

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES

LAÍS CAMILA PEREIRA ALVES

ANÁLISE DA CONECTIVIDADE EM DADOS DE
ELETROENCEFALOGRAMA DE PESSOAS COM
TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE

MACEIÓ
2024

LAÍS CAMILA PEREIRA ALVES

ANÁLISE DA CONECTIVIDADE EM DADOS DE
ELETROENCEFALOGRAMA DE PESSOAS COM
TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE

**Trabalho de Conclusão de Curso sub-
metido ao curso de Física da Universi-
dade Federal de Alagoas, como requi-
sito necessário para obtenção do grau
de Bacharel em Física.**

Maceió
2024

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

A474a

Alves, Laís Camila Pereira.

Análise da conectividade em dados de eletroencefalograma de pessoas com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade / Laís Camila Pereira Alves. – 2024.

55 f. : il.

Orientadora: Fernanda Selingardi Matias.

Monografia (Trabalho de conclusão de curso em física : bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 53-55.

1. Neurociências. 2. Conectividade (Computadores). 3. Causalidade de Granger. 4. Sincronização antecipada. I. Título.

CDU: 530.16

À minha mãe e ao meu filho, Cristian.

Agradecimentos

Agradeço a Laís de 2016 por ter iniciado a caminhada; a Laís de 2020 que decidiu mudar a rota e dá um tempo e a Laís de 2023 que decidiu recomeçar. Agradeço ao meu filho Cristian, por me mostrar a força que eu tenho; sem ele eu não teria conseguido.

Agradeço a minha mãe, minha única rede de apoio que me possibilitou voltar a estudar mesmo com um bebê de 4 meses para cuidar.

Agradeço a minha orientadora, Fernada Selingardi Matias, por toda paciência e dedicação; por não desistir de mim, por me apoiar e incentivar nesta *maratona*.

Agradeço aos meus amigos Aninha, Helena, Igor, José Carlos (Zezo), Mari, Miq, Pedro, Elo, Ray, Jordan, Airton, Jefferson e Badú; sem eles, a caminhada teria sido muito mais difícil.

Agradeço aos meus coordenadores, em especial, aos professores Wandearley e Ítalo, por me orientarem, ensinarem e acolherem sempre que precisei.

Agradeço a todos os meus professores, em especial, aos professores Wagner, Marcelo, Paulo, Elton e Sérgio. Obrigada por fazerem a física tão fascinante, que é como ela deve ser. Foi muito gratificante aprender física através de vocês.

Agradeço também ao meu primeiro orientador, professor Roberaldo Carvalho de Souza, que me acolheu através do PAESPE antes mesmo que eu iniciasse minha jornada acadêmica; foi no PAESPE que conheci o mundo acadêmico/universitário e vi que esse mundo era possível para mim, estudante de escola pública da periferia de Maceió.

Agradeço ao pessoal da limpeza, em especial ao seu Miguel e Jane por sempre manterem o IF, minha segunda casa, sempre aconchegante.

Agradeço ao incentivo financeiro das agências de fomento CAPES, CNPq e FAPEAL que me concederam bolsas de pesquisas durante toda minha graduação.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a UFAL que, mesmo com todos os seus problemas estruturais, fez o seu papel e está formando mais uma cidadã para este País que está longe de ser referência em educação.

Resumo

A compreensão da conectividade funcional do cérebro tornou-se um grande objetivo da neurociência. Em muitas situações, a diferença de fase relativa e os padrões de coerência têm sido empregados para inferir a direção do fluxo de informação. No entanto, foi demonstrado que, para dados de potencial de campo local de macacos, a existência de um regime sincronizado no qual áreas acopladas unidirecionalmente podem apresentar diferença de fase negativa, fenômeno chamado de sincronização antecipada. Durante esse regime contraintuitivo, a diferença de fase não reflete a causalidade. Aqui mostramos que sinais de EEG de humanos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) podem exibir sincronização antecipada, que é caracterizada por um fluxo unidirecional de informação de um eletrodo A para um eletrodo B, mas o eletrodo A fica atrás do B no tempo. Além disso, os sinais exibem diversidade nas relações de fase. Os pares de eletrodos podem sincronizar em fase, anti-fase e fora de fase com diferenças de fase positivas ou negativas. Também mostramos que, considerando todos os sujeitos, o fluxo unidirecional na conectividade funcional é muito comum durante o tempo de espera antes do início da tarefa. Comparamos os dados desses pacientes com os dados de um grupo de voluntários e observamos algumas diferenças no número e tipo de sincronização.

Palavras-chave: Neurociência, Conectividade, Causalidade, Sincronização, Análise de dados.

Abstract

The understanding of the functional connectivity of the brain has become a major goal of neuroscience. In many situations, the relative phase difference and the coherence patterns have been employed to infer the direction of the information flow. However, it has been recently shown that for local field potential data from monkeys the existence of a synchronized regime in which unidirectionally coupled areas can present negative phase difference, phenomena called anticipated synchronization. During this counterintuitive regime, the phase difference does not reflect the causality. Here we show that EEG signals from humans with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) can exhibit anticipated synchronization, which is characterized by a unidirectional flow of information from an electrode A to an electrode B, but electrode A lags behind B in time. Moreover, the signals exhibit diversity in the phase relations. The pairs of electrodes can synchronize in-phase, anti-phase, and out-of-phase with positive or negative phase differences. We also show that considering all the subjects the unidirectional flow in the functional connectivity is very common during the waiting time before the beginning of the task. We compared the data from these patients with the data from a group of volunteers and observed some differences in the number and type of synchronization.

Keywords: Neuroscience, Connectivity, Causality, Synchronization, Data Analysis.

Lista de ilustrações

- Figura 1 – Ilustração simplificada de um neurônio e um neurônio pós-sináptico contendo as principais partes deles; sendo elas: o corpo celular, os dendritos, o axônio, os terminais pré-sinápticos e pós-sinápticos, e bainha de mielina. 21
- Figura 2 – **Primeiro registro de um potencial de ação.** Foi registrado por Hodgkin e Huxley em 1939 em um axônio gigante de uma lula. A escala vertical indica o potencial em milivolts. Os pulsos temporais estão separados por 2 ms. 22
- Figura 3 – Ilustração de um rede simples composta por três nós (as cidades A, B e C) e três arestas. A aresta que liga as cidades (A B) é bi-direcional; as arestas que ligam as cidades (A C) e (C B) são unidirecionais. 24
- Figura 4 – Ilustração do circuito elétrico que descreve a célula nervosa. Esse circuito é composto por um capacitor C_m que representa a camada bi-lipídica da célula; as condutâncias lineares (g_L) e não lineares (g_n) que representam os canais iônicos; As baterias (E) que representa os gradientes eletroquímicos; e as fontes de corrente I_p que representam as bombas de íons. 26
- Figura 5 – A solução numérica da equação (2.3) para condição de contorno - $V = -30$ B, excitação de quebra do ânodo após cessação súbita da corrente externa que elevou o potencial de membrana em 26.5 mV no axônio. . . 27
- Figura 6 – Descrição da exposição das figuras do teste GO/NO-GO durante os trials da atividade realizada pelos pacientes com TDAH e pessoas do grupo controle. 40
- Figura 7 – Ilustração do modelo de capacete de EEG utilizado durante o procedimento experimental. 41
- Figura 8 – Atividade elétrica dos canais 9 e 11 do paciente PA4972 nos trials a) 1 e b) 400. 43
- Figura 9 – Sincronização do tipo Zero-Lag entre os eletrodos 16 e 19 para o paciente PA2932. Espectro de Potência dos canais; Diferença de fase de 0.04 rad para o valor de frequência 7 Hz; Causalidade de Granger entre os canais com pico em 10.5 Hz; Coerência entre os canais com pico em 7 Hz. . . 44
- Figura 10 – Sincronização do tipo Anti-Fase entre os eletrodos 7 e 18 para o paciente PA2932. Espectro de Potência dos canais; diferença de fase de -3.12 rad para o valor de frequência 7.3 Hz; causalidade de Granger entre os canais com pico em 8.2 Hz; coerência entre os canais com pico em 7.3 Hz. 45

Figura 11 – Sincronização do tipo Atrasada entre os eletrodos 8 e 18 para o paciente PA3962. a) Espectro de Potência dos canais; b) Diferença de fase de -0,55 rad para o valor de frequência 9.74 Hz; c) Causalidade de Granger entre os canais com pico em 9.74 Hz; d) Coerência entre os canais com pico em 9.74 Hz.	46
Figura 12 – Sincronização do tipo Antecipada entre os eletrodos 3 e 17 para o paciente PA8542. a) Espectro de Potência dos canais; b) Diferença de fase de 2.85 rad para o valor de frequência 7.5 Hz; c) Causalidade de Granger entre os canais com pico em 7.5 Hz; d) Coerência entre os canais com pico em 7.5 Hz.	47
Figura 13 – Histograma mostrando, para cada a) paciente e b) voluntário, o número de conexões unidirecionais assim como a quantidade de cada tipo de sincronização.	49
Figura 14 – Quantidade de pares que apresentaram pico na coerência e fluxo unidirecional para pacientes e voluntários.	50

Lista de tabelas

Tabela 1 – Determinação do tipo de sincronização através da diferença de fase entre os canais e a direção do fluxo de informação.	41
Tabela 2 – Quantidades de conexões unidirecionais, tipos de sincronização e sentido das conexões para cada paciente analisado.	48
Tabela 3 – Porcentagem do fluxo unidirecional de todos os pacientes.	48
Tabela 4 – Distribuição entre os números de pares	50

Sumário

1	INTRODUÇÃO	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1	Os Neurônios e suas Características Fisiológicas	21
2.2	O Cérebro como uma Rede Dinâmica	23
2.2.1	Contínuos e Discretos	23
2.2.2	Lineares e Não Lineares	23
2.3	Modelo de Hodgkin-Huxley	25
2.4	Sincronização de Osciladores Acoplados	27
2.4.1	Osciladores Acoplados	27
2.4.2	Sincronização	28
2.5	Sincronização Antecipada (Anticipated Synchronization - AS)	29
2.6	Ondas, Fluxo de Informação e Direcionalidade	30
2.7	O Cérebro com Patologias e Sincronização de Regiões Corticais	31
3	ANÁLISE DE SINAIS	33
3.1	Sinais Determinísticos e Estocásticos	33
3.2	Transformada de Fourier	34
3.3	Espectro de Potência	35
3.4	Coerência e Fase	36
3.5	Causalidade de Granger	36
4	ANÁLISE DE DADOS	39
4.1	Procedimento Experimental	39
4.2	Definição do Regime de Sincronização: utilizando coerência, diferença de fase e causalidade de Granger	41
5	RESULTADOS	43
5.1	Sincronização Zero-Lag - ZL	43
5.2	Sincronização Anti-Fase - AF	44
5.3	Sincronização Atrasada - DS	45
5.4	Sincronização Antecipada - AS	46
5.5	Análise Geral	47
6	CONCLUSÃO	51

REFERÊNCIAS 53

1 Introdução

Entender como funciona o cérebro humano é um dos objetivos de cientistas de diversas áreas, desde as ciências biológicas e filosóficas, até as ciências comportamentais. Diversas atividades realizadas por animais estão relacionadas ao funcionamento do cérebro ou de uma rede de neurônios. Este funcionamento complexo, com diversas interações entre os neurônios e as células gliais, é o que dita cada movimento, reação e até sentimentos durante todo o ciclo de vida do indivíduo, desde o período de gestação, até os seus últimos milissegundos de existência [1].

