefatos nos sinais. Estes artefatos podem ser causados por movimentos do paciente durante o processo de aquisição, ou efeitos de piscadas de olhos, ou batimentos cardíacos, para mais informações sobre esses artefatos ver [16]. Por isso, é necessário um pré processamento dos dados antes de começar qualquer tipo de análise quantitativa.

Existem diversas maneiras de analisar esses dados. Do ponto de vista clínico, especialistas em EEG conhecem os padrões de atividade normal, podendo assim verificar apenas por inspeção visual as anormalidades provenientes de algumas doenças e dar um diagnóstico preciso, sem a necessidade de análises quantitativas. Contudo, do ponto de vista de pesquisa, existem di-

2.2. O eletroencefalograma (EEG)

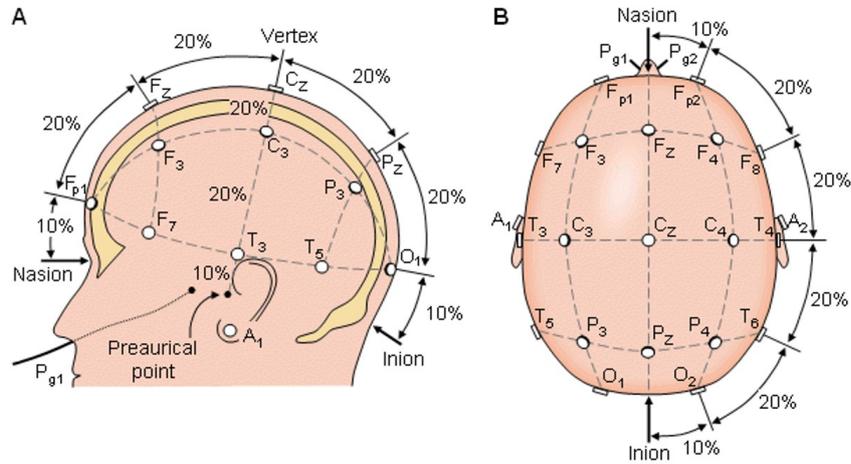


Figura 2.3: Representação esquemática da montagem do EEG. Na figura A e B tem-se a ilustração do sistema universal 10-20. Mede-se a distância total entre o nasion e o inion, e então a distância entre os eletrodos corresponde a 10 ou 20% desse valor. Vale ressaltar que as letras representam as regiões do córtex (F=Frontal, P=Parietal, C=Central, O = Occipital, T = Temporal); os números pares representam o lado direito e os ímpares o lado esquerdo. Fonte: <http://www.bem.fi/book/13/13.htm>

versas maneiras de analisar essas séries temporais. A mais comum entre elas, análise da potência das frequências, consiste em aplicar uma transformada de Fourier nestes sinais levando-os para o espaço das frequências e fazendo análise da amplitude da onda associada a cada frequência [12][17]. Outra forma de análise, consiste em usar esses dados para o estudo da conectividade funcional das regiões corticais [8]. Este tipo de abordagem é feita utilizando uma teoria matemática chamada teoria dos grafos, que estuda as relações entre objetos de um determinado conjunto. Esta teoria é utilizada no presente trabalho e será detalhadamente discutida no capítulo de metodologia.

2.3 A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)

A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) é uma técnica não invasiva que altera a atividade cortical através da aplicação de correntes contínuas no cérebro. Essa estimulação pode ser de natureza excitatória (anódica), ou inibitória (catódica) [18]. Por se tratar de um procedimento relativamente simples e de custo acessível, esta técnica tem sido amplamente utilizada em pesquisas relacionadas a neurociência, como por exemplo um estudo feito por Nitsche e Paulus [19], que buscava compreender as mudanças induzidas no córtex motor ao se aplicar correntes de 0.2 a 1 mA, analisando variáveis como tempo de aplicação, polaridade da corrente e intensidade da mesma. Ou ainda, o estudo feito pelo mesmo autor e colaboradores, em 2005, que buscava compreender os efeitos da estimulação anódica no córtex pré-frontal e o melhoramento da memória de trabalho [20].

De maneira bem simples, o procedimento da ETCC consiste em colocar os dois eletrodos, um pólo negativo e outro pólo positivo, conectados no escalpo do indivíduo e fazer passar uma corrente entre esses dois pólos. Para isso, são basicamente necessários os seguintes materiais:

- Circuito gerador de corrente contínua contendo uma bateria e uma resistência.
- Dois eletrodos, que são os meios condutores da corrente até o córtex.
- Cabos que conectam os eletrodos ao aparelho.
- Solução de cloreto de sódio para limpar o escalpo e facilitar a condução da corrente na região a ser estimulada
- Esponjas e faixa que auxiliam na sustentação dos eletrodos.

A figura 2.4 mostra um exemplo dos materiais necessários para o procedimento de ETCC.

2.3. A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)



Figura 2.4: Esquema mostrando os materiais necessários para o procedimento da ETCC.(Figura adaptada de [2])

Com relação à montagem, existem diferentes formas de fazê-la, sendo escolhida de acordo com a necessidade de cada investigador, dependendo das regiões a serem estimuladas e do tipo de pergunta a que se quer responder. Vale ressaltar que a posição dos eletrodos em cada região segue o sistema de montagem 10-20 usado para eletroencefalografia. Como exemplo, temos um esquema representado pela figura 2.5 baseado em [3]. Neste esquema, temos a posição dos eletrodos (ânodo e cátodo) e as regiões a serem estimuladas, córtex motor primário, responsável pelos movimentos motores; córtex dorso lateral pré-frontal, responsável pelas funções cognitivas; e córtex visual, responsável pela visão. Para mais detalhes ver Alexandre Silva e colaboradores[2], que traz informações sobre as regiões a serem estimuladas com suas respectivas observações e ressalvas, que devem ser levadas em consideração na escolha do protocolo em que a ETCC será utilizada.

Por se tratar de uma técnica que tem sido extremamente utilizada para melhoramento da atividade cortical em diversas doenças, desde problemas motores causados por acidentes vasculares cerebrais (AVC) até transtornos psiquiátricos como depressão e outros, torna-se difícil resumir aqui os efei-

2.3. A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)

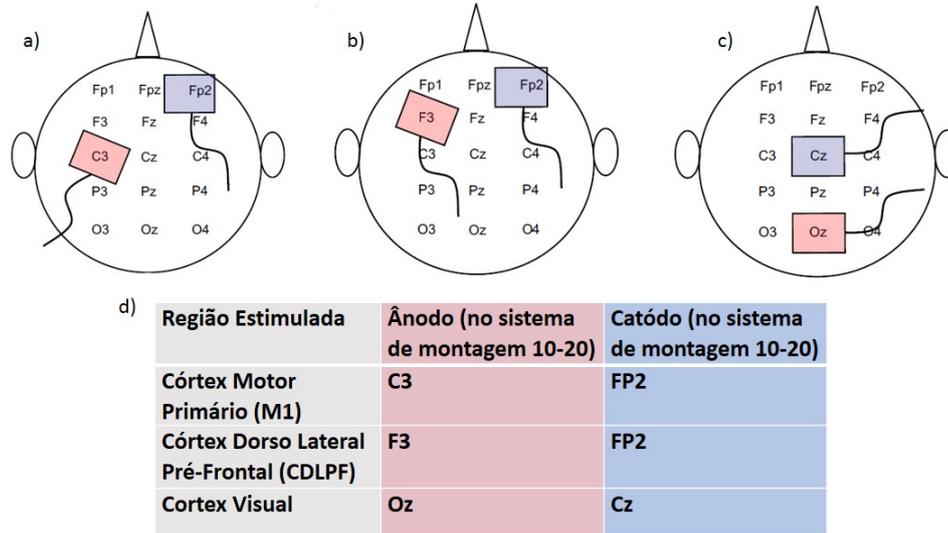


Figura 2.5: Esquema ilustrativo exemplificando 3 tipos de montagem para ETCC. Eletrodos anódicos em rosa e catódicos em azul. a) Estimulação no córtex motor primário. b) Estimulação no córtex dorso lateral pré frontal. c) Estimulação no córtex. d) Tabela contendo as áreas estimuladas e a posição dos seus respectivos eletrodos.(Figura retirada e adaptada de [3])

tos causados pelo uso da ETCC. Contudo, algumas conclusões podem ser tomadas mediante relatos em comum em diversos trabalhos. Por exemplo, as referências [19] e [2] afirmam que a estimulação anódica causa aumento na excitabilidade, podendo chegar até 40% da atividade regular, enquanto a catódica tem um efeito contrário. Além disso, verifica-se que as questões de durabilidade dos efeitos, embora não se tenha um resultado bem definido, variam de acordo com o número de sessões de ETCC, intensidade da corrente e tempo de estimulação. Vale ressaltar que, na maioria dos casos em que a ETCC teve um efeito significativo, ocorreu mais de uma sessão de aplicação da mesma. As referências [21] e [3] trazem uma revisão sobre os trabalhos com ETCC. A primeira, apresenta trabalhos que buscaram melhoramento cognitivo através do uso desta técnica na neuropsiquiatria, enquanto que a segunda apresenta uma abordagem mais geral do uso e resultados obtidos

2.3. A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)

com a mesma.

