

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**Avaliação de Dados Funcionais em Repouso do Cérebro Normal:
Causalidade de Granger**

ANA CATARINA COSTEIRA BORRALHO

DR. HUGO FERREIRA, Prof. Auxiliar – Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica

JÚRI

Mestre Margarida Ribeiro – Prof^a Adjunta da Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa

Eng^a Teresa Montez – Eng^a de R&D na Randstad Technologies, Nokia Siemens Networks

Dr. Luís Freire – Prof. Adjunto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Ramo de Especialização: Ressonância Magnética

(esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2012

Avaliação de Dados Funcionais em Repouso do Cérebro Normal: Causalidade de Granger

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA ADICIONAL

No âmbito da realização deste Projecto, foi aprovada a apresentação de Poster no:

“10º Congresso Europeu de Epilepsia em Londres”,
de 30 de Setembro a 4 de Outubro 2012.



AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador de Projecto, Professor Hugo Ferreira, por todo o apoio, orientação, e disponibilidade que teve durante toda a realização do mesmo.

Agradeço à Dr^a. Graça Correia, Directora do Serviço de Radiologia do Hospital dos Lusíadas, pela disponibilização de recursos técnicos e humanos que permitiram a realização deste trabalho. Agradeço ainda ao Dr. Pedro Gonçalves-Pereira e ao Dr. Rui Manaças pela avaliação clínica das imagens de ressonância magnética.

Agradeço igualmente aos Drs. Vítor Gonçalves, Anabela Nabais e Miguel Laia do Serviço de Neurocirurgia do Hospital dos Lusíadas, ao Dr. John Peters do Serviço de Neurologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil e ao Dr. Ribeiro da Costa do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São José pela referenciação de doentes.

E um especial agradecimento aos meus pais pelo apoio dado ao longo de todo este tempo, e por serem uma fonte contínua de cultura e partilha.

Por fim, e não menos importante, ao Rui por toda a paciência, compreensão e ajuda. Este trabalho foi realizado no âmbito do projecto "Avaliação multi-paramétrica da conectividade do sistema límbico em doentes com epilepsia pós-traumática" (PTDC/SAU-ENB/120718/2010) financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

“...Que a ciência seja fundamentalmente um caminho para redescobrir e implementar a conectividade à escala Humana e global.”

Adriana Silva, 2008

RESUMO

O objectivo deste projecto prende-se com a intenção de determinar os coeficientes de conectividade efectiva num grupo de indivíduos saudáveis, através da análise da Causalidade de Granger. Em particular, pretende-se identificar o fluxo de informação entre duas redes neuronais específicas, a DMN e a TEN. Para além destas duas estruturas também se propôs a avaliação de outras redes que nos permitem avaliar aspectos motores (rede Sensório-Motora), processamento de dados visuais (rede Visual), funções executivas (rede da atenção), emoções (cingulado anterior) e bem como a tomada de decisões (rede da Ínsula).

Foi realizada uma aquisição de RMf em repouso usando a técnica BOLD. Foram estudados 27 indivíduos, 24 saudáveis e 3 doentes com epilepsia pós-traumática. Este grupo de doentes foi estudado de forma preliminar para identificação de alterações a nível da conectividade efectiva das redes mencionadas.

Foram realizadas análises ROI-Wise, entre cada par de redes distintas e Voxel-Wise, onde se avaliou a causalidade de um sinal funcional médio numa determinada rede em relação a todo o encéfalo usando uma estratégia de análise voxel a voxel. Estas análises permitiram determinar relações causais entre as redes e diferenciar indivíduos saudáveis e doentes.

Observou-se que o Cingulado Anterior dirige os processos cognitivos da atenção, e que a BA 23_31 dirige a DMN. A rede TEN provoca alterações em todas as outras redes com excepção da Visual.

Verificou-se que os doentes apresentavam todos, lesões ao nível córtex motor. E dois dos doentes ao nível da rede das emoções (ínsula) e rede da atenção.

Palavras-Chave:

Ressonância Magnética Funcional; Conectividade Efectiva; Causalidade de Granger; Redes em Repouso (RSN); e Epilepsia

ABSTRACT

The purpose of this project was to determine the coefficients of effective connectivity in a group of healthy individuals, through Granger Connectivity analysis. In particular we want to identify the flow of information between two specific networks, the DMN and TEN.

In addition to these two structures, we also proposed to evaluate other networks that enable us to assess motor aspects (sensory-motor network), visual data processing (visual network), executive functions (attention network), emotions (BA 23_31 network) and as well as the decision-making (insula network).

Resting functional MRI scanning was performed using BOLD technique. We studied 27 subjects, 24 healthy and 3 patients with post-traumatic epilepsy. This group of patients was studied on a preliminary basis for identifying changes in the effective connectivity of the mentioned networks.

ROI-Wise analysis were performed, between each pair of separate networks. And Voxel-Wise analysis was done, to evaluate the causality of a medium functional signal in a given network over the entire brain, using a strategy analysis by voxel to voxel. This analysis allowed us to determine causal relationships between networks and differentiate healthy subjects and patients.

It was observed that the Anterior Cingulate directs the cognitive processes of attention, and that BA23_31 directs the DMN. TEN network causes changes in all other networks with the exception of Visual network.

It was noted that all patients had injuries in the motor cortex. And two of the patients have injuries in the level of emotions network (insula) and attention network.

Palavras-Chave:

Functional Magnetic Resonance; Effective Connectivity; Granger Causality; Resting-State Networks (RSN); and Epilepsy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Abreviatura
ALFF	Amplitude de Flutuações de Baixa Frequência
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
DCM	Dynamic Causality Modeling
DMN	Default Mode Network
DPARSF	Data Processing Assistant Resting-State fMRI
DTI	Imagem Tensor Difusão
ELTM	Epilepsia Lobo Temporal Mesial
GCA	Granger Causality Analysis
GCM	Granger Causality Mapping/modeling
LFP	Potenciais de Campo Locais
MEG	Mielo-Encefalográfica
FA	Flip-Angle
FC	Conectividade Funcional
FOV	Campo de Visão
FWHM	Largura a Meia-Altura
ReHO	Homogeneidade Regional
REST	Resting-State fMRI Data Analysis
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
ROI	Região de Interesse
RSN	Resting State Network
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TA	Factor de Aceleração
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
TE	Tempo de Eco
TEN	Temporal Epileptic Network
TR	Tempo de Repetição

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	- 13 -
II. CONCEITOS FUNDAMENTAIS.....	- 15 -
Imagem por Ressonância Magnética Funcional	- 15 -
Mecanismo BOLD.....	- 16 -
Resting-State e Oscilações Endógenas na IRMf:	- 17 -
Conectividade	- 19 -
Granger Causality Modeling e Dynamic Causality Modeling.....	- 21 -
DCM – Dynamic Causality Modeling.....	- 21 -
GCA – Granger Causality Analysis	- 22 -
Aplicações Clínicas	- 25 -
Aplicação Clínica na Epilepsia	- 26 -
Epilepsia Pós-Traumática	- 27 -
Outros Estudos Clínicos	- 28 -
III. METODOLOGIA DE ABORDAGEM	- 29 -
3.1. Local da Aplicação do Estudo	- 29 -
3.2. Participantes.....	- 29 -
3.3. Materiais e Softwares	- 30 -
3.3.1 MATLAB®.....	- 30 -
3.3.2. SPM® – Statistical Parametric Mapping.....	- 31 -
3.3.3. DPARSF® – Data Processing Assistant for Resting-State fMRI.....	- 31 -
3.3.4. REST® – Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit.....	- 32 -
3.3.5. WFU_PICKATLAS®	- 33 -
3.3.6. XjView®	- 33 -
3.4. Procedimentos: Aquisição dos dados RMf	- 34 -
3.5. Procedimentos: Pré-Processamento dos dados RMf.....	- 34 -
3.6. Procedimentos: Pós-Processamento dos dados RMf	- 35 -
3.6.1 – Máscaras	- 35 -
3.6.2 – Análise Estatística ROI-Wise	- 35 -
3.6.3 – Análise Estatística Voxel-Wise.....	- 36 -
IV. ANÁLISE – DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM	- 36 -
4.1. Áreas de Brodmann.....	- 37 -
V. RESULTADOS	- 43 -
5.1. Análise ROI-WISE.....	- 43 -
5.2. Análise VOXEL-WISE	- 50 -

5.2.1. Resultados da Análise One-Sample T-Test	- 50 -
5.2.1.1. Saudáveis	- 50 -
5.2.2. Resultados da Análise Two-Sample T-Teste	- 52 -
5.2.2.1. DMN Saudáveis vs. DMN Doentes	- 52 -
5.2.2.2. TEN Saudáveis vs. TEN Doentes	- 55 -
5.2.2.3. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 21	- 57 -
5.2.2.4. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 28.....	- 58 -
5.2.2.5. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 33.....	- 60 -
5.2.2.6. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 21	- 63 -
5.2.2.7. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 28.....	- 67 -
5.2.2.8. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 33.....	- 70 -
VI. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	- 74 -
VII. CONCLUSÃO.....	- 79 -
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	- 81 -

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Áreas de Brodmann	- 39 -
Tabela 2 - Diferença da Causalidade Média entre 3 indivíduos doentes e o grupo de controlo.....	- 49 -
Tabela 3 – Análise One Sample T-Test – DMN Saudáveis	- 51 -
Tabela 4 – Análise One Sample T-Test – TEN Saudáveis.....	- 51 -
Tabela 5 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 1	- 53 -
Tabela 6 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 3	- 53 -
Tabela 7 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 5	- 54 -
Tabela 8 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 7	- 54 -
Tabela 9 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 2	- 55 -
Tabela 10 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 3	- 56 -
Tabela 11 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 7	- 56 -
Tabela 12 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 21, Cluster 7.....	- 57 -
Tabela 13 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 21, Cluster 16.....	- 57 -
Tabela 14 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 1.....	- 58 -
Tabela 15 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 2.....	- 59 -
Tabela 16 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 5.....	- 59 -
Tabela 17 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 6.....	- 60 -
Tabela 18 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 3.....	- 61 -
Tabela 19 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 7.....	- 61 -
Tabela 20 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 8.....	- 62 -
Tabela 21 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 12.....	- 62 -
Tabela 22 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 19.....	- 62 -
Tabela 23 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 2.....	- 63 -
Tabela 24 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 3.....	- 64 -
Tabela 25 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 5.....	- 64 -
Tabela 26 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 6.....	- 65 -
Tabela 27 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 7.....	- 65 -
Tabela 28 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 8.....	- 66 -
Tabela 29 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 10.....	- 66 -
Tabela 30 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 11	- 67 -
Tabela 31 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 1.....	- 68 -
Tabela 32 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 2.....	- 68 -
Tabela 33 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 5.....	- 69 -
Tabela 34 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 6.....	- 69 -

Tabela 35 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 1 - 70 -
Tabela 36 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 5..... - 71 -
Tabela 37 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 7..... - 71 -
Tabela 38 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 13..... - 72 -
Tabela 39 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 14..... - 72 -
Tabela 40 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 17..... - 73 -
Tabela 41 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 21 - 73 -

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 - Esquematização Efeito BOLD.....	16 -
Fig. 2 - Formas de Conectividade no Cérebro.....	20 -
Fig. 3 - Ilustração esquemática do procedimento para gerar as simulações de séries temporais.....	24 -
Fig. 4 – Layout do programa Matlab®	30 -
Fig. 5 - Layout do programa SPM5®	31 -
Fig. 6 - Layout do programa DPARSF®	31 -
Fig. 7 - Layout do programa REST®1.6.....	32 -
Fig. 8 - Layout do programa WFU PICKATLAS®	33 -
Fig. 9 - Layout do programa XjVIEW®	33 -
Fig. 10 - Esquematização Etapas da Metodologia	36 -
Fig. 11 - Máscara Cingulado Anterior.....	40 -
Fig. 12 - Máscara Atenção D e Atenção E	40 -
Fig. 13 - Máscara BA 23_31	40 -
Fig. 14 - Máscara DMN (Default Mode Network).....	41 -
Fig. 15 - Máscara Ínsula	41 -
Fig. 16 - Máscara Sensório-Motora.....	41 -
Fig. 17 - Máscara TEN (Temporal Epileptic Network)	42 -
Fig. 18 - Máscara Visual	42 -
Fig. 19 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva do Cingulado Anterior	43 -
Fig. 20 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Atenção Esq.	44 -
Fig. 21 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Atenção Dta	44 -
Fig. 22 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da BA 23_31	45 -
Fig. 23 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da DMN	45 -
Fig. 24 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Ínsula	46 -
Fig. 25 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Sensório-Motora	46 -
Fig. 26 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da TEN	47 -
Fig. 27 - Matriz da diferença de coeficientes de causalidade médios para os indivíduos saudáveis (F_{xy} - F_{yx}).....	48 -
Fig. 28 – Mapas Estatísticos One Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da DMN no resto do cérebro	Erro! Marcador não definido.
Fig. 29 – Mapas Estatísticos One Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da TEN no resto do cérebro	Erro! Marcador não definido.

Fig. 30 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de doentes no resto do cérebro. - 52 -

Fig. 31 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da TEN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de doentes no resto do cérebro. - 55 -

Fig. 32 – Mapas Estatísticos da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 021. - 57 -

Fig. 33 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 028..... - 58 -

Fig. 34 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 033..... - 60 -

Fig. 35 – Mapas Estatísticos Two-Sample T-Test de Distribuição da Diferença de Causalidade de Granger da TEN no grupo de indivíduos saudáveis e no indivíduo PTE 021. - 63 -

Fig. 36 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da TEN no grupo de indivíduos saudáveis e no indivíduo PTE 028..... - 67 -

Fig. 37 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da TEN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 033..... - 70 -

I. INTRODUÇÃO

O impressionante desenvolvimento da Imagem por Ressonância Magnética Funcional (IRMf) nas últimas três décadas, forneceu-nos uma ferramenta de elevada sensibilidade e não-invasiva na obtenção da caracterização do cérebro humano *in vivo*. Com o advento de aparelhos altamente versáteis que podem ser programados para produzir uma variedade cada vez maior de diferentes contrastes de imagem, os scanners de Ressonância Magnética (RM) permitem-nos, nos dias hoje, colocar algumas perguntas específicas no que diz respeito à conectividade funcional e/ou estrutural do cérebro. ^[1]

Uma das novas tendências na área da IRMf é o estudo das Resting-State Networks (RSN), esta nova abordagem baseia-se na avaliação das flutuações espontâneas do sinal dependente do nível de oxigénio no sangue – mecanismo BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).^[2,3] As interações entre as referidas Redes em Repouso, sendo potencialmente dinâmicas e direccionais, podem não ser captadas de forma adequada pela simples correlação ou anti-correlação entre elas.

Na Ressonância Magnética Funcional (RMf) em repouso, os sujeitos são submetidos a um exame convencional de RMf sem a necessidade de realização de tarefas específicas. O sinal resultante contém vários padrões de diferentes redes em repouso, que são obtidos por algoritmos que revelam as correlações nos sinais.

Assim sendo, este projecto propõem-se a investigar as medidas obtidas através da análise Granger Causality Analysis (GCA), de duas redes específicas, a DMN e a TEN, na investigação da Conectividade Efectiva em dados de RMf em repouso do cérebro normal. As áreas em estudo foram identificadas previamente, sendo assim proposta a identificação do fluxo de informações entre estas 2 áreas e entre elas individualmente e todo o encéfalo.

Estas duas redes neuronais foram escolhidas tendo como referência os estudos de Zhan et al ^[37], em que foi reportado que a DMN apresentava-se substancialmente afectada mesmo quando um único nodo da rede está comprometido.

Para além destas duas estruturas também se propôs a avaliação de outras redes que nos permitem avaliar aspectos motores, processamento de dados visuais, funções executivas (atenção) e bem como a tomada de decisões (Ínsula).

Pretende-se assim dar a conhecer a GCA como uma abordagem à exploração das influências directas causais entre populações neuronais (conectividade efectiva) nos dados de RMf.

O estudo foi aplicado a um grupo de 24 indivíduos saudáveis e 3 indivíduos doentes com história de epilepsia pós-traumática, tendo como objectivo final demonstrar quais as diferentes interacções entre as redes neuronais e, quais as redes, que no grupo de doentes, apresentavam anomalias. Em adição tenta-se apresentar a GCA como um método de estudo complementar da RMf, demonstrando-se assim o seu potencial na caracterização e identificação de lesões cerebrais.

II. CONCEITOS FUNDAMENTAIS

IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A imagem por Ressonância Magnética tem contribuído amplamente para um aumento do conhecimento sobre as correlações neuronais do processamento de informação humana e das suas operações cognitivas.^[1,2,3]

Estudos de Ressonância Magnética Funcional têm sugerido que o cérebro não se encontra inactivo durante o repouso, mas que demonstra um estado padrão de activação. Oscilações de baixa frequência (na gama dos 0,01 aos 0,1Hz) da série temporal da RMf são conhecidas por demonstrarem padrões correlacionais entre regiões anatómicas do cérebro que se encontram separadas entre si.^[2,4,5,6]

Regiões que demonstram este tipo de comportamento funcional de baixa frequência, dizem-se formar as “Resting State Network” (RSN).^[2,4,7]

Uma das novas tendências na área da IRMf é o estudo do “Resting-State fMRI” (RM funcional em Repouso). Esta nova abordagem, baseia-se na avaliação das flutuações espontâneas do sinal dependente do nível de oxigénio no sangue (BOLD – Blood Oxygen Level Dependent).^[3,5]

Por definição, no resting-state, não se encontram presentes nenhum tipo de estímulos externos, e como tal, foi necessária a aplicação de novas abordagens analíticas, como a correlação temporal de sinais BOLD por regiões de interesse e a análise de componentes independentes.^[3] Estes métodos permitem um estudo da conectividade funcional na qual se avaliam regiões estatisticamente correlacionadas no tempo. Esta conectividade funcional pode ser definida como a variação ao longo do tempo da actividade de neurónios diferentes, pertencentes a regiões espacialmente distribuídas, pois estes neurónios fazem parte de uma rede comum.^[8]

Também os sinais BOLD podem ser estudados quanto à relação causal entre eles no que se designa por conectividade efectiva.^[9,10] Para esta última utilizam-se tipicamente os métodos de análise de sinal nomeadamente a Granger Causality Modeling (GCM)^[14], objecto de estudo deste projecto, e a Dynamic Causal Modeling (DCM), conceitos que irão ser aprofundados mais adiante.^[11]

A análise dos conjuntos de dados em repouso ainda é uma tarefa complexa e envolve muitas vezes o “input” humano na escolha de redes de grupo significativas.

Múltiplas RSN têm vindo a ser referidas, incluindo as redes auditórias primárias, motoras e sensoriais, redes da atenção e a “Default Mode Network”, sendo que estas são algumas das redes que irão ser estudadas neste projecto.^[2,5,12]

Mecanismo BOLD

É possível fazer-se medições da perfusão sanguínea através da RM, com o auxílio de uma técnica, com maior sensibilidade, conhecida como a técnica *BOLD*. Os mecanismos que se encontram por detrás do mecanismo BOLD ainda se encontram por determinar, contudo existem hipóteses que explicam as mudanças de sinal observadas.^[3]

A Desoxihemoglobina é uma molécula paramagnética, enquanto que, a Oxihemoglobina é uma molécula diamagnética. A presença da desoxihemoglobina nos vasos sanguíneos provoca uma diferença de susceptibilidade entre os vasos e os tecidos estacionários. Tais diferenças de susceptibilidade provocam o desfaseamento dos prótons que emitem o sinal, levando a uma redução do valor de $T2^*$.

Seria de esperar que à medida que a actividade neuronal aumenta, visto que o consumo de oxigénio aumenta, que o nível de desoxihemoglobina no sangue também aumentasse, e consequentemente o sinal RM diminuiria. Contudo, o que se observa é um aumento do sinal, que implica uma diminuição da desoxihemoglobina. Isto acontece porque com o aumento da actividade neuronal, há ligeiro aumento na extracção de oxigénio do sangue, mas também um aumento muito maior no fluxo sanguíneo do cérebro, levando consequentemente à presença de uma maior quantidade de oxihemoglobina (Fig. 1).^[3]

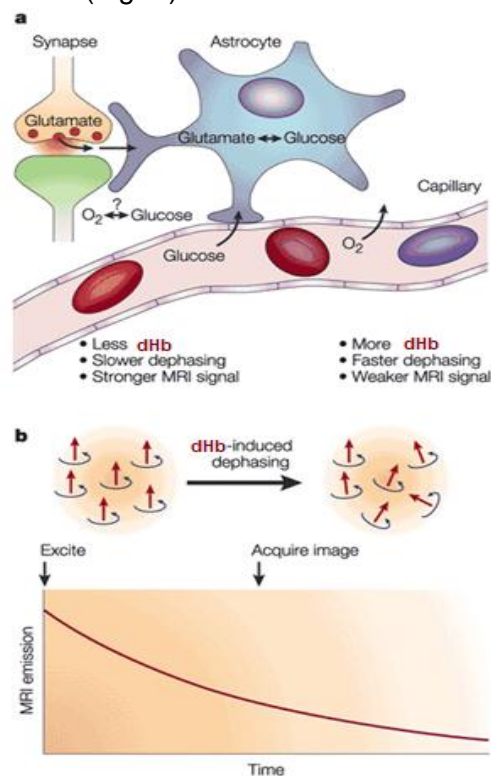


Fig. 1 - Esquematização Efeito BOLD

- a) actividade sináptica e metabolismo dentro do vaso
b) efeito da desoxihemoglobina sobre o sinal de RM

RESTING-STATE E OSCILAÇÕES ENDÓGENAS NA IRMF:

O nosso cérebro nunca se encontra inactivo. Mesmo quando estamos em repouso, um vasto número de áreas anatomicamente separadas demonstram uma elevada actividade neuronal espontânea encontrando-se funcionalmente ligadas entre si. Regiões que demonstram um comportamento sincronizado durante o estado de repouso são designadas por “**Resting-State Networks**” (redes de repouso).^[7,13,15]

O elevado nível de conectividade funcional entre as RSN sugere a existência de vias anatómicas directas entre essas áreas do cérebro a fim de facilitar este elevado nível de comunicação inter-regional que ocorre ininterruptamente durante o repouso.^[7,14,15]

Uma das observações que pode ser feita é a de que quando os sujeitos não estão a desempenhar nenhuma tarefa no scanner, o sinal obtido consiste em flutuações que não se devem simplesmente ao ruído térmico do scanner. Os componentes destas flutuações incluem pulsações cardíacas do sangue e líquido cefalorraquidiano, oscilações na respiração (mudanças no campo B_0 devido à expansão do peito), movimento em massa, instabilidade do scanner, movimento dos vasos, flutuações do fluxo que ocorrem com pequenas mudanças no final da expiração de CO_2 , e flutuações do fluxo que ocorrem com a actividade neuronal espontânea. O último componente é o mais interessante para os neurocientistas. A frequência predominante desta componente de flutuações neuronais é inferior a 0,1 Hz.^[6]

Estudos verificaram que algumas regiões do cérebro apresentam uma maior actividade durante a *baseline* do que durante uma tarefa. Pode-se dizer que estas regiões formam uma rede padrão, denominada por *Default Mode Network (DMN)*, que estão envolvidas em processos específicos que ocorrem normalmente durante o estado de repouso consciente.^[16,17,18,19]

Assim sendo, a DMN pode ser descrita como uma rede funcional de conectividade entre regiões corticais, que pode ser identificada nos paradigmas da neuroimagem funcional, onde se verifica que, à realização de uma tarefa, está associada uma diminuição da actividade em relação à *baseline*. Este acontecimento é denominado de “task induced-deactivation” (desactivação induzida por realização de tarefa) e permite identificar uma rede que é qualitativamente similar à observada no resting-state. Esta teoria considera que as regiões da DMN são continuamente activas, mas desligam-se momentaneamente quando os recursos disponíveis são necessários para um desempenho cognitivo eficiente, dando origem à desactivação dessas mesmas áreas.^[18,19]

Embora tenham surgido alguns debates sobre as funções cognitivas da DMN, alguns investigadores sugerem que a DMN contribui directamente para o conhecimento da

mente interna que está largamente separada do mundo externo, e que incluem a auto-reflexão, pensamentos e julgamentos, concepção dos estados mentais etc. Apesar de ser notoriamente difícil de definir, a consciência é fundamental para o estudo de muitas condições neurológicas, que vão desde as doenças neurodegenerativas, demências, estados de coma e vegetativo, distúrbios do sono, à epilepsia, esquizofrenia ou autismo.^[17, 20, 21]

CONECTIVIDADE

A configuração anatómica das redes do cérebro, desde a conectividade inter-neuronal até à conectividade inter-regional, tem vindo a ser desde há muito tempo o foco da neurociência empírica. A análise da conectividade, e em particular a Teoria dos Grafos, oferece novas formas de caracterizar quantitativamente os padrões anatómicos.^[8,10]

De acordo com a *Teoria dos Grafos* a conectividade estrutural do cérebro pode ser descrita em gráficos que são compostos por nós (vértices) denotando elementos neuronais (neurónios ou regiões do cérebro) que estão ligados pelas extremidades, representando assim conexões físicas (sinapses ou projecções axonais).^[8]

Importa agora fazer uma breve distinção entre os diferentes tipos de conectividade, nomeadamente, conectividade estrutural, conectividade funcional e conectividade efectiva (objecto de estudo deste projecto).

Existem vários métodos disponíveis para o estudo em grande escala da conectividade neuronal a partir da neuroimagem funcional, sendo eles a conectividade funcional e efectiva.^[22,23]

A *conectividade funcional* é definida como a “correlação temporal entre eventos neurofisiológicos espacialmente distantes”.^[9,23] Esta definição permite uma caracterização simples de tais interacções, não implicando no entanto, uma relação causal entre as regiões corticais. Para tal, definiu-se o conceito de *conectividade efectiva* como “a influência que um sistema neuronal exerce noutro”.^[9, 24]

Todavia, os métodos de conectividade efectiva proposto até aos dias de hoje, requerem a pré-selecção das regiões interactivas e o estabelecimento de pressupostos acerca da existência e direcção de influência entre cada duas regiões. Contudo, um problema implícito neste tipo de abordagens é que a má definição de determinadas regiões (p.e. pela omissão de uma área que medeia ou inibe as interacções) pode levar a conclusões erróneas.^[25]

Regra geral, é pressuposto que a conectividade funcional reflecta a conectividade estrutural do cérebro (i.e. conexões anatómicas entre regiões do cérebro) mas a relação exacta entre estrutura e funcionalidade pode não ser assim tão linear. A conectividade estrutural é mais comumente analisada utilizando as imagens por Tensor de Difusão (DTI).

Apesar da análise da conectividade estrutural nos ajudar a compreender a arquitectura das conexões inter-regionais, deve-se também considerar a conectividade funcional,

pois esta contribui para a elucidação sobre a forma como esta arquitectura suporta a dinâmica neurofisiológica.^[8,23,24]

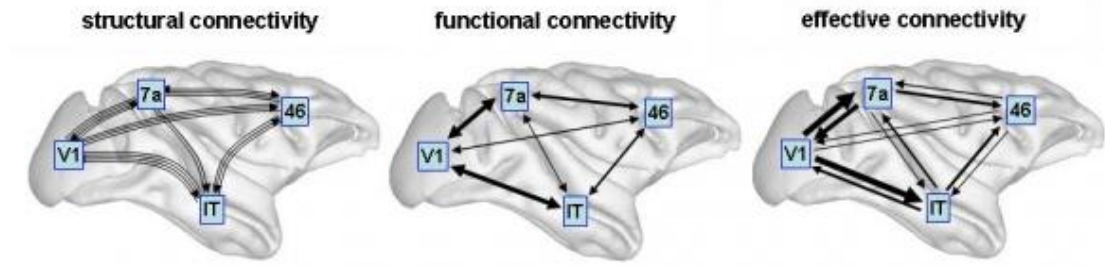


Fig. 2 - Formas de Conectividade no Cérebro.

Figuras ilustram a Conectividade Estrutural (caminhos das fibras), Conectividade Funcional (correlações), e Conectividade Efectiva (fluxo de informação) entre 4 regiões diferentes do cérebro de um macaco.

GRANGER CAUSALITY MODELING E DYNAMIC CAUSALITY MODELING

Alguns métodos são claramente designados para estudar a conectividade efectiva, nomeadamente *Granger Causality Modeling* (GCM), baseado na precedência temporal, ou o *Dynamic Causal Modeling* (DCM).^[12,25,26]

DCM – Dynamic Causality Modeling

O método DCM tem vindo a ser amplamente utilizado por entre as mais diversas modalidades de imagem, populações e tarefas. Por exemplo, muitos estudos têm utilizado a DCM em dados RMf por forma a explorar interacções inter-regionais durante diferentes tarefas cognitivas em sujeitos saudáveis e normais.^[13,26,27]

A DCM pretende explicar, de forma mecânica e quantitativa, como as respostas observadas pela RMf são geradas.^[12]

Fundamentalmente, a DCM é apenas apropriada na descrição de respostas (RMf, MEG) que resultam de estímulo externo controlado. Isto requer um conjunto de dados que incluam simultaneamente períodos em que o estímulo externo está presente e ausente. Este método vê o cérebro humano como um sistema dinâmico que está sujeito a múltiplos “inputs” e que produz vários “outputs”. Assim sendo, a DCM caracteriza tarefas dependentes de interacções inter-regionais.^[20,26]

O ponto de partida da DCM é a selecção de um conjunto fixo de regiões e as suas possíveis conexões. Cada combinação de conexões experimentalmente moduladas corresponde a um modelo, que pode então ser comparado com outro modelo alternativo, a fim de identificar que modelo(s) melhor prediz(em) os dados. Para cada modelo fornecido, a DCM estima 3 conjuntos diferentes de parâmetros.^[26,27]

- i. Inputs ou parâmetros extrínsecos que quantificam a forma como as regiões do cérebro respondem a estímulos externos (p.e. os inputs externos que perturbam o modelo);
- ii. Parâmetros endógenos ou latentes que caracterizam, independentemente do contexto, as interacções inter-regionais;
- iii. Parâmetros modulatórios, que medem mudanças na conectividade efectiva induzidas por condições experimentais.

