

**Caracterização da Estrutura e Dinâmica das
Redes Funcionais Neurais Durante um
Processo de Indução Anestésica**

Eduardo Cocca Padovani

DISSERTAÇÃO APRESENTADA
AO
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE
MESTRE EM CIÊNCIAS

Programa: Interunidades em Bioinformática

Orientador: Prof. Dr. André Fujita

Durante parte do desenvolvimento deste trabalho o autor recebeu auxílio
financeiro da CAPES

São Paulo, dezembro de 2015

Caracterização da Estrutura e Dinâmica das Redes Funcionais Neurais Durante um Processo de Indução Anestésica

Esta versão da dissertação contém as correções e alterações sugeridas pela Comissão Julgadora durante a defesa da versão original do trabalho, realizada em 06/10/2015.

Comissão Julgadora:

- Prof. Dr. André Fujita (orientador) -IME-USP
- Dr. Daniel Yasumasa Takahashi -Princeton
- Prof. Dr. David Correa Martins Junior -UFABC

Resumo

PADOVANI, E. P. Caracterização da estrutura e dinâmica das redes funcionais neurais durante um processo de indução anestésica. 2015. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Diversos pesquisadores utilizando grafos e redes para modelar as interações funcionais dadas entre diferentes áreas do córtex relatam que os grafos estimados possuem estrutura característica e complexa, esta possivelmente refletindo a maneira específica sobre como o cérebro processa e integra informação. Existem diversos relatos de que diferentes estados fisiológicos em que o organismo se encontra, ou doenças que afetem o sistema nervoso central podem impactar propriedades destas redes, resultando em grafos com diferentes arquiteturas. Um entendimento sobre como diferentes estados e condições podem influenciar as redes funcionais neurais ainda está longe de ser alcançado. Deste modo, faz-se necessário caracterizar a estrutura e organização destas redes em diferentes condições experimentais controladas. Dentro deste contexto, o trabalho desta dissertação buscou modelar as redes funcionais neurais de larga escala durante um procedimento de indução anestésica. Com o objetivo de verificar como são dadas as alterações nas redes durante a transição entre o estado de alerta e o estado de anestesia geral, foram estimados grafos sequencialmente em curtos intervalos de tempo, permitindo fazer a caracterização da estrutura e dinâmica destas redes funcionais inferidas. Este trabalho foi baseado no registro das atividades neurais de um modelo animal da espécie *Macaca fuscata*, feito a partir de uma matriz multi-eletrodos de electrocorticograma posicionada sobre todo um hemisfério cortical. Foram registradas as atividades cerebrais durante um processo de indução anestésica dado a partir da administração de um coquetel de Ketamina e Medetomidina. Foram verificadas alterações em diversas propriedades das redes aproximadamente um minuto e meio após a administração dos anestésicos, revelando a ocorrência de mudanças na arquitetura dos grafos. Durante o estado induzido de anestesia foi verificada uma redução

da conectividade funcional e da capacidade de integração da rede tanto em níveis locais quanto globais, sendo observadas também mudanças na estrutura modular de organização destas redes. Os resultados experimentais deste trabalho mostraram que durante a anestesia geral, o cérebro encontrou-se em um estado altamente específico, complexo e dinâmico. Como os agentes de indução anestésica são capazes de alterar o estado fisiológico do organismo, reduzindo consideravelmente o nível de consciência do animal, as evidências experimentais obtidas também contribuem para elucidação e descrição de atividades e processos envolvidos com correlatos neurais de consciência.

Palavras-chave: ciência moderna das redes, redes complexas, redes funcionais neurais, causalidade de Granger, eletrocorticograma, correlatos neurais de consciência, anestesia geral, ketamina, *Macaca fuscata*.

Abstract

PADOVANI, E. P. Characterization of structure and dynamics of functional brain networks during an anesthetic induction process. 2015. 129 f. Dissertation (Master Degree) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Several researchers have been using graphs and networks to model functional interactions in the brain, and have reported that the estimated networks possess characteristics and complex structure, possibly reflecting the specific way the brain processes and integrates information. There are several reports stating that different physiological states, or diseases that affect the central nervous system can influence properties of those networks, resulting in graphs with different architectures. An understanding of how different states and conditions can influence functional neural networks have not been elucidated yet. Thus it is necessary to characterize the structure and organization of those networks in different controlled experimental conditions. Within this context, this dissertation sought to model functional brain networks from graphs sequentially estimated in short intervals of time, during an anesthetic induction process, and aims to verify how the changes in the graphs are given, allowing the characterization of the structure and dynamics of the functional brain networks. This study was based on recordings of neural activities of an old world macaque (*Macaca fuscata*), using a multi-electrode array covering continuously the entire cortical left brain hemisphere. Neural activity was recorded during a Ketamine-Medetomidine anesthetic induction process. Changes were observed in various network properties about one minute and half after the administration of the anesthetics, revealing the occurrence of changes in the network architecture. During general anesthesia, it was verified a reduction in functional connectivity and network integration capabilities in both local and global levels. Changes in the modular structure of those networks were also observed. The experimental findings of this dissertation showed that during anesthesia the brain shifts to a highly specific, complex and dynamic state. As anesthetics agents are able to induce dra-

matic changes in the physiological state of the brain and body, reducing the level of consciousness, the experimental results obtained may contribute to elucidation and description of activities and processes involved with neural correlates of consciousness.

Keywords: modern network science, complex networks, functional brain networks, Granger causality, electrocorticogram, neural correlates of consciousness, general anesthesia, ketamine, *Macaca fuscata*.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Abordagens Atuais	2
1.2	Motivação e Objetivos	3
1.2.1	Agentes de Indução Anestésica e Anestesia Geral . . .	3
1.2.2	Objetivos	4
1.3	Conteúdo e Organização da Dissertação	7
2	Definições e Conceitos	9
2.1	Sistemas	9
2.2	Ciência Moderna das Redes	10
2.3	Grafos e Medidas de Redes Complexas	11
2.3.1	Grafo	11
2.3.2	Medidas Relacionadas com Conectividade	12
2.3.3	Medidas Relacionadas com Integração global	14
2.3.4	Medidas Relacionadas com Influência e Centralidade .	16
2.3.5	Medidas Relacionadas com Segregação Local	16
2.3.6	Comunidades e Módulos	18
3	Métodos	20
3.1	Modelagem das Atividades Funcionais Neurais	20
3.2	Caracterização e Análises	23
3.3	Definições e Conceitos	25
3.3.1	Registro das Atividades Neurais	25
3.3.2	Técnica de Registro das Atividades Neurais: ECoG . .	26
3.3.3	Estimador de Conectividade Neural	27
3.3.4	Modelo Animal	28
3.3.5	Agentes de Indução Anestésica	29
3.4	Descrição Experimental	30
3.4.1	Implante da Matriz de ECoG e Registro dos Dados . .	30
3.4.2	Procedimento Experimental	30
3.4.3	Base de Dados	31

3.4.4	Pré -Processamento dos Dados	31
3.4.5	Cálculo das Interações de Causalidade	31
3.4.6	Montagem das Redes	32
3.4.7	Análise da Topologia das Redes	33
3.4.8	Limitações e Hipóteses	34
4	Resultados	37
4.1	Caracterização da Topologia e Dinâmica	37
4.1.1	Grau Médio	38
4.1.2	Grau Médio dos Subgrafos dos Lobos Corticais	43
4.1.3	Caminho Mínimo Médio	44
4.1.4	Diâmetro	47
4.1.5	Grau de Intermediação	49
4.1.6	Assortatividade	53
4.1.7	Transitividade	55
4.2	Estrutura de Comunidade	57
4.2.1	Estrutura de Comunidade nos Estados de Alerta e Anestesia	58
4.2.2	Dinâmica e Transições Entre os Estados de Alerta e Anestesia	63
5	Discussão dos Resultados	68
5.1	Alterações nas Propriedades das Redes	69
5.2	Estrutura de Comunidade	77
5.2.1	Suposições e Hipóteses	84
6	Conclusões	91
A	Formalismo Causalidade de Granger	95
A.1	Formalismo Causalidade de Granger	95
A.1.1	Formulação no Domínio do Tempo	95
A.1.2	Formulação no Domínio da Frequência	97
B	Algoritmo	
	<i>Walktrap Community</i>	101
C	Figuras	106
	Referências Bibliográficas	108

Lista de Símbolos

Lista de Símbolos	
G	Grafo
V	Conjunto de vértices do grafo
E	Conjunto de arestas do grafo
N	Número de vértices do grafo
A	Matriz de adjacência
a_{ij}	Elemento da matriz de adjacência
k_i	Grau do vértice i
$\langle k \rangle$	Grau médio do grafo
r	Coefficiente de assortatividade
M	Número total de arestas do grafo
d_{ij}	Distância entre os vértices i e j
l	Caminho mínimo médio
D	Diâmetro do grafo
B_u	Grau de intermediação do vértice u
C	Coefficiente de transitividade
N_Δ	Número de ciclos de ordem 3
N_3	Número de triplas conectadas

Lista de Figuras

Lista de Figuras		
Fig. 2.1	Ilustração de exemplos de redes com distinto caráter de assortatividade	pg.13
Fig. 2.2	Ilustração de um caminho em um grafo	pg.15
Fig. 2.3	Ilustração do conceito de comunidades em uma rede	pg.18
Fig. 3.1	Ilustração das etapas envolvidas na modelagem das redes funcionais neurais	pg.21
Fig. 3.2	Ilustração sobre como neurônios são capazes de gerar campo elétrico	pg.25
Fig. 3.3	Ilustração sobre como populações de neurônios são capazes de gerar sinal com distintas amplitudes e componentes de frequência	pg.26
Fig. 4.1	Grau médio dos vértices das redes	pg.39
Fig. 4.2	Grau dos vértices durante a transição entre os estados de alerta e anestesia. [Gradiente de cores]	pg.42
Fig. 4.3	Grau médio dos subgrafos dos lobos corticais. Alfa (8-12Hz)	pg.44
Fig. 4.4	Caminho mínimo médio	pg.46
Fig. 4.5	Diâmetro das redes	pg.48
Fig. 4.6	Grau de intermediação médio dos vértices da rede	pg.49
Fig. 4.7	Grau de intermediação dos vértices da rede transição alerta \Rightarrow anestesia Alfa (8-12Hz). [Gradiente de cores]	pg.52
Fig. 4.8	Coefficiente de assortatividade	pg.54
Fig. 4.9	Coefficiente de transitividade	pg.55
Fig. 4.10	Estrutura de comunidades da faixa de frequências Delta (0-4Hz)	pg.59
Fig. 4.11	Estrutura de comunidades da faixa de frequências Teta (4-8Hz)	pg.60
Fig. 4.12	Estrutura de comunidades da faixa de frequências Alfa (8-12Hz)	pg.61
Fig. 4.13	Estrutura de comunidades da faixa de frequências Beta (13-30Hz)	pg.62
Fig. 4.14	Estrutura de comunidades da faixa de frequências Gama (25-100Hz)	pg.63
Fig. 4.15	Transição estrutura de comunidades alerta \Rightarrow anestesia Beta(13-30Hz) -Indução anestésica	pg.65
Fig. 4.16	Transição estrutura de comunidades anestesia \Rightarrow alerta Beta(13-30Hz) -Recuperação	pg.66
Fig. 5.1	Estrutura laminar de organização do córtex cerebral	pg.86
Fig. 5.2	Identificação dos córtex primários e secundários associativos no cérebro humano	pg.89
Fig. C.1	Identificação anatômica dos sulcos do hemisfério esquerdo do macaco	pg.105
Fig. C.2	Identificação dos lobos corticais frontal, parietal, occipital e temporal	pg.106
Fig. C.3	Identificação da localização do córtex visual estriado e extrastriado no cérebro do macaco	pg.106

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas		
Tab. 4.1	Média e desvio padrão do grau médio	pg.40
Tab. 4.2	Média e desvio padrão do grau médio -Subgrafos lobos corticais -Alfa (8-12Hz)	pg.45
Tab. 4.3	Média e desvio padrão do caminho mínimo médio	pg.47
Tab. 4.4	Média e desvio padrão diâmetro	pg.47
Tab. 4.5	Média e desvio padrão do grau de intermediação médio	pg.50
Tab. 4.6	Média e desvio padrão do coeficiente de assortatividade	pg.53
Tab. 4.7	Média e desvio padrão do coeficiente de transitividade	pg.56

Capítulo 1

Introdução

Uma das questões centrais em neurociência é entender o funcionamento do cérebro, compreendendo como capacidades cognitivas e estados fisiológicos⁽¹⁾ do organismo, estão relacionados com processos neurais que ocorrem envolvendo diversas áreas cerebrais. Apesar de a neurociência ser uma ciência bastante desenvolvida e consolidada, um entendimento neste nível ainda não foi atingido, e possivelmente a comunidade científica ainda precise de vários anos para chegar a este grau de esclarecimento.

De um modo geral, o conhecimento que temos atualmente sobre o cérebro, foi construído lentamente a partir da integração de várias descobertas e relatos de pesquisadores, tendo estes sido realizados principalmente ao longo dos últimos 150 anos. Pode-se destacar também, que o avanço da neurociência que foi dado a partir de sucessivas descobertas, esteve quase sempre relacionado com o desenvolvimento de tecnologias e métodos que possibilitaram obter novas informações acerca do cérebro e elementos neurais.

No cenário atual, principalmente devido à existência de tecnologias que permitem a obtenção de dados neurais em larga escala, também pode-se ressaltar que existe uma considerável distinção entre dados de elementos e atividades neurais, e descobertas que representem avanços na neurociência. Além da obtenção de registros neurais, existem diferentes abordagens e metodologias que devem ser utilizadas para ser possível “obter” conhecimento a partir das informações disponíveis, tais procedimentos e análises também constituem etapas de grande importância das pesquisas feitas em neurociência.

⁽¹⁾Diferentes estados fisiológicos como por exemplo diferentes níveis de consciência entre estado de alerta, sono e estado induzido de anestesia; ou por exemplo diferentes estados fisiológicos que ocorrem em decorrência de doenças que afetem o sistema nervoso central.

1.1 Abordagens Atuais

Atualmente, devido à influência de outras áreas da ciência como por exemplo a física dos sistemas complexos, aliadas com constantes percepções de que as atividades neurais são dadas através da participação de diversas áreas corticais distintas concomitantemente, uma nova abordagem vem ganhando força em meio a comunidade de neurocientistas. Esta abordagem busca entender o cérebro como um todo, através de uma perspectiva de sistema, e considera como fundamental a compreensão da maneira como ocorrem as interações funcionais entre diversas regiões cerebrais, para o entendimento de fenômenos que expliquem como o cérebro é capaz de desempenhar suas atividades (Bullmore e Sporns , 2009).

Baseados nesta perspectiva, muitos cientistas vêm utilizando conceitos e ferramentas da *Ciência Moderna das Redes* para modelar, caracterizar e estudar o cérebro.

A ciência moderna das redes é um campo altamente interdisciplinar da ciência que visa entender o funcionamento, o comportamento, e a evolução de sistemas complexos, a partir de propriedades de sua estrutura, isto é, da maneira como são organizadas as interações entre os elementos do sistema (Mitchell , 2009).

O uso da ciência moderna das redes em neurociência é feito principalmente através da modelagem da estrutura das interações funcionais estabelecidas entre diversas áreas cerebrais a partir da estrutura matemática de um grafo. Montadas estas redes em que vértices representam áreas corticais, e arestas as relações funcionais/interações existentes entre estas áreas, diversos estudos e análises podem ser feitos com a finalidade de entender as propriedades que esta rede possui, como é dada a conectividade da rede, qual o seu grau de organização em um nível local e global, quais são os vértices (áreas anatômicas) que possuem um papel de destaque na integração de diversas regiões e fluxo de informação (Bullmore e Sporns , 2009; Sporns , 2011; Stam e Van Straaten , 2012) .

Diversos neurocientistas apontam que estas redes refletem a maneira como são dados o processamento e integração de informação entre diversas áreas cerebrais, e que diferentes demandas cognitivas, desordens ou doenças que afetem o sistema nervoso central podem impactar a estrutura e diversas propriedades das redes (Stam e Reijneveld , 2007; Sporns , 2011) .

É importante destacar que estes grafos estimados constituem um modelo simplificado das interações entre atividades de diversas regiões cerebrais, construído a partir de dados experimentais. Deste modo estão longe de retratar a real gama de fenômenos e complexidade do cérebro. Apesar disto, pode-se a partir das redes construídas fazer uma estimativa da ocorrência de certos processos ainda não descritos, permitindo a ampliação do conhecimento nesta área da neurociência.

1.2 Motivação e Objetivos

Dentro do contexto e cenário atual descrito, esta dissertação teve como objetivo utilizar ferramentas e conceitos da ciência moderna das redes para analisar as principais alterações que ocorrem nas atividades funcionais neurais de larga escala durante um procedimento de indução anestésica.

Experimentalmente foi utilizado um modelo animal da espécie *Macaca fuscata*, que é um primata do velho mundo, espécie que possui grande similaridade evolutiva e neuroanatômica com humanos (Iriki e Sakura, 2008). Foi utilizado também o MDR-ECOG que é uma das mais modernas e balanceadas técnicas de registro de atividades neurais existentes (Fukushima *et al.*, 2014).

A utilização da técnica MDR-ECOG foi um dos diferenciais deste trabalho, além de possibilitar a obtenção de dados neurais de alta qualidade e baixo nível de ruído, sua alta resolução temporal permitiu capturar processos neurais que ocorrem em diferentes escalas de tempo, e possibilitou a montagem de diversas redes serialmente em curtos intervalos de tempo. Sua alta resolução espacial permitiu identificar com elevada precisão atividades neurais de regiões anatômicas específicas. Tais propriedades desta técnica viabilizaram estimar redes funcionais cerebrais mais completas por abranger diversas áreas corticais simultaneamente e com elevada acurácia, possibilitando o estudo de determinados fenômenos e propriedades que dificilmente poderiam ser verificados a partir de outras técnicas.

1.2.1 Agentes de Indução Anestésica e Anestesia Geral

Dentro da imensa gama de áreas e tópicos possíveis de serem abordados através do uso de redes complexas em neurociência, esta dissertação esteve limitada especificamente à caracterização da dinâmica e estrutura das redes

funcionais neurais ao longo de um procedimento de indução anestésica.

O entendimento sobre a anestesia geral é de grande relevância tanto para os meios clínicos quanto para a neurociência. No ano de 2005 a revista *Science* apontou a elucidação dos processos e mecanismos que envolvem a anestesia geral como um dos cento e vinte e cinco maiores mistérios da ciência (Kennedy e Norman , 2005).

Os agentes de indução anestésica estão entre as drogas neurotrópicas mais utilizadas no mundo (Uhrig *et al.* , 2014), todos os dias milhares de pessoas são submetidas a procedimentos que envolvem o uso de anestesia geral⁽²⁾.

Os agentes de indução anestésica são pequenas moléculas que quando administradas aos pacientes são capazes de interagir e modular a atividade de proteínas de canal iônico específicas, induzindo dramáticas alterações fisiológicas no organismo. Este estado de anestesia geral pode ser definido como um estado fisiologicamente estável, reversível, induzido por drogas que leva à perda de consciência, amnésia, analgesia e imobilidade (Schwartz *et al.* , 2010). Estes efeitos farmacológicos são amplamente conhecidos e descritos, no entanto ainda pouco se sabe sobre os mecanismos neurais/neurofisiológicos que levam ao estado de sedação e perda de consciência (Schwartz *et al.* , 2010; Lewis *et al.* , 2012).

Além de sua indiscutível importância e utilidade em meios clínicos, os agentes de indução anestésica podem ser ferramentas de grande importância para a neurociência. Estas drogas constituem uma ferramenta experimental capaz de induzir controladamente diferentes níveis de consciência de forma estável e reprodutível (Uhrig *et al.* , 2014). Desta forma oferecem uma excelente oportunidade para o estudo da consciência e de correlatos neurais de consciência, permitindo o estudo de diversos processos e fenômenos fundamentais que acontecem no cérebro (Hameroff *et al.* , 1998).

1.2.2 Objetivos

⁽²⁾Somente nos Estados Unidos estima-se que todos os dias cerca de 60.000 pacientes recebam anestesia geral (Schwartz *et al.* , 2010).

Motivação

Atualmente existem diversas teorias sobre a anestesia (Flohr , 1995; Alkire *et al.* , 2000; Mashour , 2004; John e Pritchep , 2005) e também teorias sobre consciência baseadas na interface entre consciência e anestesia (Hameroff , 2006; Mashour , 2006). Existem também diversas hipóteses sobre como os anestésicos levam à perda de consciência, tais relatos e hipóteses são baseados na depressão global das funções cerebrais (Alkire *et al.* , 1995; Alkire , 1998), na redução de interações funcionais entre áreas cerebrais (White e Alkire , 2003; Imas *et al.* , 2005), na fragmentação das redes neurais (Lewis *et al.* , 2012), entre outros.

Dentro deste contexto de diversas teorias, hipóteses e relatos, este trabalho buscou estudar as atividades neurais que ocorrem durante um procedimento de indução anestésica, fazendo estimativas a partir das redes estimadas sobre como são dadas as interações entre diversas áreas corticais, permitindo a identificação de áreas chaves na integração da rede, estrutura de organização modular, entre outros. Os resultados obtidos com este trabalho dão suporte a algumas teorias e relatos existentes, e possivelmente podem também ajudar pesquisadores a formular novas teorias.

Objetivos Específicos

Este trabalho possui um elevado número de objetivos específicos, visto que existe uma variedade de fenômenos relevantes a serem observados, e a abordagem utilizada também permite fazer diversos tipos de análises.

A partir da modelagem e caracterização da topologia e propriedades das redes sucessivamente em intervalos de cinco segundos, enquanto o modelo animal esteve em condições experimentais controladas de um procedimento de indução anestésica, este trabalho teve os seguintes objetivos específicos:

- Verificar a dinâmica das atividades neurais a partir da comparação das medidas e propriedades das redes dadas em diferentes instantes de tempo.
- Verificar de uma maneira global como várias medidas e propriedades dos grafos se alteram em decorrência do processo de indução anestésica. A partir desta análise concluir se existe ou não mudanças na arquitetura dos grafos, entre os estados de alerta e anestesia.

- Verificar e descrever a partir da análise das diversas medidas, como e em quanto tempo ocorre a transição entre os estados de alerta e anestesia.
- Verificar de uma maneira global se a conectividade funcional entre diversas áreas corticais diminui durante o estado induzido de anestesia. Obter uma ordem de grandeza avaliando o quanto é reduzida a conectividade funcional.
- Verificar como são dadas as alterações de conectividade funcional nos subgrafos de cada um dos quatro lobos corticais (frontal + paredes mediais frontais, occipital + paredes mediais occipitais, temporal e parietal)⁽³⁾. Identificar a partir da utilização de um gradiente de cores como é alterada a conectividade dos vértices da rede, observando quais áreas anatômicas apresentaram maiores variações.
- Verificar propriedades relativas à eficiência global e local de transmissão de informação da rede, observando como estas propriedades alteram durante o estado induzido de anestesia.
- Identificar quais os vértices de maior destaque da rede devido à importância destes na integração e fluxo de informação da rede. Utilizar um gradiente de cores para verificar em quais áreas anatômicas estão localizados estes vértices. Observar se existem alterações após a administração dos anestésicos.

Este trabalho também teve como objetivo específico, verificar empiricamente a existência de correlatos neurais de consciência na forma de processos neurais satisfazendo características e propriedades do “*dynamic core*” descritos em teoria pelos neurocientistas Tononi e Edelman (Edelman , 2001; Tononi e Edelman , 1998; Edelman e Tononi , 2013).

Tononi e Edelman apresentaram um novo paradigma sobre correlatos neurais de consciência. Ao invés de considerarem a contribuição ou não de áreas anatômicas específicas com correlatos de consciência, estes pesquisadores consideraram uma nova abordagem que consiste na caracterização de processos neurais que possivelmente devam dar suporte a propriedades-chaves de experiências de consciência. Tononi e Edelman sugerem que tais processos devem se manifestar na forma de clusters funcionais, envolvendo alta integração funcional entre determinadas regiões cerebrais, estas interagindo muito mais entre si do que com o restante do cérebro (Tononi e Edelman ,

⁽³⁾Lobos corticais relativos ao hemisfério esquerdo do cérebro do macaco. Regiões respectivas às áreas em que foram posicionados os eletrodos do eletrocorticograma.

1998).

Com respeito à identificação empírica destes processos neurais descritos em teoria por Tononi e Edelman, esta dissertação teve os seguintes objetivos específicos:

- Verificar a partir da estrutura dos grafos, a existência de grupos de vértices altamente conectados entre si e esparsamente conectados com os demais vértices da rede. Identificar a localização destes grupos de vértices nas respectivas áreas anatômicas.
- Caracterizar diversas propriedades destes clusters funcionais, tais como tamanho, abrangência e continuidade⁽⁴⁾.
- Caracterizar a dinâmica destes processos neurais, verificando como esta estrutura de organização varia em diferentes instantes de tempo.
- Verificar a existência de alterações na estrutura e localização destes processos neurais, verificando as diferenças existentes entre os estados de alerta e de anestesia.

1.3 Conteúdo e Organização da Dissertação

Neste primeiro capítulo da dissertação foi apresentada a motivação e o contexto em que este trabalho se insere. Foi exposto um breve panorama sobre a abordagem da ciência moderna das redes em neurociência. Foi relatado que este trabalho visou caracterizar as atividades funcionais neurais de larga escala durante um procedimento de indução anestésica. Foram introduzidos alguns conceitos sobre anestesia geral e a relevância desta área de estudo. Foram também expostos os objetivos específicos deste trabalho.

No capítulo 2 foi feita uma explicação sobre o que vem a ser a ciência moderna das redes, sendo contextualizado seu desenvolvimento e utilização para a modelagem e estudo de sistemas complexos. Foram definidos os conceitos de grafos e das medidas utilizadas neste trabalho para caracterizar a estrutura das redes. Foram feitas também algumas explicações sobre o significado e interpretações destas medidas dentro do contexto neurobiológico.

⁽⁴⁾Se os vértices que compõem o cluster funcional se apresentam de forma contínua, estando localizados próximos fisicamente uns dos outros, ou estando localizados esparsamente em diferentes regiões corticais.

No capítulo 3 foram apresentados conceitos sobre a modelagem das atividades neurais a partir da estrutura matemática de grafos. Foram expostos conceitos com o objetivo de explicar o que a técnica de registro de dados mede, e como estas medidas estão relacionadas com as atividades neurais. Foram feitas explicações sobre a técnica de registro de dados, o estimador de conectividade neural utilizado, o modelo animal e os agentes de indução anestésica envolvidos no experimento. Foi feita a descrição dos procedimentos experimentais. Foi feita também uma discussão sobre as limitações metodológicas e hipóteses envolvidas nas análises.

No capítulo 4 foram expostos os resultados experimentais. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos, figuras e tabelas. Foram feitas descrições detalhadas sobre os resultados obtidos. Discussão e possíveis interpretações dos resultados não foram feitas neste capítulo, com o intuito de os leitores poderem tirar suas próprias conclusões sem algum possível viés do autor desta dissertação.

No capítulo 5, foi feita a discussão dos resultados, tendo sido destacadas as principais alterações observadas. Foram discutidas as possíveis implicações e interpretações dos resultados obtidos no contexto neurobiológico. Foram citados trabalhos já publicados, mostrando como os resultados obtidos são condizentes com algumas hipóteses e relatos existentes. Por fim foram feitas algumas suposições e hipóteses com a finalidade de explicar e propor mecanismos que possivelmente devem estar por trás dos achados experimentais e fenômenos observados neste trabalho.

No capítulo 6, foram expostas as principais conclusões e resultados desta dissertação. Também foi feita uma breve discussão sobre potenciais trabalhos futuros envolvendo a técnica e metodologia utilizados.

Capítulo 2

Definições e Conceitos

Neste capítulo serão apresentadas definições e introduzidos alguns conceitos necessários para o entendimento da abordagem utilizada, procedimentos realizados e análise dos resultados obtidos. Na parte referente a redes complexas será dado um enfoque na interpretação das propriedades estruturais das redes em um contexto neurobiológico, que é o foco desta dissertação.

Dado que a abordagem utilizada nesta dissertação para o estudo das atividades neurais, é uma abordagem que foi essencialmente desenvolvida para o estudo de sistemas complexos de diversas naturezas, serão apresentados também alguns conceitos sobre sistemas e sistemas complexos.

2.1 Sistemas

Sistema, do latim *systema* quer dizer :“ o todo composto de diversas partes ou membros” ou apenas “composição”. De acordo com Miller, sistemas são um conjunto de elementos interagentes e interdependentes, sendo que seu grau de organização permite que estes assumam a função de um todo maior do que a soma de suas partes⁽¹⁾ (Miller , 1965). Bertalanffy destacou que sistemas possuem algumas características e propriedades (Bertalanffy , 1976), dentre elas:

Estrutura: Sistemas possuem estrutura, que é definida pela natureza e organização de seus elementos/constituintes.

⁽¹⁾Esta é uma definição conceitual simplificada de sistemas, uma definição formal, fundamentos e detalhes podem ser encontrados em (Bertalanffy , 1976).

Interconectividade: Sistemas possuem interconectividade, isto é, cada parte do sistema apresenta relações funcionais ou estruturais com outras partes.

Comportamento: Sistemas apresentam comportamento que envolve entradas (condições iniciais), processamento (evolução temporal) e saídas (respostas).

Dentre os diversos sistemas físicos do mundo real, existem certos sistemas tais como sociedades, organismos vivos, cérebros, ecossistemas, entre outros, que diferem dos demais por apresentarem um elevado grau de complexidade. Estes sistemas recebem a denominação de sistemas complexos. De acordo com Melanie Mitchell (Mitchell , 2009), os sistemas complexos são compostos por grandes redes de componentes, apresentam ausência de controle central, simples regras de operação e comportamentos coletivos complexos. Tais sistemas têm como características sofisticadas formas de processamento de informação e grande capacidade de adaptação, que pode ser dada através de aprendizado ou evolução.

2.2 Ciência Moderna das Redes

Há aproximadamente 15 anos atrás, uma nova abordagem vêm ganhando destaque na área da ciência da complexidade, tendo se mostrado uma vertente promissora para a modelagem e estudo de sistemas complexos. A denominada *Ciência Moderna das Redes* (Strogatz , 2001; Newman , 2003) constitui-se de um campo altamente interdisciplinar, sendo principalmente baseada em três áreas da matemática e da física: teoria dos grafos, mecânica estatística e sistemas dinâmicos.

Tal abordagem visa entre outras coisas entender o funcionamento, o comportamento, as mudanças que ocorrem ao longo do tempo e a evolução de sistemas complexos, sendo baseada principalmente em propriedades de sua estrutura isto é, na maneira como são dadas as interações entre os elementos do sistema. É utilizada a teoria dos grafos para modelar e quantificar propriedades estruturais do sistema, a mecânica estatística para entender o funcionamento e estimar propriedades emergentes ou transições de fase que possam vir a ocorrer. São também utilizados conceitos de sistemas dinâmicos para elucidar a evolução temporal a partir de estados anteriores e fenômenos de natureza não linear.

A ciência moderna das redes visa também generalizar o estudo de sistemas complexos, caracterizando sistemas de distintas constituições, naturezas

e escalas através de uma linguagem comum (Mitchell , 2009).

Como descrito, os sistemas são constituídos de elementos que estabelecem relações funcionais/estruturais entre si. Sistemas podem ser modelados através da representação de sua estrutura na forma de grafos, sendo os elementos fundamentais do sistema representados por vértices, e as interações estabelecidas entre estes por arestas.

Diversos estudos (Barabási e Bonabeau , 2003; Costa *et al.* , 2011) mostraram que grafos representando sistemas complexos reais apresentam topologia complexa, não sendo nem regulares, como por exemplo grafos modelando um retículo cristalino, nem totalmente aleatórios. Estes grafos representando sistemas complexos possuem topologias específicas refletindo a maneira como o sistema é organizado. Tais grafos são normalmente designados como *redes complexas*.

2.3 Grafos e Medidas de Redes Complexas

Serão apresentadas as definições de grafos e das medidas de redes complexas utilizadas nesta dissertação. Estas medidas constituem-se de métodos e ferramentas utilizados com a finalidade de caracterizar a topologia e diversas propriedades das redes.

