



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

FRANCISCO LEANDRO PONTES CARLOS

**Sincronização antecipada em dados de
eletroencefalograma: causalidade unidirecional
e diferença de fase negativa entre eletrodos**

Maceió - AL

2020

FRANCISCO LEANDRO PONTES CARLOS

**Sincronização antecipada em dados de
eletroencefalograma: causalidade unidirecional e
diferença de fase negativa entre eletrodos**

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da
Universidade Federal de Alagoas como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Orientadora: Fernanda Selingardi Matias

Coorientador: Pedro Valadão Carelli

Maceió - AL
2020

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

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

- C284s Carlos, Francisco Leandro Pontes.
Sincronização antecipada em dados de encefalograma : causalidade unidirecional e diferença de fase negativa entre eletrodos / Francisco Leandro Pontes Carlos. – 2020.
73, 9 f. : il. color.
- Orientadora: Fernanda Selingardi Matias.
Co-orientador: Pedro Valadão Carelli.
Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2020.
Paginação do apêndice individualizada.
- Bibliografia: f. 65-71.
Apêndice: 1-9.
1. Sincronização (*Timing*). 2. Causalidade (Física). 3. Eletroencefalografia. I. Título.

CDU:004.032.3

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Sincronização antecipada em dados de eletroencefalograma: causalidade unidirecional e diferença de fase negativa entre eletrodos”

por

Francisco Leandro Pontes Carlos

A Banca Examinadora composta pelos professores Fernanda Selingardi Matias (orientadora e presidente da banca), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas; Nivaldo Antonio Portela de Vasconcelos, da Escola de Medicina da Universidade do Minho, Portugal e Sérgio Henrique Albuquerque Lira, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, consideram o candidato aprovado com grau “A”.

Maceió, 12 de agosto de 2020.

Fernanda S. Matias

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Selingardi Matias

Nivaldo Antonio Portela de Vasconcelos

Prof. Dr. Nivaldo Antonio Portela de Vasconcelos

Sérgio H. A. Lira

Prof. Dr. Sérgio Henrique Albuquerque Lira

Este trabalho é dedicado aos mais de 15 mil CTRL+ENTER apertados ao longo desses dois anos.

Agradecimentos

Agradeço primeiro a Deus por ter me dado sabedoria e paciência para concluir este trabalho;

Gostaria de agradecer de forma especial à professora Fernanda Selingardi Matias, por sempre ter muita paciência e orientar em todos os aspectos, agradeço também pelos bons conselhos;

Agradeço à minha família e namorada por sempre apoiar as minhas decisões;

Agradeço aos amigos que fiz ao chegar em Maceió;

Agradeço ao pessoal do grupo pelas conversas e reuniões;

Agradeço ao pessoal da sala sete pelas conversas e pelo café;

Agradeço ao IF/UFAL por me proporcionar um ensino e pesquisa de qualidade;

Agradeço ao pessoal da limpeza do IF, pois, sempre mantiveram as dependências e salas limpas;

Por fim agradeço à Capes pela grana.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
foram conquistadas do que parecia impossível.
(Charles Chaplin)*

Resumo

Compreender a conectividade funcional do cérebro é um dos principais objetivos da neurociência. Em muitas situações, a diferença de fase relativa, e os padrões de coerência, são empregados para inferir a direção do fluxo de informação entre regiões cerebrais. No entanto, foi mostrado recentemente em dados de potencial de campo local de macacos a existência de um regime de sincronização no qual as áreas acopladas unidirecionalmente podem apresentar diferenças de fase positivas e negativas. Durante este regime contraintuitivo em que a fase é negativa, chamado, sincronização antecipada (AS), a diferença de fase não reflete a causalidade. Aqui, investigamos a coerência e a causalidade na banda de frequência alfa (aproximadamente 10 Hz) entre pares de eletrodos de eletroencefalograma (EEG) em humanos durante a realização de uma tarefa cognitiva chamada GO / NO-GO. Mostramos que os sinais de EEG em humanos podem exibir sincronização antecipada, caracterizada por uma influência unidirecional de um eletrodo A para um eletrodo B, em que o eletrodo B lidera o eletrodo A no tempo. Até onde sabemos, essa é a primeira verificação de AS em sinais de EEG e no cérebro humano. Mostramos ainda que regime usual de sincronização atrasada (DS) também está presente entre muitos pares. O DS é caracterizado por uma influência unidirecional de um eletrodo A para um eletrodo B e uma diferença de fase positiva entre A e B, o que indica que o eletrodo A lidera o eletrodo B no tempo. Além disso, mostramos que o sinal de EEG exibe diversidade nas relações de fase: os pares de eletrodos podem apresentar sincronização em fase, em anti-fase ou fora de fase com uma distribuição semelhante de diferenças de fase positivas e negativas.

Palavras-chaves: Sincronização. Causalidade de Granger. Eletroencefalograma.

Abstract

Understanding the functional connectivity of the brain has become a major goal of neuroscience. In many situations the relative phase difference, together with coherence patterns, have been employed to infer the direction of the information flow. However, it has been recently shown in local field potential data from monkeys the existence of a synchronized regime in which unidirectionally coupled areas can present both positive and negative phase differences. During the counterintuitive regime, called anticipated synchronization (AS), the phase difference does not reflect the causality. Here we investigate coherence and causality at the alpha frequency band (close to 10 Hz) between pairs of electroencephalogram (EEG) electrodes in humans during a GO/NO-GO task. We show that human EEG signals can exhibit anticipated synchronization, which is characterized by a unidirectional influence from an electrode A to an electrode B, but the electrode B leads the electrode A in time. To the best of our knowledge, this is the first verification of AS in EEG signals and in the human brain. The usual delayed synchronization (DS) regime is also present between many pairs. DS is characterized by a unidirectional influence from an electrode A to an electrode B and a positive phase difference between A and B which indicates that the electrode A leads the electrode B in time. Moreover, we show that EEG signals exhibit diversity in the phase relations: the pairs of electrodes can present in-phase, anti-phase, or out-of-phase synchronization with a similar distribution of positive and negative phase differences.

Key-words: Synchronization. Granger causality . Electroencephalogram.

Lista de ilustrações

- Figura 1 – Exemplos de dois sistemas dinâmicos. Na parte superior tem-se um sistema bem presente em nosso cotidiano: o trânsito. É importante salientar que, apesar de estarmos representando o trânsito por uma foto e não por um vídeo, o fluxo dos carros evolui no tempo podendo aumentar ou diminuir ao longo do dia. Na parte inferior temos o encéfalo humano, regiões específicas do córtex que estão ligadas a identificação e compreensão de uma palavra falada ou escrita podem ser identificadas usando a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Em (A, B) vemos respectivamente as áreas do encéfalo que ativam ao ler e ouvir uma palavra, já em (C, D) vemos as áreas que são ativadas quando falamos uma palavra e quando pensamos nesta palavra (1). 20
- Figura 2 – Constituição básica de um neurônio. O corpo celular, ou popularmente conhecido como soma, é responsável pelas funções metabólicas da célula, ou seja, é a sua parte central. Os dendritos são o alvo primário dos sinais oriundos de outros neurônios, ou seja, são os responsáveis pela recepção de sinais que chegam de outros neurônios. Já o axônio, faz a condução do sinal até os terminais axônicos e é responsável pela transmissão dos sinais para os próximos neurônios. A bainha de mielina é uma substância lipídica isolante e tem o papel de facilitadora na condução do sinal elétrico (1, 2). 22
- Figura 3 – Porção da membrana celular: uma bicamada lipídica que isola o meio extracelular do intracelular e, através dos canais iônicos, controla a passagem de íons para dentro e para fora da célula. 23
- Figura 4 – Exemplo ilustrativo da distribuição de íons nos meios extracelular e intracelular do neurônio. 24

Figura 5 –	Representação de alguns potenciais de ação encontrados na literatura. Figura reproduzida da referência (3) onde estão as referências em detalhes para cada um dos gráficos. (A) Axônio gigante da lula a 16 °C, (publicado por Baker, Hodgkin, e Shaw em 1962). (B) Spike axonal do nó de Ranvier de uma fibra mielinizada de rã a 22 °C (publicado por Dodge em 1963). (C) Disparo do potencial de ação no córtex visual de um gato a 37 °C. (D) Fibra de Purkinje a 10 °C no coração de uma ovelha, publicado por Weidmann em 1956. (E) Gravação de um gânglio da retina de um coelho a 37 °C. Dados não publicados de F. Amthor. (F) Célula piramidal da camada V no rato, Stuart e Sakmann. (1994). (G) Spike complexo que consiste em um grande EPSP sobreposto a um spike lento de cálcio. Juntamente a spikes rápidos de sódio de um corpo celular de Purkinje no cerebelo de um rato a 36 °C, dados não publicados de D. Jaeger. (H) Célula piramidal da camada V de um rato (publicado por Kim e Connors em 1993). (I) Spike de neurônio de projeção no lóbulo antenal em um gafanhoto a 23 °C, dados não publicados de G. Laurent.	25
Figura 6 –	Representação esquemática em forma de circuito elétrico do modelo de Hodgkin-Huxley para a membrana do neurônio gigante da lula, aqui podemos ver uma associação entre resistores variáveis e baterias, onde temos a presença de íons de sódio, potássio e a corrente de vazamento, bem como suas respectivas condutâncias e a capacitância da membrana (C_m) (3, 4).	27
Figura 7 –	Modelos usados para descrever o comportamento dos neurônios e suas respectivas características de plausibilidade biológica e custo computacional (5).	29
Figura 8 –	Esquema ilustrativo de uma sinapse elétrica. Em (a), a junção comunicante cria uma ponte entre as membranas dos neurônios pré e pós-sinápticos, fazendo com que ocorra um fluxo seletivo de íons de dentro para fora da célula. Em (b), apresentamos a morfologia da junção de gap, e como é feita a conexão entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico.	31
Figura 9 –	As sinapses químicas não permitem uma comunicação direta entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico, elas são realizadas através dos neurotransmissores, de maneira que se tornam muito mais complexas em comparação com as sinapses elétricas.	32
Figura 10 –	Representação dos eventos envolvidos na transmissão de uma sinapse química.	32

Figura 11 – Representação de dois relógios de pêndulo acoplados por uma haste, essa haste pode mover-se para os lados e também vibrar, como indicado pelas setas no topo da figura. Esta vibração é proporcionada pelos movimentos dos pêndulos, e como resultado, os relógios podem sentir a presença um do outro e assim entram em sincronia.	35
Figura 12 – Em (a), tem-se uma representação de uma sincronização bidirecional entre relógios acoplados. A diferença de fase é quase nula e desta forma podemos classificá-la como sendo uma sincronização em zero-lag. Em (b), temos um exemplo de sincronização em antifase, foi observada por Christian Huygens no século XVII. Nessa forma de sincronização, os objetos oscilam em sentidos opostos, ou seja, a defasagem entre eles são de aproximadamente π	36
Figura 13 – Representação de um sistema de dois “lasers” acoplados de forma unidirecional com uma retroalimentação atrasada. Nessa configuração, o “laser” emissor, $LD1$, possui uma retroalimentação, de forma que o sinal emitido é captado e amplificado por $PD1$ e depois direcionado de volta ao “laser” emissor $LD1$, tendo em vista que parte do sinal que não foi captada por $PD1$ é direcionada para o “laser” receptor, $LD2$, que também tem uma retroalimentação $PD3$, então com isso pode-se reproduzir um sistema sincronizado, mas um deles é liderado pelo outro, no tempo.	37
Figura 14 – Representação do potencial de membrana em função do tempo, obtido por simulação numérica, onde a corrente externa é a mesma para o emissor (M), o receptor (s) e o interneurônio (I), $I = 280pA$, a condutância sináptica inibitória era de $g_G = 20nS$, para essa situação sempre que $\tau_i < 0$, caracterizava-se uma sincronização atrasada (DS) (6).	38
Figura 15 – Potencial de membrana obtido por simulação computacional do modelo de Hodgkin-Huxley para três neurônios acoplados unidirecionalmente, cada neurônio com uma corrente externa de $I = 280 pA$ e uma condutância sináptica inibitória de $g_G = 40 nS$, quando $\tau > 0$, significa que o neurônio emissor disparou primeiro e assim tem-se um caso de sincronização antecipada (6).	39
Figura 16 – Registros de sinais elétricos obtidos por Hans Berger utilizando o eletroencefalograma para vários voluntários de diferentes idades e sexo (7, 8).	40

- Figura 17 – Sistema hierárquico para vários osciladores no córtex cerebral de um rato. Na parte superior, tem-se o espectro de energia do hipocampo de um rato captado pelo EEG, durante os períodos de sono e vigília. Note que, os quatro picos correspondentes as faixas, delta, teta, gama e oscilação rápido, são múltiplos inteiros do log natural. Por outro lado, na parte inferior, as classes oscilatórias mostram uma progressão linear das classes de frequência na escala de registro, de forma que as faixas de frequências se sobrepõem as suas vizinhas em até quatro ordens de magnitude (9, 10). 42
- Figura 18 – Em a), estamos representando a distribuição dos eletrodos na cabeça do voluntário, e em b) temos um esquema da tarefa, GO/NO-GO, que é baseada estímulos com imagens de animais (A), plantas (P) e pessoas (H+). Apenas o intervalo de espera antes da primeira imagem foi utilizado para nossas análises, pois, já se sabia que era nesse intervalo que se poderia encontrar oscilação e também sincronização, justamente por conta do experimento com o macaco, então esperava-se que em humanos também ocorressem oscilações e sincronizações nesse regime. 45
- Figura 19 – Série temporal captada pelos eletrodos F_{P1} e F_Z em uma das tarefas realizadas pelo voluntário ED 439. 46
- Figura 20 – Representação dos espectros de potência, com as principais frequências encontradas, do espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_3 e F_{P2} em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 10.4$ Hz, linha tracejada, do espectro da causalidade de Granger, onde um pico na Granger próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de F_3 para F_{P2} , onde a diferença de fase encontrada é mostrada no espectro da diferença de fases, onde temos $\Delta\Phi_{T_3-F_{P2}}(f_{pico}) = -0.0164$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -0.2$ ms. 52
- Figura 21 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, o espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_{P1} e T_3 em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 10.7$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de T_3 para F_{P1} , e uma diferença de fase de $\Delta\Phi_{T_3-F_{P1}}(f_{pico}) = 0.0466$ rad, revela um tempo de atraso de $\tau = 0.7$ ms. 52

- Figura 22 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, mostrando um regime de sincronização C_3 e O_2 em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.4$ Hz, linha tracejada, espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de O_2 para C_3 , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{O_2-C_3}(f_{pico}) = 3.1031$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 47.5$ ms. . . 53
- Figura 23 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, mostrando um regime de sincronização entre P_3 e F_{P_2} em uma frequência de $f_{peak} = 9.6$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de P_3 para F_{P_2} , espectro da diferença de fases, com $\Delta\Phi_{P_3-F_{P_2}}(f_{pico}) = -3.0765$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -51$ ms. 53
- Figura 24 – Representação dos espectros de potência, com as principais frequências encontradas, do espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_{P_1} e F_7 em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 11.4$ Hz, linha tracejada, do espectro da causalidade de Granger, onde um pico na Granger próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de F_7 para F_{P_1} , onde a diferença de fase encontrada é mostrada no espectro da diferença de fases, onde temos $\Delta\Phi_{F_7-F_{P_1}}(f_{pico}) = 0.1727$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 2.4$ ms, sendo assim o emissor F_7 conduz o receptor F_{P_1} no tempo. 54
- Figura 25 – Espectros de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde existe um regime de sincronização entre F_{P_2} e F_Z em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.3$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, revela uma influência unidirecional de F_Z para F_{P_2} , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P_2}}(f_{pico}) = 0.2262$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 3.5$ ms, sendo assim o emissor F_Z conduz o receptor F_{P_2} no tempo. 55
- Figura 26 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde se tem uma sincronização entre F_Z e F_{P_1} em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.8$ Hz, linha tracejada, o espectro de Granger, revela uma influência unidirecional de F_Z para F_{P_1} , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P_1}}(f_{pico}) = -0.1969$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -2.9$ ms, isso indica que F_{P_1} lidera F_Z no tempo. 56

- Figura 27 – Espectros de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde existe um regime de sincronização entre C_Z e P_3 em uma frequência principal de $f_{peak} = 11.1$ Hz, linha tracejada, e espectro Granger, revela uma influência unidirecional de P_3 para C_Z , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{P_3-C_Z}(f_{pico}) = -0.7838$ rad, possuindo um tempo de atraso de $\tau = -11.2$ ms, isso indica que C_Z lidera P_3 no tempo. 56
- Figura 28 – Distribuição de fases na forma de circular plot para todos os voluntários juntos, (a) Representação de todas as fases dos 686 pares que possuem uma conexão unidirecional junta. (b) 430 pares de eletrodos apresentaram um fluxo de informação com influência no sentido trás para a frente, (c) 90 pares apresentaram um fluxo lateral (para ambos os lados) e (d) 166 pares com influência de frente para trás. 60
- Figura 29 – a) Todos os pares de eletrodos que apresentaram sincronização unidirecional em um determinado sentido, aqui separamos de acordo com o sentido do fluxo de informação, de modo que estão todos os casos unidirecionais juntos e depois separamos por sentido trás-frente, frente-trás e lateral. Já no histograma b), pode-se ver uma separação individual entre os voluntários, observe que o voluntário ED 436 não apresentou sincronização antecipada próxima de zero-lag como todos os outros voluntários. 61
- Figura 30 – Representação dos fluxos de informação e dos seus respectivos plotes circulares das diferenças de fases entre os eletrodos. 63

Lista de tabelas

Tabela 1	– Número de pares conectados unidirecionalmente para todos os voluntários juntos. Note que, existe uma maior atividade de fluxo de informação partindo no sentido posterior-anterior, e ainda é possível encontrar fluxo de informação nos sentidos anterior-posterior e lateral.	58
Tabela 2	– Representação na forma de porcentagem das sincronizações encontradas com relação ao total de casos unidirecionais.	58
Tabela 3	– Número das sincronizações em forma de porcentagem com relação ao sentido do fluxo de informação.	59

Sumário

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Sistemas Dinâmicos e a Neurociência Computacional	18
1.2	Neurônios e suas peculiaridades	21
1.3	Modelo de Hodgkin-Huxley	26
1.4	Sinapses	30
1.5	Tipos de Sincronização na Natureza	33
1.5.1	Sincronização em Fase e em Antifase	35
1.5.2	Sincronização Atrasada (DS)	36
1.5.3	Sincronização Antecipada (AS)	38
1.6	Oscilações cerebrais	39
2	ANÁLISE DE DADOS	44
2.1	Tarefa GO/NO-GO	44
2.2	Série temporal	46
2.3	Transformada de Fourier, Coerência e Fase	46
2.4	Causalidade de Granger	48
3	RESULTADOS	51
3.1	Sincronização em Zero-Lag (ZL)	51
3.2	Sincronização em Antifase (AF)	53
3.3	Sincronização Atrasada (DS)	54
3.4	Sincronização Antecipada (AS)	55
3.5	Diversidade de fase	57
3.6	Fluxo de Informação Unidirecional	61
4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	64
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICES	73
	APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO	74

1 Introdução

O estudo do cérebro é algo que desperta bastante curiosidade de cientistas e da sociedade, em geral. Do ponto de vista da Física, o mesmo pode ser tratado como uma rede complexa e dinâmica. Nessa rede a atividade dinâmica é dada pela atividade elétrica dos neurônios, que são os nós da rede, e pelas sinapses que são os links que conectam os neurônios entre si (11, 12).

As redes complexas e os sistemas dinâmicos podem ser encontrados na natureza tanto em escalas macroscópicas como em escalas microscópicas. Como exemplos distintos, temos a dinâmica da relação entre presas e predadores (13), os padrões de complexidade na organização hierárquica dos sistemas em botânica, e as modificações que ocorrem nesses sistemas em função das interações com o meio (14), além do nosso objeto de estudo: o cérebro humano (1, 2).

De uma forma simplificada, é possível dizer que os estudos de Santiago Ramón y Cajal e Camillo Golgi sobre os neurônios foram de fundamental importância para os avanços no campo da neurociência (1, 2). A partir desses estudos, mais cientistas passaram a se questionar sobre de que o neurônio era constituído, como era sua estrutura, e como os neurônios se comunicavam entre si. Sendo assim, o começo do século XX marcou o início da área conhecida hoje como neurociência (1, 2).

Mais recentemente, passamos a nos referir à neurociência computacional como a parte da neurociência que utiliza ferramentas da física, matemática e computação para estudar computacionalmente o sistema nervoso. Em física é comum utilizarmos modelos reduzidos para entender certos fenômenos complexos que não podem ser tratados analiticamente. Na neurociência computacional passamos a descrever alguns fenômenos que ocorrem no cérebro como, por exemplo, as oscilações e a sincronização da atividade elétrica cerebral, utilizando modelos de sistemas físicos bem conhecidos como osciladores acoplados (3, 15).

Visto que a atividade cerebral de humanos apresenta oscilações em determinadas faixas de frequência, essas faixas estão associadas às diferentes tarefas cognitivas (9), uma questão pertinente é entender como as regiões cerebrais sincronizam suas atividades oscilatórias. Sabemos que na natureza e especificamente em circuitos cerebrais, existem várias categorias de sincronização, por exemplo, a sincronização em antifase, em fase zero, ou zero-lag e as fora de fase (16, 17).

Um novo regime de sincronização descoberto recentemente e que também é encontrado em sistemas neuronais, é chamado sincronização antecipada e, será tratado com maiores detalhes ao longo desta dissertação (18). Estudos anteriores mostraram que a

atividade cortical de macacos durante uma certa tarefa cognitiva pode exibir regimes de sincronização antecipada, que é caracterizada por um fluxo de informação unidirecional de uma região A para uma região B, acompanhada por uma diferença de fase negativa entre A e B (6, 19).

Neste trabalho, estamos interessados em estudar os regimes de sincronização zero-lag, antifase, atrasada e antecipada, bem como a diversidade das relações de fase entre sinais cerebrais em humanos e caracterizar o fluxo de informação unidirecional entre pares de eletrodos que apresentaram sincronização (18, 6, 19). Com este objetivo, analisamos os dados de 11 voluntários obtidos durante a realização de uma tarefa GO/NO-GO. Os experimentos foram conduzidos pelo grupo de neurometria do centro de desenvolvimento da fundação espanhola na Universidade de Múrcia. Especificamente, analisamos as séries temporais captadas pelo eletroencefalograma (EEG) em cada participante durante a realização da tarefa. Utilizamos medidas de análise espectral para caracterizar os sinais no domínio da frequência e estudar as propriedades oscilatórias e síncronas da atividade cerebral.

Os capítulos desta dissertação e seus respectivos conteúdos estão distribuídos da seguinte forma: no restante do capítulo 1 fazemos uma breve introdução sobre sistemas dinâmicos e neurociência computacional. Especificamente, descrevemos os neurônios e o modelo de Hodgkin-Huxley, as sinapses, as categorias de sincronização encontrados na natureza, e os tipos de ondas que são encontradas no cérebro. No capítulo 2, explicamos sobre a tarefa cognitiva realizada pelos voluntários, as séries temporais coletadas, e descrevemos como é realizada a análise dos dados. Sobre a análise das séries temporais, descrevemos como calculamos a transformada de Fourier, a coerência, a fase e a causalidade de Granger espectral. No capítulo 3 reportamos os resultados deste trabalho: descrevemos os regimes de sincronização encontrados nos dados de EEG. Em particular, mostramos pela primeira vez que há sincronização antecipada entre os sinais dos eletrodos de EEG em humanos. Por fim, no capítulo 4 descrevemos sucintamente nossas conclusões e perspectivas de estudos futuros e aplicações dos resultados para a neurociência computacional.

1.1 Sistemas Dinâmicos e a Neurociência Computacional

O estudo dos sistemas dinâmicos teve seu início no século XVII, quando Isaac Newton e Gottfried Leibniz desenvolveram de forma independente o cálculo diferencial. Newton resolveu analiticamente o problema de dois corpos que interagem gravitacionalmente, porém, não conseguiu resolver o problema da interação de três corpos. Até hoje, esse é um problema sem solução analítica geral da mecânica celeste. No fim de 1800, Henri Poincaré desenvolveu uma ferramenta geométrica para estudar qualitativamente

esta questão. Esta abordagem deu origem à área de estudo que hoje é conhecida como sistemas dinâmicos. Poincaré foi também o primeiro a tratar do problema de sistemas aperiódicos sensíveis às condições iniciais, que viria a ser conhecido como caos determinístico (11, 20, 21).

De forma geral, podemos definir um sistema dinâmico como sendo aquele que possui grandezas que variam com o tempo de maneira determinística. Estas variações podem ser expressas através de equações diferenciais ordinárias ou por regras lógicas. Note que, o estado de um sistema dinâmico em um determinado instante de tempo t (12, 11, 22) pode ser representado por um vetor $\vec{x}(t)$:

$$\vec{x}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \in \mathbb{R}^n. \quad (1.1)$$

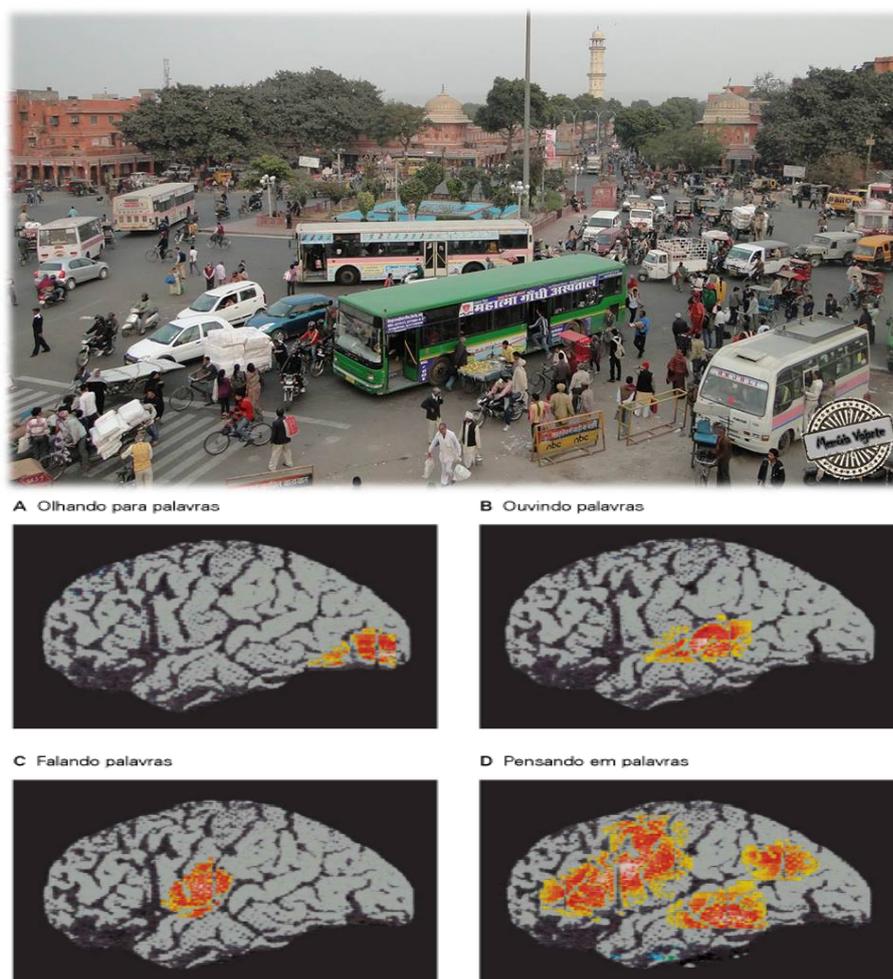
quando t é uma variável contínua, $t \in \mathbb{R}$, e x evolui no tempo a partir de uma condição inicial $x(0)$, tem-se uma trajetória no espaço de estados. Neste espaço os eixos são as variáveis de estado e o estado do sistema pode ser representado por um vetor dentro desse espaço. A dinâmica do sistema pode ser descrita por meio da seguinte equação diferencial (12):

$$\frac{d\vec{x}(t)}{dt} = \vec{f}(\vec{x}(t)). \quad (1.2)$$

é importante salientar que os sistemas dinâmicos podem ser classificados como lineares ou não-lineares a depender da função $\vec{f}(\vec{x}(t))$.

