



INVESTIGAÇÃO DE RELAÇÕES CAUSAIS NO ELETROENCEFALOGRAMA
DEVIDO AO EFEITO DO FLUNITRAZEPAM USANDO COERÊNCIA MÚLTIPLA
E DIRECIONADA

Evelline Carvalho de Oliveira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite

Miranda de Sá

Carlos Julio Tierra-Criollo

Rio de Janeiro

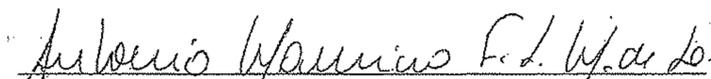
Outubro de 2013

INVESTIGAÇÃO DE RELAÇÕES CAUSAIS NO ELETROENCEFALOGRAMA
DEVIDO AO EFEITO DO FLUNITRAZEPAM USANDO COERÊNCIA MÚLTIPLA
E DIRECIONADA

Evelline Carvalho de Oliveira

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:


Prof. Antonio Maurício Ferreira Leite Miranda de Sá, D.Sc.


Prof. Mauricio Cagy, D.Sc.


Dr. José Manoel de Seixas, D.Sc.

RIO DE JANEIRO
OUTUBRO DE 2013

Oliveira, Evelline Carvalho de

Investigação de relações causais no eletroencefalograma devido ao efeito do flunitrazepam usando coerência múltipla e direcionada/ Evelline Carvalho de Oliveira. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2013.

VII, 59 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá.

Carlos Julio Tierra-Criollo.

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2013.

Referências Bibliográficas: p. 48-59.

1. EEG 2. DSST 3. Flunitrazepam 4. Coerência Múltipla 5. Coerência Direcionada. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica III. Título.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

INVESTIGAÇÃO DE RELAÇÕES CAUSAIS NO ELETROENCEFALOGRAMA
DEVIDO AO EFEITO DO FLUNITRAZEPAM USANDO COERÊNCIA MÚLTIPLA
E DIRECIONADA

Evelline Carvalho de Oliveira

Outubro 2013

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá

Carlos Julio Tierra-Criollo

Programa: Engenharia Biomédica

Neste trabalho, técnicas estatísticas multivariadas são utilizadas para investigação do eletroencefalograma (EEG) captado de jovens saudáveis, durante a execução do teste cognitivo denominado Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos. Os indivíduos executaram o teste sob dosagem do fármaco flunitrazepam (1,2 mg) e placebo.

A coerência múltipla entre cada derivação do EEG e o grupo das demais derivações foi estimada, assim como a coerência direcionada para todos os pares de eletrodos. Esta análise permite verificar o inter-relacionamento no EEG e a causalidade em cada relação. Os resultados da coerência múltipla mostram que os ritmos beta e gama foram os mais influenciados pelo medicamento em comparação com as demais bandas, indicando, também, que a região pre-frontal e frontal foram as áreas cerebrais mais afetadas pelo flunitrazepam. Este resultado é confirmado pela coerência direcionada.

Este trabalho mostrou que a benzodiazepina flunitrazepam leva a uma redução de desempenho em testes como DSST, e que, principalmente, interfere no fluxo de informação entre as derivações, ou seja, na inter-relação dos sinais.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

INVESTIGATION OF CAUSAL RELATIONS IN THE
ELETROENCEPHALOGRAM DUE TO FLUNITRAZEPAM EFFECTS USING
MULTIPLE AND DIRECTED COHERENCE

Evelline Carvalho de Oliveira

October 2013

Advisors: Antônio Maurício Ferreira Leite Miranda de Sá
Carlos Julio Tierra-Criollo

Department: Biomedical Engineering

In this work multivariate statistical techniques are applied aiming at investigating the electroencephalogram (EEG) signals recorded from young, healthy individuals while they were carrying out the cognitive task named Digits Symbols Substitution Test (DSST). Signals were obtained from all participants in two situations: under acute doses of the benzodiazepine flunitrazepam (1.2 mg) and with placebo instead. The multiple coherence between each EEG derivation and the set of all other remaining was estimated, as well as was the directed coherence between all pairs of electrodes. Thus, it was possible to assess the inter-relationship in the EEG and the causality in such a relation.

The multiple coherence results show that the beta and gamma rhythms were the most influenced ones by the drug in comparison with the other frequency bands. This should indicate that the pre-frontal and frontal regions in brain human are the most altered ones by the drug. This result is confirmed with the directed coherence.

This work shows that flunitrazepam leads to a reduction in the performance on DSST task, mainly by interfering with the information flow of leads, and thus on the inter-relationship among the signals.

Índice

Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	01
I.1 Objetivo	04
I.2 Organização do trabalho.....	04
CAPÍTULO II – O SINAL ELETROENCEFALOGRÁFICO (EEG).....	05
II.1 O Sistema Nervoso Central (SNC).....	05
II.2 A Eletroencefalografia	06
II.3 Artefatos.....	08
II.4 Ritmos e Ondas	09
II.5 Fármacos e Placebo.....	12
II.5.1 Atuação do Medicamento	14
II.6 O Teste Psicológico	14
CAPÍTULO III – FERRAMENTAS DE ANÁLISE DO EEG	18
III.1 Análise Espectral	18
III.1.1 Transformada de Fourier	19
III.1.2 Modelo Auto-Regressivo	20
III.2 Função Coerência	22
III.2.1 Função Coerência Simples	23
III.2.2 Função Coerência Parcial	25
III.2.3 Função Coerência Múltipla.....	26
III.2.4 Função Coerência Direcionada.....	27
CAPÍTULO IV – MATERIAL E MÉTODOS.....	30
IV.1 Materiais Usados.....	30
IV.2 Métodos	33
IV.3 Estimativas para sinais simulados	34
CAPÍTULO V – ANÁLISE DOS RESULTADOS	36
V.1 Análise de Coerência Múltipla	36
V.2 Análise de Coerência Direcionada	37

CAPÍTULO VI – CONCLUSÃO	45
Agradecimento	47
Referência Bibliográfica	48

Capítulo I

INTRODUÇÃO

Desde 1929, a atividade elétrica cerebral começou a ser investigada em humanos, porém apenas na década de 1950 foi possível medir de forma não invasiva os sinais elétricos cerebrais com amplitudes da ordem de microvolts. Hans Berger, um psiquiatra alemão, denominou esta forma de registro gráfico da variação da atividade elétrica cerebral em função do tempo de eletroencefalograma (EEG) (BERGER, 1929).

A atividade elétrica cerebral é oscilatória e contínua, sendo causada de forma espontânea ou evocada. O registro espaço-temporal da atividade do córtex cerebral é usualmente caracterizado por atividades com diferentes bandas de frequências (delta: 0,1 – 4 Hz, teta: 4 – 8 Hz, alfa: 8 – 13 Hz, beta: 13 – 30 Hz, gama: acima de 30 Hz) e amplitudes que variam com estados comportamentais, como níveis de atenção, sono ou vigília, bem como em algumas condições patológicas (NIEDERMEYER, 1999; BEAR et al., 2008).

A interpretação apropriada e a correlação dos registros eletrofisiológicos do cérebro, captados no couro cabeludo, base do crânio, córtex exposto ou por meio de eletrodos implantados, têm sido motivo de investigações através das mais diferentes metodologias (NIEDERMEYER, 1993; LOPES DA SILVA, 1993). Estes sinais, quando captados no couro cabeludo (eletroencefalograma - EEG) podem apresentar artefatos com elevada magnitude, os quais interferem nos sinais, dificultando assim a avaliação e extração de informações. Entretanto, a utilização de técnicas (Local SSA, Desvio padrão, componentes principais, componentes independentes, entre outras) pode auxiliar na remoção de, pelo menos, parte destas influências.

Métodos baseados em processamento linear e não linear de sinais, elaborados no domínio do tempo ou no domínio da frequência, têm sido utilizados para investigação das propriedades dos sinais EEG de indivíduos normais ou apresentando disfunções. Dentre estes métodos, podem ser citados a análise espectral, os diagramas tempo-frequência e a função de coerência (JENKINS E WATSON, 1968).

A função de coerência permite estimar o grau de dependência linear entre dois sinais para uma frequência específica, ou faixa de frequência, visando a quantificação do nível de correlação entre as componentes. A função de coerência parcial permite estimar a coerência entre dois sinais removendo a influência de outro conjunto de sinais.

Em contrapartida, a função de coerência múltipla estima o quanto um sinal pode ser explicado por dois sinais ou por um grupo de sinais (OTNES et al., 1978). A função de coerência direcionada descreve um sincronismo mútuo e permite inferir sobre causalidade baseada na decomposição de duas direções de coerências, de i para j e de j para i (BACCALÁ, 2001).

Para análise quantitativa do EEG, a técnica mais utilizada é a análise espectral, pois o sinal que era uma função do tempo é analisado na função da frequência. Assim, é possível representar graficamente e analisar a dispersão da energia do sinal EEG pelo escalpo, em diferentes frequências ou bandas, que geralmente, estão associadas a mecanismos fisiológicos distintos.

A estimação espectral de sinais (aleatórios ou determinísticos) é frequentemente realizada por procedimentos baseados na transformada discreta de Fourier (DFT); porém, para algumas aplicações a estimação espectral via modelo autoregressivo (AR) é mais indicada, uma vez que a DFT possui limitações como baixa resolução espectral para registros de curta duração (KAY et al., 1981).

Benzodiazepínicos estão entre as medicações mais comumente prescritas devido à sua eficácia terapêutica para reduzir ansiedade e induzir sono (SAMPAIO et al., 2007). Conseqüentemente, eles têm sido amplamente empregados no tratamento de diversas desordens, contudo, poucos estudos analisam os efeitos de flunitrazepam durante testes cognitivos, na atividade eletroencefalográfica (EEG).

Os efeitos de fármacos sedativos ou hipnóticos como os benzodiazepínicos no EEG incluem diminuição na potência de bandas alfa e, em oposição, aumento nas atividades teta, delta (ENGELHARDT et al., 1992) e, principalmente, na beta, pois os benzodiazepínicos são ativadores potentes deste ritmo (LUCCHESI et al., 2003; URATA et al., 1996). Contudo, discrepâncias no EEG têm sido relatadas com esta classe de medicamentos.

A análise estatística de possíveis alterações, nas bandas de energia, em experimentos que estudam influência de fármacos e de testes cognitivos, é realizada frequentemente na literatura (AMABILE, 2008; RANGASWAMY et al., 2004; KULLMANN et al., 2001). A análise de coerência pode ser útil nesses experimentos, pois a função de coerência permite testar estatisticamente os níveis de correlação das atividades do EEG por faixas específicas de frequências.

Os sinais a serem analisados podem ser oriundos de técnicas de investigação do funcionamento cerebral. O eletroencefalograma (EEG) durante estimulação sensorial (visual, auditiva e somato-sensitiva) e os potenciais evocados (PE) decorrentes da estimulação sensorial se constituem em um paradigma experimental que permite estudos e diagnósticos neurofisiológicos mais específicos das vias sensoriais e das áreas corticais associadas a estas.

Além dos potenciais evocados (PE), testes cognitivos também são capazes de demonstrar características fisiológicas que representam o funcionamento cerebral. O teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST) permite verificar a capacidade de codificação das funções cognitivas e de associação, bem como das funções motoras (GILBERT et al., 2005). Este teste é considerado simples e sensível a alterações de desempenho cognitivo, sendo utilizado para avaliações sobre atuação de fármacos como os benzodiazepínicos em comparação à atuação de placebos (AMABILE, 2008). Os benzodiazepínicos são sedativos que causam sonolência e facilitam o início e manutenção de um estado de sono, que se assemelha ao sono natural em suas características eletroencefálicas. Para avaliação do desempenho cognitivo, um dos benzodiazepínicos utilizados é o flunitrazepam. Este fármaco induz o sono de forma rápida, além de reduzir o desempenho psicomotor, bem como diminuir os reflexos e a atenção. Em contrapartida, o placebo (glicose) é a expressão utilizada para identificação de um fármaco ou procedimento inerte, e que apresenta efeitos terapêuticos devido aos efeitos fisiológicos da crença do paciente.

Os testes cognitivos são influenciados por variáveis sócio-demográficas, tais como idade, escolaridade e nível sócio-econômico, o que dificulta a interpretação de seus resultados em populações heterogêneas, como a brasileira e de muitos outros países em desenvolvimento (BERTOLUCCI et al., 1994). Em virtude disso, o desenvolvimento de técnicas e metodologias para avaliação e alterações de padrões nos testes cognitivos associados a patologias ou fármacos são importantes para investigação do EEG.

I.1) OBJETIVO

Investigar, por meio da coerência múltipla e direcionada as relações causais no eletroencefalograma de indivíduos adultos normais, sob a influência do fármaco flunitrazepam (1,2 mg) comparado com a aplicação de placebo captados durante a realização do teste cognitivo de substituição de dígitos por símbolos.

I.2) ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

No Capítulo II, são apresentadas diversas características do sinal eletroencefalográfico (EEG), os problemas relacionados aos artefatos, interpretação do sinal e os ritmos característicos das faixas de frequências. Ainda neste capítulo, discute-se sobre propriedades e utilização do fármaco flunitrazepam, bem como sobre o efeito placebo e o teste psicológico.

No Capítulo III, é descrita a teoria sobre função coerência, explicando a utilização da coerência e suas extensões multi-variáveis. A importância da análise espectral, enfatizando a transformada discreta de Fourier (DFT) e a modelagem auto-regressiva, também são abordadas.

No Capítulo IV, apresentam-se os materiais utilizados e a metodologia elaborada para o processamento dos sinais.

Uma análise dos resultados é feita no capítulo V, discutindo os valores encontrados para as estimativas.

No Capítulo VI, são apresentadas as conclusões do trabalho.

Capítulo II

O SINAL ELETROENCEFALOGRÁFICO (EEG)

Este capítulo apresenta uma revisão sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), o sinal eletroencefalográfico e suas características.

II.1) O SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O Sistema Nervoso Central (SNC), composto pelo encéfalo e pela medula espinhal, recebe informações provenientes dos diversos órgãos, tecidos e sistemas fisiológicos corporais, além de informações ambientais e cognitivas. Este sistema analisa e integra estas informações, mantendo a organização fisiológica e funcional do corpo, tomando decisões e controlando as múltiplas atividades físicas.

O encéfalo é dividido em dois hemisférios (direito e esquerdo) sendo sua porção mais externa denominada córtex cerebral. O córtex de cada um dos dois hemisférios cerebrais é dividido anatomicamente em quatro lobos: frontal, parietal, occipital e temporal, conforme mostrado na Figura 2.1, e apresenta funções especializadas, que estão descritas na tabela 2.1.

O processamento de informações pode ocorrer no córtex cerebral ou em estruturas nucleares internas, que estão relacionadas com uma ampla gama de aspectos funcionais e cognitivos, como o hipocampo e o núcleo amigdalóide, os quais estão associados ao aprendizado, à memória e à emoção (KANDEL et al., 2000).



Figura 2.1 – Identificação dos lobos corticais

Tabela 2.1 – Funções dos lobos corticais

Áreas Sensoriais e Psico – Sensoriais						
Lobos	Áreas Primárias	Funções	Efeitos das lesões	Áreas Secundárias	Funções	Efeito das lesões
Lobo Frontal	Área Motora (Área de Broca)	Responsável pelo movimento do corpo	Paralisia Cortical	Psicomotora	Coordena os movimentos corporais	Apraxia
Lobo Parietal	Área Somato-sensorial	Recebe sensações na pele e nos músculos	Anestesia Cortical	Psicossensorial	Coordena as informações recebidas	Agnosia Sensorial
Lobo Occipital	Área Visual	Recebe as informações captadas nos olhos	Cegueira Cortical	Psicovisual	Coordena os dados visuais (reconhecimento dos objetos)	Agnosia Visual
Lobo Temporal	Área Auditiva (Área de Wernicke)	Recebe os sons elementares	Surdez Cortical	Psicoauditiva	Identifica e interpreta os sons recebidos	Agnosia Auditiva

II.2) A ELETROENCEFALOGRAFIA

Ao registro gráfico da variação da atividade elétrica cerebral, em função do tempo, Hans Berger denominou eletroencefalograma (EEG) (BERGER, 1929).

O EEG consiste na medição de pequenos potenciais de algumas dezenas de microvolts sobre o escalpo, resultantes da atividade de grupo de neurônios que se encontram no córtex cerebral. A origem dos sinais ocorre quando o axônio aferente libera neurotransmissores na fenda sináptica e diversos canais de cátions (Na^+ , por exemplo) se abrem e, assim, a corrente positiva flui para dentro do dendrito, deixando

uma leve negatividade no líquido extracelular. Essa configuração forma pequenos dipolos nos quais há contribuição de diversos neurônios síncronos em atividades, sendo que estes geram potenciais suficientemente grandes para serem detectados na superfície do escalpo após atravessarem diversas camadas de tecido (BEAR et al., 2008).

A amplitude do sinal eletroencefalográfico depende do sincronismo de uma atividade coletiva das células. Assim, o registro do EEG mostra a associação das atividades elétricas em função do tempo, considerando-se o sincronismo ou não. O sincronismo das atividades das células piramidais promove um sinal EEG com predominância de baixas frequências e amplitude aumentada, enquanto o dessincronismo das atividades promove um incremento das altas frequências e a redução da amplitude do sinal. Entretanto, ressalta-se que para qualquer registro das atividades elétricas neurofisiológicas os sinais devem ser pré-amplificados, devido à baixa amplitude captada pelo eletrodo.