2.3.1 Grafo

Um grafo corresponde ao par $G = (V, E)$, sendo $V = \{1, 2, \dots, i, i + 1, \dots, N\}$ o conjunto de N vértices, também denominados nós, e $E = \{(i, j), i \in V, j \in V\}$ o conjunto de arestas, também nomeadas como arcos. Um grafo não dirigido e não ponderado⁽²⁾, pode ser representado através de uma matriz A , chamada de matriz de adjacências ou matriz de conexões, em que $A : a_{ij} = 1$ quando os vértices i e j estão conectados por uma aresta, ou $A : a_{ij} = 0$ quando não estão. Dois vértices de um grafo quando conectados são ditos adjacentes ou vizinhos.

⁽²⁾Neste trabalho foram utilizados grafos não dirigidos e não ponderados para modelar as redes funcionais neurais de larga escala.

2.3.2 Medidas Relacionadas com Conectividade

Grau

O grau de um vértice, também denominado como conectividade (Dorogotsev e Mendes , 2003), é igual ao número de conexões que o vértice possui, ligando-o com outros vértices da rede. Para redes não dirigidas, considerando-se a matriz de adjacência, o grau de um vértice i , k_i é dado por:

$$k_i = \sum_j a_{ij} = \sum_j a_{ji}, \quad (2.1)$$

Sendo $\langle k \rangle$ o grau médio de todos os vértices da rede:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_i k_i = \frac{1}{N} \sum_{ij} a_{ji}, \quad (2.2)$$

O grau de um vértice pode trazer a informação acerca do impacto que o vértice desempenha na rede. Considerando-se as redes funcionais do cérebro, vértices de alto grau podem indicar áreas capazes de receber influência ou influenciar diversas outras áreas (Sporns , 2011). Tais vértices de grande influência e impacto são denominados *hubs*.

Coeficiente de Assortividade

Em certas redes complexas, podem existir tendências de conectividade preferencial considerando-se o grau dos vértices adjacentes. Quando uma rede apresenta vértices ligados majoritariamente a outros vértices de grau similar⁽³⁾, tal rede é dita assortativa. Quando existe a tendência de vértices estarem ligados a outros vértices com conectividades distintas ⁽⁴⁾, tal rede é dita dissortativa. Quando não existe correlação entre a conectividade e o grau dos vértices, a rede é denominada não assortativa (Boccaletti *et al.* , 2006). Uma maneira de se determinar e quantificar esta propriedade é através do *coeficiente de assortividade* (Boccaletti *et al.* , 2006), que é o coeficiente da correlação de Pearson entre os graus dos vértices adjacentes. No caso de redes não ponderadas e não dirigidas, o *coeficiente de assortividade* é dado por (Costa *et al.* , 2007):

⁽³⁾Vértices altamente conectados estando preferencialmente conectados a outros vértices de alto grau, e vértices que fazem poucas conexões estarem ligados entre si com maior frequência do que com os hubs.

⁽⁴⁾Vértices mais conectados da rede estando conectados preferencialmente a vértices de baixo grau e vice versa.

$$r = \frac{\frac{1}{M} \sum_{j>i} k_i k_j a_{ij} - \left[\frac{1}{M} \sum_{j>i} \frac{1}{2} (k_i + k_j) a_{ij} \right]^2}{\frac{1}{M} \sum_{j>i} \frac{1}{2} (k_i^2 + k_j^2) a_{ij} - \left[\frac{1}{M} \sum_{j>i} \frac{1}{2} (k_i + k_j) a_{ij} \right]^2}, \quad (2.3)$$

Em que M é o número total de arestas do grafo. Se $r > 0$, a rede é assortativa; se $r < 0$, a rede é disassortativa; se $r = 0$, a rede é não assortativa.

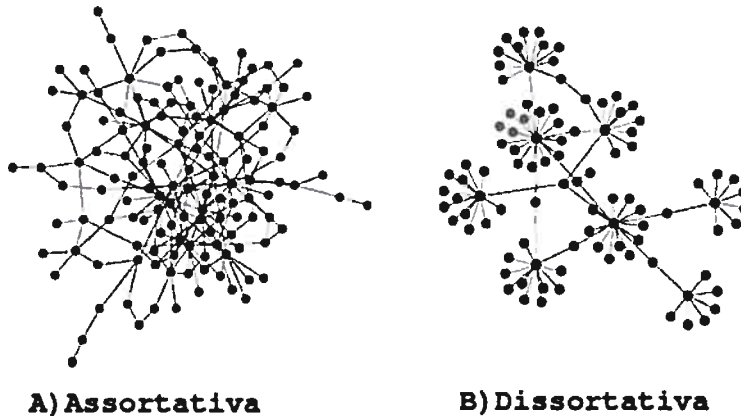


Figura 2.1: Ilustração de exemplos de redes com distinto caráter de assortatividade. A) Rede assortativa; B) Rede disassortativa. Figura adaptada do artigo: The Dichotomy in Degree Correlation of Biological Networks. PLoS ONE 6(12): e28322; (Hao e Li, 2011).

O caráter de assortatividade pode ter grande influência nos processos dinâmicos suportados pelas redes (Costa *et al.*, 2007). Di Bernardo demonstrou que redes disassortativas tendem a possuir maior capacidade de sincronização do que redes assortativas (di Bernardo *et al.*, 2005). Brede e Sinha relataram que o caráter de assortatividade pode influenciar a estabilidade das redes, sendo as redes assortativas mais instáveis do que as redes disassortativas (Brede e Sinha, 2005).

2.3.3 Medidas Relacionadas com Integração global

Caminho Mínimo Médio

Em uma rede, nem sempre dois vértices estão conectados entre si através de uma aresta, somente sendo possível sair de um vértice e chegar ao outro através de um trajeto envolvendo pelo menos um vértice entre eles (exceto quando a rede apresentar vértices isolados ou partes desconectadas). Tais rotas envolvendo sucessões de vértices e arestas são denominadas passeios. Os passeios em que não existe repetição de arestas são ditos simples, e os passeios simples em que não existe repetição de vértices são ditos caminhos. Os caminhos fechados, que possuem início e término em um mesmo vértice são denominados ciclos.

Em uma rede não ponderada, o comprimento de um caminho entre dois vértices é dado pelo número de arestas percorridas para se chegar de um vértice ao outro. Dados dois vértices i e j , podem existir diversos caminhos distintos que tenham como extremidades (origem/destino) i e j , sendo que a distância entre i e j , d_{ij} é definida como o comprimento do menor caminho que une i e j . Tal caminho é denominado *caminho geodésico* ou *caminho mínimo*.

Caso não existam caminhos unindo i e j ⁽⁵⁾, a distância entre eles é definida como $d_{ij} = \infty$. Para redes dirigidas, d_{ij} pode ser diferente de d_{ji} , uma vez que caminhos ligando os vértices i a j são diferentes dos caminhos que ligam j a i .

Uma medida denominada *caminho geodésico médio*, ou *caminho mínimo médio* (Costa et al., 2007), l é definida como sendo a média de todos os comprimentos d_{ij} .

$$l = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} d_{ij}, \quad (2.4)$$

Existe um problema com tal definição, uma vez que l diverge quando existem vértices não conectados na rede. Para evitar este problema, apenas pares conectados de vértices são incluídos na soma. Tal procedimento impede a divergência de l , porém introduz uma distorção para redes que possuem muitos pares de vértices não conectados, que estariam exibindo pequenos valores para o caminho mínimo médio, que comumente seriam esperados para redes com um grande número de conexões.

⁽⁵⁾ Rede não conectada

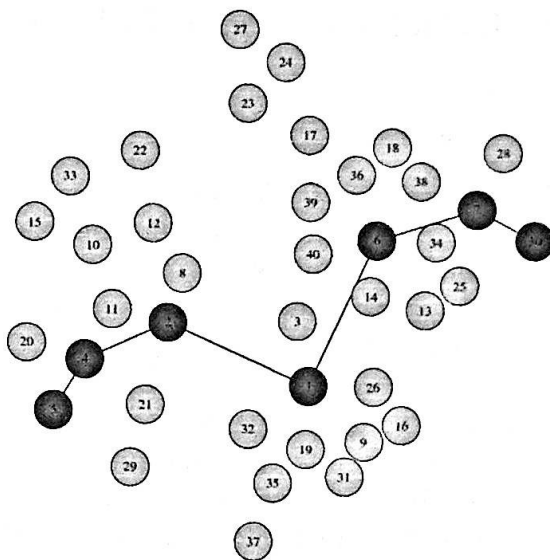


Figura 2.2: Ilustração de um caminho entre os vértices 5 e 30, de uma rede aleatória gerada a partir do modelo Barabasi-Albert (Barabási e Albert , 1999), possuindo 40 vértices. Notar que este também é um caminho mínimo conectando os vértices 5 e 30 desta rede. Vértices e arestas envolvidos no caminho estão destacados em vermelho.

Diâmetro

O *diâmetro* da rede, representado por D , é definido como o comprimento do maior de todos os caminhos mínimos do grafo.

O diâmetro e o caminho geodésico médio trazem informação a respeito de propriedades de integração global da rede e sua eficiência. Um pequeno valor de caminho mínimo médio indica que na média, cada nó pode ser alcançado a partir de qualquer outro vértice através de um caminho envolvendo um pequeno número de arestas. De acordo com Sporns esta medida é relevante no estudo de redes no contexto neurobiológico, refletindo a capacidade da rede de transmitir informação entre seus nós (Sporns , 2011). Sporns também ressalta que redes neurobiológicas com maior eficiência, alocam seus vértices de uma maneira tal que os vértices mantenham distâncias curtas uns dos outros, permitindo uma interação mais direta, promovendo assim maior integração funcional (Sporns , 2011).

2.3.4 Medidas Relacionadas com Influência e Centralidade

Centralidade Betweenness

Na maioria das redes do mundo real, vértices individuais ou arestas podem diferir em seu impacto no funcionamento geral da rede sendo alguns vértices mais essenciais ou influentes que outros (Sporns , 2011). Existem certos vértices que convergem maior tráfego de informação, podendo a perda destes causar maior impacto no funcionamento da rede.

Considerando-se todos os caminhos geodésicos em uma rede complexa, podem existir determinados vértices envolvidos em um grande número de caminhos mínimos, desempenhando assim uma função estruturalmente importante de conectividade. Assumindo-se que as interações entre dois vértices sejam dadas preferencialmente através de caminhos geodésicos, é possível quantificar a importância de um vértice através de seu *grau de intermediação*, também conhecido como *grau de centralidade betweenness* (Freeman , 1979), que é dado por:

$$B_u = \sum_{ij} \frac{\sigma(i, u, j)}{\sigma(i, j)}, \quad (2.5)$$

Sendo $\sigma(i, u, j)$ o número de caminhos geodésicos existentes entre os vértices i e j que passam através do vértice u , $\sigma(i, j)$ o número total de caminhos geodésicos entre i e j , e a soma é feita sobre todos os pares distintos i, j da rede.

A identificação de vértices desempenhando grande influência baseados na análise da topologia do grafo, são de grande importância para a análise das redes do cérebro, representando um passo acerca do entendimento e classificação de áreas e elementos neurais em termos das funções realizadas pelos seus respectivos vértices na rede (Sporns , 2011).

2.3.5 Medidas Relacionadas com Segregação Local

Certas redes possuem estrutura de organização local, de tal modo que vértices topologicamente próximos entre si⁽⁶⁾ estejam funcionalmente mais relacionados mutuamente do que com o resto da rede, sendo comum a presença de regiões densamente conectadas, formando aglomerados ou comunidades.

⁽⁶⁾Topologicamente próximos entre si não necessariamente implica em proximidade física.

Existem algumas medidas capazes de avaliar o caráter da estrutura de organização local nas redes.

Transitividade

Análises da topologia de diversas redes complexas de sistemas reais (Costa *et al.*, 2011), revelaram a presença de um grande número de ciclos de ordem três (três vértices conectados na forma de um triângulo). Tal observação mostra que em determinadas redes existe uma propensão de que dois vértices conectados façam ambos conexões com um outro terceiro vértice. Tal tendência pode ser quantificada através da *transitividade*, também denominado *coeficiente de clusterização* (Newman, 2001). Para uma rede não ponderada e não dirigida, o coeficiente de transitividade é dado por:

$$C = \frac{3N_{\Delta}}{N_3}, \quad (2.6)$$

Sendo N_{Δ} o número de triângulos (ciclos de ordem três) presentes na rede e N_3 o número de triplas conectadas. O fator três é introduzido pelo fato de que cada ciclo de ordem três consiste de três diferentes triplas conectadas, tendo cada uma delas um dos vértices do triângulo como vértice central. Este fator também garante que $0 \leq C \leq 1$. Uma tripla conectada é definida como um conjunto de três vértices, sendo um vértice central e dois outros vértices distintos adjacentes a ele. Os ciclos de ordem três formam um conjunto de três vértices possuindo uma aresta entre cada par de vértices. Dadas estas definições, segue que:

$$N_{\Delta} = \sum_{k>j>i} a_{ij}a_{ik}a_{jk}, \quad (2.7)$$

$$N_3 = \sum_{k>j>i} (a_{ij}a_{ik} + a_{ji}a_{jk} + a_{ki}a_{kj}), \quad (2.8)$$

Sendo a soma tomada sob todas as triplas de distintos vértices i , j e k apenas uma vez.

Redes com alto grau de integração local apresentam regiões com aglomerado de conexões, de um modo que nestas áreas, a densidade de arestas entre os vizinhos de um vértice é alta, o que normalmente não ocorre com redes/áreas esparsamente conectadas. Deste modo através da transitividade é possível fazer uma inferência acerca da estrutura de conectividade local da rede.

2.3.6 Comunidades e Módulos

Diversas redes do mundo real apresentam estrutura modular, que é caracterizada pela presença de *módulos* ou *comunidades* (Newman, 2006), que são definidos como **grupos de vértices altamente conectados entre si, e esparsamente conectados com outras comunidades/vértices da rede**. A análise da estrutura modular pode trazer informações de grande relevância para o entendimento acerca da organização, funcionamento e da dinâmica apresentados pelo sistema.

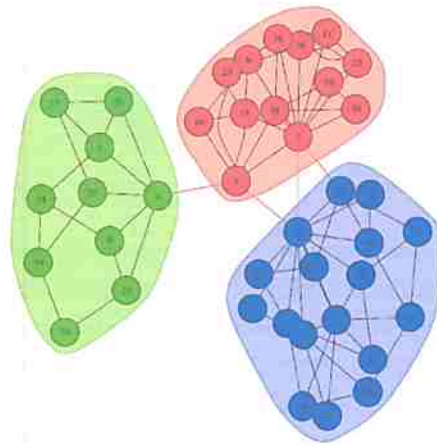


Figura 2.3: Ilustração do conceito de comunidades, em uma rede genérica de 40 vértices, possuindo 3 grupos de vértices apresentando maior número de conexões dentre os vértices de cada grupo do que com o restante do grafo. A estrutura de comunidades desta rede foi identificada a partir da utilização do algoritmo de detecção de comunidades *Walktrap Community* (Pons e Latapy, 2006).

No contexto neurobiológico, existe uma gama de razões que embasam teoricamente o porquê de as redes de atividades cerebrais possuírem organização modular e as possíveis implicações de tal arquitetura.

Olaf Sporns aponta que redes possuindo estrutura modular apresentam propriedades mundo-pequeno⁽⁷⁾, que supostamente são altamente vantajosas para a arquitetura do sistema nervoso, uma vez que a alta densidade

⁽⁷⁾Redes com arquitetura mundo-pequeno são redes que tem como característica

de conexões entre vértices dentro de um mesmo módulo favorecem formas de processamento local segregado (com baixo custo de ligações) de funções especializadas. Já valores reduzidos de caminho mínimo médio, que também são característicos da arquitetura mundo-pequeno, dão suporte ao processamento de atividades neurais de integração global, relativos á funções genéricas como, por exemplo, memória de trabalho cerebral (Sporns *et al.* , 2004).

Tononi e Edelman apresentaram um paradigma sobre correlatos neurais de consciência, em que processos neurais relacionados com experiências de consciência seriam dados por clusters funcionais, envolvendo áreas e grupos neurais altamente integrados, interagindo muito mais entre si do que com o restante do cérebro (Edelman , 2001; Tononi e Edelman , 1998; Edelman e Tononi , 2013). Tal caráter de organização por eles descrito tem uma correspondência direta com clusters e módulos presentes nas redes funcionais neurais.

Acredita-se também que a topologia modular das redes funcionais neurais pode favorecer uma elevada complexidade dinâmica (Sporns *et al.* , 2000), dando suporte a uma série de comportamentos dinâmicos não lineares (Meunier *et al.* , 2010) devido à presença de atividades segregadas e integradas (Shanahan , 2008; Pan *et al.* , 2010).

Redes modulares podem produzir uma separação de escala temporal uma vez que permitem a existência de rápidos processos intra-modulares e lentos processos inter-modulares (Pan e Sinha , 2009). Kaiser e Hilgetag apontam que a presença de comunidades nas redes funcionais do cérebro permitem que atividades neurais permaneçam localmente encapsuladas, e ao mesmo tempo dão suporte à capacidade de manterem um balanço dinâmico entre os extremos de rapidamente se extinguirem ou se espalharem invadindo a rede como um todo (Kaiser *et al.* , 2007; Kaiser e Hilgetag , 2010).

possuírem elevado coeficiente de clusterização (transitividade) e reduzido comprimento de caminho mínimo médio. Consultar (Watts e Strogatz , 1998) para mais detalhes.

Capítulo 3

Métodos

3.1 Modelagem das Atividades Funcionais Neurais

A modelagem e análise das atividades neurais corticais a partir da ciência moderna das redes é dada através de algumas etapas e considerações (ver figura 3.1 , em que estão ilustradas algumas etapas envolvidas). Bullmore e Sporns sintetizaram os procedimentos metodológicos mais comumente utilizados através de quatro etapas (Bullmore e Sporns , 2009):

1. Definição dos vértices da rede, que de alguma maneira devem representar áreas anatômicas cerebrais e suas respectivas atividades funcionais.
(1)
2. Estimar um valor de associação entre os vértices da rede, através de um estimador de conectividade neural.
3. Montar uma matriz de adjacências contendo todas as interações par a par entre todos os vértices da rede.
4. Caracterizar a topologia das redes através de medidas apropriadas. Fazer análises e comparações desejadas.

Em linhas gerais, a realização deste trabalho foi baseada nesta metodologia e etapas propostas por Sporns e Bullmore.

(1) A definição normalmente é baseada na técnica de registro das atividades neurais utilizada.

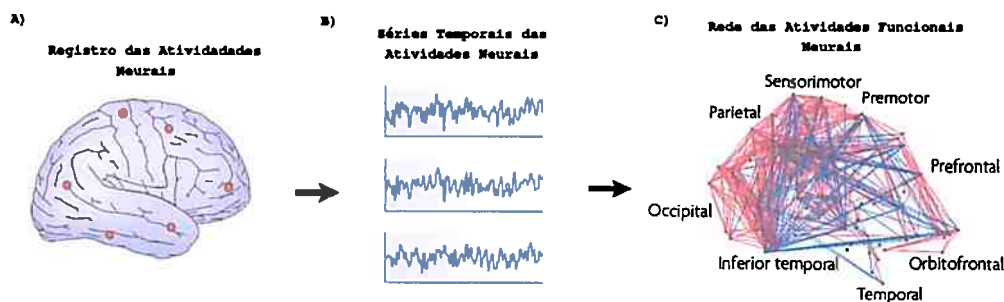


Figura 3.1: Ilustração de algumas etapas envolvidas no processo modelagem das atividades funcionais corticais a partir da ciência moderna das redes. A) O registro das atividades neurais; B) Obtenção das séries temporais neurais; C) Modelagem das atividades neurais a partir da estrutura de um grafo. Figura adaptada do artigo: Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):186–198, 2009 (Bullmore e Sporns, 2009).

Etapa 1: Definição dos Vértices das Redes

Foi realizado um experimento em que as atividades neurais do macaco foram registradas com o animal no estado de alerta e durante um procedimento de indução anestésica⁽²⁾.

O registro das atividades neurais foi feito a partir de um eletrocortico-grama (ECoG) com a utilização de uma matriz contendo 128 eletrodos, que foram posicionados sobre diversas áreas corticais para o registro das atividades neurais.

A definição dos vértices da rede é comumente baseada na técnica de registro de dados utilizada. Neste trabalho, cada um dos 128 eletrodos do ECoG foi considerado como um vértice da rede. Sendo que cada eletrodo representa a área da superfície cortical sobre a qual foi posicionado.

Etapa 2: Associação Entre os Vértices da Rede

Para estimar valores de associação entre os vértices da rede, foi utilizado um estimador de conectividade neural para inferir interações de causalidade de

⁽²⁾Todos os procedimentos experimentais envolvendo o modelo animal e registro das atividades neurais foram realizados no Laboratório de Inteligência Adaptativa no Instituto RIKEN localizado em Saitama no Japão, laboratório coordenado pelo Dr. Naotaka Fujii.

Granger no domínio da frequência (ver apêndice A) par a par entre as séries temporais de todos os eletrodos.

Etapa 3: Montagem das Redes

A utilização de valores de corte⁽³⁾ para a obtenção de grafos não ponderados, é um procedimento amplamente utilizado para modelar as atividades neurais através do uso de redes complexas (Bullmore e Sporns , 2009; Sporns , 2011). Este procedimento tem a função de eliminar interações não relevantes entre os vértices, mantendo somente as interações mais fortes e significantes, e também criar um modelo a partir da representação do sistema na forma de um grafo mais simplificado e tratável.

Neste trabalho, foram estimadas diversas redes em série ao longo do tempo, sendo que durante o experimento, o animal esteve em diferentes condições fisiológicas. Para cada uma das faixas de frequência analisadas, foi adotado um único valor de corte, de uma maneira com que os grafos montados em sequência foram todos estimados com a utilização de um mesmo procedimento e parâmetros. Deste modo, as alterações observadas entre as diversas redes são inerentes somente das atividades neurais.

A escolha dos valores de corte em cada faixa de frequência foi baseada no critério de conectividade dos grafos.

Como a sequência de grafos analisada possuía redes em que o macaco estava em diferentes estados, escolheu-se um valor de corte tal que os grafos com menor conectividade presentes na sequência apresentassem uma conectividade de aproximadamente 3 a 5 arestas por vértice, evitando assim a modelagem a partir de grafos com muitos vértices desconectados⁽⁴⁾.

Após a obtenção dos grafos não ponderados, foram também eliminadas as direções das arestas que forneciam o sentido da ligação entre os vértices, obtendo-se ao final redes não ponderadas e não dirigidas.

⁽³⁾O termo *threshold* da língua inglesa, também é comumente utilizado para designar valores de corte.

⁽⁴⁾Como o explicado em (Bullmore e Sporns , 2009; Sporns , 2011), a escolha do valor de corte é arbitrária, podendo os cientistas basearem-se em diferentes critérios para a determinação do valor. Nesta dissertação especificamente, a escolha foi baseada nos valores de conectividade mínima dos grafos da sequência, de um modo a evitar a modelagem a partir de grafos não conectados, que poderiam introduzir distorções nas medidas e análises.

A remoção das direções de ligação das arestas foi feita pois algumas medidas e algoritmos utilizados não possuem definição/implementação para grafos dirigidos. Com o intuito de analisar e computar as medidas sobre sempre os mesmos objetos, foram utilizados grafos não ponderados e não dirigidos em todas as análises.

3.2 Caracterização e Análises

A partir dos grafos não dirigidos e não ponderados, foi feita a caracterização da topologia e propriedades dos grafos através do uso de diversas medidas.

A caracterização das propriedades e medidas foi feita nas redes montadas sequencialmente ao longo do experimento. Deste modo foi possível caracterizar a dinâmica das diversas propriedades e topologia dos grafos frente às diferentes condições expostas ao animal durante o experimento.

Foram feitos os mesmos tipos de análises nas cinco faixas de frequência estudadas.

Estrutura de Comunidades e Clusters Funcionais

A caracterização da estrutura de comunidades dos grafos feita neste trabalho foi implementada de uma maneira ligeiramente distinta da realizada na maioria dos trabalhos já publicados nesta área. Existe uma relação direta entre a estrutura de comunidades das redes funcionais neurais, e os processos neurais na forma de clusters funcionais descritos por Tononi e Edelman, que supostamente estão envolvidos com correlatos neurais de consciência. Com o intuito de observar experimentalmente estes tipos de processos neurais descritos em teoria, foram adaptados alguns ajustes na metodologia.

A metodologia experimental utilizada consistiu em obter a estrutura de comunidades das redes a partir de métodos que identifiquem subconjuntos de vértices que possuem mais conexões entre si do que com os outros vértices da rede. Foi também utilizado um critério para identificar e considerar somente as comunidades altamente integradas funcionalmente, isto é comunidades densamente conectadas.

Porquê o trabalho apresentado nesta dissertação identifica estes processos neurais relatados por Tononi e Edelman, e outros trabalhos já publicados na literatura não?

Tononi e Edelman definem estes processos através da “*dynamic core hypothesis*”, em que os correlatos neurais de consciência **correspondem a processos neurais dinâmicos, dados na forma de clusters funcionais altamente integrados**, envolvendo áreas interagindo mais entre si do que com o restante do cérebro (Tononi e Edelman , 1998).

Os diversos trabalhos relacionados com esta área presentes na literatura identificam a estrutura modular das redes funcionais neurais, porém não adotam critérios para a identificação de comunidades altamente integradas. Estes trabalhos usualmente consideram uma única rede representando as atividades neurais, não fornecendo informação e descrição sobre como esta estrutura de organização e processos variam com o passar do tempo.

Este trabalho apresentado nesta dissertação descreve os processos neurais descritos por Tononi e Edelman porque:

- Identifica comunidades dadas por áreas mais interagentes entre si do que com o restante do cérebro, e utiliza um critério para identificar somente as comunidades altamente integradas funcionalmente.
- Faz a descrição da dinâmica destes processos, a partir de observações feitas em curtos intervalos de tempo.

Diferenciais da técnica de registro de dados e metodologia:

1. A técnica de registro de dados, por possuir alta resolução espacial, permitiu identificar com precisão as áreas anatômicas envolvidas nos processos.
2. A técnica de registro de dados, por possuir alta resolução temporal, permitiu inferir a existência destes processos, e também a possibilidade de descrevê-los em curtos intervalos de tempo.
3. As redes estimadas por possuírem um número razoável de vértices (128), permitiram a tratabilidade na identificação da estrutura de comunidades das redes pelo algoritmo utilizado.

3.3 Definições e Conceitos

3.3.1 Registro das Atividades Neurais

Este trabalho foi baseado na utilização de uma técnica que infere informações sobre as atividades neurais a partir do registro do campo elétrico proveniente de populações de neurônios em atividade. Será feita a introdução de alguns conceitos para que se possa entender a origem do campo elétrico registrado pelo equipamento e sua relação com as atividades neurais.

A Origem dos Sinais Elétricos Cerebrais e Componentes do Sinal nas Distintas Faixas de Frequências

Grandes células neurais como, por exemplo, neurônios piramidais corticais, conduzem correntes iônicas, gerando uma diferença de potencial elétrico entre as partes basal e apical de seus dendritos (Baillet *et al.*, 2001), tal separação de cargas constitui um dipolo elétrico⁽⁵⁾ (ver figura 3.2). As atividades sincronizadas de grandes grupos de neurônios podem produzir um campo elétrico com intensidade suficiente para ser detectado por eletrodos localizados externamente ao cérebro.

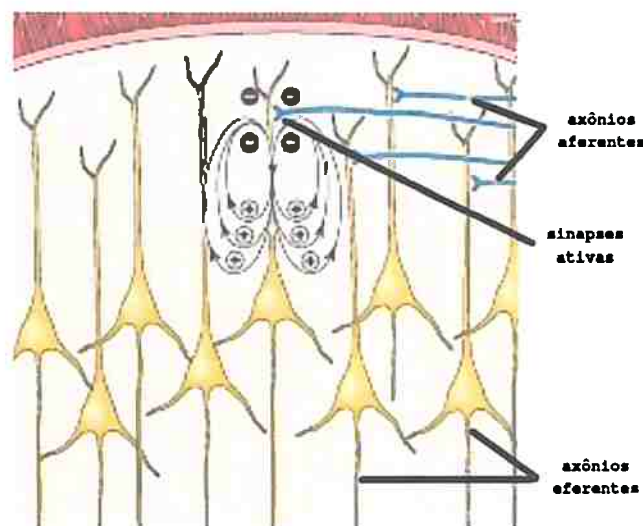


Figura 3.2: Ilustração sobre como neurônios corticais são capazes de gerar campo elétrico. Figura adaptada da figura do livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 633 (Box 28, figura B).

⁽⁵⁾O dipolo elétrico possui campo elétrico.

A atividade sincronizada de grandes populações de neurônios podem dar origem a oscilações macroscópicas que podem ser inferidas através de um encefalograma. Em termos funcionais, tal sincronia de oscilações é um reflexo da temporária e precisa interação entre as atividades neurais envolvendo consideráveis populações de neurônios (Schnitzler e Gross , 2005).

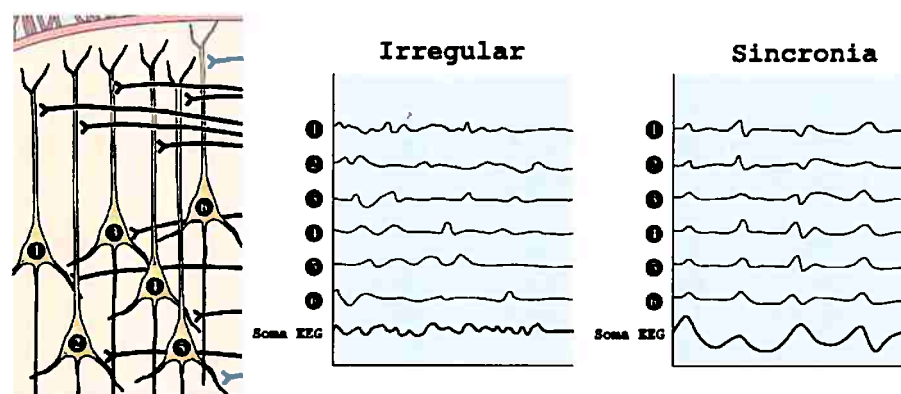


Figura 3.3: Ilustração sobre como grandes populações de neurônios em atividade podem gerar um sinal com distintas amplitudes e componentes de frequências. Figura adaptada da figura do livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 634 (Box 28, figura C).

Quando grandes populações de neurônios oscilam em fase, o campo elétrico registrado pelos eletrodos de um encefalograma possui grande amplitude, e o sinal é principalmente composto por oscilações de baixa frequências. Nas ocasiões em que populações de neurônios desempenham atividades irregulares e normalmente fora de fase, o sinal geralmente possui baixa amplitude e apresenta predominantemente componentes de alta frequência (ver figura 3.3). Existem diversos relatos científicos de que distintas atividades e processos neurais sejam dados em diferentes faixas de frequência (Purves *et al.* , 2012), o que motiva a utilização de métodos que permitam investigação/análise das atividades que ocorrem em distintas frequências separadamente.

3.3.2 Técnica de Registro das Atividades Neurais: ECoG

A técnica de registro do campo elétrico proveniente das atividades neurais que foi utilizada neste trabalho foi desenvolvida por pesquisadores do centro de estudos do cérebro do instituto RIKEN no Japão. A metodologia chamada

de *Multidimensional Recording* (MDR), monitora as atividades neurais utilizando uma matriz de eletrodos de eletrocorticograma (ECoG)⁽⁶⁾ implantada cronicamente no espaço subdural, diretamente sobre a superfície do córtex cerebral.

De acordo com os pesquisadores que desenvolveram esta metodologia, até o momento esta é a mais avançada e balanceada tecnologia disponível para se monitorar atividades neurais, sendo que o MDR-ECoG é capaz de amostrar os sinais neurais com resoluções temporais superiores a 1KHz e resoluções espaciais de até 3 milímetros. O fato de ser uma técnica de registro intracranial, possibilita obter um sinal de elevada qualidade⁽⁷⁾ e baixo nível de ruído (Yanagawa *et al.* , 2013; Fukushima *et al.* , 2014).