Sendo assim, neste trabalho foi utilizada a ETCC como forma de aperfeiçoamento da atividade cortical de indivíduos com TDAH. Vale ressaltar que, de acordo com [21] e a revisão de literatura feita para redação desta seção, ainda não há trabalhos publicados para este tipo de aplicação de ETCC.

2.4 Redes funcionais corticais (RFCs)

De acordo com Olaf Sporns [9], as redes que representam atividade cerebral no córtex podem ser classificadas, de maneira geral, em duas categorias: redes funcionais e redes estruturais. As redes estruturais representam a conectividade de diferentes regiões a partir da anatomia, enquanto que as redes funcionais representam a conectividade estimada a partir de dados de séries temporais da atividade neural. Sendo assim, nesta seção será discutido sobre as redes funcionais, visto que o interesse deste trabalho está em analisar a conectividade funcional no córtex de indivíduos com TDAH a partir de séries temporais resultantes de medidas de EEG.

Para se construir uma rede funcional, é necessário primeiramente obter as séries temporais que darão origem à mesma; geralmente esses dados são obtidos a partir de medidas usando ressonância magnética funcional, ou eletroencefalografia. Deste modo, define-se um protocolo de experimento, onde os indivíduos participantes são orientados a realizar algumas tarefas específicas, como por exemplo, se manterem em repouso com olhos fechados, ou abrir e fechar as mãos, enquanto são realizadas as medidas. Assim, no caso da EEG, como descrito na seção anterior, tem-se como resultado dessas medidas um conjunto de séries temporais representando a atividade cerebral em cada região delimitada por cada eletrodo (ver figura 2.6).

Por se tratar de uma metodologia relativamente nova [9], ainda não se tem uma forma bem definida para a construção dessas redes. Contudo, alguns autores tem utilizado a teoria dos grafos, discutida em detalhes na próxima seção, para construção e análise das mesmas [8], [7], [22]. Deste modo, para construir uma rede funcional a partir de séries temporais deve-se seguir os seguintes passos:

1. Pré processamento do sinal, devido à presença de possíveis artefatos, como discutido na seção anterior.
2. Definição dos nós. No caso de EEG, os nós correspondem aos eletrodos, porém no caso de fMRI os nós representam diferentes conjuntos de

2.4. Redes funcionais corticais (RFCs)

voxels.

3. Escolha de um método de correlação.
4. Definição do critério de correlação. Isto é, criar um critério para definir se haverá, ou não, conexão entre os diferentes nós da rede.
5. Escolher quais índices representativos da rede serão utilizados para o estudo das mesmas.
6. Escolher o teste estatístico mais adequado para verificar a significância e confiabilidade dos resultados.

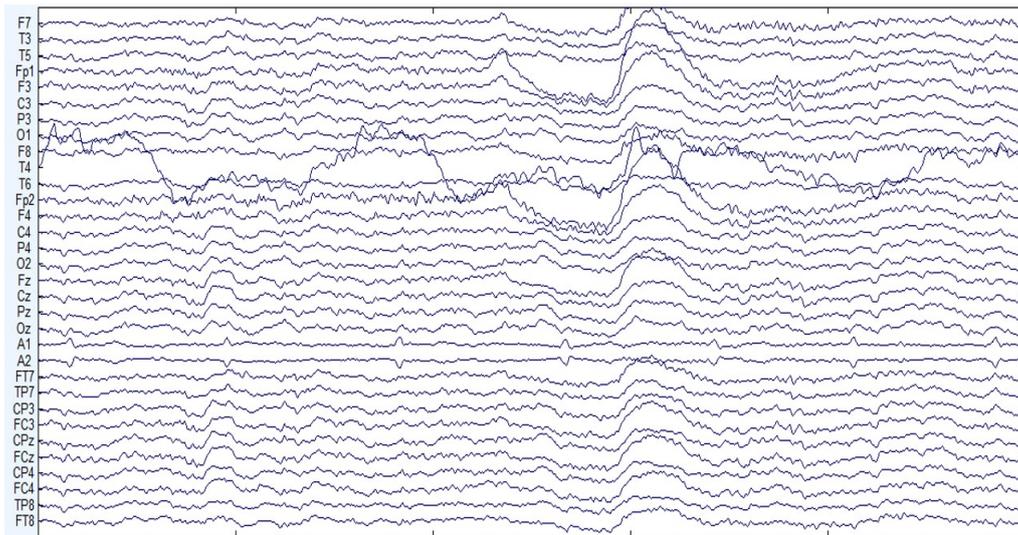


Figura 2.6: Exemplo de um arquivo de saída resultante de medidas de EEG. Cada traçado corresponde a um eletrodo com sua respectiva série temporal.

Assim, dentre os procedimentos citados para a construção das redes funcionais, tanto o primeiro, quanto o terceiro e o quarto itens ainda não possuem uma maneira bem estabelecida na literatura de serem executados. No caso da filtragem dos dados, existem autores que fazem uso de alguns programas já bem estabelecidos, como por exemplo o EEGLAB [23], uma ferramenta do

2.4. Redes funcionais corticais (RFCs)

MATLAB utilizada para retirada automática de picos que podem representar possíveis artefatos no sinal do EEG. Enquanto outros, preferem criar as suas próprias rotinas com os seus próprios critérios de exclusão de artefatos, como por exemplo [7], [8]. Contudo, todos concordam que a melhor maneira é executar o experimento da maneira mais cautelosa possível, evitando ao máximo a ocorrência de artefatos.

A escolha do critério de correlação também tem se apresentado como um desafio no processo de construção das RFCs. Isto se dá pelo fato de que, para diferentes critérios têm-se diferentes comportamentos das redes. Deste modo, não há na literatura nenhum consenso geral na escolha do critério ótimo para definir se haverá ou não correlação. Há trabalhos em que definem-se um número fixo de arestas, como por exemplo Daniel Fraiman e colaboradores [7], que mantiveram fixo a quantidade de arestas possível em suas redes, enquanto que Barttfeld e colaboradores [8], reproduziram as análises para diferentes valores de limiares. Portanto, embora seja uma metodologia que está sendo amplamente utilizada, as redes funcionais cerebrais construídas a partir de dados de séries temporais ainda possuem diversos desafios a serem superados. Aqui neste trabalho, é utilizado um método de correlação chamado sincronização por motivos (SM), que foi desenvolvido por Raphael Silva do Rosário que é membro do grupo de pesquisa NITRE da Universidade Federal da Bahia [1]. Os detalhes sobre este método, bem como os demais procedimentos para a construção das redes funcionais deste trabalho, serão apresentados em detalhe no próximo capítulo.

2.5 Grafos variantes no tempo (GVT)

A teoria dos grafos é uma ferramenta matemática utilizada nos estudos das redes complexas. Esta teoria permite analisar as correlações entre os elementos constituintes destes sistemas, pois através dela é possível a construção de redes que facilitam a visualização do comportamento do sistema como um todo. Este ramo da matemática vem sendo utilizado em diversas áreas da ciência, tais como simulações de redes de internet, redes de transportes, redes sociais, entre outras [6].

Um grafo G é definido como um par $\{V, E\}$, onde $V = \{v_1, v_2, v_3 \dots v_n\}$ é um conjunto finito de vértices ou nós, e $E = \{e_{12}, e_{13}, e_{23} \dots e_{ij}\}$ o conjunto de arestas que conectam os vértices v_{ij} citeHarary1996. A representação matemática de um grafo é feita a partir da matriz de adjacência. Esta é uma matriz quadrada de ordem N , tal que N é o número de nós da rede, e possui elementos iguais a 1 caso dois nós estejam conectados, ou 0 caso não haja conexão entre eles, ver figura 2.7. Assim, toda análise quantitativa de uma rede é feita sobre a matriz adjacência, ou seja, é a partir dela que são calculados os índices utilizados para quantificar os resultados obtidos a partir dessas análises.

Com a necessidade de estudar os efeitos dinâmicos das redes, foi desenvolvida a teoria dos grafos variantes no tempo (GVTs). De acordo Petter Holme e Jari Saramaaki[24], estes grafos são definidos como uma sequência ordenada de M grafos, $\{G_1, G_2, \dots G_M\}$, definidos sobre N nós, onde cada grafo G_M representa a configuração da conectividade para cada janela de tempo $[t_m, t_m + \Delta t_m]$, $m = 1, \dots, M$, tal que. Neste caso, para cada instante t_m existe uma matriz adjacência que representa o comportamento da conectividade entre os entes do sistema naquele instante.