A atividade cerebral é caracterizada por conexões entre as células nervosas que estão distribuídas por todo corpo. Essas células respondem a estímulos sonoros, visuais, táteis e olfativos. Esta atividade conjunta pode ser considerada como um rede dinâmica não-linear de osciladores acoplados, onde os neurônios formam a unidade básica que constitui esse sistema e os acoplamentos se dão devido aos diversos tipos de sinapses, que permitem que o impulso nervoso se transmita de uma célula para a outra, gerando assim uma resposta a um determinado estímulo [2].

A atividade cerebral funciona de forma semelhante para todos indivíduos, porém, algumas doenças, síndromes e transtornos neurológicos podem alterar a atividade cerebral de modo a modificar o funcionamento de neurotransmissores e até interferir no fluxo de informação e na comunicação entre as células. Aqui analisamos dados de Eletroencefalograma (EEG) de pessoas diagnosticadas com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), enquanto estas pessoas eram submetidas a uma tarefa cognitiva do tipo Go-NoGo, a fim de encontrar um tipo de sincronização entre áreas corticais, mais conhecido como Sincronização Antecipada (do inglês Anticipated Synchronization - AS). Esse tipo de Sincronização já foi evidenciada em cérebros de macacos realizando um tipo de tarefa similar [3] e, mais recentemente, também foi evidenciada em dados de EEG de humanos [4] realizando o mesmo mesmo tipo de tarefa que analisamos neste trabalho.

Para analisar esses dados de EEG, observamos o fluxo e a direção de informação entre as áreas corticais, a sincronização entre essas áreas, a diferença de fase e a causalidade entre elas. Para analisar a Causalidade, utilizamos o método de Granger que consiste, de forma simplificada, em analisar os estados passados de uma variável X_1 e como esses estados se correlacionam com os estados de uma segunda variável X_2 . Desta forma, o método visa prever estatisticamente os estados futuros dessa segunda variável utilizando os estados passados da primeira.

Por fim, comparamos esses dados com os dados de EEG de pessoas que não foram diagnosticadas com TDAH e tentamos entender e encontrar características que podem estar

correlacionadas com o TDAH. Para estudar esse sistema, vamos primeiramente entender as características da unidade base (os neurônios), como se caracterizam as conexões entre essas unidades, como funciona a dinâmica entre elas e por fim, a evolução temporal dessa rede.

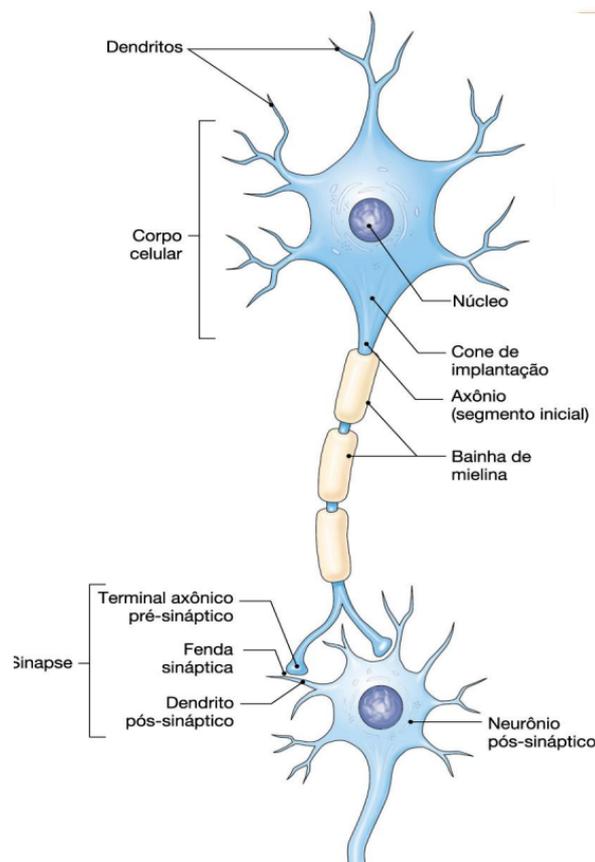
2 Fundamentação Teórica

2.1 Os Neurônios e suas Características Fisiológicas

A vasta variedade do comportamento humano é devido à grande quantidade de receptores sensoriais interligados ao encéfalo. O encéfalo é o órgão responsável por organizar e armazenar as percepções. Esse trabalho é realizado por células nervosas individuais conectadas umas as outras denominadas de neurônios. O encéfalo humano possui uma gigantesca quantidade dessas células, aproximadamente 10^{11} , que se classificam em, no mínimo, mil tipos diferentes [5].

Um neurônio, mostrado na Figura 1, tem quatro regiões definidas: (1) o corpo celular, (2) os dendritos, (3) o axônio e (4) os terminais pré-sinápticos. Cada uma dessas

Figura 1 – Ilustração simplificada de um neurônio e um neurônio pós-sináptico contendo as principais partes deles; sendo elas: o corpo celular, os dendritos, o axônio, os terminais pré-sinápticos e pós-sinápticos, e bainha de mielina.



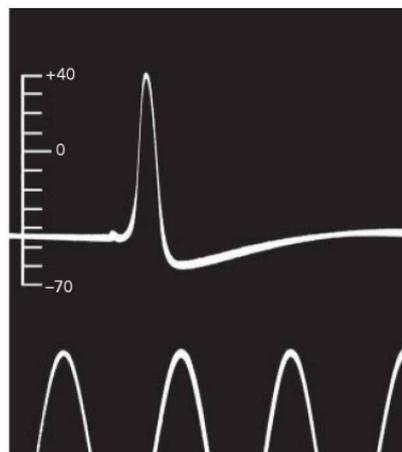
Fonte: Modificada de [1].

regiões tem uma função diferente na criação dos sinais e na comunicação com outros

neurônios. O corpo celular é o centro metabólico. Lá contém o núcleo que possui os genes da célula e o retículo endoplasmático, que é uma extensão do núcleo onde são sintetizadas as proteínas celulares.

O corpo celular comporta duas regiões: os dendritos curtos e um axônio. Os dendritos se ramificam e são o principal mecanismo para o recebimento de sinais de outros neurônios. O axônio é responsável por carregar os sinais para os outros neurônios. Esse transporte pode ser de curtas ou longas distâncias que variam de 0,01 mm a 2 m. Os sinais elétricos são chamados de *potenciais de ação*. Esses potenciais são gerados na zona de gatilho, chamada de *segmento inicial* e, a partir dela, esses potenciais se disseminam, sem falhas (para um indivíduo saudável), a uma velocidade de até 100 m/s. A amplitude ou voltagem dos potenciais de ação é 100 mV e se mantém constante porque esse potencial é um impulso tudo-ou-nada (ver Figura 2) que se regenera a intervalos regulares ao longo do axônio até os terminais pré-sinápticos [5].

Figura 2 – **Primeiro registro de um potencial de ação.** Foi registrado por Hodgkin e Huxley em 1939 em um axônio gigante de uma lula. A escala vertical indica o potencial em milivolts. Os pulsos temporais estão separados por 2 ms.



Fonte: Modificada de [1].

A dinâmica do comportamento depende mais da organização dos neurônios em circuitos do que de sua variedade. Neurônios com propriedades similares podem produzir ações diferentes a depender da forma como se interconectam. Podemos entender como o sistema nervoso cria um comportamento com o foco em quatro principais características básicas:

1. Os componentes estruturais das células nervosas individuais;
2. Os mecanismos pelos quais os neurônios produzem sinais dentro e entre eles;

3. Os padrões de conexões das células nervosas entre si e com seus alvos, como músculos e glândulas;
4. As formas de modificação, pela experiência, de neurônios e suas conexões.

Como a dinâmica cerebral depende quase que exclusivamente da organização das células no sistema, vamos então organizar matematicamente e fisicamente essas células e entender o cérebro como um sistema dinâmico não-linear.

2.2 O Cérebro como uma Rede Dinâmica

Um sistema dinâmico é um conceito fundamental em matemática e ciências aplicadas usado para modelar a evolução de certas quantidades, denominadas "nó", ao longo do tempo. Ele consiste em um espaço de estados, que representa todas as possíveis configurações ou estados do sistema, e uma regra que descreve a evolução dos estados ao longo do tempo. Essa evolução pode ser determinada por equações diferenciais, equações às diferenças, ou outras regras matemáticas, dependendo do tipo específico de sistema dinâmico [2].

Os sistemas dinâmicos podem ser classificados de várias maneiras, incluindo:

2.2.1 Contínuos e Discretos

Sistemas dinâmicos contínuos são modelados por equações diferenciais e descrevem como o estado do sistema muda de forma contínua ao longo do tempo. Um exemplo clássico é o pêndulo simples, cujo movimento pode ser descrito por uma equação diferencial que relaciona sua posição angular e a aceleração angular.

Sistemas dinâmicos discretos são modelados por equações às diferenças e descrevem a evolução do sistema em instantes de tempo discretos. Um exemplo é o mapeamento logístico, uma simples equação de recorrência que modela a dinâmica populacional de espécies em ecologia.

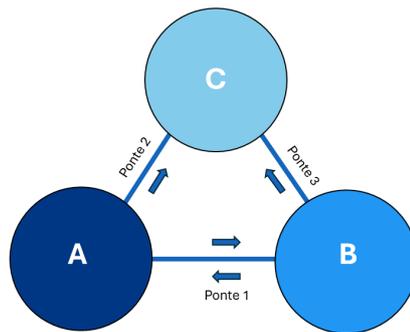
2.2.2 Lineares e Não Lineares

Sistemas lineares seguem o princípio da superposição e são mais fáceis de analisar e resolver. Eles são amplamente usados em engenharia e física para modelar sistemas onde as interações complexas podem ser aproximadas por relações lineares.

Sistemas não lineares não seguem o princípio da superposição e podem exibir comportamentos muito complexos, como caos e bifurcações. A maioria dos sistemas naturais é não linear, fazendo com que a teoria dos sistemas dinâmicos não lineares seja um campo de pesquisa muito ativo e importante.

Um sistema dinâmico não linear, também conhecido como complexo, é um sistema cuja dinâmica isolada de um nó apresentar um comportamento relativamente simples, mas que, quando acoplados a outros nós, essa dinâmica se torna algo mais complicado. A complexidade do sistema ao acoplar nós pode se dar devido à influência de um sobre os outros, ou pelas características da rede que expressa o contato entre eles [2]. Esse contato recebe o nome de arestas da rede. Essas arestas são os modos com que esses nós se conectam. Suponha três cidades A, B e C como na Figura 3. As cidades A e B são interligadas pela ponte 1; as pontes 2 e 3 interligam as cidades A e C e C e B, respectivamente. Neste caso, as cidades são os nós e as pontes são as arestas. Note que as ligações entre as cidades A,C

Figura 3 – Ilustração de um rede simples composta por três nós (as cidades A, B e C) e três arestas. A aresta que liga as cidades (A B) é bi-direcional; as arestas que ligam as cidades (A C) e (C B) são unidirecionais.



Fonte: Autora, 2024.

e C,B são unidirecionais, ou seja, há somente um sentido, enquanto entre as cidades A,B são bidirecionais. A variação desses nós pode ser escrita através de equações diferenciais. Suponha que um sistema dinâmico é representado por um vetor

$$\vec{x}(t) = (\vec{x}_1(t), \vec{x}_2(t), \vec{x}_3(t), \dots, \vec{x}_n(t)) \quad (2.1)$$

sendo $\vec{x}_i(t)$, ($i = 1, 2, 3, \dots, n$) as variáveis de estado desse sistema. Considerando que o tempo é uma variável contínua, a evolução temporal desse sistema pode ser escrita por um conjunto de n equações diferenciais de primeira ordem [2]:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= f_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= f_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\
&\cdot \\
&\cdot \\
&\cdot \\
\frac{dx_n(t)}{dt} &= f_n(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))
\end{aligned}$$

que podem ser reescritas na notação vetorial como:

$$\frac{d\vec{x}_n(t)}{dt} = \vec{f}(\vec{x}(t)) \quad (2.2)$$

Considerando o cérebro humano como uma rede, os nós que compõe essa rede serão os neurônios e as arestas que ligam esses neurônios serão as sinapses. Há diversos modelos matemáticos que descrevem a dinâmica neuronal. Um dos mais conhecidos é o modelo de neurônio de Hodgkin-Huxley.