Eletrodos implantados no crânio e posicionados no córtex cerebral ou implantados em núcleos celulares internos do SNC podem mostrar sinais de um pequeno número de neurônios, enquanto que eletrodos posicionados no couro cabeludo mostram o resultado de um processo de somatório espacial das diversas células nervosas. Os eletrodos usados para captação do EEG podem ser dos seguintes tipos: Escalpo; Esfenoidal; Nasofaringe; Eletrocorticográficos e Intracerebral (NIEDERMEYER, 1993).

Para a aquisição dos sinais EEG no couro cabeludo, os eletrodos são colocados em posições anatômicas estabelecidas de acordo com o Sistema Internacional “10-20”, segundo recomendação da Federação Internacional das Sociedades de Encefalografia e Neurofisiologia, com base em medidas que constituem de 10% a 20% de duas distâncias fundamentais: uma longitudinal – do Násio ao Ínio – e outra transversal, correspondente à distância entre os pontos pré-auriculares, como mostrados na figura 2.2.

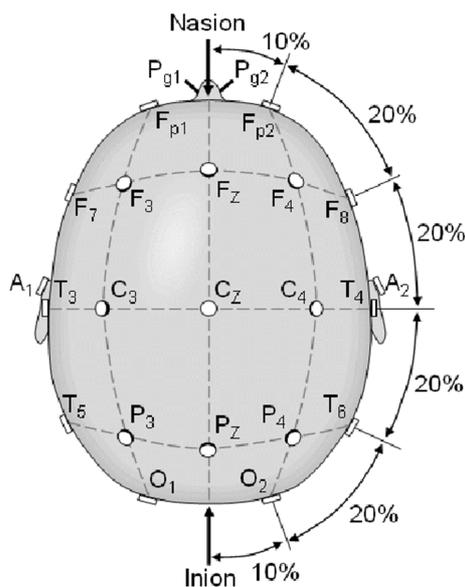


Figura 2.2. – Vista superior dos eletrodos alocados sobre o couro cabeludo considerando-se o “Sistema Internacional 10-20”.

As letras Fp, F, C, P, O e T referem-se, respectivamente, às linhas de eletrodos pré-frontais, frontais, centrais ou rolândicos, parietais, occipitais e temporais. Os índices ímpares correspondem ao hemisfério esquerdo e os pares, ao direito. Os eletrodos da linha média são representados por Fz, Cz e Pz.

Numerosos pontos anatômicos podem ser utilizados para avaliação de sinais EEG, o que depende do tipo de investigação a ser realizada. Entretanto, geralmente utilizam-se entre 20 e 30 eletrodos.

II.3) ARTEFATOS

O EEG é visto como ferramenta colaborativa no diagnóstico da função cerebral e de suas doenças, sendo utilizado como auxílio diagnóstico em: detecção e localização de lesões cerebrais; investigação de epilepsia; diagnóstico de doenças mentais; estudo de padrões de sono; observação e análise de respostas a estímulos sensoriais (GOMES, 2002; OLIVEIRA et al., 2004). O traçado do registro eletroencefalográfico pode ser perturbado pela presença de artefatos, que são potenciais de origem extra encefálica com alto nível de tensão em comparação à baixa magnitude do EEG.

Estes potenciais “indesejados” são devidos a diferentes causas e podem dificultar ou até mesmo impedir a interpretação do sinal EEG, introduzindo alterações nas propriedades que poderiam ser investigadas no domínio do tempo e/ou da frequência.

Os artefatos encontram-se divididos em duas categorias: instrumentais e fisiológicos (NISKANEN, 2006). Artefatos instrumentais contaminam o EEG durante o processo de aquisição, interferindo no registro dos sinais. Exemplos mais comuns são: a interferência causada pela rede elétrica, utilizada para energização dos aparelhos de aquisição; a presença de geradores de campo magnético próximos; e as influências dos campos de antenas de aparelhos celulares.

Os artefatos fisiológicos são aqueles oriundos do próprio indivíduo submetido ao exame e aquisição de sinais EEG, como a interferência da atividade elétrica muscular, influência dos sinais eletrocardiográficos e também a influência do movimento palpebral.

A interpretação do resultado de um exame eletroencefalográfico apresenta dificuldades por causa da complexidade e variabilidade dos padrões inerentes a estes sinais e à presença de artefatos, que interferem na aquisição dos sinais. Além da remoção de artefatos (se possível), os profissionais devem considerar a idade do indivíduo e seu estado de consciência. Os possíveis padrões do sinal EEG, nos estados do ciclo de sono e vigília, provenientes de indivíduos normais ou apresentando disfunções, considerando-se as diversas faixas etárias apresentam grande variabilidade (LOPES DA SILVA, 1993).

Diversas técnicas para remoção eficaz destes artefatos têm sido estudadas, de forma que as informações contidas no sinal sejam preservadas ao máximo. Neste trabalho os sinais foram pré-processados utilizando o teste Local SSA e Desvio padrão para remoção dos artefatos fisiológicos, principalmente, oculares.

II.4) RITMOS E ONDAS

O sinal eletroencefalográfico espontâneo apresenta uma faixa de componentes de frequências que se inicia em 0,1 Hz e pode apresentar componentes até frequências próximas a 100 Hz (NISKANEN, 2006). Sinais eletroencefalográficos evocados

(potenciais evocados), por sua vez, podem apresentar composição de frequência em faixas superiores a esta (TIERRA-CRIOLLO, 2001).

Os ritmos de um sinal eletroencefalográfico são designados por letras gregas, de acordo com as faixas de frequência. Desta forma, os ritmos lentos correspondem às faixas delta, entre 0,1 e 4 Hz e teta, entre 4 e 8 Hz. De forma similar, considera-se como ondas rápidas as faixas alfa, entre 8 e 13 Hz, beta, de 13 Hz a 30 Hz, e gama, de 30 a 70 Hz. Cada banda de frequência possui uma distribuição espacial diferenciada, podendo ser encontrada em regiões específicas. O ritmo delta tem maior predominância na região frontal; o teta, na região temporal e parietal, a banda alfa, nas regiões posteriores; a beta, na fronto-cerebral e a gama em diferentes áreas corticais. (STERN et al., 2004)

As amplitudes do EEG variam de 10 a 100 μ V, entretanto cada faixa de frequência apresenta valor médio e variabilidade específica (LOPES DA SILVA, 1993). Os ritmos beta e gama são ritmos de baixa amplitude, pois são gerados em um processo de baixa sincronização neuronal. Estas bandas possuem amplitude variável e são encontradas quando a pessoa está acordada (STERN et al., 2004).

Geralmente, a investigação do sinal EEG é realizada entre 0,5 Hz e 30 Hz (ou 35 Hz), uma vez que grande parte da energia do sinal concentra-se nesta faixa de frequência (LOPES DA SILVA, 1993). Uma classificação geral das características do sinal EEG está descrita na Tabela 2.3.

Tabela 2.3: Classificação geral das características do sinal EEG (NISHIDA, 2009)

Ritmo	Classificação	Frequência/Amplitude	Estado
Ondas δ , delta	Lenta	Menores que 4 Hz	Sono profundo (Estágios 3 e 4)
Ondas θ , teta	Lenta	Entre 4-8 Hz	Sono (Estágios 1 e 2)
Ondas α , alfa	Rápida	8-13 Hz, alta amplitude	Acordado de olhos fechados
Ondas β , beta	Rápida	14-30 Hz, amplitude reduzida	Acordado de olhos abertos
Ondas γ , Gama	Rápida	>30 Hz	Pessoa em intensa atividade mental

Sinais EEG de ondas delta são caracterizados pelas baixas frequências (0 – 4 Hz) e grandes amplitudes em torno de 100 μ V. Este ritmo é considerado como "ondas do [sono](#) profundo". Pode ser detectado em sinais EEG de adultos e na infância e em alguns transtornos encefálicos (SILVEIRA, 2009).

O ritmo teta é representado pela variação de frequência entre 4 e 8 Hz com amplitudes em torno de 40 μ V. Ele desempenha um papel importante na infância e na adolescência, bem como nos estados de sonolência e sono (LOPES DA SILVA, 1993). No registro normal de vigília dos adultos, pode-se encontrar uma pequena proporção de componentes de frequência na faixa teta.

O ritmo alfa é a atividade cerebral na faixa de frequências entre 8 e 13 Hz e apresenta tensão média em torno de 50 μ V, variando de amplitude entre 150 a 200 μ V (sobretudo em crianças). Este ritmo desaparece em estado de sono profundo e com olhos abertos.

No adulto normal, a atividade alfa permanece aproximadamente invariante, diminuindo a frequência com o aumento da idade. A faixa alfa pode apresentar um desvio padrão médio de 1 Hz, para indivíduos de aproximadamente a mesma idade; estudos adicionais indicam que esta variabilidade parece estar relacionada às diferenças de performance de memória entre os indivíduos (KLIMESCH et al., 1993). O ritmo alfa é observado especialmente quando o indivíduo está desperto, em estado de relaxamento mental e com os olhos fechados. Com relação à amplitude, é atenuada ou desaparece com a presença de estímulos, principalmente o estímulo visual, esta situação é denominada protocolo de onda alfa.

O ritmo beta apresenta frequências rápidas, superiores a 13 Hz até 30 Hz, e amplitude que raramente excede 30 μ V. Uma pequena diferença de potencial pode ser registrada nas áreas anteriores e centrais, embora algumas pessoas o apresentem em todas as regiões cerebrais.

A banda gama é definida por GURTUBAY (2001) como faixa de frequência de 30 – 70 Hz, porém pode abranger frequências de até 100 Hz. Não possui ritmicidade; a amplitude é variável e pode ser encontrada em diversas regiões corticais pois está relacionada a alta concentração cerebral (STERN et al., 2004).

II.5) FÁRMACOS E PLACEBO

As substâncias hipnóticas e sedativas apresentam uma ampla variedade de agentes que têm a capacidade de deprimir a função do Sistema Nervoso Central (SNC), causando sonolência ou calma, sem interferir significativamente nas outras funções cerebrais.

Os sedativos reduzem a atividade, moderam a excitação e acalmam o indivíduo, enquanto os hipnóticos produzem sonolência e facilitam o início e manutenção de um estado de sono, que se assemelha ao sono natural em suas características eletroencefálicas e do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado. Entre esses fármacos estão os benzodiazepínicos, os barbitúricos e outros agentes de estrutura química diversa.

Os benzodiazepínicos estão entre as medicações mais comumente prescritas devido à sua eficácia terapêutica para reduzir ansiedade e induzir sono. Os efeitos amnésicos de benzodiazepínicos não são inteiramente secundários a sedação ou sonolência (CURRAN, 2000); outros efeitos, tais como insuficiência psicomotora e mudanças subjetivas, têm sido tradicionalmente equacionados com benzodiazepínicos induzidos por sedação ou sonolência (CURRAN, 2000). Consequentemente eles têm sido empregados no tratamento de diversas desordens.

O flunitrazepam apresenta propriedades hipnóticas, sedativas, miorelaxantes, lentificador de performance psicomotora e anticonvulsivantes. É uma benzodiazepina derivada, da classe das 7-nitrobenzodiazepinas, cujo efeito hipnótico predomina em relação às demais características das benzodiazepinas.

Os benzodiazepínicos, tais como o flunitrazepam, são uma classe de drogas usadas principalmente como ansiolíticos e hipnóticos, que prejudicam os aspectos de cognição, principalmente durante o DSST, além de alterar os padrões do EEG (GREENBLATT et al., 2004; BENSIMON et al, 1990; DUKA et al., 1996).

Por via oral, o flunitrazepam tem absorção rápida e quase completa: 90 a 95% são absorvidas em 2 horas. Possui meia-vida plasmática de, em média, 19 horas e pode ser utilizado também por via endovenosa ou intramuscular. Este fármaco é indicado

para o tratamento da insônia, para indução ou manutenção da anestesia e como pré-medicação em anestesiologia (KOROLKOVAS et al., 2005).

Embora os benzodiazepínicos sejam capazes de provocar coma em doses muito altas, eles são relativamente seguros e praticamente não causam depressão respiratória fatal ou colapso cardiovascular, a não ser se estiverem associados a outros medicamentos (GOODMAN et al., 2003).

Os sinais de electroencefalograma (EEG) e de potenciais relacionados a eventos (ERP) podem ser adicionalmente utilizados como meios objetivos de detecção das alterações causadas pelo fármaco (KUTAS et al., 1997). Os efeitos de fármacos como os benzodiazepínicos, no EEG incluem diminuição na potência da banda alfa e, em oposição, aumentos na teta, na atividade delta (ENGELHARDT et al., 1992) e principalmente na beta, pois os benzodiazepínicos são ativadores potentes deste ritmo (LUCCHESI et al., 2003; URATA et al., 1996). SALETU et al. (1989) compararam os efeitos da benzodiazepina diazepam (10mg) e observaram um perfil típico ansiolítico do EEG caracterizado por um aumento nas frequências beta e uma diminuição na alfa. Os mesmos resultados foram encontrados para análise de outros benzodiazepínicos como lorazepam e granisetron (LINK et al., 1991).

Este efeito de ativação é considerado paradoxal, porque um aumento em frequências rápidas no EEG é geralmente interpretado como alerta cortical (COULL, 1998). Discrepâncias no EEG têm sido relatadas com esta classe de medicamentos, pois diminuições na potência teta também foram observadas após a ingestão de benzodiazepínicos (MANMARU et al., 1989), embora um aumento neste efeito é esperado quando estado de alerta é diminuído (COULL, 1998).

AMABILE (2008) afirma que, na banda beta e uma pequena parcela da banda alfa, ocorrem diferenças estatísticas pronunciadas nos lobos frontal, central, parietal e occipital, quando comparado com os resultados para placebo (AMABILE, 2008).

O Placebo (do latim *placere*, significando "agradarei") é como se denomina uma preparação neutra quanto a efeitos farmacológicos, ministrada em substituição de um medicamento, com a finalidade de suscitar ou controlar as reações, geralmente de natureza psicológica, que acompanham tal procedimento terapêutico. O placebo é uma substância fisiologicamente inerte ou qualquer tipo de procedimento que supostamente não deveria provocar nenhum efeito (MOERMAN et al., 2002).

II.5.1 ATUAÇÃO DO MEDICAMENTO

O cérebro pode ser deprimido ou estimulado. O uso de substâncias com efeitos depressivos (medicamentos, plantas depressivas, drogas, bebidas alcoólicas etc.) foi descoberto na antiguidade e é utilizado até hoje, como é o caso da anestesia, de estimulantes (drogas que aumentam a atividade do cérebro e da medula), da cafeína, entre outros.

Como o flunitrazepam é um depressor, ele funciona como um anestésico que produz a perda de sensibilidade em todo corpo, devido ao fato de reduzir todos os impulsos sensoriais que vão para cérebro, ou seja, o fármaco diminui a atividade cerebral. Isso ocorre devido ao mecanismo de ação do flunitrazepam que facilita e potencializa o efeito inibitório mediado pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), ao se fixar em sítios específicos do SNC (receptor GABA-benzodiazepínico) com uma afinidade que está estreitamente relacionada com a potência neurodepressora (BEAR et al., 2008).

Há inúmeros estudos que mostram que os benzodiazepínicos prejudicam o desempenho psicomotor, a atenção e a vigilância. A amnésia anterógrada ocorre com todos os benzodiazepínicos, independente de sua via de administração; sendo este o principal efeito amnésico deste fármaco (DUKA et al., 1996).

Como este medicamento atua no SNC (Sistema Nervoso Central) como um todo, não é possível afirmar uma derivação que tenha alguma alteração diferenciada das demais.

II.6) O TESTE PSICOLÓGICO

Exames neuropsicológicos de forma padronizada são considerados uma das práticas clínicas que utilizam testes e outros instrumentos de avaliação comportamental para auxiliar na determinação do status do funcionamento cerebral (LURIA, 1981;

DRAKE, 2007). Muitos testes foram desenvolvidos para pesquisas específicas da mente. Estes testes psicológicos devem ser aplicados em casos específicos de doenças cerebrais e de pacientes.

Diversas formas alternativas de testes são descritas na literatura, tais como conjuntos de símbolos no qual os símbolos são mais ou menos familiarizados (p. ex.: setas, diamantes, entre outros) (GLOSSER et al., 1977), ou conjuntos com menos pares de símbolos (SALTHOUSE, 1978).

O teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST – *Digit symbol substitution test*) é um subteste da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). O WAIS é uma escala de inteligência para adultos, um importante e clássico teste de desempenho cerebral (WECHSLER, 1955). O DSST é clinicamente aplicável e largamente aceito para detecção de vários transtornos psicológicos. A investigação neural durante o DSST é aplicável quando considerada a relação entre a baixa performance do DSST e os déficits neurocognitivos (NAKAHACHI et al., 2008).

O DSST analisa a capacidade de codificação de funções cognitivas e de associação, como também de funções motoras (GILBERT et al., 2005). Este teste é simples e sensível a alterações de desempenho cognitivo, por isto é usado para avaliações de fármacos como os benzodiazepínicos (GREENBALT et al., 2004).

O teste de substituição de símbolos consiste de linhas que contêm pequenos quadrados em branco, emparelhados aleatoriamente com números. Todos os participantes recebem os códigos constituídos por números variando de 1 a 9, com cada dígito correspondente a um símbolo geométrico diferente e não há ligação uns com os outros. Abaixo existem sequências de números com os símbolos correspondentes faltando. O teste consiste em desenhar, o mais rapidamente possível, e com precisão, o símbolo apropriado em cada número, ressaltando que os códigos e seus respectivos símbolos são mantidos sempre à vista do participante (Figura 2.3). A pontuação do DSST é feita de acordo com o número de dígitos substituídos corretamente por símbolos geométricos, durante um intervalo de tempo de 90 segundos.