3.3.3 Estimador de Conectividade Neural

Para a montagem das redes a partir dos registros das atividades elétricas (séries temporais) provenientes de diversas áreas corticais, faz-se necessário inferir as relações existentes entre estas séries, possibilitando montar uma matriz de adjacências contendo as interações entre as atividades das distintas regiões analisadas.

Para inferir as relações existentes entre as séries temporais, existem diversos estimadores de conectividade neural baseados principalmente na detecção de padrões de dependência estatística entre as séries como, por exemplo, correlação, coerência espectral, sincronia, acoplamento de fase, interações de causalidade, entre outros (Sporns , 2011).

Neste trabalho foi utilizado um dos métodos baseados em interações de causalidade entre as séries temporais mais utilizados em neurociência (Seth , 2010; Sporns , 2011). Este método utiliza o conceito de causalidade formulado Granger (Granger , 1969), originalmente desenvolvido para a análise de sistemas sociais e econômicos. A causalidade de Granger infere a quantidade de informação que é ganha sobre o futuro de uma variável aleatória X, levando-se em conta os estados anteriores de uma outra variável aleatória Y. Deste modo, se o passado da série temporal Y fornece informação estatisticamente significativa a cerca do futuro da série X, então é dito que a série Y

⁽⁶⁾Eletrocorticograma também é conhecido como eletroencefalograma (EEG) intracranial.

⁽⁷⁾Sinal de qualidade neste contexto, refere-se a um sinal que retrata com precisão as atividades elétricas cerebrais, contendo grande quantidade de informação sobre os processos que ocorrem nas áreas corticais.

Granger causa a série X.

Este método possui a vantagem de fornecer uma direção sobre a qual uma série está influenciando a outra. Quando aplicada em neurociência fornece indícios do fluxo de informação de uma área cortical para outra (Seth e Edelman , 2007; Seth , 2010).

Neste trabalho, foi utilizado um método capaz de inferir relações de causalidade de Granger domínio da frequência, conseguindo assim prover informação acerca de quais frequências a conexão entre as duas series temporais foi produzida. Esta propriedade é útil ao se estudar fenômenos em que a faixa de frequência em que a interação ocorre possui significado, que é o caso das atividades neurais, o objeto de estudo deste trabalho.

3.3.4 Modelo Animal

Neste trabalho, não foram realizados experimentos em humanos, e sim em um modelo animal da espécie *Macaca fuscata*, também conhecido através de seu nome popular como macaco japonês.

O macaco Japonês é uma espécie de macaco do velho mundo endêmica do Japão.

Em termos de neuroanatomia, é uma espécie que possui considerável proximidade com o *Homo sapiens*, o que a torna uma excelente plataforma de estudos para o entendimento do cérebro humano (Iriki e Sakura , 2008), fazendo do *Macaca fuscata* uma das principais espécies utilizadas como modelo experimental em neurociência, especialmente entre os neurocientistas japoneses (Isa *et al.* , 2009).

O *Macaca fuscata* é uma espécie de macaco terrestre de comportamento social, que apresenta considerável capacidade cognitiva (Fooden e Aimi , 2005). São capazes de se banhar no mar e em fontes termais, alguns indivíduos inclusive aprendem a lavar os alimentos antes do consumo (Kawamura , 1959; Kawai , 1965), e ocasionalmente podem utilizar ferramentas (Tokida *et al.* , 1994; Tanaka *et al.* , 2001; Leca *et al.* , 2007). Existem também relatos por parte de alguns pesquisadores de que estes macacos são capazes de aprender novos comportamentos através de interação social (Kawai , 1965; De Waal , 2008), o que comprova a elevada capacidade cognitiva destes primatas.

3.3.5 Agentes de Indução Anestésica

Para a realização da indução anestésica no macaco, foi utilizado um coquetel contendo as drogas Ketamina e Medetomidina.

A Ketamina foi desenvolvida e introduzida na década de 1960, é uma droga capaz de induzir um estado de anestesia dissociativo caracterizado pela dissociação entre o sistema talamocortical e o sistema límbico. Em humanos, sua administração produz um estado de inconsciência e catalepsia ou um estado de consciência parcial no qual os pacientes são incapazes de responder propositalmente a estímulos físicos ou a comandos verbais. Por definição a Ketamina induz em pacientes humanos um estado intermediário entre profunda sedação e anestesia geral (Bergman , 1999).

A Ketamina é um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que é uma proteína de canal iônico, ativada principalmente por glutamato e glicina, que atua permitindo íons Na^+ e Ca^{2+} entrarem para o interior da célula, e K^+ para o exterior celular (Green *et al.* , 2011). A modulação do NMDAR⁽⁸⁾ compromete o processo de polarização/despolarização da membrana plasmática dos neurônios que possuem esta proteína de canal iônico, afetando a transmissão de estímulos elétricos e sinapses.

Devido às suas propriedades, é amplamente utilizada no meio veterinário. Em primatas induz rápida sedação após injeção intramuscular, levando a um estado cataléptico envolvendo inconsciência e analgesia somática, produzindo pouca ou nenhuma depressão respiratória e cardíaca. No entanto o uso de apenas Ketamina possui algumas desvantagens como longo tempo de ação (tornando lento o processo de recuperação), reduzida relaxação muscular e movimentos involuntários de membros, o que faz com que frequentemente seja usada em conjunto com outras drogas sedativas ou anestésicas (Young *et al.* , 1999).

No experimento realizado neste trabalho, a Ketamina foi utilizada em conjunto com o sedativo analgésico Medetomidina, que atua como agonista alfa-2-adrenoreceptor, e apresenta a vantagem de possuir um antagonista (Antipamezol) capaz de reverter rapidamente seus efeitos. Isto possibilita o uso de uma menor dosagem de Ketamina e um rápido processo de recuperação

⁽⁸⁾Receptor N-metil-D-aspartato

através da administração de Antipamezol (Young *et al.* , 1999).

3.4 Descrição Experimental

3.4.1 Implante da Matriz de ECoG e Registro dos Dados

Uma matriz de eletrodos multicanais de ECoG (Unique Medical, Japão) foi cronicamente implantada no espaço subdural de um macaco adulto, do sexo masculino, da espécie *Macaca fuscata*. Cada eletrodo foi confeccionado a partir de um disco de platina de três milímetros envolvido por uma camada isolante de silicone, exceto por uma área circular de 0.8mm de diâmetro na região central do disco. 128 eletrodos com uma distância inter-eleto-rodo média de 5mm foram implantados cobrindo continuamente todo o hemisfério esquerdo cerebral, envolvendo os lobos frontal, temporal, parietal, occipital e paredes mediais frontais e occipitais. Placas retangulares de platina foram inseridas no espaço subdural entre a matriz de ECoG e a duramater, servindo como eletrodos de referência. Um eletrodo foi implantado no espaço epidural desempenhando função de aterramento. Informações mais detalhadas, acerca de materiais e procedimentos realizados, estão disponíveis em (Nagasaka *et al.* , 2011). As atividades neurais foram amostradas a 1KHz, por um sistema de aquisição de dados *CerebusTM* (Blackrock Microsystems, Estados Unidos).

Todos os procedimentos experimentais e cirúrgicos realizados estavam de acordo com os protocolos experimentais No. H24-2-203(4) aprovados pelo comitê de ética do Instituto RIKEN.

3.4.2 Procedimento Experimental

O macaco foi sentado em uma cadeira apropriada, tendo cabeça e membros imobilizados.

As atividades neurais começaram a ser registradas com o macaco em alerta e com os olhos abertos, depois foi colocada uma venda nos olhos para evitar possíveis alterações induzidas por estímulos visuais.

Após alguns minutos, um coquetel de Ketamina-Medetomidina na dosagem de 5,6 mg/Kg de Ketamina e 0,011mg/Kg de Medetomidina, foi administrado via intramuscular com a finalidade de induzir anestesia. O ponto de perda de consciência (PPC), foi determinado no instante de tempo em que

o macaco deixou de responder a estímulos externos⁽⁹⁾. Depois de atingir o (PPC), o macaco permaneceu neste estado por aproximadamente 25-30 minutos. Dado este período, foi administrado via intramuscular o antagonista da Medetomidina, Antimepazol na dosagem de 0,05mg/Kg. O macaco saiu do estado de indução anestésica rapidamente após a administração do antagonista. Após um tempo, a venda dos olhos foi removida, e as atividades neurais continuaram a ser registradas por mais alguns minutos.

Os batimentos cardíacos e a respiração do animal foram monitorados durante todo o procedimento experimental.

3.4.3 Base de Dados

As bases de dados deste experimento foram disponibilizadas em domínio público e encontram-se disponíveis no endereço eletrônico:

<http://neurotycho.org>.

3.4.4 Pré -Processamento dos Dados

1. Foi utilizado um filtro rejeita-banda IIR-Notch para atenuação de componentes do sinal em 50Hz (foi constatado ruído proveniente da rede de distribuição elétrica nesta frequência).
2. Foi feito downsample do sinal de 1KHz para 200Hz.
3. O sinal foi dividido em janelas de 1000 pontos (equivalente a cinco segundos de registro das atividades neurais).
4. Para cada uma das 128 séries temporais, foi removida a tendência e subtraída a média.
5. Para verificar a condição de estacionariedade das séries temporais, foram aplicados os testes KPSS (Kwiatkowski *et al.*, 1992) e ADF [Augmented Dickey Fuller](Hamilton, 1989).

3.4.5 Cálculo das Interações de Causalidade

Bibliotecas Utilizadas

Para o cálculo das interações utilizando causalidade de Granger no domínio da frequência, foram utilizadas com algumas adaptações, as bibliotecas: MVGC GRANGER TOOLBOX desenvolvida pelo Dr. Anil Seth (Universidade de Sussex,

⁽⁹⁾Estímulos como toque nas mãos e narinas.

Reino Unido), descrita em (Seth, 2010) e disponível em www.anilseth.com, e a biblioteca BSMART toolbox (*Brain-System for Multivariate AutoRegressive Timeseries toolbox*) descrita em (Cui *et al.*, 2008) e disponível em: www.brain-smart.org.

Cálculo das Interações de Causalidade

1. Ordem do Modelo:

Para encontrar a ordem do modelo (o número de observações a serem utilizadas no modelo de regressão), foram utilizados os critérios de seleção de modelos de Akaike(AIC) e Bayes/Schwartz(BIC).

Ambos os métodos retornaram um valor igual a sete para a ordem do modelo.

2. Interações de Causalidade:

Em cada janela de 1000 pontos, foi calculada a causalidade de Granger espectral par a par entre todas as 128 séries temporais utilizando a função `cca_pwcausal()` (da biblioteca MVGC GRANGER TOOLBOX), que calcula a causalidade de Granger espectral interpretando os coeficientes do modelo de regressão na frequência, como proposto por (Geweke, 1982; Ding *et al.*, 2006) (ver apêndice A).

3. Faixas de Frequência Escolhidas:

Foram selecionadas as interações de causalidade de Granger nas faixas de frequência fisiológicas: Delta (0 a 4Hz), Teta (4 a 8Hz), Alfa (8 a 12Hz), Beta (13 a 30Hz) e Gama (25 a 100Hz).

Os valores das interações obtidos foram salvos em matrizes de adjacência.

3.4.6 Montagem das Redes

Para a montagem das redes, foi escolhido para cada uma das faixas de frequências analisadas um valor de corte (*threshold*), e somente foram consideradas como arestas interações possuindo magnitudes maiores ou iguais a este valor.

A escolha deste parâmetro foi baseada no critério de conectividade dos grafos, que não deve ser nem muito elevada nem muito reduzida.

Valores de corte utilizados em todas as matrizes de adjacência estimadas em sequência em cada uma das faixas de frequência analisadas:

- Faixa de frequências Delta (0-4Hz), valor de corte igual a 0,5.
- Faixa de frequências Teta (4-8Hz), valor de corte igual a 0,5.
- Faixa de frequências Alfa (8-12Hz), valor de corte igual a 0,5.
- Faixa de frequências Beta (13-30Hz), valor de corte igual a 1,0.
- Faixa de frequências Gama (25-100Hz), valor de corte igual a 2,5.

Após a obtenção dos grafos não ponderados, foram removidas as direções das arestas, obtendo-se então redes não dirigidas e não ponderadas.

3.4.7 Análise da Topologia das Redes

Medidas de Redes Complexas

Foram calculadas diversas medidas para a caracterização da topologia e propriedades dos grafos.

Para o cálculo das diversas medidas, foi utilizada a biblioteca iGRAPH (Csardi e Nepusz , 2006), implementada em R⁽¹⁰⁾ (R Development Core Team , 2011).

Detecção de Comunidades

Para a detecção da estrutura de comunidades foi utilizado o algoritmo *Walk-trap Community* (Pons e Latapy , 2006). Este algoritmo além de conseguir identificar a estrutura de comunidades em grafos de maneira eficiente, consegue detectar comunidades de diferentes tamanhos e identificar de maneira automatizada o número de comunidades presentes no grafo. Este algoritmo é baseado na propriedade de *passeios aleatórios* (Lovász , 1993) dentro do grafo apresentarem a tendência de ficarem “presos” dentro de comunidades (Pons e Latapy , 2006). Uma breve descrição deste algoritmo é feita no apêndice B, para mais detalhes acerca de complexidade, implementação e comparação com outros algoritmos existentes consultar (Pons e Latapy , 2006).

⁽¹⁰⁾Linguagem e ambiente para computação estatística.

Para identificação de comunidades altamente integradas foram utilizados dois critérios distintos:

Critério 1: Foi encontrada a estrutura de comunidades do grafo. Foi calculado o grau médio do grafo. Foram consideradas como comunidades altamente integradas aquelas em que o subgrafo contendo os vértices da comunidade apresentassem um valor superior ou igual a 70% da conectividade média do grafo completo. Verificou-se a partir da análise dos diversos grafos obtidos em sequência, que valores de corte entre 60 e 80% conseguiam separar comunidades altamente conectadas de regiões mais esparsas do grafo.

Critério 2: Foi encontrada a estrutura de comunidades do grafo. Foram consideradas como comunidades altamente conectadas aquelas possuindo oito ou mais vértices. Observou-se a partir da análise da estrutura de comunidades dos diversos grafos estimados, que as comunidades altamente conectadas apresentavam um maior número de vértices. Visualmente verificou-se que valores de corte entre seis e 10, conseguiram separar comunidades altamente conectadas de regiões mais esparsas do grafo.

Ambos os critérios se mostraram equivalentes⁽¹¹⁾, apresentando resultados semelhantes. Todas as figuras e análises acerca da estrutura de comunidades presentes nesta dissertação foram feitas a partir da utilização do **Critério 2**, que foi escolhido pelo fato de ser o mais simples.

3.4.8 Limitações e Hipóteses

Neste trabalho foi utilizada uma metodologia para fazer a modelagem e análise das atividades funcionais a partir da perspectiva da ciência moderna das redes. A metodologia utilizada possui algumas limitações e também é baseada em algumas hipóteses.

Este trabalho, mesmo tendo sido baseado em uma das mais modernas técnicas de registro das atividades neurais existentes, e tendo sido embasado em uma das melhores metodologias para a modelagem e estudo de sistemas complexos, apresenta algumas limitações e tem sua validade baseada em algumas hipóteses.

⁽¹¹⁾Foi verificada empiricamente a partir de observações, a validade e equivalência destes dois critérios nas redes estimadas nesta dissertação. Estes critérios podem não ser válidos para grafos de outras naturezas e tamanhos, ou para estruturas de comunidades detectadas a partir de outros algoritmos.

Limitações

É importante ressaltar que as redes não dirigidas e não ponderadas com 128 vértices obtidas neste estudo, constituem um modelo bastante simplificado, possuindo uma complexidade ordens de grandeza inferior em relação ao sistema real, sendo que as informações que se pode inferir através deste modelo são de certa forma limitadas devido à sua simplicidade. É importante ressaltar que este modelo está longe de retratar a real gama de fenômenos e processos que possivelmente estão ocorrendo no cérebro.

Por outro lado, a simplicidade do modelo não necessariamente implica em um modelo ruim. A simplicidade do modelo torna mais acessível as análises, e facilita o entendimento de alguns fenômenos que podem estar ocorrendo no sistema real a partir de uma maneira mais direta e intuitiva .

Hipóteses

Esta metodologia utilizada, e análises feitas são baseadas em algumas hipóteses, sendo que a grande maioria dos trabalhos científicos publicados nesta área também é baseada nesses mesmos pressupostos. Porém deve-se ressaltar que se estas suposições não forem válidas, os resultados obtidos e as análises feitas neste trabalho são de certa forma comprometidos.

Hipóteses:

1. É feita a hipótese de que o campo elétrico registrado pelos eletrodos localizados externamente ao cérebro está relacionado e também contém informação acerca das atividades neurais que estão ocorrendo nas áreas próximas ao eletrodo.
2. É feita a hipótese de que se existe dependência estatística ⁽¹²⁾ entre as séries temporais do registro da atividade elétrica de duas áreas corticais distintas, então de alguma maneira as atividades neurais que ocorrem nestas áreas estão relacionadas entre si⁽¹³⁾.

Também são feitas algumas considerações acerca das análises e da interpretação dos resultados obtidos:

⁽¹²⁾ Dependência estatística seja ela na forma de correlação, informação mútua, causalidade, sincronia, entre outras.

⁽¹³⁾ Hipótese relacionada com a definição de conectividade funcional.

1. O conceito de causalidade formulado por Granger, quando aplicado em neurociência sugere, mas não necessariamente implica na existência de causalidade efetiva entre distintos elementos neurais (Granger , 1969; Seth e Edelman , 2007). No entanto, a inexistência de causalidade efetiva não necessariamente exclui a possibilidade de que exista algum outro tipo de relação entre estes elementos neurais.
2. Considera-se que a interação entre dois vértices não conectados das redes funcionais corticais pode ser dada através de um caminho envolvendo pelo menos um vértice entre eles. No entanto, esta suposição pode não necessariamente ser válida, implicando na invalidação de algumas possíveis formas de interpretar os resultados relacionando eficiência **funcional** da rede com propriedades baseadas em centralidade e caminhos. A não validade desta suposição não invalida interpretações baseadas em caminhos e centralidade, que destacam a importância **estrutural** de determinados vértices e arestas na organização do sistema.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Caracterização da Topologia e Dinâmica

Nesta seção serão apresentados os valores das medidas das propriedades topológicas das redes estimadas serialmente durante o processo de indução anestésica, permitindo uma inferência acerca das mudanças estruturais dos grafos (organização) e acerca da dinâmica sob como tais alterações ocorreram no decorrer do tempo.

Foram estimadas as redes de interação funcional utilizando causalidade de Granger no domínio da frequência serialmente ao longo do tempo, em intervalos de cinco segundos. Foi possível observar alterações topológicas nas redes funcionais corticais ao longo do processo de indução anestésica, tendo sido identificadas alterações nas distintas medidas utilizadas para caracterizar a topologia das redes. Tais resultados evidenciam mudanças na maneira como áreas corticais interagem funcionalmente nos estados de alerta e anestesia, refletindo em grafos com diferentes arquiteturas, sendo estes caracterizados por distintos valores nas medidas utilizadas para quantificar sua topologia.

Analisando-se os grafos estimados sequencialmente a cada 5 segundos, foi possível verificar consideráveis mudanças nas estruturas das redes dadas aproximadamente a um minuto e meio após a administração dos anestésicos.

Esta mudança nas diversas medidas se deu de forma muito rápida, ocorrendo em um intervalo de tempo entre 20 e 25 segundos (quatro a cinco redes).

Também se verificou a ocorrência de alterações topológicas nas redes funcionais corticais assim que foi colocada a venda sobre os olhos do macaco,

mostrando que o estado e diferentes estímulos apresentados ao animal em estudo foram capazes de alterar as atividades neurais, resultando em diferenças na estrutura das redes funcionais inferidas.

Nota: Para identificação das estruturas anatômicas de sulcos e lobos corticais no cérebro do macaco, consultar figuras C.1 e C.2, do apêndice C.

4.1.1 Grau Médio

Foram observadas significativas alterações nos valores do grau médio ao longo do tempo nas diferentes faixas de frequência (ver figura 4.1).

Considerando-se a transição entre os estados do macaco com olhos abertos e olhos vendados, notou-se uma significativa mudança na dinâmica desta propriedade da rede. Ao colocar a venda sobre os olhos do macaco, foi observado um aumento e uma maior variação nos valores de grau médio dos vértices dos grafos.

Considerando-se a transição entre os estados de alerta (olhos vendados) e anestesia, também foi observada expressiva mudança no grau médio dos grafos após a administração dos anestésicos (ver figura 4.1), havendo uma grande diminuição e uma menor variação do grau médio, apresentando uma tendência de os grafos permanecerem com o mesmo número de arestas no decorrer do tempo.

- **Baixas frequências (0-4Hz)**

Com a colocação da venda nos olhos do macaco, o grau médio dos grafos respectivos à faixa Delta assumiu uma maior variação e aproximadamente dobrou em valores médios. Com a administração do anestésico, as redes relativas à esta faixa de frequências apresentaram um comportamento dinâmico distinto do que foi observado nas demais bandas de frequência. Logo após a injeção, o grau médio dos grafos decaiu, ficando aproximadamente constante durante quatro minutos, depois foi observado um aumento juntamente com uma maior variação por aproximadamente dez minutos. Após este período, o grau médio dos grafos diminuiu novamente, e ficou praticamente constante ao longo do tempo (ver figura 4.1a). A média temporal do grau médio dos grafos praticamente não se alterou entre os estados de alerta (olhos vendados) e estado induzido de anestesia (ver tabela 4.1).

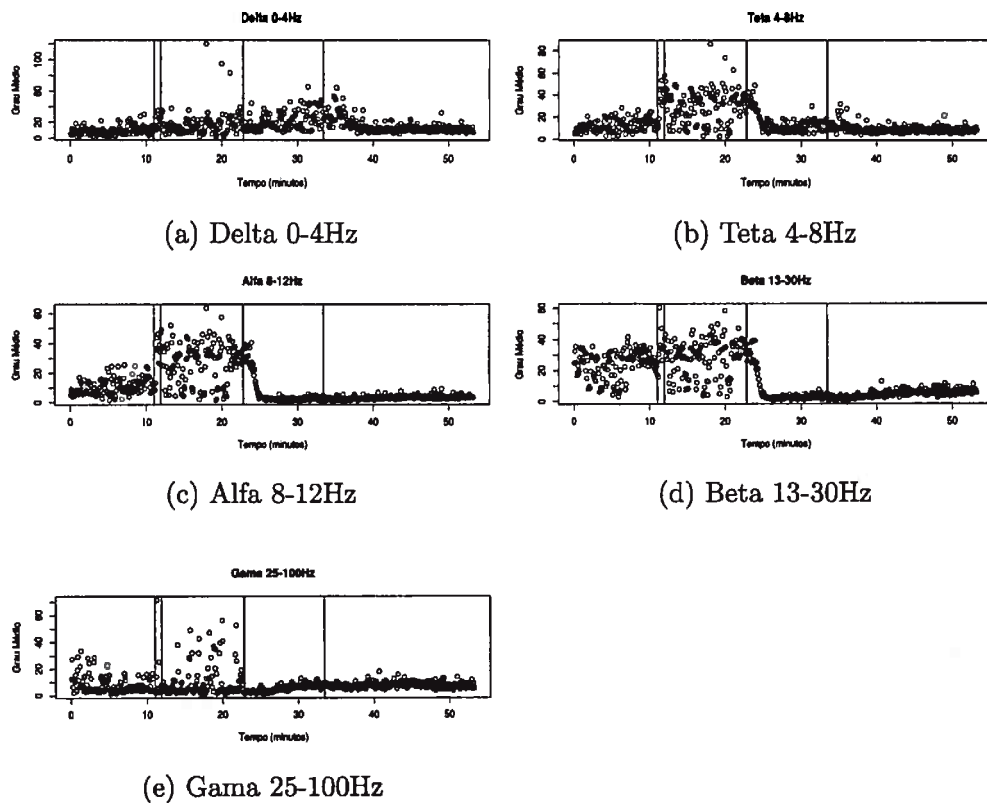


Figura 4.1: Grau médio dos vértices das redes. Eixo vertical grau médio; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

• Médias frequências (4-30Hz)

O grau médio das redes nas faixas Teta e Alfa se elevou significativamente após a colocação da venda, assumindo uma variação consideravelmente maior, tendo a média de seus valores aproximadamente triplicado em ambas as faixas de frequência. Na faixa Beta, após a colocação da venda, também houve um aumento na variação do grau médio refletindo em um aumento no desvio padrão. Entre 13 e 30Hz, a conectividade média dos grafos aumentou 20% depois que a venda foi colocada.

Após a administração dos anestésicos, um comportamento dinâmico parecido ocorreu nas três faixas de frequência Teta, Alfa e Beta, apresentando uma considerável redução no grau médio dos grafos. Comparando com o período em que o macaco estava em alerta (olhos vendados), o grau médio foi reduzido em aproximadamente três vezes na faixa Teta, oito vezes na faixa Alfa e seis vezes na faixa Beta (ver tabela 4.1). O grau médio durante o estado de anestesia também ficou aproximadamente constante com o passar do tempo, havendo uma considerável redução na variação dos valores nestas três faixas de frequência.

Tabela 4.1: Média e desvio padrão (DP) do grau médio nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Grau Médio Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	9,25	5,50	17,4	15,84	17,8	11,0
Teta (4-8Hz)	11,9	5,35	29,3	15,20	9,67	4,00
Alfa (8-12Hz)	10,6	5,11	26,7	13,75	3,21	1,28
Beta (13-30Hz)	23,6	9,12	28,0	12,33	4,47	2,23
Gama (25-100Hz)	8,29	6,59	11,2	12,77	7,64	2,03

• Altas frequências (25-100Hz)

Entre 25 e 100Hz, o grau médio apresentou um aumento de 35% após a colocação da venda. Também foi registrada uma maior variação do grau médio ao longo do tempo, apresentando um desvio padrão consideravelmente maior em relação ao período em que o animal estava com os olhos abertos. Após a administração dos anestésicos, houve uma considerável redução na variação (ver figura 4.1e), e uma diminuição da ordem de 30% dos valores do grau médio quando comparado ao estado de alerta (olhos vendados).

Correspondência entre o Grau dos Vértices e Áreas Anatômicas

Através da utilização de um gradiente de cores, foi possível comprovar a correspondência entre o grau dos vértices das redes funcionais e as áreas anatômicas corticais.

Foi possível verificar que grande parte dos vértices próximos fisicamente apresentaram uma tendência de terem grau parecido, refletindo em uma coloração similar. Foi observado também que nem todos os vértices possuíam valores de grau semelhantes, sendo que existiu uma tendência de as diferenças encontradas estarem correlacionadas com divisões anatômicas (ver figura 4.2).

Através da análise das redes obtidas sequencialmente ao longo do tempo, foi possível verificar algumas mudanças entre uma rede e outra, mostrando que a conectividade dos vértices da rede é dinâmica. Apesar de terem sido observadas algumas mudanças entre redes consecutivas (tempo), foram verificados dois padrões que se tornaram evidentes ao longo do experimento. O primeiro referente ao período em que o macaco estava no estado de alerta, e o segundo referente ao tempo em que o macaco esteve no estado induzido de anestesia.

Padrão do estado de alerta: O padrão encontrado no estado de alerta foi caracterizado pela presença de vértices de alto grau ocupando vastamente os lobos frontal, parietal e uma grande tendência de ocuparem também vértices da parede medial frontal e parte anterior do lobo temporal (ver figura 4.2 quadros *A* ao *E*). Foi observado também a existência de áreas em que o grau dos vértices eram relativamente menores, tais áreas compreendiam principalmente o lobo occipital, paredes mediais occipitais e as áreas mediais e posteriores do lobo temporal.

Padrão do estado de anestesia: O padrão encontrado no estado induzido de anestesia foi caracterizado pela ausência de vértices de elevado grau (em toda a rede), tendo sido observado predominantemente a cor azul no gradiente de cores (ver figura 4.2 *P, Q, R, S, T*). Em certos momentos, determinadas regiões apresentavam vértices de maior grau. Tais eventos de aumento de conectividade dos vértices estavam localizados majoritariamente no lobo occipital e eventualmente em áreas frontais e parietais (ver figura 4.2 *Q, S, T*).

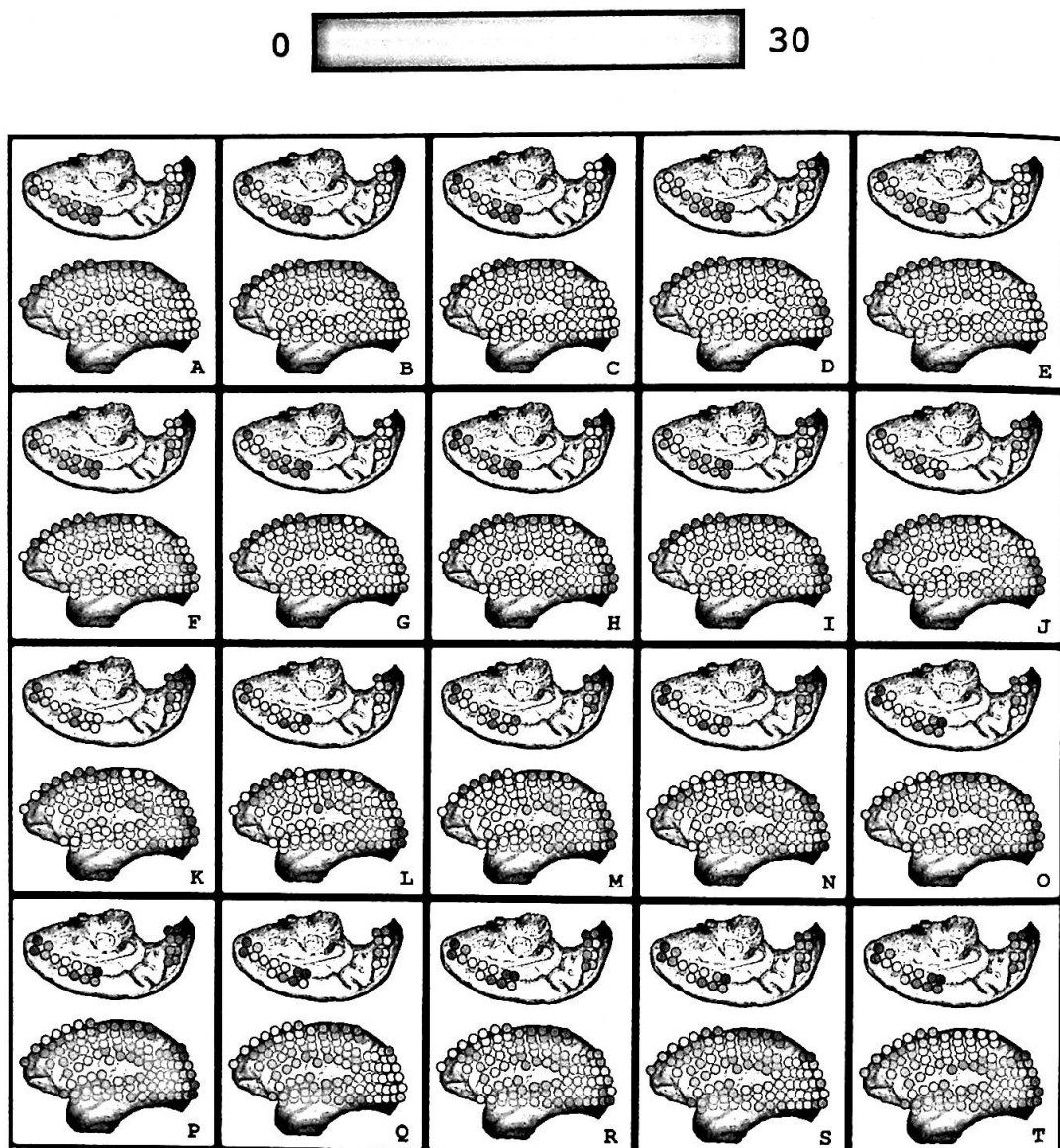


Figura 4.2: Transição do grau dos vértices entre os estados de alerta e anestesia. Faixa de frequências Alfa (8-12Hz). Os quadros da figura mostram o grau dos vértices representados através de um gradiente de cores, sobre as respectivas coordenadas dos eletrodos. Os quadros da figura correspondem ao grau dos vértices dos grafos estimados sequencialmente ao longo do tempo, sendo 5 segundos o intervalo entre cada quadro e seu subsequente. O quadro A tem início em aproximadamente 1 minuto após a injeção do coquetel de anestésicos.