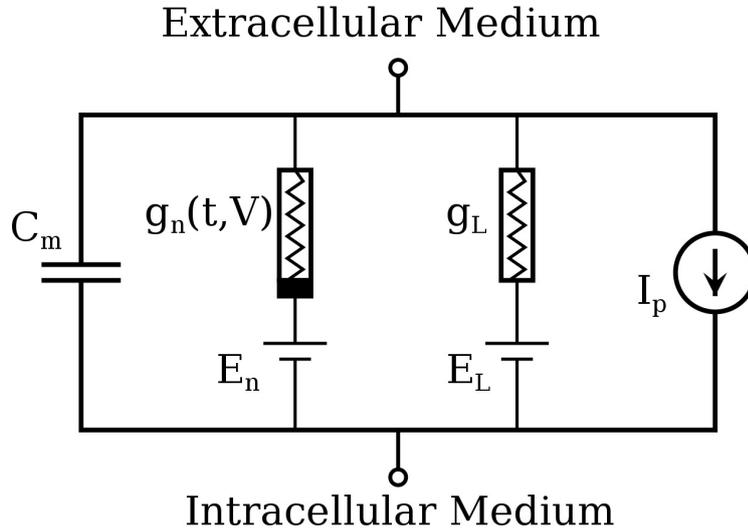
2.3 Modelo de Hodgkin-Huxley

O conjunto de equações (2.3)(2.4)(2.5)(2.6) representa o modelo de neurônio de Hodgkin-Huxley. Esse modelo foi criado pelos cientistas Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley em 1952 para descrever o comportamento de um neurônio, pois, neste mesmo ano, estes cientistas conseguiram medir, pela primeira vez na história, a atividade elétrica de um neurônio. O neurônio utilizado neste experimento foi um neurônio de uma lula, que possui um grande axônio, o que torna possível a medição dos impulsos elétricos. Esse experimento foi realizado quando a lula já estava morta e, para captar os impulsos nervosos, foram utilizados eletrodos [6].

Através das análises dos dados experimentais, os cientistas descreveram a célula nervosa como um circuito elétrico composto por um capacitor, duas fontes de tensão, dois condutores e uma fonte de corrente representado na Figura 4.

A membrana celular do neurônio é considerada um capacitor, e sua capacitância é representada por C_m . Existem canais iônicos na membrana que permitem a passagem de íons, como sódio (Na^+), potássio (K^+), e em alguns casos, íons de cálcio (Ca^{2+}). Existem diferentes tipos de canais iônicos, cada um com propriedades específicas. A corrente iônica através dos canais é modelada como a soma de correntes individuais, incluindo a corrente

Figura 4 – Ilustração do circuito elétrico que descreve a célula nervosa. Esse circuito é composto por um capacitor C_m que representa a camada bi-lipídica da célula; as condutâncias lineares (g_L) e não lineares (g_n) que representam os canais iônicos; As baterias (E) que representa os gradientes eletroquímicos; e as fontes de corrente I_p que representam as bombas de íons.



Fonte: Modificada de [7]

de sódio (I_{Na}), a corrente de potássio (I_K) e possivelmente a corrente de cálcio (I_{Ca}). As equações diferenciais governam a dinâmica temporal da voltagem da membrana (V_m) e as condutâncias dos canais iônicos. As equações fundamentais do modelo são:

1. Equação principal para a dinâmica da voltagem da membrana:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} (I_{inj} - I_{Na} - I_K - I_{Ca}) \quad (2.3)$$

2. Corrente de sódio (I_{Na}):

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) \quad (2.4)$$

3. Corrente de potássio (I_K):

$$I_K = g_K n^4 (V_m - E_K) \quad (2.5)$$

4. Corrente de cálcio (I_{Ca}):

$$I_{Ca} = g_{Ca} m^2 h (V_m - E_{Ca}) \quad (2.6)$$

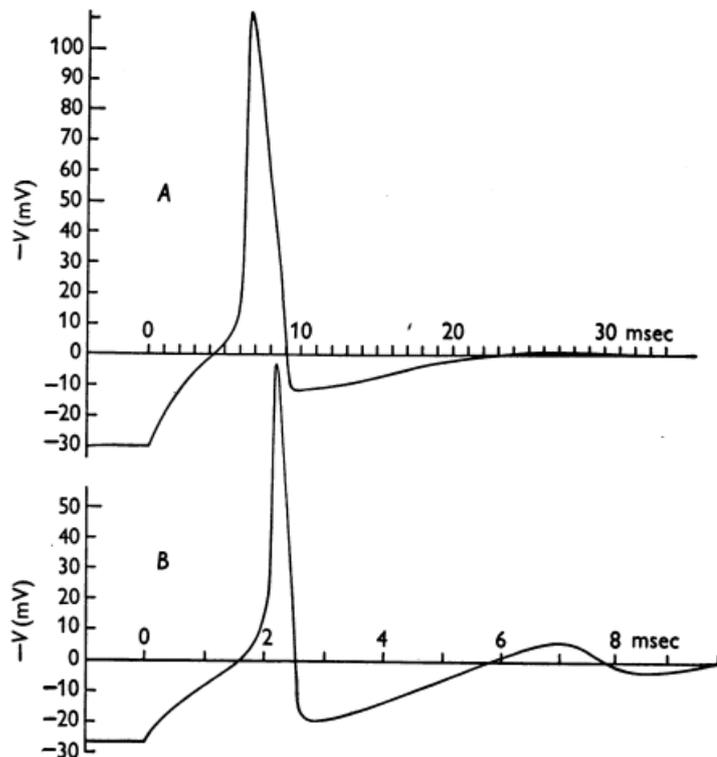
Variáveis de Ativação e Inativação: m , n , e h são variáveis de ativação e inativação que representam a abertura dos canais iônicos de sódio e potássio.

Condutâncias e Potenciais de Reversão: g_{Na} , g_K , g_{Ca} são as condutâncias máximas dos canais de sódio, potássio e cálcio, respectivamente. E_{Na} , E_K , E_{Ca} são os potenciais de reversão para os íons correspondentes.

Estímulo Externo I_{inj} : representa um estímulo externo aplicado ao neurônio, como uma corrente injetada artificialmente.

A Figura 5 mostra a comparação entre o resultado numérico do modelo e o potencial de ação medido no axônio gigante da lula.

Figura 5 – A solução numérica da equação (2.3) para condição de contorno - $V = -30$ B, excitação de quebra do ânodo após cessação súbita da corrente externa que elevou o potencial de membrana em 26.5 mV no axônio.



Fonte: Modificada de [8].

Como dito anteriormente, os neurônios possuem um comportamento oscilatório acoplado e podemos estudá-los utilizando um conceito de osciladores acoplados. Para isto, vamos entender como funciona o acoplamento de osciladores.

2.4 Sincronização de Osciladores Acoplados

2.4.1 Osciladores Acoplados

A história da sincronização de osciladores acoplados teve início com o trabalho de Huygens sobre dois relógios de pêndulos fracamente acoplados. Huygens ao construir dois relógios de pêndulo similares, mas não idênticos, e colocá-los em um lugar comum, percebeu que, após um determinado tempo, os pêndulos dos relógios, que inicialmente se encontravam fora de fase, sincronizavam com uma mesma fase e frequência [9]. Recen-

temente, pesquisadores da universidade de Lisboa mostraram que a sincronização entre eles se dá devido aos impulsos sonoros que carregam energia e faz com que se altere a velocidade de oscilação, levando os relógios a sincronizarem [10].

Os estudos de osciladores acoplados é amplamente utilizado para entender diversos sistemas físicos e biológicos [11]. Um desses sistemas é o sincronismo entre neurônios acoplados.

De acordo com Izhikevich, o vínculo entre neurônios caracteriza-se por ser um acoplamento de baixa intensidade. Ao estudar dados obtidos do hipocampo, Izhikevich constatou que a magnitude de um sinal pós-sináptico não ultrapassa 0,1 mV, ao passo que a diferença entre o patamar necessário para iniciar um potencial de ação e o potencial em estado de repouso é de 20 mV. Portanto, para que um neurônio pós-sináptico seja ativado, é necessário que milhares de neurônios pré-sinápticos sejam estimulados simultaneamente [12].

Winfree analisou a dinâmica de osciladores biológicos acoplados. Levando em consideração as seguintes simplificações:

- A atividade de um oscilador isolado possui amplitude fixa;
- Devido a amplitude fixa, o estado do oscilador dependerá apenas de uma variável: a fase (θ);
- Considerando o acoplamento como fraco, pode-se desprezar a influência dos demais osciladores na amplitude de oscilação.

Considerando essas simplificações, Winfree descreveu o estado de um oscilador no espaço de estados por:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{q}{N} \sum_{j=1}^n I(\theta_j) R(\theta_i) \quad (2.7)$$

Onde θ_i é a fase e ω_i é a frequência do i -ésimo oscilador; $\frac{q}{N}$ é a intensidade do acoplamento ¹; $I(\theta_j)$ é a influência dos demais osciladores na dinâmica do oscilador i e $R(\theta_i)$ é a reação do oscilador i à influência do oscilador j . O numerador q é um peso que, ao variar, Winfree mostrou haver transição de fase no sistema: a rede passa de um estado incoerente para um estado totalmente sincronizado [13].

2.4.2 Sincronização

Dizemos que um sistema $x(t)$ está sincronizado com um sistema $y(t)$ se $x(t) = y(t)$ a partir de um instante t_0 e se mantém assim para $t > t_0$. Há diversos tipos de sincronização.

¹ Considerando que não haja autoacoplamento, devia-se escrever $\frac{q}{(N-1)}$; porém, como o objetivo é fazer $N \rightarrow \infty$, então, $N-1 \approx N$.

