



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**INSTITUTO DE FÍSICA**

**Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da conectividade  
funcional do cérebro**

AUTOR – Raphael Silva do Rosário

ORIENTADOR – Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE FÍSICA

**Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da conectividade  
funcional do cérebro**

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

AUTOR – Raphael Silva do Rosário

ORIENTADOR – Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

Salvador, BA 2017

Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA

Rosário, Raphael Silva do  
Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da  
conectividade funcional do cérebro / Raphael Silva do Rosário.  
-- Salvador, 2017.  
78 f. : il

Orientador: José Garcia Vivas Miranda.  
Tese (Doutorado - Doutorado em Física) -- Universidade  
Federal da Bahia, Instituto de Física, 2017.

1. Redes Funcionais Cerebrais. 2. Grafos Variantes no  
Tempo. 3. Eletroencefalografia. I. Miranda, José Garcia Vivas.  
II. Título.

*À minha família e amigos.*

# Agradecimentos

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

Agradeço a meu orientador José Garcia pela paciência, disposição e inspiração nestes seis anos de trabalho. Agradeço a meus colegas de orientação pela colaboração na pesquisa e por terem tornado as reuniões de trabalho menos “reuniões de trabalho”.

Agradeço ao Prof. Pedro Montoya pela recepção e orientação durante meu estágio de pesquisa na UIB.

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.

*“Há uma teoria que indica que sempre que qualquer um descobrir exatamente o que, para que e porque o universo está aqui, o mesmo desaparecerá e será substituído imediatamente por algo ainda mais bizarro e inexplicável... Há uma outra teoria que indica que isto já aconteceu.”*

*Douglas Adams*

# Resumo

Historicamente, grande parte dos estudos sobre o cérebro tem o seu foco em realizar inferências sobre os padrões gerais da atividade cerebral que são compartilhados entre diferentes grupos de indivíduos. Apesar da ocorrência de tais inferências populacionais, os pesquisadores reconhecem que, mesmo entre indivíduos neurologicamente saudáveis, a estrutura cerebral e funcional apresenta alta variabilidade individual. E consequentemente estudos que contrastam duas populações, como pacientes e controles saudáveis, acabam negligenciando a grande heterogeneidade existente dentro de cada grupo.

Já existem algumas pesquisas que apresentaram importantes características dos padrões individuais do cérebro, no entanto, nenhuma delas levou em consideração as propriedades dinâmicas intrínsecas do cérebro na formação desses padrões.

Este trabalho tem como objetivo geral analisar os padrões de conectividade funcional do cérebro numa perspectiva que leve em consideração a dinâmica cerebral via sinais eletroencefalográficos (EEG) e verificar se esses padrões representam uma assinatura particular funcional de cada indivíduo.

Foram construídas Redes Funcionais Cerebrais (RFC) dinâmicas, a partir dos sinais EEG de dois bancos de dados distintos: O primeiro com 60 canais e 19 indivíduos submetidos a 8 estímulos sensitivos e 6 estímulos motores, fornecidos pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares, em Palma de Maiorca, na Espanha; O segundo com 31 canais de 15 pacientes com Disfunção Temporomandibular (DTM) submetidos a diferentes níveis de estimulação transcraniana de corrente contínua, fornecidos pelo Núcleo de Estudos em Saúde e Funcionalidade do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.

A caracterização das RFCs dinâmicas analisadas forneceu fortes evidências de que a variabilidade individual é um reflexo de um padrão funcional de conectividade emergente de cada indivíduo. Considerando tais evidências conseguimos mostrar que este perfil de conectividade é único e persistente ao longo do tempo.

Esses achados sugerem que a análise de dados de EEG deve ser realizada em pares, reduzindo assim a influência da variabilidade individual na caracterização de padrões compartilhada entre diferentes grupos de indivíduos.

# Abstract

Historically, much of the study of the brain has its focus on inferences about the general patterns of brain activity that are shared between different groups of individuals. Despite the occurrence of such population inferences, the researchers recognize that even among neurologically healthy individuals, the brain structure and function show high individual variability. Consequently studies that contrast two populations, such as patients and healthy controls, end up neglecting to great heterogeneity within each group.

There are already some research that presents important characteristics of the individual brain patterns, however, none of them had considered the intrinsic dynamic properties of the brain in the formation of these patterns.

This work aims to analyze the functional connectivity patterns of the brain in a perspective that takes into account the brain dynamics through electroencephalographic signals (EEG) and to verify if these patterns represent a particular functional signature of each individual.

Dynamic Brain Functional Networks (BFN) were constructed from the EEG signals of two separate databases. The first one with 60 channels and 19 subjects from 8 sensory stimuli and 6 motor stimuli, provided by the Institute of Research in Health Sciences of the University of the Balearic Islands, in Palma de Mallorca, Spain. The second, with 31 channels of 15 patients with Temporomandibular Dysfunction (TMD) submitted to different levels of transcranial direct current stimulation, provided by the Nucleus of Studies in Health and Functionality of UFBA's Institute of Health Sciences.

The dynamic RFCs characterization analyzed provided strong evidence that individual variability is a reflection of the emerging functional connectivity pattern from each individual. Considering such evidence we have been able to show that this connectivity profile is unique and persistent over time.

These findings suggest that EEG data analysis must be performed in paired way, thereby reducing the influence of individual variability on pattern characterization shared between different groups of individuals.



# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>Fundamentação Teórica</b>	<b>19</b>
2.1	Teoria dos Grafos . . . . .	20
2.1.1	Matriz de Adjacência . . . . .	22
2.1.2	Índices básicos e principais características . . . . .	24
2.2	Grafos variantes no tempo (TVG) . . . . .	26
2.3	Eletroencefalogramas (EEG) . . . . .	27
2.3.1	Aquisição do sinal EEG . . . . .	28
2.3.1.1	Modelos neuroanatômicos . . . . .	29
2.3.2	Características do sinal EEG . . . . .	30
2.3.3	Artefatos . . . . .	32
2.4	Sincronização por <i>Motifs</i> . . . . .	34
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>37</b>
3.1	Banco de dados . . . . .	37
3.2	Construção das Redes . . . . .	38
3.2.1	Determinação dos parâmetros do TVG . . . . .	39
3.3	Rede Estática Agregada (REA) . . . . .	43
3.4	Distribuição de Hubs e REAs Hubs . . . . .	44
3.5	Redes Relacionadas a Eventos (RRE) . . . . .	45
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>48</b>
4.1	REAs Hub . . . . .	48
4.1.1	Comparação entre estímulos . . . . .	48
4.1.2	Comparação entre indivíduos . . . . .	49
4.2	Redes Relacionada a Eventos . . . . .	50
4.2.1	Comparação entre estímulos . . . . .	51
4.2.2	Comparação entre indivíduos . . . . .	53
4.3	Análise longitudinal . . . . .	56

4.3.1	REAs Hubs . . . . .	56
4.3.2	Distribuição de Hubs . . . . .	60
4.3.3	Identificação de Indivíduos . . . . .	62
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>65</b>
<b>A</b>	<b>REAs Hubs do primeiro banco de dados</b>	<b>72</b>
<b>B</b>	<b>Distribuições de Hubs do segundo banco de dados</b>	<b>75</b>

# Lista de Figuras

2.1	Problema das Pontes de Königsberg. . . . .	20
2.2	(a) Grafo direcionado e (b) Grafo não-direcionado[19]. . . . .	21
2.3	(a) Grafo ponderado e (b) Grafo não-ponderado[19]. . . . .	21
2.4	Multigrafo[19]. . . . .	21
2.5	Grafo regular. . . . .	22
2.6	Grafos completos. . . . .	22
2.7	Matriz de Adjacência. . . . .	23
2.8	Matriz de Adjacência direcionada. . . . .	23
2.9	Matriz de Adjacência ponderada direcionada. . . . .	24
2.10	Exemplo de rede com dois clusters[18]. . . . .	26
2.11	Evolução temporal do sistema com seus grafos para cada instante de tempo $t$ [19]. . . . .	27
2.12	Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos 10-20. . . . .	28
2.13	Localização dos lobos cerebrais. . . . .	29
2.14	Homúnculo de Penfield. O homúnculo (homem pequeno) é uma representação distorcida do corpo representando a relação de proporcionalidade entre o tamanho da área cortical com a sua importância e necessidade de precisão de movimentos e sensações. . . . .	30
2.15	Ritmos do sinal EEG. . . . .	32
2.16	Diferentes tipos de artefatos. . . . .	33
2.17	(a) Todos os <i>motifs</i> de grau $n = 3$ ( $3!$ ). (b) Sinal EEG (acima) e a identificação de alguns possíveis tipos de <i>motifs</i> de grau $n = 3$ para um determinado segmento do sinal (abaixo). Os círculos em preto representam os pontos da série temporal, os círculos em cinza representam os <i>motifs</i> de <i>lag</i> $\lambda = 1$ e os losangos em preto representam os <i>motifs</i> de <i>lag</i> $\lambda = 2$ . . . . .	34
2.18	Transcrição da série temporal na série de <i>motifs</i> de grau $n = 3$ . . . . .	35

2.19	Esquema representativo do método de sincronização por <i>motifs</i> . a) Par de sinais de EEG originais. b) Transformação dos sinais EEG em uma série de motifs (exemplo puramente ilustrativo). c) A função $J_i^r$ para as séries mostradas em b). d) Cálculo de $Q_{XY}$ , note que $c_{YX}$ pode ser obtido de maneira similar mudando apenas a direção da associação de $Y_m$ para $X_m$ .	36
3.1	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 as demais redes do TVG[39].	39
3.2	Número médio de arestas por tamanho de janela do 1º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.	40
3.3	Número médio de arestas por tamanho de janela do 2º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.	41
3.4	Valores de <i>threshold</i> encontrados por tamanho de janela.	41
3.5	Tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por tamanho de janela do 1º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.	42
3.6	Tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por tamanho de janela do 2º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.	42
3.7	Processo de criação da Rede Estática Agregada.	43
3.8	Distribuições de Hubs de dois indivíduos submetidos ao mesmo estímulo. De cima para baixo temos os Hubs sem direção específica, os Hubs de concentração e os Hubs de difusão, respectivamente [39].	44
3.9	Rede Estática Agregada (esquerda) e a sua respectiva REA Hub (direita).	45
3.10	Potenciais Relacionados a Eventos. Os números referem-se aos picos de latência aproximada após o início do estímulo, enquanto N e P referem-se ao estado negativo ou positivo do pico[49].	46
3.11	Processo de criação das RREs. Cria-se um TVG para cada evento; somam-se cada rede, que correspondem a mesmo tempo, de todos os TVGs criados. O TVG de redes ponderadas criado é então filtrado de maneira que só apresente arestas hubs.	47
4.1	REAs Hubs do indivíduo A1 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.	49

4.2	REAs Hubs do indivíduo A5 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	49
4.3	REAs Hubs do primeiro estímulo para os indivíduos A1, A5, A8, A9, (linha superior) e A10, A13, A15,A18, (linha inferior) respectivamente. . . . .	50
4.4	Grau de cada eletrodo por tempo. . . . .	51
4.5	Diagrama da análise da diferença entre estímulos. . . . .	51
4.6	Resultado da diferença para todos os indivíduos do primeiro banco de dados que foram submetidos ao estímulo S1 (lado direito) e S2 (lado esquerdo). . . . .	52
4.7	Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A1 para cada estímulo. Lábios (S1 e S2), Mãos (S3 e S4), Joelhos (S5 e S6) e Pés (S7 e S8). . . . .	53
4.8	Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A13 para cada estímulo. Lábios (S1 e S2), Mãos (S3 e S4), Joelhos (S5 e S6) e Pés (S7 e S8). . . . .	54
4.9	Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A1 para o estímulo S1 e S2, respectivamente. Ao lado direito de cada padrão temos o perfil médio para diferentes intervalos de tempo (10, 100, 200 e 300ms). . . . .	55
4.10	Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A3 para o estímulo S1 e S2, respectivamente. Ao lado direito de cada padrão temos o perfil médio para diferentes intervalos de tempo (10, 100, 200 e 300ms). . . . .	55
4.11	REA Hub do indivíduo 2 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	56
4.12	REA Hub do indivíduo 3 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	56
4.13	REA Hub do indivíduo 6 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	57
4.14	REA Hub do indivíduo 8 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	57
4.15	REA Hub do indivíduo 9 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	57
4.16	REA Hub do indivíduo 11 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	58
4.17	REA Hub do indivíduo 13 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	58

4.18	REA Hub do indivíduo 15 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	58
4.19	REA Hub do indivíduo 16 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	59
4.20	REA Hub do indivíduo 18 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente. . . . .	59
4.21	Distâncias entre as REAs Hubs. Em preto a comparação entre todos os pares possíveis de indivíduos, em todas as sessões (Entre-indivíduos, n=405) e em vermelho a comparação entre as sessões para cada indivíduo (Intra-indivíduos, n=30). . . . .	60
4.22	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 2. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	61
4.23	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 3. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	61
4.24	EQM entre as distribuições de Hubs . Em preto a comparação entre todos os pares de indivíduos, em todas as sessões (n=405) e em vermelho a comparação entre as sessões para cada indivíduo (n=30). . . . .	62
4.25	Procedimento de identificação. Dada uma matriz de conectividade “alvo”, calcula-se as correlações entre essa matriz e todas as matrizes do banco de dados. A identidade prevista ID* é aquela com o maior coeficiente de correlação[6]. . . . .	63
A.1	REAs Hubs do indivíduo A8 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	72
A.2	REAs Hubs do indivíduo A9 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	72
A.3	REAs Hubs do indivíduo A10 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	73
A.4	REAs Hubs do indivíduo A13 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	73
A.5	REAs Hubs do indivíduo A15 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	73
A.6	REAs Hubs do indivíduo A18 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente. . . . .	74
B.1	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 6. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	75

B.2	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 8. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	76
B.3	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 9. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	76
B.4	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 11. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	77
B.5	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 13. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	77
B.6	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 15. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	78
B.7	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 16. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	78
B.8	Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 18. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul. . . . .	79

# Lista de Tabelas

2.1	Principais características das bandas de frequência presentes no cérebro humano. . . . .	30
4.1	Resultado do protocolo de identificação . . . . .	64



# Lista de Siglas

BOLD	Nível de Dependência de Oxigenação do Sangue ( <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i> )
DTM	Disfunção Temporomandibular ( <i>Temporomandibular disorder</i> )
EEG	Eletroencefalograma ( <i>Electroencephalogram</i> )
ECoG	Eletrocorticograma ( <i>Electrocorticogram</i> )
EKG	Eletrocardiograma ( <i>Electrocardiogram</i> )
EMG	Eletromiograma ( <i>Electromyogram</i> )
ETCC	Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua ( <i>Transcranial Direct-Current Stimulation</i> )
ERP	Potencial Relacionado a Evento ( <i>Event-Related Potential</i> )
fMRI	Ressonância Magnética Funcional ( <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> )
HOS	Separação Estatística de Alta Ordem ( <i>High Order Statistical Separation</i> )
ICA	Análise dos Componentes Independentes ( <i>Independent Component Analysis</i> )
PCA	Análise dos Componentes Principais ( <i>Principal Component Analysis</i> )
RFC	Rede Funcional Cerebral ( <i>Brain Functional Network</i> )
REA	Rede Estática Agregada ( <i>Added Static Network</i> )
RRE	Redes Relacionadas a Evento
SEP	Potenciais Evocados Somatossensoriais ( <i>Somatosensory Evoked Potentials</i> )
SIPE	Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos ( <i>International System of Electrode Placement</i> )
TVG	Grafos Variantes no Tempo ( <i>Time-Varying Graphs</i> )

# Capítulo 1

## Introdução

O cérebro humano é um sistema extremamente robusto e complexo, com mais de uma centena de regiões específicas que exercem e/ou compartilham diversas funções específicas. Por menor que seja qualquer uma destas regiões, ela contém cerca de  $10^{10}$  neurônios formando uma rede extremamente interligada [38]. 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, nos últimos 20 anos, vários pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento vêm buscando decifrar pelo menos uma das características deste grande sistema complexo: a sua conectividade.

Embora a conectividade funcional do cérebro não possa ser medida diretamente, estudos recentes mostram que ela pode ser estimada aplicando-se alguns métodos de análise de Redes Complexas e Teoria dos Grafos em conjunto com métodos de captação da atividade cerebral, como a eletroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética funcional (fMRI) [2, 3, 4].

Historicamente, grande parte dos estudos sobre o cérebro, relacionados à sua conectividade ou não, tem o seu foco em realizar inferências sobre os padrões gerais da atividade cerebral que são compartilhados entre diferentes grupos de indivíduos. Apesar da ocorrência de tais inferências populacionais, os pesquisadores reconhecem que, mesmo entre indivíduos neurologicamente saudáveis, a estrutura cerebral e funcional apresentam alta variabilidade individual [5, 6]. E consequentemente estudos que contrastam duas populações, como pacientes e controles saudáveis, acabam negligenciando a grande heterogeneidade existente dentro de cada grupo.

Já existem algumas pesquisas que revelam propriedades individuais bem marcantes do cérebro, por exemplo no trabalho desenvolvido por Finelli L.A. et al, em 2001, mostrou-se que o padrão da distribuição de potência espectral do sinal EEG, de indivíduos na fase *nonREM* do sono, era característico de cada um dos oito indivíduos analisados [7]. O trabalho desenvolvido por Hema C.R. et al, em 2008, conseguiu atingir até 97,7% de taxa

de sucesso na identificação de indivíduos, usando redes neurais artificiais e a distribuição de potência espectral do sinal EEG de seis sujeitos submetidos a três tarefas distintas (repouso, leitura e multiplicação)[8]. Em 1995, o pesquisador Farwell L.A. desenvolveu uma tecnologia baseada nos potenciais cerebrais relacionados a eventos (Event-Related Potentials - ERP) capaz de, através de um perfil individual do cérebro, detectar mentiras com uma taxa de sucesso de 100% [9, 10]. Existem também algumas pesquisas com ressonância magnética funcional (fMRI) que apresentaram importantes características dos padrões de conectividade individual do cérebro [6, 11], no entanto, nenhuma delas levou em consideração as propriedades dinâmicas intrínsecas do cérebro na formação destes padrões. Por exemplo, no trabalho de Finn E.S. *et al.*, em 2015, os pesquisadores obtiveram uma taxa de sucesso de até 94.4% na identificação dos indivíduos. A identificação foi realizada através das RFCs estáticas criadas a partir de sinais BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*), coletados enquanto os sujeitos eram submetidos a diferentes estímulos [6].

Este trabalho tem como objetivo geral analisar os padrões de conectividade funcional do cérebro numa perspectiva que leve em consideração a dinâmica cerebral via sinais eletroencefalográficos (EEG), uma metodologia muito mais barata e acessível que a fMRI, e verificar se esses padrões representam uma assinatura particular funcional de cada indivíduo persistente ao longo do tempo.

Foram construídas Redes Funcionais Cerebrais (RFC) a partir dos sinais EEG de dois bancos de dados distintos: O primeiro com 60 canais e 19 indivíduos submetidos a 8 estímulos sensitivos e 6 estímulos motores, fornecidos pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares, em Palma de Maiorca, na Espanha; O segundo com 31 canais de 15 pacientes com Disfunção Temporomandibular (DTM) submetidos a diferentes níveis de estimulação transcraniana de corrente contínua, fornecidos pelo Núcleo de Estudos em Saúde e Funcionalidade do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.

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, apresentamos a metodologia utilizada na análise dos padrões de conectividade funcional do cérebro. Nos capítulos 4 e 5 são apresentados os resultados e as conclusões obtidas, respectivamente.

# Capítulo 2

## Fundamentação Teórica

Todo sistema que consiste em muitas unidades únicas que interagem entre si de alguma forma, pode ser naturalmente representado como uma rede, onde cada unidade elementar é representada pelos nós da rede e as interações entre diferentes unidades são simbolizadas pelas arestas. Na última década, graças à disponibilidade de grandes conjuntos de dados coletados através das tecnologias digitais modernas, houve um grande interesse pelo estudo das propriedades estruturais das representações gráficas de sistemas reais, estimulado principalmente pela observação de propriedades não-triviais comuns a redes construídas a partir de diferentes sistemas sociais, biológicos e tecnológicos [12].

No entanto, as relações entre as unidades de um sistema de rede real raramente são persistentes ao longo do tempo, e conseqüentemente sempre que lidamos com um sistema dinâmico como o cérebro, o conceito de conexão funcional precisa ser devidamente redefinido. A extensão do conceito de Rede Funcional Cerebral ao caso em que consideramos a evolução temporal das conexões funcionais do cérebro levou a recente definição de Redes Cerebrais Dinâmicas, na qual o tempo é incluído e considerado como outra dimensão do sistema. Esta abordagem surge através do recente avanço nas pesquisas sobre a Teoria dos Grafos aplicados às redes complexas cerebrais[3, 13, 14, 15].

Os estudos sobre redes têm uma longa história na matemática e nas demais ciências. Em 1736, o famoso matemático Leonard Euler se interessou no que hoje é conhecido como o Problema das Pontes de Königsberg. A cidade de Königsberg foi construída nas margens do rio de Pregel da antiga Prússia, e divide em quatro áreas de terra, unidas por sete pontes. A Figura 2.1 mostra a representação de Euler para a resolução do problema [16].

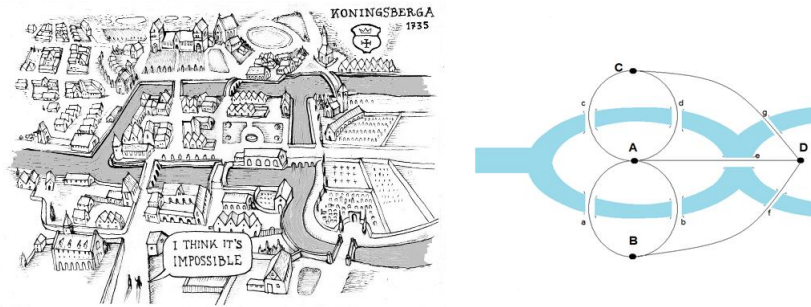


Figura 2.1: Problema das Pontes de Königsberg.