Estes parâmetros de conectividade são expressos em Hz, no âmbito da DCM. Estes não são necessariamente restringidos por conexões anatómicas mono-sinápticas (directas) e podem ser tanto positivas como negativas. Um parâmetro positivo significa que um aumento de actividade numa determinada região resulta num aumento da taxa de mudança de actividade em outra região. Por outro lado, um parâmetro negativo

significa que um aumento de actividade numa dada região, resulta numa diminuição da taxa de actividade noutra região. ^[13,27]

As desvantagens da DCM incluem o facto de esta fazer uma estimação simultânea de um modelo de acoplamento neurovascular, e a sua interacção com regiões da rede ao nível da actividade neuronal. ^[12,28]

GCA – Granger Causality Analysis

A Causalidade de Granger (GCA) tem surgido nos últimos anos como uma técnica líder para inferir a direcção das interacções neuronais e do fluxo de informação, directamente a partir dos dados. ^[25,29,30]

A GCA é um conceito que teve origem na área da econometria, focalizando-se no entendimento da relação existente entre duas séries temporais. Granger (1969) definiu a causalidade em termos da predictibilidade, baseado no facto de que o efeito não pode surgir antes da causa. Subsequentemente, Goebel et al (2003) aplicou a Causalidade de Granger na descrição da conectividade inter-regional em dados de RMf e na detecção da direcção de fluxo da informação entre diferentes regiões do cérebro. ^[31]

Para se compreender melhor este conceito, considere-se duas séries temporais adquiridas simultaneamente. Se a predição auto-regressiva da primeira série temporal, no momento presente, pudesse ser melhorada pela adição de informação passada da segunda série temporal, podemos dizer que a segunda série temporal tem influência na primeira. O papel das duas séries temporais pode ser revertido para fazer face à influência causal na direcção oposta.

Assumindo que $x[n]$ e $y[n]$ são as séries temporais medidas de duas regiões do cérebro (ou vóxeis), a Causalidade de Granger quantifica a utilidade da informação numa das séries temporais na predição de valores de outra série temporal. Especificamente, se incorporar valores passados de x , aumenta a predição dos valores de y , diz-se que x causa y . Assim a precedência temporal é utilizada na identificação da direcção da causalidade a partir da informação nos dados. ^[29]

Dadas duas séries temporais $x[n]$ e $y[n]$, pode-se identificar de forma independente ambas as influências de x e y , e as influências na direcção inversa através de modelos adequados.

Geweke (1982) propôs a medição da dependência linear $F_{x,y}$ entre $x[n]$ e $y[n]$ que implementa assim a causalidade de Granger no que diz respeito aos modelos de vector auto-regressivos.

$F_{x,y}$ é a soma de 3 componentes:

$$F_{x,y} = F_{x \rightarrow y} + F_{y \rightarrow x} + F_{x,y}$$

As quatro medidas têm valores no intervalo $[0, \infty[$, isto é, estes valores são por construção, não negativos. $F_{x,y}$ é a medida da dependência linear total entre a série x e y . Se num dado instante, um dos valores não consegue ser explicativo por um modelo linear que contenha todos os valores (passado, presente e futuro) de outro, então $F_{x,y}$ irá ter valor de zero.

$F_{x \rightarrow y}$ é a medida da influência linear directa de x para y . Se os valores passados de x melhoram a predição do valor actual de y , então $F_{x \rightarrow y} > 0$. Uma interpretação similar prende-se também para $F_{y \rightarrow x}$. Assim sendo, as duas componentes directas, $F_{x \rightarrow y}$ e $F_{y \rightarrow x}$, usam uma seta representativa do tempo para decidir a direcção de influência.

Contudo, a dependência linear total entre x e y , muitas vezes não consiste totalmente nestes componentes directos. Grande parte da dependência total linear pode estar contida nas influências instantâneas indirectas de $F_{x,y}$.

Essencialmente, $F_{x,y}$ quantifica a melhoria na predição do valor actual de x (ou de y) através da inclusão do valor corrente y (ou de x) num modelo linear, que já continha os valores passados de x e y . A partir desta simetria é possível observar-se que $F_{x,y}$ de facto, não contém qualquer tipo de informação direccional. Esta representa as correlações residuais nos dados que não podem ser atribuídas a influências causais directas baseadas na informação contida nos dados. Na prática, valores diferentes de zero da $F_{x,y}$ podem ser causados pelas influências directas entre x e y numa escala mais detalhada do que aquela em que x e y são observados. ^[29,31]

Trabalhos recentes têm demonstrado que esta medida desempenha um papel indispensável na ligação neuronal dinâmica da rede com a anatomia da rede neuronal subjacente.

A modelação auto-regressiva, à base das correntes técnicas paramétricas da Causalidade de Granger, tem vindo a provar ser eficaz, no que diz respeito aos dados modelados pelo processo de menor ordem de auto-regressão. Contudo, os métodos de auto-regressão, às vezes não conseguem captar as características espectrais complexas em dados que requerem modelos de auto-regressão de maior ordem. ^[14]

Segundo Roebroek et al (2005) ^[29], existem 2 obstáculos principais na aplicação da Granger Causality Mapping. O primeiro obstáculo prende-se com o facto de a resposta BOLD não ser uma medida directa da actividade neural, assim sendo, as relações de conectividade não podem ser identificadas devido ao blurring hemodinâmico. O segundo obstáculo, está relacionado com a baixa resolução temporal da aquisição de

dados RMf, pois pode não fornecer informação suficiente de forma a se poder inferir a conectividade. [29,31]

Em suma, pode-se definir a GCA, como um método para examinar a conectividade em termos de causalidade, enfatizando o papel da precedência temporal na inferência da causalidade. Este método está intimamente relacionado com a modelação multivariada auto-regressiva, e pode ser aplicada para testar a rede neuronal anatomicamente definida (Granger Causality Modeling) ou explorar as interações entre uma região de origem e todas as outras regiões (Granger Causality Mapping).^[12]

Através da observação da figura 3, pode-se compreender de forma mais esquemática o método GCA.

A linha superior representa a geração dos sinais dos potenciais de campo locais (local field potential – LFP) estimados para x e y com uma resolução temporal elevada. O modelo de simulação implementa uma influência temporal directa de x para y .

A linha do meio representa a filtragem dos sinais LFP através de um modelo canónico de resposta hemodinâmica para obter o sinal BOLD simulado.

A linha inferior demonstra como com uma subamostragem temporal dos sinais BOLD, se irá obter o sinal de RMf simulado.

Medições de influência $F_{x \rightarrow y}$, $F_{y \rightarrow x}$, $F_{x,y}$ podem ser calculadas a partir da serie temporal gerada em todos os três estágios. Se as simulações são repetidas muitas vezes (p.e. 5000), as distribuições das medidas de influência podem ser obtidas. Tal pode encontrar-se demonstrado na coluna da direita, onde a distribuição dos valores de $F_{x \rightarrow y}$ são demonstrados a azul; as distribuições $F_{y \rightarrow x}$ são observadas a verde e $F_{x,y}$ a vermelho.

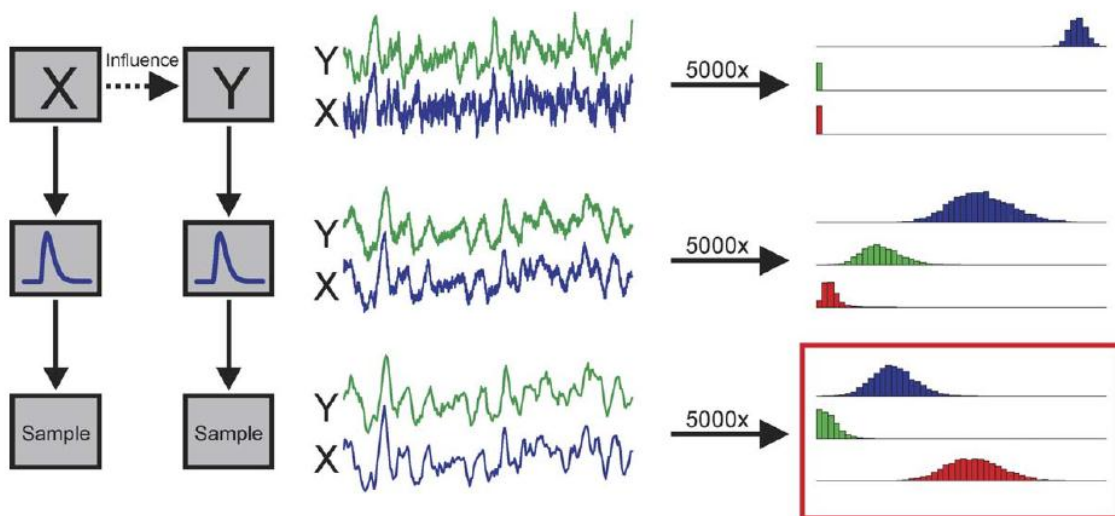


Fig. 3 - Ilustração esquemática do procedimento para gerar as simulações de séries temporais.

Séries temporais na coluna da esquerda, exemplos das séries geradas nos vários estádios na coluna do meio, e as distribuições resultantes dos valores computacionais para 5000 simulações (coluna da direita).

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Nos últimos anos têm vindo a ser feitos progressos na compreensão da relação entre as redes de patologia estrutural e funcional, através da integração de múltiplas modalidades de imagem.

Os distúrbios variam na sua patologia e na sua distribuição ou carga de doença ao longo das regiões corticais e subcorticais.

O estudo das redes neuronais em repouso é particularmente útil no estudo de populações clínicas seriamente comprometidas com doenças do foro neurológico.^[12,17]

Uma das vantagens de aplicação do Resting-State IRMf na neurociência pediátrica e clínica, consiste no facto de que a organização funcional do cérebro poder ser examinada independentemente do desempenho comportamental do paciente. Em adição, permite também adquirir os dados em apenas 5 min.

Pelo facto do procedimento ser realizado num estado de repouso, a carga cognitiva exigida ao paciente é mínima, bem como o pouco tempo de aquisição comparativamente a um estudo de IRMf com a realização de tarefas. Isto permite que a recolha de dados seja feita em populações muito jovens, sem a necessidade de sedação ou anestesia.^[15]

A exacta caracterização de anormalidades no processamento neuronal é importante para compreender situações patológicas e os mecanismos de recuperação. Pode também contribuir para a adaptação da terapia e procedimentos eficientes de intervenção.^[22]

Uma vasta literatura na área da IRMf tem já vindo a investigar a forma como condições patológicas alteram o processamento neuronal, geralmente no que se refere à actividade ou a alterações de sinal num conjunto de regiões.

No entanto, vários estudos têm demonstrado que a caracterização de tais processos anómalos em termos de diferenças de activação de um conjunto de regiões distintas (isoladas) do cérebro não é suficiente para fornecer uma imagem global do cérebro com anomalias.

Isto deve-se ao facto de que a função de qualquer região do cérebro não pode ser entendida isoladamente, mas apenas em conjunto com as regiões com que interage durante o período de actividade. Este é um princípio conhecido como Integração Funcional.^[13]

Aplicação Clínica na Epilepsia

Em estudos dedicados à temática da epilepsia como o de Laufs^[32] et al e Waits^[33] et al., foram descritas alterações nos padrões da RSN.

Primeiro, importa compreender no que consiste a Epilepsia. A Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) é o tipo mais comum de epilepsia humana, esta corresponde a aproximadamente 60% dos casos de Epilepsia do Lobo Temporal. A importância clínica da ELTM decorre da sua alta prevalência e elevada proporção em pacientes com crises epilépticas refractárias ao tratamento medicamentoso; sendo a Esclerose Mesial a etiologia encontrada em 50-70% dos pacientes com ELTM refractária à terapêutica clínica.^[34]

A fisiopatologia desta síndrome envolve diversas estruturas límbicas, sendo o hipocampo e a amígdala as mais estudadas. Esta lesão consiste na perda neuronal e gliose reactiva do hipocampo (mais frequente) e da amígdala (menos frequente e geralmente associada à lesão do hipocampo).^[35]

Estas características patológicas fazem da epilepsia uma doença única na observação das alterações da DMN, no que diz respeito ao estudo de lesão nodal focal na rede.

Nesse sentido, as alterações corticais e subcorticais na ELTM, reveladas por estudos da neuroimagem, sugerem que esta pode ser vista como uma doença das redes neuronais.^[36, 37]

Relativamente às associações dos comportamentos entre a ELTM e a DMN, assim como a sobreposição estrutural existente entre a Rede Temporo-Epiléptica (TEN – Temporal Epileptic Network) e a DMN, é possível conjecturar que a DMN desempenha um papel fundamental no desenvolvimento das manifestações clínicas da ELTM.^[36, 37]

Epilepsia Pós-Traumática

Por definição, a crise epiléptica pós-traumática é a presença de uma ou mais crises epilépticas, não provocadas, ocorrendo num período tardio (pelo menos de uma semana) após o traumatismo crânio-encefálico (TCE).^[44]

O impacto do TCE como um factor de risco para o desenvolvimento da epilepsia é bem conhecido, representando a principal causa de epilepsia conhecida.

Assim sendo, a probabilidade de ocorrência de uma crise epiléptica é directamente proporcional à gravidade do TCE.

Os estudos de Damiani et al, revelaram que após o TCE, o risco global para o desenvolvimento de crises epilépticas é de cerca de 2% a 5%, aumentando para 7% a 39% em pacientes com lesões corticais ou sequelas neurológicas.^[44]

Existem muitos pontos desconhecidos no que diz respeito à fisiopatologia das crises epilépticas após TCE: um nº elevado de mRNA é activado no cérebro após o TCE ou uma convulsão *per se*. Muitas outras anomalias são encontradas, como alterações dos canais iónicos, de transportadores, dos receptores da membrana celular, das células da glia além do desenvolvimento de circuitos anormais.^[45]

O processo inflamatório decorrente do TCE origina activações de novas transcrições génicas, criando alterações anatómicas que incluem o crescimento anómalo dos axónios e modificações dendríticas.

A grande dificuldade reside no facto de que, até aos dias de hoje, os fenómenos que alteram um cérebro normal e o momento em que ocorrem tais alterações não são completamente compreendidos.^[45]

Apesar de existirem alguns resultados promissores, ainda restam grandes questões no estudo em seres humanos. Isto deve-se ainda ao desconhecimento dos mecanismos patogénicos desta doença, bem como da linha de tempo e os seus fenómenos correspondentes. Nestas condições, a RMf em repouso permite-nos avaliar directamente a rede neuronal, as alterações do circuito cerebral, bem como identificar as alterações que precedem as crises epilépticas pós-traumáticas.^[38]

Neste estudo irão ser avaliados um grupo de doentes com epilepsia pós-traumática em comparação com um grupo de indivíduos saudáveis. Enquanto que se espera que os indivíduos saudáveis apresentem localizações e intensidades similares de redes neuronais, coloca-se a hipótese de que os indivíduos doentes apresentem distorções destes padrões normais.

Outros Estudos Clínicos

Muitos estudos de doenças neurológicas têm relatado efeitos significativos em termos de avaliação da conectividade neuronal e distinção das diferentes patologias do foro neurodegenerativo.

Em dois artigos publicados, Segheir et al, analisaram as redes de repouso (RSN) em várias doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer e a Demência Fronto-Temporal.^[13]

Os distúrbios variam na sua patologia e na sua distribuição da carga da doença nas regiões corticais e subcorticais. Os dados recolhidos pelas RSN demonstram mudanças específicas nas RSN para cada doença, permitindo a classificação dessas mesmas doenças.

A correspondência da conectividade estrutural e funcional não implica que a progressão da neuropatologia dependa das mesmas interconexões estruturais. Este pode ser o caso, de doenças como, a doença de Parkinson ou a doença de Alzheimer.^[12,13]

Muitos estudos dedicados à doença de Parkinson utilizaram uma análise univariada em massa, com activação regional (Statistical Parametric Mapping) da resposta da RMf decorrentes da actividade neuronal focal. Esta análise foi realizada, para comparar as activações do movimento relacionadas com a doença de Parkinson, com e sem medicação, versus o observado em adultos saudáveis. Estes estudos verificaram alterações na área motora suplementar ou pré-suplementar, e córtex pré-motor lateral. No entanto, a funcionalidade da rede não pode ser inferida por diferenças na localização da activação.

As doenças neurodegenerativas apresentam frequentemente uma distribuição anatómica característica que reflecte a vulnerabilidade selectiva dos neurónios. Mesmo com a demência fronto-temporal, existem diferentes fenótipos comportamentais e linguais caracterizados pelas diferentes distribuições anatómicas da carga da doença.^[12]

III. METODOLOGIA DE ABORDAGEM

3.1. LOCAL DA APLICAÇÃO DO ESTUDO

Os dados foram recolhidos no Hospital dos Lusíadas e analisados no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica.

3.2. PARTICIPANTES

Foram estudados 24 indivíduos saudáveis, 13 do sexo feminino com idade média e desvio padrão de $31,38 \pm 11,90$ anos, sem história de doença neurológica ou psiquiátrica prévia ou antecedentes de traumatismo.

Foram ainda estudados 3 doentes do sexo masculino, com idades entre os 47 e os 55 anos, com história de epilepsia pós-traumática, decorrente de traumatismo craniano fronto-orbital/occipital. Os participantes foram recrutados de forma voluntária para a realização desta pesquisa, tendo em conta que todos eles apresentavam as seguintes características: Todos os participantes saudáveis: (1) encontravam-se na faixa etária dos 20 aos 59 anos, (2) não tinham antecedentes de lesões cerebrais, (3) não reportaram o uso de substâncias psicotrópicas nos últimos 6 meses, (4) não apresentavam limitações físicas que os proibissem de realizarem o exame de RM.

Todos os sujeitos assinaram um formulário de consentimento informado e o comité de ética do hospital autorizou a pesquisa.

3.3. MATERIAIS E SOFTWARES

No decorrer da elaboração deste projecto foi necessária a utilização de vários programas, no pré e pós-processamento dos dados.

Para uma melhor compreensão sobre a utilidade e aplicabilidade destes programas, segue-se uma breve descrição dos mesmos.

3.3.1 MATLAB®

É um software voltado para o cálculo numérico. Está destinado a trabalhar com matrizes, processamento de sinais, análise numérica e construção de gráficos.

Segundo Robin Ince et al ^[39], na neurociência o ambiente computacional mais comumente utilizado é o MATLAB®, um programa baseado numa linguagem de matrizes interactivas com uma ampla base de bibliotecas científicas e uma funcionalidade poderosa para a plotagem e visualização de dados. Este software interage directamente com hardware experimental como um componente chave na cadeia de aquisição de dados. ^[39]

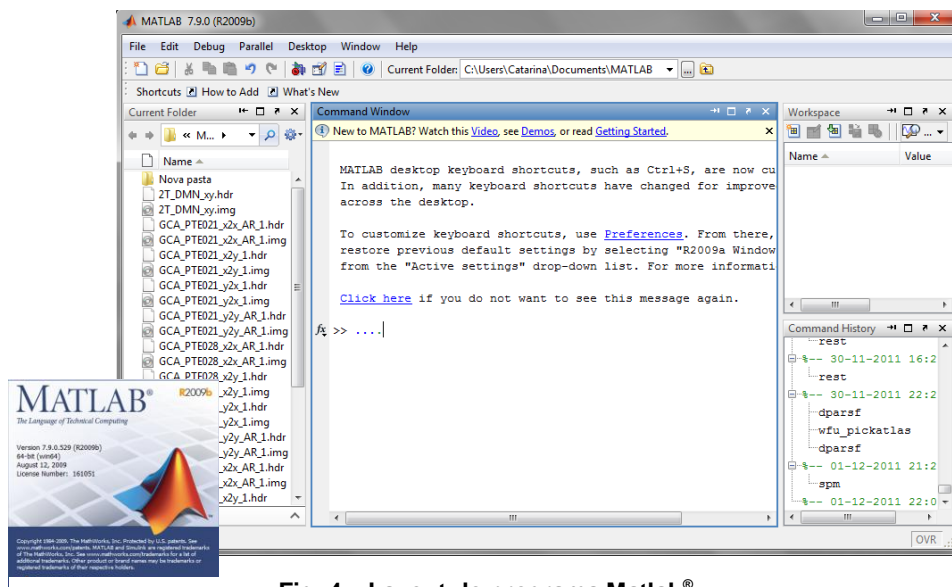


Fig. 4 – Layout do programa Matlab®

3.3.2. SPM[®] – Statistical Parametric Mapping

O programa SPM[®] refere-se à construção e avaliação de processos estatísticos espacialmente extensos. O software do SPM[®] foi concebido para a análise de dados a partir de sequências de imagens do cérebro. Estas sequências podem ser uma série de imagens de cortes diferentes, ou de séries temporais diferentes, como na RM funcional.

A maioria dos procedimentos de pré-processamento de dados e análise estatística, reportados na bibliografia consultada, recorrem à utilização a softwares gratuitos como o SPM[®].^[40]

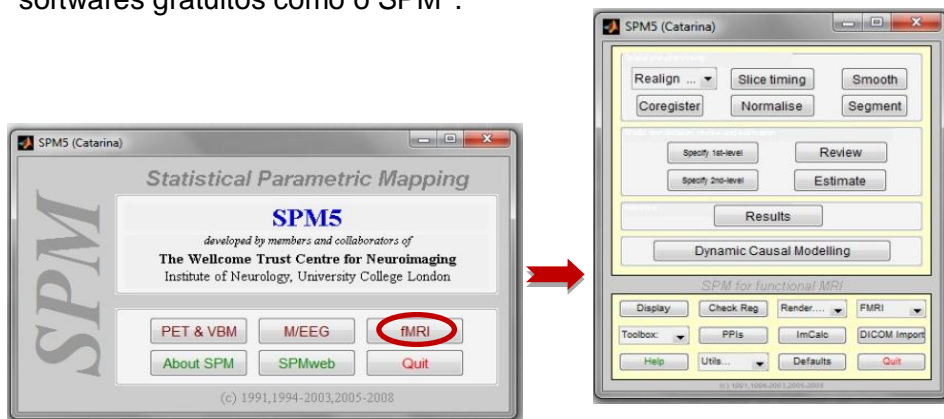


Fig. 5 - Layout do programa SPM5[®]

3.3.3. DPARSF[®] – Data Processing Assistant for Resting-State fMRI

Este programa baseia-se em algumas funcionalidades do SPM[®] e do REST[®]. O DPARSF[®] irá facilitar todo o pré-processamento de dados no que diz respeito ao “slice timing”, realinhamento, normalização, smoothing, detrending e filtragem dos dados. Este programa permite também criar um relatório para exclusão de sujeitos com movimento excessivo da cabeça e gerar um conjunto de imagens para facilmente verificar os efeitos de normalização.^[41]

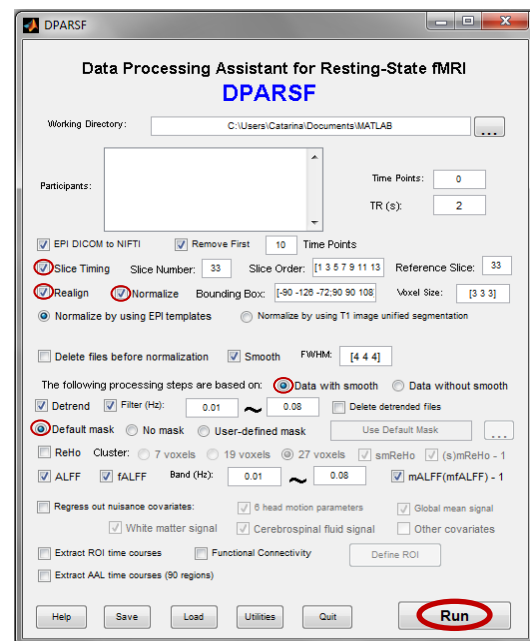


Fig. 6 - Layout do programa DPARSF[®]

3.3.4. REST[®] – Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit

O REST[®] é uma ferramenta que permite calcular a conectividade funcional (FC), a Homogeneidade Regional (ReHO), Amplitude das Flutuações de Baixa Frequência (ALFF), Causalidade de Granger e realizar análise estatística. Para além destas funções, este software também apresenta algumas funções adicionais, tais como, “DICOM sorter”, “linear trend removal”, “band pass filtering”, regressão de covariáveis, e visualizador de imagens. [40]

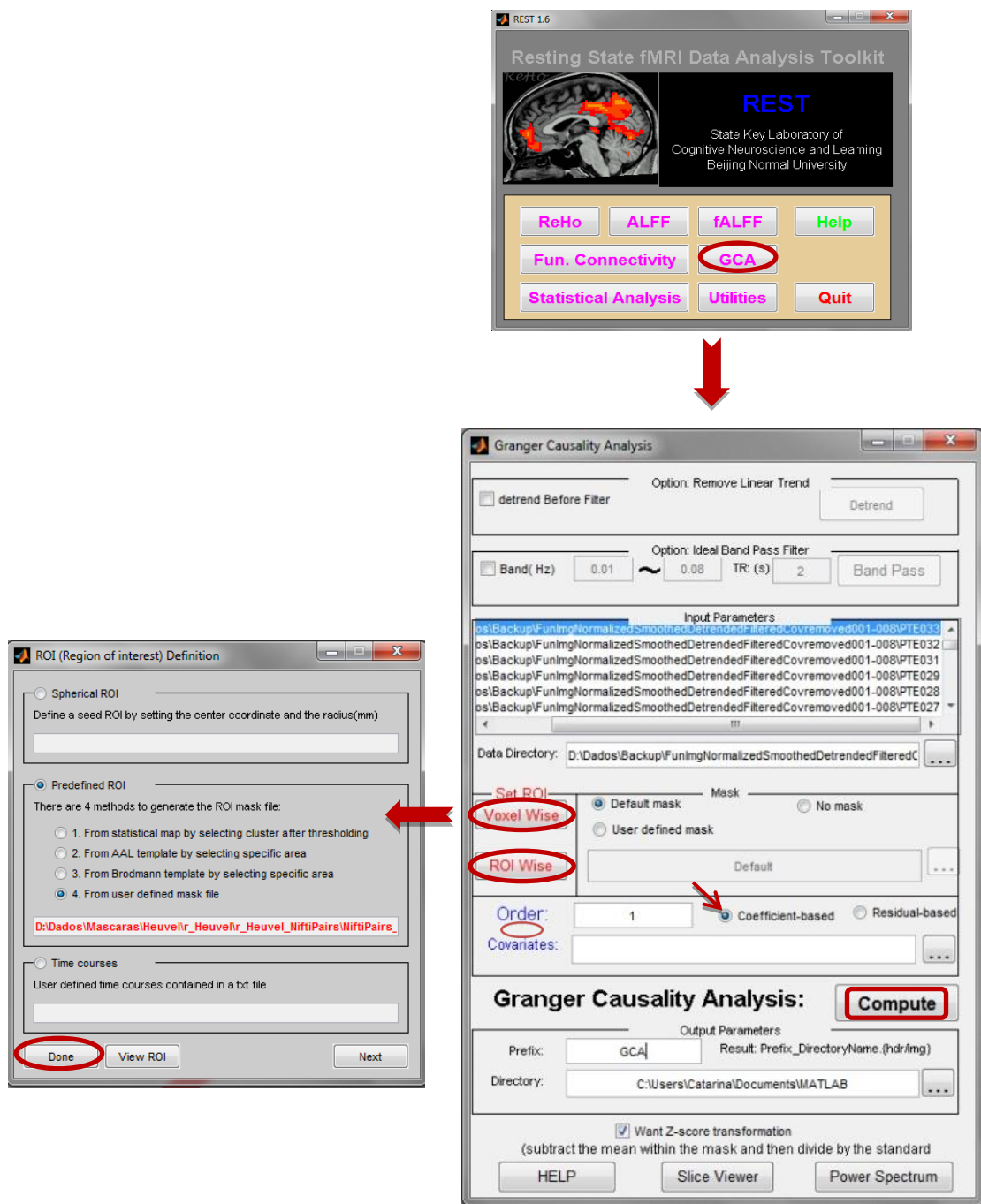


Fig. 7 - Layout do programa REST[®] 1.6

3.3.5. WFU_PICKATLAS®

O software Pickatlas® é um método que permite obter máscaras ROI baseadas na base de dados Talairach Daemon. O atlas inclui as Áreas de Brodmann, Lobos, Hemisférios, Denominações Anatômicas e Tipos de Tecidos. [39]

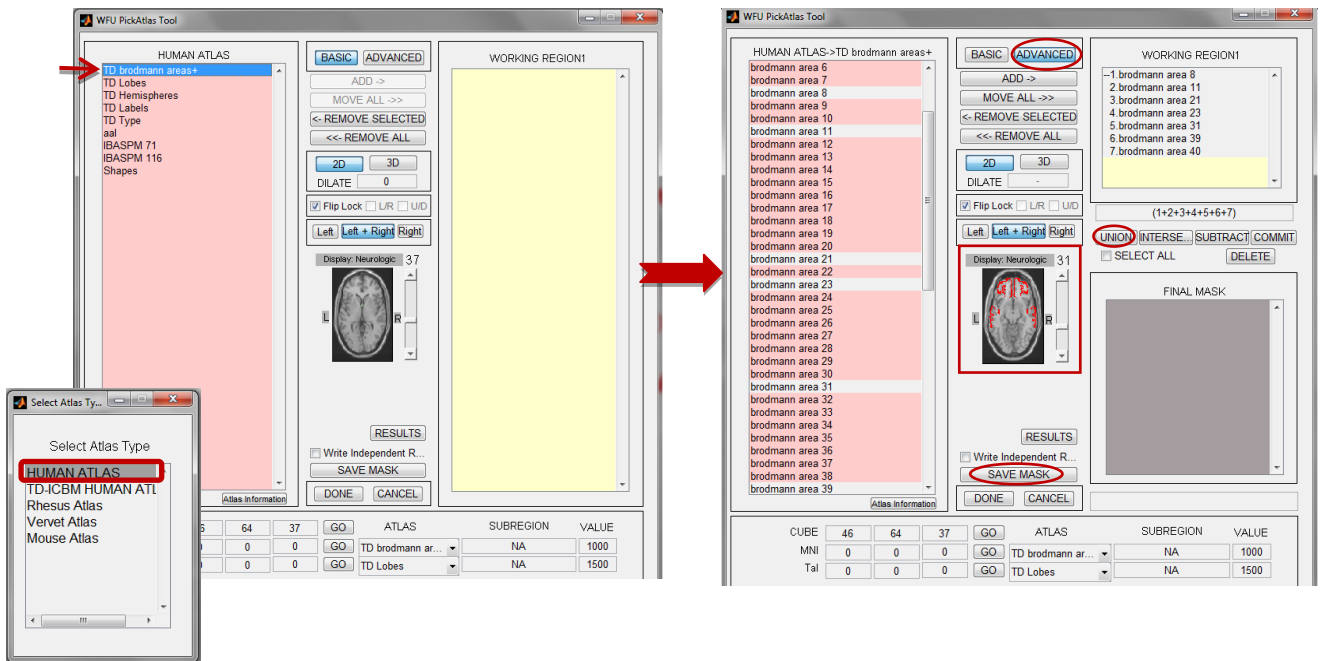


Fig. 8 - Layout do programa WFU PICKATLAS®

3.3.6. XjView®

O XjView® é um programa do Matlab® que permite um display de imagens T-test do SPM® de forma mais fácil. As principais características deste software incluem:

- Permite alterar o valor p,
- Visualização de várias imagens em simultâneo, podendo-se assim comparar regiões de activação com diferentes contrastes
- Descrição da estrutura anatômica de um voxel, ou de um conjunto de voxels, por exemplo, refere se o voxel pertence ao hipocampo ou ao tálamo.
- Elabora um sumário de todas as regiões de activação, referindo quantos voxels se encontram numa determinada região. [39]

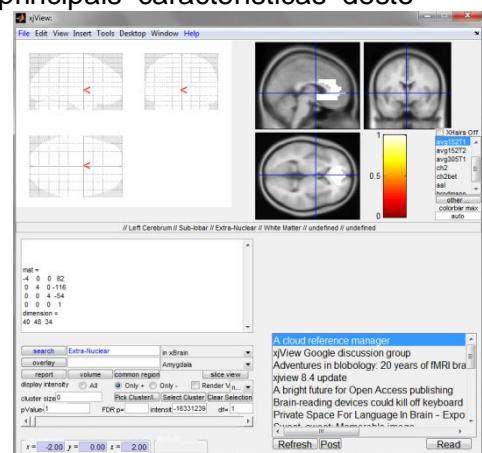


Fig. 9 - Layout do programa XjVIEW®

3.4. PROCEDIMENTOS: AQUISIÇÃO DOS DADOS RMF

A Sequência BOLD Eco Planar foi adquirida num aparelho de 1,5 Tesla, Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen.