Algumas delas são mais conhecidas, como a Sincronização Generalizada, que se dá quando $x(t) = f(y(t))$ a partir de um instante t_0 e essa relação envolvendo a função f é válida para $t > t_0$. Para o caso de acoplamento unidirecional de x para y há também a Sincronização Atrasada, que ocorre quando o estado de um sistema $x(t)$ sincroniza com o estado defasado de um sistema $y(t)$, ou seja:

$$x(t) = y(t - \tau) \quad (2.8)$$

sendo $\tau > 0$. No entanto, há um tipo de sincronização pouco intuitiva chamada de Sincronização Antecipada. Este tipo de sincronização ocorre quando um sistema $x(t)$ sincroniza com o estado futuro de um sistema $y(t)$, ou seja:

$$x(t) = y(t + \tau) \quad (2.9)$$

2.5 Sincronização Antecipada (Anticipated Synchronization - AS)

A AS se aplica a diversos sistemas. Voss [14, 15] mostrou que um sistema de osciladores unidirecionalmente acoplados na configuração Emissor-Receptor, descrito pelas equações (2.10) e (2.11), pode apresentar uma diferença de fase negativa. Essa sincronização ocorre quando uma influência é enviada do emissor para o receptor, mas o receptor lidera o emissor no tempo.

$$\frac{dS}{dt} = f(S(t)) \quad (2.10)$$

$$\frac{dR}{dt} = f(R(t)) + K[S(t) - R(t - t_d)] \quad (2.11)$$

onde S e $R \in \mathbb{R}^n$ são variáveis dinâmicas que representa respectivamente o sistema Emissor e o Receptor. f é uma função que define cada sistema dinâmico autônomo, K é a matriz de acoplamento e $t_d > 0$ é o atraso na auto-alimentação negativa do receptor. A solução para este sistema é:

$$R(t) = S(t + t_d); \quad (2.12)$$

Recentemente foi evidenciado esse tipo de sincronização em modelos de neurônios acoplados quando substituímos a retroalimentação negativa por um circuito inibitório dinâmico mediado por sinapses químicas. Foi demonstrada a presença de Sincronização Antecipada (AS) tanto em um circuito composto por três neurônios quanto em um circuito de três grupos neuronais, onde a retroalimentação negativa é proporcionada ou por um interneurônio [16] ou por uma subpopulação de neurônios inibitórios [3]. Observou-se uma transição fluida de Sincronização Atrasada (DS, do inglês 'Delayed Synchronization') para

AS com o incremento da condutância sináptica inibitória. Além disso, evidenciou-se que este fenômeno mantém sua robustez ao modificar os parâmetros dos modelos dentro de um espectro fisiologicamente plausível. Esses achados foram correlacionados com dados experimentais coletados de macacos durante a execução de tarefas cognitivas específicas [3]. Mais recentemente, foi mostrada a presença de sincronização antecipada em dados de Eletrofisiológicos de humanos realizando um certo tipo de tarefa cognitiva [4].

2.6 Ondas, Fluxo de Informação e Direcionalidade

Como dito anteriormente, a organização entre os neurônios importa mais do que a sua diversidade. Essa organização forma padrões de atividades complexos e um dos desafios da neurociência é explicar de que forma esses padrões codificam os estímulos recebidos do mundo externo e da própria atividade cerebral e como diferentes regiões cerebrais se comunicam entre si.

As análises desses padrões são feitas utilizando métodos estatísticos que medem a correlação entres neurônios e/ou entre regiões corticais. Outra forma de estudar esses padrões é analisando a correlação, a causalidade e a fase relativa entre os disparos dos neurônios de uma região cortical e a sincronização entre essas regiões, que é o objetivo deste trabalho.

Em várias regiões cerebrais, dados eletrofisiológicos revelam instâncias em que a atividade elétrica de áreas diferentes se encontra sincronizada. Essa sincronização é um aspecto fascinante do cérebro do ponto de vista funcional. Isso ocorre porque, embora a atividade de um único neurônio possa ser estatisticamente comparável a um processo aleatório, a ação coordenada entre os neurônios que é crucial para a estruturação e funcionamento do cérebro. Em 1974 foi feita a primeira classificação das diferentes oscilações, separando-as em espectros de frequências nas faixas delta (0.5-4.0 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12Hz), beta (12-30 Hz) e gamma (>30 Hz) [17].

Estudos mostram que cada faixa de frequência está associada a determinadas tarefas cognitivas. **Ondas Theta** (4-8 Hz): Essas ondas estão mais presentes no hipocampo durante tarefas de locomoção espacial. Em experimentos com ratos, à medida em que o animal caminha por regiões em que *place cells*² respondem, os potenciais de ação desses neurônios se acoplam [19].

- **Ondas Beta** (15-30 Hz): são encontradas no córtex motor primário durante o planejamento de movimentos e também está associada com a integração sensório-motora [19].

² Place cells são um tipo de neurônio, encontrados no hipocampo. Em experimentos com ratos, a atividade de uma place cell aumenta quando eles se encontram em determinados lugares do ambiente [18]

- **Ondas Lentas** (<1 Hz): ocorrem durante o sono ao longo do córtex cerebral. Esse estado do sono está associado a consolidação da memória [20].

Essa classificação de ondas enfrenta alguns problemas devido às faixas de frequências serem divididas arbitrariamente e não por origem ou função. Sendo assim, pode ocorrer de um mesmo fenômeno gerar ondas dentro de classificações diferentes a depender da espécie, idade ou estado. Veremos adiante que, em indivíduos diagnosticados com TDAH, as faixas de frequências presentes durante uma atividade cognitiva mudam se comparados com indivíduos sem o transtorno.

2.7 O Cérebro com Patologias e Sincronização de Regiões Corticais

O TDAH é um transtorno psiquiátrico que afeta de 5% a 10% de crianças de todo o mundo [21]. Em até 60% dos casos, o TDAH perdura pela adolescência até a fase adulta [22]. Estudos eletrofisiológicos mostram evidências de um padrão anormal de oscilações cerebrais durante o estado de repouso em indivíduos diagnosticados com o transtorno [23]. O EEG de crianças com TDAH tem como característica um padrão divergente nas oscilações cerebrais, apresentando um aumento na banda de frequência theta e uma diminuição na banda beta, o que leva a um aumento na relação teta/beta [23].

Em 1999, Rodriguez E. et al. [24] mostrou que há sincronização, entre as áreas do córtex responsável pelo processamento visual, quando o indivíduo identifica um tipo de imagem em uma mancha. Em 2000, Steinmentz [25] analisou a atividade cortical de macacos realizando uma tarefa com graus de dificuldades diferentes e observou que a sincronização entre as áreas do córtex diminui quando o macaco passava de uma tarefa mais difícil para uma tarefa mais fácil. Portanto, o nível de sincronização pode estar relacionado ao grau de dificuldade da tarefa. Em 2020 foi mostrado que há muito fluxo de informação e sincronização entre o córtex visual e o córtex motor de pessoas realizando uma tarefa cognitiva [4].

Sendo assim, níveis anormais de sincronismos entre regiões corticais podem estar relacionados a doenças como Autismo, Alzheimer e TDAH. Em autistas, por exemplo, as áreas relacionadas à percepção e produção da linguagem apresentam níveis baixos de sincronização se comparados com indivíduos típicos [26]. A partir disso, concluímos que doenças como o TDAH pode estar relacionada ao baixo nível de sincronização. Sendo assim, as medidas realizadas neste trabalho podem vir a ajudar no diagnóstico desse tipo de transtorno.

3 Análise de Sinais

Aqui iremos descrever os métodos que utilizamos nos estudos para analisar os sinais de EEG. Descreveremos como é feita a decomposição das várias frequências de um sinal, através da Transformada de Fourier Discreta; como analisamos a coerência entre eles, como determinamos a causalidade e a fase, e por fim, se houver, o tipo de sincronização.

Para isto, utilizamos os métodos de análise e processamento de sinais definidos por Blinowska et. al [27] e, para calcularmos todas as medidas estatísticas definidas neste capítulo, utilizamos a Toolbox *The MVGC Multivariate Granger Causality Toolbox* do MATLAB.

3.1 Sinais Determinísticos e Estocásticos

Um sinal constitui uma grandeza que porta informações. Esses podem ser classificados em determinísticos e estocásticos. Os sinais determinísticos caracterizam-se pela possibilidade de representação mediante uma função matemática, em contraste com os sinais de natureza estocástica. Sinais fisiológicos, exemplificados pelos de EEG que são objeto de análise neste estudo, configuram-se como sinais estocásticos, os quais englobam um componente aleatório. Em virtude desse componente aleatório, torna-se inviável conhecer com precisão as variações futuras dos sinais de EEG. Portanto, apenas predições de natureza probabilística acerca dessas variações podem ser realizadas.

Iremos definir um **processo estocástico** x_i como sendo um conjunto de séries temporais $x(t)$ obtidas a partir das observações de uma quantidade x no decorrer de um tempo t . Se K é amostragem de k eventos, temos que nosso processo estocástico será definido por um conjunto de funções:

$$x(t) = [x_{i1}(t), x_{i2}(t), \dots, x_{ik}(t)] \quad (3.1)$$

Dentro da teoria dos processos estocásticos, pode-se representar um processo através dos valores esperados obtidos pelo cálculo da média das diversas realizações. Esses valores esperados para um processo estocástico representam uma média calculada a partir de todas as possíveis ocorrências do processo, levando em consideração as probabilidades associadas a cada uma dessas ocorrências. Assim, o valor médio $\mu_{x_i}(t_1)$ do processo estocástico $x(t)$ em um certo momento t_1 é determinado somando-se os valores observados em cada realização nesse instante t_1 , com cada valor sendo ajustado de acordo com sua respectiva

probabilidade $P(x_k, t_1)$.

$$\mu_{x_i} = E[x(t_1)] = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{k=1}^N x_k(t_1) P(x_k, t_1) \quad (3.2)$$

onde $E[\cdot]$ denota o valor esperado. Em geral, se cada realização ocorre com igual probabilidade, a equação (3.2) pode ser reescrita de maneira simplificada

$$\mu_{x_i} = E[x(t_1)] = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_k(t_1). \quad (3.3)$$

A relação entre dois processos estocásticos $x(t)$ e $y(t)$ pode ser descrita através da correlação cruzada

$$\int_{-\infty}^{\infty} x(t)y(t + \tau)d\tau \quad (3.4)$$

onde τ é o tempo relativo entre os sinais x e y .

3.2 Transformada de Fourier

A transformada de Fourier é um método matemático que possibilita escrever no domínio da frequência um sinal que é originado no domínio do tempo. Dado um sinal $f(t)$, podemos representá-la no domínio da frequência da seguinte forma:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\omega t} x(t) dt. \quad (3.5)$$

onde $F(\omega)$ é a transformada de Fourier e ω é a frequência angular.

A equação (3.5) descreve a transformada de Fourier de um sinal determinístico, representável pela função $x(t)$. Notavelmente, os sinais biofísicos constituem exemplos de sinais estocásticos contínuos no tempo. No entanto, para análise em computadores, é imprescindível que estes sinais sejam digitalizados. Esse processo exige a amostragem de um valor físico, ao qual é atribuído um valor numérico de precisão finita. Dessa forma, ocorre a perda da natureza contínua do sinal, resultando em sua discretização [28].

Sendo assim, iremos reescrever a equação (3.5) para um caso discreto. Dado um sinal temporal contínuo e periódico $x(t)$, com período T , podemos representá-lo como

$$x(t) = \sum_n c_n e^{-i\frac{2\pi t}{T}n} \quad (3.6)$$

onde

$$c_n = 1/T \int_0^T x(t) e^{i\frac{2\pi t}{T}n} dt \quad (3.7)$$

Podemos interpretar c_n como a transformada de Fourier do sinal $x(t)$ com contribuição de frequência $f_n = \frac{n}{T}$, ou seja:

$$c_n = X\left(\frac{n}{T}\right) \quad (3.8)$$

Portanto, um sinal periódico contínuo pode ser descrito como uma combinação linear de exponenciais complexas com contribuição de frequências discretas.

Considerando agora que o sinal $x(t)$ é um sinal discreto com duração finita, iremos utilizar a Transformada de Fourier Discreta (DFT-*do inglês Discret Fourier Transform*) para representá-lo no domínio da frequência.

