



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**ESLAINE SANTOS E SANTOS**

**CARACTERIZAÇÃO DOS TEMPOS DE ATRASO NA  
SINCRONIZAÇÃO DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS**

Salvador

2021

**Eslaine Santos e Santos**

**Caracterização dos tempos de atraso na sincronização das redes  
funcionais cerebrais**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal da Bahia, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Física.

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

**COORIENTADOR:** Prof. Dr. Raphael Silva do Rosário

Salvador

2021

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por toda a força que me deu durante toda a trajetória. E por ter me proporcionado que eu pudesse estar em volta de pessoas tão incríveis!

À minha família, que é o meu porto seguro. Sempre nos piores momentos, penso o quanto os amo e quanto sou amada e isso já me deixa mais forte.

Ao meu orientador, Garcia pela paciência, pela assistência, por ter sido como um pai em muitos momentos; por em muitos momentos que eu estava me sentindo deprimida, me ajudar a melhorar meu ânimo e autoestima. Por ter me apresentado um tema tão lindo que eu me apaixonei e trouxe resultados muito bons. Quem tem Garcia como orientador tem um anjo como orientador!

A Rapha por ter sido um coorientador tão paciente e por toda assistência que me deu nesse período, pois quando estamos em momentos como esse, tudo que a gente pede é que tenhamos pessoas tão incríveis a nossa volta e ele foi uma dessas pessoas.

Aos meus colegas e amigos de grupo, primeiramente a Tandara, pela grande ajuda que me foi dada em vários momentos, através de artigos e de todo conhecimento que ela veio adquirindo sobre redes, que me ajudou tanto nas discussões dos resultados; pelo companheirismo e pelas longas conversas que foram muito importantes neste período. A Rosana, Renata, Jamille, Jessica, Victor e Thai por terem tornado essa trajetória mais leve e pelos inúmeros conselhos que eu sou demais agradecida. A Marcus por ter feito as modificações do programa *Mosyn* somente para eu poder utilizar nesse trabalho. Ao grupo Neuro Redes como um todo, pela imensa ajuda nas discussões dos resultados durante as reuniões, as contribuições de todos foram extremamente importantes para esse trabalho e por permitirem, em cada reunião, que a motivação e o amor pela pesquisa estivessem sempre aflorados.

Aos meus amigos em geral pelo amor e alegria que trazem a minha vida.

A André por ser um companheiro incrível e por me dar apoio em tantos momentos.

A Guzmán pela colaboração com este trabalho ao disponibilizar os dados que foram utilizados nessa pesquisa.

Ao programa de pós-graduação em Física.

À CAPES pelo apoio financeiro.

## RESUMO

Uma das maneiras de estudar o cérebro é através das redes complexas, pois como vários sistemas da natureza, ele também é considerado um sistema complexo. As redes funcionais cerebrais (RFC) caracterizam o cérebro levando em conta a sua funcionalidade ao obter a relação entre seus diferentes elementos através de medidas da atividade cerebral. A maioria dos trabalhos sobre RFC encontrados na literatura apresentam uma abordagem estática, sem considerar a dinâmica cerebral. Outro problema ao estudar o cérebro é a construção de redes funcionais que utilizam métodos de sincronização que não levam em conta uma possível defasagem nas sincronizações, pois devido à própria fisiologia do cérebro, pode haver um atraso nas sincronizações e se consideramos só as sincronizações que estão em fase, estaríamos perdendo informação. Rosário e colaboradores (2015), propuseram um método de sincronização chamado de Sincronização por Motifs (SM), onde é possível obter a sincronização de séries temporais para diferentes defasagens. Desta forma o método estima a defasagem ocorrida para a sincronização máxima entre dois eletrodos, o que chamamos de tempo de atraso (TA). O objetivo deste trabalho é explorar as diferentes características desse índice em sujeitos hígidos em condições basais, de forma a utilizá-lo como um novo índice na caracterização das redes funcionais cerebrais. Para tal, comparamos o TA em redes funcionais cerebrais construídas através de dados de eletroencefalografia (EEG) de diferentes indivíduos (sendo feito o registro da atividade elétrica espontânea desses sujeitos) e explorando três hipóteses: a existência de um tempo de atraso característico para a amostra estudada ou para diferentes regiões cerebrais; a dependência do TA com a distância entre eletrodos. Além dessas análises, utilizamos o TA para avaliar a influência do volume de condução nas Redes Funcionais Cerebrais. Os resultados mostram que existe uma relação monótona crescente entre a distância entre eletrodos e o tempo de atraso. Há evidências de que o volume de condução influencia nas sincronizações de eletrodos mais próximos. No entanto, alguns indivíduos apresentam uma influência maior do volume de condução em regiões mais distantes do cérebro. A investigação do padrão da distribuição de tempos de atraso, mostrou que a sincronização entre eletrodos mais distantes tem pouca influência do efeito do volume de condução ao compararmos com as sincronizações de eletrodos mais próximos e que essas sincronizações distantes exibem TA característicos de 9 e 24 ms. A análise feita da distribuição de TA, para eletrodos distantes, ao considerar somente as sincronizações simétricas com o hemisfério contralateral, mostrou que as arestas apresentaram tempos de atraso menores comparado à distribuição de TA para eletrodos distantes de áreas diferentes. Verificamos que os padrões das distribuições de TA de pares de eletrodos intra e inter-hemisféricos são iguais. Os diferentes resultados mostraram que os tempos de atraso entre 0 e 1 ms são predominantemente devido ao volume de condução e que existem tempos característicos que dependem das regiões analisadas. Os resultados mostraram a importância da utilização de métodos de sincronização que considerem a defasagem nas sincronizações, uma vez que os resultados mostram que as sincronizações possuem uma variedade de TA diferentes, assim como adotando esses tipos de métodos é possível obter uma filtragem dos tempos de atraso mínimo que estão associados majoritariamente a sincronizações espúrias devido ao efeito do volume de condução.

**Palavras-chave:** Rede Funcional Cerebral. Redes Funcionais Dinâmicas. Tempo de atraso.

TVG. REA. EEG

## ABSTRACT

One of the ways to study the brain is through complex networks, because like many systems in nature, it is also considered a complex system. Functional brain networks (RBN) characterize the brain considering its functionality when obtaining the relationship between its different elements through measures of brain activity. Most of the works on RBN found in the literature have a static approach, without considering brain dynamics. Another problem when studying the brain is the construction of functional networks that use synchronization methods that do not consider a possible delay in synchronizations, because due to the own physiology of the brain, there may be a delay in synchronizations and if we only consider the synchronizations that are in phase, we would be losing information. Rosário et al. (2015), proposed a synchronization method called Motif Synchronization (MS), where it is possible to obtain the time series synchronization for different delays. In this way, the method estimates the delay that occurred for the maximum synchronization between two electrodes, what we call the delay time (DT). The objective of this work is to explore the different characteristics of this index in healthy subjects in baseline conditions, in order to use it as a new index in the characterization of brain functional networks. To this end, we compared the DT in functional brain networks of different individuals, simulating different experimental conditions and exploring three hypotheses: the existence of a characteristic delay time for the studied sample or for different brain regions; the dependence of the DT with the distance between electrodes. In addition to these analyzes, we used the DT to assess the influence of the conduction volume on the Functional Brain Networks. The results show that there is a growing monotonous relationship between distance and delay time. No characteristic delay time was seen for each brain region. There is evidence that the volume conduction influences the synchronization of the nearest electrodes. Some individuals have a greater influence on the volume conduction in more distant regions of the brain. The investigation of the pattern of the distribution of delay times showed that the synchronization between more distant electrodes has little influence on the effect of the conduction volume when compared to the synchronizations of the nearest electrodes and that these distant synchronizations exhibit characteristic DT of 9 ms and 24 ms. The analysis made of the DT distribution, for electrodes distant from the same brain regions, showed that the edges showed shorter delay times compared to the DT distribution for electrodes distant from different areas. We found that the pattern of DT distribution of intra and inter-hemispheric electrode pairs is the same. The different results showed that the delay times between 0 and 1 ms are predominantly due to the volume conduction and that there are characteristic times that will depend on the regions that are analyzed. The results show the importance of the synchronization methods that consider the delay in the synchronizations, as well as obtaining a filtering of the minimum delay times in order to remove connections influenced by the volume conduction.

**Keywords:** Functional brain networks. Dynamics Functional Networks. Delay Time. TVG. REA.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMI - Quantidade Média de Informação Mútua (da sigla em inglês, *Average Amount of Mutual Information*)

EEG - Eletroencefalograma

fMRI - Ressonância Magnética Funcional (da sigla em inglês, *Functional Magnetic Resonance Imaging*)

MEG - Magnetoencefalografia

REA – Rede Estática Agregada

RFC – Redes Funcionais Cerebrais

SM - Sincronização por Motifs

TA – Tempo de atraso

TVG – Grafos Variantes do Tempo (da sigla em inglês, *Time Varying Graphs*)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 2-1: Figura ilustrativa feita por Euler para resolver o problema das 7 pontes da cidade de Königsberg, que era como passar por cada uma das pontes uma única vez e retornar ao ponto inicial. Nessa demonstração, ele considerou cada área de terra, que estava separada pelo rio, como um vértice do grafo e as arestas eram as pontes que conectavam essas faixas de terra (BARABÁSI, 2009). Fonte: Fornito, Zalesky e Bullmore (2016) ..... 20
- Figura 2-2: Exemplo de um grafo  $G$ . Temos que esse exemplo, o grafo  $G = (V, E)$ , onde o conjunto  $v = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6\}$  representa o conjunto dos vértices de  $G$  e o conjunto  $E = v_1, v_2, v_2, v_6, v_1, v_3, v_1, v_4, v_3, v_4, v_3, v_5, v_4, v_5$  representa o conjunto de arestas desse grafo. Fonte: Elaborada pela autora. .... 22
- Figura 2-3: Grafo direcionado (à esquerda) e não direcionado (à direita). Fonte: Elaborada pela autora. .... 22
- Figura 2-4: Grafo Completo. Fonte: Elaborada pela autora. .... 23
- Figura 2-5: Representação de um grafo ponderado. A espessura da aresta representa o quão grande é o seu peso. Fonte: Elaborada pela autora. .... 23
- Figura 2-6: Exemplos de matrizes de adjacência correspondentes. A) matriz de adjacência de um grafo não direcionado; B) matriz de adjacência de um grafo direcionado; C) matriz de adjacência de um grafo ponderado não direcionado; D) matriz de peso de um grafo ponderado direcionado. Fonte: Elaborada pela autora, baseada em Fornito, Zalesky e Bullmore (2016). 25
- Figura 2-7: Figura mostrando um esquema resumido da construção das Redes Funcionais Cerebrais. .... 28
- Figura 2-8: Figura ilustrativa do TVG. Cada um dos grafos  $G_m$ , representa a configuração do grafo para cada instante  $tm$  de tempo. Para um determinado sistema como o cérebro, por

exemplo, cada um desses grafos pode representar as diferentes conexões funcionais para cada instante  $tm$  de tempo. Fonte: Elaborada pela autora..... 30

Figura 2-9: Figura ilustrativa da construção das matrizes da REA. As matrizes dos grafos variantes no tempo são somadas e resulta em uma única matriz de adjacência que representa as conexões da Rede Estática Agregada (REA), cujos elementos são os pesos de cada aresta que representa a informação do número de ocorrência de cada aresta ao longo do tempo. Fonte: Elaborada pela autora. .... 30

Figura 2-10: (A) Representação da série temporal em série de motifs. A figura mostra como os pontos da série temporal são classificados em diferentes motifs de grau 3, assim como a existência de intervalos entre os pontos ( $\lambda = 1$  ou  $2$ ). Com o propósito de transformar uma determinada série temporal em uma série temporal de motifs, são selecionados três pontos da série temporal e esses três pontos são classificados de acordo com sua declividade. (B) Representação dos motifs de grau 3. Nesse caso é possível obter a classificação em 6 tipos de motifs diferentes. Fonte: Figura adaptada de Li e Ouyang (2010)..... 31

Figura 2-11: Transcrição da série temporal do EEG em uma série de motifs. Fonte: Rosário et al. (2015)..... 32

Figura 2-12: Divisão do sistema nervoso central. Fonte: [http://www.guia.heu.nom.br/tronco\\_encefalico.html](http://www.guia.heu.nom.br/tronco_encefalico.html)..... 37

Figura 2-13: Divisão do Telencéfalo: Hemisfério direito e esquerdo. Fonte: <https://www.auladeanatomia.com/novosite/pt/sistemas/sistema-nervoso/telencefalo/> ..... 37

Figura 2-14: Secção dos hemisférios cerebrais mostrando suas subdivisões: Córtex cerebral, substância branca e núcleos da base (hipocampo e a amígdala não aparece nesse corte). Fonte: Figura adaptada de [https://smart.servier.com/smart\\_image/brain-7/](https://smart.servier.com/smart_image/brain-7/) ..... 37

Figura 2-15: Lobos Cerebrais. Fonte: Adaptado de KANDEL et. al. (2014)..... 38



Figura 2-16: Os principais tipos de ritmos cerebrais registradas pelo EEG. Essas diferentes bandas de frequências podem ser encontradas em diferentes estados de sono ou vigília e em diferentes atividades comportamentais e cognitivas Fonte: Sanei e Chambers (2007).....	40
Figura 2-17: Sistema de Posicionamento 10-20. Fonte: Adaptada de <a href="https://kandel.com.br/blog-neurofisiologia/como-localizar-os-pontos-do-sistema-10-20-uteis-da-estimulacao-magnetica-transcraniana/">https://kandel.com.br/blog-neurofisiologia/como-localizar-os-pontos-do-sistema-10-20-uteis-da-estimulacao-magnetica-transcraniana/</a> .....	41
Figura 2-18: Sistema de referência 10-10. Os círculos de cor preta representam os eletrodos do sistema 10-20 e os eletrodos em cinza são os eletrodos adicionais que pertencem ao sistema 10-10. Fonte: Oostenveld e Praamstra (2001). .....	42
.Figura 3-1: Esquema de como é feito o somatório das aparições simultâneas para diferentes tempos de atraso. Fonte: Elaborada pela autora. ....	49
Figura 3-2: Processo de filtragem e construção da matriz de tempos de atraso- (A) Matriz que representa o grau de sincronização dos diferentes pares de vértices que geralmente é chamada de matriz de associação. (B) Matriz de associação filtrada (depois de se estabelecer o limiar). E a última matriz representa a matriz filtrada com os valores dos tempos de atraso (em pontos) de cada aresta. Fonte: Elaborada pela autora. ....	51
Figura 3-3: Processo de construção do TVG. Fonte: Figura adaptada de Silva (2021) .....	52
Figura 3-4: Análise obtida em (ROSÁRIO, 2017), onde mostra o gráfico do número médio de arestas vs. tamanho da janelas <i>LM</i> das redes. Os pontos pretos são para RFC originais e os pontos em vermelho são para as redes embaralhadas. O gráfico mostra que a partir de uma janela <i>LM</i> de 8 pontos a rede se distancia da rede embaralhada. Fonte: (ROSÁRIO, 2017)...	53
Figura 3-5: Construção das REAs. Fonte: Elaborada pela autora. ....	54
Figura 4-1: Histograma com a média da frequência normalizada dos tempos de atraso para todos os indivíduos. Este histograma representa a frequência média de todos os sujeitos, para cada tempo de atraso e seu respectivo desvio padrão. ....	57

Figura 4-2: Histograma de tempo de atraso versus distância sem a normalização das distâncias. .....	58
Figura 4-3: A figura ilustra como a disposição dos eletrodos no cérebro, permite um número maior de arestas de vértices mais distantes (arestas de cor preta) do que arestas de vértices mais próximos (aresta de cor azul).....	59
Figura 4-4: Histograma das distâncias para limiar 0. ....	60
Figura 4-5: Esquema adotado para correção do histograma de tempo de atraso versus distância para considerar a topologia da rede funcional cerebral. ....	60
Figura 4-6: Histograma de tempo de atraso vs. distância corrigido. ....	61
Figura 4-7: Gráfico de tempo de atraso vs. distância para todos os indivíduos analisados. Os pontos pretos (que no gráfico parecem faixas horizontais devido a grande quantidade de dados de todos os indivíduos) representam os dados de tempo de atraso vs. distância de todos os indivíduos e os pontos vermelhos representam a média do tempo de atraso para os dados agrupados para um intervalo de distância.....	63
Figura 4-8: Ajuste linear e Logístico dos dados agrupados.....	64
Figura 4-9: Ajuste Logístico dos pontos da Figura 4-8 e seus respectivos parâmetros.....	65
Figura 4-10: Média dos histogramas de tempo de atraso de todos os participantes para cada região cerebral. ....	66
Figura 4-11: Esquema que mostra os eletrodos que foram retirados para fazer a análise do efeito do volume de condução. Os círculos escuros representam os eletrodos que foram eliminados. .....	68
Figura 4-12: Histograma do tempo de atraso para diferentes números de eletrodos .....	68

Figura 4-13: Distribuição dos indivíduos com pico em $\tau = 0$ .....	69
Figura 4-14: Gráfico do peso das arestas da REA versus a distância do indivíduo 1101. (A) gráfico está na escala linear. (B) gráfico na escala log-log. ....	71
Figura 4-15: Gráfico do peso x distância para o indivíduo 4112. ....	72
Figura 4-16: Gráfico peso vs. distância com os dados de todos os indivíduos acumulados. À esquerda, os pontos pretos representam os dados de peso vs. distância de todos os indivíduos e os pontos vermelhos representam a média dos pesos para os dados agrupados em intervalos de $10^{-3}$ de distância. À direita, regressão linear dos dados agrupados.....	73
Figura 4-17: Regiões R1 e R2 no gráfico de peso vs. distância. ....	74
Figura 4-18: A) Inclinações da região R1 e R2 para os indivíduos com platô. B) Inclinações da região R1 e R2 para os indivíduos sem platô. ....	76
Figura 4-19: Histograma com a média das frequências dos tempos de atraso para todos os indivíduos. A escala está alterada para deixar visível o segundo pico do histograma. ....	77
Figura 4-20: Histograma de tempos de atraso para indivíduos com platô no gráfico peso vs. distância. ....	78
Figura 4-21: Histograma de tempos de atraso para indivíduos sem platô no gráfico peso vs. distância. ....	78
Figura 4-22: Ajuste linear dos dados agrupados dos pesos da REA vs. distância para a rede com nenhuma defasagem ( $\tau_{\text{máx}} = 0$ ). ....	79
Figura 4-23: Ajuste linear dos dados agrupados dos pesos da REA vs. distância para a rede com $\tau_{\text{min}} = 2$ pontos e $\tau_{\text{máx}} = 30$ pontos.....	80

Figura 4-24: Eletrodos escolhidos para obtenção dos histogramas dos tempos de atraso para diferentes regiões cerebrais. ....	81
Figura 4-25: histogramas de tempo de atraso para regiões distantes do cérebro. (A) Histograma entre a região frontal direita e frontal esquerda. (B) Histograma dos lobos temporal direito e temporal esquerdo. (C) Histograma do lobo frontal com o occipital. ....	81
Figura 4-26: Os gráficos mostram o histograma de tempo de atraso de eletrodos que estão distantes um do outro. À esquerda, tem-se o histograma com eletrodos do hemisfério esquerdo. À direita, tem-se o histograma com eletrodos inter-hemisféricos (temporal esquerdo x temporal direito). ....	83
Figura 4-27: Gráficos do histograma de tempo de atraso de eletrodos próximos. A) Histograma com eletrodos do temporal direito. B) Histograma com eletrodos FP1 e FP2. ....	84
Figura 4-28: Histograma de tempo de atraso dos eletrodos da região temporal. ....	85
Figura 4-29: Histograma de tempo de atraso dos eletrodos da região frontal. ....	86
Figura 4-30: Histograma de tempo de atraso dos eletrodos da região parietal. ....	86
Figura 4-31: Histograma de tempo de atraso de eletrodos de três regiões diferentes. A. Eletrodos próximos. B. Eletrodos distantes. ....	88
Figura 4-32: Corte coronal mostrando a estrutura simétrica do corpo caloso. Fonte: < <a href="https://docplayer.com.br/49188922-Neuroanatomia-hemisferio-cerebral-e-cortex-cerebral-luiza-da-silva-lopes-2016.html">https://docplayer.com.br/49188922-Neuroanatomia-hemisferio-cerebral-e-cortex-cerebral-luiza-da-silva-lopes-2016.html</a> >.....	89
Figura 4-33: Figura esquemática mostrando as fibras de associação intra-hemisféricas. Fonte: (MACHADO, 2007).....	90
Figura 4-34: Histograma de tempo de atraso entre os eletrodos da região frontal e parietal. ..	90

Figura 4-35: Histograma de tempo de atraso de eletrodos intra-hemisféricos. À esquerda, tem-se o histograma de eletrodos do hemisfério esquerdo e à direita, tem-se eletrodos do hemisfério direito.....	91
Figura 4-36: Histograma de tempo de atraso de eletrodos inter-hemisféricos.....	92
Figura 4-37: Histograma com a média das frequências dos tempos de atraso ( $\tau$ ) para todos os indivíduos. Este histograma representa a frequência média de todos os sujeitos, para cada tempo de atraso e seu respectivo desvio padrão .....	95
Figura 4-38: Histograma dos tempos de atraso para cada indivíduo. Cada linha representa o histograma de tempo de atraso de cada indivíduo.....	96
Figura 4-39: Figura esquemática mostrando como uma terceira fonte/elemento pode possibilitar um tempo de atraso zero em duas outras regiões do cérebro. Fonte: Adaptada de < <a href="https://smart.servier.com/smart_image/brain-7/">https://smart.servier.com/smart_image/brain-7/</a> > .....	97
Figura 4-40: Gráfico de peso vs. distância para redes com diferentes tempos de atraso. ....	98
Figura 4-41: Histograma de tempos de atraso para eletrodos distantes do hemisfério direito, utilizando um $\tau_{\text{máx}} = 60$ pontos. ....	100
Figura 4-42: Histograma de tempos de atraso para eletrodos distantes do hemisfério direito, utilizando um $\tau_{\text{máx}} = 110$ pontos. ....	101

## LISTA DE TABELAS

Tabela 4-1: R-Pearson e o valor da inclinação da reta do gráfico do tempo de atraso versus distância.....	61
Tabela 4-2: Correlação das distâncias e pessoas das arestas (R-Pearson) e o seu p-valor. E os valores do R-Pearson da regressão linear do gráfico da distância vs. peso e suas respectivas inclinações. ....	71
Tabela 4-3: Informações sobre o início do platô e das inclinações da região R1 e R2. Os indivíduos que visualmente apresentaram platô e os que não apresentaram, também estão indicados na tabela.....	74
Tabela 4-4: Eletrodos selecionados para cada um dos histogramas de tempo de atraso.....	93
Tabela 4-5: Inclinação dos pontos do gráfico peso vs. distância para a rede com diferentes tempos de atraso. ....	98

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>20</b>
2.1	REDES.....	20
2.1.1	<i>Teoria dos Grafos.....</i>	<i>21</i>
2.2	REDES COMPLEXAS .....	25
2.3	REDES DE CONECTIVIDADE CEREBRAL.....	25
2.4	GRAFOS VARIANTES NO TEMPO .....	28
2.5	REDE ESTÁTICA AGREGADA.....	30
2.6	MÉTODO DE SINCRONIZAÇÃO POR MOTIFS .....	30
2.7	TEMPO DE ATRASO.....	33
2.8	EEG.....	35
2.8.1	<i>Histórico</i> 35	
2.8.2	<i>Regiões Cerebrais</i> .....	36
2.8.3	<i>Sinais medidos pelo eletroencefalograma.....</i>	38
2.8.4	<i>Ritmos Cerebrais.....</i>	39
2.8.5	<i>Sistema de montagem.....</i>	40
2.8.6	<i>Filtragem dos sinais de EEG.....</i>	42
2.8.7	<i>Efeito do volume de Condução.....</i>	43
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>47</b>
3.1	AQUISIÇÃO DOS DADOS.....	47
3.2	CONSTRUÇÃO DAS REDES .....	48
3.2.1	<i>Construção da Rede Estática Agregada .....</i>	<i>53</i>
3.2.2	<i>Parâmetro das Redes.....</i>	<i>54</i>
3.2.3	<i>Distância entre os eletrodos.....</i>	<i>54</i>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>56</b>
4.1	HISTOGRAMA DE TEMPOS DE ATRASO .....	56
4.2	DEPENDÊNCIA ESPACIAL DO TEMPO DE ATRASO .....	57
4.3	TEMPO DE ATRASO CARACTERÍSTICO PARA CADA REGIÃO CEREBRAL.....	65

4.4	EFEITO DO VOLUME DE CONDUÇÃO .....	67
4.4.1	<i>Histograma de tempos de atraso – redes com diferentes números de eletrodos</i> .....	68
4.4.2	<i>Distribuição dos indivíduos com pico em <math>\tau = 0</math></i> .....	69
4.4.3	<i>Relação entre o peso da Rede Estática Agregada e a distância entre eletrodos</i> .....	70
4.5	HISTOGRAMAS DE TEMPO DE ATRASO PARA REGIÕES DISTANTES DO CÉREBRO.....	80
4.6	TEMPO DE ATRASO CARACTERÍSTICO DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS .....	94
4.7	VERIFICAÇÃO DO TEMPO DE ATRASO MÁXIMO ( $\tau_{m\acute{a}x}$ ) IDEAL .....	100
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>102</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>105</b>
	<b>ANEXO A: CARTA DE COLABORAÇÃO</b> .....	<b>113</b>



# 1 INTRODUÇÃO

Não existe, até o momento, uma definição definitiva sobre o que é um sistema complexo, porém podemos identificar esse tipo de sistema através de suas características. São sistemas que apresentam uma grande quantidade de componentes e apresentam comportamento emergente, pois nesses sistemas, temos que o comportamento dos seus elementos não é suficiente para explicar o comportamento do sistema como um todo (AMARAL; OTTINO, 2006; BOCCARA, 2010; NUSSENZVEIG, 1999). O cérebro, assim como vários outros sistemas na natureza, é considerado um sistema complexo por possuir essas características, também é considerado um sistema complexo. Ele possui quase 100 bilhões de neurônios, sendo que cada um desses neurônios estão conectados com cerca de milhares de neurônios (BULLMORE et al., 2009), através de interações que são de alguma forma não lineares, o que resulta no seu comportamento emergente, pois não é possível explicar o comportamentos globais do cérebro através, simplesmente, do entendimento do funcionamento dos neurônios. Uma das maneiras de estudar a relação entre os diferentes elementos desses tipos de sistema é através do estudo das redes, sendo que os sistemas ditos complexos apresentaram uma topologia de rede própria, que não é considerada nem regular e nem aleatória, sendo então chamadas de redes complexas (WATTS; STROGATZ, 1998) e a teoria de redes é bastante utilizadas para estudar os sistemas complexos, pois através dos seus índices podemos detectar os padrões emergentes desses sistemas, e dessa forma é possível se estudar o sistema como um todo, sem se limitar a uma abordagem mais reducionista (ALBERT; BARABÁSI, 2002).

Existem três tipos de redes que descrevem a relação dos diferentes elementos do cérebro em diferentes escalas e modalidades, que são a rede estrutural cerebral, a rede funcional cerebral (RFC) e a rede efetiva (BULLMORE; SPORNS, 2009; FRISTON, 1994, 2011). As redes funcionais cerebrais (RFC), que são utilizadas neste trabalho, caracterizam o cérebro levando em conta a sua funcionalidade ao obter a relação entre seus diferentes elementos através de medidas da atividade cerebral do mesmo utilizando instrumentos como a ressonância magnética funcional (fMRI), eletroencefalografia EEG, magnetoencefalografia (MEG) (BULLMORE; SPORNS, 2009; LEE; SMYSER; SHIMONY, 2013; LI et al., 2009; SAKKALIS, 2011; VAN DEN HEUVEL; POL, 2011).

Existem vários trabalhos que estudam as RFC (BULLMORE; SPORNS, 2009), porém, na grande maioria desses estudos, essas redes não eram avaliadas ao longo do tempo. Como o cérebro é uma estrutura dinâmica é importante estudá-lo como um fenômeno que evolui no tempo. Nos últimos anos, vêm surgindo novos trabalhos que estudam a dinâmica cerebral através das Redes Funcionais Dinâmicas, muitos deles com dados de fMRI (ASHOURVAN et al., 2017; LIAO et al., 2017; PRETI; BOLTON; VAN DE VILLE, 2017) e alguns mais recentes utilizando dados de eletroencefalografia (EEG) (MAHYARI et al., 2017; MAO et al., 2016; NAKAJIMA; WEST, 2015). Alguns desses trabalhos, principalmente os que utilizam dados de EEG, adotam o método chamado *Time-varying Graphs* (TVG) (FRAIMAN et al., 2014; MUTLU; BERNAT; AVIYENTE, 2012; REN et al., 2017; ROSÁRIO et al., 2015; SILVA et al., 2012) com o propósito de estudar essa dinâmica cerebral.

O TVG é um método no qual é possível obter uma rede (ou grafo) para cada instante de tempo (BASU et al., 2010; CASTEIGTS et al., 2012; NICOSIA et al., 2012). Ao aplicar esse método para o estudo de RFC podemos estudar a variação das características dinâmicas dessas redes, suas flutuações ou a ocorrência de determinada aresta no tempo.

Apesar dos trabalhos mais recentes utilizarem o TVG como formalismo, surge um outro problema em relação à obtenção das RFC através dos métodos de sincronizações mais usuais, como a Correlação de Pearson. A questão é a possível perda de informações devido à possibilidade de haver uma defasagem nas sincronizações. Temos que ao obter a sincronização entre séries temporais, existe na literatura alguns métodos que levam em conta a existência de uma possível defasagem na sincronização dessas séries temporais ao obter a correlação máxima de duas séries temporais para diferentes deslocamentos temporais, como exemplo temos a Correlação Cruzada, Quantidade Média de Informação Mútua e a Correlação não linear pareada ( $h^2$ ). Assim como nesses métodos, Rosário et. al. (2015) criaram um método que também leva em consideração um possível atraso nas sincronizações entre as séries temporais de EEG, que é o método de Sincronização por *Motifs* (SM) (ROSÁRIO et al., 2015). A similaridade entre SM é um método de sincronização, onde é possível obter a sincronização, a direção de sincronização e o tempo de atraso das séries temporais.

Ao longo dos anos alguns trabalhos utilizaram a correlação máxima entre duas séries de EEG para obter a estimativa do tempo de atraso para encontrar o início da zona epileptogênica<sup>1</sup> (CHO et al., 2012; MARS; THOMPSON; WILKUS, 1985; MARS; VAN ARRAGON, 1982; MESSER; SCHULTHEISS, 1994; PIJN et al., 1990), por exemplo, entre diferentes aplicações que serão melhor discutidas na seção 2.7. Diferentes métodos foram utilizados com este propósito, como a correlação cruzada, Informação Mútua, correlação não linear pareada ( $h^2$ ) (LOPES DA SILVA; PIJN; BOEIJINGA, 1989), entre outros.

Este trabalho tem como proposta fazer um estudo desses tempos de atraso e utilizá-lo como uma nova medida com o intuito de caracterizar as RFC através de dados de EEG. Além disso verificamos como esse tempo de atraso varia ao longo do tempo e para diferentes regiões, utilizando o formalismo do TVG. Dos diferentes métodos que considera a existência de defasagem nas sincronizações, utilizamos a Sincronização por Motifs (SM), por ser um método mais rápido em termos computacionais. Dessa forma, será obtida através desse método, uma sequência dos Tempos de Atraso (TA) de Sincronização ( $\tau(i,j)(t)$ ) para cada par de vértice (i,j) e tempo  $t$ .

Assim, o principal objetivo deste trabalho é estudar as características relacionadas com o tempo de atraso na sincronização da dinâmica das redes funcionais cerebrais. Os aspectos gerais considerados nesta caracterização estão resumidos nas seguintes perguntas: existe um tempo de atraso característico na sincronização das redes funcionais cerebrais com dados de EEG (Seções 4.1, 4.5 e 4.6)? Existe uma dependência espacial nos tempos de atraso (Seção 4.2)? Existe um tempo característico para cada área cortical (Seção 4.3)?

Em relação à primeira pergunta, nossa hipótese é que deve existir um tempo de atraso bem definido para a sincronização das redes funcionais cerebrais. Essa hipótese tem como premissa a ideia de que regiões que estejam sincronizadas precisam trocar informação de alguma forma, o que leva a um atraso, fruto desta transmissão. Não há como garantir a existência de uma relação direta entre transmissão de informação e tempo de atraso entre as áreas, contudo, é de se esperar que se existe essa transmissão, deve estar relacionado a um tempo de atraso característico no processo de sincronização. A outra hipótese é que a distância

---

<sup>1</sup> Zona epileptogênica: é a região do cérebro onde se dá o início da crise epiléptica (DATTA; LODDENKEMPER, 2012).

entre eletrodos possui uma influência no tempo de atraso, pois a ideia intuitiva é que sincronizações entre eletrodos mais distantes devam ter um tempo de atraso maior do que eletrodos com distâncias mais curtas. Pois, se há um transporte de informações, mesmo que seja indireto, esse transporte exige um tempo para se propagar entre duas áreas e pode ser que quanto maior a distância maior o tempo que essa informação irá demorar para ser transmitida. A última questão levantada é se cada região cerebral possui um tempo de atraso característico. A nossa hipótese é que dadas as diferenças funcionais e fisiológicas de cada região, isso leve a diferenças nos tempos de atraso.