Para o scan do Resting-State de 5 min, foi pedido aos indivíduos do estudo que permanecessem imóveis de olhos fechados e que evitassem adormecer.

A sequência BOLD foi adquirida com uma bobina de cabeça de 12 canais, usando uma sequência Eco Planar com os seguintes parâmetros:

Tempo de Repetição (TR) = 2000ms,

Tempo de Eco (TE) = 50ms,

Campo de Visão (FOV) = 230x230mm²,

Flip-Angle (FA) = 90°,

Matriz = 64x64,

Espessura de Corte = 5mm,

21 cortes no plano Axial,

Sem GAP,

Aquisição dos cortes Intercalada,

Com Supressão Espectral da Gordura,

Aquisição Paralela com Factor de Aceleração 2,

TA= 5:06.

Anteriormente à aquisição da sequência BOLD, foi aplicada uma sequência volumétrica ponderada em T1, por forma a se conseguir observar toda a anatomia, desde a região mais inferior dos lobos temporais até a topo da calote craniana. Por forma a minimizar o movimento da cabeça do paciente, foram colocadas almofadas entre a cabeça do participante e a bobina de cabeça.

3.5. PROCEDIMENTOS: PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS RMF

Os dados foram pré-processados com recurso ao programa SPM[®] 5 (*Statistical Parametric Mapping software*) e DPARSF[®] 1.0. Os dados das séries temporais foram todos alinhados entre si, tendo-se também corrigido estas séries quanto ao movimento de translação e rotação da cabeça durante o scan, por forma a não ocorrer o erro de serem representadas falsas regiões de activação.

De seguida, os primeiros 10 pontos no tempo foram anulados para se obter um melhor equilíbrio do sinal e para que as imagens a serem analisadas fossem as mais

ponderadas. O slice timing foi corrigido e os volumes foram realinhados e depois normalizados para o modelo EPI ICBM.

Procedeu-se à filtragem dos dados com um filtro Gaussiano com FWHM = [4 4 4]mm, de forma a aumentar a RSR.

As mudanças fisiológicas a longo prazo foram removidas utilizando um modelo linear, e a filtragem dos dados foi feita para a gama de baixas frequências: 0.01-0.08 Hz.

Por fim, foram ainda removidos os efeitos das covariáveis indesejáveis (6 parâmetros de movimento da cabeça, média global do sinal, sinal da substância branca e sinal do líquido cefalorraquidiano).

3.6. PROCEDIMENTOS: PÓS-PROCESSAMENTO DOS DADOS RMF

3.6.1 – Máscaras

Os ROI's foram obtidos a partir de máscaras anatómicas através da utilização do programa WFU_pickatlas[®].

As máscaras geradas por este programa foram as seguintes: Cingulado Anterior (BA 32), Atenção D e E (BA 7, 8, 9, e 40), Ínsula, Sensório-Motora (BA 1, 2, 3 e 4), Visual (BA 17, 18 e 19), e DMN e TEN.

Os ROI's utilizados como base de estudo foram os do córtex Cingulado Posterior/Pré-Cuneus (BA 23/31), que é considerado um nó da DMN (Default Mode Network) e os das estruturas do Lobo Temporal Mesial (amígdala, hipocampo e giro parahipocâmpico), que fazem parte da TEN (Temporal Epileptic Network).

3.6.2 – Análise Estatística ROI-Wise

A análise ROI-wise permite uma avaliação da causalidade entre duas regiões/redes distintas, onde se avalia o sinal funcional em repouso médio de cada estrutura.

Assim sendo, foi feita uma média das séries temporais em regiões anatómicas específicas (ROI's) e os coeficientes de causalidade foram determinados através do software REST[®] 1.4.

Para fazer a análise estatística recorreu-se ao programa SPSS[®] (Statistical Package for the Social Science), o qual foi utilizado para fazer uma caracterização da amostra, no que diz respeito às médias e desvios padrões quanto ao sexo e idade dos indivíduos participantes no estudo.

Também se utilizou o Microsoft Excel 2010[®] para calcular os limites máximos e mínimos do intervalo da média \pm 2 desvios padrões, dos indivíduos saudáveis de

forma a verificar se os indivíduos doentes se encontravam, ou não, dentro do intervalo determinado e se haveria diferenças mais evidenciadas que outras.

3.6.3 – Análise Estatística Voxel-Wise

A análise Voxel-Wise possibilita uma avaliação da causalidade entre uma região/rede e todos os voxels do cérebro, onde se tem em conta o sinal funcional em repouso médio da região/rede e os sinais funcionais de todos os voxels individualmente.

Na análise Voxel-Wise foram gerados mapas da conectividade efectiva de Causalidade de Granger, bem como, mapas de conectividade com transformação de Fisher para uma melhoria da normalidade.

O REST[®] foi utilizado para a análise estatística: One Sample T-Test foi feito para o grupo de controlo e Two-Sample T-Test foram realizados para obter a comparação entre o grupo de controlo e pacientes, utilizando-se um threshold $p=0.05$, tamanho mínimo do cluster=54, e cluster connectivity criterion=4.

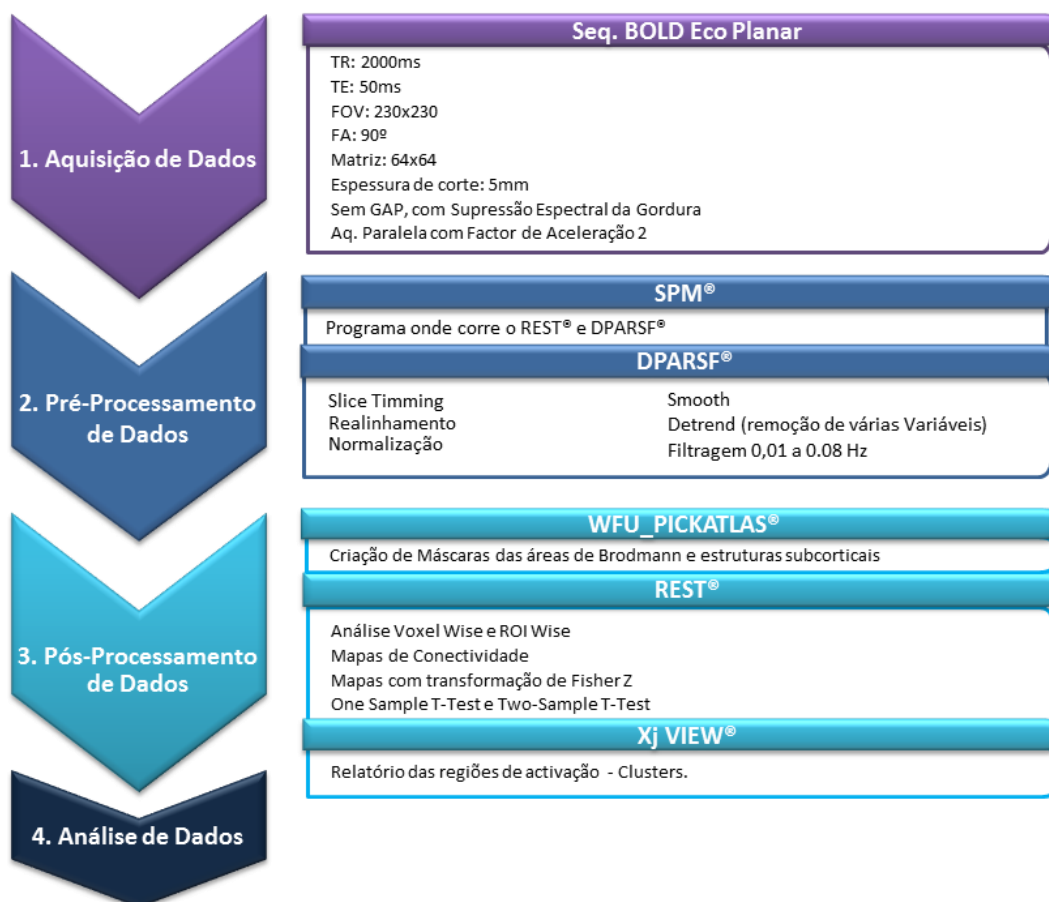


Fig. 10 - Esquematização Etapas da Metodologia

As setas da esquerda indicam os passos gerais aplicáveis no processamento e análise dos dados; as caixas da direita indicam as opções específicas seleccionadas em cada etapa aqui apresentada.

IV. ANÁLISE – DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM

O primeiro objectivo da análise foi realizar uma análise multivariada da GCA de um conjunto de redes anatómicas e/ou funcionais:

- ↳ **Cingulado Anterior:** BA 32
- ↳ **Atenção D e E:** BA 7, 8, 9 e 40
- ↳ **BA 23_31** (Cingulado Posterior/Pré-Cuneus)
- ↳ **DMN (Default Mode Network):** BA 23, 31, 39, 40, 21, 8 e 11
- ↳ **Ínsula**
- ↳ **Sensório-Motora:** BA 1, 2, 3, e 4
- ↳ **TEN (Temporal Epileptic Network):** Amígdala, Hipocampo e Parahipocampo
- ↳ **Visual:** BA 17, 18 e 19

Para uma melhor compreensão destas estruturas, importa saber-se a sua origem bem como a sua funcionalidade. Todas as áreas acima descritas são pertencentes ao grupo das Áreas de Brodmann, com a excepção da TEN.

4.1. ÁREAS DE BRODMANN

Segundo Geyer et al ^[42], por volta do século 20, vários neuroanatomistas dedicaram-se ao estudo da microanatomia do córtex cerebral humano. Os neuroanatomistas verificaram que o padrão arquitectónico laminar dos neurónios em preparações coradas para corpos celulares e/ou o rearranjo tangencial ou radial da orientação das células mielinizadas em preparações coradas para bainhas de mielina, não eram uniformes ao longo do córtex cerebral. Pelo contrário, estas demarcavam variações regionais. Tal facto permitiu a delimitação das áreas corticais, caracterizada pelo padrão cito- ou mieloarquitectónico, sendo que a definição dos bordos baseava-se no local onde padrão se alterava.

De entre os vários mapas citoarquitectónicos do córtex humano publicados na primeira metade do séc. XX, os mapas de Brodmann tornaram-se os mais famosos. Em 1909 ele publicou os achados numa monografia intitulada “*Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*” (Tratado sobre a localização comparativa no córtex cerebral). ^[42]

O principal objectivo de Brodmann foi o de elucidar sobre o passado evolutivo da diferenciação estrutural no córtex.

Brodmann definiu, no córtex humano, 11 regiões (*Hauptregionen*), em que cada uma destas se encontra subdividida em várias áreas (*Einzelfelder*). Estas são numeradas de forma consecutiva de 1 a 52.

Os mapas de Brodmann tornaram-se um clássico na área da neurobiologia. As suas ideias forneceram as bases para o conceito da “localização” das funções no córtex cerebral – em acentuado contraste como a perspectiva holística de ver as funções cerebrais distribuídas por todo o encéfalo. Apesar dos inúmeros avanços na área das neurociências, a nomenclatura de Brodmann das áreas corticais ainda é amplamente utilizada para designar as regiões funcionais do córtex.^[42]

REGIÃO	ÁREAS DE BRODMANN	ÁREA FUNCIONAL	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO
SENSÓRIO-MOTORA	1,2,3	Córtex primário somático sensorial	Giro pós-central	Toque
	4	Córtex motor primário	Giro pré-central	Controlo dos mov. voluntários
ATENÇÃO D e E	7	Área de associação Parietal Posterior	Lobo Parietal Superior	Percepção Visuo-Motora
	8	Campo Frontal dos olhos	Giro Frontal Médio Superior e Lobo Frontal Médio	Controlo do movimento do olhar
	9	Córtex associação Pré-Frontal	Giro Frontal Médio Superior e Lobo Frontal Médio	Pensamento, Cognição, Mov. Planeado
	40	Córtex associação Occipito-Temporo-Parietal	Lobo Parietal Inferior (Giro Supramarginal)	Percepção, Visão, Leitura, Fala
VISUAL	17	Córtex Visual Primário	Fissura Calcarina	Visão
	18	Córtex Visual Secundário	Giro Occipital Médio-Lateral	Visão, profundidade
	19	Córtex Visual Terciário	Giro Occipital Médio-Lateral	Visão, Cor, Movimento, profundidade
BA 23_31	23	Córtex associação Límbica	Giro Cingulado	Emoções
	31	Córtex associação Límbica	Giro Cingulado	Emoções
CINGULADO ANTERIOR	32	Córtex associação Límbica	Giro Cingulado	Emoções

DMN	8	Campo Frontal dos olhos	Giro Frontal Médio Superior e Lobo Frontal Médio	Controlo do movimento do olhar
	11	Córtex associação Pré-Frontal	Giro Frontal Médio Superior e Lobo Frontal Médio	Pensamento, Cognição, Mov. Planeado
	21	Área Visual Temporal Inferior	Giro Temporal Médio	Formação da Visão
	23	Córtex associação Límbica	Giro Cingulado	Emoções
	31	Córtex associação Límbica	Giro Cingulado	Emoções
	39	Córtex de associação Occipito-Temporal-Parietal	Lobo Parietal Inferior (giro angular)	Percepção, Visão, Leitura, Fala
	40	Córtex associação Occipito-Temporo-Parietal	Lobo Parietal Inferior (Giro Supramarginal)	Percepção, Visão, Leitura, Fala
ÍNSULA	----	Córtex Ínsular	Lobo Temporal Lobo Límbico	Decisões, Controlo Motor
TEN	Amígdala	-----	Lobo Temporal Anterior	Emoções
	Hipocampo	-----	Lobo Temporal Médio	Memória Espacial
	Para-hipocampo	Córtex Para-Hipocampal	Hipocampo	Memória

Tabela 1 - Áreas de Brodmann

in Neuroanatomy – Text and Atlas ^[43]

Nas imagens seguintes segue-se a representação visual das redes anatómicas/funcionais em estudo, no seu aspecto normal, sem patologia ou alterações.

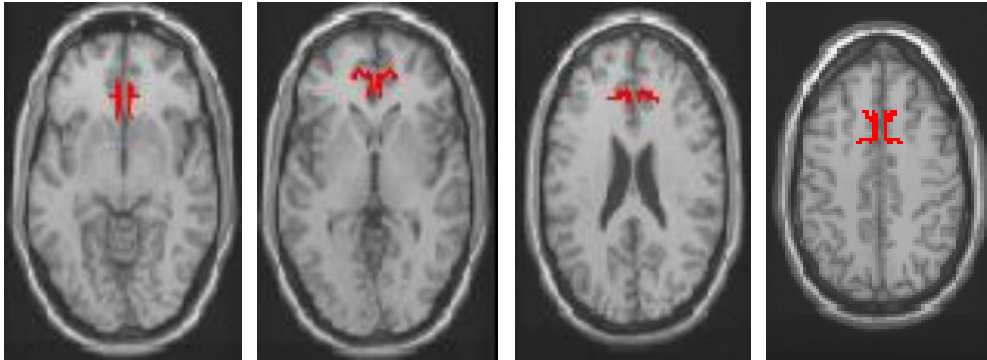


Fig. 11 - Máscara Cingulado Anterior

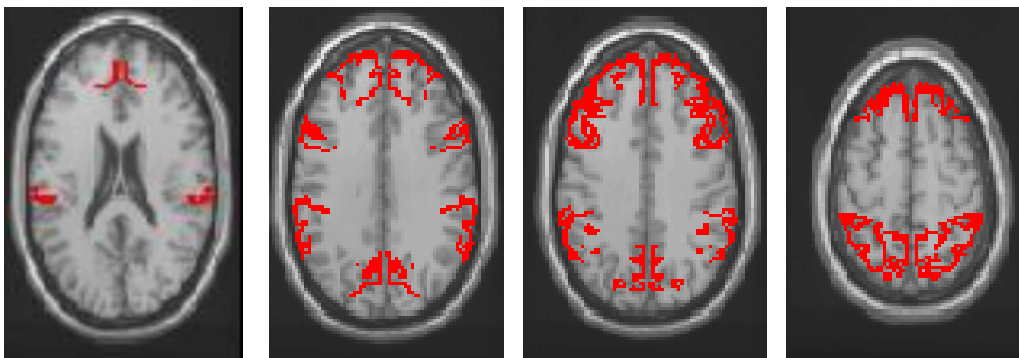


Fig. 12 - Máscara Atenção D e Atenção E

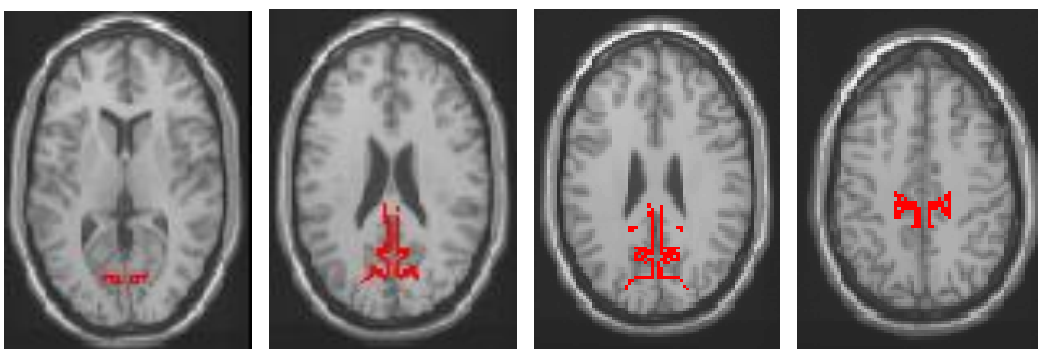


Fig. 13 - Máscara BA 23_31

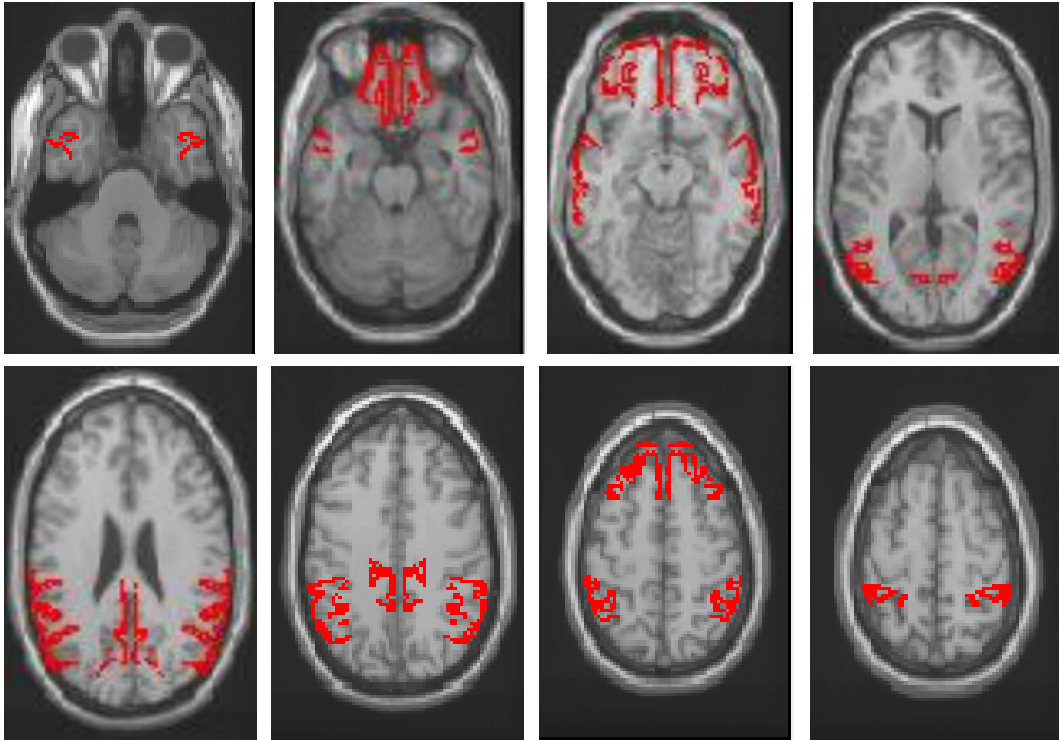


Fig. 14 - Máscara DMN (Default Mode Network)

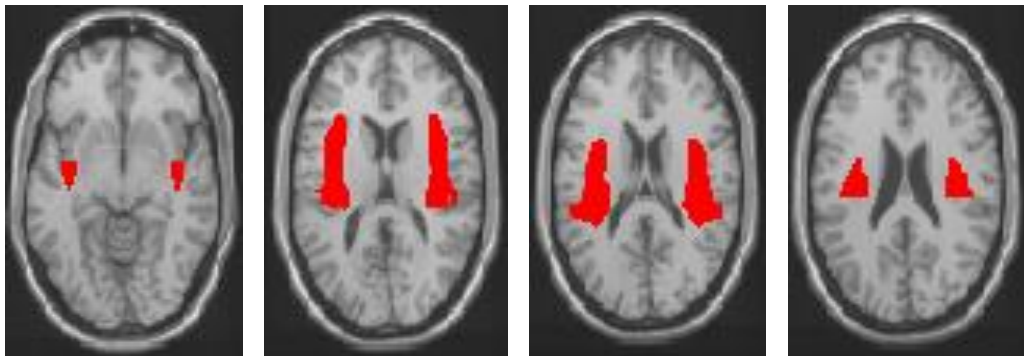


Fig. 15 - Máscara Ínsula

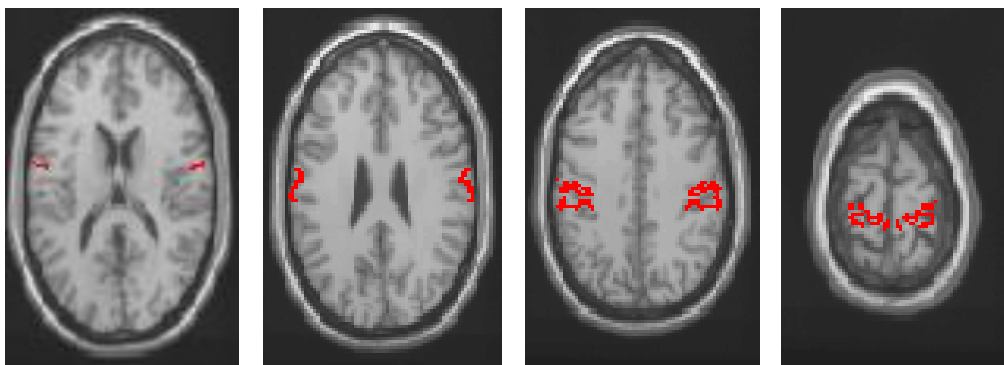


Fig. 16 - Máscara Sensorio-Motora

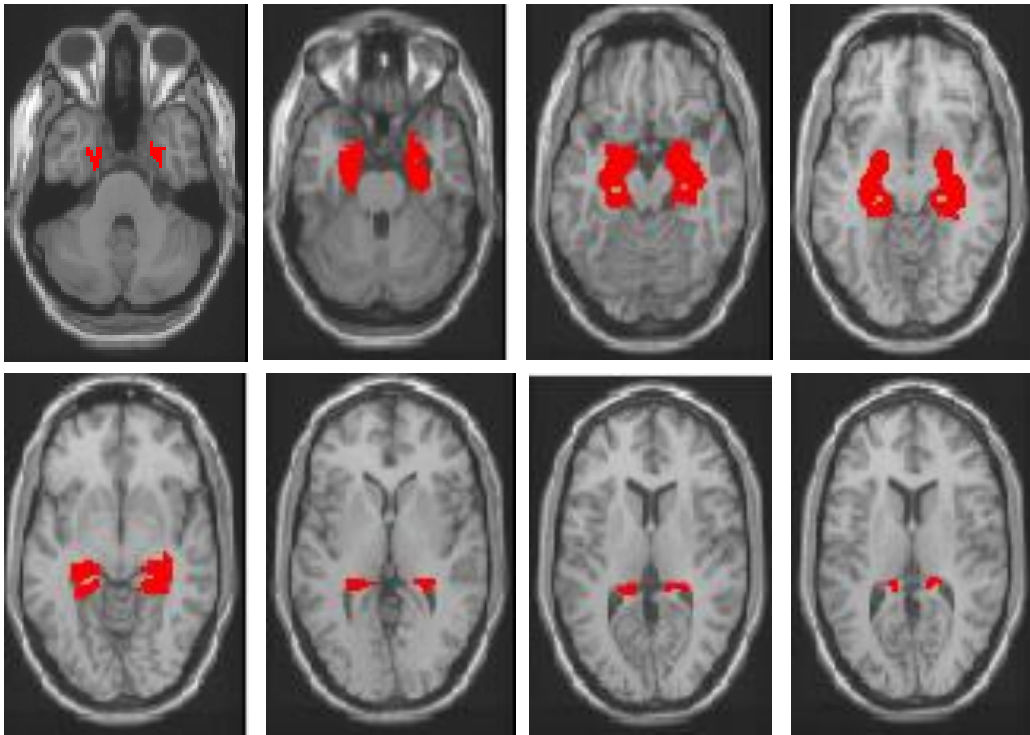


Fig. 17 - Máscara TEN (Temporal Epileptic Network)

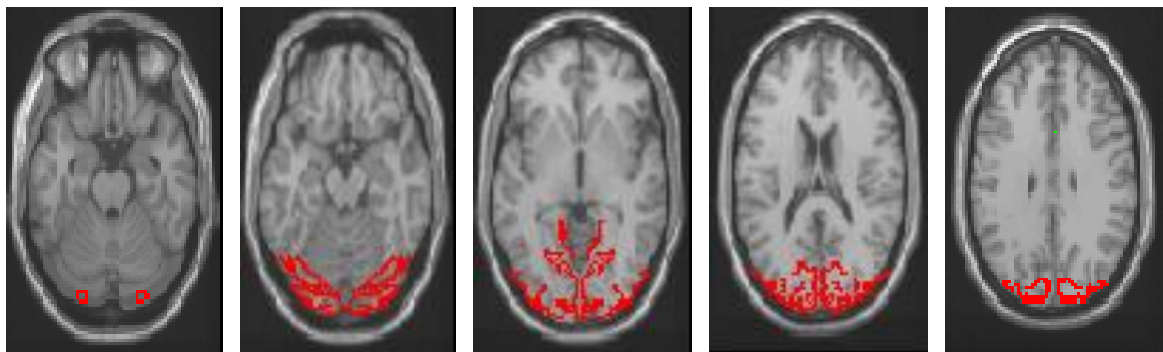


Fig. 18 - Máscara Visual

V. RESULTADOS

5.1. ANÁLISE ROI-WISE

A Análise ROI-Wise avalia a causalidade entre duas regiões/redes distintas, onde se considera o sinal funcional em repouso médio de cada estrutura. Esta abordagem é útil para observar a causalidade entre regiões/redes de interesse previamente definidas por uma hipótese de trabalho e dá uma ideia dos valores das regiões/estruturas.