Este teste ajuda a avaliar a velocidade psicomotora do paciente e da memória visual de curto prazo. Em alguns casos, a pontuação final é comparada com uma escala pré-evento normal, facilitando a interpretação e o diagnóstico do mesmo.

Name: _____
Date: _____ Score: _____

Digit:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Symbol:	-	Φ	Π	L	Δ	O	^	X	=

Samples:

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3	1	4	5
Φ	-	Π	^	Φ	L	X																		
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

Figura 2.3 – Teste DSST

Determinadas falhas podem ser o resultado de diferentes fatores ou sua interação, incluindo dor no ombro, dedos duros, ou síndrome do túnel do carpo (neuropatia resultante da compressão do nervo mediano no canal do carpo). Elevados níveis de excitação podem resultar em decréscimos de desempenho (CROWE et al., 2001). A idade também é uma variável importante e que contribui para performance deste teste, devido à lentidão nas respostas.

O desempenho no teste tende a ser alterado ou afetado independentemente do local da lesão, isto é, o teste é de pouca utilidade para a previsão da lateralidade de uma lesão, exceto para paciente com atenção em um determinado hemisfério ou com corte no campo visual de um determinado lado do cérebro, que pode omitir itens ou fazer mais erros no lado do formulário de teste oposto ao lado da lesão (EGELKO et al., 1988; ZILMER et al., 1992). Afásicos (pessoas que possuem perda da linguagem decorrente de lesão cerebral) geralmente ganham pontuações muito baixas devido à performance extremamente lenta, mas relativamente livre de erros (TISSOT et al., 1963).

O teste provou ser uma medida eficaz de melhora cognitiva em hipertensos tratados clinicamente (MILLER et al., 1984). De acordo com DUSTMAN, para idosos previamente sedentários, as pontuações do teste melhoraram significativamente (uma média de 6 pontos) após o treinamento aeróbio de três horas por semana durante quatro meses (DUSTMAN et al., 1984). O DSST, também é um método útil para avaliar a resolução de concussão (um traumatismo causado por uma pancada na cabeça. Nos esportes, as concussões são o tipo mais comum de lesão na cabeça).

Baixos desempenhos durante a realização do DSST foram reportados em estudos com pacientes que possuem perturbações psiquiátricas e neurológicas, tais como: depressão (HART et al., 1987), Alzheimer (HART et al., 1987; DEMAKIS, et al., 2001), doença do Parkinson (DEMAKIS, et al., 2001), dependência alcoólica (RATTI, et al., 2002) e em autistas (NAKAHACHI et al., 2008).

O exame da confiabilidade da repetibilidade do teste (*test-retest*) produziu coeficientes de correlação relativamente altos, na faixa de 0,82 a 0,88 (MATARAZZO et al., 1984). O resultado da repetibilidade varia de acordo com os pacientes os quais foram submetidos a essa experiência, sendo instável para esquizofrênicos e paciente adultos com doenças cerebrovasculares (GOLDSTEIN et al., 1989).

Usuários de cocaína versus pacientes saudáveis, ambos sob dosagem de midazolan e placebo, realizaram o teste DSST para verificar o desempenho. Medidas de comprometimento cognitivo são aplicadas principalmente em casos de ansiolíticos e hipnóticos, por serem efeitos colaterais bem conhecidos dessas drogas. O fator tempo e cocaína foi pior para os usuários de midazolan (BRAUN, 2012).

Capítulo III

FERRAMENTAS DE ANÁLISE DO EEG

Neste capítulo, serão abordados conceitos relacionados à função de coerência e à análise espectral. Na seção “análise espectral”, é descrita a transformada de Fourier e a modelagem regressiva. Na seção “estimativa da coerência”, são descritas as extensões multi-variáveis da coerência, como a parcial, múltipla e direcionada.

III.1) ANÁLISE ESPECTRAL

O objetivo da Análise Espectral é descrever a distribuição na frequência da energia contida em um sinal baseado em um conjunto finito de amostras. Esse tipo de análise possibilita a extração de informações sobre a dinâmica do processo, na medida em que o sinal é estudado em termos de unidades de frequência em vez de unidades de tempo (RANGAYYAN, 2002).

Grande parte dos trabalhos que envolvem sinais de EEG realiza a análise destes no domínio da frequência, como exemplo MURALI et al. (2007) e RANGASWAMY et al. (2004). O espectro obtido a partir dos sinais de EEG é comumente dividido em bandas de energia, já que estas apresentam forte relação com o funcionamento cognitivo (KLIMESCH, 1999). A comparação entre critérios distintos para divisão dessas bandas de energia é realizada por DOPPELMAYR et al. (1998), que considera superior a definição individual de bandas, em vez de limites ou larguras fixas de frequências. Nem sempre são utilizados limites individuais para definição dos limites e larguras das bandas de energia como, por exemplo, em LUCCHESI et al. (2003). A análise estatística de possíveis alterações, nas bandas de energia, em experimentos que estudam influência de fármacos e de testes cognitivos, é realizada frequentemente na literatura (RANGASWAMY et al., 2004; KULLMANN et al., 2001).

O EEG, em determinadas bandas, pode sofrer alterações, devido à estimulação, de maneira dessincronizada (Dessincronização relacionada a evento, ERD – *event-related desynchronization*) ou aumentar a potência (Sincronização relacionada a evento, ERS – *event-related synchronization*) (PFURTSCHELLER et al., 1999).

Nestes estudos, de sincronização e dessincronização, procura-se encontrar alterações em certas faixas de frequências associadas a determinadas tarefas ou estimulações externas. Em geral, comparam-se as energias do sinal antes e durante a tarefa ou estimulação procurando-se estabelecer alterações na parcela do EEG que não sejam sincronizadas com tal estimulação ou tarefa, mas que sejam provocadas por estas (“time-locked”).

A estimação espectral de sinais pode ser realizada por diversos procedimentos, como os baseados na transformada direta de Fourier, que descreve um sinal por meio da superposição de senos e cossenos numa determinada frequência. Outro método de estimação espectral é via modelo auto-regressivo (AR), que é um método paramétrico que relaciona o valor do sinal em um dado instante de tempo com seus valores em momentos anteriores (LOPES DA SILVA et al., 1987).

III.1.1) TRANSFORMADA DE FOURIER

Certas características dos sinais são bem visualizadas dependendo da forma que este sinal é representado. A representação por frequências é a mais eficaz e utilizada, quando se trata de EEG, isto facilita na interpretação de fenômenos físicos.

A análise por frequência, sugerida por Jean Baptiste Fourier (1768 – 1830), é computacionalmente atrativa, desde que seja calculada por um eficiente algoritmo chamado Transformada rápida de Fourier (FFT – Fast Fourier Transform) (COOLEY et al., 1965). A FFT é um método eficiente de reagrupar os cálculos dos coeficientes de uma DFT, ou seja, é uma técnica que possibilita avaliar a DFT de forma mais rápida e efetuando menos operações.

Como os sinais são amostrados, esta limitação no tempo produz a perda da informação espectral, porém, por meio do janelamento, é possível minimizar as margens de transição em formas de onda truncadas, reduzindo a perda espectral, amenizando o fenômeno do desdobramento das componentes do espectro verdadeiro em outras frequências, denominado de “leakage” (vazamento) (JENKINS E WATSON, 1968; DUMERMUTH et al., 1987).

A análise da transformada de Fourier é muito importante para obter diversas estimativas, neste caso, para estimativa da coerência dos sinais EEG, os espectros de potência e os espectros cruzados puderam ser estimados por meio da Transformada de Fourier da função de autocorrelação.

III.1.2 MODELO AUTO-REGRESSIVO (AR)

O modelo auto-regressivo (AR) é um método de estimação espectral que relaciona o valor de sinal em um instante presente com instantes anteriores (LOPES DA SILVA et al., 1987). Estima-se um filtro linear recursivo que, quando aplicado a um ruído branco, resulta num sinal com espectro equivalente ao sinal original (Figura 3.1).

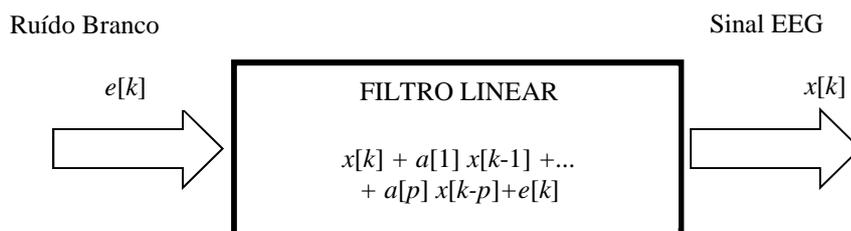


Figura 3.1 - Filtro auto-regressivo (LOPES DA SILVA et al., 1987)

O modelo AR é adequado na detecção de mudanças rápidas e de curta duração. Este modelo é definido por:

$$x[k] = -a_1x[k-1] - a_2x[k-2] - \dots - a_px[k-p] + e[k] = -\sum_{n=1}^p a_n x[k-n] + e[k]$$

$$k = 0, 1, \dots, N-1 \quad (1),$$

onde $x[k]$ é o sinal auto-regressivo, $e[k]$ é um ruído branco, a_1, a_2, \dots, a_p são coeficientes de um filtro recursivo e p a ordem do modelo. Os coeficientes do filtro são estimados para que o espectro de densidade de potência do sinal de saída do filtro se aproxime do espectro do sinal analisado. O modelo AR também pode ser usado para predição de sinal por meio de amostras anteriores; sendo assim, $e[k]$ representa o erro de predição.

A função de transferência do filtro $H(z)$ é dada por:

$$H(z) = \frac{X(z)}{E(z)} = \frac{1}{1 + \sum_{n=1}^p a_n z^{-n}} \quad (2)$$

Considerando como entrada um ruído branco de média zero e variância σ^2 , o espectro de potência de saída $S(f)$ de um filtro com função de transferência dada por (2) é :

$$S(f) = \frac{\sigma^2 \Delta t}{\left| 1 + \sum_{n=1}^p a_n e^{-2\pi jfn \Delta t} \right|^2} \quad (3)$$

A frequência f é limitada pelo intervalo de Nyquist e Δt é o intervalo de amostragem (KAY et al., 1981).

Vários métodos podem ser utilizados para estimar os coeficientes auto-regressivos e as variâncias, porém, neste estudo, será utilizado o método de BURG, pois para sinais EEG é mais adequado por conduzir a uma melhor resolução espectral (BOKEHI et al., 1994). Este método foi sugerido por John Burg em 1967 (KAY et al., 1981), sendo baseado em um critério de mínimos quadrados. Para ordem p , a média aritmética da potência do erro de predição linear direta e reversa é minimizada, com a restrição de que os parâmetros AR satisfaçam a recursão de Levinson.

Um dos maiores problemas na utilização do modelo AR é a escolha da ordem, a qual depende de características do sinal. Se a ordem for elevada, pode resultar no aparecimento de detalhes espúrios no espectro, enquanto uma ordem baixa implica um espectro suave possivelmente escondendo detalhes espectrais (JANSEN et al., 1981; KITNEY et al., 1986).

Em 1969, AKAIKE sugeriu o critério de erro final de predição (FPE), que é um critério utilizado para definição da melhor ordem do modelo (p).

$$FPE(p) = \left(\frac{N + (P + 1)}{N - (p + 1)} \right) \sigma_p^2 \quad (4),$$

onde $p = 1, 2, \dots, L$; N é o número de amostras e σ_p^2 , a variância correspondente à ordem selecionada. A ordem ótima do modelo é o valor de p que corresponde ao menor valor de FPE. Esta função consiste de duas componentes: a variância (erro médio quadrático da estimação σ_p^2), que decresce com a ordem do modelo, e o termo restante, que aumenta com a ordem, e se reflete no aumento da incerteza do valor estimado de σ_p^2 (MARPLE, 1987). A escolha da ordem é sempre um compromisso entre erros aleatórios e de tendência (BOKEHI et al., 1994).

III.2) FUNÇÃO COERÊNCIA

Uma das principais questões no campo da neurociência é descrever como diferentes áreas cerebrais se comunicam entre si durante a execução de um teste motor ou cognitivo (HORWITZ, 2003; URBANO, 1998).

Diversas técnicas de análise de sinais cerebrais de variados tipos (eletroencefalograma, potencial local etc.) vêm sendo estimadas por análises de coerências e correlação entre um par de atividades cerebrais. Isso inclui a investigação de interesse fisiológico para determinar oscilações entre ritmos teta e alfa (LOPES DA SILVA et al., 1973; KOCSIS et al., 1994) e também a ativação de centros cerebrais relacionados ao comportamento específico em testes ou processos cognitivos (TOYAMA et al., 1981; BRESSLER et al. 1993; PAWELZIK, 1994) ou também para estudos de correlação entre ondas EEG e o estado comportamental cerebral baseado em frequência e amplitude (BARLOW, 1979).

A função de coerência tem sido utilizada na avaliação da dependência linear entre dois sinais EEG (BENIGNUS, 1969), sendo análoga ao coeficiente de correlação, porém no domínio da frequência. Seu módulo quadrado é chamado simplesmente de coerência (BENIGNUS, 1969), estando restrito à faixa entre 0 e 1 (PEBBLES, 1987).

Devido a esta seletividade por frequência, diversos autores a utilizaram no estudo de mudanças na distribuição espacial do EEG relacionadas com epilepsia (BARTOLOMEI et al., 1999), esquizofrenia (WADA et al., 1998a), mal de Alzheimer (WADA et al., 1998b), em testes cognitivos (GASSER et al., 1987).

Para cálculos de bandas de frequência diferentes, os auto-espectros e os espectros cruzados são os parâmetros utilizados para análise. Estes são definidos da seguinte maneira: quando é feito o produto de uma das componentes dos campos elétrico ou magnético pelo complexo conjugado da outra componente (XY^*), é a definição de espectro cruzado, porém quando $X=Y$, o resultado é o auto-espectro.

A função de coerência pode ser interpretada como uma normalização do espectro-cruzado e, portanto, uma medida dependente da densidade espectral de potência dos sinais; assim, a densidade espectral de potência cruzada e a função de coerência possuem propriedades semelhantes.

Considerando-se um sistema linear, a função de coerência entre os sinais de entrada e de saída, pode ser interpretada como a fração do espectro de potências do sinal de saída que pode ser explicado linearmente pelo sinal de entrada, ou seja, esta função permite estimar a parcela de energia de um sinal que é devida ao outro.

As coerências múltipla, parcial e direcionada são extensões multivariáveis dos conceitos envolvidos na definição de coerência, e podem ser empregadas para o processamento conjunto de um número maior de sinais de EEG.

III.2.1) FUNÇÃO DE COERÊNCIA SIMPLES

A função de coerência entre dois sinais é estimada por meio da relação entre o módulo quadrático do espectro cruzado de potências e o produto dos auto-espectros de potências. A estimativa do espectro cruzado é obtida tomando-se janelas sucessivas com trechos dos dois sinais considerados, estimando-se as densidades espectrais cruzadas para as componentes de frequências dos trechos de cada sinal e calculando-se o somatório do produto entre as potências de cada trecho. Para os auto-espectros o procedimento é análogo porém para as densidades auto-espectrais de cada um dos sinais.

A estimativa da coerência é definida como:

$$C_{ij}(f) = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \quad (5),$$

onde $S_{ij}(f) = H(f)S_{ii}(f)$ é o espectro-cruzado, $S_{ii}(f)$ e $S_{jj}(f) = |H(f)|^2 S_{ii}(f)$ são os auto-espectros.

Ao considerar a coerência complexa como generalização do coeficiente de correlação, é possível observar pela fase o comportamento da coerência. Correlação positiva corresponde a 0° de mudança de fase e a negativa 180° .

De acordo com a equação 5, para uma determinada componente de frequência, ou faixa de componentes, os valores de amplitudes forem mantidos estatisticamente inalterados, ou estacionários, ao longo das janelas sucessivas, a relação entre o módulo quadrático do espectro cruzado de potências e o produto dos auto-espectros de potências tenderá à unidade. Neste caso, o resultado evidencia uma consistência entre as janelas sucessivas dos sinais investigados, para a referida componente de frequências ou faixa de componentes. Esta consistência relaciona-se à manutenção do nível de similariedade dos sinais, evidenciando um forte relacionamento que impede a variabilidade excessiva da amplitude. Esta consistência, entretanto, não está relacionada ao valor absoluto da potência, uma vez que a coerência evidencia a estacionariedade deste valor e não sua magnitude.

Por outro lado, uma grande variabilidade dos valores de amplitudes da componente de frequência, ou faixa de componentes, entre as janelas sucessivas dos sinais considerados, produzirá uma relação inferior ao valor unitário. A variabilidade da amplitude da componente considerada relaciona-se à ausência de estacionariedade entre as janelas sucessivas, indicando redução da consistência. De forma análoga, deve-se ressaltar, entretanto, que a ausência de consistência não está relacionada ao valor absoluto da potência.

Desta forma, sinais que apresentassem propriedades de invariância de potência para determinada componente de frequência, ou faixa de componentes, mostrariam consistência e, portanto, seriam coerentes. Sinais com alto nível de ruído, com grande variação na potência das componentes específicas de frequências, entre as janelas sucessivas, ou sinais não-lineares que apresentassem variações nas potências de suas componentes não mostrariam consistência ou coerência.

A coerência simples (módulo da coerência ao quadrado) permite investigar a similaridade entre dois sinais, considerando-se a composição de frequências. Entretanto,

a influência de um terceiro sinal, relacionado aos anteriores, pode induzir um aumento dos valores de coerência entre os sinais originais, mesmo na ausência de sincronismo, levando a interpretações errôneas (MIRANDA DE SÁ et al., 2000). Neste caso, uma análise mais adequada pode ser realizada por meio da coerência múltipla, que permite investigar o nível de relação entre um sinal específico e outros sinais, ou por meio da coerência parcial, que investiga a coerência entre dois sinais removendo a parcela de influência de um terceiro sinal (MIRANDA DE SÁ et al., 2004). E, por último, existe a coerência direcionada, que salienta o relacionamento estrutural pela decomposição de interações entre aspectos de “*feedforward*” e “*feedback*” (BACCALÁ, 2001).