Uma forma de análise desses grafos é o chamado grafo estático agregado[24]. Nesta abordagem, as matrizes de adjacência são somadas gerando uma única matriz, agora ponderada, onde os pesos de cada aresta representam o número de vezes que a mesma ocorreu ao longo do tempo. As análises dos GVTs são feitas sobre esta matriz ponderada. Contudo, vale ressaltar que

2.5. Grafos variantes no tempo (GVT)

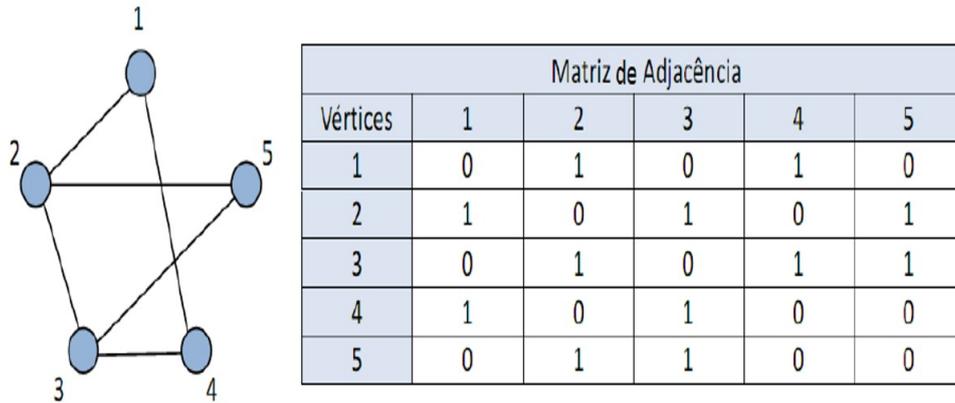


Figura 2.7: Grafo contendo 5 nós e sua respectiva matriz de adjacência. Fonte: [1]

existem outras formas de análises as quais não serão citadas aqui, mas podem ser verificadas no livro [24].

Assim, os GVTs têm sido utilizados em diversos trabalhos que têm por objetivo estudar a evolução temporal das correlações entre os componentes de um sistema. Como por exemplo, Daniel e colaboradores [7] utilizaram esta metodologia para estudar a evolução temporal das redes funcionais cerebrais construídas a partir de séries temporais resultantes de EEG. Hugo Saba e colaboradores [25] utilizaram a mesma metodologia para estudar a correlação espaço-temporal das redes de dengue do estado da Bahia. Silva e colaboradores [26] também utilizaram esta metodologia nos estudos sobre redes de conectividade cerebral de camundongos construídas a partir de dados de eletrofisiologia. Sendo assim, esta abordagem foi utilizada neste trabalho e todos os procedimentos serão apresentados, em detalhes, no capítulo seguinte.

Capítulo 3

Metodologia

3.1 O processo de aquisição dos dados

Para a coleta de dados foi utilizado um aparelho de EEG com 32 canais e montagem baseada no sistema 10-20. A coleta foi feita no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Todo o procedimento do experimento foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética da maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia (número de aprovação: 19.311)

Foi utilizada uma amostra de 60 indivíduos, todos portadores de TDAH (ver tabela 3.1), os quais foram separados aleatoriamente em dois grupos distintos, ativo e sham, ambos com 30 indivíduos. Um dos grupos, grupo de ativo, foi submetido à estimulação transcraniana de corrente contínua com amplitude de 1mA durante 20 minutos, com ânodo em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e cátodo em região equivalente à direita (posição do eletrodo F3 e F4, respectivamente, no sistema 10-20). No outro, grupo sham, foram colocados eletrodos em posições idênticas e simulada a estimulação, porém o aparelho foi ligado por apenas 30 segundos, para que o paciente tivesse a sensação inicial, sendo desligado em seguida.

3.1. O processo de aquisição dos dados

-	Grupo ativo	Grupo sham
Idade(anos)	31.83 (11.55)	32.67 (10.37)
Gênero masculino (%)	56.67	60.00
Média de duração do TDAH (anos)	21.77	22.90
Uso de medicamento para TDAH (%)	16.67	20.00
Tipos de TDAH(%)	-	-
Combinado	76.66	70.00
Predominantemente desatento	20.00	23.33
Predominantemente hiperativo/impulsivo	3.33	6.67

Tabela 3.1: Características demográficas e clínicas antes da intervenção. Idade apresentada como média \pm desvio padrão(DP). Tipos de TDAH definidos de acordo com os critérios do DSM-IV.

Ambos os grupos foram submetidos ao seguinte protocolo:

- Registro de EEG do indivíduo durante 1 minuto com olhos abertos.
- Registro de EEG do indivíduo durante 4 minutos com olhos fechados.
- Registro de EEG do indivíduo durante, aproximadamente, 10 minutos realizando 2 tarefas tipo go-no-go.
- Registro de EEG do indivíduo durante 5 minutos com olhos fechados.
- Interrupção do registro de EEG e início da ETCC, durante 20 minutos para o grupo ativo, e apenas os primeiros 30 segundos para o grupo sham.
- Repetição dos itens anteriores ao interrupção do EEG e início da estimulação.

A figura 3.1 apresenta um esquema ilustrativo do protocolo do experimento. Vale ressaltar que, na primeira tarefa go-no-go imagens de frutas apareciam na tela de um computador e os indivíduos, sentados em frente ao

3.1. O processo de aquisição dos dados

mesmo, eram orientados a clicar apenas nas figuras de maçãs. Na segunda tarefa, o procedimento se repetia, contudo, ao invés de frutas, letras apareciam na tela e os participantes eram orientados a clicar quando aparecesse a letra X.

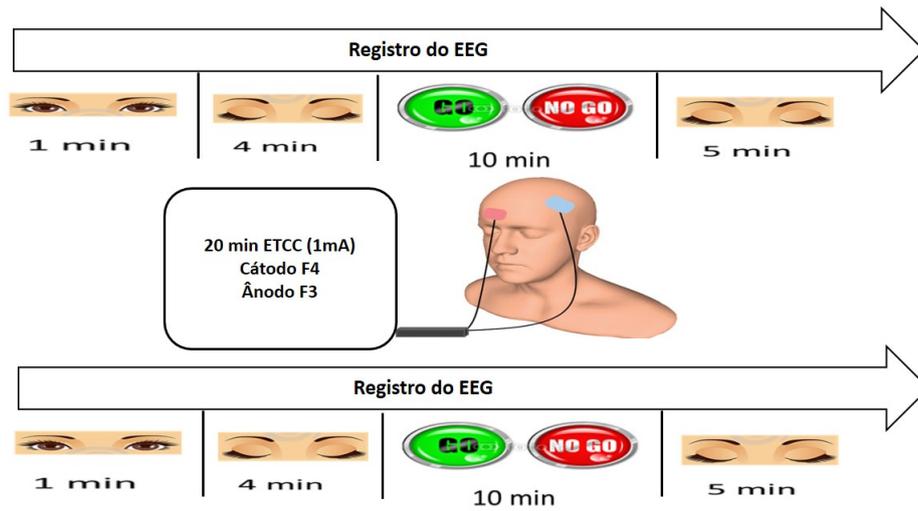


Figura 3.1: Esquema representando o protocolo do experimento.

É importante relatar ainda, que todos os pacientes e pesquisadores envolvidos na análise de dados deste trabalho eram cegos com relação ao experimento. Isto é, em nenhum momento antes da análise final dos resultados, foi revelado qual grupo era o ativo, e qual grupo era o placebo.

necessário, portanto, uma análise de limpeza de cada traçado, individualmente, através da inspeção visual e da retirada de cada parte comprometida do EEG. Assim, ao final do processo de tratamento dos sinais originais, foram utilizados na construção das redes apenas 2 dos 4 minutos de olhos fechados antes da tarefa go-no-go, antes e depois do estímulo. Além disso, 5 indivíduos de cada grupo foram retirados da análise, devido ao excesso de artefatos nos seus sinais, restando assim 25 indivíduos em cada grupo.

3.3 Construção das redes

As redes funcionais corticais foram construídas utilizando a metodologia dos grafos variantes no tempo (GVTs). Nesta abordagem, toda a série temporal do EEG é analisada tomando uma janela de tempo deslizante. Para cada uma dessas janelas é construída uma matriz de correlação de ordem 32×32 , representando a correlação entre os eletrodos par a par. Para cada janela de tempo é aplicado critério de correlação, de modo que, a matriz de correlação é então transformada em uma matriz de adjacência com elementos iguais a 1, se dois eletrodos estão ligados, e 0 se eles não estão ligados. Deste modo, cada matriz de adjacência A_t representa um grafo G_t , tal que t é o instante de tempo que representa a janela temporal.