Em nosso dia a dia temos vários exemplos de sistemas dinâmicos: desde o trânsito de uma cidade, representado pelo fluxo dos carros nas ruas, até a atividade elétrica dos neurônios conectados através de sinapses (veja exemplos na figura 1). Para iniciar o estudo de um sistema desse tipo, deve-se primeiro identificar a sua unidade básica constituinte e como ela se comunica dentro da rede em que está inserida. Por exemplo, numa escala celular é possível estudar o cérebro identificando os neurônios como sendo sua unidade básica constituinte e as sinapses como sendo o meio pelo qual os neurônios se comunicam (11, 12, 22). Neste trabalho, a rede complexa a ser estudada será o cérebro humano, na escala da atividade elétrica de regiões corticais formadas por centenas de milhares de neurônios.

Figura 1 – Exemplos de dois sistemas dinâmicos. Na parte superior tem-se um sistema bem presente em nosso cotidiano: o trânsito. É importante salientar que, apesar de estarmos representando o trânsito por uma foto e não por um vídeo, o fluxo dos carros evolui no tempo podendo aumentar ou diminuir ao longo do dia. Na parte inferior temos o encéfalo humano, regiões específicas do córtex que estão ligadas a identificação e compreensão de uma palavra falada ou escrita podem ser identificadas usando a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Em (A, B) vemos respectivamente as áreas do encéfalo que ativam ao ler e ouvir uma palavra, já em (C, D) vemos as áreas que são ativadas quando falamos uma palavra e quando pensamos nesta palavra (1).



Fonte: Adaptado de (1, 23)

O cérebro humano pode ser estudado sob diferentes aspectos por isso, a neurociência é considerada uma área interdisciplinar que abrange biologia, química, computação, etc. O sistema nervoso tem em sua composição as células gliais e uma célula especial que recebe o nome de neurônio. Os neurônios são capazes de gerar pulsos elétricos quando submetidos a estímulos externos e estão diretamente ligados a sinalização elétrica no corpo humano e dos outros animais (2, 1).

Como físicos, estamos mais interessados em estudar a atividade elétrica dos neurô-

nios do que os detalhes anatômicos da sua morfologia. Portanto, do ponto de vista da Física, estamos interessados em descrever como ocorre o funcionamento e a dinâmica do sistema nervoso dos animais e, especificamente, dos seres humanos. Em neurociência computacional buscamos utilizar modelos matemáticos e simulações computacionais para reproduzir a atividade elétrica destes neurônios e compará-las com resultados de experimentos eletrofisiológicos (3, 15). Além de criar modelos, podemos também fazer a análise e o tratamento de dados captados durante tarefas cognitivas, com isso podemos entender como ocorre a dinâmica entre as regiões corticais.

1.2 Neurônios e suas peculiaridades

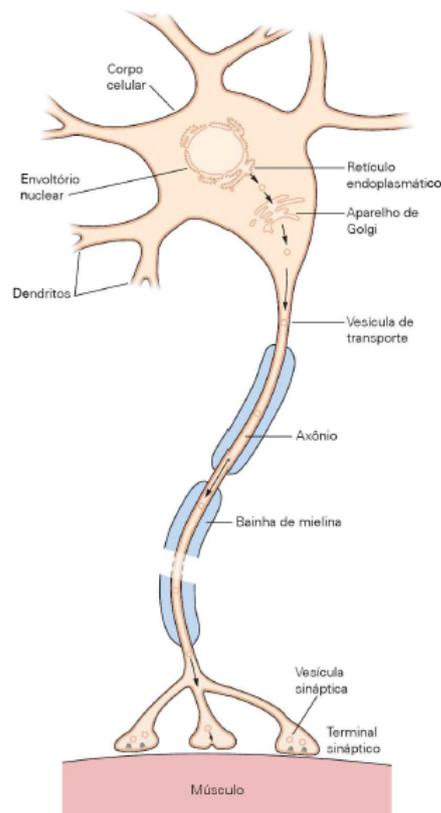
Os seres vivos são compostos por células, elas são as unidades básicas constituintes de todo ser vivo. De modo geral, as células são delimitadas por membranas e podem se multiplicar por meio da divisão celular. Nesse trabalho, daremos ênfase a uma classe especial de células: os neurônios (24). Eles são considerados especiais por sua capacidade de processar sinais vindos do meio externo e convertê-los em sinais elétricos, podendo assim transmiti-los através de uma rede neuronal.

No início do século XX, os neurocientistas usando o aparato que lhes era possível, chegaram ao consenso de que o tecido nervoso era constituído de células, assim como os demais órgãos do corpo humano. Na época existiam duas teorias sobre o sistema nervoso. A primeira, chamada teoria reticular, era defendida por Camillo Golgi. Para ele, as células nervosas eram conectadas às suas vizinhas por uniões protoplasmáticas formando uma malha contínua. A segunda teoria, (chamada doutrina neuronal e que se mostrou correta), foi proposta pelo neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal e o fisiologista Charles Sherrington. Na visão de Cajal, as células nervosas eram unidades distintas e que se comunicavam através de contatos especializados. Esses meios de comunicação foram nomeados posteriormente por Sherrington como sinapses (2, 25).

De modo geral, o neurônio é dividido em corpo, dendritos e axônio, como podemos ver na figura 2. A parte central é chamada de corpo celular, ela é a região metabólica do neurônio, ou seja, é onde se localiza o núcleo e nele se encontram os genes, as organelas e o retículo endoplasmático, onde são sintetizadas as proteínas. O axônio é o responsável por carregar o sinal elétrico desde o corpo celular de um neurônio até os terminais sinápticos, ele pode ser pequeno, se fizer parte de um interneurônio, ou ser mais longo se fizer parte da medula espinhal, podendo se estender de 0.1 *mm* até 2 *m* de comprimento. Os dendritos, são estruturas curtas e distribuem-se de forma ramificada, como uma árvore, sendo a principal ferramenta na recepção dos sinais que chegam dos outros neurônios. Outro componente importante é a bainha de mielina, que é uma substância lipídica isolante que envolve o axônio fazendo com que o sinal elétrico seja conduzido de maneira mais rápida,

sustentada e faz também com que não ocorra perda de informação entre um neurônio e outro (1, 2, 26).

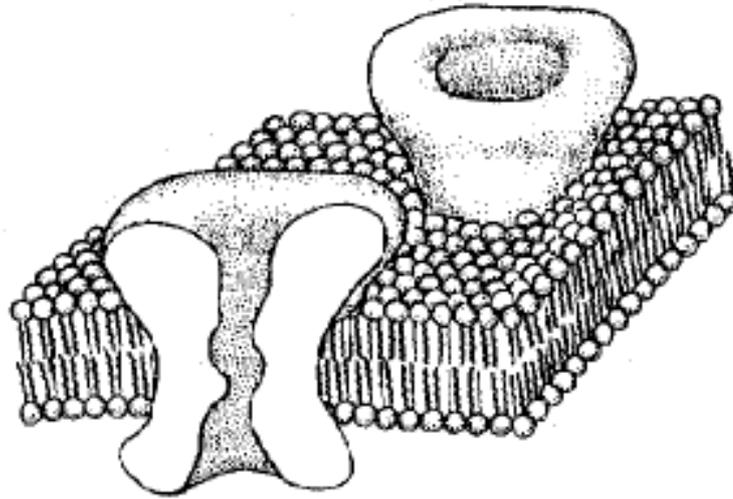
Figura 2 – Constituição básica de um neurônio. O corpo celular, ou popularmente conhecido como soma, é responsável pelas funções metabólicas da célula, ou seja, é a sua parte central. Os dendritos são o alvo primário dos sinais oriundos de outros neurônios, ou seja, são os responsáveis pela recepção de sinais que chegam de outros neurônios. Já o axônio, faz a condução do sinal até os terminais axônicos e é responsável pela transmissão dos sinais para os próximos neurônios. A bainha de mielina é uma substância lipídica isolante e tem o papel de facilitadora na condução do sinal elétrico (1, 2).



Fonte: Adaptado de (1)

A membrana celular envolve todo o neurônio, nela ficam localizados os canais iônicos. Estes canais trabalham de forma seletiva para controlar os tipos de íons e moléculas que entram e saem da célula (veja a figura 3). Deste modo, a célula mantém uma concentração maior de íons de potássio e cloro no meio intracelular, e uma concentração maior de cálcio e sódio no meio extracelular. Estes canais podem fechar ou abrir devido a estímulos elétricos, químicos, ou mecânicos (9, 27).

Figura 3 – Porção da membrana celular: uma bicamada lipídica que isola o meio extracelular do intracelular e, através dos canais iônicos, controla a passagem de íons para dentro e para fora da célula.



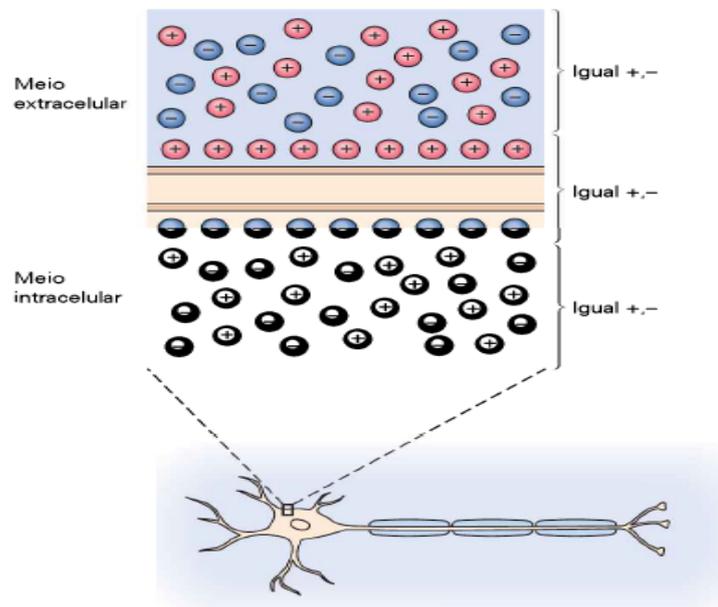
Fonte: Adaptado de (3)

Todo neurônio possui uma diferença de cargas entre o seu meio externo e interno, como ilustrado na figura 4, devido às diferentes quantidades de íons de sódio e potássio dentro e fora da sua membrana. Quando não existem estímulos externos, a parte de fora da membrana encontra-se carregada positivamente e a de dentro negativamente. Essa configuração se mantém devido à bicamada lipídica da membrana, formando assim uma diferença de potencial, chamada potencial de membrana (V_m) definido matematicamente como:

$$V_m = V_i - V_e, \quad (1.3)$$

onde, V_i é o potencial intracelular e V_e extracelular (1, 2, 3). Definindo o potencial fora da célula como sendo o zero do nosso referencial, o potencial interno varia de -60 mV até -70 mV no equilíbrio (1). Portanto, podemos definir o potencial de repouso (V_{rep}) da membrana como o potencial interno na ausência de perturbações.

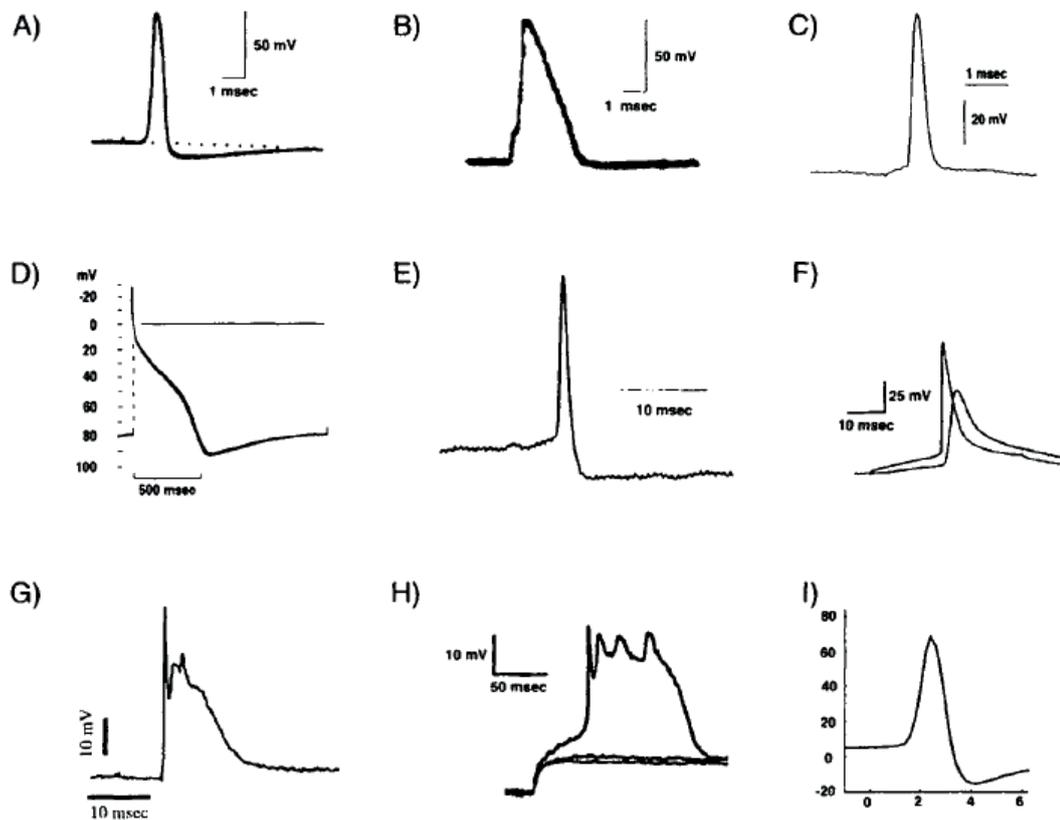
Figura 4 – Exemplo ilustrativo da distribuição de íons nos meios extracelular e intracelular do neurônio.



Fonte: adaptado de (1)

As células nervosas, em sua maioria, geram impulsos elétricos em resposta a algum estímulo externo. Esses impulsos são processados no corpo celular, e propagam-se com uma amplitude e velocidade constante pelo axônio, este impulso recebe o nome de potencial de ação. Esse tipo de potencial é conhecido como potencial do tipo tudo ou nada, pois, ele só acontece quando a tensão atinge um valor limiar bem definido, ou seja, um valor mínimo. Então, quando esse valor é atingido, acontece um disparo e é possível registrar o formato da tensão e as propriedades de saída da membrana. Esses picos podem atingir valores entre $+10$ e $+30$ mV e podem durar alguns milissegundos, como pode ser visto na figura 5. O potencial de ação é uma característica tão importante dos neurônios que é amplamente utilizado nas simulações computacionais de modelos neuronais (3, 5, 15). A figura 5 mostra algumas formas de potenciais de ação que foram registrados em diferentes animais e reportados na literatura ao longo dos anos.

Figura 5 – Representação de alguns potenciais de ação encontrados na literatura. Figura reproduzida da referência (3) onde estão as referências em detalhes para cada um dos gráficos. (A) Axônio gigante da lula a 16 °C, (publicado por Baker, Hodgkin, e Shaw em 1962). (B) Spike axonal do nó de Ranvier de uma fibra mielinizada de rã a 22 °C (publicado por Dodge em 1963). (C) Disparo do potencial de ação no córtex visual de um gato a 37 °C. (D) Fibra de Purkinje a 10 °C no coração de uma ovelha, publicado por Weidmann em 1956. (E) Gravação de um gânglio da retina de um coelho a 37 °C. Dados não publicados de F. Amthor. (F) Célula piramidal da camada V no rato, Stuart e Sakmann. (1994). (G) Spike complexo que consiste em um grande EPSP sobreposto a um spike lento de cálcio. Juntamente a spikes rápidos de sódio de um corpo celular de Purkinje no cerebelo de um rato a 36 °C, dados não publicados de D. Jaeger. (H) Célula piramidal da camada V de um rato (publicado por Kim e Connors em 1993). (I) Spike de neurônio de projeção no lóbulo antenal em um gafanhoto a 23 °C, dados não publicados de G. Laurent.



Fonte: adaptado de (3)

Outro potencial que tem uma importância significativa para entendermos o funcionamento do neurônio é o potencial de reversão, também conhecido como potencial de equilíbrio iônico. Considere um íon qualquer X_+ , e este tem sua concentração dentro da célula maior do que fora da célula. Assim, X_+ fica sujeito a duas forças: a eletrostática que o puxa para dentro da célula, e a de difusão, que a empurra para fora da célula. No momento em que essas forças se equilibram, passa a existir um potencial chamado

potencial de equilíbrio iônico. Aqui vamos definir esse potencial como E_X . Seu valor pode ser calculado usando a equação de Nernst (2, 1):

$$E_X = \frac{RT}{ZF} \ln \left(\frac{[X_+]_e}{[X_+]_i} \right), \quad (1.4)$$

onde, T é a temperatura em Kelvin, R é a constante dos gases ideais, que tem seu valor $8.31 \frac{J}{mol \cdot K}$, F é a constante de Faraday, Z é a valência do íon e $[X_+]_{e,i}$ são as respectivas concentrações iônicas fora e dentro da célula (2, 1).

Devido ao acúmulo de íons negativos de um lado da membrana e de íons positivo do outro, a membrana pode ser tratada como um capacitor. A relação entre a carga Q acumulada e a diferença de potencial V_m entre os meios interno e externo do neurônio é proporcional a capacitância C da membrana celular (3, 15):

$$Q = CV_m. \quad (1.5)$$

ao derivar a equação acima (1.5) em relação ao tempo, obtém-se a corrente total que flui através da membrana do neurônio:

$$I_{total} = C \frac{dV_m}{dt}. \quad (1.6)$$

como nos neurônios há um fluxo de íons de sódio e potássio, dentre outros íons, todas as correntes geradas por estes íons contribuem para a corrente total. Ou seja, a corrente total visualizada na equação (1.6) é dada pelo somatório de todas as correntes que atravessam à membrana do neurônio.

1.3 Modelo de Hodgkin-Huxley

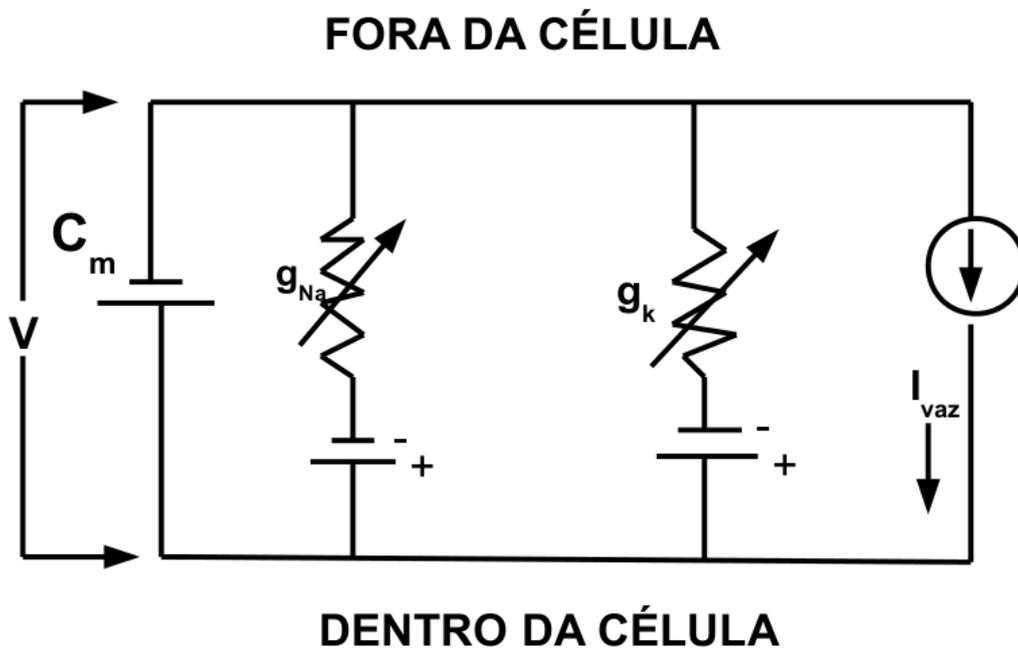
Em 1952 os pesquisadores Alan Hodgkin e Andrew Huxley conseguiram medir à corrente elétrica dentro de um neurônio pela primeira vez (4). Para isso, utilizaram um neurônio bem maior que o de um ser humano: o de uma lula que possui axônios gigantes. As medidas foram realizadas quando a lula já estava morta, utilizando estímulos elétricos para ativar os neurônios. Hodgkin, Huxley e John Eccles notaram que a atividade elétrica dos neurônios da lula poderia ser comparada à dinâmica de uma associação entre capacitores, resistores e baterias, como um circuito elétrico (3, 4) (veja a figura 6). Eles sugeriram um modelo matemático para descrever o comportamento dos potenciais de ação dos neurônios da lula (1, 3, 4). Por tal descoberta foram agraciados com o prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia de 1963.

Neste modelo, as contribuições mais importantes para descrever a atividade neuronal são as correntes de sódio (Na^+), potássio (K^+) e de vazamento (I_v):

$$I_{ion}(t) = I_{Na}(t) + I_K(t) + I_V(t). \quad (1.7)$$

Da mesma forma que a membrana pode ser tratada como um capacitor, cada canal iônico pode ser representado por uma configuração em série de uma bateria, possuindo uma força eletromotriz devido ao potencial de equilíbrio (E_X) e um resistor de resistência variável (R_X) (3, 4). Na figura 6, vemos um esquema do circuito elétrico que representa a membrana do neurônio segundo o modelo de Hodgkin-Huxley.

Figura 6 – Representação esquemática em forma de circuito elétrico do modelo de Hodgkin-Huxley para a membrana do neurônio gigante da lula, aqui podemos ver uma associação entre resistores variáveis e baterias, onde temos a presença de íons de sódio, potássio e a corrente de vazamento, bem como suas respectivas condutâncias e a capacitância da membrana (C_m) (3, 4).



No caso dos canais iônicos, o interessante não é utilizar a resistência R , e sim a condutância G que descreve o quão bem o canal consegue transportar as cargas. A relação entre essas duas grandezas é inversamente proporcional:

$$G = \frac{1}{R}. \quad (1.8)$$

como as células possuem diversos canais iônicos com uma dinâmica de abertura e fechamento bastante distintos, a condutância efetiva de cada íon também varia no tempo. Nesse modelo, a dinâmica dos canais iônicos é representado por equações diferenciais de primeira ordem.

Com base nos potenciais de ação obtidos experimentalmente, Hodgkin e Huxley apresentaram quatro equações diferenciais ordinárias e acopladas para descrever o com-

portamento do potencial de membrana V_m de um neurônio:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V_m) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V_m) + G_m (V_{rep} - V_m) + I + \sum I_{syn}, \quad (1.9)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h, \quad (1.10)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m, \quad (1.11)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n, \quad (1.12)$$

onde, n , m e h são variáveis dinâmicas que variam entre 0 e 1 e estão ligadas à abertura e fechamento dos canais de sódio e potássio respectivamente. $C_m = 9\pi$ é a capacitância da membrana, I é uma corrente constante que define a forma como o neurônio pode ser excitado, ou seja, uma corrente externa, $\sum I_{syn}$ é a corrente devido à interação com os outros neurônios, $E_{Na} = 115 \text{ mV}$ e $E_K = -12 \text{ mV}$ são os respectivos potenciais de restauração da membrana, $\bar{G}_{Na} = 1080\pi \text{ mS}$, $\bar{G}_K = 324\pi \text{ mS}$ e $G_m = 2.7\pi \text{ mS}$ são as máximas condutâncias e $V_{rep} = 10.6 \text{ mV}$ é o potencial de repouso da membrana (6, 3).

Além disso, α e β estão relacionadas à velocidade de abertura ou fechamento de cada canal iônico, ambos são dependentes da voltagem (6, 3, 15) e podem ser descritas por:

$$\alpha_h = 0.07 \cdot \exp\left(\frac{-V_m}{20}\right), \quad (1.13)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V_m}{10}\right) + 1}, \quad (1.14)$$

$$\alpha_m = \frac{25 - V_m}{10 \left[\exp\left(\frac{25-V_m}{10}\right) - 1 \right]}, \quad (1.15)$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp\left(\frac{-V_m}{18}\right), \quad (1.16)$$

$$\alpha_n = \frac{10 - V_m}{100 \left[\exp\left(\frac{10-V_m}{10}\right) - 1 \right]}, \quad (1.17)$$

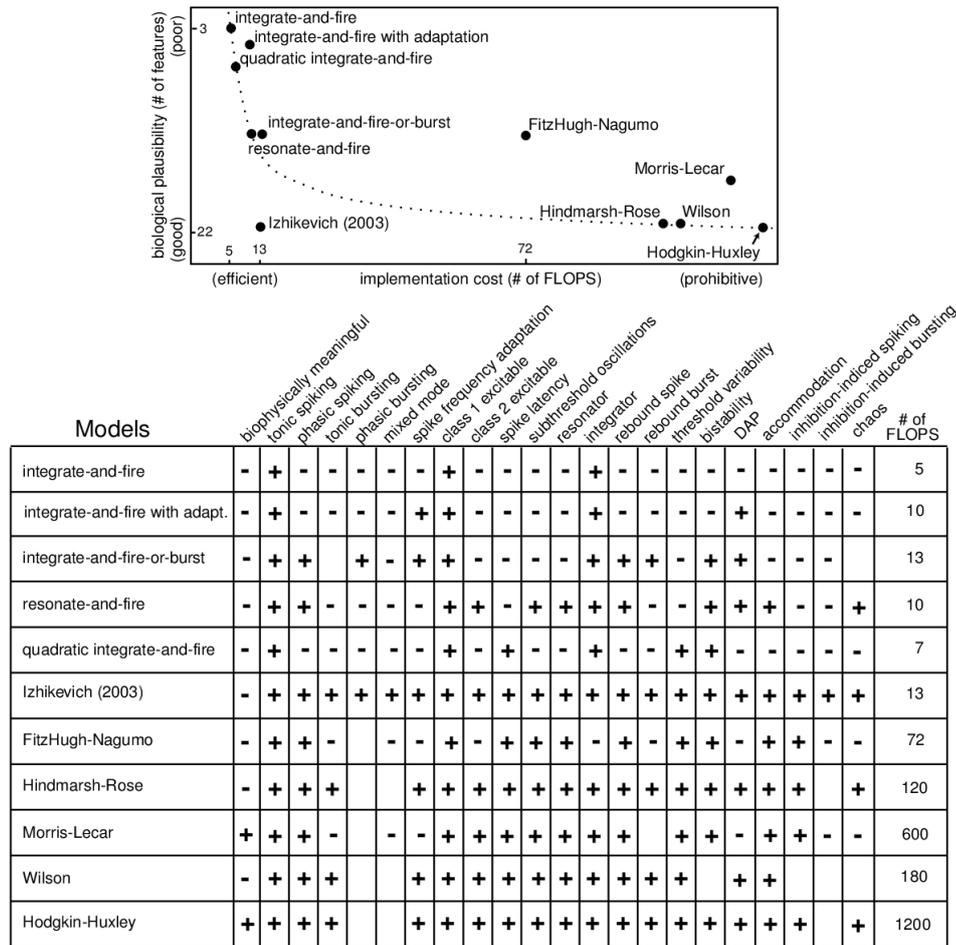
$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp\left(\frac{-V_m}{80}\right). \quad (1.18)$$

É importante ressaltar que não existe somente o modelo de Hodgkin-Huxley para descrever neurônios. Não existe um modelo que seja o melhor dentre todos os existentes. Realizando uma busca na literatura, pode-se encontrar vários outros modelos que reproduzem o comportamento de neurônios de maneira satisfatória, por exemplo, os modelos

de Izhikevich, FitzHugh-Nagumo, Morris-Lecar. Estes modelos possuem características distintas que podem ser vantajosas ou não, isso vai depender do que se quer investigar. Note que, quando nos referimos às características do modelo, podemos considerar aspectos relativos à reprodução de características biológicas ou ao custo computacional da implementação da simulação do modelo (5, 28).