III.2.2) FUNÇÃO DE COERÊNCIA PARCIAL

A coerência parcial corresponde à coerência entre dois sinais após remoção da contribuição linear advinda de outro grupo de sinais.

Para obter a coerência parcial entre qualquer entrada x_1 e a saída condicionada às restantes $(p-1)$ entradas, uma partição da matriz aumentada é demonstrada abaixo (OTNES et al., 1978):

$$S_{xx} = \begin{bmatrix} S_{yy} & S_{y1} & S_{y2} & \dots & S_{yp} \\ S_{1y} & S_{11} & S_{12} & \dots & S_{1p} \\ S_{2y} & S_{21} & S_{22} & \dots & S_{2p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{py} & S_{p1} & S_{p2} & \dots & S_{pp} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{yy} & \sigma_{y1} \\ \sigma_{1y} & \sigma_{11} \end{bmatrix} \quad (6)$$

Assim a condição espectral da matriz é dada por:

$$S_{xy|p} = \sigma_{yy} - \sigma_{y1}\sigma_{11}^{-1}\sigma_{1y} \quad (7)$$

A coerência parcial entre a entrada x_1 e a saída y , condicionados por $(p-1)$ entradas, é calculado como (OTNES et al., 1978):

$$\mathcal{Y}_{1y|p}^2 = \frac{|S_{1y|p}|^2}{S_{11|p}S_{yy|p}} \quad (8)$$

III.2.3) FUNÇÃO DE COERÊNCIA MÚLTIPLA

A função de coerência múltipla permite estimar a porcentagem de energia de um sinal que pode ser explicada pela influência de outros dois sinais ou por um grupo de sinais. Desta forma, a correlação entre as componentes de frequências pode fornecer informações acerca da dependência linear entre os sinais considerados.

Para sistemas complexos como o Sistema Nervoso Central, que apresentam grande interação de informações, a relação entre os sinais de duas derivações pode ser falseado em virtude da influência do sinal de uma terceira derivação não considerada na análise. Por outro lado, a inclusão dos sinais de todas as derivações permite observar a dependência entre todos os sinais considerados do sistema.

Considere o sistema linear com múltiplas entradas:

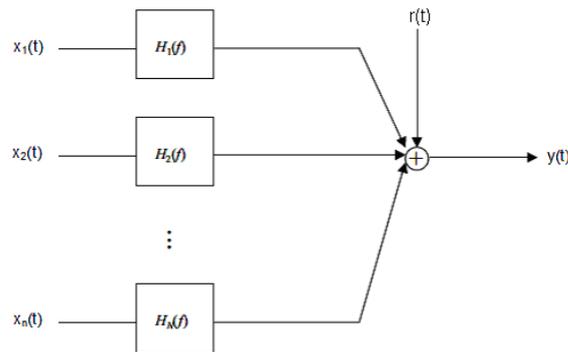


Figura 3.2 – Sistema Linear com múltiplas entradas

Representando-se os espectros e as funções de transferência na forma matricial, temos (OTNES et al., 1978):

$$\mathbf{S}_{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} S_{x_1 x_1}(f) & S_{x_1 x_2}(f) & \dots & S_{x_1 x_N}(f) \\ S_{x_2 x_1}(f) & S_{x_2 x_2}(f) & \dots & S_{x_2 x_N}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{x_N x_1}(f) & S_{x_N x_2}(f) & \dots & S_{x_N x_N}(f) \end{bmatrix} \mathbf{S}_{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} S_{x_1 y}(f) \\ S_{x_2 y}(f) \\ \vdots \\ S_{x_N y}(f) \end{bmatrix} \mathbf{H} = \begin{bmatrix} H_1(f) \\ H_2(f) \\ \vdots \\ H_N(f) \end{bmatrix} \quad (9)$$

Onde $\mathbf{S}_{x_i x_j}(f)$ ($i, j = 1 \dots N$) é o espectro cruzado entre $x_i(f)$ e $x_j(f)$ (ou o auto-espectro se $i = j$), $\mathbf{S}_{x,y}(f)$ é o vetor que relaciona a entrada com a saída, e $\mathbf{H}(f)$ é o filtro do sistema linear (função de transferência).

Assim, de forma geral, a coerência múltipla pode ser escrita como:

$$\hat{\gamma}_{y;x_1, x_2, \dots, x_N}^2(f) = \frac{\mathbf{S}_{yx}^T \mathbf{S}_{xx}^{-1} \mathbf{S}_{xy}}{\mathbf{S}_{yy}(f)} \quad (10)$$

Onde os sobrescritos ‘T’ e ‘-1’ significam, respectivamente, matriz transposta e matriz inversa.

A interpretação da coerência múltipla é semelhante àquela descrita para a coerência simples entre um sinal e a combinação linear dos outros n sinais que leva ao valor máximo de coerência. Logo, para frequências onde uma grande porção do espectro de potência de $y(t)$ é linearmente explicada por um grupo de $x_i(t)$ ($i=1, 2, \dots, n$) (i.e. a parcela de ruído devido a $n(t)$ é menor), a coerência múltipla terá o valor próximo de 1.

A coerência múltipla foi estimada para todos os sinais com 250 amostras de acordo com a equação 10. Os valores de coerência múltipla do EEG sob efeito do fármaco em contrapartida ao placebo foram comparados entre 1 eletrodo e os demais 19 eletrodos.

III.2.4) FUNÇÃO DE COERÊNCIA DIRECIONADA

A coerência direcionada tem como objetivo descrever as interações entre as áreas corticais definindo padrões de conectividade, direção e força do fluxo de informação entre as áreas (ASTOLFI et al., 2006). Esta técnica é capaz de inferir inter-relações e permitir conclusões sobre dependências causais. Descreve um sincronismo mútuo; informa se e como duas estruturas estão funcionalmente conectadas. Para examinar a relação entre o par de eletrodos é necessário a implementação de um

processo de autoregressão. Enquanto a coerência ordinária foca na estrutura entre ambos os sinais e o sincronismo mútuo de suas atividades, a coerência direcionada salienta o relacionamento estrutural pela decomposição de interações entre aspectos de “*feedforward*” e “*feedback*” (BACCALÁ, 2001).

A descrição da interação entre as áreas cerebrais se dá por meio da estimativa da matriz de densidade espectral cruzada demonstrada em (5). Com base na matriz, é estimada a função de coerência usada para expressar a ativação simultânea (grau de relação de sincronismo) entre as áreas i e j (BENDAT, 1986).

SAITO e HARASHIMA (1981) usaram a informação de argumentos teóricos para introduzir a notação de coerência direcionada, a qual equivale à única decomposição da função de coerência direcionada em duas direções de coerências; uma representando o *feedforward* e o outro representando o *feedback*, ou seja, a coerência de i para j e de j para i . O propósito original é a modelagem bivariada de séries temporais regressivas, que é usada para computar a direção das coerências por meio da fatoração de (8) quando $N=2$ e, assim sendo, a matriz $S(f)$ pode ser fatorizada como:

$S(f) = H(f) \sum H^H(f)$, onde o sobrescrito H significa transposta Hermitiana,

$$H(f) = \begin{bmatrix} H_{11}(f) & H_{12}(f) & \dots & H_{1N}(f) \\ H_{21}(f) & H_{22}(f) & \dots & H_{2N}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{N1}(f) & H_{N2}(f) & \dots & H_{NN}(f) \end{bmatrix} \quad (11)$$

é a matriz de filtros adequados para descrever o domínio da frequência e:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11}^2 & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1N} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22}^2 & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{N1} & \dots & \dots & \sigma_{NN}^2 \end{bmatrix} \quad (12)$$

é a matriz de covariância para $S_{xx}(f)$. De acordo com BACCALÁ, a definição de coerência direcionada de j para i é dada como:

$$\gamma_{ij}(f) = \frac{\sigma_{ij} H_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)}} \quad (13)$$

Onde
$$S_{ii}(f) = \sum_{j=1}^N \sigma_{jj}^2 |H_{ij}(f)|^2 \quad (14)$$

O mais importante desta técnica é se basear no conceito da causalidade de Granger entre séries de tempo, desta forma é possível afirmar sobre causalidade, ou seja, a direção do fluxo de informação entre as estruturas em análise.

De acordo com GRANGER (1969), por definição, se os valores passados de uma série temporal $x_j[n]$ conseguem prever valores $x_i[n]$ que somente os valores passados $x_i[n]$ não conseguem, esta relação é denotada causalidade de Granger. Este tipo de predição não é recíproco, $x_j[n]$ pode causar $x_i[n]$ sem $x_i[n]$ necessariamente causar $x_j[n]$.

Quando uma amostragem presente de $x_j[n]$ contribui significativamente para a predição de $x_i[n]$, é comum se falar em causalidade de Granger instantânea. É importante ter em mente que essas formas de causalidades são distintas: a primeira se refere a uma exclusividade da série temporal do passado em ajudar a prever outra série temporal, enquanto a causalidade de Granger instantânea considera o quanto uma série temporal presente contribui para predição de outra série temporal (BACCALÁ, 2001).

Em resumo, a função coerência direcionada informa se a coerência direcionada de $A \rightarrow B$ é diferente da de $B \rightarrow A$. Se o sinal em A estiver adiantado em relação a B, a coerência será maior de $A \rightarrow B$ e quase zero no sentido inverso. Se o valor de coerência for igual a 1, isto demonstra uma forte relação entre os sinais já que são idênticos num determinado sentido e zero no sentido inverso.

Estimar a causalidade de Granger em dados multivariados de neurofisiologia como EEG é interessante para o estudo de conectividade funcional cerebral. Uma prática que utiliza a coerência direcionada é relatada por SCHNIDER et al. (1989) em um estudo do Parkinson.

No presente estudo, a coerência direcionada foi estimada para todo sinal com 250 amostras de acordo com a expressão 13. Os valores de coerência do EEG para efeito de fármaco em contrapartida ao placebo foram comparados entre todos os pares de eletrodos.

Capítulo IV

MATERIAL E MÉTODOS

IV.1) MATERIAIS USADOS

O experimento para o qual foram obtidos os sinais EEG utilizados neste trabalho foi realizado no Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, pela Dra. Sabine Pompéia – Projeto financiado pela FAPESP - processos nº 2003/00046-9 e 2003/08025-0 e aprovado pelo Comitê de Ética Local (# 2005/03552-8). Os sinais de EEG foram registrados de 23 voluntários (idade variando de 18-35 anos; média = 23,4; 11 mulheres), saudáveis, não fumantes, que reportaram não possuir problemas clínicos ou psiquiátricos. Estes voluntários realizaram uma bateria de diversos testes cognitivos. O estudo foi do tipo cruzado, duplo cego, de doses orais únicas de flunitrazepam (1,2 mg) ou placebo (glicose) envolvendo 2 sessões experimentais (AMABILE, 2008) . O DSST foi realizado após a teoria do pico de concentração plasmática do fármaco ser atingida. Outros testes foram realizados e os resultados serão publicados.

Os resultados comportamentais, durante a realização do teste DSST, dos participantes sob flunitrazepam (média±desvio= 56,3±10,5) foram piores do que os resultados encontrados para placebo (média±desvio= 66±8,9) [teste t pareado = $5,8 \times 10^{-5}$ $p < 0,05$]. A relação de causalidade entre as derivações foram avaliadas por meio da coerência múltipla e direcionada.

O sinal de EEG foi coletado a partir de 20 eletrodos posicionados no escalpo, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (20 eletrodos ativos: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, O2) usando o mastóideo interligado como referência (A1 e A2). Adicionalmente, o sinal de eletrooculograma (EOG) obtido do canto superior externo do olho direito e inferior externo do olho esquerdo foi registrado, além de um eletrodo terra colocado no centro da testa. O sistema utilizado para coleta dos sinais de EEG foi o NeuroScan Sy-mAmps™ –USA com filtro passa-baixa de 70 Hz e frequência de amostragem de 250 Hz (AMABILE, 2008).

Os sinais utilizados neste trabalho foram pré-processados por Renato Augusto de Noronha Amabile (AMABILE, 2008), visando à remoção dos artefatos, por meio dos métodos de Análise Espectral Singular Local (Local SSA) e Desvio Padrão (AMABILE, 2008). O método do Local SSA antecede a aplicação do método do Desvio Padrão, porque, ao reduzir os efeitos dos artefatos oculares, a quantidade de segmentos rejeitados pelo segundo método foi inferior. O artefato ocular influencia significativamente nas derivações frontais do EEG e, devido a isto, o método do Local SSA se ateve a essa região do escalpo e optou-se por não aplicar o método nas derivações frontais com pouca presença de artefato ocular (AMABILE, 2008).

Para aplicação do método Local SSA, dividiu-se o sinal de 90 segundos em 9 épocas de 10 segundos. O parâmetro q (quantidade de clusters) utilizado foi $q=5$, o parâmetro M (dimensão de imersão) adotado foi $M=71$ e, por último, para o parâmetro K (principais direções selecionadas) o critério de escolha $K=2$ foi adotado como ponto de partida, porém em alguns casos foram experimentalmente obtidos resultados melhores por meio do método MDL (Minimum Description Length) (AMABILE, 2008).

Para aplicação dos parâmetros de Desvio Padrão foram definidos outros três parâmetros: (a) Parâmetro Tr (Período de tempo do segmento de referência de EEG considerado sem artefatos): foi adotado para Tr o valor de aproximadamente 20s não necessariamente consecutivos; (b) Parâmetro Ts (Período de tempo do segmento a ser avaliado): a partir de testes empíricos 0,5 s apresentou melhores resultados; (c) Parâmetro Kr (Fator de Rejeição): foi definido o valor de $Kr=3$; (d) Parâmetros Pac e $Panc$ (Porcentagens para remoção de segmentos): foi estabelecido o valor de 5% para amostras consecutivas (Pac) e 10% para amostras não consecutivas ($Panc$).

A análise no domínio da frequência foi realizada utilizando um filtro passa-alta com frequência de corte em 1,5 Hz e ordem 4. Foi realizada, em seguida, a estimação da densidade espectral de potência (PSD) e em seguida foi utilizado um filtro digital de fase-zero com intuito de remover a interferência de artefatos dos sinais buscando garantir menor influência da banda delta (0,1 – 4 Hz) por parte de artefatos. Devido a isto, foi desconsiderada a banda delta para análise neste trabalho.

Na figura 4.1, são apresentados os sinais do voluntário #20 para derivação Fp2 sob dosagem do flunitrazepam durante a realização do teste DSST. O sinal de EOG é apresentado na figura 4.1-a. Este mesmo sinal é observado como artefato no sinal EEG

(figura 4.1-b). O sinal modelado como artefato pela técnica de remoção Local SSA (figura 4.1-c) é subtraído do sinal EEG, sendo representado na figura 4.1-d. Este sinal é o utilizado para as análises realizadas neste trabalho.

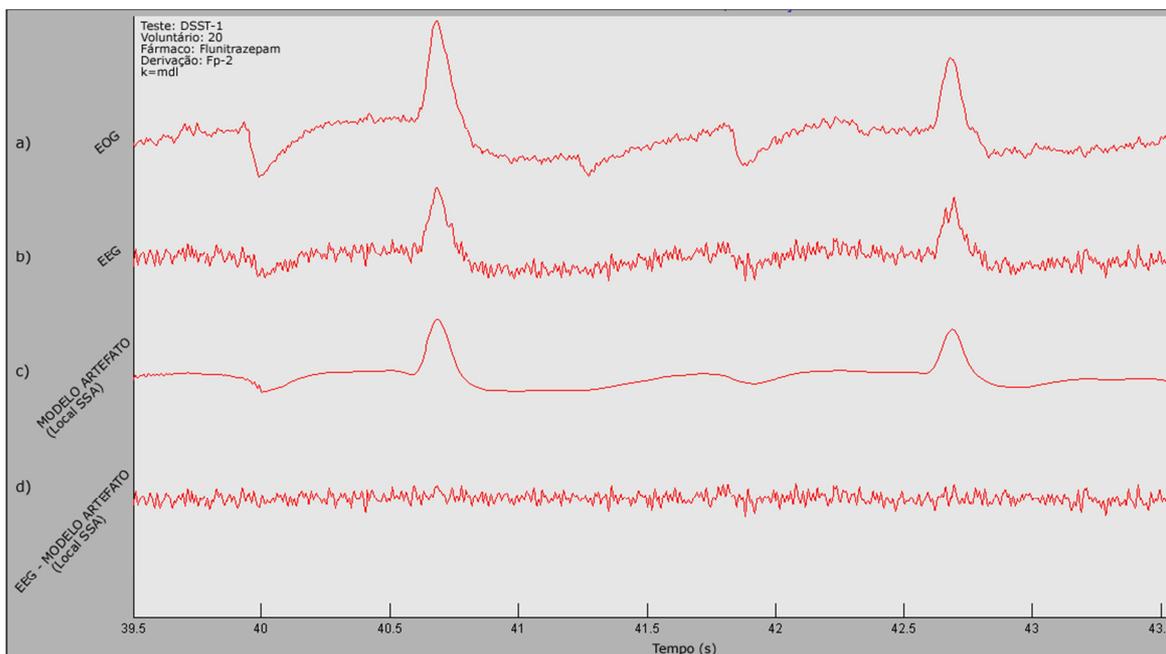


Figura 4.1: a) Sinal de EOG; b) Sinal de EEG; c) Sinal modelado como artefato pelo local SSA; d) Sinal resultante da subtração de c em b.

