



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA

PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

MARIANA CARDOSO MELO

FERRAMENTA PARA
AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE CONECTIVIDADE
CORTICAL FUNCIONAL BASEADA NA
SINCRONIZAÇÃO DE FASE

UFU

2014

MARIANA CARDOSO MELO¹

FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE
CONECTIVIDADE CORTICAL FUNCIONAL BASEADA
NA SINCRONIZAÇÃO DE FASE

Dissertação de mestrado submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da
Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito parcial à obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. PhD. Alcimar Barbosa Soares

Banca Examinadora:

Alcimar Barbosa Soares, PhD – FEELT/UFU (Orientador)

Adriano de Oliveira Andrade, PhD – FEELT/UFU

Marcus Fraga Vieira, Dr – UFG

Uberlândia

2014

¹ A Bolsa de Estudos, para esta pesquisa, foi concedida pelo CNPQ, Brasil.

FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE CONECTIVIDADE CORTICAL FUNCIONAL BASEADA NA SINCRONIZAÇÃO DE FASE

MARIANA CARDOSO MELO

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Prof. Alcimar Barbosa Soares, PhD.

Orientador

Prof. Edgard Afonso Lamounier Júnior, PhD.

Coordenador da Pós-Graduação

Dedico esse trabalho a meus pais Edma e Elio,
ao Fernando e Roberto.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me suportar nos momentos em que pensei em desistir e por todas as oportunidades que eu tive durante esse semestre. Foi um período de muito crescimento e só tenho a agradecer.

Ao meu orientador, Alcimar Barbosa Soares, um grande mestre, pelos conhecimentos, paciência e orientação. Ao prof. Adriano Andrade pela disponibilidade sempre que precisei, pelo auxílio e paciência nesse período.

Aos meus pais e irmão, por estarem sempre ao meu lado, meus melhores amigos, que tornaram tudo possível. Obrigada mãe! Você tornou mais do que possível a conquista desse trabalho.

Ao Roberto, meu amor, por estar ao meu lado por todos esses anos, pela paciência e por me apoiar sempre que precisei. Você é muito importante para mim!

Às minhas amigas, Ângela, Marla que sempre me motivaram e mesmo longe estavam sempre por perto. Aos meus amigos Dhainner, Rafael Branquinho, Gustavo Moreira (Mer), Fábio e Roseli. Vocês tornaram meu dia a dia mais suave e mesmo que muitos de vocês estejam distantes, conquistamos uma amizade para a vida toda.

Aos meus colegas do fundo do laboratório pelo apoio, Rafael Carneiro, Rogério e Alessandro.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma para esse trabalho.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.*

Martin Luther King

RESUMO

O estudo de processos corticais é importante para a compreensão de déficits neurológicos, e assim, permite o desenvolvimento de estratégias para auxiliar no tratamento dessas doenças. Os mecanismos de integração e coordenação das atividades de diversas regiões corticais podem ser estudados por meio da análise da sincronização entre as fases dos sinais obtidos das múltiplas áreas do córtex. A sincronização de fase é um método que mede a conectividade funcional entre as regiões corticais, isto é, a correlação temporal entre essas áreas, entretanto, não é capaz de identificar a relação causal entre duas regiões, definida como conectividade efetiva.

No cenário nacional, ainda existe carência, de conhecimento mais profundo das técnicas a serem empregadas para avaliação do padrão de sincronização cortical funcional, especialmente a partir de dados coletados por eletroencefalografia de superfície. Com isso, esse trabalho propõe o desenvolvimento de uma plataforma para avaliação do padrão de conectividade funcional, baseado em técnicas de análise de sincronização de fase, a partir de sinais eletroencefalográficos.

A ferramenta foi desenvolvida em MATLAB e realiza o cálculo do índice de sincronização de fase dos sinais eletroencefalográficos pela Transformada de Hilbert.

Na etapa de validação do estudo com sinais sintéticos, os resultados obtidos pela ferramenta desenvolvida foram conforme o esperado, conseguindo diferenciar a existência ou não de sincronização para diferenças entre fases conhecidas. Também foi realizado um estudo de caso com sinais eletroencefalográficos, em que o voluntário deveria fazer a leitura de palavras curtas em voz alta, em que foi obtido alto índice de sincronização entre as regiões corticais responsáveis pela fala, como esperado na tarefa proposta.

Essa ferramenta tem potencialidade para ser utilizada em aplicações em que se deseja mapear a conectividade das regiões neurais, como por exemplo, para aplicações em ICM (Interface Cérebro-Máquina), neurofeedback e reabilitação de disfunções neurológicas.

Palavras-Chave: Sincronização de fase, Conectividade Funcional, Eletroencefalografia

ABSTRACT

The study of cortical processes is important to comprehend the neurological deficits and thus, allow the development of strategies to help on the treatment of such deficits. The mechanisms of integration and coordination of the activities of cortical regions may be studied with the analysis of phase synchronization between signals obtained from multiple cortical areas. Phase synchronization is a method for measuring the functional connectivity, which is, the temporal correlation for cortical areas, however is not capable of identifying the causal relations among the areas, defined as effective connectivity.

In the national scenario, it still doesn't exist a profound knowledge on the techniques used to evaluate the functional cortical synchronization patterns, especially the ones based on surface electroencephalography. This work propose the development of a platform to evaluate the functional connectivity pattern, based on phase synchronization, for electroencephalographic signals.

The tool was developed in MATLAB® and quantifies the phase synchronization index of electroencephalographic signals by means of the Hilbert Transform.

The system was tested and its performance validated by means of synthetic sine waves and real EEG data. The results of the tests using synthetic data showed that the algorithm performs correctly, generating the expected values for signals highly synchronized and non-synchronized. A case study was performed, in which electroencephalographic data were collected from a volunteer during read-aloud tasks. The results showed significant synchronization between cortical regions responsible for reading and the production of speech.

This tool has the potential to be used in applications in which it is desired to map the functional connectivity between cortical areas, such as, brain machine interfaces, neurofeedback and rehabilitation of neurological dysfunctions.

Keywords: *Phase Synchronization, Functional Connectivity, Electroencephalography*

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1.Divisões do Sistema Nervoso em Sistema Nervoso Central e Periférico.	22
Figura 2.2. Corte transversal do crânio evidenciando as divisões do Sistema Nervoso Central, com foco no encéfalo.....	23
Figura 2.3. (a) Quatro lobos principais do cérebro (parietal, frontal, occipital e temporal). (b) Lobo da ínsula que não é vista da superfície do cérebro, pois fica situada na profundidade da fissura lateral.....	24
Figura 2.4. Tipos de células presentes nas seis camadas (I-VI) do córtex cerebral. As setas indicam as direções em que os impulsos nervosos percorrem.	25
Figura 2.5. Áreas funcionais do córtex cerebral do hemisfério esquerdo.	26
Figura 2.6. Áreas funcionais do córtex cerebral do hemisfério direito.	26
Figura 2.7. Homúnculo motor.	27
Figura 2.8. Homúnculo sensorial.....	28
Figura 2.9. Fases do potencial de ação e dos canais iônicos regulados por voltagem. (1) Representa o estado de repouso, em que nenhum canal está aberto. (2) Fase de despolarização da membrana axonal, após uma estimulação, há o aumento da permeabilidade de Na^+ e reversão do potencial de membrana, que se torna mais positivo, com o influxo de íons de sódio. (3) Fase repolarizante, em que aumento de permeabilidade de K^+ , para o exterior da membrana, diminuição da permeabilidade de Na^+ , restaurando a negatividade interna do neurônio em repouso. (4) Fase de hiperpolarização, em que a permeabilidade de K^+ dura bem mais que a necessidade para voltar ao estado de repouso e para retorno a redistribuição iônica (1), é efetuada a bomba de sódio e potássio durante a repolarização.	32
Figura 2.10. Propagação de um impulso nervoso. As setas indicam o fluxo da corrente das áreas despolarizadas da membrana para as áreas adjacentes em repouso.	32
Figura 2.11. Eventos em uma sinapse química, em resposta a uma despolarização.	33
Figura 2.12. Efeito de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios no potencial da membrana pós-sináptica: (a) Potencial pós-sináptico excitatório, (b) Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI).....	35
Figura 2.13. Origem dos potenciais pós-sinápticos das células piramidais e o percurso até o eletrodo de captação.	36
Figura 2.14. Padrão internacional 10/20 para posicionamento de eletrodos EEG: (A) Vista lateral, (B) Vista superior.	37

Figura 2.15. Padrão de posicionamento 10/10.	37
Figura 2.16. Exemplo de equipamentos de eletroencefalografia da marca Mitsar®. (A) Modelo com 21 canais. (B) Modelo com 31 canais.....	38
Figura 2.17. Eletrodos de disco de diversos materiais metálicos.	39
Figura 2.18. Eletrodos de clipe de orelha.	39
Figura 2.19. Eletrodos subcutâneos.	40
Figura 2.20. Eletrodos nasofaríngeo.....	40
Figura 2.21. Exemplo de grade de eletrodos do tipo touca.	41
Figura 2.22. (A) Ilustração de uma célula piramidal. (B) Célula piramidal real.....	41
Figura 2.23. Representação da disposição paralela dos campos elétricos originados pelas células piramidais, que se somam e são captados pelo eletrodo localizado na superfície do escalpo..	42
Figura 2.24. Ondas EEG típicas, incluem ondas alfa (8 a 12Hz), ondas beta (12 a 30Hz), ondas teta (4 a 8Hz) e ondas delta (menor que 4Hz).	43
Figura 2.25. (a) Trecho de sinal EEG com um único canal, com ritmo dominante de ondas alfa. (b) Espectro do sinal (a) obtido pela Transformada Discreta de Fourier. (c) Espectro do sinal (a) usando um modelo auto regressivo de ordem 12.	44
Figura 3.1. Relações de fase. (A) Sinais sincronizados – as diferenças de fases entre os dois sinais são estáveis (constantes). (B) Sinais não sincronizados – as diferenças de fase são variáveis.....	53
Figura 4.1. Diagrama de blocos das etapas realizadas pela ferramenta de avaliação da sincronização de fase.	62
Figura 4.2. Diferença de fase entre dois sinais x e y: (A) A diferença de fase entre os dois sinais é constante ao longo do tempo, portanto, diz-se que estão em sincronização de fase; (B) A diferença de fase dos sinais varia linearmente, portanto, não estão em sincronização.	65
Figura 4.3. Interface principal da ferramenta desenvolvida.	65
Figura 4.4. Componentes da interface principal da ferramenta desenvolvida. O componente I está relacionado ao carregamento de arquivos, o II, a forma de exibição no tempo, o III, aos dados da coleta, o IV, à definição de épocas e o V ao janelamento das épocas.....	66
Figura 4.5. Interface apresentada ao usuário quando clica na opção de se definir épocas de processamento - o cursor do mouse se altera para a marcação do início e o final de cada época.	67
Figura 4.6. Interface apresentada ao usuário após a definição de épocas. Para selecionar uma nova época o usuário deve clicar na opção “Definição de épocas”. O usuário pode excluir as seleções já realizadas, clicando no botão “Limpar”, e iniciar uma nova seleção.....	67

Figura 4.7. Interface de seleção das zonas de interesse e visualização dos índices de sincronização entre eletrodos, a partir de um limiar (gama).	68
Figura 4.8. Resultado do cálculo da sincronização para todas as regiões - sendo apresentados somente aqueles com índice de sincronização maior que 0.9. As conexões com linha de cor azul estão mais próximas do limiar estabelecido e aquelas em tom vermelho mais escuro, estão mais próximas de 1.	69
Figura 4.9. Resultado da sincronização para o eletrodo O1, sendo apresentadas somente as conexões com índice de sincronização maior que 0.9.....	70
Figura 4.10. Interface apresentada ao usuário ao escolher a opção de processamento para um conjunto de eletrodos.....	70
Figura 4.11. Conexões existentes entre o conjunto de eletrodos selecionados (“Lista de Canais Selecionados”) com limiar de visualização maior que 0.9.....	71
Figura 5.1. Equipamento de eletroencefalografia BrainNet BNT-36®.....	74
Figura 5.2. Touca utilizada para aquisição do EEG, conforme padrão internacional 10/20....	74
Figura 5.3. Interface do software de exibição de palavras.	75
Figura 5.4. Registro do sinal EEG durante a leitura de palavras por um voluntário.....	76
Figura 5.5. Alinhamento dos dados experimentais.....	78
Figura 5.6. Definição das janelas de processamento antes do início da fala e após o início da fala da época média. De 0 a -d e -d a -2d são as duas primeiras janelas antes do início e de 0 a d e de d a 2d, tem-se as duas janelas após o início da fala.	79
Figura 5.7. Envoltória do sinal de voz (em vermelho) coletado durante a leitura de palavras e indicação dos pontos de início e final da fala.....	81
Figura 5.8. Resultados do cálculo da sincronização de fase para as duas primeiras janelas após do início da fala. A Janela 3 refere-se ao período de 0ms a +316ms (em relação ao início da fala) e a Janela 4 ao período de +316ms a +632 ms (em relação ao início da fala).	82
Figura 5.9. Resultados do cálculo da sincronização de fase para as duas primeiras janelas antes do início da fala. A Janela 1 refere-se ao período de 316ms a 632ms e a Janela 2 ao período de 632ms a 948ms.	82
Figura 5.10. Resultados da análise da sincronização para os pares de eletrodos mais significativos a cada 200ms.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Índice de sincronização de fase entre dois sinais sintéticos de mesma frequência e diferenças de fase constante.	79
Tabela 5.2 - Índice de sincronização de fase entre dois sinais sintéticos gerados com diferenças de fase variáveis. x indica um vetor com valores entre 1 a 1001 e foi utilizado para gerar as diferenças de fase que variam linearmente de forma crescente ou decrescente.	80
Tabela 5.3 – Comparativo entre o Índice de sincronização de fase obtidos pelo estudo de Quiroga et al (2002) e da ferramenta proposta.	80
Tabela 5.4 – Pares de eletrodos que apresentaram índices de sincronização maior que 0.95 em alguma das janelas (em vermelho).	83
Tabela 6.1 – Eletrodos referentes ao padrão 10/20, sua localização aproximada e função. Legenda: E- hemisfério esquerdo e D – hemisfério direito.....	88

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO GERAL..... 17

1.1	OBJETIVOS	19
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
1.3	ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	20

CAPÍTULO 2 - PROCESSOS ANATÔMICOS E FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL..... 21

2.1	SISTEMA NERVOSO	21
2.2	ENCÉFALO.....	22
2.3	ÁREAS FUNCIONAIS DO CÓRTEX CEREBRAL	25
2.4	SINAIS ELETROENCEFALOGRAFÍCOS - ORIGENS	29
2.4.1	<i>Potenciais Elétricos</i>	29
2.4.1.1	Potencial de Membrana	30
2.4.1.2	Potenciais de Ação	31
2.4.1.3	Sinapse Química	33
2.5	ELETROENCEFALOGRAFIA.....	36
2.5.1	<i>Posicionamento de Eletrodos para Eletroencefalografia</i>	37
2.5.1.1	Tipos de Eletrodos para Eletroencefalografia	38
2.5.2	<i>O Sinal Eletroencefalográfico</i>	41
2.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45

CAPÍTULO 3 - ESTIMADORES DE CONECTIVIDADE 46

3.1	ESTIMADORES BIVARIADOS	46
3.1.1	<i>Análises Lineares</i>	46
3.1.1.1	Correlação Cruzada e Coerência Espectral	46
3.1.2	<i>Análises Não Lineares</i>	47
3.1.2.1	Informação Mútua	48
3.1.2.2	Transferência de Entropia	48
3.1.2.3	Probabilidade de Sincronização	49
3.1.2.4	Sincronização de Fase	51
3.2	ESTIMADORES MULTIVARIADOS	55
3.2.1	<i>Estimadores Invariantes no Tempo</i>	56
3.2.1.1	Modelo Auto Regressivo	56
3.2.1.2	Índice de Causalidade de Granger	57

3.2.1.3 Função de Transferência Direcionada (DTF).....	58
3.2.1.4 Coerência Parcial Direcionada (PDC)	59
3.2.2 <i>Estimadores Variantes no Tempo</i>	59
3.2.2.1 Função de Transferência Direcionada Adaptativa (ADFT)	59
3.2.2.2 Função de Transferência Direcionada Direta Curta Duração (SdDFT)	60
3.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
CAPÍTULO 4 - DESENVOLVIMENTO DA FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DE SINCRONIZAÇÃO DE FASE	62
4.1 FERRAMENTA PROPOSTA	62
4.1.1 <i>Coleta de Dados</i>	63
4.1.2 <i>Pré-Processamento</i>	63
4.1.3 <i>Seleção de Regiões Corticais</i>	64
4.1.4 <i>Cálculo da Sincronização de Fase</i>	64
4.1.5 <i>Interface da Ferramenta de Avaliação da Sincronização de Fase</i>	65
4.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
CAPÍTULO 5 – EXPERIMENTOS DE VALIDAÇÃO E RESULTADOS.....	72
5.1 METODOLOGIA.....	72
5.1.1 <i>Sinais Sintéticos</i>	72
5.1.2 <i>Sinais Reais</i>	72
5.1.2.1 Primeiro Experimento.....	72
5.1.2.2 Segundo Experimento.....	73
5.2 RESULTADOS	79
5.2.1 <i>Sinais Sintéticos</i>	79
5.2.2 <i>Sinais de Eletroencefalografia</i>	80
5.2.2.1 Primeiro Experimento.....	80
5.2.2.2 Segundo Experimento.....	81
5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
CAPÍTULO 6 - DISCUSSÕES	86
6.1 VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA DESENVOLVIDA	87
6.1.1 <i>Sinais Sintéticos</i>	87
6.2.2 <i>Sinais Reais - EEG</i>	87
6.2.2.1 Primeiro Experimento.....	87
6.2.2.2 Segundo Experimento.....	87
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS ...	93

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
--	-----------

LISTA DE ABREVIACÕES

ADTF – Função de Transferência Direcionada Adaptativa
AIC – Critério da Informação Akaike
API – *Application Programming Interface*
ATP – Trifosfato de Adenosina
AVE – Acidente Vascular Encefálico
DTF – Função de Transferência Direcionada
DTI – Imagem por tensor de difusão
EEG – Eletroencefalografia
ICM – Interface Cérebro-Máquina
PDC – Coerência Parcial Direcionada
PPS – Potencial Pós-Sináptico
PPSE – Potencial Pós-Sináptico Excitatório
PPSI – Potencial Pós-Sináptico Inibitório
SdDTF - Função de Transferência Direcionada Direta de Curta Duração
SF – Sincronização de fase
SN – Sistema Nervoso
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
TH – Transformada de Hilbert

Capítulo 1 - Introdução Geral

A atividade coordenada dos neurônios interconectados nas áreas corticais providencia mecanismos para a base de integração de informações sensoriais e para outras funções relacionadas com o aprendizado, memória, processamento da informação, percepção e comportamento dos organismos [1][2].

Por exemplo, quando um indivíduo vê uma palavra, ondas eletromagnéticas (luz) atingem os fotorreceptores da retina provocando a ativação de sinais eletroquímicos que são transmitidos às estruturas especializadas do córtex responsáveis pela decodificação e interpretação dos estímulos visuais. De modo análogo, para que possamos ler em voz alta uma palavra ou frase, inúmeros processos são ativados, de modo que a informação visual seja adequadamente processada até que o fluxo de processamento atinja áreas do córtex responsável pela coordenação da fala, como as áreas de Wernicke e Broca[3]. Assim, as áreas em torno da região de Broca e da ínsula anterior, se comunicam para gerar o controle motor necessário para respiração, vocalização e articulação da fala, de forma que outras partes do corpo, como os lábios, língua, mandíbula, véu palatino e laringe realizem movimentos precisos e simultâneos para geração dos sons [3].

Os mecanismos de integração e coordenação das atividades de diversas regiões corticais podem ser estudados por meio da análise da sincronização entre sinais obtidos das múltiplas áreas do córtex [4]. Os padrões de integração ainda são objetos de estudo e o entendimento dessas interações pode auxiliar-nos a compreender como o cérebro suporta funções cognitivas, motoras, emocionais e sociais e por que desconexões, ou fracas conexões, entre partes do cérebro podem contribuir para patologias como esquizofrenia, epilepsia, autismo e abuso de drogas [5].

A modelagem e o entendimento da integração da atividade cortical são baseados na identificação de regiões ativas e também nas interações funcionais entre conjuntos de neurônios distribuídos ao longo das diferentes regiões corticais. Atualmente, a análise do padrão de conectividade cortical tem sido uma das técnicas mais utilizadas para modelagem e avaliação de tal integração entre áreas corticais [6].

A conectividade neural pode ser de três tipos: neuroanatômica (estrutural), funcional e efetiva. A estimativa de conectividade neuroanatômica, é dificultada devido a escala

microscópica de neurônios e ao fato da formação e mudanças de conexões sinápticas ocorrerem dinamicamente e serem dependentes das funções executadas. Em linhas gerais, esta conectividade pode ser entendida como os caminhos das fibras pelas regiões corticais e pode ser estimada por técnicas como ressonância nuclear magnética e imagem por tensor de difusão (DTI). O estudo de conectividades funcionais reflete correlações temporais entre as áreas conforme sua função no processo cortical. A conectividade efetiva refere-se à influência de um sistema neural sobre outro e corresponde a um modelo que explica as dependências observadas pela conectividade funcional, considerando as interações simultâneas de vários elementos neurais para quantificar o efeito de um elemento sobre outro [6][7][8]. Assim, os padrões de conectividade são sempre associados a conexões anatômicas diretas [8]. Com isso, a análise de resultados da conectividade funcional pode ser utilizada para descrever padrões da atividade neural observada, enquanto que o estudo da conectividade efetiva pode, por exemplo, auxiliar na construção de hipóteses sobre as origens da atividade neural observada [9].

Os modelos de conectividade descritos na literatura podem ser utilizados para analisar condições fisiológicas e patológicas. Estes fornecem também informações sobre a arquitetura dos circuitos corticais envolvidos com as funções sensoriais, motoras e cognitivas. Por exemplo, déficits de modulação de desempenho motor em pacientes com doença de Parkinson foram associados com redução de conectividade efetiva entre as áreas do córtex motor e pré-motor [10]. Outro estudo demonstrou o potencial da conectividade funcional para detecção da fase inicial da doença de Huntington (perda regional ou generalizada de células neuronais no cérebro) e para monitoramento da doença [11].

Nos últimos anos, muitos estudos têm utilizado modelos de conectividade efetiva e funcional em pacientes vítimas de Acidente Vascular Cerebral (AVE) para demonstrar alterações nas interações funcionais pós-AVE e durante o processo de recuperação. Pesquisadores observaram que a análise da conectividade auxilia no entendimento sobre os mecanismos de recuperação motora pós-AVE e pode ajudar a desenvolver hipóteses destinadas a estratégias de tratamento e permitir obter medidas para a previsão dos resultados dessas estratégias [12].

Entre as técnicas de conectividade funcional atualmente utilizadas, pode-se destacar a quantificação da sincronização das fases oscilatórias. A plasticidade neural (capacidade do cérebro de se adaptar a determinadas demandas e circunstâncias), a comunicação neural e os processos relacionados à memória de longo prazo e de trabalho ocorrem devido à sincronização simultânea das fases de oscilações neurais entre duas regiões diferentes [13].

A análise da sincronização de fase (SF) também pode ser utilizada para examinar interações entre ciclos cardíacos e respiratórios e suas relações nos estados do sono, quantificar a alternância da sincronização cerebral depois de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico focal, investigar a dinâmica espaço-temporal da conectividade cortical de pacientes epiléticos antes das convulsões, avaliar o efeito da pressão do tempo em sujeitos durante a realização de atividades cognitivas e para classificar os estados mentais em uma interface cérebro-máquina, dentre outras [14].

A aplicabilidade da SF também foi verificada em Interfaces-Cérebro Máquina (ICM), uma vez que . Essas interfaces possuem potencial para auxiliar na reabilitação de pacientes que sofrem de doenças ou traumas limitantes, como esclerose lateral amiotrófica, lesão medular, acidente vascular encefálico e paralisia cerebral, em que o controle muscular é comprometido [15].

Ian Dalys (2011) utilizou os níveis de sincronização de fase entre todas as combinações de pares de canais de EEG para verificar aplicabilidade de SF em ICM. O método criado foi usado para classificar se o indivíduo havia batido ou não o dedo em uma mesa, para situações em que somente imaginou o movimento e para os que foram de fato executados. Um índice de acurácia menor que 70% não é adequado para obter um controle efetivo de uma ICM. Com a utilização do método de sincronização de fase para classificação se houve ou não movimento, a acurácia do controle obtida foi mais de 70%, em contrapartida, com o método tradicional de classificação, obteve-se mais de 70% de acurácia no controle de ICM, em somente alguns sujeitos. Isso demonstra que a dinâmica da conectividade funcional provê informação adicional e melhora a acurácia do controle de ICM [16].

1.1 Objetivos

Conforme descrito anteriormente, análises de conectividades funcional e efetiva podem ser aplicadas no estudo de déficits neurológicos variados, bem como para compreensão dos fenômenos intrínsecos associados aos processos corticais [1][11][12].

No entanto, ainda existe carência, especialmente no cenário nacional, de conhecimento mais profundo das técnicas a serem empregadas para avaliação do padrão de sincronização cortical funcional, especialmente a partir de dados coletados por eletroencefalografia de superfície. Neste sentido, este trabalho propõe o desenvolvimento de uma plataforma para avaliação do padrão de conectividade funcional, baseado em técnicas de análise de sincronização de fase, a partir de sinais eletroencefalográficos. Espera-se assim, prover uma

ferramenta capaz de auxiliar pesquisas futuras que busquem uma melhor compreensão dos processos neurais e o desenvolvimento de novas estratégias para apoio a pessoas com deficiências neuromotoras.

1.2 Objetivos Específicos

Esse trabalho tem os seguintes objetivos específicos:

- Implementação de um algoritmo para detecção da conectividade funcional, por meio da sincronização de fase.
- Desenvolver uma ferramenta para avaliação da conectividade cortical funcional.
- Validação da ferramenta com sinais reais e sintéticos.

1.3 Estrutura da Dissertação

Além deste capítulo introdutório, que apresenta a motivação e os objetivos a serem alcançados, o texto será dividido estruturalmente da seguinte forma:

- **Capítulo 2:** Descrição das questões associadas à neuroanatomia, regiões corticais e suas funcionalidades. Ao final é apresentada a técnica geral para captação de sinais eletroencefalográficos.
- **Capítulo 3:** Apresentação dos principais estimadores de conectividade bivariados e multivariados.
- **Capítulo 4:** Descrição da ferramenta de avaliação da sincronização de fase.
- **Capítulo 5:** Descrição dos experimentos de validação.
- **Capítulo 6:** Discussão dos resultados dos experimentos de validação.
- **Capítulo 7:** Apresentação das conclusões finais, bem como propostas para trabalhos futuros que podem ser realizados a partir dessa pesquisa.

Capítulo 2 - Processos Anatômicos e Funcionais do Sistema Nervoso Central

Nesse capítulo será abordada a estrutura anatômica e funcional do sistema nervoso central, abrangendo as principais áreas funcionais do córtex cerebral e técnica de eletroencefalografia para captação de sinais representativos da atividade cortical.

2.1 Sistema Nervoso

O Sistema Nervoso (SN) é um conjunto de órgãos formados por um mesmo tipo de tecido que possui três funções básicas[17]:

- Entrada sensorial;
- Integração;
- Saída motora.

A entrada sensorial consiste na geração de impulsos nervosos, em resposta a um estímulo interno ou externo dos sensores receptores presentes na pele e em órgãos. Esses impulsos vão em direção ao encéfalo e a medula espinhal. A integração consiste na união, pelo encéfalo e pela medula de todas as informações recebidas no corpo e o envio de impulsos nervosos a estruturas secundárias para processamento. Saídas motoras ocorrem quando os impulsos nervosos originados no encéfalo e na medula espinhal são enviados aos órgãos efetores (músculos e glândulas) [17].

Considerando o critério anatômico, o sistema nervoso pode ser dividido em Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP) (Figura 2.1). O primeiro pode ser novamente dividido em Encéfalo e Medula Espinhal, sendo o responsável por processar e coordenar as entradas sensoriais e os comandos motores. Já o segundo, pode ser subdividido em nervos cranianos, nervos espinhais, fibras e receptores sensoriais e motores, que se ligam ao Sistema Nervoso Somático e Sistema Nervoso Autônomo (que pode ser do tipo Simpático e Parassimpático), que são divisões funcionais do SN [17][18][19].