Nos gráficos que se seguem, encontra-se representado os valores da análise GCA, ROI-Wise, obtidos através do pós-processamento com o programa REST[®].

Foi avaliada a força/magnitude da conectividade bem como a sua direcção, entre as 8 diferentes estruturas em estudo.

Para uma melhor compreensão dos esquemas, a direcção das setas representa a direcção da conectividade, a espessura das setas representa a força dessa mesma conectividade $|\mathbf{F}_{x \rightarrow y} - \mathbf{F}_{y \rightarrow x}|$.

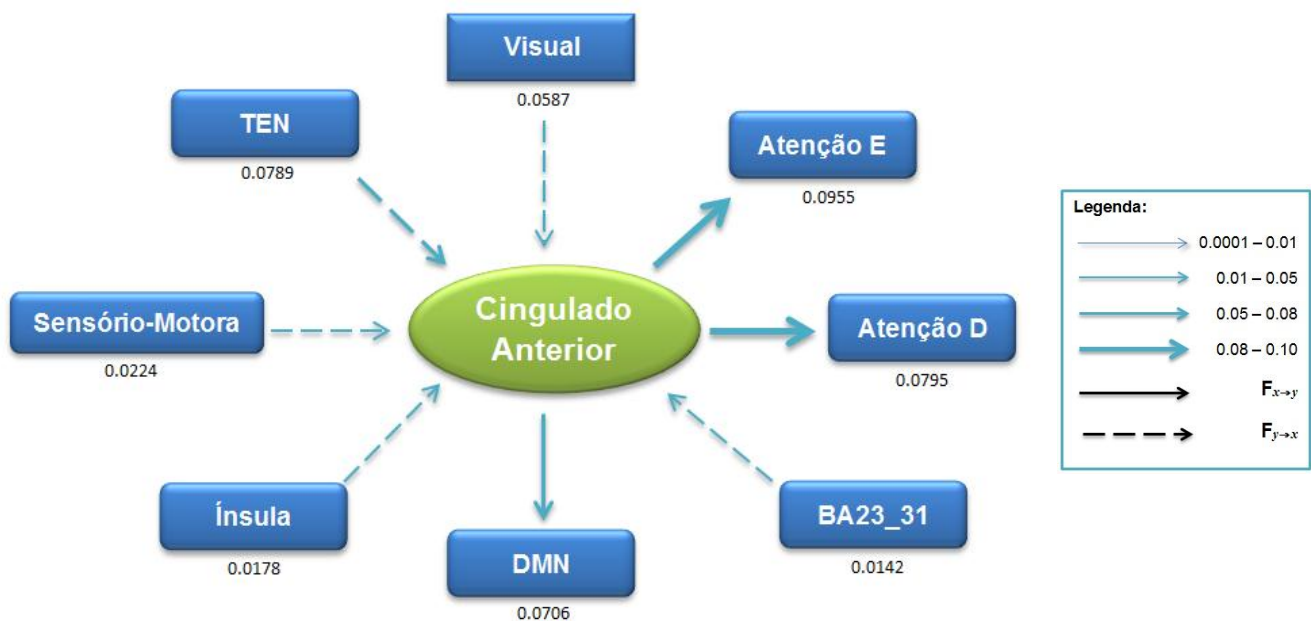


Fig. 19 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva do Cingulado Anterior

Através da observação da Fig. 19, pode-se verificar que as conectividades com maior representatividade são as da Atenção E e Atenção D, com valores de respectivamente, 0.0955 e 0.0795, na direcção $F_{x \rightarrow y}$. A relação encontrada poderá ser

interpretada como: o Cingulado Anterior que tem funções relacionadas com a emoção “dirige” as regiões relacionadas com a atenção entre outros processos cognitivos. Também importante é a conectividade TEN → Cingulado Anterior, cuja magnitude é 0.0789. A relação encontrada entre estas poderá significar que o processo de acesso/escrita de memória está intimamente relacionada com um processo emocional.

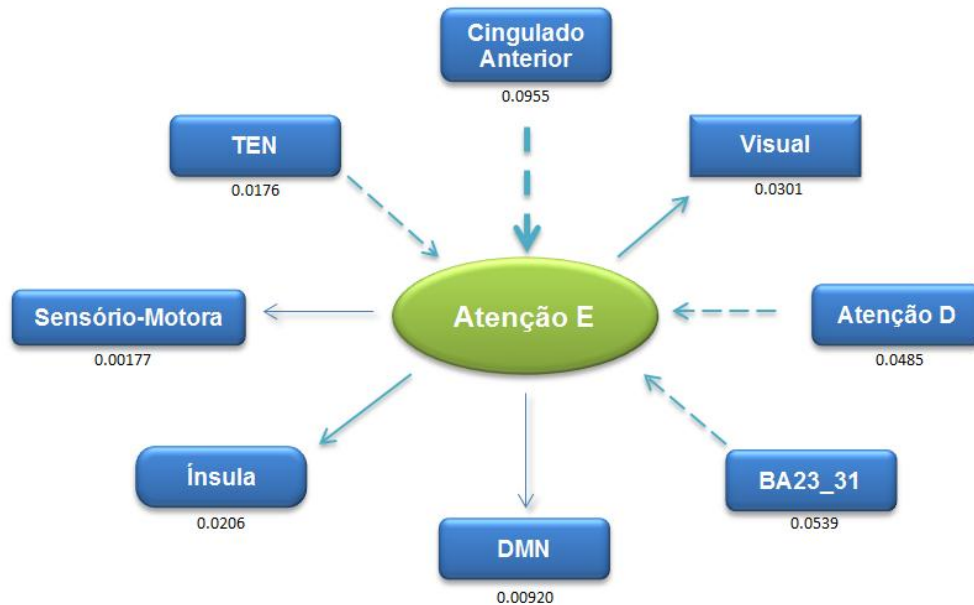


Fig. 20 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Atenção Esq

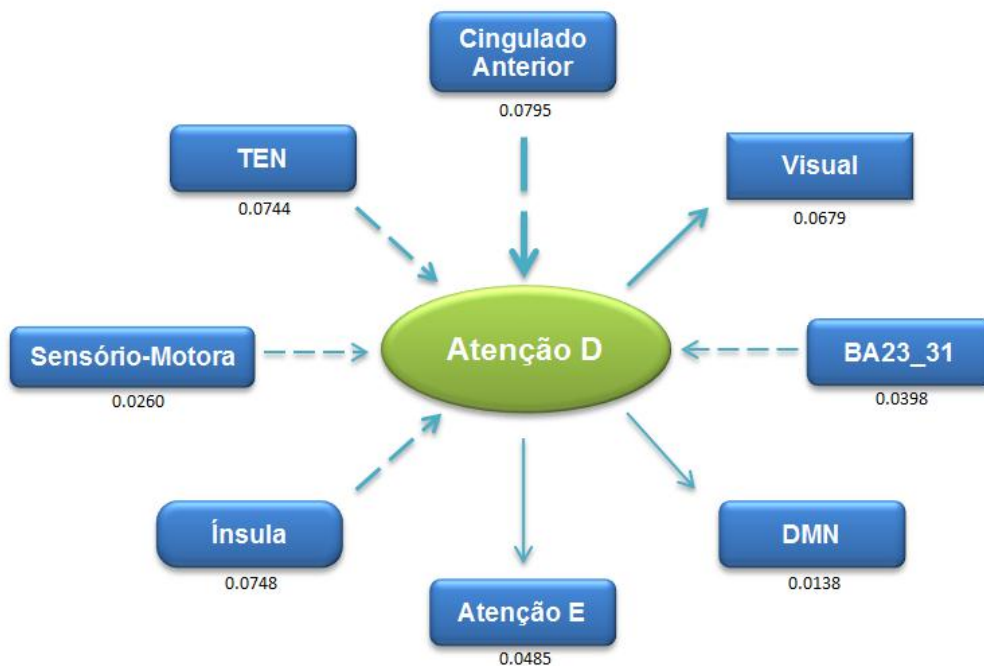


Fig. 21 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Atenção Dta

Denota-se a partir da observação das Fig. 19, 20 e 21, que a TEN dirige tanto o Cingulado Anterior como as redes de Atenção, mas contrariamente, a DMN não dirige o Cingulado Anterior, mas é influenciada pelos níveis de atenção. Este último aspecto é compatível com o facto da DMN se desactivar quando se está a realizar uma tarefa.



Fig. 22 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da BA 23_31

Analisando-se a Fig. 22, verifica-se que existe uma conectividade forte entre a BA 23_31 e a DMN no valor de 0.110, na direcção $F_{x \rightarrow y}$. Esta observação pode levar-nos à colocação da hipótese de ser a BA23_31 a dirigir a DMN.

Por outro lado, a conectividade entre BA 23_31 e rede Sensório-Motora, é feita na direcção $F_{y \rightarrow x}$, com o valor de 0.128.

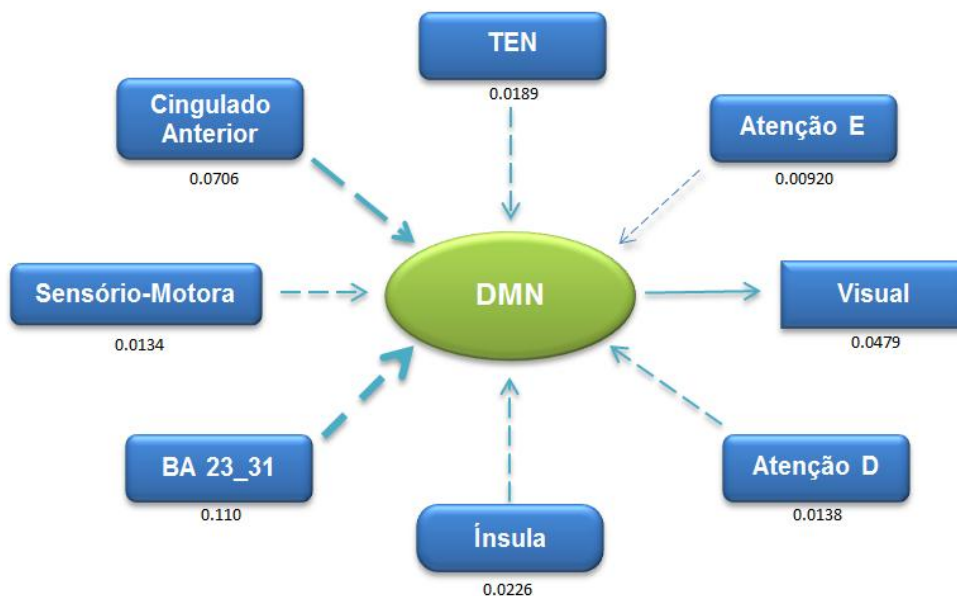


Fig. 23 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da DMN

Na fig. 23, anterior, pode-se observar que a DMN é dirigida pela BA 23_31, como já se tinha visto anteriormente, e influenciada por redes como as da Atenção, Sensório-Motora e Ínsula, todas no sentido $F_{y \rightarrow x}$. Em particular salienta-se o facto de que a activação da atenção, e a realização de uma actividade motora ou tomada de decisão leva a uma desactivação da DMN.

Por outro lado observa-se que a DMN comunica na direcção $F_{x \rightarrow y}$, com a rede Visual, podendo-se colocar da hipótese que esta rede do pensamento abstracto está interligada/influência com as redes da visão.

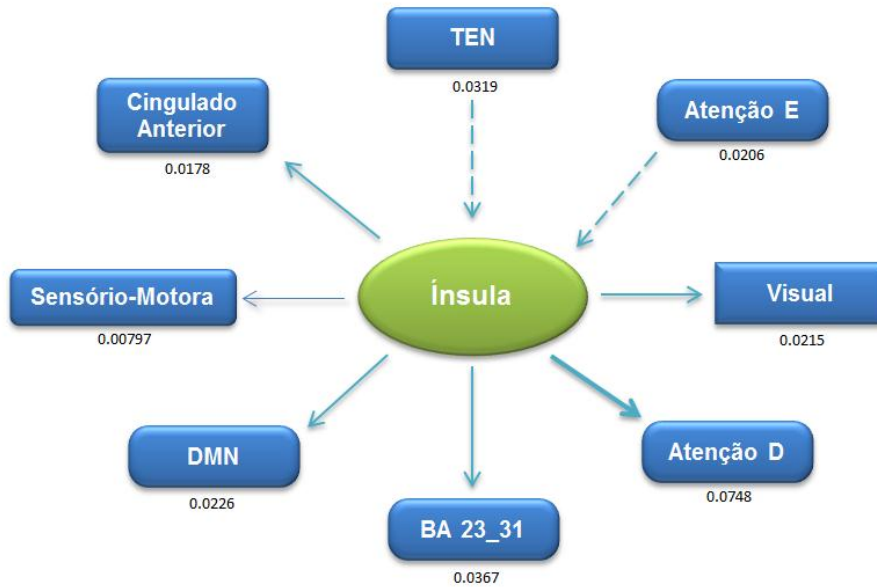


Fig. 24 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Ínsula

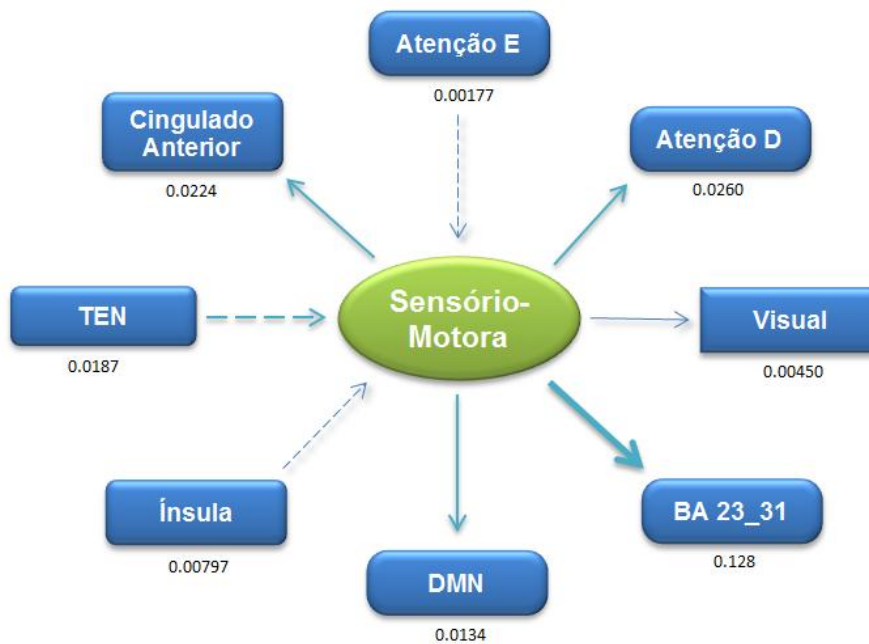


Fig. 25 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da Sensório-Motora

Como referido anteriormente, observa-se na fig. 25, que a rede Sensório-Motora influencia a DMN e em particular a sua componente BA23_31.

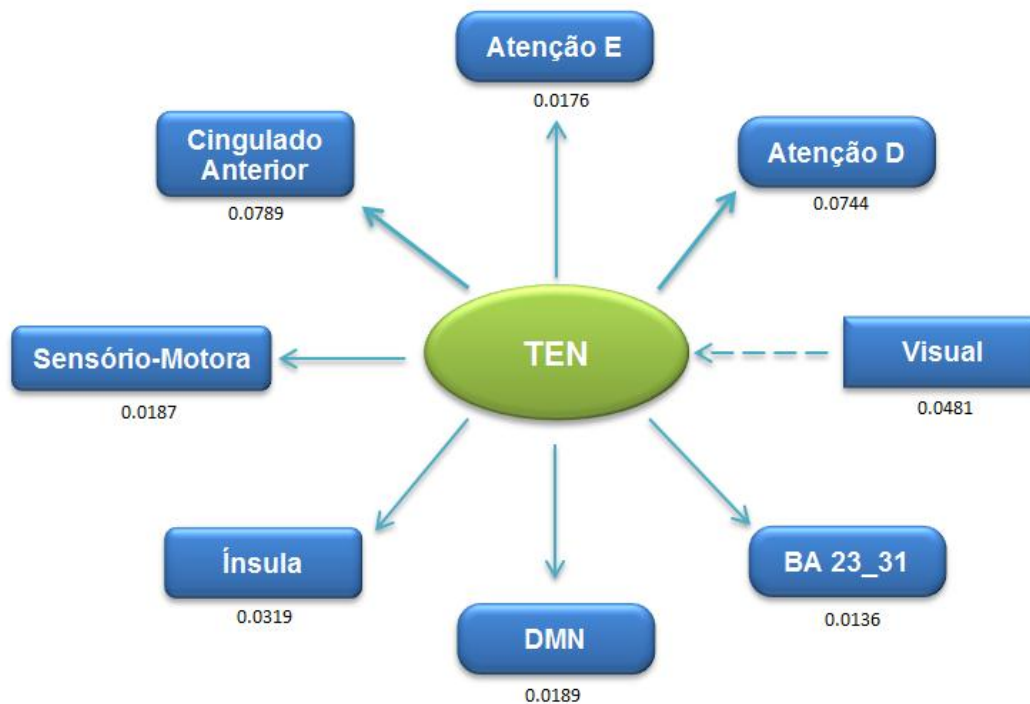


Fig. 26 - Representação Esquemática da Conectividade Efectiva da TEN

Na fig. 26, observa-se que a TEN, influencia todas as redes no sentido $F_{x \rightarrow y}$, com a excepção da rede visual que comunica por $F_{y \rightarrow x}$. Pode-se concluir que é esta rede que manipula todas as outras, por exemplo, se existir algum deficit na rede neuronal constituinte da TEN, esta irá induzir alterações nas outras redes, nomeadamente, no que se refere a alterações do pensamento (DMN), na tomada de decisões (Cingulado Anterior), ou até mesmo alterações motoras (Ínsula e Sensório-Motor).

A TEN parece ainda receber informação processada a nível do córtex visual. Esta causalidade faz sentido, uma vez que perante um estímulo visual este é inicialmente processado pela rede visual e só posteriormente é tornado disponível para a sua associação a uma memória prévia. Este relacionamento com a memória poderá estar mediado pela TEN.

Por forma a quantificar as interacções da Causalidade de Granger para cada uma das 9 redes neuronais em estudo, foi elaborada uma matriz que traduz as relações de causalidade entre as redes ou elementos das redes. Através da avaliação dos coeficientes médios é possível quantificar a força de conectividades aferentes (na escala de vermelhos) e a força da conectividade eferente (escala de azuis).

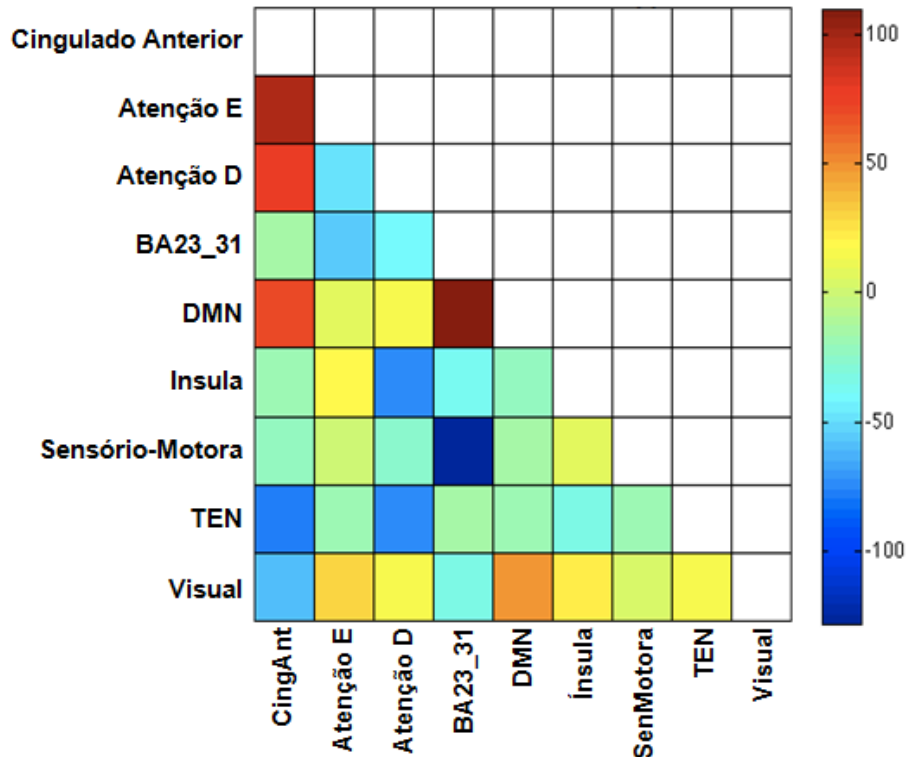


Fig. 27 - Matriz da diferença de coeficientes de causalidade médios para os indivíduos saudáveis ($F_{xy}-F_{yx}$)

A escala dos valores dos coeficientes vem em $\times 10^{-3}$

Com a matriz visualizada na Fig. 27 pode-se observar a diferença dos coeficientes de causalidade médios entre o Cingulado Anterior e Rede de Atenção Esquerda é (fortemente) positiva indicando um provável fluxo de informação partindo do Cingulado Anterior para a Rede de Atenção Esquerda. A diferença dos coeficientes de causalidade médios entre a região BA23_31 (nodo da DMN) e a rede somatosensitiva-motora é (fortemente) negativa, indicando um provável fluxo de informação partindo da rede somatosensitiva-motora para a região BA23_31, consistente com o facto de uma provável tarefa somatosensitiva e/ou motora leva à desactivação da DMN.

Observa-se um coeficiente fortemente positivo entre BA23_31 e DMN, elevando a hipótese que seja a região BA23_31 a dirigir a DMN. Aparentemente é a TEN que predominantemente fornece informação a todas as outras redes, em particular ao Cingulado Anterior, à rede de Atenção Direita e à Ínsula.

A seguinte tabela avalia para os 3 indivíduos do grupo de doentes (PTE 021, PTE 028 e PTE 033) se existem diferenças/alterações, ou não, ao nível da conectividade comparativamente com o grupo de indivíduos saudáveis.

Considerou-se que conectividades que apresentassem valores acima de 2 desvios padrões dos valores médios do grupo de indivíduos, se encontravam aumentadas, estando representadas no quadro por setas laranjas “↑”. Pelo contrário, conectividades com valores abaixo de 2 desvios padrões significam que estas conectividades encontram-se diminuídas relativamente ao limite mínimo considerado para a conexão e estão representadas por seta azul “↓”.

REGIÃO	PTE 021		PTE 028		PTE 033	
	XY	YX	XY	YX	XY	YX
Cingulado Anterior e Atenção E	↓	↑				
Cingulado Anterior e Ínsula	↓					
Cingulado Anterior e Visual	↑					
Atenção E e Ínsula		↓				
Atenção D e BA23_31	↑	↓				
Atenção D e Sensório-Motora	↓	↓				
BA23_31 e DMN		↑				
DMN e Ínsula	↑			↓		
DMN e Sensório-Motora				↑		
Sensório-Motora e TEN	↑					
TEN e Visual			↑			

Tabela 2 - Diferença da Causalidade Média entre 3 indivíduos doentes e o grupo de controlo

De notar que apenas estão referenciadas na tabela as relações de conectividade que apresentaram as alterações referidas acima.

As conclusões retiradas desta tabela encontram-se descritas no capítulo VI da discussão de resultados.

5.2. ANÁLISE VOXEL-WISE

A análise Voxel-Wise permite a avaliação da causalidade entre uma região/rede e todos os voxels do cérebro, onde se tem em conta o sinal funcional em repouso médio da região/rede e os sinais funcionais de todos os voxels individualmente. A abordagem Voxel-Wise é mais geral no sentido em que se pretende observar a causalidade de uma região/estrutura com todos os voxels individualmente. Neste sentido, avalia-se todo o cérebro embora não se fique com uma ideia tão compreensiva do que acontece com as regiões/redes encontradas, pois estas abarcam um conjunto grande de voxels, muitas vezes espacialmente distribuídos pelo encéfalo.

5.2.1. RESULTADOS DA ANÁLISE ONE-SAMPLE T-TEST

5.2.1.1. Saudáveis

Esta análise foi feita com recurso ao programa REST[®], não sendo mais do que uma média das causalidades da DMN e da TEN dos participantes saudáveis em relação a todo o cérebro. Representando-se assim nos seguintes mapas, o que se encontra com a causalidade positiva (no sentido de DMN causa) e negativa (no sentido de DMN ser causada por) nos indivíduos saudáveis. O mesmo se verifica para a TEN fig 29.

As imagens visualizadas na Fig. 28 e 29 foram obtidas com um threshold $p=0.05$, tamanho mínimo do cluster=54, e cluster connectivity criterion=4.