Euler mostrou que é impossível atravessar as sete pontes, passando apenas uma vez por cada uma delas, e voltar ao ponto de partida. Para provar esta idéia Euler representou o problema como um grafo. Esta publicação é tida como a origem da teoria dos grafos[17, 18].

Na década de 1950, os matemáticos Paul Erdős e Alfréd Rényi propuseram que grafos poderiam seguir um padrão aleatório de formação. O modelo de Erdős-Rényi, conhecido como teoria dos grafos aleatórios, unifica a teoria dos grafos com a teoria das probabilidades. A partir dele é possível estudar as propriedades dos grafos em função do crescimento das conexões aleatórias entre os vértices, servindo assim de referência no estudo de muitos fenômenos naturais e sociais, tais como a disseminação de doenças, reações químicas, propagação de vírus na Internet, etc [19].

## 2.1 Teoria dos Grafos

A definição formal de um grafo  $G = (V, A)$  é dada pelo 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 relacionam os vértices  $v_i$  e  $v_j$ . Os grafos podem ser direcionados, também conhecidos como digrafos, ou não-direcionados. Se dois nós estiverem conectados por uma aresta, eles são ditos adjacentes. Quando se referem a sistemas reais, os grafos são uma representação dos elementos deste sistema e suas interações[20, 21], de acordo com a natureza destes elementos e com as características da relação de adjacência que as conecta, é possível construir diferentes tipos de grafos, como por exemplo grafos de comunicação - onde os nós são terminais de sistemas de comunicação, como telefones celulares ou caixas de e-mail, e as arestas indicam a troca de uma mensagem de um terminal para outro.

Exemplo de diagramas representando grafos:



Figura 2.2: (a) Grafo direcionado e (b) Grafo não-direcionado[19].

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

- Ponderados: grafos onde cada aresta possui uma propriedade numérica que chamamos de peso.

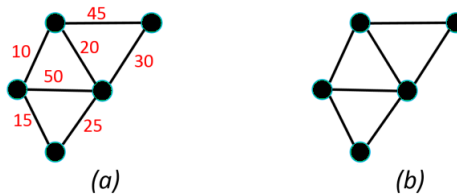


Figura 2.3: (a) Grafo ponderado e (b) Grafo não-ponderado[19].

- 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 um par de vértices são conectados por mais de uma aresta.

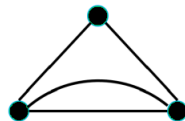


Figura 2.4: Multigrafo[19].

- Simples: quando não é um multigrafo, não é ponderado e não tem laços<sup>1</sup>.
- Isomorfos: dois grafos  $G = (V, A)$  e  $G' = (V', A')$  são isomorfos se pudermos obter um a partir da renumeração dos vértices do outro.

<sup>1</sup>Laço: Quando uma aresta conecta um vértice a si mesma.

- Regular: quando todos vértices do grafo possuem o mesmo número de arestas.

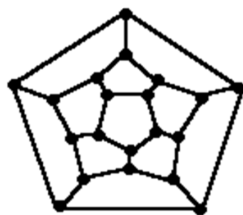


Figura 2.5: Grafo regular.

- Completo: quando um grafo possui todas as arestas possíveis. Estes grafos são designados por  $K_n$ , onde  $n$  é a ordem do grafo.

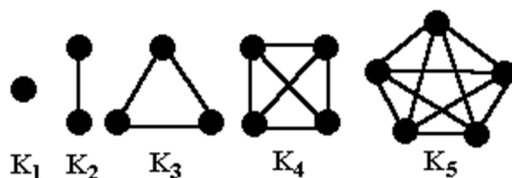


Figura 2.6: Grafos completos.

Uma rede pode ser representada matematicamente por um grafo, de forma que podemos usar as definições de grafos na caracterização das redes[18].

### 2.1.1 Matriz de Adjacência

Além da representação visual, grafos podem ser representados matematicamente por meio de listas e matrizes. As listas geralmente requerem pouca memória de armazenamento, no entanto apresentam baixa velocidade de processamento. As listas mais utilizadas são a lista de incidência e a lista de adjacência [19]. Já as matrizes, ao contrário das listas, requerem muita memória de armazenamento mas apresentam alta velocidade de processamento. As matrizes mais utilizadas são a matriz de incidência, a matriz diagonal e matriz de adjacência [19]. Neste trabalho adotamos como representação matemática matriz de adjacência.

A matriz de adjacência é uma matriz que apresenta as relações de adjacência entre os vértices da rede. É dada por 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 contrário. Para uma rede não-direcionada a matriz de adjacência é simétrica. A Figura 2.7 mostra uma rede e a sua matriz de adjacência correspondente.

$$A_{n \times n} = \{a_{ij}\} \text{ onde } a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se existe conexão entre } i \text{ e } j \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (2.1.1)$$

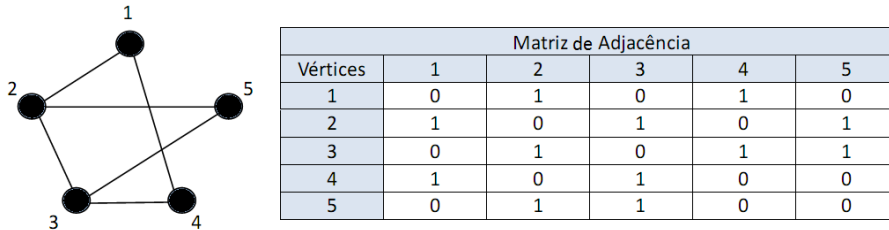


Figura 2.7: Matriz de Adjacência.

Em redes direcionadas (digrafos) a matriz de adjacência terá elementos  $a_{i \Rightarrow j} = 1$ , quando existe conexão entre os vértices e é direcionada de  $i$  para  $j$ , e  $a_{i \Rightarrow j} = 0$  caso não exista conexão. Para uma rede direcionada a matriz não é simétrica[18]. A Figura 2.8 mostra um exemplo rede direcionada com a sua matriz de adjacência correspondente.

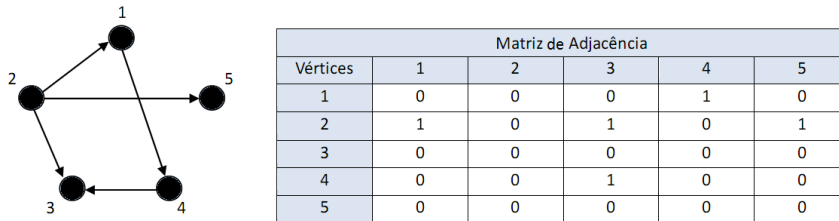


Figura 2.8: Matriz de Adjacência direcionada.

No caso de redes ponderadas direcionadas, a matriz adjacência terá elementos  $a_{i \Rightarrow j} = w_{ij}$ , quando a conexão entre os vértices tem peso  $w_{ij}$  e é direcionada de  $i$  para  $j$ , e  $a_{i \Rightarrow j} = 0$  caso não exista conexão[18]. Os elementos da matriz adjacência pode ser representados pela equação (2). Um exemplo desse tipo de rede pode ser visualizado na Figura 2.9.

$$A_{n \times n} = \{a_{i \Rightarrow j}\} \text{ onde } a_{i \Rightarrow j} = \begin{cases} w_{ij}, & \text{se existe conexão entre } i \text{ e } j \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (2.1.2)$$



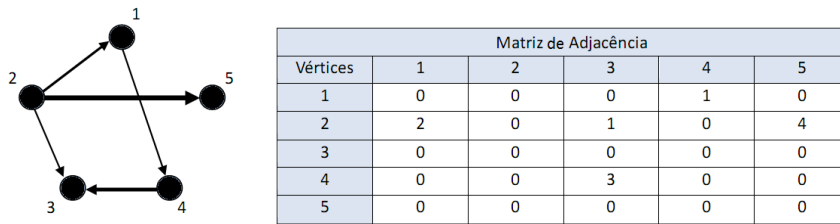


Figura 2.9: Matriz de Adjacência ponderada direcionada.

### 2.1.2 Índices básicos e principais características

A topologia das redes pode ser avaliada por diversas medidas e índices. Veremos a seguir as medidas mais utilizadas.

#### Tamanho e Ordem

A **ordem**  $N$  de um grafo  $G$  é dada pelo seu número total de vértices e o seu **tamanho** é dado pelo seu número total de arestas[21].

#### Grau de um vértice

O **grau** do vértice  $i$   $k_i$  é número total de vértices adjacentes ao vértice  $i$  [17].

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (2.1.3)$$

Para o caso dos dígrafos o conceito de grau pode ser expandido para graus de entrada e graus de saída. O **grau de saída** é o número total de arestas que têm como origem o vértice, e o **grau de entrada** é o número total de arestas que têm como destino o vértice.

#### Grau ponderado de um vértice

Em um grafo ponderado, o grau ponderado  $k_i^w$  de um vértice  $i$  é dado pela soma dos pesos de cada aresta conectada a esse vértice, ou seja,

$$k_i^w = \sum_{j=1}^N w_{ij} \quad (2.1.4)$$

onde  $w_{ij}$  é o peso da aresta  $a_{ij}$ .

#### Grau Médio de uma rede e Distribuição de Graus

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

$$\langle k \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N k_i}{N} \quad (2.1.5)$$

A **distribuição de graus** de uma rede é dada pelo histograma dos graus  $k$  encontrados numa rede e suas respectivas probabilidades  $P_k$ [17]. Considerando um grafo  $G$  de ordem  $N$ , e seja  $N_k$  a quantidade de vértices de grau  $k$ .  $P_k$  é a probabilidade de um vértice  $i$ , escolhido aleatoriamente dentre os vértices de  $G$ , ter grau igual a  $k$  e é dada por:

$$P_k = \frac{N_k}{N} \quad (2.1.6)$$

De maneira análoga, em grafos ponderados, podemos também determinar a **distribuição de graus ponderados**  $k_i^w$  e a **distribuição de pesos das arestas**  $w_{ij}$  [19].

### Hub ou Polo

Um hub de um grafo  $G$  é um vértice cujo número de conexões é muito maior que o grau médio rede ( $k_i \gg \langle k \rangle$ ) [17]. Neste trabalho definimos um hub como sendo aquele vértice que tem o seu grau maior do que o grau médio da rede mais dois desvios padrões.

$$i^{hub} \Leftrightarrow k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma_k \quad (2.1.7)$$

### Coefficiente de Aglomeração de vértice e Coeficiente de Aglomeração Médio

O **coeficiente de aglomeração**  $C_i$  de um dado grafo  $G$  é a probabilidade de que os vértices adjacentes a  $i$  sejam adjacentes entre si. Podemos calcular  $C_i$  pela equação a seguir[4].

$$C_i = \frac{2n_i}{k_i(k_i - 1)}, \quad (2.1.8)$$

onde  $n_i$  é o número de arestas entre seus vértices adjacentes (vizinhos) e  $k_i$  o grau do vértice. A média aritmética sobre todos os vértices da rede  $\langle C \rangle$  caracteriza o nível de aglomeração geral da rede e é dada por:

$$\langle C \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N C_i}{N} \quad (2.1.9)$$

### Cluster ou Sub-rede

Um cluster de um grafo  $G$  é dado pelo subconjunto da rede formado por vértices vizinhos mais próximos, conectados de forma que sempre exista um caminho que conecte quaisquer dois vértices desse subconjunto[17]. A Figura 2.10 mostra exemplos de clusters.

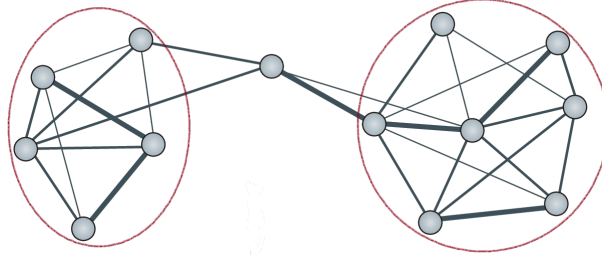


Figura 2.10: Exemplo de rede com dois clusters[18].

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

O **caminho mínimo médio** do vértice  $i$  de um grafo  $G$ , é dado por

$$\langle l_i \rangle = \frac{\sum_{j=1}^{N-1} l_{ij}}{N-1}, \quad (2.1.10)$$

ou seja,  $\langle l_i \rangle$  é a média aritmética de todos os **caminhos mínimos** do vértice  $i$ [21]. O caminho mínimo médio da rede  $\langle l \rangle$  é a média aritmética de todos  $\langle l_i \rangle$  de cada vértice[23].

$$\langle l \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N l_i}{N} \quad (2.1.11)$$

### Diâmetro de um grafo

Define-se o **caminho mínimo**  $l_{ij}$  como sendo o menor número de arestas que ligam os vértices  $i$  e  $j$ . O valor máximo  $l_{ij}$  é chamado de diâmetro do grafo [19].

## 2.2 Grafos variantes no tempo (TVG)

Quando redes se referem a sistemas reais, dificilmente encontramos relações entre os elementos deste sistema que são persistentes ao longo do tempo. Em muitos casos a interpretação estática destas relações são apenas aproximações simplificadoras [12]. A noção de grafos variantes no tempo é um meio comum para representar tais redes dinâmicas, desta forma alguns trabalhos com essa idéia foram realizados, no entanto, empregando diferentes nomes a essa metodologia[24]. Os primeiros a empregar o termo *Time-varying Graphs* (TVG) nesse tipo de análise, foram Flocchini et al[25] e Tang et al[26].

A maneira mais simples de se descrever um grafo variante no tempo é como uma sequência ordenada de grafos estáticos  $G = \{G_t\}_{t=1,2,\dots,T}$ , onde cada  $G_t$  representa a configuração das arestas da rede num dado tempo  $t$ , onde  $T$  é o tempo total de observação do sistema considerado. A Figura 2.11 mostra um exemplo de um TVG.

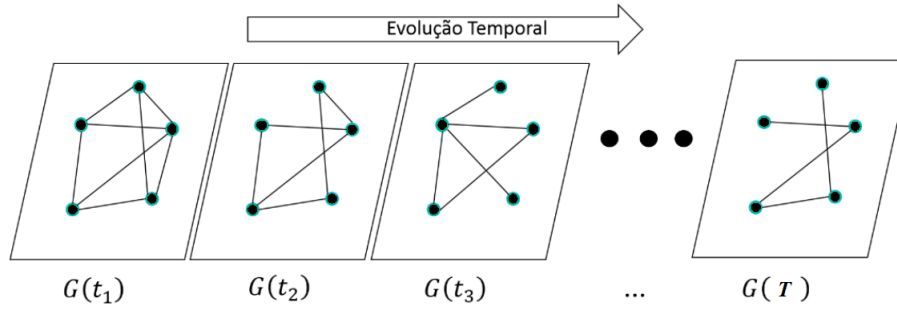


Figura 2.11: Evolução temporal do sistema com seus grafos para cada instante de tempo  $t$ [19].

De maneira formal, de acordo com Casteigts et al em [24], um TVG pode ser definido como a função quántupla  $G = (V, A, T, \rho, \zeta)$ , onde:

- $V$  representa o conjunto de vértices de  $G$ ;
- $A$  representa o conjunto de arestas de  $G$ ;
- $T$  é o tempo de vida do sistema;
- $\rho(A, t)$  é a função de presença que indica a existência de uma dada aresta em um dado instante de tempo;
- $\zeta(A, t)$  é a função latência que indica o tempo de existência de uma dada aresta.

Esta definição pode ainda ser estendida se considerarmos a variação do número de vértices. Desta forma, adicionaríamos as funções  $\psi(V, t)$  e  $\varphi(V, t)$ , responsáveis pela indicação de existência de um dado vértice ao longo do tempo e o seu período de latência, respectivamente.

## 2.3 Eletroencefalogramas (EEG)

A descoberta da existência dos sinais EEG em humanos foi realizada na década de 1920 pelo neurologista alemão Hans Berger. Acreditando numa possível transmissão de pensamentos através da telepatia, ele utilizou um equipamento de rádio para amplificar a atividade elétrica medida na superfície do escalpo humano, produzindo assim o registro gráfico do sinal EEG em um papel fotográfico. Este registro se tornou conhecido em 1924 e foi o primeiro registro da atividade neuronal humana de que se tem conhecimento na história da Neurociência[27, 28].

A história do EEG tem sido um processo contínuo e trouxe o desenvolvimento de muitos estudos clínicos, experimentais e computacionais para a descoberta, diagnóstico e tratamento de um vasto número de anormalidades neurológicas e fisiológicas do cérebro[28].

Hoje em dia, os EEGs também são registrados de forma mais invasiva, conhecida como eletrocorticogramas (ECoG), tais sinais apresentam uma melhor relação sinal-ruído, no entanto são pouco usados devido ao desenvolvimento da tecnologia de processamento e captação não invasiva da atividade cerebral, proporcionando assim uma aplicabilidade mais eficiente dos sinais EEG[29].

### 2.3.1 Aquisição do sinal EEG

Um EEG mede, principalmente, as flutuações de tensão resultante das correntes iônicas que fluem durante a excitação sináptica dos dendritos de neurônios piramidais no córtex cerebral. A contribuição elétrica de qualquer neurônio cortical isolado é extremamente pequena, e como que o sinal penetra em várias camadas do tecido não-neural (como a meninge, os ossos do crânio e a pele) até alcançar os eletrodos de captação, a atividade elétrica só se torna detectável devido a uma massa neural, normalmente formada de  $10^4$  a  $10^7$  neurônios que trabalham interconectados em um espécie de sincronia[30]. As flutuações de potenciais geradas são captadas por eletrodos metálicos localizados em posições específicas, definidas pelo “Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos”, SIPE. Desenvolvido em 1958 por Herbet Jasper, esse sistema é baseado nas subdivisões do cérebro, separando-o em proporções de 10% ou 20% das distâncias entre os pontos de referência, nasion e inion no plano medial e os pontos pré-auriculares no plano perpendicular ao crânio[18]. A Figura 2.12 mostra o posicionamento dos eletrodos de acordo com o sistema[31].

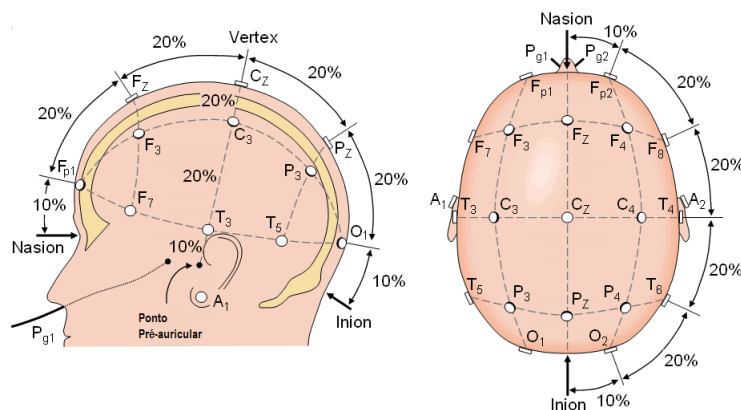


Figura 2.12: Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos 10-20.

O rótulo de cada eletrodo define a região cerebral em que ele se encontra: Fp (Frontal polar), F (Frontal), C (Central), T (Temporal), P (Parietal), O (Occipital). As letras se combinam a números pares quando são localizadas no lado direito do cérebro, e a números ímpares se localizadas no lado esquerdo. A letra 'z' indica a posição na linha zenital. 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[28, 32]. A Figura 2.13 mostra a localização dos lobos cerebrais [33].

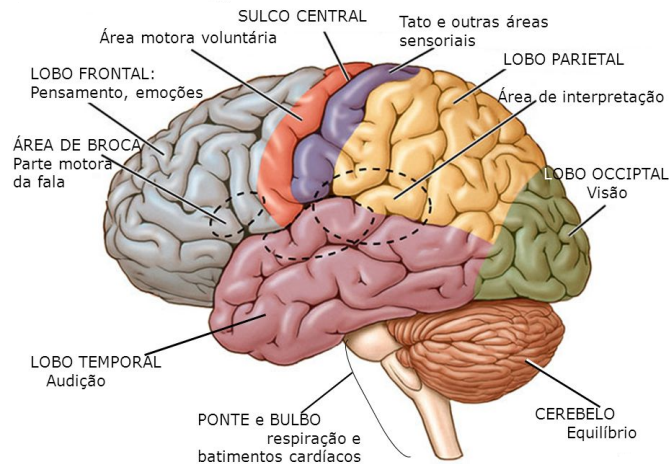


Figura 2.13: Localização dos lobos cerebrais.

### 2.3.1.1 Modelos neuroanatômicos

As regiões corticais podem ser subdivididas de acordo com a análise histológica dos tecidos cerebrais. Existem diversos modelos neuroanatômicos dividindo o córtex cerebral em numerosas áreas cito arquiteturas, havendo vários mapas de divisão. No entanto, o modelo mais aceito é o do alemão Korbinian Brodmann, que identificou mais de 50 áreas específicas. Dentre as áreas mais conhecidas estão o córtex motor primário (região entre o lóbulo frontal e o sulco central, Fig. 2.13) e o córtex sensitivo primário (região entre o lóbulo parietal e o sulco central, Fig. 2.13), responsáveis pelo controle de movimentos voluntários e tato, respectivamente[30, 34].

Outro modelo neuroanatômico importante é o do neurocirurgião canadense Wilder Penfield, nele o córtex motor e sensitivo são subdivididos em áreas que representam determinadas partes do corpo. A representação desse modelo é conhecida como Homúnculo de Penfield [30] e pode ser observada na Figura 2.14 [35].