Dependendo da taxa de amostragem do EEG, da janela temporal, e do intervalo de tempo do protocolo analisado, ao final dos cálculos do TVG pode-se ter como resultado um número extremamente grande de redes. Como exemplo, neste trabalho foram tratados 2 minutos do protocolo, referente aos olhos fechados antes do indivíduo realizar as tarefas do go-no-go, para um EEG com uma taxa de amostragem de 200 Hz. Ao final da construção das redes, para janelas deslizantes de 20 pontos, andando de 1 em 1 ponto, tem-se um total de 23.980 redes. De forma a simplificar a informação contida neste conjunto de redes, define-se a chamada rede estática agregada (REA), que corresponde à soma de todas as redes dos GVTs gerando uma única rede, cujos nós representam os eletrodos e as arestas, agora ponderadas,

3.3. Construção das redes

representam as conexões que ocorreram ao longo do tempo (ver figura 3.3).

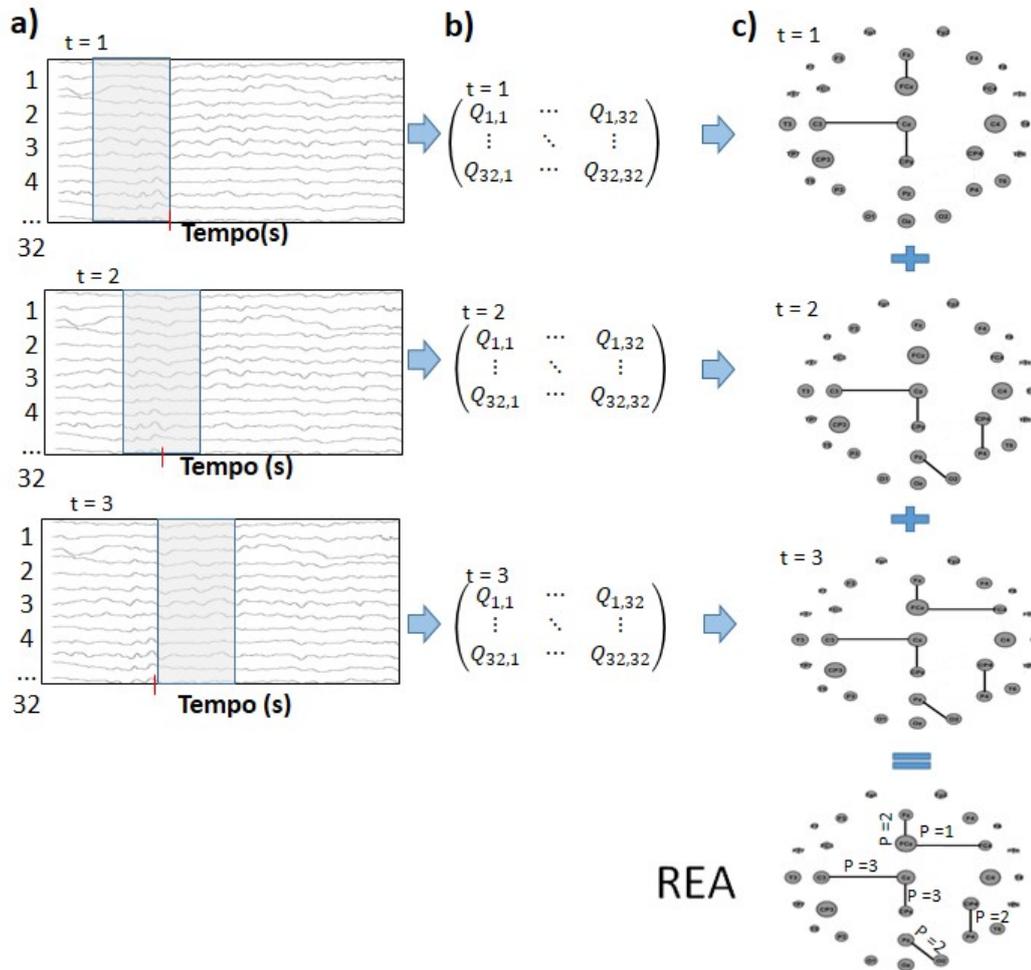


Figura 3.3: Esquema ilustrativo do processo de construção das redes funcionais. a) representação das janelas deslizantes no tempo ao longo dos sinais de EEG; os valores no eixo vertical representam os eletrodos. b) Para cada janela de tempo uma matriz de correlação, de ordem 32x32, é criada. c) Critério de correlação é aplicado, então as matrizes de correlação transformam-se em matrizes adjacentes com elementos 0 e 1, dando origem às redes. A soma dessas redes tem como resultado a REA.

Desta forma, a REA resultante da soma de cada grafo G_t , representado

3.3. Construção das redes

por uma matriz de adjacência A_t , é dada pela relação:

$$S_\tau = \sum_{t=1}^{\tau} A_t \quad (3.1)$$

Embora seja uma única rede, a REA apresenta uma característica peculiar, pois traz consigo informações sobre a evolução temporal da atividade cerebral. Portanto, todas as análises destas redes serão feitas sobre os índices da REA, que serão apresentados na seção *índices das redes*.

3.3.1 Método de sincronização por motifs (SM)

Como dito na seção anterior, para a construção das redes é necessário escolher um critério de correlação para definir se dois eletrodos estão ou não conectados. Existem diferentes métodos de estudo da correlação, como por exemplo o método de correlação de Pearson e sincronização por evento (do inglês event synchronization)[27],[28]. Neste trabalho, foi utilizado o método de sincronização por motifs (SM), proposto e desenvolvido por Raphael Rosário, membro do Nucleo de Inovação tecnológica e Reabilitação (NITRE) [1]. A escolha desse método se deu pelo fato de que quando comparado com os outros dois métodos de correlação citados, Pearson e event synchronization, o método de sincronização por motifs se apresentou mais robusto e eficiente do ponto de vista computacional [1].

Motifs são sequências de padrões usados para representar sinais de EEG; são classificados como vales e picos, que variam de acordo com seu formato. Os dois parâmetros fundamentais na construção de um motif são a ordem n e o lag τ , que correspondem ao número de pontos usados na sua construção, e o intervalo entre esses pontos, respectivamente. A figura 3.4 mostra as possibilidades de configurações para um motif de ordem 3, como visto em [4]. A fim de simplificar o processamento e contabilizar não somente aclives e declives da série temporal, mas também os padrões constantes, foi feita uma adaptação nos possíveis padrões para um motif de ordem 3, ver figura 3.4. Deste modo, foi utilizado um conjunto de 5 padrões, no lugar de 6, na reescrita das séries temporais como uma sequência de motifs.

O método de sincronização por motifs consiste em reescrever a série temporal de cada eletrodo como uma sequência de motifs, tal que, dada uma série temporal X_i , representando a atividade cerebral no eletrodo i , escrevesse a série temporal como uma sequência de motifs M_{X_i} . Desta forma, M_{X_i} contém uma sequência de códigos representando as sequências de picos, vales e platôs do sinal original. Com essa abordagem, o valor absoluto da atividade dá lugar ao padrão relativo da ativação local do eletrodo. É feito o mesmo com todos os eletrodos e uma comparação entre todos os pares de eletrodos

3.3. Construção das redes

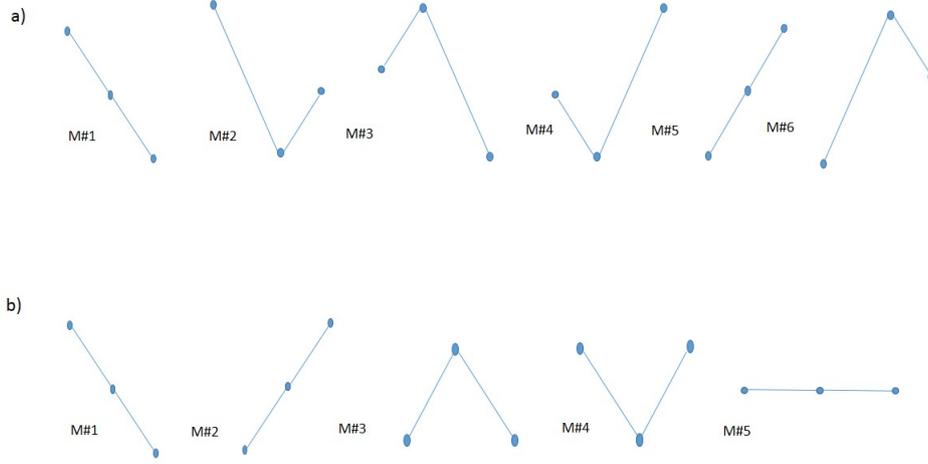


Figura 3.4: Exemplo de motivos de grau 3. a) Representação adaptada de Olofesen et al 2008 [4]. b) Representação dos motivos utilizados no modelo deste trabalho.