Através da análise da influência da distância no tempo de atraso das sincronizações, surgiu a questão se essa abordagem pode ser utilizada para melhor entender o efeito do volume de condução nas RFC para eletrodos a pequenas distâncias (Seção 4.4). O volume de condução, como será visto na seção 2.8.7, gera artefatos em termos de sincronização de séries temporais, devido a diferentes eletrodos estarem captando sinais oriundos da mesma fonte. Em termos de tempo de atraso, essa sincronização devido ao volume de condução, estaria associada a tempos de atraso curtos. Dessa forma, na seção 4.4, investigaremos essa influência e como é possível eliminar sincronizações associadas a sinais vindos da mesma fonte.

E por último, foi feita a discussão do tempo de atraso máximo ( $\tau_{m\acute{a}x}$ ) ideal ao se construir as RFC utilizando o método de Sincronização por Motifs (SM). No SM é calculado a sincronização máxima para diferentes deslocamentos temporais (diferentes tempos de atraso), porém em trabalhos que utilizam esse método existe a questão de qual o deslocamento máximo para se obter a sincronização e na seção 4.7, investigamos qual seria esse  $\tau_{m\acute{a}x}$  ideal.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 REDES

Redes, que são chamadas também de grafos pela literatura matemática, podem ser representadas de várias formas, mas em resumo, podemos dizer que uma rede é um conjunto de pontos, que são os vértices, interligados por linhas, que são chamadas de arestas (NEWMAN, 2010, 2003). Existe uma infinidade de sistemas que são estudados através das redes, as mais conhecidas são: a internet, a World Wide Web, as redes sociais, redes de citações, redes biológicas, entre outras (ALBERT; BARABÁSI, 2002; AMARAL; OTTINO, 2004; NEWMAN, 2003; WATTS; STROGATZ, 1998).

O começo dos estudos das redes através da teoria dos grafos, se deu através de Euler em 1736, ao querer solucionar um problema que se difundiu na cidade de Königsberg: Como percorrer as 7 pontes, passando por cada uma delas uma única vez e retornando ao ponto inicial (Figura 2-1). Euler demonstrou que não existia um caminho onde fosse possível atravessar todas as pontes passando somente uma única vez em cada uma delas (AMARAL; OTTINO, 2004). Após a criação da teoria dos grafos por Euler, essa ainda teve a contribuição de outros matemáticos como Cauchy, Hamilton, Cayley, Kirchhoff e Pólya (BARABÁSI, 2009).

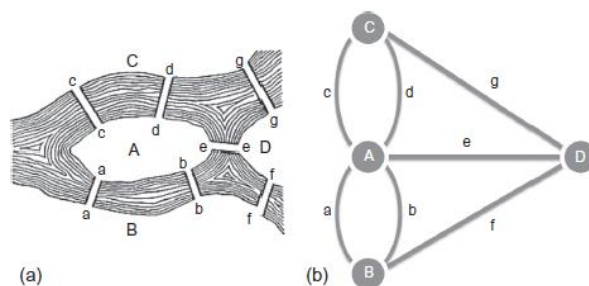


Figura 2-1: Figura ilustrativa feita por Euler para resolver o problema das 7 pontes da cidade de Königsberg, que era como passar por cada uma das pontes uma única vez e retornar ao ponto inicial. Nessa demonstração, ele considerou cada área de terra, que estava separada pelo rio, como um vértice do grafo e as arestas eram as pontes que conectavam essas faixas de terra (BARABÁSI, 2009). Fonte: Fornito, Zalesky e Bullmore (2016)

Depois de anos de estudo da teoria dos grafos, o estudo das redes trilhou um caminho para o melhor entendimento das redes reais, pois elas não tinham uma topologia tão trivial quanto as redes regulares que eram vistas no estudo da teoria dos grafos (ALBERT; BARABÁSI, 2002). O primeiro esforço feito nesse sentido, foi a modelagem das redes aleatórias obtidas por Erdős e Rényi (ERDÓS; RENYI, 1960). Essas redes são formadas ao se considerar que a probabilidade de haver uma conexão entre dois vértices é igual para todos os pares de vértices (BARABÁSI, 2009). Mas o crescente estudo dos sistemas complexos, e a observação das redes desses sistemas, levou a pensar que o modelo das redes aleatórias não descrevia bem as redes desses sistemas (ALBERT; BARABÁSI, 2002). Assim, com o aumento do estudo de redes de larga escala, devido à melhora das ferramentas computacionais, surgiu o conceito de rede de mundo-pequeno (WATTS; STROGATZ, 1998; ALBERT e BARABÁSI, 2002; BOCCALETTI et al., 2006;). A rede de mundo pequeno é um modelo de rede que apresenta uma topologia entre uma rede regular e uma rede totalmente aleatória. São redes que têm vários agrupamentos (*clusters*), mas as distâncias entre os vértices são relativamente próximas (WATTS; STROGATZ, 1998). E por último, Barabási e Albert (1999), através da análise das redes de larga escala, criaram o modelo que eles chamaram de rede livre de escala.

Com a análise da topologia, dos índices e parâmetros das redes complexas, foi possível se estudar diversos tipos de sistemas da natureza. Nas próximas seções serão comentados alguns conceitos da teoria dos grafos que são importantes para o melhor entendimento do estudo das redes como um todo.

## 2.1.1 Teoria dos Grafos

### 2.1.1.1 Definição de grafos

Uma rede pode ser representada matematicamente através dos grafos (BOCCALETTI et al., 2006). Apesar das terminologias “redes” e “grafos” serem utilizadas como sinônimos, há uma pequena distinção entre os dois conceitos; isso porque a denominação *redes* está relacionada a sistemas reais como a internet, as redes sociais, as redes metabólicas, etc., enquanto o termo *grafo* trata da representação matemática dessas redes (BARABÁSI, 2014). Assim, os termos que são utilizados para grafos também podem ser utilizados para redes.

Temos que um grafo é um par ordenado  $G = (V, E)$ , onde  $V$  é o conjunto de vértices e  $E$  é um subconjunto de pares não ordenados do conjunto dos vértices  $V$ . Assim, em um grafo

com  $n$  vértices e  $m$  arestas,  $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$  representa o conjunto de vértices e  $E = \{e_1, e_2, \dots, e_m\}$  representa o conjunto de arestas desse grafo (BOLLOBÁS, 1998; DIESTEL, 2006; RUOHONEN, 2013). A maneira gráfica de representar um grafo é considerando os vértices como pontos e as arestas através de uma linha que ligam esses dois vértices (Figura 2-2) (DIESTEL, 2006).

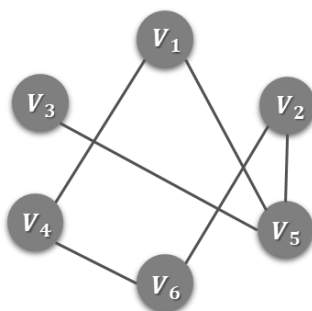


Figura 2-2: Exemplo de um grafo  $G$ . Temos que esse exemplo, o grafo  $G = (V, E)$ , onde o conjunto  $v = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6\}$  representa o conjunto dos vértices de  $G$  e o conjunto  $E = \{(v_1, v_2), (v_2, v_6), (v_1, v_3), (v_1, v_4), (v_3, v_4), (v_3, v_5), (v_4, v_5)\}$  representa o conjunto de arestas desse grafo. Fonte: Elaborada pela autora.

### 2.1.1.2 Grafo direcionado e não direcionado

Um grafo direcionado é um grafo onde suas arestas são direcionadas (Figura 2-3). Assim, um grafo direcionado pode ser representado por um dígrafo  $G = (V, E)$ , onde  $V$  é o conjunto de vértices e  $E$  é o conjunto de pares ordenados  $(v_i, v_j)$ , que representa a ligação direcionada do vértice  $v_i$  para o vértice  $v_j$  (DIESTEL, 2006; RUOHONEN, 2013). Nos grafos não direcionados, temos que a existência de uma aresta entre dois vértices  $v_i$  e  $v_j$ , significa que há uma conexão bidirecionada do vértice  $v_i$  para o vértice  $v_j$  e do vértice  $v_j$  para o vértice  $v_i$  (COSTA et al., 2007).

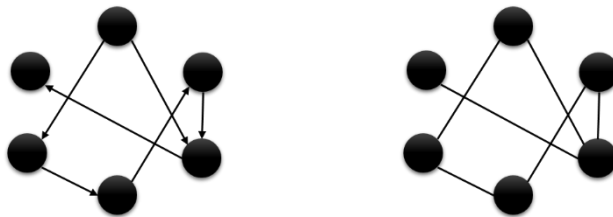


Figura 2-3: Grafo direcionado (à esquerda) e não direcionado (à direita). Fonte: Elaborada pela autora.

### 2.1.1.3 Grafo completo

Temos que um grafo é dito *completo* quando todos os vértices desse grafo estão conectados (Figura 2-4) (RUOHONEN, 2013).

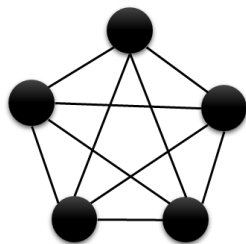


Figura 2-4: Grafo Completo. Fonte: Elaborada pela autora.

### 2.1.1.4 Grafo ponderado

Grafo ponderado é um grafo onde suas arestas possuem um peso associado a elas. A representação matemática de um grafo ponderado é um conjunto  $G^W = (V, E, W)$ , que, como já foi mencionado para os outros tipos de grafos,  $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$  representa o conjunto de vértices,  $E = \{e_1, e_2, \dots, e_m\}$  representa o conjunto de arestas e  $W = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  representa o conjunto de pesos associados às suas respectivas arestas (BOCCALETTI et al., 2006).

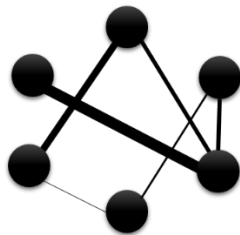


Figura 2-5: Representação de um grafo ponderado. A espessura da aresta representa o quão grande é o seu peso. Fonte: Elaborada pela autora.



### 2.1.1.5 Ordem, incidência e adjacência

A ordem  $n$  de um grafo é o número de vértices que ele possui (DIESTEL, 2006). Também temos que um vértice  $v$  é dito incidente a uma determinada aresta  $e$ , se  $v \in e$ . E dois vértices são adjacentes ou vizinhos, se compartilham a mesma aresta (DIESTEL, 2006).

### 2.1.1.6 Matriz de incidência

Uma forma de representar um grafo é através de sua matriz de incidência. Os elementos da matriz de incidência indicam se uma aresta incide ou não em um determinado vértice. Assim, dada uma matriz  $A = (a_{ij})_{n \times m}$ , onde  $n$  é o número de vértices e  $m$  é o número de arestas, os elementos da matriz terão valores 0 ou 1 segundo a seguinte regra (DIESTEL, 2006):

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } v_i \in e_j \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

### 2.1.1.7 Matriz de Adjacência

Outra maneira de se representar um grafo é através da matriz de adjacência. Assim, para um determinado grafo  $G = (V, E)$ , de dimensão  $n$ , onde  $n$  representa o número de vértices do grafo, temos que os elementos  $a_{ij}$  da matriz de adjacência  $A = (a_{ij})_{n \times n}$  desse grafo são determinados segundo a equação 2-1 (BARAS; THEODORAKOPOULOS, 2010; DIESTEL, 2006):

$$a_{ij} := \begin{cases} 1, & \text{se } (v_i, v_j) \in E \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad 2-1$$

Para um grafo não direcionado a matriz de adjacência é simétrica, porém para os grafos direcionados, temos que um determinado elemento  $a_{ij}$  não necessariamente terá o mesmo valor que um elemento  $a_{ji}$ , porque neste caso os elementos  $a_{ij}$  só terão valor diferente de zero, se houver uma aresta direcionada do vértice  $v_j$  para o vértice  $v_i$ . Portanto, para os grafos direcionados a matriz de adjacência será assimétrica (Figura 2-6) (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016)

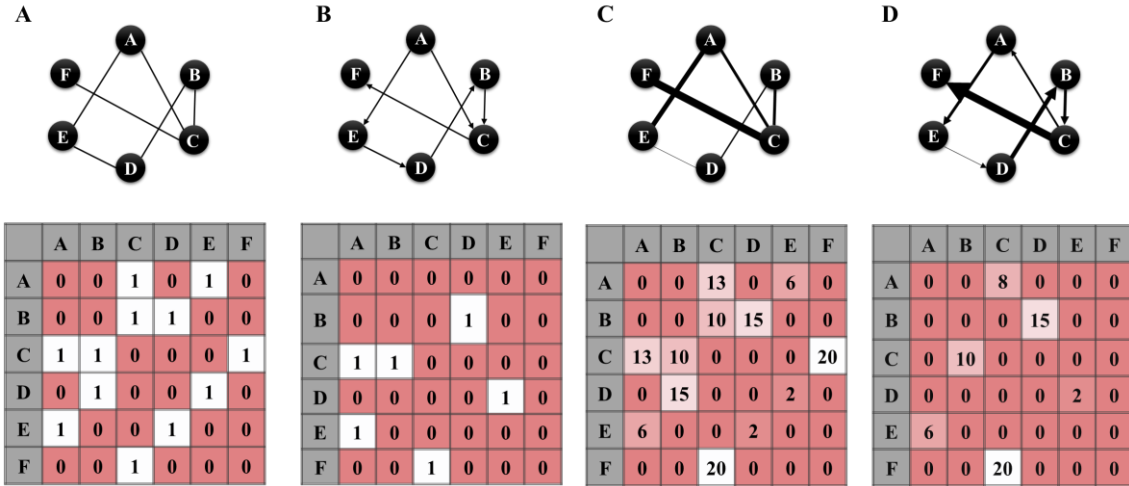


Figura 2-6: Exemplos de matrizes de adjacência correspondentes. A) matriz de adjacência de um grafo não direcionado; B) matriz de adjacência de um grafo direcionado; C) matriz de adjacência de um grafo ponderado não direcionado; D) matriz de peso de um grafo ponderado direcionado. Fonte: Elaborada pela autora, baseada em Fornito, Zalesky e Bullmore (2016)

Para os grafos ponderados, onde as arestas possuem pesos, os elementos  $\omega_{ij}$  dessa matriz representam o peso da aresta, caso exista essa aresta entre os vértices  $v_i$  e  $v_j$ ; caso contrário,  $\omega_{ij} = 0$ , se não existir nenhuma aresta entre os vértices  $v_i$  e  $v_j$  (BARAS; THEODORAKOPOULOS, 2010; BOCCALETTI et al., 2006; COSTA et al., 2007; NEWMAN, 2010).

## 2.2 REDES COMPLEXAS

### 2.3 REDES DE CONECTIVIDADE CEREBRAL

Diversos trabalhos têm estudado o cérebro utilizando o formalismo das redes de conectividade cerebral que podem ser descritas como grafos onde seus vértices representam elementos neurais (tais como neurônios e regiões cerebrais) que estão conectados por arestas que podem representar uma conexão física ou funcional.

Desta forma, é possível separar as redes de conectividade em três tipos: conectividade estrutural, funcional e efetiva. FRISTON (1994) define a rede de conectividade estrutural como uma rede de conexões anatômicas, onde os vértices podem representar neurônios ou regiões

cerebrais e as arestas representam as conexões físicas entre esses neurônios ou regiões cerebrais.

As redes funcionais cerebrais são redes onde se estabelece a relação de dependência estatística entre os elementos do sistema (vértices) que pode ser identificada a partir de registros de atividade cerebral (BULLMORE; SPORNS, 2009). Existem muitas formas de se obter os dados necessários para a construção de uma rede funcional cerebral. Como exemplo temos a ressonância magnética funcional (fMRI) (LEE; SMYSER; SHIMONY, 2013; LI et al., 2009; VAN DEN HEUVEL; POL, 2011); eletroencefalografia (EEG); a magnetoencefalografia (MEG) (BULLMORE; SPORNS, 2009; SAKKALIS, 2011; VAN DIESSSEN et al., 2015); e as matrizes de multieletrodos (MEA) (SILVA et al., 2012), onde também é possível obter a correlação da frequência de disparos dos neurônios mapeados. Já a conectividade efetiva pode ser definida como a influência que um sistema neural exerce sobre o outro (FRISTON, 1994).

Cada uma das técnicas utilizadas para obter a medida dos sinais neurofisiológicos possui suas vantagens e desvantagens em relação à sua resolução espaço-temporal. Com a fMRI é possível obter a série temporal da atividade hemodinâmica de um determinado volume do cérebro (voxel). Este método possui uma grande resolução espacial, porém sua resolução temporal (quantidade de medidas feitas por segundo) é muito baixa em relação a técnicas como a EEG (~1000 vezes menor).

Com a EEG é possível obter a série temporal da atividade elétrica da região cortical mais próxima onde o eletrodo é fixado. Mas diferente da fMRI, possui uma baixa resolução espacial e uma grande resolução temporal (BULLMORE; SPORNS, 2009; FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016). É possível encontrar trabalhos com uma taxa amostral que varia de 100 a 2000 Hz ou até mais (SANEI; CHAMBERS, 2007).

O método de obtenção das redes funcionais cerebrais segue alguns protocolos que serão mais detalhados na Seção 3.2 (Construção das Redes), mas os princípios gerais serão discutidos nesta seção. Como foi supracitado, para a construção das redes funcionais cerebrais é necessário a obtenção das medidas neurofisiológicas. Esses dados são registrados na forma de séries temporais das medidas obtidas das diferentes regiões cerebrais, sendo que o tipo de medida obtida varia com o instrumento que está sendo utilizado.

Os nós (ou vértices) nas redes funcionais cerebrais geralmente representam as diferentes regiões cerebrais, enquanto as arestas (ou *links*) correspondem a magnitude das correlações de

uma determinada atividade e podem ocorrer entre pares de regiões anatomicamente desconectadas (RUBINOV; SPORNS, 2010). Esses links podem ser ponderados ou simplesmente binários. Os ponderados determinam a força da correlação e os binários só indicam a presença ou não de arestas (RUBINOV; SPORNS, 2010).

A correlação é feita através de um método de associação. Os métodos de associação que são vistos na literatura são bem variados, como a coerência espectral, Informação Mútua, correlação cruzada, correlação de Pearson, entre outros. Esses métodos calculam o grau de correlação das séries temporais e com esses valores é possível construir uma matriz de associação que corresponde ao valor da correlação entre todos os pares de vértices da rede (BULLMORE; SPORNS, 2009). Mas para a determinação dessas diferentes arestas é necessário saber se essas correlações têm significância estatística, e isso é determinado através de um limiar (*threshold*).

O limiar serve como critério para exclusão das arestas que tem um valor de correlação com pouca relevância estatística (BULLMORE; SPORNS, 2009). Assim, as arestas das redes funcionais cerebrais binárias (as quais consideram somente a existência ou não de arestas não ponderadas) são estabelecidas de acordo com o seguinte critério: se o grau de correlação entre as diferentes séries temporais for acima do limiar, haverá uma aresta entre os vértices da rede, caso contrário não haverá nenhuma aresta entre os vértices (BASSETT; BULLMORE, 2006). A matriz de adjacência, com valores 1 e 0, caso exista ou não exista uma aresta entre os dois vértices, respectivamente, é a matriz que representa esse tipo de rede. Já para as redes não binárias, ao se estabelecer um limiar, a matriz de adjacência irá conter a força de associação das séries temporais dos pares de vértices que passaram pelo limiar (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; RUBINOV; SPORNS, 2010).

Através desse método de construção é possível ver que as redes funcionais cerebrais só determinam se há uma correlação significativa entre os diferentes vértices, mas não informam o que causa essa correlação (FRISTON, 1994).

A Figura 2-7 mostra um esquema resumido de como é feita uma rede funcional cerebral. Primeiramente é realizada a medição do sinal neurofisiológico (Figura 2-7A), onde teremos como dado uma série temporal do tipo de dado que foi coletado. A Figura 2-7B mostra o registro de um EEG, que representa a série temporal da diferença de potencial entre um determinado eletrodo a um eletrodo de referência. Através de um método de associação é medido o grau de

correlação/sincronização (Figura 2-7C) dos pares de eletrodos das séries temporais, que é representado pela matriz de correlação/associação. Com o estabelecimento de um limiar, somente as correlações/sincronizações que ultrapassarem o limiar serão consideradas, que são representadas pela matriz de adjacência (Figura 2-7D) e assim teremos o modelo da rede funcional cerebral (Figura 2-7E).

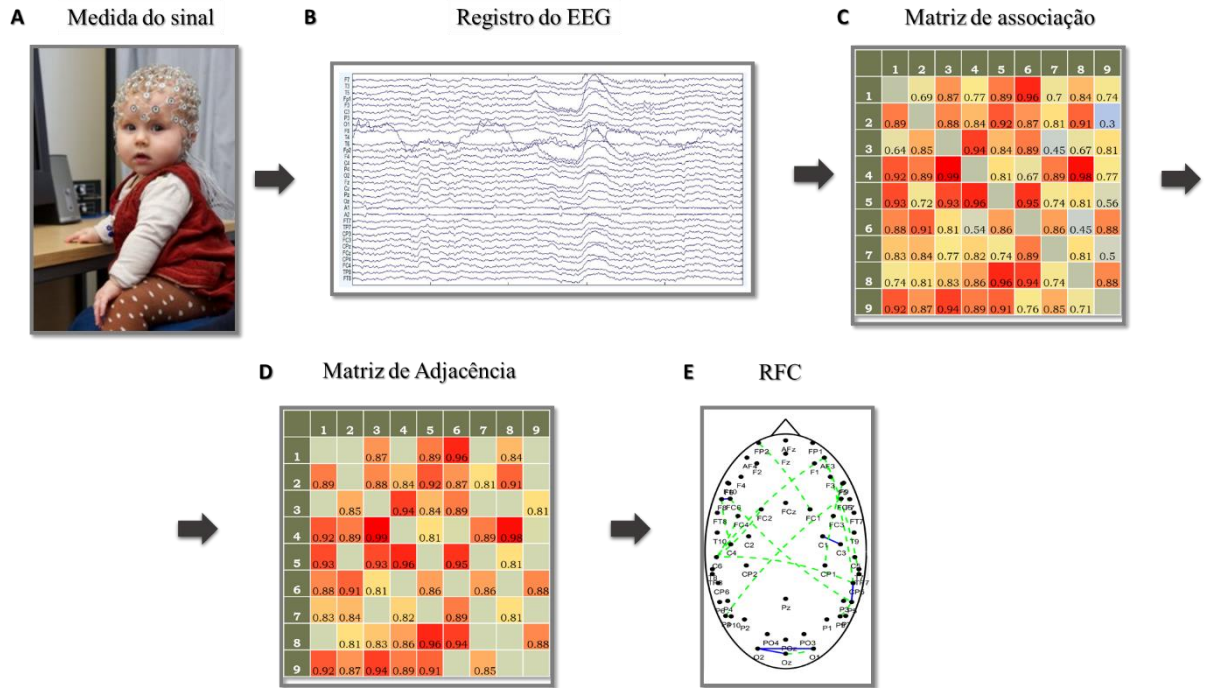


Figura 2-7: Figura mostrando um esquema resumido da construção das Redes Funcionais Cerebrais.

A) Medição do Sinal Eletrofisiológico. Fonte: motion-eu.org. B) Registro do sinal. Cada linha representa a série temporal da diferença de potencial entre um determinado eletrodo a um eletrodo de referência. Fonte: EEGLAB. C) Matriz de associação, no qual cada elemento da matriz representa o grau de correlação de 2 pares de vértices da rede. Fonte: Elaborada pela autora. D) Com o estabelecimento de um limiar, somente as correlações/sincronizações que ultrapassarem o limiar serão consideradas, que são representadas pela matriz de adjacência. Fonte Elaborada pela autora. D) Modelo da rede funcional cerebral Fonte: TNetEEG/Matlab®.

## 2.4 GRAFOS VARIANTES NO TEMPO

Considerando que o cérebro é uma estrutura dinâmica, é necessário utilizar uma abordagem que leve em consideração essa dinâmica e estude sua evolução no tempo. Por isso, uma das metodologias adotadas neste trabalho foi o formalismo dos Grafos Variantes no tempo (ou *Time-varying Graphs* (TVG)).

Casteigts et al. (2012) formalizaram a metodologia dos Grafos Variantes no Tempo. Segundo esse trabalho, um TVG é formado por um conjunto de vértices  $V$  (que eles chamam de entidades), um conjunto da relação entre essas entidades (arestas), e um rótulo  $L$ , que representaria a propriedade que essa relação poderia ter. O rótulo pode ser qualquer tipo de propriedade que uma rede possa vir a apresentar. Eles assumem que a relação entre as entidades pode durar por um determinado tempo que eles chamam de *Tempo de vida* do sistema  $\mathcal{T}$ . Os grafos variantes no tempo podem ser representados por um grafo  $G = (V, E, \mathcal{T}, \rho, \xi)$ .  $\rho$  é chamada de *função de presença* e ela indica se uma determinada aresta está presente no tempo de vida da relação. Ela é definida como  $\rho : E \times \mathcal{T} \rightarrow \{0,1\}$ , onde os números 0 e 1 indicam se existe ou não uma aresta, respectivamente, em um determinado momento. E por último, temos a *função de latência*,  $\xi : E \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{T}$ , que indica o tempo que se leva para atravessar uma determinada aresta.

Em NICOSIA et al. (2012), eles definem TVG como grafos que possuem arestas que aparecem e desaparecem ao longo do tempo para um número fixo de vértices. Assim, eles estabelecem que um TVG pode ser representado por um conjunto de grafos  $\{G_1, G_2, \dots, G_M\}$  (Figura 2-8), que possuem uma quantidade  $N$  de vértices e sendo  $M$  a quantidade de grafos, onde cada grafo  $G_m$  dessa sequência representa o estado da rede naquele instante  $t_m$  de tempo, com  $m = 1, \dots, M$ .

Entre os dois formalismos apresentados, este trabalho seguiu o formalismo adotado por NICOSIA et al. (2012).

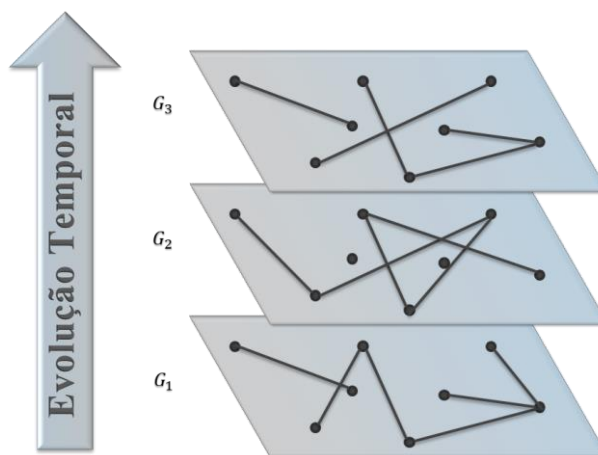


Figura 2-8: Figura ilustrativa do TVG. Cada um dos grafos  $G_m$ , representa a configuração do grafo para cada instante  $t_m$  de tempo. Para um determinado sistema como o cérebro, por exemplo, cada um desses grafos pode representar as diferentes conexões funcionais para cada instante  $t_m$  de tempo. Fonte: Elaborada pela autora.

### 2.5 REDE ESTÁTICA AGREGADA

A rede estática agregada (REA) é representada por uma rede ponderada, cujo peso das arestas é a soma de todas as arestas que apareceram na sequência dos grafos (Figura 2-9). Se  $G = \{G_m\}_{m=1,2,..,M}$  representa o TVG, temos que  $A_G = \{A_m\}_{m=1,..,M}$  representa o conjunto das matrizes de adjacência do TVG. A rede estática agregada poderá ser representada por uma matriz de adjacência  $A_R$  que consistirá na soma de todas as matrizes de adjacência do TVG (ROSÁRIO et al., 2015). Assim, teremos:

$$A_R = \sum_{m=1}^M A_m \tag{2-2}$$

no qual o somatório vai de um instante  $t = m = 1$  até o tempo final  $t = M$

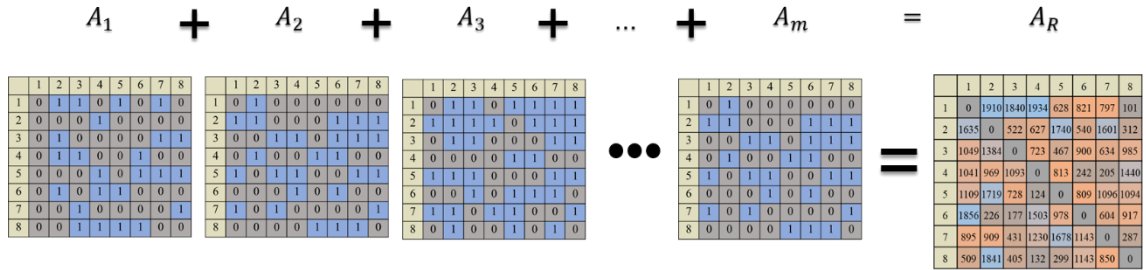


Figura 2-9: Figura ilustrativa da construção das matrizes da REA. As matrizes dos grafos variantes no tempo são somadas e resulta em uma única matriz de adjacência que representa as conexões da Rede Estática Agregada (REA), cujos elementos são os pesos de cada aresta que representa a informação do número de ocorrência de cada aresta ao longo do tempo. Fonte: Elaborada pela autora.

### 2.6 MÉTODO DE SINCRONIZAÇÃO POR MOTIFS

O Método de sincronização por motifs (ROSÁRIO et al., 2015) é um método de sincronização que tem como base os micropadrões das oscilações de séries temporais, que se

repetem ao longo do tempo e que podem ter diferentes comprimentos, amplitudes e frequências. Na literatura esses padrões são muitas vezes chamados de Motifs (LI et al., 2011; MUEEN, 2014; ROSÁRIO et al., 2015).

Os diferentes motifs são classificados pelos padrões de declividade assim como suas cristas e vales, como é representado pela Figura 2-10. Temos que a quantidade de padrões diferentes de motifs, varia com o seu grau, que é o número de pontos que um determinado motif possui, que são o número de pontos selecionados na série temporal. Se o grau do motif for  $n$ , é possível obter  $n!$  tipos diferentes de motifs. Temos também o *lag*  $\lambda$ , que representa os intervalos entre esses pontos (Figura 2-10)

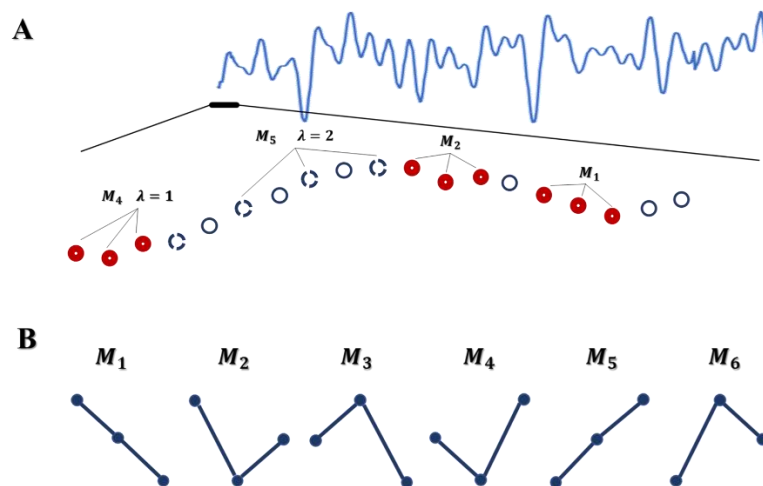


Figura 2-10: (A) Representação da série temporal em série de motifs. A figura mostra como os pontos da série temporal são classificados em diferentes motifs de grau 3, assim como a existência de intervalos entre os pontos ( $\lambda = 1$  ou  $2$ ). Com o propósito de transformar uma determinada série temporal em uma série temporal de motifs, são selecionados três pontos da série temporal e esses três pontos são classificados de acordo com sua declividade. (B) Representação dos motifs de grau 3. Nesse caso é possível obter a classificação em 6 tipos de motifs diferentes. Fonte: Figura adaptada de Li e Ouyang (2010)

O primeiro passo para sincronização de duas séries temporais  $X$  e  $Y$  é convertê-las em duas séries temporais  $X_M$  e  $Y_M$  de sequências de motifs (Figura 2-11). Logo após, é feita a comparação dos motifs de cada série temporal para se estabelecer o grau de sincronização entre as séries. Para cada instante de tempo  $t$  (em *frames*), é selecionada uma janela deslizando dentro da série temporal de tamanho  $L_M$ , no qual o tamanho é representado pelo número de pontos



dessa janela, com o propósito de se obter as sincronizações das séries temporais para a construção de cada grafo variante no tempo. Para o cálculo do grau de sincronização dessas séries para cada instante de tempo, é feito o cálculo, primeiramente, do parâmetro  $c(X_M, Y_M)_t = c_{XY_t}$  (Equação 2-3), que representa o valor máximo para o somatório de todos os motifs simultâneos das séries temporais  $X_M$  e  $Y_M$  no tempo  $t$ :-

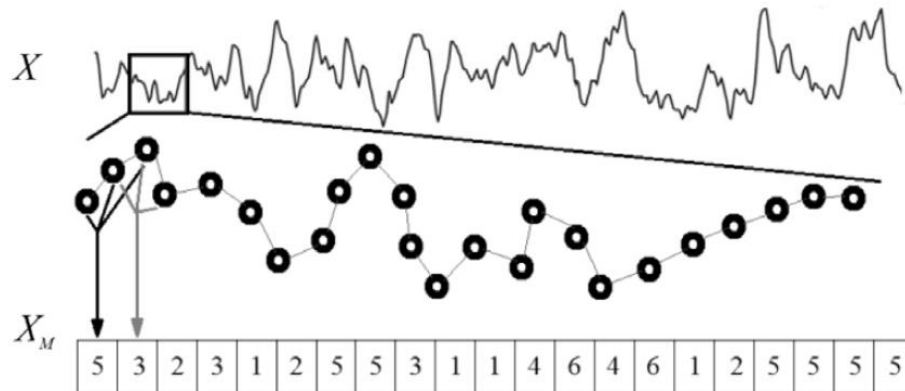


Figura 2-11: Transcrição da série temporal do EEG em uma série de motifs. Fonte: Rosário et al. (2015)

Assim é feito o somatório das aparições semelhantes de um mesmo motifs em duas séries temporais para diferentes tempos de atraso, variando de  $\tau_0$ , caso que não há deslocamento temporal entre as duas séries  $X_M$  e  $Y_M$ , e posteriormente deslocando gradativamente um ponto da janela temporal  $Y_M$  e fazendo-se o registro do somatório dos motifs simultâneos para cada deslocamento, até um  $\tau_{máx} = \tau_n$ , que representa  $n$  pontos a frente da primeira janela. Assim, após fazer o somatório dos motifs simultâneos para diferentes deslocamentos temporais, é registrado o somatório do deslocamento no qual houve o somatório máximo de motifs simultâneos que é o  $c(X_M, Y_M)_t = c_{XY}$ . Esse procedimento é feito também para se estabelecer o valor de  $c(Y_M, X_M)_t = c_{YX_t}$ , onde os deslocamentos são feitos na série  $X_M$ .

$$c(X_M, Y_M)_t = c_{XY_t} = \text{máx} \left\{ \sum_{i=1}^{L_M} J_{t+i}^{\tau_0}, \sum_{i=1}^{L_M} J_{t+i}^{\tau_1}, \dots, \sum_{i=1}^{L_M} J_{t+i}^{\tau_n} \right\} \quad 2-3$$

onde,

$$J_{t+i}^{\tau} = \begin{cases} 1, & \text{se } M_{X_i} = M_{Y_{i+\tau}} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad 2-4$$

O valor de  $J_{t+i}^{\tau}$  (equação 2-4) terá valor 1 ou 0, caso os motifs  $M_{X_i}$  e  $M_{Y_{i+\tau}}$ , das séries  $X_M$  e  $Y_M$  sejam iguais para o tempo de atraso  $\tau_i$ .