O Sistema Nervoso Somático fornece impulsos motores aos músculos esqueléticos, enquanto o Sistema Nervoso Autônomo fornece impulsos motores aos músculos lisos das vísceras, ao músculo cardíaco e às células secretoras de glândulas exócrinas e endócrinas [20].

As fibras sensoriais são responsáveis por transmitir informações recebidas de receptores sensoriais para o SNC e as fibras motoras transmitem as informações provenientes do SNC para músculos e glândulas. A medula espinhal atua como transmissor dos sinais entre a periferia e o encéfalo nas duas direções, como sinais sensoriais (ascendentes) e sinais motores (descendentes) e sinais reflexos medulares [19][21].

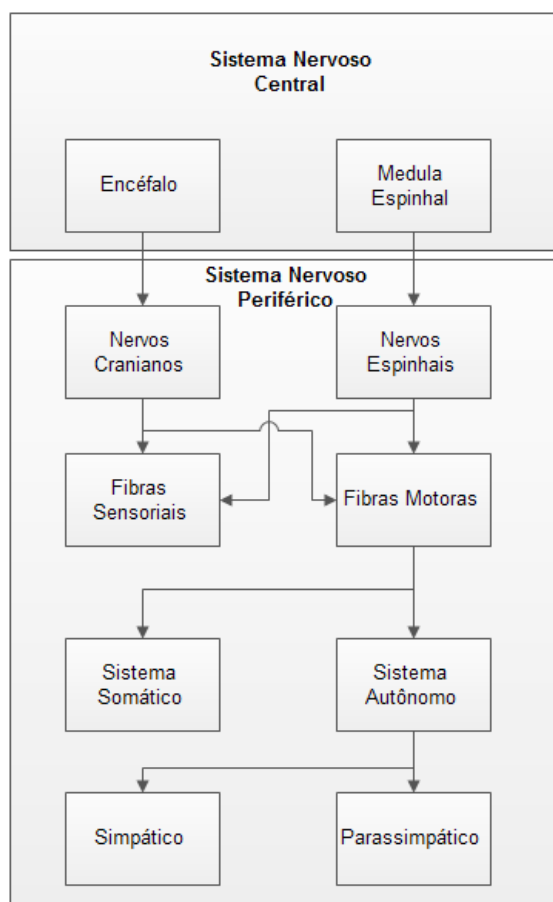


Figura 2.1.Divisões do Sistema Nervoso em Sistema Nervoso Central e Periférico.

Fonte: Adaptado de [17].

2.2 Encéfalo

O encéfalo pode ser subdividido em telencéfalo, diencefalo, cerebelo e tronco encefálico [1][18][19]. A Figura 2.2 apresenta as subdivisões do encéfalo, a partir de um corte transversal do crânio.

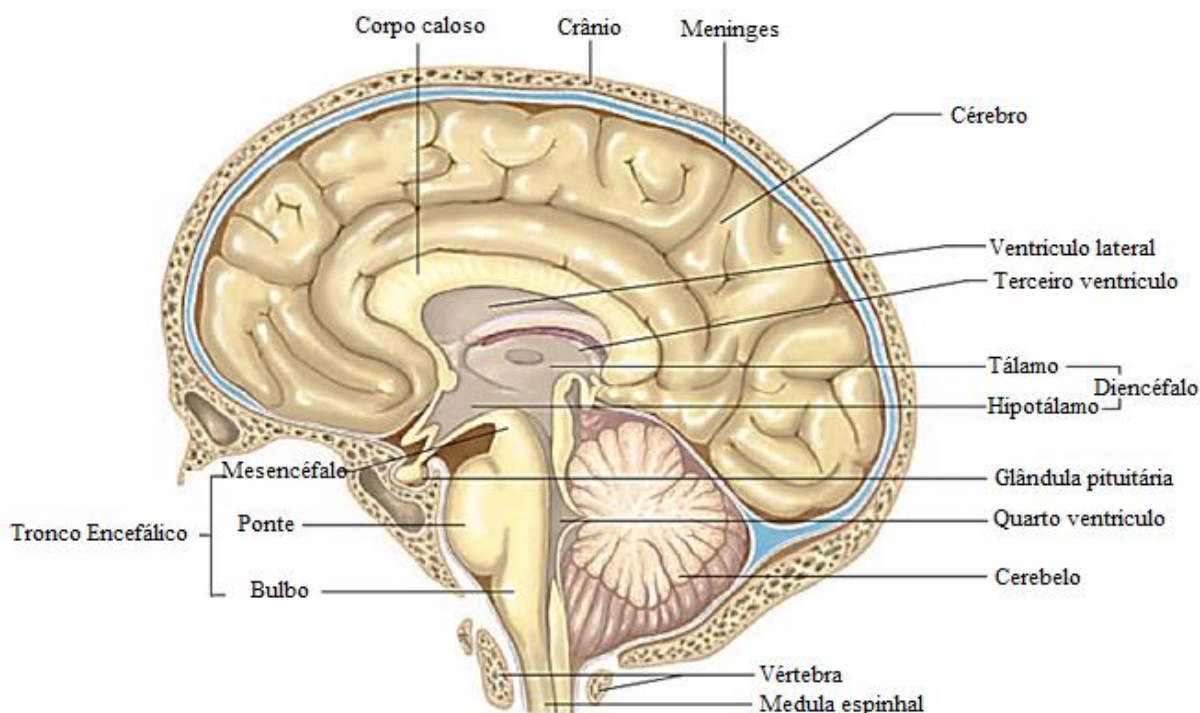


Figura 2.2. Corte transversal do crânio evidenciando as divisões do Sistema Nervoso Central, com foco no encéfalo.

Fonte: Adaptado de [17].

O diencéfalo é composto pelo tálamo e pelo hipotálamo, que são áreas responsáveis pelo controle do medo, sono, digestão, fome, dor e regulação térmica. O tálamo é responsável pela regulação do comportamento emocional e aprendizado. O hipotálamo atua na homeostasia do corpo, mantendo os parâmetros orgânicos estáveis, como na regulação da temperatura corporal, fome, sede, balanço hídrico e salino[21][22][23].

O tronco encefálico é constituído pelo mesencéfalo, pela ponte e bulbo, que são vias de passagem dos estímulos nervosos. O mesencéfalo atua como retransmissor de informação sensorial e está envolvido no controle do movimento dos olhos e transmissão de informação visual e auditiva. Já a ponte, está situada acima ao bulbo e atua na regulação respiratória, repassando informação entre cérebro e cerebelo. O bulbo também atua como via de passagem de estímulos, mas também tem função no controle de espirros, tosse, vômito, sucção, fonação, mastigação, respiração e possui papel na regulação e integração das funções cardiovasculares e respiratórias [17][18][21].

O cerebelo tem como principais funções a manutenção do equilíbrio e da postura, controle do tônus muscular, controle de movimentos voluntários e aprendizagem motora. Para atuar na orientação espacial e no equilíbrio do corpo, recebe informações da visão, audição,

articulações e músculos, por meio da propriocepção (percepção inconsciente), para assegurar que todos os músculos trabalhem simultaneamente de forma coordenada [17][18][21].

O telencéfalo pode ser dividido em hemisférios cerebrais direito e esquerdo, em que a substância cinzenta constitui a camada mais externa do córtex cerebral, e a substância branca, a mais interna [18]. Os hemisférios são divididos pelo sulco ou fissura longitudinal. Cada um dos hemisférios possui dobraduras (giros), circunvoluções, separadas pelos sulcos [21]. O corpo caloso é um feixe de fibras nervosas responsável pela interligação dos dois hemisférios cerebrais (Figura 2.2).

O córtex cerebral possui cinco principais áreas, divididas pelos sulcos, são elas: lobo frontal, parietal, temporal, occipital e a ínsula (Figura 2.3). Ele possui conexões aferentes e eferentes, para o tálamo, medula espinhal, tronco encefálico e os núcleos da base. As regiões no interior do córtex cerebral recebem e integram as funções motoras, informações sensoriais e outras funções como aprendizado e raciocínio [17][18][24].

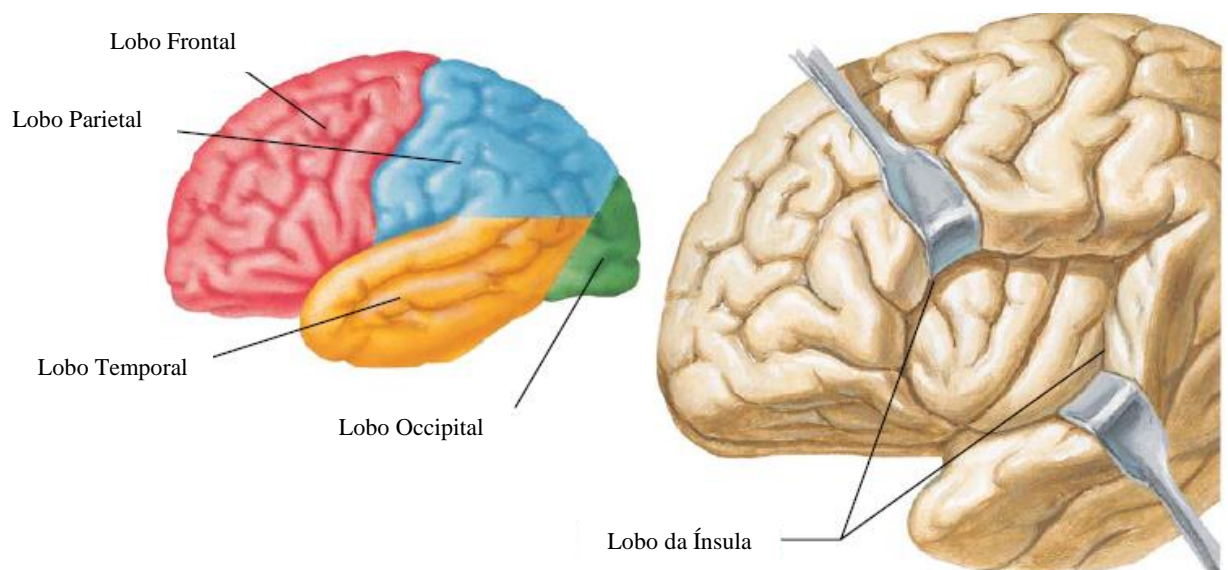


Figura 2.3. (a) Quatro lobos principais do cérebro (parietal, frontal, occipital e temporal). (b) Lobo da ínsula que não é vista da superfície do cérebro, pois fica situada na profundidade da fissura lateral.

Fonte: Adaptado de [22].

2.3 Áreas Funcionais do Córtex Cerebral

O córtex cerebral é organizado em seis camadas bem definidas, baseados na distribuição de distintos tipos de células (Figura 2.4). Os tecidos são organizados em colunas verticais funcionais, que se estendem perpendicularmente 2mm abaixo da superfície cortical até as camadas mais profundas do córtex (substância branca). Cada conjunto de células é envolvido em diferentes aspectos de uma mesma atividade específica [25].

Diferenças funcionais associadas a cada região do córtex são também associadas a diferentes padrões de camadas (espessura, tamanho, densidade). Por exemplo, a região que controla os músculos esqueléticos, possui a camada 5 mais grossa, e estas contem células piramidais em maior quantidade (as células piramidais enviam fibras para baixo da medula espinhal provenientes do córtex que terminam em neurônios motores eferentes que inervam músculos esqueléticos) [26].

De um modo geral, as camadas de 1 a 4 são predominantemente relacionadas a funções receptivas e associativas, já as camadas 5 e 6 são mais associadas a funções eferentes.

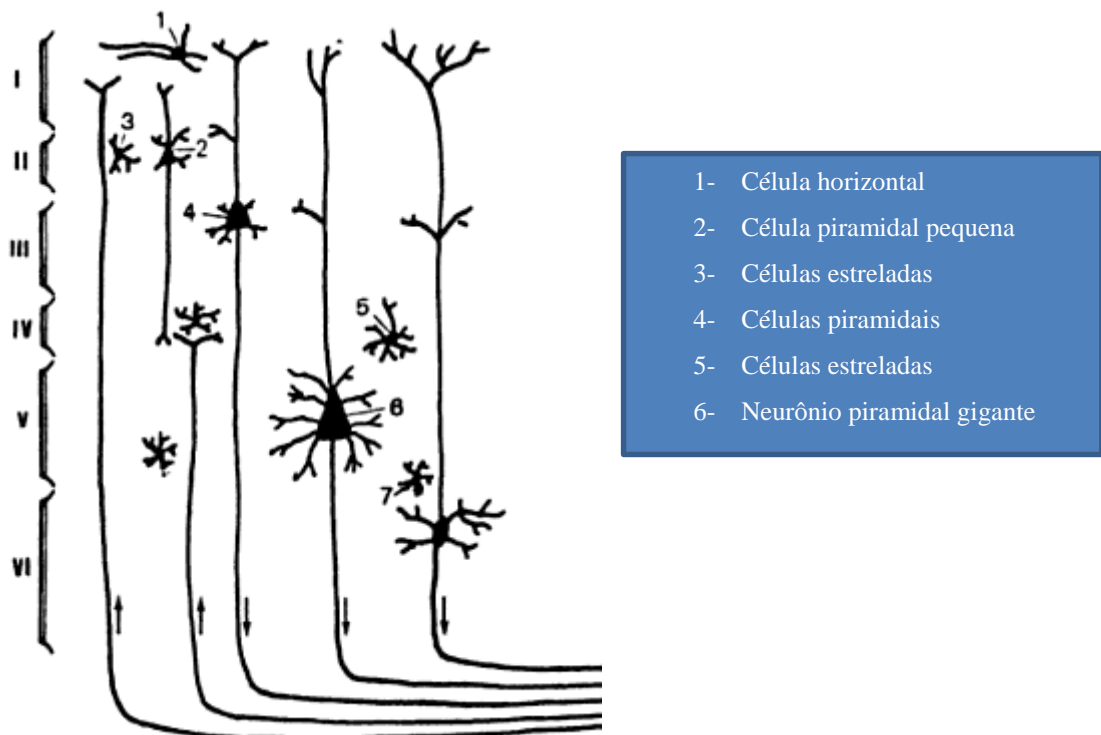


Figura 2.4. Tipos de células presentes nas seis camadas (I-VI) do córtex cerebral. As setas indicam as direções em que os impulsos nervosos percorrem.

Fonte: Adaptado de [22].

As principais áreas funcionais do córtex cerebral são apresentadas na Figura 2.5 (hemisfério esquerdo) e Figura 2.6 (hemisfério direito).

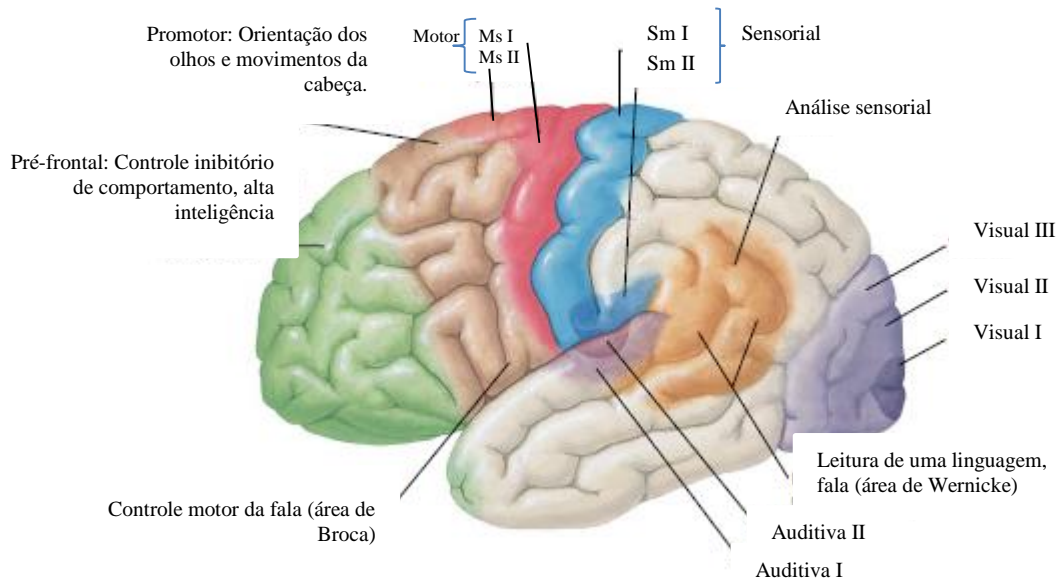


Figura 2.5. Áreas funcionais do córtex cerebral do hemisfério esquerdo.

Fonte: Adaptado de [22].

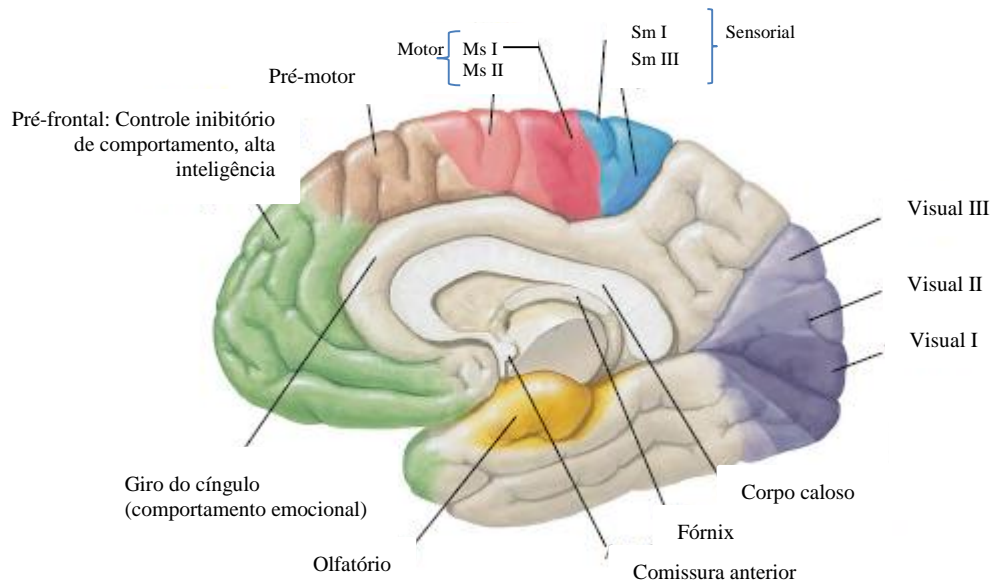


Figura 2.6. Áreas funcionais do córtex cerebral do hemisfério direito.

Fonte: Adaptado de [22].

A. Área Motora

A área motora ocupa a metade posterior do lobo frontal e pode ser subdividida em três partes relacionadas com os comandos voluntários dos músculos esqueléticos: córtex motor, córtex pré-motor e a área da Broca (responsável pelo controle da fala) [19][21]. O córtex pré-motor está associado ao planejamento de atividades voluntárias, tomada de decisão, criatividade e traços de personalidade na execução da atividade [26]. O córtex motor atua no controle geral de movimentos [19][21]. A área de Broca atua como centro da fala, coordenando os movimentos da laringe e boca, para produção da fala e está localizada, geralmente no hemisfério esquerdo para 19 de cada 20 pessoas. [19]

A Figura 2.7 mostra a representação do homúnculo motor, que representa o tamanho proporcional do córtex para a atividade motora de cada região do corpo, sendo possível verificar que as mãos, músculos importantes para a fala e genitália ocupam grande percentual da área motora. A proporção de uma região no córtex motor é relacionada com a necessidade de precisão e complexidade por uma determinada parte e com a quantidade de inervações motoras [27].

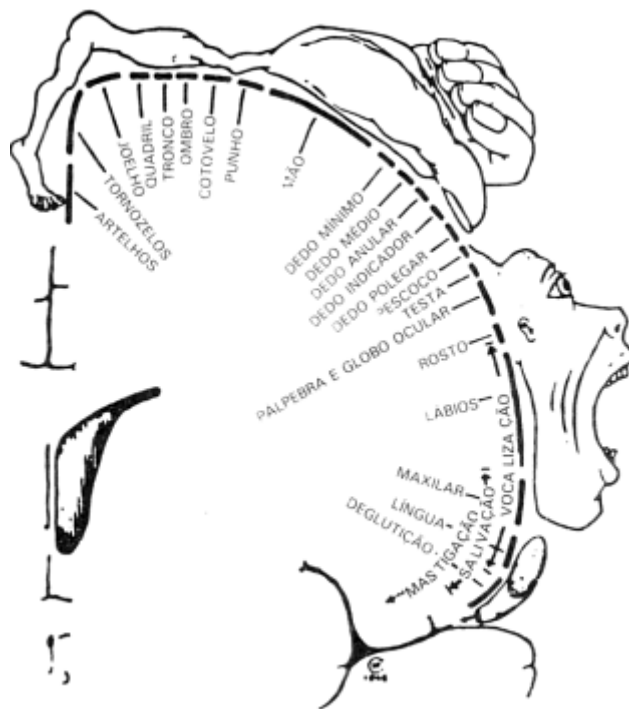


Figura 2.7. Homúnculo motor.

Fonte: [28].

B. Área sensorial somestésica

Essa região ocupa todo o lobo parietal e é responsável pelo processamento e interpretação das sensações oriundas do corpo, como o tato, pressão, temperatura e dor. A área sensorial somestésica pode ser subdividida em primária e secundária. A área sensorial primária é a região do córtex responsável pelo recebimento dos diversos receptores sensoriais do corpo. Já a área sensorial secundária atua na interpretação dos sinais sensoriais, que chegam parcialmente processados por estruturas encefálicas profundas ou pela área primária [19].

A Figura 2.8 mostra a representação do homúnculo sensorial, que representa o tamanho proporcional do córtex de acordo com a sensibilidade sensorial de cada região, em que pode-se observar que para algumas áreas mais sensíveis do corpo, como as mãos, lábios, língua e genitália são dedicadas áreas maiores, com grande densidade de receptores [27].

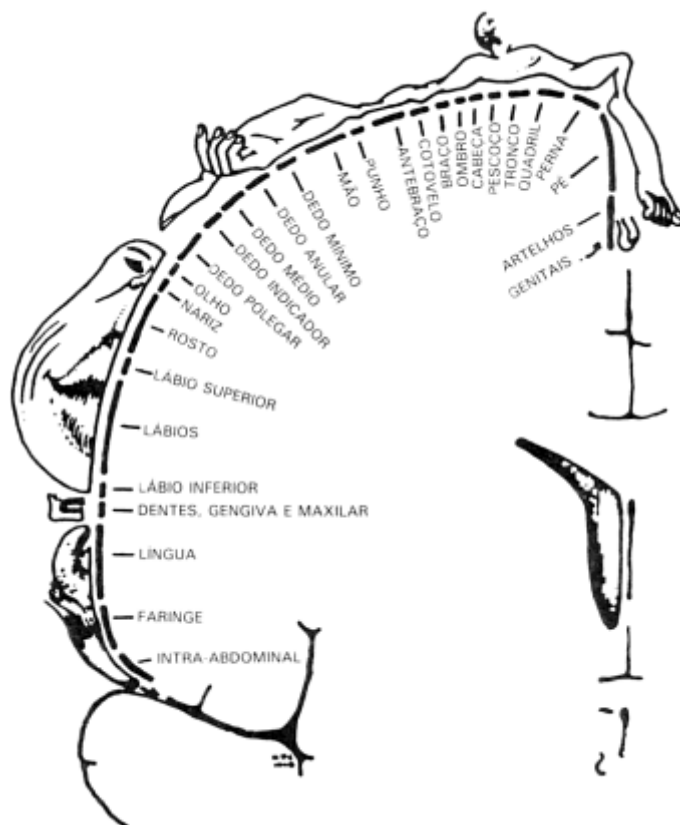


Figura 2.8. Homúnculo sensorial.

Fonte: [28].

C. Área Visual

A área visual ocupa todo o lobo occipital e é subdividida em duas áreas, primária e secundária. A área primária atua na detecção de pontos iluminados ou escuros, além de orientações de linhas e contornos de um cenário visual. A área secundária tem como papel a interpretação da informação visual [17][19].

D. Área Auditiva

A área auditiva fica localizado no lobo temporal e pode ser subdividido em primária e secundária. A área primária detecta sons específicos, timbre e outras características do som. Já a área secundária tem a finalidade de interpretar o significado daqueles sons [17][19].

E. Área de Wernicke

Essa área fica localizada na parte posterior do lobo temporal superior, onde os lobos parietal e occipital entram em contato com o lobo temporal e geralmente, é bem desenvolvida no hemisfério esquerdo. É área ao conhecimento, interpretação e associação de vários tipos de informação sensorial, como na interpretação do significado final de frases e pensamentos[19].

2.4 Sinais Eletroencefalográficos - Origens

2.4.1 Potenciais Elétricos

A alteração na carga elétrica da membrana celular de um neurônio permite a transmissão da informação ao longo de todo o axônio e pode provocar a liberação de transmissores químicos a outros neurônios ou a membrana de um músculo, por exemplo. A diferença de potencial em função da carga elétrica iônica é chamada de potencial elétrico da membrana [29].

Existem três possíveis tipos de potenciais elétricos na membrana:

- Potencial de membrana em repouso;
- Potencial de ação;

- Potenciais pós-sinápticos, gerados por sinapses.

2.4.1.1 Potencial de Membrana

Quando o neurônio não está transmitindo informações, o valor do potencial elétrico através da membrana (diferença na carga elétrica através da membrana celular) é designado como potencial de membrana em repouso. O potencial de repouso da membrana é de -70mV , isto é, potencial de dentro da fibra é 70 milivolts mais negativo que o potencial no líquido extracelular, do lado de fora da fibra. O potencial em repouso da membrana é mantido pela bomba de sódio e potássio e pela difusão passiva de íons por canais iônicos na membrana celular [29].

Em repouso, existe uma diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular, em que há maior concentração de íons de Na^+ , no meio extracelular e de K^+ no meio intracelular. Devido a essa diferença de concentração, existe uma forte tendência para que os íons K^+ se difundam para fora da membrana e o mesmo para os íons Na^+ que tendem a se difundir para o interior da membrana [21].

Se a única força que atuasse sobre os íons de K^+ , por exemplo, fosse o gradiente de concentração, o K^+ sairia da célula até que a concentração desse íon dentro da célula fosse igual a concentração fora dela. Entretanto, com a perda de íons positivos, cria um gradiente elétrico e as proteínas de carga negativa dentro da célula atraem os íons K^+ para dentro da célula e em algum momento desse processo, a força elétrica que atrai o K^+ para dentro da célula é igual em magnitude ao gradiente de concentração que empurra o K^+ para o meio extracelular e nesse instante, o movimento desse íon através da membrana é cessado. A diferença de potencial entre as partes interna e externa capaz de bloquear a difusão dos íons, é chamada de potencial de difusão [30].

O potencial de difusão dos íons de Na^+ e K^+ contribuem para o estabelecimento do potencial de membrana em -70mV , assim como a bomba de sódio e potássio, que é uma bomba eletrogênica, em que mais cargas positivas são bombeadas para fora do que para dentro (três íons Na^+ para fora, a cada dois K^+ para dentro).[21].

2.4.1.2 Potenciais de Ação

Foi visto na seção anterior, que o potencial de membrana é influenciado pelos gradientes de concentração de íons através da membrana e a permeabilidade da membrana a esses íons.

Os potenciais de ação ou impulsos nervosos ocorrem quando uma região da membrana axônica é estimulada e responde com alterações na permeabilidade dos íons, como apresentado na Figura 2.9 [27].

O potencial de ação só vai ocorrer se o aumento inicial do potencial de membrana for suficientemente forte para levar a abertura de canais rápidos de sódio regulados pela voltagem, permitindo o influxo dos íons para o interior da membrana, resultando em maior aumento do potencial de membrana, e consequentemente fluxo mais intenso de íons sódio para o interior da fibra até em torno de +35mV, sendo esse estágio de despolarização. Após um breve período, esses canais de sódio começam a se fechar e os canais de potássio começam a se abrir, havendo a difusão de íons de potássio para o interior da membrana, reestabelecendo o potencial de repouso negativo no interior da membrana (estágio de repolarização) [21][30].

Após a etapa de repolarização, pode haver a hiperpolarização, em que o período de permeabilidade de aumentada aos íons potássio tem duração maior que a necessária para a restauração do potencial de repouso. Para que haja a redistribuição iônica, isto é, íons de sódio em maior concentração no exterior da membrana celular e íons de potássio no interior da membrana há a ação da bomba de sódio e potássio, que estabelece o potencial de repouso original. Essa bomba é um processo ativo, que requer energia proveniente do trifosfato de adenosina (ATP)[21][30].