Na figura 7 mostramos os modelos computacionais que são comumente utilizados para descrever a dinâmica dos neurônios. Na parte superior pode-se ver uma curva pontilhada, onde se verifica que alguns modelos estão sobre ela. Quanto mais próximo da origem o modelo estiver localizado, mais eficiente computacionalmente e mais realista ou biologicamente plausível é o modelo. Sendo assim, pode-se dizer que, um modelo matemático é muito bom se ele conseguir reproduzir o maior número de características biológicas do neurônio e gastar o menor tempo computacional possível (5, 28). Note que o modelo de Hodgkin-Huxley consegue reproduzir muitos aspectos biológicos, porém, seu tempo computacional não é tão viável e fica muito abaixo do modelo de Izhikevich.

Figura 7 – Modelos usados para descrever o comportamento dos neurônios e suas respectivas características de plausibilidade biológica e custo computacional (5).



Fonte: Adaptado de (28)

1.4 Sinapses

Os neurônios se comunicam entre si através das sinapses. Esse processo de comunicação ocorre de maneira rápida e precisa, o que é vantajoso do ponto de vista evolutivo visto que a todo momento o sistema nervoso é bombardeado por estímulos sensoriais externos. Os impulsos gerados pelos diferentes estímulos externos podem ser transmitidos, via sinapse, por todo o sistema nervoso (2).

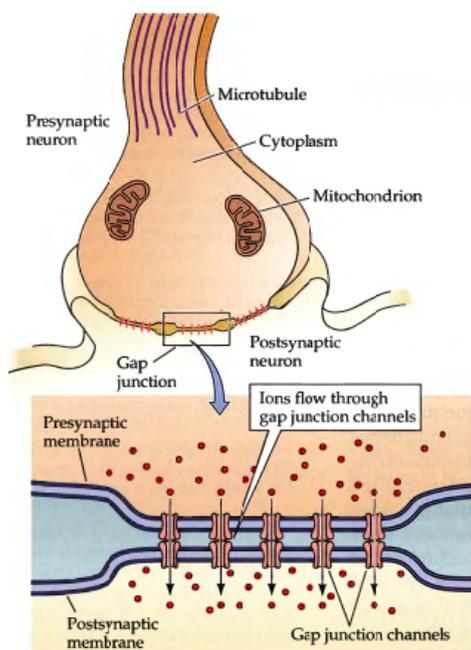
Os primeiros pesquisadores que observaram e puderam descrever uma transmissão sináptica elétrica foram Edwin Furshpan e David Potter, quando estudavam os aspectos motores de um Lagostim, um crustáceo de água doce popularmente conhecido como Pitu. Esse crustáceo possui uma característica muito interessante: suas fibras pré-sinápticas são bem maiores que as pós-sinápticas.

As sinapses podem ser divididas em dois tipos principais (1), elétricas e químicas. As sinapses químicas podem ser da forma excitatória ou inibitória (1, 2). Um neurônio pode receber e enviar em média entre 10^3 e 10^4 sinapses. Levando-se em conta que no cérebro humano podemos ter cerca de 86×10^9 neurônios, o número de sinapses total pode ser da ordem de 10^{14} (1, 29, 30).

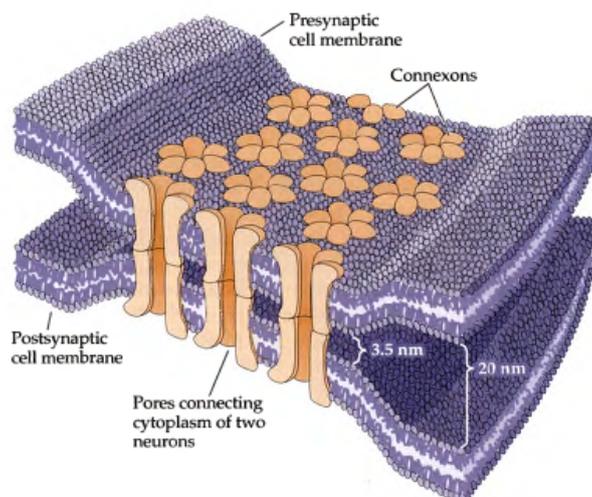
As sinapses elétricas são empregadas para fazer a despolarização ou hiperpolarização da membrana celular dos neurônios. Esses fenômenos ocorrem da seguinte maneira: o terminal pré-sináptico e a célula pós-sináptica estão localizados muito próximos, em regiões chamadas de junções comunicantes ou *gap-junctions*, de forma que a corrente gerada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico entra diretamente na célula do neurônio pós-sináptico através de canais de ligação. Esses canais ligam fisicamente o citoplasma das células pré-sinápticas e pós-sinápticas (1, 2), como é ilustrado na figura 8.

Figura 8 – Esquema ilustrativo de uma sinapse elétrica. Em (a), a junção comunicante cria uma ponte entre as membranas dos neurônios pré e pós-sinápticos, fazendo com que ocorra um fluxo seletivo de íons de dentro para fora da célula. Em (b), apresentamos a morfologia da junção de gap, e como é feita a conexão entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico.

(a)



(b)

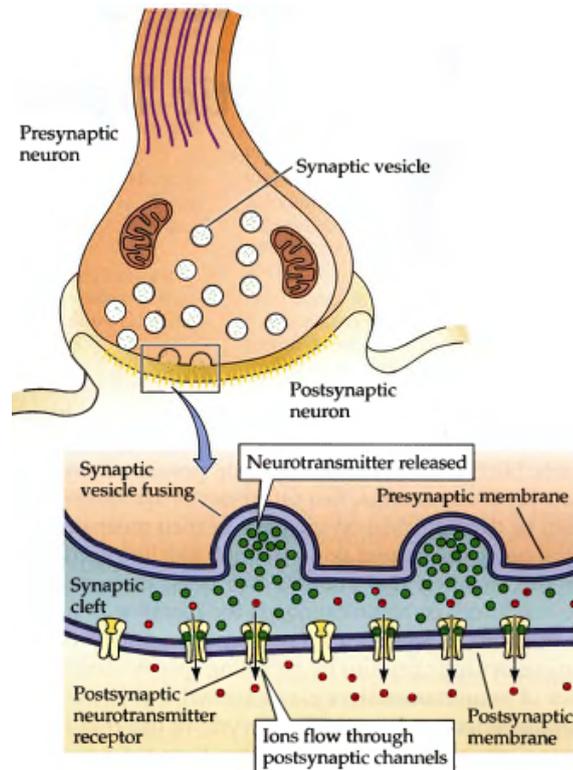


Fonte: Adaptado de (2)

As correntes sinápticas geradas por sinapses químicas são mais complexas que as geradas por sinapses elétricas. As sinapses químicas podem ser mediadas por diferentes tipos de neurotransmissores que existem no cérebro humano. Esses neurotransmissores são substâncias químicas que são liberadas pelo neurônio pré-sináptico, e acabam por difundir-se na fenda sináptica, de maneira que podem eventualmente conectar-se com suas respectivas moléculas receptoras na membrana do neurônio pós-sináptico alvo (1, 2). Uma representação esquemática desse processo pode ser visualizada na figura 9.

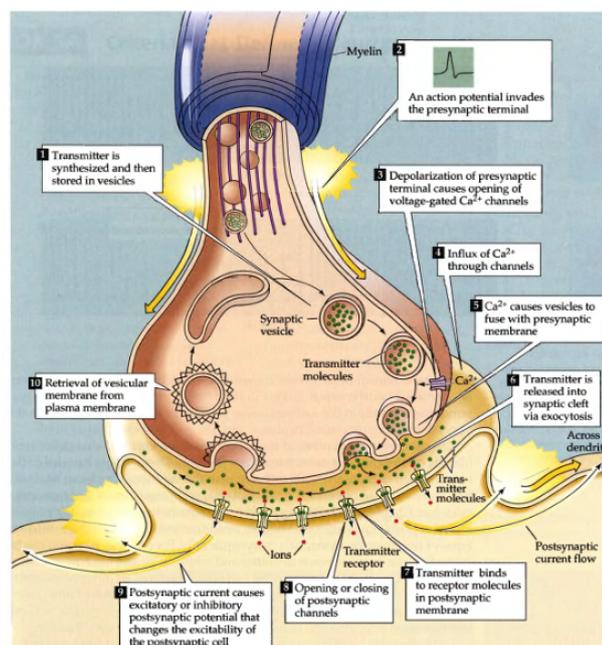
É importante salientar que, sendo a arquitetura molecular das sinapses químicas bastante complexa, muitas doenças podem afetar a transmissão elétrica via sinapse química. Essas doenças são classificadas como distúrbios da transmissão neuromuscular. Um exemplo destas doenças é a miastenia grave, uma doença que interrompe a transmissão das sinapses entre os neurônios motores espinhais e o músculo esquelético.

Figura 9 – As sinapses químicas não permitem uma comunicação direta entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico, elas são realizadas através dos neurotransmissores, de maneira que se tornam muito mais complexas em comparação com as sinapses elétricas.



Fonte: adaptado de (2)

Figura 10 – Representação dos eventos envolvidos na transmissão de uma sinapse química.



Fonte: Adaptado de (2)

O principal neurotransmissor excitatório é o aminoácido glutamato, assim como o principal neurotransmissor inibitório é o ácido γ -aminobutírico, conhecido popularmente como GABA. Para o glutamato, existem várias categorias de receptores, esses receptores são proteínas que são ativadas pelos respectivos neurotransmissores. Dentre eles, destacamos o AMPA, que é do tipo ionotrópico, assim chamado por ser ativado por ligantes e mudar sua forma quando o neurotransmissor se liga a ele, causando a abertura do canal e permitindo a passagem de (Na^+) , (K^+) e, em alguns casos, (Ca^{2+}) (1, 2, 3).

A corrente sináptica pode ser descrita através da lei de Ohm como (15, 3, 6):

$$I_{(i)} = g_{(i)}r_{(i)}(V - E_{(i)}), \quad (1.19)$$

onde, i pode ser uma sinapse rápida do tipo excitatório ou inibitório: $i=AMPA$ ou $GABA$, $g_{(i)}$ é a condutância sináptica, $E_{(i)}$ é o potencial de reversão, que surge quando as forças de difusão que impulsionam o íon para fora se equilibram com as forças eletrostáticas que impulsionam os íons para dentro da célula, V é o potencial do neurônio pós-sináptico e r representa a taxa de abertura dos canais iônicos que estão ativos. r tem sua dinâmica representada por uma equação diferencial de primeira ordem (6, 15):

$$\frac{dr_{(i)}}{dt} = \alpha_{(i)}[T](1 - r_{(i)}) - \beta_{(i)}r_{(i)}, \quad (1.20)$$

aqui, α e β são constantes e estão relacionadas às velocidades de abertura e fechamento de cada canal iônico. Para as sinapses rápidas têm-se $\alpha_{GABA} = 5 \text{ mM}^{-1} \text{ ms}^{-1}$, $\beta_{GABA} = 0.30 \text{ ms}^{-1}$, $\alpha_{AMPA} = 1.1 \text{ mM}^{-1} \text{ ms}^{-1}$ e $\beta_{AMPA} = 0.19 \text{ ms}^{-1}$. $[T]$ é a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica e, podemos assumir que $[T]$ é uma função instantânea do potencial pré-sináptico V_{pre} :

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp(-\frac{V_{pre}-V_p}{K_p})}, \quad (1.21)$$

onde, $T_{max} = 1 \text{ mM}^{-1}$ é o valor máximo de $[T]$, $K_p = 5 \text{ mV}$ representa a largura da sigmóide ¹, e $V_p = 62 \text{ mV}$ determina o valor onde a função atinge sua meia altura. É importante salientar que também podemos descrever as sinapses lentas, utilizando, por exemplo, uma dinâmica de segunda ordem (15, 6).

1.5 Tipos de Sincronização na Natureza

Um dos exemplos mais simples de movimento oscilatório que podemos encontrar na natureza é o sistema massa-mola. Quando analisamos a dinâmica de movimento de

¹ A função sigmóide é uma função matemática bastante usada nos campos da economia e computação. O nome “sigmóide” é usado porque seu gráfico tem a forma de um S.

um bloco preso a uma mola, usando a formulação Newtoniana, ou seja, $\vec{F} = m\vec{a}$, temos:

$$-kx = m\ddot{x}. \quad (1.22)$$

na mola, a força é restauradora e por esse motivo temos o sinal negativo na equação 1.22. Definindo $\omega^2 = k/m$, podemos reescrever a equação 1.22 como:

$$\ddot{x} + \omega^2 x = 0. \quad (1.23)$$

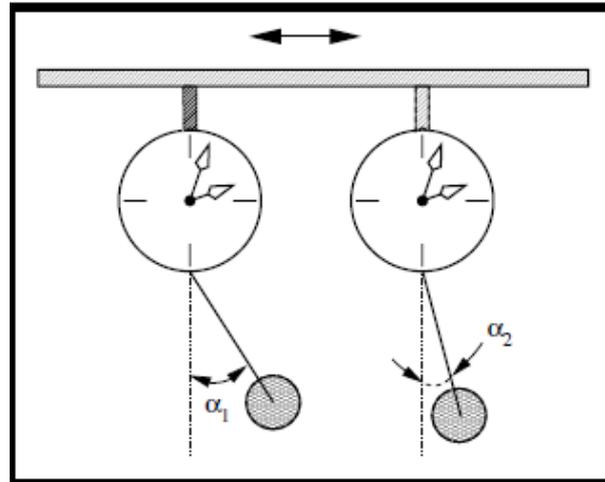
esta é a famosa equação do oscilador harmônico simples, cuja solução é dada por:

$$x(t) = A \sin(\omega t - \delta), \quad (1.24)$$

onde, A é a amplitude de movimento da mola, ω é a frequência angular de oscilação da mola e δ é uma fase que depende das condições iniciais do problema (17, 31). Oscilações deste tipo podem ser encontradas em muitos sistemas físicos e biológicos (9, 17, 32).

A primeira vez que se observou o fenômeno de sincronização entre dois objetos foi durante o século XVII. O holandês Christian Huygens, astrônomo, matemático e físico, foi o responsável por tal observação. Vale lembrar que Huygens era muito famoso por seus estudos em óptica e suas ótimas habilidades como construtor. Huygens construía telescópios e relógios com uma grande perfeição, e foi durante a observação de dois relógios de pêndulo que estavam acoplados por uma haste na parede, como os da figura 11, que ele observou o fenômeno da sincronização (16, 33, 34). Note que os ângulos α_1 e α_2 são inicialmente distintos. Os relógios são conectados por uma haste que pode se mover, então um relógio pode sentir a influência do movimento do outro. Sendo assim, a medida que ambos os relógios oscilam, seus ritmos tendem a igualar-se devido à interação causada pela haste, e em algum momento ambos estarão sincronizados. De fato, a sincronização está diretamente associada ao ajuste dos ritmos devido à interação dos sistemas que estão oscilando (11, 16).

Figura 11 – Representação de dois relógios de pêndulo acoplados por uma haste, essa haste pode mover-se para os lados e também vibrar, como indicado pelas setas no topo da figura. Esta vibração é proporcionada pelos movimentos dos pêndulos, e como resultado, os relógios podem sentir a presença um do outro e assim entram em sincronia.



Fonte: Adaptado de (16)

No século XIX, em seu tratado “Theory of Sound”, William Strutt, conhecido popularmente como “Lord Rayleigh”, descreveu o interessante fenômeno de sincronização em sistemas acústicos (35). Já no início do século XX, os processos de sincronização ganharam mais uma página na história: em 1920 com os desenvolvimentos da engenharia elétrica e da radiocomunicação W. H. Eccles e J. H. Vincent descobriram a propriedade de sincronização de um gerador de tríodos ² (36).

Na natureza, muitos outros sistemas acoplados apresentam atividades sincronizadas. Em biologia temos o curioso exemplo dos vaga-lumes: os vaga-lumes machos quando querem copular começam a piscar, de modo que uma vaga-lume fêmea pisca de volta, dessa forma ambos entram em sincronia, piscando um por vez, com uma diferença de tempo entre as piscadas (37). Na óptica, estuda-se a sincronização dos feixes de *lasers*, caracterizada pela coerência entre as oscilações dos elétrons de cada feixe do *laser* (11, 38, 39).

1.5.1 Sincronização em Fase e em Antifase

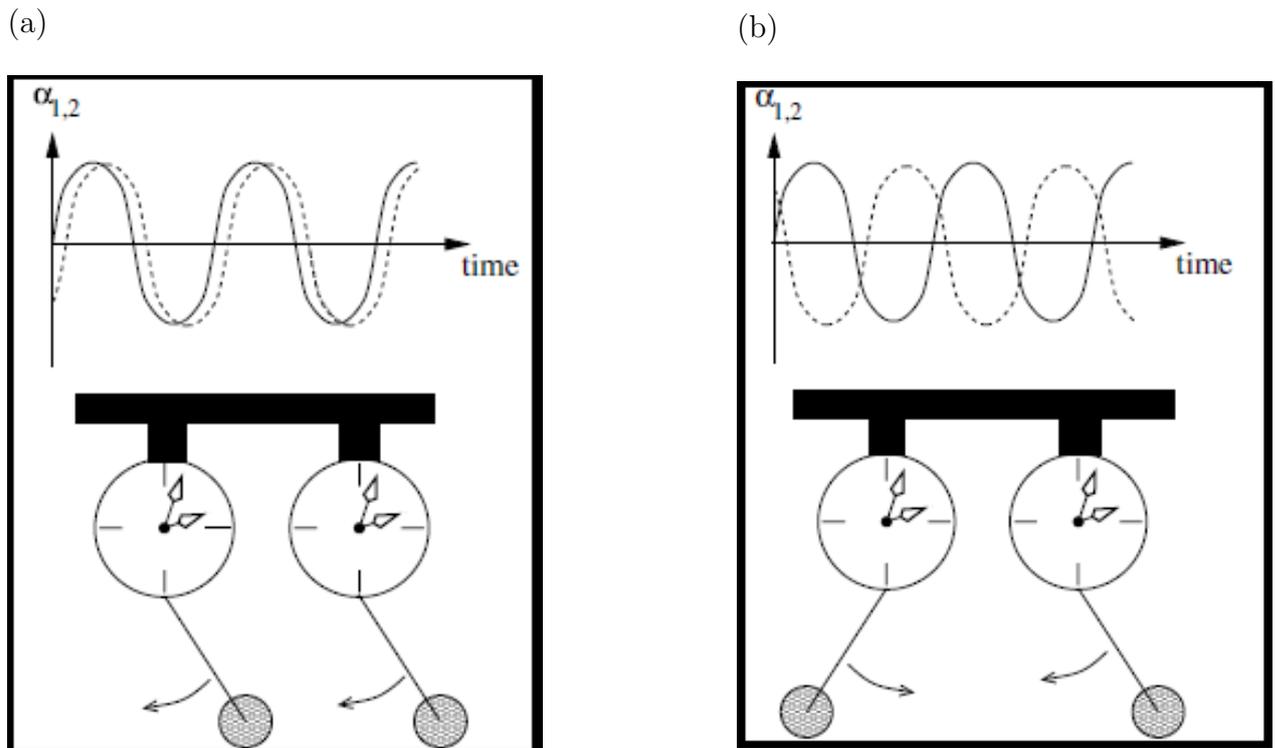
Os tipos mais comuns de sincronização encontrados na natureza ocorrem quando a atividade dos sistemas acoplados estão totalmente em fase ou em antifase (AF). No primeiro caso, dizemos que o sistema está perfeitamente sincronizado ou sincronizado a tempo zero, ou ainda *zero-lag* (ZL) (16). Este tipo de sincronização ocorre, por exemplo, quando os aplausos de uma plateia ao final de um espetáculo sincronizam. No segundo

² É um dispositivo elétrico bastante simples com base num tubo de vácuo que produz periodicamente uma corrente elétrica alternada [Eccles e Vincent 1920].

caso, o termo antifase significa que a diferença de fase entre os osciladores estão exatamente a meio período, ou seja, a diferença de fase é aproximadamente π .

Na figura 12(a), pode-se ver duas ondas, uma com linha cheia e a outra pontilhada, note que a diferença entre as fases de cada onda é pequena, desta forma podemos classificá-la como uma sincronização em zero-lag (16). Na figura 12(b), pode-se notar que os dois relógios estão oscilando de forma sincronizada para lados opostos, dessa forma, quando se calcula a diferença de fase entre eles, obtêm-se um valor aproximado de π . Essa forma de sincronização foi a primeira a ser observada, no século XVII por Christian Huygens, ele percebeu que dois relógios de pêndulo que estavam em uma parede e possuíam uma relação de vínculo que era dada por uma haste móvel, oscilavam de forma síncrona (16).

Figura 12 – Em (a), tem-se uma representação de uma sincronização bidirecional entre relógios acoplados. A diferença de fase é quase nula e desta forma podemos classificá-la como sendo uma sincronização em zero-lag. Em (b), temos um exemplo de sincronização em antifase, foi observada por Christian Huygens no século XVII. Nessa forma de sincronização, os objetos oscilam em sentidos opostos, ou seja, a defasagem entre eles são de aproximadamente π .



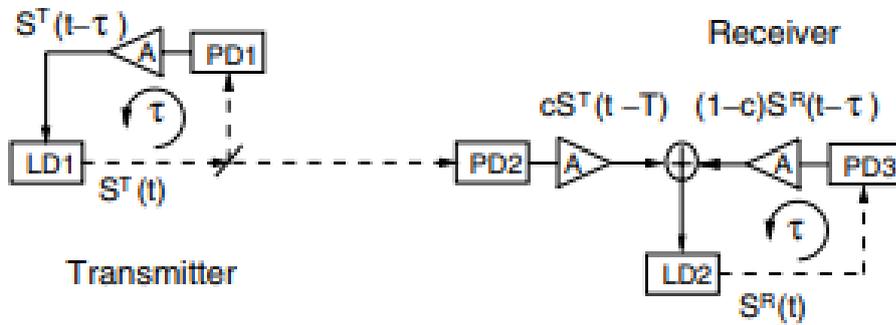
Fonte: Adaptado de (16)

1.5.2 Sincronização Atrasada (DS)

Na natureza existem alguns regimes de sincronização bem interessantes, um destes é o de sincronização atrasada. Um exemplo de tal regime foi verificado em 2002 quando os pesquisadores acoplaram de forma unidirecional dois “lasers” semicondutores com retroalimentação atrasada via optoeletrônica (40, 41). Veja um exemplo deste aparato expe-

rimental na figura 13. Nesses sistemas o acoplamento unidirecional garante que o objeto emissor lidera a atividade do objeto receptor no tempo (6, 42, 40, 41).

Figura 13 – Representação de um sistema de dois “lasers” acoplados de forma unidirecional com uma retroalimentação atrasada. Nessa configuração, o “laser” emissor, $LD1$, possui uma retroalimentação, de forma que o sinal emitido é captado e amplificado por $PD1$ e depois direcionado de volta ao “laser” emissor $LD1$, tendo em vista que parte do sinal que não foi captada por $PD1$ é direcionada para o “laser” receptor, $LD2$, que também tem uma retroalimentação $PD3$, então com isso pode-se reproduzir um sistema sincronizado, mas um deles é liderado pelo outro, no tempo.



Fonte: Adaptado de (40)

Para entendermos a sincronização atrasada, (DS, do inglês *Delayed Synchronization*), é necessário considerarmos um sistema com dois objetos que estão oscilando e encontram-se acoplados de forma unidirecional: um emissor e outro receptor. Vamos considerar que $x(t)$ é o emissor e $y(t)$ o receptor. Tipicamente, como a informação enviada pelo emissor em um tempo t_0 é recebida pelo receptor em um tempo $t > t_0$, a sincronização entre sistemas acoplados unidirecionalmente é dada por $x(t) = y(t - \tau)$, sendo $\tau > 0$, podemos concluir que o objeto emissor lidera no tempo o objeto receptor. Esse tipo de fenômeno pode ser encontrado em vários sistemas como, por exemplo, modelos neuronais (6).

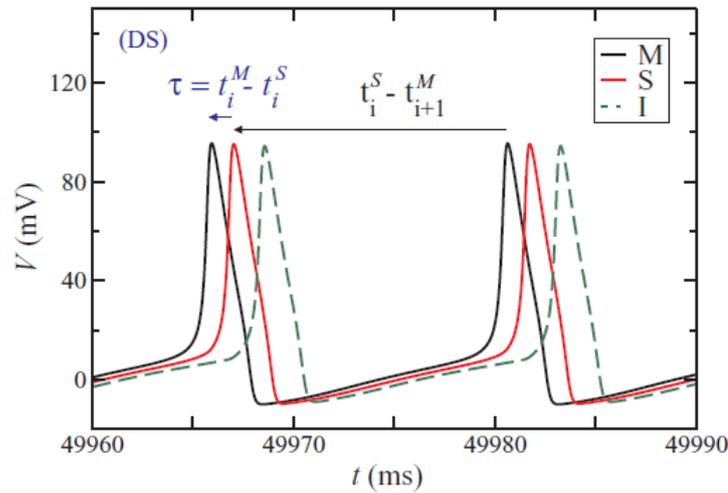
Na figura 14, mostramos um resultado de Matias (6), onde a mesma usando o modelo de Hodgkin-Huxley simulou um sistema com três neurônios acoplados de forma unidirecional em uma configuração, emissor (M), receptor (S) e um interneurônio (I). Neste artigo Matias definiu o tempo de atraso “delay” como sendo:

$$\tau_i \equiv t_i^M - t_i^S \tag{1.25}$$

onde, t_i^M é o tempo de disparo do neurônio emissor e t_i^S o do receptor, e assim, sempre que $\tau < 0$, significava que o neurônio emissor disparava primeiro, logo tinha-se um caso

de sincronização atrasada (DS).

Figura 14 – Representação do potencial de membrana em função do tempo, obtido por simulação numérica, onde a corrente externa é a mesma para o emissor (M), o receptor (S) e o interneurônio (I), $I = 280pA$, a condutância sináptica inibitória era de $g_G = 20nS$, para essa situação sempre que $\tau_i < 0$, caracterizava-se uma sincronização atrasada (DS) (6).



Fonte: Adaptado de (6)

1.5.3 Sincronização Antecipada (AS)

No ano 2000, o pesquisador Henning U. Voss, descobriu um regime de sincronização contra intuitivo que ele chamou de sincronização antecipada, (*anticipated synchronization*, AS) (11, 18, 43). Neste tipo de sincronização, os sistemas estão acoplados de maneira unidirecional, mas o sistema receptor, aqui representado por $y(t)$, de alguma forma acaba antecipando o sistema emissor $x(t)$, ou seja, o receptor lidera o emissor no tempo (6, 42, 18).

Voss mostrou matematicamente que, essa forma de sincronização ocorre quando além do acoplamento unidirecional, o sistema receptor $y(t)$ recebe uma retroalimentação atrasada e negativa. Nesse caso o sistema pode ser descrito pelo seguinte conjunto de equações:

$$\dot{x} = f(x(t)) \quad (1.26)$$

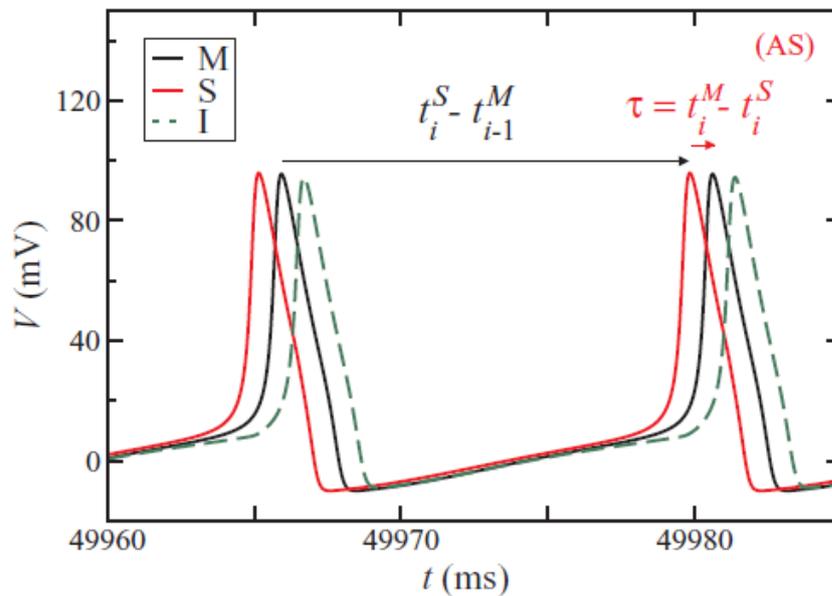
$$\dot{y} = f(y(t)) - K[x(t) - y(t - t_d)], \quad (1.27)$$

onde, $f(x)$ é uma função que descreve à dinâmica autônoma do sistema, t_d é o tempo de atraso constante e positivo e K é uma matriz que representa o parâmetro de acoplamento entre os dois sistemas. Uma solução para a equação (1.27) é $y(t) = x(t + t_d)$ ou se preferir $x(t) = y(t - t_d)$, desta forma pode-se ver que o termo de acoplamento irá desaparecer

e os sistemas irão sincronizar, porém, o sistema receptor irá liderar o emissor no tempo (6, 18).