Os sinais EEG utilizados neste trabalho foram obtidos a partir das derivações descritas na figura 2.2, e a ordem de registro dos sinais EEG, a partir de cada derivação, está descrita na tabela 2.2.

Tabela 2.2: Ordem de registro e derivação dos sinais EEG

Ordem	Derivação
1	Fp1
2	Fp2
3	F3
4	F4
5	C3
6	C4
7	P3
8	P4
9	O1
10	O2

Ordem	Derivação
11	F7
12	F8
13	T3
14	T4
15	T5
16	T6
17	Cz
18	Fz
19	Pz
20	Oz

OBS.: 21º Canal = EOG (Electrooculograma – monitoriza a atividade ocular), não foi utilizado para análise neste trabalho.

Uma investigação preliminar dos sinais EEG permitiu verificar que, para algumas derivações, os sinais apresentavam valores constantes e iguais a zero para todo o registro. Tal fato ocorreu para os indivíduos da tabela 4.1, sob influência do fármaco e do placebo; provavelmente, isto ocorreu devido a problemas relacionados à aplicação das técnicas de remoção de artefatos.

A Tabela 4.1 mostra uma descrição dos indivíduos, derivações e estado avaliados com esta característica.

Tabela 4.1: Ordem dos indivíduos, derivação e estado com registros invariantes.

Indivíduos	Derivação		Tipo de arquivo
6	14	T ₄	Placebo
10	19	P _z	Placebo
14	3 e 13	F ₃ e T ₃	Placebo
18	6, 13 e 14	C ₄ , T ₃ e T ₄	Placebo
17	5, 6, 7, 8, 13, 14, 17	C ₃ , C ₄ , P ₃ , P ₄ , T ₃ , T ₄ , C _z	Flunitrazepam
22	20	O _z	Flunitrazepam
24	19	P _z	Flunitrazepam

Os indivíduos referentes aos registros considerados na Tabela 4.1 não foram incluídos no processamento. Sendo assim, o número de sinais foi reduzido e o processamento não será baseado em 23, mas sim em 16 indivíduos (10 homens e 6 mulheres – apenas 1 canhoto).

IV.2) MÉTODOS

Os sinais eletroencefalográficos adquiridos durante o teste de substituição de símbolos por dígitos de indivíduos submetidos à aplicação do fármaco ou placebo foram pré-investigados utilizando-se a função de coerência múltipla e direcionada.

Os participantes receberam uma chave impressa constituída por números variando de 1 a 9, com cada dígito correspondente a um símbolo geométrico diferente. Abaixo da chave, havia sequências de números com os símbolos correspondentes

faltando. O teste consistiu em desenhar, o mais rapidamente possível, durante 90 segundos, o símbolo apropriado em cada número, ressaltando que a chave estava sempre à vista do participante.

A estimativa da função de coerência múltipla e direcionada foi realizada para os sinais EEG de todas as derivações e para todos os 16 indivíduos, considerando-se a influência do fármaco ou do placebo.

A coerência múltipla foi estimada com $M=250$ janelas e de acordo com a expressão (10) descrita na sessão III. Os valores de EEG sob efeito fármaco e placebo foram comparados entre um eletrodo e os demais. No caso da coerência direcionada, os valores de EEG sob efeito do fármaco e placebo foram comparados entre todos os pares de eletrodos, utilizando a expressão (13) descrita na sessão III.

IV.3) ESTIMATIVA DE SINAIS SIMULADOS PARA COERÊNCIA DIRECIONADA

Para avaliar a implementação do algoritmo estimado para coerência direcionada, foi realizada a simulação descrita abaixo.

O sinal simulado é coposto por ruído filtrado por um passa-banda (Butterworth) na faixa de 8-12Hz (S_1) comparado com o mesmo sinal (S_2) deslocado.

A coerência direcionada foi calculada entre os sinais S_1 e S_2 , o resultado é apresentado na Fig. 4.2:

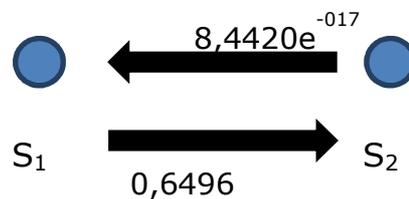


Figura 4.2: Resultado da Coerência Direcionada para Sinal Simulado

É possível concluir que S_1 causa S_2 , pois o valor de CD é superior no sentido $S_1 \rightarrow S_2$. Como S_2 é um sinal que provém de S_1 , esse resultado era esperado.

A coerência direcionada tem como objetivo informar sobre causalidade, ou seja, ela determina se há uma direcionalidade no fluxo de informações entre os sinais.

Esta coerência resultará em valores próximos à unidade se o sinal em A estiver adiantado em relação a B , logo a coerência de $A \rightarrow B$ será maior, pois os sinais apresentarão valores de potências invariantes, ou estacionárias. Uma grande variabilidade destes valores, ou uma ausência de estacionaridade, será evidenciada por uma coerência pequena, e no sentido inverso.

CAPÍTULO V

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Utilizando a ferramenta computacional Matlab, os sinais foram processados para estimativa da coerência. Os resultados encontrados são mostrados neste capítulo.

V.1) ANÁLISE DE COERÊNCIA MÚLTIPLA

Na figura 5.1, estão mostrados exemplos de valores de coerência múltipla obtidos para sinais EEG (todas as derivações) de um indivíduo considerando-se o efeito placebo e fármaco, para todas as derivações. Formas de onda semelhantes foram encontradas para todos os indivíduos (16 pacientes).

Observa-se uma pequena diferença entre os valores de coerência dos sinais de fármaco e do placebo para as derivações referentes à linha central (Fz, Cz, Pz e Oz), região central (C3, C4) e occipital (O1 e O2). Para estas derivações, os valores de coerência próximos à unidade indicam forte correlação entre os sinais EEG de cada derivação em comparação com um grupo de derivações. O fato de os valores de coerência sob o efeito fármaco serem próximos aos valores encontrados para o placebo sugere pouca influência do flunitrazepam nestas derivações.

Para as outras derivações, as maiores diferenças dos valores de coerência entre placebo e fármaco parecem estar relacionadas às componentes de frequências mais elevadas (acima de 15 Hz aproximadamente), sugerindo uma influência do fármaco nestas frequências e nas regiões pré-frontal, frontal e temporal. É possível observar que a faixa beta (15-30 Hz) e, principalmente, a gama (30-70 Hz) são mais influenciadas pelo fármaco, enquanto a banda alfa é a menos afetada.

Alterações nos padrões de coerência quando o indivíduo está sob efeito do fármaco refletem alterações na inter-relação dos sinais dessas derivações, indicando mudanças no fluxo de informação relacionado ao processo cognitivo.

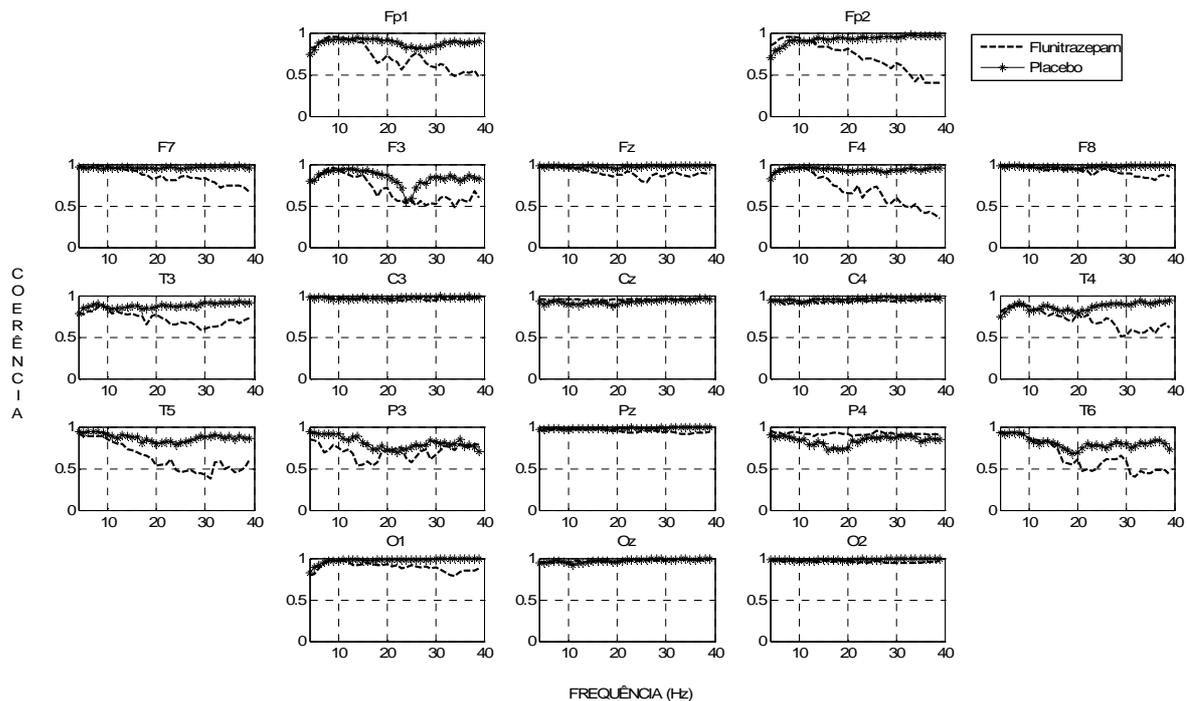


Figura 5.1: Exemplos de coerência múltipla dos sinais EEG: flunitrazepam e placebo.

Os valores de coerência nas regiões frontal (Fp1, Fp2, F3, F4) – responsável pela atenção – e temporal (T3, T4, T5, T6) – responsável pelo processamento de memória – sob efeito do flunitrazepam estão abaixo dos valores encontrados para placebo.

V.2) ANÁLISE DE COERÊNCIA DIRECIONADA

A coerência direcionada foi calculada para investigar o comportamento das derivações individualmente, ou seja, cada par de derivações foi analisado separadamente para determinar relações de causalidade entre eles. Foi realizada uma média da coerência para todo espectro de frequência e a estimativa foi feita para todos os 16 indivíduos.

Os parâmetros definidos para análise dos resultados de coerência foram baseados na intensidade dos valores de coerência encontrados:

- 0 – 0,3: baixa intensidade (valores não representados graficamente)
- 0,3 – 0,6: intensidade media (valores apresentados graficamente por linha fina)
- 0,6 - 1: alta intensidade (valores representados graficamente por linha grossa)

Os valores de coerência direcionada (DC) para os sinais EEG (todas as derivações) obtidos para um único indivíduo considerando o placebo é apresentado na tabela 5.1. Por exemplo, a coerência direcionada de F3 (coluna) com Fp1 (linha) mostra o valor de DC=0,72, por outro lado, na direção oposta, Fp1 (coluna) para F3 (linha) o valor da coerência encontrada é DC=0,81, maior que o anterior. Este fato sugere que o fluxo de informação entre estas derivações, ocorra de $Fp1 \rightarrow F3$. Em outro exemplo, considerando o par de eletrodos de C3 e Fp1, o valor de DC é maior de $C3 \rightarrow Fp1$ (DC=0,53) do que na direção oposta (DC=0,48). Os valores de coerência para o mesmo indivíduo sob flunitrazepam é apresentado na tabela 5.2.

Por meio da realização desta mesma análise para todos os demais pares de eletrodos incluindo Fp1, é possível analisar a inter-relação entre as demais derivações com a derivação Fp1, isto é demonstrado na Figura 5.2, onde as linhas indicam o fluxo de direção da informação, a linha fina indica um valor de coerência médio e a linha grossa um valor alto de coerência entre as derivações em análise. Os valores de coerência menores que 0,3 não são representados nas figuras.

Tabela 5.1 - Valores de coerência direcionada (# indivíduo 1) para placebo baseado na intensidade do valor DC < 0,3 apresentado por ---.

	FP1	FP2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2	F7	F8	T3	T4	T5	T6	CZ	FZ	PZ	OZ
FP1	x	0,78	0,72	0,56	0,53	0,45	0,42	0,32	0,32	0,34	0,59	---	0,46	---	---	---	0,50	0,57	0,37	0,40
FP2	0,75	x	0,66	0,78	0,61	0,62	0,61	0,56	---	---	0,63	0,56	0,59	0,53	---	---	0,62	0,76	0,48	0,33
F3	0,81	0,77	x	0,64	0,72	0,58	0,57	0,45	0,37	---	0,68	---	0,59	0,38	---	---	0,66	0,71	0,55	0,44
F4	0,60	0,88	0,59	x	0,88	0,86	0,64	0,62	0,31	---	0,80	0,87	0,49	0,50	---	---	0,91	0,90	0,83	0,34
C3	0,48	0,62	0,52	0,79	x	0,86	0,81	0,57	0,32	---	0,74	0,52	0,50	0,33	---	---	0,92	0,88	0,93	0,40
C4	0,49	0,75	0,54	0,89	0,93	x	0,76	0,84	0,39	0,34	0,74	0,84	0,53	0,58	---	---	0,98	0,89	0,93	0,45
P3	0,45	0,61	0,51	0,63	0,87	0,75	x	0,78	0,66	0,41	0,53	0,34	0,74	0,54	---	---	0,85	0,68	0,95	0,73
P4	0,42	0,63	0,41	0,65	0,71	0,86	0,79	x	0,45	0,61	0,48	0,57	0,62	0,71	---	---	0,84	0,66	0,89	0,62
O1	0,40	0,34	0,41	0,33	0,53	0,43	0,84	0,54	x	0,63	---	---	0,55	0,30	---	---	0,50	0,35	0,68	0,92
O2	0,46	0,37	0,39	0,38	0,44	0,52	0,59	0,79	0,67	x	---	---	0,41	0,43	---	---	0,50	0,35	0,67	0,91
F7	0,59	0,63	0,48	0,64	0,76	0,59	0,52	0,39	---	---	x	0,49	0,50	---	---	---	0,67	0,65	0,61	---
F8	0,49	0,68	0,33	0,80	0,62	0,72	0,43	0,42	---	---	0,62	x	0,31	0,44	---	---	0,67	0,55	0,59	---
T3	0,52	0,69	0,57	0,56	0,80	0,60	0,85	0,67	0,48	---	0,75	0,33	x	0,45	---	---	0,69	0,63	0,68	0,51
T4	0,40	0,68	0,39	0,64	0,50	0,67	0,62	0,76	0,32	0,32	0,41	0,77	0,48	x	---	---	0,60	0,52	0,55	0,36
T5	0,38	---	0,37	---	0,42	0,33	0,61	0,40	0,78	0,39	---	---	0,63	---	x	---	0,38	0,30	0,44	0,63
T6	---	---	---	---	---	0,38	0,34	0,66	0,39	0,63	---	---	---	0,48	---	x	0,34	---	0,39	0,48
CZ	0,43	0,62	0,48	0,83	0,96	0,92	0,75	0,63	0,32	---	0,65	0,58	0,47	0,37	---	---	x	0,90	0,96	0,40
FZ	0,46	0,73	0,50	0,81	0,89	0,76	0,59	0,51	---	---	0,72	0,65	0,41	0,32	---	---	0,93	x	0,79	0,30
PZ	0,38	0,52	0,39	0,74	0,84	0,89	0,84	0,71	0,38	0,31	0,56	0,49	0,45	0,37	---	---	0,90	0,78	x	0,52
OZ	0,48	0,40	0,48	0,41	0,55	0,55	0,79	0,69	0,84	0,81	---	---	0,53	0,38	---	---	0,58	0,39	0,82	x

Tabela 5.2 - Valores de coerência direcionada (#indivíduo 1) para fármaco baseado na intensidade do valor DC < 0,3 apresentado por ---.

	FP1	FP2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2	F7	F8	T3	T4	T5	T6	CZ	FZ	PZ	OZ	
FP1	x	0,61	0,56	0,43	0,36	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
FP2	0,60	x	0,43	0,54	---	0,35	---	---	---	---	---	0,38	---	---	---	---	---	---	---	---	---
F3	0,58	0,44	x	0,33	0,36	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
F4	---	---	---	x	---	0,46	---	---	---	---	---	0,55	---	---	---	---	---	---	---	---	---
C3	---	---	---	---	x	0,37	0,62	---	---	---	0,31	---	---	---	---	---	0,65	0,40	0,58	---	---
C4	---	---	---	---	0,60	x	0,44	---	0,46	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,43	0,63	---	---
P3	---	---	---	---	0,94	0,83	x	0,48	0,93	0,31	0,35	---	0,53	---	---	---	0,75	0,43	0,85	0,62	---
P4	---	---	---	---	---	0,83	0,31	x	---	0,71	---	0,63	0,37	---	---	0,69	0,47	0,33	0,61	0,77	---
O1	---	---	---	---	0,62	0,49	0,70	0,35	x	---	---	---	---	---	---	---	0,50	---	0,66	0,59	---
O2	---	---	---	---	---	0,32	---	0,62	---	x	---	---	---	---	---	0,74	---	---	---	0,61	---
F7	---	---	---	---	0,81	0,61	0,35	---	0,45	---	x	0,32	0,68	---	---	---	0,38	0,52	0,31	---	---
F8	---	---	---	---	---	0,43	---	---	---	---	---	x	---	---	---	0,31	---	---	---	---	---
T3	---	---	---	---	0,51	---	---	---	---	---	---	---	x	---	---	---	---	---	---	---	---
T4	---	---	---	0,41	---	0,35	---	---	---	---	---	0,40	---	x	---	---	---	---	---	---	---
T5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,35	---	x	---	---	---	---	---	---
T6	---	---	---	---	---	0,57	---	0,81	---	0,87	---	0,68	---	---	---	x	---	---	---	---	0,57
CZ	---	---	---	---	0,95	0,95	0,72	0,67	0,81	---	0,36	0,36	0,41	---	---	---	x	0,72	0,90	0,52	---
FZ	---	---	---	---	0,87	0,91	0,41	0,52	0,54	---	0,48	0,59	0,44	---	---	---	0,71	x	0,54	0,38	---
PZ	---	---	---	---	0,92	0,93	0,81	0,78	0,90	0,39	0,30	---	0,40	---	---	0,35	0,90	0,54	x	0,72	---
OZ	---	---	---	---	0,38	0,51	0,46	0,90	0,64	0,75	---	0,48	0,41	---	---	0,48	0,40	---	0,59	x	---

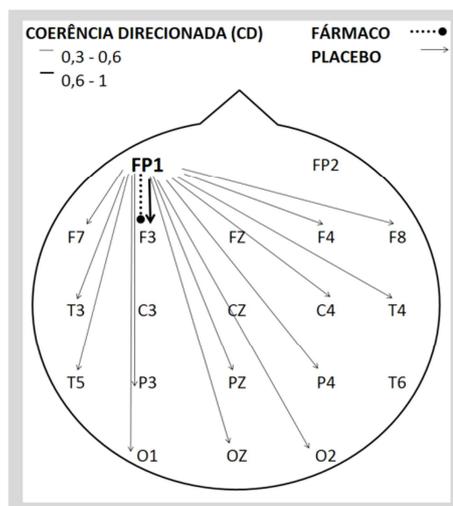


Figura 5.2: Resultado da coerência direcionada para Fp1 para indivíduo 1: placebo (linha contínua) e flunitrazepam (linha pontilhada).