Ao estabelecer o valor de  $c_{XY_t}$  e  $c_{YX_t}$  é definido o grau de sincronização  $Q_{XY_t}$  (equação 2-5), que determina o quão sincronizadas as duas janelas de tempo estão.

$$Q_{XY_t} = \frac{\max\{c_{XY_t}, c_{YX_t}\}}{L_M} \quad 2-5$$

O valor de  $Q_{XY_t}$  pode variar entre 1 (sincronização máxima) e 0 (nenhuma sincronização).

A direção de sincronização  $q_{XY}$  será determinada pelo seguinte critério:

$$q_{XY} = \begin{cases} 0, & \text{se } c_{XY} = c_{YX} \\ \text{signal}(c_{XY} - c_{YX}) \end{cases} \quad 2-6$$

Assim temos que  $q_{XY}$  terá valor zero, caso não exista uma direção preferencial e terá valor 1, se X precede Y, e valor -1, se Y precede X.

## 2.7 TEMPO DE ATRASO

O método de Sincronização por Motifs cria arestas para todos os momentos em que houve uma sincronização entre duas séries temporais. O método avalia esta sincronização considerando a possibilidade de atraso entre as séries, para isso a sincronização é estimada para diferentes tempos de atrasos  $\tau_i$  (para  $\tau_i$  entre 0 e  $\tau_{max}$ ) e existirá uma aresta direcionada caso exista um atraso na sincronização entre as séries e não será direcionada caso não haja atraso entre a sincronização das séries. Neste trabalho, também chamamos de tempo de atraso  $\bar{\tau}$ , a defasagem na qual houve a sincronização máxima das séries temporais de sinais de EEG.

Existem outros métodos de associação que seguem metodologia semelhante, como correlação cruzada (COHN; LEADER, 1967), AAMI (Quantidade Média de Informação

Mútua) (MARS; VAN ARRAGON, 1982) e correlação não linear pareada ( $h^2$ ) (LOPES DA SILVA; PIJN; BOEIJINGA, 1989). Nesses métodos é obtida a correlação máxima de duas séries temporais para diferentes deslocamentos temporais. O tempo de atraso entre duas séries temporais já vem sendo usado em vários campos desde economia, meteorologia e geofísica e incluindo também séries biológicas e fisiológicas. Neste último caso, em estudos do tempo de atraso entre a correlação da atividade cardíaca (VFC) e cerebral (EEG) em cada fase do sono (LONG et al., 2015), no atraso na sincronização cardiorrespiratória (BARTSCH et al., 2007), e na obtenção do tempo de atraso entre diferentes sinais eletrofisiológicos, com o propósito de estimar a origem do foco epileptogênico (CHO et al., 2012; MARS; THOMPSON; WILKUS, 1985; MARS; VAN ARRAGON, 1982; MESSER; SCHULTHEISS, 1994; PIJN et al., 1990). Esses trabalhos utilizaram a proposta do tempo de atraso como um método mais eficiente que a avaliação visual dos traçados para a identificação do início do foco epileptogênico.

Alguns trabalhos incluem o atraso na modelagem de sinais eletrofisiológicos, com o intuito de obter modelos mais realísticos das séries temporais de atividade neuronal (DHAMALA; JIRSA; DING, 2004; GENG et al., 2014). Outros trabalhos obtiveram RFC construídas através de sinais simulados de modelos de osciladores acoplados com atraso (CABRAL et al., 2011, 2014; CONTI; VAN GORDER, 2019; GHOSH et al., 2008; KIM; HEE; RYU, 1997; PINDER; CROFTS, 2021; YU et al., 2013). E outros trabalhos realizam simulação de séries temporais com atraso, como em (PETKOSKI; JIRSA, 2019), que correlaciona a simulação de osciladores acoplados com atraso. Nesse trabalho, a estimativa do atraso é feita através da divisão do tamanho das fibras da rede estrutural pela velocidade de propagação do sinal. Outro exemplo é o da obtenção da coerência e a correlação com atraso de dados simulados do sistema cortico-muscular (CAMPFENS; VAN DER KOOIJ; SCHOUTEN, 2014). O tempo de atraso também foi utilizado na construção de redes de mundo pequeno, obtidas através de um modelo de série temporal de sinapses químicas de neurônios individuais (YU et al., 2014).

Outros trabalhos fizeram o estudo do tempo de atraso em redes de conectividade efetiva, com dados de taxa de disparo de neurônios de ratos (NIGAM et al., 2016), assim como para dados de EEG intracraniano (CHAPETON; INATI; ZAGHLOUL, 2017). NIGAM et al. (2016) encontraram tempos de atraso bem definidos que se mantinham preservados nas redes obtidas de diferentes momentos, quando se tratava de conexões funcionais comuns com as conexões estruturais cerebrais. Um resultado semelhante foi encontrado para redes de EEG intracraniano

(CHAPETON; INATI; ZAGHLOUL, 2017), no qual encontraram tempos de atrasos bem definidos para algumas conexões, que para os autores, esses resultados sugerem que o cérebro tende a adotar caminhos estáveis na sua comunicação entre diferentes regiões.

## 2.8 EEG

O eletroencefalografia (EEG) é uma técnica no qual é feita a medida do sinal elétrico de um conjunto de neurônios que se encontram subjacentes a cada eletrodo que compõe o aparelho (SILVA, 2010). A eletroencefalograma é um registro gráfico, feito ao longo do tempo, da diferença de potencial do sinal elétrico registrado por um determinado eletrodo em relação ao seu eletrodo de referência (OLEJNICZAK, 2006). Nas subseções a seguir serão descritos um breve histórico da eletrofisiologia (Seção 2.8.1), classificação das regiões cerebrais (Seção 2.8.2), os sinais medidos pelo eletroencefalograma (Seção 2.8.3), seu sistema de montagem (Seção 2.8.5), os principais tipos de ritmos cerebrais captados pelo EEG (Seção 2.8.4), a filtragem feita para análise do sinal (Seção 2.8.6) e o efeito do volume de condução nas análises dos sinais (2.8.6).

### 2.8.1 Histórico

A história da eletrofisiologia começa com Luigi Galvani. Ele observou um sinal eletrofisiológico de um sapo ao inserir um garfo na perna dele e perceber que houve uma contração muscular. Com esse evento, ele começou o estudo da eletrofisiologia que foi contestada por outros cientistas como o Alessandro Volta (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015). Logo após esse evento o estudo da eletricidade e o eletromagnetismo permitiu que o estudo dos sinais pudesse ocorrer.

Assim, os primeiros cientistas que começaram a fazer o estudo de sinais eletrofisiológicos foram Carlo Matteucci e Emmi Du Bois-Reymond. O primeiro conseguiu detectar o potencial de ação que precedia a contração do músculo de um sapo, assim como a redução do potencial durante a contração. E o segundo construiu um galvanômetro com uma sensibilidade maior, assim como fez a utilização de eletrodos não polarizados que foi usado por muitos anos, até mesmo na gravação do primeiro EEG em humanos e animais (COLLURA, 1993). Richard Canton percebeu que ao colocar dois eletrodos em áreas diferentes do cérebro,

era observado uma atividade elétrica entre essas regiões cerebrais ao ver a variação de corrente entre os eletrodos (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015).

Hans Berger percebeu também que essas oscilações eram modificadas com estímulo sensorial (potencial evocado) e que tinha origem fisiológica porque se extinguia com a morte do animal (TIMO-IARIA; PEREIRA, 1971). Inspirado nos trabalhos de Canton e Pravdich-Neminsky, que fizeram os primeiros registros da atividade elétrica do córtex de cães, começou o estudo da atividade elétrica do cérebro de humanos (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015). Assim, Hans Berger foi quem começou o estudo mais aprofundando da eletroencefalografia, obtendo o primeiro traçado da atividade cerebral de humanos. Fez o estudo das ondas cerebrais, o que levou depois da segunda guerra, a utilização do EEG na área médica (TIMO-IARIA; PEREIRA, 1971). Daí em diante o uso do EEG na área clínica foi crescendo e foi cada vez mais utilizada para detecção de disfunções neurológicas, como atividade epileptiforme, por exemplo (ACHARYA et al., 2013; FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015).

### **2.8.2 Regiões Cerebrais**

Atualmente os sistemas adotados para distribuição dos eletrodos para registro encefalográfico são o sistema 10-20, 10-10, 10-5 (Seção 2.8.5). Mas para melhor entendimento como esse sistema funciona e quais regiões cerebrais esses eletrodos são colocados, é necessário saber sobre a neuroanatomia do cérebro.

Na Figura 2-12 é possível ver como o sistema nervoso central está subdividido. Basicamente, ele é dividido em 2 partes que é o encéfalo e a medula espinal, sendo que o encéfalo está dividido em outras partes que corresponde ao telencéfalo, ao diencéfalo, ao tronco encefálico (que está subdividido em mesencéfalo, ponte e bulbo) e ao cerebelo. O telencéfalo, que está dividido em dois hemisférios (direito e esquerdo) (Figura 2-13), sendo que esses se subdividem em três partes que são o córtex cerebral, a substância branca, núcleos da base (Figura 2-14), a amígdala e a formação hipocampal (KANDEL et al., 2014).

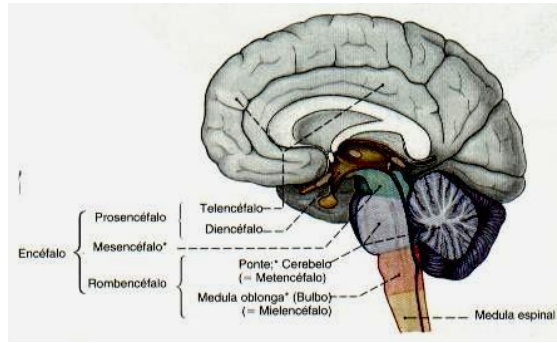


Figura 2-12: Divisão do sistema nervoso central. Fonte: [http://www.guia.heu.nom.br/tronco\\_encefalico.html](http://www.guia.heu.nom.br/tronco_encefalico.html)

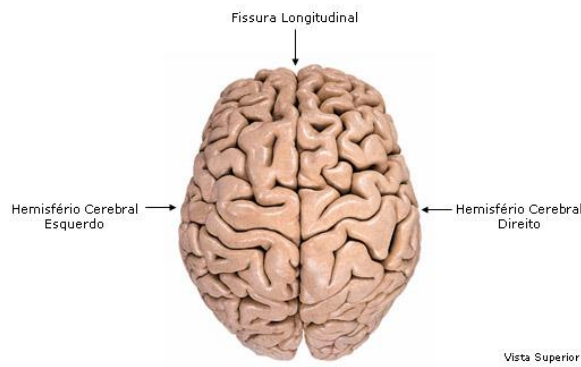


Figura 2-13: Divisão do Telencéfalo: Hemisfério direito e esquerdo. Fonte: <https://www.auladeanatomia.com/novosite/pt/sistemas/sistema-nervoso/telencefalo/>

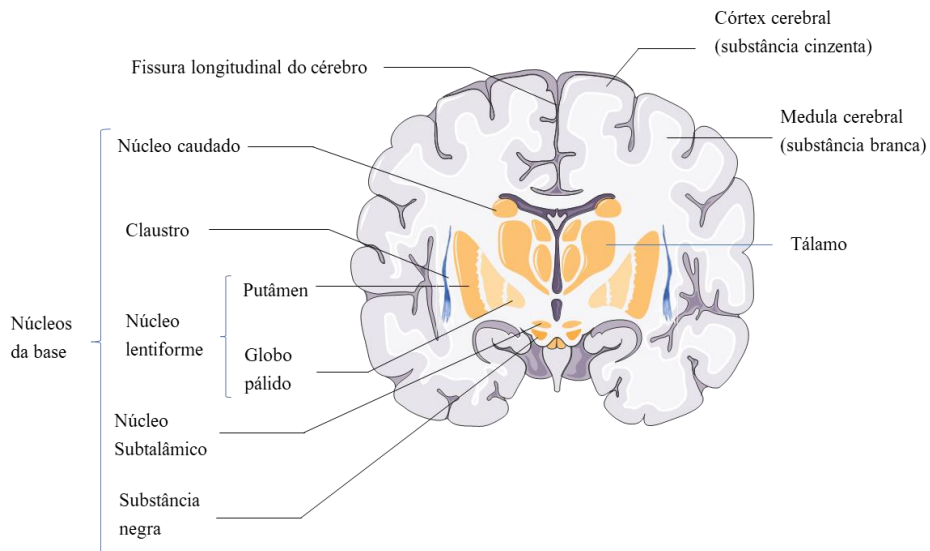


Figura 2-14: Secção dos hemisférios cerebrais mostrando suas subdivisões: Córtex cerebral, substância branca e núcleos da base (hipocampo e a amígdala não aparece nesse corte). Fonte: Figura adaptada de [https://smart.servier.com/smart\\_image/brain-7/](https://smart.servier.com/smart_image/brain-7/)

Entre as três subdivisões do telencéfalo, a divisão que o EEG capta os sinais é o córtex cerebral. O córtex é dividido em lobos (Figura 2-15) que estão relacionados com os ossos cranianos que os circundam. Essas divisões não são nem funcionais e nem estruturais, porque em um mesmo lobo pode ter diferentes regiões com estruturas e funções diferentes (MACHADO, 2007). Os nomes de cada lobo cerebral estão relacionados com seus ossos subjacentes. Assim temos, o lobo frontal, parietal, dois lobos temporais, occipital e a ínsula, que é um lobo do córtex que está entre o lobo frontal e parietal (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002; FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015).

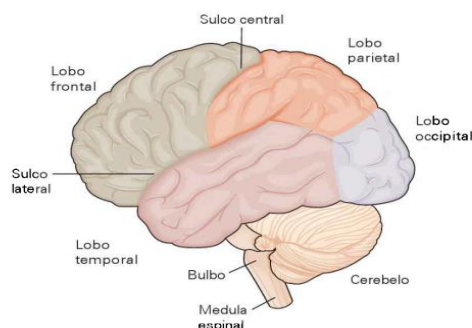


Figura 2-15: Lobos Cerebrais. Fonte: Adaptado de KANDEL et. al. (2014)

### 2.8.3 Sinais medidos pelo eletroencefalograma

O sinal elétrico é medido ao se colocar dois eletrodos posicionados em duas regiões diferentes do cérebro, medindo assim, a diferença de potencial elétrico entre essas duas regiões. Os sinais captados pelo EEG vêm de neurônios que se originam no córtex cerebral. Esses neurônios são chamados de neurônios piramidais e se situam, de forma preferencial, perpendicularmente à superfície do córtex. Porém, sendo que nem todos os neurônios estão situados em posição perpendicular, pois devido aos giros e sulcos do córtex, alguns neurônios podem estar dispostos obliquamente ou mesmo paralelamente ao córtex. Porém, todos eles contribuem para o sinal captado no EEG (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015; SILVA, 2010). Os sinais que são registrados pelos eletrodos do EEG correspondem à soma da atividade elétrica de uma população de neurônios que recebem sinapses de neurônios de outras áreas do cérebro. Esses sinais são originados da flutuação dos potenciais sinápticos dessa

população de neurônios que podem ser tanto de caráter excitatório, quanto inibitório (PEPS e PIPS) (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015; LENT, 2010; SILVA, 2010). Para o eletrodo registrar alguma atividade elétrica, o sinal tem que ter uma longa duração e ter uma amplitude constante neste intervalo de tempo (GOMES, 2015; OLEJNICZAK, 2006). Os potenciais de ação têm uma duração muito rápida para ser detectada pelos eletrodos, por isso que os potenciais pós-sinápticos são os maiores responsáveis pelo sinal registrado pelo EEG, pois além dessas características, os potenciais pós-sinápticos envolve grande parte da membrana, acontecem de forma quase síncrona em milhares de células piramidais do córtex e elas acontecem nos dendritos das células piramidais, que como foi visto, são perpendiculares ao córtex (GOMES, 2015). Porém, em certos casos, alguns outros potenciais podem contribuir para esse sinal como, por exemplo, os potenciais de ação que são gerados durante eventos síncronos, como o sono ou nas crises epiléticas, entre outros potenciais (OLEJNICZAK, 2006).

#### **2.8.4 Ritmos Cerebrais**

Ao observar os sinais do EEG foi possível identificar que eles possuíam um padrão periódico que são chamados de ritmos cerebrais. Esses ritmos são classificados de acordo com a sua faixa de frequência que são as ondas delta (0,5 – 4 Hz), teta (4 – 7,5 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (13 – 30 Hz) e gama ( $\geq 30$ ), que é uma faixa de frequência caracterizada por uma amplitude baixa e é raramente encontrado nos sinais eletrofisiológicos (SANEI; CHAMBERS, 2007). Os diferentes tipos de ondas aparecem em determinadas atividades comportamentais e cognitivas e muitas vezes servem como parâmetro para análise clínica (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015; SANEI; CHAMBERS, 2007). Nos dados de EEG que são utilizados para a construção das redes funcionais cerebrais, utilizamos uma filtragem que inclui esses principais tipos de onda, começando do início da frequência delta (0,5 Hz) até parte da frequência gama (50 Hz) .



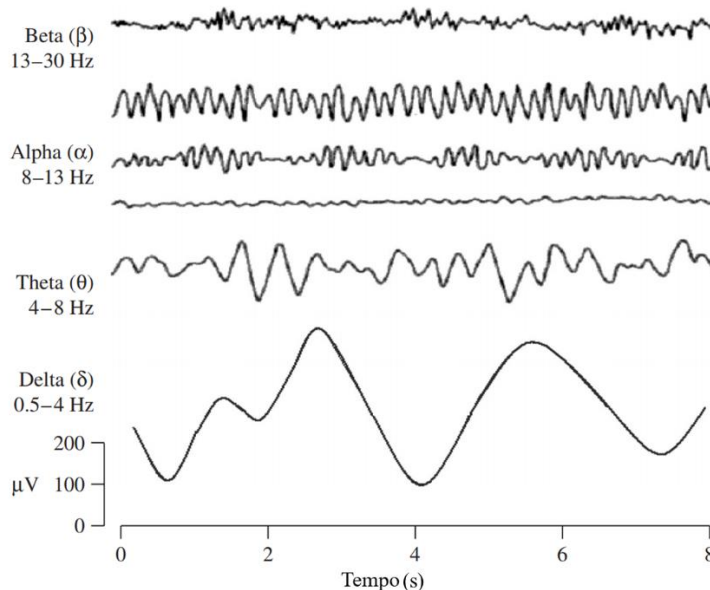


Figura 2-16: Os principais tipos de ritmos cerebrais registradas pelo EEG. Essas diferentes bandas de frequências podem ser encontradas em diferentes estados de sono ou vigília e em diferentes atividades comportamentais e cognitivas Fonte: Sanei e Chambers (2007)

### 2.8.5 Sistema de montagem

Como foi supracitado brevemente na seção 2.8.2, hoje em dia os sistemas de posicionamento dos eletrodos adotados são os sistemas 10-20, 10-10 e 10-5, sendo que o primeiro sistema criado foi o 10-20. A criação desse sistema foi proposta no primeiro Congresso Internacional de EEG, em Londres, no ano de 1947, pois se achou necessário ter um sistema padrão no mundo todo para a montagem dos eletrodos (OOSTENVELD; PRAAMSTRA, 2001). Assim, Hebert Jasper ficou responsável de padronizar o método de colocação de eletrodos e assim foi criado o sistema 10-20 (KLEM et al., 1999). Como cada indivíduo tem uma anatomia do crânio diferente, esse sistema respeita a proporção de cada cabeça ao fazer uma medida da porcentagem de cada trecho onde serão colocados os eletrodos.

Com a necessidade de um maior número de eletrodos para se fazer as medidas de EEG, foi necessária uma padronização de um sistema com maior número de eletrodos, assim, foi criado o sistema 10-10 (JURCAK; TSUZUKI; DAN, 2007)

Na montagem dos eletrodos do EEG, eles são identificados segundo o posicionamento no osso craniano (e assim do lobo cerebral) no qual está situado. Dessa forma, eles podem receber os

seguintes rótulos: Pré-frontal (Fp), Frontal (F), Parietal (P), temporal (T) e o Occipital (O) (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015; KLEM et al., 1999). Nos eletrodos que foram rotulados com a letra C (Central), são os eletrodos que se encontram no sulco central do córtex (Figura 2-15) (KLEM et al., 1999). Os eletrodos que se encontram no hemisfério direito do cérebro possuem números pares e os eletrodos que se encontram no lado esquerdo do cérebro possuem número ímpar (Exemplo: F4, está situado no lobo frontal direito). Já os eletrodos que se encontram entre os dois hemisférios, recebem a letra z acompanhado com a letra do seu respectivo osso em que o eletrodo se localiza (Fz, Cz, Pz, etc.) (KLEM et al., 1999).

Como mostra a Figura 2-17, a distância que serve como base para medida do crânio é a distância entre o Násio (região entre o nariz e a testa) até o Ínion (protuberância localizada no osso occipital). Temos que para a distribuição dos eletrodos é medido o valor de 10% e 20% dessa distância e começando pelo Násio (ou ínion) e os eletrodos vão sendo distribuídos pelo eixo sagital (eixo vertical da cabeça vista de cima) seguindo essa proporção (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015).

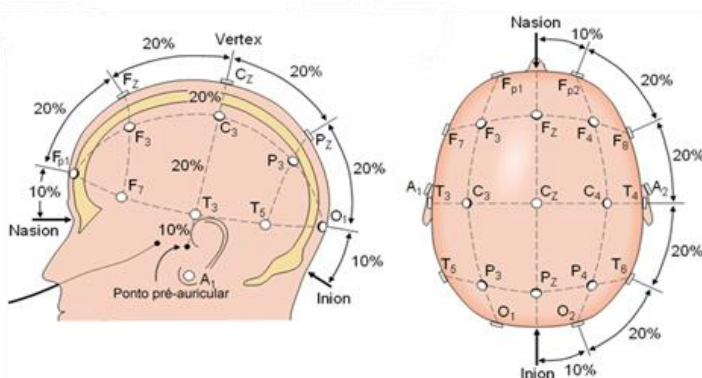


Figura 2-17: Sistema de Posicionamento 10-20. Fonte: Adaptada de <https://kandel.com.br/blog-neurofisiologia/como-localizar-os-pontos-do-sistema-10-20-uteis-da-estimulacao-magnetica-transcraniana/>

Para o eixo coronal, é feita a medida inicial de um ponto perto do tragus direito e esquerdo. Após esse procedimento os eletrodos serão distribuídos da mesma maneira que o eixo sagital, ao medir o valor de 10% e 20% dessa distância para cada ponto do eixo coronal (Figura 2-17).

Para o sistema de referência 10-10 (Figura 2-18) é feito o mesmo procedimento, mas os eletrodos são distribuídos seguindo a proporção de 10% da distância total de cada eixo (JURCAK; TSUZUKI; DAN, 2007).

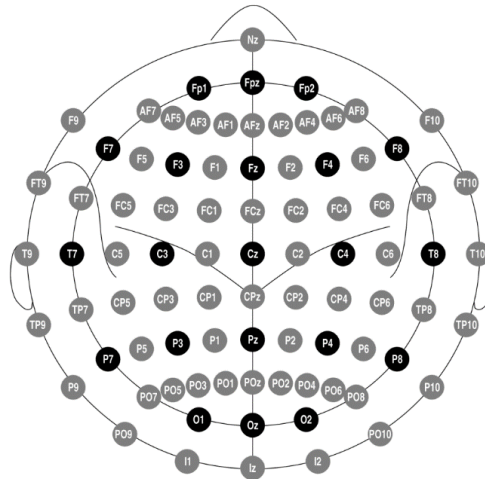


Figura 2-18: Sistema de referência 10-10. Os círculos de cor preta representam os eletrodos do sistema 10-20 e os eletrodos em cinza são os eletrodos adicionais que pertencem ao sistema 10-10. Fonte: Oostenveld e Praamstra (2001).

E o sistema 10-5 foi um sistema proposto por Oostenveld e Praamstra (2001) com o intuito de estender o sistema 10-10, que possui um total de 74 eletrodos, para um total de 365 eletrodos. O sistema 10-10 já vinha sendo bastante utilizando, porém houve um aumento de trabalhos feitos com um número maior de eletrodos, geralmente com 128 eletrodos. Então com o intuito de padronizar as montagens feitas com um número maior de eletrodos que o sistema 10-10 podia suportar, Oostenveld e Praamstra (2001) desenvolveram o sistema 10-5.

## 2.8.6 Filtragem dos sinais de EEG

Os sinais obtidos pelo EEG possuem uma frequência que podem ir até 300 Hz. Além disso, a amplitude dos sinais está na faixa de microvolts (SANEI; CHAMBERS, 2007). Assim, com o intuito de obter um sinal que seja neurofisiológico, o sinal passa por um processo de filtragem para a remoção dos artefatos. Os principais tipos de artefatos são divididos em artefatos fisiológicos e não fisiológicos. Os artefatos fisiológicos são produzidos por movimentos musculares, movimento ocular de qualquer espécie, eletrocardiológicos (ECG), pulsação dos vasos sanguíneos, entre outros. Entre os não fisiológicos podem ser citados a

frequência da rede elétrica (50 ou 60 Hz) captada pelos eletrodos, e os movimentos na sala que podem ser captados pelos eletrodos, entre outros (FERREIRA; OLIVEIRA; BONAVIDES, 2015).

Assim, com o intuito de remover esses artefatos, o máximo possível, e obter um sinal que seja fisiológico é feita uma filtragem tanto das frequências como das amplitudes (SANEI; CHAMBERS, 2007). Ao se fazer a filtragem das frequências é removida as frequências abaixo de 0,5 Hz (filtro *passa alta*). Essa filtragem serve para retirar frequências muito baixas que são captadas pelos eletrodos, como é o caso da respiração. Também são removidas frequências acima de 50 a 70 Hz (filtro *passa baixa*), com o intuito de eliminar a frequência da rede elétrica. Usando esses dois filtros temos o filtro *passa-banda* que é uma filtragem que permite somente determinada faixa de frequência. O mais usual é um passa-banda de 0.5 Hz a 50 Hz, pois possuem as frequências que são mais utilizadas na análise do EEG (Seção 2.8.4). Deste modo, também é possível filtrar uma frequência específica da rede e esse tipo de filtragem é chamada de *notch filter*. Essa filtragem pode ser utilizada para retirar somente a frequência da rede elétrica sem que retire outras frequências que sejam necessárias ser analisadas (SANEI; CHAMBERS, 2007). E a outra filtragem que geralmente é feita, é a filtragem das amplitudes (em  $\mu V$ ). Essa filtragem tem como intuito eliminar artefatos que possui uma amplitude mais alta que os dados eletrofisiológicos.

### **2.8.7 Efeito do volume de Condução**

Volume de condução é o nome que se dá a transmissão do sinal elétrico (e magnético), da fonte primária através do tecido cerebral até o eletrodo onde está sendo feito o registro do sinal (OLEJNICZAK, 2006). Temos que entre a fonte de sinal e os eletrodos, existem 4 camadas por onde esse sinal passa (cérebro, crânio, líquido cefalorraquiano, couro cabeludo) e essa transmissão de sinal não se dá de maneira anisotrópica entre essas camadas. O efeito do volume de condução já vem sendo tratado na literatura há muito tempo e há um esforço em diminuir seu efeito na análise de sinais de EEG, principalmente em trabalhos com pacientes com epilepsia, devido a necessidade de se conhecer a localização exata das zonas epileptogênicas, pois devido a transmissão anisotrópica do sinal, existem erros de localização dessas áreas (VAN, DEN BROEK et al., 1998). No estudo do EEG, essa questão é conhecida como

*problema inverso*, que é a tentativa de identificar a origem dos sinais que são registrados pelo EEG (ANZOLIN et al., 2019). Já outros trabalhos possuem uma maior preocupação em fazer um modelo do volume de condução do cérebro (GESELOWITZ, 1967; VAN, DEN BROEK et al., 1998; WINTER et al., 2007).

Para o estudo de redes, o efeito do volume de condução ao se fazer análise das séries temporais de EEG, também é preocupante, pois devido às propriedades não homogêneas das camadas cerebrais, temos que o sinal de uma determinada área pode se espalhar por outras, antes de atingir o eletrodo. Isso pode causar problemas na estimação das sincronizações, pois o sinal gravado por um eletrodo, não necessariamente representa o sinal de uma fonte que está logo abaixo dele. Ele é uma soma de todos os sinais que estão abaixo dele, além dos sinais vindo de outras regiões do cérebro (CHRISTODOULAKIS et al., 2013). Isso pode resultar em uma correlação espúria, devido a captação do mesmo sinal através de mais de um eletrodo, além da condução de volume induzir uma correlação instantânea (atraso zero) entre os eletrodos (PERAZA et al., 2012).

O efeito do volume de condução nas sincronizações e a sua dependência com a distância, já é relatado em alguns artigos (ANZOLIN et al., 2019; NOLTE et al., 2004; NUNEZ et al., 1997, 1999). Esses trabalhos mostram como a coerência entre os sinais é muito maior entre eletrodos que estão muito próximos um do outro. Em Nunez et al. (1997), é feita uma simulação das fontes de sinais encontradas no cérebro e é calculada a coerência dos sinais oriundos dessas fontes. O estudo teórico mostrou que a coerência dos sinais com menos do que 12 cm de separação, tinha uma grande influência do volume de condução ao apresentar uma alta coerência dos sinais, o que se confirmou nos dados experimentais mostrados em Nunez et al. (1999). Em Anzolin et al. (2019), foram feitas simulações das possíveis fontes de sinais subjacentes do cérebro e eles mostraram também que a proximidade entre os eletrodos pode aumentar o efeito do volume de condução desses sinais, além de mostrarem a dependência com a distância. Outros trabalhos (ANZOLIN et al., 2019; CHRISTODOULAKIS et al., 2013; DRAKESMITH; EL-DEREDY; WELBOURNE, 2013; NOLTE et al., 2004) mostram como o volume de condução pode levar a correlações espúrias nas sincronizações de séries temporais de EEG. Como exemplo, temos o trabalho de Peraza et al. (2012), onde é investigado a sensibilidade do Índice de Atraso de Fase ao volume de condução. Os resultados mostraram que esse método é altamente sensível ao efeito do volume de condução e enfatiza a importância

de saber essa influência ao utilizar esse método para construção das redes funcionais cerebrais. Mas os trabalhos mais recentes, que levam em consideração o problema do volume de condução nas sincronizações das redes funcionais cerebrais, tentam descobrir quais métodos de sincronização exibem uma menor sensibilidade ao efeito do volume de condução. Assim temos alguns trabalhos que testaram novos métodos com esse objetivo.