é feita para cada janela temporal. O grau de semelhança entre as sequências de motivos é quantificado a partir do índice de contagem J_i^τ , tal que, tomando por exemplo duas sequências de motivos X_i e Y_i , o índice J_i^τ é dado por:

$$J_i^\tau = 1, \text{ se } M_{x_i} = M_{y_{i+\tau}} \quad (3.2)$$

$$J_i^\tau = 0, \text{ se } M_{x_i} \neq M_{y_{i+\tau}} \quad (3.3)$$

Onde M_{x_i} e M_{y_i} correspondem aos motivos que ocupam a posição i nas sequências X_i e Y_i durante o intervalo em que é feita a comparação, τ . Feita a comparação para todos os pares de eletrodos, é definido um outro índice C_{xy} que representa o maior número de vezes que um mesmo motif é encontrado em Y_i imediatamente após ter sido encontrado em X_i . Deste modo, tem-se:

$$C_{xy} = \max \left(\sum_i^{L_m} J_i^{\tau_0}, \sum_i^{L_m} J_i^{\tau_1} \dots \sum_i^{L_m} J_i^{\tau_n} \right) \quad (3.4)$$

Onde L_m corresponde ao tamanho da sequência de motivos. Portanto, o

3.3. Construção das redes

coeficiente de correlção Q_{xy} é finalmente definido, de modo que

$$Q_{xy} = \frac{\max(C_{xy}, C_{yx})}{L_m} \quad (3.5)$$

Onde C_{yx} representa o número de vezes que um mesmo motif é encontrado em X_i imediatamente após ter sido encontrado em Y_i , ver figura 3.5.

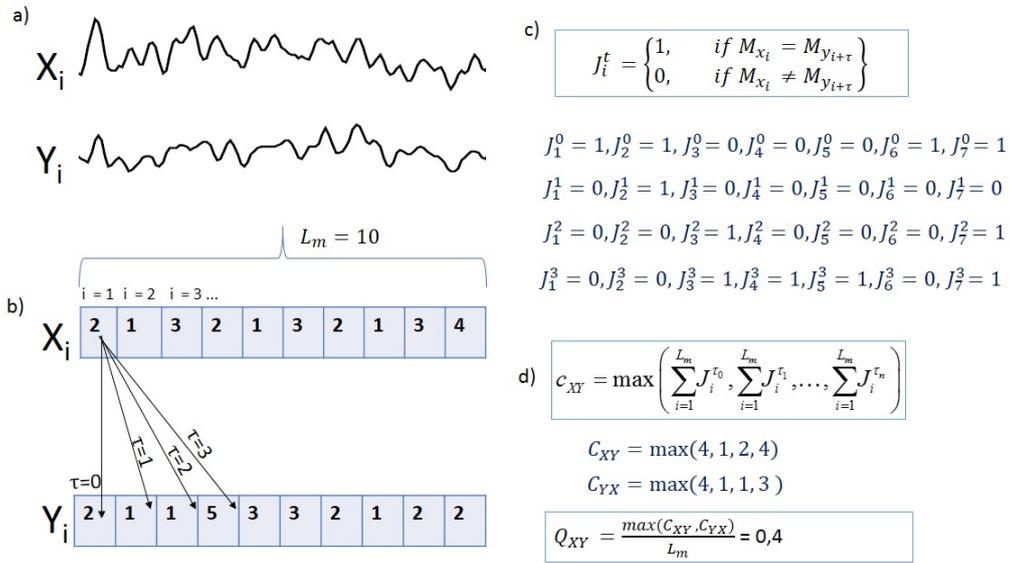


Figura 3.5: Esquema representativo do método de sincronização por motifs. a) representação ilustrativa de dois sinais de EEG. b) Transformação do sinal de EEG em seqüência de motifs. c) Contagem dos J_i^τ para o exemplo das seqüências de motifs X_i e Y_i mostrados em b). Cálculo do coeficiente de correlção $Q_{X,Y}$, note que $C_{Y,X}$ pode ser obtido de maneira similar ao feito no ítem anterior, mudando apenas a direção da correlação de Y_i para X_i .

Tem-se, portanto, para cada par de eletrodos (i,j) um índice de correlação Q_{ij} . Contudo, é importante que haja um critério de comparação para definir se o valor de Q_{ij} representa, de fato, uma medida de correlação devido à atividade cortical entre as regiões definidas pelos eletrodos i e j, ou se o valor de Q_{ij} representa uma conexão puramente aleatória. Face a isto, um limiar de correlação é definido da seguinte maneira:

3.3. Construção das redes

- Embaralham-se todas as séries temporais de cada eletrodo, de modo que os sinais permanecem com mesmo valor porém em ordem aleatória.
- É aplicado o método dos motifs combinado ao GVT, tal que os coeficientes Q_{ij} são definidos para todos os sinais aleatorizados.
- Cria-se um vetor de arestas, cujas componentes são os valores dos Q_{ij} ordenados em ordem crescente, de modo que os maiores valores de Q_{ij} ocupam as posições finais do vetor.
- Utiliza-se como limiar o valor Q_{ij} que representa 95% dos seus elementos. O valor de Q_{ij} obtido por este procedimento garante que valores acima desse valor selecionado tenham uma chance de apenas 5% de sua correlação ser fruto do acaso.

Após a construção da matriz de correlação, definida na seção referente ao GVT, a matriz é filtrada de forma que, apenas as arestas com correlação acima do valor limite de Q_{ij} permanecem na rede. Deste modo, para cada instante de tempo t tem-se uma rede representando o padrão de conectividade funcional, assumindo uma chance de ser aleatório de 5%.

Assim, usando o EEGNET [1], programa para construção de redes a partir de dados de séries temporais, foram construídas as 25 REAs, pré e pós estímulos, para os grupos ativo e sham, utilizando os seguintes parâmetros:

- janela de 20 pontos equivalentes a 0,1s.
- limiar $Q_{ij} = 0,9$.
- $\tau = 3$, esse valor foi escolhido por ser o melhor intervalo para se ter uma correlação adequada sem acarretar um excesso de processamento computacional [1].

A análise destas redes é feita a partir dos seus índices que serão apresentados na seção a seguir.

3.4 Índices das redes

Geralmente os grafos são analisados através dos seus índices, os quais já são conhecidos na literatura [6]. No caso das redes funcionais corticais (RFC), esses índices são escolhidos para representar as medidas locais e globais, ou seja, os parâmetros que descrevem as características dos eletrodos individuais, e os parâmetros que descrevem a rede como um todo [7]. Face a isto, neste trabalho foram escolhidos como índices locais o grau, o grau ponderado e o coeficiente de aglomeração, enquanto que foram escolhidos como índices globais o grau médio, o grau ponderado médio, o coeficiente de aglomeração médio e o tamanho da rede.

- **O grau de um nó (K_i)**

Corresponde ao número de conexões que um nó, i , possui. Do ponto de vista da REA, esse índice representa o número de conexões que um eletrodo fez com os demais eletrodos considerando apenas se houve ou não conexão, isto é, sem considerar os pesos dessas ligações. Matematicamente, esse parâmetro é descrito como:

$$K_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (3.6)$$

Com a_{ij} sendo a aresta que conecta os nós i e j , com valor 1 se houver conexão, e 0 quando não.

- **O grau ponderado de um nó (K_{p_i})**

Corresponde à soma dos pesos das arestas que um nó possui. Do ponto de vista da REA, esse índice representa o número de conexões que um eletrodo fez com os demais eletrodos ao longo do tempo, isto é, os pesos dessas ligações também são considerados nos cálculos. Matematicamente, essa grandeza é descrita como:

3.4. Índices das redes

$$K_{p_i} = \sum_{\tau=1}^T K_{i_\tau} \quad (3.7)$$

Onde K_{i_τ} é o grau do nó i no instante τ , e T o intervalo total de tempo em que se calcula o TVG.