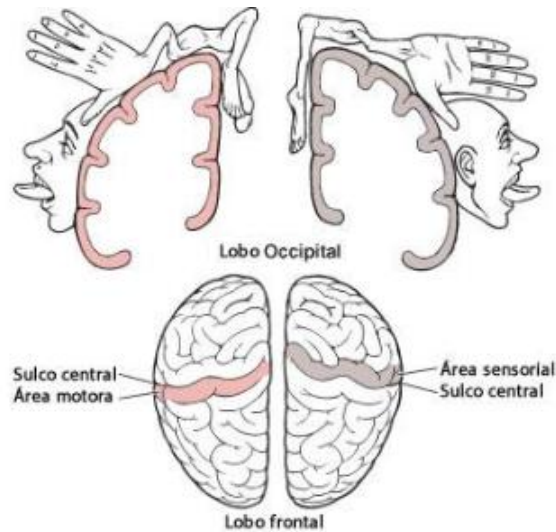


Figura 2.14: Homúnculo de Penfield. O homúnculo (homem pequeno) é uma representação distorcida do corpo representando a relação de proporcionalidade entre o tamanho da área cortical com a sua importância e necessidade de precisão de movimentos e sensações.

### 2.3.2 Características do sinal EEG

O sinal EEG captado sobre o couro cabeludo é geralmente encontrado a uma amplitude máxima de  $100\mu\text{V}$ , enquanto o sinal adquirido sobre a superfície do cérebro (ECoG) possui uma amplitude de aproximadamente  $10\text{mV}$ . Contudo, em ambos equipamentos esses valores podem depender do ganho específico do equipamento e da impedância dos eletrodos. Tanto a amplitude quanto a frequência do sinal EEG estão diretamente ligados ao grau de atividade neural no córtex, sendo observados na literatura em amplitudes que variam entre  $10$  e  $100\mu\text{V}$  e frequências conhecidas entre  $0,5$  e  $100\text{Hz}$ [18, 29]. Esta faixa de frequência está dividida em alguns grupos conhecidos como ritmos (Delta, Teta, Alfa e Beta), como mostra a Tabela 2.1 [28, 29].

Banda	Frequência (Hz)	Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Localização (lóbulos)
Delta( $\delta$ )	0,5 - 4	< 100	Variável
Teta( $\theta$ )	4 - 8	< 100	Variável
Alfa( $\alpha$ )	8 - 13	20 - 60	Occipital e Parietal
Beta( $\beta$ )	13 - 30	< 50	Frontal

Tabela 2.1: Principais características das bandas de frequência presentes no cérebro humano.

Muitos distúrbios cerebrais são diagnosticados por inspeção visual de sinais EEG. Em adultos saudáveis, as amplitudes e frequências de tais sinais variam significativamente de um estado para outro, como por exemplo da vigília para o sono. As características das

ondas também mudam com a idade[28]. A seguir são descritos os estados cerebrais a que se refere cada banda de frequência:

*Ritmo Delta:* Estas ondas são associadas com o estágio de sono profundo e podem estar presentes também em estado de vigília. São facilmente confundidos com sinais de artefato causados pelos músculos do pescoço e da mandíbula. No entanto, aplicando métodos simples de análise de sinais ao EEG, é fácil verificar quando a resposta é causada por movimentos excessivos[28].

*Ritmo Teta:* Normalmente encontradas em adultos normais, as ondas *teta* são observadas em estágio de sonolência e sono leve. Essas ondas têm sido associadas com o acesso ao inconsciente, inspiração criativa e meditação profunda. A presença de uma alta atividade da onda *teta* no adulto acordado são anormais e podem ser consequência de vários problemas patológicos. As mudanças no ritmo das ondas *teta* são examinadas para estudos maturacionais e emocionais[28].

*Ritmo Alfa:* As ondas alfa aparecem na metade posterior da cabeça e são encontradas geralmente sobre a região occipital do cérebro, comumente aparecem como um sinal em forma redonda ou senoidal. No entanto, em casos raros, pode manifestar-se como ondas agudas. A onda alfa é o ritmo mais proeminente em todo o domínio da atividade cerebral e esta associada a uma consciência relaxada sem nenhuma atenção ou concentração. A maioria dos sujeitos produzem algumas ondas alfa com os olhos fechados, razão pela qual acredita-se que são um padrão de espera ou varredura produzido pelas regiões visuais do cérebro[28]. É atenuado ou eliminado pela abertura dos olhos, audição de sons desconhecidos, ansiedade, concentração mental ou atenção[29].

*Ritmo Beta:* É o ritmo de vigília do cérebro associado ao pensamento ativo, atenção, foco no mundo exterior, ou resolução de problemas, e é encontrado em adultos normais. A atividade beta rítmica é encontrada principalmente nas regiões frontal e central. O ritmo beta central está relacionado com o ritmo  $\mu^2$  e pode ser bloqueado pela atividade motora ou estímulo tátil. A onda beta pode ser realçada por causa de um defeito ósseo e em torno de regiões tumorais[28].

A Figura 2.15 mostra as formas de onda dos ritmos dos sinais EEG [36].

---

<sup>2</sup>*Ritmo associado às atividades motoras.*



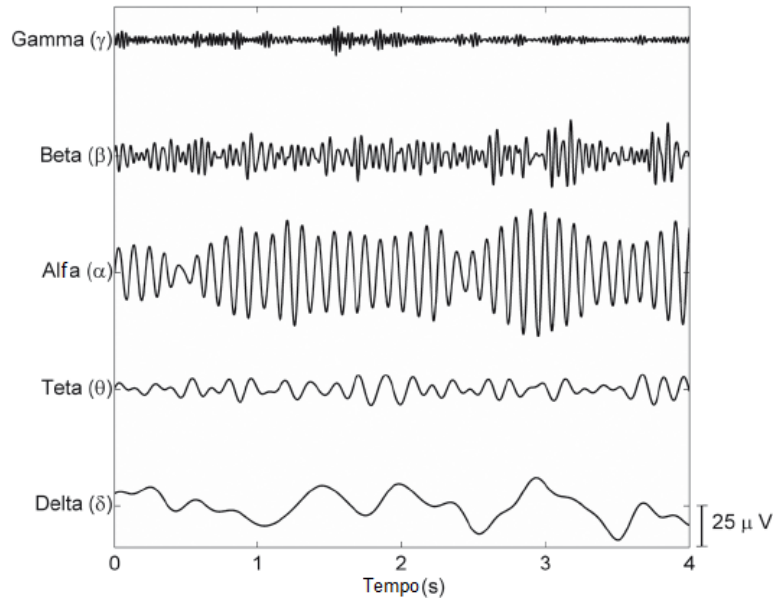


Figura 2.15: Ritmos do sinal EEG.

Frequências acima de 30Hz correspondem ao ritmo *gamma*. Esse ritmo apresenta baixas amplitudes e é raramente detectado. Quando encontrado nas regiões central e frontal, pode estar relacionado à doenças cerebrais[18, 28].

### 2.3.3 Artefatos

A baixa amplitude dos sinais EEG (na ordem de  $50 \mu\text{V}$ ), o tornam extremamente suscetíveis a interferência de outros sinais do encéfalo como também de sinais elétricos externos. Estes sinais são ruídos conhecidos como artefatos. Existem muitos tipos diferentes de artefatos que podem contaminar dados EEG, adicionando ruído ou confundindo comparações entre as condições. Os artefatos mais comuns e problemáticos são normalmente *eyeblinks* (piscar dos olhos) e movimentos oculares. Outros artefatos comuns incluem atividade muscular (EMG), mudanças bruscas de potencial causadas por movimentos, mudanças graduais na tensão causada por potenciais cutâneos, eletrocardiograma (EKG) e bloqueio (saturação) do amplificador ou conversor analógico-digital [37]. Cada tipo de artefato tem uma forma de onda distinta que podem ser observadas na figura a seguir [37].

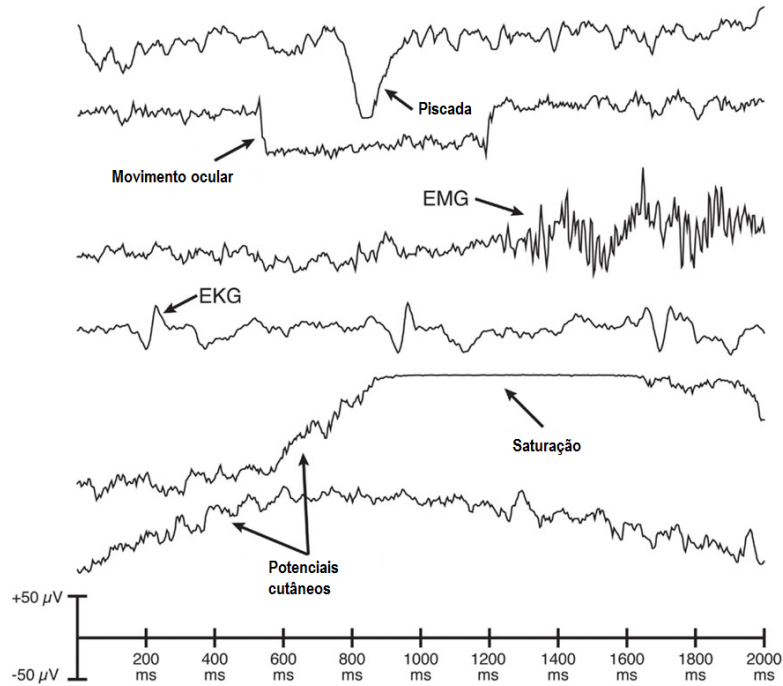


Figura 2.16: Diferentes tipos de artefatos.

## Remoção de ruídos

Os métodos de remoção de artefatos são geralmente classificados em duas classes: os métodos baseados em filtragem e os métodos baseados em separação estatística de alta ordem[29]. Os métodos baseados em filtragem, normalmente aplicam-se à remoção de artefatos musculares e da rede elétrica (50 ou 60Hz) e utilizam filtros passa-baixa, passa-alta, passa-banda ou rejeita-banda, para eliminar do sinal EEG a faixa de frequência em que se encontra o ruído.

Os métodos baseados em separação estatística de alta ordem (HOS - *High Order Statistical Separation*), normalmente usados na remoção de artefatos oculares e eletrocardiográficos, tratam o sinal como o resultado da composição de diferentes fontes. Este método possibilita a separação e eliminação das fontes com artefatos sem se conhecer a origem das mesmas e nem como a composição foi realizada. Existem dois métodos comumente utilizados, a saber: a análise dos componentes independentes (ICA - *Independent Component Analysis*) e a análise dos componentes principais (PCA - *Principal Component Analysis*)[18].

Neste trabalho a remoção do artefatos foi realizada através da filtragem passa-banda em conjunto com um protocolo de rejeição de artefato seguindo o critério de mínima e máxima voltagem permitida e diferença entre as distribuições locais e globais dos dados.

## 2.4 Sincronização por *Motifs*

A sincronização por *motifs* é um método de associação proposto por Rosário et al [18], em 2013, como um método mais eficiente na construção de redes cerebrais dinâmicas. Uma discussão mais aprofundada sobre a eficiência do método pode ser encontrada em [39].

O sinal EEG pode ser descrito como uma sequência de micro padrões como aclives, declives, picos e valas, em uma determinada ordem de ocorrência. A esses padrões se dá o nome de *motifs*<sup>3</sup>.

Os motifs variam de acordo com o número de pontos usados na sua construção (grau do *motif*), ou melhor na sua identificação e pelo número de intervalos (*lag*) entre esses pontos. Por exemplo, para o grau  $n = 3$  temos  $n! = 3! = 6$  tipos de *motifs*. A Figura 2.17a mostra alguns *motifs* de grau 3 para os lags,  $\lambda = 1$  e  $\lambda = 2$  [39].

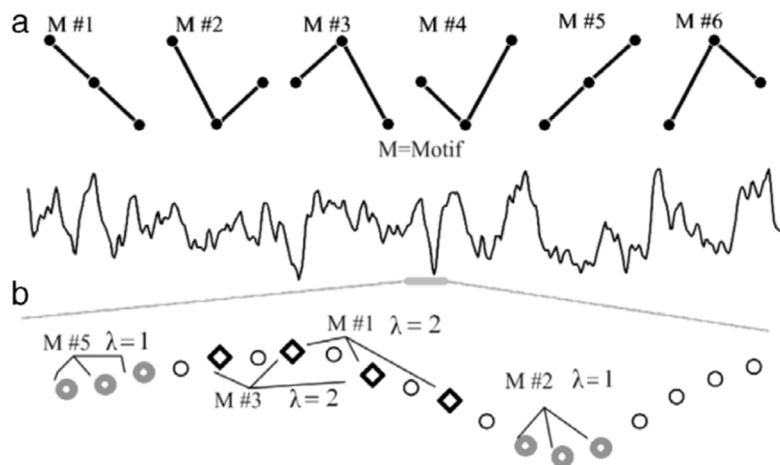


Figura 2.17: (a) Todos os *motifs* de grau  $n = 3$  ( $3!$ ). (b) Sinal EEG (acima) e a identificação de alguns possíveis tipos de *motifs* de grau  $n = 3$  para um determinado segmento do sinal (abaixo). Os círculos em preto representam os pontos da série temporal, os círculos em cinza representam os *motifs* de lag  $\lambda = 1$  e os losangos em preto representam os *motifs* de lag  $\lambda = 2$ .

De maneira geral, a sincronização por *motifs* consiste na contagem da ocorrência quase-simultânea destes *motifs*[39].

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*. Para um grau=3, cada elemento  $X_{M_i}$  pode ser definido como

<sup>3</sup>Na Teoria dos grafos, existe um diferente conceito chamado de "*motifs* de rede", que são padrões de interconexões que ocorrem em redes complexas em números que são significativamente maiores do que os encontrados em redes aleatórias [38].

$$X_{M_i} = \begin{cases} 1, & \text{if } X_i > X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} > X_{i+2\lambda}, X_i > X_{i+2\lambda} \\ 2, & \text{if } X_i > X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} < X_{i+2\lambda}, X_i > X_{i+2\lambda} \\ 3, & \text{if } X_i < X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} > X_{i+2\lambda}, X_i > X_{i+2\lambda} \\ 4, & \text{if } X_i > X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} < X_{i+2\lambda}, X_i < X_{i+2\lambda} \\ 5, & \text{if } X_i < X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} < X_{i+2\lambda}, X_i < X_{i+2\lambda} \\ 6, & \text{if } X_i < X_{i+\lambda}, X_{i+\lambda} > X_{i+2\lambda}, X_i < X_{i+2\lambda}. \end{cases}$$

A Figura 2.18 exemplifica o procedimento de conversão de séries temporais em séries de *motifs*[39].

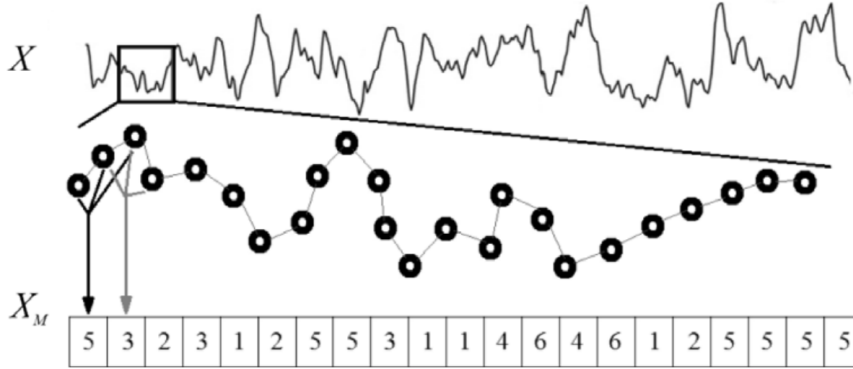


Figura 2.18: Transcrição da série temporal na série de *motifs* de grau  $n = 3$ .

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  $\tau$ , ou seja,

$$c(X_M; Y_M) = c_{XY} = \max \left\{ \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_0}, \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_1}, \dots, \sum_{i=1}^{L_M} J_i^{\tau_n} \right\} \quad (2.4.1)$$

onde

$$J_i^\tau = \begin{cases} 1, & \text{se } M\#x_i = M\#y_{i+\tau} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (2.4.2)$$

Sendo  $M\#x_i$  o *motif* do eletrodo  $x$  posição  $i$  e  $L_M$  o tamanho total da série de *motifs*. Os tempos de atraso  $\tau$  variam entre  $\tau_0 = 0$  e  $\tau_n$ , onde  $\tau_n$  é o valor máximo considerado. De modo análogo definimos  $c_{YX}$ .

Por fim, definimos o grau de sincronização  $Q_{XY}$  e da direção de sincronização  $q_{XY}$ , dados por

$$Q_{XY} = \frac{\max \{c_{XY}, c_{YX}\}}{L_M} \quad (2.4.3)$$

e

$$q_{XY} = \begin{cases} 0, & \text{se } c_{XY} = c_{YX} \\ \text{senal}(c_{XY} - c_{YX}) \times 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (2.4.4)$$

O grau de sincronização se apresenta 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 Figura 2.19 mostra um exemplo da aplicação do método.

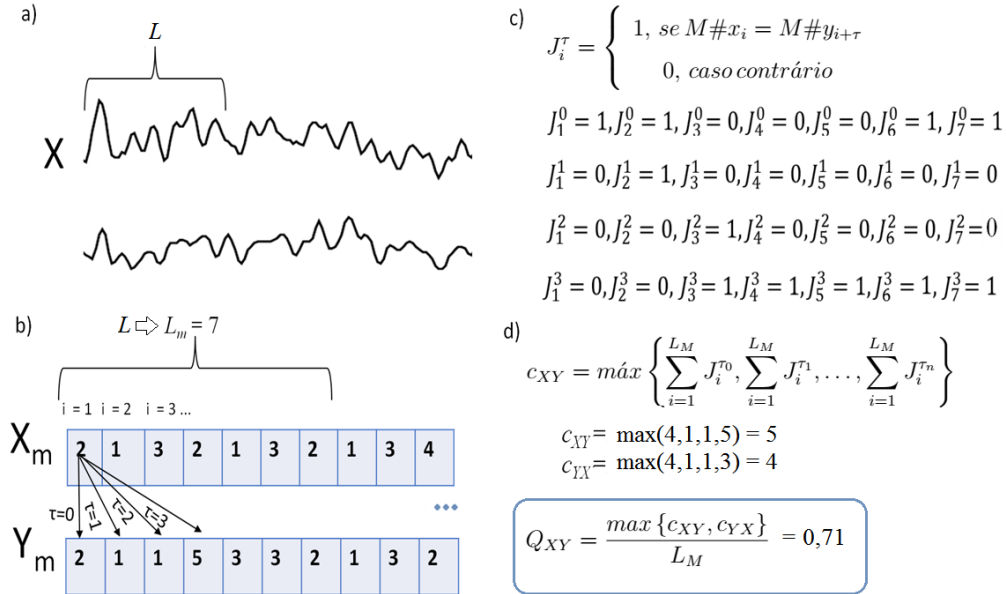


Figura 2.19: Esquema representativo do método de sincronização por *motifs*. a) Par de sinais de EEG originais. b) Transformação dos sinais EEG em uma série de motifs (exemplo puramente ilustrativo). c) A função  $J_i^\tau$  para as séries mostradas em b). d) Cálculo de  $Q_{XY}$ , note que  $c_{YX}$  pode ser obtido de maneira similar mudando apenas a direção da associação de  $Y_m$  para  $X_m$ .

# Capítulo 3

## Metodologia

Como dito anteriormente, o objetivo deste trabalho é analisar os padrões de conectividade funcional do cérebro levando em consideração a sua dinâmica intrínseca e verificar se tais padrões são robustos o suficiente para serem utilizados como uma medida de autenticação biométrica de indivíduos. Neste capítulo apresentamos as abordagens utilizadas para a caracterização dinâmica dos padrões de maneira otimizada, falaremos também do processo de construção das redes e dos bancos de dados utilizados.

### 3.1 Banco de dados

A metodologia desenvolvida foi aplicada a dois conjuntos de dados distintos: O primeiro fornecido pelo Instituto de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade das Ilhas Baleares em Palma de Maiorca, na Espanha, contém 60 canais e 19 indivíduos saudáveis digitalizados a uma taxa de amostragem de 1000Hz e filtrados na faixa de 0,1 a 45Hz; O segundo fornecido pelo Laboratório de Estimulação Funcional do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, contém 31 canais de 15 pacientes com Disfunção Temporomandibular, digitalizados a uma taxa de amostragem de 200Hz e filtrados na faixa de 0,1 a 45Hz.

A aquisição do primeiro banco de dados foi realizada através de um experimento no qual os indivíduos foram submetidos a estímulos sensitivos realizados bilateralmente em quatro regiões (lábios, mãos, joelhos e pés) e estímulos motores realizados bilateralmente pelos movimentos das mãos, pés e joelhos. Os estímulos sensitivos ocorreram por meio de impulsos tácteis não dolorosos controlados por computador, utilizando um estimulador pneumático. Cada bloco de estimulação consistiu de 120 estímulos de 100 ms de duração com uma pressão aproximada de 2 bares e um intervalo inter-estímulo variável de  $1000 \pm 50$  ms. Os estímulos motores consistiram em blocos de 15 repetições para cada tipo de movimento.

A aquisição do segundo banco de dados foi realizada através de um experimento no qual os indivíduos foram submetidos a três sessões de Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC). Cada sessão foi realizada com pelo menos uma semana de diferença entre si, e antes da estimulação cada indivíduo passava por um período de repouso (*resting state*), onde o sinal EEG era coletado durante 3 minutos enquanto o indivíduo permanecia acordado e de olhos fechados. Este foi o período do sinal EEG que foi utilizado neste trabalho[40].

## 3.2 Construção das Redes

Neste trabalho utilizamos como nós das RFCs os eletrodos dos sinais EEG ( $V = \{s_1, s_2, \dots, s_n\}$ ) 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 registro.

Aplicamos o método da Sincronização por *Motifs* nas séries temporais de cada par de eletrodos, e o índice de conectividade gerado para cada aresta é submetido a um teste de significância. O 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.

Este processo é realizado para uma janela de tempo móvel  $W$ . Ao se deslocar a janela ao longo do período dos sinais o processo se repete gerando novas redes, construindo assim as **redes variantes no tempo**. A Figura 3.1 ilustra as etapas do procedimento.