A média (\pm desvio padrão - SD) dos valores de coerência direcionada para todos os 16 voluntários é representada nas tabelas 5.3 e 5.4 sob placebo e efeito do flunitrazepam, respectivamente.

A aplicação da coerência não necessita somente de uma estimativa correta dos valores de coerência, mas sim de um eficiente teste estatístico para verificar a significância de valores dessa estimativa (WANG, 2004). O teste de Wilcoxon pareado permitiu interpretar os resultados encontrados neste trabalho.

Os valores de coerência de $A \rightarrow B$ foram estatisticamente comparados (teste de Wilcoxon pareado com 5% de nível de significância) com os valores encontrados para $B \rightarrow A$ (com A e B denotando todas as possibilidades de pares de eletrodos). No caso em que não houve diferença estatística entre os valores analisados, nenhuma linha foi representada no gráfico do fluxo da informação entre as derivações, porque não é possível determinar uma direção de causalidade com bases estatísticas. Os valores de coerência direcionada que foram estatisticamente diferentes da direção oposta foram destacados de cinza nas tabelas 5.3 e 5.4.

Os valores de coerência direcionada sob placebo estatisticamente significantes ($p < 0,05$) são mostrados na Fig.5.3, indicando o fluxo de informação de Fp1 e Fp2 para as regiões temporal e occipital. Por outro lado, o fluxo de informação desaparece sob influência do fármaco. Similarmente, os valores de coerência direcionada para região frontal (F3, F4, F7, F8), a qual é responsável pelo alto processamento cognitivo, mostra o fluxo de informação principalmente com as regiões temporal e occipital sob placebo (Figure 5.4). Contudo, sob efeito do fármaco, este fluxo de informação é fortemente reduzido.

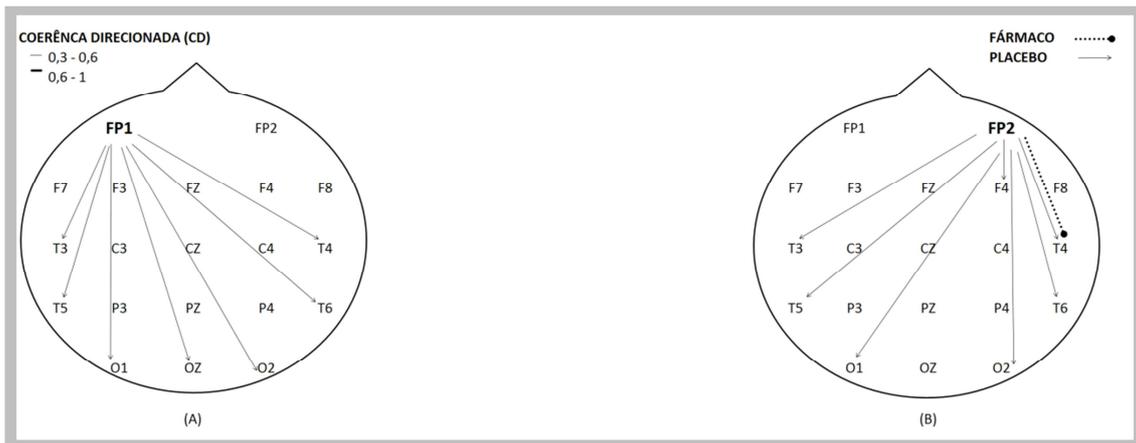


Figura 5.3: Resultado de CD para região pre-frontal sob efeito do fármaco (flunitrazepam) (linha pontilhada) e placebo (linha contínua) obtido para todos os indivíduos.

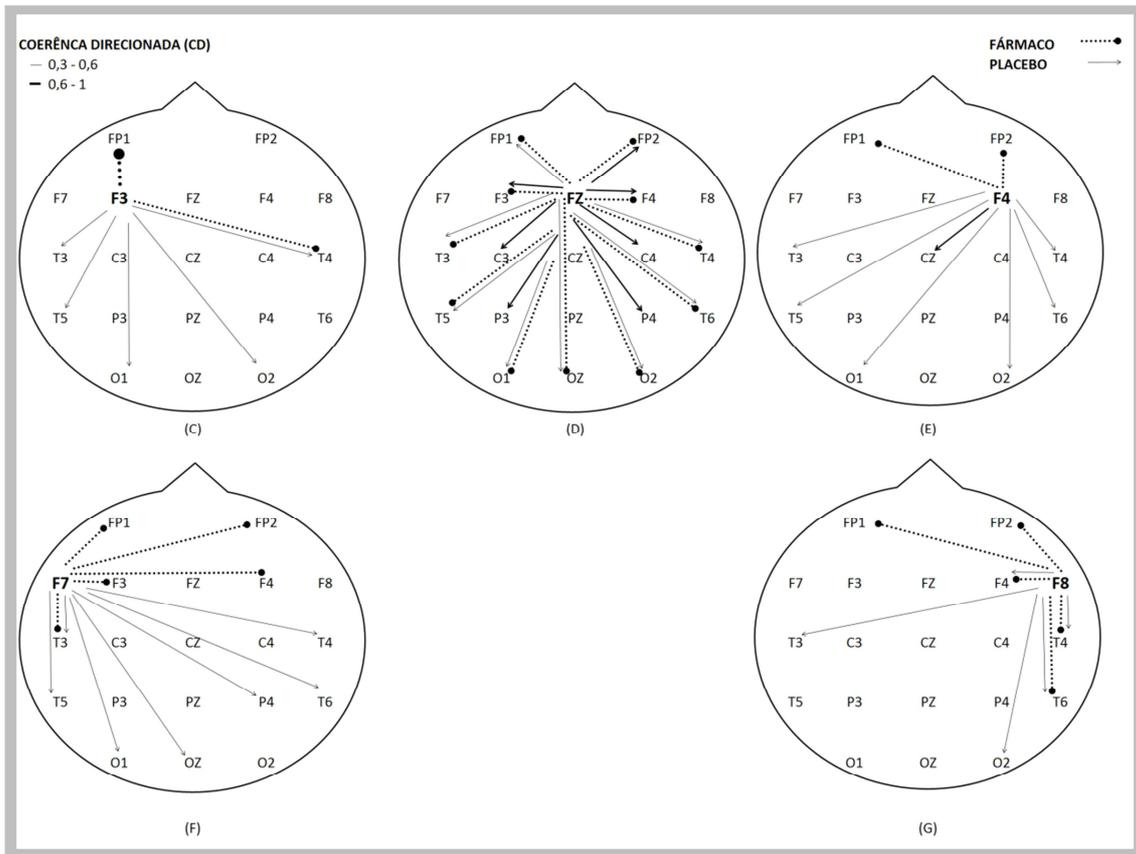


Figura 5.4: Resultado de CD para região frontal sob efeito do fármaco (flunitrazepam) (linha pontilhada) e placebo (linha contínua) obtido para todos os indivíduos.

O fluxo de informação parte da região central (C3, C4) para as regiões pré-frontal, occipital e temporal, e este fluxo é similar para ambos os efeitos (fármaco e placebo). Neste caso, estas derivações são menos afetadas pelo fármaco (Figure 5.5), e o mesmo comportamento foi observado pelas regiões parietal e occipital. Por outro lado, a região temporal (Figura 5.6) apresenta pouquíssimo fluxo de informação para ambos os efeitos (flunitrazepam e placebo). O fluxo de informação na linha central (Fz, Cz, Pz, Oz) sugere permanecer quase inalterado pela influência do flunitrazepam.

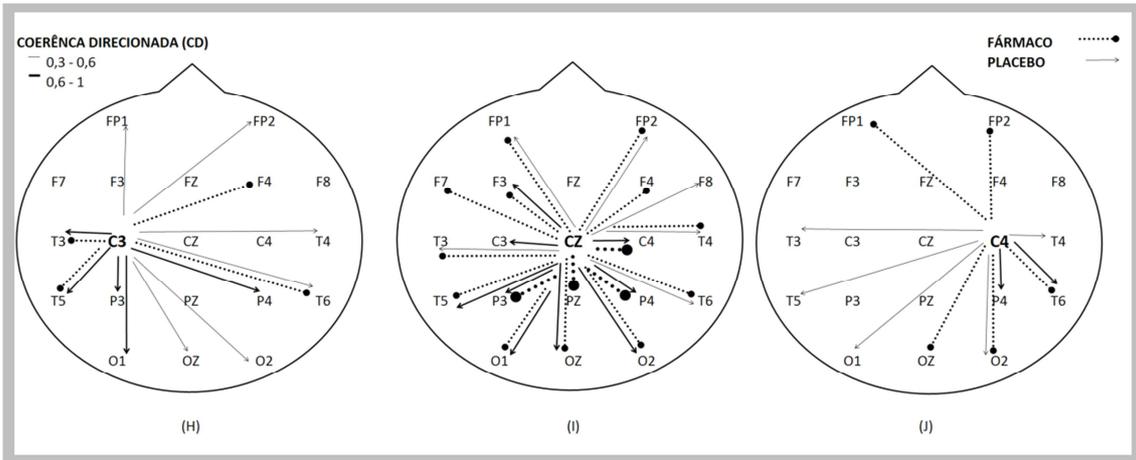


Figura 5.5: Resultado de CD para região central sob efeito do fármaco (flunitrazepam) (linha pontilhada) e placebo (linha contínua) obtido para todos os indivíduos.

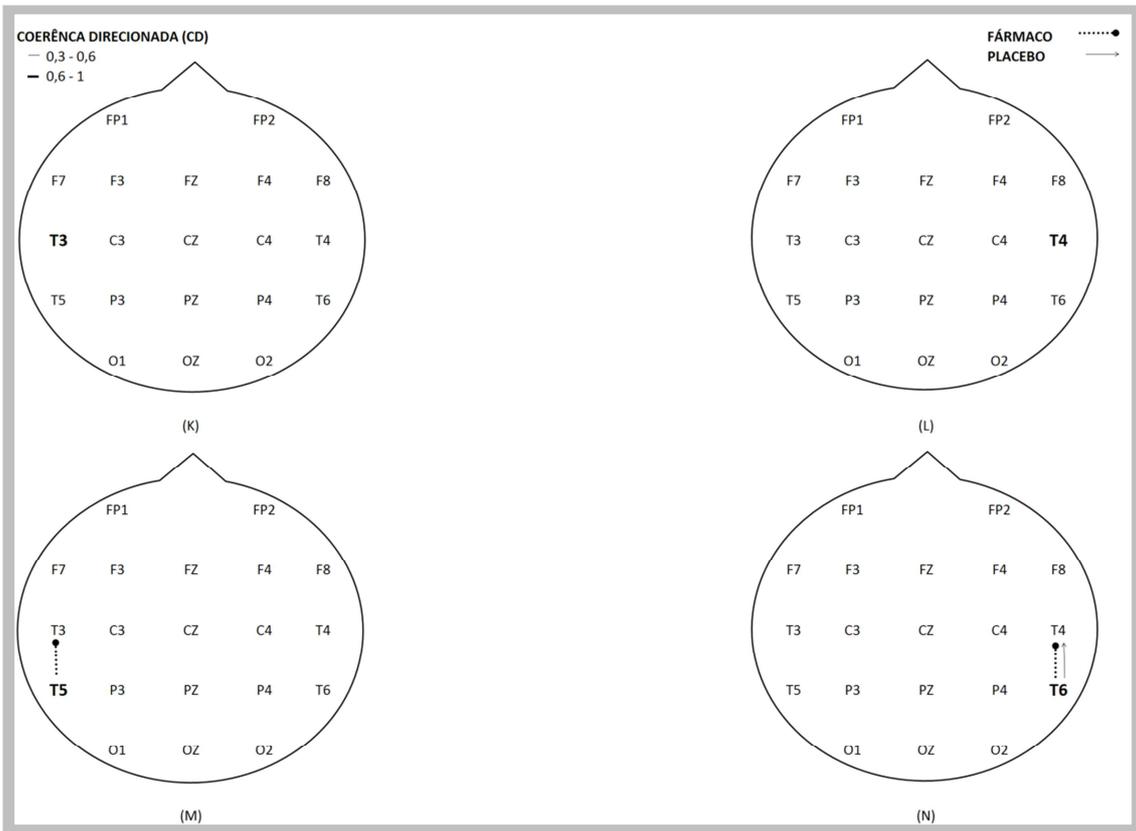


Figura 5.6: Resultado de CD para região temporal sob efeito do fármaco (flunitrazepam) (linha pontilhada) e placebo (linha contínua) obtido para todos os indivíduos.

Tabela 5.3 – Média e desvio padrão (SD) da coerência direcionada – PLACEBO.

	Média	±SD																		
	FP1		FP2		F3		F4		C3		C4		P3		P4		O1		O2	
FP1	x	x	0.68	0.16	0.62	0.23	0.54	0.21	0.51	0.19	0.39	0.21	0.39	0.18	0.32	0.19	---	---	---	---
FP2	0.71	0.26	x	x	0.57	0.23	0.65	0.20	0.49	0.19	0.44	0.21	0.40	0.18	0.35	0.19	---	---	---	---
F3	0.63	0.31	0.58	0.25	x	x	0.53	0.27	0.71	0.21	0.48	0.25	0.55	0.22	0.48	0.24	0.38	0.15	0.30	0.17
F4	0.48	0.29	0.57	0.31	0.50	0.33	x	x	0.62	0.17	0.70	0.22	0.50	0.16	0.52	0.20	0.37	0.17	0.30	0.16
C3	0.40	0.29	0.39	0.27	0.57	0.35	0.58	0.25	x	x	0.66	0.22	0.80	0.12	0.58	0.21	0.50	0.23	0.33	0.23
C4	0.36	0.25	0.39	0.28	0.44	0.33	0.67	0.28	0.73	0.16	x	x	0.66	0.18	0.78	0.17	0.46	0.20	0.39	0.23
P3	0.42	0.26	0.40	0.25	0.50	0.35	0.52	0.21	0.87	0.12	0.64	0.20	x	x	0.73	0.21	0.72	0.22	0.47	0.28
P4	0.40	0.23	0.39	0.26	0.47	0.31	0.55	0.26	0.68	0.23	0.86	0.11	0.79	0.14	x	x	0.68	0.21	0.65	0.28
O1	0.37	0.22	0.34	0.21	0.42	0.28	0.41	0.23	0.64	0.22	0.51	0.23	0.86	0.09	0.71	0.18	x	x	0.68	0.26
O2	0.34	0.22	0.31	0.23	0.37	0.25	0.41	0.23	0.51	0.26	0.54	0.23	0.67	0.16	0.80	0.15	0.78	0.13	x	x
F7	0.56	0.29	0.47	0.24	0.63	0.34	0.45	0.24	0.60	0.18	0.38	0.25	0.46	0.20	0.34	0.18	---	---	---	---
F8	0.44	0.20	0.56	0.22	0.39	0.20	0.55	0.26	0.35	0.19	0.46	0.24	0.34	0.15	0.39	0.18	---	---	---	---
T3	0.41	0.25	0.38	0.22	0.52	0.24	0.38	0.23	0.61	0.27	0.38	0.24	0.56	0.22	0.42	0.21	0.39	0.21	---	---
T4	0.30	0.20	0.37	0.24	0.30	0.23	0.51	0.24	0.38	0.23	0.53	0.30	0.35	0.22	0.49	0.24	0.33	0.16	0.41	0.17
T5	0.39	0.22	0.34	0.23	0.45	0.29	0.36	0.23	0.65	0.20	0.43	0.22	0.80	0.13	0.58	0.16	0.73	0.16	0.44	0.21
T6	0.42	0.23	0.31	0.23	0.32	0.25	0.42	0.26	0.42	0.27	0.61	0.22	0.51	0.21	0.79	0.14	0.58	0.18	0.74	0.21
CZ	0.41	0.27	0.41	0.27	0.52	0.33	0.61	0.24	0.83	0.10	0.72	0.23	0.76	0.11	0.65	0.24	0.52	0.22	0.38	0.26
FZ	0.44	0.31	0.45	0.35	0.61	0.34	0.64	0.38	0.75	0.20	0.64	0.30	0.56	0.19	0.51	0.25	0.39	0.22	0.31	0.22
PZ	0.39	0.25	0.38	0.25	0.48	0.34	0.57	0.25	0.82	0.14	0.73	0.21	0.87	0.08	0.76	0.21	0.63	0.26	0.48	0.32
OZ	0.37	0.23	0.32	0.23	0.40	0.27	0.41	0.23	0.57	0.24	0.52	0.22	0.79	0.12	0.76	0.17	0.89	0.10	0.82	0.14