A figura 15, mostra o potencial de membrana para uma simulação usando o modelo de Hodgkin-Huxley entre três neurônios acoplados de forma unidirecional, sendo um emissor (M), um receptor (S) e um interneurônio (I). Essa configuração corresponde a pontos fixos instáveis e, quando os neurônios estão isolados eles disparam de forma periódica (6). Para obter tal resultado, em Matias aplicou uma corrente externa de $I = 280 pA$ e diferentes valores para a condutância sináptica inibitória g_G , de acordo com a equação (1.25), quando $\tau_i > 0$, ou seja, o delay era positivo, significava que o neurônio receptor disparava primeiro e assim o regime de sincronização era classificado como antecipada (6). Matias simulou também para duas áreas corticais acopladas de forma unidirecional sendo uma emissora e a outra receptora, cada área era composta por 500 neurônios sendo 80% excitatórios e 20% inibitórios, para mais detalhes sobre simulações de áreas corticais veja (42).

Figura 15 – Potencial de membrana obtido por simulação computacional do modelo de Hodgkin-Huxley para três neurônios acoplados unidirecionalmente, cada neurônio com uma corrente externa de $I = 280 pA$ e uma condutância sináptica inibitória de $g_G = 40 nS$, quando $\tau > 0$, significa que o neurônio emissor disparou primeiro e assim tem-se um caso de sincronização antecipada (6).



Fonte: Adaptado de (6)

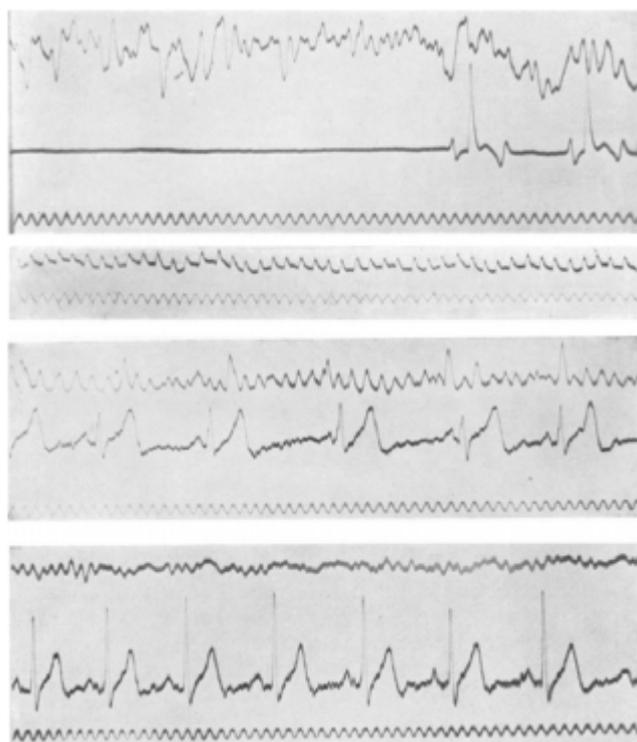
1.6 Oscilações cerebrais

Um dos principais problemas em neurociência é desvendar como ocorre o processamento de sinais recebidos do mundo exterior e da própria atividade elétrica devida à interação entre os neurônios dentro do cérebro. Uma propriedade bastante estudada da

atividade cerebral é a capacidade que o cérebro tem de gerar ritmos bem definidos, ou seja, a capacidade de gerar oscilações (9).

Em 1924 o alemão Hans Berger com o intuito de estudar a atividade elétrica cerebral, colocou eletrodos no couro cabeludo de alguns pacientes e descobriu as chamadas ondas elétricas cerebrais. Em seus experimentos, Hans Berger notou que a atividade elétrica era mais forte na região posterior da cabeça (9, 8). Ele coletou sinais cerebrais de diferentes voluntários e com os eletrodos colocados em diferentes posições na cabeça, com isso concluiu que as ondas cerebrais variam durante determinadas atividades cognitivas e durante o sono (7, 8). A figura 16, mostra uma representação de vários sinais elétricos obtidos por Hans Berger em seus primeiros estudos utilizando o eletroencefalograma (7).

Figura 16 – Registros de sinais elétricos obtidos por Hans Berger utilizando o eletroencefalograma para vários voluntários de diferentes idades e sexo (7, 8).



Fonte: Adaptado de (7)

A atividade elétrica cerebral pode ser medida in vivo de maneira experimental não-invasiva através de procedimentos como a eletroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG). Também é possível, em alguns casos específicos, realizar medições de maneira invasiva, através da eletrocorticografia (ECoG) subdural ou da inserção de eletrodos no tecido nervoso, que captam a atividade elétrica em uma determinada região próxima ao eletrodo, chamada potencial de campo local (LFP do inglês: "local field potential") (27). Utilizando qualquer uma dessas técnicas é possível verificar a atividade oscilatória de diferentes regiões cerebrais e se essas oscilações exibem sincronização. Além disso,

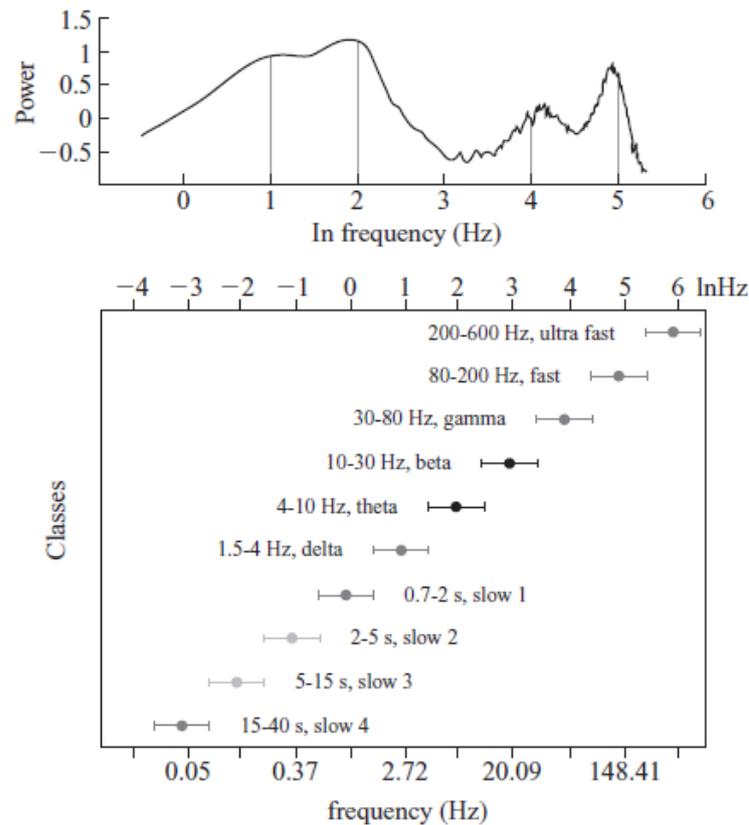
tanto as oscilações como a sincronização podem ocorrer em diversas faixas de frequências (9, 44).

Os primeiros estudos em ondas corticais mostraram que elas estão associadas à execução de alguma tarefa cognitiva específica. A primeira forma de classificação dessas diferentes oscilações foi registrada em 1974, separando-as em faixas de frequência. O espectro de ondas foi dividido da seguinte maneira: delta (0.5 – 4.0) *Hz*, theta (4 – 8 *Hz*), alfa (8 – 12 *Hz*), beta (12 – 30 *Hz*) e gama (> 30 *Hz*) (9, 45, 44).

Com o intuito de investigar os mecanismos que dão origem às oscilações Buzsaki e Penttonen buscaram quantificar alguma relação entre as oscilações já conhecidas (9, 10). Primeiro estudaram a relação entre os três ritmos observados no hipocampo do rato: ritmos theta (4 – 10) *Hz*, gama (30 – 80) *Hz* e uma oscilação rápida (140 – 200) *Hz*. Eles usaram as frequências médias das oscilações encontradas para estimar às frequências médias para outros tipos de oscilações, com isso obtiveram duas bandas já conhecidas que eram a beta, a delta e duas bandas mais lentas, então chamaram de slow 1, slow 2, slow 3 e slow 4. Analisando as frequências em ordem crescente, eles notaram que as bandas de oscilações discretas formavam uma progressão geométrica numa escala de frequência linear e uma progressão linear numa escala logarítmica natural, veja a figura 17.

Este gráfico nos leva às seguintes conclusões: primeira, todas as frequências de 0,02 *Hz* a 600 *Hz* encontram-se presentes cobrindo pelo menos quatro ordens de magnitude em escala temporal. Segunda, existem mecanismos que possibilitam a geração dessa grande faixa de frequências. Terceira, estruturas diferentes devem cooperar para cobrir todas as faixas de frequências de forma que mecanismos distintos em estruturas cerebrais diferentes possam dar origem à mesma banda oscilatória, porém, existe ao menos um mecanismo distinto para cada tipo de oscilação. Quarta e última, existe uma relação entre todos os osciladores cerebrais: uma progressão geométrica das frequências médias de banda para banda com uma razão constante de 2.17 (9, 10).

Figura 17 – Sistema hierárquico para vários osciladores no córtex cerebral de um rato. Na parte superior, tem-se o espectro de energia do hipocampo de um rato captado pelo EEG, durante os períodos de sono e vigília. Note que, os quatro picos correspondentes as faixas, delta, teta, gama e oscilação rápida, são múltiplos inteiros do log natural. Por outro lado, na parte inferior, as classes oscilatórias mostram uma progressão linear das classes de frequência na escala de registro, de forma que as faixas de frequências se sobrepõem as suas vizinhas em até quatro ordens de magnitude (9, 10).



Fonte: Adaptado de (9)

As diferentes faixas de frequência das oscilações cerebrais podem ser caracterizadas como: Oscilações lentas ($f(\text{Hz}) < 1$): acontecem ao longo de todo o córtex cerebral enquanto se está dormindo e fora do estado REM. Trabalhos recentes indicam que, quando se está dentro do estado REM de sono acontece a consolidação de memória e são produzidos vários hormônios importantes para a saúde (46).

Oscilações Theta ($4 < f(\text{Hz}) < 8$): ocorrem no hipocampo durante alguma atividade em que seja necessário se locomover e já foi encontrada no neocórtex em humanos e primatas durante tarefas que envolviam memorização (47, 48, 49).

Oscilações Alfa ($8 < f(\text{Hz}) < 13$): as oscilações alfa podem ser encontradas no córtex occipital, normalmente quando se está realizando alguma tarefa que necessite de uma atenção e concentração maior (9, 44, 50). A oscilação nessa faixa de frequência é uma

das bases para este trabalho, pois, os voluntários estavam condicionados a realização de uma tarefa que exigia uma concentração maior.

Oscilações Beta ($15 < f(Hz) < 30$): são encontradas no córtex motor primário durante o planejamento de movimentos. A oscilação acontece antes que o movimento se inicie, porém, não é mais detectada após o início do movimento (9, 47).

Oscilações Gamma ($30 < f(Hz) < 80$): essas oscilações são encontradas em mais de uma área, normalmente estão relacionadas à resposta de estímulos, como, por exemplo, ver e sentir o cheiro de uma jaca. Neste exemplo, ocorre ativação do córtex visual e do bulbo olfatório (9, 46).

Oscilações ultra rápidas ($f(Hz) > 100$): acontecem no hipocampo, e são caracterizadas por ondulações transitórias agudas que se repetem intermitentemente (51).

2 Análise de dados

Neste capítulo será descrita a tarefa realizada pelos voluntários e como é feita a análise dos dados captados durante a realização da tarefa. Explicaremos brevemente sobre análise de séries temporais no domínio da frequência e sobre causalidade de Granger.

2.1 Tarefa GO/NO-GO

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 18 a. Note que, a coleta de dados via eletroencefalograma é um método não invasivo, de forma que o experimento pode ser realizado por voluntários sem necessidade de cirurgias. Apesar de uma boa precisão temporal, estes dados podem ser bastante ruidosos (52).

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). O sistema possuía 19 eletrodos com referência auricular (veja à figura 18 a). Os dados foram digitalizados em uma frequência de 250 Hz. Os eletrodos estavam posicionados da forma 10-20, que é a nomenclatura usual para a distribuição dos eletrodos ao longo do EEG, utilizando pasta condutora (ECI ELECTRO-GEL), este posicionamento concorda com as regras do sistema internacional. A impedância dos eletrodos foi mantida em $< 5K\Omega$ e a obtenção dos dados foi realizada pelo software WinEEG Versão 2.92.56.

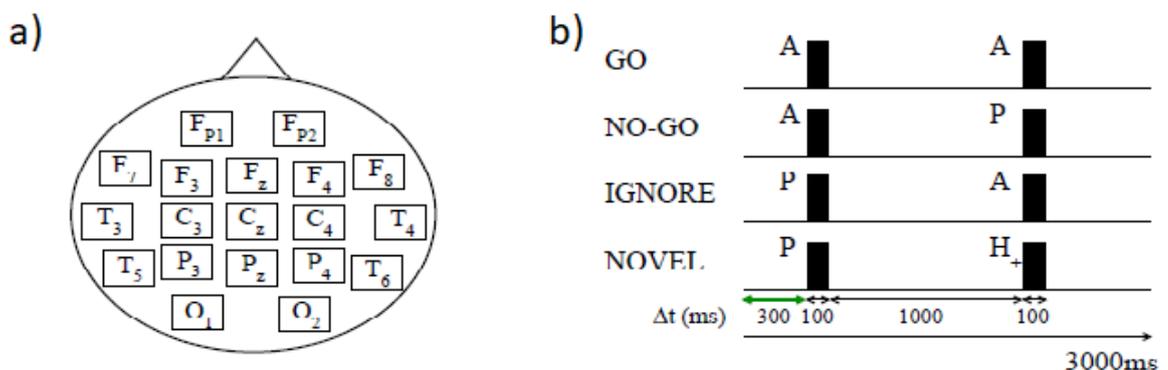
A tarefa GO/NO-GO, (um tipo de tarefa cognitiva que pode ser realizada por humanos ou animais), foi realizada por 11 voluntários (10 mulheres, 1 homem), todos destros, o mais jovem tinha 32 anos e o mais velho 55, sendo assim obteve-se uma média de idade de 45.7 anos. Os dados do EEG foram registrados durante uma tarefa de desempenho visual contínuo, VCPT. Nesse tipo de tarefa os voluntários são submetidos a imagens distintas e devem apertar um botão em algumas condições mas em outras não. Os voluntários passaram por um breve treinamento de cinco minutos antes de iniciar os testes, eles sentavam-se a 1,5 metros de distância de uma plasma screen de 17". Para a apresentação das imagens foi utilizado o "software" Psytask (Mitsar Systems).

O VCPT é composto por três tipos de estímulos: vinte imagens de animais (A), vinte de plantas (P), vinte de pessoas com profissões diferentes (H_+). Sempre que o 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. Todos os estímulos possuíam as mesmas características visuais, ou seja, as mesmas dimensões de tamanho e brilho.

Em cada teste, um par de estímulos foi apresentado após uma janela de espera de 300 *ms*, veja a seta verde na figura (18 b). Essa janela de espera é o intervalo importante para nossa análise, uma vez que estudos anteriores com primatas não-humanos mostraram evidências de sincronização antecipada durante esse intervalo pré-estímulo(42). Cada estímulo permanecia na tela por 100 *ms*, com um intervalo de 1000 *ms* entre os estímulos. Foram utilizados quatro tipos de pares de estímulos: AA, AP, PP e PH_+ . O experimento completo consistiu em 400 ensaios, onde os pares foram distribuídos de forma aleatória e cada par foi mostrado 100 vezes. Quando A (animal) era apresentado como o primeiro estímulo, então, o voluntário tinha de continuar a tarefa e ficar esperando a segunda imagem sem apertar nada. Um par AA correspondia a uma tarefa, GO, de forma que os voluntários deveriam apertar o botão o mais rapidamente possível. Um par AP correspondia a uma tarefa NO-GO, de forma que os voluntários não deveriam apertar o botão. Sempre que P era apresentado como a primeira imagem, indicava que o voluntário não deveria responder (independentemente do segundo estímulo), caso fosse PP então tinha que ignorar a tarefa e por fim quando fosse PH_+ , a imagem vinha acompanhada de um sinal sonoro e o voluntário também tinha de ignorar a tarefa. Vale ressaltar que os voluntários descansavam durante alguns minutos quando a tarefa estava na metade do tempo de sua duração. A sessão experimental durava cerca de 30 minutos.

Figura 18 – Em a), estamos representando a distribuição dos eletrodos na cabeça do voluntário, e em b) temos um esquema da tarefa, GO/NO-GO, que é baseada estímulos com imagens de animais (A), plantas (P) e pessoas (H+). Apenas o intervalo de espera antes da primeira imagem foi utilizado para nossas análises, pois, já se sabia que era nesse intervalo que se poderia encontrar oscilação e também sincronização, justamente por conta do experimento com o macaco, então esperava-se que em humanos também ocorressem oscilações e sincronizações nesse regime.



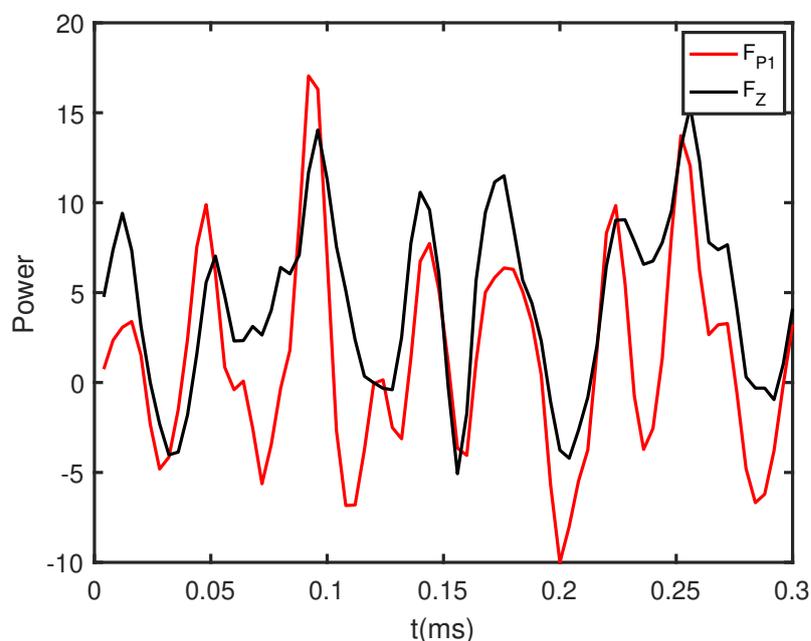
2.2 Série temporal

A análise de séries temporais tem como objetivo explicar, prever e descrever fenômenos que ocorrem em nosso dia a dia (53, 54). Uma série temporal pode ser classificada como uma coleção de observações realizadas de forma sequencial por um determinado período. Deste modo, a ordem dos dados é fundamental para a compreensão do todo (53).

Dados de séries temporais podem ser obtidos e estudados em vários campos, por exemplo, na economia, ao se calcular taxas de emprego e desemprego ao longo do tempo ou tentar prever ações de empresas usando o passado da mesma; em medicina, com o uso de séries temporais para analisar a atividade eletromagnética do cérebro utilizando o eletroencefalograma ou magnetoencefalograma; em epidemiologia, verificando o número de casos de doenças como a dengue, por exemplo.

Nessa dissertação, os dados registrados durante a realização da tarefa, GO/NO-GO, possuem características marcadamente oscilatórias (veja a figura 19). Portanto, decidimos realizar nossas análises no domínio da frequência.

Figura 19 – Série temporal captada pelos eletrodos F_{P1} e F_Z em uma das tarefas realizadas pelo voluntário ED 439.



Fonte: Autor

2.3 Transformada de Fourier, Coerência e Fase

No estudo do cérebro se faz necessário identificar as oscilações em diferentes faixas de frequências, sendo assim, é extremamente vantajoso trabalhar dentro do domínio da

frequência. Para tal, deve-se aplicar a transformada de Fourier nessas séries temporais, de modo que se pode fazer uma mudança entre os domínios do tempo e da frequência sem perda de generalidade (55, 56), utilizando a equação:

$$g(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \exp(i\omega t) dt, \quad (2.1)$$

onde, $g(\omega)$ é a transformada de Fourier, $f(t)$ é a função no domínio temporal em que quero aplicar a transformada, ω é a frequência angular e pode ser reescrita como $\omega = 2\pi f$ (55). Após a aplicação da transformada de Fourier é possível encontrar as frequências principais que compõem o sinal. O procedimento mais comum para calcular a transformada de Fourier numericamente se dá utilizando um algoritmo de transformada rápida de Fourier (FFT) (57).

A coerência é uma medida de variação das diferenças temporais entre duas séries temporais, ou seja, a coerência vai medir estatisticamente o quanto, duas séries diferentes podem variar de forma correlacionada. As primeiras aplicações de medida de coerência relacionando os sinais de EEG foram feitas por Donald Walter em 1963, posteriormente foram usadas para estudos de cognição, desenvolvimento ou maturação do cérebro, irritabilidade, diferenças de gênero, entre outras aplicações (58, 59).

Para duas séries temporais $l(t)$ e $k(t)$, pode-se obter o espectro de coerência da seguinte maneira:

$$C_{lk}(f) = \frac{|S_{lk}|^2}{S_{ll}(f)S_{kk}(f)} \quad (2.2)$$

onde, um pico em C_{lk} indica a presença de atividade oscilatória entre as regiões onde estão localizados os eletrodos l e k em uma determinada frequência f_{pico} . S_{lk} é o elemento de densidade espectral cruzado da matriz e S_{kk} , S_{ll} são as densidades espectrais para cada série $l(t)$, $k(t)$ (42, 60, 54). Pode-se definir um caso mais geral para a densidade espectral que é dado pela equação:

$$S_{lk} = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\int_{-\infty}^{\infty} l(\tau)k(t + \tau) d\tau \right] \exp(-i\omega t) dt. \quad (2.3)$$

Para essa densidade mais geral tem-se que, dentro dos colchetes, S_{lk} é a transformada de Fourier da função de correlação cruzada, de forma que, a coerência pode ser vista como uma maneira de medir a correlação cruzada no espectro de frequências, sendo ainda normalizada entre $0 \leq C_{lk} \leq 1$. Se C_{lk} é menor que um, mas maior que zero, indica que o ruído está entrando nas medições, ou que a função assumida que relaciona $l(t)$ e $k(t)$ não é linear, ou que $k(t)$ está produzindo saída devido à entrada $l(t)$, bem como outras entradas. Se a coerência for igual a zero, indica que $l(t)$ e $k(t)$ são completamente não relacionados.

A partir de $S_{lk}(f)$, pode-se ainda calcular a diferença de fase espectral entre os eletrodos da seguinte forma:

$$\Delta\phi_{lk}(f) = \tan^{-1} \left[\frac{\text{Im}(S_{lk})}{\text{Re}(S_{lk})} \right], \quad (2.4)$$

onde, $\text{Im}(S_{lk})$ e $\text{Re}(S_{lk})$, são respectivamente as partes imaginária e real do elemento de densidade espectral cruzada da matriz. Vale ressaltar que, a diferença de fase pode estar entre os valores $-\pi < \Delta\phi_{lk} < \pi$ e que $\Delta\phi_{lk} = -\Delta\phi_{kl}$. De posse da diferença de fase, pode-se obter a diferença de tempo entre os picos das oscilações na frequência principal f_{pico} , usando a equação:

$$\tau_{lk} = \frac{\Delta\phi_{lk}(f_{pico})}{2\pi f_{pico}} \quad (2.5)$$

de modo que, se o valor de τ_{lk} for positivo, l lidera k no tempo e se for negativo k lidera l (42).

Neste trabalho, utilizando a transformada de Fourier, calculamos o espectro de potência e, assim, observamos as frequências principais da atividade oscilatória cerebral. A partir dessa verificação, usamos a matriz espectral para obter o espectro de coerência e verificar a faixa de frequência de sincronização entre os eletrodos e obter o espectro das diferenças de fase. Por fim, calculamos a causalidade de Granger para verificar qual eletrodo influencia quais outros. Todos estes valores foram obtidos usando o modelo autorregressivo (MVAR) implementado pela toolbox MVGC no Matlab®. Essa toolbox implementa rotinas numéricas e realiza o cálculo da causalidade Granger multivariada (MVGC) a partir de dados de séries temporais, tanto os condicionais como os incondicionais, no tempo e nas frequências (61, 6).

2.4 Causalidade de Granger

A causalidade de Granger é um cálculo estatístico feito a partir de regressões lineares de processos estocásticos. Essa medida foi inserida na literatura por volta de 1960, quando o economista C.W.J. Granger publicou seu artigo intitulado *Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods*. É considerada uma medida de causalidade, pois, consegue quantificar o quanto o passado de uma variável consegue afetar ou não o estado atual de outra variável (27, 62).

Para entender o que são modelos autorregressivos, vamos considerar primeiro um processo estocástico vetorial discreto no tempo $\mathbf{V} = \mathbf{V}_1, \dots, \mathbf{V}_t, \dots, \mathbf{V}_n$, onde cada elemento

do vetor contém seus respectivos componentes em cada instante de tempo, de forma que o modelo autorregressivo de ordem p associado a \mathbf{V} é representado por:

$$\mathbf{V}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \cdot \mathbf{V}_{t-k} + \epsilon_t. \quad (2.6)$$

\mathbf{A}_k são os coeficientes da regressão linear e podem ser escritos como matrizes reais $n \times n$. Esses coeficientes representam a estrutura previsível dos dados, ou seja, eles modelam o valor do processo no tempo atual t em termos dos seus valores passados nos tempos $t-1, \dots, t-p$. Os ϵ_t são vetores que representam os erros obtidos. Esses erros estão associados à previsão de \mathbf{V}_t para cada instante de tempo (61). Para o cálculo da causalidade é utilizada a matriz de covariância dos erros $\Sigma = cov(\epsilon_t)$.

Considere duas séries e sua matriz de covariância de erros:

$$\mathbf{X}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xx,k} \cdot \mathbf{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xy,k} \cdot \mathbf{Y}_{t-k} + \epsilon_{x,t}, \quad (2.7)$$

$$\mathbf{Y}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{yx,k} \cdot \mathbf{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{yy,k} \cdot \mathbf{Y}_{t-k} + \epsilon_{y,t}, \quad (2.8)$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{xx} & \Sigma_{xy} \\ \Sigma_{yx} & \Sigma_{yy} \end{pmatrix}, \quad (2.9)$$

sendo assim, vamos ver o quanto os termos do passado de uma série podem interferir no poder preditivo para o futuro da outra série, vamos considerar a série que representa a variável \mathbf{Y}_t .