Transição Aproximadamente um minuto e meio após a administração dos anestésicos, observou-se uma mudança repentina no grau dos vértices, aparecendo um novo padrão que se manteve em todo o período em que o macaco esteve no estado induzido de anestesia, padrão este distinto do encontrado quando o macaco estava no estado de alerta. A transição entre os dois estados se deu de forma rápida, analisando-se a (figura 4.2), vê-se que a transição entre os padrões de alerta e anestesia levou aproximadamente 20 a 25 segundos (ver figura 4.2 quadros *I* ao *M*).

4.1.2 Grau Médio dos Subgrafos dos Lobos Corticais

Com o intuito de observar e comparar as alterações decorrentes do processo de indução anestésica em cada um dos quatro lobos corticais, foram estimadas serialmente em intervalos de cinco segundos, as redes de quatro subgrafos da rede global, cada subgrafo contendo somente vértices de seu respectivo lobo cortical.

Foi possível observar significativas alterações no valor do grau médio dos vértices em cada um dos quatro lobos corticais no decorrer do experimento (ver figura 4.3).

As regiões frontais, parietais e temporais apresentaram um comportamento dinâmico similar (ver figura 4.3 *a, b, c*). Nestas regiões, depois da colocação da venda, foi observado um aumento e uma maior variação do grau de conectividade dos vértices. Um minuto e meio após a administração dos anestésicos, foi constatada uma diminuição expressiva no grau dos vértices, tendo o grau médio sido reduzido em 18 vezes na região frontal, 10 vezes na parietal e quatro vezes na temporal, em comparação com o estado de alerta (olhos vendados) (ver tabela 4.2). Foi registrada também uma grande diminuição na variação dos valores do grau médio dos vértices relativos aos subgrafos destas regiões, assumindo um valor praticamente constante ao longo do tempo (ver figura 4.3 *a, b, c*).

Nos subgrafos relativos à região occipital, um comportamento dinâmico distinto das demais regiões foi observado em resposta às condições experimentais expostas ao macaco (ver figura 4.3 *d*). Foi verificado que o grau médio praticamente dobrou após a colocação da venda e também apresentou uma maior variação. Após ter sido administrado o coquetel de anestésicos, observou-se uma diminuição nos valores e na variação do grau médio que durou por aproximadamente sete minutos. Após este período, observou-se um considerável aumento dos valores e da variação do grau médio.

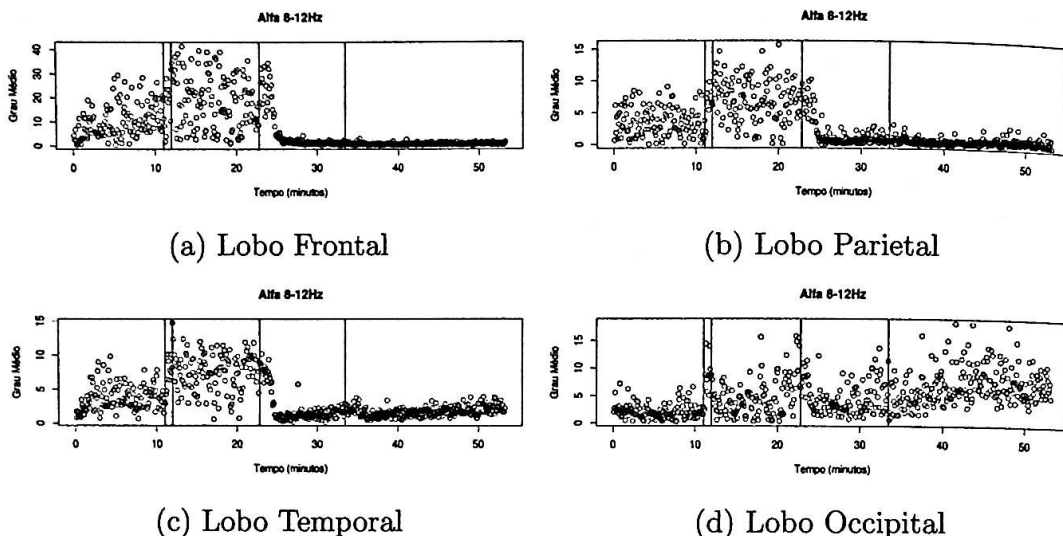


Figura 4.3: Gráficos do grau médio dos subgrafos dos lobos corticais na faixa de frequências Alfa (8-12Hz). Eixo vertical grau médio; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

4.1.3 Caminho Mínimo Médio

Foram observadas significativas alterações nos valores do caminho mínimo médio das redes ao longo do processo de indução anestésica (ver figura 4.4 e tabela 4.3).

Considerando-se a transição entre os estados do macaco com olhos abertos e olhos vendados, notou-se ao colocar a venda, uma pequena diminuição do caminho médio dos grafos. Também foi possível observar que nestas condições experimentais, existiu uma tendência de os grafos das redes funcionais apresentarem um valor constante de caminho mínimo, exceto em alguns instantes em que as redes apresentaram caminhos mínimos consideravelmente maiores.

Considerando-se a transição entre os estados de alerta (olhos vendados) e anestesia, foi observado um expressivo aumento do caminho mínimo das redes, também foi possível observar uma maior variação destes valores no período em que o macaco se encontrava anestesiado.

Tabela 4.2: Média e desvio padrão (DP) do grau médio, do grafo completo e dos subgrafos dos lobos corticais na faixa de frequências Alfa (8-12Hz), em três diferentes condições em que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com três algarismos significativos.

Grau Médio	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Grafo Completo	10,6	5,11	26,7	13,75	3,20	1,28
Subgrafo Lobo Frontal	9,80	6,65	18,0	10,60	1,00	0,49
Subgrafo Lobo Parietal	3,46	2,10	6,82	3,17	0,65	0,56
Subgrafo Lobo Temporal	3,75	1,89	7,52	2,65	1,72	0,71
Subgrafo Lobo Occipital	2,17	1,4	4,80	3,52	6,34	3,27

- **Baixas frequências (0-4Hz)**

Na faixa de frequências Delta, não foi possível observar alterações substanciais do caminho mínimo médio das redes ao longo do experimento (ver figura 4.4 a). Com a colocação da venda, houve uma redução da ordem de 15% do comprimento dos caminhos mínimos em relação ao período em que o macaco estava com os olhos abertos. Após a injeção dos anestésicos, observou-se uma menor variação e uma diminuição na ordem de 5% no comprimento dos caminhos geodésicos médios quando comparado com o estado de alerta (olhos vendados).

- **Médias frequências (4-13Hz)**

Nas frequências médias, a colocação da venda no macaco levou a uma pequena redução no caminho mínimo médio das redes. Um comportamento dinâmico similar foi observado nas faixas de frequências Teta, Alfa e Beta durante o processo de indução anestésica (ver figura 4.4 b, c, d). Um minuto e meio após a administração do coquetel de Ketamina e Medetomidina, ocorreu um aumento substancial no caminho geodésico médio das redes, da ordem de 45% na faixa Teta e de 50% em ambas as faixas Alfa e Beta (ver tabela 4.3). Foi observado também uma maior variação nos valores dos caminhos mínimo médio, com o macaco estando no estado de anestesia.

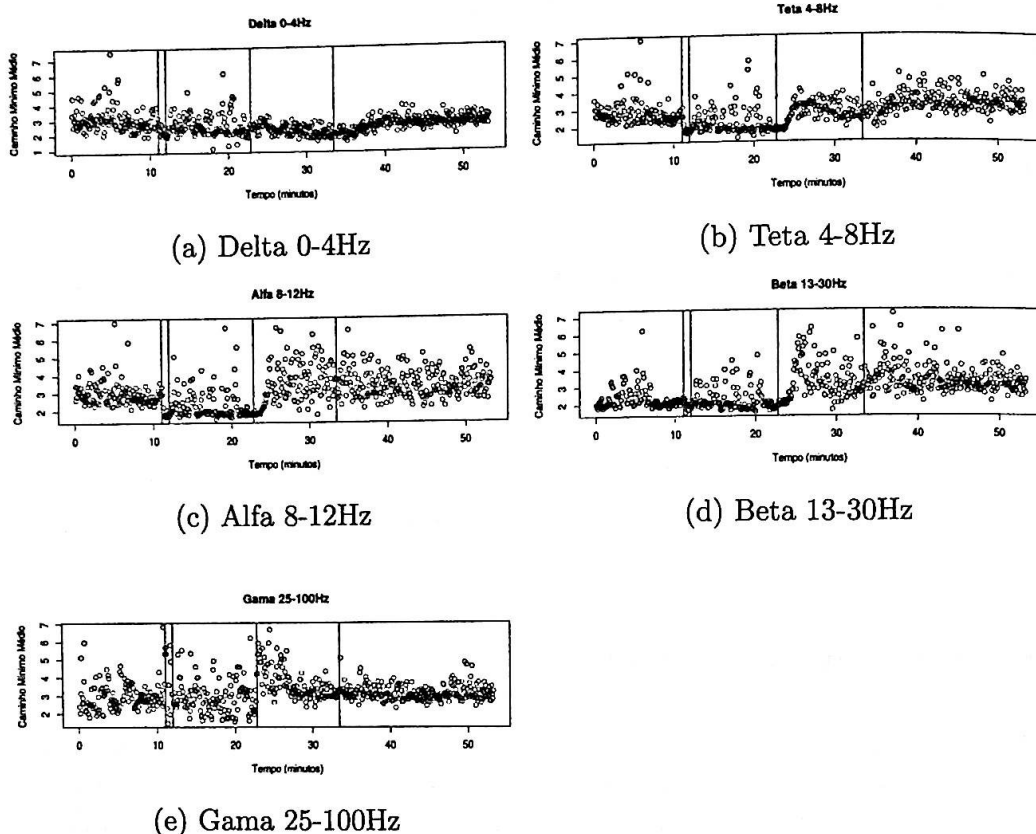


Figura 4.4: Caminho mínimo médio. Eixo vertical caminho mínimo médio; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

- Altas frequências (25-100Hz)

Na faixa de frequências Gama, a colocação da venda nos olhos do animal levou a uma maior variação no comprimento dos caminhos geodésicos médios das redes. Após a administração do anestésico foi registrado um aumento do caminho mínimo médio por aproximadamente quatro minutos, e posteriormente viu-se uma redução não expressiva dos valores (ver figura 4.4 e). A característica mais marcante observada na dinâmica desta propriedade da rede em decorrência do processo de indução anestésica foi uma menor

variação dos valores de caminho mínimos médios com o macaco no estado de anestesia.

Tabela 4.3: Média e desvio padrão (DP) do caminho mínimo médio nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Caminho Médio Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	3,11	0,85	2,67	0,75	2,50	0,46
Teta (4-8Hz)	2,87	0,71	2,20	0,73	3,16	0,55
Alfa (8-12Hz)	3,03	0,68	2,31	0,80	3,51	0,79
Beta (13-30Hz)	2,37	0,61	2,25	0,63	3,34	0,75
Gama (25-100Hz)	2,94	0,69	2,91	0,90	3,16	0,41

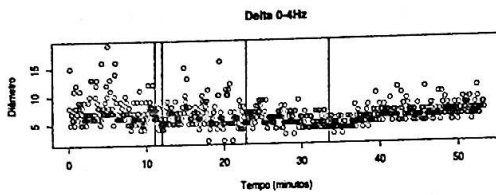
4.1.4 Diâmetro

Foi possível observar alterações no diâmetro dos grafos no decorrer do experimento (ver tabela 4.4 e figura 4.5).

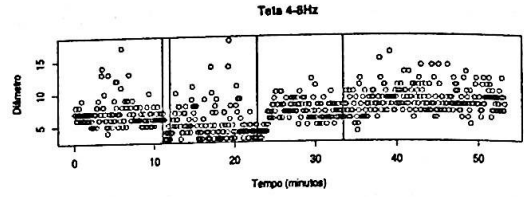
Tabela 4.4: Média e desvio padrão (DP) do diâmetro nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Diâmetro Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	7,77	2,67	6,70	2,31	6,02	1,46
Teta (4-8Hz)	7,05	2,07	5,36	2,57	8,28	1,94
Alfa (8-12Hz)	7,86	2,24	5,67	2,61	8,25	2,49
Beta (13-30Hz)	5,76	2,04	5,42	2,05	8,90	2,31
Gama (25-100Hz)	7,80	2,33	7,60	3,18	8,00	1,76

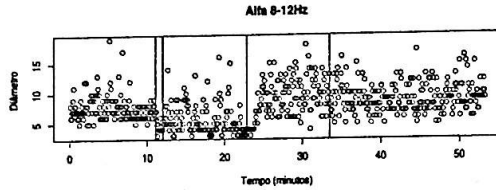
O diâmetro dos grafos relativos à faixa de frequências Delta apresentaram um comportamento distinto das demais faixas estudadas (ver figura 4.5 a). De 0 a 4 Hz, observou-se uma diminuição e uma menor variação do diâmetro dos grafos após a aplicação da anestesia, quando comparado ao período em que o macaco estava em alerta.



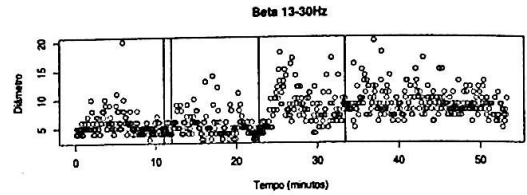
(a) Delta 0-4Hz



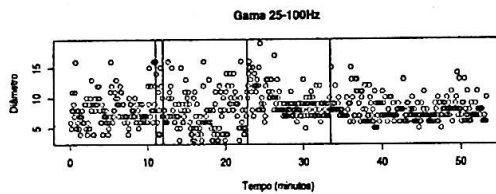
(b) Teta 4-8Hz



(c) Alfa 8-12Hz



(d) Beta 13-30Hz



(e) Gama 25-100Hz

Figura 4.5: Diâmetro. Eixo vertical diâmetro; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

Foi possível observar um comportamento praticamente similar nas faixas de frequências Teta, Alfa, Beta e Gama. Após a colocação da venda nos olhos do macaco, houve uma pequena diminuição do diâmetro, apresentando um leve aumento na variação dos valores. Aproximadamente um minuto após ser aplicada a anestesia, os valores do diâmetro aumentaram substancialmente, permanecendo assim até o fim do registro dos dados (ver figura 4.5 *b, c, d, e*).

4.1.5 Grau de Intermediação

Foi possível observar alterações no grau de intermediação médio das redes funcionais neurais ao longo do experimento.

Em todas as faixas de frequências analisadas não foram observadas alterações muito significativas ao se colocar a venda nos olhos do macaco, no entanto, após a injeção do anestésico, ocorreram mudanças evidentes (ver figura 4.6).

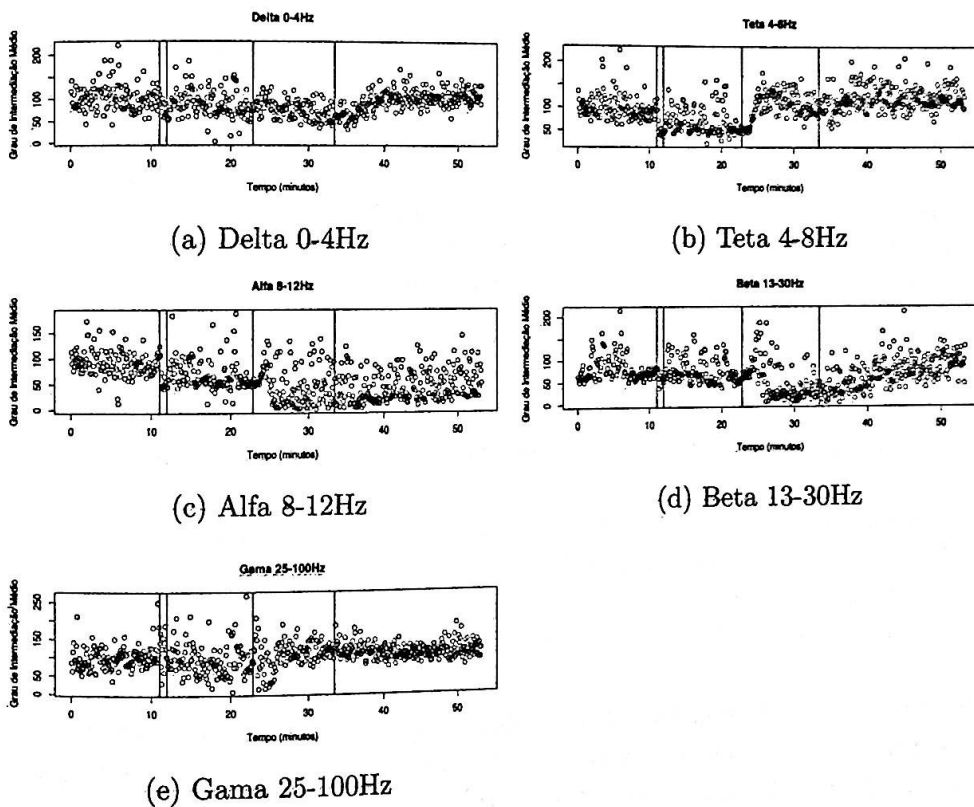


Figura 4.6: Grau de Intermediação Médio. Eixo vertical grau de intermediação médio; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

Na faixa Delta, houve uma redução na variação dos valores com a admi-

nistração dos anestésicos, sendo que após aproximadamente 15 minutos, tais valores começaram a subir até o final do registro dos dados (ver figura 4.6 a).

Tabela 4.5: Média e desvio padrão (DP) do grau de intermediação médio nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Grau de Intermediação Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	102	29,58	88,6	30,33	91,2	25,73
Teta (4-8Hz)	99,5	27,28	67,5	28,67	117	25,34
Alfa (8-12Hz)	93,1	24,47	67,5	27,56	45,0	30,53
Beta (13-30Hz)	82,5	28,93	73,3	26,64	60,8	35,64
Gama (25-100Hz)	98,2	25,83	92,2	42,89	112	20,32

Em ambas as faixas Teta e Gama, após a anestesia, houve uma redução na variação e um aumento no grau de intermediação médio, quando comparado ao estado de alerta (olhos abertos e vendados) (ver figura 4.6 b, e).

Na faixa Alfa, observou-se uma redução depois que a venda foi colocada nos olhos do animal. Após a injeção, os valores do grau de intermediação médio reduziram e a variação destes ao longo do tempo aumentou consideravelmente (ver figura 4.6 c).

Na faixa Beta, foi constatada uma diminuição do grau de intermediação médio um minuto e meio depois da aplicação da injeção, sendo que após aproximadamente 15 minutos os valores voltaram a subir (ver figura 4.6 d).

Correspondência entre o Grau de Intermediação dos Vértices e Áreas Anatômicas

Através de um gradiente de cores, foi possível verificar a correspondência existente entre o grau de intermediação dos vértices das redes e as áreas anatômicas.

Verificou-se que vértices de determinadas áreas corticais próximas apresentavam grau de intermediação semelhante. Foi observado que nem todos

os vértices da rede possuíam o mesmo grau de intermediação, e que existiu certa associação entre o grau de intermediação e anatomia (ver figura 4.7).

Foi constatado que o grau de intermediação dos vértices é dinâmico, uma vez que existiram variações entre uma rede e outra. Apesar da existência de variações, dois padrões proeminentes foram verificados ao longo do experimento, um referente ao período em que o macaco estava no estado de alerta, e o outro referente aos instantes em que o macaco esteve no estado induzido de anestesia.

Padrão do estado de alerta: No estado de alerta observou-se em âmbito geral uma maior participação de todos os vértices nos caminhos mínimos da rede. Foi verificado que determinados vértices possuíam maior grau de intermediação e que estes normalmente estavam localizados fisicamente próximos uns dos outros. Tais vértices com elevado grau de intermediação se estendiam e abrangiam continuamente grandes áreas corticais (ver figura 4.7 quadros *A* ao *E*).

Padrão do estado de anestesia: No estado de anestesia verificou-se que alguns poucos vértices (áreas corticais) possuíam elevado grau de intermediação, enquanto que os demais nós da rede apresentavam valores de centralidade *betweenness* reduzido. Sendo constatado que a intermediação fora monopolizada por vértices pertencentes a certas áreas específicas. Outra alteração marcante observada, foi a descontinuidade de abrangência destas áreas de alta centralidade. Foi observado que tais áreas estavam anatomicamente distantes, sendo separadas fisicamente por grandes regiões caracterizadas por possuírem vértices com baixo grau de intermediação (ver figura 4.7 quadros *P* ao *T*).

Transição Aproximadamente um minuto e meio após a administração dos anestésicos, foi verificada uma mudança no padrão do grau de intermediação dos vértices. O padrão encontrado no estado de alerta não foi mais observado, dando lugar a um outro padrão que permaneceu enquanto o macaco se encontrou no estado induzido de anestesia. Esta transição entre os dois estados ocorreu em aproximadamente 40 a 50 segundos (ver figura 4.7 quadros *H* ao *O*).

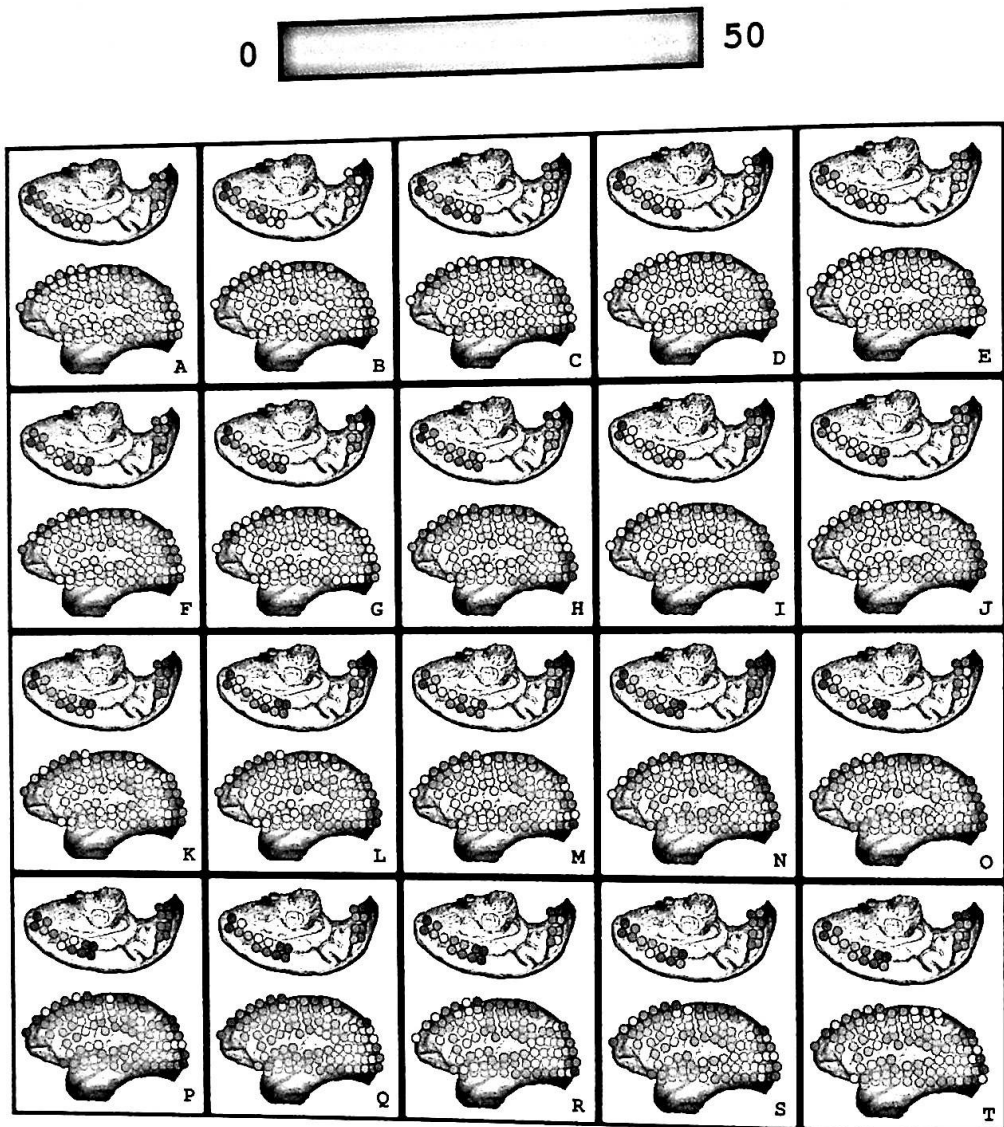


Figura 4.7: Transição do grau de intermediação dos vértices entre os estados de alerta e anestesia. Faixa de frequências Alfa (8-12Hz). Os quadros da figura mostram o grau de intermediação dos vértices representados através de um gradiente de cores, sobre as respectivas coordenadas dos eletrodos. Os quadros da figura correspondem ao grau de intermediação dos vértices dos grafos estimados sequencialmente ao longo do tempo, sendo 5 segundos o intervalo entre cada quadro e seu subsequente. O quadro A tem início em aproximadamente 1 minuto após a injeção do coquetel de anestésicos.

4.1.6 Assortatividade

Foram observadas consideráveis alterações nos valores do coeficiente de assortatividade das redes funcionais ao longo do experimento realizado (ver figura 4.8).

A colocação da venda nos olhos do macaco não alterou significativamente a dinâmica dos valores da assortatividade dos grafos. Pequenas alterações foram observadas em resposta a colocação da venda em cada uma das faixas de frequência, mas praticamente não se observou mudança do comportamento do coeficiente de assortatividade enquanto o macaco estava no estado de alerta (olhos abertos e vendados).

Significativas mudanças ocorreram no caráter de assortatividade das redes após a administração dos anestésicos. Alterações similares foram observadas nas faixas Delta, Teta e Alfa (ver figura 4.8 e tabela 4.6). Enquanto o macaco estava em alerta, nestas faixas de frequência o coeficiente de assortatividade variava entre valores positivos e negativos sendo que na média predominava um caráter não assortativo nas redes. Poucos segundos após a administração dos anestésicos houve uma acentuada mudança, passando os grafos a assumirem um caráter assortativo, apresentando na maior parte do tempo valores positivos do coeficiente de assortatividade (ver figura 4.8 *a, b, c*).

Tabela 4.6: Média e desvio padrão (DP) do coeficiente de assortatividade nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Assortatividade Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	-0,03	0,14	0,02	0,17	0,19	0,14
Teta (4-8Hz)	0,01	0,14	0,08	0,17	0,23	0,14
Alfa (8-12Hz)	0,02	0,17	0,10	0,17	0,22	0,17
Beta (13-30Hz)	0,25	0,14	0,25	0,17	0,14	0,14
Gama (25-100Hz)	-0,17	0,10	-0,18	0,10	0,11	0,22

A faixa de frequências Beta, apresentou grafos predominantemente assortativos durante todo o experimento realizado. Assim que foi administrado

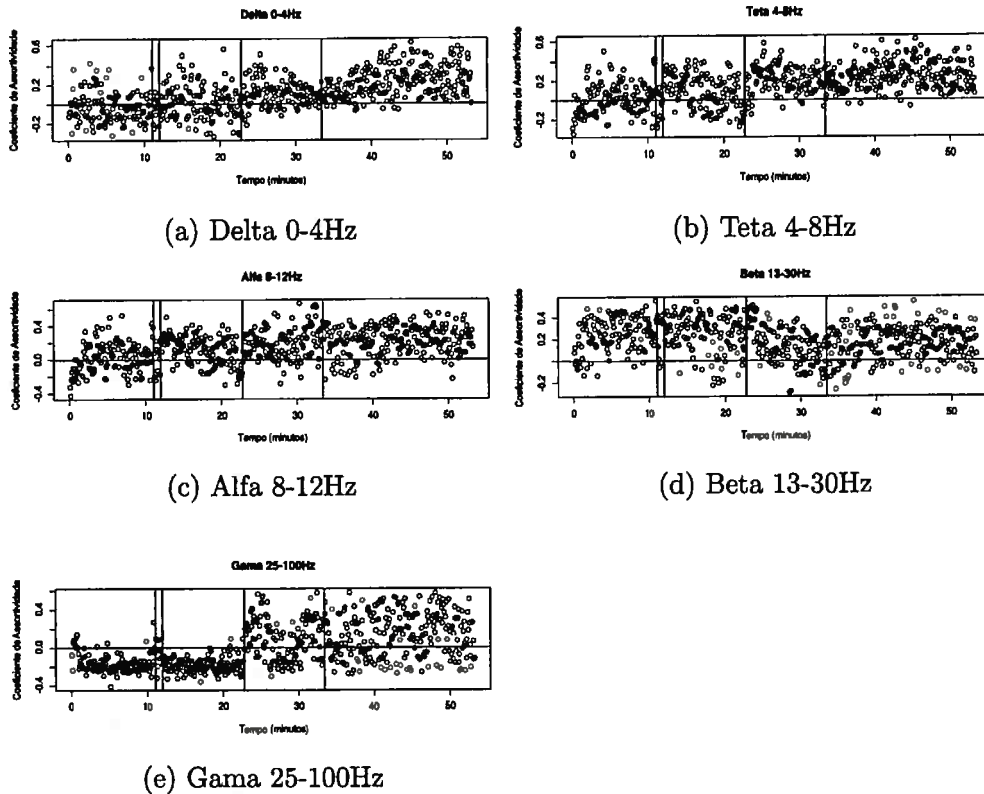


Figura 4.8: Coeficiente de assortatividade. Eixo vertical coeficiente de assortatividade; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

o coquetel de anestésicos, houve uma diminuição gradativa do coeficiente de assortatividade por aproximadamente dez minutos. Após este período, os valores do coeficiente de assortatividade voltam a subir, e assumem um mesmo comportamento até o fim do registro das atividades (ver figura 4.8 *d*).

Enquanto o macaco encontrava-se em alerta (olhos abertos e vendados) as redes funcionais relativas à faixa de frequência Gama possuíam um caráter dissortativo. Poucos segundos após a administração dos anestésicos, os grafos antes dissortativos passam a assumir uma grande variação, as redes exibindo

ora caráter assortativo, ora dissortativo. Analisando cuidadosamente a figura (4.8 e) vê-se que em curtos intervalos de tempo a assortatividade mudava consideravelmente, indicando durante o estado induzido de anestesia uma expressiva dinâmica de alterações estruturais das redes funcionais neurais na faixa de frequências Gama.

4.1.7 Transitividade

Foram observadas alterações na transitividade dos grafos ao longo do experimento.

Considerando-se a transição devido a colocação da venda sobre os olhos do macaco, foi constatado um aumento na variação dos valores do coeficiente de transitividade, tendo sido notado também um pequeno aumento em comparação com o período em que o macaco estava com os olhos abertos.

Após a administração dos anestésicos, as redes das diferentes faixas de frequência apresentaram comportamentos distintos do coeficiente de transitividade em resposta ao processo de indução anestésica.

Tabela 4.7: Média e desvio padrão (DP) do coeficiente de transitividade nas cinco faixas de frequência analisadas, e em três diferentes condições que o macaco foi exposto: alerta com olhos abertos, alerta com olhos vendados e anestesia (olhos vendados). Valores expressos com dois algarismos significativos.

Transitividade Faixa de Frequências	Olhos Abertos		Olhos Vendados		Anestesia	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Delta (0-4Hz)	0,27	0,10	0,37	0,14	0,44	0,10
Teta (4-8Hz)	0,32	0,10	0,48	0,10	0,40	0,10
Alfa (8-12Hz)	0,32	0,10	0,49	0,14	0,35	0,10
Beta (13-30Hz)	0,51	0,10	0,55	0,10	0,32	0,10
Gama (25-100Hz)	0,26	0,10	0,25	0,14	0,36	0,10

A faixa Delta apresentou um aumento nos valores da transitividade, tendo a variação destes permanecido praticamente a mesma (ver figura 4.9 a).