	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD		
	F7		F8		T3		T4		T5		T6		CZ		FZ		PZ		OZ	
FP1	0.60	0.15	0.40	0.16	---	---	---	---	---	---	---	---	0.50	0.21	0.59	0.21	0.41	0.18	---	---
FP2	0.52	0.15	0.56	0.12	---	---	---	---	---	---	---	---	0.53	0.21	0.62	0.19	0.44	0.18	---	---
F3	0.71	0.16	0.38	0.20	---	---	---	---	0.35	0.23	---	---	0.71	0.23	0.70	0.27	0.59	0.23	0.37	0.16
F4	0.46	0.24	0.56	0.25	---	---	---	---	---	---	---	---	0.74	0.17	0.80	0.20	0.61	0.19	0.35	0.16
C3	0.55	0.23	0.35	0.22	---	---	---	---	0.36	0.25	---	---	0.93	0.06	0.83	0.13	0.84	0.13	0.44	0.20
C4	0.39	0.25	0.45	0.27	---	---	---	---	0.31	0.17	0.32	0.22	0.88	0.13	0.77	0.25	0.82	0.13	0.45	0.18
P3	0.47	0.28	0.32	0.21	---	---	---	---	0.52	0.27	0.32	0.21	0.88	0.12	0.69	0.19	0.94	0.06	0.64	0.22
P4	0.38	0.22	0.40	0.23	---	---	---	---	0.45	0.19	0.48	0.26	0.82	0.21	0.63	0.27	0.93	0.08	0.71	0.21
O1	0.35	0.23	---	---	---	---	---	---	0.56	0.27	0.39	0.21	0.69	0.25	0.50	0.24	0.81	0.16	0.91	0.09
O2	0.30	0.21	---	---	---	---	---	---	0.41	0.17	0.54	0.25	0.60	0.25	0.43	0.27	0.76	0.16	0.96	0.03
F7	x	x	0.41	0.16	---	---	---	---	0.30	0.22	---	---	0.54	0.19	0.56	0.27	0.45	0.19	0.24	0.16
F8	0.38	0.22	x	x	---	---	---	---	---	---	---	---	0.47	0.19	0.54	0.15	0.40	0.17	---	---
T3	0.56	0.26	---	---	x	x	---	---	0.50	0.24	---	---	0.52	0.25	0.46	0.26	0.48	0.23	0.35	0.18
T4	---	---	0.46	0.26	---	---	x	x	---	---	0.45	0.22	0.45	0.26	0.42	0.26	0.41	0.24	0.37	0.15
T5	0.45	0.23	---	---	0.37	0.31	---	---	x	x	0.31	0.14	0.61	0.24	0.44	0.27	0.66	0.19	0.57	0.17
T6	---	---	0.34	0.24	---	---	---	---	0.35	0.16	x	x	0.55	0.27	0.44	0.27	0.63	0.21	0.66	0.16
CZ	0.48	0.20	0.39	0.22	---	---	---	---	0.37	0.21	0.30	0.22	x	x	0.79	0.21	0.89	0.06	0.47	0.21
FZ	0.52	0.24	0.47	0.23	---	---	---	---	---	---	---	---	0.85	0.19	x	x	0.67	0.18	0.35	0.21
PZ	0.43	0.24	0.35	0.22	---	---	---	---	0.41	0.23	0.34	0.26	0.93	0.09	0.71	0.21	x	x	0.61	0.23
OZ	0.33	0.23	---	---	---	---	---	---	0.48	0.23	0.43	0.22	0.66	0.23	0.47	0.26	0.83	0.13	x	x

Tabela 5.4 – Média e desvio padrão (SD) da coerência direcionada – FÁRMACO.

	Média	±SD																		
	FP1		FP2		F3		F4		C3		C4		P3		P4		O1		O2	
FP1	x	x	0.64	0.19	0.63	0.26	0.49	0.17	0.38	0.26	0.31	0.23	0.36	0.20	---	---	---	---	---	---
FP2	0.51	0.32	x	x	0.50	0.33	0.64	0.20	0.38	0.28	0.38	0.27	0.35	0.20	---	---	---	---	---	---
F3	0.49	0.31	0.43	0.30	x	x	0.52	0.25	0.59	0.31	0.36	0.30	0.46	0.24	---	---	0.31	0.21	---	---
F4	0.34	0.31	0.52	0.31	0.50	0.33	x	x	0.46	0.31	0.53	0.33	0.40	0.22	0.38	0.20	---	---	---	---
C3	---	---	---	---	0.45	0.41	0.34	0.32	x	x	0.60	0.30	0.84	0.09	0.57	0.24	0.50	0.21	0.32	0.25
C4	---	---	---	---	0.31	0.34	0.39	0.44	0.60	0.27	x	x	0.61	0.12	0.72	0.23	0.43	0.19	0.35	0.22
P3	---	---	---	---	0.36	0.38	0.31	0.28	0.77	0.29	0.58	0.28	x	x	0.68	0.22	0.75	0.20	0.45	0.28
P4	---	---	---	---	0.32	0.33	0.34	0.32	0.59	0.29	0.75	0.19	0.72	0.21	x	x	0.59	0.25	0.62	0.23
O1	---	---	---	---	0.32	0.30	---	---	0.53	0.27	0.41	0.25	0.82	0.09	0.62	0.20	x	x	0.59	0.26
O2	---	---	---	---	---	---	---	---	0.39	0.26	0.46	0.17	0.60	0.22	0.77	0.15	0.71	0.23	x	x
F7	0.35	0.37	---	---	0.42	0.41	0.30	0.23	0.53	0.30	0.34	0.20	0.50	0.21	0.33	0.18	---	---	---	---
F8	---	---	0.35	0.35	0.32	0.27	0.43	0.36	0.35	0.27	0.44	0.29	0.32	0.20	0.34	0.20	---	---	---	---
T3	---	---	---	---	0.36	0.35	---	---	0.42	0.34	---	---	0.43	0.28	---	---	0.35	0.22	---	---
T4	---	---	0.33	0.32	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
T5	---	---	---	---	0.35	0.28	---	---	0.52	0.29	0.31	0.20	0.69	0.26	0.45	0.22	0.66	0.24	0.37	0.20
T6	---	---	---	---	---	---	---	---	0.38	0.22	0.53	0.20	0.48	0.20	0.70	0.20	0.44	0.22	0.64	0.25
CZ	---	---	---	---	0.35	0.40	0.39	0.37	0.70	0.37	0.62	0.36	0.72	0.18	0.65	0.22	0.49	0.23	0.36	0.25
FZ	0.30	0.39	0.32	0.45	0.41	0.48	0.43	0.44	0.67	0.35	0.66	0.35	0.58	0.19	0.53	0.22	0.37	0.21	---	---
PZ	---	---	---	---	0.36	0.38	0.36	0.35	0.66	0.33	0.64	0.34	0.83	0.15	0.77	0.23	0.63	0.22	0.47	0.31
OZ	---	---	---	---	0.32	0.26	---	---	0.48	0.26	0.43	0.18	0.74	0.12	0.72	0.13	0.91	0.08	0.80	0.14

	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD	Média	±SD
	F7		F8		T3		T4		T5		T6		CZ		FZ		PZ		OZ	
FP1	0.58	0.20	0.38	0.16	---	---	---	---	---	---	---	---	0.43	0.22	0.51	0.23	0.33	0.20	---	---
FP2	0.43	0.19	0.54	0.15	---	---	---	---	---	---	---	---	0.43	0.21	0.57	0.26	0.36	0.21	---	---
F3	0.57	0.25	0.36	0.18	---	---	---	---	0.31	0.20	---	---	0.55	0.24	0.63	0.27	0.45	0.24	---	---
F4	0.36	0.21	0.59	0.18	---	---	---	---	---	---	---	---	0.59	0.24	0.67	0.27	0.48	0.23	---	---
C3	0.53	0.25	0.35	0.18	---	---	---	---	0.37	0.29	---	---	0.84	0.12	0.76	0.15	0.77	0.12	0.38	0.24
C4	0.33	0.21	0.45	0.26	---	---	---	---	---	---	0.33	0.19	0.81	0.12	0.72	0.16	0.75	0.11	0.36	0.19
P3	0.50	0.25	0.30	0.17	---	---	---	---	0.48	0.30	0.32	0.13	0.83	0.11	0.64	0.19	0.91	0.06	0.58	0.25
P4	0.34	0.27	0.40	0.21	---	---	---	---	0.37	0.29	0.51	0.19	0.81	0.15	0.62	0.21	0.90	0.10	0.63	0.16
O1	0.33	0.23	---	---	---	---	---	---	0.50	0.33	0.34	0.16	0.60	0.18	0.44	0.22	0.75	0.12	0.85	0.14
O2	---	---	---	---	---	---	---	---	0.34	0.27	0.53	0.21	0.56	0.18	0.40	0.19	0.72	0.18	0.89	0.11
F7	x	x	0.37	0.16	---	---	---	---	0.33	0.26	---	---	0.53	0.17	0.56	0.18	0.46	0.19	---	---
F8	0.37	0.19	x	x	---	---	---	---	---	---	---	---	0.45	0.21	0.50	0.16	0.39	0.19	---	---
T3	0.46	0.31	---	---	x	x	---	---	0.45	0.25	---	---	0.35	0.28	0.34	0.29	0.35	0.28	---	---
T4	---	---	0.33	0.27	---	---	x	x	---	---	0.31	0.19	---	---	---	---	---	---	---	---
T5	0.41	0.27	---	---	---	---	---	---	x	x	---	---	0.51	0.22	0.41	0.24	0.55	0.26	0.51	0.22
T6	---	---	0.33	0.19	---	---	---	---	---	0.25	x	x	0.53	0.20	0.41	0.15	0.59	0.18	0.51	0.22
CZ	0.45	0.23	0.42	0.20	---	---	---	---	0.34	0.29	0.34	0.15	x	x	0.84	0.08	0.87	0.04	0.38	0.17
FZ	0.50	0.26	0.48	0.18	---	---	---	---	---	---	---	---	0.86	0.11	x	x	0.69	0.11	---	---
PZ	0.43	0.26	0.39	0.21	---	---	---	---	0.38	0.30	0.39	0.19	0.92	0.08	0.69	0.20	x	x	0.54	0.22
OZ	0.32	0.21	---	---	---	---	---	---	0.46	0.31	0.43	0.16	0.58	0.15	0.43	0.19	0.76	0.10	x	x

Capítulo VI

CONCLUSÃO

As análises de coerência múltipla e direcionada do EEG de indivíduos sob o efeito do fármaco flunitrazepam, em comparação com os dados obtidos com placebo, permitiram avaliar a inter-relação dos sinais de diferentes derivações, considerando-se causalidade durante testes cognitivos.

A coerência múltipla apresentou as frequências das bandas beta e gama como as mais influenciadas pelo fármaco, este resultado é comum para efeitos de benzodiazepínicos quando o indivíduo não está realizando testes cognitivos (LUCCHESI et al., 2003; GREENBALTT et al., 2004, VAN LEEUWEN et al., 1995).

Este efeito de ativação pode ser considerado paradoxal, porque um aumento em frequências rápidas no EEG é geralmente interpretado como alerta cortical (VAN LEEUWEN et al., 1995, COULL, 1998).

Outros benzodiazepínicos como os diazepam apresentam uma pequena alteração no sincronismo da banda gama (FALKNER et al., 1999), porém este resultado não foi encontrado neste trabalho, pois as bandas beta e gama foram as mais influenciadas pelo fármaco. Vale ressaltar, contudo, que em FAILKNER et al. (1999) não foram aplicados testes cognitivos (FAULKNER et al., 1999). Estes autores reforçam a hipótese de que o ritmo gama induz o ritmo beta e isto constitui um comportamento fundamental para comunicação entre os neurônios da área do hipocampo (FAULKNER et al., 1999).

Beta e gama são ritmos de pequena amplitude, porque são criados por meio de um processo caracterizado como sincronização neuronal (STERN et al., 2004). O aumento da coerência múltipla na presença destas bandas é um resultado da atividade cortical associada a um alto nível de concentração, processo mental complexo, atividade motora e outros tipos de atividades cognitivas que requerem um nível de alta concentração (STERN et al., 2004). O ritmo gama está associado à seletividade da atenção (TIITINEN et al., 1993), formação estrutural na gestação (YORDANOVA et al., 1997) e memória (PASCALIS et al., 1998).

Os valores de coerência para os ritmos beta e gama sob efeito do fármaco foram menores nas regiões pré-frontal e frontal (Fp1, Fp2, F3, F4) – responsável pelo processo cognitivo - e região temporal (T3, T4, T5, T6) – responsável pelo processamento de memória, em comparação com os resultados para o placebo. Estes valores de coerência

são diminuídos, provavelmente, devido à dosagem do flunitrazepam durante a execução do teste.

A coerência direcionada sugere que a região pré-frontal e frontal são as mais afetadas pelo fármaco e com esta estimativa é possível estabelecer uma relação de causalidade entre as derivações.

É apresentado em muitos estudos que os benzodiazepínicos levam a uma redução da performance psicomota, de atenção e vigilância (e.g. BENSIMON et al, 1990; DUKA et al., 1996). Uma diminuição significativa na habilidade de performance de testes simples foi observado com o uso do flunitrazepam (BENSIMON et al, 1990). Isto sugere que o flunitrazepam e o DSST alteram a inter-relação entre as derivações quando os voluntários estão sob dosagem do fármaco versus placebo.

Os benzodiazepínicos facilitam a liberação do principal neurotransmissor inibitório (GABA), e isto resulta na inibição das funções cognitivas do cérebro (KATZUNG, 1995), devido a isto, muitas das análises entre a conectividade dos eletrodos foram enfraquecidas com a utilização do fármaco, ou seja, após a ingestão do flunitrazepam observa-se uma dissociação entre as áreas corticais.

Neste trabalho foi mostrado que a benzodiazepina flunitrazepam diminui a performance em testes clássicos como DSST, os quais envolvem processos cognitivos, e interfere no fluxo de informação principalmente nas frequências beta e gama nas regiões pré-frontais e frontais. Por meio da estimativa das coerências múltipla e direcionada dos sinais EEG de voluntários, foi possível investigar a conectividade entre as derivações, ou seja, a inter-relação entre os sinais de cada eletrodo, indicando os processos cognitivos e as regiões cerebrais afetadas; permitindo o entendimento do funcionamento cerebral destes indivíduos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por essa conquista.

Aos meus familiares, principalmente meus pais e amigos, pela força e o incentivo, me ajudando nos momentos mais difíceis.

Gostaria de agradecer principalmente ao meu marido, Glauber Santana, que se demonstrou um verdadeiro companheiro e incentivador de minha carreira. Muitos foram os obstáculos, e o companheirismo dele, compreensão e encorajamento foram os principais estímulos para que este trabalho fosse finalizado.

Ao Professor Dr. Carlos Julio Tierra Criollo pela cessão dos sinais eletroencefalográficos para análise e auxílio na interpretação dos resultados. Ao Professor Dr. Antonio Maurício Ferreira Leite Miranda de Sá pela cessão do algoritmo computacional para análise dos sinais e pela orientação, paciência e disponibilidade. Ao Professor Dr. David Gouvea pela amizade, dedicação e conhecimento.

Gostaria de agradecer pelo suporte deste trabalho ao CAPES, CNPq, FAPESP e FAPERJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTMAN D. G. (1991), “Practical statistics for medical research”. London: Chapman & Hall.

AKAIKE, H. (1969), “Fiting Autoregressive Models for Prediction”, Ann. Inst. Stat. Math., vol. 21, pp. 243-247.

AMABILE, R. A. N. (2008), “Remoção de artefatos e análise de parâmetros espectrais em sinais de EEG: Efeitos do fármaco Flunitrazepam”. Tese de Mestrado, Departamento de Engenharia Elétrica, UFMG.

ASTOLFI L., CINCOTTI F., MATTIA D., MARCIANI M. G., BACCALÁ L. A., FALLANI F. V., SALINARI S., URSINO M., ZAVAGLIA M., BABILONI F. (2006), “Assessing Cortical Functional Connectivity by Partial Directed Coherence: Simulations and Application to Real Data”. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 53, Nº 9.

BACCALÁ, A. LUIZ, KOICHI SAMESHIMA (2001), “Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination”, Biological Cybernetics 84, pp. 463 – 474.

BARLOW J. S. (1979), “Computerized clinical electroencephalography in perspective”. IEEE Trans Biomed Eng 26, pp. 377 – 391.

BARTOLOMEI, F., WENDLING, F., VIGNAL, J.P., KOCHEN, S., BELLANGER, J. J., BADIÉ, J. M., LE BOUQUIN-JEANNES, R., CHAUVEL, P. (1999), “Seizures of Temporal Lobe Epilepsy: Identification of Subtypes by Coherence Analysis using Stereo-electro-encephalography”. Clinical Neurophysiology, v. 110, n. 10, pp.1741-1754.

BENDAT J. S., PIERSOL A. G. (1986), “Random data: analysis and measurement produces”, 2nd ed. John Wiley, New York.