No trabalho de Christodoulakis et al. (2013), eles utilizam como método de associação a correlação cruzada corrigida. A ideia por de trás do uso desse método é que segundo os autores as correlações de atraso zero, podem ser devido ao efeito do volume de condução. Isso seria pelo fato de que os diferentes eletrodos podem captar sinais oriundos de uma mesma fonte, ocasionando uma correlação de atraso zero entre esses sinais. Eles indicam que a correlação zero entre os sinais, pode ser devido a uma terceira fonte ou de verdadeiras interações fisiológicas, mas segundo os autores, as verdadeiras interações fisiológicas ocorrem com atraso de tempo, devido à velocidade de transmissão. Christodoulakis et al. (2013) verificaram que a parte imaginária da coerência é insensível ao efeito do volume de condução, chegando à conclusão que isso ocorre porque os sinais vindos da mesma fonte possuem atraso zero, não sendo captado pela parte imaginária da função de coerência. Para poder retirar as correlações de atraso zero, que estariam associadas ao volume de condução, em Nevado et al. (2012), é feita uma adaptação da correlação cruzada, que é chamada de correlação cruzada corrigida, com o propósito de eliminar o efeito do volume de condução. Assim como no trabalho de Nolte et al. (2004), esse método é utilizado, pois segundo os autores as correlações de atraso zero não são relações diretas entre sinais fisiológicos, porque sempre há um atraso na transmissão desses sinais. Eles acreditam que somente os sinais que vem da mesma fonte vão possuir um atraso zero de tempo e ao utilizar a parte ímpar da correlação cruzada, que segundo os autores, é uma medida da sua assimetria, eles estariam retirando o efeito do volume de condução. Assim, no trabalho de Christodoulakis et al. (2013) é investigado o efeito do volume de condução nos índices das redes funcionais cerebrais de pacientes com epilepsia. Eles comparam as redes funcionais cerebrais de 4 métodos diferentes (correlação cruzada corrigida, que foi a metodologia usada em Nevado et al. (2012), coerência imaginária, índice de atraso de fase e índice de atraso de fase ponderado), com o propósito de investigar quais dos métodos possuíam uma menor sensibilidade ao volume de condução. Entre os métodos estudados, a coerência imaginária e Índice de Atraso de Fase se mostraram os menos sensíveis. Em Drakesmith, El-

Deredy e Welbourne (2013), é feita uma modificação na função de coerência imaginária, que é insensível ao volume de condução, no qual eles chamaram de método NZPL. Eles demonstraram que com esse método é possível detectar bem as interações dos sinais (até para pequenos atrasos de tempo) de EEG e MEG, desde que haja diferença de fase entre as fontes.

Pelos trabalhos apresentados, é possível ter uma ideia da grande influência do volume de condução ao se fazer a correlação de sinais de EEG. Neste trabalho, vimos através do estudo de tempo de atraso que as redes poderiam estar sendo influenciadas pelo volume de condução e foram feitas algumas análises para confirmar essa hipótese que serão vistas na seção 4.4.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 AQUISIÇÃO DOS DADOS

As análises neste trabalho, foram feitas com a utilização do banco de dados disponibilizado pela *Grupo de Investigación de Psicofisiología Humana y de la Salud de la Universidad de Granada* (Anexo A) no qual foi aprovado pelo Comitê de Ética da *Facultad de Medicina da Universidad de Granada* (nº 201302400001677) em 16 de dezembro de 2013, sendo realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki.

Utilizamos, neste trabalho, dados de indivíduos saudáveis, estudantes da *Universidad de Granada*. Das diversas tarefas realizadas no experimento, utilizamos os dados onde os participantes estavam olhando para uma tela preta, sem estímulo doloroso, com o intuito de ter a menor interferência possível para investigar o tempo de atraso na sincronização das RFC. Os dados coletados tinham uma taxa amostral de 1000 Hz e dos 64 eletrodos que foram feitos o registro, 58 foram selecionados para análise, pois 6 deles, se tratavam de eletrodos da face ou do mastoide. O Cz foi utilizado como eletrodo de referência e depois foi re-referenciado à média dos eletrodos. Utilizamos os dados de 27 indivíduos. Os critérios de exclusão foram indivíduos com dor crônica, problemas cardiovasculares, uso de drogas ilícitas, a existência de problemas mentais ou estar sob tratamento médico ou psicológico. Os dados foram previamente filtrados, sendo feita a seguinte filtragem: filtro passa-banda de 0.01 Hz a 70 Hz e um *notch filter* de 50 Hz. As épocas foram divididas em 100 ms, esse tempo foi escolhido com o propósito de retirar os artefatos de piscada de olhos com o mínimo de perda de informações, já que o tempo médio de uma piscada de olho é 100 ms (KRÓLAK; STRUMIŁŁO, 2012; RAMOT, 2008). Os artefatos foram retirados automaticamente com uma filtragem de amplitude igual a  $\pm 70 \mu V$ , seguidos de uma inspeção visual para remoção manual de artefatos restantes.



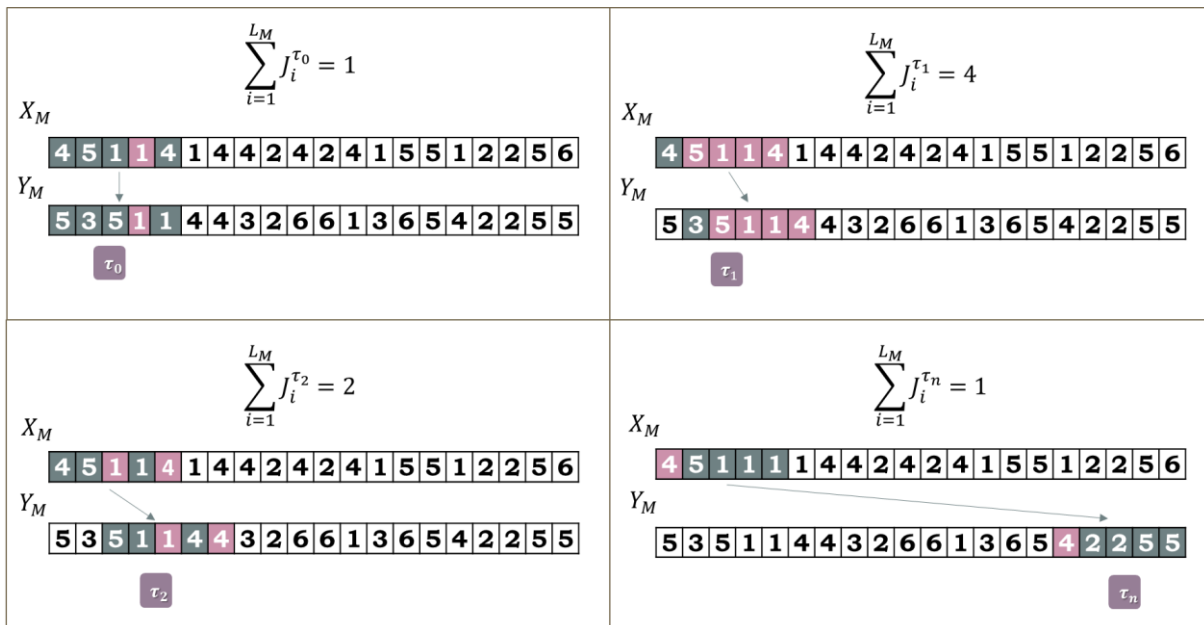
### 3.2 CONSTRUÇÃO DAS REDES

Para montagem das RFC, consideramos que cada vértice das redes corresponde a cada um dos eletrodos do EEG. E as arestas de cada par de vértice serão obtidas através da sincronização entre as séries temporais do EEG.

A sincronização entre os diferentes pares de vértices foi obtida através do método de Sincronização de Motifs (ROSÁRIO et al., 2015). Assim, a montagem das redes segue os seguintes passos: a série temporal do eletroencefalograma é convertida em uma série temporal de motifs (Figura 2-11). Através da série temporal de motifs, calcula-se o coeficiente  $c(X_M, Y_M)$  (Equação 2-3), que mostra o somatório das aparições simultâneas de um mesmo motif para a janela considerada. As aparições simultâneas são calculadas de acordo com a equação 2-4 e, se existe um padrão de motif igual nas duas séries temporais, o  $J_i^T$  terá valor 1, caso contrário será zero. Esse somatório é feito dentro de uma janela com  $L_M$  pontos, para diferentes tempos de atraso. A Figura 3-1 mostra como funciona o processo de sincronização para esse método de associação. Primeiramente, é feito o somatório dentro da janela  $L_M$  para o tempo de atraso  $\tau_0$  que é o momento em que não há defasagem entre as janelas de tempo. Logo após, é deslocado um ponto da segunda série temporal  $Y_M$ , onde é feito o somatório das aparições simultâneas para o tempo de atraso  $\tau_1$ . Esse deslocamento é feito até um  $\tau_{máx} = \tau_n$ , sendo que cada tempo de atraso  $\tau_0$  até um  $\tau_n$ , foram deslocados  $n$  pontos da série temporal de motifs. No final somente a janela e o tempo de atraso  $\bar{\tau}$  onde houve a sincronização máxima que será registrada para o cálculo do grau de sincronização máxima  $Q_{xy}$  (Equação 2-5). E por fim, é registrado os diferentes tempos de atraso para cada par de vértices.

Como explicado na seção 2.7, nesse trabalho é utilizado o termo tempo de atraso para os difentes deslocamentos

Como explicado na seção 2.7, nesse trabalho o tempo de atraso  $\tau_i$  representa diferentes deslocamentos temporais para a obtenção da sincronização máxima de duas séries temporais  $X_M$  e  $Y_M$  e chamamos de tempo de atraso  $\bar{\tau}$ , a defasagem na qual houve a sincronização máxima das séries temporais de sinais de EEG. A distinção será empregada nos símbolos utilizados, pois para a primeira definição utilizaremos  $\tau_i$  como símbolo e para o segundo que representa o tempo de atraso no qual houve a sincronização máxima e é o índice que estamos estudando, teremos  $\bar{\tau}$  como símbolo.



.Figura 3-1: Esquema de como é feito o somatório das aparições simultâneas para diferentes tempos de atraso.  
Fonte: Elaborada pela autora.

Nas redes obtidas neste trabalho só são consideradas as sincronizações que estão acima de um determinado limiar e a determinação desse limiar segue o seguinte critério: embaralha-se os pontos (medida da diferença de potencial) da série de cada eletrodo. Através desses valores embaralhados, são construídas as redes, onde se aplica o método dos motifs. Criamos um conjunto de matrizes com o grau de sincronização entre todos os pares de vértices da rede. É obtida a distribuição do grau de sincronização das arestas da rede e o limiar será o grau de sincronização que corresponde a 99% do total de arestas encontradas, aceitando assim um erro de 1% da sincronização encontrada serem fruto do acaso.

Para os dados utilizados, o embaralhamento deu um limiar de 0,51. Porém, o limiar adotado foi de 0,8, que representa uma semelhança de 80% entre os motifs de duas séries temporais e representa uma chance menor que 0,01% das arestas ocorrerem ao acaso. O limiar 0,8 foi adotado com o propósito de tornar a rede mais esparsa devido a limites computacionais no processamento dos resultados.

Com o valor do limiar, o critério para determinar se um par de vértice está significativamente sincronizado com outro, seguiu os seguintes passos: se o grau de sincronização  $Q_{xy}$  for maior que o limiar estabelecido, temos que o par está significativamente sincronizado e essa aresta será considerada. O elemento  $a_{ij}$  da matriz filtrada terá o valor do tempo de atraso da sincronização desse par de vértices (Figura 3-2C). Inicialmente os valores de tempo de atraso da sincronização de duas séries temporais  $x$  e  $y$  terão valores expressos em termos de pontos da série temporal em que uma série  $x$  está defasada da série temporal  $y$ . Assim duas séries temporais  $x$  e  $y$  terão, em segundos, um valor de tempo de atraso na sincronização de ambas que dependerá da taxa amostral dos dados. Basicamente, cada atraso de tempo  $\bar{\tau}$  terá um valor, em segundos, igual ao que é descrito na equação

$$\bar{\tau} = n \cdot \frac{1}{\text{taxa amostral (Hz)}} \text{ (s)}$$

Sendo que  $n$  representa o número de pontos que a série temporal  $y$  está defasada da série temporal  $x$ .

Para o caso de uma defasagem de um ponto, significa que para uma taxa amostral de 1000 Hz, teremos um valor de tempo de atraso igual a  $\bar{\tau} = 0,001 \text{ s} = 100 \text{ ms}$ . Isso significa que para os dados utilizados, dois tempos de atraso sucessivos  $\tau_{\{i\}}$  e  $\tau_{\{i+1\}}$  terá um valor igual a 0,001 s, assim não é possível distinguir um valor de tempo menor que esse para os nossos dados, devido ao limite da taxa amostral de 1000 Hz.

Nos trabalhos que utilizaram o método de sincronização por motifs, as matrizes de adjacência eram binárias, possuindo valor 1 caso a aresta tivesse um grau de sincronização acima do limiar e 0 caso fosse abaixo do limiar. Porém o interesse desse trabalho é fazer a medida do tempo de atraso de cada sincronização, por isso que os elementos das matrizes de adjacência filtradas, possuem o valor do tempo de atraso da sincronização.

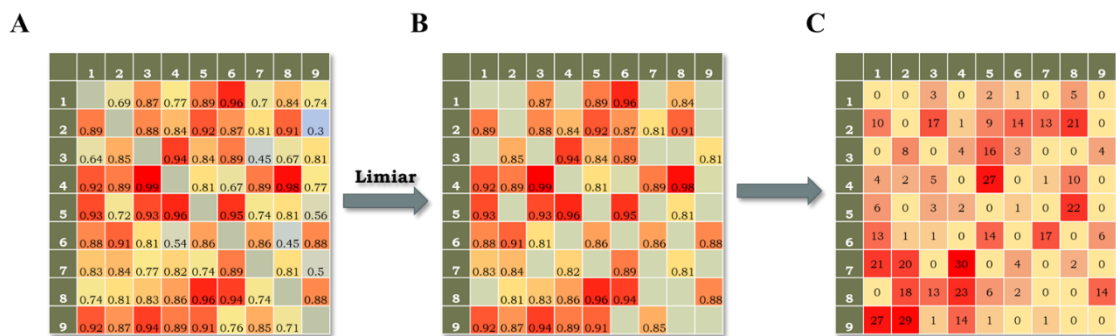


Figura 3-2: Processo de filtragem e construção da matriz de tempos de atraso- (A) Matriz que representa o grau de sincronização dos diferentes pares de vértices que geralmente é chamada de matriz de associação. (B) Matriz de associação filtrada (depois de se estabelecer o limiar). E a última matriz representa a matriz filtrada com os valores dos tempos de atraso (em pontos) de cada aresta. Fonte: Elaborada pela autora.

Se o grau de sincronização  $Q_{xy}$  for menor que o limiar estabelecido, temos que o par não está significativamente sincronizado e não haverá uma aresta entre esse par de vértices. O elemento  $a_{ij}$  da matriz de pesos/adjacência que corresponde a esses dois vértices terá valor 0 (Figura 3-2). Se o par está síncrono no tempo, ou seja, não tem uma defasagem na sincronização, temos que a aresta teria peso 0, porém para diferir do caso em que não há uma sincronização significativa, onde o elemento  $a_{ij}$  da matriz de adjacência é zero, foi considerada que o elemento de matriz, para este caso, teria valor 1. Por consequência os outros valores de tempo de atraso possuem uma unidade adicionada. Nas nossas análises foi considerada esse aumento, contudo na apresentação dos resultados este valor foi corrigido diminuindo uma unidade para todos os tempos de atraso.

Foram calculadas as sincronizações de todos os pares de vértices para uma janela deslizante  $L_M$ , e assim, é construída uma rede para essa janela de tempo com o registro do tempo de atraso de todas as arestas da rede dessa janela. A janela é deslocada em um ponto na série temporal (Figura 3-3) para se construir uma nova rede nesta nova janela com um novo registro dos tempos de atraso das arestas para essa nova janela de tempo e isso é repetido ao longo de todo o registro e assim teremos um conjunto de redes, formando assim o TVG, onde cada uma dessas redes terá a informação do tempo de atraso das arestas para cada instante de tempo (Figura 3-3).

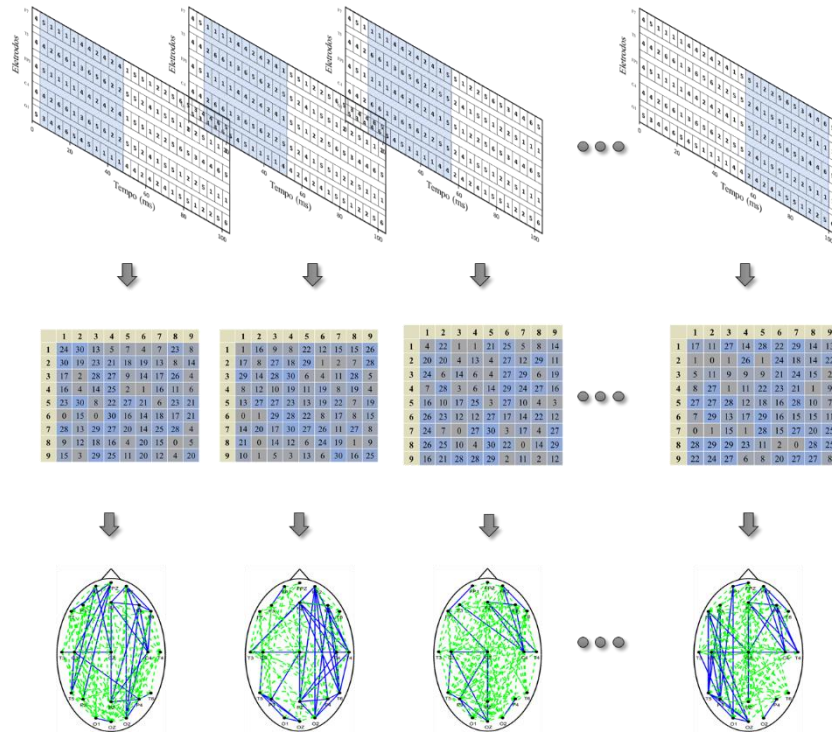


Figura 3-3: Processo de construção do TVG. Fonte: Figura adaptada de Silva (2021)

O tamanho da janela de tempo que foi considerada para construir cada rede do TVG foi de 100 pontos da série temporal. No trabalho de Rosário (2017) foi analisado o número médio de arestas para uma rede embaralhada e para a rede não embaralhada para diferentes tamanhos de janela (Figura 3-4). Essa análise mostrou que as redes com a janela a partir de 8 pontos se distanciavam da rede com dados embaralhados e tendia a se distanciar progressivamente à medida que aumentava o tamanho da janela. Adotamos o tempo de 100 ms para as janelas deslizantes para estar de acordo com o tamanho escolhido para as épocas (Seção 3.1). Para esse trabalho, temos que os dados possuem uma taxa amostral de 1000 Hz. Então, uma janela de tempo de 100 ms equivale a 100 pontos da série temporal, o que está acima do valor de 8 pontos para a janela de tempo.

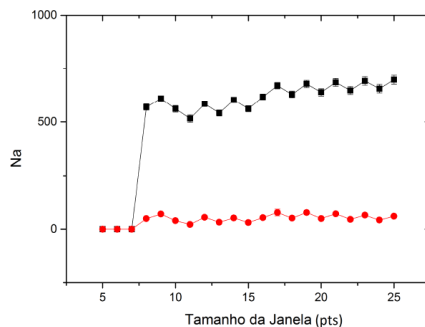


Figura 3-4: Análise obtida em (ROSÁRIO, 2017), onde mostra o gráfico do número médio de arestas vs. tamanho da janelas  $L_M$  das redes. Os pontos pretos são para RFC originais e os pontos em vermelho são para as redes embaralhadas. O gráfico mostra que a partir de uma janela  $L_M$  de 8 pontos a rede se distancia da rede embaralhada. Fonte: (ROSÁRIO, 2017)

### 3.2.1 Construção da Rede Estática Agregada

A construção da Rede Estática Agregada (REA) é feita através das informações obtidas do TVG, pois como mencionado na seção 2.5, as arestas da REA são ponderadas e os pesos representam o número de vezes que determinada aresta apareceu ao longo do tempo (Figura 3-5). Então, para a construção da REA, foram consideradas matrizes de adjacência binárias, ou seja, 0 caso não exista uma aresta entre dois vértices e 1, caso exista uma aresta entre dois vértices, pois para obtenção das REAs não é possível contabilizar as matrizes de adjacência ponderada com tempos de atraso. Assim, foram somadas todas as matrizes de adjacência binárias do TVG e construída uma única matriz de adjacência (equação .2-2), onde cada elemento da matriz de adjacência representa o peso da aresta de cada par de vértice. Diferente dos pesos da matriz de adjacência das redes do TVG, que representam o tempo de atraso na sincronização, o peso da REA, representa o número de aparições das respectivas arestas ao longo do tempo.

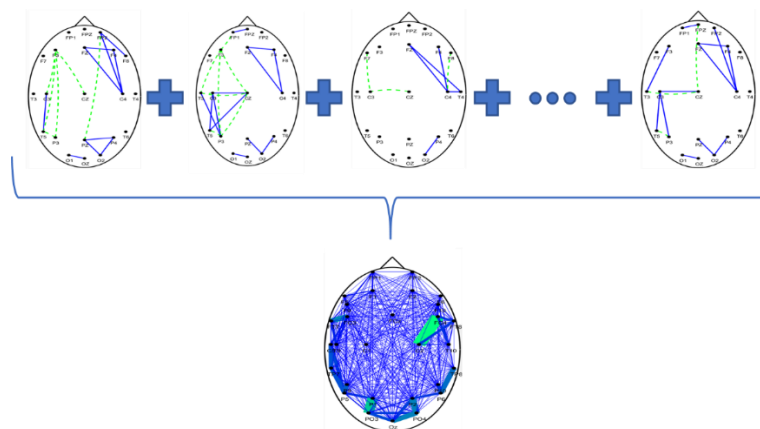


Figura 3-5: Construção das REAs. Fonte: Elaborada pela autora.

### 3.2.2 Parâmetro das Redes

Os dados utilizados são de alta resolução temporal (Seção 3.1) com 1000 Hz e 58 eletrodos. O software usado para a construção das redes e do TVG foi o TNetEEG/Matlab®, desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE). Os parâmetros utilizados para a construção da rede foram: janela com 100 pontos, com um limiar de 0,8. Um tempo de 40 s, o que resultou em um total de 40.000 pontos, devido a sua taxa amostral de 1000 Hz. O  $\tau_{m\acute{a}x}$  adotado foi de 30 pontos, esse valor foi escolhido devido a uma melhor visualização da distribuição dos tempos de atraso das arestas das redes do TVG como pode ser visto na Figura 4-1. A distribuição com o  $\tau_{m\acute{a}x}$  de 30 pontos foi importante para estabelecer os tempos de atraso mais significativos nas redes, como será visto nos resultados (Seção 4).

### 3.2.3 Distância entre os eletrodos

Uma das análises desse trabalho, precisou levar em consideração a distância entre os eletrodos do EEG. Para isso utilizamos como coordenadas, os valores que constavam no arquivo “*Location\_385\_Nodes*”. Este é um arquivo do EEGLAB que contém a coordenada de 385 eletrodos que segue o sistema 10-5 de posicionamento de eletrodos (Seção 2.8.5). Esses valores de coordenadas do EEGLAB não possui uma unidade, pois esses valores foram obtidos através da conversão dos valores em coordenadas esféricas ( $r, \theta, \varphi$ ), do sistema de referência do *BESA Research*, para o sistema de coordenadas cartesianas ( $x, y, z$ ), sendo que o raio tem um

valor fixo arbitrário e sem unidades (BESA WIKI, 2018). Os valores dos ângulos na coordenada esférica seguem a mesma proporção adotada no sistema 10/5.

A distância entre dois eletrodos  $i$  e  $j$  foi calculada seguindo a equação 3-1. As medidas das distâncias foram feitas com base nos valores das coordenadas do arquivo supracitado e elas não representam uma medida de distância real, mas representam uma medida relativa dos valores dessas coordenadas.

$$distância = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad 3-1$$



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados mostrados neste capítulo focam em investigar o tempo de atraso na sincronização das redes funcionais cerebrais baseadas em Sincronização por Motifs e como esse atraso varia com a distância, se há uma dependência com o peso da rede estática agregada e se esse tempo de atraso depende da região cerebral, onde serão apresentadas nas seções seguintes. Os resultados apresentados nessa seção levaram à análise do efeito do volume de condução ao se fazer a sincronização das RFC. E por último foi investigado, se existe um  $\tau_{m\acute{a}x}$  ideal ao se fazer as RFC utilizando o SM.

### 4.1 HISTOGRAMA DE TEMPOS DE ATRASO

Ao se fazer as redes do TVG, temos como resultado um arquivo com a lista de todos os vértices com os respectivos tempos de atraso para todas as redes do TVG. Com esse arquivo, é possível se fazer o histograma que mostra a quantidade de arestas para cada tempo de atraso. Para fazer os histogramas de tempo de atraso ( $\bar{\tau}$ ), foram utilizados intervalos com a largura de 1 ponto, com tempos de atraso variando de 0 a 30 pontos, o que resultou em um total de 30 intervalos. O tempo de atraso foi convertido para a unidade de tempo, como a taxa amostral dos dados é de 1000 Hz, temos que cada ponto da série temporal equivale a 1 ms.

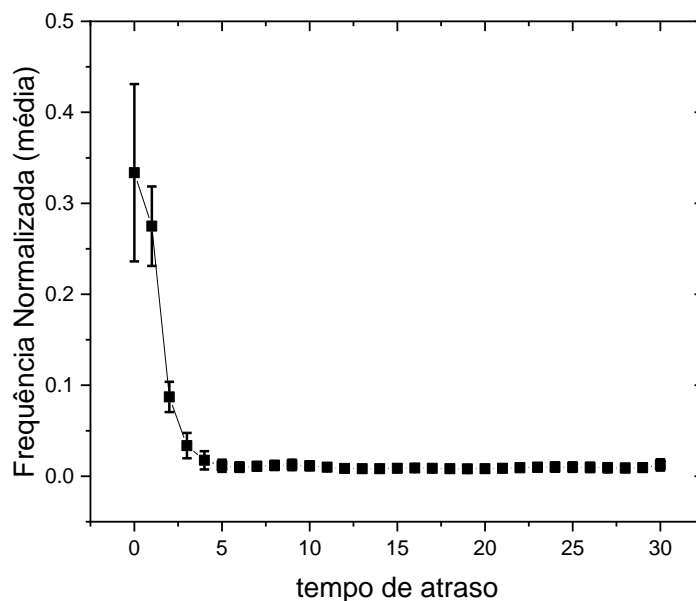


Figura 4-1: Histograma com a média da frequência normalizada dos tempos de atraso para todos os indivíduos. Este histograma representa a frequência média de todos os sujeitos, para cada tempo de atraso e seu respectivo desvio padrão.

Para esse histograma (Figura 4-1) foi considerada a frequência normalizada média das arestas de todos os sujeitos, para cada tempo de atraso e seu respectivo desvio padrão. Esse gráfico mostra que a maioria das arestas se encontram em tempos de atraso 0 e 1 ms. O tempo de 0 ms, corresponde somente a uma conversão de pontos para unidades, mas o que podemos dizer sobre o tempo 0 ms é que ele representa que não há defasagem entre as sincronizações entre duas séries de motifs. Como existe uma limitação da resolução do instrumento, que no caso dos dados utilizados neste trabalho, foi de 1000 Hz, podemos dizer que 0 ms, nesse caso, representa um tempo menor que 1 ms.

## 4.2 DEPENDÊNCIA ESPACIAL DO TEMPO DE ATRASO

Para analisar a dependência espacial do tempo de atraso, com o objetivo de verificar se regiões mais próximas possuem tempos de atraso menores e regiões cerebrais mais distantes possuem um maior tempo de atraso, foi feito o histograma de tempo de atraso versus distância

(Figura 4-2). Esse histograma mostra a quantidade total de arestas para um determinado tempo de atraso e uma distância (Seção 3.2.3) específica entre eletrodos.

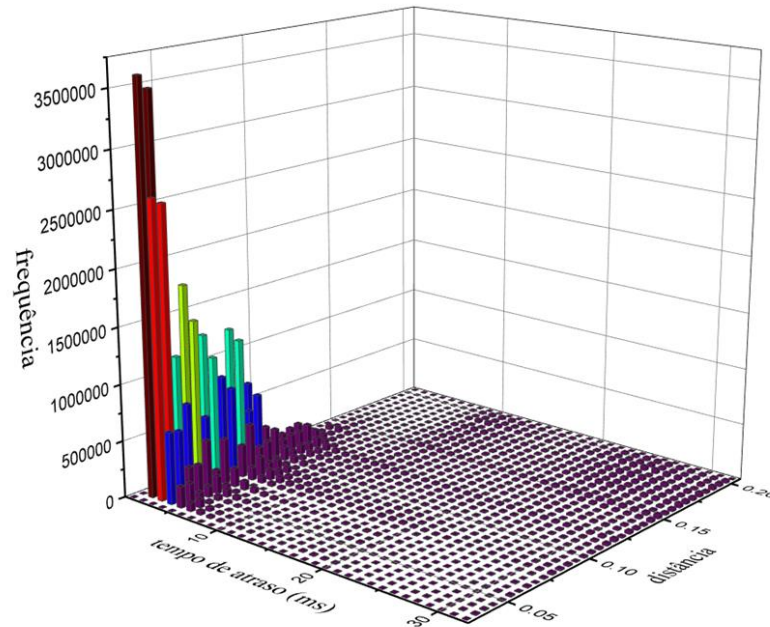


Figura 4-2: Histograma de tempo de atraso versus distância sem a normalização das distâncias.

Na Figura 4-3 apresentamos uma ilustração de como as distâncias estão distribuídas para o padrão de localização dos eletrodos. As arestas de cor azul mostram os eletrodos que estão mais próximos do eletrodo Fp1 e as arestas de cor preta, mostram os eletrodos que estão mais distantes. Essa figura mostra que a topologia desse tipo de rede permite uma maior quantidade de eletrodos que estão mais distantes do que eletrodos que estão mais próximos.

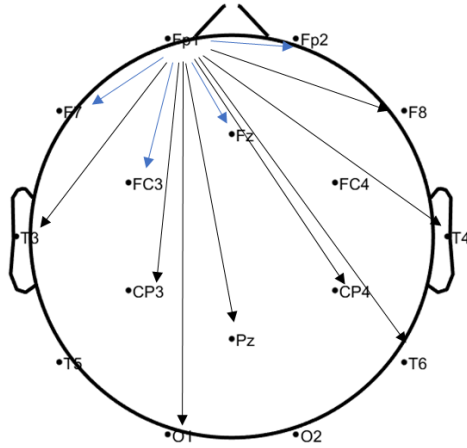


Figura 4-3: A figura ilustra como a disposição dos eletrodos no cérebro, permite um número maior de arestas de vértices mais distantes (arestas de cor preta) do que arestas de vértices mais próximos (aresta de cor azul).

Para avaliar este efeito, foram construídas redes de limiar 0, pois ao estabelecer este limiar, teremos um conjunto de redes completas (com todas as arestas possíveis). E com essas redes foi feito o histograma das distâncias (Figura 4-4), que mostra a quantidade de arestas para determinado intervalo de distância. Nesse histograma e nos outros histogramas de distância foram utilizados intervalos com a largura de 0,05 (sem dimensão), variando de 0,0275 a 0,2025, o que resultou em um total de 36 intervalos.

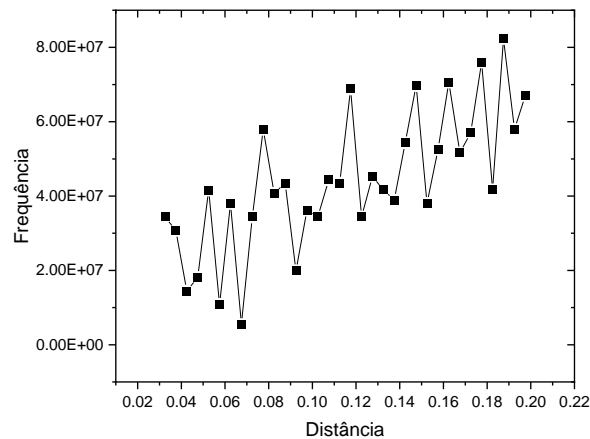


Figura 4-4: Histograma das distâncias para limiar 0.

Como pode ser visto através do gráfico da Figura 4-4, a quantidade de arestas para distâncias pequenas é menor que a quantidade de arestas para distâncias maiores. Por esse motivo o histograma de distância versus tempo de atraso teve que passar por uma correção da sua frequência de arestas para cada intervalo de distância, como mostra a Figura 4-5. Primeiramente, foi feito o histograma de tempo de atraso vs. distância (Figura 4-5A). A proposta para fazer essa correção, foi primeiramente obter o histograma das distâncias (Figura 4-5B) (com o limiar adotado) pelo histograma das distâncias com limiar 0.0 (Figura 4-5C), dividindo um histograma pelo outro. Como resultado, foi obtido o histograma da Figura 4-5D, cujo cada ponto desse histograma representa a probabilidade de encontrar uma aresta em determinada distância. Os valores desse histograma representam um fator de correção para o histograma de tempos de atraso vs. distância (Figura 4-5D). Assim, foi possível fazer a correção da frequência do histograma de tempos de atraso vs. distância (Figura 4-5A), multiplicando a coluna das distâncias pelos valores do histograma normalizado (Figura 4-5D) e o resultado é apresentado na Figura 4-5E e na Figura 4-6.