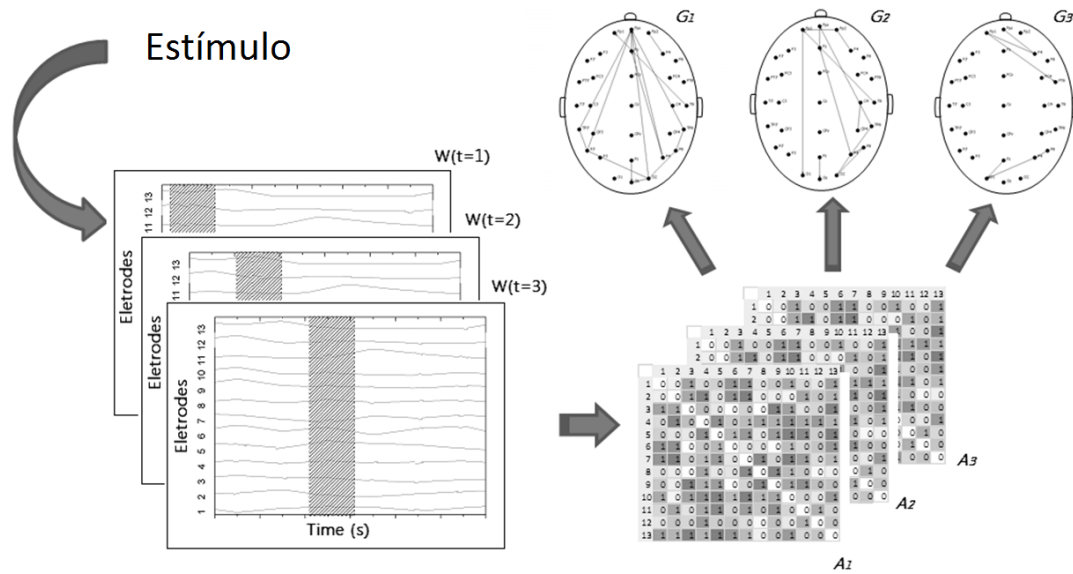


Figura 3.1: Aplicação do método TVG. Para a janela  $W$  aplica-se o método de associação escolhido e o teste de significância, obtemos então a matriz de adjacência e rede para o determinado instante de tempo. Ao se deslocar a janela ao longo das séries temporais o processo se repete gerando as demais redes do TVG[39].

### 3.2.1 Determinação dos parâmetros do TVG

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

1. Cada sinal dos  $n$  eletrodos é embaralhado aleatoriamente (todos os pontos de cada série temporal são trocados de posição);
2. Aplica-se o método associação em conjunto 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.

Para determinar o tamanho da janela  $W$ , variamos o seu valor e avaliamos duas quantidades do TVG: o número médio de arestas por tempo,  $Na$ , e a quantidade de *frames*



mínima do TVG para que Rede Estática Agregada, que falaremos a seguir, seja uma rede completa,  $Tc$ . Esta análise foi feita para os dois bancos de dados, tanto para os dados originais como para os mesmos embaralhados. O número médio de arestas por tempo é dados por

$$Na = \frac{\sum_{i=1}^{Nr} Na_i}{Nr} \quad (3.2.1)$$

, onde  $Na_i$  é o número de arestas médio da  $i$ -ésima rede do TVG, e  $Nr$  é o número total de redes do TVG.

A Figura 3.2 mostra o número médio de arestas por tamanho de janela para o 1º banco de dados.

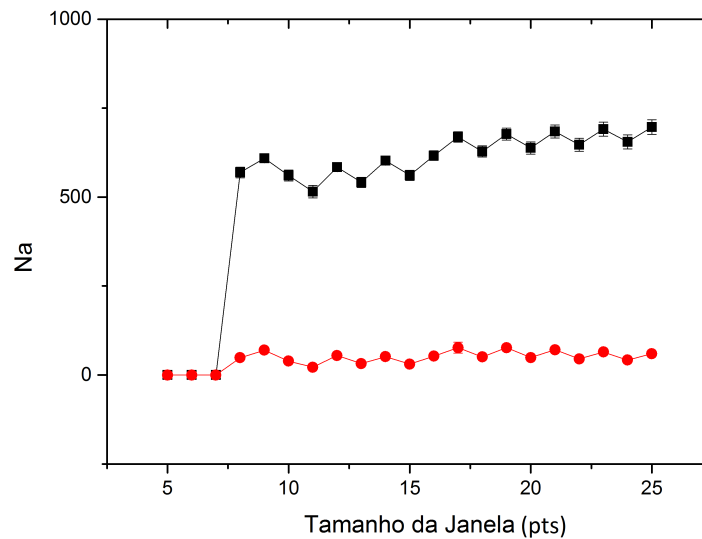


Figura 3.2: Número médio de arestas por tamanho de janela do 1º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.

A Figura 3.3 mostra o número médio de arestas por tamanho de janela para o 2º banco de dados.

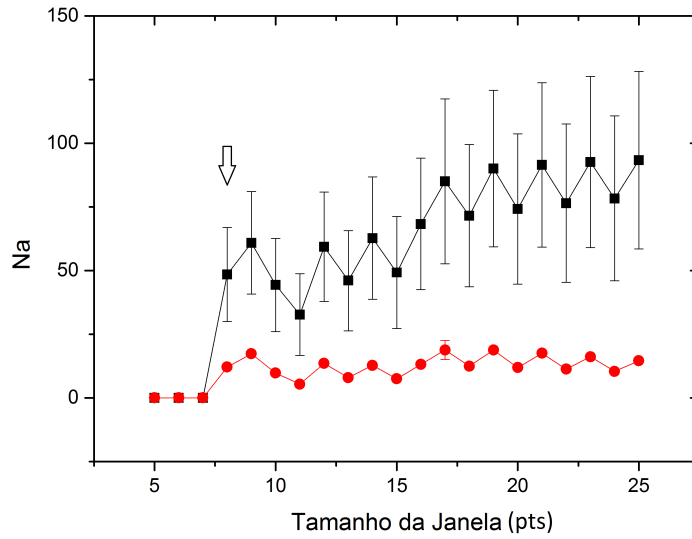


Figura 3.3: Número médio de arestas por tamanho de janela do 2º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.

Como pode ser observado, para ambos bancos de dados o número médio das aresta do TVG se diferencia significativamente entre os dados originais e os dados embaralhados desde uma janela com 8 pontos. P-valor  $< 0.01$  (*Wilcoxon Signed Ranks Test*). Isto ocorre pelo fato de que o processo de determinação do *threshold* para janela menores de 8 pontos não encontra valores menores que  $Q_{XY} = 1$ , o que pode ser observado na Figura 3.4.

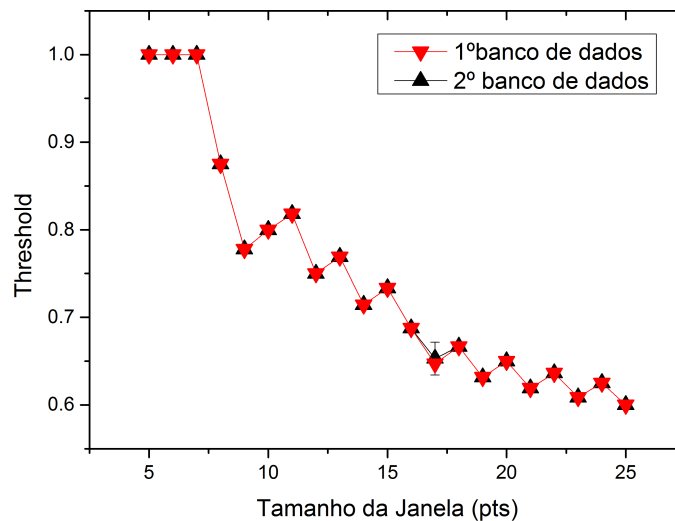


Figura 3.4: Valores de *threshold* encontrados por tamanho de janela.

A Figura 3.5 mostra o tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por

tamanho de janela para o 1º banco de dados.

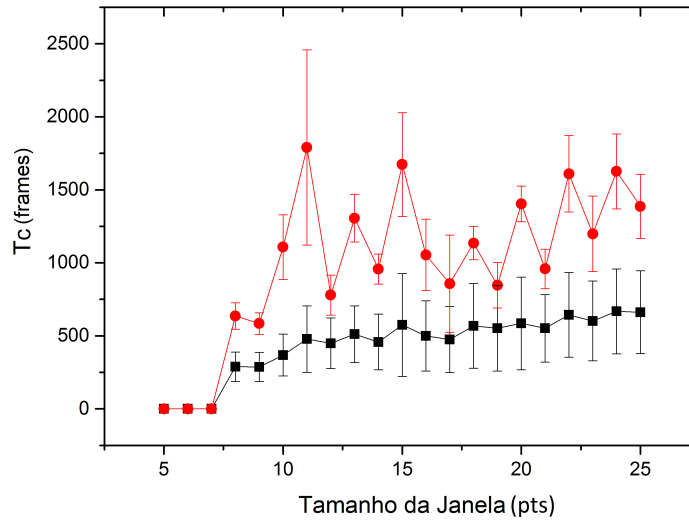


Figura 3.5: Tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por tamanho de janela do 1º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.

A Figura 3.6 mostra o tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por tamanho de janela para o 2º banco de dados.

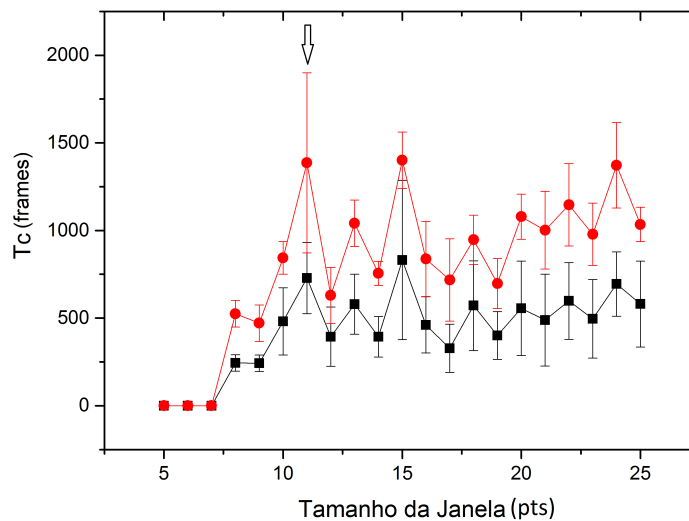


Figura 3.6: Tempo mínimo para que REAs sejam redes completas por tamanho de janela do 2º banco de dados. Em preto os dados originais e em vermelho os dados embaralhados.

Nos dois bancos de dados o menor tamanho da janela com a maior diferença média entre os dados originais e os dados embaralhados foi o de 11 pontos. Isto equivale a uma janela de 11 milissegundos para o primeiro banco de dados e uma 55 milissegundos para o segundo banco de dados. Estes foram os tamanhos da janela  $W$  adotados nesse trabalho.

### 3.3 Rede Estática Agregada (REA)

As redes dinâmicas geram uma enorme quantidade de dados dos quais podemos extrair as informações sobre a atividade temporal do cérebro. Para se poder extrair as principais características e otimizar a análise estatística destes dados são necessárias alguns métodos da Teoria dos Grafos Variantes no Tempo e das Redes Complexas. Uma das abordagens mais importantes e eficientes é a da Rede Estática Agregada.

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 de adjacência de cada grafo  $G_t$ . A REA de  $G$  é dada por:

$$A_{REA} = \sum_{t=1}^T A_t \quad (3.3.1)$$

Ou seja, a REA é a rede resultante da soma de todas as matrizes de adjacência geradas pelo método TVG[39, 41]. A matriz  $A_{REA}$  gera uma rede ponderada cujo os pesos das arestas mostram a recorrência da mesma em toda a sequência temporal dos grafos. A Figura 3.7 mostra o processo de criação da REA neste trabalho.

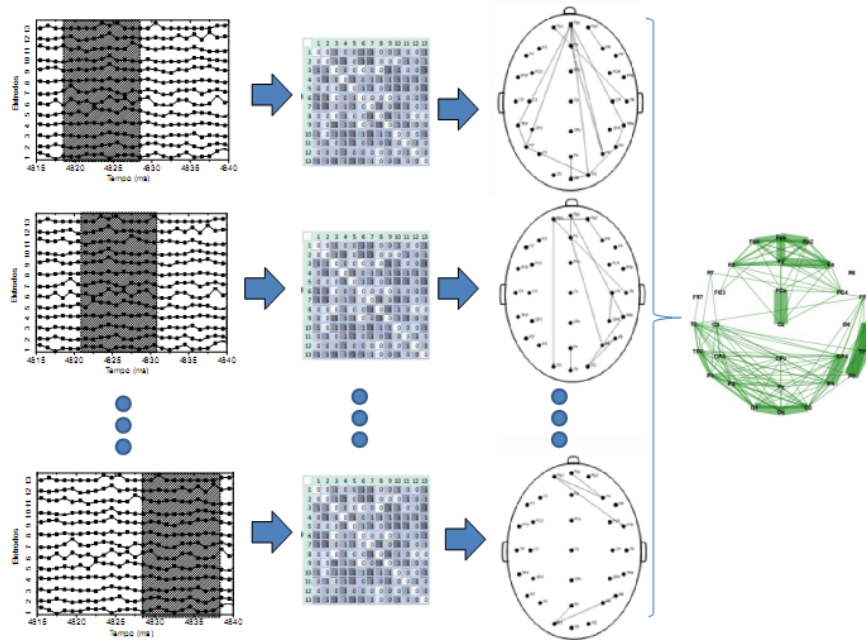


Figura 3.7: Processo de criação da Rede Estática Agregada.

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

### 3.4 Distribuição de Hubs e REAs Hubs

Outra forma de considerar a dinâmica temporal na caracterização do padrão de conectividade do cérebro é a utilização das distribuições de frequência dos vértices mais requisitados nas redes, definido como distribuição de Hubs.

Hubs são os nós que apresentam um grau muito maior que o grau médio da rede, ou mais precisamente:

$$i^{hub} \Leftrightarrow k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma_k \quad (3.4.1)$$

Nas RFCs os hubs podem indicar as regiões de destaque durante a atividade cerebral. Em redes direcionadas, os hubs podem indicar também duas importantes características da atividade cerebral: as regiões de concentração e de difusão[18]. 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 podendo indicar as fontes da comunicação cerebral.

Como o método TVG gera várias redes durante o período da série temporal considerada, é possível quantificar o número de vezes em que um nó foi hub e assim gerar a distribuição. Este tipo de análise permite detectar as áreas cerebrais que, ao longo do processo de aquisição dos sinais, foram extremamente requisitadas durante da atividade cerebral[18]. A Figura 3.8 mostra exemplos de distribuições de Hubs para diferentes indivíduos submetidos ao mesmo estímulo.

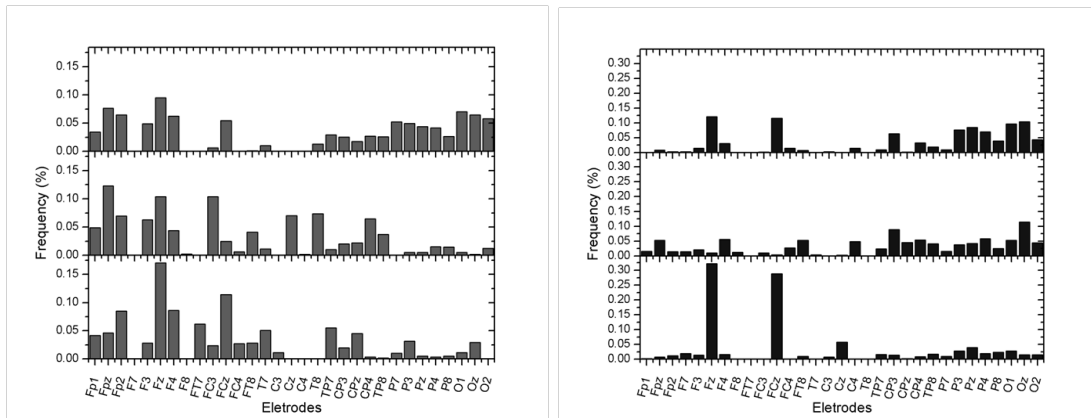


Figura 3.8: Distribuições de Hubs de dois indivíduos submetidos ao mesmo estímulo. De cima para baixo temos os Hubs sem direção específica, os Hubs de concentração e os Hubs de difusão, respectivamente [39].

Com a REA de cada indivíduo construída, de maneira semelhante aos nós, podemos também definir as “arestas hubs”, arestas que têm o seu peso muito maior que o peso médio de todas as arestas da REA, ou melhor:

$$a_{ij}^{hub} \Leftrightarrow w_{ij} \geq \langle w \rangle + 2\sigma_w \quad (3.4.2)$$

Esta definição nos permite construir uma rede, denominada de REA Hub, apenas com arestas que foram extremamente requisitadas (arestas hubs) durante a atividade cerebral, ou seja, conexões que representam a estrutura base pela qual transita o fluxo de informação no cérebro. A Figura 3.9 mostra uma Rede estática agregada e a sua respectiva REA Hub.

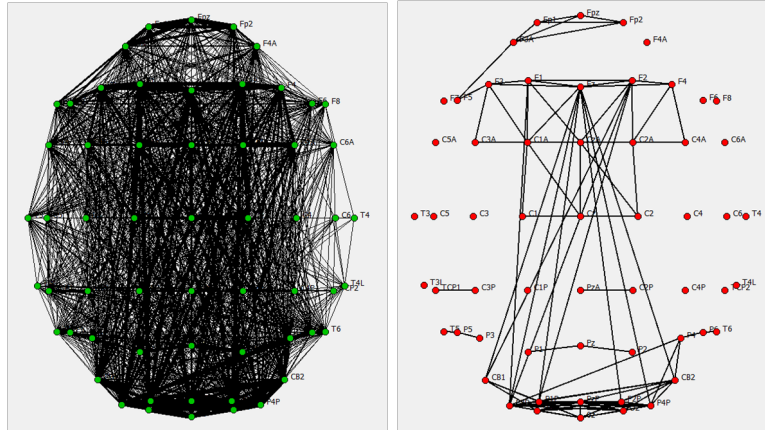


Figura 3.9: Rede Estática Agregada (esquerda) e a sua respectiva REA Hub (direita).

### 3.5 Redes Relacionadas a Eventos (RRE)

Potenciais relacionados a eventos (*Event-Related Potentials* - ERPs) são alterações muito pequenas nos sinais EEG geradas nas estruturas cerebrais em resposta a estímulos ou eventos específicos, que fornecem abordagem segura e não invasiva para estudar correlatos psicofisiológicos de processos mentais [42, 43]. Utilizada como umas das principais ferramentas da neurociência cognitiva por mais de 50 anos, mesmo com a ascensão dos métodos de neuroimagem modernos, a alta resolução temporal e a simplicidade dos ERPs continuam a torná-lo um dos métodos mais utilizados [44]. A Figura 3.10 mostra o exemplo de alguns ERPs.

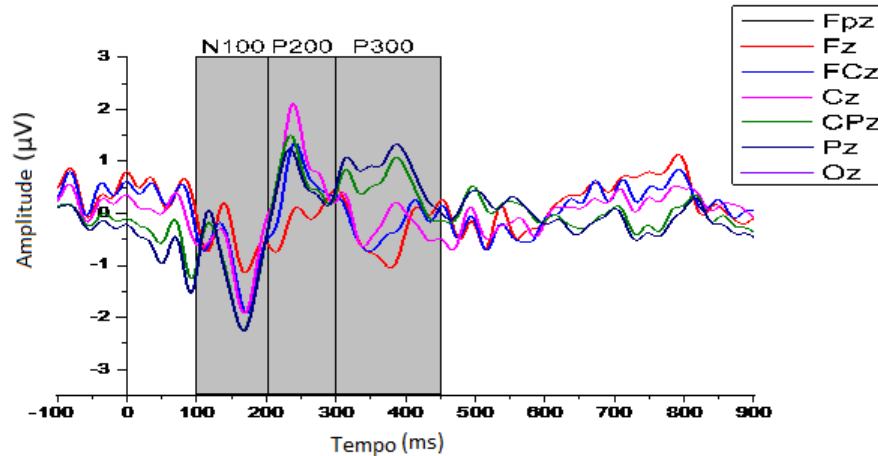


Figura 3.10: Potenciais Relacionados a Eventos. Os números referem-se aos picos de latência aproximada após o início do estímulo, enquanto N e P referem-se ao estado negativo ou positivo do pico[49].

Apesar da aceitação pela comunidade acadêmica, os estudos com ERPs se deparam com um grande problema quando levam em consideração a variabilidade individual do cérebro. Os ERPs são construídos a partir de médias das respostas dos sinais EEG frente às repetições de determinados estímulos (eventos). Em estudos que comparam diferentes populações, frequentemente essas médias são também realizadas para cada grupo de indivíduos (conhecidas como *Grand Average ERP*). No entanto, tais médias acabam ignorando o fato de que a resposta pode variar amplamente entre as repetições tanto na sua amplitude, tempo e devido ao posicionamento dos eletrodos [45, 46, 47]. Desta forma, esta variabilidade temporal e espacial fica oculta pela média da resposta, além de que suas significâncias estatísticas são questionáveis, uma vez que as distribuições das amplitudes para todas as repetições são geralmente desconhecidas.

Como uma alternativa, este trabalho propõe uma nova abordagem que além da alta resolução temporal, como nos ERPs, também apresenta uma grande quantidade de informação sobre dinâmica da conectividade temporal do cérebro levando em conta a sua variabilidade individual. A essa técnica demos o nome de Redes Relacionadas a Eventos (RRE).

As RREs são formadas por um conjunto de REAs Hubs variantes no tempo, ou seja, cada rede desse conjunto representa a configuração das arestas, com peso muito acima da média (média essa sobre o número total de eventos), em um determinado instante de tempo. A Figura 3.11 mostra o processo de criação das RREs.