Queremos comparar os erros gerados pelo modelo para \mathbf{Y}_t que inclui termos do passado de \mathbf{X} e de \mathbf{Y} com um modelo para \mathbf{Y}'_t que inclui apenas termos do passado de \mathbf{Y} :

$$\mathbf{Y}'_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}'_{yy,k} \cdot \mathbf{Y}_{t-k} \epsilon'_{y,t}. \quad (2.10)$$

\mathbf{Y} e \mathbf{Y}' possuem uma matriz de covariância $\Sigma_{yy} = cov(\epsilon_{y,t})$ e $\Sigma'_{yy} = cov(\epsilon'_{y,t})$, de modo que, pode-se definir a causalidade de Granger de \mathbf{X} para \mathbf{Y} como sendo o logaritmo da divisão entre os determinantes das matrizes de covariância de \mathbf{Y} sem e com a inclusão do passado de \mathbf{X}

$$F_{\mathbf{X} \rightarrow \mathbf{Y}} \equiv \ln \frac{\det \Sigma'_{yy}}{\det \Sigma_{yy}}. \quad (2.11)$$

Assim, pode-se quantificar o quanto a inclusão de \mathbf{X}_t ajuda ou não a diminuir a matriz de erro de \mathbf{Y}_t . Se a matriz de erro de \mathbf{Y}_t ficar menor, significa que de alguma forma

\mathbf{X}_t interfere na série de \mathbf{Y}_t . Caso contrário, se com a inclusão de \mathbf{X}_t a matriz de erro de \mathbf{Y}_t não diminuir, significa que \mathbf{X}_t não Granger causa \mathbf{Y}_t (61, 63).

É possível calcular a causalidade de Granger no domínio da frequência através de uma função de transferência $\mathbf{H}(\lambda)$ obtida via transformada de Fourier dos coeficientes de regressão (27):

$$\mathbf{H}(\lambda) = \left(\mathbf{I} - \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \exp(-ik\lambda) \right)^{-1}, \quad (2.12)$$

onde, \mathbf{I} é a matriz identidade, de posse da função de transferência, $\mathbf{H}(\lambda)$, é possível obter a densidade espectral de potência cruzada (CSPD), (do inglês *cross-power spectral density*), da seguinte forma (27, 61, 63):

$$S(\lambda) = \mathbf{H}(\lambda) \sum \mathbf{H}^*(\lambda), \quad (2.13)$$

O mesmo procedimento pode ser realizado para duas séries, \mathbf{X} e \mathbf{Y} , utilizando a densidade espectral cruzada. Vamos considerar a matriz visualizada na equação (2.14)

$$S(\lambda) = \begin{pmatrix} S_{xx}(\lambda) & S_{xy}(\lambda) \\ S_{yx}(\lambda) & S_{yy}(\lambda) \end{pmatrix}, \quad (2.14)$$

de forma que

$$S_{yy}(\lambda) = \mathbf{H}_{yy}(\lambda) \sum_{yy} \mathbf{H}_{yy}^*(\lambda) + 2Re(\mathbf{H}_{xx}(\lambda) \sum_{xy} \mathbf{H}_{xy}^*(\lambda)) + \mathbf{H}_{xy}(\lambda) \sum_{xx} \mathbf{H}_{xy}^*(\lambda). \quad (2.15)$$

Então, pode-se fazer uma transformação linear sem perda de generalidade, tal que $\sum_{xy} = 0$. Assim se obtém

$$S_{yy}(\lambda) = \mathbf{H}_{yy}(\lambda) \sum_{yy} \mathbf{H}_{yy}^*(\lambda) + \mathbf{H}_{xy}(\lambda) \sum_{xx} \mathbf{H}_{xy}^*(\lambda), \quad (2.16)$$

desta forma a causalidade de Granger será definida como

$$F_{\mathbf{X} \rightarrow \mathbf{Y}} \equiv \ln \left(\frac{|S_{xx}(\lambda)|}{|S_{xx}(\lambda) - \mathbf{H}_{xy}(\lambda) \sum_{xy} \mathbf{H}_{xy}^*(\lambda)|} \right). \quad (2.17)$$

A equação (2.17) é semelhante a sua versão no tempo, mas agora é possível medir o quanto cada frequência de um determinado sinal ajuda na previsão de outro sinal.

3 Resultados

Neste capítulo, vamos apresentar os resultados obtidos após a análise dos dados dos 11 voluntários que participaram do experimento GO/NO-GO descrito anteriormente. Os resultados apresentados aqui foram publicados no Physical Review E (64) e o artigo está no Apêndice. A sincronização entre os eletrodos l e k pode ser caracterizada por um pico no espectro de coerência C_{lk} . A diferença de fase $\Delta\Phi_{l-k}$ no pico de frequência fornece o atraso entre os eletrodos. A direção da influência é obtida através da causalidade de Granger. Sempre que o eletrodo l tem um pico da causalidade de Granger espectral mais forte que o eletrodo k , dizemos que l Granger-causa a atividade em k . Assim nos referimos a l como transmissor (S) e k como receptor (R) e o acoplamento entre o par é considerada unidirecional de l para k ($S \rightarrow R$). Após determinar qual eletrodo é o emissor e, qual o receptor, analisamos o sinal da fase para determinar a forma de sincronização.

3.1 Sincronização em Zero-Lag (ZL)

A sincronização do tipo Zero-lag (ZL) vem sendo documentada em dados experimentais ao longo dos últimos anos, o seu primeiro registro foi no córtex visual de um gato (65). Esse regime de sincronização pode ser encontrado ao se estudar as diferentes funções cognitivas, como, por exemplo, a integração perceptiva e a execução de comportamentos motores coordenados (66, 67, 68, 69). Diversos modelos mostram que o acoplamento bidirecional entre áreas corticais podem promover um desfasamento (70, 71). Também é possível obter uma sincronização do tipo zero-lag entre populações corticais conectadas unidirecionalmente (42, 72, 73).

Nesse estudo, consideramos zero-lag quando a diferença de fase se encontra no seguinte limite: $|\Delta\Phi_{S-R}(f_{peak})| < 0,1$ rad. As figuras 20 e 21 mostram exemplos deste regime para o voluntário ED 439 e ED 432 respectivamente. Nelas mostramos que tanto o espectro de potência dos dois canais de interesse, como a coerência entre eles, exibem um pico na banda alfa. Mostramos ainda que a causalidade de Granger exibe um pico em alfa apenas para uma das direções, caracterizando um acoplamento unidirecional entre esses eletrodos. De forma que a diferença de fase entre o emissor e receptor é praticamente nula na frequência do pico da coerência, caracterizando o regime de zero-lag.

Figura 20 – Representação dos espectros de potência, com as principais frequências encontradas, do espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_3 e F_{P2} em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 10.4$ Hz, linha tracejada, do espectro da causalidade de Granger, onde um pico na Granger próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de F_3 para F_{P2} , onde a diferença de fase encontrada é mostrada no espectro da diferença de fases, onde temos $\Delta\Phi_{T_3-F_{P2}}(f_{pico}) = -0.0164$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -0.2$ ms.

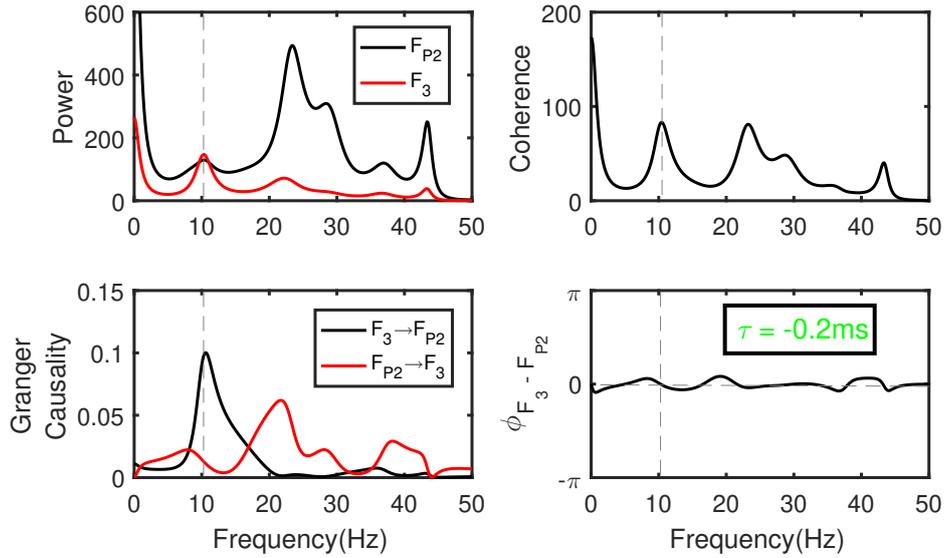
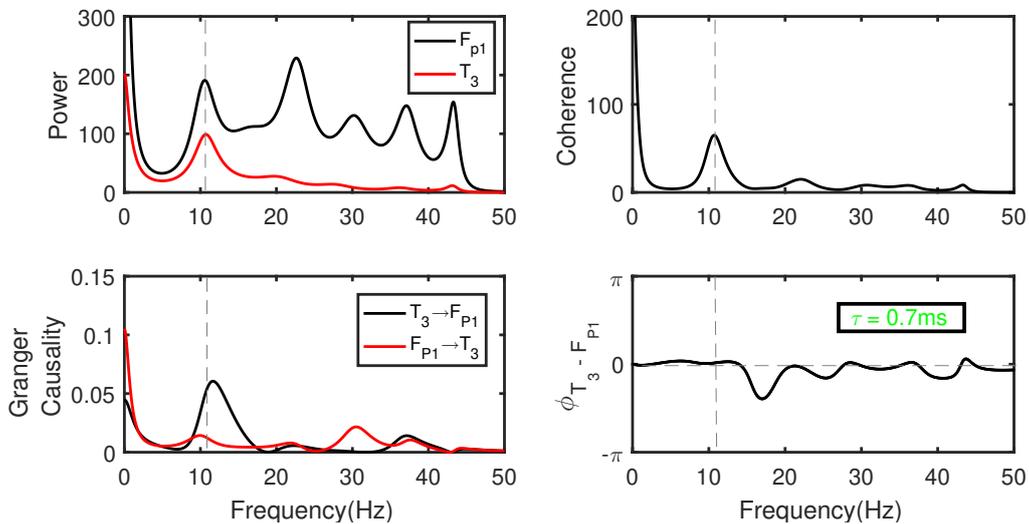


Figura 21 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, o espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_{P1} e T_3 em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 10.7$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de T_3 para F_{P1} , e uma diferença de fase de $\Delta\Phi_{T_3-F_{P1}}(f_{pico}) = 0.0466$ rad, revela um tempo de atraso de $\tau = 0.7$ ms.



3.2 Sincronização em Antifase (AF)

Os voluntários também exibiram sincronização em antifase entre os eletrodos. Definimos sincronização em antifase quando a diferença de fase encontra-se entre $\pi - 0.1 < |\Delta\Phi_{S-R}(f_{pico})| < \pi + 0.1$ rad, o que corresponde a metade do período de oscilação. As figuras 22 e 23 mostram exemplos deste regime para dois voluntários diferentes ED 439 e ED 400.

Figura 22 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, mostrando um regime de sincronização C_3 e O_2 em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.4$ Hz, linha tracejada, espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de O_2 para C_3 , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{O_2-C_3}(f_{pico}) = 3.1031$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 47.5$ ms.

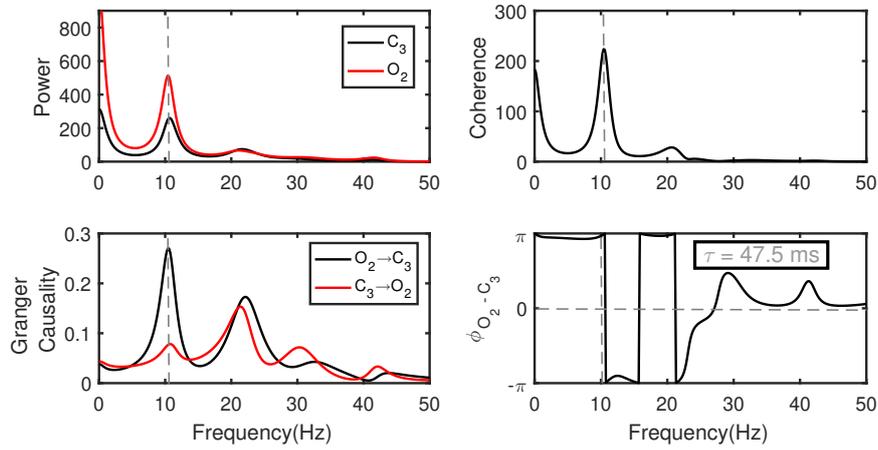
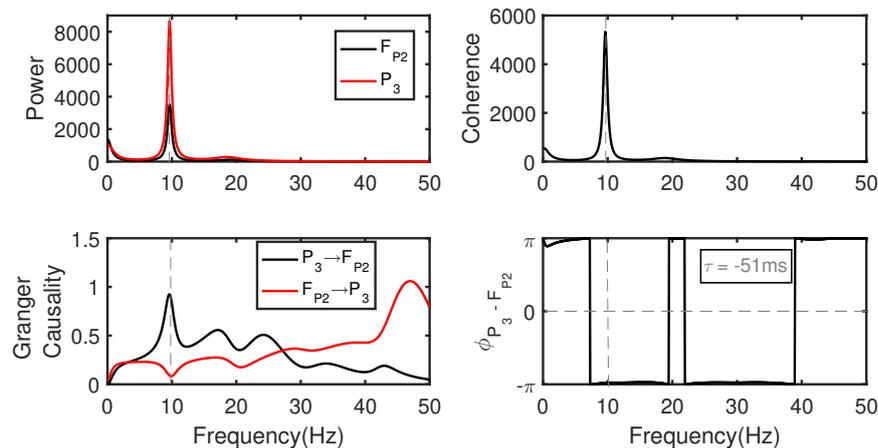


Figura 23 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, mostrando um regime de sincronização entre P_3 e F_{P2} em uma frequência de $f_{peak} = 9.6$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, onde um pico próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de P_3 para F_{P2} , espectro da diferença de fases, com $\Delta\Phi_{P_3-F_{P2}}(f_{pico}) = -3.0765$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -51$ ms.



3.3 Sincronização Atrasada (DS)

Normalmente, quando uma influência unidirecional é verificada a partir de A para B, espera-se um atraso de tempo positivo, indicando que a atividade de A precede temporalmente a de B, este atraso de tempo positivo caracteriza o regime intuitivo chamado, sincronização atrasada (DS) na qual o emissor também é o líder.

Nos modelos neuronais, o atraso de tempo entre A e B, em geral, reflete a escala de tempo característica das sinapses entre A e B, mas também pode ser modulado por propriedades locais da região receptora, B. Nas figuras 24 e 25 mostramos exemplos de sincronização com atraso para os voluntários ED 439 e ED 434.

Figura 24 – Representação dos espectros de potência, com as principais frequências encontradas, do espectro de coerência, onde é possível ver um regime de sincronização entre os eletrodos F_{P1} e F_7 em uma frequência principal de oscilação, pois, existe um pico em $f_{peak} = 11.4$ Hz, linha tracejada, do espectro da causalidade de Granger, onde um pico na Granger próximo de f_{pico} revela uma influência unidirecional de F_7 para F_{P1} , onde a diferença de fase encontrada é mostrada no espectro da diferença de fases, onde temos $\Delta\Phi_{F_7-F_{P1}}(f_{pico}) = 0.1727$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 2.4$ ms, sendo assim o emissor F_7 conduz o receptor F_{P1} no tempo.

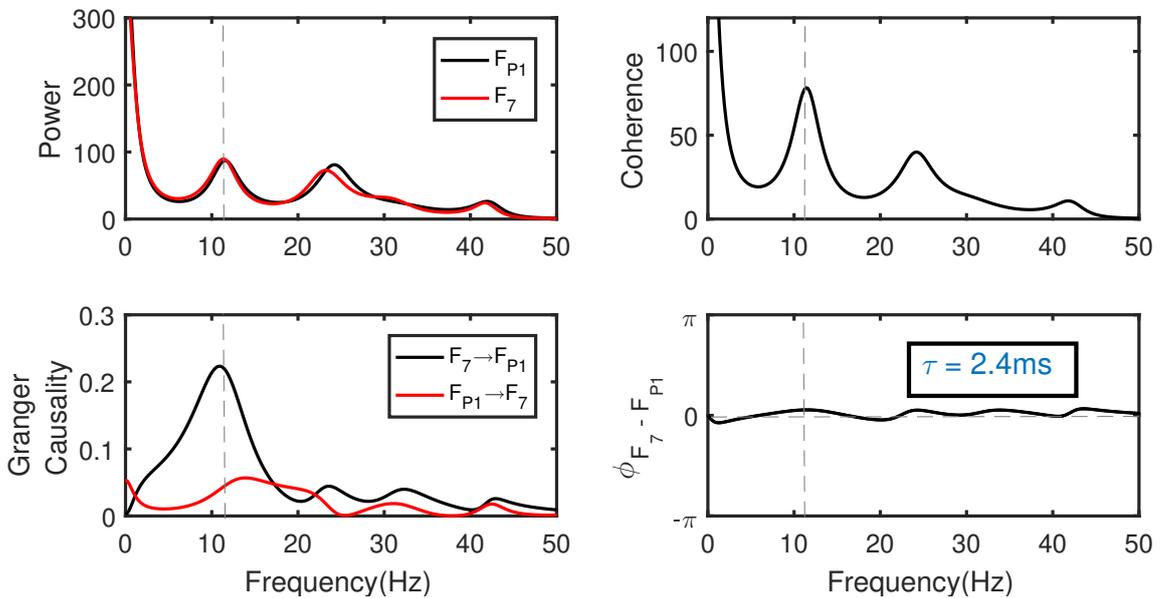
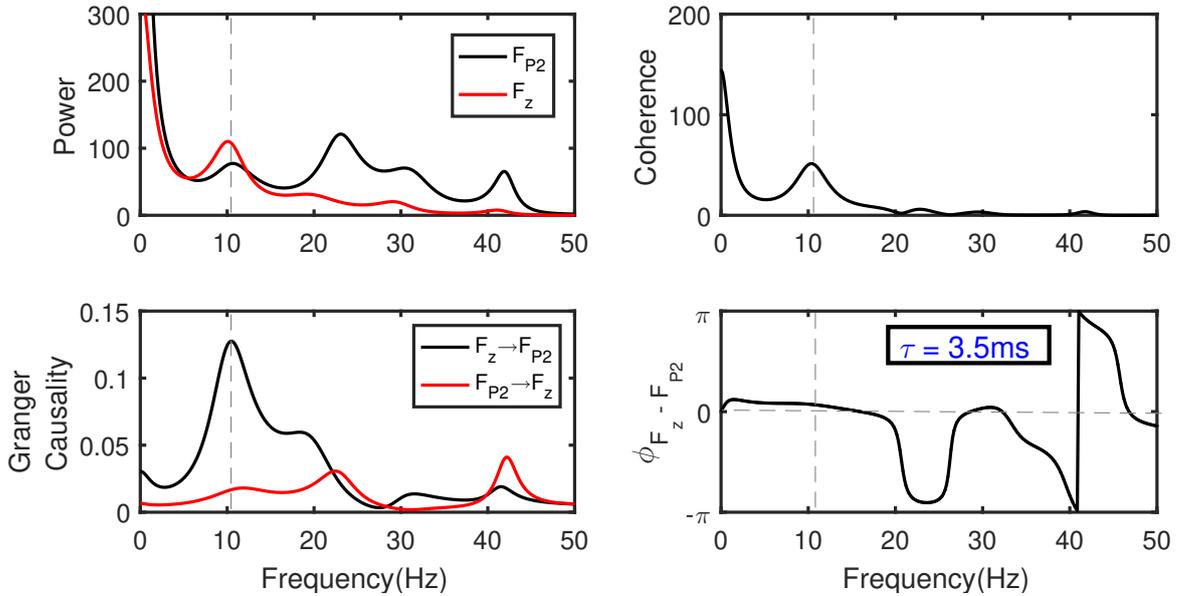


Figura 25 – Espectros de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde existe um regime de sincronização entre F_{P2} e F_Z em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.3$ Hz, linha tracejada, o espectro da Granger, revela uma influência unidirecional de F_Z para F_{P2} , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P2}}(f_{pico}) = 0.2262$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = 3.5$ ms, sendo assim o emissor F_Z conduz o receptor F_{P2} no tempo.



3.4 Sincronização Antecipada (AS)

Na seção (1.5.4, sincronização antecipada (AS)), foi explicado um pouco sobre esse fenômeno que surgiu dentro da comunidade acadêmica em meados dos anos 2000, agora vamos mostrar alguns exemplos de sincronização antecipada, encontradas após a análise dos dados de EEG dos voluntários durante a realização da tarefa, GO/ NO-GO, os resultados apresentados nesta seção, podem ser considerados como a parte mais importante deste trabalho.

Apesar do fato de diferenças de fase obtidas através da coerência espectral, terem sido empregadas para inferir a direção do fluxo de informações (74, 75, 76, 77, 78, 79), nossos resultados implicam que se considerarmos apenas a coerência e o atraso de fase, poderíamos inferir a direção incorreta da influência entre os pares envolvidos. Esse regime contra-intuitivo exibindo causalidade unidirecional com diferença de fase negativa foi relatado pela primeira vez no cérebro como uma incompatibilidade entre causalidade e o sinal da diferença de fase na região do potencial de campo físico de macacos durante uma tarefa cognitiva (42).

Posteriormente, foi relatado que o aparente paradoxo poderia ser explicado considerando ideias de sincronização antecipada. Aqui mostramos que sinais de EEG de humanos também podem apresentar influência unidirecional com atraso de fase negativo.

Até onde sabemos, isso é a primeira evidência de AS em dados de EEG em humanos. Nas figuras 26 e 27 pode-se ver dois exemplos de sincronização antecipada para os voluntários ED 439 e ED432.

Figura 26 – Espectro de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde se tem uma sincronização entre F_Z e F_{P1} em uma frequência principal de $f_{peak} = 10.8$ Hz, linha tracejada, o espectro de Granger, revela uma influência unidirecional de F_Z para F_{P1} , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P1}}(f_{pico}) = -0.1969$ rad, e um tempo de atraso de $\tau = -2.9$ ms, isso indica que F_{P1} lidera F_Z no tempo.

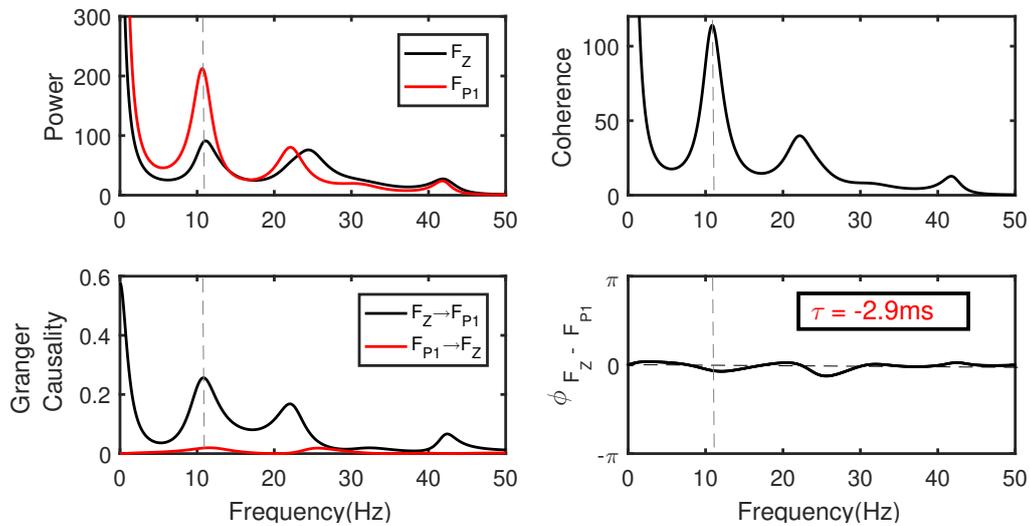
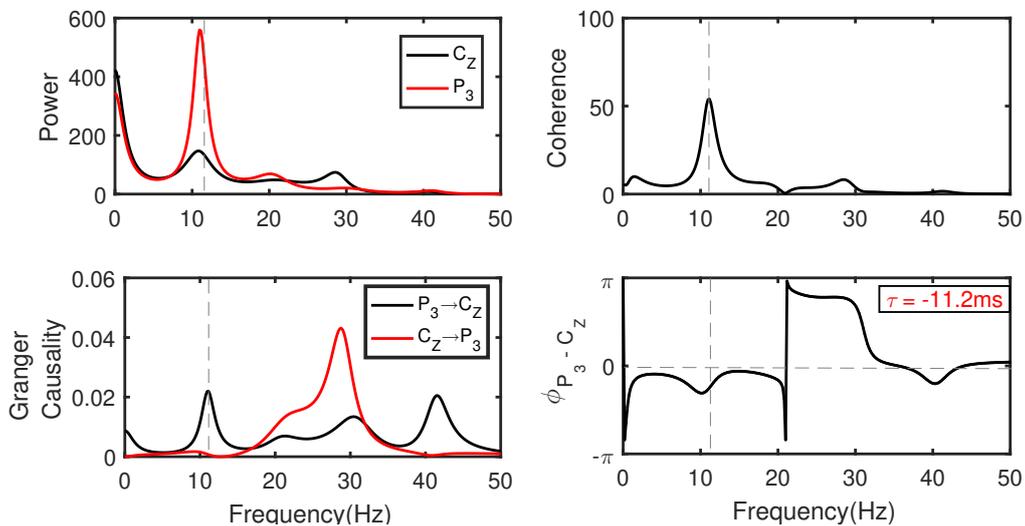


Figura 27 – Espectros de potência, com as principais frequências encontradas, espectro de coerência, onde existe um regime de sincronização entre C_Z e P_3 em uma frequência principal de $f_{peak} = 11.1$ Hz, linha tracejada, e espectro Granger, revela uma influência unidirecional de P_3 para C_Z , onde a diferença de fase encontrada é $\Delta\Phi_{P_3-C_Z}(f_{pico}) = -0.7838$ rad, possuindo um tempo de atraso de $\tau = -11.2$ ms, isso indica que C_Z lidera P_3 no tempo.



3.5 Diversidade de fase

A diversidade de fase é uma propriedade geral das oscilações que é encontrada no cérebro. Tem sido mostrado em várias escalas espaciais, que vão desde escalas pequenas como, por exemplo, a distância inter-eletrodo $< 900mm$ em macacos (80, 81), até escalas espaciais maiores como é o caso da magnetoencefalografia em humanos (82). No entanto, não se sabe o significado da função entre as relações de fase nos sinais neuronais. A hipótese levantada é que, a diversidade poderia tornar a comunicação neuronal mais eficaz, aumentando a seletividade neuronal e promovendo a segregação de múltiplos canais de informação (83).

O número total de pares sincronizados de forma unidirecional e a distribuição das fases varia entre os voluntários, como pode ser visto na tabela 1. Considerando os 19 eletrodos por voluntário, o número de pares analisados é 171 combinações para cada voluntário e isso corresponde a 1881 no total. Entre esses pares, 1394 apresentaram um pico no espectro de coerência na banda alfa de frequência. Em relação aos espectros de causalidade de Granger, 686 pares apresentaram uma influência unidirecional e 358 uma influência bidirecional.

Na figura 28, mostramos os plotes circulares das fases gerais em todos os sentidos, para os 11 voluntários. O plote circular é um gráfico em que as fases estão representadas ao longo de uma círculo trigonométrico. Aqui, classificamos as distribuições de fases em seis tipos. Os pares de eletrodos foram separados em seis grupos de acordo com seu regime de sincronização, são eles: zero-lag (ZL, cinza-escuro), antifase (AF, cinza-claro), sincronização atrasada com a fase próxima de zero-lag no primeiro quadrante (DS(1), azul-escuro), sincronização atrasada próxima de antifase no segundo quadrante (DS(2), azul-claro), sincronização antecipada próxima de antifase no terceiro quadrante (AS(2), vermelho claro) e por fim, sincronização antecipada próxima de zero-lag no quarto quadrante (AS(1), vermelho-escuro).

Todos os voluntários apresentaram pares de eletrodos sincronizados em ZL, AF, DS e AS. Contudo, o voluntário ED 436 não apresentou AS(1). Em todos os voluntários foram encontradas influência unidirecional nos respectivos sentidos, posterior (trás) para anterior (frente), lateral e da anterior para posterior, onde um maior de número de registros se encontra no sentido posterior para anterior da cabeça.

Nos pares que apresentam sincronização no sentido anterior para posterior, existem mais regimes em antifase (AF) do que zero-lag (ZL), esse fato também é observado quando se realiza uma comparação entre todos os pares do segundo e terceiro quadrante (AF, DS(2) e AS(2)) com os do primeiro e quarto quadrante (ZL, DS(1), AS(1)), esses detalhes podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1 – Número de pares conectados unidirecionalmente para todos os voluntários juntos. Note que, existe uma maior atividade de fluxo de informação partindo no sentido posterior-anterior, e ainda é possível encontrar fluxo de informação nos sentidos anterior-posterior e lateral.