- **O coeficiente de aglomeração de um nó (C_i)**

É definido como a probabilidade de que os vizinhos do nó i estejam conectados entre si. Para a REA, este índice representa a probabilidade de que os vizinhos do eletrodo i estejam conectados entre si. Matematicamente, esse parâmetro é dado pela razão entre o número de ligações existentes entre os vizinhos do nó i , n_i , e o número total de conexões possíveis entre eles.

$$C_i = \frac{2n_i}{(K_i - 1)(K_i)} \quad (3.8)$$

Onde K_i é o grau do nó i . A figura 3.6 mostra de maneira esquemática os índices previamente definidos. Vale ressaltar, que os mesmos não trazem informações sobre toda a rede, mas sim informações sobre cada região específica onde se encontram os eletrodos.

Para uma análise da rede como um todo, foram utilizados os seguintes índices:

- **O grau médio da rede $\langle K_i \rangle$**

Corresponde à média de todos os graus da rede. Para a REA, essa grandeza determina a correlação média de todos os eletrodos, e é dada por:

$$\langle K_i \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N K_i}{N} \quad (3.9)$$

Tal que N é o número total de nós, ou eletrodos, da rede.

3.4. Índices das redes

- **O grau ponderado médio da rede** $\langle K_{pi} \rangle$

Representa a correlação média de todos os eletrodos ao longo do tempo. É calculado através da seguinte expressão:

$$\langle K_{pi} \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N K_{pi}}{N} \quad (3.10)$$

- **O coeficiente de aglomeração médio** $\langle C_i \rangle$

Esse parâmetro determina a probabilidade média de os vizinhos do nó i estarem conectados entre si. Essa medida informa o quão aglomeradas são as conexões, e é calculada a partir da média dos coeficientes de aglomeração de toda a rede.

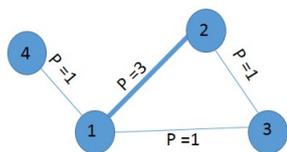
$$\langle C_i \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N C_i}{N} \quad (3.11)$$

- **Tamanho da rede** T

Corresponde ao número total de arestas da rede representando, portanto, todas as conexões que apareceram na rede ao longo do tempo.

$$T = \sum_{j,i}^N a_{ij} \quad (3.12)$$

3.4. Índices das redes



Parâmetros locais

nó	grau	Grau ponderado	Coefficiente de aglomeração
1	3	5	1/3
2	2	4	1
3	2	2	1
4	1	1	0

Parâmetros globais

Tamanho	Grau médio	Grau ponderado médio	Coefficiente de aglomeração
4	2	3	7/12

Figura 3.6: Esquema ilustrativo para representar os índices das redes. Exemplo de um grafo ponderado, com valores de pesos iguais a 1 e 3. Ao lado do grafo, uma tabela com os valores dos índices.

Por fim, vale ressaltar que existem vários outros índices capazes de caracterizar tais redes, porém não estão descritos aqui. Deste modo, serão apresentados no capítulo que segue, os resultados provenientes da aplicação desta metodologia aos dados de EEG.

3.5 Cuidados metodológicos

Devido à algumas dificuldades encontradas no tratamento dos dados desta pesquisa, faz-se necessário destacar alguns cuidados ao se propor um estudo cuja análise dos dados se dará através da metodologia apresentada neste trabalho.

O primeiro deles está no processo de aquisição dos dados. É imprescindível que a coleta de dados seja bastante atenciosa de maneira que se possa diminuir ao máximo os artefatos devido à movimentos, piscadas de olhos, ou soltura dos eletrodos durante o experimento. Pois, a presença destes artefatos acarreta a necessidade de filtros para corrigir os sinais, podendo causar com isso a perda de dados importantes descaracterizando o problema a ser estudado.

Segundo, deve-se tomar cuidado no desenho do estudo, pois a primeira tentativa de análise dos dados deste trabalho estava em fazer comparações entre os grupos. Porém, esta análise não foi viável, devido a grande variabilidade individual presente na atividade cerebral humana, uma vez que, a variabilidade entres os indivíduos do grupo sobrepunha a variabilidade devido à ETCC. Assim, ao observar outros trabalhos, foi visto que é necessário pensar um estudo onde as análises sejam feitas comparando os indivíduos com eles mesmos, minimizando com isso a questão da variabilidade.

Capítulo 4

Resultados

A partir dos dados de EEG foram construídas as redes funcionais pré e pós estímulo para cada indivíduo dos grupos ativo e placebo usando os métodos combinados: sincronização por motifs e grafos variantes no tempo. Assim, para cada REA foram calculados os índices locais grau, grau ponderado, coeficiente de aglomeração; e índices globais grau médio, grau ponderado médio, coeficiente de aglomeração médio e tamanho da rede. Análises estatísticas foram feitas para estes índices e serão apresentadas na próxima seção.

4.1 Índices globais

O objetivo desta análise está em encontrar as diferenças entre os índices das REAs construídas a partir dos sinais pré e pós a ETCC. Pois, como hipótese principal, espera-se que as REAs apresentem diferenças no padrão de conectividade funcional no córtex dos indivíduos, elucidando os efeitos da estimulação nos mesmos. Para tal, foram comparados os valores dos índices pré e pós estimulação para o grupo placebo e estimulado. Foram feitas análises dos índices globais da rede, grau médio, grau ponderado médio, coeficiente de aglomeração médio e tamanho da rede. Devido à não normalidade das distribuições dos índices aqui calculados e à necessidade de comparação indivíduo - indivíduo, foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado com nível

4.1. Índices globais

de significância 0.05 para comparar os índices pré e pós estímulo. Os testes foram feitos para os parâmetros dos grupos ativo e sham. Os resultados estão apresentados na tabela 4.1

P-valor índices globais	Grupo sham	Grupo ativo
Grau médio	0.15262	0.18384
Grau Ponderado médio	0.00837	0.00137
Coefficiente de aglomeração médio	0.11264	0.20824
Tamanho da rede	0.15264	0.18384

Tabela 4.1: Resultado de teste de Wilcoxon pareado, com nível de significância de 0.05, para os índices globais.

Como visto na tabela 4.1, apenas o grau ponderado apresentou diferença significativa quando comparados os casos pré e pós estímulo. Ambos os grupos, apresentaram essa diferença, contudo, pode se perceber que o p-valor para o grupo ativo é menor quando comparado com o grupo sham. Este aumento geral na conectividade do grupo placebo pode ser justificado uma vez que, entre as medidas pré e pós, todos os indivíduos passaram pelo teste neuro-psicológico go-no-go. Este teste requisita a atenção do indivíduo de forma intensa, gerando com isso um aumento na conectividade em cada indivíduo, mesmo no grupo onde não houve estímulo. Na figura 4.1 estão apresentados os histogramas das diferenças das medidas individuais do grau ponderado médio, pré e pós estímulo para cada grupo. Valores negativos indicam uma diminuição do índice e valores positivos indicam um aumento. Neles nota-se que em ambos os grupos há um deslocamento para valores positivos, indicando um aumento geral do grau ponderado para cada indivíduo após a estimulação. Contudo, pode-se notar também que o grupo placebo tem seus valores mais próximos a zero do que o grupo estimulado, o que indica que essa diferença apesar de ser significativa é menos importante do que a do grupo ativo.

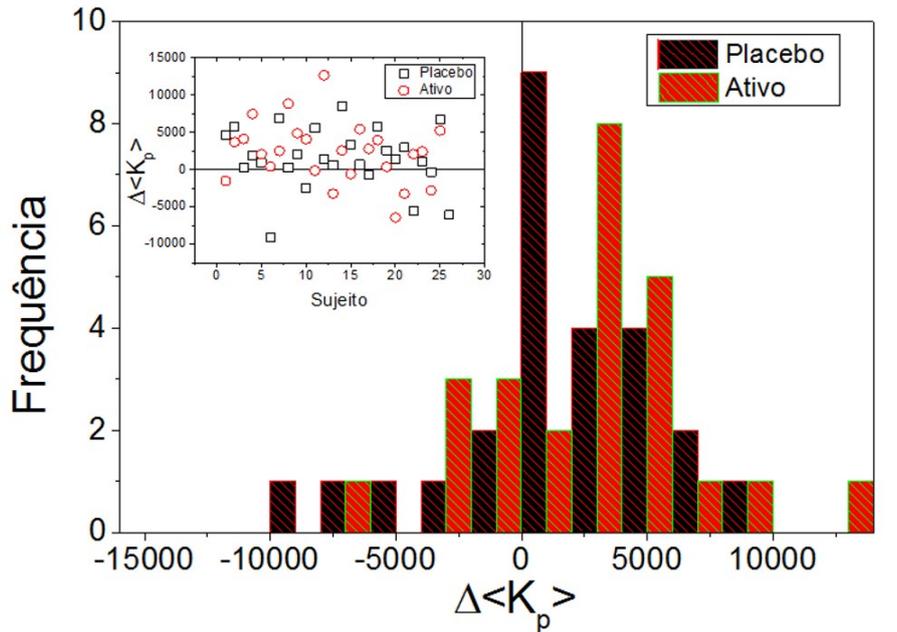


Figura 4.1: Histograma representando as diferenças entre os valores do grau ponderado médio para os casos pré e pós estimulação.