As faixas Teta e Alfa apresentaram uma diminuição do coeficiente de transitividade e também uma considerável redução na variação dos valores

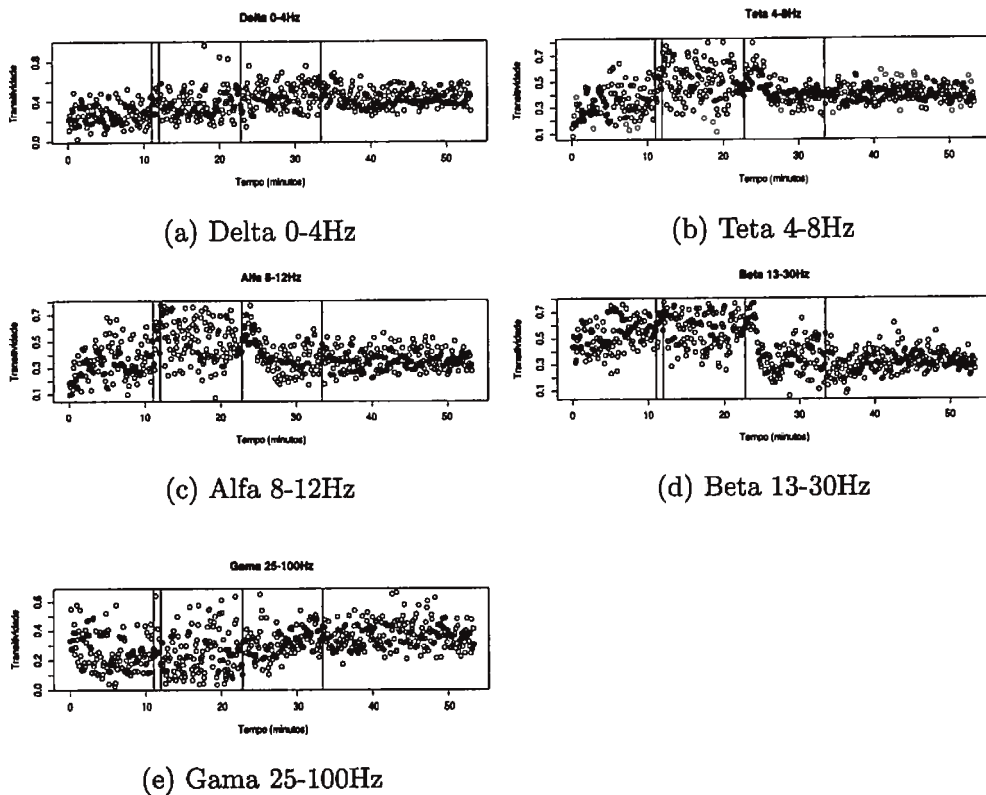


Figura 4.9: Coeficiente de transitividade. Eixo vertical coeficiente de transitividade; Eixo horizontal tempo (minutos). Em $t=11$ minutos foi colocada a venda nos olhos do macaco, as duas primeiras linhas vermelhas de cada figura representam respectivamente o início e término da colocação da venda. O coquetel de anestésicos foi administrado em $t=23$ minutos, sendo indicado pela terceira linha vermelha. O ponto de perda de consciência se deu em $t=33$ minutos, sendo representado pela quarta linha vermelha.

(ver figura 4.9 *b, c*).

Na faixa Beta, um minuto e meio após a injeção, foi registrada uma considerável queda, em que os valores ficaram relativamente menores, do que os valores de transitividade das redes relativas ao período em que o macaco estava em alerta (olhos abertos e vendados), permanecendo desta maneira enquanto o macaco esteve no estado de anestesia (ver figura 4.9 *d*).

Na faixa Gama, foi visto uma redução dos valores após um minuto da

administração dos anestésicos, tendo permanecida assim por cerca de três minutos. Depois gradativamente a transitividade voltou a subir, sem apresentar grandes variações no seu valor, em contraste com o que ocorria quando o macaco estava no estado de alerta (olhos abertos e vendados)(ver figura 4.9 e).

4.2 Estrutura de Comunidade

Antes de apresentar os resultados acerca da estrutura de comunidades são feitas algumas observações.

Observações:

- A estrutura de comunidades apresentada nesta dissertação, corresponde às comunidades encontradas pelo algoritmo de detecção de comunidades *Walktrap Community* (Pons e Latapy , 2006), que satisfizeram o **critério 2** apresentado na seção 3.4.7. Considerou-se como ausência de comunidades as áreas respectivas aos vértices que não satisfizeram este critério.
- As comunidades apresentadas nas figuras correspondem a regiões altamente integradas funcionalmente, interagindo mais fortemente entre si do que com o restante dos vértices da rede. Tais comunidades indicam a presença e existência de processos funcionais neurais segregados, e não simplesmente áreas “ativas” ou “inativas”.

Estrutura de Comunidade

Foi possível observar a dinâmica da estrutura de comunidade das redes funcionais corticais nas cinco faixas de frequência fisiológicas analisadas.

Foi encontrada evidência experimental indicando que as redes funcionais cerebrais apresentam estrutura modular, evidenciando que existem certas regiões no córtex que interagem mais fortemente entre si do que com outras áreas corticais. Tal caráter de organização estrutural não se mostrou restrito a algumas faixas de frequência fisiológicas, tendo sido observada a presença de clusters funcionais nas cinco bandas de frequência analisadas.

A estrutura de comunidade das redes funcionais neurais dos macacos se mostrou dinâmica, apresentando consideráveis mudanças ao longo do tempo, as comunidades variavam em número, em tamanho e em áreas anatômicas

envolvidas. Foi observado que vértices pertencentes a um mesmo cluster, apresentavam a tendência de estarem próximos anatomicamente. Foi possível verificar a presença de algumas comunidades abrangendo grandes áreas corticais, transcendendo divisões anatômicas.

Apesar de sua natureza dinâmica, foi observado que alguns padrões possuíam maior tendência de aparecer. Cada faixa de frequência fisiológica analisada, e estado alerta/anestesia mostrou estrutura de comunidade diferente e característica.

4.2.1 Estrutura de Comunidade nos Estados de Alerta e Anestesia

Foram evidenciadas a presença de comunidades nas redes funcionais em ambos os estados de alerta e de anestesia. Os resultados mostraram que a estrutura de comunidade não é degradada a ponto de se extinguir no estado de anestesia, pelo contrário, existe uma “riqueza” na estrutura de comunidades deste estado.

Exceto a baixas frequências (faixa Delta 0-4Hz), foi possível verificar mudanças consideráveis entre os estados de alerta e anestesia. As alterações observadas mais proeminentes foram referentes às áreas ocupadas pelos clusters.

No geral, o estado de alerta foi caracterizado pela presença de comunidades envolvendo todo ou quase todo o lobo frontal, e uma grande tendência de clusters ocuparem toda a região parietal. Grandes comunidades compreendendo ambas áreas frontais e parietais também eram frequentes neste estado. Outra característica marcante presente no estado de alerta foi a ausência de comunidades do lobo occipital e regiões posteriores do lobo temporal.

Predominantemente o estado de anestesia se caracterizou por uma redução da presença de comunidades nos lobos frontais e parietais. Foi evidente uma diminuição na presença de clusters funcionais em grande parte do lobo frontal, em oposição ao que foi observado durante o estado de alerta. Outras características marcantes foram o aparecimento de comunidades na região do lobo occipital, normalmente se estendendo também para regiões temporais, e também uma grande tendência da presença de comunidades no córtex motor envolvendo áreas ao redor do sulco central.

Comparando os estados de alerta e anestesia, em linhas gerais, foi observada uma redução na presença e abrangência de comunidades no córtex secundário associativo (região fronto-parietal), e o aparecimento de comunidades nos córtex visuais e motores primários e secundários.

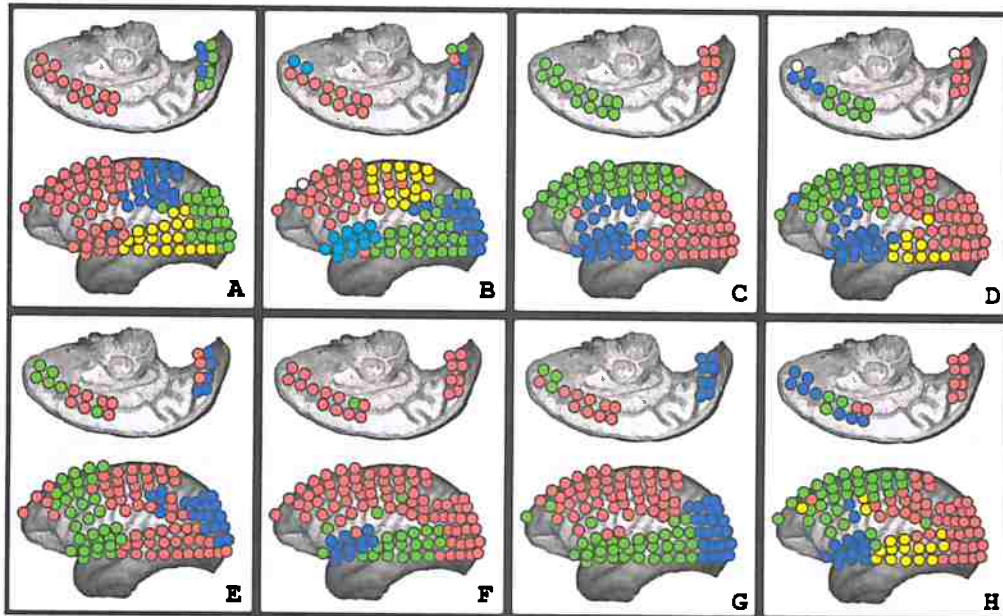
Banda Delta 0-4Hz

Figura 4.10: Estrutura de comunidades na faixa de frequências Delta (0-4Hz), quadros A, B, C e D correspondem a estruturas de comunidades com maior representatividade encontradas antes da indução anestésica, quadros E, F, G e H correspondem a estruturas de comunidade características encontradas após a administração dos anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. As diferentes cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

A estrutura de comunidades na faixa de frequências Delta foi caracterizada pela presença de comunidades envolvendo todas as superfícies corticais em que os eletrodos de ECoG foram posicionados. Não foi observada nenhuma região específica em que não houvesse comunidades. No geral, foram observadas 3-5 comunidades de cada vez. Diversas comunidades identificadas envolviam mais de uma região anatômica, algumas divisões anatômicas pareceram limitar a extensão dos clusters, principalmente o sulco superior temporal (ver figura 4.10).

Banda Teta 4-8Hz

Uma das características da banda Teta foi a ausência de clusters funcionais em algumas regiões, em ambos os estados de alerta e anestesia. Foi possível

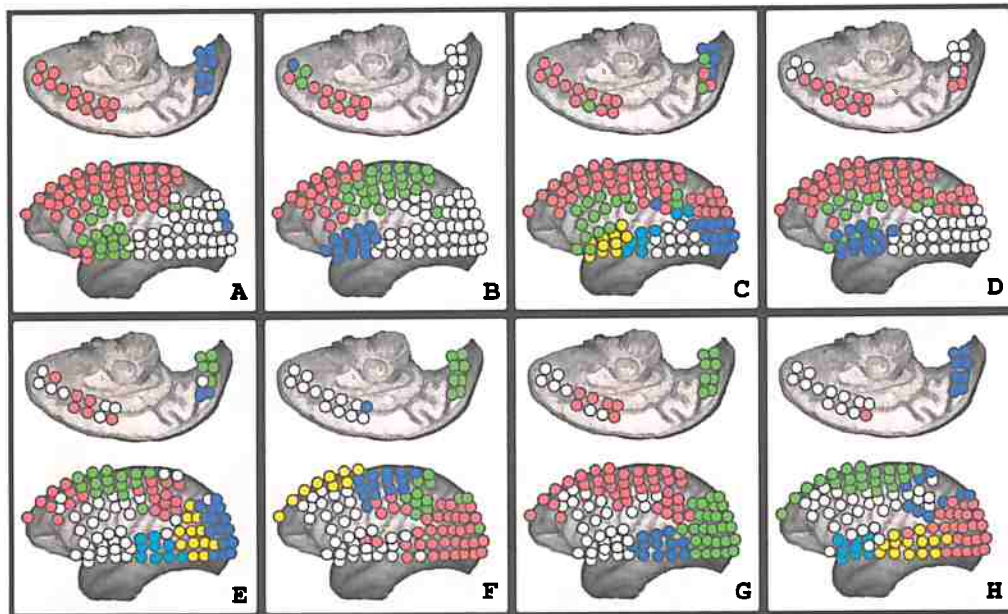


Figura 4.11: Estrutura de comunidades na faixa de frequências Teta (4-8Hz), quadros A, B, C e D correspondem a estruturas de comunidades com maior representatividade encontradas antes da indução anestésica, quadros E, F, G e H correspondem a estruturas de comunidade características encontradas após a administração dos anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As diferentes cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

verificar alterações na estrutura de comunidades antes e depois da administração da anestesia.

No estado de alerta, observou-se a tendência da presença de clusters abrangendo inteiramente os lobos frontais e parietais. Também foi observada a presença de grandes comunidades, sendo que muitas delas envolvendo ambas regiões frontais e parietais. Foi observada a ausência de comunidades nas regiões occipital e partes posteriores do lobo temporal (ver figura 4.11 A, B, C e D).

A estrutura de comunidade no estado de anestesia foi caracterizada pela ausência de clusters em consideráveis áreas do lobo frontal, comunidades que se estendem a regiões inferiores e mediais do lobo frontal pareceram ser afetadas. Ainda existiam comunidades envolvendo as áreas superiores de ambos os lobos frontal e parietal. Outra característica que contrasta

com o que fora observado no estado de alerta, foi a presença de comunidades envolvendo todo o lobo occipital e grandes áreas do lobo temporal (ver figura 4.11 *E, F, G e H*).

Banda Alfa 8-12Hz

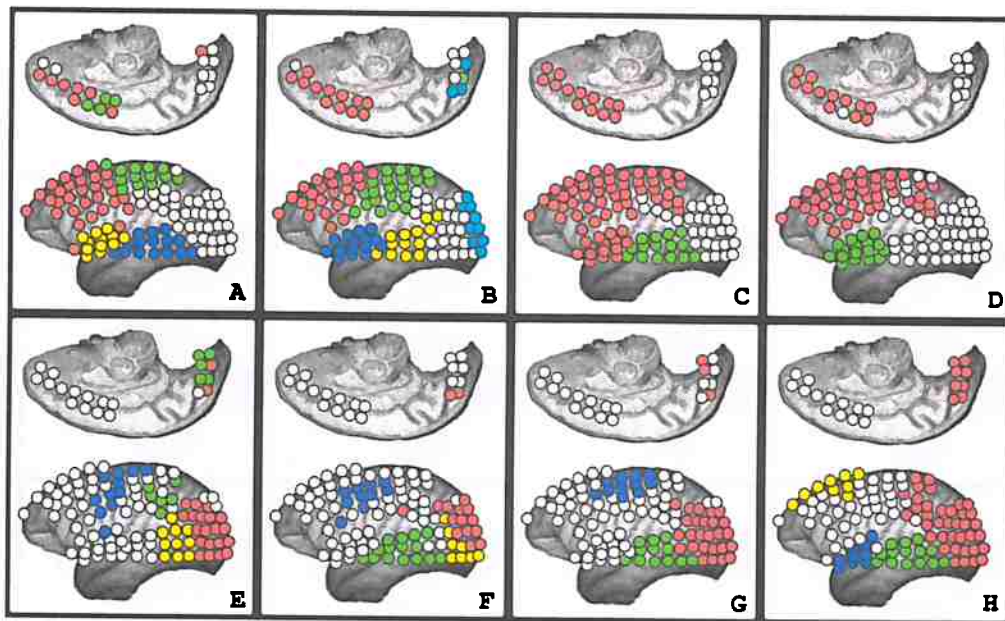


Figura 4.12: Estrutura de comunidades na faixa de frequências Alfa (8-12Hz), quadros A, B, C e D correspondem a estruturas de comunidades com maior representatividade encontradas antes da indução anestésica, quadros E, F, G e H correspondem a estruturas de comunidade características encontradas após a administração dos anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As diferentes cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

Na faixa de frequências Alfa, nem todas as áreas corticais analisadas continham clusters em ambos os estados de alerta e anestesia. As diferenças na estrutura de comunidade antes e depois do processo de indução anestésica foram bem evidentes.

O estado de alerta foi caracterizado por comunidades envolvendo inteiramente os lobos frontal e parietal, e em maior parte do tempo também foram observados comunidades nas partes anterior e medial do lobo temporal. Fre-

quentemente não se constatou a presença de comunidades no lobo occipital e partes posteriores do lobo temporal (ver figura 4.12 *A, B, C e D*).

A estrutura de comunidade no estado de anestesia teve como característica a presença de clusters no córtex motor primário (sulco central) e áreas próximas, a localização de alguns clusters capturavam quase que perfeitamente a anatomia do sulco central. Outra característica foi a presença de comunidades no lobo occipital, e considerável diminuição na abrangência de comunidades nas regiões frontal e parietal (ver figura 4.12 *E, F, G e H*).

Banda Beta 13-30Hz

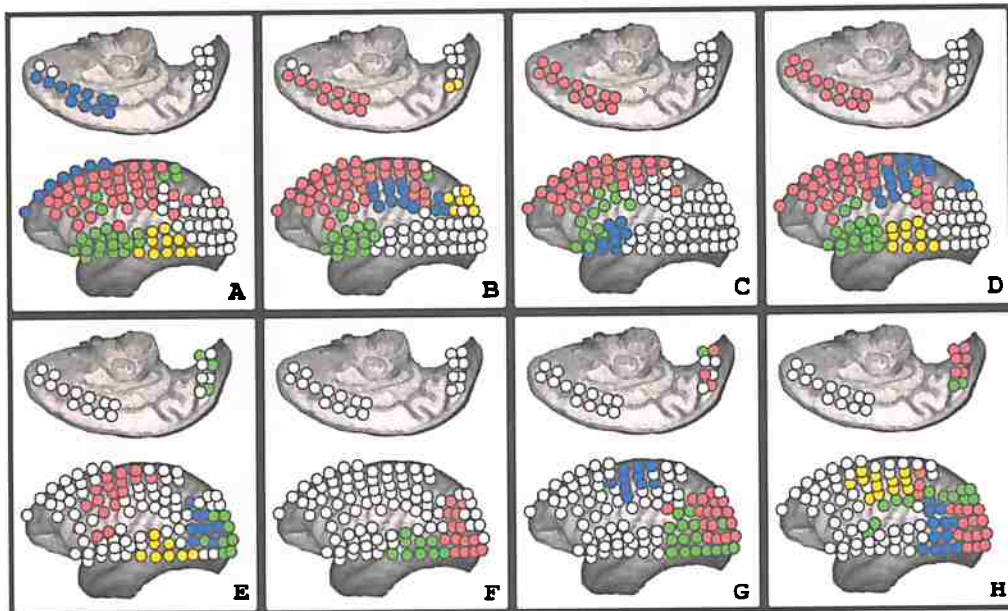


Figura 4.13: Estrutura de comunidades na faixa de frequências Beta (13-30Hz), quadros A, B, C e D correspondem a estruturas de comunidades com maior representatividade encontradas antes da indução anestésica, quadros E, F, G e H correspondem a estruturas de comunidade características encontradas após a administração dos anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As demais cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

Nem todas as regiões em que foram posicionados os eletrodos foi detectada a presença de comunidades. Foram observadas diferenças consideráveis entre os estados de alerta e anestesia.

Nesta faixa de frequências, o estado de alerta apresentou em média três a quatro comunidades, foi constatada a presença de comunidades que abrangiam grandes áreas dos lobos frontais e parietal, sendo verificado que regiões dos lobos occipital e temporal (principalmente parte posterior) não apresentavam comunidades (ver figura 4.13 *A, B, C e D*).

Comparando-se com o estado de alerta, o estado de anestesia apresentou uma tendência de redução nas áreas ocupadas por comunidades. Houve uma considerável diminuição na ocupação dos clusters principalmente nas regiões dos lobos frontal e parietal, exceto pela região do sulco central e arredores, que frequentemente apresentavam comunidades. Em oposição ao que foi observado no estado de alerta, constatou-se o aparecimento de comunidades no lobo occipital e partes posteriores do lobo temporal (ver figura 4.13 *E, F, G e H*).

Banda Gama 25-100Hz

Na banda Gama, em ambos os estados de alerta e anestesia, foram observadas regiões em que não haviam comunidades. Foram constatadas mudanças após a aplicação da anestesia.

O estado de alerta foi caracterizado pela presença de comunidades em grandes áreas dos lobos temporal e parietal, exceto em alguns momentos em que a abrangência das comunidades se reduzia naturalmente. Observou-se a ausência de comunidades em grandes áreas dos lobos occipital e temporal (ver figura 4.14 *A, B, C e D*).

O estado de anestesia foi caracterizado por uma redução na ocupação de comunidades nos lobos frontais e parietais, exceto pela presença de comunidades acima do sulco principal e paredes mediais frontais. Observou-se a aparição de comunidades nos lobos occipital e temporal (ver figura 4.14 *E, F, G e H*).

4.2.2 Dinâmica e Transições Entre os Estados de Alerta e Anestesia

A estrutura de comunidades das redes funcionais neurais não se mostrou ser estática, e sim dinâmica. No decorrer do tempo foram observadas variações no número de comunidades, tamanho e áreas envolvidas. Apesar da existência de variações nas estruturas de comunidade, em cada faixa de frequência⁽¹⁾, foram observados dois padrões, o primeiro caracterizando o

⁽¹⁾Com exceção da faixa de frequência Delta, em que não se observou alterações evidentes entre os padrões encontrados no estado de alerta e de anestesia.

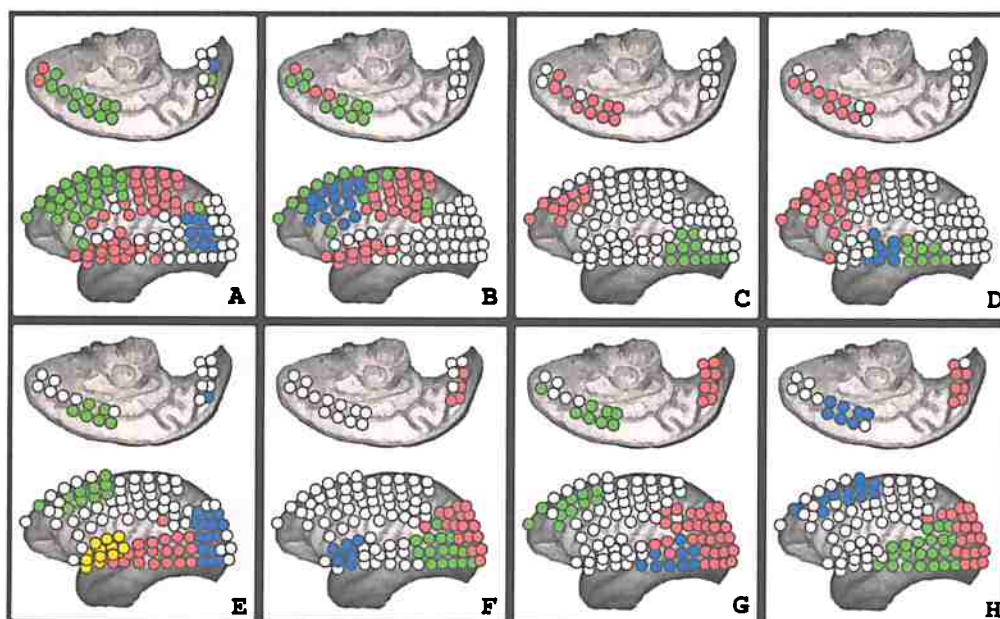


Figura 4.14: Estrutura de comunidades na faixa de frequências Gama (25-100Hz), quadros A, B, C e D correspondem a estruturas de comunidades com maior representatividade encontradas antes da indução anestésica, quadros E, F, G e H correspondem a estruturas de comunidade características encontradas após a administração dos anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As diferentes cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

estado de alerta e o segundo o estado de anestesia.

Analisando-se a estrutura de comunidades a cada 5 segundos, foi possível observar como foi dada a mudança de um estado para o outro, e também verificar em quanto tempo após a administração dos anestésicos foi dado o início da transição.

Transição ente Estado de Alerta e Anestesia

Na faixa de frequências Beta, constatou-se o início da transição após aproximadamente um minuto e meio da injeção do coquetel de anestésicos. O processo de transição ocorreu rapidamente, levando cerca de 30 a 35 segundos. Verificou-se concomitantemente o surgimento de comunidades envolvendo a região occipital e a redução da abrangência das comunidades nas regiões frontal e parietal. Observou-se que a transição entre os dois estados

foi dada através de estruturas de comunidade intermediárias entre os estados de alerta e anestesia (ver figura 4.15). Observar transição tendo início no quadro *D* e término no quadro *J* da figura 4.15.

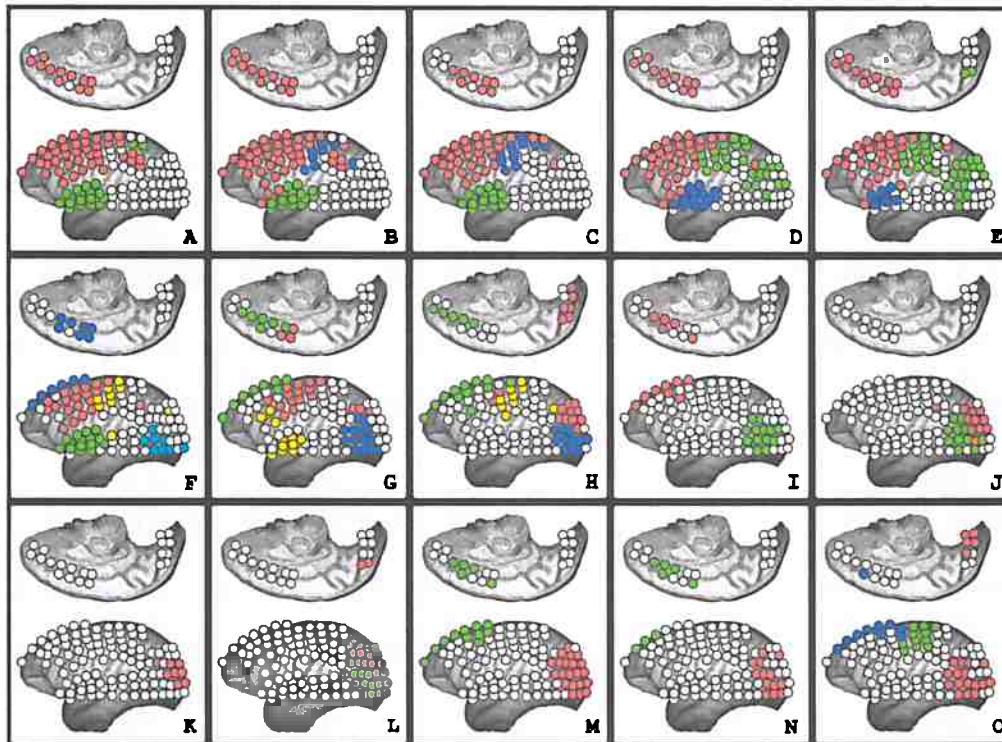


Figura 4.15: Transição das estruturas de comunidade entre os estados de alerta e anestesia em decorrência do processo de indução anestésica. Faixa de frequências Beta (13-30Hz). Os quadros da figura representam as estruturas de comunidade encontradas sequencialmente ao longo do tempo, sendo 5 segundos o intervalo entre cada quadro e seu subsequente. O quadro A tem início em aproximadamente 1 minuto após a injeção do coquetel de anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As demais cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

Transição entre Estado de Anestesia e Alerta

Foi possível observar a transição que ocorreu entre os estados de anestesia e alerta durante o processo de recuperação através da administração do antagonista Antimepazol.

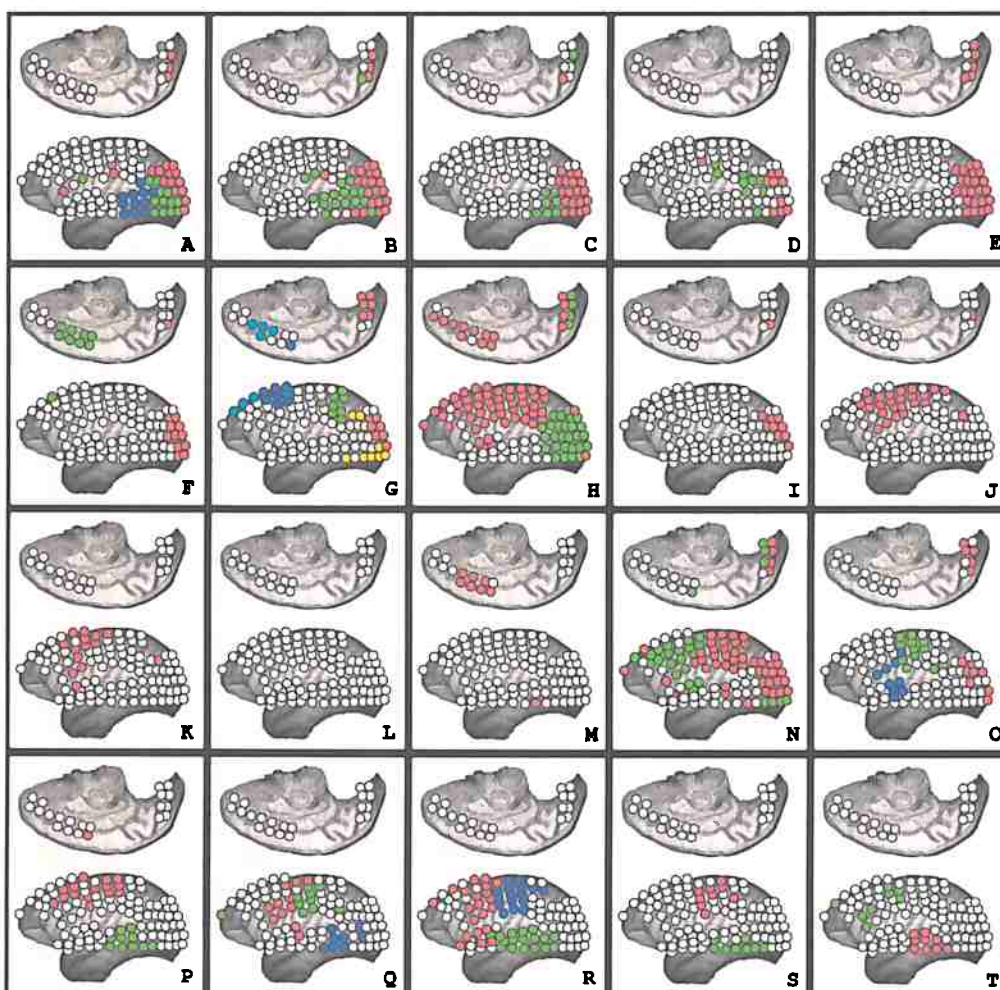


Figura 4.16: Transição das estruturas de comunidade entre os estados de anestesia e alerta durante a recuperação, após a administração do antagonista. Faixa de frequências Beta (13-30Hz). Os quadros da figura representam as estruturas de comunidade encontradas sequencialmente ao longo do tempo, sendo 5 segundos o intervalo entre cada quadro e seu subsequente. O quadro A tem início em aproximadamente 1 minuto e meio após a injeção do coquetel de anestésicos. As cores discretizam diferentes comunidades, cada qual representada por uma cor distinta. A cor branca indica a ausência de comunidades. As demais cores utilizadas não possuem significado específico além de determinar a existência e abrangência dos clusters funcionais.

Foi constatado que dois minutos após a injeção do antagonista da Medetomidina, alterações na estrutura de comunidades começaram a aparecer. A transição do estado de anestesia para o estado de alerta se mostrou um

pouco diferente da que ocorreu durante o processo de indução anestésica. O processo de transição durante a recuperação se mostrou mais lento, os padrões relativos ao estado de alerta somente se estabeleceram definitivamente após cerca de dois minutos do aparecimento das primeiras mudanças. Foi observado na transição algo como uma oscilação entre as estruturas de comunidades dos dois estados⁽²⁾. Viu-se também em certos momentos uma considerável redução no número e abrangência das comunidades (ver figura 4.16).