A DFT pode ser obtida a partir da equação (3.7) transformando o sinal $x(t)$ como N amostragens de $x = \{x[0], x[1], \dots, x[n], \dots, x[N-1]\}$ onde cada amostra é obtida em um período de tempo T_s . Assumindo que o sinal x é um pequeno período de uma sequência periódica infinita de período $T = NT_s$, podemos escrever o processo de amostragem como:

$$x[n] = x(nT_s) = x(t)\delta(t - nT_s). \quad (3.9)$$

Substituindo (3.9) na equação (3.7) teremos a DFT do sinal discreto $x[k]$:

$$X[k] = \frac{1}{T} \int_0^T x(t)\delta(t - nT_s)e^{i\frac{2\pi t}{T}k} dt = \frac{1}{NT_s} \sum_{n=0}^{N-1} x[n]e^{i\frac{2\pi nT_s k}{T}} T_s = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n]e^{i\frac{2\pi}{N}kn} \quad (3.10)$$

3.3 Espectro de Potência

O espectro de potência de um sinal descreve a distribuição de energia em função da frequência da qual o sinal é composto. No âmbito da linguagem de processamento de sinais, o quadrado do valor absoluto de uma amostra é denominado potência instantânea de um sinal. Sendo $Y[n]$ e $X[n]$ as DFT's dos sinais $x(t)$ e $y(t)$, o teorema de Plancherel afirma que:

$$\sum_{n=0}^{N-1} x[n]y^*[n] = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X[k]Y^*[k] \quad (3.11)$$

o teorema de Parseval¹ é um caso especial da equação (3.11) para $x[n] = y[n]$

$$\sum_{n=0}^{N-1} |x[n]|^2 = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} |X[k]|^2 \quad (3.12)$$

Sendo assim, o espectro de potência (S_x) do sinal $x[n]$ é

$$S_x(k) = |X[k]|^2 \quad (3.13)$$

¹ O teorema de Parseval, também conhecido como teorema da potência, é um conceito fundamental na teoria das séries de Fourier. Ele estabelece a relação entre a energia de um sinal no domínio do tempo e a sua energia no domínio da frequência. Em termos simples, o teorema de Parseval afirma que a energia total de um sinal periódico é igual à soma das energias dos seus coeficientes de Fourier ao quadrado. Isso é útil para calcular a potência média de um sinal periódico, pois fornece uma maneira de relacionar as propriedades no domínio do tempo e da frequência.

3.4 Coerência e Fase

A coerência entre sinais é a medida estatística que vai determinar o quanto dois sinais diferentes estão correlacionados. Dados dois sinais $x(t)$ e $y(t)$, a coerência entre eles é determinada por

$$C_{xy} = \frac{|S_{xy}|^2}{S_x S_y} \quad (3.14)$$

onde S_{xy} é a densidade espectral cruzada definida como

$$S_{xy} = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\int_{-\infty}^{\infty} x(t)y(t + \tau)d\tau \right] e^{-i\omega t} dt \quad (3.15)$$

Note que a densidade espectral nada mais é que a transformada de Fourier da função de correlação cruzada.

Para determinar a diferença fase entre dois sinais temporais é necessário utilizar técnicas de processamento de sinais. Uma forma comum de fazer isso é através da análise de sinais no domínio da frequência, utilizando a transformada de Fourier, por exemplo. A fase entre dois sinais temporais pode ser calculada comparando as diferenças de fase nas componentes de frequência dos sinais. Isso pode ser feito visualizando a representação dos sinais no domínio da frequência e observando as diferenças de fase entre eles. Outra técnica comum é utilizar a função densidade espectral, descrita pela equação (3.15), para determinar a defasagem entre os sinais. Sendo assim, definimos a fase entre dois sinais $x(t)$ e $y(t)$ que oscilam de maneira correlacionada como²

$$\Delta\phi_{xy} = \tan^{-1}[Im(S_{xy})/Re(S_{xy})] \quad (3.16)$$

Através da diferença de fase obtida, é possível determinar o tempo de atraso entre os sinais que apresentam correlação entre si, ou seja, apresentam pico na coerência em uma determinada faixa de frequência f_p . Esse tempo de atraso é dado por:

$$\tau_{xy} = \frac{\Delta\phi_{xy}}{2\pi f_p} \quad (3.17)$$

3.5 Causalidade de Granger

Causalidade é um conceito estatístico que se refere a relação causa-efeito entre duas ou mais variáveis. É a ideia de que uma variável (a causa) influencia diretamente ou determina o estado ou o comportamento de outra variável (o efeito). Entender como uma variável influencia outra nos permite fazer previsões de efeitos a partir da causa.

Neste trabalho foi utilizado o método de causalidade de Granger. Este método consiste em prever valores para uma variável $x(t)$ a partir de valores passados de uma

² S_{xy} é um número complexo que pode ser expresso por: $S_{xy} = Re(S_{xy}) + iIm(S_{xy})$

variável $y(t)$. Mais especificamente, pode-se prever os valores de $x(t)$ utilizando p valores prévios de $x(t)$ e obteremos o erro de previsão ϵ .

$$x(t) = \sum_{j=1}^p A_{11}(j)x(t-j) + \epsilon(t) \quad (3.18)$$

Se tentarmos prever os valores de $x(t)$ utilizando agora p valores prévios de $Y(t)$ além dos p valores prévios de $x(t)$ teremos um novo erro de previsibilidade ϵ_1 :

$$x(t) = \sum_{j=1}^p A_{11}(j)x(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{21}(j)y(t-j) + \epsilon_1(t) \quad (3.19)$$

Se o erro de previsibilidade ϵ_1 for menor que ϵ , dizemos que $y(t)$ Granger-Causa $x(t)$. De forma análoga, podemos dizer que $x(t)$ Granger-Causa $y(t)$ se o erro de previsibilidade ϵ_2 diminui ao incluir os valores passados de $x(t)$ na predição de $y(t)$.

$$y(t) = \sum_{j=1}^p A_{22}(j)y(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{21}(j)x(t-j) + \epsilon_2(t) \quad (3.20)$$

Aqui a Causalidade de Granger foi definida para um sistema de duas variáveis no espaço temporal. Uma extensão desse método para o caso espectral e para um sistema de várias variáveis pode ser vista em [29]

4 Análise de Dados

Neste capítulo, vamos detalhar o procedimento experimental realizado com treze pacientes diagnosticados com TDAH e doze voluntários do grupo controle¹. Além disso, explicaremos os tipos de sincronização que foram analisados e o método utilizado para determiná-los.

4.1 Procedimento Experimental

As gravações dos dados eletroencefalográficos foram realizadas no Centro da Fundação Espanhola para o Desenvolvimento da Neurometria (Múrcia, Espanha), utilizando um amplificador Mitsar 201M (Mitsar Ltd). Esses dados foram obtidos enquanto os indivíduos realizavam um teste cognitivo do tipo GO/NO-GO. O teste foi realizado da seguinte forma:

Os pacientes sentaram de frente para uma tela e utilizaram um único botão que poderia ser pressionado ou não. Nessa tela poderiam aparecer três tipos de imagens diferentes, formando pares de imagens. As imagens que apareciam eram de pessoas (H), plantas (P) e animais (A), dispostas nos seguintes pares:

1. Animal, Animal (A A);
2. Animal, Planta (A P);
3. Planta, Animal (P A);
4. Planta, Pessoa (P H).

Esses pares foram divididos em dois conjuntos: **conjunto contínuo** e **conjunto descontínuo**. O conjunto contínuo era formado pelos pares no qual a primeira imagem apresentada era de um animal (pares 1 e 2). Já o conjunto descontínuo era formado pelos pares no qual a primeira imagem apresentada era de plantas (pares 3 e 4).

Para o conjunto contínuo, o paciente deveria esperar a segunda imagem aparecer para que tomasse a decisão de apertar ou não o botão. Já para o conjunto descontínuo, o paciente não poderia apertar o botão, independente da segunda imagem apresentada. Sendo assim, os pacientes deveriam realizar determinadas ações a depender da primeira imagem apresentada na tela: para o par (A A), o paciente deveria apertar o botão o mais rápido possível (chamamos estes casos de GO); quando aparecia uma imagem do tipo P o paciente não deveria apertar o botão, sendo assim, para o par (A P), o paciente não

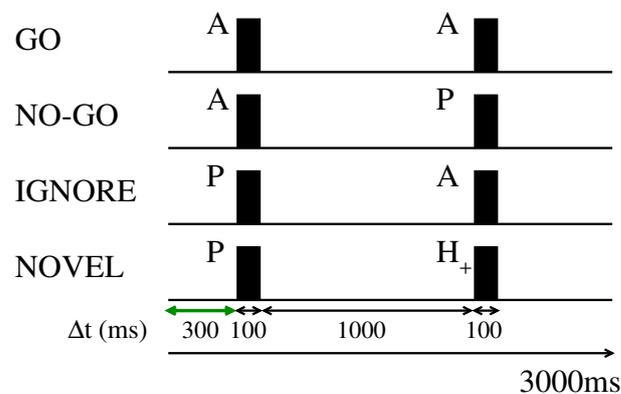
¹ Os dados do grupo controle ao qual nos referimos neste estudo foi analisado por um dos integrantes do grupo de pesquisa e os resultados foram publicados em [4].

deveria apertar o botão (chamamos esta situação de NO-GO). Para o par (P A), o paciente já poderia ignorar a tarefa; para o par (P H), ocorreu a tarefa NOVEL².

As imagens eram expostas nos seguintes intervalos de tempo:

- A primeira imagem aparecia 300 ms após iniciar o trial e permanecia na tela por 100 ms; esses 300 ms segundo iniciais é muito importante para este estudo pois há evidências de sincronização antecipada em primatas neste intervalo de tempo pré-estimulo [3].
- A segunda imagem aparecia 1000 ms após a primeira desaparecer e permanecia na tela por 100 ms;
- Em seguida, eram dados 1500 ms para o paciente realizar a ação devida;
- Os pacientes foram treinados durante 5 minutos antes de realizar o teste. Esse ciclo foi repetido 400 vezes e chamaremos cada ciclo de trial. A Figura 6 ilustra a exposição das figuras e seus devidos intervalos de tempo.

Figura 6 – Descrição da exposição das figuras do teste GO/NO-GO durante os trials da atividade realizada pelos pacientes com TDAH e pessoas do grupo controle.

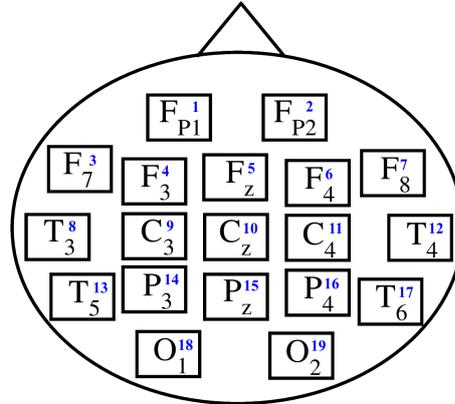


Fonte: Figura modificada de [4].

Para a realização deste estudo, foram utilizados dados obtidos através de um aparelho de eletroencefalograma (EEG). O mesmo consiste em um capacete com eletrodos que captam a atividade elétrica do cérebro humano, como pode ser visto na Figura 7. Este tipo de coleta de dados via eletroencefalograma é um método não invasivo, de forma que o experimento pode ser realizado por voluntários sem necessidade de cirurgias. Contudo, apesar de fornecer uma boa precisão temporal, estes dados podem apresentar bastante ruído [30].

² Sempre que H_+ aparecia na tela, era reproduzida simultaneamente uma frequência de som artificial que durava 20 ms. A frequência do som poderia variar entre 500 a 2500 Hz, em intervalos de 500 Hz.

Figura 7 – Ilustração do modelo de capacete de EEG utilizado durante o procedimento experimental.



Fonte: Modificada de [4]

4.2 Definição do Regime de Sincronização: utilizando coerência, diferença de fase e causalidade de Granger

Para cada um dos 19 canais, analisamos o espectro de potência do canal; para cada par de canais (x, y) $(171 \text{ pares})^3$, analisamos a coerência no domínio da frequência entre os pares; a Causalidade de Granger no domínio da frequência na direção de A para B e na direção de B para A, a fim de definirmos que pares possuem acoplamento unidirecional e qual eletrodo atua como emissor e qual atua como receptor; e, por fim, analisamos a diferença de fase entre emissor e receptor para definirmos o regime de sincronização: tempo zero (ZL), anti-fase (AF), atrasada (DS) antecipada (AS).