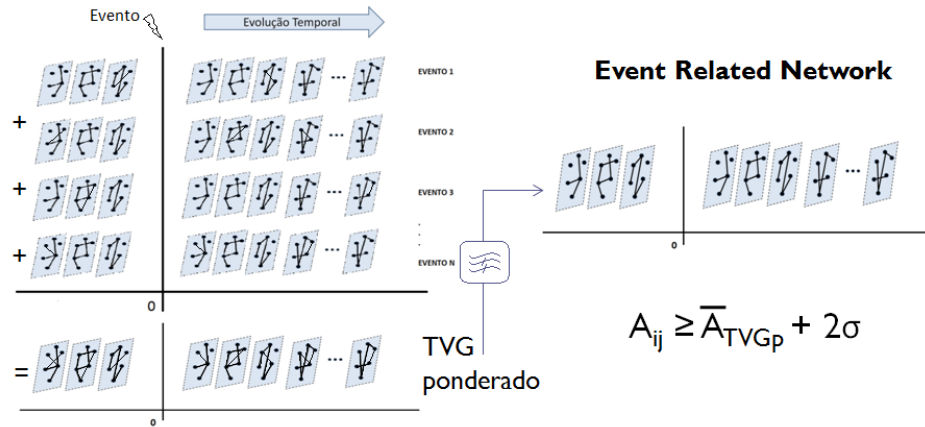


Figura 3.11: Processo de criação das RREs. Cria-se um TVG para cada evento; somam-se cada rede, que correspondem a mesmo tempo, de todos os TVGs criados. O TVG de redes ponderadas criado é então filtrado de maneira que só apresente arestas hubs.

As Redes Relacionadas a Eventos apresentam a topologia mais marcante da conectividade funcional ao longo do tempo, ou seja, cada aresta de uma RRE representa uma conexão tão forte de maneira tal que a mesma é extremamente requisitada, para um mesmo período, em todos os eventos. Do mesmo modo que a demais redes variantes no tempo, podemos também calcular os índices básicos das redes e realizar uma caracterização mais robusta da conectividade funcional do cérebro.



# Capítulo 4

## Resultados

Neste capítulo, apresentaremos uma série de resultados obtidos na aplicação do formalismo apresentado anteriormente. Foram três tipos de análises. A primeira foi a comparação das REAs Hubs, intra e entre indivíduos, do primeiro banco de dados. Na segunda, procuramos estudar as Redes Relacionadas a Eventos, fazendo também uma breve análise de suas propriedades entre os diferentes tipos de estímulos e entre os indivíduos do primeiro banco de dados. Por fim, fizemos a análise das redes dos indivíduos do segundo banco de dados e verificamos se os padrões de conectividade encontrados são capazes de identificar os indivíduos considerando semanas diferentes.

### 4.1 REAs Hub

#### 4.1.1 Comparação entre estímulos

Após a etapa de processamento dos sinais, 8 dos 19 indivíduos foram utilizados para esta análise. Os demais indivíduos foram eliminados por apresentarem uma grande quantidade de artefatos ou por não terem sido submetidos aos quatro tipos de estímulos sensitivos (lábios, mãos, joelhos e pés). Com o objetivo de analisar os padrões de conectividade que mais se destacam para os diferentes estímulos, construímos uma REA Hub para cada estímulo de cada indivíduo. As figuras a seguir mostram as REAs Hubs construídas para os indivíduos A1 e A5.

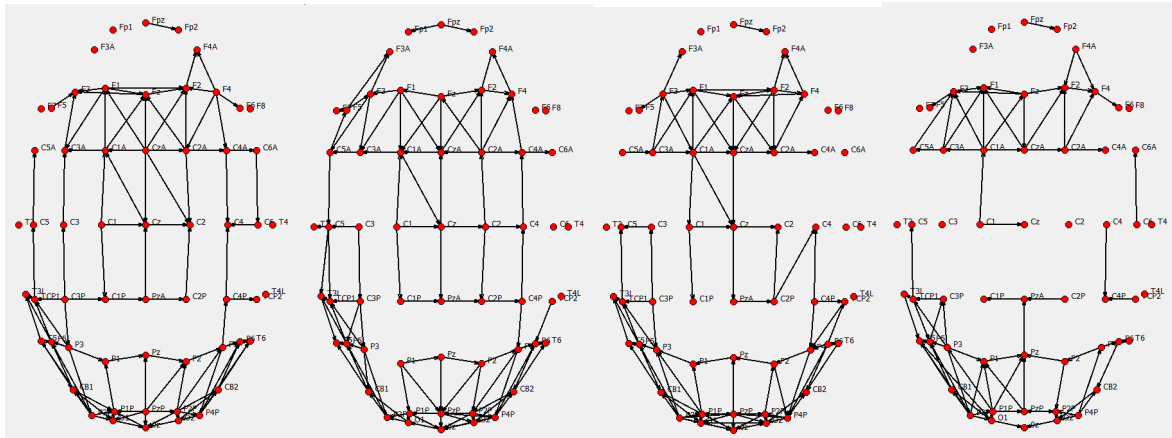


Figura 4.1: REAs Hubs do indivíduo A1 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

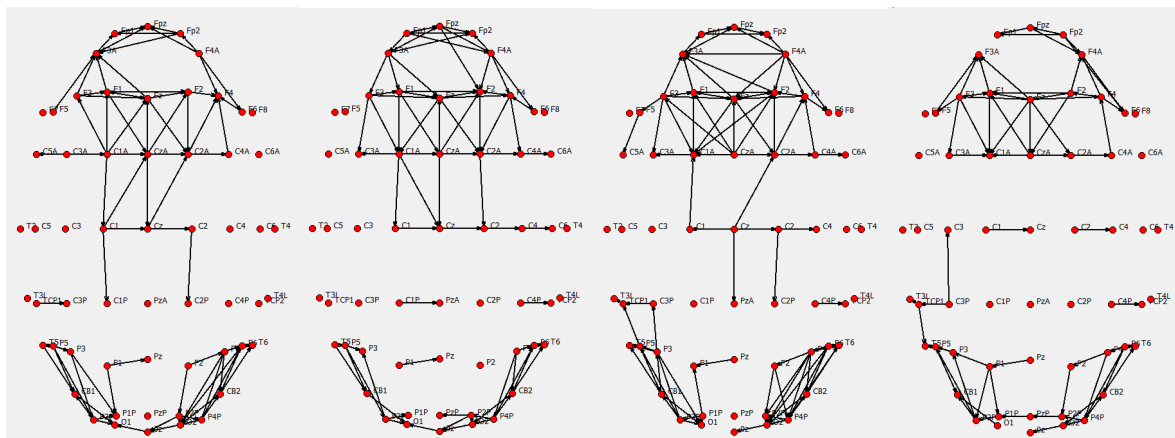


Figura 4.2: REAs Hubs do indivíduo A5 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

As demais REAs Hubs podem ser encontradas no Apêndice A.

Considerando todas as redes, podemos observar que para a maioria dos indivíduos a topologia da REA Hub pouco muda entre as diferentes estímulos. É interessante observar que mesmo com algumas destas mudanças a localização dos clusters formados permanece invariante ao tipo de estímulo.

#### 4.1.2 Comparação entre indivíduos

Quando observamos e comparamos as REAs Hubs entre os indivíduos, independentemente do estímulo considerado, as topologias apresentam diferenças mais evidentes. Estas diferenças podem ser observadas na Figura 4.3.

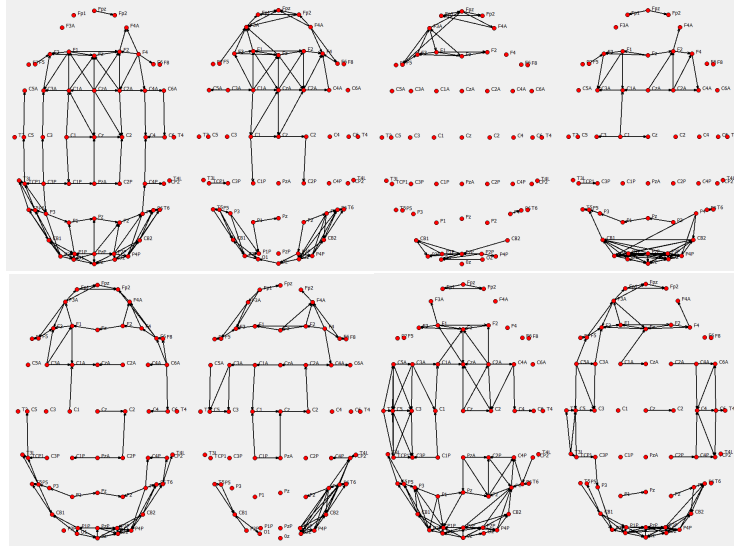


Figura 4.3: REAs Hubs do primeiro estímulo para os indivíduos A1, A5, A8, A9, (linha superior) e A10, A13, A15, A18, (linha inferior) respectivamente.

À primeira vista, este resultado parece contrariar os modelos neuroanatômicos de Brodman e Penfield. De acordo com esses modelos, a região entre os lóbulos central e parietal do cérebro, mais especificamente o giro pós-central, corresponde ao córtex sensitivo primário. Também chamada de área somestésica primária, ela recebe impulsos nervosos provenientes do tálamo relacionados com dor, temperatura, tato, pressão e propriocepção consciente da metade oposta do corpo[30, 34]. Desta forma, seria natural que esta região aparecesse em destaque nas redes encontradas, no entanto, quando estamos trabalhando com REAs Hubs é importante perceber que as suas arestas representam conexões que ocorrem com muita frequência, ou seja, a estrutura base sob a qual a dinâmica cerebral acontece, e não a eventos pontuais em resposta a estímulos ou impulsos ocasionais.

## 4.2 Redes Relacionada a Eventos

As RREs são a nossa proposta para a análise das alterações nas redes em resposta direta a estímulos específicos. Construímos as RREs de todos os indivíduos do primeiro banco de dados, tanto para os estímulos do lado direito do corpo como para os estímulos do lado esquerdo. Para cada RRE calculamos o grau de todos nós da rede (eletrodos) ao longo do tempo, ou seja, para cada eletrodo obtivemos uma série temporal mostrando como o seu grau varia ao longo do tempo. A Figura 4.4 mostra estas séries temporais dos graus agrupadas por região cerebral.

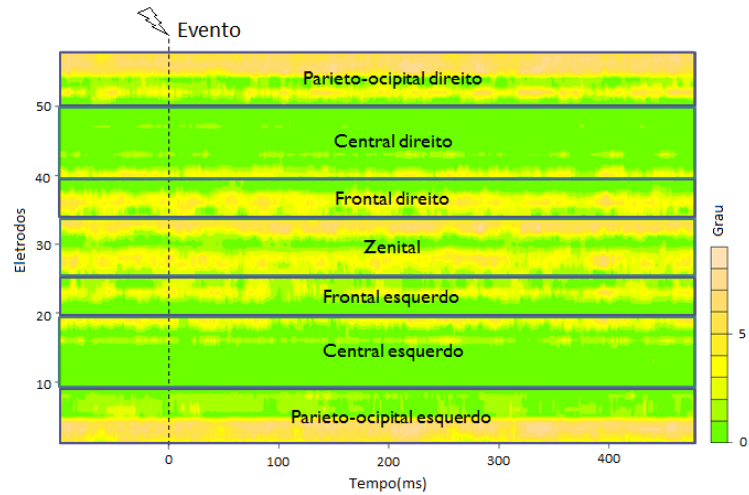


Figura 4.4: Grau de cada eletrodo por tempo.

Todas as séries temporais encontradas foram agrupadas de acordo com a região e hemisfério cerebral para facilitar a visualização das alterações nas redes, uma vez que esta análise foi realizada comparando um mesmo estímulo aplicado aos dois lados do corpo.

#### 4.2.1 Comparação entre estímulos

As comparações foram realizadas através do padrão formado a partir da diferença entre as séries temporais dos graus dos eletrodos (nós da RFC) entre cada estímulo. A Figura 4.5 mostra de maneira mais detalhada a criação deste padrão.

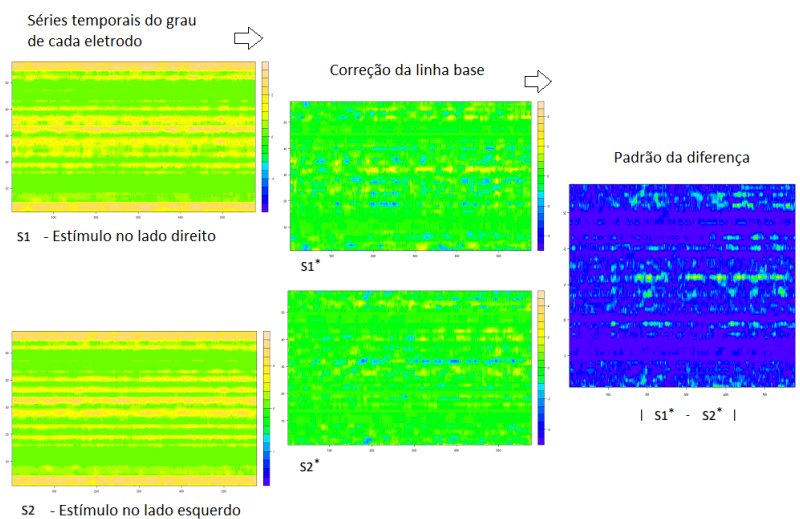


Figura 4.5: Diagrama da análise da diferença entre estímulos.

Com a séries temporais devidamente agrupadas, realizamos a correção da linha base e por fim calculamos a diferença entre as séries já corrigidas. A correção da linha base é

um procedimento padrão geralmente realizado nos estudos sobre potenciais relacionados a eventos e consiste na subtração de todos os pontos da série temporal pelo valor médio da mesma no intervalo de tempo anterior ao evento. Neste trabalho o intervalo foi de 100ms. A remoção da linha base tem como objetivo reduzir o efeito “*offset*” dando destaque as alterações pós-evento das séries temporais.

Aplicamos este procedimento a todas as RREs construídas e a Figura 4.6 mostra os resultados das diferenças entre as séries temporais do grau de cada eletrodo, encontrados para o estímulo nos lábios.

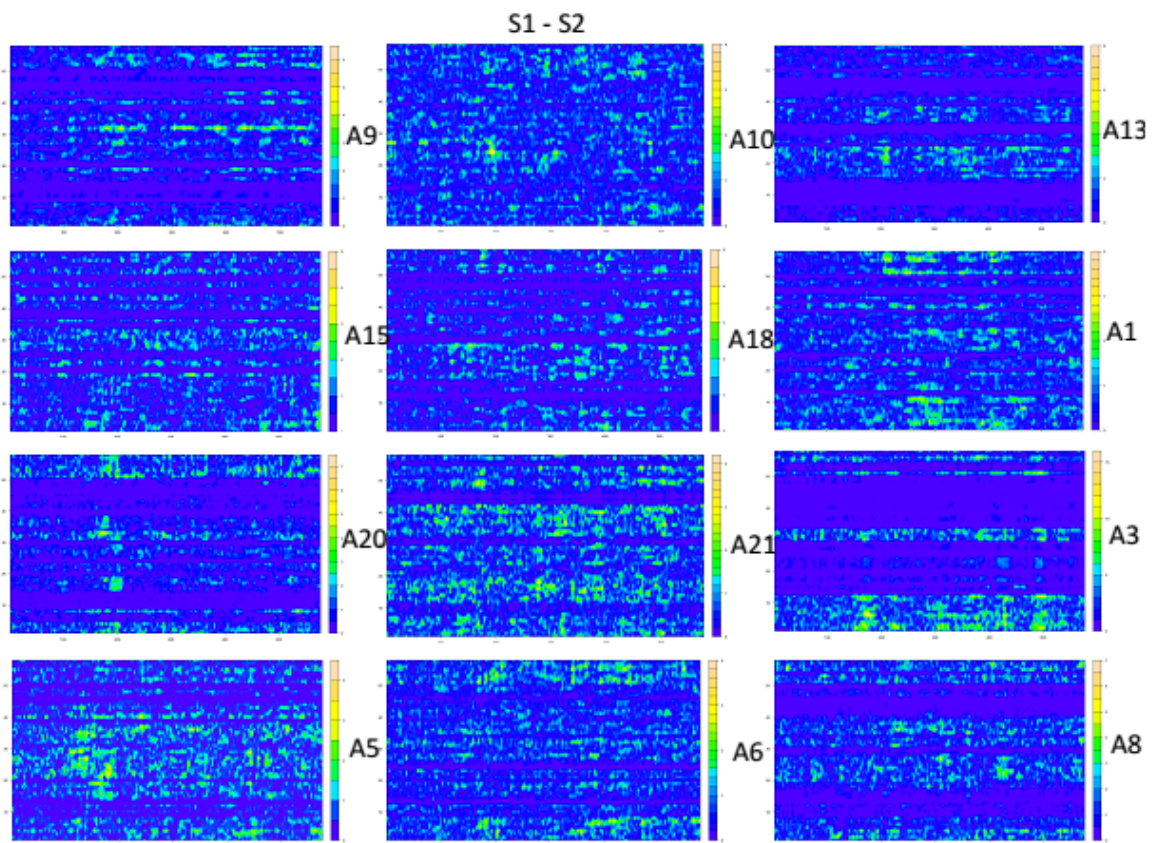


Figura 4.6: Resultado da diferença para todos os indivíduos do primeiro banco de dados que foram submetidos ao estímulo S1 (lado direito) e S2 (lado esquerdo).

De acordo com os modelos neuroanatômicos de Brodman e Penfield e com alguns trabalhos [48, 49, 50] sobre ERPs no córtex sensitivo primário<sup>1</sup>, o resultado esperado mostraria uma maior diferença bilateral nas regiões central e parietal, no período entre 50 e 250ms nos padrões encontrados. No entanto, como pode ser observado na figura anterior, não encontramos diferenças com essa regularidade, nem um padrão característico

<sup>1</sup>Conhecidos como potenciais evocados somatossensoriais (SEP), são as componentes P50, N80, P100, N140 dos ERPs resultantes de estímulos visuais, sonoros ou táteis, geradas no córtex sensitivo primário[49].

geral para todos os indivíduos e estímulos analisados. Isto pode ter ocorrido por uma inadequação do índice de caracterização escolhido, ou mesmo pelo fato de que a frequência dos eventos relativamente alta pode ter causado uma falta de sensibilidade temporária aos estímulos ou que as redes funcionais tenham um tempo de relaxação muito maior do que o intervalo entre os eventos. Estudos posteriores são necessários para um melhor entendimento deste resultado e de uma aplicação mais eficiente das RREs na comparação entre estímulos.

#### 4.2.2 Comparação entre indivíduos

Quando comparamos as RREs entre os estímulos de um mesmo indivíduo, podemos observar que as séries temporais do grau de cada eletrodo apresentam um padrão muito semelhante. As Figuras 4.7 e 4.8 mostram os padrões encontrados para o indivíduo A1 e A13, respectivamente.

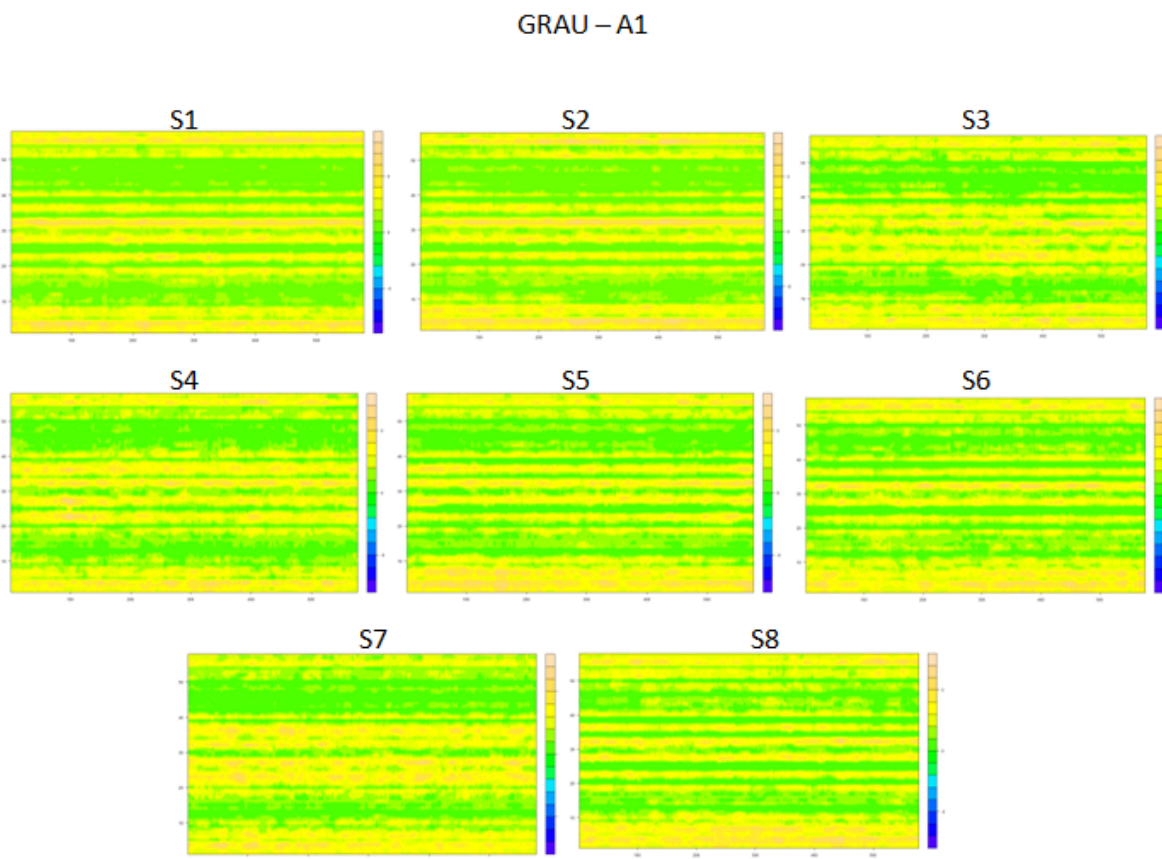


Figura 4.7: Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A1 para cada estímulo. Lábios (S1 e S2), Mãos (S3 e S4), Joelhos (S5 e S6) e Pés (S7 e S8).