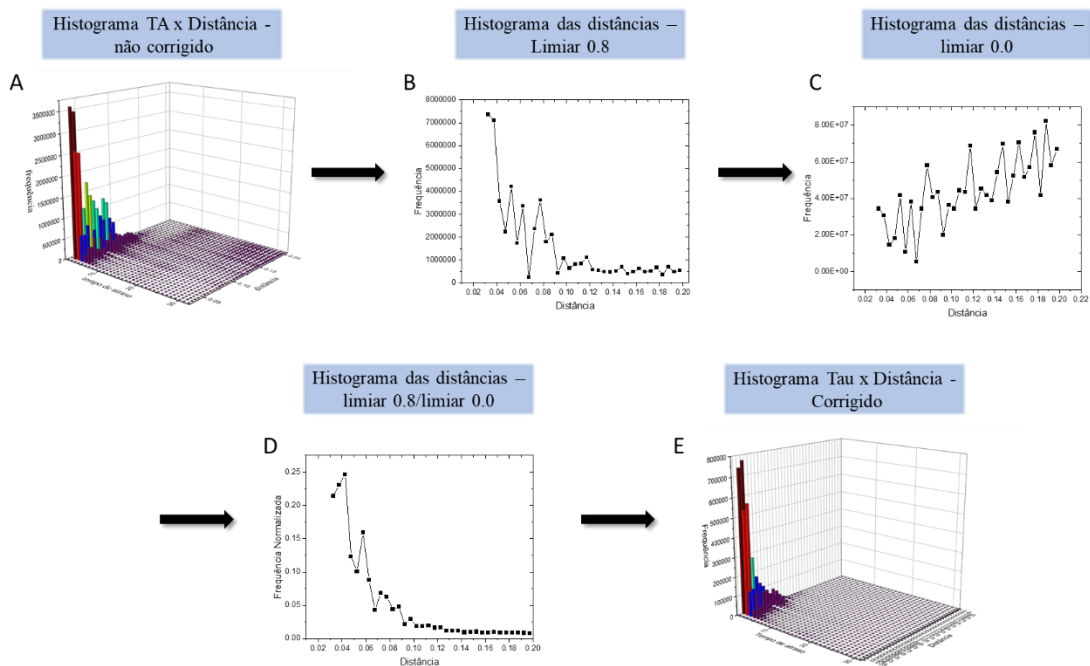


Figura 4-5: Esquema adotado para correção do histograma de tempo de atraso versus distância para considerar a topologia da rede funcional cerebral.

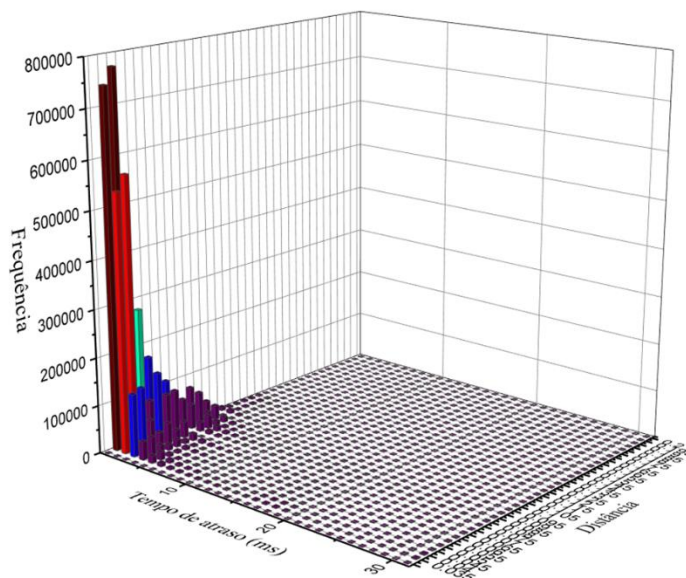


Figura 4-6: Histograma de tempo de atraso vs. distância corrigido.

O histograma (Figura 4-6) mostra que há uma grande concentração de arestas com pequenos tempos de atraso a pequenas distâncias, dando indícios que não há uma dependência linear entre os tempos de atraso e as distâncias entre os eletrodos. Essa grande concentração de arestas para tempos de atraso e distâncias pequenas levou a um questionamento se isso seria devido ao efeito do volume de condução. Com o propósito de investigar esse efeito, fizemos algumas análises que se encontram na seção 4.4.

Para verificar a hipótese da existência de uma relação linear entre o tempo de atraso e as distâncias, foi feita a correlação dessas duas variáveis e obtemos assim o R-Pearson para cada sujeito, como mostra a Tabela 4-1.

Tabela 4-1: R-Pearson e o valor da inclinação da reta do gráfico do tempo de atraso versus distância

<b>Indivíduos</b>	<b>R-Pearson</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Inclinação</b>	<b>p-valor</b>
<b>1101</b>	0.61437	0.37745	110.4126	<0.01
<b>1109</b>	0.64657	0.41805	111.9752	<0.01
<b>1113</b>	0.73141	0.53496	132.5035	<0.01
<b>1128</b>	0.61924	0.38346	126.3881	<0.01
<b>1137</b>	0.67833	0.46013	123.9577	<0.01
<b>1205</b>	0.68302	0.46652	114.5936	<0.01
<b>1214</b>	0.7004	0.49055	135.0929	<0.01

<b>1218</b>	0.59201	0.35048	92.05148	<0.01
<b>1225</b>	0.59797	0.35757	105.178	<0.01
<b>1235</b>	0.6513	0.42419	108.2948	<0.01
<b>2103</b>	0.62387	0.38921	108.0364	<0.01
<b>2121</b>	0.61368	0.3766	112.4713	<0.01
<b>2130</b>	0.65224	0.42542	106.0218	<0.01
<b>2219</b>	0.76298	0.58214	147.1995	<0.01
<b>2226</b>	0.66028	0.43598	117.318	<0.01
<b>3104</b>	0.65165	0.42465	116.7775	<0.01
<b>3132</b>	0.66072	0.43655	106.5048	<0.01
<b>3207</b>	0.71233	0.50742	124.7146	<0.01
<b>3216</b>	0.62615	0.39206	101.0265	<0.01
<b>3220</b>	0.58019	0.33662	94.43733	<0.01
<b>3227</b>	0.69548	0.4837	123.8107	<0.01
<b>3233</b>	0.61898	0.38314	107.9075	<0.01
<b>4102</b>	0.80242	0.64387	159.4899	<0.01
<b>4112</b>	0.64213	0.41233	115.3707	<0.01
<b>4123</b>	0.73828	0.54506	131.68	<0.01
<b>4208</b>	0.69484	0.48281	118.595	<0.01
<b>4429</b>	0.62654	0.39256	105.3856	<0.01

Os diferentes indivíduos apresentaram valores de R-Pearson entre 0.336 e 0.643, que representam correlações entre fracas e moderadas, contudo, os dados brutos apresentam um alto grau de redundância, apresentando para uma mesma distância uma variação muito grande de tempos de atraso. Com o objetivo de avaliar uma possível tendência central dos dados, calculamos as médias do tempo de atraso para cada distância dentro de um intervalo, o que levou à curva representada pelos pontos vermelhos na Figura 4-7.

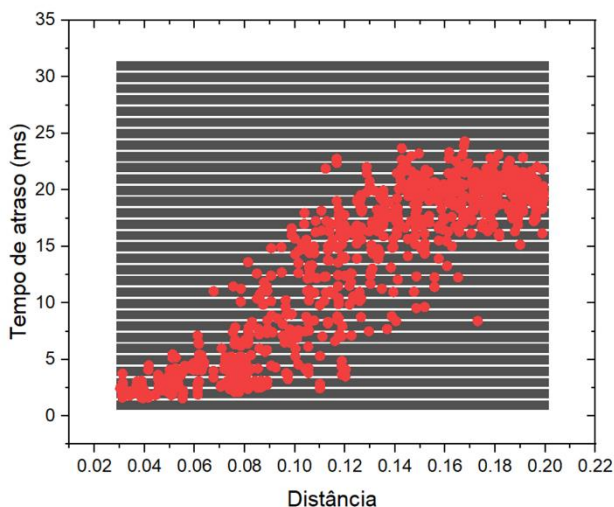


Figura 4-7: Gráfico de tempo de atraso vs. distância para todos os indivíduos analisados. Os pontos pretos (que no gráfico parecem faixas horizontais devido a grande quantidade de dados de todos os indivíduos) representam os dados de tempo de atraso vs. distância de todos os indivíduos e os pontos vermelhos representam a média do tempo de atraso para os dados agrupados para um intervalo de distância.

Os dados agrupados (pontos vermelhos da Figura 4-7), são obtidos ao se fazer uma média dos pontos de tempo de atraso para cada intervalo de distância, que tinha o tamanho de  $10^{-4}$  — o que significa que a cada 0.0001 de valor de distância foi contabilizado a média do tempo de atraso. Utilizando esses pontos médios, reavaliamos a dependência espacial (Figura 4-8).



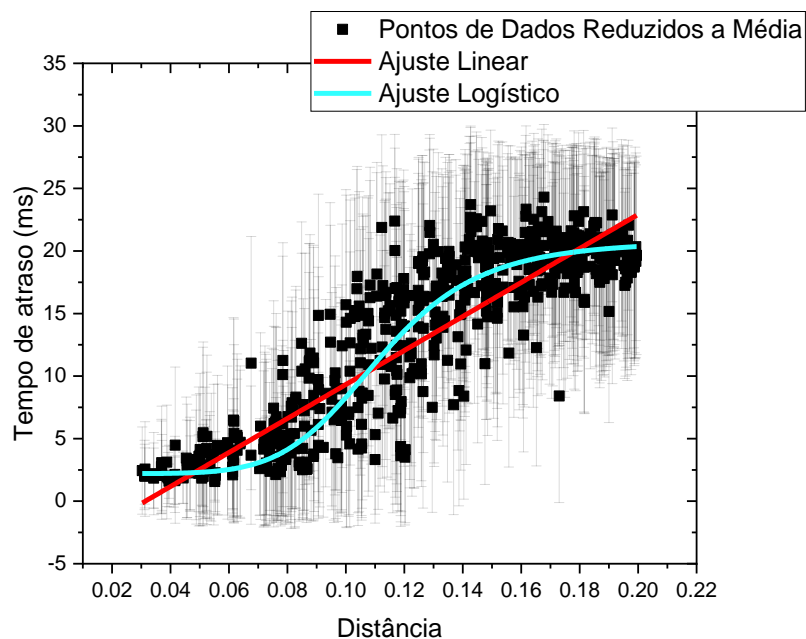


Figura 4-8: Ajuste linear e Logístico dos dados agrupados.

O ajuste linear apresentou um R-Pearson de 0.88562 com  $R^2 = 0.78375$ . Contudo, ao fazer análise do gráfico da Figura 4-8, é possível averiguar que os pontos têm um formato tendendo para uma sigmoide, por isso não podemos afirmar que existe uma dependência linear entre tempo de atraso e distância. Foi feito o ajuste de uma sigmoide, utilizando a função logística (com a equação do tipo  $y = \frac{A_1 - A_2}{1 + (\frac{x}{x_0})^p} + A_2$ ) (Figura 4-9) para os pontos da Figura 4-8, cujos parâmetros ajustados da equação apresentaram os seguintes valores:

Valor inicial:  $A_1 = 2.2032$

Valor inicial:  $A_2 = 20.77813$

Centro:  $x_0 = 0.11171$

Expoente:  $p = 6.46979$

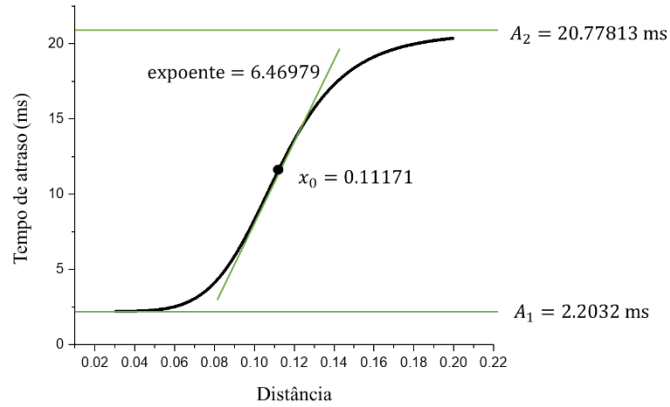
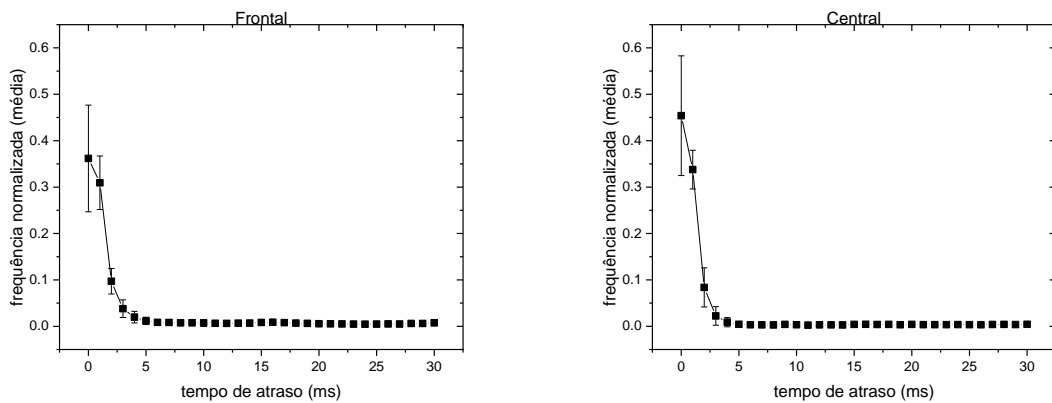


Figura 4-9: Ajuste Logístico dos pontos da Figura 4-8 e seus respectivos parâmetros.

O ajuste da sigmoide apresentou um  $R^2 = 0.83059$ , mostrando ser um melhor ajuste comparado ao ajuste linear. O que se pode concluir através dessa análise é que a relação entre o tempo de atraso e a distância é monotonicamente crescente, ou seja, eletrodos que possuem uma distância menor possuem um tempo de atraso menor e eletrodos com distâncias maiores possuem tempos de atraso maiores, o que reforça a nossa hipótese inicial.

### 4.3 TEMPO DE ATRASO CARACTERÍSTICO PARA CADA REGIÃO CEREBRAL

Para verificar se existe um tempo de atraso característico para cada região cerebral, foram feitos histogramas de tempo de atraso para os eletrodos de diferentes regiões cerebrais para todos os indivíduos da pesquisa.



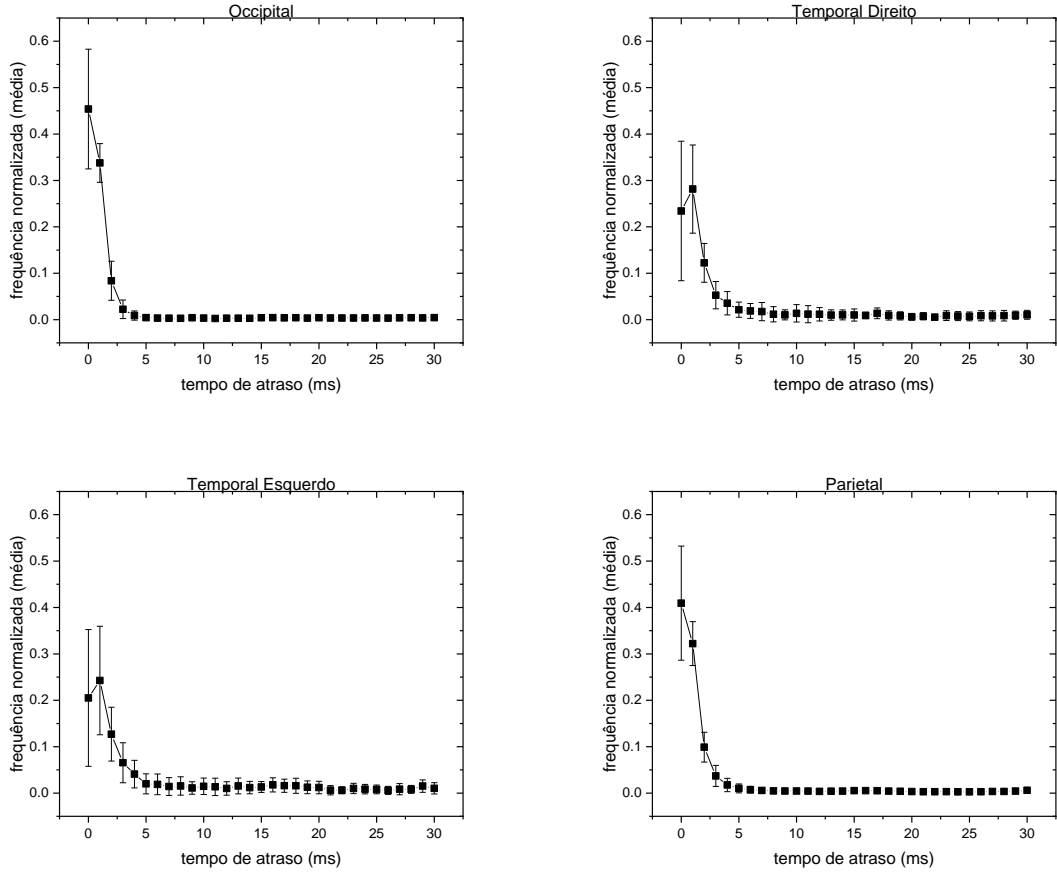


Figura 4-10: Média dos histogramas de tempo de atraso de todos os participantes para cada região cerebral.

Os gráficos da Figura 4-10 mostram que todas as áreas apresentam histogramas muito parecidos com os histogramas feitos utilizando todos os eletrodos (Figura 4-1), deixando claro que não há um tempo de atraso característico para a maioria das regiões cerebrais analisadas. Porém o histograma da região temporal, apesar das barras de erro serem grandes, apresentou padrão diferente em comparação as outras áreas cerebrais, com um pico no tempo de atraso de 1 ms.

#### 4.4 EFEITO DO VOLUME DE CONDUÇÃO

A análise dos histogramas dos tempos de atraso versus distâncias (Figura 4-6) mostrou que a maioria das arestas da rede se encontravam em tempos de atraso pequenos e a distâncias pequenas. Isso levantou a hipótese que esse comportamento se deve à influência do volume de condução.

Como foi mostrado na seção 2.8.7, o volume de condução pode provocar correlações espúrias devido a um sinal de uma fonte se espalhar em várias regiões do cérebro (CHRISTODOULAKIS et al., 2013) e alguns modelos mostram que as correlações dos eletrodos mais próximos são mais influenciadas pelo efeito do volume de condução (ANZOLIN et al., 2019; NOLTE et al., 2004; NUNEZ et al., 1997, 1999). As sincronizações espúrias causadas pelo efeito do volume de condução possuem um tempo de atraso zero, pois o volume de condução pode ser descrito por uma solução quase estática das equações de Maxwell, isso significa que os sinais provenientes de uma mesma fonte são captados simultaneamente em eletrodos próximos à fonte, não apresentando nenhum atraso (CHRISTODOULAKIS et al., 2013; DRAKESMITH; EL-DEREDY; WELBOURNE, 2013; GUGGISBERG et al., 2019; NOLTE et al., 2004). Isso explica a frequência alta de arestas para pequenas distâncias a tempo de atraso zero no histograma de tempo de atraso versus distância (Figura 4-6). Para a construção dessas redes foram mapeados um número total de 58 eletrodos e a probabilidade que o sinal eletrofisiológico dos eletrodos mais próximos venha de uma mesma fonte é alta em relação a eletrodos distantes.

Para fazer as análises com o intuito de testar a influência do volume de condução na sincronização, principalmente de eletrodos mais próximos, foi feito primeiramente a diminuição do número de eletrodos, eliminando os eletrodos intermediários em uma primeira etapa, resultando, assim, em um total de 29 eletrodos (Fp1, Fp2, F9, F5, F1, F2, F6, F10, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T9, C5, C1, C2, T10, TP7, TP8, P9, P5, P1, P2, P6, P10, PO3, PO4, Oz) e uma segunda etapa, eliminando novamente os eletrodos da primeira etapa, resultando em um total de 13 eletrodos (FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2) (Figura 4-11). Então, as redes foram construídas com 29 e 13 vértices.

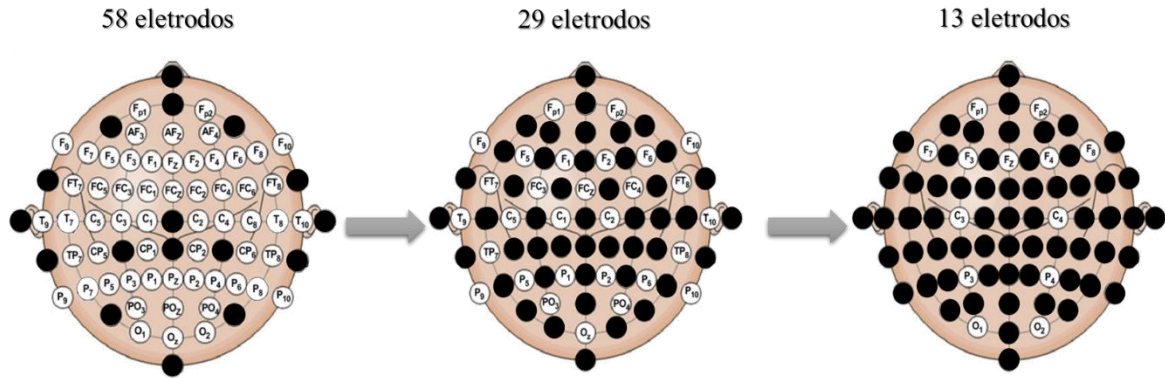


Figura 4-11: Esquema que mostra os eletrodos que foram retirados para fazer a análise do efeito do volume de condução. Os círculos escuros representam os eletrodos que foram eliminados.

#### 4.4.1 Histograma de tempos de atraso – redes com diferentes números de eletrodos

Com as redes construídas foram feitos novos histogramas dos tempos de atraso e histogramas de tempo de atraso versus distância. Esses histogramas foram feitos com redes de 58, 29 e 13 eletrodos, como mostram os gráficos da Figura 4-12.

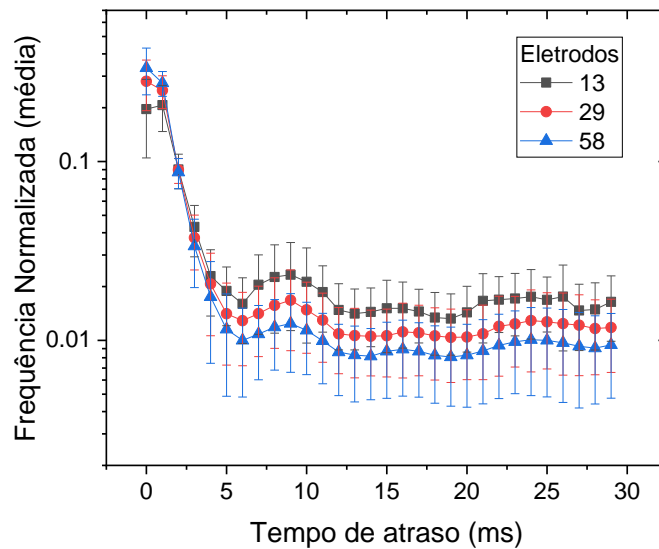


Figura 4-12: Histograma do tempo de atraso para diferentes números de eletrodos

Os gráficos apresentados na Figura 4-12 mostram que à medida em que a distância mínima entre os eletrodos aumenta, o número de arestas para tempo de atraso zero diminuíram. Com o aumento das distâncias entre os eletrodos, as arestas com tempo de atraso maiores, como é o caso do segundo pico em torno de 9 ms, têm um aumento da sua frequência com o aumento das distâncias entre eletrodos. Esse resultado reforça a hipótese da influência do volume de condução para os eletrodos mais próximos, pois ao aumentar a distância mínima entre os eletrodos, houve um aumento médio de arestas com tempos de atraso maiores.

#### 4.4.2 Distribuição dos indivíduos com pico em $\bar{\tau} = 0$

Com o intuito de continuar investigando o efeito da diminuição da frequência de arestas para tempos de atraso zero e o aumento para tempos maiores, foi feita a análise do ~~maior~~ pico no histograma de tempos de atraso de cada indivíduo e feita a distribuição de indivíduos cujo pico no histograma de tempo de atraso se encontrava em tempo de atraso 0 ms e 1 ms (Figura 4-13).

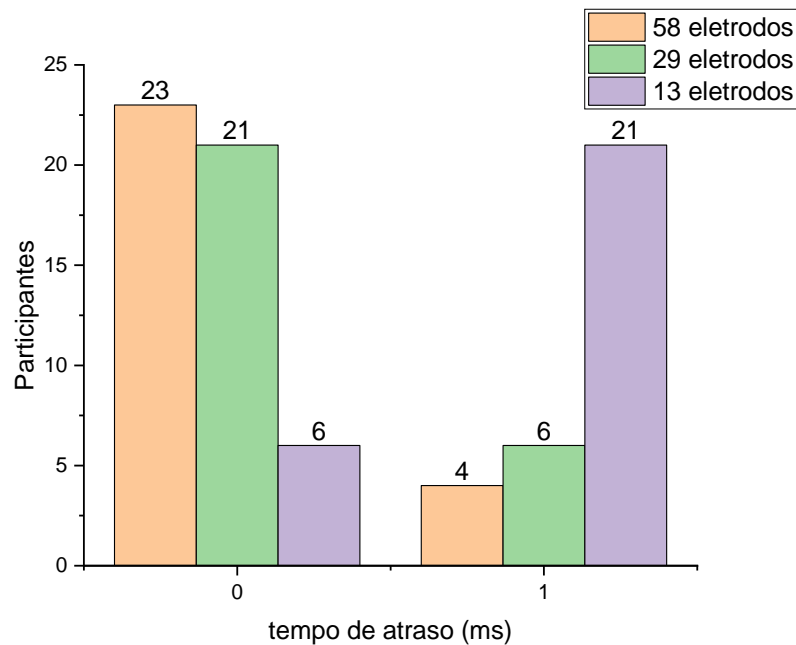


Figura 4-13: Distribuição dos indivíduos com pico em  $\bar{\tau} = 0$

Os gráficos mostraram que para 58 eletrodos, aproximadamente 15% (4) dos indivíduos apresentaram um pico em 1 ms. Para 29 eletrodos já temos uma porcentagem de 22% (6) de indivíduos que apresentam um pico em torno de 1 ms e para 13 eletrodos, aumenta para aproximadamente 78% (21). O que pode se observar com essa análise é que, embora a concentração de arestas esteja em tempos de atraso e distâncias pequenas, com a diminuição do número de eletrodos, houve uma diminuição do número de indivíduo com pico em  $\bar{\tau} = 0$ . Isso leva a pensar que embora a quantidade de arestas com  $\bar{\tau} = 0$  seja significativa, parte delas se deve a um possível efeito do volume de condução.

#### 4.4.3 Relação entre o peso da Rede Estática Agregada e a distância entre eletrodos

O propósito da análise da relação entre os pesos das arestas da REA e as distâncias entre eletrodos, é verificar se as arestas que possuem um maior peso (ou que ocorrem mais vezes) seriam as arestas de vértices que estão mais próximas uma da outra. Se as arestas que têm um maior peso são de vértices que estão mais próximos, isso seria uma outra constatação do efeito do volume de condução nas sincronizações, porque conexões espúrias devido ao volume de condução tenderiam a se correlacionar mais que as conexões fisiológicas. Então com esse propósito, foi feita a correlação dos pesos das arestas da REA com as distâncias dos vértices das respectivas arestas. A Tabela 4-2 mostra os valores da correlação (R-Pearson) da distância e dos pesos das arestas.

A Tabela 4-2 mostra que os valores de R-Pearson para a distância versus peso são negativos, o que representa uma correlação inversa, constatando a hipótese inicial que eletrodos que estão mais próximos um do outro (distâncias menores), possuem uma conexão com maior peso, ou seja, ocorrem com maior frequência ao longo do experimento, reforçando a hipótese do volume de condução.

A Figura 4-14, mostra um gráfico do peso versus distância, assim como o mesmo gráfico, porém na escala log-log. É possível notar que a relação dessas duas variáveis é uma lei de potência.

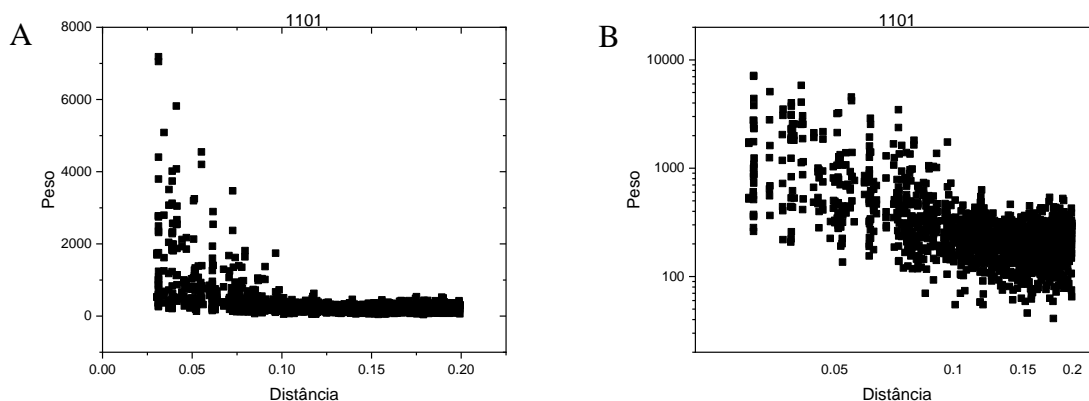


Figura 4-14: Gráfico do peso das arestas da REA versus a distância do indivíduo 1101. (A) gráfico está na escala linear. (B) gráfico na escala log-log.

Os gráficos da (Figura 4-14A) mostram que para pesos maiores, a distância tende a ser menor e à medida que a distância vai aumentando o peso das arestas tende a decair. É possível verificar na Tabela 4-2 que os valores de R-Pearson da escala linear são bem menores do que os encontrados para o gráfico sem a escala log-log, mostrando o comportamento de lei de potência da relação dessas duas variáveis.

Tabela 4-2: Correlação das distâncias e pesos das arestas (R-Pearson) e o seu p-valor. E os valores do R-Pearson da regressão linear do gráfico da distância vs. peso e suas respectivas inclinações.

Indivíduos	R-Pearson (escala linear)	p-valor	R-Pearson (escala log-log)	R <sup>2</sup> (escala log-log)	inclinação (escala log-log)
1101	-0.46874	< 0.01	-0.65504	0.42908	-1.00656
1109	-0.39114	< 0.01	-0.6384	0.40756	-1.34583
1113	-0.46679	< 0.01	-0.7274	0.52911	-1.81373
1128	-0.57041	< 0.01	-0.60857	0.37036	-2.04636
1137	-0.42239	< 0.01	-0.60433	0.36522	-0.96216
1205	-0.5002	< 0.01	-0.73028	0.53331	-1.99645
1214	-0.48525	< 0.01	-0.67501	0.45563	-1.87008
1218	-0.43888	< 0.01	-0.62152	0.38629	-1.77859
1225	-0.41904	< 0.01	-0.70221	0.4931	-1.60489
1235	-0.46803	< 0.01	-0.71149	0.50622	-1.85866
2103	-0.36839	< 0.01	-0.66474	0.44188	-1.57233
2121	-0.3576	< 0.01	-0.6557	0.42995	-1.14087
2130	-0.44566	< 0.01	-0.69285	0.48004	-1.75087



2219	-0.53542	< 0.01	-0.68929	0.47512	-1.91405
2226	-0.45415	< 0.01	-0.66873	0.44721	-1.94257
3104	-0.41823	< 0.01	-0.65024	0.42281	-1.58971
3132	-0.49793	< 0.01	-0.71901	0.51697	-1.89984
3207	-0.55861	< 0.01	-0.67945	0.46165	-1.77485
3216	-0.38542	< 0.01	-0.6418	0.41191	-1.4898
3220	-0.38825	< 0.01	-0.60052	0.36062	-1.56303
3227	-0.45123	< 0.01	-0.65974	0.43525	-1.75548
3233	-0.38269	< 0.01	-0.64571	0.41695	-1.41015
4102	-0.4317	< 0.01	-0.49262	0.24267	-1.06967
4112	-0.37442	< 0.01	-0.67707	0.45843	-1.49123
4123	-0.50674	< 0.01	-0.69561	0.48388	-1.81227
4208	-0.39961	< 0.01	-0.67306	0.45301	-1.61197
4429	-0.43581	< 0.01	-0.69032	0.47654	-1.72156

O ajuste linear apresenta valores intermediários e a inclinação da regressão linear apresenta valores próximos de -2. Esse decaimento, pode trazer informações como a influência de um possível campo (ou efeito do volume de condução), pode cair com a distância. Porém é possível observar na Figura 4-15 que existe uma região de platô para alguns indivíduos.