	Unidirecionais	Posterior-anterior	Lateral	Anterior-posterior
Total	686	430	90	166
ZL	93	39	25	29
DS(1)	77	25	14	38
AS(1)	99	51	27	21
AF	174	135	11	28
DS(2)	108	83	4	21
AS(2)	135	97	9	29

Com relação ao total (686), a porcentagem dos eletrodos que apresentaram sincronização no sentido posterior-anterior é de 62.7 %, anterior-posterior é 24.2 % e lateral de 13,1 %. Olhando para as demias sincronizações, têm-se, ZL 13.5 %, AF 25.4 %, DS(1) 11.2 %, DS(2) 15.7 % AS(1) 14.4 % e AS(2) 19.7 %. Note que, mais de 50 % das sincronizações encontradas nos voluntários, é no sentido posterior para anterior, veja com mais detalhes na tabela 2.

Tabela 2 – Representação na forma de porcentagem das sincronizações encontradas com relação ao total de casos unidirecionais.

	Unidirecionais	Posterior-anterior	Lateral	Anterior-posterior
Total	1 %	62.7 %	13.1 %	24.2 %
ZL	13.5 %	5.7 %	3.6 %	4.2 %
DS(1)	11.2 %	3.8 %	2.0 %	5.5 %
AS(1)	14.4 %	7.4 %	3.9 %	3.1 %
AF	25.4 %	19.7 %	1.6 %	4.1 %
DS(2)	15.7 %	12.1 %	0.58 %	3.1 %
AS(2)	19.7 %	14.1 %	1.3 %	4.2 %

Assim como escrevemos uma tabela para descrever a porcentagem das sincronizações com relação ao número total de casos unidirecionais, podemos escrever uma tabela em forma de porcentagem para os números de sincronizações com relação aos sentidos dos fluxos de informações, veja a tabela 3.

Tabela 3 – Número das sincronizações em forma de porcentagem com relação ao sentido do fluxo de informação.

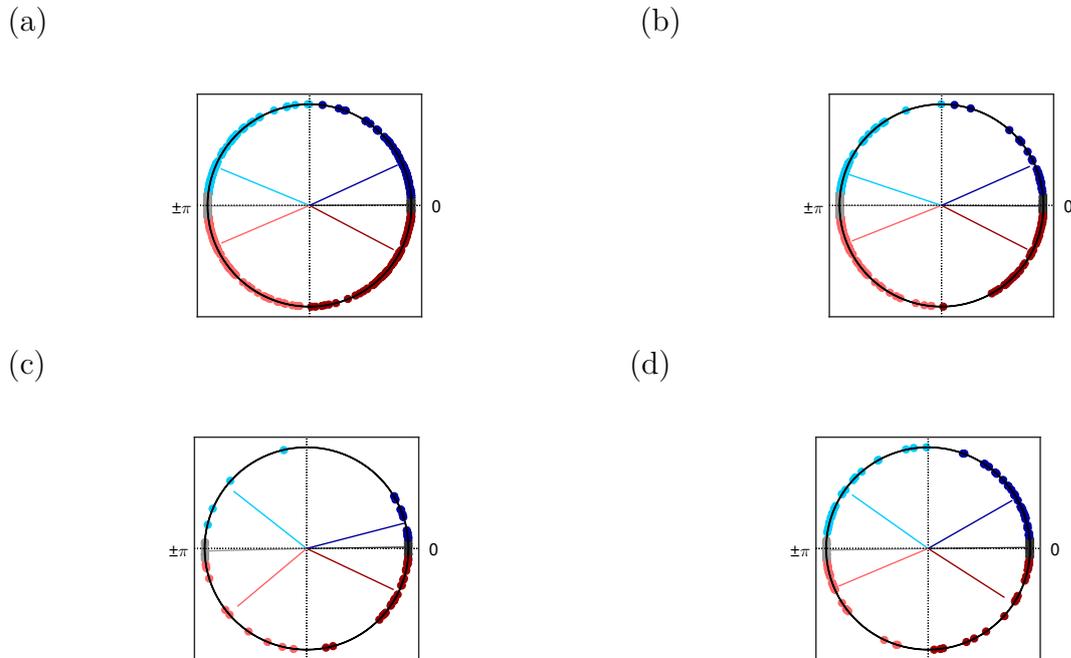
	Unidirecionais	Posterior-anterior	Lateral	Anterior-posterior
Total	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
ZL	13.5 %	9.1 %	27.8 %	17.5 %
DS(1)	11.2 %	5.8 %	15.5 %	22.9 %
AS(1)	14.4 %	11.9 %	30.0 %	12.6 %
AF	25.4 %	31.4 %	12.2 %	16.9 %
DS(2)	15.7 %	19.3 %	4.4 %	12.6 %
AS(2)	19.7 %	22.5 %	10.0 %	17.5 %

Além dos números mostrados na tabela 1, ainda foram encontrados 125 pares com pico (oscilações) indefinidas na causalidade de Granger, logo, não foram computados na tabela 1, os picos são ditos indefinidos, pois, algumas vezes um eletrodo apresenta um pico dentro da faixa limite ($7 - 13Hz$) e o segundo eletrodo apresenta um pico próximo do pico do primeiro fora da faixa, porém, possui uma amplitude muito elevada, então não podemos classificá-lo nem como unidirecional e, nem como bidirecional.

Houve casos em que não foram detectados picos de oscilação na coerência entre os eletrodos, para ser mais preciso, foram 481 pares sem coerência. Estes pares muitas vezes não apresentam picos no espectro de potência ou na Granger. Por outro lado, também foram encontrados casos em que existe pico na coerência entre os eletrodos, porém, não existe pico na causalidade de Granger. Para estes pares dizemos que, apesar de correlacionados, não existe influencia direcional, com essas características foram detectados 225 pares.

Além destes casos mencionados anteriormente, foram encontrados 358 pares que apresentaram uma sincronização bidirecional na mesma faixa de frequência. Note que, nesse trabalho definimos a sincronização como um caso unidirecional se a amplitude do sinal que vai do eletrodo 1 para o eletrodo 2 for maior ou igual a 3 vezes a amplitude do sinal 2 para 1, caso as amplitudes sejam próximas, então consideramos a influência como sendo bidirecional na mesma faixa de frequência. Uma possível extensão dos nossos resultados são os estudos de causalidade bidirecional mediada por distintas faixas de frequências (27, 84).

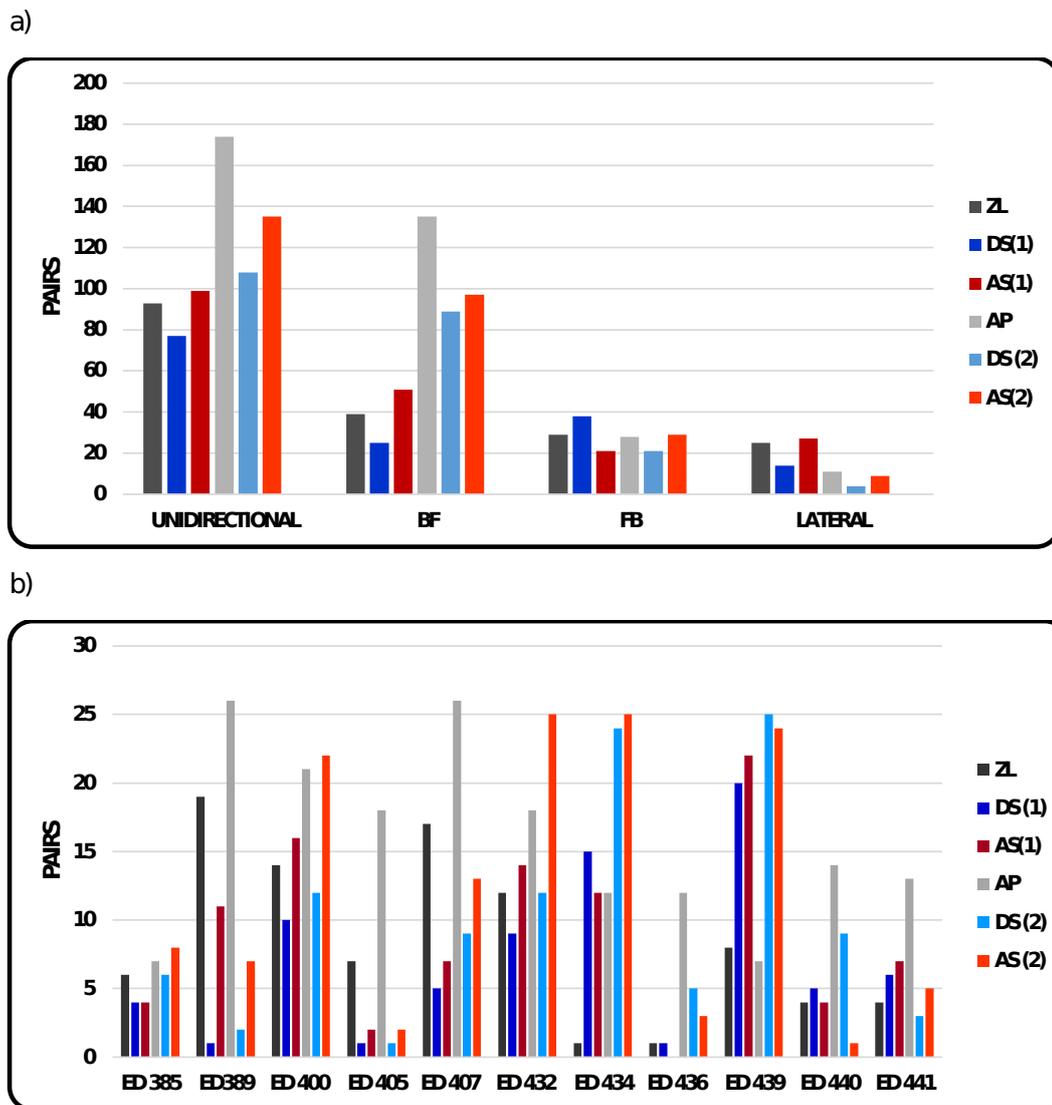
Figura 28 – Distribuição de fases na forma de circular plot para todos os voluntários juntos, (a) Representação de todas as fases dos 686 pares que possuem uma conexão unidirecional junta. (b) 430 pares de eletrodos apresentaram um fluxo de informação com influência no sentido trás para a frente, (c) 90 pares apresentaram um fluxo lateral (para ambos os lados) e (d) 166 pares com influência de frente para trás.



Na figura 29, pode-se ver os histogramas com as respectivas sincronizações encontradas após a análise de todos os 11 voluntários. Na figura 29(a) estamos representando os valores gerais para os casos unidirecionais, bem como os valores encontrados do fluxo de informação para cada sentido (BF, back to front, é da posterior para anterior), (FB, front to back, é da anterior para posterior) e Laterais, em (b), tem-se todos as sincronizações para cada voluntário individualmente.

Nos histogramas estamos destacando as barras pelo código de cores usado anteriormente, o zero-lag (ZL, cinza-escuro), antifase (AF, cinza-claro), sincronização atrasada com a fase próxima de zero-lag no primeiro quadrante (DS(1), azul-escuro), sincronização atrasada próxima de antifase no segundo quadrante (DS(2), azul-claro), sincronização antecipada próxima de antifase no terceiro quadrante (AS(2), vermelho claro) e por fim, sincronização antecipada próxima de zero-lag no quarto quadrante (AS(1), vermelho-escuro).

Figura 29 – a) Todos os pares de eletrodos que apresentaram sincronização unidirecional em um determinado sentido, aqui separamos de acordo com o sentido do fluxo de informação, de modo que estão todos os casos unidirecionais juntos e depois separamos por sentido trás-frente, frente-trás e lateral. Já no histograma b), pode-se ver uma separação individual entre os voluntários, observe que o voluntário ED 436 não apresentou sincronização antecipada próxima de zero-lag como todos os outros voluntários.



3.6 Fluxo de Informação Unidirecional

Nesta seção vamos mostrar alguns exemplos do fluxo de informação entre eletrodos encontrado em mais de um voluntário. Para ilustrar possíveis padrões na conectividade da rede utilizamos dois critérios principais. O primeiro critério garante que o par de eletrodos em questão deve estar sincronizado e exibir causalidade de Granger na mesma direção em ao menos quatro voluntários. O segundo critério, foi comparar pares com alguma simetria entre os eletrodos do lado esquerdo e direito do cérebro.

Na figura 30, pode-se ver algumas distribuições para o fluxo de informação a partir da aplicação das duas regras mencionadas anteriormente e, também pode-se ver a representação esquemática em forma de circular plot das fases para os fluxos de informação mostrados na mesma figura. Para gerar esses plotes circulares usamos os mesmos critérios de número de voluntário e simetria.

Na figura 30 (a), pode-se ver uma simetria entre os pares de eletrodos $T_3 \rightarrow F_{P1}$, $T_4 \rightarrow F_{P2}$ e $F_Z \rightarrow F_{P1}, F_{P2}$. Para esta configuração, foram encontrados 19 sincronizações (7 AS, 5 DS e 7 ZL) no sentido trás-frente e 5 (1 AS, 2 DS e 2 ZL) no sentido frente-trás, é dito uma simetria em zero-lag, pois, as sincronizações são próximas de zero-lag. Na figura 30 (b), pode-se ver que a distribuição de fases da simetria encontrada em 30 (a) está mais próxima do zero-lag, pois as fases estão distribuídas no primeiro e no quarto quadrante, indicando que as sincronizações encontradas foram do tipo, atrasada DS(1) e antecipada AS(1).

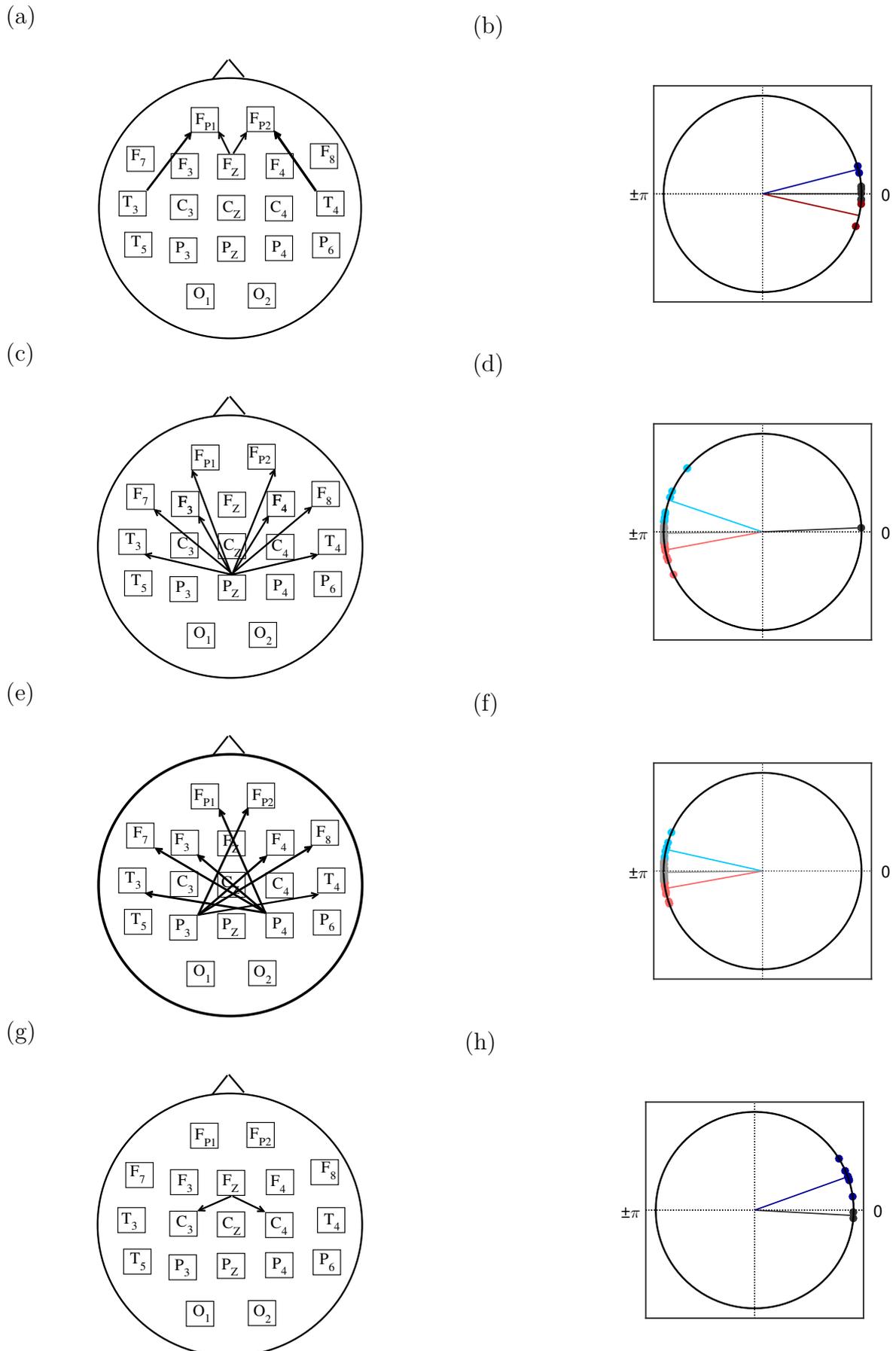
Na figura 30 (c), podemos ver uma simetria que parte de um eletrodo central P_Z , e vai para os hemisférios direito e esquerdo, para esta configuração obteve-se 44 sincronizações unidirecionais no sentido trás-frente (14 AS, 11 DS, 1 ZL e 18 AF) e 3 sincronizações unidirecionais frente-trás (1 DS, 1 ZL e 1 AF), aqui temos uma predominância de sincronizações antecipadas e em antifase. Na figura 30 (d), mostramos as fases das sincronizações encontradas em 30 (c) e estas apresentam uma distribuição de fases mais próxima de antifase, pois, se encontram no segundo e terceiro quadrante.

Na figura 30 (e), mostramos uma simetria cruzada entre os hemisférios direito e esquerdo, aqui encontramos 49 (12 AS, 13 DS e 24 AF) sincronizações nos sentidos trás-frente e 2 (1 AS e 1 AF) no sentido frente-trás, aqui existe uma predominância maior de sincronizações em antifase. Assim como é caso da figura 30 (d), a representação de fases do fluxo de informação para a figura ??(e), possui uma distribuição próxima de antifase, como pode ser visto em 30 (f).

No caso da figura 30 (g) encontramos 2 (1 AS e 1 DS) sincronizações no sentido posterior paraanterior, ou seja, sentido trás-frente e 8 (6 DS e 2 ZL) sincronizações no sentido anterior para posterior, ou seja, frente-trás, aqui existe uma predominância de sincronizações com atraso. Por fim, temos a figura 30 (h), representando em forma de circular plote as sincronizações encontradas em na figura 30 (g), como pode ser visto, elas são em maior número, atrasada e estão no primeiro quadrante, DS(1), e existe uma sincronização antecipada AS(1).

Note que, existem também as sincronizações laterais, como podemos ver na tabela 1, temos os casos dos pares $F_4 \rightarrow F_8$ que possui 4 voluntários distribuídos da seguinte forma (1 AS, 2 DS e 1 ZL) e temos o par de eletrodos $P_6 \rightarrow P_Z$ com quatro voluntários (3 AS e 1 DS).

Figura 30 – Representação dos fluxos de informação e dos seus respectivos plots circulares das diferenças de fases entre os eletrodos.



4 Conclusões e Perspectivas

Mostramos que o EEG humano pode apresentar simultaneamente causalidade unidirecional e diversas relações de fase entre eletrodos. Nossas descobertas sugerem que o cérebro humano pode operar em um regime dinâmico onde o fluxo de informação e o atraso de fase relativo têm sinais opostos. Até onde sabemos, esta é a primeira evidência de influência unidirecional acompanhada de uma diferença de fase negativa em dados de EEG. Esse fenômeno contra-intuitivo havia sido relatado anteriormente como sincronização antecipada em potencial de campo local (LFP) de macaco (42, 60, 85), em modelos neuronais e em diversos sistemas físicos (86, 40, 87, 88, 89). Então, com essa dissertação, estamos propondo que esta seja a primeira verificação de sincronização antecipada em sinais de EEG medidos no cérebro de humanos.

Estudos que estimam a conectividade cerebral real usando dados dos sinais de EEG devem considerar muitos processos como (90): a importância da referência comum em EEG para estimar diferenças de fase (58) e os efeitos de condução de volume para localização da fonte (91, 92). Nossos resultados sugerem que também é importante considerar a possível existência de AS, nos estudos de conectividade e, deve-se analisar separadamente as relações de causalidade e fase.

Vale ressaltar que para séries temporais suficientemente longas, a causalidade de Granger pode distinguir entre regimes AS e DS (93). No entanto, para séries temporais curtas, a reconstrução da conectividade pode ser confundida pela fase (94). Nossos resultados abrem caminhos importantes para investigar como as oscilações corticais contribuem para a implementação neural, cognição e comportamento, bem como para estudos sobre a importância funcional da diversidade de fases (80, 83). Trabalhos futuros poderão investigar a relação entre sincronização antecipada em sinais cerebrais e comportamentos patológicos (95) e a antecipação humana em interação com máquinas (96). Também é possível explorar a relação entre diferenças de fase consistentes e dados comportamentais como taxas de aprendizado, tempo de reação e desempenho das tarefas durante diferentes atividades cognitivas.

Modelos neuronais mostram que a plasticidade sináptica dependente do tempo de disparos e a transição de DS para AS em conjunto podem determinar a diferença de fase entre populações corticais (72). No entanto, uma evidência experimental da relação entre aprendizagem e as diferenças de fase ainda não existe.

Sugerimos também que nosso estudo possa ser potencialmente interessante para pesquisas futuras sobre a relação entre acoplamento inibitório, oscilações e comunicação entre áreas do cérebro. Por um lado, a inibição desempenha um papel importante no es-

tabelecimento da oscilação de ondas alfa, em particular, permitindo informações seletivas de processos de informação (97). E, de acordo com o modelo de sincronização antecipada em populações neuronais veja mais detalhes em (42), uma modificação na condutância sináptica inibitória na população receptora pode modular a relação de fase entre emissor e remetente, promovendo uma transição do DS para o AS.

Referências

- 1 KANDEL, E. R. et al. *Principles of neural science*. New York: McGraw-hill, 2000. v. 4. Citado 10 vezes nas páginas 9, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 30, 31 e 33.
- 2 PURVES, D. et al. *Neurociências-4*. Massachusetts: Artmed Editora, 2010. Citado 11 vezes nas páginas 9, 17, 20, 21, 22, 23, 26, 30, 31, 32 e 33.
- 3 KOCH, C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. New York: Oxford university press, 2004. Citado 10 vezes nas páginas 10, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 e 33.
- 4 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952. Citado 3 vezes nas páginas 10, 26 e 27.
- 5 IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. Boston: MIT press, 2007. Citado 3 vezes nas páginas 10, 24 e 29.
- 6 MATIAS, F. S. et al. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Physical Review E*, APS, v. 84, n. 2, p. 021922, 2011. Citado 8 vezes nas páginas 11, 18, 28, 33, 37, 38, 39 e 48.
- 7 İNCE, R.; ADANIR, S. S.; SEVMEZ, F. The inventor of electroencephalography (eeg): Hans berger (1873–1941). *Child's Nervous System*, Springer, p. 1–2, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 40.
- 8 BERGER, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, © Georg Thieme Verlag, Stuttgart, v. 60, n. 51, p. 1947–1949, 1934. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 40.
- 9 BUZSAKI, G. *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press, 2006. Citado 8 vezes nas páginas 12, 17, 22, 34, 40, 41, 42 e 43.
- 10 PENTTONEN, M.; BUZSÁKI, G. Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems*, Elsevier, v. 2, n. 2, p. 145–152, 2003. Citado 3 vezes nas páginas 12, 41 e 42.
- 11 STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Massachusetts: CRC press, 2018. Citado 5 vezes nas páginas 17, 19, 34, 35 e 38.
- 12 MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas dinâmicos*. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 19.
- 13 SIMÕES, F. S. P. et al. Modelos matemáticos para dinâmica de doenças de transmissão direta e de presa-predador considerando parâmetros interativos e t-normas. [sn], 2013. Citado na página 17.

- 14 SOUZA, G. M.; BUCKERIDGE, M. S. Sistemas complexos: novas formas de ver a botânica. *Brazilian Journal of Botany*, SciELO Brasil, v. 27, n. 3, p. 407–419, 2004. Citado na página 17.
- 15 SEJNOWSKI, T. J.; KOCH, C.; CHURCHLAND, P. S. Computational neuroscience. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 241, n. 4871, p. 1299–1306, 1988. Citado 6 vezes nas páginas 17, 21, 24, 26, 28 e 33.
- 16 PIKOVSKY, A. et al. *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences*. New York: Cambridge university press, 2003. v. 12. Citado 4 vezes nas páginas 17, 34, 35 e 36.
- 17 NUSSENZVEIG, H. M. *Curso de Física Básica: fluidos, oscilações e ondas, calor*. São Paulo: Editora Blucher, 2018. v. 2. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 34.
- 18 VOSS, H. U. Anticipating chaotic synchronization. *Physical review E*, APS, v. 61, n. 5, p. 5115, 2000. Citado 4 vezes nas páginas 17, 18, 38 e 39.
- 19 MATIAS, F. S. *Anticipated synchronization in neuronal circuits*. Tese (Doutorado), 2014. Citado na página 18.
- 20 BARROW-GREEN, J. *Poincaré and the Discovery of Chaos*. London: Icon, 2002. Citado na página 19.
- 21 BARROW-GREEN, J. *Poincaré and the three body problem*. United Kingdom: American Mathematical Soc., 1997. Citado na página 19.
- 22 NICOLIS, G.; NICOLIS, C. *Foundations of complex systems: emergence, information and prediction*. London: World Scientific, 2012. Citado na página 19.
- 23 TRÂNSITO índia. Wikipédia, 2020. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=transito+da+india&rlz=1C1EJFC_enBR863BR863&sxsr=ALeKk02O0DM25Pp2iCJSDX-9NrUA6tnXYA:1584963151206&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiliPDsv7DoAhU7IbkGHWdJBqkQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=625#imgrc=PObleNObz7DEtM>. Acesso em: [Online; accessed 23-março-2020]. Citado na página 20.
- 24 ALBERTS, B. et al. *Fundamentos da Biologia Celular-4*. São Paulo: Artmed Editora, 2006. Citado na página 21.
- 25 MISHQAT, I. The neuron doctrine (1860-1895). *Embryo Project Encyclopedia*, Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and . . . , 2017. Citado na página 21.
- 26 BRODAL, P. *The central nervous system: structure and function*. New York: Oxford University Press, 2004. Citado na página 22.
- 27 CASTRO, D. M. *Causalidade de Granger bidirecional via bandas de frequência distintas em redes de neurônios Izhikevich*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Pernambuco, 2019. Citado 5 vezes nas páginas 22, 40, 48, 50 e 59.
- 28 IZHIKEVICH, E. M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, Ieee, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004. Citado na página 29.