### GRAU – A13

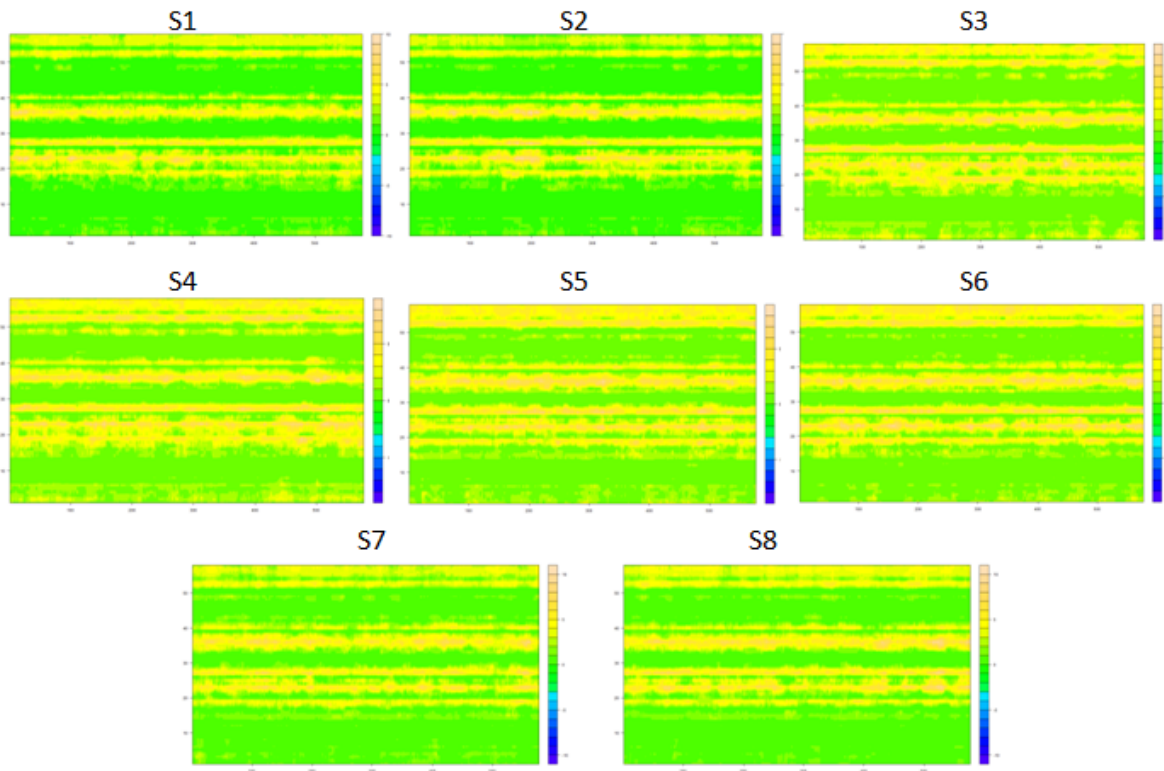


Figura 4.8: Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A13 para cada estímulo. Lábios (S1 e S2), Mãos (S3 e S4), Joelhos (S5 e S6) e Pés (S7 e S8).

De um modo geral, as RREs parecem oscilar de maneira sincronizada sobre um perfil bastante persistente ao longo do tempo. As Figuras 4.9 e 4.10 mostram mais detalhadamente este perfil para os estímulos S1 e S2 dos indivíduos A1 e A3.

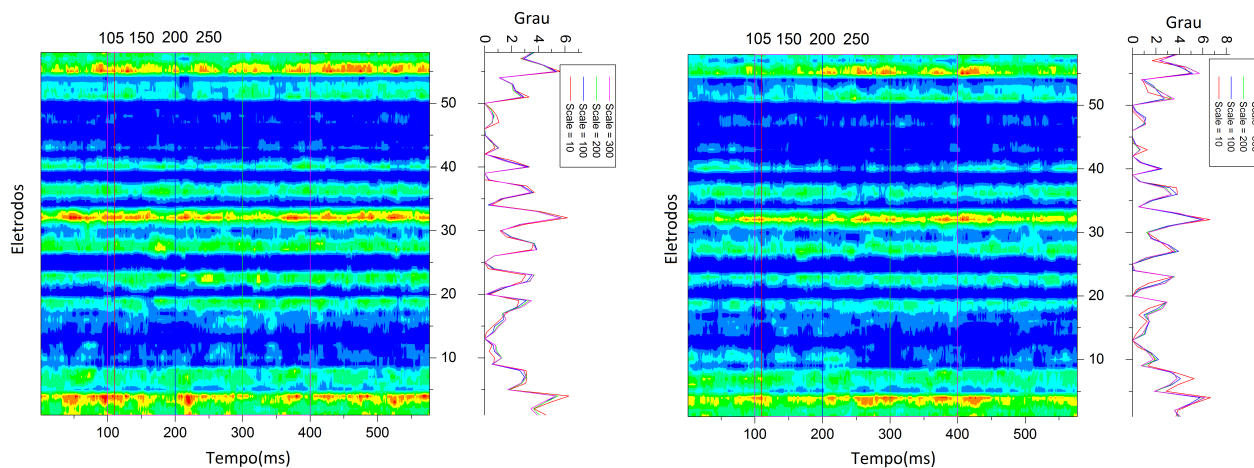


Figura 4.9: Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A1 para o estímulo S1 e S2, respectivamente. Ao lado direito de cada padrão temos o perfil médio para diferentes intervalos de tempo (10, 100, 200 e 300ms).

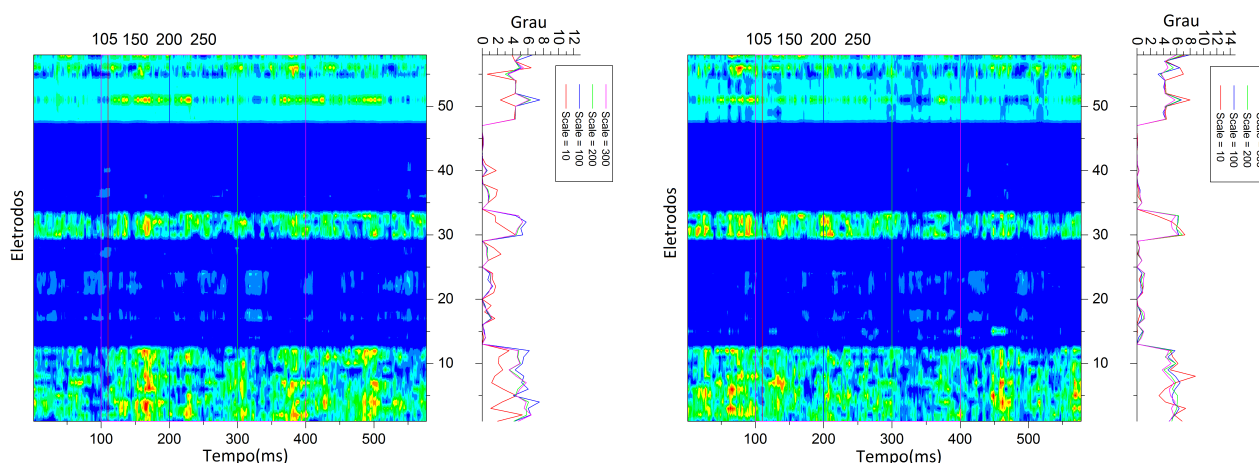


Figura 4.10: Padrões formados pelas séries temporais do grau de cada eletrodo do indivíduo A3 para o estímulo S1 e S2, respectivamente. Ao lado direito de cada padrão temos o perfil médio para diferentes intervalos de tempo (10, 100, 200 e 300ms).

Assim como nas REAs Hubs, quando comparamos as RREs entre os indivíduos, observamos que os padrões encontrados parecem representar características individuais sobre a conectividade funcional de cada cérebro analisado. Na seção a seguir, discutiremos mais detalhadamente o grau de individualidade das características reveladas pela aplicação de RFCs dinâmicas.



## 4.3 Análise longitudinal

### 4.3.1 REAs Hubs

Após a etapa de processamento dos sinais, 5 dos 15 indivíduos da segunda base de dados foram descartados por apresentarem uma grande quantidade de artefatos. Desta maneira, ficamos com um total de 30 redes, uma vez que para cada indivíduo temos sinais para três sessões distintas de coleta dos dados. As Figuras 4.11 a 4.20 mostram as REAs Hubs dos 10 indivíduos para as três sessões.

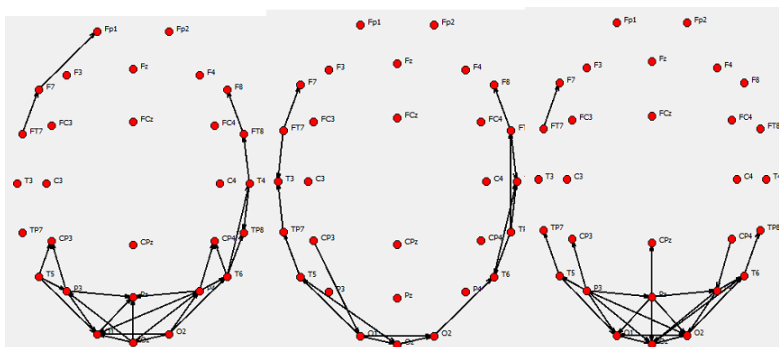


Figura 4.11: REA Hub do indivíduo 2 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

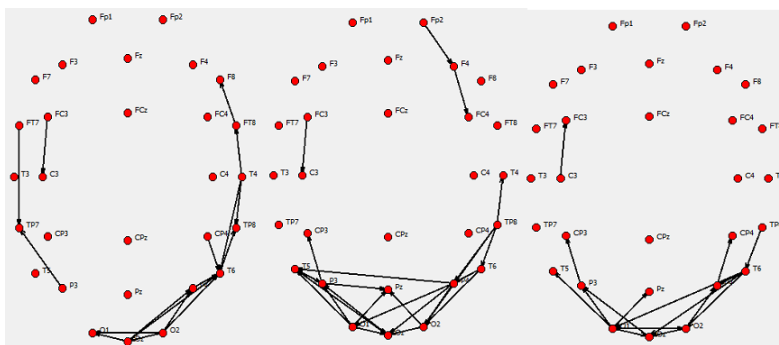


Figura 4.12: REA Hub do indivíduo 3 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

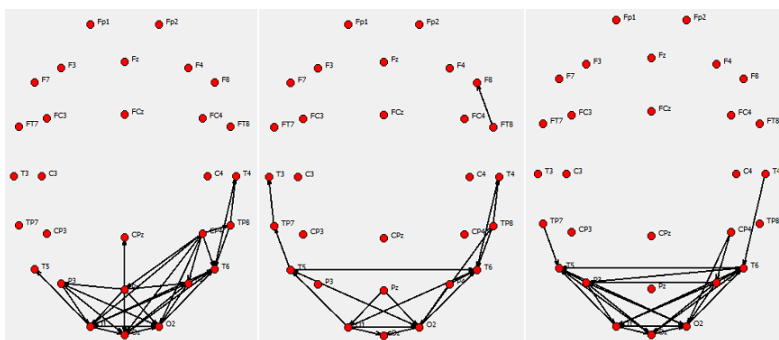


Figura 4.13: REA Hub do indivíduo 6 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

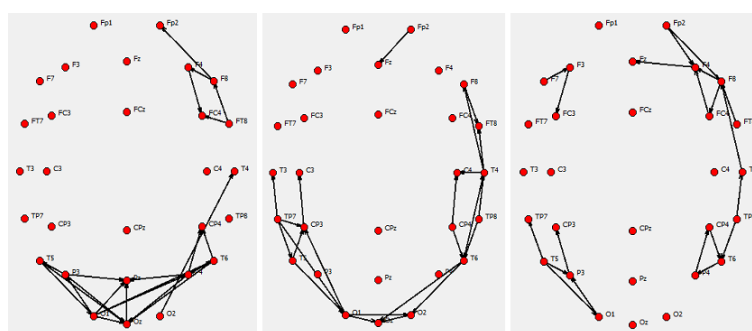


Figura 4.14: REA Hub do indivíduo 8 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

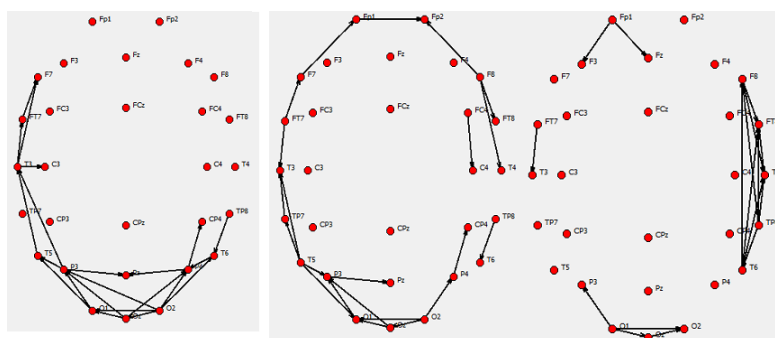


Figura 4.15: REA Hub do indivíduo 9 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

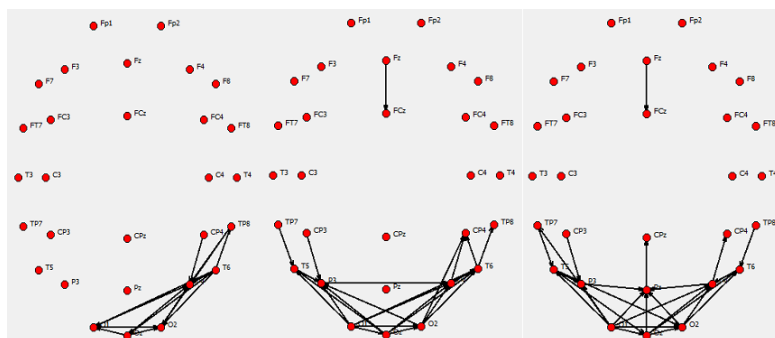


Figura 4.16: REA Hub do indivíduo 11 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

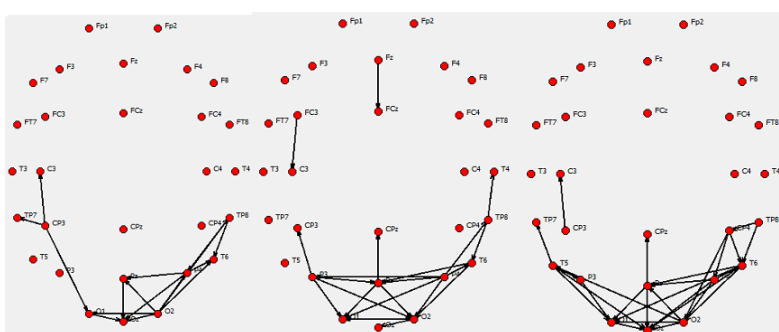


Figura 4.17: REA Hub do indivíduo 13 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

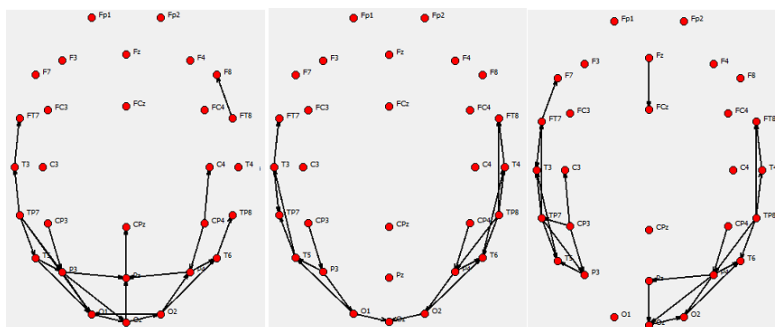


Figura 4.18: REA Hub do indivíduo 15 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

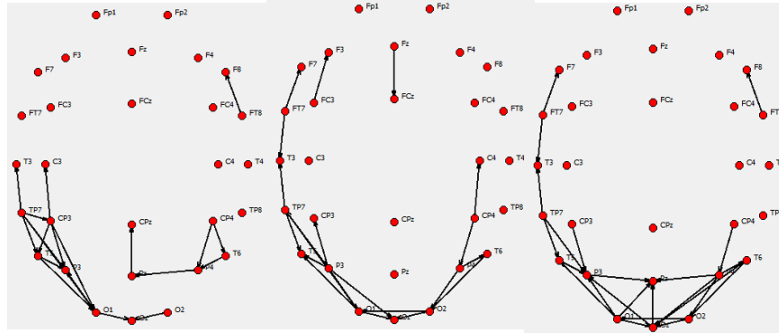


Figura 4.19: REA Hub do indivíduo 16 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

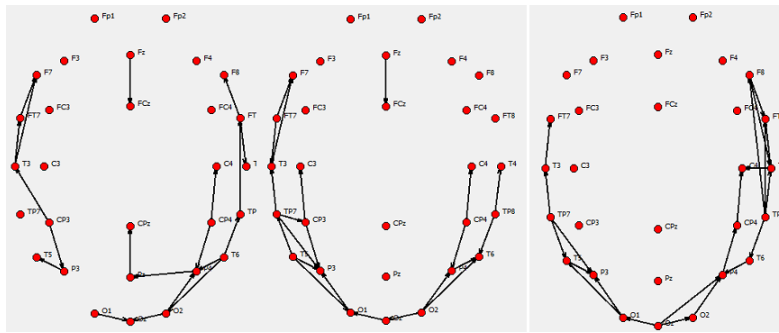


Figura 4.20: REA Hub do indivíduo 18 para a primeira, segunda e terceira sessão, respectivamente.

Como podemos observar para a maioria dos indivíduos a topologia da REA Hub pouco muda entre as diferentes sessões. Para poder verificar se tais topologias representavam características individuais das redes, nós calculamos, através da distância *Manhattan* (soma da diferença absoluta entra todas as arestas da REA Hub)[7], as diferenças entre cada REA Hub de todos os indivíduos, para todas as sessões. A Figura 4.21 mostra o boxplot destas distâncias.

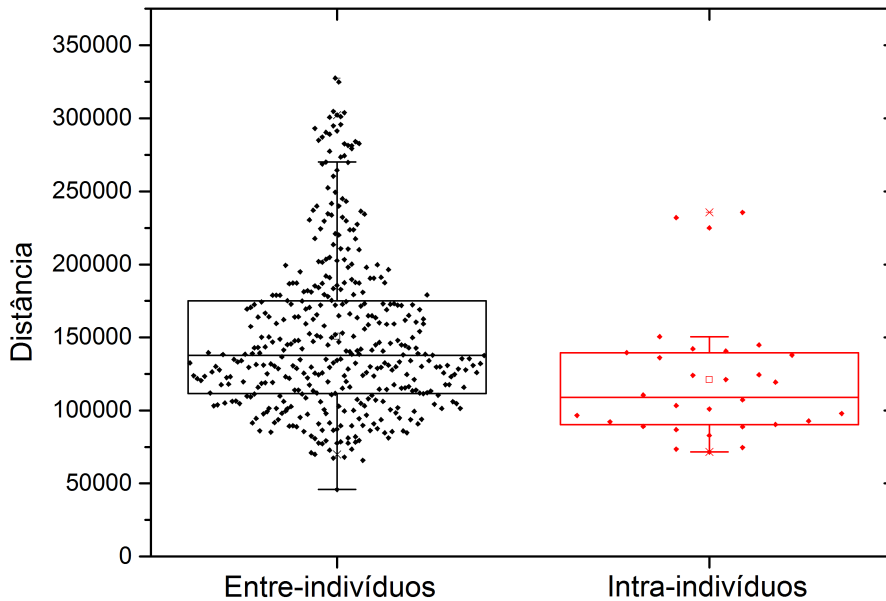


Figura 4.21: Distâncias entre as REAs Hubs. Em preto a comparação entre todos os pares possíveis de indivíduos, em todas as sessões (Entre-indivíduos,  $n=405$ ) e em vermelho a comparação entre as sessões para cada indivíduo (Intra-indivíduos,  $n=30$ ).

As distâncias intra-indivíduos foram significativamente menores que as distâncias entre indivíduos, o que reforça o caráter individual das REAs Hubs encontradas. É importante observar também a grande variabilidade, em comparação às diferenças intra-indivíduo, apresentada pelos limites (superior e inferior) do boxplot das diferenças entre indivíduos. Vale lembrar, que em um estudo clínico estes indivíduos estariam num mesmo grupo de análise, uma vez que todos os indivíduos apresentam Disfunção Temporomandibular. Como os dados não apresentaram distribuição normal, usamos o teste não-paramétrico *Mann-Whitney* na análise estatística destas distâncias. O teste apresentou P-valor  $< 0,01$ .

### 4.3.2 Distribuição de Hubs

Para cada rede construída, nós geramos também as distribuições de hubs, tanto dos hubs simétricos, como também dos hubs de concentração e de difusão. As Figuras 4.22 e 4.23 mostram as distribuições de hubs simétricos dos indivíduos 2 e 3.