Inicialmente, analisamos os dados para a faixa de frequência 7-13 Hz⁴ e definimos alguns critérios para determinar o tipo de sincronização de cada par.

Ao calcular a $\Delta\phi_{xy}$, determinamos o tipo de sincronização dos pares.

Tabela 1 – Determinação do tipo de sincronização através da diferença de fase entre os canais e a direção do fluxo de informação.

$\Delta\phi_{xy}$	Causalidade de Granger	
	$G(x,y) > G(y,x)$	$G(x,y) < G(y,x)$
$\Delta\phi_{xy} > 0$	AS	DS
$\Delta\phi_{xy} < 0$	DS	AS

Fonte: Autora, 2024

A $\Delta\phi_{xy}$ **positiva** indica que o eletrodo **x** **lidera o eletrodo y** no tempo e a influência direcional foi determinada através da causalidade de Granger. Se $G(x,y)$ (*y causa*

³ O número de pares é definido por $N(N-1)/2$

⁴ Faixa de frequência alfa

x)⁵ for maior que $G(y,x)$ (x causa y), temos que essa sincronização é do tipo Antecipada (AS); Para este mesmo caso, se $G(x,y)$ for menor que $G(y,x)$ temos que essa sincronização é do tipo Atrasada (DS).

A $\Delta\phi_{xy}$ **negativa**, indica que o eletrodo **y lidera o eletrodo x** no tempo e a influência direcional foi determinada através da causalidade de Granger. Se $G(x,y)$ for menor que $G(y,x)$, temos que essa sincronização é do tipo Antecipada (AS); para este mesmo caso, se $G(x,y)$ for maior que $G(y,x)$ temos que essa sincronização é do tipo Atrasada (DS).

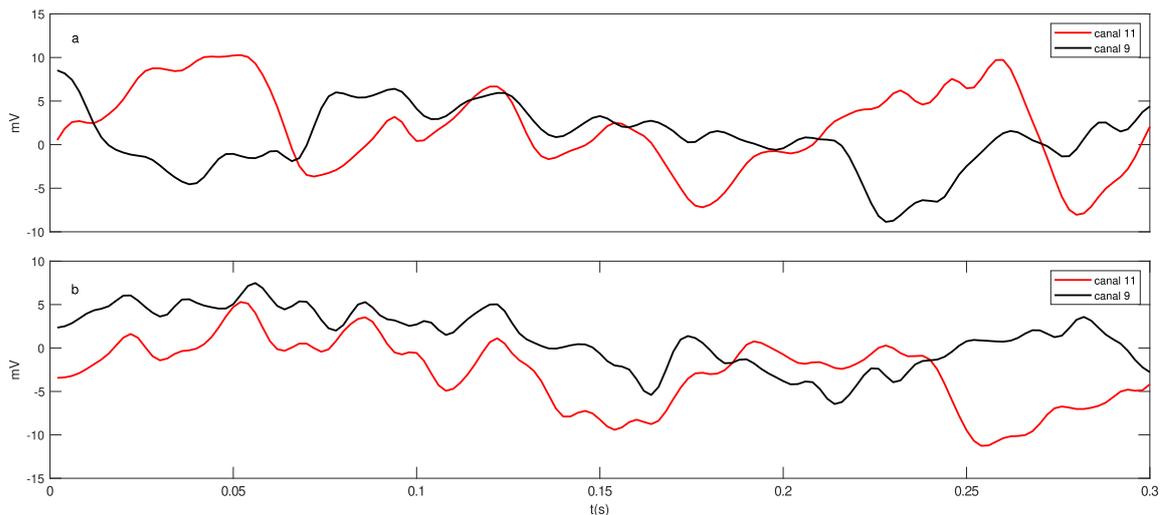
⁵ A definição de $G(x,y)$ representar a causalidade entre o eletrodo y e x (e não o contrário) se deu pelo fato da toolbox utilizada já está configurada desta forma. Sendo assim, sempre que falarmos causalidade entre i e j utilizaremos a ordem contrária dos índices, ou seja $G(j,i)$

5 Resultados

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos para treze pacientes previamente diagnosticados com TDAH e faremos o comparativo entre esses dados e os dados de voluntários que formaram o grupo controle do processo experimental [4].

A figura 8 mostra a atividade elétrica dos canais 9 e 11 durante a realização do trial 1 (figura *a*) e do trial 400 (figura *b*). Esse par de canais apresentou pico na coerência na faixa de frequência alfa. Podemos notar que no trial 1, a atividade elétrica dos canais oscila de forma pouco correlacionada; porém, no trial 400 a atividade de ambos os canais parece estar sincronizada.

Figura 8 – Atividade elétrica dos canais 9 e 11 do paciente PA4972 nos trials a) 1 e b) 400.



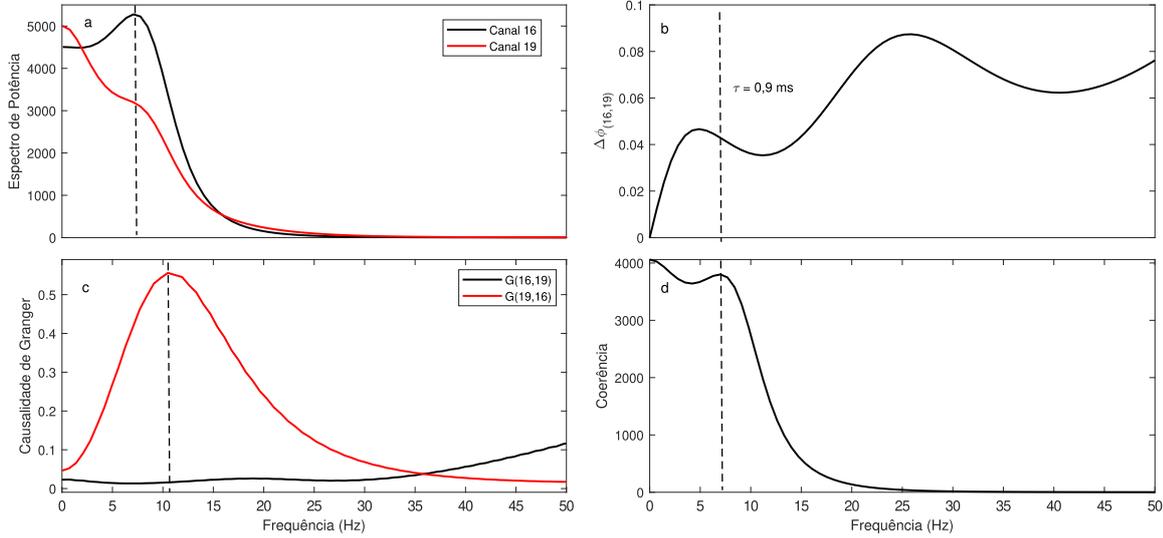
Fonte: Autora, 2024

5.1 Sincronização Zero-Lag - ZL

Este tipo de sincronização foi registrada pela primeira vez em áreas do córtex de um gato [31]. Esse tipo de sincronização pode ser encontrada em modelos de acoplamento bidirecional [32, 33] e unidirecional [3, 34, 35].

Em nosso estudo, definimos a sincronização Zero-Lag (ZL) quando a diferença de fase entre os eletrodos é $\Delta\phi_{xy} < 0.1$ rad. A Figura 9 mostra este regime de sincronização para o par de canais (16,19) nos dados do paciente PA2932 na faixa de frequência alfa. Podemos notar que a coerência entre os canais 16 e 19 apresentou um pico dentro da faixa

Figura 9 – Sincronização do tipo Zero-Lag entre os eletrodos 16 e 19 para o paciente PA2932. Espectro de Potência dos canais; Diferença de fase de 0.04 rad para o valor de frequência 7 Hz; Causalidade de Granger entre os canais com pico em 10.5 Hz; Coerência entre os canais com pico em 7 Hz.



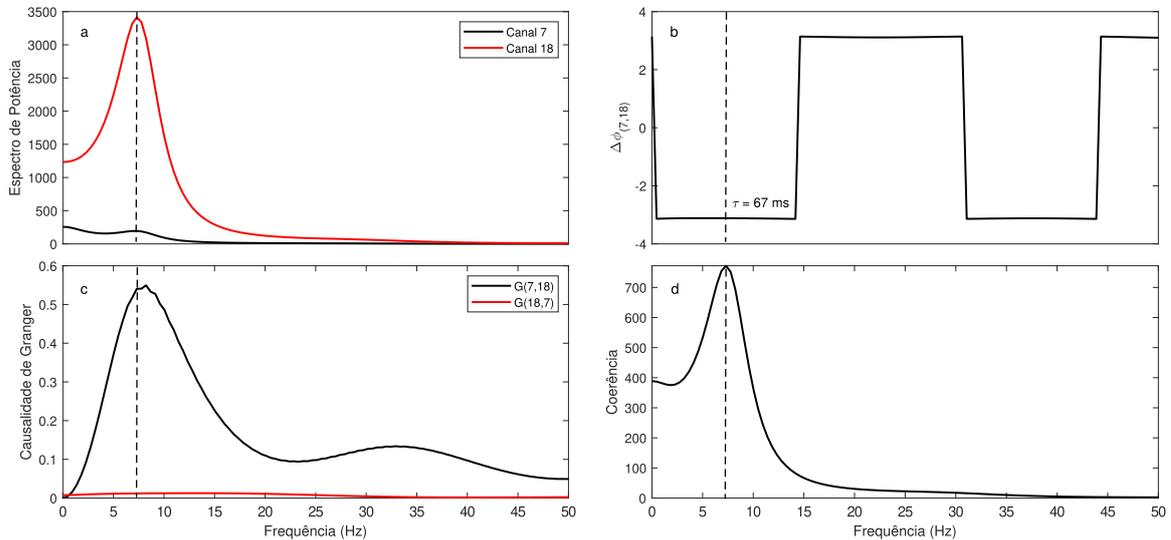
Fonte: Autora, 2024

de frequência alfa, e que a causalidade também apresentou um pico dentro deste intervalo de frequência. Note que $G(19,16) > G(16,19)$ o que representa uma influência unidirecional entre os canais sendo o canal 19 o emissor e 16 o receptor. A diferença de fase entre eles foi menor que 0.1 rad o que caracteriza uma sincronização do tipo Zero-Lag.

5.2 Sincronização Anti-Fase - AF

A sincronização Anti-Fase é caracterizada por uma diferença de fase de aproximadamente $\pm\pi$ entre os canais. Aqui, definimos que uma sincronização será do tipo Anti-Fase se $\pi - 0.1 \text{ rad} < |\Delta\phi_{xy}| < \pi + 0.1 \text{ rad}$. A Figura 10 mostra esse tipo de sincronização entre os canais (7,18) do paciente PA3962.

Figura 10 – Sincronização do tipo Anti-Fase entre os eletrodos 7 e 18 para o paciente PA2932. Espectro de Potência dos canais; diferença de fase de -3.12 rad para o valor de frequência 7.3 Hz; causalidade de Granger entre os canais com pico em 8.2 Hz; coerência entre os canais com pico em 7.3 Hz.