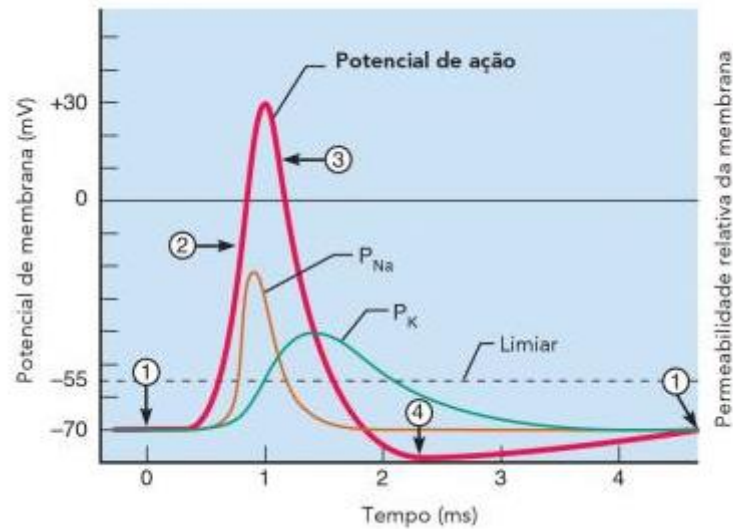


Figura 2.9. Fases do potencial de ação e dos canais iônicos regulados por voltagem. (1) Representa o estado de repouso, em que nenhum canal está aberto. (2) Fase de despolarização da membrana axonal, após uma estimulação, há o aumento da permeabilidade de Na^+ e reversão do potencial de membrana, que se torna mais positivo, com o influxo de íons de sódio. (3) Fase repolarizante, em que aumento de permeabilidade de K^+ , para o exterior da membrana, diminuição da permeabilidade de Na^+ , restaurando a negatividade interna do neurônio em repouso. (4) Fase de hiperpolarização, em que a permeabilidade de K^+ dura bem mais que a necessidade para voltar ao estado de repouso e para retorno a redistribuição iônica (1), é efetuada a bomba de sódio e potássio durante a repolarização.

Fonte:[31]

Um potencial de ação provocado em uma parte da membrana excitável pode levar a excitação de outras partes adjacentes da membrana, resultando na propagação do impulso nervoso (Figura 2.10). O potencial de ação só pode fluir para frente porque a porção da membrana que acaba de sofrer um potencial de ação permanece em um período refratário, em que o neurônio não será capaz de responder a um segundo estímulo, a não ser que esteja na fase de repolarização e o estímulo seja suficientemente forte [27][32].

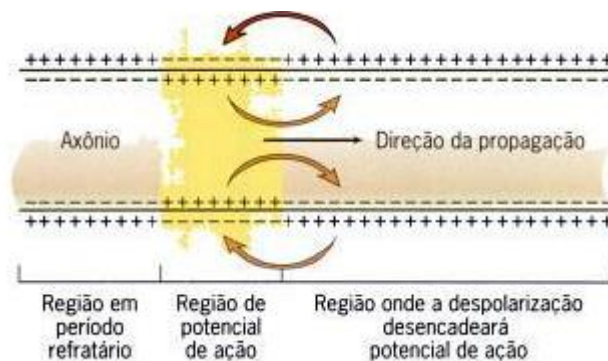


Figura 2.10. Propagação de um impulso nervoso. As setas indicam o fluxo da corrente das áreas despolarizadas da membrana para as áreas adjacentes em repouso.

Fonte: [32]

2.4.1.3 Sinapse Química

Os axônios terminam próximos, ou no ponto de contato com outra célula (sinapses). A sinapse é a conexão funcional entre um neurônio e uma segunda célula [32]. A transmissão da maioria dos impulsos nervosos, por meio das sinapses do sistema nervoso é unidirecional e ocorre pela liberação de neurotransmissores químicos dos terminais axônicos pré-sinápticos [31].

A Figura 2.11 ilustra os elementos principais de uma sinapse química: a chegada do potencial de ação (1) promove a abertura de canais de cálcio, levando ao influxo de Ca^{2+} no terminal axonal. As vesículas sinápticas fundem-se com a membrana pré-sináptica (2), liberando neurotransmissores que se difundem pela fenda sináptica (3) e ligam-se aos receptores na membrana pós-sináptica (4), resultando na geração de potenciais graduados na mesma. Os neurotransmissores envolvidos são então destruídos por enzimas presentes no processo sináptico ou captados pelo terminal pré-sináptico. Assim, os canais iônicos são fechados e a resposta sináptica é finalizada. Dependendo das suas características, as sinapses podem ser excitatórias, levando a despolarização do neurônio pós-sináptico ou inibitórias, levando à hiperpolarização [27][31].

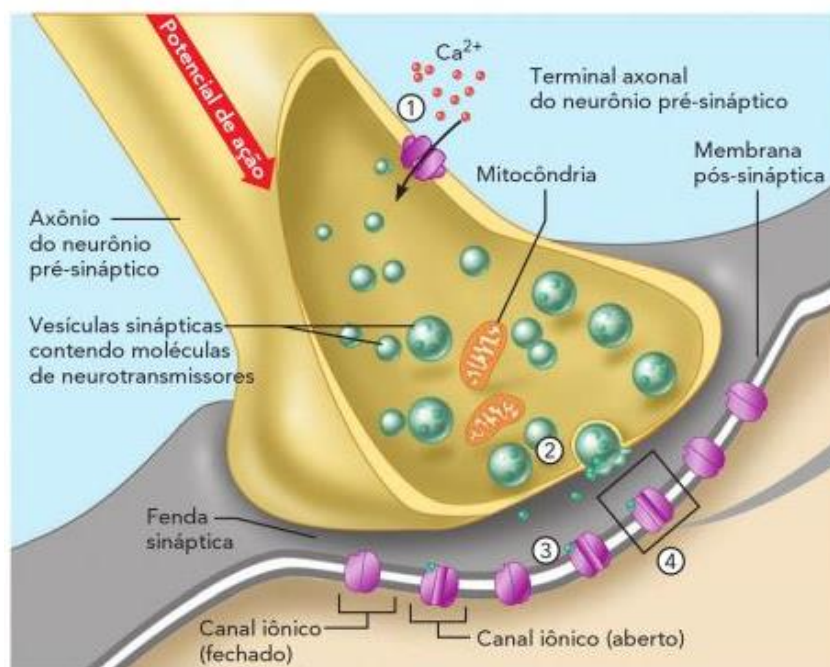


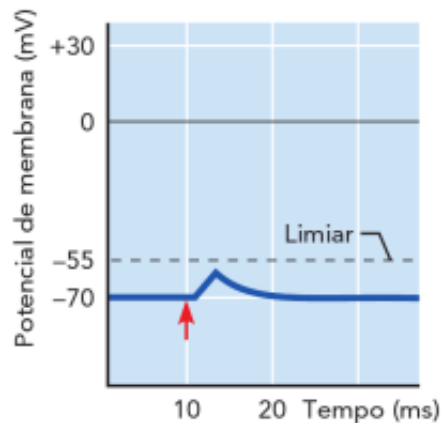
Figura 2.11. Eventos em uma sinapse química, em resposta a uma despolarização.

Fonte: [31]

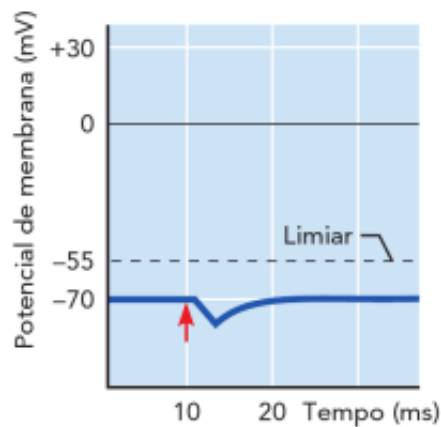
A. Potenciais Pós-Sinápticos

Potenciais pós-sinápticos (PPSs) são alterações no potencial de membrana do terminal pós-sináptico de uma sinapse química. Tais potenciais podem ser excitatórios ou inibitórios. Potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) despolarizam a membrana e levam seu potencial para mais perto do limiar de um potencial de ação (Figura 2.12a). Neste processo, ocorre a difusão simultânea de Na^+ e K^+ pela membrana celular. Como o influxo de Na^+ é maior que o efluxo de K^+ , devido às diferenças nos gradientes eletroquímicos, eventos locais de despolarização graduada são gerados. Se as correntes criadas por PPSEs forem suficientemente fortes para despolarizar o neurônio até determinado limiar, um potencial de ação é gerado pelo axônio [31]. Potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSIs) promovem a hiperpolarização da membrana pós-sináptica e movem seu potencial para longe do limiar de um potencial de ação (Figura 2.12b).

Um potencial pós-sináptico é aquele gerado, a partir de uma sinapse excitatória, em que a ligação do neurotransmissor provoca a despolarização da membrana pós-sináptica. Dessa forma, é permitida a difusão simultânea de Na^+ e K^+ . O influxo de Na^+ é maior que o efluxo de K^+ , devido ao gradiente eletroquímico, ocorrendo a despolarização. Com isso, ocorrem eventos locais de despolarização graduada, os potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) nas membranas pós-sinápticas. Se as correntes criadas por PPSEs forem suficientemente fortes para despolarizar o axônio até o limiar, um potencial de ação é gerado (Figura 2.12a). [24][25][31].



(a) Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)



(b) Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)

Figura 2.12. Efeito de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios no potencial da membrana pós-sináptica: (a) Potencial pós-sináptico excitatório, (b) Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI).

Fonte: [31]

Em geral, um único potencial pós-sináptico não é capaz de induzir um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Os PPSs inibitórios e excitatórios são potenciais graduados, com sinalização de curta distância, se propagando para o cone axônico, já o potencial de ação é uma sinalização de longa distância. Como o neurônio pós-sináptico recebe inúmeras ações sinápticas, sua atividade depende do somatório de todos os potenciais gerados por todas as sinapses que ocorrem em sua membrana. Este processo de somação é chamado de integração sináptica [25][31].

Existem dois tipos de somação, temporal e espacial. A primeira ocorre quando um ou mais neurônios pré-sinápticos transmitem impulsos em maior frequência, geram grande quantidade de PPSs inibitórios e excitatórios que se somam. A somação espacial ocorre quando o neurônio pós-sináptico é estimulado ao mesmo tempo por um grande número de terminais do

mesmo ou, mais comumente, de diferentes neurônios, gerando PPSs simultâneos, que se somam e aumentam a despolarização [19][25][31].

2.5 Eletroencefalografia

Os potenciais sinápticos produzidos nos corpos celulares e nos dendritos dos neurônios das seis camadas do córtex cerebral produzem correntes elétricas que podem ser medidas por eletrodos posicionados no couro cabeludo, por meio do eletroencefalograma (EEG) [25][27].

Os sinais EEG são resultantes da somação da atividade coletiva de potenciais pós-sinápticos localizados abaixo de um determinado eletrodo. O potencial registrado na superfície do escalpo depende da polaridade, da orientação e da localização dos PPSs em relação ao eletrodo (Figura 2.13) [24][19][27].

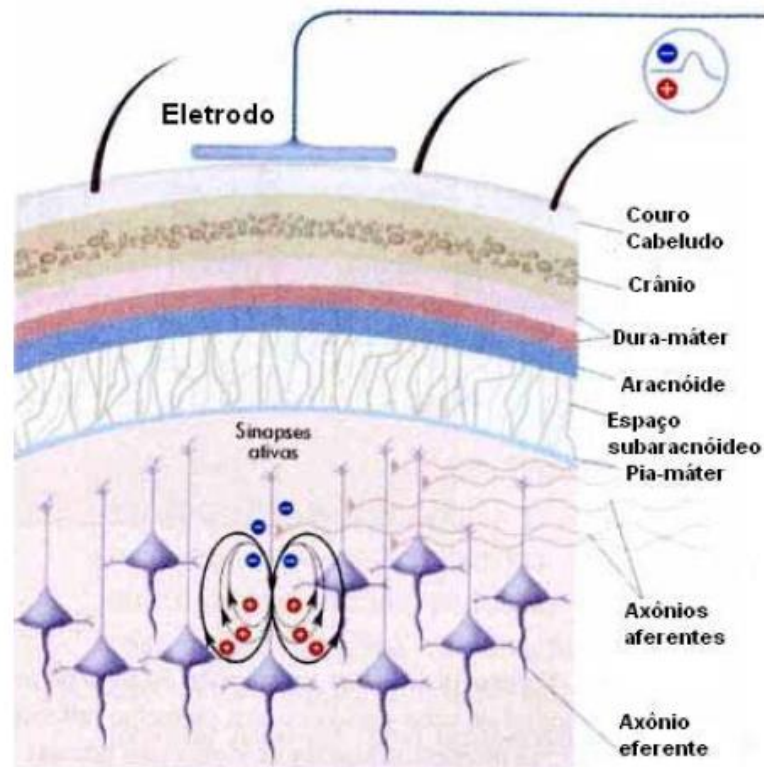


Figura 2.13. Origem dos potenciais pós-sinápticos das células piramidais e o percurso até o eletrodo de captação.

Fonte: modificado de [24]

A Figura 2.16 mostra um equipamento de eletroencefalografia de 21 canais, que é compatível com o padrão internacional 10/20 e um equipamento de 31 canais, que permite a utilização tanto no padrão 10/10 quanto no 10/20.

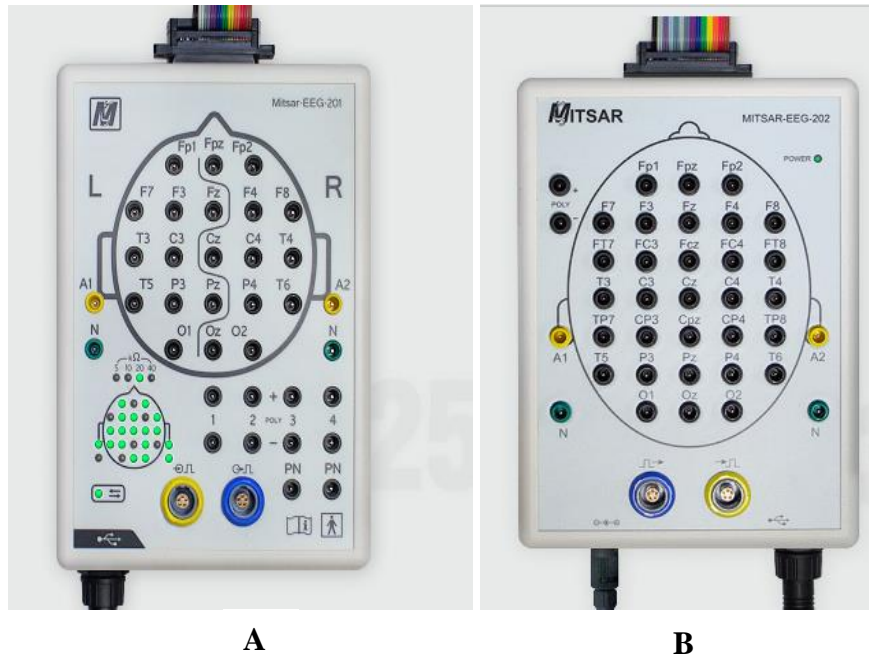


Figura 2.16. Exemplo de equipamentos de eletroencefalografia da marca Mitsar®. (A) Modelo com 21 canais. (B) Modelo com 31 canais.

Fonte: [35][36].

2.5.1.1 Tipos de Eletrodos para Eletroencefalografia

Existem diversos tipos de eletrodos para aquisição do sinal eletroencefalográfico, sendo alguns deles [37]:

- **Eletrodo de disco de metal:** Utilizado na superfície, com diâmetro em torno de 4-10mm (Figura 2.17).

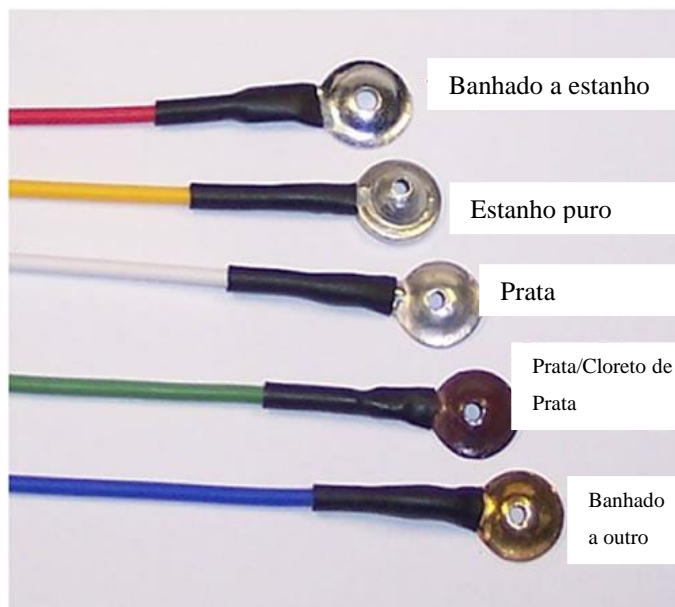


Figura 2.17. Eletrodos de disco de diversos materiais metálicos.
Fonte: Adaptado de [38].

- **Eletrodos de clipe:** São geralmente utilizados nas orelhas, como eletrodo de referência e deve conter um disco com o mesmo material que os eletrodos do escalpo (Figura 2.18).



Figura 2.18. Eletrodos de clipe de orelha.
Fonte: [39].

- **Eletrodos subcutâneos:** Podem ser de aço inoxidável ou de platina e são inseridos nas camadas superficiais do escalpo após abrasão do local onde será inserido. Tem como desvantagens a dor na aplicação, possíveis infecções e características elétricas desfavoráveis (Figura 2.19).

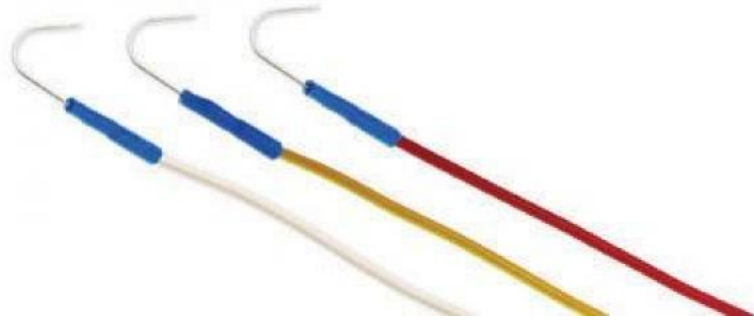


Figura 2.19. Eletrodos subcutâneos.

Fonte: [40].

- **Eletrodo nasofaríngeo:** Esse é um tipo de eletrodo com um fio condutor revestido com material rígido de plástico, em formato da letra Z. É inserido na cavidade nasal em direção ao bulbo olfativo, sendo mais utilizados para detectar atividade epiléptica nas partes basais do lobo temporal (Figura 2.20).



Figura 2.20. Eletrodos nasofaríngeo.

Fonte: [41].

- **Grade de eletrodos:** Os eletrodos são fixados em um molde, por meio de uma grade ou de uma touca, podendo ser de ventosas de borracha, ou formada por orifícios onde se insere o gel condutor (Figura 2.21).



Figura 2.21. Exemplo de grade de eletrodos do tipo touca.
Fonte: [42].

2.5.2 O Sinal Eletroencefalográfico

O EEG é gerado pelos potenciais pós-sinápticos inibitórios e excitatórios das células nervosas corticais, as células piramidais, que possuem dendritos dispostos perpendicularmente à superfície cortical (permitindo o registro pelo eletrodo no escalpo) e estão dispostos em paralelo, próximos ao couro cabeludo (viabilizando a variação do potencial elétrico). Esses potenciais pós-sinápticos disparados sincronamente são somados e se propagam até a superfície do escalpo, onde são registrados como eletroencefalografia. A Figura 2.22 mostra a disposição perpendicular à superfície do córtex das células piramidais e paralelamente umas em relação às outras [37][43].

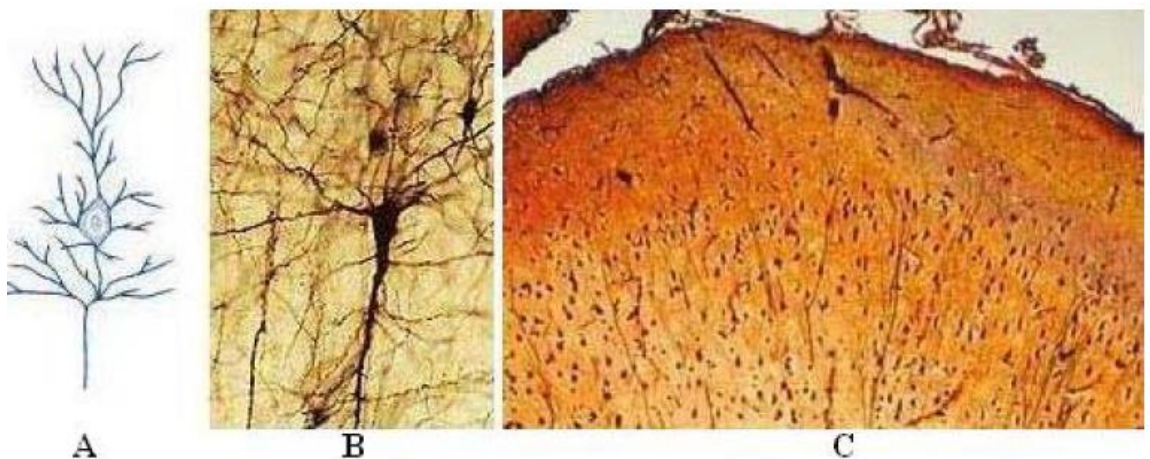


Figura 2.22. (A) Ilustração de uma célula piramidal. (B) Célula piramidal real.
Fonte: [43]

A Figura 2.23 ilustra como os campos elétricos gerados em paralelo das células piramidais são somados e como o fato da disposição perpendicular à superfície do escalpo permite o registro pelo eletrodo de captação.

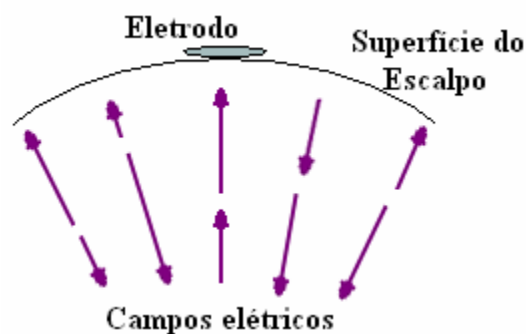


Figura 2.23. Representação da disposição paralela dos campos elétricos originados pelas células piramidais, que se somam e são captados pelo eletrodo localizado na superfície do escalpo.
Fonte: [43].

Além dos potenciais pós-sinápticos, correntes celulares intrínsecas produzidas pela ativação de canais iônicos, geram um potencial de alta amplitude, com linhas isopotenciais e de longa duração, que também contribuem para o sinal EEG. A densidade da corrente iônica do meio extracelular é maior no meio intracelular e diminui com o aumento da distância em relação ao neurônio. Antes se acreditava na contribuição dos potenciais de ação neuronais na formação do sinal eletroencefalográfico, entretanto, esses potenciais possuem pequena duração (menor que os potenciais pós-sinápticos) e pequena penetração no espaço extracelular [37][43].

Quando os neurônios não são disparados de forma síncrona, os potenciais pós-sinápticos podem se anular no processo de somação, com isso, pode-se afirmar que a amplitude do sinal EEG não é relacionada ao nível total de atividade cerebral, mas principalmente à quantidade de neurônios disparando sincronamente. A frequência da onda cerebral, por outro lado, está diretamente relacionada à atividade dos neurônios, isto é, quanto maior a atividade, maior será a frequência de onda registrada[21].

O registro do EEG em um indivíduo acordado ou dormindo apresenta uma atividade rítmica que é resultante entre uma interação do tálamo e do córtex, em que se acredita que os potenciais do tálamo oscilam de forma contínua, e esta oscilação faz com que os potenciais dos neurônios piramidais do córtex oscilem ciclicamente [43].

O espectro do EEG tradicionalmente inclui bandas de frequência entre 0,1Hz e até frequências maiores que 80Hz (Figura 2.24) [43][46] :

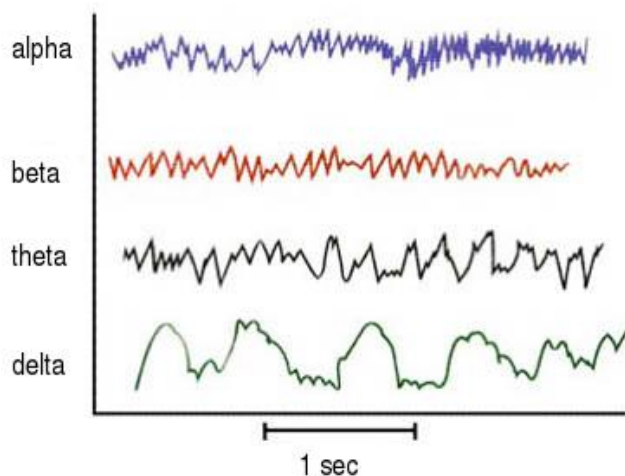


Figura 2.24. Ondas EEG típicas, incluem ondas alfa (8 a 12Hz), ondas beta (12 a 30Hz), ondas teta (4 a 8Hz) e ondas delta (menor que 4Hz).

Fonte: [44].

Um registro de EEG pode conter todas essas frequências, porém com maior ou menor predominância de uma determinada banda de frequência, que depende da região do escalpo que está sendo analisada, bem como o estado do indivíduo. Isto é, para o indivíduo em estado de atenção, relaxamento ou em estados patológicos haverá diferentes predominâncias de bandas de frequência [43]. A Figura 2.25 mostra um trecho de um sinal EEG no domínio do tempo e ao analisar o mesmo trecho no domínio da frequência, por meio de transformadas é possível verificar quais bandas de frequência possuem maior contribuição espectral. Nesse caso, pode-se constatar uma predominância de ondas alfa.

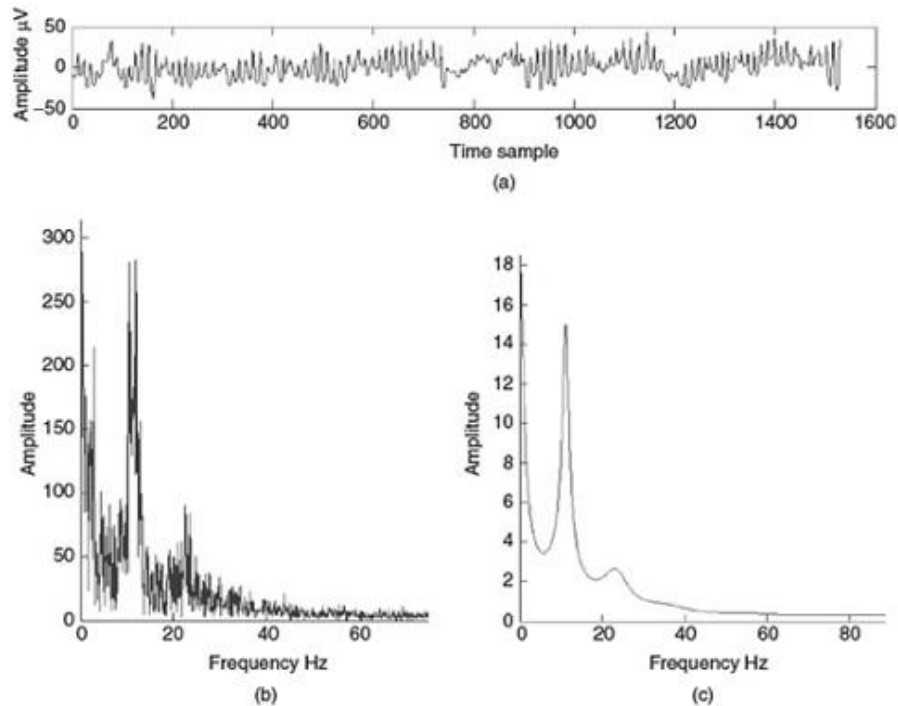


Figura 2.25. (a) Trecho de sinal EEG com um único canal, com ritmo dominante de ondas alfa. (b) Espectro do sinal (a) obtido pela Transformada Discreta de Fourier. (c) Espectro do sinal (a) usando um modelo auto regressivo de ordem 12.