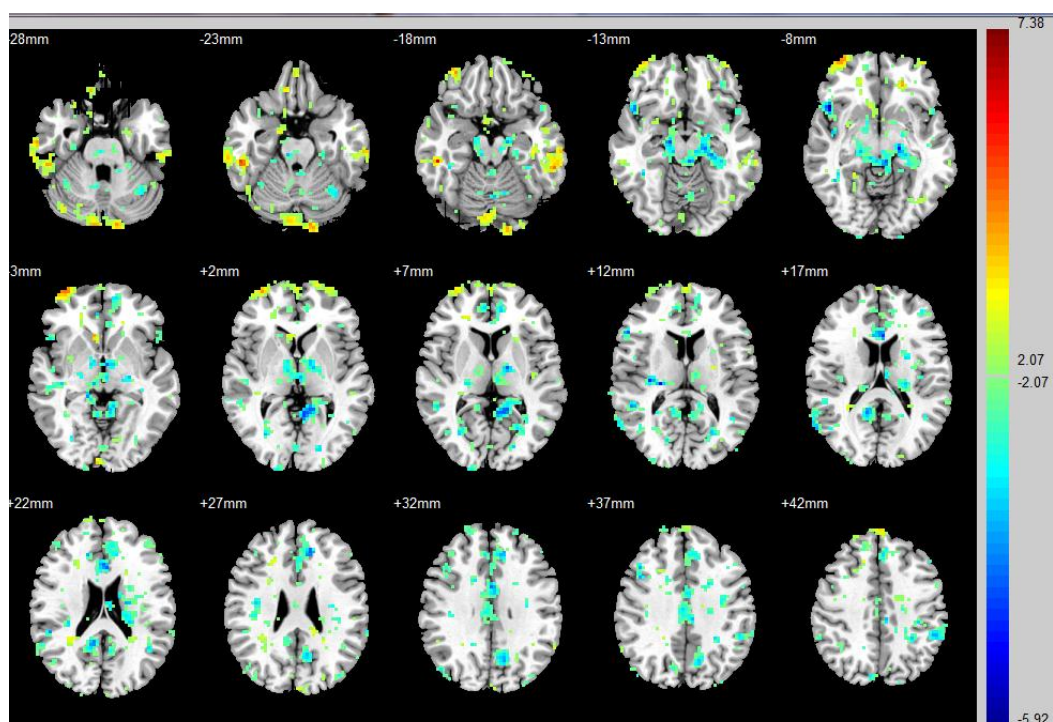


Fig. 28 - Mapas Estatísticos One Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da DMN no resto do cérebro

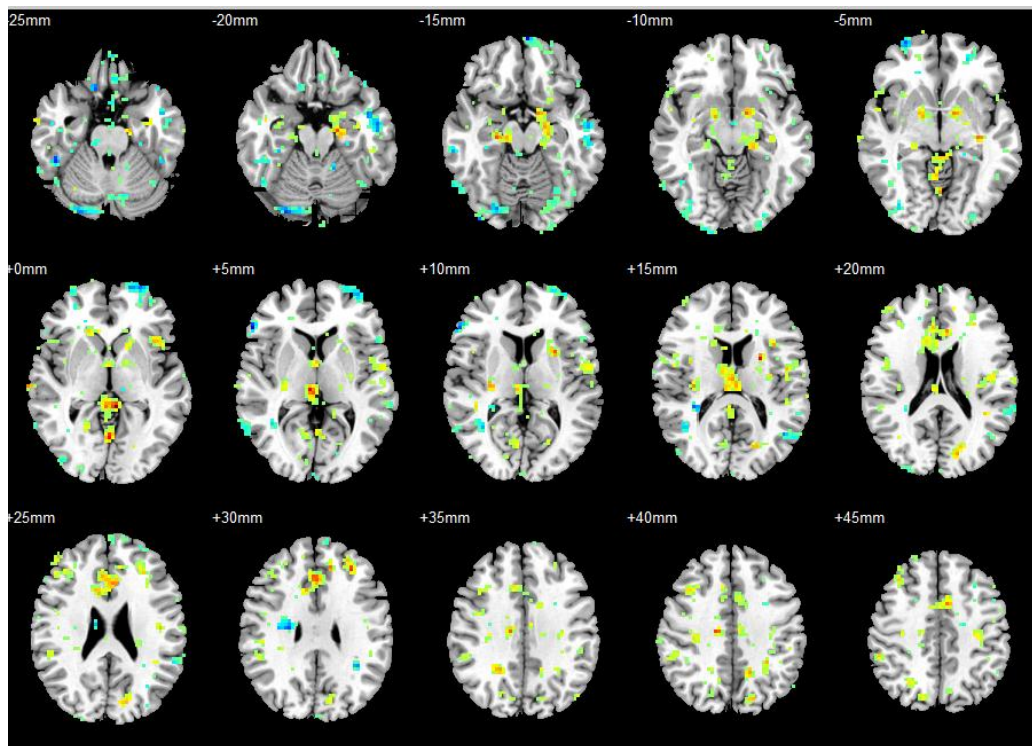


Fig. 29 - Mapas Estatísticos One Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da TEN no resto do cérebro

	REGIÃO	COORDENADAS DO PICO	INTENSIDADE DO PICO
DMN CAUSA	Cerebelo Post. Lobo Occipital Área Brodm. 18 Lobo Temporal Inf Giro Fusiforme Área Brodm. 20	-12, -93, -24	4,5222
	Cingulado Anterior Lobo Límbico Caudado	9, 21, -3	4,2697
	Lobo Frontal Área de Brodmann 10	39, 63, -6	5,2344
	Lobo Parietal Área de Brodmann 7	-36, -69, 51	4,6037
	Lobo Límbico Cingulado Post. Tálamo	-18, -21, -9	-5,0424
	Lobo Occipital Cuneus Calcarino Esq	-24, -66, 9	-4,5316
	Lobo Frontal Lobo Límbico Cingulado Anterior	-12, 36, 30	-5,6386

Tabela 3 – Análise One Sample T-Test – DMN Saudáveis

	REGIÃO	COORDENADAS DO PICO	INTENSIDADE DO PICO
TEN CAUSA	Lobo Límbico Giro Parahipocampico Sub-Lobar Sub-Lobar Tálamo Lobo Ant. Cerebelo	-12, 0, 12	4,9903
	Sub-Lobar Putâmen Esq	-24, 3, 15	5,0469
	Lobo Límbico Cingulado Anterior Giro Cingulado	0, 27, 30	4,3408
	Lobo Frontal Giro Frontal Médio	-30, 36, 33	5,0327
TEN CAUSADA POR	Lobo Post. Cerebelo Lobo Occipital Amígdala Cerebelosa	24, -48, -42	-4,7069
	Lobo Frontal Giro Frontal Sup Área de Brodmann 10	-27, 66, 0	-3,5882
	Lobo Temporal Giro Temporal Médio Área de Brodmann 21	-54, -12, -18	-3,8723

Tabela 4 – Análise One Sample T-Test – TEN Saudáveis

As tabelas acima, tabela 3 e 4, fazem uma breve descrição das regiões mais significativas em termos de conectividades nos indivíduos saudáveis. Encontram-se assim enumeradas as regiões em termos de serem “causadas por”, ou de “causarem” determinada rede.

5.2.2. RESULTADOS DA ANÁLISE TWO-SAMPLE T-TESTE

5.2.2.1. DMN Saudáveis vs. DMN Doentes

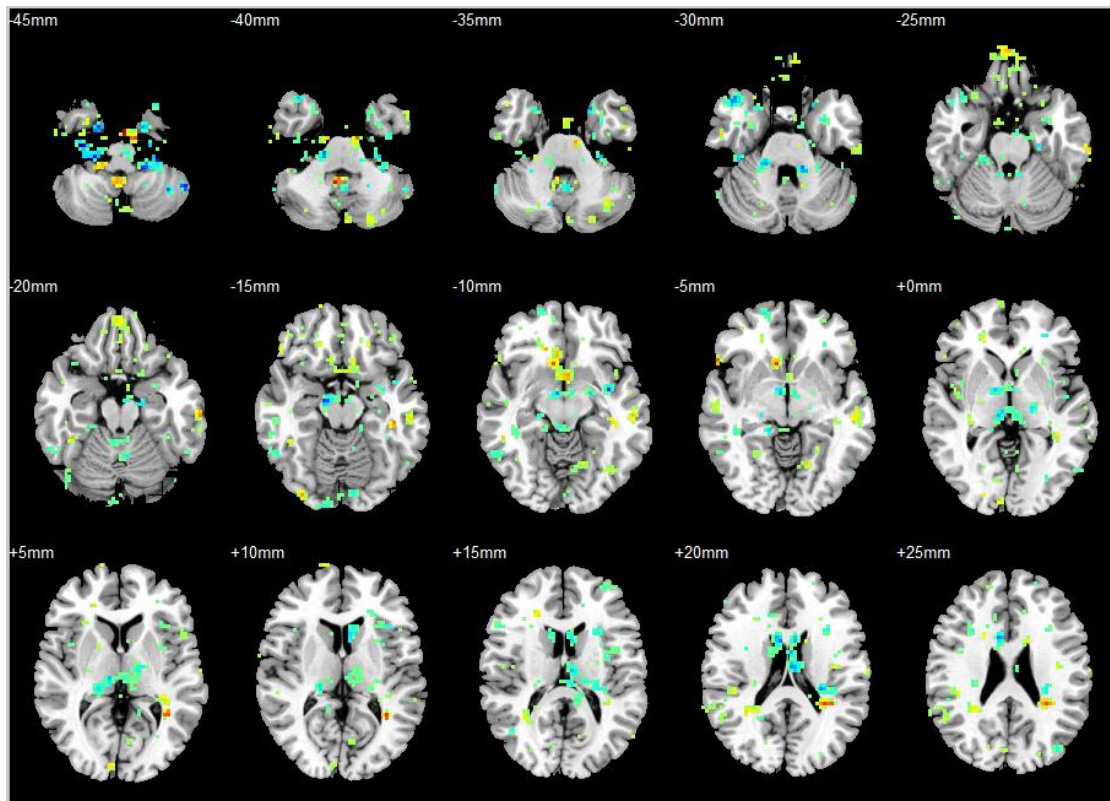
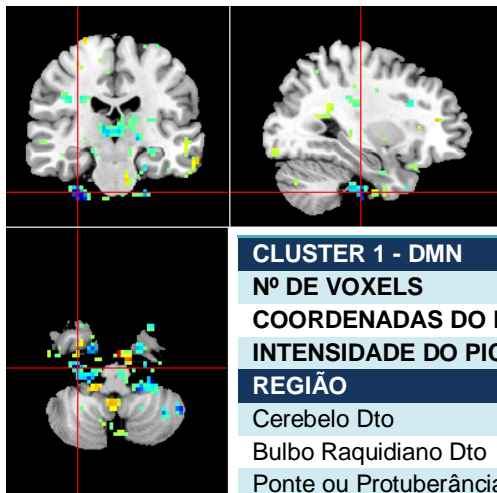


Fig. 30 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de doentes no resto do cérebro.

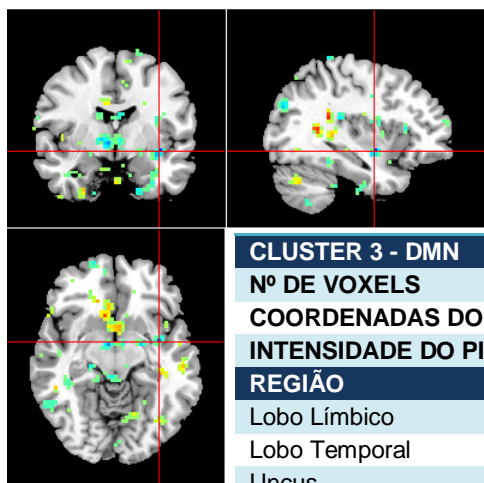
Para uma melhor compreensão destes mapas tem-se como referência que: regiões do mapa pertencentes à escala vermelho, significa que nestas regiões, a conectividade encontra-se mais aumentada nos indivíduos saudáveis do que nos doentes. Pelo contrário, regiões representadas na escala de azul, representam as regiões que estão mais aumentadas nos doentes comparativamente aos saudáveis. Também com a observação das tabelas, se podem ter como referência que valores de intensidade do pico negativos, significam que a região ou cluster está aumentado no grupo de doentes em relação ao grupo de controlo.

Nas seguintes tabelas encontram-se descritas as coordenadas de Tailarach do voxel do cluster com pico de maior intensidade, o tamanho do cluster e o respectivo valor do número de voxels existentes em diferentes estruturas pertencentes a cada cluster. De notar, que foram seleccionados os clusters mais significativos de entre todos os resultantes da análise Voxel-Wise.



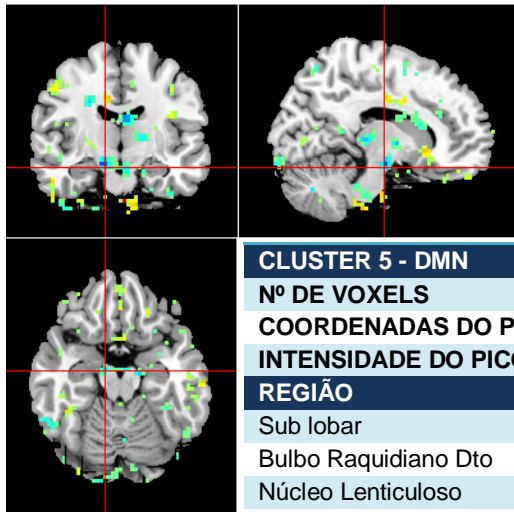
CLUSTER 1 - DMN	
Nº DE VOXELS	200
COORDENADAS DO PICO	30, - 21, - 45
INTENSIDADE DO PICO	-6,2711
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Cerebelo Dto	35
Bulbo Raquidiano Dto	33
Ponte ou Protuberância	31
Lobo Anterior do Cerebelo	28
Amígdala Cerebelosa	7
Cerebelo	4

Tabela 5 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 1



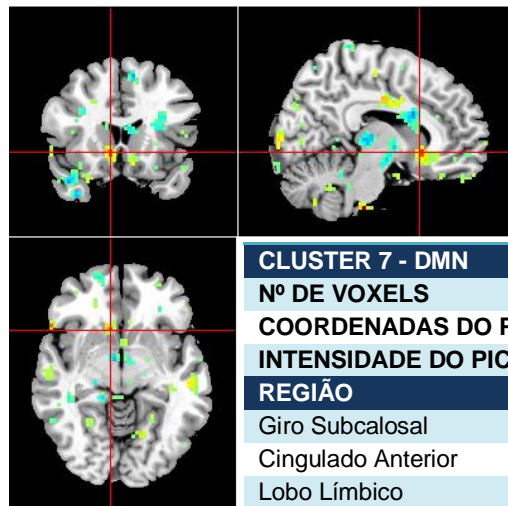
CLUSTER 3 - DMN	
Nº DE VOXELS	81
COORDENADAS DO PICO	- 36, - 3, - 9
INTENSIDADE DO PICO	- 4,8982
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Lobo Límbico	30
Lobo Temporal	25
Uncus	24
Sub-giro	20
Fusiforme Esq	19
Polo Temporal Médio Esq	9
Amígdala Esq	8
Área de Brodmann 38	7
Ínsula Esq	7
Giro Parahipocâmpico	6
Giro Temporal Superior	4
Área de Brodmann 36	3
Parahipocampo Esq	3
Área de Brodmann 20	3
Amígdala	1
Área de Brodmann 28	1

Tabela 6 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 3



CLUSTER 5 - DMN	
Nº DE VOXELS	111
COORDENADAS DO PICO	12, - 12, - 15
INTENSIDADE DO PICO	- 4,59
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Sub lobar	60
Bulbo Raquidiano Dto	29
Núcleo Lenticuloso	6
Globo Pálido Medial	5
Tálamo Dto	5
Giro Parahipocâmpico	3
Tálamo	3
Ponte ou Protuberância	3
3º ventrículo	3
Hipotálamo	2
Hipocampo Dto	1

Tabela 7 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 5



CLUSTER 7 - DMN	
Nº DE VOXELS	115
COORDENADAS DO PICO	9, 18, - 6
INTENSIDADE DO PICO	4,4368
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Giro Subcalosal	43
Cingulado Anterior	37
Lobo Límbico	37
Área Brodmann 25	27
Olfatório Dto	22
Olfatório Esq	15
Sub-lobar	15
Caudado Esq	13
Giro Frontal Médio	12
Caudado Dto	10
Área de Brodmann 32	4
Área de Brodmann 11	2
Área de Brodmann 24	1

Tabela 8 - Análise Two-Sample t-test DMN, Cluster 7

5.2.2.2. TEN Saudáveis vs. TEN Doentes

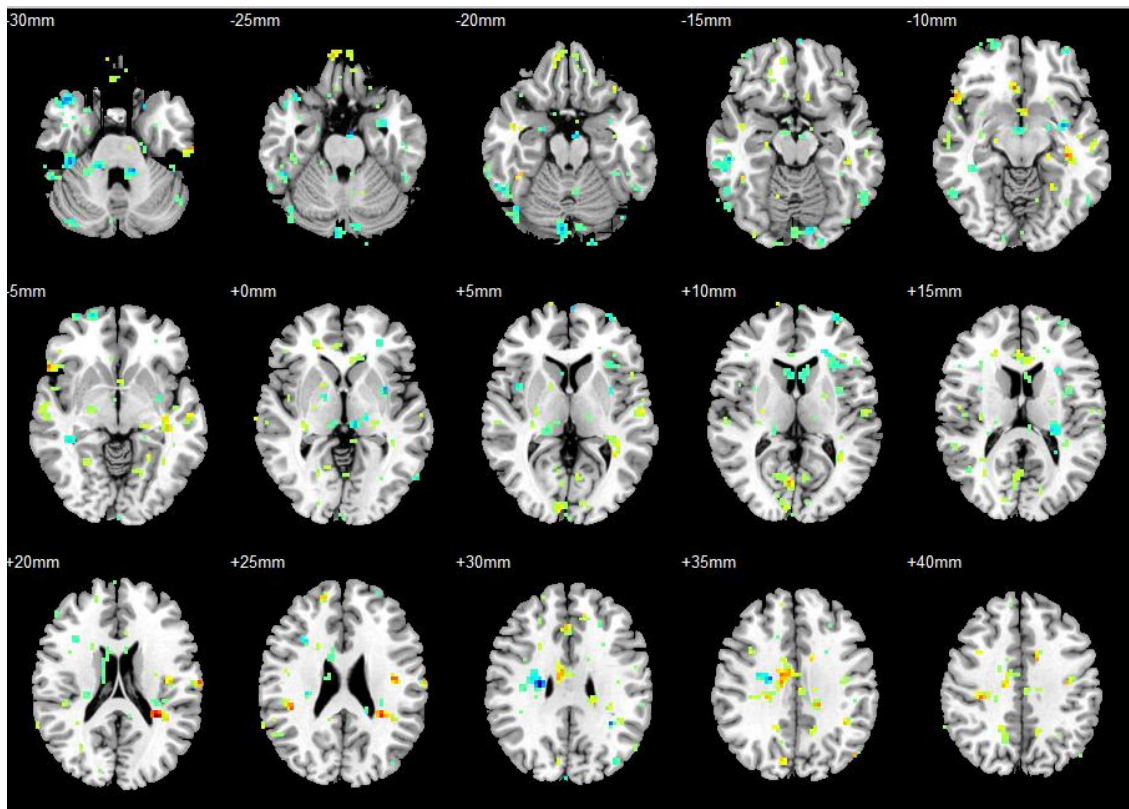
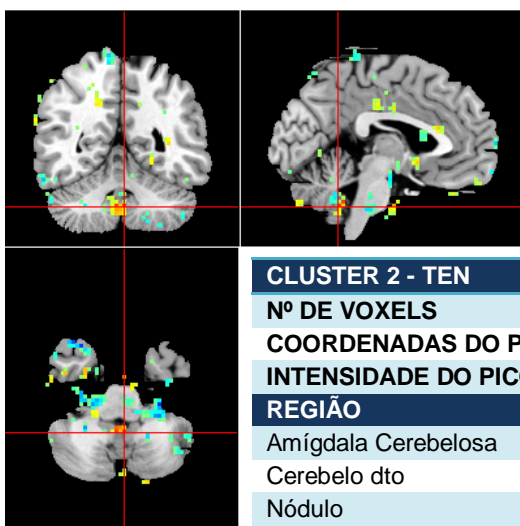
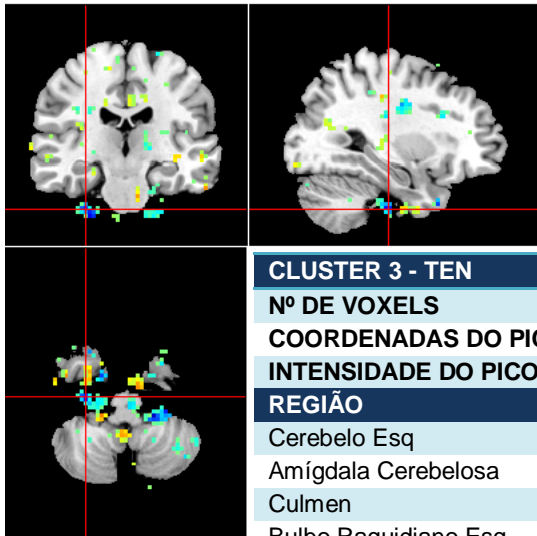


Fig. 31 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da TEN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de doentes no resto do cérebro.



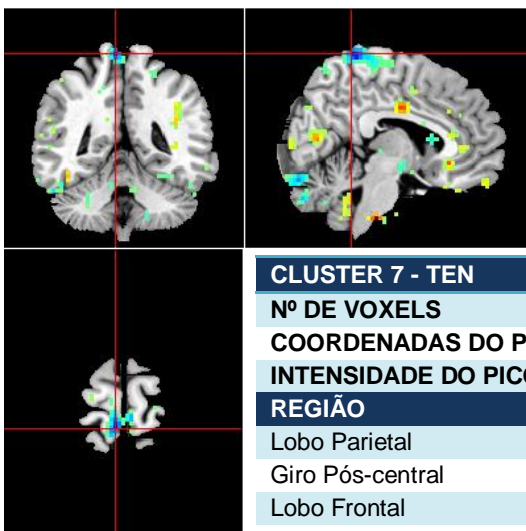
CLUSTER 2 - TEN	
Nº DE VOXELS	56
COORDENADAS DO PICO	- 3, - 51, - 42
INTENSIDADE DO PICO	4,1364
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Amígdala Cerebelosa	34
Cerebelo dto	29
Nódulo	13
Vermis	13
4º ventrículo	2

Tabela 9 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 2



CLUSTER 3 - TEN	
Nº DE VOXELS	200
COORDENADAS DO PICO	30, - 21, - 45
INTENSIDADE DO PICO	-6,2711
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Cerebelo Esq	52
Amígdala Cerebelosa	45
Culmen	7
Bulbo Raquidiano Esq	3
Ponte ou Protuberância	3

Tabela 10 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 3



CLUSTER 7 - TEN	
Nº DE VOXELS	127
COORDENADAS DO PICO	6, - 45, 75
INTENSIDADE DO PICO	-4,913
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Parietal	71
Giro Pós-central	53
Lobo Frontal	36
Lóbulo Para-central	31
Precuneus Dto	29
Área de Brodmann 4	17
Lóbulo Para-central Esq	13
Área de Brodmann 5	11
Área de Brodmann 7	8
Giro Para-central	7
Área de Brodmann 3	4
Precuneus Esq	4

Tabela 11 - Análise Two Sample t-test TEN, Cluster 7

5.2.2.3. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 21

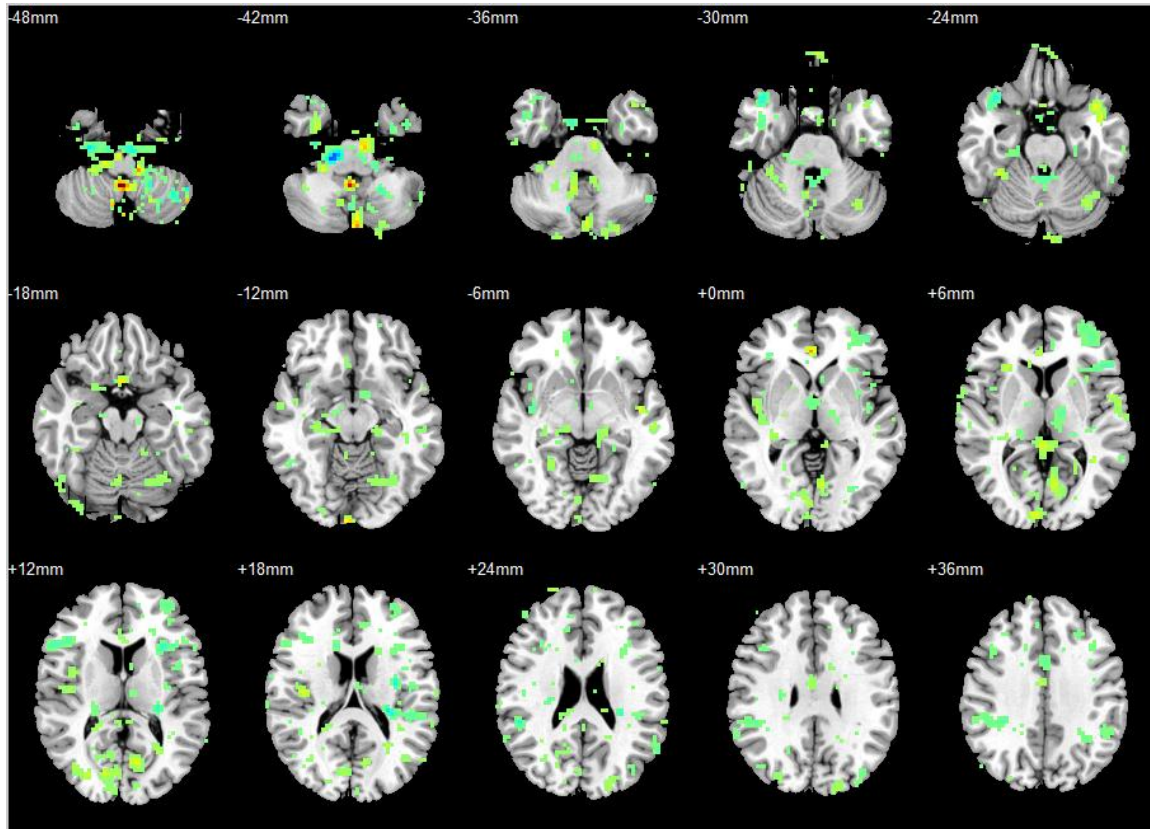
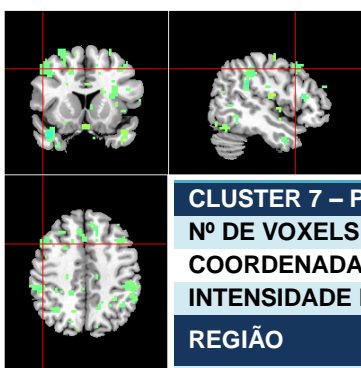
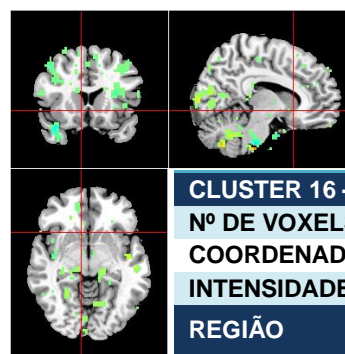


Fig. 32 – Mapas Estatísticos da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 021.



CLUSTER 7 – PTE 21 DMN	
Nº DE VOXELS	85
COORDENADAS DO PICO	48, 15, 45
INTENSIDADE DO PICO	- 4.4446
REGIÃO	Nº VOXEIS/ CLUSTER
Lobo Frontal	82
Giro Frontal Medial	67
Área de Brodmann 8	15
Sub-giral	14
Área de Brodmann 9	9
Giro Frontal Inferior	1

Tabela 12 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 21, Cluster 7



CLUSTER 16 – PTE 21 DMN	
Nº DE VOXELS	85
COORDENADAS DO PICO	48, 15, 45
INTENSIDADE DO PICO	- 4.4446
REGIÃO	Nº VOXEIS/ CLUSTER
Giro Subcalosal	43
Cingulado Anterior	37
Lobo Límbico	37
Área de Brodmann 25	27
Olfactório Dto	22
Caudado Dto	10

Tabela 13 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 21, Cluster 16

5.2.2.4. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 28

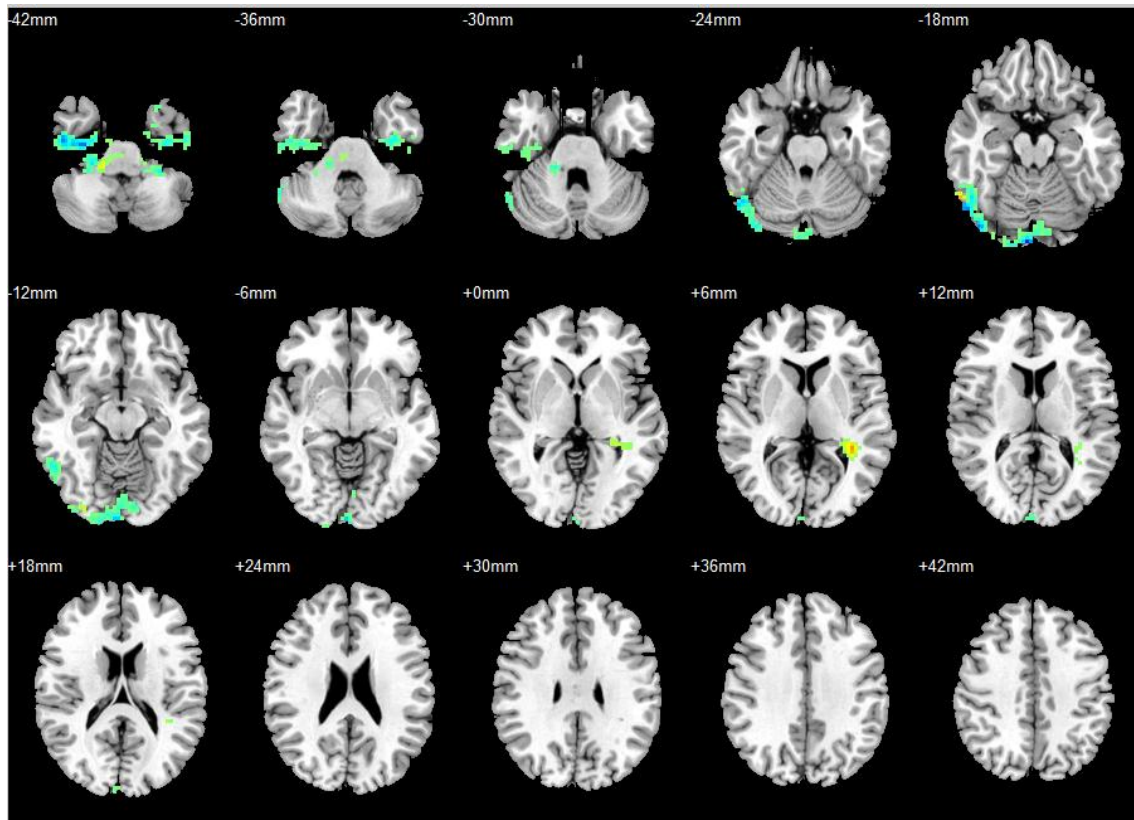
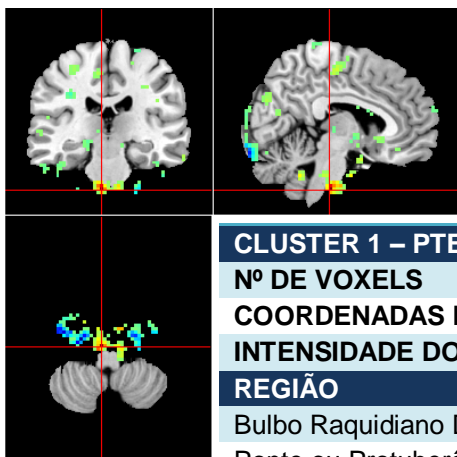
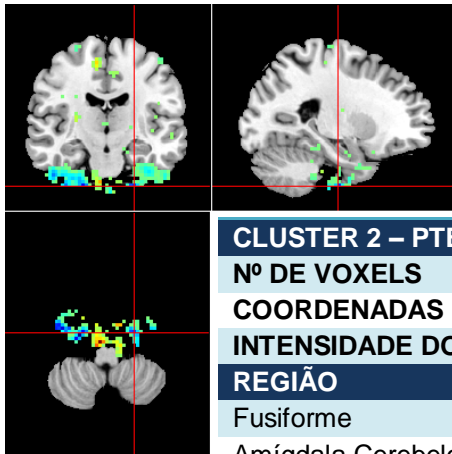


Fig. 33 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 028.