Fonte: Autora, 2024

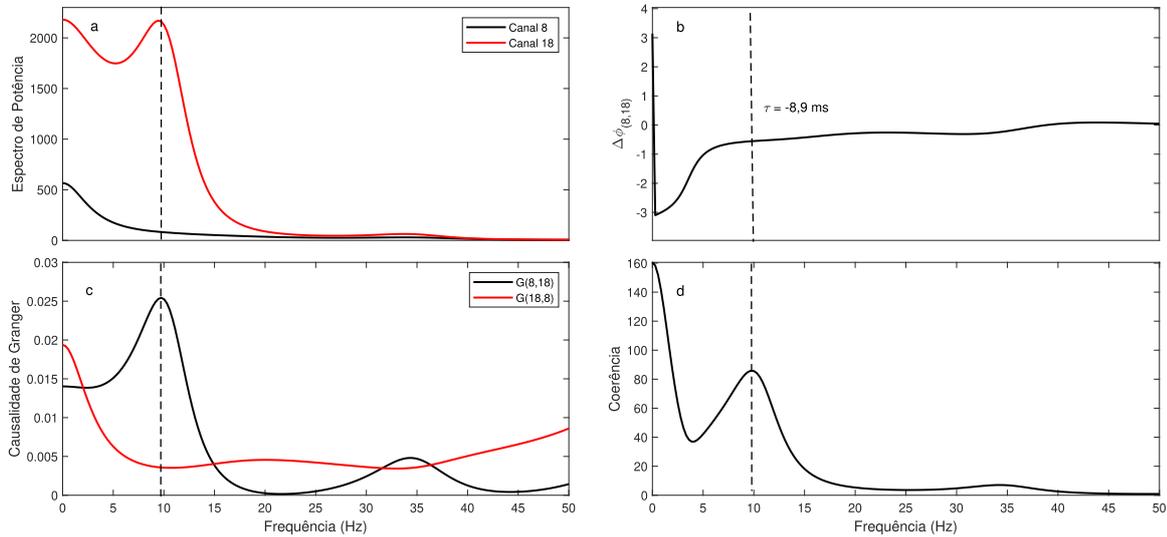
Podemos notar que a coerência apresentou seu pico dentro da faixa de frequência alfa, assim como a causalidade. Vemos que a causalidade $G(7,18) > G(18,7)$, o que nos leva a concluir que há uma influência unidirecional e que o eletrodo 7 é o emissor e 18 o receptor. A diferença de fase entre os canais foi aproximadamente -3.12 rad o que caracteriza este caso como uma sincronização do tipo Anti-Fase.

5.3 Sincronização Atrasada - DS

Geralmente, ao observar uma influência unidirecional de A para B, espera-se que os intervalos de tempo entre os picos de oscilações de A e os de B sejam positivos. Esse intervalo positivo define o que é conhecido como sincronização atrasada (DS), em que o emissor atua também como líder. A Figura 11 mostra esse tipo de sincronização entre os canais 8 e 18 do paciente PA3962.

Neste caso, a coerência e a causalidade apresentaram picos no mesmo valor de frequência. Vemos que a diferença de fase entre os canais foi de -0.55 rad o que resulta em um tempo de atraso negativo de $\tau = -8.9$ ms, isso nos leva a concluir que o canal 18 lidera a atividade. Notamos também que $G(8,18) > G(18,8)$, que indica que o canal 18 é o emissor e o canal 8 o receptor. Sendo assim, concluímos que o canal 18 lidera a atividade oscilatória e atua como emissor, o que caracteriza um caso do DS.

Figura 11 – Sincronização do tipo Atrasada entre os eletrodos 8 e 18 para o paciente PA3962. a) Espectro de Potência dos canais; b) Diferença de fase de $-0,55$ rad para o valor de frequência 9.74 Hz; c) Causalidade de Granger entre os canais com pico em 9.74 Hz; d) Coerência entre os canais com pico em 9.74 Hz.



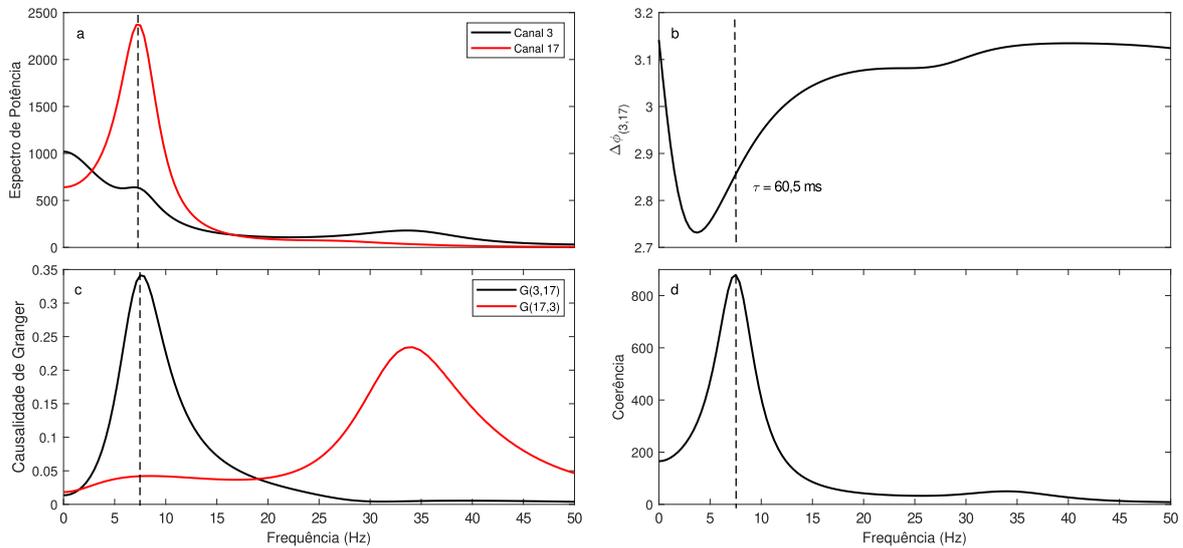
Fonte: Autora, 2024

5.4 Sincronização Antecipada - AS

Para este caso de sincronização, em uma influência unidirecional de A para B o tempo de atraso encontrado é negativo, o que indica que picos de oscilações de B ocorrem antes dos de A.

Neste caso, o receptor atua como líder no tempo. A Figura 12 mostra esse tipo de sincronização entre os canais 3 e 17 do paciente PA8542. Neste caso, a coerência e a causalidade apresentaram picos no mesmo valor de frequência. Notamos que a diferença de fase entre eles foi 2.85 rad o que resulta em um tempo de atraso $\tau = 60.5$ ms, o que nos leva a concluir que o canal 3 lidera no tempo. Vimos também que $G(3,17) > G(17,3)$, o que indica que o canal 17 é o emissor e o canal 3 é o receptor. Sendo assim, concluímos que o canal 3 lidera a atividade mas o canal 17 é o emissor, o que caracteriza um caso de AS.

Figura 12 – Sincronização do tipo Antecipada entre os eletrodos 3 e 17 para o paciente PA8542. a) Espectro de Potência dos canais; b) Diferença de fase de 2.85 rad para o valor de frequência 7.5 Hz; c) Causalidade de Granger entre os canais com pico em 7.5 Hz; d) Coerência entre os canais com pico em 7.5 Hz.



Fonte: Autora, 2024.

5.5 Análise Geral

Ao analisar todos os pacientes, quantificamos as conexões unidirecionais de cada um deles e esses dados podem ser observados na Tabela 2. Podemos ver que sete dos treze pacientes não apresentaram fluxo de informação unidirecional em nenhum par dos canais analisados. Através da Tabela 3, podemos notar que para os seis paciente que apresentaram algum tipo conexão unidirecional, a maior parte delas se deu no sentido Posterior-Anterior; isso já era esperado, visto que a atividade ao qual eles participaram era um atividade cognitiva do tipo Ver-apertar, logo, espera-se que as conexões cerebrais partam do córtex visual (posterior) para o córtex motor (anterior).

Encontramos casos em que não foram detectados picos de oscilação na coerência entre os eletrodos; mais precisamente, identificamos 2.036 pares sem coerência. Muitas vezes, esses pares não apresentaram picos no espectro de potência ou na causalidade de Granger. Por outro lado, também foram encontrados casos em que há pico na coerência entre os eletrodos, porém não se observa pico na causalidade de Granger. Para esses pares, concluímos que, apesar de estarem correlacionados, não existe influência direcional. Com essas características, foram detectados 83 pares.

Além dos casos mencionados, registramos 14 casos de sincronização bidirecional. Aqui, definimos a sincronização como unidirecional se a amplitude do sinal que vai do eletrodo 1 para o eletrodo 2 for maior ou igual a três vezes a amplitude do sinal do eletrodo

Tabela 2 – Quantidades de conexões unidirecionais, tipos de sincronização e sentido das conexões para cada paciente analisado.

PACIENTES	UNIDIRECIONAIS	TIPO DE SINCRONIZAÇÃO				SENTIDO		
		AS	DS	AF	ZL	Posterior-Anterior	Laterais	Anterior-Posterior
PA2942	1	0	1	0	0	0	1	0
PA2932	4	1	1	0	2	3	0	1
PA4972	4	0	2	2	0	3	1	0
PA7952	7	0	3	4	0	7	0	0
PA8542	42	11	14	17	0	38	3	1
PA3962	32	6	7	15	4	26	5	1
PA5022	0	0	0	0	0	0	0	0
PA5862	0	0	0	0	0	0	0	0
PA1052	0	0	0	0	0	0	0	0
PA2992	0	0	0	0	0	0	0	0
PA8992	0	0	0	0	0	0	0	0
PA9972	0	0	0	0	0	0	0	0
PA6952	0	0	0	0	0	0	0	0

Fonte: Autora, 2024.

Tabela 3 – Porcentagem do fluxo unidirecional de todos os pacientes.

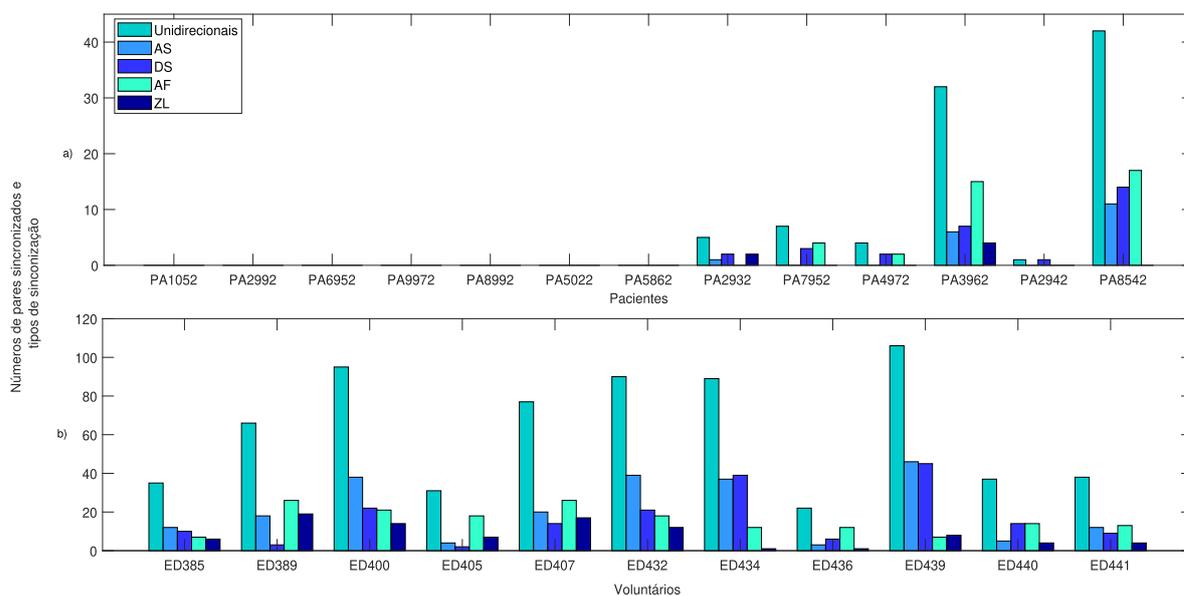
UNIDIRECIONAIS	POSTERIOR-ANTERIOR	LATERAIS	ANTERIOR-POSTERIOR
90	77	10	3
100%	85,5%	11.1%	3.3%

Fonte: Autora, 2024.