4.2 Índices locais

Foram calculados o grau, grau ponderado e coeficiente de aglomeração das redes para os grupos ativo e placebo. Os resultados estão apresentados nas figuras 4.2, 4.3, e 4.4. Estas figuras representam os eletrodos com suas respectivas posições referentes à montagem do EEG no sistema 10-20. Cada pequeno círculo pode ter a cor vermelha, caso haja diferença significativa entre os valores daquele índice nos casos pré e pós intervenção, ou preta, caso não haja nenhuma diferença entre estes valores. Foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado, com nível de significância de 0.05 e 0.01, na análise estatística de cada índice. Além disso, foi aplicada a correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa estatístico **R**.

A figura 4.2, relacionada ao grau, apresenta todos os eletrodos com a cor preta. Isso significa que nenhum deles, independentemente do grupo,

4.2. Índices locais

apresentou diferença significativa no valor do grau, quando comparados os casos pré e pós intervenção. Pode-se afirmar portanto, que o padrão de conectividade local da rede não foi alterado devido à intervenção da ETCC. Além disso, pode-se verificar nas tabelas 4.2 e 4.3 que o grau médio tem um valor elevado para ambos os grupos, em torno de 29. Isso mostra que cada eletrodo certamente se conectou, ao menos uma vez, com os demais ao longo do tempo, sugerindo que a rede cortical é uma rede de comportamento difuso independentemente de ter ocorrido ou não a intervenção.

A figura 4.3, relacionada ao coeficiente de aglomeração, apresenta todos os eletrodos com a cor preta. Isso significa que, nenhum deles, independentemente do grupo, apresentou diferença significativa no valor deste parâmetro, quando comparados os casos pré e pós intervenção. Além disso, pode-se verificar nas tabelas 4.2 e 4.3 que o coeficiente de aglomeração médio tem um valor elevado, em torno de 1. Isto reforça o resultado apresentado na figura 4.2, pois mostra mais uma vez que a rede cortical tem uma característica difusa, não havendo diferenças significativas nos padrões das conexões, neste caso os clusters, devido à intervenção.

Os resultados referentes ao grau ponderado de cada eletrodo estão apresentados na figura 4.4. Diferentemente dos casos anteriores, este índice apresentou diferença significativa no seu valor, quando comparados os casos pré e pós intervenção. Essa diferença foi manifestada no grupo ativo para os eletrodos das regiões occipitais, frontal esquerda, temporal esquerda e direita, e centro-parietal (O1, O2, O3, FT7, FC3, T5, TP8, CPz, CP4, Pz, P4, C3 e C4). Este resultado mostra a questão da não localidade do efeito da ETCC nas redes corticais, visto que mesmo estimulando a área frontal os efeitos causados pela estimulação ocorreram em outras regiões que não sofreram diretamente intervenção. Além disso, pode-se verificar nas tabelas 4.2 e 4.3 que a média do grau ponderado aumentou, embora os demais índices tenham permanecido aproximadamente os mesmos, dando evidências de que o efeito da ETCC está em reforçar conexões já existentes, e não em gerar novas conexões.

4.2. Índices locais

Índices Grupo Sham	Pré estimulação	Pós estimulação
Grau médio	28.82 (0.295)	28.87 (0.222)
Grau Ponderado médio	12462.7 (9031.41)	14296.0 (8834.2)
Coefficiente de aglomeração médio	0.994 (0.009)	0.996 (0.007)
Tamanho da rede	865 (8.86)	866 (6.67)

Tabela 4.2: Média \pm desvios padrões dos índices globais para o grupo **sham**

Índices Grupo Ativo	Pré estimulação	Pós estimulação
Grau médio	28.90 (0.185)	28.83 (0.274)
Grau Ponderado médio	10787.6 (5552.44)	14546.2 (7920.87)
Coefficiente de aglomeração médio	0.997 (0.006)	0.994 (0.009)
Tamanho da rede	867 (5.54)	865 (8.23)

Tabela 4.3: Média \pm desvios padrões dos índices globais para o grupo **ativo**

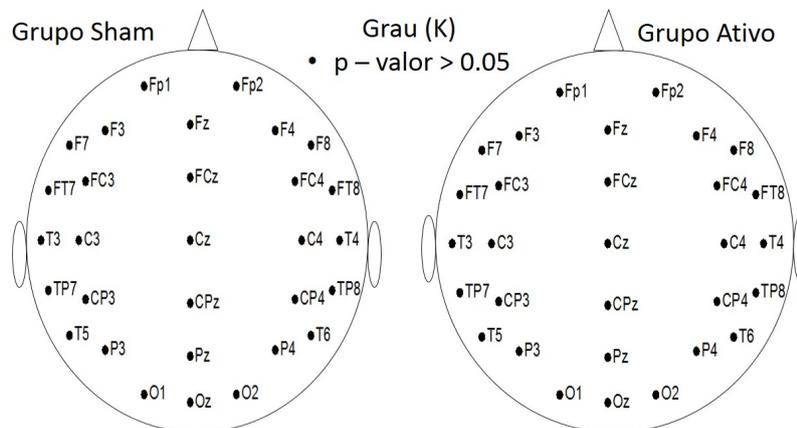


Figura 4.2: Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o **grau** de cada eletrodo. Comparam-se os valores de graus para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, nenhum eletrodo, de ambos os grupos, apresentou diferença significativa.

4.2. Índices locais

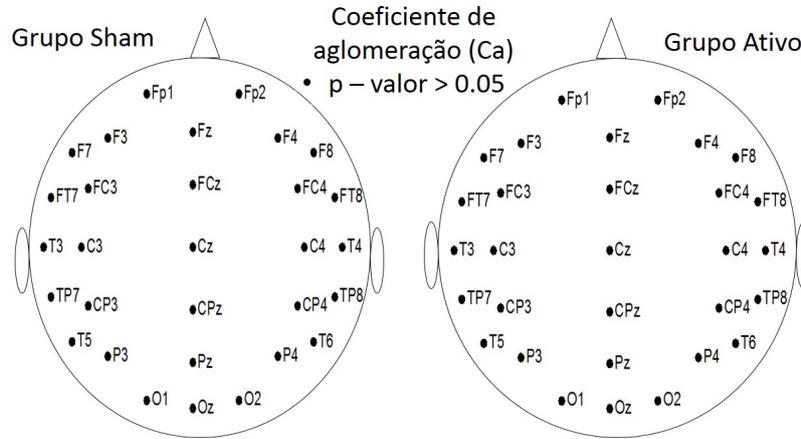


Figura 4.3: Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o **coeficiente de aglomeração** de cada eletrodo. Comparam-se os valores deste coeficiente para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, nenhum eletrodo, de ambos os grupos, apresentou diferença significativa.

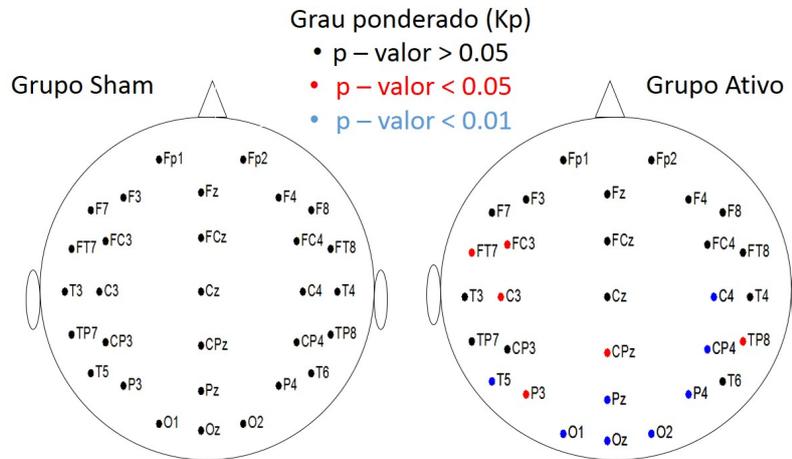


Figura 4.4: Representação ilustrativa do resultado do teste de Wilcoxon para o **grau ponderado** de cada eletrodo. Comparam-se os valores deste índice para os casos pré e pós estimulação, a fim de verificar se há alguma diferença significativa entre eles. Neste caso, o grupo ativo apresentou vários eletrodos com diferenças significativas para este índice. A cor preta representa nenhuma diferença significativa, enquanto que as cores vermelha e azul representam diferenças significativas para índices de significância $\alpha = 0.05$ e $\alpha = 0.01$, respectivamente.