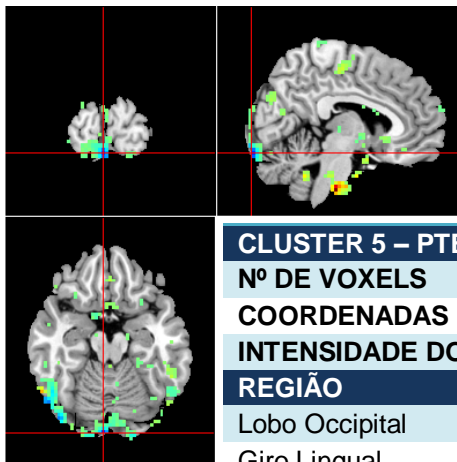
CLUSTER 1 – PTE 28 DMN	
Nº DE VOXELS	251
COORDENADAS DO PICO	6, - 24, - 51
INTENSIDADE DO PICO	14.5876
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Bulbo Raquidiano Dto	43
Ponte ou Protuberância	43
Amígdala Cerebelosa	27
Lobo Posterior Cerebelo	27
Lobo Anterior Cerebelo	15
Culmen	9
Bulbo Raquidiano Esq	9

Tabela 14 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 1



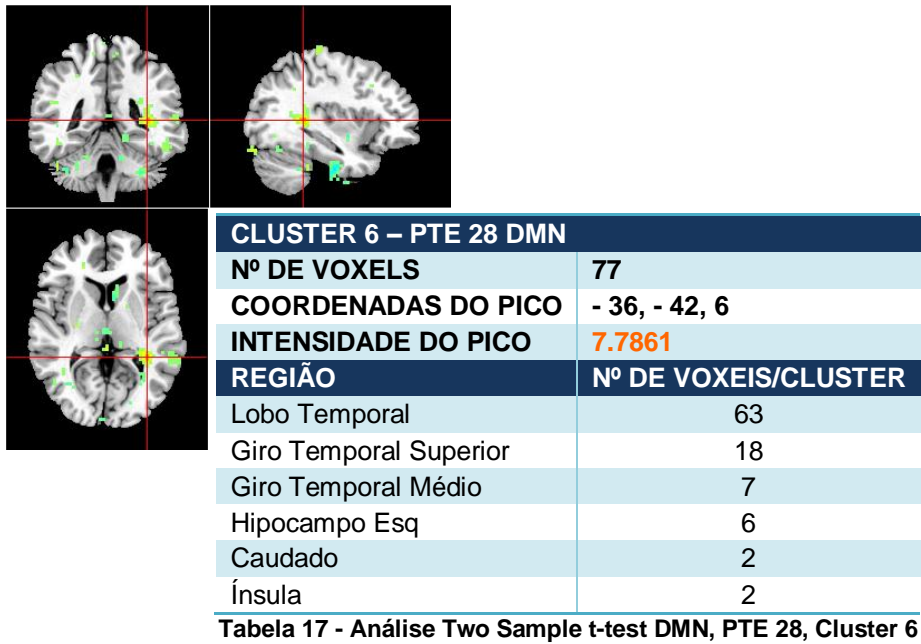
CLUSTER 2 – PTE 28 DMN	
Nº DE VOXELS	218
COORDENADAS DO PICO	- 24, - 15, - 51
INTENSIDADE DO PICO	-11.2702
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Fusiforme	26
Amígdala Cerebelosa	26
Lobo Límbico	21
Uncus	21
Área de Brodmann 20	19
Lobo Temporal	16
Giro Temporal Superior	9
Giro Temporal Inferior	7
Área de Brodmann 28	2

Tabela 15 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 2



CLUSTER 5 – PTE 28 DMN	
Nº DE VOXELS	221
COORDENADAS DO PICO	6, - 96, -18
INTENSIDADE DO PICO	-12.0039
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Occipital	180
Giro Lingual	138
Área de Brodmann 18	63
Calcarino	31
Cuneus	25
Área de Brodmann 17	25
Lingual Dto	24
Lingual Esq	24
Giro Occipital Inferior	10
Giro Fusiforme	7

Tabela 16 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 28, Cluster 5



5.2.2.5. DMN Saudáveis vs. DMN PTE 33

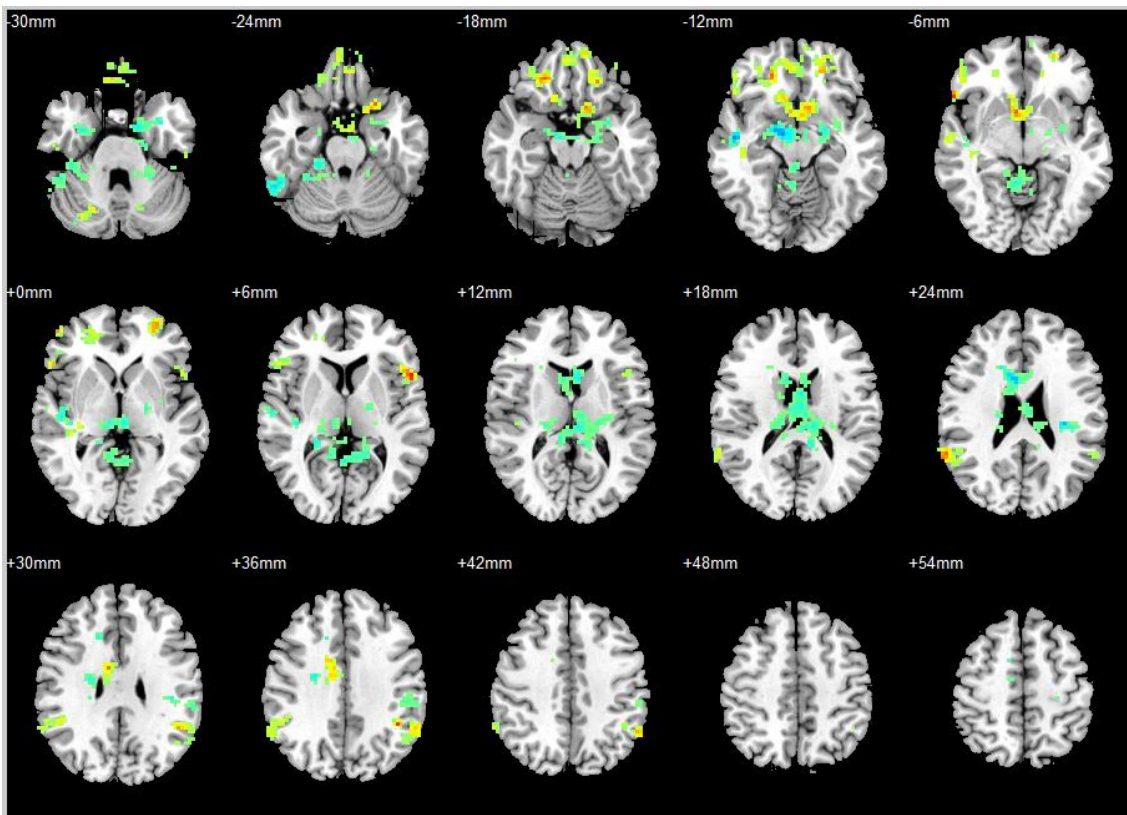
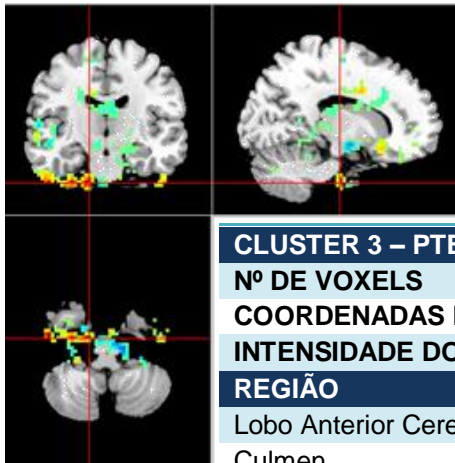
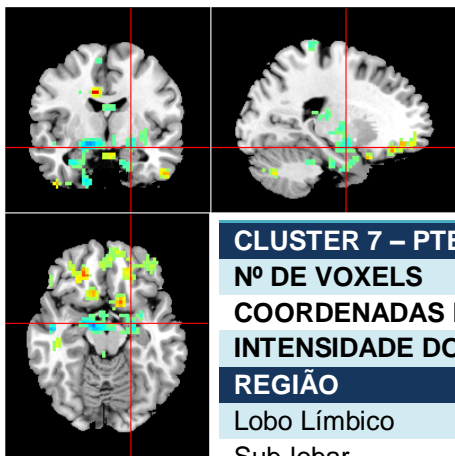


Fig. 34 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da DMN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 033.



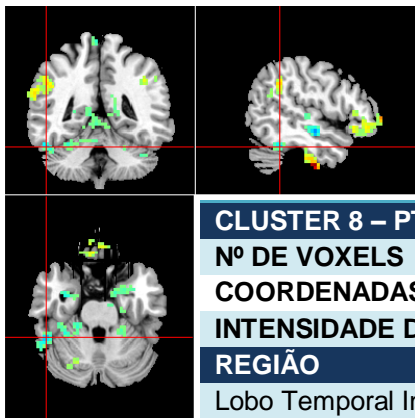
CLUSTER 3 – PTE 33 DMN	
Nº DE VOXELS	360
COORDENADAS DO PICO	15, - 15, - 45
INTENSIDADE DO PICO	7.7533
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Anterior Cerebelo	92
Culmen	86
Lobo Temporal	21
Amígdala Cerebelosa	18
Giro Temporal Inferior	14
Área de Brodmann 20	11
Fusiforme Dto	9
Vermis	4
Giro Parahipocâmpico	2

Tabela 18 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 3



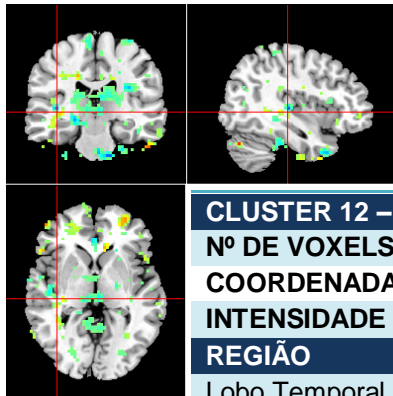
CLUSTER 7 – PTE 33 DMN	
Nº DE VOXELS	170
COORDENADAS DO PICO	- 21, - 6, - 15
INTENSIDADE DO PICO	- 4.4107
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Límbico	85
Sub-lobar	63
Giro Parahipocâmpico	48
Parahipocampo Esq	38
Uncus	36
Amígdala Esq	34
Hipocampo Esq	24
Área de Brodmann 28	20
Tálamo Esq	5
Fusiforme Esq	4
Putâmen Esq	4
Área de Brodmann 34	3
Área de Brodmann 36	3
Hipocampo	1

Tabela 19 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 7



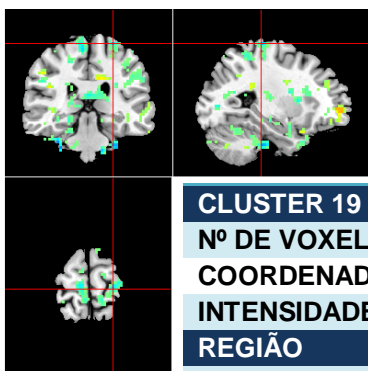
CLUSTER 8 – PTE 33 DMN	
Nº DE VOXELS	69
COORDENADAS DO PICO	51, - 45, - 27
INTENSIDADE DO PICO	-4.4107
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Temporal Inferior Dto	47
Giro Fusiforme	21
Área de Brodmann 37	14
Culmen	9

Tabela 20 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 8



CLUSTER 12 – PTE 33 DMN	
Nº DE VOXELS	151
COORDENADAS DO PICO	39, -24, 3
INTENSIDADE DO PICO	-6.6046
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Temporal	123
Giro Temporal Superior	48
Sub-Lobar	28
Área de Brodmann 22	14
Ínsula	13
Área de Brodmann 13	10

Tabela 21 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 12



CLUSTER 19 – PTE 33 DMN	
Nº DE VOXELS	151
COORDENADAS DO PICO	39, -24, 3
INTENSIDADE DO PICO	-6.6046
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Pós-Central	41
Lobo Frontal	33
Giro Pré-Central	32
Giro Pós-Central	14
Lobo Parietal	13
Área de Brodmann 4	11

Tabela 22 - Análise Two Sample t-test DMN, PTE 33, Cluster 19

5.2.2.6. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 21

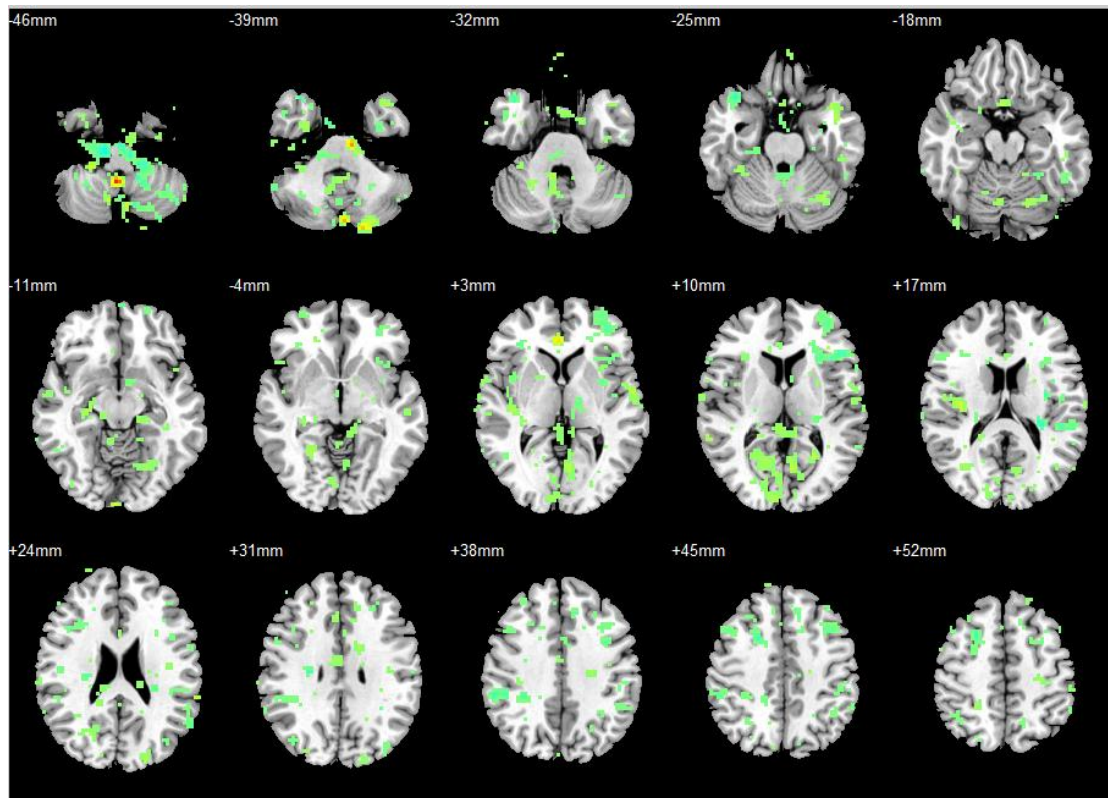
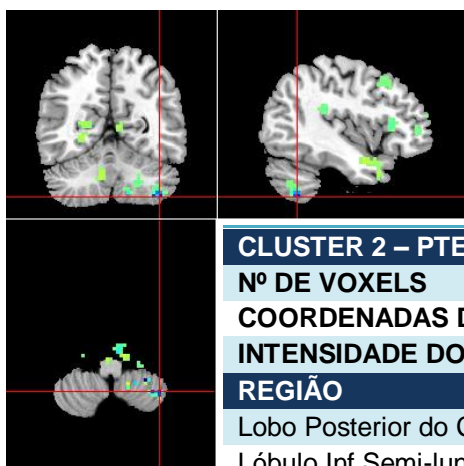
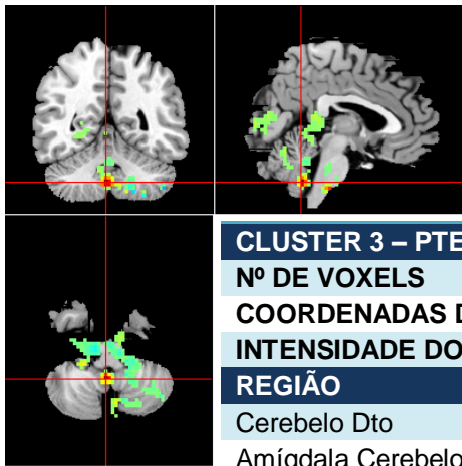


Fig. 35 – Mapas Estatísticos Two-Sample T-Test de Distribuição da Diferença de Causalidade de Granger da TEN no grupo de indivíduos saudáveis e no indivíduo PTE 021.



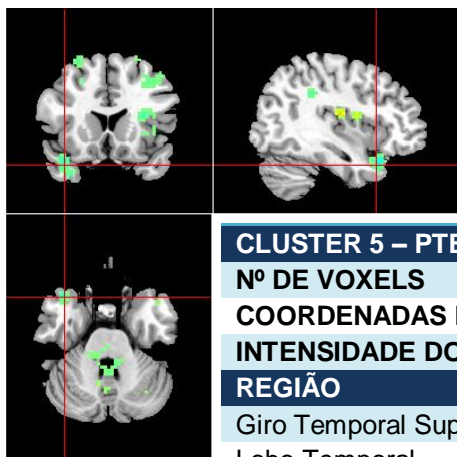
CLUSTER 2 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	89
COORDENADAS DO PICO	-42, -57, -54
INTENSIDADE DO PICO	-19.5741
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Lobo Posterior do Cerebelo	89
Lóbulo Inf Semi-lunar	34
Piramis	6
Tuber	1

Tabela 23 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 2



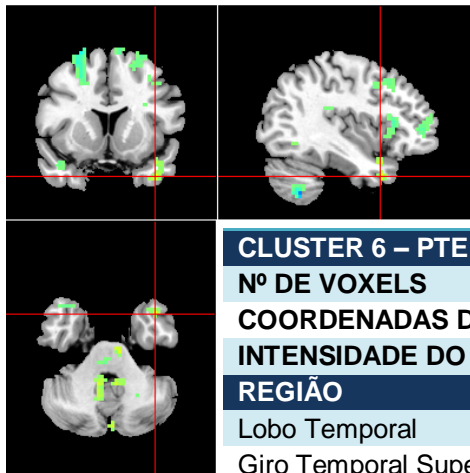
CLUSTER 3 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	178
COORDENADAS DO PICO	3, -51, -45
INTENSIDADE DO PICO	16.2531
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Cerebelo Dto	113
Amígdala Cerebelosa	55
Culmen	24
Vermis 9	12
Vermis 6	11
Dentado	7
4º ventrículo	7

Tabela 24 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 3



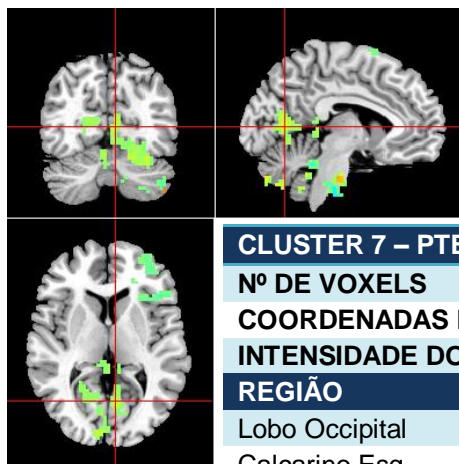
CLUSTER 5 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	58
COORDENADAS DO PICO	39, 18, -30
INTENSIDADE DO PICO	-7.1379
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Giro Temporal Superior	53
Lobo Temporal	53
Polo Temporal Sup Dto	41
Área de Brodmann 38	23
Polo Temporal Médio Dto	16

Tabela 25 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 5



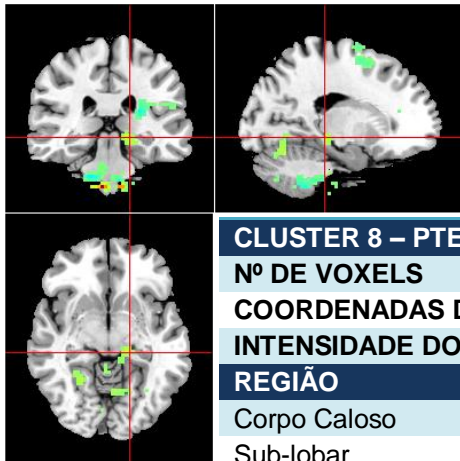
CLUSTER 6 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	56
COORDENADAS DO PICO	-39, 12, -36
INTENSIDADE DO PICO	4.8776
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Temporal	56
Giro Temporal Superior	41
Polo Temporal Médio	22
Polo Temporal Superior	18
Área de Brodmann 38	13
Sub-Giral	7

Tabela 26 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 6



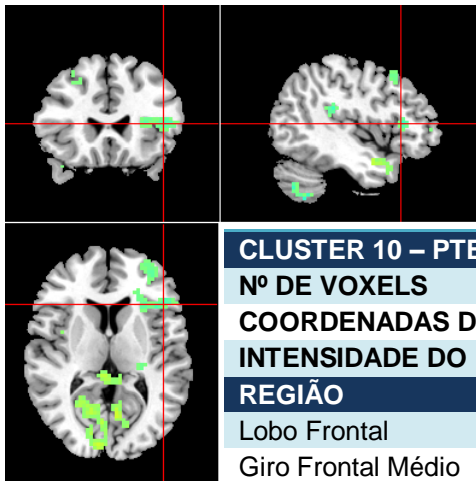
CLUSTER 7 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	216
COORDENADAS DO PICO	-6, -66, 6
INTENSIDADE DO PICO	5.0083
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Occipital	113
Calcarino Esq	72
Declive	56
Cuneus	55
Cerebelo Esq	54
Lingual Esq	51
Lobo Límbico	28
Cingulado Posterior	28
Área de Brodmann 30	19
Giro Fusiforme	16
Área de Brodmann 18	15
Precuneus	11
Área de Brodmann 19	10

Tabela 27 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 7



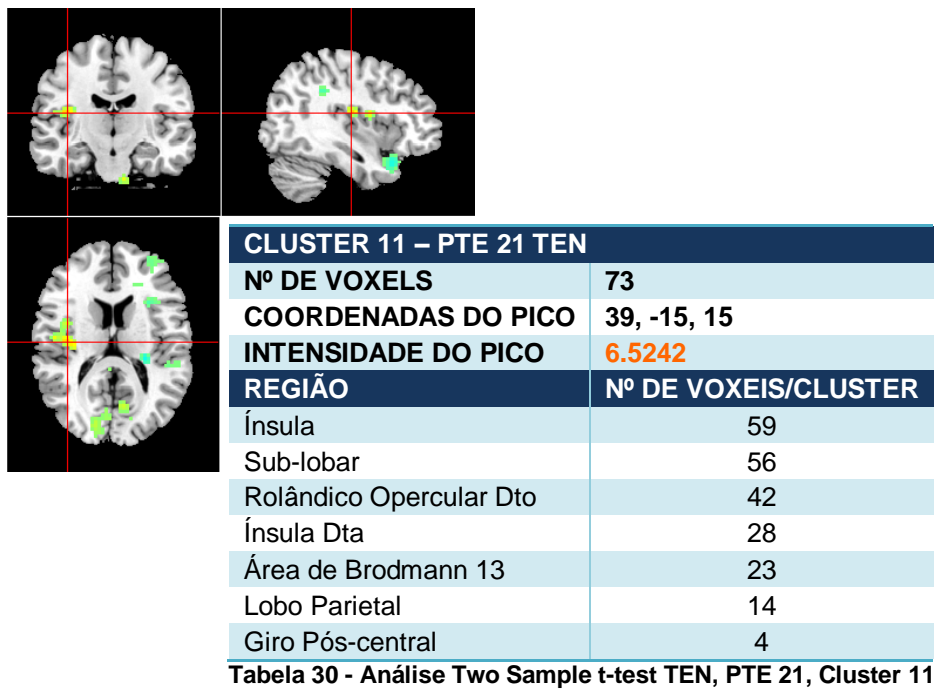
CLUSTER 8 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	131
COORDENADAS DO PICO	-18, -30, -9
INTENSIDADE DO PICO	4.0977
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Corpo Caloso	48
Sub-lobar	42
Lobo Límbico	27
Culmen	22
Giro Parahipocâmpico	20
Vermis 4 e 5	17
Lingual Esq	15
Hipocampo Esq	10
Parahipocampo Esq	7
Área de Brodmann 30	6

Tabela 28 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 8



CLUSTER 10 – PTE 21 TEN	
Nº DE VOXELS	268
COORDENADAS DO PICO	-45, 24, 9
INTENSIDADE DO PICO	-5.5732
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Frontal	235
Giro Frontal Médio	93
Giro Frontal Inferior	62
Ínsula Esq	47
Sub-lobar	33
Área de Brodmann	21
Giro Frontal Superior	14
Área de Brodmann 13	12
Área de Brodmann 45	7
Área de Brodmann 47	3

Tabela 29 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 21, Cluster 10



5.2.2.7. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 28

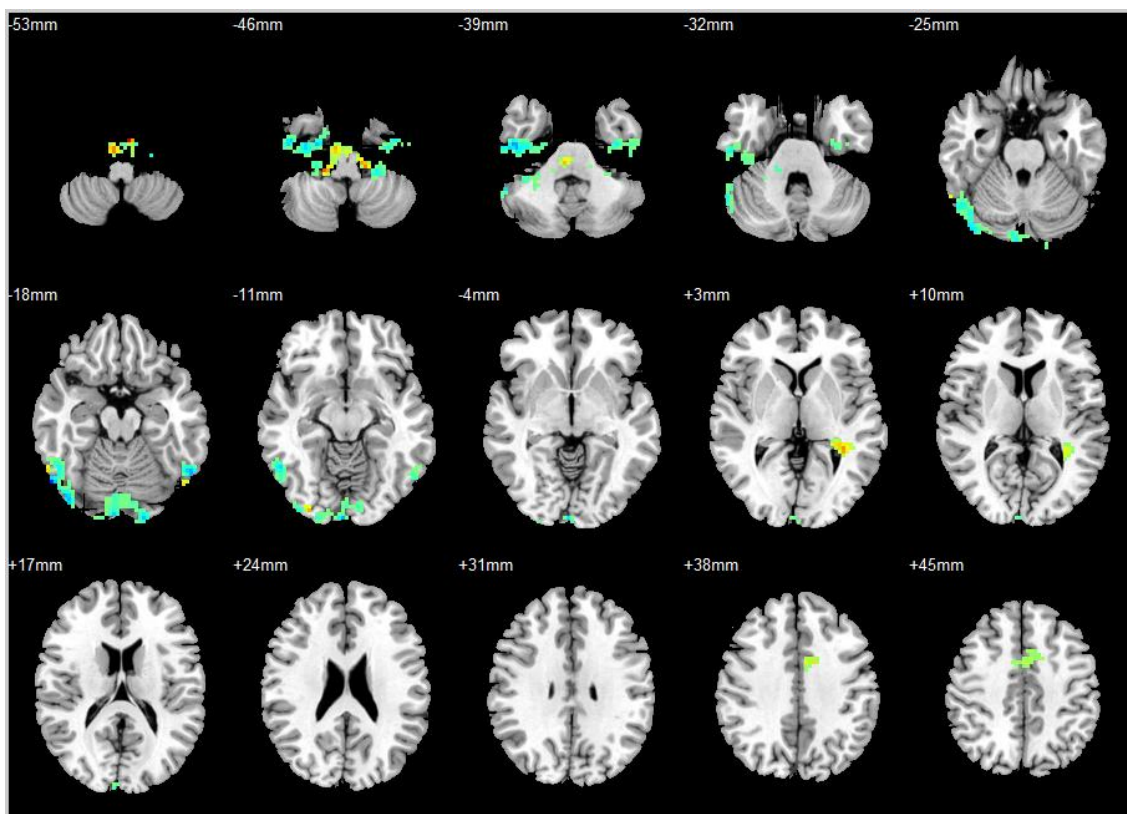
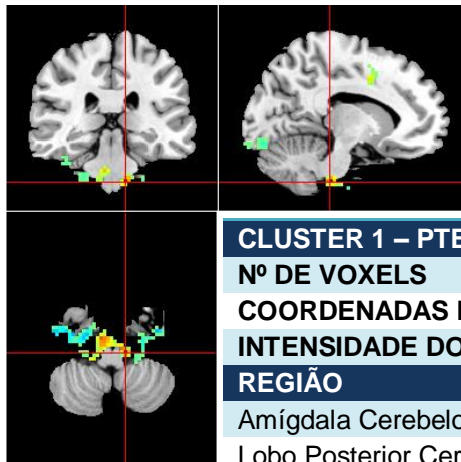
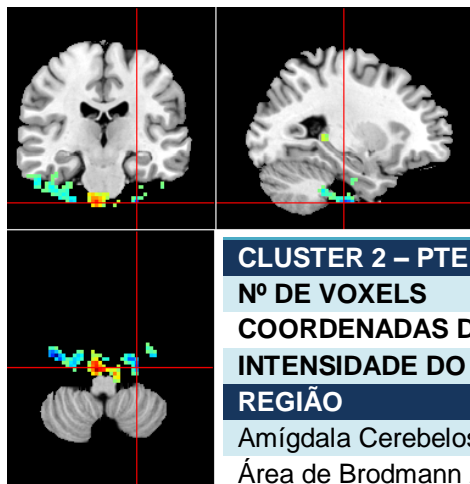


Fig. 36 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Distribuição da Causalidade de Granger da TEN no grupo de indivíduos saudáveis e no indivíduo PTE 028.