Fonte: [45].

Podem-se avaliar algumas bandas de frequência específicas como mostrado a seguir [46]:

A. Ritmo Alfa

As ondas alfa são mais facilmente registradas nas regiões parietal e occipital, com a pessoa acordada, relaxada e com os olhos fechados, e possuem frequências entre 8 e 12Hz, e amplitudes entre 40-50 μV [19][33].

B. Ritmo Beta

As ondas beta possuem frequência de 12 a 30Hz e podem ser detectadas em maior intensidade nos lobos frontal e parietal, em estados de atenção, medo, confusão, atividade cerebral intensa, com intensidade aumentada em estados epilépticos. Podem ter amplitude entre 10 μV e 20 μV [19][33].

C. Ritmo Teta

As ondas teta tem frequências entre 4 a 8Hz, ocorrendo principalmente nas regiões parietal e temporal. É mais frequente em neonatos e pode ocorrer em adultos, em situações de frustração e estresse emocional grave. Podem ter amplitude de 20 μ V em crianças e em torno de 10 μ V para adultos[19][33].

D. Ritmo Delta

As ondas delta possuem frequência abaixo de 4Hz e são comuns em sono profundo de lactente e em doenças com danos cerebrais graves. Pode ter amplitude de até 100 μ V. [19][33]

E. Ritmo Gama

A banda de ritmos gama possui frequência entre 30Hz a 80Hz. Está relacionada com estado de planejamento motor e transmissão de informações corticais antes do evento motor acontecer. Também existem os ritmos de alto gama ou frequência de alta atividade, com frequências maiores que 80Hz, que proporcionam uma informação espaço-temporal sobre atividade do cérebro relacionada a execução de uma tarefa [47][48].

2.6 Considerações Finais

Neste capítulo foram mostradas as divisões do Sistema Nervoso Central, abordando as divisões do encéfalo e as principais áreas funcionais do córtex cerebral. Também foram mostradas as origens dos sinais eletroencefalográficos, os tipos de eletrodos que podem ser utilizados para o registro desse sinal e as bandas de frequências que podem ser estudadas a partir do sinal EEG. No próximo capítulo serão abordados os estimadores de conectividade funcional ou efetivo mais populares.

Capítulo 3 - Estimadores de Conectividade

Nos próximos tópicos, serão apresentados os estimadores de conectividade mais populares encontrados na literatura. De forma geral, os estimadores podem ser classificados em: Bivariados, lineares e não lineares, com análise de dois pares de canais num período de tempo τ ; Multivariados (multicanais) variantes ou invariantes no tempo.

3.1 Estimadores Bivariados

3.1.1 Análises Lineares

A partir de 1960, as análises de conectividade cerebral lineares começaram a ser utilizadas por meio da correlação cruzada de pares de sinais eletroencefalográficos, em que altas correlações indicavam fortes relações funcionais entre regiões cerebrais. Essa técnica pode ser aplicada em uma ou várias épocas e é independente da amplitude do sinal, sendo sensível a fase e a polaridade. A análise da conectividade cerebral no domínio da frequência pode ser realizada por meio do estudo da coerência (definida a seguir) entre os sinais, sendo sensível às alterações de fase e à potência do sinal. Entretanto, medidas de coerência não fornecem informações sobre o relacionamento real de dois sinais, mas sim a estabilidade do relacionamento em termos de assimetria de potência e fase [6].

Em estudos comparativos entre técnicas lineares e não lineares, foi constatado que as técnicas lineares são bastante robustas, sendo capazes de detectar fraco acoplamento entre sistemas não lineares, mesmo na presença de ruído [49].

3.1.1.1 Correlação Cruzada e Coerência Espectral

A medida mais comum para a sincronização de duas séries discretas univariadas, obtidas simultaneamente, x_n e y_n , $n = 1, \dots, N$ é a função de correlação cruzada, que pode ser definida como [50]:

$$c_{xy} = \frac{1}{N-\tau} \sum_{i=1}^{N-\tau} \left(\frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x} \right) \left(\frac{y_{i+\tau} - \bar{y}}{\sigma_y} \right) \quad (3.1)$$

em que, \bar{x} e σ_x são média e variância, respectivamente e τ é o intervalo de tempo.

Assim, a função de correlação cruzada é uma medida simétrica de conectividade funcional que permite estimar o grau de conectividade linear entre x e y , com valores entre 0 (nenhuma conectividade) e 1 (conectividade máxima) [51].

O espectro cruzado é definido como a transformada de Fourier da correlação cruzada (ou pelo teorema da convolução de Fourier), como [50]:

$$c_{xy} = Fx(\omega)Fy^*(\omega) \quad (3.2)$$

em que, Fx é a transformada de Fourier de x , ω são as frequências discretas ($-\frac{N}{2} < \omega < \frac{N}{2}$) e $*$ indica conjugado complexo. O valor $\langle C_{xy}(w) \rangle$ é um valor complexo, cuja amplitude normalizada é dada por:

$$T_{xy}(\omega) = \frac{|\langle C_{xy}(w) \rangle|}{\sqrt{\langle C_{yy}(w) \rangle} \sqrt{\langle C_{xx}(w) \rangle}} \quad (3.3)$$

Esta amplitude normalizada é chamada de função de coerência e produz uma medida linear de sincronização entre x e y , como função da frequência ω . Essa medida é bastante utilizada quando a medida de sincronização é limitada por uma banda de frequência, como no caso de sinais EEG. A correlação e a coerência espectral medem as interdependências entre duas séries temporais, em termos de tempo e frequência, respectivamente. Entretanto, ambas detectam somente interdependências lineares [52].

3.1.2 Análises Não Lineares

Esses métodos foram desenvolvidos para providenciar uma informação complementar aos métodos lineares e medem a dinâmica de sinais EEG, baseados no caos determinístico. Análises de sinais EEG, por meio desses métodos foram motivadas pelo fato de muitos processos neurais apresentarem características não lineares. Essas medidas iniciaram-se nos anos 1980, juntamente com o conceito de sincronização (ajuste de ritmos de objetos oscilatórios para operar em uma mesma frequência) como, por exemplo, as técnicas de sincronização generalizada e de fase [6].

3.1.2.1 Informação Mútua

Informação mútua quantifica a informação que pode ser obtida de uma variável aleatória, observando-se outra. É uma medida baseada em distribuições probabilísticas sensíveis a altas ordens de correlação, contudo permite poucas inferências sobre relacionamentos causais, devido à pouca informação dinâmica e direcional é utilizada como uma medida de conectividade funcional [53][54].

Duas variáveis aleatórias A e B, com distribuições de probabilidade marginais, $p_A(a)$ e $p_B(b)$ e distribuição de probabilidade conjunta $p_{AB}(a, b)$ são estatisticamente independentes se $p_{AB}(a, b) = p_A(a) \cdot p_B(b)$ e são maximamente dependentes se eles são relacionados por um mapeamento um-para-um (T): $p_A(a) = p_B(T(a)) = p_{AB}(a, T(a))$. A informação mútua quantificada o grau de dependência de A e B por meio da distância entre a distribuição conjunta $p_{AB}(a, b)$ e a distribuição associada ao caso de completa independência $p_{AB}(a, b) = p_A(a) \cdot p_B(b)$, por meio da medida de Kullback-Leibler [54][55]:

$$I(A, B) = \sum_{a,b} \left(p_{AB}(a, b) \cdot \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)} \right) \quad (3.4)$$

A informação mútua pode ser relacionada com a entropia pelas equações:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (3.5)$$

$$= H(A) - H(A|B) \quad (3.6)$$

$$= H(B) - H(B|A) \quad (3.7)$$

$$H(A) = - \sum_a p_A(a) \log(p_A(a)) \quad (3.8)$$

$$H(A, B) = - \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log(p_{AB}(a, b)) \quad (3.9)$$

em que, $H(A)$ e $H(B)$ são a entropia (quantidade de incerteza) de A e B, respectivamente; $H(A, B)$ refere-se a entropia conjunta e $H(A|B)$ e $H(B|A)$ a entropia condicional de A, dado o valor de B e de B, dado o valor de A, respectivamente.

3.1.2.2. Transferência de Entropia

A informação mútua foi muito utilizada no passado para medir a relação entre elementos Y e X, mas esse método não possui uma direcionalidade inerente e mede a informação estaticamente compartilhada entre dois elementos. Para resolver esses problemas, Schreiber (2002), introduziu a transferência de entropia, que é uma medida que permite determinar o

efeito causal de uma variável sobre a outra e identificar a direção do acoplamento entre as variáveis analisadas e a dinâmica da interação [56][57].

$$T_{x \rightarrow y}(k, l) = \sum_{w_n} p(w_n) \log_2 \frac{p(x_{(n+1)} | x_n^{(k)}, y_n^{(l)})}{p(x_{(n+1)} | x_n^{(k)})} \quad (3.10)$$

em que, n é um índice de tempo, w_n representa o estado de transição da sequência da lista ordenada $\{x_{(n+1)}, x_n^{(k)}, y_n^{(l)}\}$, em que $x_n^{(k)}$ e $y_n^{(l)}$ representam os valores k e l passados de x e y , incluindo o tempo n . [58].

Ao contrário da informação mútua, ao se considerar as possíveis relações entre dois elementos, essa técnica é capaz de discernir se um elemento X influencia um elemento Y , e o contrário não ocorre; ou se, Y influencia X e X não influencia Y e por fim, se X e Y são influenciadas uma pela outra

A transferência de entropia é uma medida de conectividade efetiva baseada na teoria da informação e foi demonstrado que a transferência de entropia aumentou a detecção da conectividade para interações não lineares, mesmo para utilização de técnicas não invasivas como magnetoencefalografia e eletroencefalografia, pelos quais os métodos lineares são dificultados pelo cruzamento de sinais (*cross talk*) devido ao volume condutor [54].

3.1.2.3 Probabilidade de Sincronização

A probabilidade de sincronização $S_{k,i}$ é uma medida de conectividade funcional que descreve o quão forte um canal k no tempo i é sincronizado com os outros $M-1$ canais [59]. É caracterizada por uma medida de sincronização entre sinais não estacionários, sem a influência da dimensionalidade e outras propriedades como a complexidade do sistema. Nesse método, a similaridade dos estados, restrita a uma janela temporal comum, é calculada em relação a um estado de referência - o estado central da janela. A quantidade de coincidências de estados em diferentes trajetórias determina o quanto os mesmos são síncronos. A medida de sincronização global pode ser então obtida avaliando-se o deslocamento da janela em estudo e a sincronização média entre todas as janelas [52].

Essa medida oscila entre valores de $pref$ e 1. Caso $S_{k,j} = pref$, é o caso em que todas as M séries temporais estão sem correlação e quando $S_{k,i} = 1$, corresponde a correlação de todas as séries temporais. O valor de $pref$ pode ser um valor baixo imposto arbitrariamente e não depende das propriedades séries temporais [59].

Desta forma, o uso da técnica de análise da probabilidade de sincronização, deve-se considerar uma M séries temporais gravadas simultaneamente $x_{k,i}$, em que, k indica o número do canal (k= 1, ..., M) e i refere-se ao tempo discreto (i=1, ..., N). Para cada série temporal, é possível reconstruir um vetor $X_{k,i}$, com os tempos discretos deslocados por um atraso [60][59]:

$$X_{k,i} = (x_{k,i}, x_{k,i+l}, x_{k,i+2l}, \dots, x_{k,i+(m-1)l}) \quad (3.11)$$

Neste caso, l é correspondente ao atraso e m é a dimensão do vetor reconstruído.

Para cada série temporal k e cada tempo i, pode-se definir a probabilidade, $P_{k,i}^\varepsilon$, de que os vetores estarem pertos dos outros com uma distância menor que ε :

$$P_{k,i}^\varepsilon = \frac{1}{2(W_2 - W_1)} \sum_{j=1}^N \theta(\varepsilon - |X_{k,i} - X_{k,j}|) \quad (3.12)$$

Em que, $| \quad |$ representa a distância Euclidiana e θ é a função degrau de *Heaviside*, em que para $\theta(x) = 0$, para $x \leq 0$ e $\theta(x) = 1$, para $x > 0$. São definidas duas janelas, W1 e W2, em que W1, é a correção de Theiler dos efeitos da auto correlação para evitar a inclusão de estados similares e deve ser menor que a ordem da auto correlação; W2 é uma janela que ajusta a resolução temporal da medida de sincronização, e é escolhida de forma que $W1 \ll W2 \ll N$ [60][59].

Para cada par k/i, a distância crítica pode ser determinada por $P_{k,i}^{\varepsilon,i} = p_{ref}$, em que $p_{ref} \ll 1$. Assim, pode-se determinar para cada par discreto na janela ($W1 < |X_{k,i} - X_{k,j}| < W2$), o número de canais $H_{i,j}$, em que os vetores $X_{k,i}$ e $X_{k,j}$ estão mais perto que a distância crítica $\varepsilon_{k,i}$ [60]:

$$H_{i,j} = \sum_{k=1}^M \theta(\varepsilon - |X_{k,i} - X_{k,j}|) \quad (3.13)$$

Os valores de $H_{i,j}$ varia entre 0 e M-1 e refletem a semelhança dos sinais.

Assim, a probabilidade de sincronização $S_{ki,j}$, para cada canal k e cada par discreto no tempo (i,j), pode ser definida em função da distância crítica:

$$Se |X_{k,i} - X_{k,j}| < \varepsilon_{k,i}: S_{ki,j} = \frac{H_{i,j}-1}{M-1} \quad (3.14)$$

$$Se |X_{k,i} - X_{k,j}| \geq \varepsilon_{k,i}: S_{ki,j} = 0 \quad (3.15)$$

Ao calcular a média de todos os valores de j, obtém-se a probabilidade de sincronização $S_{k,i}$:

$$S_{k,i} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N S_{k,i,j} \quad (3.16)$$

3.1.2.4 Sincronização de Fase

A. Histórico da Sincronização

A sincronização é um fenômeno universal em sistemas não lineares e se caracteriza pelo ajuste de ritmos de objetos osciladores. Isso significa que, por exemplo, dois pêndulos não idênticos e com diferentes períodos de oscilação separados podem, ao serem colocados juntos, ajustar seus ritmos e começam a oscilar com um período comum. Esse evento é conhecido como coincidência entre as frequências [61].

O fenômeno da sincronização foi observado inicialmente no século XVII, pelo cientista holandês Christiann Huygens, que verificou que dois relógios de pêndulo de um suporte comum sincronizaram, isto é, suas oscilações coincidiram perfeitamente e os pêndulos moviam-se sempre em direções opostas [62]. Em 1920, W. H. Eccles e J. H. Vincent descobriram a propriedade de sincronização de um tríodo gerador, que se caracteriza por um dispositivo elétrico baseado em um tubo de vácuo, que produz uma corrente elétrica alternada periodicamente. Anos depois, Edward Appleton e Balthasar van der Pol mostraram que a frequência de um gerador pode ser sincronizada com um sinal externo fraco de frequência um pouco diferente. [63].

Em 1729, Jean-Jacques Dortous de Mairan, astrônomo e matemático francês, que realizou experimentos com feijões brancos e percebeu que as folhas das plantas se moviam para cima e para baixo de acordo com a mudança de dia para noite. Ao colocar as plantas em um quarto escuro, ele percebeu que os movimentos continuavam, apesar da variação da luminosidade. Posteriormente, pode-se concluir que todos os seres vivos, desde os mais simples até os mais complexos, possuem relógios internos biológicos, e são capazes de ajustar seus ritmos circadianos a partir de sinais externos, como a intensidade da luz solar [62].

B. Travamento de fase e frequência

Como descrito anteriormente, dois pêndulos não-idênticos, se colocados separados, possuem diferentes períodos de oscilação, quando colocados juntos, ajustam seus ritmos e iniciam a oscilação em um período comum. A coincidência entre as frequências é chamado de travamento de frequência. Se dois osciladores não-idênticos com frequências f_1 e f_2 são

colocados juntos, eles iniciam a oscilação com uma frequência comum. A sincronização depende do quão forte é a interação entre os dois objetos, que está correlacionada com o grau de rigidez da barra de suporte do pêndulo, por exemplo e o quanto os sistemas são compatíveis [61][62].

A partir da frequência, é possível obter a taxa de crescimento de fase de um oscilador, as fases de dois sistemas com as frequências travadas compartilham o mesmo ritmo de incremento. Assim, uma imediata consequência é que a diferença de fase entre dois osciladores travados ($\Psi = \phi_2 - \phi_1$), mesmo em movimento, permanece estável, dessa forma ocorre um travamento de fase, conhecido também, como *phase locking*. O movimento dos osciladores pode ocorrer em diferentes formas, por exemplo, dois pêndulos podem se mover de forma similar (ambos para o mesmo sentido), em que ocorre uma sincronização em fase ($\Psi \cong 0$), ou se mover em direções opostas (sincronização anti-fase, $\Psi \cong \pi$). A diferença entre as fases é determinada pela força da interação e compatibilidade entre os sistemas [62].

C. Aplicações da Sincronização de Fase

Os batimentos cardíacos, o ciclo respiratório, o ritmo circadiano e o ciclo ovariano são exemplos de oscilações autossustentadas. Sinais rítmicos e pulsáteis também são encontrados em comunicações intercelulares, em que neurônios e células musculares se comunicam por trens de pulsos elétricos. A sincronização da atividade de células musculares no coração é necessária para que as mesmas atuem em um mesmo ritmo e produzam uma contração regular. Similarmente, grupos de células neuronais devem sincronizar para produzir os ritmos característicos do cérebro e atuar como marca-passos de glândulas dos sistemas hormonais. Por outro lado, sabe-se que a sincronização de atividade elétrica de vários grupos de células do cérebro tem um papel essencial no desenvolvimento de ataques epiléticos [61].

A análise do fenômeno de sincronização tem sido importante para estudo da atividade cortical por meio da eletroencefalografia, sendo reconhecido como uma característica capaz de fornecer informações sobre o processo de comunicação entre diferentes regiões do cérebro. Diferentes regiões distribuídas no cérebro devem se comunicar para providenciar a base de integração de informação sensorial e para outras funções importantes para o aprendizado, memória, processamento da informação, percepção e comportamento dos organismos [1].

A sincronização de fase tem sido proposta como um mecanismo para o estudo da integração dinâmica de redes neurais distribuídos no cérebro, por meio, por exemplo, da

avaliação do padrão de conectividade funcional (correlação temporal entre processos neurofisiológicos espacialmente remotos) [7]. A diminuição da sincronia, por outro lado, está associada com desligamento ativo dos conjuntos neurais e preparação do cérebro para o próximo estado mental [13].

Na área de neurociência cognitiva, a sincronização de fase é estudada para investigar memória, emoção, atividades motoras e percepção visual [64]. Em neurônios sincronizados, a fase oscilatória determina o grau de excitabilidade dos neurônios, portanto as relações de fase afetam o período de disparo dos potenciais de ação. A sincronização de fase entre oscilações de duas regiões ocorre quando estas estão correlacionadas. Assim, a potência do sinal EEG se altera em várias ordens de magnitude, dependendo do grau de sincronização entre os neurônios envolvidos. Desta forma, podemos utilizar os termos sincronização e dessincronização a um evento para descrever o aumento ou redução da potência em resposta a um estímulo [13]. A Figura 3.1 mostra exemplos de sinais com e sem sincronização de fase.

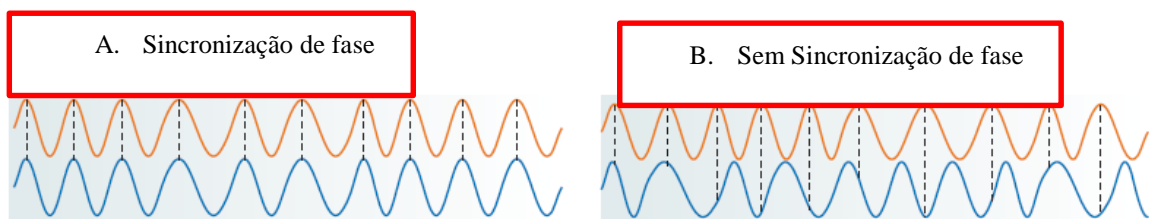


Figura 3.1. Relações de fase. (A) Sinais sincronizados – as diferenças de fases entre os dois sinais são estáveis (constantes). (B) Sinais não sincronizados – as diferenças de fase são variáveis.
Fonte: [13].

Estudos recentes apresentaram a hipótese de que a sincronização de fase, particularmente na banda de frequência gama, estabelece associações transientes entre regiões cerebrais que representam atributos específicos de um estímulo. Assim, pode-se compreender o processo de sincronização de fase como um mecanismo facilitador da comunicação neural [13]. Por outro lado, a sincronização de fase também pode ser relacionada a processos de memória. Ao se verificar o valor da fase, durante estudos em que voluntários deveriam reconhecer objetos, constatou-se que esse valor aumentava para objetos já conhecidos, e que os ritmos na banda teta se tornam fortemente sincronizadas entre as áreas frontal e parietal esquerda, durante o reconhecimento de objetos já vistos, indicando que o processo de memória pode ser resultante da interação dessas regiões corticais médias por meio da sincronização de fase [65].

D. Cálculo do Índice de Sincronização de Fase

Esse é um método de conectividade funcional [51] que pode ser determinado por meio de duas etapas: a estimação da fase instantânea e a quantificação dessa fase. A extração da fase instantânea de séries temporais pode ser feita pela Transformada de Hilbert ou pela Transformada Complexa de Wavelet.

I. Transformada de Hilbert

A fase instantânea de um sinal de banda de frequência estreita pode ser adequadamente avaliada por Transformada de Hilbert [50].

Para um sinal contínuo no tempo $x(t)$, é possível definir um sinal analítico $Z_x(t)$, em que $Z_x(f) = 0$ para $f < 0$, sendo $Z_x(f)$ a Transformada de Fourier de $Z_x(t)$. Dessa forma, um sinal é analítico com um componente DC real se e somente se a parte imaginária é a Transformada de Hilbert da parte real [66].

$$Z_x(t) = x(t) + i \cdot \hat{x}(t) = A_x^H(t) e^{-i\theta_x^H(t)} \quad (3.17)$$

em que, $\hat{x}(t)$ é a Transformada de Hilbert de $x(t)$:

$$\hat{x}(t) = \frac{1}{\pi} p.v \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (3.18)$$

em que, p.v é o valor principal de Cauchy para a integral imprópria. De forma similar, um outro sinal contínuo pode ser por:

$$Z_y(t) = A_y^H(t) e^{-i\theta_y^H(t)} \quad (3.19)$$

Para tais sinais, o índice de sincronização de fase γ para duas fases instantâneas, θ_x e θ_y é definido como:

$$\gamma = \left| \langle e^{-i(n\theta_x - m\theta_y)} \rangle \right| \in [0,1] \quad (3.20)$$

em que, m e n são inteiros e geralmente $n=m=1$ e $\langle . \rangle$ refere-se a média no tempo.

O índice calculado (γ) pode variar entre 0 e 1, em que 0 indica que duas regiões corticais não apresentam nenhum grau de sincronização e 1 indica que duas regiões apresentam sincronização máxima.

II. Transformada de Wavelet

Outra medida da sincronização de fase é definida pela Transformada de Wavelet (γ_w), em que as fases instantâneas são calculadas pela convolução de cada sinal com um função complexa de Wavelet, $\Psi(t)$ [50].

$$\Psi(t) = \left(e^{-i\omega_0 t} - e^{-\frac{\omega_0^2 \sigma^2}{2}} \right) \cdot e^{-t^2/2\sigma^2} \quad (3.21)$$

em que, ω_0 é a frequência central e σ é a taxa de decaimento.

A convolução de um par de sinais, $x(t)$ e $y(t)$ com $\Psi(t)$, resulta em duas séries temporais complexas de coeficientes de Wavelet. Para $x(t)$, tem-se que:

$$W_x(t) = (\Psi \circ x)_{(t)} = \int \Psi(t') x(t' - t) dt' = A_x^W(t) \cdot e^{-i\phi_x^W(t)} \quad (3.22)$$

Para outro sinal contínuo, $y(t)$, tem-se que:

$$W_y(t) = (\Psi \circ y)_{(t)} = \int \Psi(t') y(t' - t) dt' = A_y^W(t) \cdot e^{-i\phi_y^W(t)} \quad (3.23)$$

O fator de sincronização de fase entre os dois sinais é dado pelas diferenças entre as fases:

$$\phi_{xy}^W = \phi_x^W - \phi_y^W \quad (3.24)$$

O índice calculado (γ_w) pode variar entre 0 e 1, e assim como o método descrito anteriormente, 0 indica que duas regiões corticais não apresentam nenhum grau de sincronização e 1 indica que duas regiões apresentam sincronização máxima.

3.2 Estimadores Multivariados

Quando os sinais avaliados possuem muitos elementos em comum (por exemplo quando um sinal pode ser a fonte de atividade para outros ou compartilhar fortes componentes em modo comum), os estimadores bivariados podem gerar muitas ligações falsas entre os mesmos [67]. Ou ainda, quando uma fonte emite atividade que é medida por N eletrodos, as medidas bivariadas de N conexões verdadeiras, gerarão $\left[\frac{N(N-1)}{2} - N \right]$ conexões não verdadeiras entre os eletrodos. Tal deficiência, levou a comunidade científica a buscar novos métodos para estimativa de conectividade em sistemas multivariados [68].

Conforme descrito anteriormente, os estimadores multivariados podem ser invariantes ou variantes no tempo e são aplicados para análise de conectividade em sistemas multicanal, considerando a natureza complexa das relações entre os canais e estimando as direções e a força

das influências de uns sobre os outros [67]. Os estimadores tradicionais multivariados invariantes no tempo são baseados na análise de Fourier e partem do pressuposto que a série temporal é estacionária. Entretanto, para sinais não estacionários, foram desenvolvidas técnicas de análise de variantes no tempo, que também são descritas a seguir [69].

3.2.1 Estimadores Invariantes no Tempo

3.2.1.1 Modelo Auto Regressivo

O modelo auto regressivo multivariado é definido para um grupo de k-canais, observados simultaneamente, como:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A(j)X(t-j) + E(t) \quad (3.25)$$

em que, $X(t) = [X_1(t), X_2(t), \dots, X_k(t)]^T$ é um vetor de k sinais no tempo t, $E(t) = [E_1(t), E_2(t), \dots, E_k(t)]^T$ é um vetor de k ruídos brancos no tempo t e $A(j)$ é definido como uma matriz de parâmetros do modelo, que são estimados pelas informações, em que $A(j) = \begin{pmatrix} A_{11}(j) & \dots & A_{1k}(j) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{k1}(j) & \dots & A_{kk}(j) \end{pmatrix}$, para $j=1, \dots, p$ e para $A(0)$, é considerada a matriz identidade e o valor p é a ordem do modelo [67].

A ordem do modelo pode ser encontrada por critérios advindos da teoria da informação [70], como o critério da informação Akaike (AIC), critério de Hannan-Quinn e o critério Bayesian-Schwartz, em que o primeiro é um dos mais utilizados e pode ser definido como:

$$AIC(p) = \ln \left(dt(V) + \frac{2pk^2}{N} \right) \quad (3.26)$$

em que, V é a matriz de covariância do ruído E(t). O modelo auto regressivo pode ser transferido para o domínio da frequência:

$$E(f) = A(f).X(f) \quad (3.27)$$

$$X(f) = A^{-1}(f).E(f) = H(f).E(f) \quad (3.28)$$

$$H(f) = \left(\sum_{m=0}^p A(m)e^{-i\omega m\Delta t} \right)^{-1} \quad (3.29)$$

Assim, os elementos de H contém informações espectrais e de fase, estes podem ser utilizados para definir uma medida de causalidade direcionada [68] por meio da equação[71][72]:

$$\gamma_{ij}^2 = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^k |H_{im}(f)|^2} \quad (3.30)$$

3.2.1.2 Índice de Causalidade de Granger

A estimativa de conectividade por meio do princípio da causalidade de Granger permite calcular conectividade direcionada e sem falsas conexões, por meio da predição de séries temporais [73]. Essa técnica é utilizada para medir a conectividade efetiva, que assume primeiramente, um modelo de interação linear entre as fontes neurais [74].