Capítulo 5

Discussão e Conclusão

5.1 Discussão

Os resultados encontrados nesta dissertação reforçam os resultados difusos da ETCC sobre a dinâmica funcional das redes corticais, o que está de acordo com os estudos feitos por Lauro e colaboradores [29], que verificaram que os efeitos da ETCC não se restringem às regiões vizinhas à região estimulada, pelo contrário, ocorrem de maneira difusa ao longo de todo o córtex, podendo atingir, em intensidade menores, todas as regiões corticais.

Outra questão relevante está na efetividade do uso das redes funcionais corticais, construídas a partir dos dados de EEG, para o estudo da conectividade do cérebro. Assim como nos trabalhos publicados por Daniel Fraiman e colaboradores [7], e Rafael Polanía e colaboradores [18], em que ambos construíram redes usando a teoria dos grafos, de acordo com seus respectivos protocolos, e conseguiram perceber diferenças significativas nas mesmas, neste trabalho também foi possível encontrar diferenças significativas entre as redes funcionais pré e pós estimulação construídas através dos GVTs.

Diversos esforços têm sido feitos para compreender o funcionamento do cérebro de adultos com TDAH. Como exemplo, Dongchuan Yu [30] estudou as redes funcionais destes indivíduos via sincronização das fases das série temporais provenientes de dados de EEG, Barttfeld [8] e colaboradores, estu-

daram a variabilidade temporal das conexões funcionais das redes construídas a partir de sinais de EEG de adultos com TDAH e bipolaridade. Contudo, de acordo com o levantamento bibliográfico realizado para esta pesquisa, em nenhum destes trabalhos há relatos sobre a estimulação transcraniana de corrente contínua em sujeitos com TDAH, dando com isso um caráter pioneiro a este trabalho.

5.2 Conclusão

O uso das redes funcionais corticais possibilitou caracterizar os efeitos na conectividade cortical devido à estimulação transcraniana em pacientes com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Foi encontrada diferença significativa no valor do grau ponderado médio dos grupos ativo e placebo, apesar de se ter esperado alterações significativas apenas no grupo ativo. Contudo, uma possível explicação para este fato pode ser dada, uma vez que ambos os grupos participaram de uma tarefa neurocognitiva do tipo go-nogo, acarretando um aumento da conectividade global dos indivíduos. Além disso, partindo da análise dos índices locais, verificou-se que apenas o grau ponderado dos eletrodos dos indivíduos do grupo ativo apresentou diferença significativa, elucidando os efeitos da ETCC.

As redes estáticas agregadas apresentaram coeficiente de aglomeração médio próximo de 1 em todos os indivíduos. Este resultado indica que ao longo do tempo todas as regiões estiveram sincronizadas com as demais regiões pelo menos uma vez. Este alto grau de conectividade vai de encontro com a hipótese mecanicista de funcionamento cerebral, reforçando a visão do cérebro como um sistema complexo, emergente e com alto nível de plasticidade dinâmica.

Por fim, pode-se concluir que as redes funcionais corticais construídas a partir de sinais de EEG, utilizando a combinação dos grafos variantes no tempo e o método de sincronização por motifs se mostraram uma ferramenta promissora no estudo da conectividade no córtex cerebral.

Referências Bibliográficas

- [1] Raphael Silva do Rosário. Sincronização por motivos: Uma proposta para análise de redes cerebrais variantes no tempo. Master's thesis, Universidade Federal da Bahia, 2013.
- [2] Alexandre Silva, Magdalena Sarah Volz, Marom Bikson, and Felipe Fregni. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *JOVE*, 51(e2744):1–11, 2011.
- [3] Michael A. Nitsche, Leonardo G. Cohen, Eric M. Wassermann, Alberto Priori, Nicolas Lang, Andrea Antal, Walter Paulus, Friedhelm Hummel, Paulo S. Boggio, Felipe Fregni, and Alvaro Pascual-Leone. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3):206 – 223, 2008.
- [4] E. Olofsen, J. W. Sleight, and A. Dahan. Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *British Journal of Anaesthesia*, 101(6):810–821, 2008.
- [5] H MOYSES NUSSENZVEIG. *Complexidade e Caos*, volume único. Editora UFRJ, 2003.
- [6] Réka Albert and Albert-László Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 74:47–97, Jan 2002.
- [7] Daniel Fraiman, Ghislain Saunier, Eduardo F. Martins, and Claudia D. Vargas. Biological motion coding in the brain: Analysis of visually driven eeg functional networks. *PLoS ONE*, 9(1):e84612, 01 2014.

- [8] P. Barttfeld, A. Petroni, S. Báez, H. Urquina, M. Sigman, M. Cetkovich, T. Torralva, F. Torrente, A. Lischinsky, X. Castellanos, F. Manes, and A. Ibanez. Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. 69, 2014.
- [9] Olaf Sporns. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nature Neuroscience*, 17(5):652–660, 2014.
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4, 1994.
- [11] Regina Maria Fernandes Lopes, Roberta Fernandes Lopes do Nascimento, and Denise Ruschel Bandeira. Avaliação do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos (TDAH): uma revisão de literatura. *Avaliação Psicológica*, 4:65 – 74, 06 2005.
- [12] Sandra K Loo and Scott Makeig. Clinical utility of eeg in attention-deficit/hyperactivity disorder: A research update. *Neurotherapeutics*, 9(3):569–587, 2012.
- [13] Agatha Lenartowicz and SandraK. Loo. Use of eeg to diagnose adhd. *Current Psychiatry Reports*, 16(11), 2014.
- [14] Samuele Cortese and Francisco Xavier Castellanos. TDAH e Neurociência. *Enciclopédia sobre o desenvolvimento na primeira infância*, 2013.
- [15] *Manual do Técnico em EEG*, volume único. REVINTER, 2010.
- [16] Master’s thesis.
- [17] Natalia Jaworska, Lindsay Berrigan, Adekunle Garba Ahmed, Jonathan Gray, Athanassia Korovessis, Derek James Fisher, John Bradford, Paul Federoff, and Verner Joseph Knott. The resting electrophysiological profile in adults with adhd and comorbid dysfunctional anger: A pilot study. *Clinical EEG and Neuroscience*, 44(2):95–104, 2013.

- [18] Rafael Polanía, Michael A. Nitsche, and Walter Paulus. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, 32(8):1236–1249, 2011.
- [19] M A Nitsche and W Paulus. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3):633–639, 2000.
- [20] Felipe Fregni, Paulo Boggio, Michael Nitsche, Felix Beroth, Andrea Antal, Eva Feredoes, Marco A. Marcolin, Sergio P. Rigonatti, Maria T. A. Silva, Walter Paulus, and Alvaro Pascual-Leone. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1):23–30, 2005.
- [21] Asli Demirtas-Tatlidede, Andrew M. Vahabzadeh-Hagh, and Alvaro Pascual-Leone. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64(0):566 – 578, 2013. Cognitive Enhancers: molecules, mechanisms and minds 22nd Neuropharmacology Conference: Cognitive Enhancers.
- [22] Liang Wang, Chaozhe Zhu, Yong He, Yufeng Zang, Qingjiu Cao, Han Zhang, Qiuhan Zhong, and Yufeng Wang. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 30(2):638–649, 2009.
- [23] Arnaud Delorme and Scott Makeig. Eeglab: an open source toolbox for analysis of single-trial {EEG} dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1):9 – 21, 2004.
- [24] Petter Holme and Jari Saramaaki. *Temporal Networks*. Springer Complexity, 2013.

- [25] Hugo Saba, Vera Vale, Marcelo Moret, and Jose Garcia Miranda. Spatio-temporal correlation networks of dengue in the state of bahia. *BMC Public Health*, 14(1):1085, 2014.
- [26] B.B.M. Silva, J.G.V. Miranda, G. Corso, M. Copelli, N. Vasconcelos, S. Ribeiro, and R.F.S. Andrade. Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. *The European Physical Journal B*, 85(10), 2012.
- [27] M.F. Triola. *Introdução à Estatística*, volume único. Editora LTC, 2008.
- [28] R. Quian Quiroga, T. Kreuz, and P. Grassberger. Event synchronization: A simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns. *Phys. Rev. E*, 66:041904, Oct 2002.
- [29] Leonor J. Romero Lauro, Mario Rosanova, Giulia Mattavelli, Silvia Convento, Alberto Pisoni, Alexander Opitz, Nadia Bolognini, and Giuseppe Vallar. TDCS increases cortical excitability: Direct evidence from TMS EEG. *Cortex*, 58(0):99 – 111, 2014.
- [30] Dongchuan Yu. Additional brain functional network in adults with attention - deficit/hyperactivity disorder: A phase synchrony analysis. *PLoS ONE*, 8(1):e54516, 01 2013.