Universidade Estadual de Campinas Instituto de Física "Gleb Wataghin"

# Estudo da Conectividade Efetiva Neural através da técnica da Modelagem Causal Dinâmica

Elvis Lira da Silva

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno Elvis Lira da Silva e aprovada pela Comissão Julgadora. Campinas, 13 de setembro de 2010.

Profa. Dra. Gabriela Castellano

Orientadora:

Profa. Dra. Gabriela Castellano

Campinas, 2010

### FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO IFGW - UNICAMP

Silva, Elvis Lira da

Si38p

Estudo da conectividade efetiva neural através da técnica da modelagem causal dinâmica / Elvis Lira da Silva. -- Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador: Gabriela Castellano. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física "Gleb Wataghin".

 Conectividade neural.
 Modelagem causal dinâmica.
 Imagem funcional de ressonância magnética.
 Castellano, Gabriela.
 Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Física "Gleb Wataghin".
 Título.

(vsv/ifgw)

 Título em inglês: Study of neural effective connectivity through the technique of dynamic causal modeling

### - Palavras-chave em inglês (Keywords):

- 1. Neural connectivity
- 2. Dynamic causal modeling
- 3. Functional magnetic resonance imaging
- Área de Concentração: Física
- Titulação: Doutor em Ciências
- Banca Examinadora: Prof<sup>a</sup> Gabriella Castellano Prof. Roberto José Maria Covolan Prof. Fernando Cendes Prof. Alberto Tannús Prof. Oswaldo Baffa Filho
- Data da Defesa: 16-07-2010
- Programa de Pós-Graduação em: Física



MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE **ELVIS LIRA DA SILVA – RA 027459,** APRESENTADA E APROVADA AO INSTITUTO DE FÍSICA "GLEB WATAGHIN" DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 16/07/2010.

### COMISSÃO JULGADORA:

miele Profa. Dra. Gabriela Castellano – DRCC/IFGW/UNICAMP (Orientadora do Candidato) ar Prof. Dr. Roberto/Jose Maria Covolan - DRCC/IFGW/UNICAMP

Alerter

Prof. Dr. Fernando Cendes – Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP

Prof. Dr. Alberto Tannús – IFSC/USP

Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho – FFCLRP/USP

# Dedicatória

Aos meus Avós: Antonio Luiz da Silva Leobina Maria da Silva (*in memorian*) Gil Lira (*in memorian*) Ana Maria Valadares Lira (*in memorian*)

## Agradecimentos

Primeiramente agradeço minha familia: Jorge e Silvia, que foram e são o pilar das minhas convicções, da minha personalidade e da minha vida; Silvana, Gil, Solanyara, Silvia e Davi, por crescerem juntos na alegria e na tristeza, por me apoiarem em todos os momentos e por me ajudarem a ser quem eu sou. Simplesmente amo muito vocês!!!

À Profa. Gabriela Castellano, pelo auxílio, incentivo, orientação e Amizade! Pelas muitas vezes que serviu de terapeuta e soube entender os problemas que existem na vida. Muito Obrigado!

Aos Professores Edson Amaro e João Sato, pelo apoio, pelas discussões, pelo aprendizado e pela forma que me receberam em São Paulo. Muito Obrigado!!!

Ao Ellison Cardoso, pelo apoio, pelas discussões e pelos dados!!!

Aos integrantes do grupo de neurofísica, pelo aprendizado e amizade: ao Professor Covolan pelas sugestões e apoio ao longo do trabalho. À Andréia, Carlos Alessandro, Carlos Sato, Fabrício, Enrique, Elka, Guilherme, Felipe, Rickson pelos conhecimentos transmitidos!!

À Márcia, pela amizade, apoio e cafés!! Pelas muitas vezes que ouviu e falou! Obrigado!!

Aos amigos da ETFMT, em especial aos mais próximos: Dicésar, Fernando (Fuia), Rose, Juliana Bugarelli, Marisol, Silvia Nascimento, Marcela Marmora, Nadja, Wanessa, Eliney, Auro; e aos amigos da minha graduação, em especial aos mais próximos: João, Andréia, Zezito, Hellen, Gustavo e Geovania, Franklin, Patrícia. Obrigado pelas ótimas lembranças e sentimentos que carrego comigo!

À Letícia, Ana Carol, Flávia e Mayumi, vocês são exemplos pra mim!! Obrigado por tudo!!! Pela ajuda, pela alegria, pela amizade, pelo divertimento, pelo mundo melhor que me apresentam!!! Amo vocês!!!