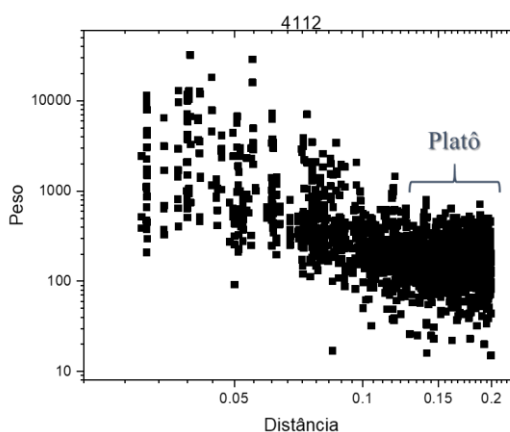


Figura 4-15: Gráfico do peso x distância para o indivíduo 4112.

Para averiguar a existência da região do platô, foi feito o gráfico peso versus distância contendo os dados de todos os indivíduos (Figura 4-16), foi obtida a média dos pesos dos dados agrupados em intervalos, sendo que o tamanho de cada intervalo de distância era de  $10^{-3}$  (pontos vermelhos da Figura 4-16).

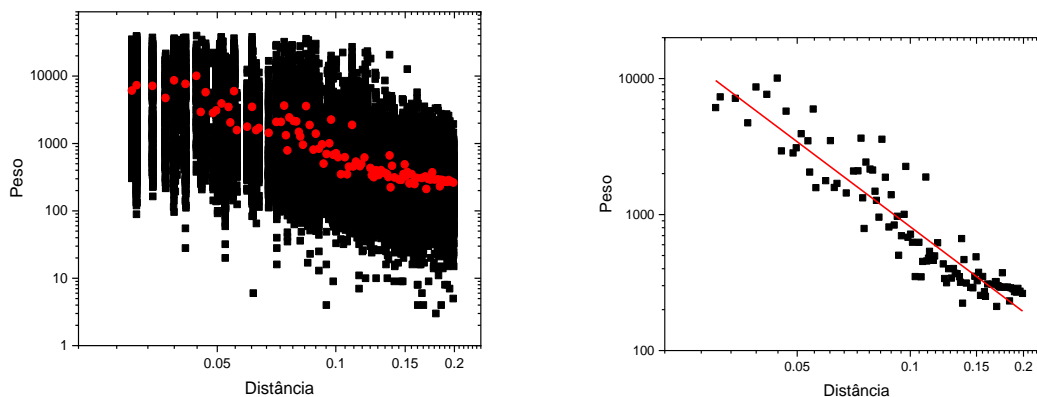


Figura 4-16: Gráfico peso vs. distância com os dados de todos os indivíduos acumulados. À esquerda, os pontos pretos representam os dados de peso vs. distância de todos os indivíduos e os pontos vermelhos representam a média dos pesos para os dados agrupados em intervalos de  $10^{-3}$  de distância. À direita, regressão linear dos dados agrupados.

Ao se fazer a regressão linear, do logaritmo dos valores médios dos pesos em função do logaritmo das distâncias dos dados agrupados (mesma metodologia feita para o gráfico de tempo de atraso versus distância – seção 4.2), se observa que este não apresenta um platô como foi observado nos gráficos individuais. A inclinação da regressão linear obtida dos dados agrupados mostra um valor igual a  $-2,07$  ( $R^2 = 0,87342$ ). Este coeficiente, como foi supracitado, indica uma certa similaridade com decaimento de campos elétricos e magnéticos estáticos com a distância, indicando que a sincronização das RFC pode ter uma influência de um possível efeito do volume de condução ou de um campo.

O gráfico da Figura 4-16 não mostra o platô no peso para distâncias mais longas como na Figura 4-15, mas vários indivíduos apresentaram esse platô, como mostra a Tabela 4-3. Para a criação dessa tabela consideramos duas regiões específicas do gráfico de peso versus distância, como mostra a Figura 4-17.

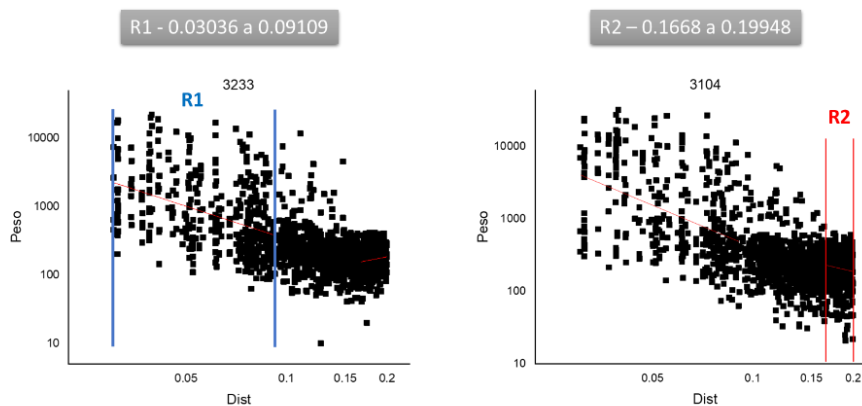


Figura 4-17: Regiões R1 e R2 no gráfico de peso vs. distância.

O gráfico de peso vs. distância possui duas regiões. A primeira chamamos de R1, que se refere a região onde o gráfico possui uma inclinação maior e a segunda que chamamos de R2, que se refere a região do platô. Como é possível verificar na Tabela 4-3, o início do platô (região do gráfico onde a inclinação começa a tender para uma horizontal) varia entre os indivíduos (Tabela 4-3), então utilizamos o mesmo intervalo para todos os indivíduos. Como critério para determinação desse intervalo, utilizamos o indivíduo que apresentou o menor intervalo da região mais inclinada (região R1) entre todos os indivíduos e o intervalo da região R2 foi escolhida do indivíduo que apresentou o menor intervalo da região do platô (Figura 4-17). A faixa utilizada para região R1 foi da distância 0.030 a 0.091 (a distância não tem unidade, ver seção 3.2.3) e essa faixa foi estabelecida através do indivíduo 3233 e para a região R2, a faixa foi da distância 0.166 a 0.199, estabelecida pelo indivíduo 3104.

Tabela 4-3: Informações sobre o início do platô e das inclinações da região R1 e R2. Os indivíduos que visualmente apresentaram platô e os que não apresentaram, também estão indicados na tabela.

Indivíduos	Início do platô	R1 (com limiar)	R2 (com limiar)	Tem platô?
1101	0.123329	-1.42311	0.7511	sim
1109	0.133328	-1.94747	0.48118	sim
1113	0.145356	-2.00277	-1.00499	sim
1128	0.123389	-1.17651	-4.0076	Não
1137	0.128631	-1.34729	-0.80577	sim
1205	0.156696	-2.21999	-0.82295	sim
1214	0.170433	-2.02447	-3.23693	Não
1218	0.1451	-2.07349	-0.36219	sim

1225	0.133203	-1.79103	0.15432	sim
1235	0.1394	-2.23855	1.306	sim
2103	0.151893	-1.79648	2.5957	sim
2121	0.123389	-1.56522	-0.59168	sim
2130	0.152708	-2.08663	1.0191	sim
2219	0.159558	-1.90385	-1.58347	Não
2226	0.159558	-2.02011	-1.73424	Não
3104	0.168337	-1.9326	-1.07643	sim
3132	0.145356	-2.22462	0.23146	sim
3207	0.155514	-1.81612	-0.48673	sim
3216	0.150645	-2.06342	0.96601	sim
3220	0.148495	-1.4581	0.85481	sim
3227	0.1558	-1.86728	-1.9932	Não
3233	0.148495	-1.59167	0.92678	sim
4102	0.126623	-1.51527	-2.04807	Não
4112	0.130567	-1.82723	-0.59309	sim
4123	0.13285	-1.96819	-4.02394	Não
4208	0.124853	-2.10844	-0.60485	sim
4229	0.122644	-1.82341	0.24379	sim

Através da Tabela 4-3 é possível verificar uma significativa diferença entre as inclinações das regiões R1 e R2, sendo que a região R2 tem valores de inclinação próximos a zero. E existem indivíduos que não apresentaram esse platô, e a região R2 possuía inclinações maiores. Para testar se existe realmente uma diferença entre as inclinações dessas duas áreas (R1 e R2) e se os indivíduos sem platô teriam inclinações similares nas duas regiões foi feito o teste t pareado das duas regiões para os indivíduos com e sem platô. E foi feito o teste t de uma amostra para verificar se a inclinação da região R2 está próxima de zero, nos indivíduos com platô e se difere de zero para os indivíduos sem platô. Antes do teste foi feito o teste de normalidade nas amostras através do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, sendo que todas a apresentam apresentaram uma distribuição normal.

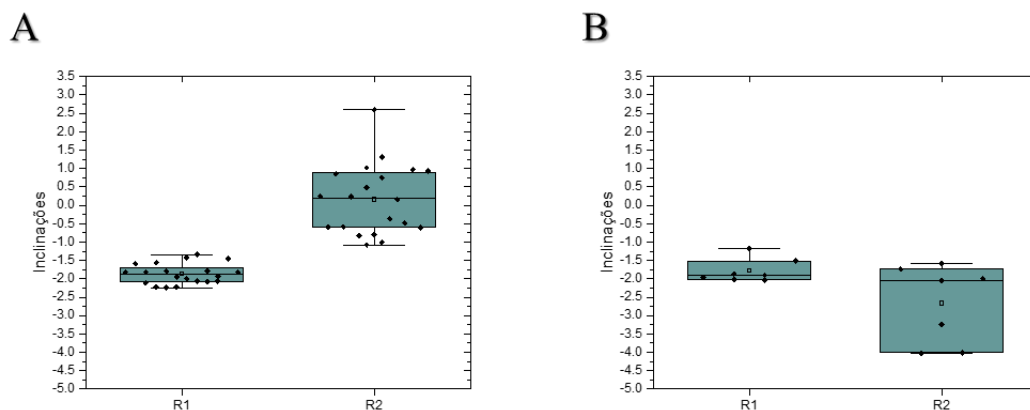


Figura 4-18: A) Inclinações da região R1 e R2 para os indivíduos com platô. B) Inclinações da região R1 e R2 para os indivíduos sem platô.

O teste t pareado para as inclinações da região R1 e R2 para os indivíduos com platô mostrou que existe diferença significativa entre as inclinações ( $p$ -valor  $<0.001$ ). O teste t de uma amostra mostrou que para os indivíduos que apresentam um platô (análise visual) a distribuição das inclinações não era significativamente diferente de 0 ( $p$ -valor = 0.46585). Confirmando que além da inclinação da região R2 ser próxima de zero, as duas regiões apresentam diferenças significativas nas suas inclinações.

Para os indivíduos sem platô, o teste t pareado para as inclinações das duas regiões apresentaram que não há diferença significativa entre as duas regiões ( $p$ -valor = 0.1031). Já o teste t de uma amostra mostrou que a amostra diferia significativamente de 0 ( $p$ -valor  $<0.001$ ). Confirmando a nossa hipótese da não existência de platô nesses indivíduos.

A existência de indivíduos sem platô levou a uma hipótese de que nesses indivíduos o efeito do volume de condução poderia ter uma influência em regiões mais distantes do cérebro, porque a hipótese principal sobre a existência do platô, se deve ao limite da influência do volume de condução nas conexões das redes. Como esses indivíduos não possuem um platô para uma determinada distância, a hipótese é que nesses indivíduos o sinal de uma determinada área tende a se espalhar mais que em outros indivíduos. Para testar essa hipótese, foram feitas as seguintes considerações: temos que o histograma de tempo de atraso para todos os indivíduos apresenta um segundo pico em 9 ms (Figura 4-19).

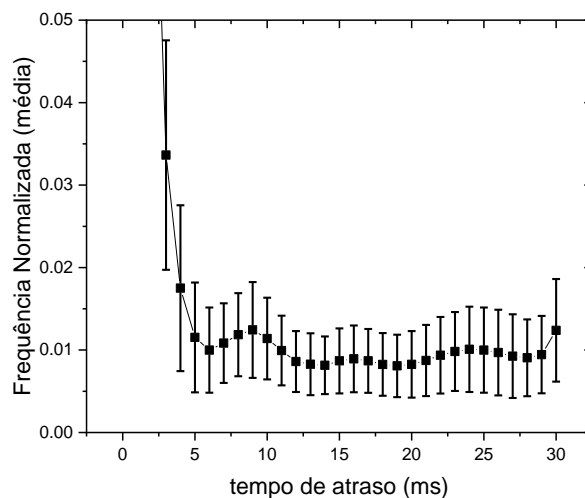


Figura 4-19: Histograma com a média das frequências dos tempos de atraso para todos os indivíduos. A escala está alterada para deixar visível o segundo pico do histograma.

Indivíduos que apresentam um platô no gráfico peso versus distância apresentariam um segundo pico no histograma de tempo de atraso, sendo que os indivíduos que não têm um platô não apresentariam um segundo pico, pois os indivíduos que não têm platô são aqueles em que o volume de condução tem uma maior influência em todo cérebro, somente os eletrodos mais afastados teriam sincronizações fisiológicas mais significativas e ocorreria com um tempo de atraso maior. Assim foram feitos os histogramas de tempo de atraso para os indivíduos com e sem platô para testar essa hipótese (Figura 4-20, Figura 4-21).

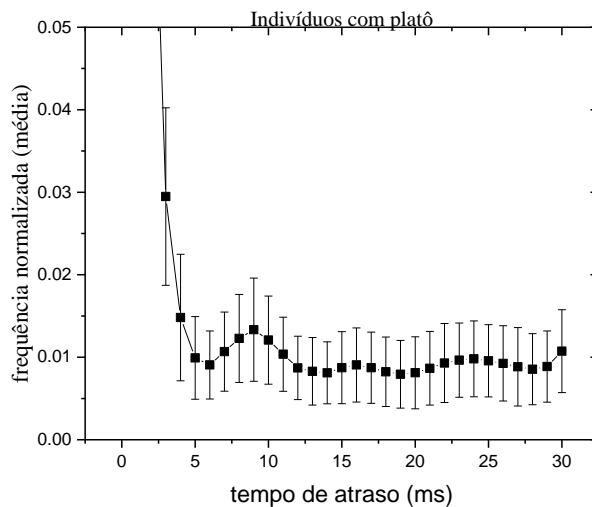


Figura 4-20: Histograma de tempos de atraso para indivíduos com platô no gráfico peso vs. distância.

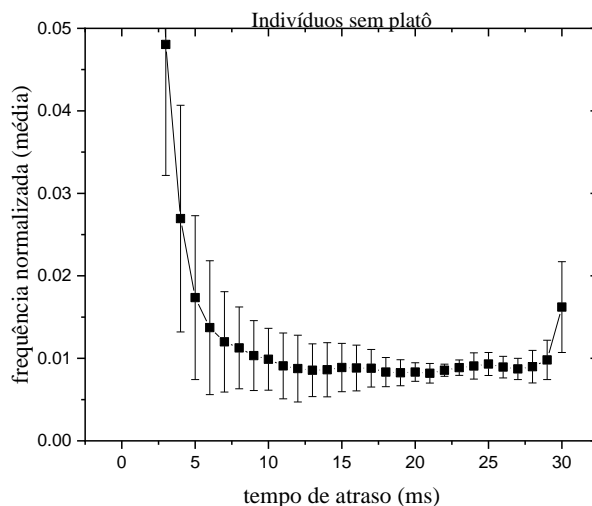


Figura 4-21: Histograma de tempos de atraso para indivíduos sem platô no gráfico peso vs. distância.

Os histogramas da Figura 4-20 e Figura 4-21 estão com a escala alterada para o segundo pico em torno de 9ms ser mais visível. Temos que a hipótese na qual o histograma de indivíduos sem platô não possuiria um segundo pico foi confirmada. De alguma forma nesses indivíduos a propagação dos sinais eletrofisiológicos tendem a se espalhar por regiões mais distantes, causando um maior número de sincronizações espúrias devido ao volume de condução.

A hipótese de que a região com platô estabelece o limite da influência, em termo de distância, do volume de condução nas conexões, foi testada fazendo o gráfico do peso da REA versus distância (gráfico com dados agrupados) para uma rede com sincronizações sem defasagem ( $\tau_{máx} = 0$ ) (Figura 4-22), que supostamente representam sincronizações espúrias devido ao volume de condução (obs.: pode haver sincronizações funcionais, mas como não podemos fazer uma distinção na nossa análise, estamos considerando que a predominância seja de correlações espúrias) e foi feito o mesmo gráfico, mas com  $\tau_{min} = 2$  pontos e  $\tau_{máx} = 30$  pontos (Figura 4-23).

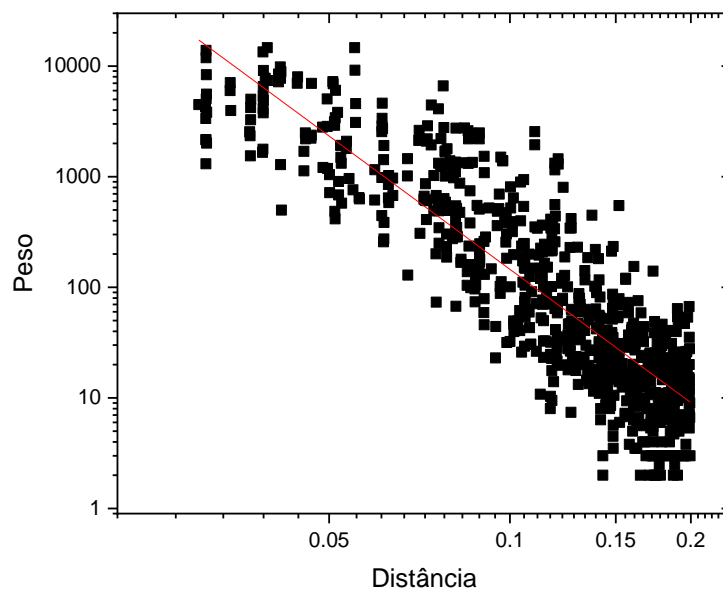


Figura 4-22: Ajuste linear dos dados agrupados dos pesos da REA vs. distância para a rede com nenhuma defasagem ( $\tau_{máx} = 0$ ).



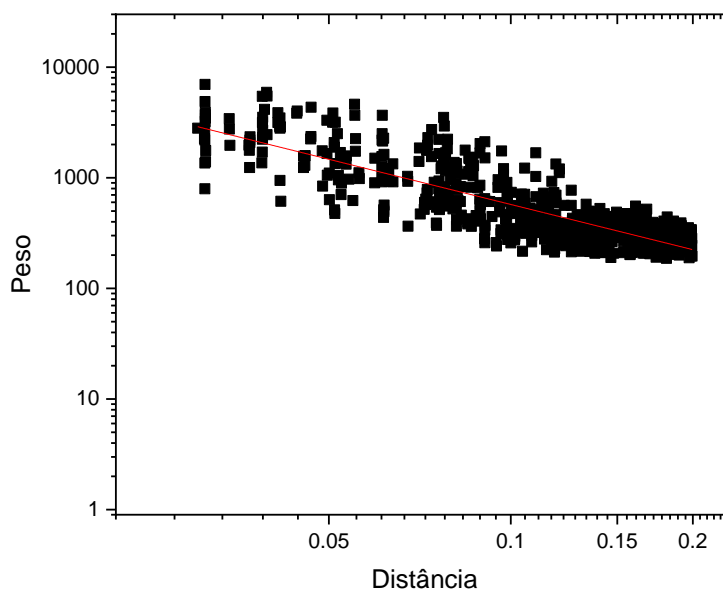


Figura 4-23: Ajuste linear dos dados agrupados dos pesos da REA vs. distância para a rede com  $\tau_{min} = 2$  pontos e  $\tau_{máx} = 30$  pontos.

O gráfico de peso versus distância da Figura 4-22 apresentou uma inclinação igual a 4.00 com  $R^2 = 0.76265$ . Esse gráfico nos mostra como a influência dos sinais provenientes do volume de condução decai rapidamente com a distância. Já o gráfico da Figura 4-23, apresentou uma inclinação igual a -1.36 com  $R^2 = 0.72086$ . O que mostra que o platô só existe quando não existe sincronizações devido ao volume de condução.

#### 4.5 HISTOGRAMAS DE TEMPO DE ATRASO PARA REGIÕES DISTANTES DO CÉREBRO

A análise feita sobre o efeito do volume de condução levou a investigarmos como seria o padrão de sincronização dos eletrodos mais distantes do cérebro. Pois temos que o histograma de tempo de atraso com todos os eletrodos da rede segue o padrão apresentado na Figura 4-1.

Porém esse histograma é influenciado majoritariamente por eletrodos mais próximos um do outro, além do tempo de atraso 0 estar relacionado com o volume de condução. Assim, com essa análise podemos investigar o padrão dos histogramas de tempo de atraso para eletrodos mais distantes. Deste modo, foi feito o histograma de tempos de atraso entre três

regiões diferentes (Figura 4-24): frontal direito com frontal esquerdo, temporal direito com temporal esquerdo e região frontal com a occipital.

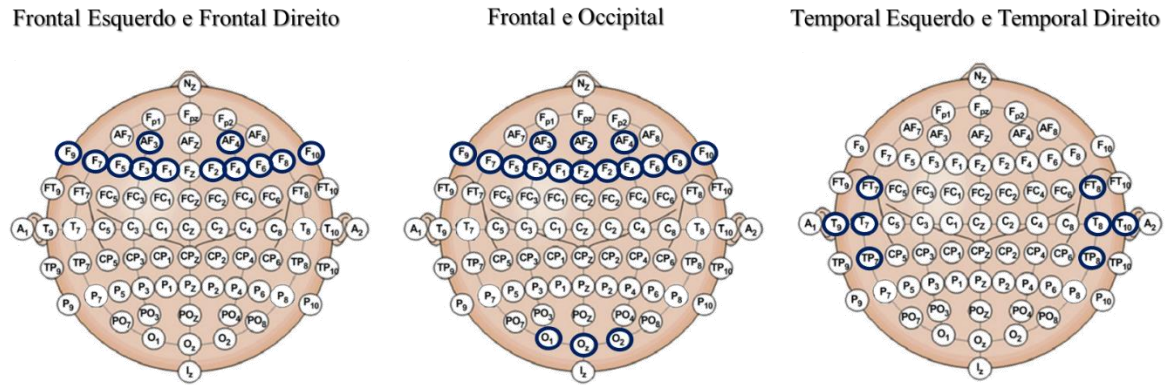


Figura 4-24: Eletrodos escolhidos para obtenção dos histogramas dos tempos de atraso para diferentes regiões cerebrais.

A filtragem dos eletrodos para a construção dos histogramas, foi feita de uma forma em que os eletrodos escolhidos de uma única área se conectassem somente com a outra área, ou seja, os vértices de saída são os eletrodos de uma única área e os vértices de entrada são eletrodos somente da outra área. Através dessa filtragem foi possível obter os histogramas da Figura 4-25.

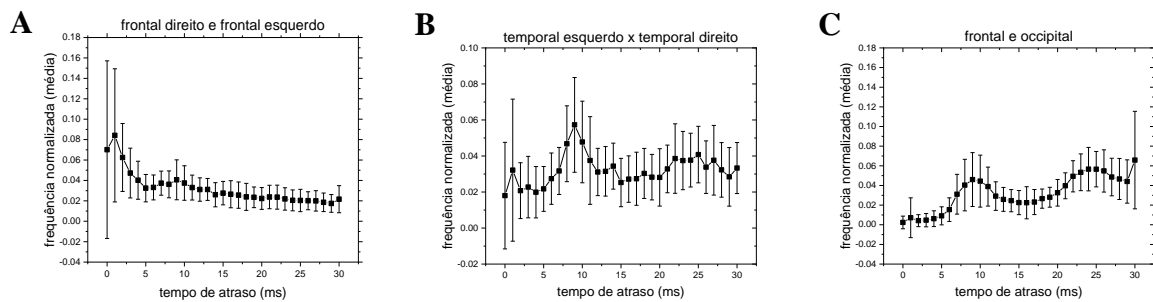


Figura 4-25: histogramas de tempo de atraso para regiões distantes do cérebro. (A) Histograma entre a região frontal direita e frontal esquerda. (B) Histograma dos lobos temporal direito e temporal esquerdo. (C) Histograma do lobo frontal com o occipital.

O histograma do lobo frontal (Figura 4-25A), mostra que a maioria das arestas se encontram em um tempo de atraso que varia entre 0 e 1ms, porém é possível verificar que o pico nessa região do gráfico não é tão expressivo quanto no gráfico da Figura 4-1, podendo ser um indicativo que por ser eletrodos de hemisférios diferentes do cérebro, possa ter uma influência no tempo de atraso entre essas duas regiões.

Analisando os lobos temporal esquerdo e direito, é possível ver que não existe mais um pico em  $\bar{\tau} = 0$  e 1 tau 0 e 1. No histograma dos eletrodos do temporal direito e esquerdo (Figura 4-25B), percebe-se que o pico se encontra em um tempo de 9 ms. O mesmo acontece no histograma dos lobos frontal e occipital (Figura 4-25C), além de não ter um pico no tempo de 0 a 1ms, ele possui um pico no tempo de 9 ms e outro em 24 ms. Esses resultados podem ser indicativos de dois fatores: primeiro é que a distância entre eletrodos pode ter alguma influência no tempo de sincronização dessas áreas, ocasionando um tempo de atraso maior nessa sincronização. O segundo indicativo, é que por serem eletrodos de regiões distantes do cérebro, temos que a influência do efeito do volume de condução dessas áreas é desprezível e teremos tempos de atraso mais longos. E pode também ser a combinação desses dois fatores. Dessa forma, os histogramas da Figura 4-25, nos levam a considerar e testar três hipóteses para explicar as características desses histogramas:

- 1- Primeira hipótese: Existe um efeito do volume de condução para eletrodos mais próximos um do outro.
- 2- Segunda hipótese: O histograma de tempos de atraso depende das regiões cerebrais consideradas. Cada par de região cerebral teria um padrão único de tempos de atraso.

Terceira hipótese: Existe diferença nos histogramas de tempo de atraso para eletrodos intra e inter-hemisféricos. A hipótese é que eletrodos que estão em hemisférios diferentes (inter-hemisféricos) possuiriam um tempo de atraso maior.

Primeira Hipótese:

Essa hipótese foi testada fazendo o histograma dos tempos de atraso para eletrodos que estão distantes um do outro e comparando com eletrodos que estão mais próximos.

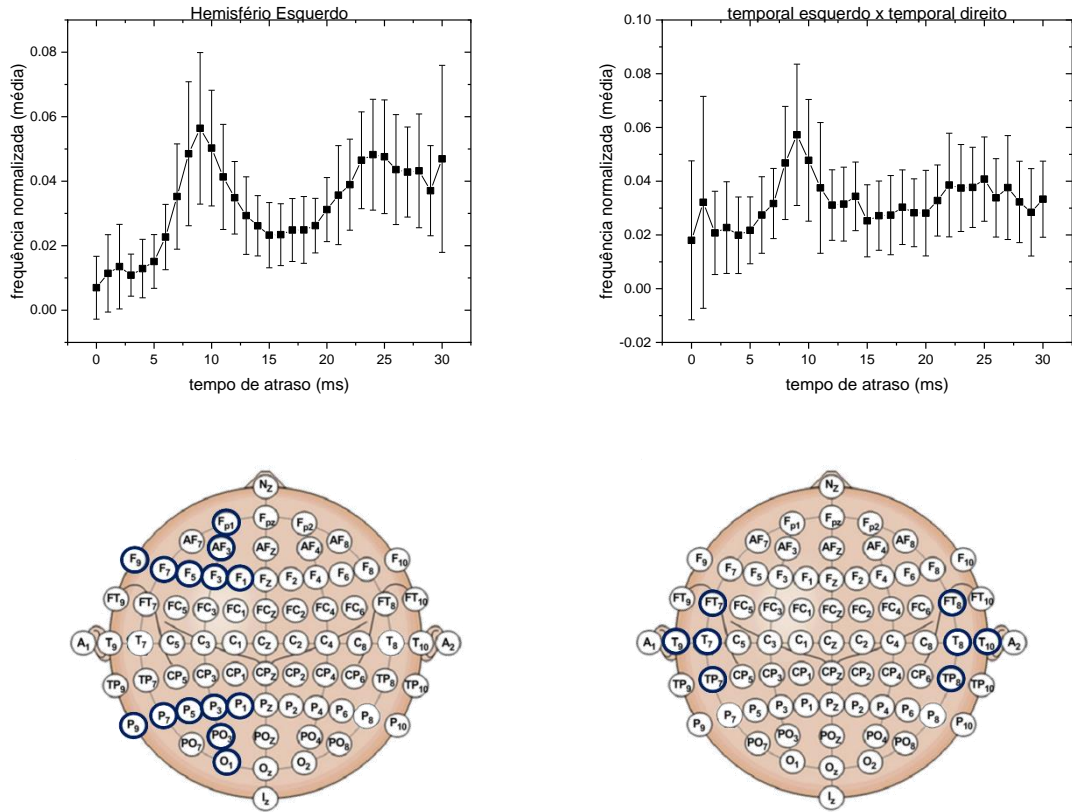
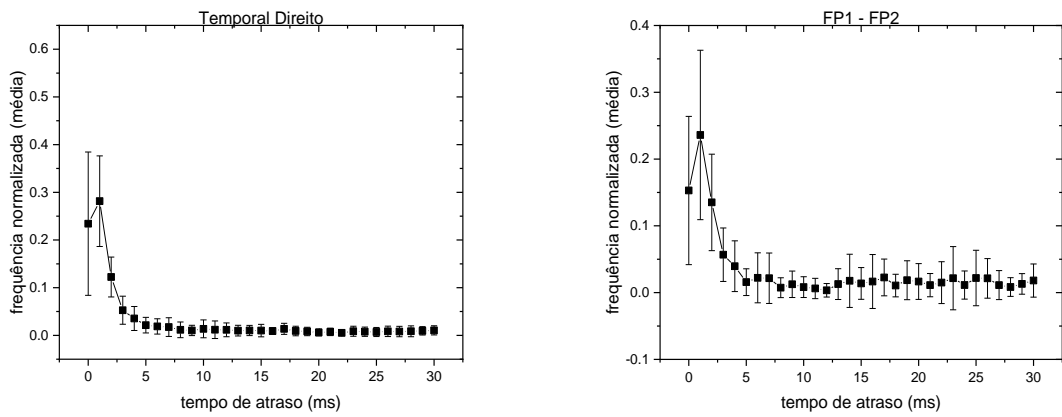


Figura 4-26: Os gráficos mostram o histograma de tempo de atraso de eletrodos que estão distantes um do outro. À esquerda, tem-se o histograma com eletrodos do hemisfério esquerdo. À direita, tem-se o histograma com eletrodos inter-hemisféricos (temporal esquerdo x temporal direito).



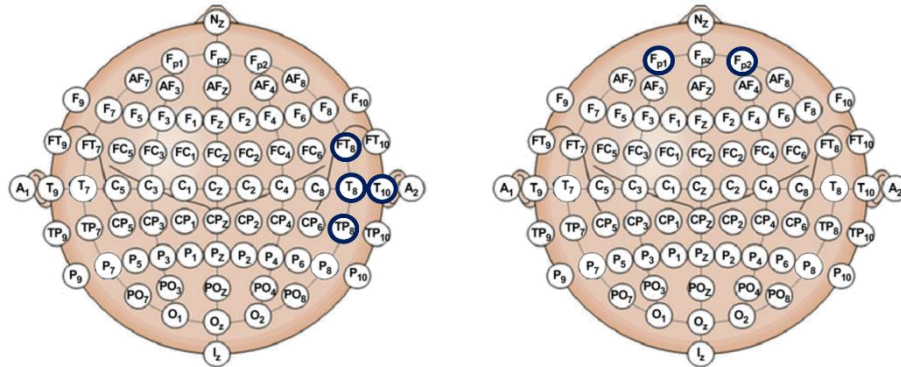


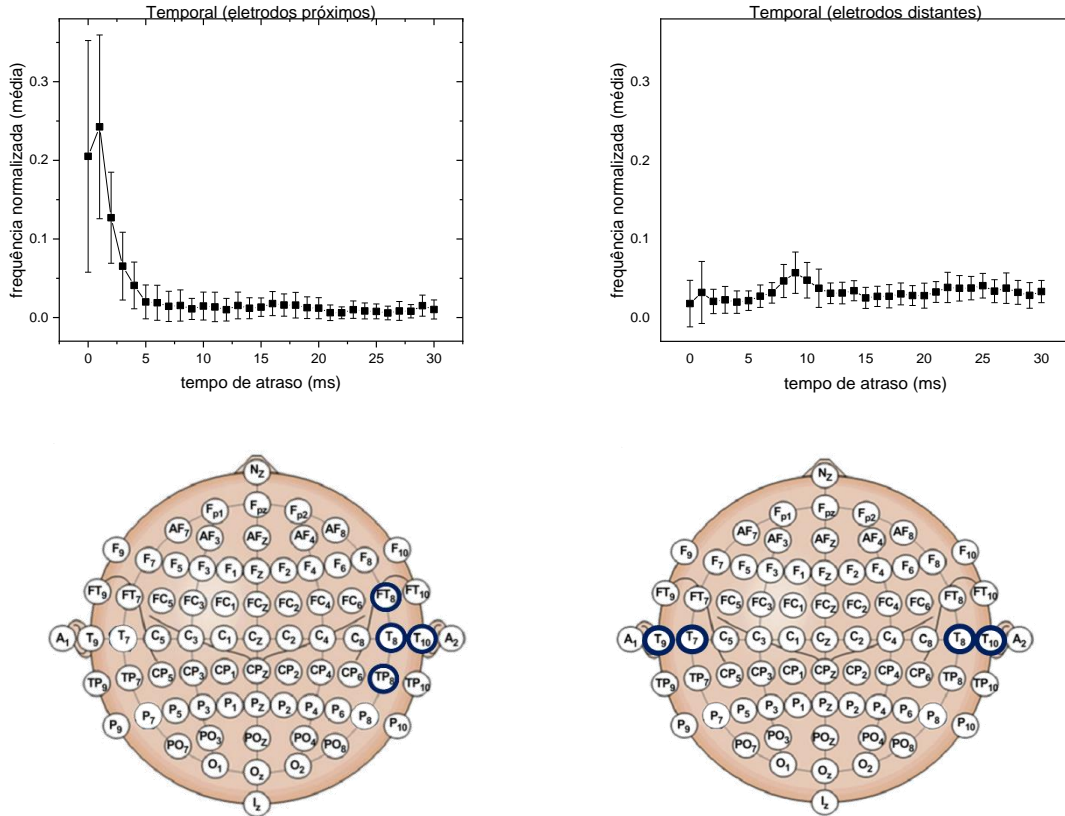
Figura 4-27: Gráficos do histograma de tempo de atraso de eletrodos próximos. A) Histograma com eletrodos do temporal direito. B) Histograma com eletrodos FP1 e FP2.