BENSIMON C, FORET J,WAROT D, LACOMBIEZ L, THIERCELIM JF, SIOMN P. (1990), “Daytime wakefulness following a bed time oral dose of zolpidem 20mg, flunitrazepam 2 mg and placebo”. Br. J. Clin. Pharmacol, 30: pp.463 – 469.

BENIGNUS, V. A. (1969), “Estimation of the Coherence Spectrum and Its Confidence Interval Using the Fast Fourier Transform”. IEE Transactions on Audio and Electroacoustics, v.AU-17, n. 2, pp. 145-150

BERTOLUCCI P, BRUCKI S, COMPUCCIS, JULIANOY (1994), “O mini-exame do estado mental em uma população geral”. Arq Neuropsiquiatr 1994; v. 52, pp. 1-7.

BERGER, H. (1929), “Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen”. Arch. Psychiat. Nervenkr; 87: pp. 527-570.

BOKEHI J. R., SIMPSON D. M. e INFANTOSI A. F. C., (1994), “Análise Espectral de Sinais EEG utilizando modelagem auto-regressiva”. RBE vol.9, número 2.

BRAUN, M. I, (2012), “Potencial de abuso do mizadolol intranasal em usuários de cocaína aspirada e voluntários normais”. Tese Faculdade de Medicina de São Paulo, USP.

BRESSLER SL, COPPOLA R, NAKAURA R (1993), “Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance”. Nature 266: pp. 153 – 156.

COOLEY J.W., TUKEY J.W., (1965), "An Algorithm for machine calculation of complex Fourier series". *Math. Comp.* 19, pp. 297-301.

COULL, J.T., (1998), "Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology". *Prog. Neurobiol.* 55, pp. 343– 361.

CROWE, S. F., HALE, M., DEAN, S., HADJ, D. E., MACDONELL, G., SARKISSIAN, G., et al. (2001). "The effect of heightened levels of physiological arousal on neuropsychological measures of attention in a nonclinical sample". *Australian Psychologist*, 36, pp. 239–243.

CURRAN H. V., (2000). "Psychopharmacological perspectives on memory". In *The Oxford Handbook of Memory*, Tulving E, Craik FIM (eds). Oxford University Press: Oxford.

DOPPELMAYR M., KLIMESCH W., PACHINGER T., RIPPER, B. (1998), "Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power measures". *Biol. Cybern*, v. 79, pp. 49-57.

DRAKE M., (2007), "Introducción a la evaluación neuropsicológica". In Burin, D., Drake, M. & Harris, P. *Evaluación neuropsicológica en adultos*. Buenos Aires: Paidós.

DUMERMUTH G, MOLINARI L., (1987), "Spectral analysis of EEG background activity". In: A. Gevins and A. Rémond (Eds.), *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. I: Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals. Elsevier, Amsterdam, pp: 85-130.

DUSTMAN, R. E., R. O. RUHLING, E. M. RUSSELL, D. E. SHEARER, H. W. BONEKAT, J. W. SHIGEOKA, J. S. WOOD AND D. C. BRADFORD (1984),

“Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals”. *NEUROBIOL AGING* 5(1), pp. 35-42.

DUKA, T., OTT, H., ROHLOFF, A., VOET B. (1996), “The effects of a benzodiazepine receptor antagonist carboline zk-93426 on scopolamine-induced impairment on attention, memory and psychomotor skills”. *Psychopharmacology* 123: pp. 361 – 373.

EGELKO, S., GORDON, W. A., HIBBARD, M. R., DILLER, L., LIEBERMAN, A., HOLLIDAY, R., RAGNARSSON, K., SHAVER, M. S., ORAZEM, J. (1988), “Relationship among CT scans, neurological exam, and neuropsychological test performance in right-brain-damaged stroke patients”. *J Clin Exp Neuropsychol*, 10, pp. 539-564.

ENGELHARDT, W., FRIESS, K., HARTUNG, E., Sold, M., DIERKS, T., 1992. “EEG and auditory evoked potential P300 compared with psychometrics tests in assessing vigilance after benzodiazepine sedation and antagonism. *Br. J. Anaesth.* 69, pp. 75– 80.

FAULKNER H.J, TRAUB R.D, WHITTINGTON M.A (1999), “Anaesthetic/amnesic agents disrupt beta frequency oscillations associated with potentiation of excitatory synaptic potentials in the rat hippocampal slice”. *British Journal of Pharmacology* 128, pp. 1813-1825.

GASSER, T., JENNEN-STEINMETZ, C., VERLEGER, R. (1987), “EEG Coherence at Rest and During a Visual Task in Two Groups of Children”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 67 , n. 2, pp. 151-158.

GILBERT, B., BELLEVILLE, S., BHERER, L., CHOUNARD, S. (2005), “Study of verbal working memory in patients with Parkinson’s disease”. *Neuropsychology*, v. 19 n. 1, pp. 106-114.

GLOSSER, G., BUTTERS, N., KAPLAN, E. (1977), “Visiopercepzual processes in brain-damaged patients on the Digit-Symbol Substitution test”. *International Journal of Neuroscience*, 7, pp. 59-66.

GOLDSTEIN, G., WATSON, J. R. (1989), “Test-retest reliability of the Halstead-Reitan Battery and the WAIS in a neuropsychiatric population”. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, pp. 265-272

GOMES M., (2002), “Normal aging and EEG: non-especific abnormalities and age-related patterns”. *Revista Brasileira de Neurologia*, vol 38, pp 12-16.

GOODMAN, GILMAN (2003), “As bases farmacológicas da terapêutica”. 10ª edição, Ed. McGraw-Hill, Rio de Janeiro.

GRANGER C. W. J., (1969), “Investigating casual relations by econometric models and cross-spectral methods”. *Econometrica* 37, pp. 424 – 438.

GURTUBAY, I. G., (2001), “Gamma band activity in an auditory oddball paradigm studied with the wavelet transform”. *Clinical Neurophysiology*. 112(7), pp 1219-1228.

HORWITZ B., (2003), “The elusive concept of brain connectivity”. *Neuroimage*, vol. 19, pp. 466–470.

JANSEN, B. H., BOURNE, J. R. e WARD, J. W. (1981), “Autoregressive Estimation of Short Segment Spectra for Computerized EEG Analysis”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, volume bme-28, n. 9, pp. 630 – 638.

JENKINS, G. M.; WATSON, D. G., (1968), "Spectral Analysis and its Applications". Holden-Day Series in Times Series Analysis, Gwilym M. Jenkins and Emanuel Parzen Editors, Holden Day, San Francisco, California, USA. Jenkins, G.M., Watts, D.G., Spectral Analysis and its Applications, São Francisco: Holden-Day.

KANDEL, E. R., SCHUWARTS J. H., JESSEL, T. M. (2000), "Princípios da Neurociência". Ed. Manole, São Paulo, pp. 5-18, 17-1246

KAY, S. M., MARPLE, S. L. J. T. (1981), "Spectrum Analyss – A Morden Perspective". Proceedings of the IEEE, v. 69, n. 11, pp. 1380 – 1415.

KATZUNG B. G. (1995), "Basic Clinical Pharmacology". 6.Ed. London: Pretence-Hall International.

KITNEY, R. I., TALHAMI H., GIDDENS, D. P. (1986), "The Analysis of Blood Velocity Measurements by Autoregressive Modelling". J. Theor. Biol., vol. 120, pp 419 – 442.

KLIMESCH, W. (1999), "EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memoryperformance: a review and analysis". Brain Research Reviews, v. 29, pp. 169–195.

KLIMESCH, W., SCHIMKE, H., PFURTSCHELLER, G. (1993), "Alpha frequency cognitive load and memory performance". Brain Topogr v. 5, pp. 241-251.

KOCSIS B., THINSCHMIDT J.S., KINNEY G.G., VERTES R.P. (1994), "Separation of hippocampal theta dipoles by partial coherence analysis in the rat". Brain Res 660: 341 – 345.

KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. A. C. (2005) Dicionário Terapêutico Guanabara, 12ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

KULLMANN, F., HOLLERBACH, S., LOCK, G., HOLSTEGE, A., DIERKS, T., SCHÖLMERICH, J. (2001), “Brain electrical activity mapping of EEG for the diagnosis of (sub) clinical hepatic encephalopathy in chronic liver disease”. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 13, n .5, pp. 513-522.

KUTAS, M., DALE, A., (1997), “Electrical and magnetic readings of mental functions”. In: Rugg, M.D. (Ed.), *Cognitive Neuroscience*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 197– 242.

LINK C. S., LEIGH T. J., FELL G. L. (1991), “Effects of granisetron and lorazepam, alone and in combination, on the EEG of human volunteers”. *Br J Clin Pharmacol*; 31:93-97.

LOPES DA SILVA, F. H. (1993), “EEG Analysis: Theory and Practice. In: *Electroencephalography*”. Basics Principles, Clinical Applications, and Related Fields, Third Edition, Chapter 61, Willians & Wilkins, Baltimore.

LOPES DA SILVA, F. H., MARS, N. J. I. (1987), “Parametric Methods in EEG Analysis, in *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals*”. EEG Handbook (revised series Volume I), pp. 243-260.

LOPES DA SILVA F. H., VAN LIROP THMP, SCHRIJER C. F., VAN LEEWEN W. S. (1973), “Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherence”. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35, pp. 627 – 69.

LUCCHESI, I. M., POMPEIA, S., MANZANO G. M., KOHN, A. F., GALDUROZ, J. C. F., BUENO, O. F. A., TUFIK, S.(2003), “Flunitrazepam-induced changes in

neurophysiological, behavioural and subjective measures used to assess sedation”. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 27, pp. 525-533.

LURIA, A. R. (1981), “Fundamentos de neuropsicologia”. São Paulo: EDUSP.

MANMARU, S., MATSUURA, M. (1989), “Quantification of benzodiazepine-induced topographic EEG changes by a computerised wave form recognition method: application of a principal component analysis”. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72, pp. 126– 132.

MARPLE, S. L. J. R. (1987), “Autoregressive Spectral Estimation: Block Data Algorithms in Digital Spectral Analysis”. New Jersey, Prentice-Hall, pp. 206-237.

MATARAZZO, J. D., HERMAN, D. O. (1984), “Base rate data for the WAIS-R: Test-retest stability and VIQ-PIQ differences”. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, pp. 351 – 366.

MILLER, R. E., A. P. SHAPIRO, H. E. KING, E. H. GINCHEREAU, J. A. HOSUTT, (1984), “Effect of antihypertensive treatment on the behavioral consequences of elevated blood pressure”. *Hypertension* 6, pp. 202-208.

MIRANDA DE SÁ, A. M. F. L., FERREIRA, D. D., NEPOMUCENO E. G., (2004), “Validação de Modelos na Função Coerência”. In: XV Congresso Brasileiro de Automática, Gramado. *Anais do XV Congresso Brasileiro de Automática*.

MIRANDA DE SÁ, A. M. F. L., SIMPSON, D. M., INFANTOSI, A. F. C., (2000), “Coherence between one random and one periodic signal – application to the EEG during sensory stimulation”. *Digest of Papers of the 2000 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering and the Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.

MOERMAN D. E., JONAS W. B. (2002), “Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response”. *Ann Intern Med.*; v. 136, n. 6, pp. 417-6.

MURALI, S., VLADIMIR KULISH, V. (2007), “Modeling of evoked potentials of electroencephalograms: An overview”. *Digital Signal Processing*, v. 17, pp. 665–674.

NAKAHACHI T., IWASE M., TAKAHASHI H., HONAGA E., SEKIYAMA R., ISHII R., TAKEDA M., CANUET L., KURIMOTO R., IKEZAMA K., AZECHI M., UCHIUMI C., IWAKIRI M., MOTOMURA N. (2008), “Frontal Activity during the digit symbol substitution test determined by multichannel near-infrared spectroscopy”. *Neuropsychobiology*; 57, pp. 151–158.

NIEDERMEYER, E. (1993), “EEG Analysis: Theory and Practice. In: *Electroencephalography: Basics Principles, Clinical Applications, and Related Fields*” Third Edition, Chapter 7 , Willians & Wilkins, Baltimore.

NIEDERMEYER, E. (1999), “The normal EEG of the waking adult”. In: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.H. (eds), *Electroencephalography - Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4 ed., chapter 9, Baltimore, USA, Williams &Wilkins.

NISKANEN, T. J. (2006), “Eyeblink artifact correction in event-related potencial measurements”. *Dissertação de M.Sc. Department of Applied Physies/ University of Kuopio, Kuopio, Finland.*

OLIVEIRA, S. N., ROSADO P., (2004), “Eletrocefalograma Interictal – Sensibilidade e Especificidade no Diagnóstico de Epilepsia”. *Artigo revisão - Acta Med. Port* 2004; v. 17, pp. 465-470.

OTNES, ROBERT K., ENOCHSON, LOREN (1978), "Applied Time Series Analysis". Vol.1 - Basic Techniques. overview, Digital Signal Processing, v. 17, pp. 665–674.

PASCALIS V., RAY W. (1998), "Effects on memory load on event-related patterns of 40 Hz EEG during cognitive and motor tasks". Int. J. Psychophysiol., 28: 301 - 315

PAWELZIK K. (1994), "Detecting coherence in neuronal data". In: Domany E., Hemmen J. L. V., Schulten K. (eds) Models of neural network II. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 253 – 286.

PEBBLES, P. Z. J. (1987), "Probability, Random Variables And Random Signals Principles". Second edition, New York : Megraw Hill.

PFURTSCHELLER, G., LOPES DA SILVA, F. H., (1999), "Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles". Clinical Photoc Stimulation in Drug-Naïve Patients", Neuropsychology, v. 38, n.2, p. 63-69.

RANGASWAMY, M., PORJESZA, B., CHORLIANA, D. B., WANGA, K., JONESA, K. A., KUPERMAND, S., ROHRBAUGHF, J., O'CONNORC, S. J., BAUERB, L. O., REICHE, T., BEGLEITERA, H. (2004), "Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies". International Journal of Psychophysiology, v. 51, pp. 239–251.

RANGAYYAN, R. M. (2002), "Biomedical signal analysis: a case-study analysis". Piscataway, N. J : IEE Press.

SALETU B., GRUNBERGER J., LINZMAYER L., (1989), "On the central effects of a new partial benzodiazepine agonist RO 16-6028 in man: pharmaco-EEG and psychometric studies". Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol; 27:51-65.

SAITO Y, HARASHIMA H (1981), "Tracking of information within multichannel EEG record – causal analysis in EEG". In: Yamaguchi N, Fujisawa K (eds) Recent advances in EEG and EMG data processing. Elsevier, Amsterdam pp. 133-146.

SALTHOUSE, T. A. (1978), "The role of memory in the age decline in digit symbol substitution performance". Journal of Gerontology, -13 , pp. 232-238.

SCHNIDER S. M., KWONG R. H., LENZ F. A., KWAN H. C. (1989), "Detection of feedback in the central nervous system using system identification techniques". Biol Cybern 60, pp. 203 – 212.

SILVEIRA, PAULO ROBERTO, (2009), "Para entender o Eletroencefalograma (E.E.G.)", Secretaria de Estado de Saúde – RJ.

STERN, J.M.; ENGEL, J. (2004). Atlas of EGG patterns. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 307.

TIERRA-CRIOLLO, C. J. (2001), "Monitorização Objetiva da Resposta á Estimulação Somato- sensitiva utilizando Parâmetros Espectrais". Tese de D. Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

TIITINEN, H., SINKKONEN, J., REINIKAIEN, K., ALHO, K., LAVIKAINEN, J., NAATANEN, R. (1993), "Selective attention enhances the auditory 40 Hz transient response in humans". Nature, 364, pp. 59 – 60.

TISSOT, R., LHERNITTE, F., DUCARNE, B. (1963), "Etat intellectuel des aphasiques". Encephale, 52, pp. 286-320.

TOYAMA K., KIMURA H., TANAKA K. (1981), "Cross-correlation analysis of interneuronal connectivity in cat visual cortex". *J. Neurophysiol* 46, pp. 191 – 201.

URATA, J., UCHIYAMA, M., IYO, M., ENOMOTO, T., HAYAKAWA, T., TOMIYAMA, M., Nakajima, T., SASAKI, H., SHIRAKAWA, S., WADA, K., FUKUI, S., YAMADERA, H., OKAWA, M., (1996), "Effects of a small dose of triazolam on P300 and resting EEG". *Psychopharmacology* 125, pp.179– 184.

URBANO A., C. BABILONI, F. CARDUCCI, L. FATTORINI, P. ONORATI, F. BABILONI, (1998). "Dynamic functional coupling of high resolution EEG potentials related to unilateral internally triggered one-digit movements". *Electroencephalography Clinical Neurophys.*, vol. 106, pp. 477–487.

YORDANOVA, J., KOLEV, V., DEMIRALP, T. (1997), "Effects of task variables on the amplitude and phase-locking of auditory gamma band response in humans". *Int. J. Neurosci.*, 92, pp. 241- 258.

WADA, Y., Nanbu, Y., Kikuchi, M., Kochino, Y., Hashimoto, T., Yamaguchi, N. (1998b), "Abnormal Functional Connectivity in Alzheimer's Disease: Intra-Hemispheric EEG Coherence During Rest and Photic Stimulation". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 248, n.4, pp. 203-208.

WADA, Y., NANBU, Y., KICKUCHI, M., KOSHINO, Y. HASHIMOTO, T. (1998a), "Aberrant Functional Organization in Schizophrenia: Analysis of EEG Coherence During Rest and Photic Stimulation in Drug-Naïve Patients". *Neuropsychology*, v. 38, n.2, pp. 63-69.

WECHSLER, D. A. (1955), "Manual for the Wechsler adult intelligence scale". National Foundation for educational Research, London.