Aos amigos: Eduardo, Maria Carolina, Léo Amigão, Clóvis, Bible, Tininha, Christiane,

Layana. Muito obrigado pelos muitos momentos juntos!!! Pelo conhecimento, divertimento, apoio e Amizade.

Ao casal Pat e Marcelo pelo aprendizado e amizade! Vocês são exemplos pra nós, como pessoas, como amigos, como casal. Obrigado!

A Larissa Taketa, a japinha mais gente boa deste mundo, e a Camila Colombo, que tem as histórias mais engraçadas e com quem dou muitas gargalhadas (sempre!)!!! Obrigado!! À Mirna e Diego pelos bons momentos juntos!!!

Aos Amigos do grupo Mano a Mano, pelo aprendizado, pelos momentos de descontração, pela Amizade e, principalmente, por pensarem um mundo melhor!! Obrigado! Em especial à Mariana Brianezi, Lucimara, Guilherme, Mônica, Nilo e Pat (minha madrinha de grupo), com quem aprendi muito! Obrigado!

Ao Armando, Gilvani e Maria Ignez, pela competência!!!!! Por estarem sempre dispostos a, acima de tudo, ajudar!!!! Obrigado!

Aos funcionários da biblioteca do instituto Física, pela competência, paciência e ajuda!!!!!!

À Dona Cida, pela alegria, por fazer nosso dia a dia mais divertido. Obrigado!!

Ao meu Raiozinho de Sol Carolina Bottosso de Moura, pela compreensão, paciência, amizade, carinho, AMOR! Obrigado por fazer minha vida mais feliz!!!! TE AMO!!! e mais uma vez Obrigado!!! Sem você não aconteceria!!!!!

São muitas e muitas as pessoas a quem devo agradecer pelo desenvolvimento deste trabalho. É certo que não consegui nomear todas, mas agradeço de coração todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização deste trabalho.

## Resumo

Nas últimas décadas, vêm crescendo muito o ramo da Neurociência que estuda a integração neuronal entre áreas cerebrais, onde tal integração é mediada pela chamada conectividade efetiva. A conectividade efetiva pode ser definida como a influência que um sistema neural exerce sobre o outro, tanto ao nível sináptico quanto ao nível cortical. Neste contexto, é cada vez maior a participação de físicos e matemáticos na elaboração de técnicas matemáticas que permitam investigar o comportamento desses sistemas neurais através de experimentos baseados na Ressonância Magnética funcional (fMRI) e na Eletroencefalografia (EEG). Uma das técnicas que vem sendo amplamente utilizada para estimar a conectividade efetiva entre áreas cerebrais é a denominada Modelagem Causal Dinâmica (DCM), que é uma técnica que incorpora à sua teoria a não-linearidade e a dinâmica de sistemas biológicos. Este trabalho teve por objetivo estudar a conectividade entre áreas cerebrais através da DCM em experimentos de fMRI. Foram estudados dois sistemas neurais. O primeiro deles, o sistema motor, nos possibilitou verificar a plausibilidade da DCM, além de averiguarmos as diferenças na conectividade entre as áreas do sistema motor quando indivíduos destros movimentaram os dedos da mão direita e da mão esquerda. Encontramos que a conectividade efetiva é maior quando tais sujeitos movimentaram a mão esquerda, que supomos ser em decorrência da maior dificuldade (inerente às pessoas destras) em mover essa mão. O segundo sistema estudado foi o sistema de reconhecimento de faces emotivas (onde a emoção foi representada por níveis de tristeza) de indivíduos sadios, indivíduos com a doença de Parkinson e indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. Neste estudo foi possível verificar através dos resultados da conectividade a falta de habilidade de sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão em reconhecer faces humanas emotivas. Sugerimos que esta falta de habilidade está relacionada principalmente com uma disfunção da atividade do córtex pré-frontal e consequentemente com um aumento da conectividade efetiva desta área com as outras áreas do sistema.