O Índice de causalidade de Granger é baseado no conceito de que uma influência causal deve manifestar em melhorar a predição de um processo dirigido, quando o mesmo é observado. Uma medida da redução da variância inexplicada do processo ($x_2(n)$), como resultado da inclusão de um processo causal ($x_1(n)$) em modelagem linear auto regressiva marca a existência de influência causal de $x_1(n)$ e $x_2(n)$ no domínio do tempo. A causalidade linear bivariada de Granger no domínio do tempo é definida como [75]:

$$F_{x_1 \rightarrow x_2} = \ln \frac{|Var1|}{|Var2|} \quad (3.31)$$

Em que, $Var1$ é a variância inexplicada (covariância de erro de predição) de $x_2(n)$ no seu modelo auto regressivo, enquanto $Var2$ é a variância inexplicada quando o modelo multivariado auto regressivo para ambos o $x_1(n)$ e $x_2(n)$ é construído. É esperado que $F_{x_1 \rightarrow x_2} > 0$ quando $x_1(n)$ influencia $x_2(n)$ e $F_{x_1 \rightarrow x_2} = 0$ quando não influencia. Na prática, $F_{x_1 \rightarrow x_2}$ é comparado com um valor de limiar, que pode ser determinado usando uma variedade de métodos (tipicamente usando dados substitutos ou por um dos canais selecionados aleatoriamente) [73][75].

Análises causais bivariadas são importantes, mas não distinguem entre influências diretas e indiretas em esquemas de conectividade mais elaborados, como redes trivariadas (três canais). Nesse caso, pode-se usar uma extensão multivariada do índice de causalidade linear de Granger. Por exemplo, para acessar influência direta entre x_m em x_n , deve-se usar [73][75][76]:

$$F_{x_m \rightarrow x_n} = \ln \frac{\sum x_n |x_1 \dots x_{m-1} \dots x_p}{\sum x_n |x_1 \dots x_p} \quad (3.32)$$

A causalidade pelo índice de Granger só pode ser acessada se as duas séries temporais, por meio da equação (3.31), possuem toda a informação relevante possível e as fontes de

atividades. Entretanto, no contexto da neurofisiologia, dois canais não atendem esse requisito, devido a influência de outras regiões corticais sobre certa região. Dessa forma, para se verificar a conectividade efetiva, deve-se criar uma modelagem multivariada, por meio da equação (3.32), que contém a informação disponível de diferentes canais [77].

3.2.1.3 Função de Transferência Direcionada (DTF)

Kaminski e Blinowska (2011) propuseram uma medida espectral multivariada, chamada de função de transferência direcionada (DTF), que é utilizada para determinar influências direcionais entre pares de eletrodos em grupo de eletrodos. Esse método tem a vantagem de se estimar somente um modelo auto regressivo multivariado para os registros de todos os canais. O valor de DTF normalizado é obtido pela equação (3.30) [78].

O valor de DTF normalizado está entre $[0,1]$, em que 0 indicava ausência de influência e 1 indica influência máxima. O valor de DTF não normalizado está relacionado com a força de acoplamento entre os canais e pode ser determinado por [71][72] :

$$\theta_{ij}^2(f) = |H_{ij}(f)|^2 \quad (3.33)$$

O método de DTF foi desenvolvido para ser capaz de encontrar as conexões corretas em sistemas de interações multivariadas, para mapeamento de conectividade efetiva, considerando todos os sinais simultaneamente e além das conexões, ele também fornece informações sobre acoplamentos em um faixa de frequência particular.

Entretanto, esse método não consegue distinguir relações diretas e indiretas entre os sinais, por exemplo, uma relação indireta seria aquela existente entre um ponto A até o B, passando por um terceiro ponto C. Por meio do DTF, seria identificado uma conexão direta entre A e B, apesar da conexão real ser A até C, e depois para B [49]. Para suprir a ineficiência em se distinguir conectividade direta e indireta foram criados por Korzeniewska, os métodos de Função de Transferência Direcionada Direta (dDTF) e posteriormente, a Função de Transferência Direcionada Direta de Curta Duração (SdDTF), que avalia a dinâmica de sinais não estacionários, sendo capazes de apresentar os mapas de conectividade variantes no tempo [79].

3.2.1.4 Coerência Parcial Direcionada (PDC)

Em sistemas multivariados, um sinal pode ser transmitido de um canal para outro, diretamente ou indiretamente, por um ou mais canais. A coerência parcial direcional (PDC) foi proposta, como uma medida no domínio da frequência que mostra as relações causais direcionadas somente, sendo uma medida de conectividade efetiva [67][80].

A estimativa do PDC é derivada diretamente da teoria da informação, com algumas mudanças para melhorar as interpretações fisiológicas das conexões estimadas. É aplicada uma nova normalização, consiste na divisão do valor de PDC pela raiz da soma ao quadrado de todos os elementos de uma linha, para evitar ênfase em vazamento de informação devido a normalização das colunas [81].

O PDC é baseado no modelo auto regressivo mostrado na equação (3.25) e é definido por [82]:

$$\pi_{ij}(f) = \frac{A_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{k=1}^N A_{ij}(f) A_{kj}^*(f)}} \quad (3.34)$$

Essa medida é normalizada, de forma que, $0 \leq |\pi_{ij}(f)|^2 \leq 1$ e $\sum_{i=1}^N |\pi_{ij}(f)|^2 = 1$ para todos os valores $1 \leq j \leq N$. O asterisco indica o conjugado transposto de $A_{kj}(f)$.

3.2.2 Estimadores Variantes no Tempo

3.2.2.1 Função de Transferência Direcionada Adaptativa (ADFT)

O método DTF, assim como outros estimadores de conectividade utilizam coeficientes de modelos auto regressivo e partem do pressuposto de que o padrão de conectividade é constante para o período de tempo analisado. Dada a dinâmica intrínseca da atividade neural, isso nem sempre é válido. Assim, foi criada uma nova abordagem do método DTF, a função de transferência direcionada adaptativa (ADTF) [83].

Como mostrado anteriormente, a forma não normalizada da DTF, pode ser obtida a partir de um modelo multivariado auto regressivo adaptativo transformando-o do domínio do tempo para o domínio da frequência. Como os coeficientes variantes no tempo do modelo auto regressivo ($A(i, t)$) podem ser encontrados, a função de transferência $H(f, t)$ variante no

tempo, também pode ser obtida. Assim, o elemento H_{ij} nas equações (3.29) e (3.30) representa a conexão entre os elementos j e i do sistema para cada ponto no tempo t . Desta forma, podemos definir ADFT normalizada como [84]:

$$\gamma_{ij}^2(f, t) = \frac{|H_{ij}(f, t)|^2}{\sum_{m=1}^k |H_{im}(f, t)|^2} \quad (3.35)$$

Desta forma, para avaliar a informação total de um único nó, podemos definir a ADFT integrada (soma dos valores de ADFT nas bandas de frequência de interesse). O cálculo final pode ser normalizado (valores entre 0 e 1), resultando em:

$$\theta_{ij}^2(t) = \frac{\sum_{k=f_1}^{f_2} \gamma_{ij}^2(k, t)}{f_2 - f_1} \quad (3.36)$$

3.2.2.2 Função de Transferência Direcionada Direta Curta Duração (SdDFT)

A função de transferência direta direcionada de curta duração (SdDFT) é baseada no modelo auto regressivo, auto adaptativo, envolvendo a estimação adaptativa dos coeficientes do modelo auto regressivo com a utilização de uma janela móvel. É obtida a partir da combinação da função de transferência do sistema e da coerência parcial. [85]

A matriz de espectro de potência de um modelo auto regressivo pode ser definida como [82]:

$$S(f) = X(f).X(f)^* \quad (3.37)$$

em que, $X(f)$ é definido pela equação (3.28).

A partir dessa relação, é possível calcular a função de coerência parcial para os elementos i, j .

$$K_{ij}(f) = \frac{S_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f).S_{jj}(f)}} \quad (3.38)$$

A partir das equações (3.29), (3.37) e (3.38), podemos calcular SdDFT para os elementos i e j , num tempo t [82][85]:

$$\eta_{ij}(f, t) = \frac{|H_{ij}(f, t)|^2 |K_{ij}(f, t)|^2}{\sqrt{\sum_{kl} \sum_{ft} |H_{kl}(f, t)|^2 |K_{kl}(f, t)|^2}} \quad (3.39)$$

em que, \sum_{ft} representa a soma de todas as frequências analisadas e \sum_{kl} representa o somatório de todas as combinações de pares únicos de canais.

Assim, o valor de $\eta_{ij}(f, t)$ será diferente de zero somente se existir influência causal direta quando o elemento j se relacionar ao elemento i , no tempo t para a frequência f . Dessa forma, a técnica permite comparar amplitudes de medidas causais ao longo dos canais, para diferentes períodos de tempo e diferentes frequências[82][85].

3.3 Considerações Finais

Neste capítulo foram mostrados os principais tipos de estimadores de conectividade efetiva ou funcional. Os estimadores podem ser classificados em bivariados (análise de pares de canais) e multivariados (análise de múltiplos canais). Dentre os estimadores bivariados, há a classificação entre métodos lineares e não lineares e os estimadores multivariados podem ser variantes no tempo ou invariantes no tempo.

No próximo capítulo serão mostradas as ferramentas utilizadas para o desenvolvimento da ferramenta de avaliação da sincronização de fase e as interfaces da ferramenta.

Capítulo 4 - Desenvolvimento da Ferramenta para Avaliação de Sincronização de Fase

Como descrito anteriormente, estudos anteriores constataram o potencial das técnicas para análise de conectividade funcional, como a sincronização de fase, para avaliação de processos cerebrais. Tais técnicas podem, por exemplo, serem utilizadas para acompanhamento e avaliação de disfunções e patologias neurais, como AVE e epilepsia. A análise da conectividade permite conhecer padrões intrínsecos da atividade cortical e apoiarem na definição estratégias de treinamento visando, por exemplo, à reorganização cortical.

A sincronização de fase tem sido proposta como um mecanismo para estudo da integração dinâmica de redes neurais distribuídas no cérebro, sendo um método para determinar a conectividade funcional e assim, investigar a conectividade relacionada a memória, emoção, atividades motoras e percepção visual.

Nesse capítulo será descrita nossa proposta de uma ferramenta para avaliação da conectividade funcional, por meio do estimador de conectividade de sincronização de fase, para que possa ser utilizada em estudos futuros associados às questões apontadas anteriormente.

4.1 Ferramenta Proposta

A Figura 4.1 apresenta o diagrama global com as unidades principais da ferramenta aqui proposta. A arquitetura base foi definida de modo que a ferramenta seja capaz de realizar o processamento de sinais EEG captados de dispositivos multicanais (eliminação do ruído, definição das janelas de processamento, cálculo do índice de sincronização) e exibir os resultados (índice de sincronização de fase) conforme desejado pelo usuário (para pares de eletrodos específicos, entre todos os pares de eletrodos ou em relação a um eletrodo).

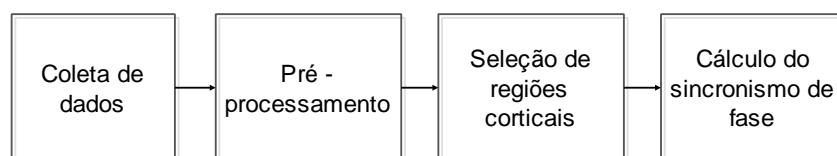


Figura 4.1. Diagrama de blocos das etapas realizadas pela ferramenta de avaliação da sincronização de fase.

4.1.1 Coleta de Dados

O aplicativo foi desenvolvido em ambiente MATLAB® e foi preparado para receber dados previamente coletados por equipamentos diversos. Entretanto, até o presente momento, as bibliotecas de leitura de dados são compatíveis com formatos *.PLG* e *.MAT*. O formato PLG corresponde ao formato padrão do hardware utilizado para coleta dos sinais BrainNet BNT-36®. A extensão *.PLG* gerada por esse equipamento tem um cabeçalho e um corpo, que contém todas as informações de configuração, além dos dados da coleta. No cabeçalho do arquivo, são extraídas as informações sobre a quantidade de canais, a taxa de amostragem, nome do voluntário e no corpo está a matriz de dados do exame com os valores, que são convertidos para a escala em microvolts. A extensão *.MAT* corresponde ao formato de armazenamento de variáveis do software MATLAB®, em forma binária e, para ser utilizada na ferramenta, deve conter somente a matriz referente aos dados da coleta com espaçamento entre os mesmos.

4.1.2 Pré-Processamento

Artefatos como movimento e presença de suor podem levar a alterações na impedância da interface eletrodo-pele e provocando alterações no sinal medido. Para minimizar tais efeitos utiliza-se um filtro passa-alta Butterworth sintonizado em 0.01Hz e para eliminação de ruídos eletromagnéticos deve-se utilizar um filtro notch 60Hz [86].

Para eliminação de harmônicas de 60Hz e outros sinais fora da região de interesse, a ferramenta permite a definição de filtros passa-faixa. Para os experimentos descritos neste trabalho, utilizou um filtro passa-faixa Butterworth de quarta ordem sintonizado para a faixa de 1Hz a 100Hz (eliminando-se assim, boa parte de artefatos devido à movimentos dos olhos, por exemplo).

Uma vez que os dados foram devidamente filtrados, o usuário pode definir a forma de processamento e visualização dos dados: avaliar todo o pacote de dados ou janelas específicas, que podem assumir qualquer tamanho e, dentro de uma janela, definir épocas específicas de processamento.

4.1.3 Seleção de Regiões Corticais

Visando melhorar o processamento, no caso de volumes de dados muito grandes, o usuário pode optar por realizar análises parciais dos dados. Ou seja, pode definir se deseja avaliar a sincronização entre todos os eletrodos ou apenas um conjunto específico de eletrodos, focando, por exemplo, em regiões corticais específicas.

4.1.4 Cálculo da Sincronização de Fase

Para o mapeamento da conectividade funcional dos sinais eletroencefalográficos, optou-se pela utilização da sincronização de fase, descrito no Capítulo 3.

A sincronização de fase de sistemas ou de processos é definida como as relações entre as fases de dois sinais, mesmo que as amplitudes não possuam correlação. Neste trabalho, o cálculo da sincronização de fase entre duas regiões corticais, foi realizado pela Transformada de Hilbert (TH). O índice de sincronização de fase (γ) para duas fases instantâneas (extraídas pela TH), θ_x e θ_y é definido como:

$$\gamma = |\langle e^{-i(n\theta_x - m\theta_y)} \rangle| \in [0,1] \quad (4.1)$$

em que, m e n são inteiros e geralmente $n=m=1$ e $\langle . \rangle$ refere-se a média no tempo.

A opção pela técnica se deu, principalmente, devido às características dos sinais EEG, que podem possuir interferências diversas, são fortemente não-estacionários, não-lineares e com descontinuidades temporais nas transições de estado. A Transformada de Hilbert é uma ferramenta utilizada para análise de sinais não estacionários, expressando a frequência como uma variação em fase, com alta resolução temporal para mudanças rápidas nos estados analíticos variáveis para frequência, fase e amplitude [87].

A Figura 4.2 mostra um sinal com diferença de fase constante (com sincronização de fase) e o outro com diferença de fase variando linearmente para um intervalo de tempo (sem sincronização de fase).

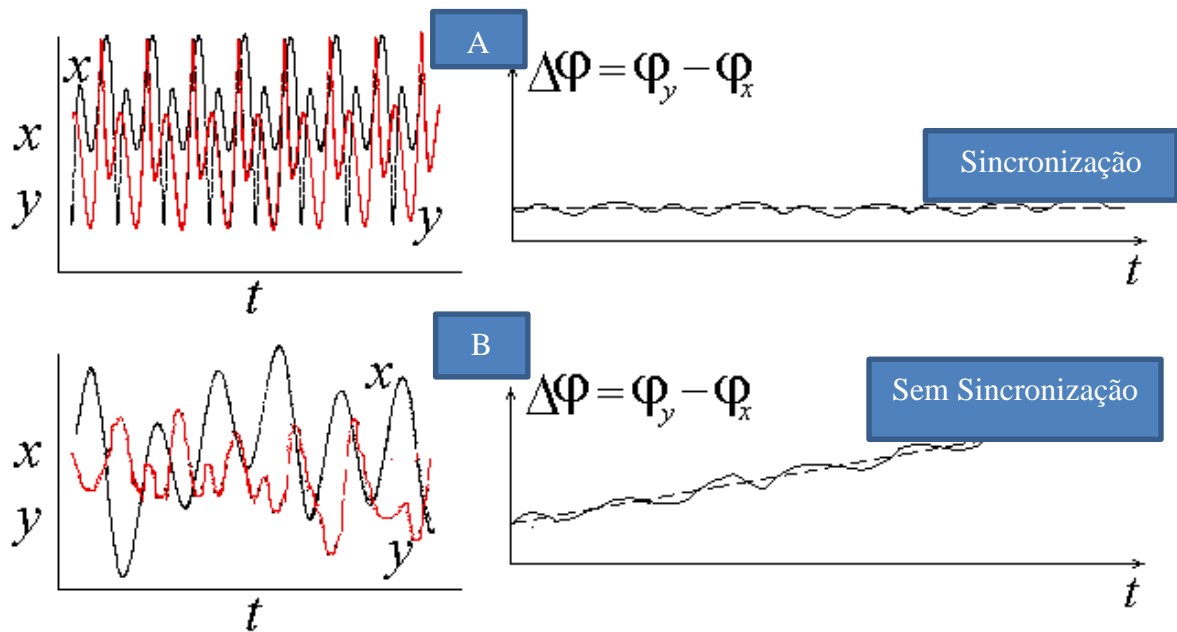


Figura 4.2. Diferença de fase entre dois sinais x e y : (A) A diferença de fase entre os dois sinais é constante ao longo do tempo, portanto, diz-se que estão em sincronização de fase; (B) A diferença de fase dos sinais varia linearmente, portanto, não estão em sincronização.

Fonte: [88].

O índice de sincronização de fase (γ) pode variar entre 0 e 1, em que 0 indica que dois sinais não apresentam nenhum grau de sincronização e 1 indica sincronização máxima.

4.1.5 Interface da Ferramenta de Avaliação da Sincronização de Fase

A interface principal da ferramenta desenvolvida pode ser visualizada na Figura 4.3.

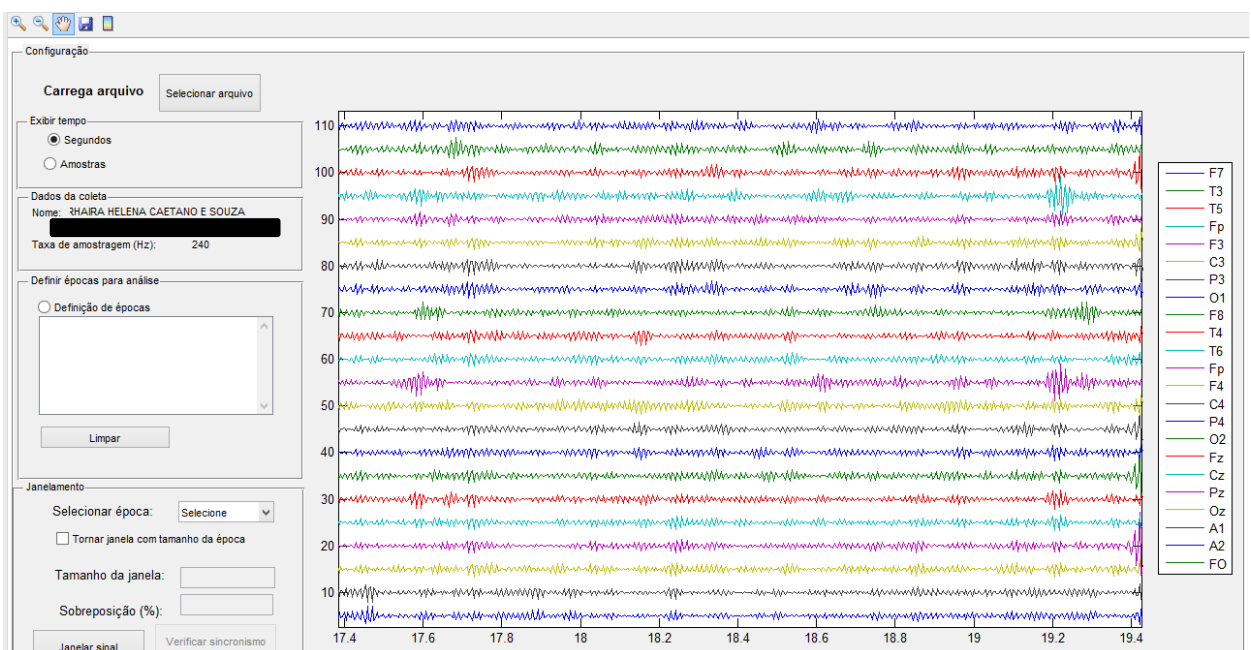


Figura 4.3. Interface principal da ferramenta desenvolvida.

De forma geral, o aplicativo possui as seguintes seções:

- (i) Localizar o arquivo com o pacote de dados (extensão *.PLG* e *.MAT*) – leitura dos pacotes de sinais EEG (componente I da Figura 4.4) ;

Figura 4.4. Componentes da interface principal da ferramenta desenvolvida. O componente I está relacionado ao carregamento de arquivos, o II, a forma de exibição no tempo, o III, aos dados da coleta, o IV, à definição de épocas e o V ao janelamento das épocas.

- (ii) Os dados da coleta, como nome do voluntário e taxa de amostragem são mostrados ao usuário (componente II da Figura 4.4);
- (iii) A exibição do sinal eletroencefalográfico pode ser na escala de tempo ou de número de amostras, o usuário pode alterar a visualização para facilitar a definição de épocas (componente III da Figura 4.4);

- (iv) O usuário pode definir o tamanho das épocas de interesse (componente IV da Figura 4.4). Ao clicar no botão “Definição das épocas”, o usuário poderá marcar o início e o final das épocas para processamento. Podem ser marcadas várias épocas para processamento. A sequência é apresentada na Figura 4.5 e na Figura 4.6.

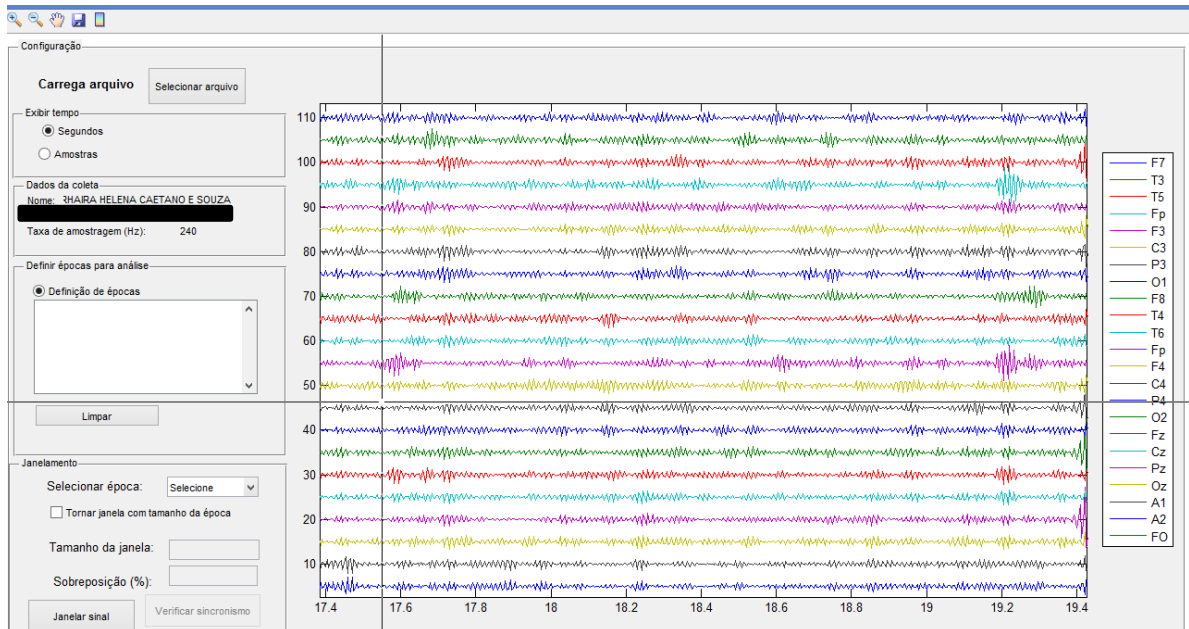


Figura 4.5. Interface apresentada ao usuário quando clica na opção de se definir épocas de processamento - o cursor do mouse se altera para a marcação do início e o final de cada época.

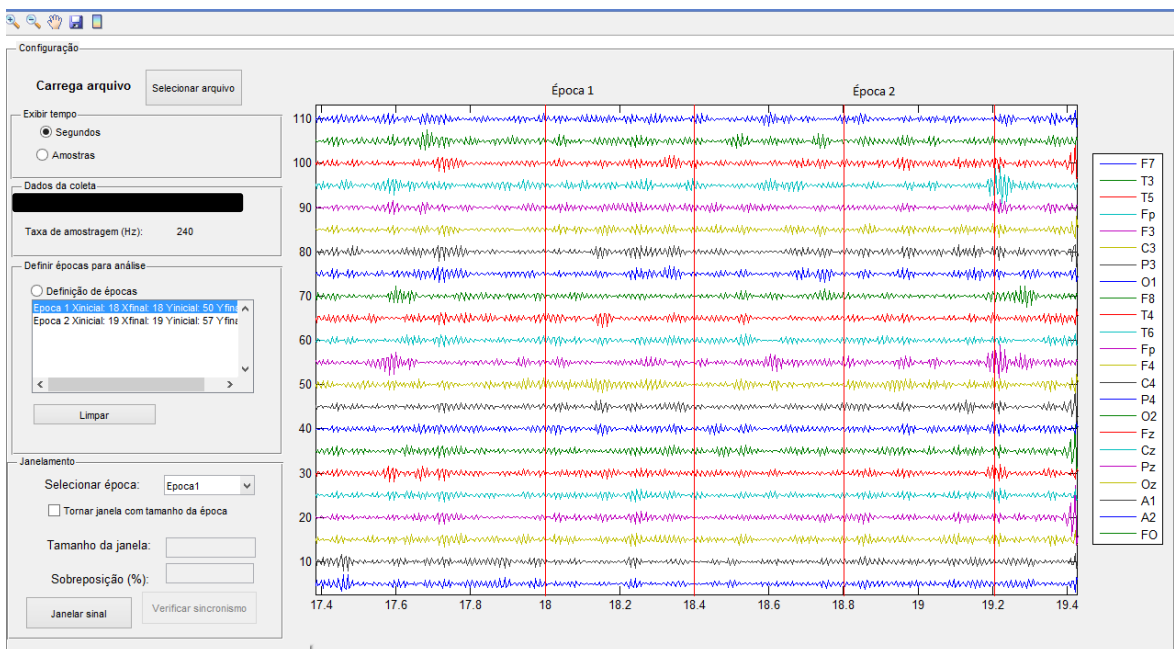


Figura 4.6. Interface apresentada ao usuário após a definição de épocas. Para selecionar uma nova época o usuário deve clicar na opção “Definição de épocas”. O usuário pode excluir as seleções já realizadas, clicando no botão “Limpar”, e iniciar uma nova seleção.

- (v) Após a definição das épocas, o usuário pode seleccionar as janelas de processamento para uma época, isto é, para uma única época pode-se ter uma ou mais sub-épocas (janelas) de processamento. Caso o usuário queira criar janelas dentro de uma mesma época, deve definir o tamanho da mesma e o percentual de sobreposição entre as janelas (componente V da Figura 4.4).
- (vi) Na barra de ferramentas superior, o usuário pode aumentar ou diminuir a amplitude de visualização dos sinais ou arrastar o sinal ao longo do tempo.

Após a definição das janelas para cada época, o usuário deve apertar o botão “Janelar Sinal” para completar a operação. Feito isso, o botão “Verificar Sincronização” será habilitado e o usuário poderá seleccionar os sinais/eletrodos que deseja processar (Figura 4.7).