⁽²⁾Em certos instantes a estrutura de comunidades ficava mais próxima da estrutura característica do estado de alerta, em outros momentos mais próxima da encontrada no estado de anestesia.

Capítulo 5

Discussão dos Resultados

Durante o experimento, após a administração dos agentes de indução anestésica, foram observadas em todas as faixas de frequência analisadas, alterações nas diferentes medidas relacionadas com a topologia e propriedades das redes. Sendo que as mudanças mais proeminentes foram verificadas principalmente nas faixas Teta, Alfa e Beta. Tais resultados trazem indícios de que o coquetel de Ketamina e Medetomidina afetou de maneira mais expressiva as atividades neurais dadas entre 4 e 30 Hz. Visto que estas drogas promoveram alterações fisiológicas no animal, reduzindo drasticamente sua capacidade cognitiva e seu nível de consciência, estes resultados sugerem que atividades e processos neurais relacionados com consciência e cognição possam ser dados principalmente nas faixas de frequência entre 4 e 30Hz.

Verificou-se que as várias alterações observadas nas propriedades topológicas dos grafos foram dadas em aproximadamente um minuto e meio após a administração dos anestésicos⁽¹⁾. Tal ocorrência de grandes alterações de forma rápida e simultânea em diversas propriedades topológicas dos grafos, sugerem fortemente a ocorrência de uma transição de fase da arquitetura das redes. O fato de ter ocorrido pouco tempo após a administração do coquetel de Ketamina e Medetomidina, traz grandes indícios de que esta mudança observada durante o experimento tem relação direta com os efeitos fisiológicos dos anestésicos no animal (diminuição rápida e expressiva do nível de consciência).

Estes resultados são bastante interessantes sob a ótica da ciência moderna das redes, pois trazem evidências empíricas envolvendo a relação entre a mu-

⁽¹⁾As alterações observadas na faixa de frequências Gama se deram em um intervalo de tempo ligeiramente inferior do que nas demais faixas de frequência.

dança do comportamento do sistema real e alterações de sua respectiva rede. Estando de acordo com uma das maiores premissas da ciência de sistemas complexos, que supõe que o comportamento exibido pelos sistemas está intimamente relacionado com sua estrutura, isto é, com a maneira como são dadas as interações entre os elementos do sistema.

Este é um dos primeiros trabalhos existentes a relatar a presença, e a trazer uma estimativa da caracterização da estrutura e dinâmica das redes funcionais cerebrais de larga escala existentes no estado induzido de anestesia.

5.1 Alterações nas Propriedades das Redes

Grau Médio

O grau médio reflete o número médio de conexões de todos os vértices da rede, trazendo uma informação acerca da conectividade global do grafo, indicando o quão interagentes estão os elementos do sistema.

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que após a administração dos anestésicos, houve uma expressiva redução do grau médio dos grafos respectivos às faixas Teta, Alfa e Beta (ver figura 4.1). A partir destas evidências experimentais, verifica-se que globalmente o processo de indução anestésica leva a uma considerável redução da conectividade funcional cortical, mostrando que as interações funcionais estabelecidas entre diversas áreas do córtex são reduzidas drasticamente no estado de anestesia (ver figura 4.2).

Outro resultado observado poucos minutos após a indução anestésica, foi um aumento do grau médio dos vértices nos grafos relativos à faixa de frequências Delta, mostrando que no estado de anestesia existe uma certa intensificação da conectividade funcional entre 0 e 4Hz (ver figura 4.1 a). Foi verificado também um acréscimo nas componentes do espectro do sinal nesta faixa de frequências⁽²⁾, o que possivelmente indica que este aumento observado no espectro possa ter relação com atividades neurais coerentes.

⁽²⁾Resultados não apresentados nesta dissertação.

Correspondência Entre o Grau dos Vértices da Rede e Áreas Anatômicas

Considerando-se as redes funcionais cerebrais, o grau de cada vértice individual traz informação sobre a capacidade da área por ele representada em receber influência ou influenciar outras demais áreas. Sendo que vértices com elevado grau conferem propriedades chaves à rede, desempenhando um papel fundamental na conectividade e integração do sistema.

Os resultados obtidos neste trabalho, mostram que no estado de alerta, os vértices de maior grau da rede estão majoritariamente situados em todo o lobo frontal, lobo parietal e partes do lobo temporal anteriores ao sulco superior temporal (ver figura 4.2), indicando que durante o estado de alerta tais regiões apresentam alta conectividade e integração funcional. Após a administração dos anestésicos não foram mais observados vértices de alto grau nestas áreas corticais, evidenciando a ocorrência de uma redução drástica de conectividade funcional principalmente nestas regiões (ver figura 4.2 quadros *P* ao *T*). Tais resultados mostram que o coquetel de Ketamina e Medetomidina afetou a grande conectividade que existia principalmente em áreas do córtex secundário associativo frontal e parietal, sugerindo fortemente que eventos de consciência sejam dependentes da alta integração funcional envolvendo principalmente estas regiões anatômicas. Estas evidências experimentais observadas estão de acordo com vários trabalhos científicos publicados relacionando tais regiões anatômicas com correlatos neurais de consciência. Existem relatos de que a administração do anestésico geral Propofol induz uma grande diminuição do fluxo sanguíneo em áreas do pré-cúneo, cúneo e córtex posterior cingulado (Fiset *et al.* , 1999), sendo que a inativação da parte posterior medial cortical é associada com a perda de consciência (Kaisti *et al.* , 2002). Damasio e Dolan (Damasio e Dolan , 1999) relatam que lesões afetando estas mesmas regiões corticais estão relacionadas com sérios distúrbios de cognição e consciência. Laureys destaca que regiões fronto-parietais são preferencialmente desativadas em pacientes humanos no estado vegetativo (Laureys *et al.* , 2004), sendo que a perda de consciência nestes pacientes é associada com a desconectividade funcional entre as regiões frontais e parietais (Laureys *et al.* , 1999).

Grau Médio dos Subgrafos dos Lobos Corticais

A análise do grau médio dos subgrafos relativos aos lobos corticais frontal, parietal, temporal e occipital confirmaram o que foi observado através do gradiente de cores representando o grau dos vértices em conjunto com as

coordenadas dos eletrodos no córtex. Estes resultados mostram que houve uma expressiva redução da conectividade funcional nos lobos frontal, parietal e temporal nas faixas de frequência Teta, Alfa e Beta (ver figura 4.3)⁽³⁾.

Ao contrário do que ocorreu nos lobos frontal, parietal e temporal, a conectividade média dos subgrafos relativos ao lobo occipital praticamente triplicou⁽⁴⁾ durante o estado induzido de anestesia (ver tabela 4.2). Tal acontecimento também foi verificado a partir do gradiente de cores representando o grau dos vértices. Estes resultados sugerem fortemente a existência de atividades neurais coerentes no lobo occipital durante o estado de anestesia. Uma discussão mais detalhada e uma hipótese explicando estes resultados podem ser encontradas na seção 5.2.1.

Caminho Mínimo Médio

De acordo com Latora e Marchiori, a capacidade e eficiência global de transmissão de informação em uma rede estão diretamente relacionadas com a média do comprimento dos seus caminhos mínimos, sendo que quanto menores os valores dos caminhos mínimos, mais eficiente é a rede (Latora e Marchiori, 2001).

Os resultados deste trabalho mostraram que houve um aumento expressivo do caminho mínimo médio das redes funcionais durante o estado de anestesia nas faixas de frequência Teta, Alfa e Beta (ver figura 4.4). Tal aumento do caminho mínimo das redes observado sugere fortemente que durante o estado de anestesia geral, a capacidade global de transmissão de informação entre diversas áreas corticais é substancialmente reduzida.

Diâmetro

O diâmetro da rede, por estar relacionado somente com o maior caminho geodésico presente no grafo é uma medida menos informativa que o caminho mínimo médio, uma vez que esta última é computada a partir de todos os caminhos mínimos da rede. O diâmetro reflete o comprimento do maior caminho mínimo, representando a maior distância existente entre dois vértices da rede ⁽⁵⁾.

⁽³⁾Somente foram apresentados nesta dissertação os gráficos respectivos à faixa de frequências Alfa, um comportamento dinâmico similar foi observado nas faixas Teta e Beta)

⁽⁴⁾Quando comparada ao estado de alerta (olhos abertos).

⁽⁵⁾Assumindo que o grafo seja conectado

Os resultados deste experimento mostraram um considerável aumento do diâmetro das redes nas faixas Teta, Alfa e Beta, registrado a partir de um minuto e meio após a administração dos anestésicos (ver figura 4.5). Tal resultado dá suporte às conclusões obtidas com a análise do caminho mínimo médio, de que a eficiência global de transmissão de informação é reduzida durante o estado induzido de anestesia.

Transitividade

Segundo Latora e Marchiori, a eficiência local de transmissão de informação de uma rede, está diretamente relacionada com o seu coeficiente de transitividade⁽⁶⁾, sendo que quanto maior o coeficiente de transitividade, maior a eficiência local da rede (Latora e Marchiori, 2003).

Os resultados obtidos neste trabalho indicam que após a administração dos anestésicos existe uma redução do coeficiente de transitividade da rede⁽⁷⁾.

Tal diminuição observada indica que durante o estado induzido de anestesia a eficiência de transmissão de informação da rede é reduzida em um nível local, entre vértices vizinhos/próximos.

Coefficiente de Assortatividade

O coeficiente de Assortatividade está relacionado com a existência de ligação preferencial entre vértices com respeito aos seus graus de conectividade. Alterações neste coeficiente evidenciam a existência de mudanças estruturais nos grafos, no modo como são dadas as ligações entre os vértices.

Os resultados deste experimento revelaram a existência de alterações significativas no coeficiente de assortatividade das redes após a administração dos anestésicos (ver figura 4.8), sendo que tais alterações foram mais expressivas nas faixas Delta, Teta e Gama. Tais acontecimentos sugerem fortemente a existência de mudanças estruturais no caráter de organização das atividades neurais nestas faixas de frequência.

Os grafos correspondentes às bandas Delta e Gama não apresentaram alterações significativas em outras propriedades após o início do processo de

⁽⁶⁾Também denominado coeficiente de clusterização.

⁽⁷⁾Principalmente quando comparado com o estado de alerta com olhos vendados, nas faixas Teta, Alfa e Beta, sendo que uma redução mais proeminente foi observada na faixa Beta

indução anestésica. No entanto o distinto comportamento observado no coeficiente de assortatividade, evidência que houve sim um rearranjo estrutural das redes funcionais nestas frequências em decorrência da administração dos anestésicos. Apesar da existência deste rearranjo de conectividade preferencial entre os vértices dos grafos, outras propriedades das redes e medidas utilizadas não foram afetadas de maneira significativa.

Como relatado por Costa, o caráter de assortatividade das redes pode ter grande influência nos processos dinâmicos suportados pelo sistema (Costa *et al.*, 2007). O fato de as redes do estado de anestesia terem assumido um caráter predominantemente assortativo (ver figura 4.8), pode ter implicado em uma maior instabilidade destas redes (Brede e Sinha, 2005), e também uma redução em sua capacidade de sincronização (di Bernardo *et al.*, 2005).

Grau de Intermediação

Relação entre Grau de Intermediação dos Vértices e Áreas Anatômicas

O grau de intermediação de um vértice está relacionado com a importância deste vértice, dada a sua participação nos caminhos mínimos da rede. Quanto mais caminhos mínimos passarem por um nó, maior o fluxo de informação e o impacto na integração da rede desempenhado por este vértice.

A análise da correlação entre o grau de intermediação dos vértices e áreas anatômicas, traz uma estimativa sobre como é dada a transmissão de informação na rede, e quais são as áreas mais centrais, que monopolizam o fluxo e integração da rede (Sporns, 2011).

Os resultados obtidos experimentalmente mostraram que durante o estado de alerta (olhos abertos e vendados) a grande maioria dos vértices do grafo possuía alto grau de intermediação, indicando que o fluxo de informação da rede é de certa forma dividido e distribuído entre diversas áreas corticais (ver figura 4.7 A, B, C, D). Tais resultados sugerem que no estado de alerta a vasta maioria das áreas corticais dá suporte e possivelmente está ativamente envolvida na transmissão de informação. Outra característica marcante observada é que os vértices com alto grau de intermediação mostraram se estender continuamente abrangendo grandes áreas corticais, sem que regiões caracterizadas por apresentarem vértices com baixo grau de intermediação separassem áreas que apresentassem dominância no fluxo de informação.

Após a administração dos anestésicos, uma considerável mudança entre o grau de intermediação dos vértices da rede e suas respectivas áreas corticais ocorreu (ver figura 4.7). Foi observado que passou a existir um monopólio de determinadas áreas na integração da rede, e que a grande maioria do córtex

apresentou vértices com inexpressivo grau de intermediação, mostrando que a estrutura da rede não mais propiciava a distribuição do fluxo de informação entre diversas áreas.

Outra característica marcante observada foi a descontinuidade de abrangência entre as áreas possuindo elevado grau de intermediação, estando estas fisicamente separadas por extensas regiões com baixa centralidade (ver figura 4.7 *P, Q, R, S, T*). A partir da análise destes resultados, faz-se a hipótese de que provavelmente atividades e processos neurais relacionados com experiências de consciência, necessitem da participação da grande maioria das áreas corticais na integração do fluxo de informação da rede como um todo, a um nível de sistema.

Grau de Intermediação Médio

A associação direta entre o valor médio do grau de intermediação dos vértices do grafo e propriedades estruturais ou funcionais da rede não é trivial, visto que diferentes alterações topológicas podem levar a variações semelhantes no valor médio do grau de intermediação dos vértices. Apesar de não ser possível compreender o significado e implicações diretas das alterações observadas nesta propriedade, a existência de mudanças no valor médio da centralidade dos vértices, confirma a ocorrência de alterações estruturais nos grafos.

Neste experimento, foram observadas consideráveis alterações do grau de intermediação médio nas faixas Teta, Alfa, Beta e Gama após a administração dos anestésicos (ver figura 4.6), confirmando a ocorrência de rearranjos estruturais nas redes funcionais durante o estado induzido de anestesia.

Relação entre Alterações Ocorridas ao Longo do Processo de Indução Anestésica e Arquitetura Mundo Pequeno das Redes

Das cinco faixas de frequência analisadas, as alterações mais proeminentes ao longo do procedimento de indução anestésica, foram observadas nos grafos respectivos às bandas Teta, Alfa e Beta. Sendo que em linhas gerais, estas faixas apresentaram praticamente os mesmos tipos de mudanças.

Nestas faixas de frequência, as principais alterações observadas foram ⁽⁸⁾:

- **Uma redução expressiva do grau médio dos vértices**
- **Um aumento considerável do caminho mínimo médio**

⁽⁸⁾ Alterações observadas a partir de um minuto e meio após a aplicação dos anestésicos.

- **Uma diminuição do coeficiente de transitividade**

A considerável diminuição do grau médio e transitividade, e o grande aumento do caminho mínimo médio, têm consequência direta, impactando a arquitetura mundo pequeno das redes observada no estado de alerta. De acordo com Olaf Sporns, a arquitetura mundo pequeno que é caracterizada por possuir elevados valores do coeficiente de transitividade e reduzido caminho mínimo médio, proporciona um substrato estrutural de grande relevância, sendo importante em diferentes aspectos da organização funcional do cérebro. Tal arquitetura possibilita o processamento de informação segregado localmente e integrado globalmente (Sporns , 2011). A arquitetura mundo pequeno é tida por promover eficiência de transmissão e processamento de informação, economia de ligação e também dar suporte a uma diversa e complexa dinâmica da rede (Bullmore e Sporns , 2012).

Diversos autores consideram segregação e integração como dois dos maiores princípios de organização das atividades que ocorrem no córtex cerebral (Zeki , 1978; Zeki e Shipp , 1988; Tononi *et al.* , 1994; Tononi e Edelman , 1998; Friston , 2002, 2005, 2009). Sporns vai ainda além e ressalta que o balanço entre estas duas propriedades constitui um mecanismo chave e necessário para que o cérebro possa desempenhar suas atividades (Sporns , 2011).

Os resultados deste trabalho mostram que nas faixas de frequência Teta, Alfa e Beta, duas das propriedades das redes mais impactadas no estado induzido de anestesia foram a capacidade de intergração global (aumento do caminho mínimo médio) e capacidade de integração local (diminuição do coeficiente de transitividade). Tais fatores têm consequência direta na desestruturação da arquitetura mundo pequeno encontrada no estado de alerta. Estes resultados encontrados dão suporte ao que foi indicado por diversos autores, correlacionando perdas de propriedades estruturais chaves das redes com alterações e supressão de capacidades cerebrais.

Alterações Observadas com a Colocação da Venda nos Olhos do Macaco

Foram observadas diversas alterações na topologia e no comportamento dinâmico das propriedades das redes funcionais após a colocação da venda nos olhos do macaco, sendo possível a partir das figuras e gráficos, observar claras distinções entre os períodos em que o macaco estava com os olhos abertos e quando estava com os olhos vendados.

Os pesquisadores do laboratório que realizaram os experimentos e disponibilizaram os dados das atividades neurais, não forneceram informação acerca da influência da colocação da venda no estado em que o animal se encontrava. Estes efeitos podem depender de diversos fatores, como por exemplo, o condicionamento do macaco às condições experimentais, a relação do animal com os pesquisadores, o manejo utilizado durante o experimento, entre outros. O ato de colocar a venda nos olhos do macaco, estando o animal imobilizado, pode ter levado tanto a um estado calmo e relaxado quanto a um estado de medo e apreensão. Deste modo, conclusões acerca da correlação entre as medidas das redes e o estado específico que o macaco se encontrou, somente podem ser feitas mediante um maior detalhamento sobre as condições experimentais.

O fato de terem sido observadas grandes alterações em diversas propriedades das redes ao se colocar uma faixa de pano sob os olhos do macaco, traz indícios de que as redes funcionais neurais são altamente dependentes das condições em que o organismo se encontra. Estes fenômenos observados estão de acordo com algumas suposições feitas por Olaf Sporns que ressaltou que conectividade funcional pode variar consideravelmente ao longo do tempo, podendo ser modulada por demandas devido a diferentes tipos de atividades ou frente a diversos estímulos sensoriais (Sporns , 2011).

Relação Entre o Ponto de Perda de Consciência Registrado Experimentalmente e Propriedades das Redes

Os cientistas que realizaram os procedimentos experimentais e coleta de dados, registraram a ocorrência do ponto de perda de consciência (PPC), no momento em que o macaco deixou de responder a estímulos como toque nas narinas e nas mãos. No entanto, em linhas gerais, não foram observadas acentuadas alterações nas propriedades e medidas das redes após o PPC, que foi anotado pelos pesquisadores aproximadamente dez minutos após a administração dos anestésicos. Muito provavelmente o fim da condição de alerta foi dado no instante em que foram observadas as diversas mudanças nas propriedades dos grafos, que ocorreram em menos de dois minutos da aplicação da injeção. No entanto, após este evento, o macaco por alguns minutos ainda possuía capacidade de apresentar reações involuntárias frente a estímulos, provavelmente estando em uma condição intermediária entre profunda sedação e anestesia geral, tal como são descritos os efeitos da administração de Ketamina em pacientes humanos⁽⁹⁾.

⁽⁹⁾A administração de Ketamina em humanos, induz um estado cataléptico em que os pacientes ainda podem ser capazes de responder a estímulos involuntariamente (Bergman

5.2 Estrutura de Comunidade

Esta seção do trabalho teve como objetivos observar e verificar através do experimento realizado no modelo animal *Macaca fuscata*, algumas suposições teóricas feitas pelos neurocientistas Gerald Edelman e Giulio Tononi⁽¹⁰⁾ acerca de certos eventos e fenômenos relacionados com correlatos neurais de consciência. De acordo com Tononi e Edelman (T. e E.), existem certos processos neurais altamente integrados e diferenciados que são responsáveis por garantir algumas propriedades-chaves que levem a experiências de consciência. Os dois pesquisadores formularam uma hipótese denominada “*dynamic core hypothesis*”, em que os correlatos neurais destes processos unificados-chaves devam existir na forma de núcleos funcionais dinâmicos (Tononi e Edelman, 1998).

Segue nas palavras dos próprios autores os conceitos do que vêm a ser o *núcleo dinâmico*:

“We propose that a large cluster of neuronal groups that together constitute, on a time scale of hundreds of milliseconds, a unified neural process of high complexity be termed the ‘dynamic core’.” (Tononi e Edelman, 1998)

“Nós propomos que um grande aglomerado de grupos neuronais que constituem em conjunto, em uma escala de tempo de centenas de milissegundos, um processo neural unificado de alta complexidade ser denominado como ‘núcleo dinâmico’.” Tradução própria - (Tononi e Edelman, 1998)

De acordo com Tononi e Edelman, o “*dynamic core*” corresponde a um cluster funcional:

“The dynamic core is a functional cluster: its participating neuronal groups are much more strongly interactive among themselves than with the rest of the brain.” (Tononi e Edelman, 1998)

, 1999).

⁽¹⁰⁾Dr. Gerald Edelman foi um cientista estadunidense ganhador do prêmio Nobel no ano de 1972, fundou e dirigiu o instituto *The Neurosciences Institute* entre os anos de 1993 e 2012, tendo falecido no ano de 2014; Dr. Giulio Tononi é um psiquiatra e neurocientista que ocupa a posição de professor catedrático na área de ciência da consciência na Universidade de Wisconsin - Estados Unidos.

“O núcleo dinâmico é um cluster funcional: os grupos de elementos neurais que o compõe interagem muito mais fortemente entre si do que com o restante do cérebro.” Tradução própria -(Tononi e Edelman , 1998)

Com o objetivo de observar experimentalmente a existência de clusters funcionais que satisfizessem as características do núcleo funcional descrito por Tononi e Edelman, foram montadas redes sucessivamente ao longo do tempo correspondendo a modelos na estrutura de grafos das interações funcionais cerebrais. Foi utilizado o conceito de comunidades em grafos (Newman , 2006) (ver seção 2.3.6), que são definidas a partir do conjunto de vértices mais conectados [que interagem muito mais] entre si do que com outros vértices/comunidades da rede. Como nos grafos estimados cada eletrodo representa uma região cortical específica e as arestas interações funcionais entre as regiões, **as comunidades existentes nestes grafos representam clusters funcionais cerebrais** e têm analogia direta com o *“dynamic core”* descrito por Tononi e Edelman.

Este é o primeiro trabalho científico baseado em dados experimentais que traz evidência e descrição da estrutura e dinâmica de processos neurais com as características do *“dynamic core”*, comprovando algumas hipóteses e respondendo algumas questões feitas por Tononi e Edelman. Os fatores diferenciais que possibilitaram a observação destes fenômenos foram a técnica de registro de dados, possuindo grande resolução espacial permitiu identificar com precisão as regiões anatômicas envolvidas em cada cluster, e grande resolução temporal que permitiu verificar como os núcleos funcionais variavam ao longo do tempo, juntamente com a abordagem utilizada para análises dos dados, que consiste em um dos mais bem estabelecidos métodos para estudo e caracterização da estrutura de sistemas complexos existentes na atualidade.

A partir dos resultados obtidos com este experimento e abordagem, foi possível verificar o caráter de organização das atividades funcionais neurais em comunidades (clusters funcionais), e observar como esta estrutura de organização variava ao longo do tempo, e também como se alterou durante o estado de anestesia geral induzido com o coquetel de Ketamina e Medetomidina.

Discussão Sobre as Estruturas de Comunidade e Predições Feitas por Tononi e Edelman

Os resultados deste trabalho indicaram a existência de processos neurais com as características de núcleos funcionais, tal como sugerido pela *“dynamic core”*

hypothesis", nas cinco faixas de frequência analisadas, e em ambos os estados de alerta e de anestesia. A partir dos resultados obtidos foi possível verificar hipóteses, afirmações e responder algumas questões feitas pelos neurocientistas Tononi e Edelman (Tononi e Edelman, 1998).

⇒ *T. e E. argumentaram que os núcleos funcionais não devem se referir a um conjunto único e invariante de áreas cerebrais, estes devem ser processos dinâmicos, podendo apresentar mudanças na estrutura e composição no decorrer do tempo.*

Tais propriedades foram observadas experimentalmente, as comunidades encontradas não apresentaram natureza estática, variavam em tamanho e abrangência ao longo do tempo. Verificou-se a existência de uma riqueza dinâmica, em que as estruturas dos clusters funcionais se alteravam assumindo diferentes formas, extensões e padrões.

⇒ *T. e E. argumentaram que o "núcleo dinâmico" deve ser baseado em interações funcionais que envolvam diversas áreas cerebrais distintas, sendo que possivelmente sua extensão deve ser capaz de transcender divisões anatômicas.*

Esta característica foi observada experimentalmente, boa parte das comunidades encontradas envolviam grandes áreas corticais, e comumente transcendiam divisões anatômicas tradicionais, frequentemente abrangendo áreas pertencentes a distintos lobos corticais. Apesar de que também foi observado com certa frequência que determinadas divisões anatômicas também limitavam a extensão dos clusters funcionais.

⇒ *T. e E. destacam que os núcleos funcionais devem tipicamente abranger áreas corticotalâmicas posteriores envolvidas em categorização perceptual e atenção, e regiões anteriores envolvidas com memória relacionada a valores e planejamento, existindo uma elevada integração funcional entre estas regiões.*

A presença de comunidades com grande abrangência envolvendo concomitantemente grandes áreas frontais e parietais foi observada durante o estado de alerta, sendo que este padrão de estrutura de comunidade foi uma das características mais expressivas dos clusters funcionais observados enquanto o macaco estava em alerta. Também foram observadas com certa frequência comunidades envolvendo áreas frontais, parietais e córtex extratriado. Estes resultados comprovam as suposições feitas por T. e E., e sugerem que clus-

ters funcionais de grande abrangência envolvendo áreas anteriores (frontais) e posteriores (parietais e córtex extratriado occipital) sejam correlatos neurais de consciência.

⇒ T. e E. descrevem a existência do “núcleo dinâmico” majoritariamente como um processo único, mas admitem também a possibilidade da existência de mais de um cluster funcional no mesmo instante de tempo.

Experimentalmente, observou-se algo um pouco distinto do que fora descrito por Tononi e Edelman. Foi verificada, na maior parte do tempo, nas distintas faixas de frequência analisadas, a presença de mais de uma comunidade no mesmo instante de tempo, evidenciando que comumente clusters funcionais coexistem durante o funcionamento do cérebro. O fato de terem sido observadas mais do que uma única comunidade na maior parte do tempo, contrasta a ênfase que T. e E. deram de que o “núcleo dinâmico” preferencialmente deveria ser dado de forma única.

⇒ T. e E. fazem uma predição de que o estado e nível de consciência que o organismo se encontra deve influenciar a estrutura e complexidade do “núcleo dinâmico”.

Os resultados deste trabalho comprovam que o estado de anestesia geral induzido através da administração do coquetel de Ketamina e Medetomidina, foi capaz de alterar consideravelmente a estrutura dos clusters funcionais do macaco. Confirmando as predições feitas, de que o estado fisiológico que o organismo se encontra pode sim influenciar a estrutura, abrangência e áreas envolvidas nos clusters funcionais cerebrais.

No entanto, mesmo durante o estado de anestesia geral, foi possível constatar uma proeminente estrutura de clusters funcionais, abrangendo extensas áreas corticais, apresentando padrões bem definidos, e ocupando durante grande parte do tempo as mesmas áreas anatômicas. Estes resultados mostram que a estrutura de organização das atividades cerebrais em processos neurais com características de clusters funcionais, não está restrita a períodos em que o organismo realiza atividades cognitivas específicas, ou quando se encontra no estado de alerta. Tais processos neurais ocorrem mesmo durante o estado induzido de anestesia geral, que tem como características principais a perda de consciência, incapacidade do organismo de desempenhar atividades cognitivas e o isolamento do cérebro de estímulos sensoriais externos. Estas evidências experimentais de certa forma contrastam com as predições feitas por Tononi e Edelman, que associam majoritariamente estes tipos de

processos neurais com atividades que envolvam experiências de consciência. Muito provavelmente grande parte dos clusters funcionais observados antes da administração dos anestésicos esteja sim relacionada com processos neurais que dêem suporte à condição de alerta do macaco, estando envolvidos com correlatos neurais de consciência, porém parte dos clusters funcionais encontrados nestas condições podem não estar diretamente relacionados com atividades envolvidas com consciência.

Discussão Geral Sobre a Estrutura de Comunidade das Redes Funcionais

Foi possível encontrar evidência experimental de que as redes funcionais neurais de larga escala apresentam caráter de organização modular, tendo sido observado que ao longo do tempo certas regiões do córtex apresentam elevada integração funcional, e interagem muito mais fortemente entre si do que com outras áreas corticais. Tais resultados estão de acordo com predições feitas por vários neurocientistas de que as atividades cerebrais possivelmente devem se estruturar desta maneira. Também a notável presença de comunidades em todas as faixas de frequência analisadas dá suporte as afirmações que apontam este caráter de organização como um princípio chave, capaz de embasar uma série de mecanismos e processos essenciais para o funcionamento do cérebro (Tononi e Edelman , 1998; Sporns *et al.* , 2004; Kaiser *et al.* , 2007; Kaiser e Hilgetag , 2010; Meunier *et al.* , 2010; Sporns , 2011).

Estrutura e Padrões

Os clusters funcionais observados apresentavam padrões bem definidos e determinados, frequentemente abrangendo extensas áreas corticais, envolvendo vértices (áreas anatômicas) localizados geograficamente próximos uns dos outros, e tipicamente apresentando uma forma contínua. O fato de na grande maioria do tempo terem sido observados padrões bem definidos, sugere que existe forte correlação entre a estrutura dos clusters e sua localização espacial em áreas anatômicas específicas. Já a abrangência de grandes áreas corticais em um mesmo cluster funcional, traz indícios de que diversos processos e atividades neurais envolvem a participação conjunta de várias regiões corticais específicas, muito provavelmente cada uma desempenhando uma função distinta dentro deste processo integrado. A extensão contínua e a proximidade geográfica entre os vértices dos clusters, também indica que a maneira como as atividades neurais são estruturadas deve seguir a alguns

princípios de economia⁽¹¹⁾ (Bullmore e Sporns , 2012).

Dinâmica

Ao se observar a estrutura de comunidades sequencialmente em diferentes intervalos de tempo, verificou-se a dinâmica destas atividades e processos neurais. Foi possível contemplar uma rica variação nos padrões, número e abrangência dos clusters funcionais, revelando que o cérebro é bastante dinâmico e ativo. Estes resultados indicam fortemente que no estado de repouso⁽¹²⁾, e mesmo no estado induzido de anestesia, existe uma gama de atividades ocorrendo no cérebro, que pareceu estar fazendo muito mais do que homeostase.

Mesmo as análises tendo revelado que o cérebro é bastante dinâmico e ativo, nos dois estados analisados foram observados a existência de alguns padrões similares, e um mesmo conjunto de áreas anatômicas que estavam quase sempre incluídas nos clusters funcionais⁽¹³⁾. Estes resultados trazem indícios de que possivelmente uma mesma gama de processos e atividades pode estar se repetindo em diferentes instantes de tempo.

Transição

Foi possível também verificar sequencialmente em intervalos de 5 segundos os efeitos decorrentes da administração do coquetel de Ketamina e Medetomidina na estrutura de comunidades das atividades funcionais neurais. As primeiras alterações visíveis foram observadas em aproximadamente um minuto e meio após a aplicação dos anestésicos. A transição foi dada em aproximadamente 20 a 30 segundos, ocorrendo mudanças drásticas na estrutura de comunidades (ver figura 4.15). Após a transição não foi verificada a extinção dos clusters funcionais no córtex , verificou-se uma mudança para um estado distinto e altamente específico, com comunidades apresentando também padrões muito bem definidos e na maioria do tempo restrito a áreas anatômicas específicas. Isto sugere a existência de processos neurais característicos, longe de se mostrarem aleatórios durante o estado de anestesia geral.

(11) Interações funcionais entre áreas geograficamente distantes envolvem alto custo energético (Bullmore e Sporns , 2012).

(12) O estado de repouso é caracterizado pela ausência da realização de atividades específicas pelo indivíduo, que possivelmente envolvam demandas cognitivas.

(13) Cada estado alerta/anestesia, apresentou uma estrutura de comunidades distinta.