Na Figura 4-26 e Figura 4-27, podemos ver que os histogramas para eletrodos que estão distantes um do outro, estão com um pico no histograma de tempo de atraso por volta de 9 ms, um tempo de atraso maior que o histograma com eletrodos próximos, onde o pico permanece por volta de 0 a 1 ms. Essa comparação reforça a ideia do efeito do volume de condução nas sincronizações de eletrodos muito próximos um do outro. Em contrapartida, não temos como comprovar que o tempo de atraso pequeno para eletrodos próximos seria devido somente ao volume de condução, porque pode ser também uma propriedade dos eletrodos mais próximos. Por isso, fizemos o histograma de tempos de atraso para somente a aresta FP1 e FP2, pois são eletrodos que estão próximos anatomicamente, mas as áreas onde os eletrodos FP1 e FP2 se encontram, não tem nenhuma ligação sináptica direta, pois se tratam de áreas de hemisférios diferentes e as conexões são por via corpo caloso (MACHADO, 2007), e se esperaria que o tempo de atraso fosse maior devido a distância estrutural dessas duas regiões. A Figura 4-27B mostra que o histograma de tempos de atraso dessa aresta, possui um pico por volta de em 1ms, porém com uma quantidade de arestas significativas em 0, o que reforça mais uma vez a questão do volume de condução.

#### Segunda Hipótese:

Essa hipótese foi testada fazendo a comparação dos histogramas de eletrodos que se encontram na mesma região cerebral. Um histograma para eletrodos que estão próximos e outro histograma com eletrodos (da mesma região) que estão mais afastados. Para a análise do histograma de tempos de atraso para eletrodos mais distantes, não foram consideradas as arestas

dos eletrodos que estão no mesmo hemisfério. A ideia de comparar eletrodos próximos e distantes é porque pode haver efeito do volume de condução para eletrodos mais próximos, então a ideia é verificar se o padrão de tempos de atraso vista nos gráficos anteriores é devido ao efeito do volume de condução ou se é uma característica da região cerebral.



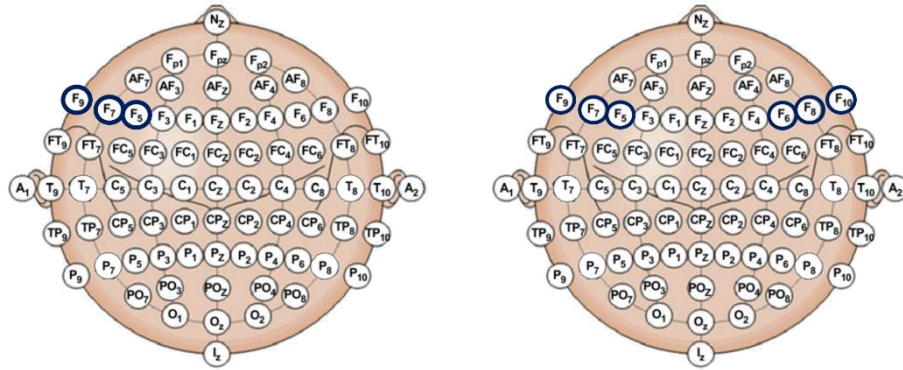


Figura 4-29: Histograma de tempo de atraso dos eletrodos da região frontal.

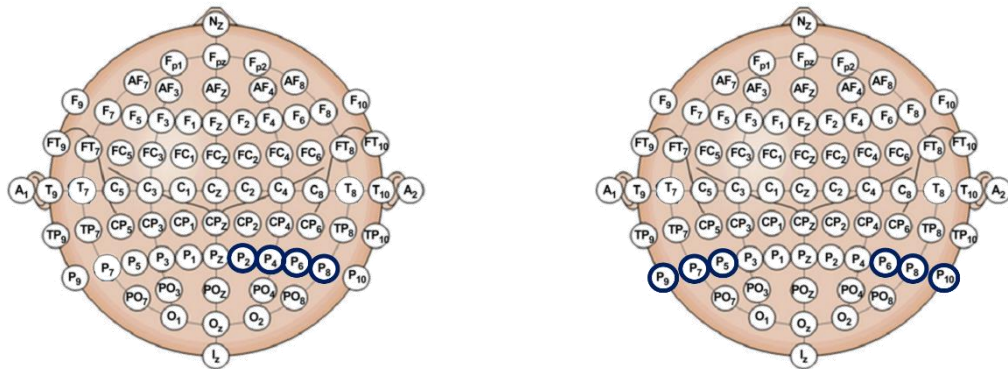
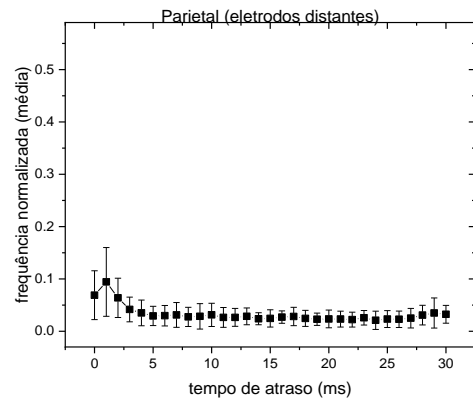
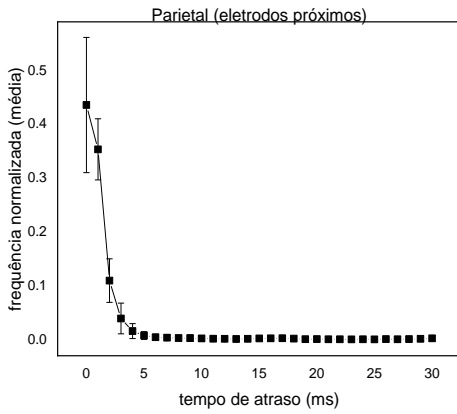


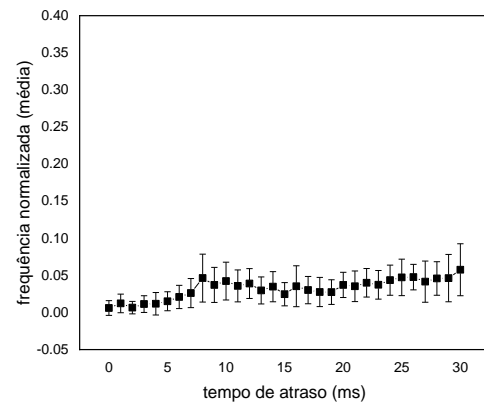
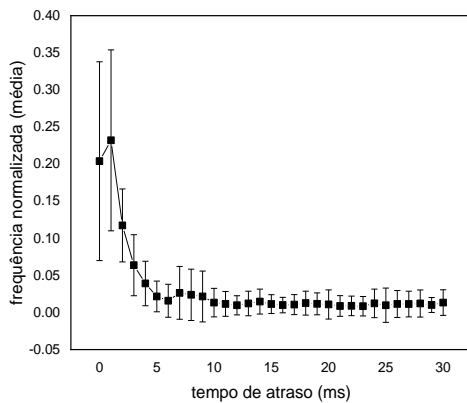
Figura 4-30: Histograma de tempo de atraso dos eletrodos da região parietal.

As Figura 4-28, que representa o histograma para a região temporal mostrou que o padrão do histograma muda com a distância dos eletrodos, os eletrodos mais próximos possuem

um pico para o tempo de atraso entre 0 a 1ms, sendo que para os eletrodos mais distantes o número de eletrodos para tempo de 0 a 1ms diminui e é possível ver um pico no tempo de 9ms. Porém, ao comparar esses dois gráficos da Figura 4-28, é possível notar que houve uma diminuição do número de arestas para tempos de atraso de 0 a 1ms, o que pode indicar que o número exacerbado de arestas para este tempo de atraso nos histogramas de eletrodos próximos, pode ser devido ao efeito do volume de condução.

Já para a região frontal (Figura 4-29), temos que o pico para ambos os histogramas se encontram entre 0 a 1 ms, mas com uma diminuição do número de arestas para esse tempo no histograma com eletrodos mais afastados. O que continua a confirmar um possível efeito do volume de condução, pois esse pico, assim como para região temporal, diminui para eletrodos distantes. E por último temos o histograma da região parietal (Figura 4-30), que possui o mesmo comportamento que da região frontal.

Outra observação é que, apesar da diminuição do número de arestas para 0 e 1ms, o pico continua nesses tempos de atraso para todos os histogramas de tempos de atraso para eletrodos da mesma região, porém distantes. Então parece que eletrodos da mesma região cerebral tende também a ter tempos de atrasos mais curtos. Fizemos a análise dos eletrodos distantes de três regiões diferentes para observar se o padrão do histograma permanecia ou mudava.





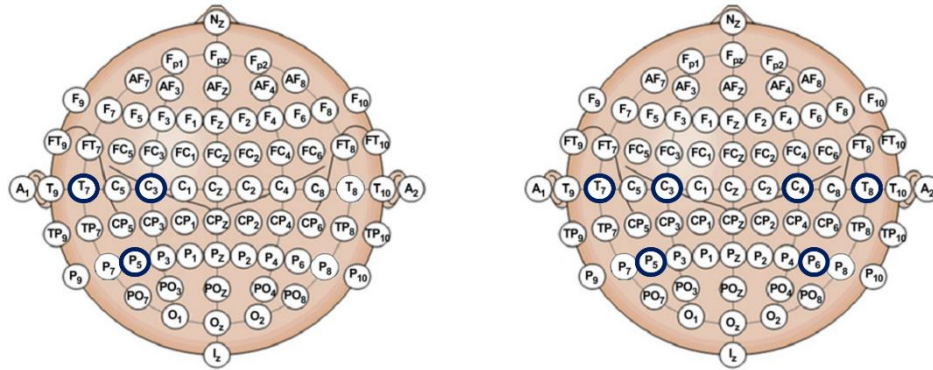


Figura 4-31: Histograma de tempo de atraso de eletrodos de três regiões diferentes. A. Eletrodos próximos. B. Eletrodos distantes.

O histograma da Figura 4-31 mostra que os eletrodos distantes de regiões diferentes possuem um pico em 9ms, diferente dos histogramas de eletrodos da mesma região. Isso traz indícios de que o tempo de atraso de eletrodos da mesma área tende a ser menor que o tempo de atraso de eletrodos de regiões diferentes, mesmo estando os eletrodos em hemisférios diferentes.

Os artigos de revisão (DAMOISEAUX; GREICIUS, 2009; SPORNS, 2013), mostram vários trabalhos que evidenciam que a estrutura do cérebro influencia, mesmo que parcialmente, a conectividade funcional. Muitos desses trabalhos mostram que uma alta conectividade estrutural leva a uma alta conectividade funcional, porém pode haver uma alta conectividade funcional, onde há baixa conectividade estrutural. GUGGISBERG et al. (2019), por exemplo, fizeram uma revisão de trabalhos onde é mostrado que a lesão de fibras cerebrais, devido a um AVC, mostrou uma redução na conectividade cerebral das regiões lesionadas. Temos também que WIRSICH et al. (2017) mostrou que a combinação de medidas de EEG e fMRI, simultaneamente, aumentou o poder preditivo das redes estruturais subjacentes. CHU et al. (2015) mostrou que a conectividade funcional utilizando dados de EEG reflete parcialmente a conectividade estrutural do cérebro.

Temos que a conexão inter-hemisférica é intermediada por fibras de associação inter-hemisféricas, sendo que uma das principais é o corpo caloso. O corpo caloso liga regiões simétricas de ambos os hemisférios (Figura 4-32), por isso também são chamadas de fibras comissurais (MACHADO, 2007). No artigo (MECHELLI et al., 2005), foi feito a construção de redes estruturais. Os autores mostram que há uma correlação entre a densidade de substância

cinzenta de uma região com a densidade de substância cinzenta da região simétrica do hemisfério contralateral.

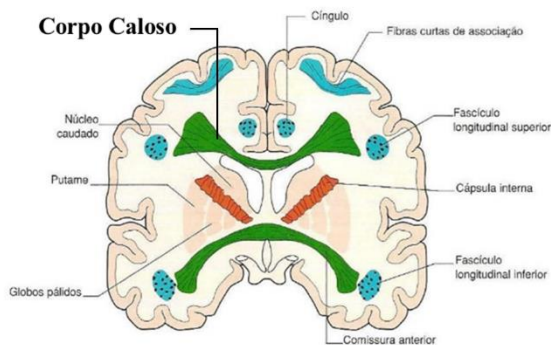


Figura 4-32: Corte coronal mostrando a estrutura simétrica do corpo caloso. Fonte: <<https://docplayer.com.br/49188922-Neuroanatomia-hemisferio-cerebral-e-cortex-cerebral-luiza-da-silva-lopes-2016.html>>

Alguns trabalhos como (JOHNSTON et al., 2008; POGARELL et al., 2005) mostram que a coerência ou a conectividade funcional, respectivamente, de áreas simétricas de ambos os hemisférios dependem da integridade do corpo caloso. Em (JOHNSTON et al., 2008), por exemplo, mostram que uma correlação alta entre áreas simétricas de ambos os hemisférios, foi perdida após cirurgia de secção completa do corpo caloso.

Esses trabalhos mostram uma possível explicação do pico do histograma do tempo de atraso para as mesmas regiões de hemisférios diferentes, pode ser resumida em dois pontos principais: 1) existe uma relação entre a conectividade funcional e as conexões estruturais. 2) Temos ligações simétricas entre os hemisférios, intermediada pelo corpo caloso que pode explicar o baixo tempo de atraso nas sincronizações das regiões estudadas (Figura 4-28, Figura 4-29, Figura 4-30). Usando este argumento como base, temos que o histograma de tempos de atraso para eletrodos da região frontal e parietal poderia ter também um pico nos tempos de atraso 0 ms e 1ms, pois como mostra a Figura 4-33, existem fibras de associação intra-hemisféricas que conectam essas duas regiões que é chamado de fascículo longitudinal superior (MACHADO, 2007).

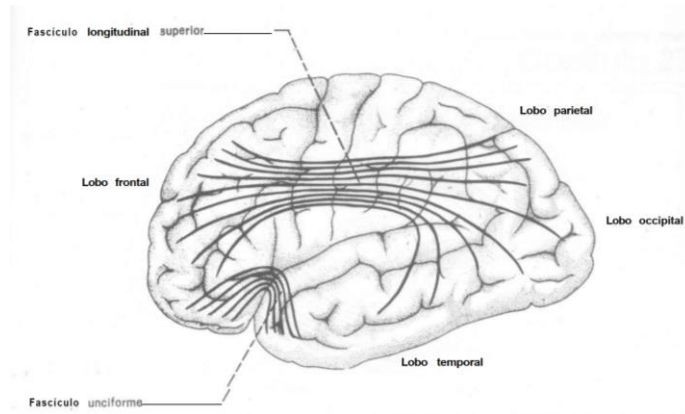


Figura 4-33: Figura esquemática mostrando as fibras de associação intra-hemisféricas. Fonte: (MACHADO, 2007)

Para testar essa hipótese foi feito o histograma de tempos de atraso das arestas que ligam eletrodos da região frontal e parietal, no mesmo plano longitudinal.

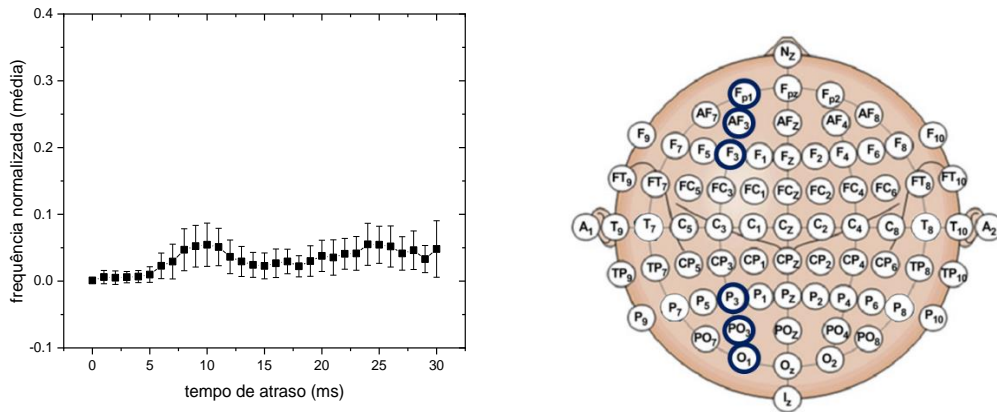


Figura 4-34: Histograma de tempo de atraso entre os eletrodos da região frontal e parietal.

O histograma mostra que não há um pico entre 0 e 1ms, mas em torno de 9 a 10 ms. A conclusão que se tira dessa análise é que apesar de serem regiões que estão ligadas pelo fascículo longitudinal superior, elas são regiões de lobos diferentes que possuem uma funcionalidade e estrutura diferentes (MACHADO, 2007).

Terceira Hipótese:

Para testar essa hipótese foi feita a comparação dos histogramas para eletrodos inter e intra-hemisféricos sem considerar as arestas de eletrodos estão mais próximos. Essa comparação foi feita utilizando eletrodos que estão distantes para não ter uma interferência do volume de condução.

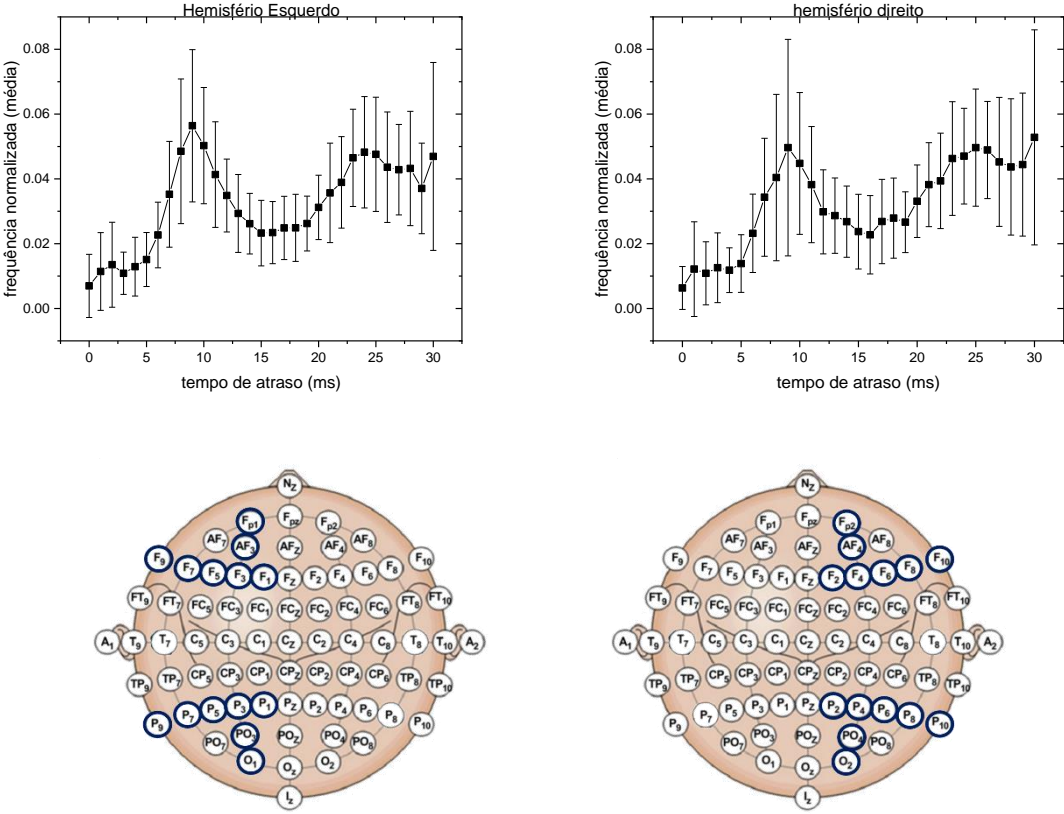


Figura 4-35: Histograma de tempo de atraso de eletrodos intra-hemisféricos. À esquerda, tem-se o histograma de eletrodos do hemisfério esquerdo e à direita, tem-se eletrodos do hemisfério direito.

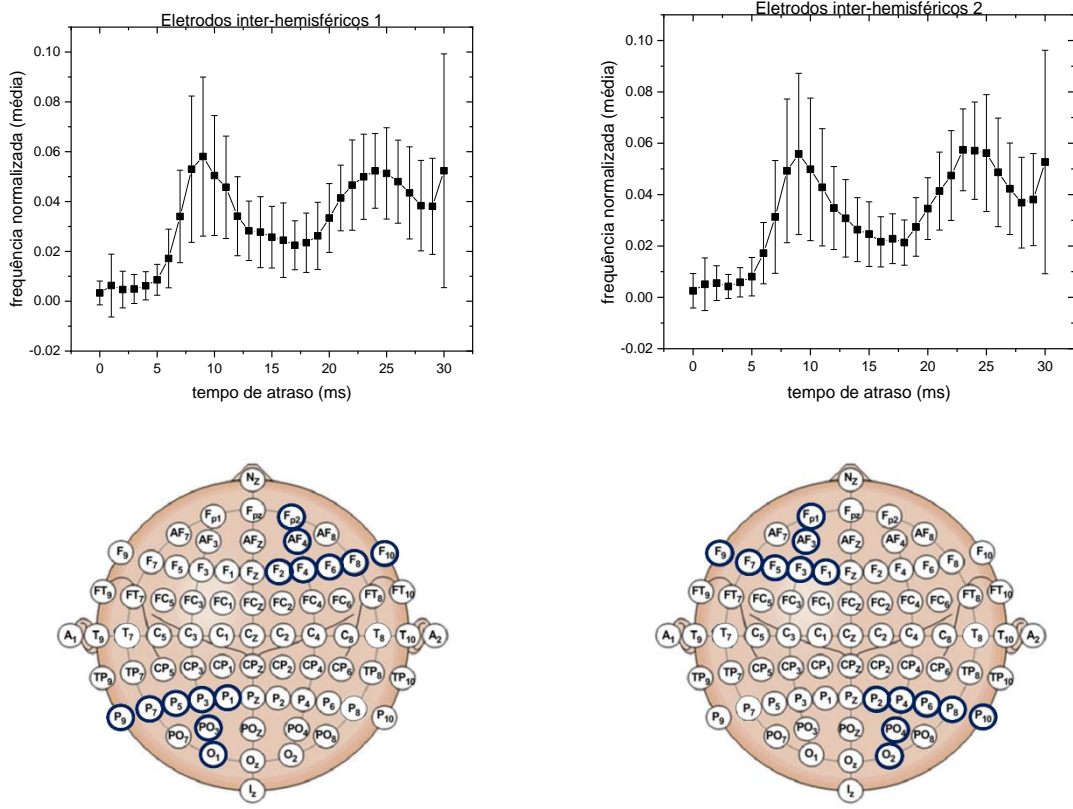


Figura 4-36: Histograma de tempo de atraso de eletrodos inter-hemisféricos.

Os gráficos da Figura 4-35 e Figura 4-36, mostram que o número de arestas é baixo com relação a eletrodos próximos, com quase nenhuma aresta nos tempos de atraso 0 a 1ms e o pico na região de 9 ms, fica mais acentuado. Não houve nenhuma diferença nos histogramas dos eletrodos intra e inter-hemisféricos, o que podemos concluir que mesmo os eletrodos que se encontram em hemisférios diferentes, possuem um histograma de tempos de atraso similar ao histograma dos eletrodos que estão no mesmo hemisfério. A hipótese inicial é que a presença do corpo caloso poderia restringir a comunicação entre os dois hemisférios e isso se expressaria em termos de tempo de atraso, com o aumento desse tempo em arestas de hemisférios diferentes. No entanto os resultados mostraram que não há um aumento do tempo de atraso devido aos eletrodos estarem em hemisférios diferentes e isso indica que a presença do corpo caloso não causa um aumento no tempo de sincronização entre os diferentes hemisférios e a distância entre as diferentes áreas cerebral é o que predominantemente influencia no atraso na sincronização.

A Tabela 4-4 mostra os eletrodos que foram utilizados para testar cada uma das hipóteses supracitadas.

Tabela 4-4: Eletrodos selecionados para cada um dos histogramas de tempo de atraso

<b>Eletrodos</b>			
<b>Primeira Hipótese</b>	Eletrodos Distantes	Hemisfério Esquerdo	AF3 F1 F3 F5 F7 F9 FP1 - O1 P1 P3 P5 P7 P9 PO3
		temporal esquerdo x temporal direito	FT7 T7 T9 TP7 - FT8 T10 T8 TP8
	Eletrodos Próximos	temporal esquerdo	FT7 T7 T9 TP7 - T7 T9 TP7
		temporal direito	FT8 T8 T10 TP8 - T8 T10 FT8
<b>Segunda Hipótese</b>	Temporal	Eletrodos Próximos (Temporal Direito)	FT8 T10 T8 TP8 - FT8 T10 T8
		Eletrodos Distantes	T7 T9 - T8 T10
	Frontal	Eletrodos Próximos	FP1 - FP2
		Eletrodos Distantes	F10 F5 F7 F9 - F5 F6 F7 F8 F9
	Parietal	Eletrodos Próximos	P2 P4 P6 P8 - P4 P6 P8
		Eletrodos Distantes	P5 P7 P9 - P10 P6 P8
<b>Terceira Hipótese</b>	Inter-hemisférico	Hemisfério Direito	AF4 F10 F2 F4 F6 F8 FP2 - O2 P10 P2 P4 P6 P8 PO4
		Hemisfério Esquerdo	AF3 F1 F3 F5 F7 F9 FP1 - O1 P1 P3 P5 P7 P9 PO3
	Inter-hemisférico	Inter-hemisférico 1	O1 P1 P3 P5 P7 P9 PO3 - AF4 F2 F4 F6 F8 F10 FP2
		Inter-hemisférico 2	AF3 F1 F3 F5 F7 F9 FP1 - O2 P10 P2 P4 P6 P8 PO4

Os resultados mostrados nas seções 4.4 e 4.5, indicam uma influência do volume de condução nas sincronizações de eletrodos muito próximos. Temos que em vários artigos (CHRISTODOULAKIS et al., 2013; DRAKESMITH; EL-DEREDY; WELBOURNE, 2013; GUGGISBERG et al., 2019; NOLTE et al., 2004), indicam que a sincronização espúria causada

pelo efeito do volume de condução não possui uma defasagem, pois segundo esses artigos, o volume de condução pode ser descrita pela aproximação quase-estática das equações de Maxwell, o que significa que os sinais vindos de uma mesma fonte são captados simultaneamente por diferentes eletrodos. Esses mesmos artigos mostram que as sincronizações causadas por verdadeiras interações fisiológicas, têm um tempo de atraso diferente de zero, devido à velocidade de propagação, mas só é detectada se a taxa amostral for alta o suficiente para detectar essa defasagem. Assim, uma forma de eliminar a correlação causada devido ao efeito desse volume de condução, seria através da eliminação de sincronizações com tempo de atraso zero, mesmo que existam sincronizações com tempo de atraso zero que sejam fisiológicas. Alguns trabalhos (CHAPETON; INATI; ZAGHLOUL, 2017; CHU et al., 2012) adotaram o procedimento de retirar as sincronizações com nenhuma defasagem com o objetivo de reduzir o efeito de possíveis correlações espúrias, causadas pelo volume de condução. Assim, a proposta é que esse procedimento seja feito também para as redes funcionais cerebrais com o método de associação utilizado nesse trabalho (Método de Sincronização por Motifs, ver Seção 2.6), pois mesmo com a possibilidade de haver sincronização funcional com defasagem zero, com a retirada de sincronizações com tempo de atraso zero, temos a segurança de não estar considerando sincronizações espúrias, mas ao considerar o  $\tau_{min}$  diferente de zero reduzimos a possibilidade de estarmos levando em conta essas correlações.

#### 4.6 TEMPO DE ATRASO CARACTERÍSTICO DAS REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS

Nessa seção temos como proposta investigar a existência de um tempo de atraso característico nas sincronizações das redes funcionais. Com esse propósito, foi obtido o histograma de tempos de atraso  $\bar{\tau}$  para todos os indivíduos estudados e para todos os eletrodos da rede. O histograma da Figura 4-37 já foi apresentado na seção 4.1

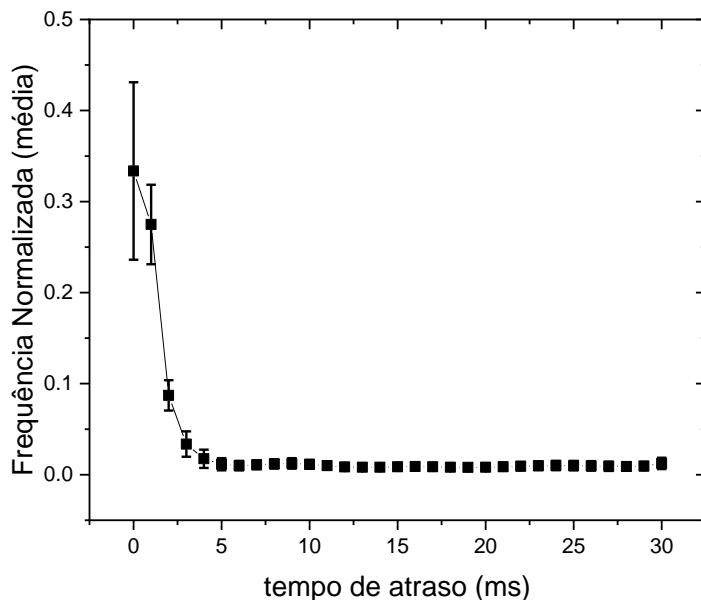


Figura 4-37: Histograma com a média das frequências dos tempos de atraso ( $\bar{\tau}$ ) para todos os indivíduos. Este histograma representa a frequência média de todos os sujeitos, para cada tempo de atraso e seu respectivo desvio padrão

Como já comentado anteriormente, o gráfico da Figura 4-37 mostra que os tempos de atraso mais expressivos nestas redes, estão em torno de 0 a 1ms, uma vez que os tempos de atraso 0 e 1ms representam mais de 95% de ocorrência nas sincronizações de todos os indivíduos.

As barras de desvio padrão deste gráfico mostram que, mesmo com um pico nos tempos de 0 a 1ms, eles apresentam uma certa variabilidade entre os indivíduos, como é possível comprovar com a Figura 4-38. Neste gráfico é possível verificar o histograma de tempos de atraso para cada indivíduo e é possível verificar como cada histograma é único, porém com picos bem determinados em torno dos tempos supracitados.



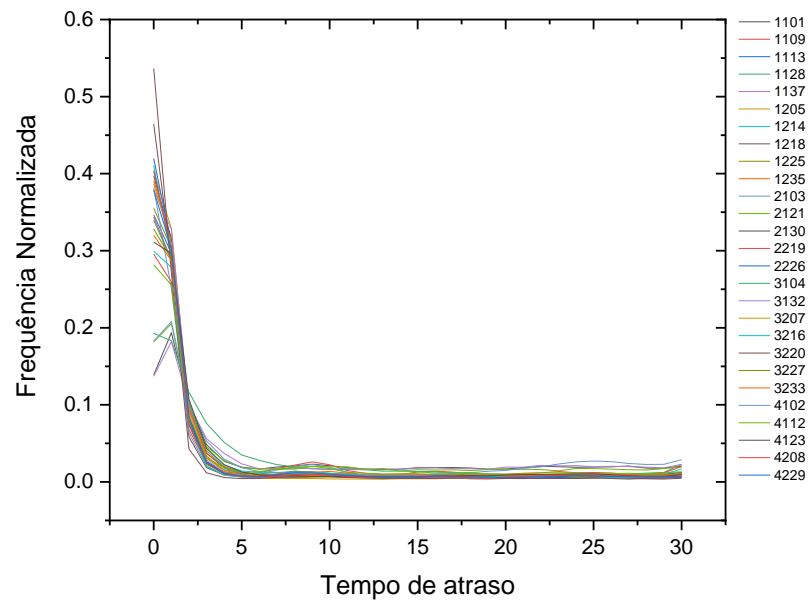


Figura 4-38: Histograma dos tempos de atraso para cada indivíduo. Cada linha representa o histograma de tempo de atraso de cada indivíduo.