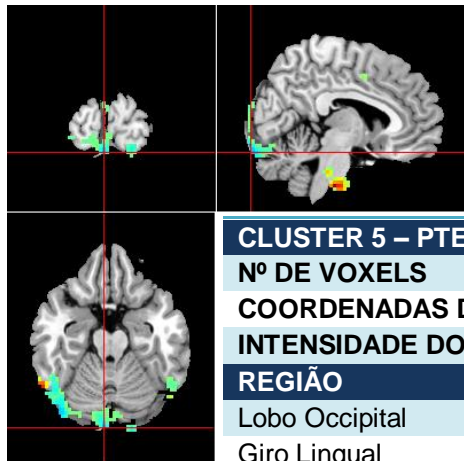
CLUSTER 1 – PTE 28 TEN	
Nº DE VOXELS	230
COORDENADAS DO PICO	-12, -30, -48
INTENSIDADE DO PICO	10.2753
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Amígdala Cerebelosa	37
Lobo Posterior Cerebelo	37
Ponte ou Protuberância	35
Bulbo Raquidiano Dto	32
Bulbo Raquidiano Esq	9
Culmen	5

Tabela 31 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 1



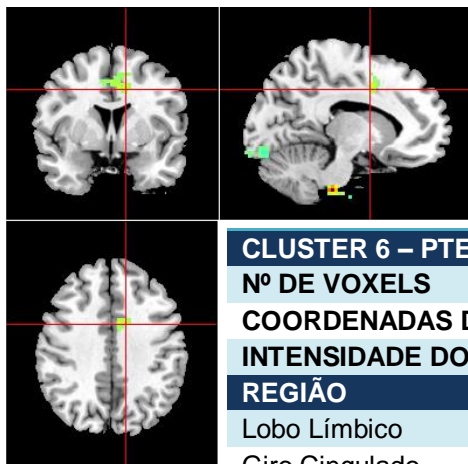
CLUSTER 2 – PTE 28 TEN	
Nº DE VOXELS	152
COORDENADAS DO PICO	-27, -21, -51
INTENSIDADE DO PICO	-9.6808
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Amígdala Cerebelosa	28
Área de Brodmann 20	14
Fusiforme Esq	14
Uncus	11
Lobo Límbico	11
Giro Temporal Inferior	7

Tabela 32 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 2



CLUSTER 5 – PTE 28 TEN	
Nº DE VOXELS	245
COORDENADAS DO PICO	6, -96, -21
INTENSIDADE DO PICO	-7.1057
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Occipital	180
Giro Lingual	136
Área de Brodmann 18	60
Lingual Esq	35
Cuneus	29
Área de Brodmann 17	28
Lingual Dto	12
Giro Occipital Inferior	10

Tabela 33 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 5



CLUSTER 6 – PTE 28 TEN	
Nº DE VOXELS	77
COORDENADAS DO PICO	-12, 3, 39
INTENSIDADE DO PICO	4.4416
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Límbico	57
Giro Cingulado	57
Área Motora Superior Esq	30
Cingulum Médio Esq	27
Área de Brodmann 32	18
Lobo Frontal	18
Área de Brodmann 24	14
Área de Brodmann 8	2
Área de Brodmann 6	2

Tabela 34 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 28, Cluster 6

5.2.2.8. TEN Saudáveis vs. TEN PTE 33

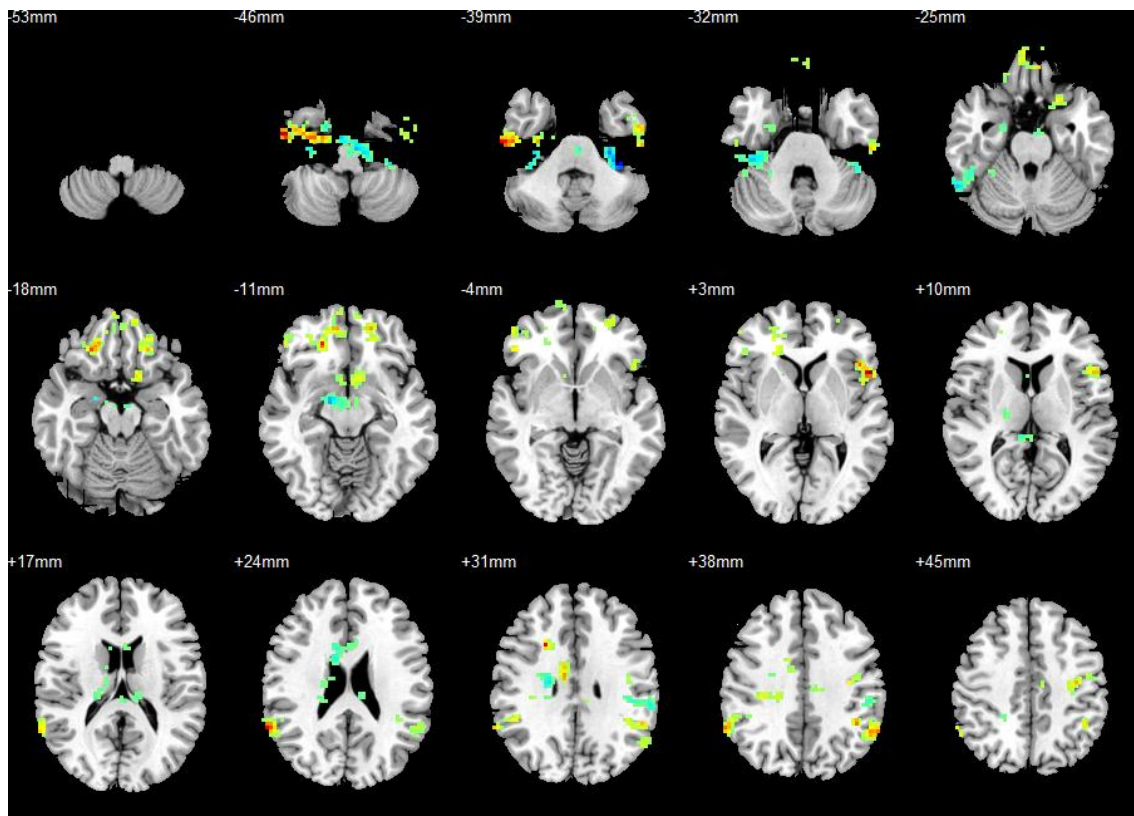
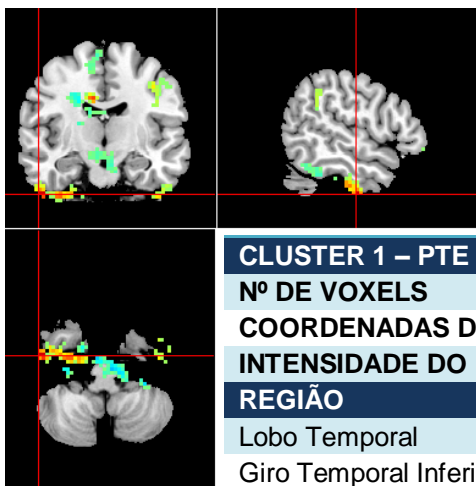
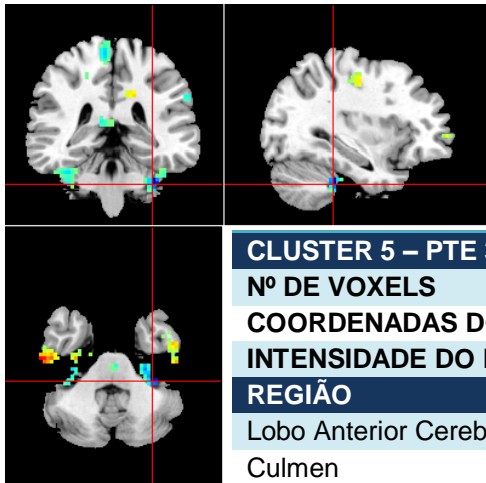


Fig. 37 – Mapas Estatísticos Two Sample T-Test da Diferença de Distribuição da Causalidade de Granger da TEN entre o grupo de indivíduos saudáveis e o indivíduo PTE 033.



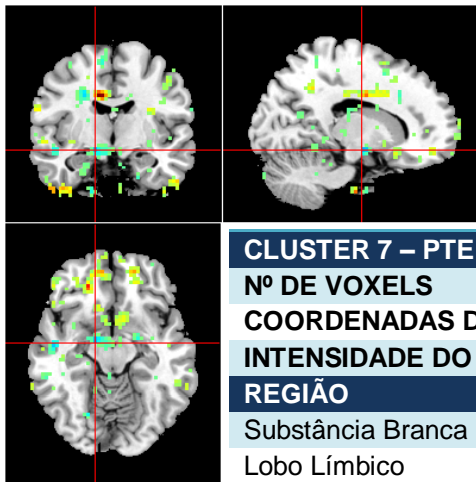
CLUSTER 1 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	177
COORDENADAS DO PICO	54, -12, -45
INTENSIDADE DO PICO	6.3474
REGIÃO	Nº DE VOXELS/CLUSTER
Lobo Temporal	13
Giro Temporal Inferior	12
Área de Brodmann 20	8
Fusiforme	2
Giro Fusiforme	1
Lobo Límbico	1

Tabela 35 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 1



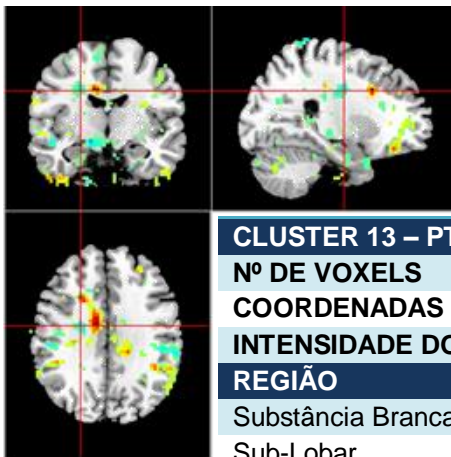
CLUSTER 5 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	76
COORDENADAS DO PICO	-33, -36, -39
INTENSIDADE DO PICO	-10.9138
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Anterior Cerebelo	29
Culmen	29
Lobo Posterior Cerebelo	19
Amígdala Cerebelosa	19
Lobo Temporal	2
Giro Fusiforme	2

Tabela 36 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 5



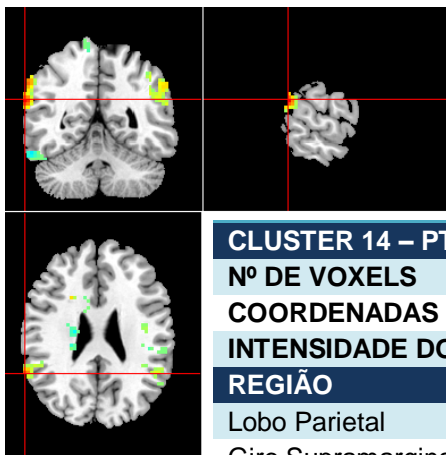
CLUSTER 7 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	100
COORDENADAS DO PICO	15, -9, -12
INTENSIDADE DO PICO	-5.7897
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Substância Branca	33
Lobo Límbico	28
Bulbo Raquidiano	23
Giro Parahipocámpico	20
Parahipocampo Dto	17
Sub-Lobar	14
Hipocampo Dto	10

Tabela 37 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 7



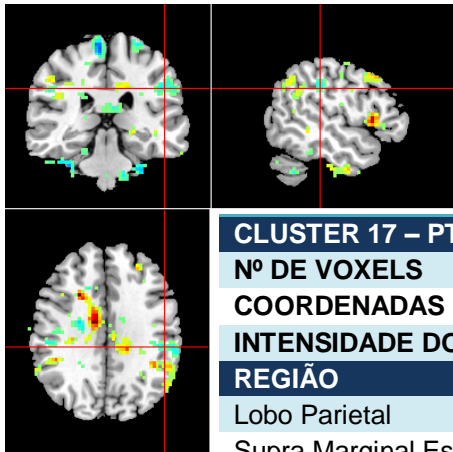
CLUSTER 13 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	110
COORDENADAS DO PICO	24, -9, 33
INTENSIDADE DO PICO	-4.8336
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Substância Branca	76
Sub-Lobar	59
Sub-Giral	46
Lobo Frontal	46
Tálamo Dto	20
Ventrículo Lateral	11
Caudado	6

Tabela 38 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 13



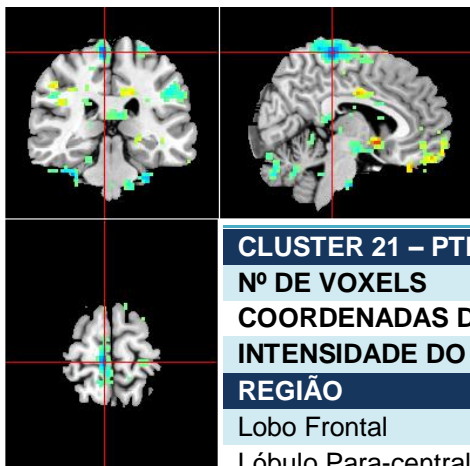
CLUSTER 14 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	138
COORDENADAS DO PICO	66, -51, 24
INTENSIDADE DO PICO	6.0137
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Parietal	84
Giro Supramarginal	69
Área de Brodmann 40	47
Lobo Temporal	40
Lóbulo Parietal Inferior	34
Giro Temporal Superior	21
Angular Dto	19
Área de Brodmann 22	12

Tabela 39 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 14



CLUSTER 17 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	76
COORDENADAS DO PICO	-51, -30, 33
INTENSIDADE DO PICO	-4.4272
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Parietal	76
Supra Marginal Esq	47
Área de Brodmann 40	28
Lobo Parietal Inferior	20
Giro Pós-Central	19
Área de Brodmann 2	11

Tabela 40 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 17



CLUSTER 21 – PTE 33 TEN	
Nº DE VOXELS	255
COORDENADAS DO PICO	6, -30, 69
INTENSIDADE DO PICO	-7.3179
REGIÃO	Nº DE VOXEIS/CLUSTER
Lobo Frontal	149
Lóbulo Para-central Dto	114
Giro Frontal Médio	90
Lobo Parietal	89
Área de Brodmann 6	83
Área Motora Sup Dta	64
Giro Pós-Central	60
Precuneus Dto	30
Área de Brodmann 4	20
Giro Pré-Central	17
Área de Brodmann 7	15

Tabela 41 - Análise Two Sample t-test TEN, PTE 33, Cluster 21

VI. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos anos recentes, a GCA foi amplamente utilizada na detecção da conectividade efectiva a partir de dados de IRMf.

Contudo, até aos dias de hoje são poucas as tentativas de investigação da GCA em repouso, em humanos com epilepsia pós-traumática.

Como tal, o presente projecto tem como alvo a exploração da conectividade efectiva entre a DMN e a TEN e todas as outras regiões do cérebro durante o repouso, utilizando a GCA.

Após o processamento dos dados, a análise foi dividida em ROI-Wise e Voxel-Wise. Começando-se pela análise ROI-Wise foram elaboradas redes de conectividade de Granger, nas quais a força e direcção de conectividade são demonstradas pela espessura e tracejado, ou não, das setas.

A fig. 19 demonstra a rede de conectividade do Cingulado Anterior. Segundo bibliografia consultada, esta rede localiza-se à frente do corpo caloso tendo como funções associadas o desempenho de funções autónomas, funções cognitivas de raciocínio e tomada de decisões e emoções. Com a observação desta fig. 19 pode-se verificar que o Cingulado Anterior comunica preponderantemente com as redes da Atenção, podendo-se dizer que esta dirige processos cognitivos como os da Atenção.

Na fig. 22 demonstra-se a rede BA 23_31, esta encontra-se localizada no giro Cingulado e tem como função o controlo das emoções, verifica-se que esta comunica fortemente com a DMN, podendo-se até colocar a hipótese de se não será esta a rede que comanda a DMN.

Na fig. 23 observa-se a rede da DMN, esta é uma rede constituída por diferentes regiões do cérebro que são activas quando o indivíduo não está focado no mundo externo e o cérebro está num estado de repouso. Desempenha funções do pensamento, criatividade e percepção. Com a observação desta fig. 23 e da matriz fig. 27 verifica-se que esta é fortemente influenciada pela BA 23_31 no sentido $F_{y \rightarrow x}$, e também pelas redes da Atenção e Sensório-Motora.

Zhang et al^[37], também encontraram nos seus estudos esta relação dicotómica entre DMN e as redes Sensório-Motora, Atenção, etc. Segundo os mesmos, a desactivação da DMN poderá reflectir que a função neuronal é inibida quando os outros neurónios são activados, por exemplo no desempenho de funções motoras. Esta desactivação da região da DMN, pode ser vista como uma suspensão transitória da função da DMN, causada por actividade epiléptica inter-ictal. Neste estudo contudo, não podemos dizer que a DMN está desactivada pela actividade inter-ictal, apenas podemos dizer que a

DMN está relacionada com varias redes, recebendo informações destas que a podem eventualmente inibir.

Na fig. 24 pode ser observada a rede da Ínsula, esta encontra-se localizada entre o lobo temporal e o lobo frontal, e desempenha funções como a tomada de decisões, emoções, controlo motor (mãos e olhos), entre outros.

Segundo Morgan et al ^[38], nos últimos estudos publicados, a forte activação do córtex Ínsular não tem vindo a ser reportada como sendo significativa na ELT pela RMf, mas o papel preponderante desta é possível ser verificado por outros métodos de imagem funcional. De facto, os dados obtidos neste projecto também não revelaram que a Ínsula tenha uma conectividade significativa o suficiente para ser possível retirar grandes elações. Contudo, importa referir que de entre todas as redes com que esta comunica, a relação com a Atenção D é a mais forte (0,0748), facto que também pode ser visto na matriz fig. 27. Esta observação deixa em aberto a questão: será que a Ínsula influencia os níveis da atenção?

Por fim, a TEN, objecto principal de estudo, é constituída por 3 estruturas: a amígdala, o hipocampo e o parahipocampo. Estas estruturas desempenham funções como a memória e emoções.

Com a observação da fig. 26, verifica-se que a TEN comunica significativamente no sentido $F_{x \rightarrow y}$ com o Cingulado Anterior e redes da Atenção, e de forma mais subtil com todas as estruturas em estudo, com a excepção da Visual. Será de supor que uma alteração na rede da TEN irá provocar alterações em todas as outras redes menos na Visão.

Relativamente à análise ROI-Wise, pode-se observar na tabela 2 quais as regiões que se apresentam com conectividade aumentada ou diminuída em cada indivíduo doente. Respeitante à análise Voxel-Wise, primeiro foi feita análise Two Sample T-Test entre o grupo de indivíduos saudáveis e o grupo de indivíduos doentes. Partindo-se assim do caso mais generalizado, onde se procuram as diferenças entre grupos, para casos mais particulares, onde se analisou individualmente cada indivíduo doente (PTE 021, 028, 033).

Importa assim explicar, que os dados a seguir analisados não podem ser estudados apenas quanto a um tipo de análise, mas sim quanto aos diferentes tipos de análise realizados, tentando-se assim fazer um estudo multivariado dos dados, por forma a confirmar a fiabilidade destes mesmos de acordo com a clínica e achados radiológicos prévios, que se encontram no Anexo 1.

Começando-se por analisar individualmente o indivíduo *PTE 021*, na tabela 2 verificou-se que os pares de conectividade mais aumentados são:

Cingulado Anterior→Visual, Atenção D→BA 23_31, DMN→Ínsula, Sensório-Motora→TEN, Cingulado Anterior←Atenção E, BA 23_31←DMN.

De seguida observando os valores da Tabela 12 e 13 da análise Voxel-Wise para a DMN, as regiões aumentadas no doente PTE 021 são:

Lobo Frontal (região da conectividade motora e não só), coincidente com o aumento da relação Sensório-Motora→TEN vista anteriormente; Área de Brodmann 8 e 9 (região da atenção); Cingulado Anterior; Olfactório; e Caudado.

Relativamente à TEN no doente PTE 021, da tabela 23 à 30, observa-se o Lobo Temporal (audição e memória); e Ínsula (emoções).

No que diz respeito às regiões que apresentavam conectividade diminuída no grupo de doentes comparativamente ao grupo de saudáveis, pode-se dizer que relativamente à rede da TEN, a região do Opérculo Rolândico Dto (pertencente ao córtex motor), Giro Parahipocampo e Hipocampo (rede da Ínsula), Declive, BA 18 e 19, e Lingual Esq (rede visual); apresentavam conectividade diminuída.

De notar que todas as áreas referidas, foram seleccionadas de entre um grupo vasto, tendo como critério de selecção as que apresentavam um maior nº de vóxeis por cluster e segundo a sua relevância para o estudo.

Tendo em conta todos estes dados, todos eles são compatíveis com os achados radiológicos (anexo 1). Nomeadamente: foram encontradas regiões de hiposinal T1 e hipersinal T2 Flair na região Pré-Frontal Orbital, que também elas podem ser confirmadas na tabela 12; lesões como mesmo sinal na Subst. Branca no Lobo Parietal, Temporal e Occipital; hiposinal DWI do Putámen e Globo Pálido (observado na tabela 13).

Resumidamente pode-se concluir que o PTE 021, apresenta lesões ao nível do Lobo Frontal, associado ao desempenho de tarefas motoras, havendo também lesões que o comprovam ao nível da conectividade Sensório-Motora→TEN e lesões Temporais, ao nível da Ínsula (que se encontra no Lobo Temporal e Frontal) sendo o centro de emoções e controlo motor, bem como lesões da rede da Atenção e facto mais interessante ainda, lesões na rede Visual que não foram reportadas nos achados radiológicos.

Para uma compreensão mais esquemática e visual de todo este cruzamento de dados, entre os diferentes tipos de resultados obtidos, sugere-se a consulta da tabela “Doente 021” que se encontra no Anexo 2.

No que diz respeito ao indivíduo **PTE 028**, na tabela 2 observa-se como regiões de conectividade aumentada a TEN→Visual e a DMN←Sensório-Motora.

Relativamente à análise Voxel-Wise da DMN, observando da tabela 14 à 17, verificou-se as seguintes estruturas aumentadas no doente, comparativamente aos saudáveis: Fusiforme (localizado no Lobo Parietal, região responsável pela memória/reconhecimentos de estímulos visuais), Lobo Límbico (responsável pelo comportamento sexual e memória), Uncus (relativo à TEN), Lobo Occipital (responsável pela visão) e Área de Brodmann 17 e 18 (áreas da rede visual, localizada também estas no Lobo Occipital).

Na análise Voxel-Wise da TEN, da tabela 31 à 34, observou-se alterações no Lobo Occipital; Área de Brodmann 17, 18 e 20; Lingual; Fusiforme; Lobo Límbico e Giro Temporal.

Em adição, as regiões que se encontravam diminuídas neste paciente quando comparado com o grupo de saudáveis são: Lobo Límbico, no qual se encontra o Giro Cingulado, e Lobo Temporal, Giro Temporal Superior e Hipocampo. Todas estas regiões enunciadas pertencem à rede da Ínsula.

De acordo com os achados radiológicos, pode-se comprovar que há lesões ao nível do Lobo Temporal Médio (hiposinal T1 e hipersinal T2 Flair) pois na tabela 32 verifica-se que as regiões do Giro Temporal estão aumentadas.

Radiologicamente também se observou alterações a nível do Putámen Direito (núcleo da base que está relacionado com o córtex motor), sendo tal facto comprovado com os dados da tabela 2 em que há um aumento da relação de conectividade DMN←Sensório-Motora.

Resumidamente, comprovou-se que no PTE 028 existem lesões motoras, observadas na análise dos dados e comprovadas pelos achados clínicos e radiológicos, bem como lesões ao nível da Ínsula.

Contudo, a análise realizada forneceu mais dados que passaram imperceptíveis aos achados radiológicos baseados nas imagens anatómicas do doente. Foram demonstradas alterações tanto ao nível da TEN como da DMN, na região do Lobo Occipital e das Áreas de Brodmann 17 e 18 (ver tabela 33), todas estas regiões relacionadas com a visão. Pode-se assim concluir que o doente para além de ter lesões ao nível do córtex Motor e rede da Ínsula, como havia sido demonstrado por dados semiológicos, este também apresenta lesões ao nível do córtex Visual, comprovados através da análise GCA.

Para melhor compreensão do cruzamento de dados do PTE 028 sugere-se a consulta da tabela “Doente 028” que se encontra no Anexo 2.

Em relação ao indivíduo **PTE 033**, verificou-se após análise da tabela 2, que este não apresentou nenhuma diferença de conectividade que fosse visível à luz da análise que foi feita, não significando isto que este indivíduo não apresente nenhum tipo de

patologia. Apenas se pode afirmar com certeza de que o PTE 033 não apresentou alterações com uma análise de ± 2 desvios padrões, talvez por existirem alterações mais subtis e estas não serem visíveis consoante o intervalo analisado. Muito provavelmente se o intervalo de confiança não fosse tão grande seria possível observar diferenças de menor amplitude. Contudo, tendo em conta o vasto número de conectividades em análise tal não foi possível.

Embora não se tenha obtido dados com a análise ROI-Wise, o mesmo não se sucedeu com a análise Voxel-Wise.

Através desta análise foi possível observar que relativamente à DMN (fig. 33) as regiões que se encontram aumentadas no indivíduo doente, comparativamente com o grupo de saudáveis, são: Lobo Temporal, Giro Temporal Superior, Giro Parahipocâmpico, Lobo Límbico e Ínsula.

Relativamente à TEN (fig. 36) verifica-se através da consulta das tabelas 35 a 41, que a região do Lobo Temporal, Parahipocampo dto, Hipocampo dto e Lobo Frontal (BA 4), encontram-se aumentadas no PTE 033. Todas as áreas enunciadas são compatíveis com os achados radiológicos visualizados nas imagens anatómicas deste doente. Nomeadamente, a presença de extensos focos de encéfalo-malácia temporo-ocular superior dta e temporo-parietais podem ser comprovados pela tabela 21.

Conclui-se assim que o PTE 033 apresenta lesões ao nível do córtex motor, pois apresenta alterações nas regiões do lobo frontal e Área de Brodmann 4 que desempenha funções ao nível do controlo de movimentos voluntários, funções estas que são enunciadas por Martin ^[43]. Em complemento, o doente também apresenta alterações ao nível das capacidades cognitivas da memória (lobo temporal) pertencente à rede da Ínsula.

Para uma melhor compreensão dos dados, sugere-se a consulta da tabela “Doente 033” em Anexo 2.

Resumidamente verificou-se que todos os indivíduos doentes estudados apresentaram lesões a nível do Córtex Motor e da rede da Ínsula. Contudo, nem todos apresentaram o mesmo tipo de lesões, apenas o paciente 21 e 28 apresentaram lesões ao nível do córtex visual, que interessantemente não se encontravam visíveis nos achados radiológicos.

VII. CONCLUSÃO

No presente estudo, foi aplicada a análise de Causalidade de Granger a todo o cérebro em dados de RMf com o objectivo de investigar a conectividade efectiva entre a DMN e TEN, em específico, e também entre outras RSN como a Atenção, Ínsula, Visual, Sensório-Motora, BA 23_31 e Cingulado Anterior, em indivíduos saudáveis e doentes com epilepsia pós-traumática.

Este estudo demonstra que a GCA é uma abordagem útil e poderosa na investigação da conectividade efectiva em circuitos neuronais durante o repouso. A análise da conectividade efectiva directa é baseada no modelo de vectores e auto-regressão com apenas duas séries temporais (as séries temporais de origem e as séries temporais alvo).

Porém, ao longo da aplicação da investigação para este projecto foram encontradas algumas limitações, nomeadamente o baixo nº de indivíduos com epilepsia pós-traumática, que pode levar a uma redução da sensibilidade sobre os efeitos de interesse incluindo activação de grupos neuronais diferentes e verificação de diferenças na conectividade. Contudo, para assegurar um nível aceitável de homogeneidade entre o grupo, os critérios de inclusão/exclusão foram bastante restritivos.

Uma potencial fonte de erro nas medições da conectividade funcional prende-se com o ruído fisiológico. Correlações entre regiões podem ser feitas devido aos batimentos cardíacos e mudanças na respiração. Contudo, os dados foram filtrados para uma gama de frequências de 0.01 a 0.08Hz diminuindo grandemente a contribuição destes ruídos.

Com a realização deste projecto pode-se concluir que a DMN e a TEN têm um papel preponderante na avaliação da epilepsia.

Verificou-se que a DMN é fundamental na avaliação em repouso, pois esta rede interage com informação vinda de todas as outras RSN estudadas, relacionadas com funções primária e elevados níveis de cognição. Pode-se observar que a região que provavelmente comanda internamente a DMN é a BA 23_31, sendo que todas as outras redes induzem alterações na DMN.

Os dados indicaram que possíveis alterações na TEN provocam alterações em todas as outras redes neuronais com excepção da rede Visual. Muito provavelmente será a rede Visual a fornecer informação à TEN partindo de um estímulo visual primário.

Por fim, ao se analisar individualmente cada doente com epilepsia pós-traumática, verificou-se que essencialmente as lesões de todos os 3 doentes estavam localizadas

no córtex motor. Dois dos 3 doentes apresentaram alterações ao nível da atenção e córtex visual.