Esta rápida transição observada na estrutura de comunidades, e também nas diversas medidas e propriedades das redes funcionais estimadas, estão de acordo com relatos do neurocientista Emery Brown, de que durante a indução anestésica, a transição para o estado de inconsciência é dada de maneira rápida, levando apenas algumas dezenas de segundos (Brown *et al.*, 2011).

Estruturas Típicas dos Estados de Alerta e Anestesia

Durante o estado de alerta, foi observado nas faixas Teta, Alfa e Beta, clusters funcionais abrangendo extensas áreas, ocupando quase a totalidade das regiões frontais, parietais, e áreas anteriores do lobo temporal, sendo constatado que após a colocação da venda sobre os olhos do macaco, raramente comunidades ocupavam extensas áreas da região occipital.

Já no estado de anestesia, constatou-se uma proeminente redução⁽¹⁴⁾ dos clusters funcionais principalmente nas áreas do córtex secundário associativo. Também foi observado um aumento no número e ocupação de clusters em áreas respectivas ao córtex primário⁽¹⁵⁾ e áreas arredores.

São atribuídos ao córtex secundário associativo processos e atividades neurais relacionadas com funções mentais superiores (Purves *et al.*, 2012). O fato de ter sido verificado experimentalmente que durante o estado de anestesia geral, a existência e abrangência de processos neurais integrados nestas áreas foi afetada, sugere que os efeitos dos anestésicos dados principalmente no córtex secundário associativo podem estar relacionados com a perda de consciência.

Estrutura de Comunidade e Grau dos Vértices

Ao longo da transição que ocorreu durante o processo de indução anestésica, foi possível analisar em conjunto a estrutura de comunidades e grau dos vértices dos grafos, com a finalidade de verificar se existe uma relação direta entre o número de conexões dos vértices e a presença de comunidades nas diferentes regiões cerebrais.

⁽¹⁴⁾É importante deixar claro que constatou-se uma redução, mas não a extinção dos clusters funcionais nestas áreas.

⁽¹⁵⁾Córtex primário motor: região do sulco central (ver figura C.1); Córtex primário visual: localizado no lobo occipital (ver figuras C.2 e C.3).

Foi observado nas regiões frontais, parietais e temporais que a considerável diminuição na presença e abrangência dos clusters funcionais nestas áreas anatômicas ocorreu juntamente com uma forte redução da conectividade funcional dos vértices. Isto indica que os anestésicos comprometeram a forte integração funcional que ocorria durante o estado de alerta nestas regiões, e conseqüentemente impactaram a ocorrência de processos neurais altamente integrados com características de clusters funcionais que eram dados nestas localidades.

No entanto foi possível verificar que a presença/ausência de comunidades não esteve associada somente com o aumento/diminuição do grau dos vértices das regiões envolvidas, sendo que fatores devido a rearranjos estruturais na maneira como eram dadas as interações entre as áreas também estiveram envolvidos com a formação das comunidades.

Analisando-se a (figura 4.3 *d*), pode-se observar que durante os cinco primeiros minutos após aparecerem os primeiros efeitos dos anestésicos, o grau médio dos vértices relativo à região occipital diminuiu, assumindo valores inferiores aos observados durante o período em que o macaco esteve em alerta com os olhos vendados. No entanto, durante este período, mesmo sendo verificada uma redução no grau dos vértices, as comunidades apareceram de forma acentuada nesta região, o que indica que fatores estruturais também estiveram envolvidos com a formação dos clusters funcionais.

Com a colocação da venda sobre os olhos do macaco, foi verificado que os grafos se alteraram consideravelmente, no entanto, não foi verificada nenhuma alteração expressiva na estrutura de comunidades, exceto por uma diminuição na presença de clusters em áreas occipitais, que ocorreu mesmo tendo a conectividade média dos subgrafos desta região ter praticamente dobrado em relação ao período em que o macaco estava com os olhos abertos (ver tabela 4.2). Com exceção destas alterações observadas na região occipital, a estrutura de comunidades, dentro do mesmo estado fisiológico se mostrou ser robusta frente às alterações das diversas propriedades das redes que ocorreram com a colocação da venda.

5.2.1 Suposições e Hipóteses

Nesta seção são apresentadas algumas hipóteses com o objetivo de explicar certos fenômenos que foram observados neste experimento. Tais hipóteses são baseadas nos resultados obtidos e também na literatura utilizada.

Principais Alterações Observadas

As alterações e fenômenos mais relevantes observados nas atividades neurais do macaco durante o estado de anestesia induzido a partir da administração do coquetel de Ketamina e Medetomidina foram:

1. Transição para um estado altamente específico e complexo, distinto do estado existente enquanto o animal se encontrava em alerta.
2. Redução expressiva da conectividade funcional, diminuição da abrangência e número de clusters funcionais principalmente em regiões correspondentes ao córtex secundário associativo.
3. Aparecimento de clusters funcionais majoritariamente em áreas do córtex primário sensorial e motor, também se estendendo a regiões arredores.

Dadas estas observações experimentais foram formuladas hipóteses com o objetivo de tentar explicar, ao menos em parte, os fenômenos e alterações observados.

Em linhas gerais, durante o estado induzido de anestesia, verificou-se uma redução da ocupação e abrangência de clusters funcionais em determinadas regiões, enquanto que em contrapartida em outras áreas corticais tais processos neurais apareceram e permaneceram de forma proeminente. Tais fatos dão suporte à uma suposição de que as regiões que apresentaram distintos comportamentos devem possuir diferenças entre si, sendo que possivelmente existem algumas características comuns entre as áreas afetadas, e também certas propriedades devem ser compartilhadas entre as regiões que foram favorecidas.

Ao se observar as estruturas de comunidade do estado de anestesia geral durante longos intervalos de tempo, foi possível constatar nas faixas Teta, Alfa, Beta e Gama uma diminuição no número e abrangência de clusters funcionais no córtex secundário associativo e uma intensificação do registro destes processos neurais principalmente nos córtex primários (ver figura 5.2, a localização dos córtex primários sensoriais e secundário associativo no

cérebro humano)⁽¹⁶⁾.

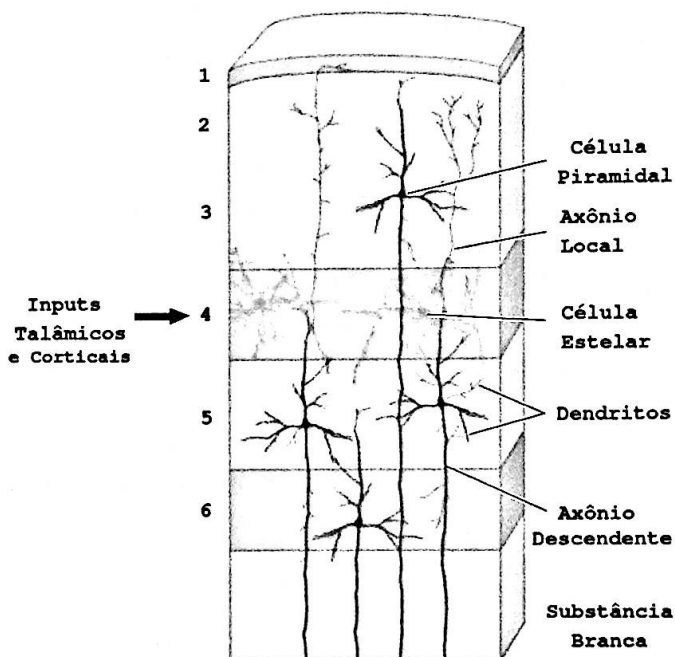


Figura 5.1: Estrutura laminar de organização do córtex cerebral. Figura adaptada da figura do livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 588 (figura 26.2); (Purves *et al.* , 2012).

Estas observações experimentais dão suporte à premissa que fora intuída, visto que existem certas diferenças entre o córtex primário e o secundário associativo, o que sugere que possivelmente tais distinções devam de certa forma estar relacionadas com os processos e acontecimentos observados.

Para entender quais as diferenças entre as áreas que apresentaram comportamento distinto, são necessários alguns conceitos gerais sobre o córtex cerebral e sua forma de organização.

⁽¹⁶⁾No macaco, o córtex primário visual ocupa uma área mais extensa do lobo occipital quando comparado ao cérebro humano, ver figura C.3 ; o córtex primário motor está localizado em uma faixa ao longo do sulco central, localização do sulco central ver figura C.1 . Dada a similaridade existente na organização do cérebro do macaco e do cérebro humano, também é possível a partir da figura 5.2, inferir a localização dos córtex primário e secundário associativo no cérebro do macaco.

O Córtex e Estrutura de Organização

O córtex corresponde à camada mais externa do cérebro, possuindo apenas alguns milímetros de espessura. Ao longo de todo o manto cerebral, o córtex assume uma mesma forma de organização laminar, podendo ser dividido em subdivisões compostas por distintas populações de células com diferentes densidades, tamanhos e formas (ver figura 5.1, que ilustra a estrutura de organização laminar do córtex) (Purves *et al.*, 2012).

De uma maneira geral, os “*microcircuitos*” encontrados nesta estrutura laminar desempenham três funções principais (ACC), a Amplificação dos *inputs* e sinais recebidos, a Computação dada através de operações realizadas principalmente nas camadas superficiais, e a Comunicação que envolve a transmissão da informação de uma camada para outra, e também para outras regiões corticais.

Apesar de existir uma similaridade global, diferentes regiões especializadas do córtex possuem diferenças nesta organização laminar (Brodmann, 1908), apresentando células com distinta morfologia, conectividade celular (distintos circuitos neuronais) e diferentes fontes de *inputs* e destinos de *outputs*.

Uma das maiores diferenças existentes entre o córtex primário sensorial e motor (regiões predominantemente ativadas) e o córtex secundário associativo (regiões mais afetadas) reside principalmente nas fontes de *inputs* destas regiões.

Os córtex primários sensorial e motor estão relacionados com o processamento primário de informações sensoriais e motoras, sendo que sua principal fonte de *inputs* provém de uma estrutura localizada centralmente no interior do cérebro, o tálamo⁽¹⁷⁾. Já o córtex secundário associativo desempenha uma função de associação, estando envolvido na integração de informação que foi processada sequencialmente em divisões primárias e divisões de maior ordem dos córtex sensorial e motor, sendo que a principal fonte de *inputs* do córtex associativo não provém do tálamo, mas sim de outras regiões corticais⁽¹⁸⁾.

⁽¹⁷⁾O córtex primário sensorial recebe informação talâmica relacionada diretamente com os órgãos sensoriais periféricos. Já o córtex motor recebe *inputs* provenientes de núcleos talâmicos relacionados com os núcleos da base (*basal ganglia*) e com o cerebelo.

⁽¹⁸⁾As regiões do córtex secundário associativo também recebem *inputs* provenientes do tálamo, porém a principal e mais proeminente fonte de *inputs* são advindas de outras regiões do córtex.

Suposições Acerca dos Resultados Obtidos

Foi observada uma redução expressiva na conectividade e presença de clusters funcionais em áreas do córtex secundário associativo. É difícil propor um mecanismo ou uma hipótese que explique estes resultados encontrados. Sabe-se que a Ketamina é uma droga capaz de modular a atividade de uma proteína de canal iônico específica, consequentemente ela deve afetar o processo de polarização e despolarização de neurônios que possuem o alvo molecular deste fármaco. Possivelmente estas populações de neurônios que possuem o receptor NMDA estão localizadas majoritariamente em áreas correspondentes ao córtex secundário associativo, o que explicaria os resultados observados. Outra hipótese que também pode ser levada em conta seria que a administração da Ketamina pode ter sido capaz de comprometer os processos de comunicação e transmissão de informação entre as diversas áreas do córtex (processos de comunicação córtex'→córtex"). Uma vez que no córtex secundário associativo a principal fonte de inputs e sinais provém de outras áreas corticais, uma acentuada perda da capacidade de transmissão de estímulos entre as diversas regiões corticais teria um efeito mais acentuado nas áreas secundárias associativas.

Como explicado neste capítulo na seção (Estruturas Típicas dos Estados de Alerta e Anestesia), são atribuídas às áreas do córtex secundário associativo, o suporte de processos e atividades neurais relacionadas com funções mentais superiores (Purves *et al.*, 2012). O comprometimento da conectividade funcional e capacidade de integração de atividades coerentes envolvendo principalmente áreas respectivas ao córtex secundário associativo, observado experimentalmente neste trabalho (em decorrência da indução anestésica com o uso do coquetel de Ketamina e Medetomidina) muito provavelmente esteve associado com a perda de consciência do modelo animal em estudo.

O aumento da presença de clusters funcionais e posteriormente uma intensificação da conectividade funcional, foram observados de maneira proeminente nas regiões relativas ao córtex primário motor e sensorial visual. Os padrões delimitados dos clusters, e o registro expressivo destes processos na maior parte do tempo sugere que estes não são de natureza espontânea. Levando em conta a maneira como se apresentaram, e também os princípios de organização dos córtex primários, é possível sugerir que possivelmente a principal fonte de inputs destas regiões, ***o tálamo esteve envolvido com as atividades observadas.***

Experimentos de tomografia de emissão de pósitrons, analisando os efei-

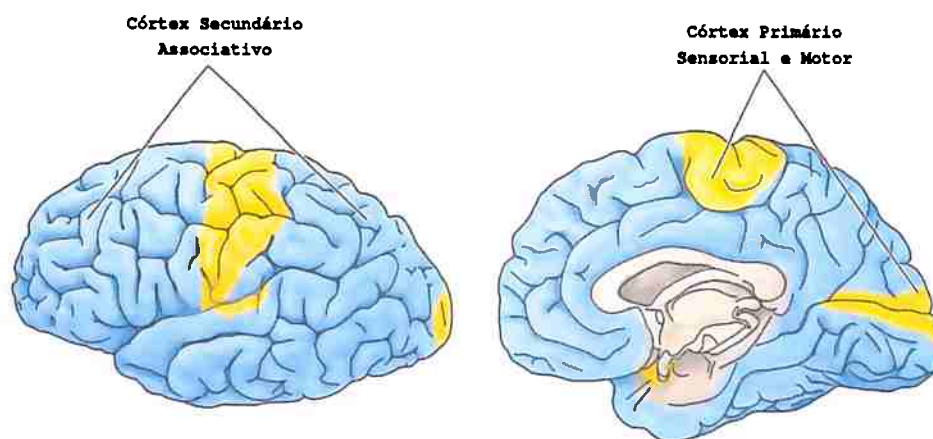


Figura 5.2: Identificação da localização dos córtex primários visual e motor, e córtex secundário associativo, no cérebro humano. Figura adaptada da figura do livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 588 (figura 26.1); (Purves *et al.* , 2012).

tos da administração de Ketamina em pacientes humanos, revelaram um aumento na atividade metabólica do córtex cingulado, tálamo e putâmen (Långsjö *et al.* , 2003), sendo que a alteração mais evidente observada foi um considerável aumento nas atividades do tálamo (Långsjö *et al.* , 2004).

A influência das contribuições do tálamo nas atividades corticais, principalmente as dadas no córtex primário sensorial, é um tema em constante debate na neurociência. Existem relatos experimentais que demonstram como estímulos talâmicos podem influenciar as atividades que ocorrem nestas regiões corticais. MacLean a partir da utilização de uma técnica de imageamento de cálcio, mapeou as atividades de grandes populações de células da quarta camada laminar do córtex visual primário de camundongos⁽¹⁹⁾ (MacLean *et al.* , 2005). A partir da caracterização de padrões espaciais-temporais de ambas atividades espontâneas e atividades originadas a partir de inputs talâmicos, foi observado que os padrões espaciais-temporais destes dois tipos de atividades se mostraram estatisticamente indistinguíveis. Estes

⁽¹⁹⁾Ver figura 5.1, para identificar a quarta camada na estrutura laminar de organização do córtex. É nesta quarta camada composta principalmente por células estelares, que chegam inputs provenientes do tálamo e de outras regiões corticais.

resultados demonstram que inputs provenientes do tálamo atuam como um “estopim” capaz de desencadear padrões de atividades que são intrínsecas dos circuitos corticais (MacLean *et al.* , 2005). MacLean chegou à conclusão de que sucessões de inputs talâmicos são capazes de “acordar” o córtex, confirmando hipóteses feitas por Sherman (Sherman , 2001).

As características dos córtex primários sensorial e motor, as observações experimentais e relatos de MacLean de que inputs talâmicos são capazes de “acordar” o córtex, os relatos experimentais de Långsjö de que a administração de Ketamina em pacientes humanos induz um aumento nas atividades do tálamo, dão suporte à hipótese de que o tálamo esteve envolvido com as atividades observadas nos córtex primários durante o estado de anestesia.

A análise dos resultados obtidos, principalmente a observação dos clusters funcionais durante a transição entre o estado de anestesia e alerta (processo de recuperação), em que foram observados padrões ora característicos do estado de alerta, ora característicos do estado de anestesia, parecem sugerir que inputs talâmicos ativando áreas do córtex primário consistam um mecanismo compensatório utilizado pelo cérebro com o objetivo de tentar reestabelecer as atividades nas áreas do córtex secundário associativo. Mostrando que possivelmente além do processamento de informações visuais e motoras, o córtex primário possa ter a função de dar suporte e ajudar a manter o balanço das atividades dadas nas demais regiões corticais.

Capítulo 6

Conclusões

Neste capítulo são apresentados os principais resultados e as conclusões deste trabalho. Também são apresentadas algumas sugestões de trabalhos futuros, que podem ser feitos dando continuidade ao trabalho realizado nesta dissertação.

Conclusões

A suposta visão do estado de anestesia geral sendo dado através de um “desligamento total” do cérebro, não é suportada pelos resultados experimentais deste trabalho. Muito pelo contrário, os resultados mostraram que durante o estado de anestesia geral induzido através do coquetel de Ketamina e Medetomidina, o cérebro se encontrou em um estado altamente específico, complexo e dinâmico.

Foi possível verificar que as interações funcionais entre diversas áreas corticais é dada através de redes estruturalmente organizadas de maneira complexa, não sendo estas nem regulares nem aleatórias, supostamente refletindo o modo específico sobre como o cérebro processa e integra informação.

A partir da modelagem das interações dadas entre diversas áreas corticais com o uso de grafos e redes complexas, foi possível verificar que as redes respectivas ao estado induzido de anestesia se mostraram estruturalmente distintas das redes encontradas no estado de alerta. Tais resultados mostram que os anestésicos são capazes de impactar diversas propriedades das redes funcionais neurais, resultando em grafos com diferente arquitetura. Estas alterações observadas empiricamente trazem indícios de que o comportamento exibido e processos suportados pelo cérebro tem relação direta com diversas propriedades das redes funcionais de larga escala.

Foi evidenciado que as atividades funcionais neurais de larga escala possuem caráter de organização modular. Esta estrutura modular foi amplamente observada em todas as faixas de frequência analisadas e em ambos os estados de alerta e anestesia. Tal aspecto da organização das redes funcionais neurais evidencia a existência de processos neurais segregados envolvendo a participação e integração funcional de extensas áreas corticais.

A suposta visão de que áreas especializadas do córtex operem preferencialmente de maneira isolada não são condizentes com os resultados experimentais deste trabalho. A verificação da estrutura dos clusters funcionais envolvendo consideráveis regiões do córtex, as observações de que o fluxo de informação envolve a participação da grande maioria dos vértices da rede⁽¹⁾, dão suporte à visão de que essencialmente as diversas áreas corticais operam em conjunto, como uma rede integrativa, e não de maneira isolada.

Foi observado neste trabalho que as atividades funcionais cerebrais são dinâmicas. Foi verificado que a estrutura de comunidades em curtos intervalos de tempo apresentava variações nas áreas envolvidas, no tamanho e número de clusters. As observações do grau dos vértices a partir do gradiente de cores evidenciaram a presença de distintos padrões em curtos intervalos de tempo. Tais evidências mostram que as atividades funcionais não são estáticas, estas frequentemente apresentaram consideráveis variações em curtos intervalos de tempo.

O coquetel de Ketamina e Medetomidina não alterou as atividades funcionais de somente algumas áreas específicas e restritas do córtex, foi observada uma mudança geral do estado cerebral, em que praticamente todo o córtex apresentou alterações na conectividade funcional.

Considerando-se as redes funcionais de larga escala estimadas, as principais alterações observadas em decorrência do processo de indução anestésica foram uma redução acentuada da conectividade funcional, e uma redução nas capacidades de integração da rede em ambos os níveis global e local.

Sobre as alterações da estrutura de comunidades das redes frente ao processo de indução anestésica, foi observada uma redução no número e abrangência de clusters nas áreas respectivas ao córtex secundário associativo, e um aumento na presença de clusters nas áreas do córtex primário

⁽¹⁾Ver seção 5.1, grau de intermediação.

sensorial e motor. Foi feita a hipótese de que possivelmente o tálamo esteve envolvido com as atividades observadas no córtex primário.

Foi possível a partir da análise das diversas medidas utilizadas para caracterizar as redes, e também a partir da observação da estrutura de comunidades, que a transição entre o estado de alerta e anestesia se deu de forma rápida levando aproximadamente entre 20 e 30 segundos.

Trabalhos Futuros

O trabalho apresentado nesta dissertação ainda não está fechado e concluído em sua totalidade, ainda existindo etapas a serem feitas e fenômenos a serem investigados.

Considerando as diversas medidas de redes complexas inferidas sequencialmente ao longo do tempo, seria de grande valia a realização de análises estatísticas comprovando e fornecendo intervalo de confiança de que ocorrem mudanças estruturais nas redes funcionais neurais nas diferentes condições experimentais em que o modelo animal foi exposto durante o experimento, fornecendo informações quantitativas que embasem as figuras e resultados apresentados nesta dissertação.

Como resultados experimentais deste trabalho, foi observado durante a indução anestésica um aumento da presença de clusters e conectividade funcional em regiões occipitais e áreas próximas ao sulco central, sendo feita a hipótese de que o tálamo esteve envolvido com estas atividades observadas. Seria interessante que novos experimentos fossem realizados, trazendo mais dados empíricos que pudessem embasar esta hipótese. Possivelmente a inserção de eletrodos na quarta camada de células corticais dos córtex primário motor e visual, poderia dar suporte à esta conjectura do envolvimento de atividades talâmicas com as atividades observadas nestas regiões do córtex.

Abordando especificamente o tópico deste trabalho, sobre a análise das redes do estado induzido de anestesia, e correlatos neurais de consciência, é reconhecidamente válido que experimentos similares sejam feitos com outros agentes de indução anestésica ou em outras condições em que o nível de consciência do animal seja reduzido como, por exemplo, durante alguns estágios do sono. Deste modo seria possível fazer um comparativo dos resultados nas diferentes condições, podendo se chegar a conclusões mais sólidas e abrangentes sobre correlatos neurais e processos que envolvam experiências

de consciência.

Apêndice A

Formalismo Causalidade de Granger

A.1 Formalismo Causalidade de Granger

É apresentado neste apêndice o formalismo de causalidade de Granger que foi implementado nas bibliotecas `MVGC GRANGER TOOLBOX` (Seth , 2010) e `BSMART toolbox` (Cui *et al.* , 2008), utilizadas nesta dissertação para os cálculos das interações de causalidade entre as séries temporais neurais.

O formalismo aqui apresentado consiste de uma reprodução do formalismo desenvolvido por Jhon Geweke em (Geweke , 1982) e (Geweke , 1984), compilado e apresentado desta maneira por Mingzhou Ding, Yonghong Chen e Steven Bresler em (Ding *et al.* , 2006).

São garantidos aos autores Jhon Geweke, Mingzhou Ding, Yonghong Chen e Steven Bresler os totais créditos sobre o formalismo de causalidade de Granger apresentado nesta seção.

A.1.1 Formulação no Domínio do Tempo

Assumindo dois processos estocásticos X_t e Y_t , sendo mutuamente estacionários, cada processo admite uma representação autorregressiva dada por:

$$X_t = \sum_{j=1}^{\infty} a_{1j} X_{t-j} + \epsilon_{1t}, \quad \text{var}(\epsilon_{1t}) = \Sigma_1 \quad (\text{A.1})$$

$$Y_t = \sum_{j=1}^{\infty} d_{1j} Y_{t-j} + \eta_{1t}, \quad \text{var}(\eta_{1t}) = \Gamma_1 \quad (\text{A.2})$$

Em conjunto, tais processos podem ser representados como:

$$X_t = \sum_{j=1}^{\infty} a_{2j} X_{t-j} + \sum_{j=1}^{\infty} b_{2j} Y_{t-j} + \epsilon_{2t}, \quad (\text{A.3})$$

$$Y_t = \sum_{j=1}^{\infty} c_{2j} X_{t-j} + \sum_{j=1}^{\infty} d_{2j} Y_{t-j} + \eta_{2t}, \quad (\text{A.4})$$

Em que os termos de ruído são não correlacionados ao longo do tempo e sua matriz de covariância é dada por:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_2 & \Upsilon_2 \\ \Upsilon_2 & \Gamma_2 \end{pmatrix} \quad (\text{A.5})$$

Em que as entradas da matriz são definidas como $\Sigma_2 = \text{var}(\epsilon_{2t})$, $\Gamma_2 = \text{var}(\eta_{2t})$, $\Upsilon_2 = \text{cov}(\epsilon_{2t}, \eta_{2t})$. Se X_t e Y_t forem independentes, então $\{b_{2j}\}$ e $\{c_{2j}\}$ são iguais a zero, $\Upsilon_2 = 0$, $\Sigma_1 = \Sigma_2$, e $\Gamma_1 = \Gamma_2$. Desta observação segue que a total interdependência entre X_t e Y_t como sendo:

$$F_{X,Y} = \ln \frac{\Sigma_1 \Gamma_1}{\det \Sigma} \quad (\text{A.6})$$

De acordo com esta definição, $F_{X,Y} = 0$ quando as duas séries temporais são independentes, e $F_{X,Y} > 0$ quando não são. Considerando as equações (A.1) e (A.3), o valor de Σ_1 está relacionado com a acurácia da predição autorregressiva de X_t baseada em seus valores prévios, enquanto que Σ_2 representa a acurácia da predição dos valores atuais de X_t baseado nos valores anteriores de ambos X_t e Y_t . De acordo com Wiener (Wiener , 1956) e Granger (Granger , 1969), se uma estatística confirmar que Σ_2 for menor que Σ_1 , então é dito que Y_t possui uma influência causal sobre X_t . Esta influência de causalidade pode ser quantificada por:

$$F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2} \quad (\text{A.7})$$

Pode-se observar que $F_{Y \rightarrow X} = 0$, quando não existe influência causal de Y para X , e $F_{Y \rightarrow X} > 0$, quando existe. De maneira análoga, pode ser definida influência causal de X para Y como sendo:

$$F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{\Gamma_1}{\Gamma_2} \quad (\text{A.8})$$

É possível ainda que a interdependência entre X_t e Y_t não possa ser inteiramente explicada por estes tipos de interações. O outro tipo de interdependência que pode existir é capturado por Υ_2 , a covariância entre ϵ_{2t} e η_{2t} . Este tipo de interdependência é denominado como causalidade instantânea sendo caracterizado por:

$$F_{X,Y} = \ln \frac{\Sigma_2 \Gamma_2}{\det \Sigma} \quad (\text{A.9})$$

Quando Υ_2 é igual a zero, $F_{X,Y}$ também é igual a zero. Quando Υ_2 é diferente de zero, $F_{X,Y} > 0$. As definições acima implicam que:

$$F_{X,Y} = F_{X \rightarrow Y} + F_{Y \rightarrow X} + F_{X,Y} \quad (\text{A.10})$$

Sendo a total interdependência entre as duas séries temporais X_t e Y_t decomposta em três componentes: duas componentes direcionais de influência causal, e uma influência de causalidade instantânea.

A.1.2 Formulação no Domínio da Frequência

Define-se um operador lag L como sendo $LX_t = X_{t-1}$, reescrevendo as equações (A.3) e (A.4) em termos do operador lag, obtém-se:

$$\begin{pmatrix} a_2(L) & b_2(L) \\ c_2(L) & d_2(L) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_t \\ Y_t \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{2t} \\ \eta_{2t} \end{pmatrix} \quad (\text{A.11})$$

Em que $a_2(0) = 1$, $b_2(0) = 0$, $c_2(0) = 0$, $d_2(0) = 1$. Aplicando uma transformada de Fourier em ambos os lados da equação (A.11):

$$\begin{pmatrix} a_2(\omega) & b_2(\omega) \\ c_2(\omega) & d_2(\omega) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(\omega) \\ Y(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_x(\omega) \\ E_y(\omega) \end{pmatrix} \quad (\text{A.12})$$

Onde os coeficientes da matriz $\mathbf{A}(\omega)$ são dados por:

$$a_2(\omega) = 1 - \sum_{j=1}^{\infty} a_{2j} e^{-i\omega j}, \quad b_2(\omega) = 1 - \sum_{j=1}^{\infty} b_{2j} e^{-i\omega j} \quad (\text{A.13})$$

$$c_2(\omega) = 1 - \sum_{j=1}^{\infty} c_{2j} e^{-i\omega j}, \quad d_2(\omega) = 1 - \sum_{j=1}^{\infty} d_{2j} e^{-i\omega j} \quad (\text{A.14})$$

Reescrevendo a equação (A.6) no formato da função de transferência, se obtém:

$$\begin{pmatrix} X(\omega) \\ Y(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H_{xx}(\omega) & H_{xy}(\omega) \\ H_{yx}(\omega) & H_{yy}(\omega) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_x(\omega) \\ E_y(\omega) \end{pmatrix} \quad (\text{A.15})$$

Em que a função de transferência é $\mathbf{H}(\omega) = \mathbf{A}^{-1}(\omega)$, cujas componentes são dadas por:

$$H_{xx}(\omega) = \frac{1}{\det A} d_2(\omega), \quad H_{xy}(\omega) = -\frac{1}{\det A} b_2(\omega), \quad (\text{A.16})$$

$$H_{yx}(\omega) = -\frac{1}{\det A} c_2(\omega), \quad H_{yy}(\omega) = \frac{1}{\det A} a_2(\omega), \quad (\text{A.17})$$

Tem-se então a matriz espectral:

$$\mathbf{S}(\omega) = \mathbf{H}(\omega)\mathbf{\Sigma}\mathbf{H}^*(\omega) \quad (\text{A.18})$$

Onde * denota matriz transposta e complexo conjugado.

Esta matriz espectral contém o espectro cruzado e o auto-espectro. Se X_t e Y_t são independentes, então o espectro cruzado é igual a zero e $|\mathbf{S}(\omega)|$ é igual ao produto dos dois auto-espectros. Baseado nisto, a representação da interdependência total entre X_t e Y_t é dada como:

$$F_{X,Y}(\omega) = \ln \frac{S_{xx}(\omega)S_{yy}(\omega)}{|\mathbf{S}(\omega)|} \quad (\text{A.19})$$

Em que $|\mathbf{S}(\omega)| = S_{xx}(\omega)S_{yy}(\omega) - S_{xy}(\omega)S_{yx}(\omega)$ e $S_{yx}(\omega) = S_{xy}^*(\omega)$.

Para obter a versão da causalidade definida na seção anterior no domínio da frequência, olha-se para o auto-spectro de X_t .

$$S_{xx}(\omega) = H_{xx}(\omega)\mathbf{\Sigma}_2 H_{xx}^*(\omega) + 2\Upsilon_2 \text{Re}(H_{xx}(\omega)H_{xy}^*(\omega)) + H_{xy}(\omega)\Gamma_2 H_{xy}^*(\omega). \quad (\text{A.20})$$

Considerando-se a situação em que $\Upsilon_2 = 0$, neste caso, não existe interação de causalidade instantânea, e a interdependência entre X_t e Y_t é dada inteiramente pelos termos da regressão do lado direito das equações (A.3) e (A.4). O espectro possui dois termos, o primeiro como uma parte

intrínseca envolvendo apenas a variância de ϵ_{2t} , que é o termo de ruído que envolve a predição da própria série temporal X_t . O segundo termo, parte relacionada a causalidade, envolve apenas a variância de η_2 , que é um termo de ruído envolvido na predição de Y_t .