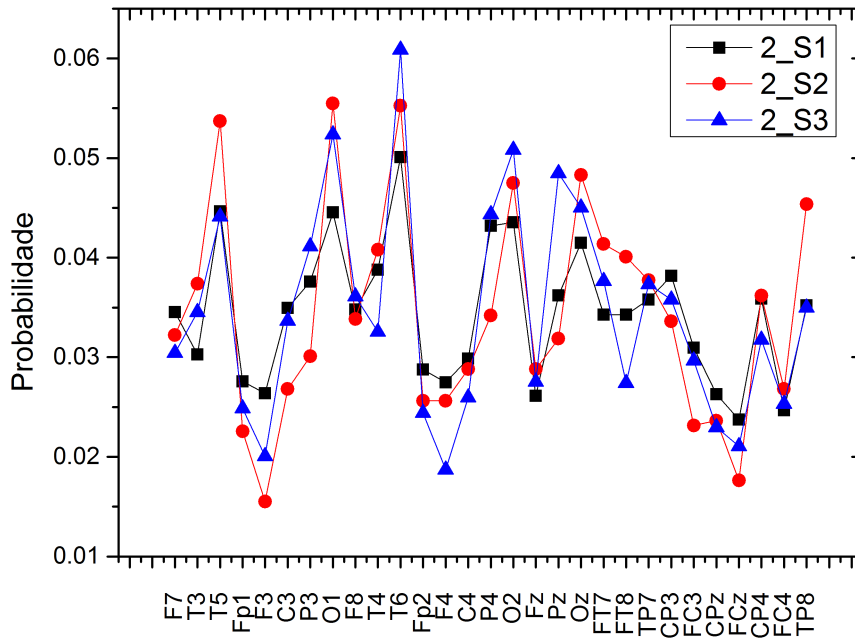


Figura 4.22: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 2. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

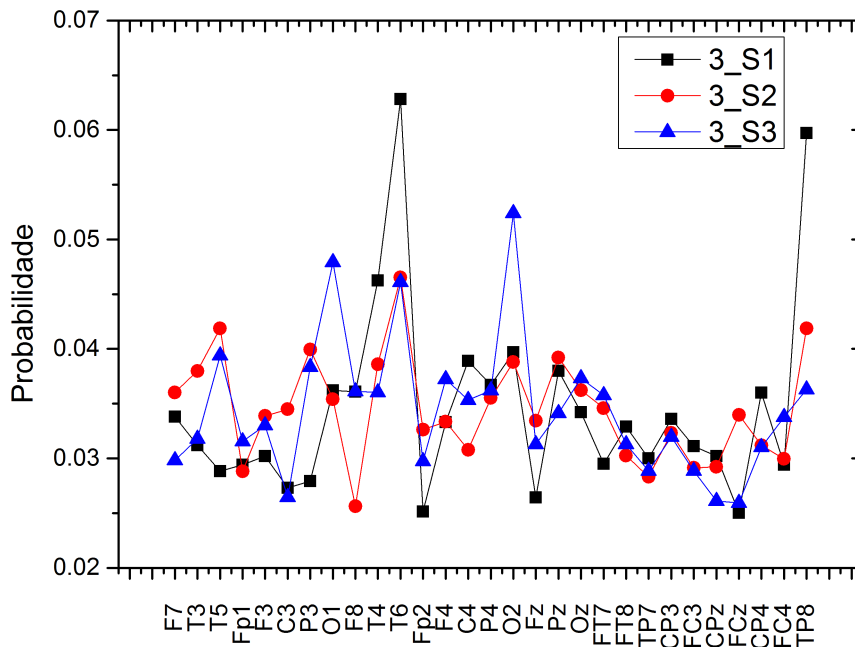


Figura 4.23: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 3. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

As demais distribuições de Hubs podem ser encontradas no Apêndice B.

De maneira semelhante às REAs Hubs, nós calculamos também, através do erro quadrático médio (EQM), as diferenças entre cada distribuição de Hubs de todos os indivíduos, para todas as sessões. A Figura 4.24 mostra o boxplot destas diferenças.

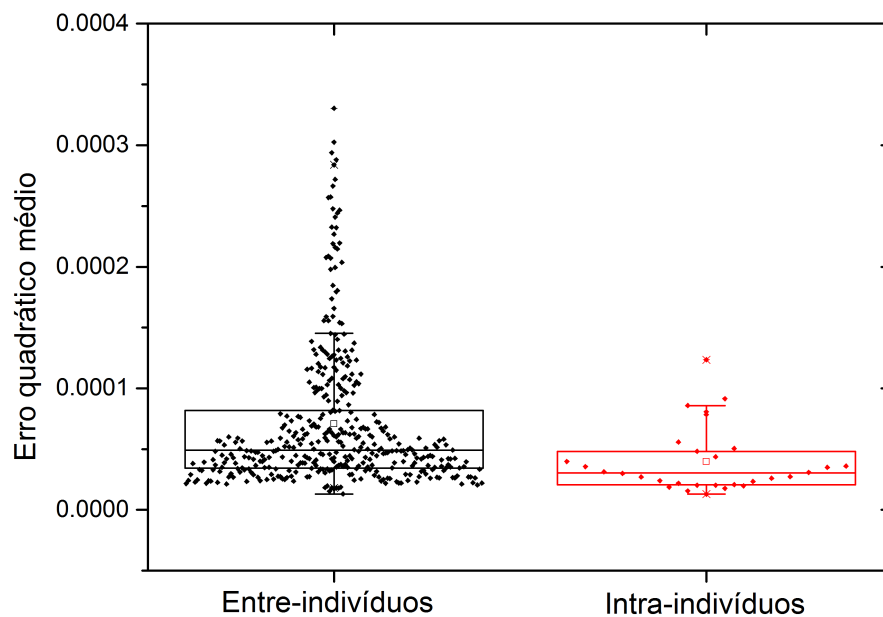


Figura 4.24: EQM entre as distribuições de Hubs . Em preto a comparação entre todos os pares de indivíduos, em todas as sessões ( $n=405$ ) e em vermelho a comparação entre as sessões para cada indivíduo ( $n=30$ ).

Os EQMs intra-indivíduos foram significativamente menores do que entre indivíduos. Estes dados também não apresentaram distribuição normal, de forma que usamos o teste *Mann-Whitney* na análise estatística destes valores. O teste apresentou P-valor  $< 0,01$ .

### 4.3.3 Identificação de Indivíduos

Os resultados anteriores apresentaram evidências de que os padrões de conectividade encontrados representam características particulares a cada indivíduo analisado. Afim de verificar se estes padrões atuam como assinaturas cerebrais robustas o suficiente para identificar os indivíduos, mesmo para períodos diferentes, nós utilizamos o protocolo de identificação proposto por Finn E.S. *et al* em [6], com algumas modificações necessárias para as RFCs dinâmicas.

Nesse trabalho os pesquisadores obtiveram uma taxa de sucesso de até 94.4% na iden-

tificação dos indivíduos. A identificação foi realizada através das RFCs criadas a partir de sinais BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*), coletados enquanto os sujeitos eram submetidos a diferentes estímulos. O protocolo de identificação consiste num processo iterativo em que a matriz conectividade de um indivíduo, selecionada de um conjunto “alvo” de dados, é comparada com cada uma das matrizes do banco de dados para encontrar a matriz maximamente similar. A similaridade foi definida como o coeficiente de correlação de Pearson entre os vetores das arestas retirados da matriz “alvo” e de cada matriz do banco de dados. Uma vez que a predição de identidade é realizada, conhecendo-se a verdadeira identidade da matriz “alvo”, a cada interação era atribuída o valor 1, se a identidade prevista correspondesse à verdadeira identidade, ou 0, caso contrário. Para cada par de matrizes “alvo – banco de dados”, a matriz de conectividade individual foi testada contra o banco de dados de maneira independente. A Figura 4.25 mostra o procedimento de identificação.

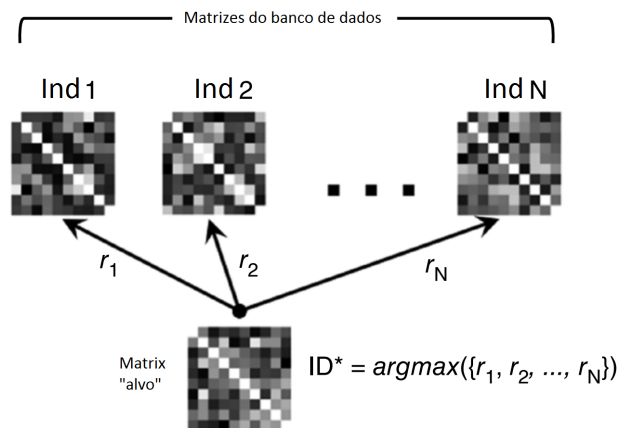


Figura 4.25: Procedimento de identificação. Dada uma matriz de conectividade “alvo”, calcula-se as correlações entre essa matriz e todas as matrizes do banco de dados. A identidade prevista  $ID^*$  é aquela com o maior coeficiente de correlação[6].

Realizamos algumas modificações neste protocolo de identificação: na primeira, utilizamos REA e as distribuições de Hubs no lugar da matriz de conectividade para verificar o grau de similaridade entre as redes; a segunda modificação foi a linearização do vetor de arestas da REA antes do cálculo de similaridade. Esta linearização é necessária, uma vez que os pesos das arestas da REA apresentam uma distribuição de cauda pesada<sup>2</sup>[51, 18].

Em primeira análise, computamos as correlações entre todas as matrizes de conectividade das REAs e entre todas distribuições de Hubs da base de dados. A taxa de sucesso foi de 24/30 (80%) para as REAs e de 20/30 (67%) para as distribuições de hubs. Nas

<sup>2</sup>Também conhecidas como distribuições de cauda longa, este tipo de distribuição apresenta a maioria das ocorrências (mais da metade) correspondentes a apenas cerca de 20% dos itens da distribuição, ou seja, de uma maneira geral é um tipo de distribuição onde valores médios não apresentam significado estístico, o que mais uma vez reforça a questão da variabilidade individual no estudo do cérebro.



comparações entre pares a melhor taxa de sucesso foi de 8/10 e 7/10 para as REAs da “1ª semana – 3ª semana” e “3ª semana – 1ª semana”, respectivamente. A taxa de sucesso variou entre 4/10 a 7/10 nas demais comparações.

Tabela 4.1: Resultado do protocolo de identificação

Comparações	REA	D. Hubs
Todas as matrizes (n=30)	24	20
1ª - 2ª	6/10	6/10
2ª - 1ª	6/10	6/10
1ª - 3ª	8/10	6/10
3ª - 1ª	7/10	4/10
2ª - 3ª	7/10	6/10
3ª - 2ª	7/10	6/10

Como os conjuntos de dados não eram independentes entre si, nós realizamos um teste não paramétrico de permutação para verificar a significância estatística destes resultados[6]. Encontramos um P-valor associado com a identificação de pelo menos 4/10 muito menor que 0.01.

Sinais BOLD são gerados a partir da ressonância magnética funcional (fMRI). Além de ser um método muito caro, fMRI apresenta uma resolução temporal muito aquém da encontrada na Eletroencefalografia, e embora cada uma delas realizem diferentes medidas da atividade cerebral, ambas apresentam fortes relações quando consideramos a conectividade funcional do cérebro [52, 53, 54]. Este resultado, além de reforçar estas relações, comprova a existência de um assinatura cerebral persistente ao longo tempo, e que pode ser construída a partir de sinais EEG em conjunto com a abordagem das RFCs dinâmicas.

# Capítulo 5

## Conclusão

O cérebro humano representa a real essência do que é um sistema complexo. Independente da visão ou da escala que escolhemos usar para estudá-lo, sempre acabamos nos esbarrando com a complexidade, seja na análise de sua estrutura física ou funcional.

Nos últimos 15 anos, a Teoria dos Grafos e as Redes Complexas surgiram como uma abordagem promissora no estudo da complexidade cerebral, no entanto novas ferramentas ainda são necessárias quando nos deparamos com a dinâmica contínua e a grande variabilidade individual do cérebro. Este trabalho, tendo como base a metodologia das RFCs dinâmicas, buscou levar em consideração estas questões na caracterização da conectividade funcional do cérebro.

Propomos uma nova abordagem denominada de Redes Relacionadas a Eventos para a análise das RFCs dinâmicas, e embora não tenha apresentado um resultado conclusivo na comparação entre estímulos, acabou revelando um perfil individual robusto sobre o qual o grau de conectividade das regiões cerebrais oscila ao longo do tempo.

A caracterização das RFCs dinâmicas analisadas forneceu evidências de que a variabilidade individual é um reflexo de um padrão funcional de conectividade emergente de cada indivíduo.

Considerando tais evidências conseguimos mostrar que este perfil de conectividade é único e persistente. As RFCs dinâmicas atuam compensando a baixa resolução espacial própria da Eletroencefalografia, e em conjunto com a sua alta resolução temporal, simplicidade de processamento e baixo custo de aplicação, em comparação com as RFCs construídas através da fMRI, fornecem um suporte mais eficiente para este tipo de análise.

Tanto do ponto de vista da variabilidade individual como do ponto de vista da plasticidade cerebral, este resultado nos parece coerente quando levamos em consideração a questão de que cada indivíduo é submetido a diferentes estímulos e realiza diferentes experiências durante o período de maturação do cérebro. De fato, é um reflexo natural que as conexões, tanto estruturais quanto funcionais, sejam reforçadas a medida que são

requisitadas durante a atividade cerebral e que o padrão topológico encontrado para cada indivíduo represente o resultado deste processo.

De modo geral, estes achados sugerem que a análise de dados de EEG devem ser realizadas de forma pareada, diminuindo assim a influência da variabilidade individual na caracterização de padrões gerais compartilhados entre diferentes grupos de indivíduos. Reforçam também a necessidade de estudos relacionados à atividade cerebral irem além das inferências populacionais, examinando a estrutura funcional de cada indivíduo de forma única e persistente.

# Referências Bibliográficas

- [1] CHIALVO, D. R. Critical brain networks. *Physica A*, v. 340, n. February 2004, p. 756–765, 2004.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] GRABNER, R.H. et al. Individual differences in mathematical competence predict parietal brain activation during mental calculation. *Neuroimage*, 38, 346–356, 2007.
- [6] FINN, E.S. et al. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, Online publication, 2015.
- [7] FINELLI, L. A.; ACKERMANN, P.; BORBÉLY, A. A. Individual “fingerprints” in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 2001.
- [8] HEMA, C. R.; PAULRAJ, M. P.; KAUR, H. Brain signatures: A modality for biometric authentication. 2008 International Conference on Electronic Design, ICED 2008. *Anais.2008*.
- [9] ROSENFELD, J. P. “BRAIN FINGERPRINTING”: A Critical Analysis. *The Scientific Review of Mental Health Practice*, v. 4, n. 1, 2005.
- [10] VINODINY, P. et al. EEG Based Brain Fingerprinting Using MERMER Technology. *Middle-East Journal of Scientific Research*, v. 24, n. 4, p. 1536–1540, 2016.

- [11] Miranda-Dominguez O, Mills BD, Carpenter SD, Grant KA, Kroenke CD, et al. (2014) Connectotyping: Model Based Fingerprinting of the Functional Connectome. PLoS ONE 9(11): e111048.
- [12] HOLME, P.; SARAMÄKI, J., Temporal Networks, Springer, 2013.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Retiradas dos sites <http://grafos-cplusplus.blogspot.com.br/>; <https://grafos.neocities.org/#/2>.
- [17] 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.
- [18] ROSÁRIO, R. (2013), Sincronização por Motifs: Uma proposta para análise de Redes Cerebrais Variantes no Tempo. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Bahia.
- [19] ROSANA, R.A (2016), Redes de Interação Preferencial: Um Modelo de Redes Complexas com Dinâmica de Arestas Ponderadas. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Bahia.
- [20] DIESTEL, R. (2000), Graph Theory, 2<sup>a</sup>ed, Springer.
- [21] 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>.
- [22] 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.

- [23] 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.
- [24] CASTEIGTS, A.; FLOCCHINI, P.; QUATTROCIOCCHI, W.; SANTORO, N. Time-Varying Graphs and Dynamic Networks. *Arxiv preprint arXiv10120009*, p. 20, 2010.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] COLLURA, T. F. History and Evolution of Electroencephalographic Instruments and Techniques. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 10, N. 4, p. 476-504, 1993.
- [28] SANEI S., Chambers J.A. (2007), *EEG signal processing*, Chichester:Wiley.
- [29] 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.
- [30] BEAR, M. F., CONNORS, B. W., PARADISO, M. A., *Neurociências - Desvendando o sistema nervoso*, 2<sup>a</sup>ed, Artmed,2002.
- [31] Retirada do site <http://i62.photobucket.com/albums/h104/DanielFBorges/10-20.gif>
- [32] SMITH, R. C. (2004), *Electroencephalograph based Brain Computer Interface*. Dissertação de Mestrado, University College Dublin.
- [33] Retirada do site <https://pt.slideshare.net/SandraPeixoto1/sistema-nervoso-33973719>
- [34] MACHADO, A., *Neuroanatomia Funcional*, 2<sup>a</sup>ed, Atheneu.
- [35] Retirada do site <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAg5JQAK/apostila-neuropsicologia?part=2>
- [36] SCARANO, G.; LA ROCCA, D.; CAMPISI, P., EEG for Automatic Person Recognition. *Computer*, v. 45, p. 87-89, 2012.

- [37] LOPEZ-CALDERON, J.; LUCK S.J., ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front. Hum. Neurosci.*, v. 8, p. 213, 2014.
- [38] MILO, R. et al. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* 298, 824–827, 2002.
- [39] ROSÁRIO, R.; CARDOSO, P.; MUÑOZ, M.; MONTTOYA, P.; MIRANDA, J. Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic brain networks with eeg. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 439, p. 7–19, 2015.
- [40] BRANDÃO FILHO, R. A. (2015), Avaliação da efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com Disfunção Temporomandibular do tipo muscular. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Bahia.
- [41] NICOSIA, V. et al. Components in time-varying graphs. Arxiv preprint arXiv:1106.2134v2, 2011.
- [42] BLACKWOOD, D. H. R.; MUIR, W. J. Cognitive brain potentials and their application. *The British Journal of Psychiatry*, v 157, p. 96–101, 1990.
- [43] SUR, S., SINHA, V. Event-related potential: an overview. *Ind. psychiatry J.* ,p. 18:70, 2009.
- [44] WOODMAN, G. F. A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Atten Percept Psychophys*, v. 72, n. 8, p. 2031–2046, 2010.
- [45] HANSENNE, M. The P300 event-related potential. II. Interindividual variability and clinical application in psychopathology. *Clinical Neurophysiology*, v. 30 (4) p. 211–231, 2000.
- [46] ANDERSON, J et al. Measurement of maximum variability within event related potentials in schizophrenia. *Psychiatry Research*, v. 39, p. 33 - 44, 1991.
- [47] JUNG, T. P. et al. Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Human Brain Mapping*, v. 14, n. 3, p. 166–185, nov. 2001.
- [48] NIEDERMEYER, E., LOPES DA SILVA, F. *Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields*, 5<sup>a</sup>ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [49] GRUNWALD, M. *Human Haptic Perception: Basics and Applications*, Birkhäuser, 2008.

- [50] NUWER, M. R. Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, fev. 1998.
- [51] 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
- [52] LEI, X., OSTWALD, D., HU, J., QIU, C., PORCARO, C., et al. Multimodal Functional Network Connectivity: An EEG-fMRI Fusion in Network Space. *PLOS ONE* 6(9): e24642, 2011.
- [53] DELIGIANNI, F., CENTENO, M., CARMICHAEL, D.W., CLAYDEN, J.D. Relating resting-state fMRI and EEG whole-brain connectomes across frequency bands. *Frontiers in Neuroscience*. 2014
- [54] MUSSO, F. et al. Spontaneous brain activity and EEG microstates. A novel EEG/fMRI analysis approach to explore resting-state networks. *NeuroImage*, v. 52, n. 4, p. 1149–1161, 2010.