- 29 AZEVEDO, F. A. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 513, n. 5, p. 532–541, 2009. Citado na página 30.
- 30 HERCULANO-HOUZEL, S. et al. O cérebro nosso de cada dia. 2015. Citado na página 30.
- 31 GOLDSTEIN, H.; POOLE, C.; SAFKO, J. *Classical mechanics*. New York: American Association of Physics Teachers, 2002. Citado na página 34.
- 32 GRIFFITHS, D. J.; SCHROETER, D. F. *Introduction to quantum mechanics*. London: Cambridge University Press, 2018. Citado na página 34.
- 33 HUYGENS, C.; OSCILLATORIUM, H. The pendulum clock. *Trans RJ Blackwell, The Iowa State University Press, Ames*, Springer, 1986. Citado na página 34.
- 34 CHERMAN, A. *Sobre os ombros de gigantes: uma história da física*. São Paulo: Editora Schwarcz-Companhia das Letras, 2004. Citado na página 34.
- 35 STRUTT, J. W.; RAYLEIGH, B. *The theory of sound*. London: Cambridge, 1945. Citado na página 35.
- 36 ECCLES, W. H.; VINCENT, J. On the variations of wave-length of the oscillations generated by three-electrode thermionic tubes due to changes in filament current, plate voltage, grid voltage, or coupling. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, The Royal Society London, v. 96, n. 680, p. 455–465, 1920. Citado na página 35.
- 37 MIROLLO, R. E.; STROGATZ, S. H. Synchronization of pulse-coupled biological oscillators. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, SIAM, v. 50, n. 6, 1990. Citado na página 35.
- 38 ROY, R.; JR, K. S. T. Experimental synchronization of chaotic lasers. *Physical Review Letters*, APS, v. 72, n. 13, p. 2009, 1994. Citado na página 35.
- 39 SUGAWARA, T. et al. Observation of synchronization in laser chaos. *Physical review letters*, APS, v. 72, n. 22, p. 3502, 1994. Citado na página 35.
- 40 TANG, S.; LIU, J. Experimental verification of anticipated and retarded synchronization in chaotic semiconductor lasers. *Physical review letters*, APS, v. 90, n. 19, p. 194101, 2003. Citado 3 vezes nas páginas 36, 37 e 64.
- 41 LIU, Y. et al. Experimental observation of complete chaos synchronization in semiconductor lasers. *Applied Physics Letters*, American Institute of Physics, v. 80, n. 23, p. 4306–4308, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 37.
- 42 MATIAS, F. S. et al. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. *NeuroImage*, Elsevier, v. 99, p. 411–418, 2014. Citado 10 vezes nas páginas 37, 38, 39, 45, 47, 48, 51, 55, 64 e 65.
- 43 VOSS, H. U. Dynamic long-term anticipation of chaotic states. *Physical Review Letters*, APS, v. 87, n. 1, p. 014102, 2001. Citado na página 38.

- 44 BAŞAR, E.; BULLOCK, T. H. *Induced rhythms in the brain*. New York: Springer, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 42.
- 45 JIA, X.; KOHN, A. Gamma rhythms in the brain. *PLoS biology*, Public Library of Science, v. 9, n. 4, 2011. Citado na página 41.
- 46 MULLER, L. et al. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 19, n. 5, p. 255, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- 47 WANG, X. et al. Pinning impulsive synchronization of complex dynamical networks with various time-varying delay sizes. *Nonlinear Analysis: Hybrid Systems*, Elsevier, v. 26, p. 307–318, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- 48 JACOBS, J. et al. Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 27, n. 14, p. 3839–3844, 2007. Citado na página 42.
- 49 BON-JEGO, L.; YUSTE, R. et al. Persistently active, pacemaker-like neurons in neocortex. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers, v. 1, p. 9, 2007. Citado na página 42.
- 50 STERIADE, M. et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Elsevier, v. 76, n. 6, p. 481–508, 1990. Citado na página 42.
- 51 BUZSAKI, G. et al. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 256, n. 5059, p. 1025–1027, 1992. Citado na página 43.
- 52 ELETROENCEFALOGRAMA. Wikipédia, 2020. Disponível em: <<https://pt.overleaf.com/project/5e51262967929600016d128c>>. Acesso em: [Online; accessed 05-maio-2020]. Citado na página 44.
- 53 EHLERS, R. S. Análise de séries temporais. *Universidade Federal do Paraná*, 2007. Citado na página 46.
- 54 BAILLIE, R. T. Introduction to multiple time series analysis, h. lütkepohl. springer-verlag. berlin and new york, 1991. isbn 0-387-53194-7, cloth£ 31, pp. 1+ 545. *Journal of Applied Econometrics*, Wiley Online Library, v. 8, n. 3, p. 325–326, 1993. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 47.
- 55 ARFKEN, G. B.; WEBER, H. J. *Mathematical methods for physicists*. Utah: American Association of Physics Teachers, 1999. Citado na página 47.
- 56 OCAZIONEZ, S. A. C. Processamento no domínio da frequência de sinais de eletroencefalografia coletados durante protocolo de estresse moderado. 2009. Citado na página 47.
- 57 HANSELMAN, D. C.; LITTLEFIELD, B. *Mastering matlab 7*. New York: Pearson/Prentice Hall, 2005. Citado na página 47.
- 58 THATCHER, R. W. Coherence, phase differences, phase shift, and phase lock in eeg/erp analyses. *Developmental neuropsychology*, Taylor & Francis, v. 37, n. 6, p. 476–496, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 64.

- 59 WALTER, D. O. Spectral analysis for electroencephalograms: mathematical determination of neurophysiological relationships from records of limited duration. *Experimental Neurology*, Elsevier, v. 8, n. 2, p. 155–181, 1963. Citado na página 47.
- 60 BROVELLI, A. et al. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by granger causality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 101, n. 26, p. 9849–9854, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 64.
- 61 BARNETT, L.; SETH, A. K. The mvgc multivariate granger causality toolbox: a new approach to granger-causal inference. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 223, p. 50–68, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 48, 49 e 50.
- 62 GRANGER, C. W. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: journal of the Econometric Society*, JSTOR, p. 424–438, 1969. Citado na página 48.
- 63 BARRETT, A. B.; BARNETT, L.; SETH, A. K. Multivariate granger causality and generalized variance. *Physical Review E*, APS, v. 81, n. 4, p. 041907, 2010. Citado na página 50.
- 64 CARLOS, F. L. P. et al. Anticipated synchronization in human eeg data: Unidirectional causality with negative phase lag. *Physical Review E*, APS, 2020. Citado na página 51.
- 65 GRAY, C. M. et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, v. 338, n. 6213, p. 334–337, 1989. Citado na página 51.
- 66 ROELFSEMA, P. R. et al. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, v. 385, p. 157–161, 1997. Citado na página 51.
- 67 VARELA, F. et al. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 2, p. 229–239, 2001. Citado na página 51.
- 68 FRIES, P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 9, n. 10, p. 474–480, 2005. Citado na página 51.
- 69 UHLHAAS, P. J. et al. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front. Integr. Neurosci.*, v. 3, p. 17, 2009. Citado na página 51.
- 70 VICENTE, R. et al. Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, National Acad Sciences, v. 105, n. 44, p. 17157–17162, 2008. Citado na página 51.
- 71 GOLLO, L. L. et al. Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science, v. 10, n. 4, p. e1003548, 2014. Citado na página 51.
- 72 MATIAS, F. S. et al. Self-organized near-zero-lag synchronization induced by spike-timing dependent plasticity in cortical populations. *PloS one*, Public Library of Science, v. 10, n. 10, p. e0140504, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 64.

- 73 MIRASSO, C. Exploring the phase-locking mechanisms yielding delayed and anticipated synchronization in neuronal circuits. *Frontiers in systems neuroscience*, Frontiers, v. 13, p. 41, 2019. Citado na página 51.
- 74 GREGORIOU, G. G. et al. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *science*, American Association for the Advancement of Science, v. 324, n. 5931, p. 1207–1210, 2009. Citado na página 55.
- 75 KORZENIEWSKA, A. et al. Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (ddtf) method. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 125, n. 1-2, p. 195–207, 2003. Citado na página 55.
- 76 MARSDEN, J. et al. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in parkinson's disease. *Brain*, Oxford University Press, v. 124, n. 2, p. 378–388, 2001. Citado na página 55.
- 77 WILLIAMS, D. et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain*, Oxford University Press, v. 125, n. 7, p. 1558–1569, 2002. Citado na página 55.
- 78 SCHNITZLER, A.; GROSS, J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 4, p. 285–296, 2005. Citado na página 55.
- 79 KLIMESCH, W. et al. A short review of slow phase synchronization and memory: evidence for control processes in different memory systems? *Brain research*, Elsevier, v. 1235, p. 31–44, 2008. Citado na página 55.
- 80 MARIS, E. et al. Rhythmic neuronal synchronization in visual cortex entails spatial phase relation diversity that is modulated by stimulation and attention. *Neuroimage*, Elsevier, v. 74, p. 99–116, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 57 e 64.
- 81 DOTSON, N. M.; SALAZAR, R. F.; GRAY, C. M. Frontoparietal correlation dynamics reveal interplay between integration and segregation during visual working memory. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 34, n. 41, p. 13600–13613, 2014. Citado na página 57.
- 82 EDE, F. van et al. Both ongoing alpha and visually induced gamma oscillations show reliable diversity in their across-site phase-relations. *Journal of neurophysiology*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 113, n. 5, p. 1556–1563, 2015. Citado na página 57.
- 83 MARIS, E.; FRIES, P.; EDE, F. van. Diverse phase relations among neuronal rhythms and their potential function. *Trends in neurosciences*, Elsevier, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 57 e 64.
- 84 ZHENG, C.; COLGIN, L. L. Beta and gamma rhythms go with the flow. *Neuron*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 236–237, 2015. Citado na página 59.
- 85 SALAZAR, R. et al. Content-specific fronto-parietal synchronization during visual working memory. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 338, n. 6110, p. 1097–1100, 2012. Citado na página 64.

- 86 SIVAPRAKASAM, S. et al. Experimental demonstration of anticipating synchronization in chaotic semiconductor lasers with optical feedback. *Physical Review Letters*, APS, v. 87, n. 15, p. 154101, 2001. Citado na página 64.
- 87 CISZAK, M. et al. Predict-prevent control method for perturbed excitable systems. *Physical Review E*, APS, v. 79, n. 4, p. 046203, 2009. Citado na página 64.
- 88 CORRON, N. J.; BLAKELY, J. N.; PETHEL, S. D. Lag and anticipating synchronization without time-delay coupling. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, American Institute of Physics, v. 15, n. 2, p. 023110, 2005. Citado na página 64.
- 89 SRINIVASAN, K. et al. Anticipating, complete and lag synchronizations in rc phase-shift network based coupled chua's circuits without delay. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, American Institute of Physics, v. 22, n. 2, p. 023124, 2012. Citado na página 64.
- 90 BRETTE, R.; DESTEXHE, A. *Handbook of neural activity measurement*. London: Cambridge University Press, 2012. Citado na página 64.
- 91 NUNEZ, P. L. et al. Eeg coherency: I: statistics, reference electrode, volume conduction, laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Elsevier, v. 103, n. 5, p. 499–515, 1997. Citado na página 64.
- 92 BROEK, S. P. van den et al. Volume conduction effects in eeg and meg. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Elsevier, v. 106, n. 6, p. 522–534, 1998. Citado na página 64.
- 93 HAHS, D. W.; PETHEL, S. D. Distinguishing anticipation from causality: Anticipatory bias in the estimation of information flow. *Physical review letters*, APS, v. 107, n. 12, p. 128701, 2011. Citado na página 64.
- 94 VAKORIN, V. A.; KRAKOVSKA, O.; MCINTOSH, A. R. On complexity and phase effects in reconstructing the directionality of coupling in non-linear systems. In: *Directed Information Measures in Neuroscience*. New York: Springer, 2014. p. 137–158. Citado na página 64.
- 95 STEPP, N.; TURVEY, M. T. On strong anticipation. *Cognitive systems research*, Elsevier, v. 11, n. 2, p. 148–164, 2010. Citado na página 64.
- 96 WASHBURN, A. et al. Feedback delays can enhance anticipatory synchronization in human-machine interaction. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 14, n. 8, p. e0221275, 2019. Citado na página 64.
- 97 KLIMESCH, W.; SAUSENG, P.; HANSLMAYR, S. Eeg alpha oscillations: the inhibition–timing hypothesis. *Brain research reviews*, Elsevier, v. 53, n. 1, p. 63–88, 2007. Citado na página 65.

Apêndices

APÊNDICE A – Artigo Publicado

Este artigo foi publicado na revista Physical Review E.

Anticipated synchronization in human EEG data: unidirectional causality with negative phase-lag

Francisco-Leandro P. Carlos,¹ Maciel-Monteiro Ubirakitan,^{2,3} Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues,² Moises Aguilar-Domingo,^{3,4} Eva Herrera-Gutiérrez,⁵ Jesús Gómez-Amor,⁴ Mauro Copelli,⁶ Pedro V. Carelli,⁶ and Fernanda S. Matias¹

¹*Instituto de Física, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas 57072-970 Brazil.*

²*Grupo de Neurodinâmica, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE 50670-901, Brazil.*

³*Spanish Foundation for Neurometrics Development, Department of Psychophysics & Psychophysiology, Murcia 30100, Spain.*

⁴*Department of Human Anatomy and Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Murcia, 30100 Espinardo Campus, Murcia, Spain.*

⁵*Department of Developmental and Educational Psychology, Faculty of Psychology, University of Murcia, 30100 Espinardo Campus, Murcia, Spain.*

⁶*Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE 50670-901, Brazil.*

Understanding the functional connectivity of the brain has become a major goal of neuroscience. In many situations the relative phase difference, together with coherence patterns, have been employed to infer the direction of the information flow. However, it has been recently shown in local field potential data from monkeys the existence of a synchronized regime in which unidirectionally coupled areas can present both positive and negative phase differences. During the counterintuitive regime, called anticipated synchronization (AS), the phase difference does not reflect the causality. Here we investigate coherence and causality at the alpha frequency band ($f \sim 10$ Hz) between pairs of electroencephalogram (EEG) electrodes in humans during a GO/NO-GO task. We show that human EEG signals can exhibit anticipated synchronization, which is characterized by a unidirectional influence from an electrode A to an electrode B, but the electrode B leads the electrode A in time. To the best of our knowledge, this is the first verification of AS in EEG signals and in the human brain. The usual delayed synchronization (DS) regime is also present between many pairs. DS is characterized by a unidirectional influence from an electrode A to an electrode B and a positive phase difference between A and B which indicates that the electrode A leads the electrode B in time. Moreover we show that EEG signals exhibit diversity in the phase relations: the pairs of electrodes can present in-phase, anti-phase, or out-of-phase synchronization with a similar distribution of positive and negative phase differences.

PACS numbers: 87.18.Sn, 87.19.1l, 87.19.lm

Introduction

The extraordinary ability of humans to model and predict facts are one of the prerequisites for both action and cognition. These capacities emerge from the various synchronous rhythms generated by the brain [1, 2], which represent a core mechanism for neuronal communication [3]. In particular, phase synchronization [4] has been related to selective attention [5, 6], large-scale information integration [7] and memory processes [8, 9]. Despite huge evidence of zero-lag synchronization in the brain [2], there is a growing number of studies reporting non-zero phase differences between synchronized brain areas [6, 9–13]. It has been assumed that the phase diversity plays an important role in fast cognitive processes [14].

In many situations the phase, together with coherence patterns, have been employed to infer the direction of the information flow [10, 15–19]. The assumption is typically that the phase difference reflects the transmission time of neural activity. However, this assumed relationship is not theoretically justified [20]. Particularly, during spe-

cial synchronized regimes, the phase difference does not reflect the causality [21–25].

It has been shown that a monkey performing a cognitive task can present unidirectional influence from a cortical region A to another region B with a negative phase difference between the two areas [21–23]. This means that the receiver region B can lead the activity of A. For example, it has been observed that during the waiting period of a GO/NO-GO task, a macaque monkey present unidirectional causality from the somatosensory cortex to the motor cortex with a negative phase [21, 23]. Similar apparent incongruence has been verified between Prefrontal Cortex (PFC) and Posterior Parietal Cortex (PPC) in monkeys performing a working memory task [22]. The information flows from the PPC to the PFC but the activity of the PFC leads the activity of the PPC by 2.4 to 6.5 ms.

These experimental results have been compared to a model of two unidirectionally coupled neuronal populations [23]. The phase difference between the sender and the receiver population can be controlled by the inhibitory synaptic conductance in the receiver population [23] or by the amount of external noise at the re-

ceiver [26]. By construction, the information flow is always from the sender to the receiver population but the receiver can lead the sender, which is characterized by a negative phase difference. In other words, the sender lags behind the receiver. Results were corroborated using the statistical permutation quantifiers in the multi-scale entropy causality plane [27]. This counter-intuitive regime has been explained in the light of anticipated synchronization (AS) ideas [23, 28].

The anticipatory synchronization can be a stable solution of two dynamical systems coupled in a sender-receiver configuration, if the receiver is also subjected to a negative delayed self-feedback [28–34]:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{S}} &= \mathbf{f}(\mathbf{S}(t)), \\ \dot{\mathbf{R}} &= \mathbf{f}(\mathbf{R}(t)) + \mathbf{K}[\mathbf{S}(t) - \mathbf{R}(t - t_d)].\end{aligned}\quad (1)$$

\mathbf{S} and $\mathbf{R} \in \mathbb{R}^n$ are dynamical variables respectively representing the sender and the receiver systems. \mathbf{f} is a vector function which defines each autonomous dynamical system, \mathbf{K} is the coupling matrix and $t_d > 0$ is the delay in the receiver's negative self-feedback. In such system, $\mathbf{R}(t) = \mathbf{S}(t + t_d)$ is a solution of the system, which can be easily verified by direct substitution in Eq. 1. AS has been observed in excitable models driven by white noise [35], chaotic systems [28, 31], as well as in experimental setups with semiconductor lasers [36, 37] and electronic circuits [38].

AS has also been observed when the self-feedback was replaced by parameter mismatches [39–43], inhibitory dynamical loops [23, 44–46] and noise at the receiver [26]. It has been suggested that AS can emerge when the receiver dynamics is faster than the senders [26, 46–48]. Furthermore, unidirectionally coupled lasers reported both regimes: AS and the usual delayed synchronization (DS, in which the sender predicts the activity of the receiver), depending on the difference between the transmission time and the feedback delay time [37, 49]. The two regimes were observed to have the same stability of the synchronization manifold in the presence of small perturbations due to noise or parameter mismatches [37]. Neuron models can also present a transition from positive to negative phase differences (from DS to AS) depending on coupling parameters [23, 26, 44, 45]. Therefore, the study of anticipatory regimes in biological systems (not man-made) is receiving more attention in the last years [50–53].

Here we employ spectral coherence and Granger causality (GC) measures to infer the direction of influence, as well as the phase difference between electrodes of the EEG from 11 subjects. We verify, for all subjects, the existence of coherent activity in the alpha band ($f \sim 10$ Hz) between pairs of electrodes. We also show that many of these pairs exhibit a unidirectional influence from one electrode to another and a phase difference that can be positive or negative. In Sec. I we describe the experimental paradigm and EEG processing and analysis. In Sec. II, we report our results, showing that when we

consider all the unidirectionally coupled pairs we verify that there is a diversity in the phase relation: they exhibit in-phase, anti-phase, or out-of-phase synchronization with similar distribution of positive and negative phase differences (DS and AS, respectively). Concluding remarks and brief discussion of the significance of our findings for neuroscience are presented in Sec. III.

I. METHODS

Subjects

We selected 11 volunteers (10 women, 1 man, all right-handed) who signed to indicate informed consent to participate in the experiment. The youngest was 32 years old and the oldest 55 years old (average 45.7 and standard deviation 7.8). All subjects were evaluated by both psychiatrist and psychologist. Exclusion criteria were: perinatal problems, cranial injuries with loss of consciousness and neurological deficit, history of seizures, medication or other drugs 24 hours before the recording, presence of psychotic symptoms in 6 months prior the study and the presence of systemic and neurological diseases. The entire experimental protocol was approved by the Commission of Bioethics of the University of Murcia (UMU, process C25212072413233).

EEG recording

The electroencephalographic data recordings were carried out at the Spanish Foundation for Neurometrics Development (Murcia, Spain) center using a Mitsar 201M amplifier (Mitsar Ltd), a system of 19 channels with auricular reference. Data were digitized at a frequency of 250 Hz. The electrodes were positioned according to the international 10-20 system using conductive paste (ECI ELECTROGEL). Electrode impedance was kept < 5 K Ω . The montage (Fig. 1(a)) include three midline sites (F_Z , C_Z and P_Z) and eight sites over each hemisphere (F_{P1}/F_{P2} , F_7/F_8 , F_3/F_4 , T_3/T_4 , C_3/C_4 , P_3/P_4 , T_5/T_6 and O_1/O_2). The acquisition was realized by WinEEG software (Version 2.92.56). EEG epochs with excessive amplitude (> 50 μ V) were automatically deleted. Finally, the EEG was analyzed by a specialist in neurophysiology to reject epochs with artifacts.

Experimental task

The EEG data were recorded while subjects performed a GO/NO-GO task (also called visual continuous performance task, VCPT). Participants sat in an ergonomic chair 1.5 meters away from a 17" plasma screen. Psychology software (Mitsar Systems) was used to present the

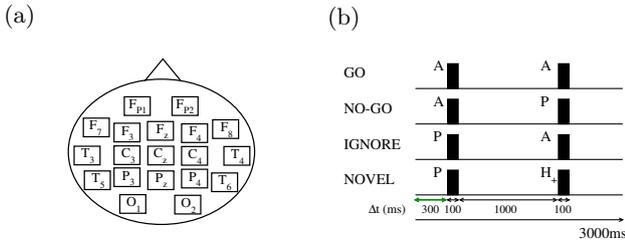


FIG. 1: **Experimental paradigm.** (a) 10/20 System of EEG electrodes placement employed in the experiments. (b) GO/NO-GO task based on three types of stimulus with images of animals (A), plants (P), and people (H₊). After a waiting window of 300 ms, two stimulus were presented for 100 milliseconds, with a 1000 ms inter-stimulus-interval. If both stimulus are animals (AA) the participant should press a button as quickly as possible (see Methods for more details). Here we analyzed the 300 ms before the stimulus onset.

images. The VCPT consists of three types of stimuli: twenty images of animals (A), twenty images of plants (P), twenty images of people of different professions (H₊). Whenever H₊ was presented, a 20 ms-long artificial sound tone frequency was simultaneously produced. The tone frequencies range from 500 to 2500 Hz, in intervals of 500 Hz. All stimuli were of equal size and brightness.

In each trial a pair of stimuli were presented after a waiting window of 300 ms, which is the important interval for our analysis (see the green arrow in Fig. 1(b)). Each stimulus remains on the screen for 100 ms, with a 1000 ms inter-stimulus-interval. Four different kinds of pairs of stimuli were employed: AA, AP, PP and PH₊. The entire experiment consists in 400 trials (the four kinds of pairs were randomly distributed and each one appeared 100 times). The continuous set occurs when A is presented as the first stimulus, so the subject needed to prepare to respond. An AA pair corresponds to a GO task and the participants are supposed to press a button as quickly as possible. An AP pair corresponds to a NO-GO task and the participants should suppress the action of pressing the button. The discontinuous set, in which P is first presented, indicates that one should not respond (independently of the second stimuli). IGNORE task occurred with PP pairs and NOVEL when PH₊ pairs appeared. Participants were trained for about five minutes before beginning the experimental trials. They rested for a few minutes when they reached the halfway point of the task. The experimental session lasted ~ 30 min.

EEG processing and analysis

The Power, Coherence, Granger causality and phase difference spectra were calculated following the methodology reported in Matias et al. [23] using the autoregressive modeling method (MVAR) implemented in the MVGC Matlab toolbox [54]. Data were acquired while

participants were performing the GO/NO-GO visual pattern discrimination described before. Our analysis focuses on 30000 points representing the waiting window of 400 trials ending with the visual stimulus onset (green arrow in Fig. 1(b)). This means that in each trial, the 300-ms pre-stimulus interval consists of 75 points with a 250-Hz sample rate.

The preprocess of the multi-trial EEG time series consists in detrending, demeaning and normalization of each trial. Respectively, it means to subtract from the time series the best-fitting line, the ensemble mean and divide it by the temporal standard deviation. After these processes each single trial can be considered as produced from a zero-mean stochastic process. In order to determine an optimal order for the MVAR model we obtained the the minimum of the Akaike Information Criterion (AIC) [55] as a function of model order. The AIC dropped monotonically with increasing model order up to 30.

For each pair of sites (l, k) we calculated the spectral matrix element $S_{lk}(f)$ [21, 56], from which the coherence spectrum $C_{lk}(f) = |S_{lk}(f)|^2 / [S_{ll}(f)S_{kk}(f)]$ and the phase spectrum $\Delta\Phi_{l-k}(f) = \tan^{-1}[\text{Im}(S_{lk})/\text{Re}(S_{lk})]$ were calculated. A peak of $C_{lk}(f)$ indicates synchronized oscillatory activity at the peak frequency f_{peak} , with a time delay $\tau_{lk} = \Delta\Phi_{lk}(f_{peak}) / (2\pi f_{peak})$. We only consider $7 < f_{peak} < 13$ Hz and we use the terms time delay and phase difference interchangeably. It is worth mentioning that $\Delta\Phi_{l-k} = -\Delta\Phi_{k-l}$ and $-\pi < \Delta\Phi_{l-k} \leq \pi$. Directional influence from site l to site k was assessed via the Granger causality spectrum $I_{l \rightarrow k}(f)$ [21, 23, 56]. When the $I_{l \rightarrow k}(f)$ has a peak around the f_{peak} obtained from the coherence spectrum, we consider that l G-causes k . In order to define back-to-front, lateral or front-to-back influence we separated the electrodes in 5 lines (see Fig. 1(a)): F_{P1} and F_{P2} ; F_7, F_3, F_Z, F_4 and F_8 ; T_3, C_3, C_Z, C_4 and T_4 ; T_5, P_3, P_Z, P_4 , and T_6 ; O_1 and O_2 .

II. RESULTS

Synchronization between electrodes l and k can be characterized by a peak in the coherence spectrum $C_{lk}(f_{peak})$. The phase difference $\Delta\Phi_{l-k}$ at the peak frequency f_{peak} provides the time delay τ_{lk} between the electrodes. The direction of influence is given by the Granger causality spectrum. Whenever an electrode l strongly and asymmetrically G-causes k , we refer to l as the sender (S) and to k as the receiver (R) and the link between l and k is considered a unidirectional coupling from l to k (S \rightarrow R). After determining which electrode is the sender and which one is the receiver we analyze the sign of $\Delta\Phi_{S-R}$ to determine the synchronized regime. Unless otherwise stated we analyze only the unidirectionally connected pairs.

Delayed synchronization (DS): unidirectional causality with positive phase-lag

Typically when a directional influence is verified from A to B, a positive time delay is expected, indicating that A's activity temporally precedes that of B [10, 57]. This positive time delay characterizes the intuitive regime called delayed synchronization (DS, or also retarded synchronization) in which the sender is also the leader [37]. In neuronal models the time delay between A and B can reflect the characteristic time scale of the synapses between A and B but can also be modulated by local properties of the receiver region B [23, 26].

In Fig. 2 we show an example of DS between the sites F_7 and F_{P1} for volunteer 439. Power and coherence spectra present a peak at $f_{peak} = 11.4$ Hz. At this frequency, the activity of F_7 G-causes F_{P1} , but not the other way around. The positive sign of the phase $\Delta\Phi_{F_7-F_{P1}}(f_{peak}) = 0.1727$ rad indicates that the sender electrode F_7 leads the receiver electrode F_{P1} with a positive time delay $\tau = 2.4$ ms.

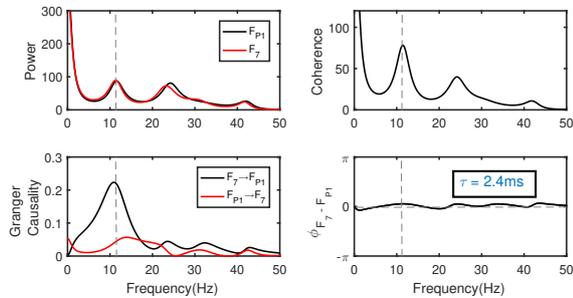


FIG. 2: **Unidirectional causality with positive phase-lag characterizes the delayed synchronization regime (DS).** Power, coherence, Granger causality and phase spectra between electrodes F_7 and F_{P1} for volunteer 439. The pair is synchronized with main frequency $f_{peak} = 11.4$ Hz (given by the peak of the coherence, grey dashed lines). The Granger causality peak around f_{peak} reveals a directional influence from site F_7 to F_{P1} and the phase difference at the main frequency $\Delta\Phi_{F_7-F_{P1}}(f_{peak}) = 0.1727$ rad shows that F_7 leads F_{P1} (with an equivalent time delay $\tau = 2.4$ ms).