## Abstract

The branch of Neuroscience that studies functional integration between cerebral areas has recently shown a significant growth. Functional integration refers to the interactions among specialized neuronal populations, where the integration is mediated by the so called effective connectivity. Effective connectivity is defined as the influence that regions, which encompass given neuronal populations, exert on each other. In this process, physicists and mathematicians play an important role in the development of mathematical techniques that allow to investigate the behavior of these neuronal systems through experiments based on functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and Electroencephalography (EEG). One technique that has been widely used to calculate the effective connectivity between brain areas is known as Dynamic Causal Modeling (DCM), which is a technique that embraces in its theory the nonlinearity and dynamics of biological systems. This work aimed to study the effective connectivity between brain areas through the DCM on fMRI experiments. Two neural systems were studied. The first one was the motor system, which allowed us to check the plausibility of DCM, and to investigate the differences in connectivity between areas of the motor system when right-handed subjects moved the fingers of their right and left hands. We found that the effective connectivity was larger when these individuals moved their left hands, due to a greater difficulty (inherent in right-handed people) in moving this hand. The second system studied was the system for recognition of emotional faces (with sadness as the emotion) of healthy subjects, subjects with Parkinson's disease and subjects with Parkinson's disease and depression. In this study we verified through the connectivity results the inability of subjects with Parkinson's disease and subjects with Parkinson's disease and depression to recognize human emotional faces. We suggest that this inability is mainly related to a dysfunction of the neuronal activity of the prefrontal cortex and a consequent increase in the effective connectivity of this area with other areas of the system.

## Nomenclatura

- ACG Giro do Cíngulo Anterior
- BOLD Contraste Dependente do Nível de Oxigênio no Sangue
- CBF Fluxo Sanguíneo Cerebral
- CBV Volume Sanguíneo Cerebral
- CRB Cerebelo
- DCM Modelagem Causal Dinâmica
- DLPFC Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
- DMPFC Córtex Pré-Frontal Dorsomedial
- DTI Imagens por Tensor de Difusão
- EEG Eletroencefalografia ou eletroencefalogramo
- EPI Imageamento ou imagem eco-planar (Echo Planar Imaging) fMRI Ressonância Magnética funcional
- FG Giro Fusiforme
- GB Gânglios da Base
- HRF Função Resposta Hemodinâmica
- HbD Hemoglobina Desoxigenada
- HbO Hemoglobina Oxigenada
- HC Hospital das Clínicas
- M1 Área Motora Primária
- NIRS Espectroscopia no Infravermelho Próximo
- RMN Ressonância Magnética Nuclear
- RF Radiofrequência

- rCBF Fluxo Sanguíneo Cerebral Regional
- SNR Relação sinal-ruído
- SMA Área Suplementar Motora
- SEM Modelagem via Equações Estruturais
- S1 Área Sensorial Primária
- TL Tálamo
- VOI Volume de Interesse

# Sumário

R	esum	o vi	i
A	bstra	ct viii	i
N	omer	iclatura	C
1	Intr	odução 1	L
<b>2</b>	Rev	isão Teórica 5	5
	2.1	Introdução ao fMRI	5
	2.2	Modelo do Balão Estendido	)
	2.3	Conectividade	2
	2.4	Modelagem via Equações Estruturais 14	ł
	2.5	Modelagem Causal Dinâmica (DCM) 16	;
		2.5.1 Estimativa dos parâmetros	2
3	Exp	erimentos 29	)
	3.1	Pré-processamento em fMRI	)
	3.2	Estatística em fMRI	2
		3.2.1 Teste t de Student	2
		3.2.2 Modelo Linear Geral	;
	3.3	Sistemas neurais estudados	7
		3.3.1 Sistema Motor	3

### SUMÁRIO

	3.3.2 Reconhecimento e processamento de expressões faciais emotivas 43	3			
3.4	Procedimentos Experimentais	3			
	3.4.1 Experimento Motor	3			
	3.4.2 Experimento de reconhecimento de faces humanas emotivas 52	2			
A Resultados e Discussões					
4.1	Conectividade do Sistema Motor	7			
4.2	Conectividade do Sistema de Reconhecimento de Faces Emotivas	3			
Con	clusão 107	7			
eferê	icias Bibliográficas 111	L			
A Apêndice					
A.1	Atividade neuronal	L			
A.2 Valores individuais das conectividades					
	A.2.1 Experimento Motor	1			
	A.2.2 Experimento do reconhecimento de faces emotivas	L			
A.3 Máscaras neurais					
	A.3.1 Máscaras das áreas do sistema motor	1			
	A.3.2 Máscaras das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas 145	5			
A.4	Mapas de ativação	3			
15	Parecer do Comitê de Ética para o Experimento Motor	)			
A.0					
A.6	Séries temporais das áreas do experimento motor	L			
	3.4 Resu 4.1 4.2 Cond eferên A.1 A.2 A.3 A.3	3.3.2       Reconhecimento e processamento de expressões faciais emotivas       44         3.4       Procedimentos Experimentais       44         3.4.1       Experimento Motor       44         3.4.2       Experimento de reconhecimento de faces humanas emotivas       55         Resultados e Discussões       57         4.1       Conectividade do Sistema Motor       55         4.2       Conectividade do Sistema de Reconhecimento de Faces Emotivas       76         4.2       Conclusão       107         Seferências Bibliográficas       111         Apêndice       121         A.1       Atividade neuronal       122         A.2.1       Experimento Motor       124         A.2.1       Experimento Motor       124         A.2.1       Experimento Motor       124         A.2.2       Experimento Motor       124         A.3.1       Máscaras neurais       144         A.3.1       Máscaras das áreas do sistema motor       144         A.3.2       Máscaras das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas       144         A.3.2       Máscaras das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas       144         A.3.2       Máscaras das áreas do sistema de reconhecimento de fac			