# Apêndice A

## REAs Hubs do primeiro banco de dados

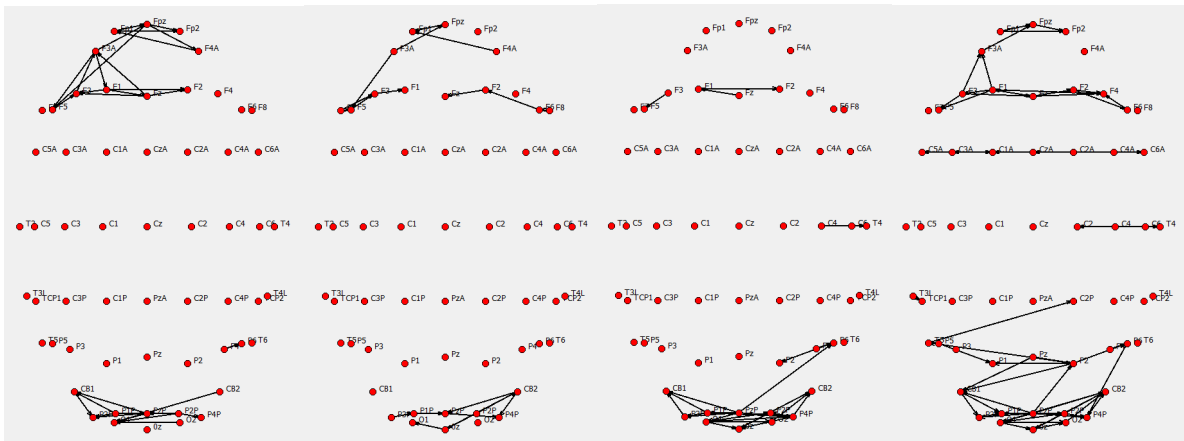


Figura A.1: REAs Hubs do indivíduo A8 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

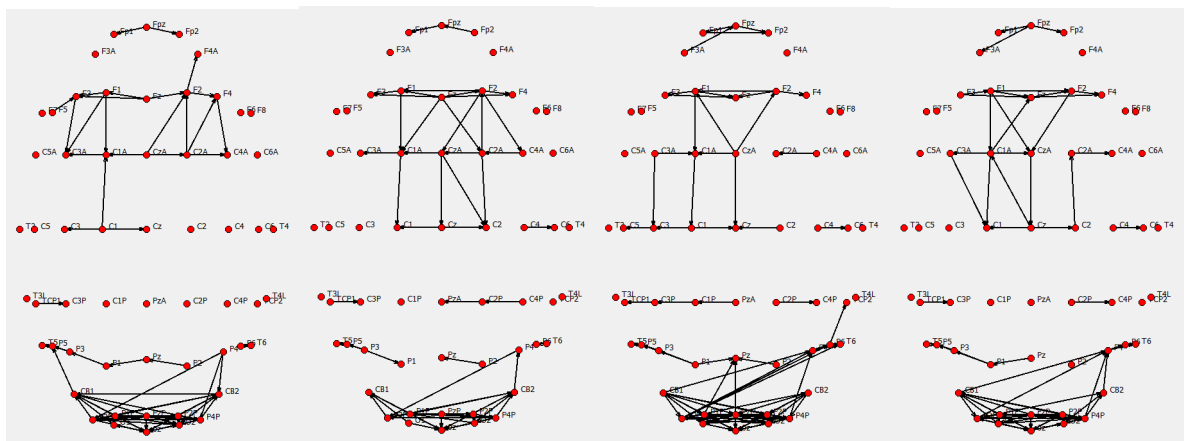


Figura A.2: REAs Hubs do indivíduo A9 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

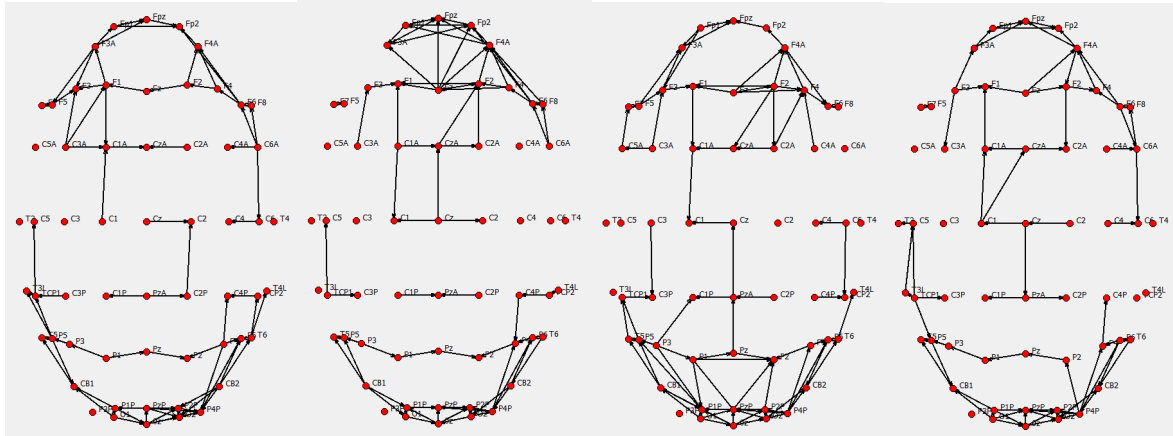


Figura A.3: REAs Hubs do indivíduo A10 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

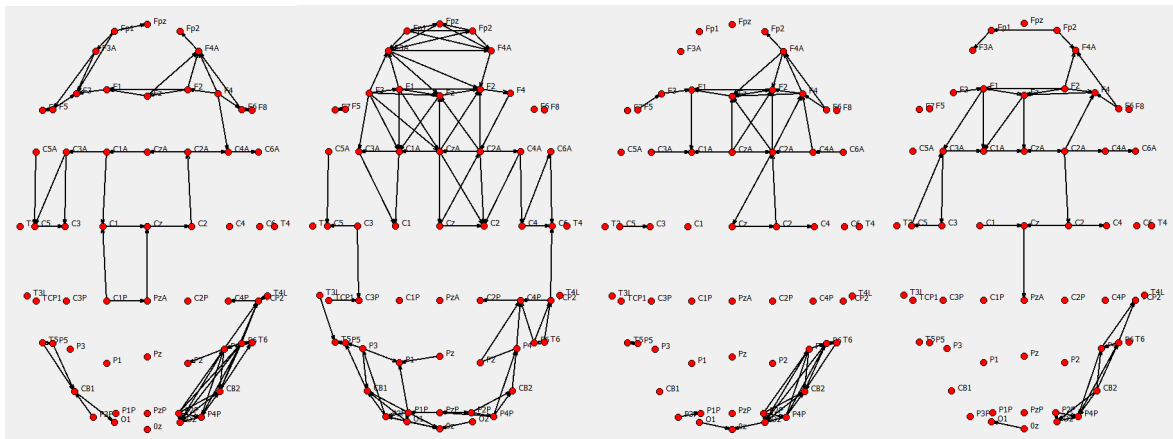


Figura A.4: REAs Hubs do indivíduo A13 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

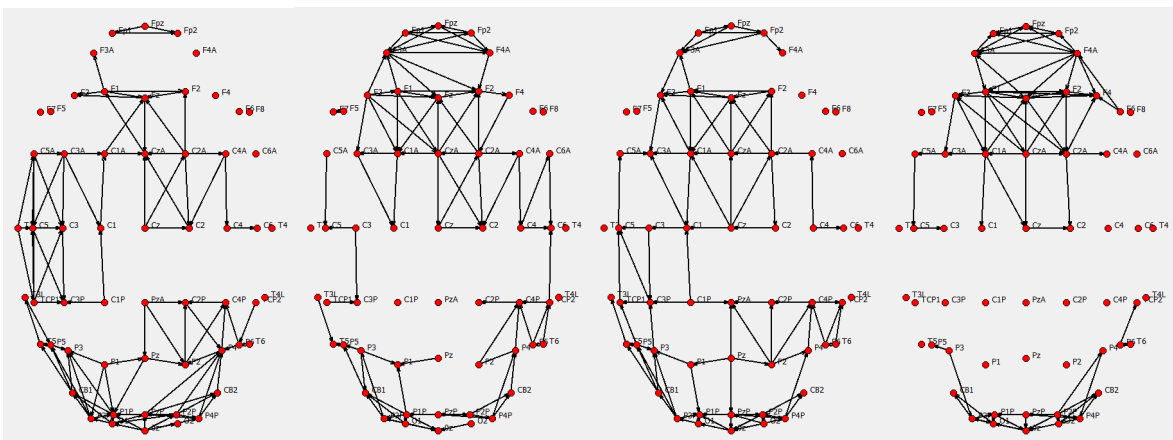


Figura A.5: REAs Hubs do indivíduo A15 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

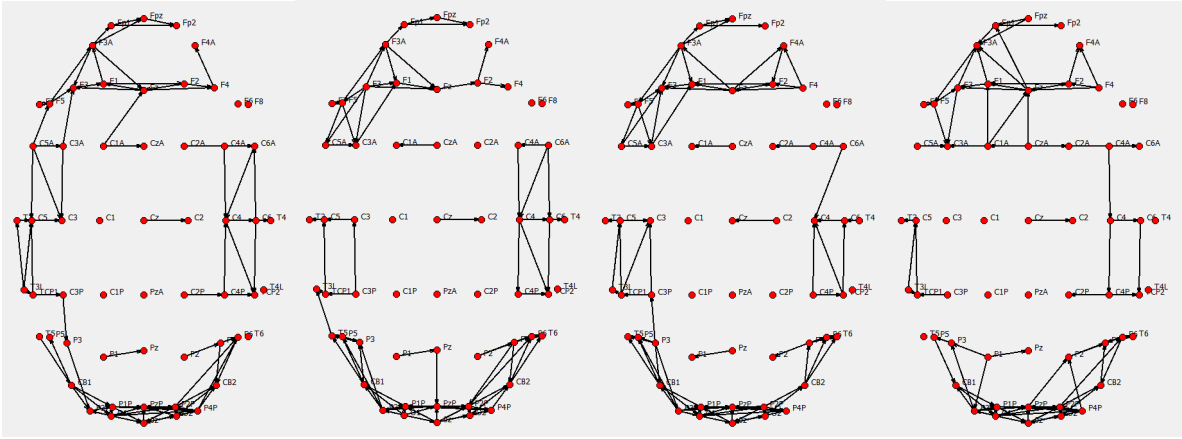


Figura A.6: REAs Hubs do indivíduo A18 para os estímulos táteis (do lado direito) nos lábio, mão, joelho e pé, respectivamente.

# Apêndice B

## Distribuições de Hubs do segundo banco de dados

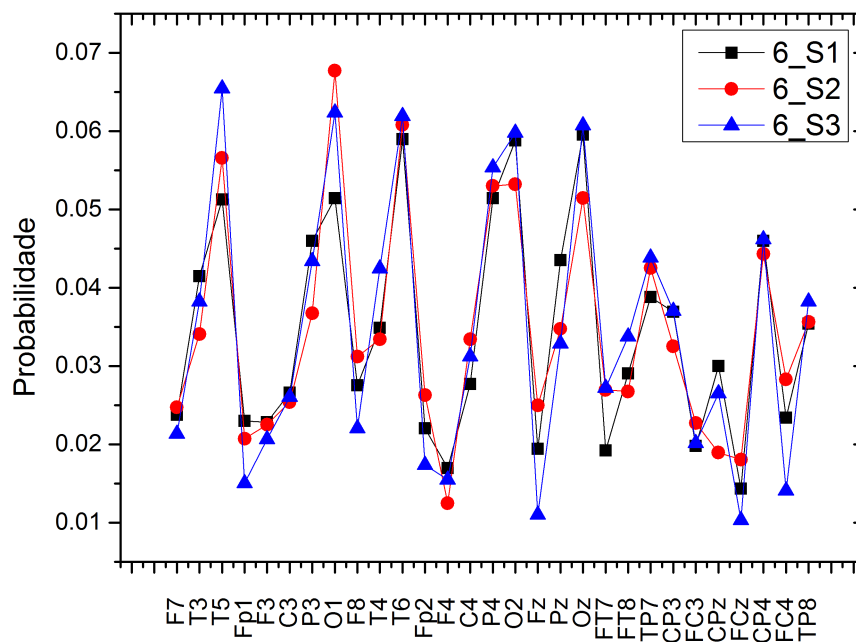


Figura B.1: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 6. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

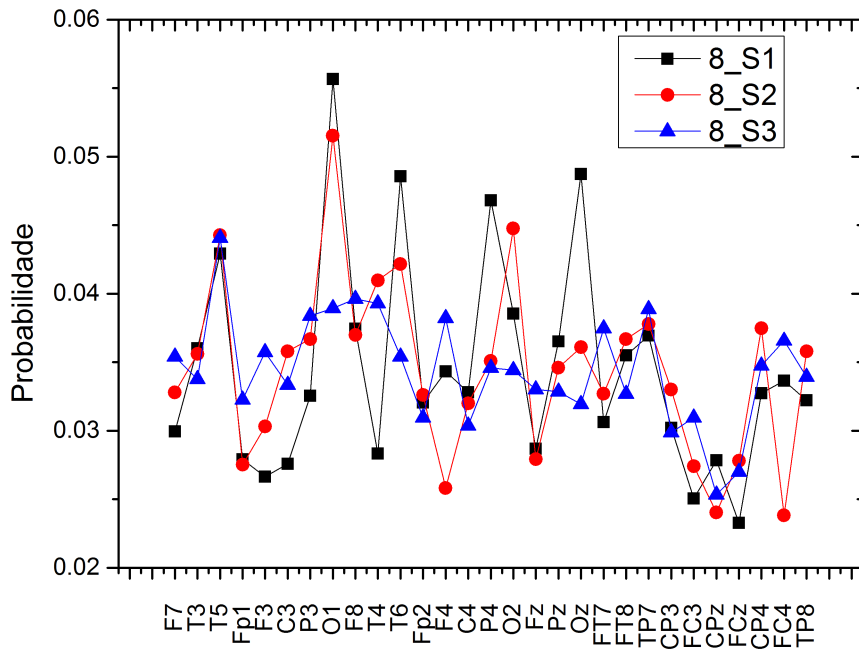


Figura B.2: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 8. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

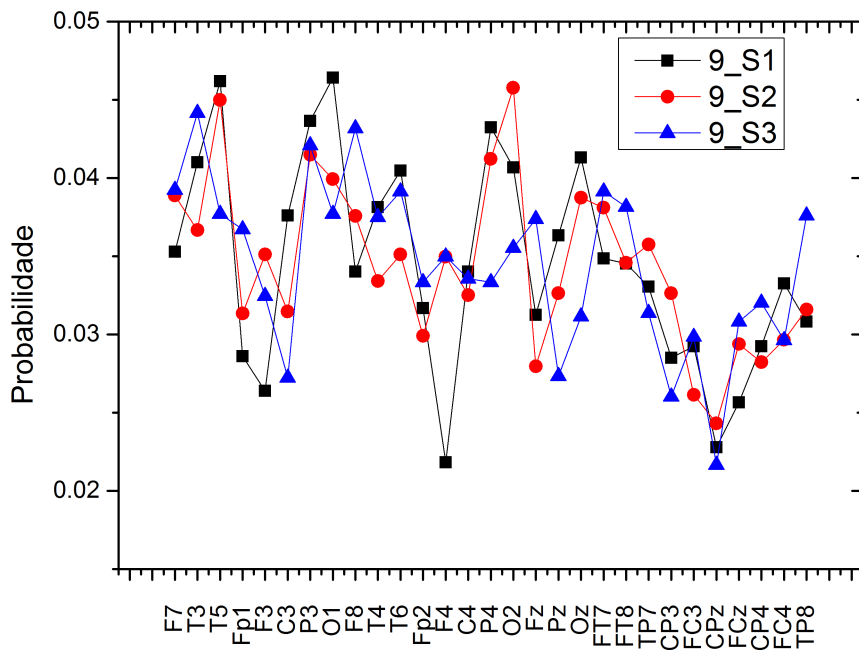


Figura B.3: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 9. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

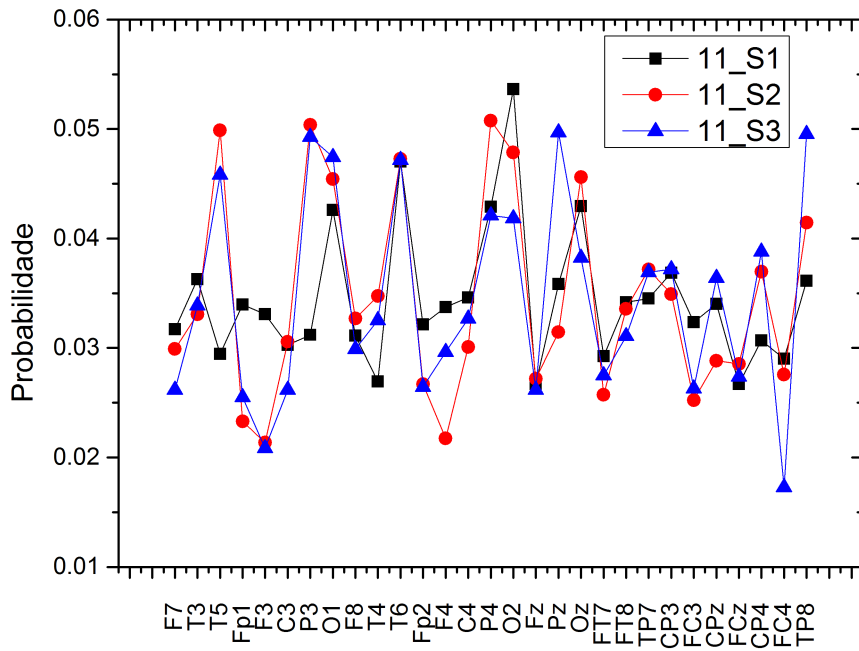


Figura B.4: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 11. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

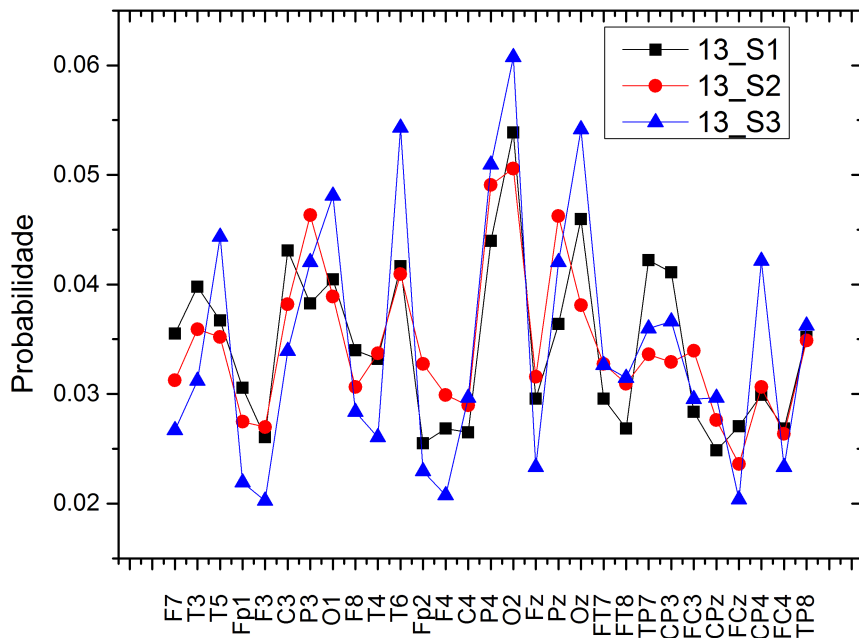


Figura B.5: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 13. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

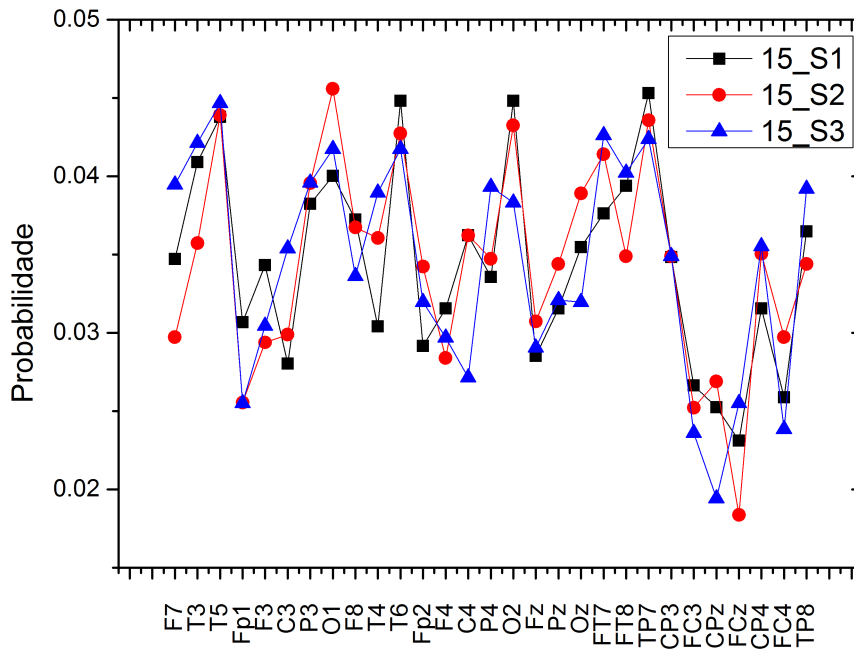


Figura B.6: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 15. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

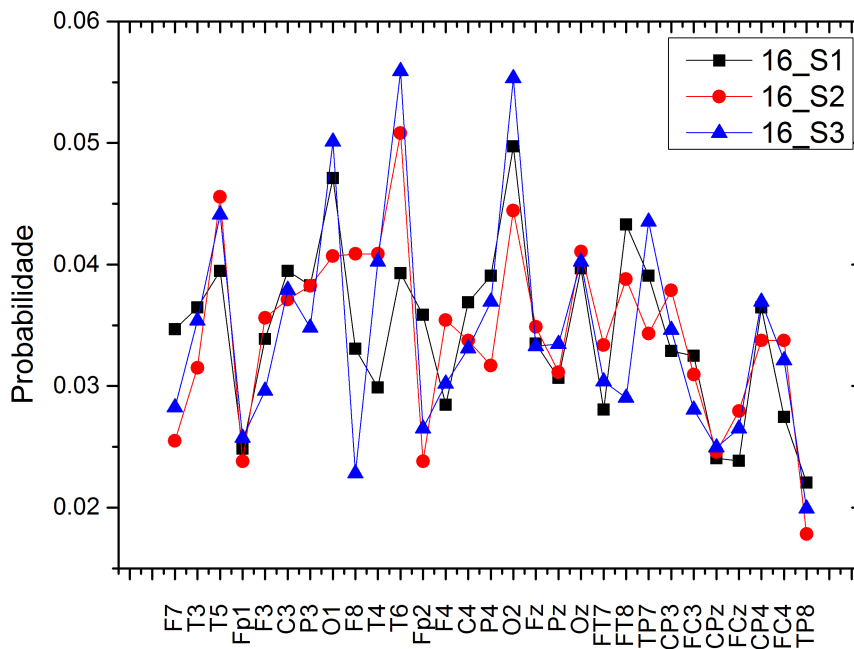


Figura B.7: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 16. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.

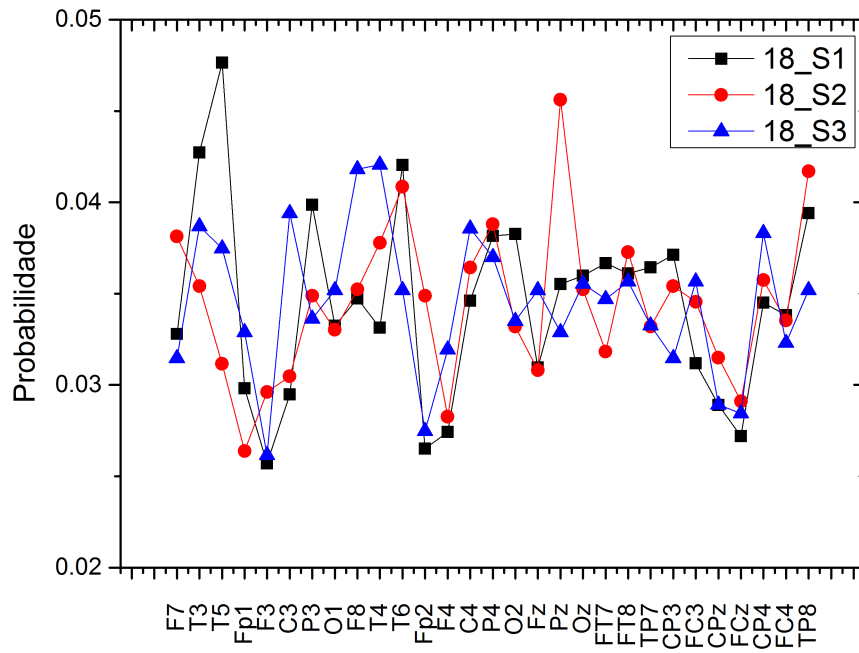


Figura B.8: Distribuição de Hubs das RFCs dinâmicas do indivíduo 18. 1ª sessão em preto, 2ª sessão em vermelho e a 3ª sessão em azul.