Quando $\Upsilon_2 \neq 0$, é difícil atribuir a origem das potências da série de X_t . Geweke (Geweke, 1982) propôs uma transformação que elimina o termo cruzado, tornando possível a identificação dos termos das componentes intrínseca e causal das potências de X_t . Tal normalização consiste em multiplicar pela esquerda ambos os lados da equação (A.12) por \mathbf{P}_1 .

$$\mathbf{P}_1 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.21})$$

Ficando com:

$$\begin{pmatrix} a_2(\omega) & b_2(\omega) \\ c_3(\omega) & d_3(\omega) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(\omega) \\ Y(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_x(\omega) \\ \tilde{E}_y(\omega) \end{pmatrix} \quad (\text{A.22})$$

Em que $c_3(\omega) = c_2(\omega) - \frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} a_2(\omega)$, $d_3(\omega) = d_2(\omega) - \frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} b_2(\omega)$, $\tilde{E}_y(\omega) = E_y(\omega) - \frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} E_x(\omega)$. A nova função de transferência $\tilde{\mathbf{H}}(\omega)$ para a equação (A.20) é a inversa da nova matriz de coeficientes $\tilde{\mathbf{A}}(\omega)$,

$$\tilde{\mathbf{H}} = \begin{pmatrix} \tilde{H}_{xx}(\omega) & \tilde{H}_{xy}(\omega) \\ \tilde{H}_{yx}(\omega) & \tilde{H}_{yy}(\omega) \end{pmatrix} = \frac{1}{\det \tilde{\mathbf{A}}} \begin{pmatrix} d_3(\omega) & -b_2(\omega) \\ -c_3(\omega) & a_2(\omega) \end{pmatrix} \quad (\text{A.23})$$

Uma vez que $\det \tilde{\mathbf{A}} = \det \mathbf{A}$ segue:

$$\tilde{H}_{xx}(\omega) = H_{xx}(\omega) + \frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} H_{xy}(\omega), \quad \tilde{H}_{xy}(\omega) = H_{xy}(\omega), \quad (\text{A.24})$$

$$\tilde{H}_{yx}(\omega) = H_{yx}(\omega) + \frac{\Upsilon_2}{\Sigma_2} H_{xx}(\omega), \quad \tilde{H}_{yy}(\omega) = H_{yy}(\omega), \quad (\text{A.25})$$

Por construção tem-se que E_x e \tilde{E}_y não são correlacionados, isto é, $\text{cov}(E_x, \tilde{E}_y) = 0$. A variância do termo de ruído para a equação normalizada de Y_t é $\tilde{\Gamma}_2 = \Gamma_2 - \frac{\Upsilon_2^2}{\Sigma_2}$. A partir da equação (A.20), aplicando-se os mesmos procedimentos chega-se à equação (A.18), e o espectro de X_t encontrado é:

$$S_{xx}(\omega) = \tilde{H}_{xx}(\omega) \Sigma_2 \tilde{H}_{xx}^*(\omega) + H_{xy}(\omega) \tilde{\Gamma}_2 H_{xy}^*(\omega) \quad (\text{A.26})$$

O primeiro termo pode ser interpretado como potências referentes a previsões autoregressivas inerentes dos valores prévios de X_t , e o segundo termo como potências de X_t provenientes da interação causal devido a Y_t . Esta é uma relação importante pois identifica de forma explícita a parte das potências de X_t na frequência ω advindas de contribuições de Y_t . Baseado nesta interpretação, a influência causal de Y_t para X_t na frequência ω é dada por:

$$f_{Y \rightarrow X}(\omega) = \ln \frac{S_{xx}(\omega)}{\tilde{H}_{xx}(\omega)\tilde{H}_{xx}^*(\omega)} \quad (\text{A.27})$$

Notar que esta definição de influência causal é expressa em termos das potências intrínsecas ao invés das potências de causalidade. Ela é expressa desta maneira de forma que a influência causal é zero quando as potências causais são iguais a zero (i.e., as potências intrínsecas são iguais às potências totais), e aumentam de acordo com o aumento das potências de causalidade.

Tomando a seguinte transformação matricial:

$$\begin{pmatrix} 1 & -\frac{\gamma_2}{\Gamma_2} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.28})$$

E executando os mesmos procedimentos, chega-se que a influência causal de X_t para Y_t é dada por:

$$f_{X \rightarrow Y}(\omega) = \ln \frac{S_{yy}(\omega)}{\hat{H}_{yy}(\omega)\hat{H}_{yy}^*(\omega)} \quad (\text{A.29})$$

Em que $\hat{H}_{yy}(\omega) = H_{yy}(\omega) + \frac{\gamma_2}{\Gamma_2} H_{yx}(\omega)$.

É definida a decomposição espectral da causalidade instantânea como sendo:

$$f_{X,Y}(\omega) = \ln \frac{(\tilde{H}_{xx}(\omega)\Sigma_2\tilde{H}_{xx}^*(\omega))(\hat{H}_{yy}(\omega)\Gamma_2\hat{H}_{yy}^*(\omega))}{|\mathbf{S}(\omega)|} \quad (\text{A.30})$$

Com isto têm-se a expressão para a interdependência total entre X_t e Y_t no domínio da frequência, que é análoga á equação (A.10) no domínio do tempo.

$$f_{(X,Y)}(\omega) = f_{X \rightarrow Y}(\omega) + f_{Y \rightarrow X}(\omega) + f_{(X,Y)}(\omega) \quad (\text{A.31})$$

Apêndice B

Algoritmo

Walktrap Community

É apresentado neste apêndice o algoritmo de detecção de comunidades que foi utilizado nesta dissertação para encontrar a estrutura de comunidades e clusters nos grafos modelando as redes de interações funcionais de larga escala.

O algoritmo aqui apresentado consiste de uma reprodução do algoritmo *Walktrap Community* desenvolvido por Pascal Pons e Matthieu Latapy em (Pons e Latapy, 2006). É exposta aqui uma compilação das principais etapas do algoritmo. Mais detalhes sobre implementação, complexidade algorítmica e comparação com outros métodos consultar (Pons e Latapy, 2006).

São garantidos aos autores Pascal Pons e Matthieu Latapy os totais créditos sobre o algoritmo apresentado nesta seção.

Processo Estocástico de Passeios Aleatórios em um Grafo

Seja G um grafo não dirigido e não ponderado. Seja A sua matriz de adjacência associada, tal que $A : A_{ij} = 1$ quando os vértices i e j estão conectados através de uma aresta, e $A_{ij} = 0$, quando não estão. Seja $k(i)$ o grau do vértice i do grafo.

Em um processo estocástico de passeios aleatórios no grafo G considera-se a existência de um “viajante” capaz de fazer passeios percorrendo arestas e vértices do grafo. Estando o “viajante” em um vértice i do grafo G , cada vez que este “viajante” se movimenta, ele vai para um dos vértices vizinhos de i , escolhido de maneira aleatória e uniforme.

A sequência dos vértices visitados pelo “viajante” consiste em uma cadeia de Markov em que os estados são os vértices do grafo. A cada passo a probabilidade de transição do vértice i para o vértice j é dada por:

$$P_{ij} = \frac{A_{ij}}{k(i)} \quad (\text{B.1})$$

Sendo denotada a probabilidade de ir de i para j através de um caminho aleatório utilizando t passos aleatórios como P_{ij}^t .

Comparando Vértices Através de Passeios Aleatórios

Com a finalidade de agrupar vértices em comunidades, é definida uma distância r entre os vértices capaz de capturar a estrutura de comunidade do grafo. Esta distância deve possuir a propriedade de ser grande para dois vértices localizados em diferentes comunidades e ser pequena caso ambos os vértices estejam em uma mesma comunidade. A distância r pode ser estimada através de informações obtidas a partir dos passeios aleatórios no grafo G .

São utilizadas informações de todos os P_{ij}^t de ir do vértice i para j em t passos. Sendo que o comprimento de t deve ser suficientemente longo para capturar informação a cerca da topologia do grafo, porém não deve ser muito longo para evitar efeitos assintóticos, consultar (Pons e Latapy, 2006) para detalhes.

Dadas as definições, faz-se algumas considerações:

1. Se dois vértices i e j estão na mesma comunidade P_{ij}^t será alta. Mas um valor alto de P_{ij}^t não necessariamente implica que i e j estejam na mesma comunidade.
2. A probabilidade P_{ij}^t é influenciada pelo grau de j , $k(j)$, porque o “viajante” tem maior probabilidade de ir para vértices de alto grau.
3. Dois vértices pertencentes a uma mesma comunidade tendem a “ver” todos os outros vértices do grafo da mesma maneira.
4. Se dois vértices i e j estiverem na mesma comunidade, então provavelmente $\forall l, P_{il}^t \simeq P_{jl}^t$.

Dadas as considerações enumeradas acima, é definida então a distância entre dois vértices i e j quaisquer do grafo como sendo:

$$r_{ij} = \sqrt{\sum_{l=1}^n \frac{(P_{il}^t - P_{jl}^t)^2}{k(l)}} \quad (\text{B.2})$$

Esta distância entre vértices também pode ser generalizada para uma distância entre comunidades.

Primeiramente é definida a probabilidade de passeios aleatórios tendo como origem vértices partindo da comunidade C para um vértice j em t passos.

$$P_{Cj}^t = \frac{1}{|C|} \sum_{i \in C} P_{ij}^t \quad (\text{B.3})$$

É definida então a distância entre duas comunidades $C1$ e $C2 \in V$ como sendo:

$$r_{C1C2} = \sqrt{\sum_{l=1}^n \frac{P_{C1l}^t - P_{C2l}^t}{k(l)}} \quad (\text{B.4})$$

É definida também a distância entre o vértice i e a comunidade C como $r_{iC} = r_{\{i\}C}$

Algoritmo

Dadas as medidas de distância entre vértices (e conjunto de vértices) definidas, estas serão utilizadas para encontrar conjuntos de comunidades a serem avaliados de acordo com o critério de modularidade proposto por Newman em (Newman, 2006). É utilizado um algoritmo de clusterização hierárquico para encontrar as estruturas de comunidades em diferentes escalas. Este algoritmo é baseado no método aglomerativo proposto por Ward em (Ward Jr, 1963), que é apropriado para utilizar estas distâncias que foram definidas, trazendo bons resultados de estrutura de comunidades e reduzindo o número de vezes que são computadas as medidas de distância.

Procedimentos

Começa-se a partir de uma partição P_1 do grafo G em n comunidades reduzidas cada uma a um único vértice. Primeiramente são computadas as distâncias entre todos os vértices. Depois as partições serão dadas repetindo-se as seguintes operações a cada iteração p :

1. Escolher duas comunidades C_1 e C_2 de acordo com o critério de Ward baseado na distância entre as comunidades.
2. Juntar as duas comunidades em uma nova comunidade $C_3 = C_1 \cup C_2$, e criar uma nova partição $P_{p+1} = (P_p / \{C_1, C_2\}) \cup \{C_3\}$.
3. Recalcular as distâncias entre as comunidades da nova partição P_{p+1} .

Depois de $n-1$ iterações o algoritmo termina e se obtém $P_n = \{V\}$. Cada iteração definindo uma partição P_p do grafo em comunidades, trazendo um diagrama hierárquico de comunidades (dendrograma).

Critério para União de Comunidades

São escolhidas duas comunidades para serem unidas de acordo com o método de Ward, a cada iteração p são unidas duas comunidades que minimizem a média σ das distâncias ao quadrado entre cada vértice e sua comunidade.

$$\sigma_p = \frac{1}{n} \sum_{C \in P_k} \sum_{i \in C} r_{iC}^2 \quad (\text{B.5})$$

Devido ao fato de ser computacionalmente intenso calcular σ_p , é utilizada a seguinte heurística:

$$\Delta\sigma(C_1, C_2) = \frac{1}{N} \left(\sum_{i \in C_3} r_{iC_3}^2 - \sum_{i \in C_1} r_{iC_1}^2 - \sum_{i \in C_2} r_{iC_2}^2 \right) \quad (\text{B.6})$$

Critério de Escolha da Melhor Partição

Como resultado, o algoritmo induz uma sequência de partições $(P_p)_{1 \leq p \leq n}$ de partições em comunidades.

Dada esta sequência de partições deseja-se saber qual delas melhor captura a estrutura de comunidade do grafo.

É utilizado então para a escolha da melhor partição o critério de *Modularidade* de Newman (Newman , 2006).

$$Q = \sum_i \left[e_{ii} - \left(\sum_j e_{ij} \right)^2 \right] \quad (\text{B.7})$$

Sendo e_{ii} o número de conexões internas da comunidade i , e e_{ij} a fração de conexões que existem entre os vértices da comunidade i , e os vértices da comunidade j .

É então escolhida a partição que possua o maior valor de Q . Esta partição divide os vértices da rede em grupos, sendo que cada grupo da partição é considerado uma comunidade do grafo.

Apêndice C

Figuras

São apresentados neste apêndice algumas figuras, com a finalidade de permitir a identificação das estruturas e divisões anatômicas, referenciadas ao longo do texto.

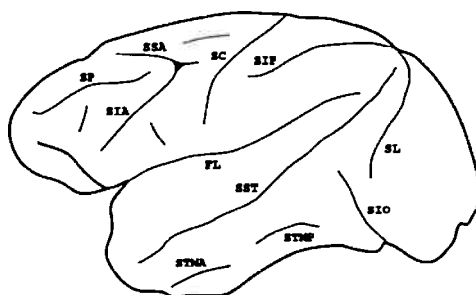


Figura C.1: Anatomia do cérebro do macaco. Identificação de sulcos presentes no hemisfério esquerdo cerebral. SC, Sulco Central; SIA, Sulco Inferior Arqueado; SP, Sulco Principal; SIP, Sulco Intra Parietal; FL, Fissura Lateral; SST, Sulco Superior Temporal; STMA, Sulco Temporal Médio Anterior; STMP, Sulco Temporal Médio Posterior; SIO, Sulco Inferior Occipital; SL, Sulco Lunate. Figura adaptada artigo: Projections to early visual areas v1 and v2 in the calcarine fissure from parietal association areas in the macaque. *Frontiers in neuroanatomy*, 5; (Borra e Rockland , 2011).

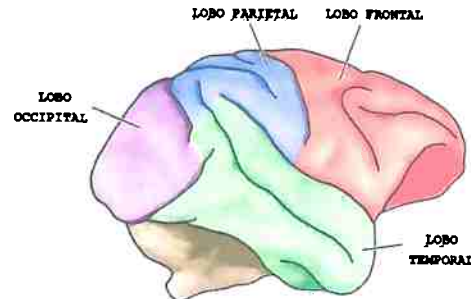


Figura C.2: Identificação dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, no hemisfério cerebral direito do macaco. A considerável simetria existente entre os hemisférios direito e esquerdo do cérebro, também permite a identificação dos lobos corticais no hemisfério esquerdo a partir desta figura. Figura adaptada do livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 594 (figura 26.8 (A)); (Purves *et al.* , 2012).

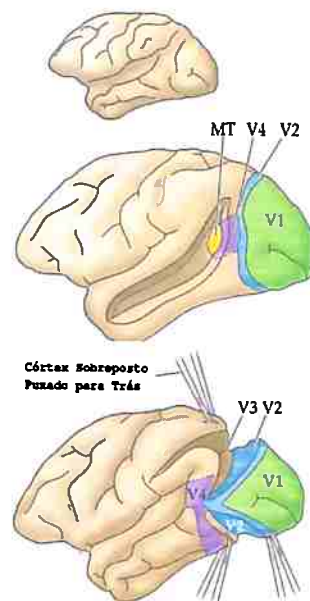


Figura C.3: Identificação do córtex estriado e extratriado no cérebro do macaco. O córtex primário visual está indicado na figura por V1. As divisões do córtex extratriado estão representadas por V2, V3, V4 e MT; MT corresponde à área temporal medial. Algumas destas áreas identificadas estão localizadas no interior de sulcos, sendo necessário puxar o córtex sobreposto para expô-las. Figura adaptada livro *Neuroscience 5e*, ©Sinauer Associates, Inc; página 272 (figura 12.16 (A)); (Purves *et al.* , 2012).

Referências Bibliográficas

- Alkire (1998)** Michael T Alkire. Quantitative eeg correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 89 (2):323–333.
- Alkire et al. (1995)** Michael T Alkire, Richard J Haier, Steven J Barker, Nitin K Shah, Joseph C Wu e Y James Kao. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 82(2):393–403.
- Alkire et al. (2000)** MT Alkire, RJ Haier e JH Fallon. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Consciousness and cognition*, 9(3):370–386.
- Baillet et al. (2001)** Sylvain Baillet, John C Mosher e Richard M Leahy. Electromagnetic brain mapping. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 18 (6):14–30.
- Barabási e Albert (1999)** Albert-László Barabási e Réka Albert. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286(5439):509–512.
- Barabási e Bonabeau (2003)** Albert-László Barabási e Eric Bonabeau. Scale-free networks. *Scientific American*, 288(5):50–59.
- Bergman (1999)** Stewart A Bergman. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesthesia progress*, 46(1):10.
- Bertalanffy (1976)** L von Bertalanffy. Teoría general de los sistemas. Em *Teoría general de los sistemas*. FCE.
- Boccaletti et al. (2006)** Stefano Boccaletti, Vito Latora, Yamir Moreno, Martin Chavez e D-U Hwang. Complex networks: Structure and dynamics. *Physics reports*, 424(4):175–308.

- Borra e Rockland (2011)** Elena Borra e Kathleen S Rockland. Projections to early visual areas v1 and v2 in the calcarine fissure from parietal association areas in the macaque. *Frontiers in neuroanatomy*, 5.
- Brede e Sinha (2005)** Markus Brede e Sitabhra Sinha. Assortative mixing by degree makes a network more unstable. *arXiv preprint cond-mat/0507710*.
- Brodmann (1908)** Korbinian Brodmann. *Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde*.
- Brown et al. (2011)** Emery N Brown, Patrick L Purdon e Christa J Van Dort. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annual review of neuroscience*, 34:601.
- Bullmore e Sporns (2009)** Ed Bullmore e Olaf Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):186–198.
- Bullmore e Sporns (2012)** Ed Bullmore e Olaf Sporns. The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(5):336–349.
- Costa et al. (2007)** L da F Costa, Francisco A Rodrigues, Gonzalo Travieso e Paulino Ribeiro Villas Boas. Characterization of complex networks: A survey of measurements. *Advances in Physics*, 56(1):167–242.
- Costa et al. (2011)** Luciano da Fontoura Costa, Osvaldo N Oliveira Jr, Gonzalo Travieso, Francisco Aparecido Rodrigues, Paulino Ribeiro Villas Boas, Lucas Antigueira, Matheus Palhares Viana e Luis Enrique Correa Rocha. Analyzing and modeling real-world phenomena with complex networks: a survey of applications. *Advances in Physics*, 60(3):329–412.
- Csardi e Nepusz (2006)** Gabor Csardi e Tamas Nepusz. The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems*:1695. URL <http://igraph.org>.
- Cui et al. (2008)** Jie Cui, Lei Xu, Steven L Bressler, Mingzhou Ding e Hualou Liang. Bsmart: a matlab/c toolbox for analysis of multichannel neural time series. *Neural Networks*, 21(8):1094–1104.
- Damasio e Dolan (1999)** Antonio Damasio e Raymond J Dolan. The feeling of what happens. *Nature*, 401(6756):847–847.
- De Waal (2008)** Franz De Waal. *The Ape And The Sushi Master Reflections Of A Primatologist*. Basic Books.

- di Bernardo et al. (2005)** Mario di Bernardo, Franco Garofalo e Francesco Sorrentino. Synchronization of degree correlated physical networks. *arXiv preprint cond-mat/0506236*.
- Ding et al. (2006)** Mingzhou Ding, Yonghong Chen e Steven L Bressler. 17 granger causality: basic theory and application to neuroscience. *Handbook of time series analysis: recent theoretical developments and applications*, página 437.
- Dorogotsev e Mendes (2003)** SN Dorogotsev e JFF Mendes. Evolution of networks: From biological networks to the internet and www, 2003.
- Edelman (2001)** Gerald Edelman. Consciousness: the remembered present. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 929(1):111–122.
- Edelman e Tononi (2013)** Gerald M Edelman e Giulio Tononi. *Consciousness: How matter becomes imagination*. Penguin UK.
- Fiset et al. (1999)** Pierre Fiset, Tomás Paus, Thierry Daloz, Gilles Plourde, Pascal Meuret, Vincent Bonhomme, Nadine Hajj-Ali, Steven B Backman e Alan C Evans. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *The Journal of neuroscience*, 19(13):5506–5513.
- Flohr (1995)** Hans Flohr. An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia*, 33(9):1169–1180.
- Fooden e Aimi (2005)** Jack Fooden e Mitsuru Aimi. Systematic review of japanese macaques, *macaca fuscata* (gray, 1870). *Fieldiana Zoology*, páginas 1–198.
- Freeman (1979)** Linton C Freeman. Centrality in social networks conceptual clarification. *Social networks*, 1(3):215–239.
- Friston (2002)** Karl Friston. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual review of neuroscience*, 25(1): 221–250.
- Friston (2005)** Karl J Friston. Models of brain function in neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.*, 56:57–87.
- Friston (2009)** Karl J Friston. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science*, 326(5951):399–403.

- Fukushima et al. (2014)** Makoto Fukushima, Richard C Saunders, Matthew Mullarkey, Alexandra M Doyle, Mortimer Mishkin e Naotaka Fujii. An electrocorticographic electrode array for simultaneous recording from medial, lateral, and intrasulcal surface of the cortex in macaque monkeys. *Journal of neuroscience methods*, 233:155–165.
- Geweke (1982)** John Geweke. Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series. *Journal of the American Statistical Association*, 77(378):304–313.
- Geweke (1984)** John F Geweke. Measures of conditional linear dependence and feedback between time series. *Journal of the American Statistical Association*, 79(388):907–915.
- Granger (1969)** Clive WJ Granger. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, páginas 424–438.
- Green et al. (2011)** Steven M Green, Mark G Roback, Robert M Kennedy e Baruch Krauss. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Annals of emergency medicine*, 57(5):449–461.
- Hameroff (2006)** Stuart Hameroff. The entwined mysteries of anesthesia and consciousness. *Anesthesiology*, 105(2):400–12.
- Hameroff et al. (1998)** Stuart R Hameroff, Alfred W Kaszniak e Alwyn Scott. *Toward a science of consciousness II: The second Tucson discussions and debates*, volume 2. Mit Press.
- Hamilton (1989)** James D Hamilton. A new approach to the economic analysis of nonstationary time series and the business cycle. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, páginas 357–384.
- Hao e Li (2011)** Dapeng Hao e Chuanxing Li. The dichotomy in degree correlation of biological networks. *PloS one*, 6(12):e28322.
- Imas et al. (2005)** Olga A Imas, Kristina M Ropella, B Douglas Ward, James D Wood e Anthony G Hudetz. Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat. *Neuroscience letters*, 387(3):145–150.

- Iriki e Sakura (2008)** Atsushi Iriki e Osamu Sakura. The neuroscience of primate intellectual evolution: natural selection and passive and intentional niche construction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1500):2229–2241.
- Isa et al. (2009)** Tadashi Isa, Itaru Yamane, Miya Hamai e Haruhisa Inagaki. Japanese macaques as laboratory animals. *Experimental Animals*, 58(5): 451–457.
- John e Prichep (2005)** E Roy John e Leslie S Prichep. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*, 102(2):447.
- Kaiser e Hilgetag (2010)** Marcus Kaiser e Claus C Hilgetag. Optimal hierarchical modular topologies for producing limited sustained activation of neural networks. *Frontiers in neuroinformatics*, 4.
- Kaiser et al. (2007)** Marcus Kaiser, Matthias Goerner e Claus C Hilgetag. Criticality of spreading dynamics in hierarchical cluster networks without inhibition. *New Journal of Physics*, 9(5):110.
- Kaisti et al. (2002)** Kaike K Kaisti, Liisa Metsähonkala, Mika Teräs, Vesa Oikonen, Sargo Aalto, Satu Jääskeläinen, Susanna Hinkka e Harry Scheinin. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 96(6):1358–1370.
- Kawai (1965)** Masao Kawai. Newly-acquired pre-cultural behavior of the natural troop of japanese monkeys on koshima islet. *Primates*, 6(1):1–30.
- Kawamura (1959)** Syunzo Kawamura. The process of sub-culture propagation among japanese macaques. *Primates*, 2(1):43–60.
- Kennedy e Norman (2005)** Donald Kennedy e Colin Norman. What don't we know? *Science*, 309(5731):75–75.
- Kwiatkowski et al. (1992)** Denis Kwiatkowski, Peter CB Phillips, Peter Schmidt e Yongcheol Shin. Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root: How sure are we that economic time series have a unit root? *Journal of econometrics*, 54(1):159–178.
- Långsjö et al. (2003)** Jaakko W Långsjö, Kaike K Kaisti, Sargo Aalto, Susanna Hinkka, Riku Aantaa, Vesa Oikonen, Hannu Sipilä, Timo Kurki,

- Martti Silvanto e Harry Scheinin. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 99(3):614–623.
- Långsjö et al. (2004)** Jaakko W Långsjö, Elina Salmi, Kaike K Kaisti, Sargo Aalto, Susanna Hinkka, Riku Aantaa, Vesa Oikonen, Tapio Viljanen, Timo Kurki, Martti Silvanto et al. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 100(5):1065–1071.
- Latora e Marchiori (2001)** Vito Latora e Massimo Marchiori. Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*, 87(19):198701.
- Latora e Marchiori (2003)** Vito Latora e Massimo Marchiori. Economic small-world behavior in weighted networks. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 32(2):249–263.
- Laureys et al. (1999)** Steven Laureys, Serge Goldman, Christophe Phillips, Patrick Van Bogaert, Joël Aerts, André Luxen, Georges Franck e Pierre Maquet. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using pet. *Neuroimage*, 9(4):377–382.
- Laureys et al. (2004)** Steven Laureys, Adrian M Owen e Nicholas D Schiff. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9):537–546.
- Leca et al. (2007)** Jean-Baptiste Leca, Noëlle Gunst e Michael A Huffman. Japanese macaque cultures: inter-and intra-troop behavioural variability of stone handling patterns across 10 troops. *Behaviour*, 144(3):251–281.
- Lewis et al. (2012)** Laura D Lewis, Veronica S Weiner, Eran A Mukamel, Jacob A Donoghue, Emad N Eskandar, Joseph R Madsen, William S Anderson, Leigh R Hochberg, Sydney S Cash, Emery N Brown et al. Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(49):E3377–E3386.
- Lovász (1993)** László Lovász. Random walks on graphs: A survey. *Combinatorics, Paul erdos is eighty*, 2(1):1–46.
- MacLean et al. (2005)** Jason N MacLean, Brendon O Watson, Gloster B Aaron e Rafael Yuste. Internal dynamics determine the cortical response to thalamic stimulation. *Neuron*, 48(5):811–823.

- Mashour (2004)** George A Mashour. Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia.
- Mashour (2006)** George A Mashour. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 103(4):975–982.
- Meunier et al. (2010)** David Meunier, Renaud Lambiotte e Edward T Bullmore. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in neuroscience*, 4.
- Miller (1965)** James G Miller. Living systems: Basic concepts. *Behavioral science*, 10(3):193–237.
- Mitchell (2009)** Melanie Mitchell. *Complexity: A guided tour*. Oxford University Press.
- Nagasaka et al. (2011)** Yasuo Nagasaka, Kentaro Shimoda e Naotaka Fujii. Multidimensional recording (mdr) and data sharing: an ecological open research and educational platform for neuroscience. *PloS one*, 6(7):e22561.
- Newman (2001)** Mark EJ Newman. The structure of scientific collaboration networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2): 404–409.
- Newman (2003)** Mark EJ Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256.
- Newman (2006)** Mark EJ Newman. Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23): 8577–8582.
- Pan e Sinha (2009)** Raj Kumar Pan e Sitabhra Sinha. Modularity produces small-world networks with dynamical time-scale separation. *EPL (Europhysics Letters)*, 85(6):68006.
- Pan et al. (2010)** Raj Kumar Pan, Nivedita Chatterjee e Sitabhra Sinha. Mesoscopic organization reveals the constraints governing caenorhabditis elegans nervous system.
- Pons e Latapy (2006)** Pascal Pons e Matthieu Latapy. Computing communities in large networks using random walks. *J. Graph Algorithms Appl.*, 10(2):191–218.

- Purves et al. (2012)** D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. Lamantia e L.E. White. *Neuroscience*. Sinauer Associates, Incorporated. ISBN 9780878939671.
- R Development Core Team (2011)** R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2011. URL <http://www.R-project.org/>. ISBN 3-900051-07-0.
- Schnitzler e Gross (2005)** Alfons Schnitzler e Joachim Gross. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 6(4):285–296.
- Schwartz et al. (2010)** Robert S Schwartz, Emery N Brown, Ralph Lydic e Nicholas D Schiff. General anesthesia, sleep, and coma. *New England Journal of Medicine*, 363(27):2638–2650.
- Seth (2010)** Anil K Seth. A matlab toolbox for granger causal connectivity analysis. *Journal of neuroscience methods*, 186(2):262–273.
- Seth e Edelman (2007)** Anil K Seth e Gerald M Edelman. Distinguishing causal interactions in neural populations. *Neural computation*, 19(4):910–933.
- Shanahan (2008)** Murray Shanahan. Dynamical complexity in small-world networks of spiking neurons. *Physical Review E*, 78(4):041924.
- Sherman (2001)** S Murray Sherman. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends in neurosciences*, 24(2):122–126.
- Sporns (2011)** Olaf Sporns. *Networks of the Brain*. MIT press.
- Sporns et al. (2000)** Olaf Sporns, Giulio Tononi e Gerald M Edelman. Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cerebral Cortex*, 10(2):127–141.
- Sporns et al. (2004)** Olaf Sporns, Dante R Chialvo, Marcus Kaiser e Claus C Hilgetag. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in cognitive sciences*, 8(9):418–425.
- Stam e Van Straaten (2012)** CJ Stam e ECW Van Straaten. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123(6):1067–1087.

- Stam e Reijneveld (2007)** Cornelis J Stam e Jaap C Reijneveld. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1):3.
- Strogatz (2001)** Steven H Strogatz. Exploring complex networks. *Nature*, 410(6825):268–276.
- Tanaka et al. (2001)** Ichirou Tanaka, Eishi Tokida, Haruo Takefushi e Toshio Hagiwara. Tube test in free-ranging japanese macaques: use of sticks and stones to obtain fruit from a transparent pipe. Em *Primate origins of human cognition and behavior*, páginas 509–518. Springer.
- Tokida et al. (1994)** Eishi Tokida, Ichirou Tanaka, Haruo Takefushi e Toshio Hagiwara. Tool-using in japanese macaques: use of stones to obtain fruit from a pipe. *Animal behaviour*, 47(5):1023–1030.
- Tononi e Edelman (1998)** Giulio Tononi e Gerald M Edelman. Consciousness and complexity. *Science*, 282(5395):1846–1851.
- Tononi et al. (1994)** Giulio Tononi, Olaf Sporns e Gerald M Edelman. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11):5033–5037.
- Uhrig et al. (2014)** L Uhrig, S Dehaene e B Jarraya. Cerebral mechanisms of general anesthesia. Em *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, volume 33, páginas 72–82. Elsevier.
- Ward Jr (1963)** Joe H Ward Jr. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58(301): 236–244.
- Watts e Strogatz (1998)** Duncan J Watts e Steven H Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684):440–442.
- White e Alkire (2003)** Nathan S White e Michael T Alkire. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage*, 19(2):402–411.
- Wiener (1956)** Norbert Wiener. The theory of prediction. *Modern mathematics for engineers*, 1:125–139.
- Yanagawa et al. (2013)** Toru Yanagawa, Zenas C Chao, Naomi Hasegawa e Naotaka Fujii. Large-scale information flow in conscious and unconscious states: an ecog study in monkeys. *PloS one*, 8(11):e80845.

- Young et al. (1999)** SS Young, AM Schilling, S Skeans e G Ritacco. Short duration anaesthesia with medetomidine and ketamine in cynomolgus monkeys. *Laboratory animals*, 33(2):162–168.
- Zeki e Shipp (1988)** Semir Zeki e Stewart Shipp. The functional logic of cortical connections. *Nature*.
- Zeki (1978)** Semir M Zeki. Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature*, 274(5670):423–428.