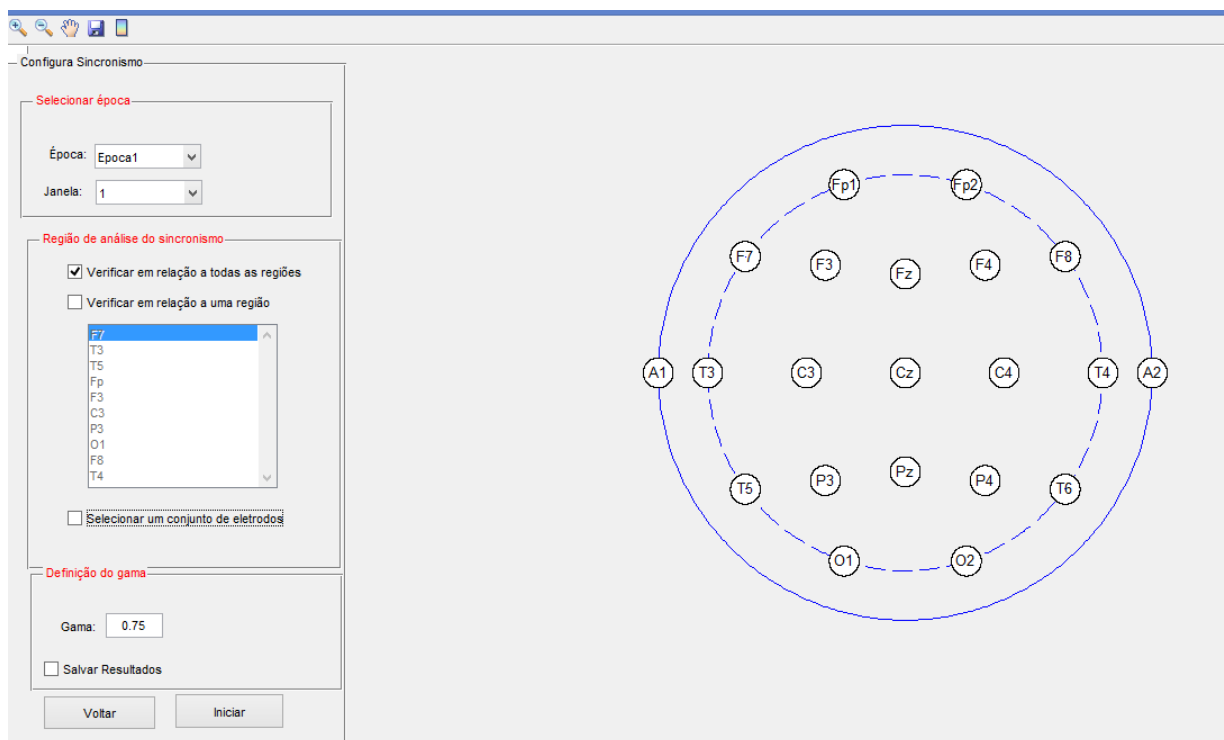


Figura 4.7. Interface de seleção das zonas de interesse e visualização dos índices de sincronização entre eletrodos, a partir de um limiar (gama).

O índice de sincronização (γ) entre eletrodos varia entre 0 e 1, e é mostrado como uma linha conectando os eletrodos (Figura 4.8). Como os cálculos sempre apresentarão algum valor de saída para todas as conexões em análise, e para simplificar a visualização, o usuário pode seleccionar um valor mínimo (limiar) de γ para que o mesmo seja apresentado na interface – índices menores serão omitidos da apresentação.

A cor da linha indica, o quanto a intensidade da sincronização está próxima do limiar imposto ou de 1 (espectro azul → vermelho: azul \approx limiar, vermelho \approx 1). A espessura da linha também é alterada com o mesmo princípio, para facilitar a identificação de diferentes conexões. O software também permite o armazenamento em arquivo dos dados processados e da matriz com o índice de sincronização obtido para cada um dos canais em relação a todos os demais.

A Figura 4.8 apresenta um exemplo em que o usuário seleciona a janela 1 para processamento da sincronização entre todos os eletrodos, com um limiar para visualização de γ maior que 0.9.

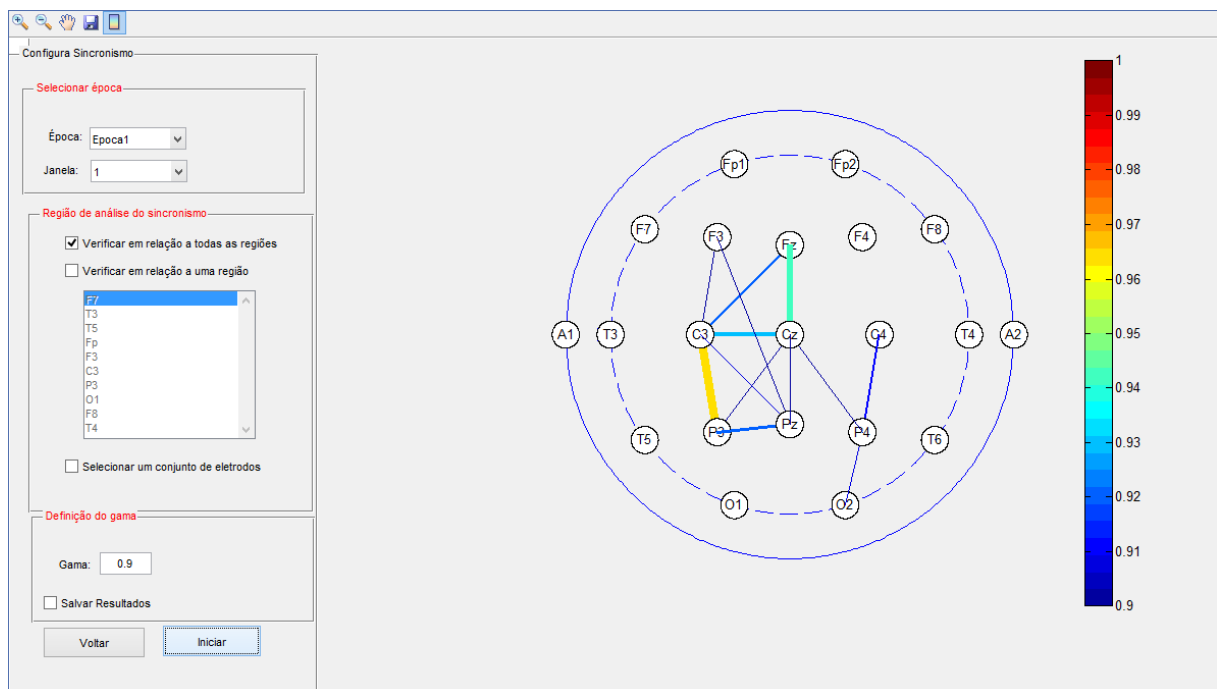


Figura 4.8. Resultado do cálculo da sincronização para todas as regiões - sendo apresentados somente aqueles com índice de sincronização maior que 0.9. As conexões com linha de cor azul estão mais próximas do limiar estabelecido e aquelas em tom vermelho mais escuro, estão mais próximas de 1.

A Figura 4.9 apresenta um exemplo em que o usuário seleciona a janela 1 para processamento da sincronização somente para o eletrodo O1, com limiar de visualização de γ maior que 0.9. Pode-se observar nesse exemplo que a conexão entre o eletrodo O1 e P3 está mais próxima de 1 do que a conexão T5 e O1.

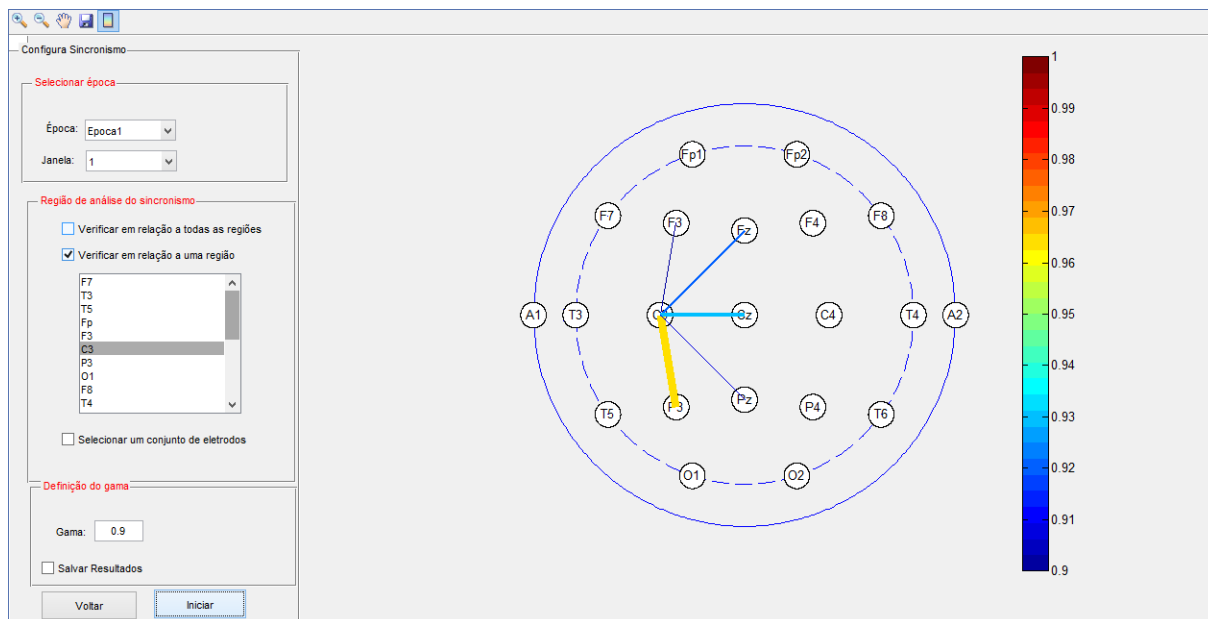


Figura 4.9. Resultado da sincronização para o eletrodo O1, sendo apresentadas somente as conexões com índice de sincronização maior que 0.9.

O usuário pode escolher algumas regiões para processamento, por meio da opção “Selecionar um conjunto de eletrodos”. O cursor do mouse será alterado e o usuário deve clicar sobre cada eletrodo de interesse (Figura 4.10).

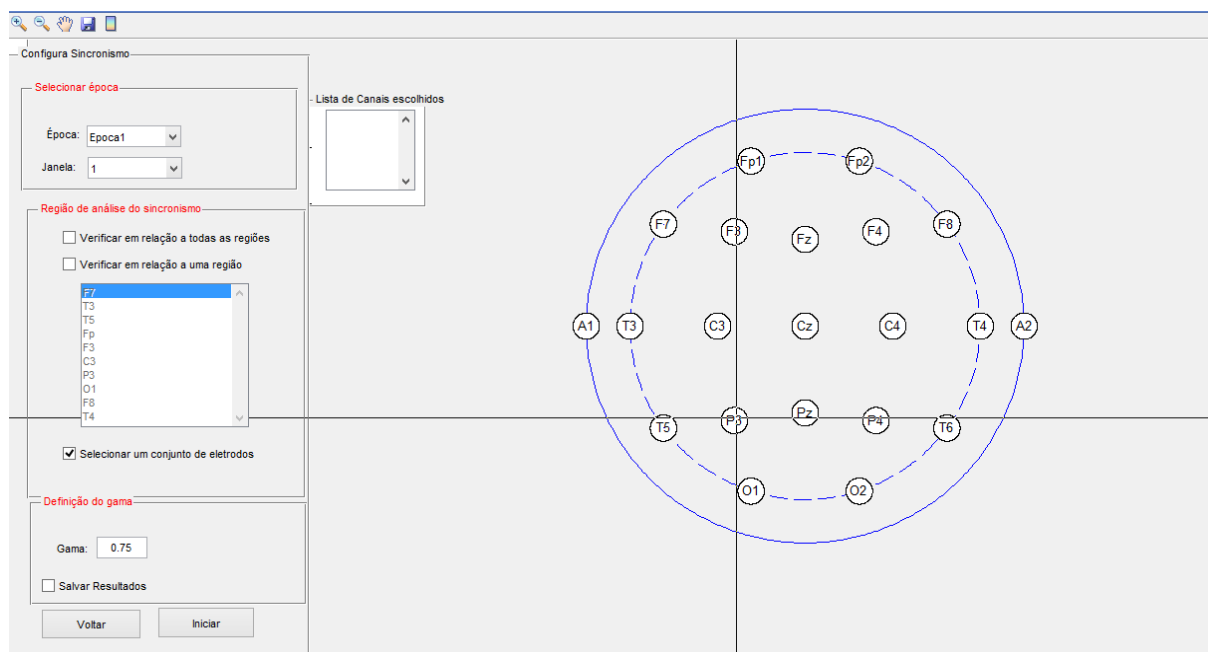


Figura 4.10. Interface apresentada ao usuário ao escolher a opção de processamento para um conjunto de eletrodos.

A Figura 4.11 apresenta um exemplo de visualização das conexões resultantes para as regiões selecionadas (os eletrodos T3, P3, O1 e Pz) com limiar maior que 0.9.

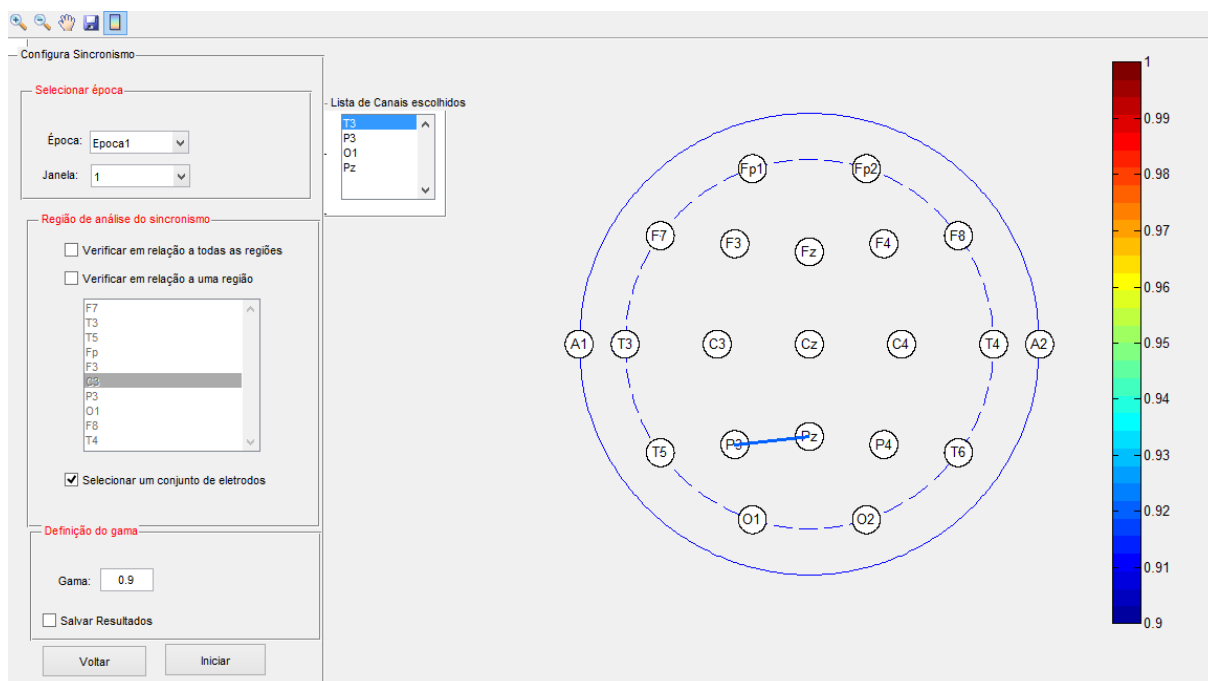


Figura 4.11. Conexões existentes entre o conjunto de eletrodos selecionados (“Lista de Canais Selecionados”) com limiar de visualização maior que 0.9.

4.2 Considerações Finais

Nesse capítulo foram apresentadas as técnicas utilizadas para construção da ferramenta de avaliação da sincronização, como o tipo de dados utilizados, pré-processamento, definição de épocas de processamento e os tipos de visualização dos resultados do índice de sincronização de fase. O usuário pode estabelecer um limiar para visualizar os resultados a partir deste. Foram mostradas algumas interfaces exemplificando a funcionalidade da ferramenta.

No próximo capítulo, serão apresentados os resultados obtidos para a validação da ferramenta desenvolvida com sinais artificiais, com diferença de fase conhecida e o protocolo experimental para sinais reais de eletroencefalografia com um voluntário saudável.

Capítulo 5 – Experimentos de Validação e Resultados

Este capítulo apresenta a metodologia e os resultados dos experimentos para validação da ferramenta desenvolvida. O protocolo de validação envolveu testes com sinais sintéticos e sinais reais, obtidos de voluntário saudável.

5.1 Metodologia

5.1.1 Sinais Sintéticos

Para avaliar a exatidão das respostas do algoritmo de cálculo da sincronização de fase, foram utilizados dois sinais sintéticos senoidais de mesma frequência (0.1Hz) com diferença de fase conhecida, compostos de 1001 amostras. Foram utilizadas diferenças de fase constantes entre os dois sinais em valores iguais a 0, π e $-\pi$. Neste caso, e como utilizamos sinais sintéticos com diferenças de fase constantes, espera-se sincronização máxima entre os mesmos. Para avaliar os resultados no extremo oposto, foram sintetizados sinais cujas diferenças de fase variam linearmente (múltiplos de π) e aleatoriamente – neste caso espera-se índices de sincronização próximos de zero.

5.1.2 Sinais Reais

5.1.2.1 Primeiro Experimento

O primeiro experimento de validação consistiu na comparação dos resultados obtidos do algoritmo implementado para quantificação da sincronização de fase nesse trabalho, e por um estudo realizado por Quiroga *et al* (2002), que também realizou a quantificação de sincronização de fase por meio da Transformada de Hilbert, com sinais eletroencefalográficos de três ratos machos coletados por 5 segundos, de dois eletrodos intracranianos corticais direito e esquerdo [50]. Os sinais foram filtrados entre 1-100Hz e amostrados com uma taxa de 200Hz. Nesse estudo foram utilizadas diferentes medidas de sincronização lineares e não lineares para análise do desempenho das mesmas.

5.1.2.2 Segundo Experimento

O segundo experimento de validação com sinais reais foi realizado para avaliar as funcionalidades e o desempenho da ferramenta para sinais reais, foi planejado um protocolo envolvendo análises de dados EEG coletados durante tarefas de leitura passiva de palavras apresentadas na tela de um computador.

A. Sujeitos

Este estudo de caso foi realizado com um voluntário saudável, de 23 anos de idade e sem histórico de doenças neurológicas ou dificuldades cognitivas ou de visão. O participante foi informado sobre o procedimento do estudo e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia com o protocolo de registro 314/11.

B. Equipamento

Para coleta dos sinais EEG foi utilizado o equipamento BrainNet BNT-36® (Figura 5.1), da empresa EMSA Equipamentos Médicos. O equipamento permite a coleta no padrão internacional 10/20 de até 21 eletrodos. O hardware do EEG possui os filtros passa-altas de 1ª Ordem ajustados em 0,1Hz e os filtros passa-baixas de 2ª Ordem ajustados em 1000 Hz e possui conversor A/D de resolução de 16 bits [89].

O sinal é amostrado à uma taxa de 2400 Hz e então cada canal pode ser submetido à filtragem digital por um processador digital de sinal. O filtro passa-alta digital possui as seguintes frequências de corte: 0,1; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20; 50 Hz e há um passa-baixa digital com as frequências de corte: 20; 35; 70; 100 Hz. Além disto, o equipamento possui um filtro “notch” digital ajustado à frequência de 60Hz com atenuação de 40 dB. O sinal amostrado é então decimado e enviado à porta de rede, à uma taxa opcional, dentre os seguintes valores: 600; 400; 300; 240; 200; 150 ou 100 Hz [89].



Figura 5.1. Equipamento de eletroencefalografia BrainNet BNT-36®.

Fonte: [90].

Uma touca com eletrodos, marca MedCap, com 20 eletrodos Ag/AgCl foi utilizada para captação dos sinais (Figura 5.2).



Figura 5.2. Touca utilizada para aquisição do EEG, conforme padrão internacional 10/20.

Fonte:[91].

Após o posicionamento da touca, uma seringa foi utilizada para injeção de gel condutor entre os eletrodos e a pele. Os sinais EEG foram amostrados a 240Hz e coletados de todos os eletrodos.

C. Software de Exibição de Palavras

Para avaliação da ferramenta de análise de sincronização de fase, foi definido um protocolo experimental em que palavras simples, em português, são apresentadas

aleatoriamente em um monitor. O aplicativo para controle deste processo foi desenvolvido na linguagem C# utilizando a plataforma VisualStudio 2010 (Figura 5.3).

Cada tarefa teve duração de cinco minutos e a cada três segundos (repetições) o voluntário deveria ler (em voz alta) a palavra exibida no monitor. Dez palavras foram apresentadas aleatoriamente. Contudo, cada palavra foi apresentada dez vezes, totalizando 100 apresentações.

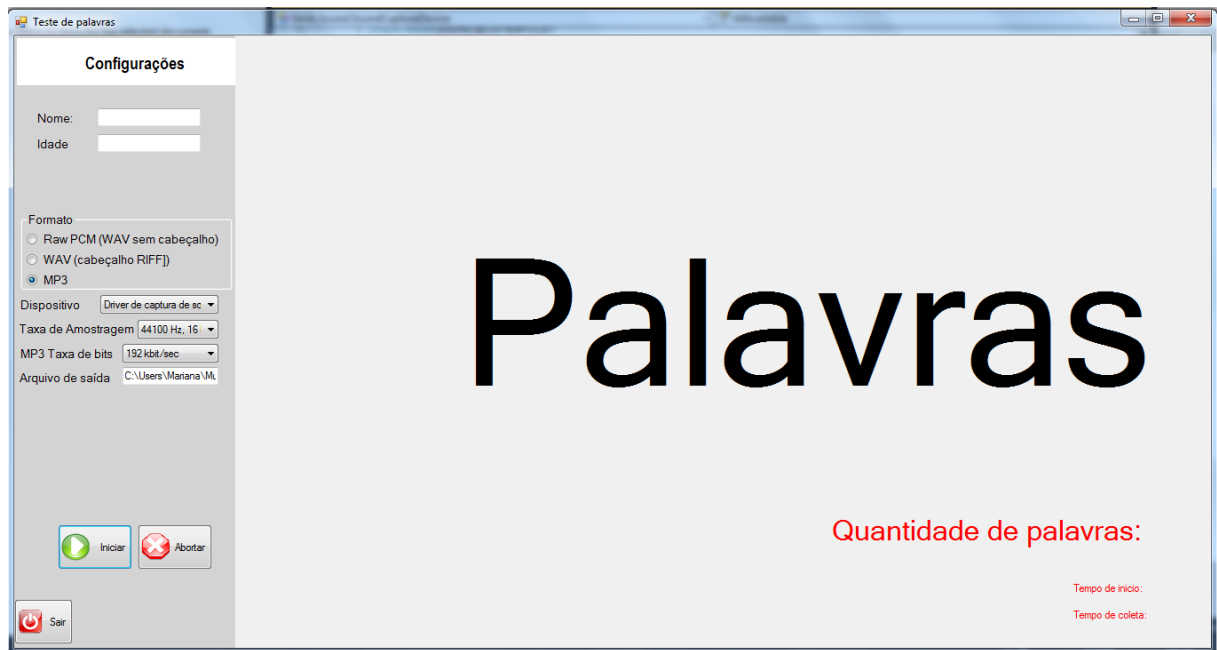


Figura 5.3. Interface do software de exibição de palavras.

O áudio, coletado por meio de um microfone, é sincronizado à coleta dos sinais EEG e gravado em arquivo. Para a captura do áudio do microfone é utilizado o DirectSound, um componente da biblioteca gráfica Managed DirectX 1.1, composto por um conjunto de APIs (Application Programming Interface). O áudio foi gravado no formato MP3, a uma taxa de amostragem de 44100Hz e *bitrate* de 192kbts/sec.

O instante de tempo e a palavra mostrada para o usuário a cada três segundos foi armazenado em um arquivo texto – esta informação será utilizada como elemento para sincronização entre a visualização da palavra, os sinais EEG e o áudio.

D. Coleta e Processamento de Sinais

I. Coleta do sinal EEG

Para o registro do sinal EEG foi utilizado o seguinte protocolo:

- i. Posicionamento do voluntário em frente a um monitor, onde foram exibidas as palavras.
- ii. Preparação da pele (região da testa e lóbulos auriculares) para fixação dos eletrodos frontais e de referência.
- iii. Colocação da touca e injeção de gel entre os eletrodos e a pele.
- iv. Configuração do equipamento para taxa de amostragem de 240Hz e referência pelos eletrodos biauriculares.
- v. A coleta de eletroencefalografia foi sincronizada com a leitura de palavras por meio de um botão, que ao ser apertado no mesmo instante em do botão iniciar do programa de exibição de palavras, envia um nível lógico alto ao *trigger in* do EEG.
- vi. Apresentação e leitura, pelo voluntário, das 100 palavras (alternadas a cada 3 segundos) em voz alta por um período de 5 minutos, sem interrupção (Figura 5.4).



Figura 5.4. Registro do sinal EEG durante a leitura de palavras por um voluntário.

II. Pré-processamento e detecção do início da fala

Os instantes em que as palavras eram apresentadas e os *OnSets* dos sinais de voz foram utilizados para sincronização e definição correta, nos sinais EEG, dos instantes em que os voluntários visualizam uma nova palavra e a pronunciavam.

Os *OnSets* dos sinais de áudio foram detectados por meio da técnica descrita em Andrade et. al (2007), que se baseia no uso da Transformada de Hilbert (TH) para cálculo da envoltória associado a um limiar para detecção das zonas de atividade [92]. A função, desenvolvida em MATLAB®, incorpora a TH para obtenção da envoltória do sinal de voz, unidades de filtragem EMD (*Empirical Mode Decomposition*) e detecção dos *OnSets* baseados em um limiar pré-estabelecido pelo usuário.

III. Alinhamento do sinal EEG

Após a detecção dos instantes de início e fim da leitura de cada palavra, e sabendo-se o instante em que cada palavra foi apresentada, pode-se definir nos sinais EEG exatamente os instantes em que a palavra é apresentada (estímulo) e lida (resposta ao estímulo). Assim, pode-se definir janelas de processamento alinhadas ao estímulo ou à resposta motora (fala).

Neste estudo de caso, optou-se por utilizar quatro janelas de processamento para avaliação das mudanças de sincronização entre regiões cortical com a evolução de cada teste (apresentação e leitura de palavra): duas janelas dividindo o intervalo entre a apresentação do estímulo e o início da fala e; duas janelas dividindo o intervalo entre o início e o fim da fala.

Contudo, como tais intervalos (tempos entre estímulos e ação e tempo de pronúncia de uma mesma palavra) podem ser diferentes, optou-se por alinhamento de todos dados em relação ao início de fala. A Figura 5.5 ilustra o processo de alinhamento dos sinais EEG para três palavras. O alinhamento se baseou na seleção da época de maior tamanho, alinhando-se o início de todas as falas ao início da fala da maior época. Após o alinhamento, cada época foi completada com zero, para que seu tamanho se ajuste ao da maior.

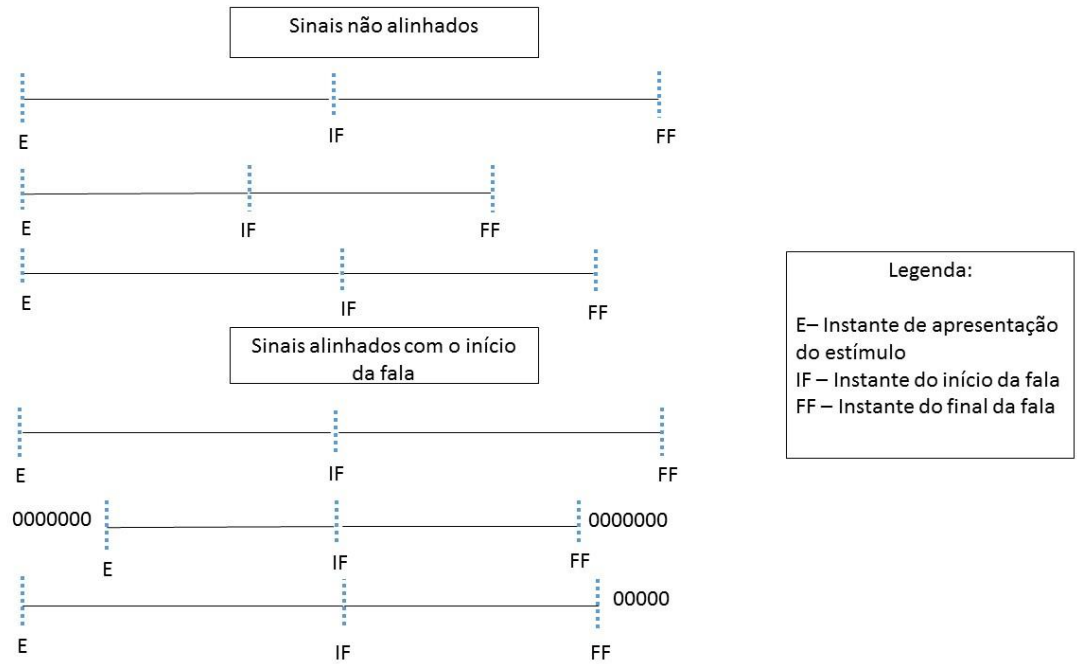


Figura 5.5. Alinhamento dos dados experimentais.