2 para o 1; caso as amplitudes sejam próximas, então consideramos a influência como sendo bidirecional na mesma faixa de frequência.

Por fim, comparamos os dados dos pacientes com os dados dos voluntários que formaram o grupo controle. A Figura 13 mostra, para cada paciente e voluntário, a quantidade de conexões unidirecionais e cada tipo de sincronização.

Figura 13 – Histograma mostrando, para cada a) paciente e b) voluntário, o número de conexões unidirecionais assim como a quantidade de cada tipo de sincronização.



Fonte: Autora, 2024.

Observamos que todos os voluntários exibiram fluxo unidirecional, situação que não se verifica em todos os pacientes. Notou-se, adicionalmente, que o paciente PA8542 demonstrou um número maior de canais com fluxo unidirecional (64 pares) em comparação aos demais pacientes. Em contraste, ao analisarmos os dados dos voluntários, identificamos que o voluntário ED439 apresentou o maior número de pares com fluxo unidirecional (106 pares), ou seja, cerca de 60,5% a mais que o paciente PA8542.

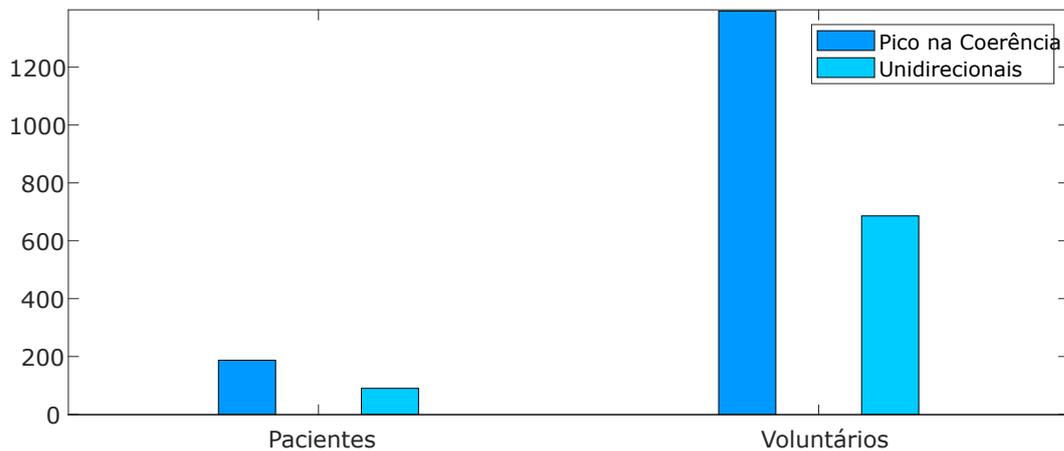
Para os dois grupos, contabilizamos a quantidade total de pares que apresentaram pico na coerência e a quantidade total de pares que apresentaram fluxo unidirecional e calculamos essa proporção que pode ser vista na tabela 4 e no histograma da figura 14.

Tabela 4 – Distribuição entre os números de pares

Nº DE PARES	CARACTERÍSTICAS
2036	NÃO APRESENTARAM PICO NA COERÊNCIA
83	APRESENTARAM PICO NA COERÊNCIA MAS NÃO APRESENTARAM NA CAUSALIDADE DE GRANGER
14	BIDIRECIONAIS
90	UNIDIRECIONAIS

Fonte: Autora, 2024

Figura 14 – Quantidade de pares que apresentaram pico na coerência e fluxo unidirecional para pacientes e voluntários.



Fonte: Autora, 2024

A diferença entre os dados dos pacientes e dos voluntários é bastante evidente. Uma possível explicação para essa discrepância poderia ser o transtorno; no entanto, devido ao limitado número de pacientes analisados, não podemos afirmar isso com precisão.

6 Conclusão

Neste trabalho, analisamos dados de EEG de pacientes diagnosticados com TDAH. Medimos principalmente a causalidade de Granger espectral entre os eletrodos. Baseados em trabalhos anteriores do grupo com um grupo controle [4], focamos na análise de frequências próximas à 10Hz. Observamos que alguns desses pacientes não exibiram fluxo unidirecional. Notadamente, entre os pacientes que demonstraram fluxo unidirecional, identificamos que a direção do fluxo originava-se da região posterior do córtex, local do córtex visual, em direção à região anterior, onde se situa o córtex motor. Das 90 conexões unidirecionais observadas, 77 delas (85,5%) ocorreram no sentido posterior-anterior, 10 (11,1%) foram conexões laterais, e 3 (3,3%) no sentido anterior-posterior. Esse resultado era esperado, visto que, durante o EEG, os pacientes engajaram-se em uma tarefa cognitiva do tipo visualização-acionamento.

Ao comparar os dados dos pacientes com os de um grupo controle, percebemos uma diferença importante entre eles. Todos os voluntários do grupo controle apresentaram fluxo unidirecional, o que não ocorreu com sete dos treze pacientes analisados. Ao compararmos os dados do paciente (PA8542), que mais apresentou fluxo unidirecional, com os do voluntário (ED439), que também teve maior fluxo unidirecional, observamos que o paciente apresentou aproximadamente 60,5% menos fluxo que o voluntário comparado.

Infelizmente, não podemos concluir que esta diferença seja atribuída ao TDAH, considerando que o número de pacientes envolvidos neste estudo é relativamente pequeno. Esperamos que pesquisas futuras expandam esse estudo para um número maior de pacientes e que incluam as faixas de frequências teta e beta (4 a 8 Hz e 13 a 30 Hz respectivamente), que alterações nessas faixas de frequências podem ser prevalentes em indivíduos com TDAH [23, 36].

Referências

- [1] Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Steven Siegelbaum, A James Hudspeth, Sarah Mack, et al. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- [2] L.H. Monteiro. *Sistemas dinamicos complexos*. Livraria da Fisica, 2014.
- [3] Fernanda S Matias, Leonardo L Gollo, Pedro V Carelli, Steven L Bressler, Mauro Copelli, and Claudio R Mirasso. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. *NeuroImage*, 99:411–418, 2014.
- [4] Francisco-Leandro P Carlos, Maciel-Monteiro Ubirakitan, Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, Moisés Aguilar-Domingo, Eva Herrera-Gutiérrez, Jesús Gómez-Amor, Mauro Copelli, Pedro V Carelli, and Fernanda S Matias. Anticipated synchronization in human eeg data: Unidirectional causality with negative phase lag. *Physical Review E*, 102(3):032216, 2020.
- [5] Angelo MACHADO and Lucia Machado Haertel. *Neuroanatomia Funcional*. Atheneu, 2012.
- [6] Alan L Hodgkin, Andrew F Huxley, and Bernard Katz. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):424, 1952.
- [7] Wikipedia contributors. Hodgkin–huxley model — Wikipedia, the free encyclopedia, 2023. [Online; accessed 29-March-2024].
- [8] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500, 1952.
- [9] Christiaan Huygens. *Horologium oscillatorium*. F. Muguet, 1966.
- [10] Henrique M Oliveira and Luís V Melo. Huygens synchronization of two clocks. *Scientific reports*, 5(1):1–12, 2015.
- [11] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC press, 2018.
- [12] Eugene M Izhikevich. Weakly connected quasi-periodic oscillators, fm interactions, and multiplexing in the brain. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 59(6):2193–2223, 1999.

-
- [13] Arthur T Winfree. Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *Journal of theoretical biology*, 16(1):15–42, 1967.
- [14] Henning U Voss. Anticipating chaotic synchronization. *Physical review E*, 61(5):5115, 2000.
- [15] Henning U Voss. Dynamic long-term anticipation of chaotic states. *Physical Review Letters*, 87(1):014102, 2001.
- [16] Fernanda S Matias, Pedro V Carelli, Claudio R Mirasso, and Mauro Copelli. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Physical Review E*, 84(2):021922, 2011.
- [17] György Buzsáki. *Rhythms of the Brain*. Oxford university press, 2006.
- [18] John O’keefe and Lynn Nadel. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford university press, 1978.
- [19] Xiao-Jing Wang. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, 90(3):1195–1268, 2010.
- [20] Lyle Muller, Frédéric Chavane, John Reynolds, and Terrence J Sejnowski. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(5):255–268, 2018.
- [21] Stephen V Faraone, Joseph Sergeant, Christopher Gillberg, and Joseph Biederman. The worldwide prevalence of adhd: is it an american condition? *World psychiatry*, 2(2):104, 2003.
- [22] Stephen V Faraone, Joseph Biederman, and Eric Mick. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*, 36(2):159–165, 2006.
- [23] Robert J Barry, Stuart J Johnstone, and Adam R Clarke. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: Ii. event-related potentials. *Clinical neurophysiology*, 114(2):184–198, 2003.
- [24] Eugenio Rodriguez, Nathalie George, Jean-Philippe Lachaux, Jacques Martinerie, Bernard Renault, and Francisco J Varela. Perception’s shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397(6718):430–433, 1999.
- [25] Peter N Steinmetz, A Roy, PJ Fitzgerald, SS Hsiao, KO Johnson, and Ernst Niebur. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature*, 404(6774):187–190, 2000.

- [26] Marcel Adam Just, Vladimir L Cherkassky, Timothy A Keller, and Nancy J Minshew. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8):1811–1821, 2004.
- [27] Katarzyna J Blinowska and Jarosław Żygierewicz. *Practical biomedical signal analysis using MATLAB®*. cRc Press, 2021.
- [28] Petre Stoica, Randolph L Moses, et al. *Spectral analysis of signals*, volume 452. Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2005.
- [29] Lionel Barnett and Anil K Seth. The mvgc multivariate granger causality toolbox: a new approach to granger-causal inference. *Journal of neuroscience methods*, 223:50–68, 2014.
- [30] FL da Silva, E Niedermeyer, and FL da SM PhD. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 2004.
- [31] Charles M Gray, Peter König, Andreas K Engel, and Wolf Singer. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213):334–337, 1989.
- [32] Leonardo L Gollo, Claudio Mirasso, Olaf Sporns, and Michael Breakspear. Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS computational biology*, 10(4):e1003548, 2014.
- [33] Raul Vicente, Leonardo L Gollo, Claudio R Mirasso, Ingo Fischer, and Gordon Pipa. Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44):17157–17162, 2008.
- [34] Fernanda S Matias, Pedro V Carelli, Claudio R Mirasso, and Mauro Copelli. Self-organized near-zero-lag synchronization induced by spike-timing dependent plasticity in cortical populations. *PloS one*, 10(10):e0140504, 2015.
- [35] Leonardo Dalla Porta, Fernanda S Matias, Alfredo J Dos Santos, Ana Alonso, Pedro V Carelli, Mauro Copelli, and Claudio R Mirasso. Exploring the phase-locking mechanisms yielding delayed and anticipated synchronization in neuronal circuits. *Frontiers in systems neuroscience*, 13:41, 2019.
- [36] Robert J Barry, Adam R Clarke, Stuart J Johnstone, Christopher A Magee, and Jacqueline A Rushby. Eeg differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clinical neurophysiology*, 118(12):2765–2773, 2007.