Anticipated synchronization (AS): unidirectional causality with negative phase-lag

Despite the fact that phase differences and coherence patterns, have been employed to infer the direction of the information flux [10, 15–19], our results imply that if we consider only the coherence and phase-lag we could infer the wrong direction of influence between the involved pairs. Such counter-intuitive regime exhibiting unidirectionally causality with negative phase difference has first been reported in the brain as a mismatch between causality and the sign of the phase difference in local field potential of macaque monkeys during cognitive

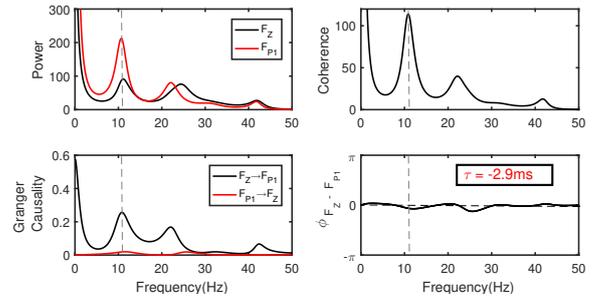


FIG. 3: **Unidirectional causality with negative phase-lag characterizes anticipated synchronization (AS).** Power, coherence, Granger causality and phase spectra between sites F_Z and F_{P1} for volunteer 439. The electrodes are synchronized with main frequency $f_{peak} = 10.8$ Hz (given by the peak of the coherence, grey dashed lines). The Granger causality peak around f_{peak} reveals a directional influence from site F_Z to F_{P1} . F_Z G-causes F_{P1} , but the negative phase difference at the main frequency $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P1}}(f_{peak}) = -0.1969$ rad (which is equivalent to a time delay $\tau = -2.9$ ms) indicates that F_{P1} leads F_Z in time.

tasks [21, 22]. Afterwards, it has been reported that the apparent paradox could be explained in the light of anticipated synchronization ideas [23]. Here we show that human EEG signals can also present unidirectional influence with negative phase-lag. As far as we know, this is the first evidence of AS in human EEG data.

An example of anticipated synchronization between EEG electrodes is shown in Fig. 3. The sites F_Z and F_{P1} exhibit a peak at alpha band in the power and coherence spectra for $f_{peak} = 10.8$ Hz (Fig. 3) for volunteer 439. The Granger causality spectra presents a peak from F_Z to F_{P1} but not in the opposite direction, indicating that F_Z G-causes F_{P1} at $f_{peak} = 10.8$ Hz. However, the negative sign of the angle $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P1}}(f_{peak}) = -0.1969$ rad indicates that the activity of F_Z lags behind the activity of F_{P1} . The time delay associated to $\Delta\Phi_{F_Z-F_{P1}}(f_{peak})$ is $\tau = -2.9$ ms.

Zero-lag synchronization (ZL)

Zero-lag (ZL) synchronization has been widely documented in experimental data since its first report in cat visual cortex [58]. It has been related to different cognitive functions such as perceptual integration and the execution of coordinated motor behaviours [3, 7, 59, 60]. Despite many models showing that bidirectional coupling between areas promotes zero-lag synchronization [61, 62], it is also possible to have ZL between unidirectional connected populations [23, 26, 45]. In these systems, nonlinear properties of the receiver region can compensate characteristic synaptic delays and the two systems synchronize at zero phase.

We consider zero-lag whenever $|\Delta\Phi_{S-R}(f_{peak})| < 0.1$ rad. In Fig. 4 we show power, coherence, Granger

causality and phase spectra between electrodes F_3 and F_{P2} for volunteer 439. These sites are synchronized with main frequency $f_{peak} = 10.4$ Hz and $\Delta\Phi_{F_3-F_{P2}}(f_{peak}) = -0.0164$ rad which provides $\tau = -0.2$ ms.

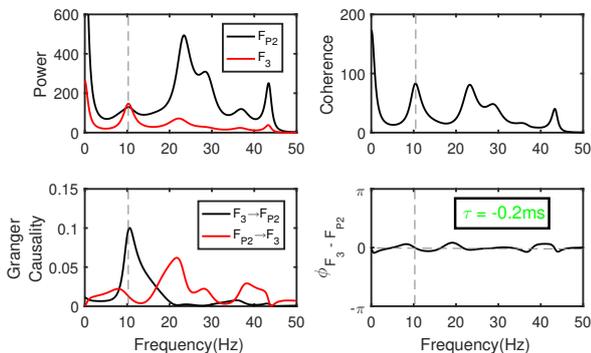


FIG. 4: **Unidirectional causality with zero-lag synchronization (ZL, defined by $\Delta\Phi \simeq 0$).** Power, coherence, Granger causality and phase spectra between electrodes F_3 and F_{P2} for volunteer 439. Sites are synchronized with main frequency (given by the peak of the coherence, brown dashed lines) $f_{peak} = 10.4$ Hz. The Granger causality peak around f_{peak} indicates that site F_3 unidirectionally influences F_{P2} . The time delay between both is almost zero $\tau = -0.2$ ms ($\Delta\Phi_{F_3-F_{P2}}(f_{peak}) = -0.0164$ rad).

Anti-phase synchronization

Participants can also exhibit anti-phase synchronization between electrodes. We define anti-phase synchronization (AP) when $\pi - 0.1 < |\Delta\Phi_{S-R}(f_{peak})| < \pi + 0.1$ rad. In Fig. 5 we show power, coherence, Granger causality and phase spectra between electrodes O_2 and C_3 for volunteer 439. The site O_2 G-causes C_3 and the time delay between them is $\tau = 47.5$ ms which is almost half of a period for the $f_{peak} = 10.4$ Hz.

TABLE I: **Number of unidirectionally connected pairs for all subjects together:** separated by phase-synchronization regime along the lines and by the direction of influence along the columns.

	Unidirectional	Back-to-Front	Lateral	Front-to-Back
Total	686	430	90	166
ZL	93	39	25	29
DS(1)	77	25	14	38
AS(1)	99	51	27	21
AP	174	135	11	28
DS(2)	108	83	4	21
AS(2)	135	97	9	29

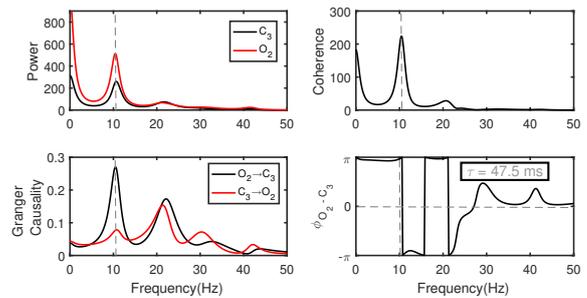


FIG. 5: **Unidirectional causality with anti-phase synchronization (AP, defined by $\Delta\Phi \simeq \pm\pi$).** Power, coherence, Granger causality and phase spectra between electrodes O_2 and C_3 for volunteer 439. The activity of the electrodes are synchronized with main frequency $f_{peak} = 10.4$ Hz (grey dashed lines). The Granger causality peak around f_{peak} reveals a directional influence from O_2 to C_3 and the phase spectrum shows that $\Delta\Phi_{O_2-C_3}(f_{peak}) = 3.1031$ rad (which provides $\tau = 47.5$ ms).

Phase relation diversity across pairs and subjects

Reliable phase relation diversity is a general property of brain oscillations. It has been reported on multiple spatial scales, ranging from very small spatial scale (inter-electrode distance < 900 mm) in macaque [6, 9], to a large spatial scale (using magnetoencephalography) in humans [63]. However, the function significance of phase relations in neuronal signals is not well defined. It has been hypothesized that it may support effective neuronal communication by enhancing neuronal selectivity and promoting segregation of multiple information streams [14].

Considering the 19 electrodes per subject, the number of analyzed pairs is 171 for each volunteer which corresponds to 1881 pairs in total. Among these pairs, 1394 presented a peak in the coherence spectrum at the alpha band. Regarding the Granger causality spectra, 686 pairs presented an unidirectional influence and 358 a bidirectional influence. In Fig. 6(a) we show the phase-difference distribution of all 686 unidirectionally connected pairs for all volunteers in a circular plot. In Figs. 6(b),(c),(d) we show all the pairs separated by the direction of influence: from the back to the front (430), lateral flux (90) and from the front to the back (166), respectively. The colors represent the four different synchronized regimes mentioned before: DS (blue for positive phase: $0.1 < \Delta\Phi_{S-R}(f_{peak}) < \pi - 0.1$ rad), AS (red for negative phase: $-\pi + 0.1 < \Delta\Phi_{S-R}(f_{peak}) < -0.1$ rad), ZL (dark grey for close to zero-phase: $|\Delta\Phi_{S-R}(f_{peak})| < 0.1$ rad) and AP (light grey for phase close to $\pm\pi$: $\pi - 0.1 < |\Delta\Phi_{S-R}(f_{peak})| < \pi + 0.1$ rad). We have also separated the DS and AS regimes into two different subcategories: DS(1) for phase in the first quadrant (dark blue), DS(2) for phase in the second quadrant (light blue), AS(1) for phase in the fourth quadrant (dark red) and AS(2) for phase in the third quadrant (light red). The number of

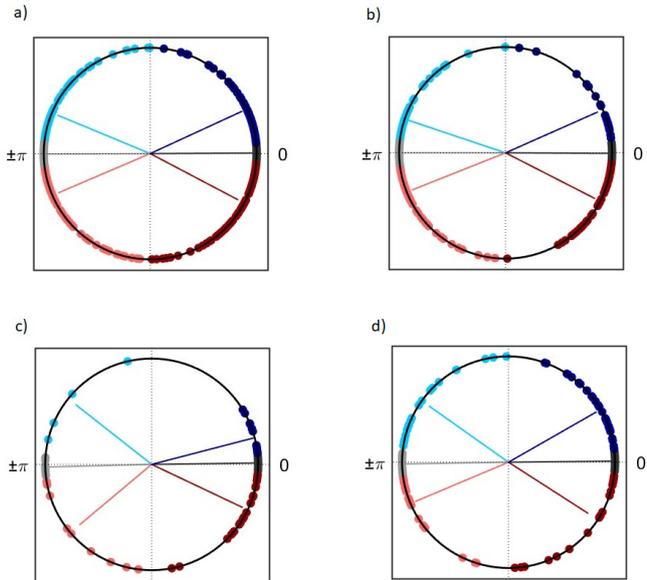


FIG. 6: **Circular phase differences distribution.** The pairs are separated into six groups relative to their phase-synchronization regime: zero-lag (ZL, dark gray), anti-phase (AP, light gray), delayed synchronization in the first quadrant (DS(1), blue), delayed synchronization in the second quadrant (DS(2), light blue), anticipated synchronization in the fourth quadrant (AS(1), red), anticipated synchronization in the third quadrant (AS(2), light red). (a) Phase of all 686 unidirectionally connected pairs: (b) 430 pairs showing back-to-front influence, (c) 90 pairs within lateral flux, (d) 166 pairs presenting front-to-back influence.

pairs in each situation are shown in Table I and in Fig. 7.

The total number of synchronized and unidirectionally connected pairs varies among volunteers, as well as the distribution of phases. All subjects present DS, AS, ZL and AP pairs (see Fig. 7(b)). However, one subject does not present AS(1). All subjects present back-to-front, lateral and front-to-back influence and more pairs with back-to-front than front-to-back direction of influence. Considering only the back-to-front pairs, there are more AP than ZL synchronized regimes. This is also true if we compare all pairs in the second and third quadrant (AP, DS(2) and AS(2)) with the ones in the first and fourth (ZL, DS(1), AS(1)).

As illustrative examples, in Fig. 8 we show the direction of influence between some pairs that have the same unidirectional back-to-front Granger for at least 4 subjects and their respective phases. Almost all pairs that have the electrodes P_Z , P_3 and P_4 as the sender present phases close to anti-phase (AP, DS(2), AS(2)), whereas almost all the pairs in which the sender is F_Z , T_3 or T_4 are synchronized close to zero-lag (ZL, DS(1), AS(1)).

Regarding back-to-front influences, no pair presented the same Granger causal relation for 9 or more subjects. Three pairs had exhibited same unidirectional relation for 8 volunteers: $P_Z \rightarrow F_7$, $P_3 \rightarrow F_{P2}$, $O_1 \rightarrow F_4$; other 3 pairs presented the same unidirectional relation for 7

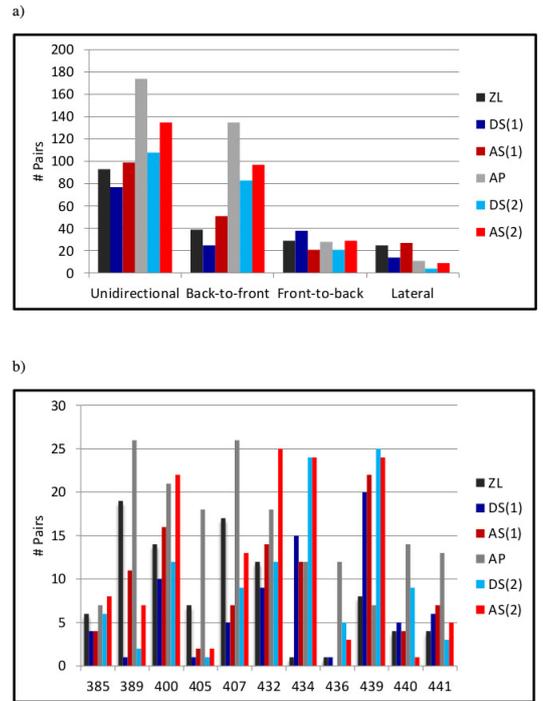


FIG. 7: **Histograms for number of pairs in each synchronized regime.** The colors indicate phase-synchronization regime. (a) Electrode pairs are separated by direction of influence: all unidirectional pairs, back-to-front influence, front-to-back and lateral direction. (b) All unidirectional pairs separated per volunteer.

subjects: $P_3 \rightarrow F_4$, $P_3 \rightarrow F_8$, $O_1 \rightarrow F_{P2}$. Ten pairs had same Granger causal relation for 6 volunteers: $F_Z \rightarrow F_{P1}$, $P_3 \rightarrow F_{P1}$, $P_3 \rightarrow F_3$, $C_Z \rightarrow F_8$, $C_Z \rightarrow T_3$, $C_4 \rightarrow F_{P1}$, $C_4 \rightarrow F_7$, $C_4 \rightarrow F_3$, $O_1 \rightarrow F_{P1}$, $O_2 \rightarrow F_4$. All these 16 pairs had none or only one other subject presenting the opposite direction of the Granger causality. Out of these 16 pairs, only $F_Z \rightarrow F_{P1}$ is mostly synchronized close to ZL as shown in Figs. 6(a) and (b), all others are mostly synchronized close to AP as in Figs. 6(c)-(f).

III. CONCLUSION

We show that human EEG can simultaneously present unidirectional causality and diverse phase relations between electrodes. Our findings suggest that the human brain can operate in a dynamical regime where the information flow and relative phase-lag have opposite signs. To the best of our knowledge this is the first evidence of unidirectional influence accompanied by negative phase differences in EEG data. This counter-intuitive phenomena have been previously reported as anticipated synchronization in monkey LFP [21–23], in neuronal models [34, 35, 41, 43, 44] and in physical systems [36–40]. Therefore, we propose that this is the first verification of anticipated synchronization in EEG signals and in human brains.

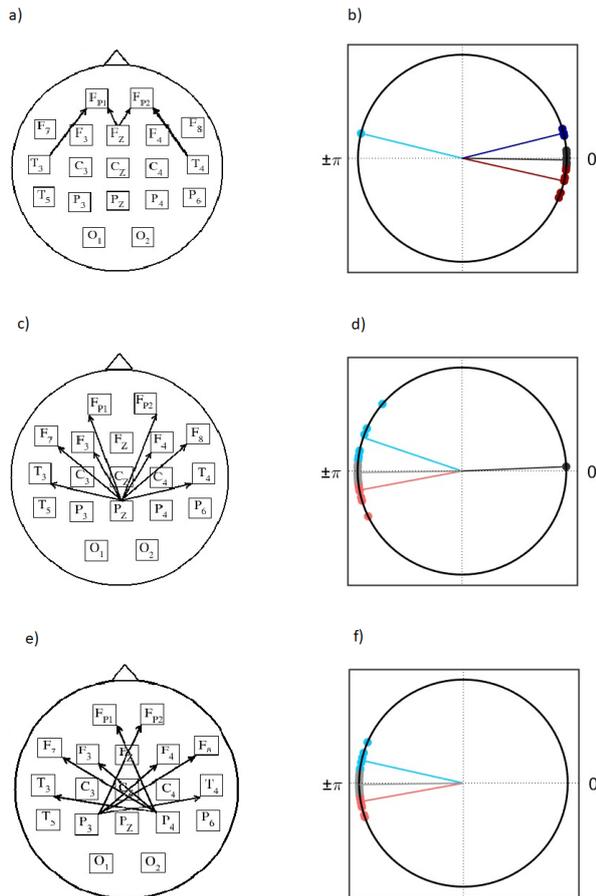


FIG. 8: **Illustrative examples of unidirectionally connected pairs and their phase relations.** (a) and (b) Example of pairs with the majority of phase differences in the first and the fourth quadrants (ZL, DS(1), AS(1)): $F_Z \rightarrow F_{P1}$, $F_Z \rightarrow F_{P2}$, $T_3 \rightarrow F_{P1}$ and $T_4 \rightarrow F_{P2}$. (c) to (f) Example of pairs with the majority of phase differences in the second and the third quadrants (AP, DS(2), AS(2)). P_Z , P_3 and P_4 are well connected senders. All the chosen pairs are synchronized with same direction of influence for at least 4 subjects.

Studies estimating the actual brain connectivity using data from EEG signals should consider many relevant issues such as [64]: the importance of common reference in EEG to estimate phase differences [20] and the effects of volume conduction for source localization [65, 66]. Our findings suggest that it is also important to take into account the possible existence of AS in connectivity studies

and separately analyze causality and phase relations. It is worth mentioning that, it has been shown that for enough data points the Granger causality is able to distinguish AS and DS regimes [24]. However, for very well behaved time series the reconstruction of the connectivity can be confused by the phase [25].

Our results open important avenues for investigating how neural oscillations contribute to the neural implementation of cognition and behavior as well as for studying the functional significance of phase diversity [6, 14]. Future works could investigate the relation between anticipated synchronization in brain signals and anticipatory behaviors [51] such as anticipation in human-machine interaction [52] and during synchronized rhythmic action [53]. It is also possible to explore the relation between consistent phase differences and behavioral data such as learning rate, reaction time and task performance during different cognitive tasks. Neuronal models have shown that spike-timing dependent plasticity and the DS-AS transition together could determine the phase differences between cortical-like populations [45]. However, an experimental evidence for the relation between learning and negative phase differences is still lacking.

We also suggest that our study can be potentially interesting to future researches on the relation between inhibitory coupling, oscillations and communication between brain areas. On one hand, inhibition is considered to play an important role to establish the oscillatory alpha activity, in particular, allowing selective information processes [67]. On the other hand, accordingly to the anticipated synchronization in neuronal populations model presented in Ref. [23], a modification of the inhibitory synaptic conductance at the receiver population can modulate the phase relation between sender and receiver, eventually, promoting a transition from DS to AS. Therefore, we suggest that the inhibition at the receiver region can control the phase difference between cortical areas, which has been hypothesized to control the efficiency of the information exchange between these areas. via communication through coherence hypothesis [3, 12].

Acknowledgments

The authors thank FAPEAL, UFAL, CNPq (grant 432429/2016-6) and CAPES (grant 88881.120309/2016-01) for financial support.

[1] G. Buzsaki, *Rhythms of the Brain* (Oxford University Press (New York), 2006).
 [2] X. J. Wang, *Physiological Reviews* **90**, 1195 (2010).
 [3] P. Fries, *Trends in Cognitive Sciences* **9**, 474 (2005).
 [4] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences* (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001).

[5] S. M. Doesburg, A. B. Roggeveen, K. Kitajo, and L. M. Ward, *Cerebral Cortex* **18**, 386 (2008).
 [6] E. Maris, T. Womelsdorf, R. Desimone, and P. Fries, *Neuroimage* **74**, 99 (2013).
 [7] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, *Nature Reviews Neuroscience* **2**, 229 (2001).
 [8] J. Fell and N. Axmacher, *Nature Reviews Neuroscience*

- 12**, 105 (2011).
- [9] N. M. Dotson, R. F. Salazar, and C. M. Gray, *The Journal of Neuroscience* **34**, 13600 (2014).
- [10] G. G. Gregoriou, S. J. Gotts, H. Zhou, and D. R., *Science* **324**, 1207 (2009).
- [11] P. H. Tiesinga and T. J. Sejnowski, *Frontiers in human neuroscience* **4**, 196 (2010).
- [12] A. M. Bastos, J. Vezoli, and P. Fries, *Current opinion in neurobiology* **31**, 173 (2015).
- [13] M. S. Livingstone, *Journal of Neurophysiology* **75**, 2467 (1996).
- [14] E. Maris, P. Fries, and F. van Ede, *Trends in neurosciences* (2016).
- [15] A. Korzeniewska, M. Mańczak, M. Kamiński, K. J. Blińska, and S. Kasicki, *Journal of neuroscience methods* **125**, 195 (2003).
- [16] J. F. Marsden, P. Limousin-Dowsey, P. Ashby, P. Pollak, and P. Brown, *Brain* **124**, 378 (2001).
- [17] D. Williams, M. Tijssen, G. van Bruggen, A. Bosch, A. Insola, V. D. Lazzaro, P. Mazzone, A. Oliviero, A. Quartarone, H. Speelman, et al., *Brain* **125**, 1558 (2002).
- [18] A. Schnitzler and J. Gross, *Nature Reviews Neuroscience* **6**, 285 (2005).
- [19] P. Sauseng and W. Klimesch, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **32**, 1001 (2008).
- [20] R. W. Thatcher, *Developmental neuropsychology* **37**, 476 (2012).
- [21] A. Brovelli, M. Ding, A. Ledberg, Y. Chen, R. Nakamura, and S. L. Bressler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 9849 (2004).
- [22] R. F. Salazar, N. M. Dotson, S. L. Bressler, and C. M. Gray, *Science* **338**, 1097 (2012).
- [23] F. S. Matias, L. L. Gollo, P. V. Carelli, S. L. Bressler, M. Copelli, and C. R. Mirasso, *NeuroImage* **99**, 411 (2014).
- [24] D. W. Hahs and S. D. Pethel, *Phys. Rev. Lett.* **107**, 128701 (2011).
- [25] V. A. Vakorin, O. Krakovska, and A. R. McIntosh, in *Directed Information Measures in Neuroscience* (Springer, 2014), pp. 137–158.
- [26] L. Dalla Porta, F. S. Matias, A. J. dos Santos, A. Alonso, C. M. Carelli, Pedro V., and C. Mirasso, *Frontiers in systems neuroscience* **13**, 41 (2019).
- [27] F. Montani, O. A. Rosso, F. S. Matias, S. L. Bressler, and C. R. Mirasso, *Phil. Trans. R. Soc. A* **373**, 20150110 (2015).
- [28] H. U. Voss, *Phys. Rev. E* **61**, 5115 (2000).
- [29] C. Masoller and D. H. Zanette, *Physica A* **300**, 359 (2001).
- [30] M. Ciszak, J. M. Gutiérrez, A. S. Cofiño, C. R. Mirasso, R. Toral, L. Pesquera, and S. Ortín, *Phys. Rev. E* **72**, 046218 (2005).
- [31] K. Pyragas and T. Pyragienė, *Phys. Rev. E* **78**, 046217 (2008).
- [32] G. Ambika and R. E. Amritkar, *Phys. Rev. E* **79**, 056206 (2009).
- [33] C. Mayol, C. R. Mirasso, and R. Toral, *Phys. Rev. E* **85**, 056216 (2012).
- [34] J. Sausedo-Solorio and A. Pisarchik, *Physics Letters A* **378**, 2108 (2014).
- [35] M. Ciszak, O. Calvo, C. Masoller, C. R. Mirasso, and R. Toral, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 204102 (2003).
- [36] S. Sivaprakasam, E. M. Shahverdiev, P. S. Spencer, and K. A. Shore, *Phys. Rev. Lett.* **87**, 154101 (2001).
- [37] S. Tang and J. M. Liu, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 194101 (2003).
- [38] M. Ciszak, C. R. Mirasso, R. Toral, and O. Calvo, *Phys. Rev. E* **79**, 046203 (2009).
- [39] N. J. Corron, J. N. Blakely, and S. D. Pethel, *Chaos* **15**, 023110 (2005).
- [40] K. Srinivasan, D. V. Senthilkumar, R. Mohamed, K. Murali, M. Lakshmanan, and J. Kurths, *Chaos* **22**, 023124 (2012).
- [41] T. Pyragienė and K. Pyragas, *Nonlinear Dynamics* **74**, 297 (2013).
- [42] T. Pyragienė and K. Pyragas, *Nonlinear Dynamics* **79**, 1901 (2015).
- [43] A. Y. Simonov, S. Y. Gordleeva, A. Pisarchik, and V. Kazantsev, *JETP letters* **98**, 632 (2014).
- [44] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *Phys. Rev. E* **84**, 021922 (2011).
- [45] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *PloS one* **10**, e0140504 (2015).
- [46] M. A. Pinto, O. A. Rosso, and F. S. Matias, *Physical Review E* **99**, 062411 (2019).
- [47] Y. Hayashi, S. J. Nasuto, and H. Eberle, *Physical Review E* **93**, 052229 (2016).
- [48] G. C. Dima, M. Copelli, and G. B. Mindlin, *International Journal of Bifurcation and Chaos* **28**, 1830025 (2018).
- [49] Y. Liu, Y. Takiguchi, P. Davis, T. Aida, S. Saito, and L. J. M., *Appl. Phys. Lett.* **80**, 4306 (2002).
- [50] Y. Hayashi, J. Blake, and S. J. Nasuto, pp. 275–282 (2016).
- [51] N. Stepp and M. T. Turvey, *Cognitive Systems Research* **11**, 148 (2010).
- [52] A. Washburn, R. W. Kallen, M. Lamb, N. Stepp, K. Shockley, and M. J. Richardson, *PloS one* **14** (2019).
- [53] I. R. Roman, A. Washburn, E. W. Large, C. Chafe, and T. Fujioka, *PLoS computational biology* **15** (2019).
- [54] L. Barnett and A. K. Seth, *Journal of neuroscience methods* **223**, 50 (2014).
- [55] H. Akaike, *Automatic Control*, *IEEE Transactions on* **19**, 716 (1974).
- [56] H. Lütkepohl, *Introduction to Multiple Time Series Analysis* (Springer, Berlin, 1993).
- [57] A. Sharott, P. J. Magill, J. P. Bolam, and P. Brown, *The Journal of Physiology* **562**, 951 (2005).
- [58] C. M. Gray, P. König, A. K. Engel, W. Singer, et al., *Nature* **338**, 334 (1989).
- [59] P. R. Roelfsema, A. K. Engel, P. König, and W. Singer, *Nature* **385**, 157 (1997).
- [60] P. J. Uhlhaas, G. Pipa, B. Lima, L. Melloni, S. Neunschwander, D. Nikolić, and W. Singer, *Front. Integr. Neurosci.* **3**, 17 (2009).
- [61] R. Vicente, L. L. Gollo, C. R. Mirasso, I. Fischer, and G. Pipa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 17157 (2008).
- [62] L. L. Gollo, C. Mirasso, O. Sporns, and M. Breakspear, *PLoS Computational Biology* **10**, e1003548 (2014).
- [63] F. van Ede, S. Van Pelt, P. Fries, and E. Maris, *Journal of neurophysiology* **113**, 1556 (2015).
- [64] R. Brette and A. Destexhe, *Handbook of neural activity measurement* (Cambridge University Press, 2012).
- [65] P. L. Nunez, R. Srinivasan, A. F. Westdorp, R. S. Wijesinghe, D. M. Tucker, R. B. Silberstein, and P. J. Cadusch, *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **103**, 499 (1997).
- [66] S. P. van den Broek, F. Reinders, M. Donderwinkel, and

- M. Peters, *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **106**, 522 (1998).
- [67] W. Klimesch, P. Sauseng, and S. Hanslmayr, *Brain research reviews* **53**, 63 (2007).