A questão chave para o futuro será a consolidação do nosso entendimento sobre a forma como as redes de conectividade funcionais interagem com o seu substrato estrutural.

Em conclusão, o campo emergente das redes cerebrais complexas levanta uma série de questões e oferece uma perspectiva inovadora sobre os princípios da organização da rede cerebral.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. JEZZARD, Peter; MATWES, Paul; ***Functional MRI: An Introduction to Methods***; Oxford University Press; Oxford, Reino Unido; 2001.
2. DAMOISEAX, Jessica S., GREICIUS, Michael D., ***Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity***; Brain Struct Funct, 213: 525-533; 2009.
3. CLARE, Stuart; ***Functional MRI: Methods and Applications***; University of Nottingham; October; 1997.
4. MAZZOLA, Alessandro; ***Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional***; Revista Brasileira de Física Médica; 3(1):117-29; 2009.
5. SUTTON, Bradley P.; OUYANG, Cheng; ***Current Trends and Challenges in MRI Acquisitions to Investigate Brain Function***; National Institutes of Health Int J Psychophysiology; 73(1): 33-42; Julho 2009.
6. BANDETTINI, Peter A.; ***What's new in neuroimaging methods?***; National Institutes of Health, Bethesda, MD; Ann N Y Acad. Sci; 1156: 260-293; Março 2009.
7. HEUVEL, Martijn P., MANDL, René C. et al; ***Functionally Linked Resting-State Networks Reflect the Underlying Structural Connectivity Architecture of the Human Brain***; Human Brain Mapping; 30:3127-3141; 2009.
8. BULLMORE, Ed; SPORNS, Olaf; ***Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems***; Macmillan; vol. 18:186-198; Março 2009.
9. FRISTON, K. J., FRITH, et al. ***Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets***; Journal Cereb Blood Flow and Metabol; 13(1):5-14; Janeiro 1993.
10. HORWITZ, Barry; ***The elusive concept of brain connectivity***; J. Neuroimage; Elsevier; 19:466-470; 2003.
11. SILVA, Adriana; ***Análise em Frequência da Conectividade Cortical por meio de Ressonância Magnética Funcional***; Universidade de Lisboa – Faculdade de Medicina de Lisboa; Mestrado em Neurociências; 2008.
12. ROWE, James B., ***Connectivity analysis is essential to understand neurological disorders***; Frontiers in Systems Neuroscience; vol. 4; artigo 144; Setembro 2010.

13. SEGHEIR, Mohamed; ZEIDMAN, Peter; et al; ***Identifying abnormal connectivity in patients using dynamic causal modeling of fMRI responses***; Frontiers in Systems Neuroscience; vol. 4; artigo 142; Agosto 2010.
14. DHAMALA, Mukeshwar; RANGARAJAN, Govidan; et al; ***Analyzing Information Flow in Brain Networks with Nonparametric Granger Causality***; National Institutes of Health; J. Neuroimage; 41(2): 354-362Junho; 2008;.
15. UDDIN, Lucina Q., ***Resting-State fMRI and developmental systems neuroscience***; Frontiers in Neuroscience; vol. 5; artigo 14; Fevereiro 2001;
16. HONEY, C.J; SPORNS, O; ***Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity***; PNAS; Washington University; St. Louis; vol. 16; no. 6 2035-2040; Fevereiro 2009.
17. DESPANDE, Gopikrishna; LI, Zhihao; et al; ***Recursive Cluster Elimination Based Support Vector Machine for Disease State Prediction Using Resting State Functional and Effective Brain Connectivity***; Plos One; Vol. 5; no. 12; Dezembro 2010.
18. MINZENBERG, Michal; YOON, Jong; ***Modafinil modulation of the default mode network***; Psychopharmacology; 215:23-31; 2011.
19. BENJAMIN, Christopher; LIEBERMAN, Daniel; et al; ***The influence of rest period instructions on the default mode network***; Frontiers in Human Neuroscience; vol. 4; artigo 218; Dezembro 2010.
20. MA, Ning; LIU, Ying; ***Abnormal Brain Default-Mode Network Functional Connectivity in Drug Addicts***; Plos One; Vol. 6; artigo 1; Janeiro 2011.
21. SONG, Ming; DU, Hanjian; et al; ***Impaired Resting-State Functional Integrations within Default Mode Network of Generalizer Tonic-Clonic Seizures Epilepsy***; Plos One; Vol. 6; artigo 2; Fevereiro 2011.
22. HUIJBERS; Willem; PENNARTZ; Cyriel; et al; ***The Hippocampus is Coupled with the Default Network during Memory Retrieval but Not during Memory Encoding***; Plos One; Vol. 6; artigo 4; Abril 2011.
23. BAIRD; Abigail; COLVIN, Mary; et al; ***Functional Connectivity: Integrating Behavioral, Diffusion Tensor Imaging, and Functional Magnetic Resonance Imaging Data Sets***; Journal of Cognitive Neuroscience; Massachusetts Institute of Technology; 17:4; pp 687-693; 2005.
24. STEPHAN, Klaas; FRISTON, Karl; ***Analyzing Effective Connectivity with fMRI***; Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci; 1(3): 446-459; Junho 2010.

25. ZHOU, Zhenyu; DING, Mingzhou; et al; ***Detecting directional influence in fMRI connectivity analysis using PCA based Granger causality***; Brain Res; 1289: 2229; Setembro 2009.
26. SCHUYLER, Brianna; OLLINGER, John; et al; ***Dynamic Causal Modeling applied to fMRI data shows high reliability***; Neuroimage; 49 (1):603-611; Janeiro 2010.
27. BELLIVEAU, J.W; KENNEDY, D.N; et a; ***Functional Mapping of the Human Visual Cortex by Magnetic Resonance Imaging***; Science 254: 716-719; 1991.
28. KWONG, K.K; BELLIVEAU, J.W; et al; ***Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation***; PNAS 89: 5675-5679; 1992.
29. ROEBROECK, Alard; FORMISANO, Elia; GOEBEL, Rainer; ***Mapping directed influence over the brain using Granger Causality and fMRI***; Elsevier – Neuroimage 25; 230-242; Janeiro 2005
30. HEUVEL, Martijn van den; MANDL, Rene; POL, Hilleke Hulshoff; ***Normalized Cut Group Clustering of Resting-State fMRI Data***; Plos One; Volume 3; Issue 4; Abril 2004
31. SATO, João Ricardo; JUNIOR, Edson; TAKAHASHI, Daniel; ***A method to produce involving functional Connectivity maps during the Course of an fMRI experiment using wavelet-based time-varying Granger causality***; Elsevier – Neuroimage 31; 187-196; Janeiro 2006.
32. LAUFS, H.; HAMANDI, K; et al; ***Temporal Lobe Inter-ictal Epileptic Discharges affect Cerebral Activity in “Default Mode” Brain Regions***; Human Brain Mapping, 28, 1023-1032 2007.
33. WAITES, A. B.; BRIELLMANN, R.S.; SALING, M. et al; ***Functional Connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy***; Annals of Neurology; 59; 335-343; 2006.
34. ANDRADE-VALENÇA, Luciana; VELASCO, Tonicarlo Rodrigues; LEITE, João Pereira; ***Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Associada à Esclerose Hipocampal***; Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology; 2006; 12 (1): 31-36.
35. ROSADO, P; OLIVEIRA, E; PEREIRA; P.M; ***Apparent Diffusion Coefficient Mapping of the Hippocampus and the Amygdala in Pharmaco-Resistant Temporal Lobe Epilepsy***; AJNR-Neuroradiology; 2006; 27:671-83.

36. VOSS, Henning; SCHIFF, Nicholas; ***MRI of neuronal network structure function, and plasticity***; Chapter 31; Progress in Brains Research; Vol. 175; Elsevier; 2009; 483:490
37. ZHANG; Zhiqiang; LU, Guangming; et al; ***Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal epilepsy***; Brain Research; Elsevier; 2010;
38. MORGAN, Victoria; GORE, John; ABOU-KHALIL, Bassel; ***Functional Epileptic Network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI***; Elsevier – Epilepsy Research; 2010; 88:168-178.
39. INCE, Robin A; MAZZONI, Alberto; PETERSEN, Rasmus; ***Open source tools for the information theoretic analysis of neural data***; Frontiers in Neuroscience; Volume 4; Issue 1; Maio 2010.
40. SONG, Xiao-Wei; DONG, Zhang-Ye; et al; ***REST: A Toolkit for Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Data Processing***; Plos One; Volume 6; Issue 9; Setembro 2011.
41. CHAO-GAN, Yan; YU-FENG, Zang; ***DPARF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI***; Frontiers in Systems Neuroscience; Volume 4; Artigo 13; Maio 2010.
42. GEYER, Stefan; WEISS, Marcel; et al; ***Microstructural parcellation of the human cerebral cortex – from Brodmann’s post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging***; Frontiers in Human Neuroscience; Volume 5; Artigo 19; Fevereiro 2011.
43. MARTIN; John H.; ***Neuroanatomy – Text and Atlas***; 2nd Edition; Library of Congress; 1996.
44. DAMIANI, Daniel; DAMIANI, Durval; ***Epilepsia decorrente do traumatismo cranioencefálico***; Revista Brasileira Clínica Médica, São Paulo, Set-Out 2010, 8(5):440-3.
45. PITKÄNEN, Asla; BOLKVADZE, Tamuna; ***Head Trauma and Epilepsy***; Jasper’s Basics Mechanisms of the Epilepsies; 4^a Edição; 2011.

ANEXO I

PTE 021

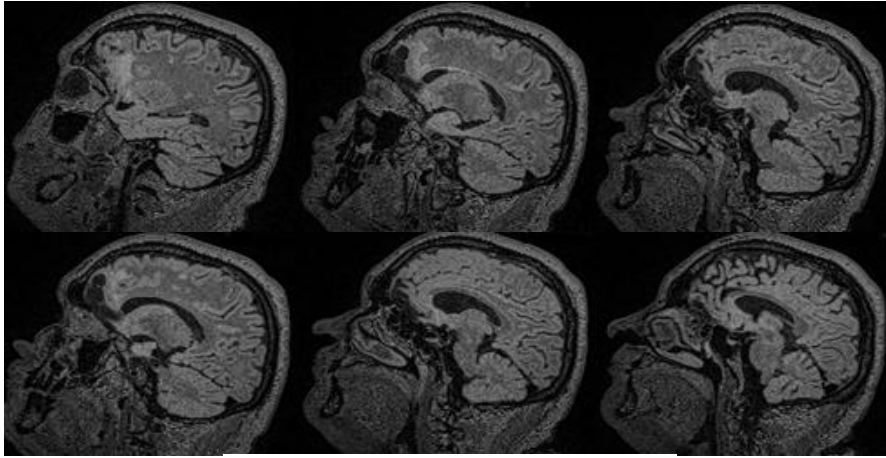
Sexo: masculino

Idade: 47 anos

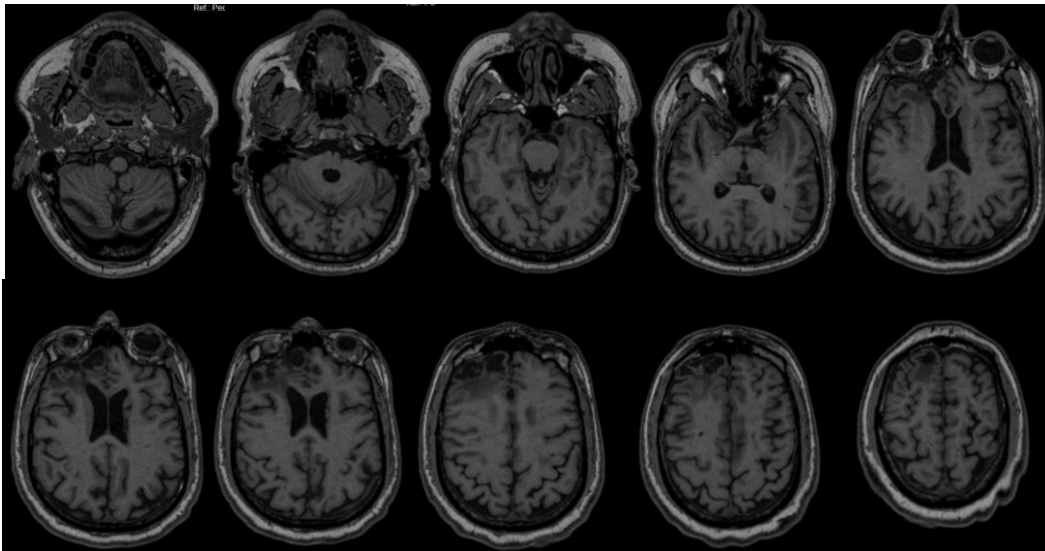
Descrição dos Achados Radiológicos:

Acentuado hipossinal em T1 e T2 FLAIR ao nível da substância branca pré-frontal orbital e superior direita. Posterior e superiormente a esta região observa-se hipossinal em T1 e hipersinal em T2 FLAIR ao nível da substância branca. Observam-se outras múltiplas lesões na substância branca dispersas bilateralmente pelos lobos frontal, parietal, temporal e occipital com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 FLAIR. Lesões com o mesmo comportamento são observadas peri-ventricularmente, em particular ao nível da componente mais superior dos ventrículos laterais. A nível dos lobos temporais anteriormente observa-se ligeiro hipossinal em T2 e hipersinal em T2 FLAIR com perda de definição dos limites entre substâncias cinzenta e branca. Observa-se ainda hipossinal em SWI ao nível da região pré-frontal orbital e superior direita. Posterior e superiormente a esta região observa-se ligeiro hipersinal da substância branca, comparativamente com o lado contra-lateral. Observam-se muitos outros focos de hipersinal relativo em concordância com achados mencionados anteriormente para T1 e T2 FLAIR. Observa-se ainda em SWI hipossinal acentuado ao nível das regiões anteriores anteriores do putámen e do globo pálido lateral direitos e globo pálido lateral esquerdo. A região pré-frontal orbital e superior direita apresenta-se com hipossinal nas imagens ponderadas em difusão (DWI) e hipersinal em ADC. A região adjacente à referida apresenta ligeiro hipersinal em DWI e hipersinal em ADC. As restantes múltiplas lesões apresentam-se com hipossinal ou hipersinal em DWI e hipersinal em ADC. As referidas regiões ao nível do córtex pré-frontal direita apresentam hipossinal em FA.

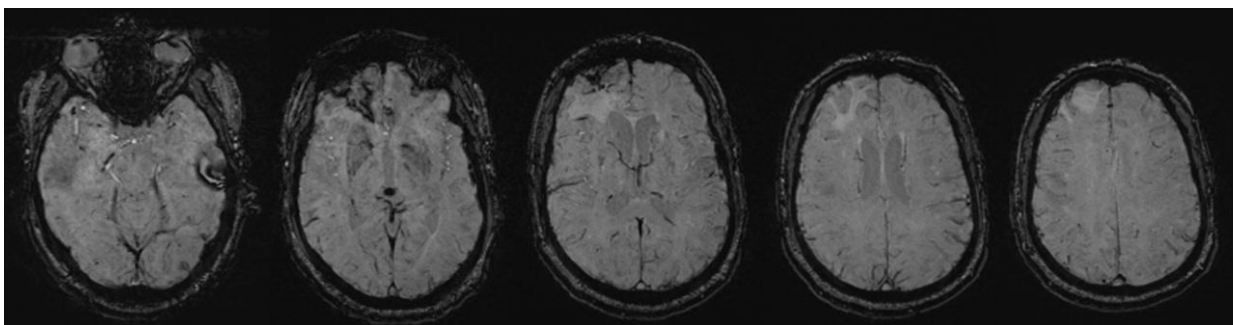
Imagens Radiológicas:



PTE 021 – Sagital FLAIR



PTE 021 – Axial T1



PTE 021 – Axial SWI (Difusão)

PTE 028

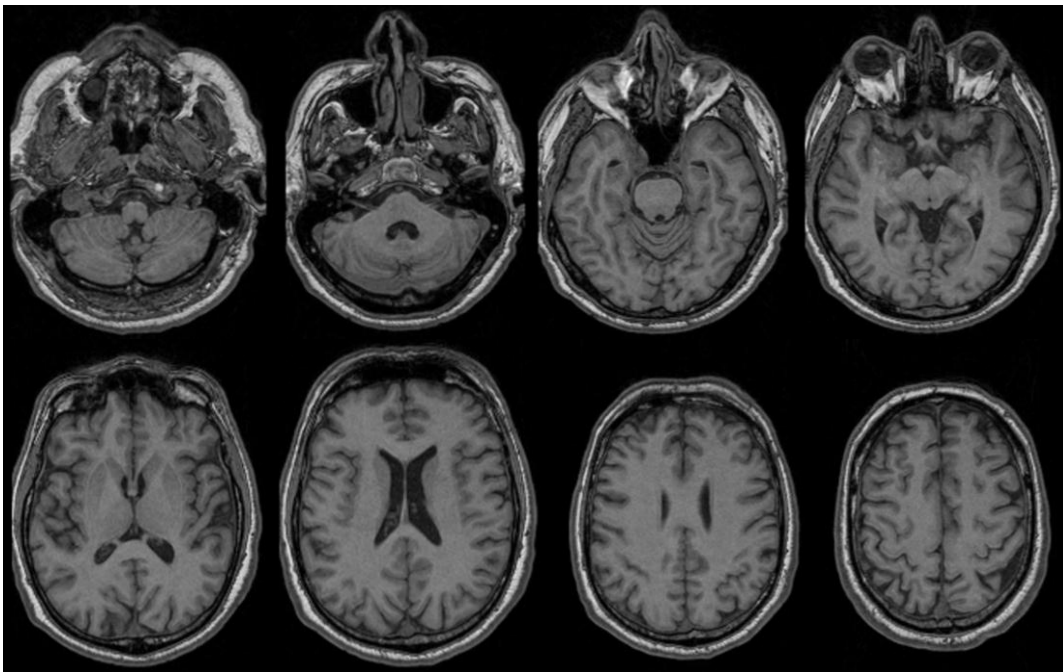
Sexo: masculino

Idade: 55 anos

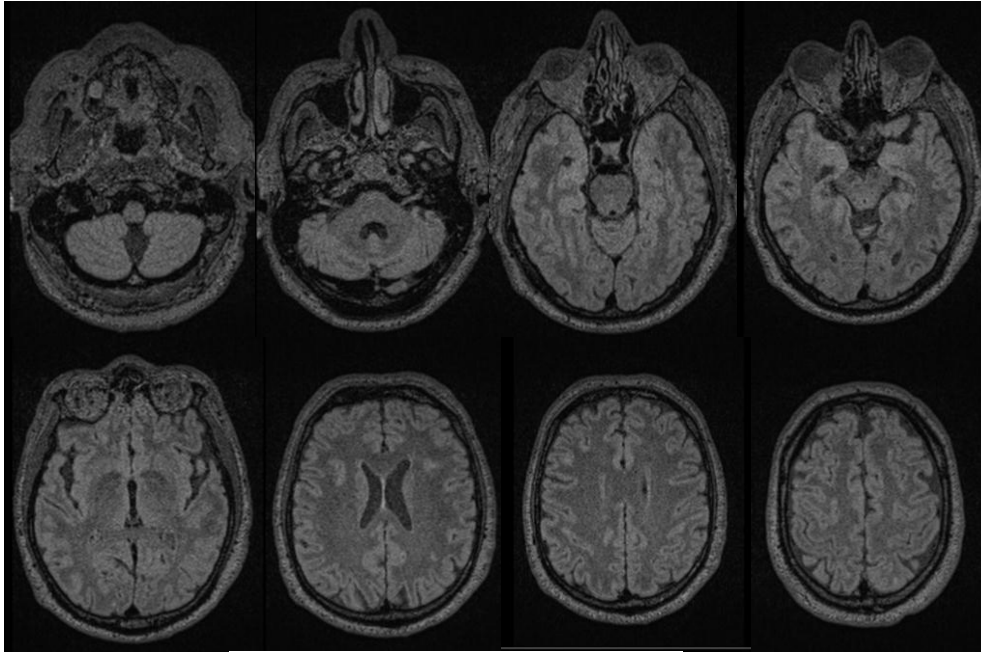
Descrição dos Achados Radiológicos:

Ao nível da região anterior medial do lobo temporal direito observa-se ligeiros hipossinal e hipersinal em T1 e T2 FLAIR ao nível da substância cinzenta cortical concomitante com uma aparente perda de limites na transição de substância branca e cinzenta, e evidência de ectasia local de corno ventricular anterior comparativamente ao contra-lateral. Também em imagens SWI é aparentemente observável relativo hipersinal na região anterior no putâmen direito com perda de definição de limites, em comparação com o contra-lateral. Não se percebem alterações a nível das imagens ponderadas em difusão e ADC em termos de restrição ou facilitação da difusão, nem alterações a nível de FA.

Imagens Radiológicas:



PTE 028 – Axial T1



PTE 028 – Axial FLAIR

PTE 033

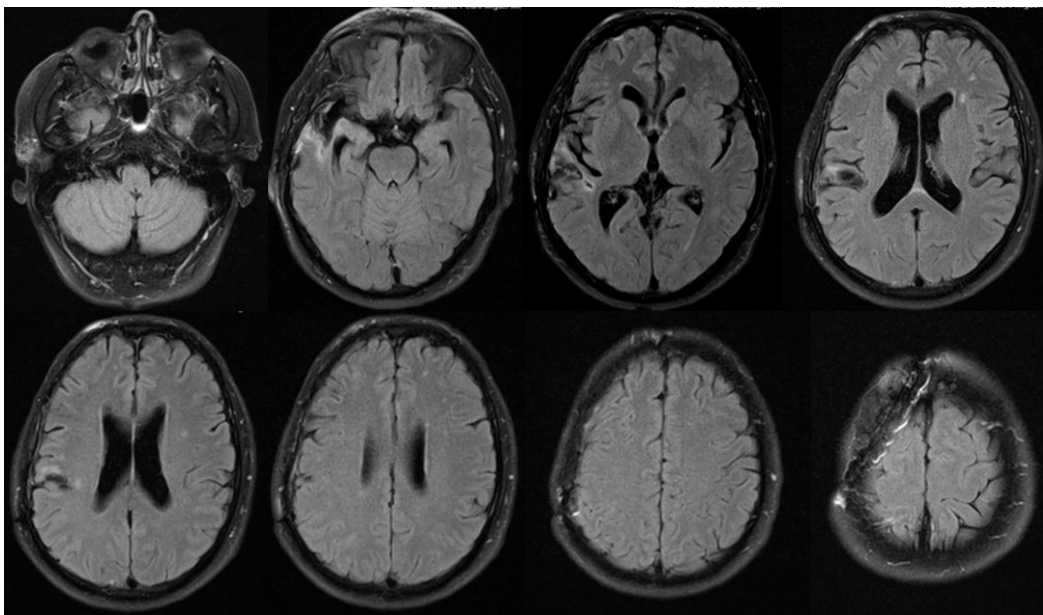
Sexo: masculino

Idade: 50 anos

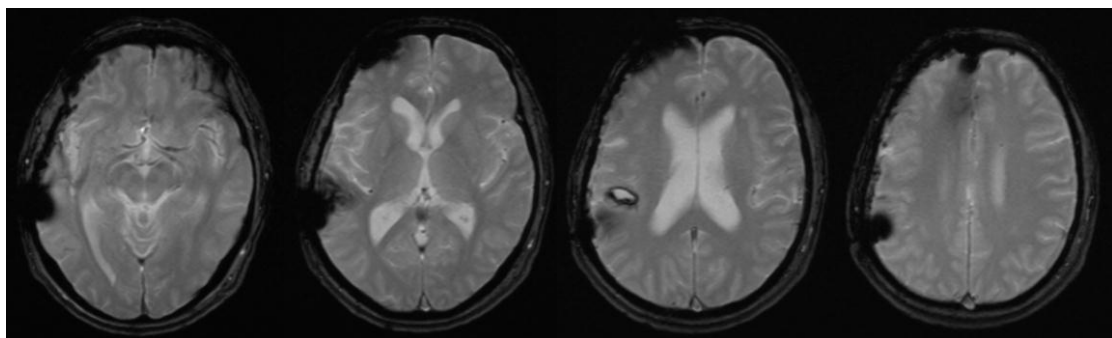
Descrição dos Achados Radiológicos:

Extenso foco de encéfalo-malácea temporo-ocular superior direita e temporo-parietal direito já com alargamento da vala sylvica.

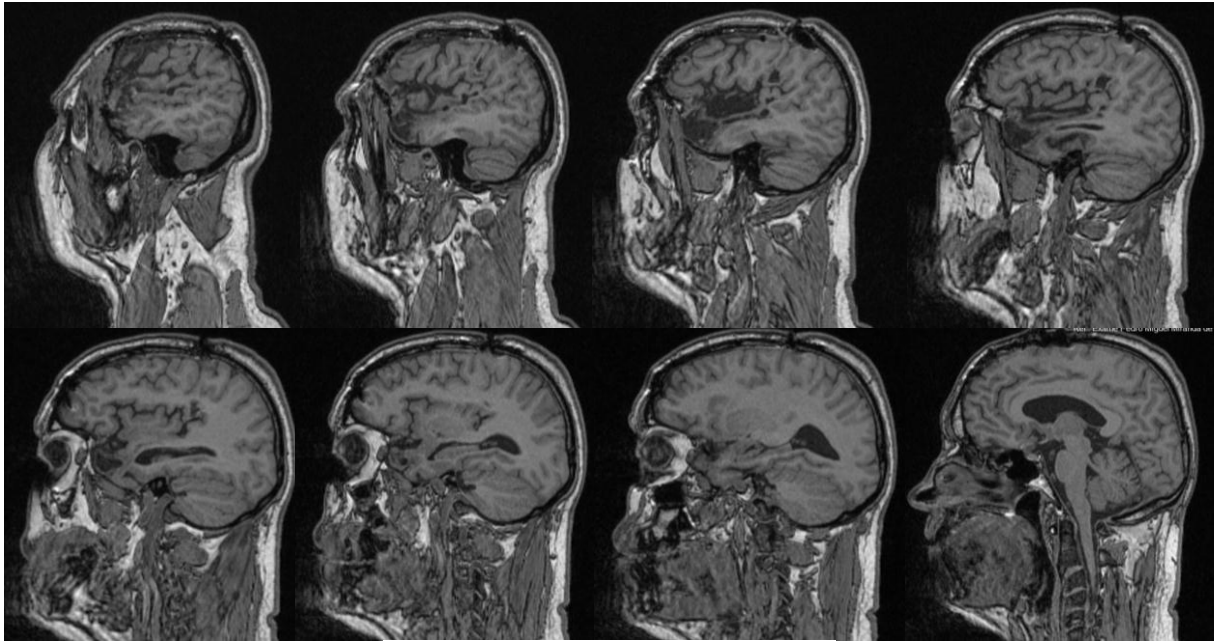
Focos de desmielinização na substância branca peri-ventricular.



PTE 033 – Axial FLAIR



PTE 033 – Axial T2



PTE 033 – Sagital T1

ANEXO II

Doente 021

Doentes > Saudáveis

Doentes < Saudáveis

Achados Radiológicos	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média	Two-Sample t-Test DMN	Two-Sample t-Test TEN	Conclusão	Two-Sample t-Test TEN	Two-Sample t-Test DMN	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média
Zona pré-frontal orbital	Sens-Motor → TEN	Lobo Frontal		Lesão Córtex Motor	Opérculo Rolândico Dto		
Lesões Lobo Parietal	Atenção D → BA 23_31 CingAnt ← Atenção E	BA 8 e 9		Lesão Rede da Atenção			
Lesão Lobo Temporal	DMN → Ínsula		Ínsula esq.	Lesão na rede da Ínsula	Lobo Límbico: - Giro Parahipocampico - Hipocampo		Atenção E ← Ínsula
	Cingulado Anterior → Visual			Lesão Córtex Visual	Lobo Occipital: - Declive (BA 17) - BA 18 e 19 - Lingual Esq		

Doente 028

Doentes > Saudáveis

Doentes < Saudáveis

Achados Radiológicos	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média	Two-Sample t-Test DMN	Two-Sample t-Test TEN	Conclusão	Two-Sample t-Test TEN	Two-Sample t-Test DMN	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média
Lesão Lobo Temporal Médio		Lobo Límbico: - Uncus Fusiforme		Lesão na rede da Ínsula	Lobo Límbico: - giro cingulado	Lobo Temporal: - Giro temporal sup. - hipocampo	DMN ← Ínsula
Lesão no Putámen (SWI)	DMN → Sensório-Motora			Lesão no Córtex Motor			
	TEN → Visual	Lobo Occipital: - Lingual - BA 17 e 18	Lobo Occipital: - Lingual - BA 17 e 18	Lesão no Córtex Visual			

Doente 033

Doentes > Saudáveis

Doentes < Saudáveis

Achados Radiológicos	Doentes > Saudáveis				Doentes < Saudáveis		
	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média	Two-Sample t-Test DMN	Two-Sample t-Test TEN	Conclusão	Two-Sample t-Test TEN	Two-Sample t-Test DMN	Tabela 2 Diferenças de Causalidade Média
Lesão temporo-ocular dta		Lobo Límbico: -Parahipocampo Giro Temporal Superior	Lobo Límbico: -Parahipocampo dto -Hipocampo dto	Lesão na Rede Ínsula (Emoções e Memória)			
			Lobo Frontal: BA 4	Lesão no Córtex Motor			