Os resultados encontrados nas seções anteriores mostram que o tempo de atraso zero, tem uma forte influência do volume de condução e não pode ser considerado como um tempo característico das sincronizações, devido às correlações espúrias consequências do efeito do volume de condução, mesmo que haja sincronizações funcionais com defasagem zero. Porém podem existir verdadeiras conexões fisiológicas com atraso zero e essa premissa está baseada em dois pontos: a primeira está relacionada com o limite de resolução do aparelho de medida. A taxa amostral dos dados desse trabalho é de 1000 Hz e o intervalo de tempo entre dois pontos da série temporal é de 1 ms, o que pode significar que se existirem conexões com um tempo menor que 1 ms, não é possível distinguir e será registrada como tempo de atraso zero. O segundo motivo para a ocorrência de tempo de atraso zero, é a presença de uma terceira fonte que poderia supostamente estar enviando informações para outras duas regiões do cérebro simultaneamente, podendo induzir uma conexão com atraso zero entre elas (CHRISTODOULAKIS et al., 2013).

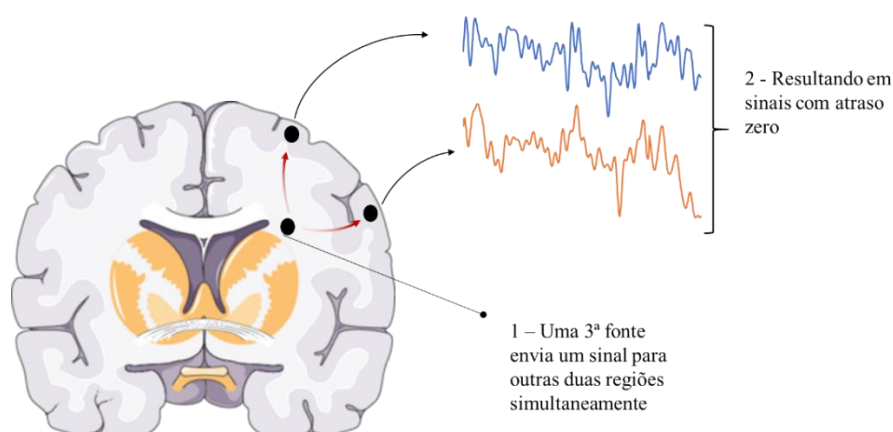


Figura 4-39: Figura esquemática mostrando como uma terceira fonte/elemento pode possibilitar um tempo de atraso zero em duas outras regiões do cérebro. Fonte: Adaptada de <[https://smart.servier.com/smart\\_image/brain-7/](https://smart.servier.com/smart_image/brain-7/)>

Embora a literatura indique que as conexões devido ao volume de condução possuem um atraso zero (CHRISTODOULAKIS et al., 2013; DRAKESMITH; EL-DEREDY; WELBOURNE, 2013; GUGGISBERG et al., 2019; NOLTE et al., 2004), pode acontecer que na construção das redes, por uma questão de ruído, a sincronização máxima em vez de ocorrer em um atraso zero, ocorra um ponto à frente, resultando em um tempo de atraso de 1 ms (para os dados desse trabalho que tinha a taxa amostral de 1000 Hz). Alguns resultados dão indícios que esse fenômeno pode acontecer. O primeiro exemplo é o gráfico de tempo de atraso vs. distância para os dados agrupados (Figura 4-8), ele mostra que o tempo de atraso de 0 ms a 1 ms acontece a uma distância curta e foi visto que conexões espúrias devido ao volume de condução acontecem majoritariamente a curtas distâncias. O segundo resultado que reforça essa hipótese é a distribuição de tempos de atraso (Figura 4-1). É possível observar que assim como o tempo de 0 ms, uma grande parte das arestas também se encontram em 1 ms, o que pode indicar que boa parte dessas conexões sejam correlações espúrias que tendem a sincronizar mais que as fisiológicas. E, por último, temos os gráficos de peso versus distância como mostra a Figura 4-40 e suas respectivas inclinações (Tabela 4-5).

Temos que para redes com diferentes tempos de atraso, o gráfico de peso vs. distância para as rede com tempos de atraso filtrados de  $\tau_{min} = 2$  pontos a  $\tau_{máx} = 30$  pontos (Figura 4-23), que é uma rede onde as conexões que supostamente estão associadas ao volume de condução não estão presentes, possui uma inclinação discrepante da inclinação desse mesmo gráfico

para as redes com  $\tau_{m\acute{a}x} = 0$  (conexões associadas ao volume de condução possuem um tempo de atraso igual zero) (Figura 4-22) (Seção 4.4.3). Assim, ao obter o gráfico de peso vs. distâncias para as redes com diferentes  $\tau_{m\acute{a}x}$  (Figura 4-40) mostrou que para as redes com  $\tau_{m\acute{a}x} = 1$  (redes nas quais somente as conexões com atraso de 1 ponto foram selecionadas), o gráfico de peso vs. distâncias apresentou uma inclinação similar ao gráfico peso vs. distância para as redes com  $\tau_{m\acute{a}x} = 0$  (redes nas quais somente as conexões não possuem defasagem na sincronização) (Figura 4-40). Vimos que quando existe a quebra da influência do volume de condução, a inclinação desses gráficos tende a mudar e não encontramos essa mudança nas inclinações para as redes com  $\tau_{m\acute{a}x} = 0$  e 1, o que reforça a evidência das arestas com tempo de atraso de 1 ms serem também influenciadas pelo efeito do volume de condução.

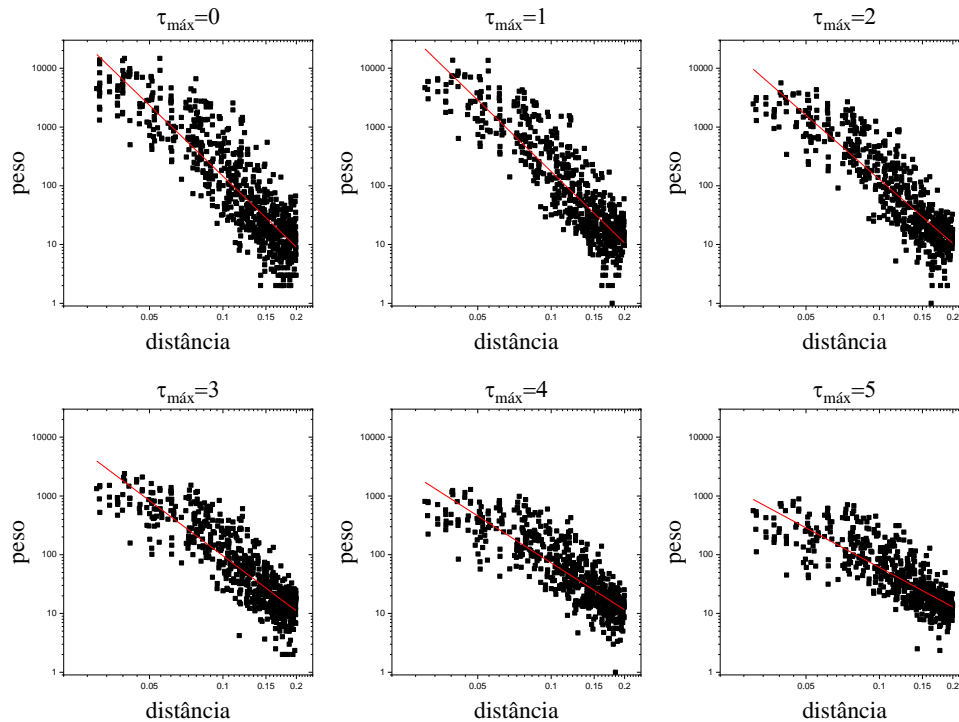


Figura 4-40: Gráfico de peso vs. distância para redes com diferentes tempos de atraso.

Tabela 4-5: Inclinação dos pontos do gráfico peso vs. distância para a rede com diferentes tempos de atraso.

Tempo de atraso (ms)	Inclinação	R-Pearson	$R^2$
0	-4.00393	-0.87348	0.76265
1	-4.03393	-0.88466	0.78228

2	-3.62197	-0.88209	0.77774
3	-3.11517	-0.87028	0.75701
4	-2.65208	-0.8511	0.72394
5	-2.23567	-0.82477	0.67976

Esses resultados mostram a importância de se fazer uma filtragem do tempo de atraso mínimo ao se fazer a construção das RFC utilizando o Método de Sincronização por Motifs para eliminar as conexões que são devido ao efeito do volume de condução.

Outro ponto importante sobre a distribuição dos tempos de atraso  $\bar{\tau}$ , é que apesar de menos expressivos, existem outros dois picos em torno de 9 ms e 24 ms (Figura 4-19). Na análise do tempo de atraso para regiões distantes (Seção 4.5) esses picos apareciam na maioria das distribuições feitas com eletrodos distantes, com a exceção da distribuição com eletrodos simétricos de hemisférios diferentes no qual o pico se encontrava em torno de 0 a 1 ms, mesmo sendo menos expressivo.

Apesar dos valores dos tempos de atraso se referirem a sincronização de uma rede funcional, esses valores estão dentro da faixa de tempo da transmissão de sinais ao longo dos axônios córtico-corticais que está entre 10 a 30 ms quando se trata de regiões mais distantes e temos que o tempo de atraso para eletrodos próximos que neste trabalho foi encontrado em torno de 1 ms também se encontra na faixa de valores do atraso de transmissão de neurônios locais que está em torno de 1 a 10 ms (NUNEZ; SRINIVASAN, 2006). Essa similaridade de valores pode sugerir que os tempos de atraso encontrados para as redes funcionais, podem ser a expressão do que acontece em termos estruturais. Chapeton, Inati e Zaghoul (2017), assim como Nigam et al. (2016), mostram também que os tempos de atraso de arestas da redes funcionais que coincidem com as conexões estruturais, apresentavam um tempo de atraso mais consistente, comparado a outras conexões funcionais que não coincidem com outras vias estruturais (Seção 2.7), o que reforça a relação do tempo de atraso das RFC com a estrutura cerebral.

#### 4.7 VERIFICAÇÃO DO TEMPO DE ATRASO MÁXIMO ( $\tau_{m\acute{a}x}$ ) IDEAL

Nos trabalhos utilizando o método de sincronização por motivos para o estudo de redes funcionais cerebrais, existe uma dificuldade na escolha do valor do  $\tau_{m\acute{a}x}$  ao se fazer as sincronizações.

As análises feitas até agora mostram que apesar de uma parte significativamente grande das arestas se encontrarem em um curto tempo de atraso (Figura 4-37 e Figura 4-38), temos que as arestas de eletrodos mais distantes possuem um tempo de atraso maior. Assim, é necessário incluir tempos de atraso maiores para podermos considerar essas sincronizações mais distantes. Para analisar até quanto seria esse  $\tau_{m\acute{a}x}$  ideal, foram feitos dois histogramas de tempos de atraso, com as arestas de eletrodos distantes do hemisfério esquerdo, com  $\tau_{m\acute{a}x} = 60$  pontos (Figura 4-41) e 110 pontos (Figura 4-42).

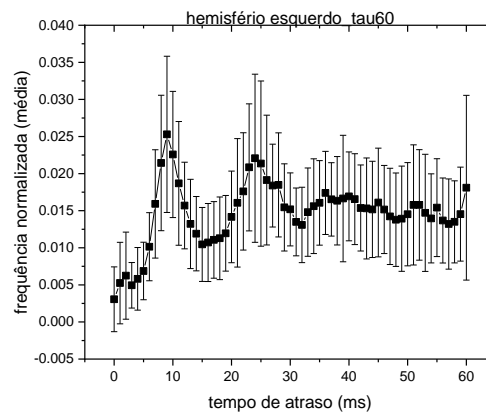


Figura 4-41: Histograma de tempos de atraso para eletrodos distantes do hemisfério direito, utilizando um  $\tau_{m\acute{a}x} = 60$  pontos.

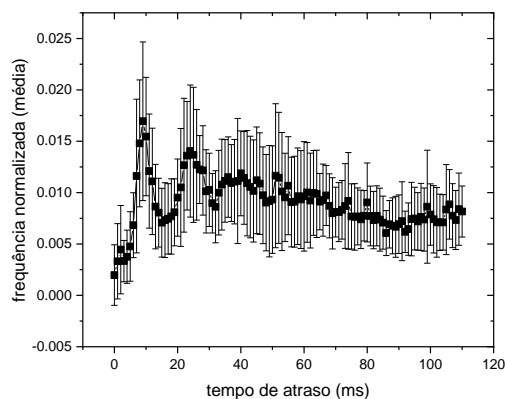


Figura 4-42: Histograma de tempos de atraso para eletrodos distantes do hemisfério direito, utilizando um  $\tau_{m\acute{a}x} = 110$  pontos.

É possível verificar que os histogramas da Figura 4-41 e Figura 4-42 possuem dois picos que estão em torno de 9 e 24ms. É possível averiguar que existem outros picos depois de 24 ms, porém bem menos expressivos. Deste modo, utilizando um  $\tau_{m\acute{a}x} = 24$  pontos (que corresponde a 24ms para uma taxa amostral de 1000 Hz), estaríamos considerando a maior parte das arestas, assim como as arestas de eletrodos mais distantes.

## 5 CONCLUSÃO

A proposta inicial do trabalho foi a de caracterizar as redes funcionais cerebrais de pessoas saudáveis através da medida do tempo de atraso das sincronizações das séries temporais de EEG. Com esse objetivo fizemos um conjunto de análises com o propósito de inferir um possível tempo de atraso característico.

A análise da dependência espacial dos tempos de atraso mostrou que a maioria das arestas se concentravam entre eletrodos que estavam muito próximos um do outro e a um tempo de atraso curto, indicando uma influência do volume de condução nas sincronizações.

A hipótese sobre a dependência espacial do tempo de atraso é que podia existir uma correlação positiva (não necessariamente linear) entre o tempo de atraso e a distância entre os eletrodos. A análise do gráfico de tempo de atraso versus distância mostrou que existe uma relação crescente monótona entre as variáveis, reforçando a nossa hipótese inicial.

A investigação da influência do volume de condução nas sincronizações mostrou que parece existir uma grande influência do volume de condução nas sincronizações a pequenas distâncias e que essa influência decai com a distância entre os eletrodos. E existe evidências que em alguns indivíduos a influência do volume de condução abrange áreas mais distantes do cérebro. Essa análise mostrou a importância da filtragem de tempos de atraso menores ao se fazer as sincronizações das RFCS com o propósito de retirar arestas espúrias devido ao volume de condução.

A análise dos histogramas de tempo de atraso para cada área cerebral, com o intuito de verificar a existência de um tempo de atraso característico para cada uma delas, mostrou que não houve diferença na distribuição de tempos de atraso para diferentes áreas com exceção da região temporal.

A investigação do padrão da distribuição de tempos de atraso para eletrodos distantes mostrou que primeiramente os eletrodos mais distantes tem pouca influência do efeito do volume de condução nas sincronizações comparado às sincronizações de eletrodos mais próximos (como já vínhamos confirmando nas análises anteriores) e tem picos em 9 e 24 ms. Da mesma forma, mostrou que as arestas de eletrodos distantes de uma mesma região cerebral apresentavam tempos de atraso menores, mostrando que áreas simétricas de uma mesma região

cerebral possuem um padrão único. E por último, verificamos que o padrão da distribuição de tempos de atraso de eletrodos intra e inter-hemisféricos são os mesmos, o que poderia indicar que na comunicação de áreas de diferentes hemisférios, não há uma interferência do corpo caloso. O que poderíamos supor que o cérebro, na sua evolução, adotou mecanismo que facilitam a comunicação funcional de maneira integrada e independente do hemisfério.

Os histogramas dos tempos de atraso puderam mostrar que a maioria das arestas das redes possuíam um tempo de atraso entre 0 e 3ms, sendo que o tempo  $\tau = 0$ , e existe indícios também para  $\tau = 1 \text{ ms}$ , estão associados a conexões devido ao volume de condução. Porém, considerando os limites das ferramentas utilizadas neste trabalho, não temos como concluir se a sincronia em  $\tau = 0$ , é devido somente ao volume de condução ou se são sincronizações funcionais, pois segundo o que foi visto na literatura, as verdadeiras interações funcionais apresentam defasagem, mas a taxa amostral utilizada pode não ser alta o suficiente para identificar o atraso nas sincronizações.

Os diferentes resultados mostram que não existe um tempo característico único, mas existem tempos característicos específicos que dependem da distância, da região ou do par de regiões. O fato de não existir um tempo característico único no cérebro, reforça a visão do cérebro como um sistema dinâmico altamente complexo. Esses tempos de atraso, como por exemplo os picos encontrados em 9 ms e 24 ms, mostrou uma conformidade com a faixa de tempo, que vemos na literatura, para a transmissão de sinais de neurônios locais e cortico-corticais distantes. Mostrando uma similaridade entre os tempos encontrados para RFC dinâmicas com os tempos de transmissão sináptica.

Essa análise mostra que independentemente dos diferentes picos que a distribuição de tempos de atraso apresenta, podemos encontrar diferentes tempos de atraso diferentes de zero nas sincronizações, o que concluímos com isso é que os métodos de sincronização que não levam em conta o atraso na sincronização pode estar perdendo bastante informação ao fazer a análise das redes funcionais cerebrais, assim como pode estar obtendo sincronizações espúrias devido à influência do volume de condução

Como perspectivas futuras temos que o estudo do tempo de atraso mostra-se promissor na avaliação de RFC, principalmente no que se refere ao estudo dessas redes em estudos neurocomportamentais e para diferentes grupos patológicos, como uma forma de auxílio a diagnóstico. Outro possível estudo seria a análise dos tempos de atraso utilizando dados com



taxa amostral mais alta com o objetivo de identificarmos tempos de atraso menores, que não foi possível devido a limitação da taxa amostral dos nossos dados.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R. et al. Automated EEG analysis of epilepsy: A review. **Knowledge-Based Systems**, v. 45, p. 147–165, 2013.

ALBERT, R.; BARABÁSI, A.-L. Statistical mechanics of complex networks. **Reviews of Modern Physics**, v. 74, n. 1, p. 47–97, jan. 2002.

AMARAL, L. A. N.; OTTINO, J. M. Complex networks: Augmenting the framework for the study of complex systems. **European Physical Journal B**, v. 38, n. 2, p. 147–162, 2004.

AMARAL, L. A. N.; OTTINO, J. M. Complex networks. **Journal of Physical Studies**, v. 10, n. 4, p. 247–289, 2006.

ANZOLIN, A. et al. Quantifying the Effect of Demixing Approaches on Directed Connectivity Estimated Between Reconstructed EEG Sources. **Brain Topography**, v. 32, n. 4, p. 655–674, jul. 2019.

BARABÁSI, A.-L. **LINKED: A Nova Ciência dos Networks**. São Paulo: Leopardo Editora, 2009.

BARABÁSI, A.-L. **Network science book**. [s.l.] Cambridge University Press, 2014.

BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R. Emergence of Scaling in Random Networks. **Science**, v. 286, n. 5439, p. 509–512, 1999.

BARAS, J. S.; THEODORAKOPOULOS, G. **Path problems in networks**. [s.l.: s.n.]. v. 3

BARTSCH, R. et al. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. **Physical Review Letters**, v. 98, n. 5, p. 1–4, 2007.

BASSETT, D. S.; BULLMORE, E. Small-world brain networks. **Neuroscientist**, v. 12, n. 6, p. 512–523, 2006.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002.

BESA WIKI. **Electrodes and Surface Locations - BESA® Wiki**. Disponível em: <[http://wiki.besa.de/index.php?title=Electrodes\\_and\\_Surface\\_Locations](http://wiki.besa.de/index.php?title=Electrodes_and_Surface_Locations)>. Acesso em: 7 maio. 2021.

BOCCALETTI, S. et al. Complex networks: Structure and dynamics. **Physics Reports**, v. 424, n. 4–5, p. 175–308, 2006.

BOCCARA, N. **Modeling Complex Systems**. New York, NY: Springer New York, 2010. v. 53

BOLLOBÁS, B. **Modern Graph Theory**. New York, NY: Springer New York, 1998. v. 184

BULLMORE, E. et al. Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. **NeuroImage**, v. 47, n. 3, p. 1125–1134, 2009.

BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 186–198, 4 abr. 2009.

CABRAL, J. et al. Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity. **NeuroImage**, v. 57, n. 1, p. 130–139, 2011.

CABRAL, J. et al. Exploring mechanisms of spontaneous functional connectivity in MEG: How delayed network interactions lead to structured amplitude envelopes of band-pass filtered oscillations. **NeuroImage**, v. 90, p. 423–435, 2014.

CAMPFENS, S. F.; VAN DER KOOIJ, H.; SCHOUTEN, A. C. Face to phase: Pitfalls in time delay estimation from coherency phase. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 1–8, 2014.

CASTEIGTS, A. et al. Time-Varying Graphs and Dynamic Networks. **International Journal of Parallel, Emergent and Distributed Systems**, n. 5, p. 387–408, nov. 2012.

CHAPETON, J. I.; INATI, S. K.; ZAGHLOUL, K. A. Stable functional networks exhibit consistent timing in the human brain. **Brain**, v. 140, n. 3, p. 628–640, 2017.

CHO, J. H. et al. Localization of ictal onset zones in Lennox-Gastaut syndrome (LGS) based on information theoretical time delay analysis of intracranial electroencephalography (iEEG). **Epilepsy Research**, v. 99, n. 1–2, p. 78–86, 2012.

CHRISTODOULAKIS, M. et al. On the Effect of Volume Conduction on Graph Theoretic Measures of Brain Networks in Epilepsy. In: SAKKALIS, V. (Ed.). **Modern Electroencephalographic Assessment Techniques**. [s.l.] Springer, 2013. v. Cp. 103–130.

CHU, C. J. et al. Emergence of stable functional networks in long-term human electroencephalography. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 8, p. 2703–2713, 2012.

CHU, C. J. et al. EEG functional connectivity is partially predicted by underlying white matter connectivity. **NeuroImage**, v. 108, p. 23–33, 2015.

COHN, R.; LEADER, H. S. Synchronization characteristics of paroxysmal EEG activity. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 22, n. 5, p. 421–428, 1967.

COLLURA, T. F. History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. **Journal of clinical neurophysiology**, v. 10, n. 4, p. 476–504, 1993.

CONTI, F.; VAN GORDER, R. A. The role of network structure and time delay in a metapopulation Wilson—Cowan model. **Journal of Theoretical Biology**, v. 477, p. 1–13, 2019.

COSTA, L. D. F. et al. Characterization of complex networks: A survey of measurements. **Advances in Physics**, v. 56, n. 1, p. 167–242, 2007.

DAMOISEAUX, J. S.; GREICIUS, M. D. Greater than the sum of its parts: A review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. **Brain Structure and Function**, v. 213, n. 6, p. 525–533, 2009.

DATTA, A.; LODDENKEMPER, T. The epileptogenic zone. **Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice: Fifth Edition**, n. August, p. 818–827, 2012.

DHAMALA, M.; JIRSA, V. K.; DING, M. Enhancement of Neural Synchrony by Time Delay. **Physical Review Letters**, v. 92, n. 7, p. 6–9, 2004.

DIESTEL, R. **Graph Theory**. Heidelberg: Springer, 2006.

DRAKESMITH, M.; EL-DEREDY, W.; WELBOURNE, S. Reconstructing coherent networks from electroencephalography and magnetoencephalography with reduced contamination from volume conduction or magnetic field spread. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, 2013.

ERDŐS, P.; RENYI, A. On the evolution of random graphs. **Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci.**, v. 5, n. 1, p. 17–60, 1960.

FERREIRA, L. S.; OLIVEIRA, P. A. L. DE; BONAVIDES, A. S. **Manual do Técnico em EEG**. 1. ed. [s.l.] Thieme Revinter, 2015.

FORNITO, A.; ZALESKY, A.; BULLMORE, E. T. **Fundamentals of Brain Network Analysis**. 1. ed. [s.l.] Elsevier, 2016.

FRAIMAN, D. et al. Biological motion coding in the brain: Analysis of visually driven EEG functional networks. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2014.

FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. **Human Brain Mapping**, v. 2, n. 1–2, p. 56–78, 1994.

FRISTON, K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. **Brain Connectivity**, v. 1, n. 1, p. 13–36, 2011.

GENG, S. et al. Bifurcation and oscillation in a time-delay neural mass model. **Biological Cybernetics**, v. 108, n. 6, p. 747–756, 2014.

GESELOWITZ, D. B. On Bioelectric Potentials in an Inhomogeneous Volume

Conductor. **Biophysical Journal**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 1967.

GHOSH, A. et al. Cortical network dynamics with time delays reveals functional connectivity in the resting brain. **Cognitive Neurodynamics**, v. 2, n. 2, p. 115–120, 2008.

GOMES, M. Bases fisiológicas do eletroencefalograma. **Rev Bras Neurol.**, v. 51, n. 1, p. 12-- 7, 2015.

GUGGISBERG, A. G. et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. **Clinical Neurophysiology**, v. 130, n. 7, p. 1098–1124, 2019.

JOHNSTON, J. M. et al. Loss of resting interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 25, p. 6453–6458, 2008.

JURCAK, V.; TSUZUKI, D.; DAN, I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. **NeuroImage**, v. 34, n. 4, p. 1600–1611, 2007.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. 5<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2014.

KIM, S.; HEE, S.; RYU, C. S. Multistability in coupled oscillator systems with time delay. **Physical Review Letters**, v. 79, n. 15, p. 2911–2914, 1997.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 52, p. 3–6, 1999.

KRÓLAK, A.; STRUMIŁŁO, P. Eye-blink detection system for human-computer interaction. **Universal Access in the Information Society**, v. 11, n. 4, p. 409–419, 2012.

LEE, M. H.; SMYSER, C. D.; SHIMONY, J. S. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. **American Journal of Neuroradiology**, v. 34, n. 10, p. 1866–1872, 2013.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios. **Conceitos fundamentais de neurociência**, v. 2, p. 631–639, 2010.

LI, K. et al. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 33, n. 2, p. 131–139, 2009.

LI, X.; OUYANG, G. Estimating coupling direction between neuronal populations with permutation conditional mutual information. **NeuroImage**, v. 52, n. 2, p. 497–507, 2010.

LI, Z. et al. Characterization of the causality between spike trains with permutation conditional mutual information. **Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics**, v. 84, n. 2, p. 1–12, 2011.

LONG, X. et al. Time delay between cardiac and brain activity during sleep transitions. **Applied Physics Letters**, v. 106, n. 14, 2015.

LOPES DA SILVA, F.; PIJN, J. P.; BOEIJINGA, P. Interdependence of EEG signals: Linear vs. nonlinear Associations and the significance of time delays and phase shifts. **Brain Topography**, v. 2, n. 1–2, p. 9–18, 1989.

MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2ª edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

MARS, N. J. I.; THOMPSON, P. M.; WILKUS, R. J. Spread of Epileptic Seizure Activity in Humans. **Epilepsia**, v. 26, n. 1, p. 85–94, 1985.

MARS, N. J. I.; VAN ARRAGON, G. W. Time delay estimation in non-linear systems using average amount of mutual information analysis. **Signal Processing**, v. 4, n. 2–3, p. 139–153, abr. 1982.

MECHELLI, A. et al. Structural covariance in the human cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 36, p. 8303–8310, 2005.

MESSER, H.; SCHULTHEISS, P. M. **On Time Delay Estimation of Epileptic EEG**. IEEE Seventh SP Workshop on Statistical Signal and Array Processing. **Anais...IEEE**, 1994Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/572438/>>

MUEEN, A. Time series motif discovery: Dimensions and applications. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery**, v. 4, n. 2, p. 152–159, 2014.

MUTLU, A. Y.; BERNAT, E.; AVIYENTE, S. A signal-processing-based approach to time-varying graph analysis for dynamic brain network identification. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2012, p. 1–10, 2012.

NEVADO, A. et al. Estimation of functional connectivity from electromagnetic signals and the amount of empirical data required. **Neuroscience Letters**, v. 513, n. 1, p. 57–61, 2012.

NEWMAN, M. **Networks: An Introduction**. Oxford, UK: Oxford University Press, 2010.

NEWMAN, M. E. J. E. J. The structure and function of complex networks. **SIAM Review**, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003.

NICOSIA, V. et al. Components in time-varying graphs. **Chaos**, v. 22, n. 2, p. 1–12, 2012.

NIGAM, S. et al. Rich-club organization in effective connectivity among cortical neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 3, p. 655–669, 2016.

NOLTE, G. et al. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary

part of coherency. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 10, p. 2292–2307, 2004.

NUNEZ, P. L. et al. EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 103, n. 5, p. 499–515, 1997.

NUNEZ, P. L. et al. EEG coherency II: Experimental comparisons of multiple measures. **Clinical Neurophysiology**, v. 110, n. 3, p. 469–486, 1999.

NUNEZ, P. L.; SRINIVASAN, R. **Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG**. 2nd. ed. New York: Oxford University Press, 2006.

NUSSENZVEIG, H. M. **Complexidade e caos**. Rio de Janeiro: Editora UFRJ/COPEA, 1999.

OLEJNICZAK, P. Neurophysiologic basis of EEG. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 23, n. 3, p. 186–189, 2006.

OOSTENVELD, R.; PRAAMSTRA, P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, n. 4, p. 713–719, 2001.

PERAZA, L. R. et al. Volume conduction effects in brain network inference from electroencephalographic recordings using phase lag index. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 207, n. 2, p. 189–199, 2012.

PETKOSKI, S.; JIRSA, V. K. Transmission time delays organize the brain network synchronization. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 377, n. 2153, 2019.

PIJN, J. P. M. et al. Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach. **Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology**, v. 20, n. 1, p. 1–11, 1990.

PINDER, I.; CROFTS, J. J. Oscillations and Synchrony in a Network of Delayed Neural Masses. In: BANDYOPADHYAY, A.; RAY, K. (Eds.). . **Rhythmic Oscillations in Proteins to Human Cognition**. 1. ed. [s.l.] Springer Singapore, 2021. p. 187–211.

POGARELL, O. et al. EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, p. 109–111, 2005.

RAMOT, D. **Average Duration of a Single Eye Blink**.

REN, S. et al. Dynamic Functional Segregation and Integration in Human Brain Network during Complex Tasks. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 25, n. 6, p. 547–556, 2017.

ROSÁRIO, R. S. DO. **Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da conectividade funcional do cérebro**. Tese (Doutorado em Física)—Salvador: Universidade

Federal da Bahia, 2017.

ROSÁRIO, R. S. et al. 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.

RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. **NeuroImage**, v. 52, n. 3, p. 1059–1069, 2010.

RUOHONEN, K. **Graph theory**. [s.l.] Tampere University of Technology 2008, 2013.

SAKKALIS, V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. **Computers in Biology and Medicine**, v. 41, n. 12, p. 1110–1117, 2011a.

SAKKALIS, V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. **Computers in Biology and Medicine**, v. 41, n. 12, p. 1110–1117, 2011b.

SANEI, S.; CHAMBERS, J. A. **EEG Signal Processing**. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 2007.

SILVA, B. B. M. et al. Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. **The European Physical Journal B**, v. 85, n. 10, p. 358, 2012.

SILVA, F. L. EEG: Origin and Measurement. In: MULERT, C.; LEMIEUX, L. (Eds.). **EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 19–38.

SILVA, T. O. B. **Caracterização da dinâmica de redes funcionais de sincronia cerebral em epilepsia**. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas)—Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2021.

SPORNS, O. The human connectome: Origins and challenges. **NeuroImage**, v. 80, p. 53–61, 2013.

TIMO-IARIA, C.; PEREIRA, W. C. Mecanismos das ondas elétricas cerebrais. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 131–145, 1971.

VAN, DEN BROEK, S. P. et al. Volume conduction effects in EEG and MEG. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 106, n. 6, p. 522–534, 1998.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; POL, H. E. H. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. **Psiquiatria Biologica**, v. 18, n. 1, p. 28–41, 2011.

VAN DIESSEN, E. et al. Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 8, p. 1468–1481, 2015.



WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of “small-world” networks. **Nature**, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998.

WINTER, W. R. et al. Comparison of the effect of volume conduction on EEG coherence with the effect of field spread on MEG coherence. **Statistics in Medicine**, v. 26, n. 21, p. 3946–3957, 2007.

WIRSICH, J. et al. Complementary contributions of concurrent EEG and fMRI connectivity for predicting structural connectivity. **NeuroImage**, v. 161, n. May, p. 251–260, 2017.

YU, H. et al. Effects of time delay on the stochastic resonance in small-world neuronal networks. **Chaos**, v. 23, n. 1, 2013.

YU, H. et al. Local and global synchronization transitions induced by time delays in small-world neuronal networks with chemical synapses. **Cognitive Neurodynamics**, v. 9, n. 1, p. 93–101, 2014.

## Anexo A: Carta de Colaboração



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

Granada, 16 de marzo de 2021

Por la presente me complace confirmar la colaboración entre el grupo de investigación de Psicofisiología Humana y de la Salud (HUM-388) de la Universidad de Granada y el trabajo de investigación de Esleine Santos e Santos, de la Universidade Federal da Bahia, titulado: "Caracterização Dos Tempos De Atraso Na Sincronização Das Redes Funcionais Cerebrais". El objetivo de dicha colaboración es el análisis de datos de electroencefalografía en población sana sometidos a diferentes niveles de dolor agudo.

Miguel Ángel Muñoz García, PhD.  
Profesor Titular  
Universidad de Granada, Granada, España