Com os dados alinhados, uma época média, referente à todos os estímulos, pode agora ser calculada. Esta época pró-mediada, para cada um dos canais, em que atividade de *background* é minimizada, foi utilizada neste estudo de caso para avaliação do nível de sincronização entre os sinais coletados por cada eletrodo.

IV. Cálculo da sincronização de fase

O cálculo da sincronização de fase foi realizado calculado para as quatro janelas (d) para a época média obtida na etapa anterior, dividida em quatro janelas, definida pela relação abaixo:

$$d = \frac{|IF-E|}{2} \quad (5.1)$$

em que, d representa o tamanho da janela, calculado como a metade do menor intervalo entre apresentação do estímulo (E) e início da fala (IF) para todas a repetições. A. Figura 5.6 ilustra a definição das janelas de processamento.

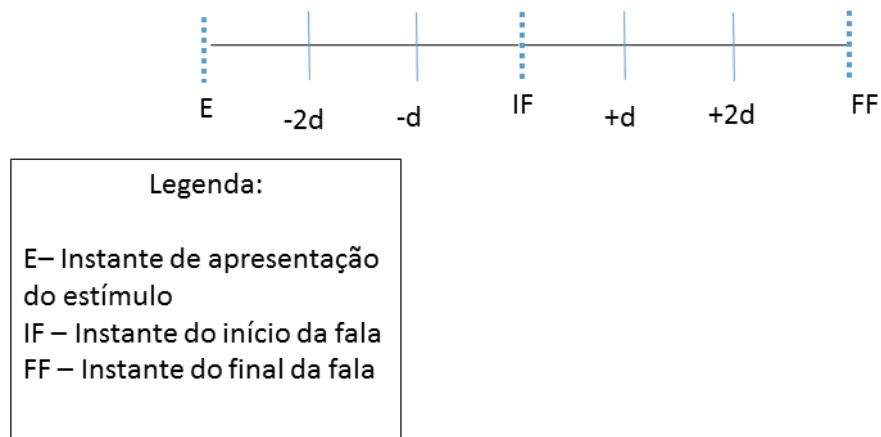


Figura 5.6. Definição das janelas de processamento antes do início da fala e após o início da fala da época média. De 0 a $-d$ e $-d$ a $-2d$ são as duas primeiras janelas antes do início e de 0 a d e de d a $2d$, tem-se as duas janelas após o início da fala.

Finalizado o cálculo da sincronização de fase para as quatro janelas, os eletrodos e o limiar mínimo, para os quais se deseja observar as relações de sincronização, são selecionados.

5.2 Resultados

5.2.1 Sinais Sintéticos

Sinais com diferenças de fase constante

A Tabela 5.1 mostra os resultados do cálculo dos níveis de sincronização entre dois sinais senoidais de mesma frequência, mas diferença da fase constante. Conforme se observa, o índice de sincronização calculado pelo método, para as diferentes fases, é, como esperado, máximo.

Tabela 5.1 – Índice de sincronização de fase entre dois sinais sintéticos de mesma frequência e diferenças de fase constante.

Diferença de fase entre dois sinais	Índice de sincronização
π	1
$-\pi$	1
0	1

Fonte: Dados do próprio autor.

Sinais com diferenças de fase variável

A Tabela 5.2 mostra os resultados do cálculo dos níveis de sincronização entre dois sinais senoidais de mesma frequência e diferenças da fase variáveis. Conforme se observa, como os sinais são gerados com fases variáveis durante o intervalo de cálculo, o índice de sincronização obtido pelo método é, como esperado, mínimo.

Tabela 5.2 - Índice de sincronização de fase entre dois sinais sintéticos gerados com diferenças de fase variáveis. x indica um vetor com valores entre 1 a 1001 e foi utilizado para gerar as diferenças de fase que variam linearmente de forma crescente ou decrescente.

Diferença de fase entre dois sinais	Índice de sincronização
$x * \pi$	0.01
$x * \frac{\pi}{500} - \pi$	0.01
$-x * \frac{\pi}{500} + \pi$	0.01
$rand(1,1001) * 100$	0.04

Fonte: Dados do próprio autor.

5.2.2 Sinais de Eletroencefalografia

5.2.2.1 Primeiro Experimento

A Tabela 5.3 mostra os resultados do cálculo dos níveis de sincronização de fase do estudo realizado com sinais eletroencefalográficos de ratos e os obtidos com a ferramenta proposto.

Tabela 5.3 – Comparativo entre o Índice de sincronização de fase obtidos pelo estudo de Quiroga et al (2002) e da ferramenta proposta.

Sinais EEG	Índice de sincronização de fase obtidos por Quiroga et al.	Índice de sincronização obtidos pelo sistema proposto
Rato A	0.59	0.5986
Rato B	0.71	0.7152
Rato C	0.48	0.5012

Fonte: Dados do próprio autor.

5.2.2.2 Segundo Experimento

A Figura 5.7 apresenta o trecho de um sinal de voz coletado do voluntário (primeiros 51,5 segundos) durante a leitura de 16 palavras, com a envoltória calculada pelo algoritmo desenvolvido e os pontos que indicam o início e o final da fala

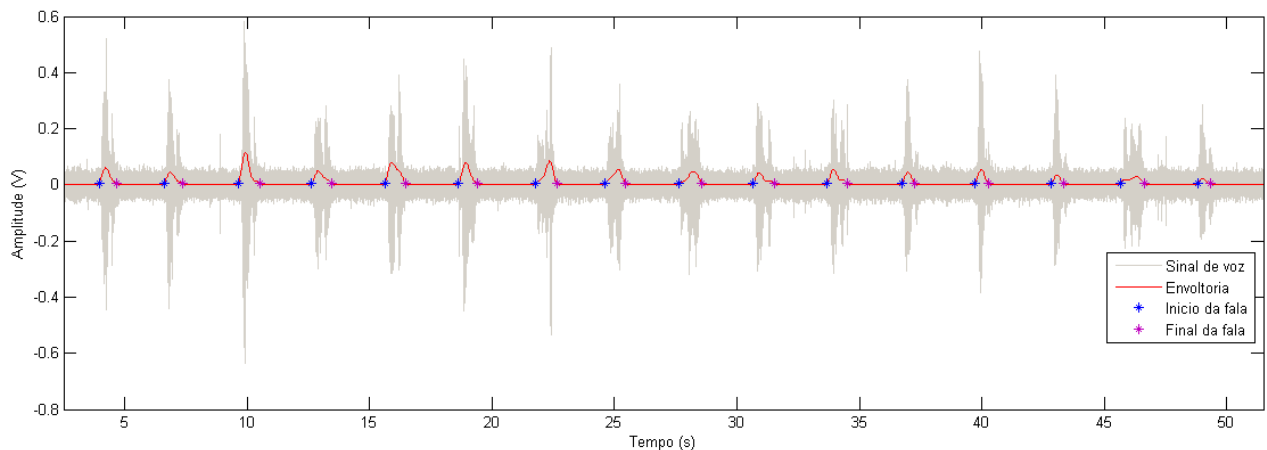


Figura 5.7. Envoltória do sinal de voz (em vermelho) coletado durante a leitura de palavras e indicação dos pontos de início e final da fala.

Conforme descrito anteriormente, esses instantes de tempo de início e fim da fala, juntamente com o instante em que o estímulo (palavra) é apresentado, foram utilizados para alinhar cada uma das repetições e obter as quatro janelas de processamento da época média.

A janela (d) obtida para o cálculo da sincronização de fase foi de 316ms. O resultado dos níveis de sincronização, utilizando limiar de visualização γ igual a 0,9, para cada janela são mostradas na Figura 5.8 (antes do início da fala) e Figura 5.9 (depois do início da fala).

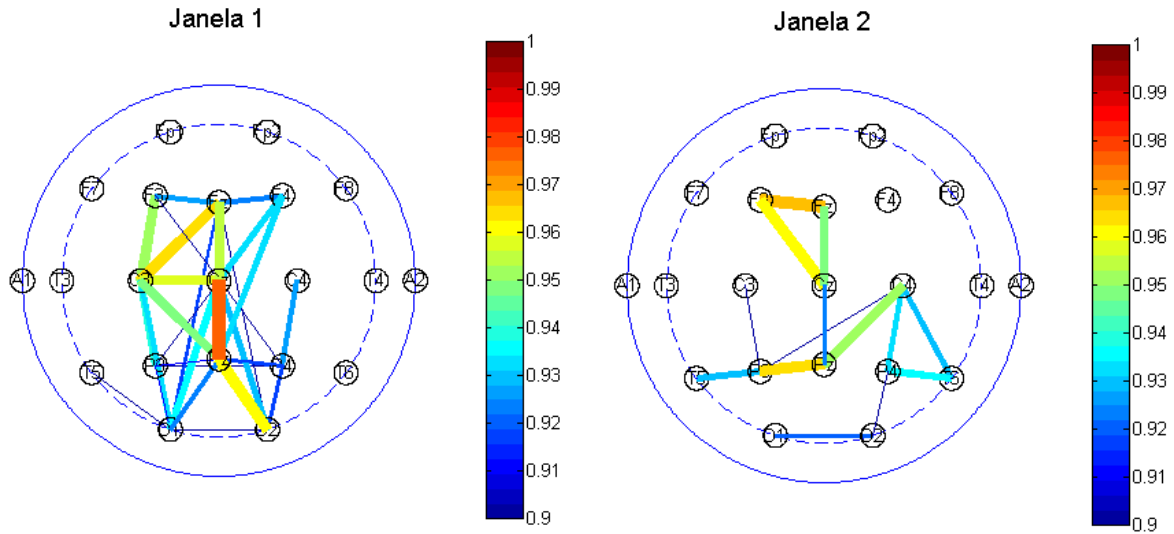


Figura 5.8. Resultados do cálculo da sincronização de fase para as duas primeiras janelas após do início da fala. A Janela 3 refere-se ao período de 0ms a +316ms (em relação ao início da fala) e a Janela 4 ao período de +316ms a +632 ms (em relação ao início da fala).

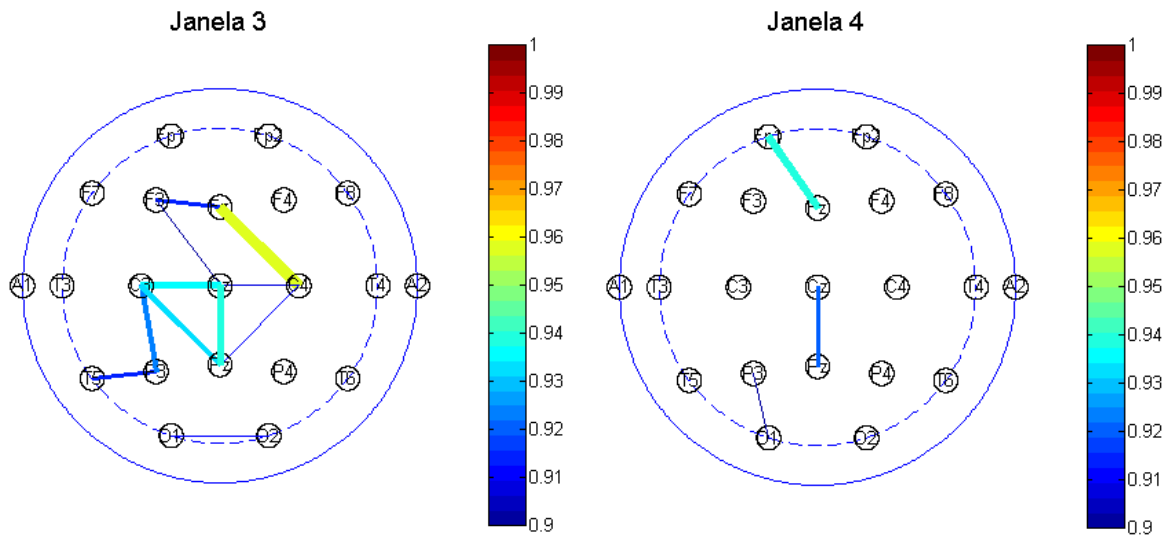


Figura 5.9. Resultados do cálculo da sincronização de fase para as duas primeiras janelas antes do início da fala. A Janela 1 refere-se ao período de 316ms a 632ms e a Janela 2 ao período de 632ms a 948ms.

Evolução do padrão de sincronização entre regiões corticais

Como o experimento envolveu o uso de estímulos visuais, que exigiria processamento das informações visuais, seguido de ações cognitivas (leitura, interpretação, planejamento) e motoras (fala), buscamos avaliar também a evolução do padrão de sincronização entre eletrodos durante o experimento. Entretanto, para minimizar a quantidade de dados e focar na atividade

dos eletrodos que mais apresentariam potencial para descrever a evolução dos processos corticais durante o experimento, optou-se por selecionar apenas os pares de eletrodos cujos índices de sincronização, obtidos na etapa anterior, sejam mais significativos (maior que 0.95). Tais pares e os índices de sincronização obtidos na etapa anterior são apresentados na Tabela 5.4.

Tabela 5.4 – Pares de eletrodos que apresentaram índices de sincronização maior que 0.95 em alguma das janelas (em vermelho).

Pares de eletrodos	Janela 1 (γ)	Janela 2 (γ)	Janela 3 (γ)	Janela 4 (γ)
F3-C3	0,953925	0,816235	0,887709	0,899264
F3-Fz	0,929067	0,970228	0,91743	0,831833
F3-Cz	0,904293	0,964028	0,901731	0,850654
C3-Fz	0,967333	0,814458	0,854132	0,722778
C3-Cz	0,959846	0,797609	0,939582	0,887282
C3-Pz	0,950354	0,882341	0,935792	0,82314
P3-Pz	0,913877	0,967433	0,898146	0,87093
C4-Fz	0,833444	0,849268	0,96129	0,771392
C4-Pz	0,877622	0,954083	0,912562	0,818066
O2-Pz	0,964105	0,861081	0,836117	0,857373
Fz-Cz	0,952964	0,951548	0,882777	0,776142
Fz-Pz	0,958593	0,891051	0,863259	0,729328
Cz-Pz	0,979343	0,926772	0,940969	0,923338

Fonte: Dados da própria autora.

Assim, calcularam-se novamente os índices de sincronização durante a época média dos sinais EEG. Contudo, desta feita, o cálculo foi realizado para toda extensão do sinal em janelas de 200ms. O resultado deste processamento é apresentado na Figura 5.10, em que a cor de cada quadro representa a intensidade do índice de sincronização em um período de 200ms. O eixo Y representa os pares de eletrodos e o eixo x o tempo.

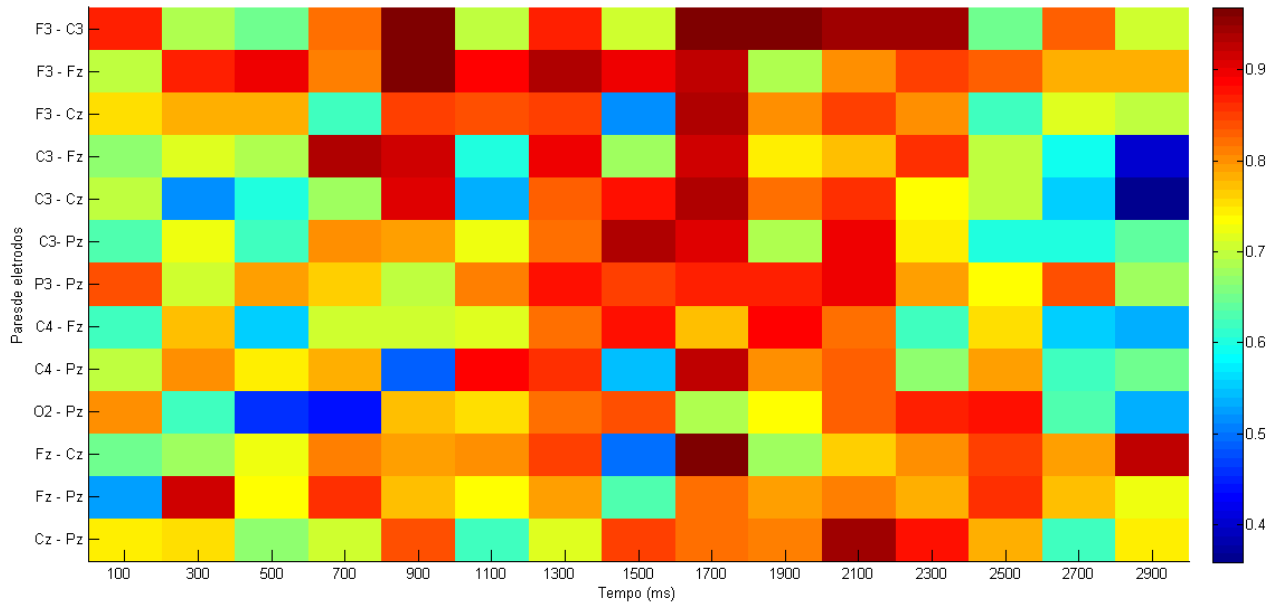


Figura 5.10. Resultados da análise da sincronização para os pares de eletrodos mais significativos a cada 200ms

Os pares de eletrodos que envolvem conexões entre as áreas motoras (lobo frontal) apresentaram alto índice de sincronização em torno de 1500ms (tom mais avermelhado), que se caracteriza pelo o período médio em que o indivíduo está falando as palavras.

5.3 Considerações Finais

Nesse capítulo foram descritos os experimentos de validação realizados para a ferramenta de avaliação da conectividade funcional baseado em sincronização de fase. Pode-se observar que para sinais sintéticos, com variação de fase linear ou aleatória, obtiveram-se baixos índices de sincronização e nos casos de diferenças de fase constantes ou nulas, ocorre o contrário.

A ferramenta também foi avaliada em sinais reais, durante uma atividade em que o indivíduo saudável deveria ler palavras em voz alta palavras. O início e o final da fala de cada palavra foram identificados por meio de um algoritmo desenvolvido que calcula a envoltória do sinal por TH e os *onsets* a partir de um limiar pré-estabelecido. Foi realizado um alinhamento dos instantes em que o voluntário vê o estímulo (palavra) e termina de falar a palavra, que se baseou na seleção da época de maior tamanho, alinhando-se o início de todas as falas ao início

da fala da maior época. E partir disso, obteve-se quatro janelas de processamento, sendo duas antes do início da fala e duas após o início da fala, com tamanho de 316ms cada janela.

E para análise da evolução do padrão de sincronização, optou-se por selecionar apenas os pares de eletrodos cujos índices de sincronização, obtidos na etapa anterior, sejam mais significativos (maior que 0.95). No período médio da fala, pode-se observar que houve alto índice de sincronização entre as regiões que envolvem a região frontal, como F3-Fz, F3-C3 e Fz-Cz, e para todos os pares, o índice em torno de 1500ms é bem próximo de um.

No próximo capítulo, será realizada uma discussão sobre os resultados obtidos com sinais sintéticos e reais, verificando a eficiência da técnica implementada e se o estudo de caso realizado foi coerente com resultados obtidos em estudos similares.

Capítulo 6 - Discussões

A conectividade cortical funcional reflete correlações temporais entre as áreas conforme sua função no processo cortical. A sincronização de fase é uma das técnicas base para estimar a conectividade funcional, baseando-se na premissa que a sincronização entre as fases das oscilações de duas regiões corticais ocorre quando as atividades de ambas estão correlacionadas. Como abordado anteriormente, essa sincronização entre as fases de ativação de conjuntos de neurônios viabiliza processos de comunicação variados e potencializa a plasticidade neural. Por outro lado, a compreensão dos padrões de conectividade cortical pode nos auxiliar no entendimento de processos associados à memória, cognição, tarefas motoras e até mesmo dos efeitos de patologias neurais como Alzheimer, Esquizofrenia e AVE que, como se sabe, interferem no mecanismo de sincronização entre as regiões corticais, levando ao declínio cognitivo e dificuldades para execução de atividades cotidianas [1][93].

No cenário nacional, os trabalhos encontrados para análise da conectividade funcional são, em sua imensa maioria, realizados por meio do uso da ressonância magnética [93][94]. Desse modo, verifica-se a importância do desenvolvimento de uma ferramenta que possibilite o estudo da conectividade cortical funcional baseado em sinais EEG - um método não invasivo e muito mais acessível atualmente que a ressonância magnética.

A ferramenta desenvolvida possibilita o janelamento do sinal conforme interesse do usuário para o processamento e permite o usuário a visualização das conexões entre todos os eletrodos, somente para um eletrodo ou para um conjunto de eletrodos.

A quantificação do índice de sincronização de fase entre sinais EEG, foi realizada por meio da Transformada de Hilbert para a extração de fases instantâneas. A técnica foi escolhida por apresentar boa resolução temporal e no domínio da frequência para sinais não estacionários e não lineares, como é o caso do sinal eletroencefalográfico [95]. Após a extração das fases instantâneas de cada sinal, o índice de sincronização de fase é calculado a média das diferenças, em módulo, das fases instantâneas entre os dois sinais EEG [96]. Esse índice varia entre 0 e 1 e quanto mais próximo de 0, menor a sincronização entre duas regiões corticais e quanto mais próximo de 1, maior a sincronização entre duas regiões corticais. A sincronização indica a correlação temporal entre processos neurofisiológicos espacialmente remotos e são ditos como síncronos se seus ritmos coincidirem [7] e a diminuição da sincronia, por outro lado, está

associada com desligamento ativo dos conjuntos neurais e preparação do cérebro para o próximo estado mental [1].

6.1 Validação da Ferramenta Desenvolvida

A validação da ferramenta foi dividida em duas partes, sendo uma parte com sinais sintéticos e outra parte com sinais eletroencefalográficos.

6.1.1 Sinais Sintéticos

O uso de sinais sintéticos é uma forma segura de se avaliar a corretude de processos matemáticos, uma vez que se pode controlar as variáveis de entrada e conhecer a resposta esperado do sistema. Neste projeto, foram utilizados sinais senoidais com frequências idênticas, mas diferentes fases, também conhecidas. Pode-se observar que, quando os sinais aplicados possuíam diferença de fase constante, o índice de sincronização obtido foi exatamente igual a 1. Para as situações em que foram aplicados sinais com diferença de fase que variavam linearmente, ou aleatoriamente com escala de variação alta, os índices de sincronização foram mais baixos, próximos de zero, conforme esperado. Assim, tais resultados apontam para a corretude da implementação do método, em consonância com o encontrado na literatura [13].

6.2.2 Sinais Reais - EEG

6.2.2.1 Primeiro Experimento

Com o primeiro experimento foi possível observar que os resultados obtidos foram similares aos resultados obtidos por outro estudo, que utilizou sinais EEG de ratos, mostrando que a técnica foi implementada de forma correta e realmente quantificou a sincronização de fase dos sinais EEG.

6.2.2.2 Segundo Experimento

Apesar de não ser possível aferir a exatidão das respostas apenas pelo uso de sinais EEG, uma vez que não existe padrão ouro para tal, optou-se por testar o sistema em um processo completo visando avaliar o padrão de conectividade neural durante a execução de um

experimento envolvendo estímulos visuais, leitura, interpretação, planejamento e execução de fala. Assim, o sujeito deveria ler, em voz alta, palavras exibidas aleatoriamente em um monitor, enquanto eram gravados os sinais EEG e o sinal de áudio, para posterior processamento.

Foram analisadas duas janelas de tamanho de 316ms antes do início da fala e duas janelas com esse mesmo tamanho após o início da fala. Os níveis de sincronismo nessas quatro janelas foram calculados e os resultados mostram um comportamento esperado para as áreas em que se previa maior ativação (córtex visual, parietal, pré-motor e motor).

Após isso, decidiu-se avaliar o comportamento do padrão de sincronismo entre as regiões corticais ao longo de todo experimento. Para isso, os pares de eletrodos com maior índice de sincronização foram escolhidos: F3–Fz; P3–Pz; C3–Cz, F3–C3; F3–Cz; C3–Fz, C3–Pz, C4–Fz, C3–Pz, Fz–Cz, Fz–Pz, Cz–Fz e O2–Pz.

Após a seleção dos 13 pares de eletrodos, foi calculada uma época média para cada canal, alinhada com o início da fala das palavras, e calculado o índice de sincronização para cada 200ms entre os 13 pares de eletrodos.

Os resultados mostram que, para os pares de eletrodos selecionados, entre o período médio de início e final da fala, o índice de sincronização é maior entre eletrodos associados à região pré-motora e motora, como o par F3-C3, associado ao movimento coordenado da boca e língua (C3) e à fluência verbal (F3). De modo análogo, eletrodos do hemisfério esquerdo possuem alta sincronização, indicando, possivelmente, sua correlação com circuito neuronal responsável pela produção da fala, entre a área de Wernicke e Broca [99]. Também é possível verificar, quantitativamente, que após o período médio de término da fala, o nível de sincronismo entre aqueles pares de eletrodos é significativamente reduzido. Resultados similares podem ser observados entre pares de eletrodos correlacionados ao processamento da linguagem e percepção visual. Os resultados apresentam ainda forte correlação com a ativação das áreas associadas às funções envolvidas nos diversos processos corticais envolvidos no experimento em questão, como mostra a Tabela 6.1.

Tabela 6.1 – Eletrodos referentes ao padrão 10/20, sua localização aproximada e função. Legenda: E – hemisfério esquerdo e D – hemisfério direito

Eletrodos	Local	Áreas de Broadmann	Função
Fpz/ Fp1	Lobo Frontal	10E	<ul style="list-style-type: none"> • Habilidades e atitudes individuais (Reflexo pessoal); • Sintaxe;

			<ul style="list-style-type: none"> • Metáfora; • Léxica; • Verbos; • Auto avaliação • Inferências durante a leitura • Capacidade de perdoar • Execução de intenções atrasadas
Fp2	Lobo Frontal	10D	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição emocional; impulsividade, • Indelicadeza (falta de tato), mania. • Consciência social – comportamento de receio • Medos e ansiedade.
F7	Giro Frontal Inferior (pares orbitais)	47E	<ul style="list-style-type: none"> • Excitação sexual em homens; • Julgar estados emocionais de outros indivíduos; • Expressões idiomáticas; • Fazer inferências durante a leitura; • Odores familiares; • Recuperação de categorias; • Complexidade articulatória; • Sintaxe (ordem correta das palavras); • Coerência temporal do entendimento de música e da linguagem falada; • Geração de ritmos;
F8	Giro Frontal Inferior (pares triangulares)	45D	<ul style="list-style-type: none"> • Prosódia; • Monitoramento de ações; • Comportamento cronometrado; • Pensamento lógico;
F3/Fz	Área motora suplementar lateral e medial	08E	<ul style="list-style-type: none"> • Fluência verbal (gerar palavras começando com uma dada palavra); repetir palavra
F4	Área motora suplementar lateral e medial	08D	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperação de memória; • Atitudes inconscientes;
C3/C4	Giro pós-central (Córtex primário somatossensorial)	02E/01D	<ul style="list-style-type: none"> • Sensações sensoriais de processos somáticos; • Localizar dor; • Localizar toque e vibração; • Localizar temperatura; • Sensibilidade dos dedos; • Sensibilidade do corpo; • Movimento das mãos; • Movimento da boca e da língua; • Ato de engolir; • Antecipação de sensações dolorosas • Movimento Orofacial.
Cz	Córtex sensorio motor secundário	05E	<ul style="list-style-type: none"> • Imitar novas ações; • Orientação espacial. • Processamento de linguagem;

			<ul style="list-style-type: none"> • Processamento e associação somatosensorial; • Funções sensório-motoras, processamento e integração sensório motora • Habilidades motoras finas e destreza manual • Imaginário muscular; • Coordenação das mãos; • Memória de trabalho; • Tato; • Dor; • Rastrear movimento;
T3	Córtex Auditivo secundário	42E	<ul style="list-style-type: none"> • Audição • Harmonia; • Intensidade do som; • Afinação; • Segregação de vogais; • Iniciação auditiva; • Memória de trabalho auditiva; • Compreensão da linguagem – expressão e entendimento verbal • Área de Wernicke – diálogo interno
T4	Giro temporal médio	21D	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoração de texto e fala; • Geração de sentenças e palavras; • Dedução
T5	Giro fusiforme	37E	<ul style="list-style-type: none"> • Categorização visual de itens como naturais ou criadas pelo homem; • Recuperação de palavras; • Linguagem por sinais; • Metáfora; • Leitura; • Associar face ao nome; • Dedução; • Números; • Processamento semântico da leitura
T6	Giro fusiforme	37D	<ul style="list-style-type: none"> • Julgamentos familiares; • Identidade facial.
P3	Giro angular	39E	<ul style="list-style-type: none"> • Geração de sentenças; • Criatividade verbal; • Fatos numéricos; • Cálculos
P4	Giro angular	39D	<ul style="list-style-type: none"> • Processamento visual - mapa espacial e geométrico, vigilância • Associação não verbal • Personalidade - auto zelo excessivo (egoísmo), vitimização • Agnosia, apraxia, limites de contexto, ruminação • Consciência espacial e geometria

Pz	Córtex parietal superior	07D	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança do foco atencional - perseverança • Autoconsciência, área associativa de orientação • Agnosia, apraxia • Percepção e diferenciação • Coordenação visual-motora • Compreensão de sentença literal
O1	Giro occipital lateral	18E	<ul style="list-style-type: none"> • Formação visual da palavra • Imagem visual mental
O2	Giro occipital lateral	18D	<ul style="list-style-type: none"> • Processamento visão-espço e visão-emoção
Oz	Córtex visual primário	17D	<ul style="list-style-type: none"> • Relação de visão-espço

Fonte: [97][98].

Assim, os resultados sugerem que o alto índice de sincronização de regiões como F3-Fz, durante atividades de leitura e fala, esteja associado ao fato de ambas estarem relacionadas a fluência verbal e à formação e repetição de palavras. Conexões entre P3 e Pz podem ser relacionadas com o instante em que uma sentença é gerada e o envio dessas informações para a parte motora. O sincronismo observado entre O2 e Pz pode estar relacionado ao instante em que a informação visual é percebida, compreendida e, entre F3 e C3, pode indicar o instante em que zonas motoras são ativadas para verbalização.

Friedkisson et al (2009) realizou um estudo com o objetivo de investigar o recrutamento neural entre áreas corticais comumente associadas a produção da fala durante a fala propriamente dita e durante a percepção visual desta. Foi utilizado a ressonância magnética enquanto os voluntários realizavam as tarefas. Foi observado um circuito neuronal similar para as duas tarefas e em ambas, a ativação do lobo frontal, incluindo a área de Broca, é bastante pronunciada durante a produção da fala e também, para a visualização de alguém falando [100].

Ozdemir, Norton e Schlaug (2013) utilizaram a ressonância magnética para verificar correlações neurais entre ações como cantar e falar. Os participantes deveriam repetir exatamente o que escutavam, podendo ser palavras cantadas ou faladas. Foi constatado, que para as duas tarefas houve ativação do giro inferior pré e pós-central, giro superior temporal e do sulco superior temporal [101].

Para a produção da fala, há evidências de que os movimentos da boca e a vocalização são gerados pela estimulação de ambas as áreas corticais sensório-motoras laterais e a área motora suplementar, que foram confirmadas por estudos com ressonância magnética[102][103].

Para a descoberta do papel da área suplementar motora foram realizados dois experimentos, no primeiro, os participantes deveriam ler e repetir palavras e no segundo

experimento, deveria falar palavras relacionadas a uma categoria (por exemplo, ao visualizarem a categoria “animal”, deveriam falar algum membro da mesma, como “cachorro”). Os dois experimentos mostraram a ativação da área motora suplementar (SMA) no processo dverbal e os padrões obtidos nos experimentos permitiram distinguir os papéis de três regiões dessa área. Foi constatado que a área motora suplementar está relacionada com a seleção léxica, primeiro estágio da fala, em que o indivíduo escolhe a palavra a ser falada (região pré-SMA), pelo segundo estágio da fala, codificação da sequência das sílabas (região pré-SMA posterior) e o controle da saída motora, execução motora da sequência construída (região proper-SMA). No primeiro experimento (leitura de palavras) houve, além da SMA, conexões entre as regiões frontal, occipital e região temporal superior [102].

Por meio da ressonância magnética, também foi demonstrado o papel da área da Ínsula na coordenação dos 100 músculos que atuam na fonação e articulação vocal [104].

O lobo parietal superior é a região responsável por iniciar e manter a atenção visual e por alterar o foco de atenção de um elemento de interesse para outro. Alguns estudos mostraram que algumas neuropatologias, como doença de Huntington e síndrome Balint envolviam dificuldades de leitura e de percepção visual e desordem de atenção. Esses dados e informações sobre a dislexia atencional, que está relacionada a uma desordem da região parietal superior, sugerem grande contribuição da região parietal em processos de atenção/foco visual envolvidos na leitura [105].

No estudo de caso realizado, o indivíduo deveria visualizar, ler e falar as palavras que apareciam em um monitor. E como esperado, os pares de eletrodos mais significativos abrangem a área do lobo parietal superior (eletrodo Pz), como descrito anteriormente, que é uma área responsável pela manutenção da atenção e está envolvida nos processos de leitura. No estudo de caso, houve em torno de 1500ms grande sincronização entre eletrodos da área motora suplementar (eletrodo F3 e F4), que também tem papel comprovado na produção da fala, assim como a região do giro pós-central (eletrodos C3 e C4).

Também houve alto índice de sincronização da região occipital, que está correlacionada ao processamento da informação visual. Com isso, pode-se dizer que nesse estudo de caso, as regiões responsáveis pela visualização, leitura e produção da fala obtiveram índice de sincronização mais significativo do que em relação a outras regiões

Capítulo 7 - Conclusões e Trabalhos Futuros

Esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma ferramenta para avaliação da conectividade cortical funcional por meio da utilização da técnica de sincronização de fase, em sinais eletroencefalográficos. A sincronização de fase entre neurônios oscilatórios está associada a diversos processos corticais, como a plasticidade e a comunicação neural e o estudo da mesma pode viabilizar um entendimento sobre como se dá a integração coordenada entre as regiões corticais para algumas lesões neurológicas. A ferramenta pode auxiliar no mapeamento dessa sincronização e pode ser utilizada como uma estratégia para acompanhamento de tratamentos de lesões neurológicas e utilização em interfaces cérebro-máquina.

No cenário brasileiro, existe uma carência de ferramentas para avaliação do padrão de sincronização cortical funcional, por meio da eletroencefalografia de superfície, que se caracteriza por um método não invasivo e muito mais acessível para o mapeamento da conectividade atualmente que a ressonância magnética.

A ferramenta foi desenvolvida em ambiente MATLAB® e há uma interface, pela qual o usuário pode carregar sinais eletroencefalográficos, definir épocas de processamento e posteriormente analisar a sincronia entre uma ou todas as regiões.

Houve dois experimentos de validação da ferramenta proposta, um deles com sinais sintéticos e outro com sinais reais. Na etapa de validação do estudo com sinais sintéticos, foram geradas senóides com diferenças de fases conhecidas e foi observado que os resultados da ferramenta desenvolvida foram conforme o esperado, havendo a sincronização máxima para diferenças de fase constantes ou nulas e sincronização mínima para diferenças entre fases aleatórias ou lineares. No primeiro experimento com sinais reais, os resultados obtidos pela ferramenta desenvolvida foram comparados ao de um estudo, que utilizou os mesmos dados e a mesma técnica e pode-se observar resultados muito próximos, mostrando a coerência da forma como a técnica de cálculo do índice de sincronização de fase foi implementada. No segundo experimento de validação com sinais reais (EEG), um voluntário saudável realizou a leitura de palavras curtas em voz alta, 100 vezes e observou-se havendo alto índice de sincronização ($\gamma > 0.95$) para pares de eletrodos (regiões corticais) que atuam no processo de produção de fala.

Para análise da evolução temporal da sincronização de fase entre os pares de eletrodos mais significativos, calculou-se novamente os índices de sincronização durante a época média

dos sinais EEG. Contudo, desta feita, o cálculo foi realizado para toda extensão do sinal em janelas de 200ms. E pode-se observar que no período médio da fala das palavras pelo voluntário, houve maior índice de sincronização entre os pares eletrodos mais significativos. Com esse estudo de caso, foi possível verificar que as regiões responsáveis pela visualização, região occipital, foco atencional para leitura, parietal, produção da fala, área motora suplementar obtiveram índice de sincronização mais significativo, como fundamentado pela literatura. E por meio da técnica de sincronização de fase, também é possível analisar a evolução temporal do padrão de conectividade funcional durante a realização de uma tarefa.

Isso evidencia a potencialidade da ferramenta para ser utilizada com o intuito de auxiliar pesquisas futuras que busquem uma melhor compreensão dos processos corticais e o desenvolvimento de novas estratégias para apoio a pessoas com deficiências neuromotoras.

A ferramenta desenvolvida para análise da conectividade funcional, na versão atual, ainda não permite o cálculo da direção da conexão encontrada entre os sinais. Ou seja, ainda não permite a avaliação do relacionamento causal entre os sinais. Da mesma forma, a versão atual ainda não oferece a possibilidade de análise dos padrões de conectividade em tempo real. Desta forma, sugere-se que este trabalho seja complementado em pesquisas futuras para atender àquelas e outras questões. Dentre estes, destacam-se:

- Construção de rotinas para o cálculo e exibição dos resultados de sincronização em tempo real;
- Implementação de estimadores de conectividade efetiva, para análise de direcionalidade e outros testes variantes no tempo que possuam resolução temporal ainda maior em relação ao estimador utilizado, como ADFT (Função de Transferência Direcionada Adaptativa) e SdDFT (Função de Transferência Direta Curta Duração).
- Implementação de um banco de dados para armazenamento dos resultados, para facilitar o acompanhamento evolutivo do mapeamento de conectividade.

Referências Bibliográficas

- [1] GREFKES, Christian.; FINK, Gereon R. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. **Brain**. Cologne, p. 1264-1276. mar. 2011.
- [2] HILLEBRAND, Arjan et al. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. **Neuroimage**. Amsterdam, p. 3909-3921. nov. 2011.
- [3] DRONKERS, Nina; OGAR, Jennifer. Brain areas involved in speech production. **Brain**. Oxford, p. 1461-1462. jul. 2004.
- [4] ROELFSEMA, Pieter R. et al. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. **Nature**. Frankfurt, p. 157-161. jan. 1997.
- [5] WENNER, Melinda. **Finding Connections: How Do the Parts of the Brain Interact?** 2009. Disponível em: <<http://www.scientificamerican.com/article/finding-connections/>>. Acesso em: 26 ago. 2014.
- [6] SAKKALIS, V.. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. **Special Issue On Techniques For Measuring Brain Connectivity**, Crete, v. 41, n. 12, p.1110-1117, 26 jul. 2011.
- [7] FRISTON, Karl J.. Functional and Effective Connectivity: A Review. **Brain Connectivity**. London, p. 13-36. jun. 2011.
- [8] MARS, Rogier B. et al. **Neural Basis of Motivational and Cognitive Control**. Massachusetts: Mit Press, 2011.

- [9] WITT, Suzanne T.. **A comparison of computational methods to calculate effective connectivity from functional magnetic resonance imaging time series data**. Ann Arbor: Proquest, 2008.
- [10] ROWE, James et al. Attention to action in Parkinson's disease: Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. **Brain**. London, p. 276-289. out. 2001.
- [11] DUMAS, Eve M. et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. **Neuroimage: Clinical**. Leiden, p. 377-384. mar. 2013.
- [12] JIANG, Lin; XU, Huijuan; YU, Chunshui. Brain Connectivity Plasticity in the Motor Network after Ischemic Stroke. **Neural Plasticity**. China, p. 1-11. abr. 2013.
- [13] FELL, Juergen; AXMACHER, Nikolai. The role of phase synchronization in memory processes. **Nature**. Bonn, p. 105-118. fev. 2011.
- [14] SUN, Junfeng.; HONG, Xiangfei.; TONG, Shanbao. Phase synchronization analysis of EEG signals: an evaluation based on surrogate tests. **IEEE Trans Biomed Eng**. Shanghai, p. 2254-2263. jun. 2013.
- [15] MACHADO, Sérgio. et al. Interface cérebro-computador: novas perspectivas para a reabilitação. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 4, n. 17, p.329-335, maio 2008.
- [16] DALY, Ian; NASUTO, Slawomir J.; WARWICK, Kevin. Brain computer interface control via functional connectivity dynamics. **Pattern Recognition**. Reading, p. 2123-2136. maio 2011.
- [17] MADER, Susannah. S. **Understanding Human Anatomy and Physiology**. 5. ed. New York: McGraw Hill, 2005. 444 p.
- [18] MULRONEY, Susan E.; MYERS, Adam K.. **Netter Bases da Fisiologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009

- [19] GUYTON, Arthur C.. **Neurociência básica: anatomia e fisiologia.** : Guanabara Koogan, 2008.
- [20] GARTNER, Leslie. **Tratado de Histologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- [21] GUYTON, Arthur. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology.** 11.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. 444 p.
- [22] NETTER, Frank H. **Atlas de Anatomia Humana.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 156 p.
- [23] VAN DE GRAAFF, K. M. **Van de Graaff: Human Anatomy.** 6. ed. Boston: MacGraw-Hill, 2001. P.378.
- [24] LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência.** São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p. 698.
- [25] SHERWOOD, Lauralee. The Central Nervous System. In: SHERWOOD, Lauralee. **Human Physiology: From Cells to Systems.** Belmont: Brooks/cole, 2013. p. 134-184.
- [26] LEONG, Seng Kee. **An Introduction to the Human Nervous System.** Singapore: Singapore University Press, 1986. 567 p.
- [27] FOX, Stuart Ira. **Fisiologia Humana.** Barueri: Manole, 2007.
- [28] MONTAGU, Ashley. **Tocar: o significado humano da pele.** São Paulo: Grupo Editorial Summus, 1988. 427 p.
- [29] LUNDY-EKMAN, Laurie. **Neurociência: fundamentos para a reabilitação.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- [30] SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada.** Porto Alegre: Artmed, 2010.

- [31] MARIEB, Elaine N.; HOEHN, Katja. **Anatomia e Fisiologia**. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- [32] KARP, Gerald. **Biologia celular e molecular**. Barueri: Manole, 2005.
- [33] SILVA, Gilson Edmar Gonçalves e; VALENÇA, Marco Otávio Saraiva. **Neurologia Clínica**. Recife: Editora Universitária Ufpe, 2003.
- [34] STEFAN, Hermann; THEODORE, William H.. **Epilepsy, Part I, Basic Principles and Diagnosis**. Amsterdam: Elsevier, 2012.
- [35] MITSAR. **Mitsar-EEG 201 machine**. Disponível em: <<http://www.mitsar-medical.com/eeg-machine/eeg-amplifier-201/fig/201review.jpg>>www.mitsar-medical.com/eeg-machine/eeg-amplifier-201/>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [36] MITSAR. **Mitsar-EEG 202 machine**. Disponível em: <<http://www.mitsar-medical.com/eeg-machine/eeg-amplifier-20231/>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [37] ROWAN, A James; TOLUNSKY, Eugene. **Primer of EEG: With A Mini-Atlas**. New York: Butterworth-heinemann, 2003.
- [38] MEDIFACTORY. **EEG disc electrodes**. Disponível em: <<http://medifactory.nl/eeg.html>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [39] New V-key Technology. **Plugue DIN de Segurança de 1,5mm para Eletrodo de Clipe de Orelha**. Disponível em: <http://www.nvk.com.tw/por/eeg-lead-wires/1.5mm_safety_din_plug.html>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [40] NEUROBASE. **Eletrodo de agulha subdérmica em gancho Technomed**. Disponível em: <<http://www.neurobase.com.br/product.php?pid=107&catid=6>>. Acesso em: 27 ago. 2014.

- [41] ELECTRO-MEDICAL, Rochester. **NASOPHARYNGEAL ELECTRODE - GOLD**. Disponível em: <<http://www.rochestersuperstore.com/s0153015-0.html>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [42] BRASIL, Spes Medical. **Kit touca MEDCAP**. 2014. Disponível em: <<http://spesmedicabrasil.com.br/kit-touca-medcap.html>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [43] CARDOSO, Rogério Ribeiro. **Uma Estratégia de Modelagem Tridimensional para Mapeamento de EEG de Superfície**. 2005. 187 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.
- [44] LEVY, Gabriel. **Thought-waves**. Disponível em: <<http://freq.uenci.es/2012/01/13/thought-waves/>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [45] SANEI, Saeid; CHAMBERS, J. A.. **EEG Signal Processing**. Chichester: John Wiley & Sons, 2007.
- [46] JIA, Xiaoxuan; KOHN, Adam. Gamma Rhythms in the Brain. **Plos Biol**. New York, p. 1-4. abr. 2011.
- [47] ROCHA, Ana Clara Bonini et al. Metodologia para observação e quantificação de sinais de EEG relativos a evidências cognitivas de aprendizagem motora. **Ciências & Cognição**. Porto Alegre, p. 27-50. jul. 2008.
- [48] DARVAS, Felix. et al. High gamma mapping using EEG. **Neuroimage**. Seattle, p. 930-938. jan. 2010.
- [49] NETOFF, Theoden I. et al. Detecting coupling in the presence of noise and nonlinearity. In: SCHELTER, Bjorn; WINTERHALDER, Matthias; TIMMER, Jens. **Handbook of Time Series Analysis: Recent Theoretical Developments and Applications**. Weinheim: Wiley, 2006. p. 265-281.

- [50] QUIROGA, R. Quiñan et al. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. **Physical Review e**, ., v. 65, n. , p.1-17, 15 mar. 2002.
- [51] DAVID, Olivier; COSMELLI, Diego; FRISTON, Karl J.. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. **Neuroimage**. London, p. 659-673. dez. 2003.
- [52] MITRA, Ayan. Computation of Synchronization for coupled systems by Synchronization Likelihood. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCED COMPUTING & COMMUNICATION TECHNOLOGIES, 6., 2012, Kolkata. **6th International Conference on Advanced Computing & Communication Technologies (ICACCT-2012)**. Delhi: ., 2012. p. 197 - 200.
- [53] CHAI, Barry et al. Exploring Functional Connectivity of the Human Brain using Multivariate Information Analysis. In: NEURAL INFORMATION PROCESSING SYSTEMS, 2009, Vancouver. **Proceedings of Neural Information Processing Systems**. Stanford: ., 2009. p. 1 - 9.
- [54] VICENTE, Raul et al. Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. **J Comput Neurosci**.. Frankfurt, p. 45-67. 13 out. 2010.
- [55] BEUTEL, Jacob. Handbook of Medical Imaging: Medical image processing and analysis. Bellingham: Spie, 2004.
- [56] LIZIER, Joseph T.. Information Transfer. In: LIZIER, Joseph T.. **The Local Information Dynamics of Distributed Computation in Complex Systems**. Marsfield: Springer, 2013. p. 79-89.
- [57] FERRARI, Fabiano Alan Serafim. **O Estudo da Entropia de Transferência em Sistemas Dinâmicos Discretos**. 2012. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2012

- [58] SCHREIBER, Thomas. Measuring Information Transfer. **Physical Review Letters**. Dresden, p. 461-464. 10 jul. 2000.
- [59] STAM, C. J.; DIJK, B. W. V. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. **Phys. D**, v. 163, n. 3, p. 236-251, 2002. ISSN 0167-2789.
- [60] SCHUTTE, Nienke M. et al. Heritability of Resting State EEG Functional Connectivity Patterns. **Twin Research And Human Genetics**. Amsterdam, p. 1-8. jul. 2013.
- [61] BALANOV, Alexander et al. **Synchronization: From Simple to Complex**. Berlin:
- [62] PIKOVSKY, Arkady; ROSENBLUM, Michael; KURTHS, Jürgen. **Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences**. New York: Cambridge University Press, 2001.
- [63] LAKSHMANAN, Muthusamy; SENTHILKUMAR, Dharmapuri Vijayan. **Dynamics of Nonlinear Time-Delay Systems**. Berlin: Springer Science & Business Media, 2011.
- [64] GYSELS, Esther. **Phase synchronization for classification of spontaneous eeg signals in brain-computer interfaces**. 2005. 161 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Elétrica, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, 2005.
- [65] KIM, Sung-phil et al. Modulation of theta phase synchronization in the human electroencephalogram during a recognition memory task. **Neuroreport**. Seoul, p. 637-641. ago. 2012.
- [66] BOASHASH, Boualem. **Time Frequency Analysis**. Oxford: Gulf Professional Publishing, 2003.
- [67] BACCALÁ, Luiz A.; SAMESHIMA, Koichi. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. **Biological Cybernetics**. São Paulo, p. 463-474. nov. 2000.

- [68] KAMINSKI, Maciej; BLINOWSKA, Katarzyna J.. Directed Transfer Function is not influenced by volume conduction—inexpedient pre-processing should be avoided. **Front Comput Neurosci.** Warsaw, p. 8-61. jun. 2014.
- [69] LIU, Cheng; GAETZ, William; ZHU, Hongmei. Estimation of Time-Varying Coherence and Its Application in Understanding Brain Functional Connectivity. **Journal On Advances In Signal Processing.** Toronto, p. 390910-390921. jul. 2010.
- [70] MCQUARRIE, Allan D R; TSAI, Chih-ling. The Multivariate Regression Model. In: MCQUARRIE, Allan D R; TSAI, Chih-ling. **Regression and Time Series Model Selection.** Singapore: World Scientific, 1998. p. 141-197.
- [71] BLINOWSKA, Katarzyna J.. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. **Medical & Biological Engineering & Computing.** Warsaw, p. 521-529. maio 2011.
- [72] KAMINSKI, Maciej; BLINOWSKA, Katarzyna J. A new method of the description of the information flow in the brain structures. **Biological Cybernetics**, v. 65, n. 3, p. 203-210, 01 jul. 1991. ISSN 0340-1200. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/BF00198091> >.
- [73] BRESSLER, Steven L.; SETH, Anil K.. Wiener–Granger Causality: A well established methodology. **Neuroimage.** Boca Raton, p. 1-7. 13 fev. 2010.
- [74] BEDO, Nicolas; RIBARY, Urs; WARD, Lawrence M.. Fast Dynamics of Cortical Functional and Effective Connectivity during Word Reading. **Plos One.** Vancouver, p. 1-13. fev. 2014.
- [75] KRUMIN, Michael; SHOHAM, Shy. Multivariate Autoregressive Modeling and Granger Causality Analysis of Multiple Spike Trains. **Computational Intelligence And Neuroscience**, Haifa, v. 2010, n. , p.1-9, 11 jan. 2010.

- [76] BLINOWSKA, K. J.; KUŚ, R.; KAMIŃSKI, M. Granger causality and information flow in multivariate processes. **Physical Review E**, v. 70, n. 5, p. 050902, nov. 2004. Disponível em: < <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.70.050902> >.
- [77] PEREDA, Ernesto; QUIROGA, Rodrigo Quian; BHATTACHARYA, Joydeep. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. **Progress In Neurobiology**.Tenerife, p. 1-37. out. 2005.
- [78] KAMINSKI, Maciej et al. Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. **Biol Cybern.**Warsaw, p. 145-157. dez. 2000.
- [79] SHAHABI, Hossein; MOGHIMI, Sahar; MOGHIMI, Ali. Direta. . Investigating the effective brain networks related to working memory using a modified directed transfer function. In: CONFERENCE ON NEURAL ENGINEERING, 6., 2013, Mashhad **International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering**. San Diego: Ieee, 2013. p. 1398 - 1401.
- [80] WU, Meng-hung; FRYE, Richard E.; ZOURIDAKIS, George. A comparison of multivariate causality based measures of effective connectivity. **Computers In Biology And Medicine**. , p. 1132-1141. dez. 2011.
- [81] TOPPI, J.. The Effect of Normalization of Partial Directed Coherence on the Statistical Assessment of Connectivity Patterns: A Simulation Study. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE EMBS, 35., 2013, Osaka. **Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE EMBS**. Osaka: Ieee, 2013. p. 4346 - 4349.
- [82] FLORIN, Esther. **Causality measures between neural signals from invasively and non-invasively obtained local field potentials in humans**. 2010. 257 f. Tese (Doutorado) - Curso de Departamento de Matemática e Ciências Naturais, Bergischen Universität Wuppertal, Jülich, 2010.

- [83] WILKE, Christopher; DING, Lei; HE, Bin. An Adaptive Directed Transfer Function Approach for Detecting Dynamic Causal Interactions. In: INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE EMBS, 29., 2007, Lyon. **Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS**. Lyon: Ieee, 2007. p. 4949 - 4952.
- [84] WILKE, Christopher; DING, Lei; HE, Bin Estimation of time-varying connectivity patterns through the use of an adaptive directed transfer function. **Ieee Trans Biomed Eng.**Minneapolis, p. 2557-2564. nov. 2008.
- [85] LIANG, Hualou et al. Causal influences in primate cerebral cortex during visual pattern discrimination. **Neuroreport**. Boca Raton, p. 2875-2880. set. 2011.
- [86] REPOVL, Grega. Dealing with Noise in EEG Recording and Data Analysis. **Infor Med Slov**. Ljubljana, p. 18-25. set. 2010.
- [87] FREEMAN, Walter J; BURKE, Brian C; HOLMES, Mark D.. Application of Hilbert transform to scalp EEG containing EMG. Human Brain Mapping. Berkeley, p. 248-272. jan. 2003.
- [88] PROKHOROV, Mikhail. **Detecting synchronization between the signals from multivariate and univariate biological data**. Disponível em: <<http://cs.nyu.edu/parida/DIMACSworkshopJune20-2205/DIMACSworkshop/slides/Prokhorov.ppt>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [89] MÉDICOS, Emsa Equipamentos. **EMSA**. Disponível em: <<http://www.emsamed.com.br/>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [90] LYNX. **Equipamentos Médicos**. Disponível em: <<http://www.lynxtec.com.br/medica.htm>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [91] Spes Medical. **MEDCAP**. Disponível em: <<http://spesmedica.com/es/prodotti/eeg/medcap.html>>. Acesso em: 27 ago. 2014.

- [92] ANDRADE, Adriano O.; NASUTO, Slawomir J.; KYBERD, Peter. Extraction of motor unit action potentials from electromyographic signals through generative topographic mapping. **Journal Of The Franklin Institute**. Uberlandia, p. 154-179. dez. 2006.
- [93] WEILER, MARINA et al. F.Default Mode, Executive Function, and Language Functional Connectivity Networks are Compromised in Mild Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, v. 11, n. 3, p. 274-282, mar 2014
- [94] VIEIRA, Gilson. **Modelagem matemática-computacional da conectividade cerebral em ressonância magnética funcional para o estudo do estado de repouso**. 2011. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioinformática, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- [95] KAPLAN, Alexander Ya. et al. Nonstationary nature of the brain activity as revealed by EEG/MEG: Methodological, practical and conceptual challenges. **Signal Processing**. Moscow, p. 2190-2212. nov. 2005.
- [96] HUANG, Norden E.. **The Hilbert-Huang Transform in Engineering**. Boca Raton: Crc Press, 2005.
- [97] SOUTAR, Richard. LONGO, Robert. **Doing neurofeedback: an introduction**. San Rafael: ISNR Research Foundation, 2011.
- [98] LABORATORY, Serman Kaiser Imaging. **Brodmann Atlas**. Disponível em: <<http://www.skiltopo.com/1/index.htm#BA37L>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
- [99] WILDGRUBER, Dirk et al. Functional lateralization of speech production at primary motor cortex: a fMRI study. **Neuroreport**. , p. 2413-2823. nov. 1996.
- [100] FRIDRIKSSON, Julius et al. Modulation of frontal lobe speech areas associated with the production and perception of speech movements. **J Speech Lang Hear Res**. ..., p. 812-819. out. 2008.

- [101] ÖZDEMİR, Elif; NORTON, Andrea; SCHLAUG, Gottfried. Shared and distinct neural correlates of singing and speaking. **Neuroimage.** ., p. 628-635. set. 2006.
- [102] ALARIO, F.-xavier et al. The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. **Brain Research.** Marseille, p. 129-143. mar. 2003.
- [103] ACKERMANN, Hermann; RIECKER, Axel. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: A review and a hypothesis. **Brain And Language.** ., p. 320-328. mar. 2004.
- [104] LOTZE, M. et al. The representation of articulation in the primary sensorimotor cortex. **Brain Imaging.** ., p. 2985-2989. jul. 200.
- [105] PEYRIN, C et al. Superior parietal lobule dysfunction in a homogeneous group of dyslexic children with a visual attention span disorder. **Brain & Language.** ., p. 1-11. jan. 2010.