## Introdução

Na última década, em decorrência do desenvolvimento de uma vasta gama de técnicas e instrumentos tecnológicos não invasivos (como a Ressonância Magnética funcional (fMRI), a Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS), e a Eletroencefalografia (EEG)), houve um grande avanço no estudo do cérebro. São muitos os estudos utilizando essas técnicas como meios para se averiguar a funcionalidade cerebral. Até o final do século XIX, a ideia do localizacionismo dominou a maneira como se via a funcionalidade cerebral. Entendia-se que uma dada função ou processamento cerebral estava localizada em uma dada área cerebral, de tal forma que se se perdesse essa área, seria perdida completamente a capacidade de processar a respectiva função associada àquela área. Com estudos recentes, percebeu-se que boa parte deste pensamento é correto, no sentido que uma dada função cerebral é processada predominantemente em determinadas áreas cerebrais, mas não totalmente, e que mesmo perdendo certas áreas cerebrais o processamento de uma dada função cerebral pode ser desempenhada por outras áreas do sistema, fenômeno conhecido como plasticidade neuronal<sup>1</sup>. Notou-se então que existe uma especialização funcional no cérebro, onde cada área se especializa em uma determinada função a ser processada e executada. Porém, nos últimos anos, encontramos uma grande quantidade de estudos que demonstram uma enorme importância não só da especialização funcional, mas também da integração funcional para o processamento das funções cerebrais. Observou-se que as áreas cerebrais se comportam como um sistema integrado

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Capacidade do cérebro de utilizar outras áreas cerebrais para processar funções que em princípio eram processadas por uma dada área que teve seu desempenho prejudicado.

### 1. Introdução

e que interage entre si, e essa interação (entre áreas cerebrais) se torna tão importante quanto a atividade em uma dada área especificamente. A essa interação damos o nome de conectividade, o que traduz o quanto uma área está conectada a outra, tanto em relação a ter suas atividades coordenadas para um dado processamento neuronal quanto em relação à maneira e intensidade com que uma área realmente influencia outra. Pode-se, então, estudar a integração funcional a partir de duas abordagens diferentes, que diferem na maneira como analisamos a conectividade entre as áreas do sistema. Damos o nome de conectividade funcional à análise que verifica quais áreas cerebrais possuem suas atividades coordenadas entre si. Neste tipo de abordagem não se analisa se as áreas influenciam umas às outras. A outra abordagem é chamada de conectividade efetiva e busca definir não só como as atividades entre as áreas estão coordenadas entre si, mas busca também definir como as áreas influenciam umas às outras, e qual é a intensidade desta influência. São muitas as técnicas matemáticas utilizadas para se determinar as conectividades entre regiões cerebrais. Existem desde técnicas lineares, como a Modelagem via Equações Estruturais, até técnicas mais avançadas, que levam em consideração a não-linearidade dos sistemas biológicos, como a Modelagem Causal Dinâmica (DCM).

Esta tese visou, em um âmbito mais geral, à avaliação da conectividade efetiva de sistemas neurais utilizando a técnica da Modelagem Causal Dinâmica (DCM) aplicada a dados de fMRI e, mais especificamente, ao estudo de dois sistemas neurais: o sistema motor de sujeitos saudáveis e o sistema de reconhecimento de faces com conteúdo emocional de sujeitos saudáveis, sujeitos com a doença de Parkinson e sujeitos com a doença de Parkinson e depressão. A técnica da DCM, embora relativamente nova, já tem sido bastante utilizada, particularmente em dados provindos de experimentos de fMRI [Kumar et al. (2008)], motor [Kasess et al. (2008)] e olfativo [Plailly et al. (2008)], para os quais foi desenvolvida originalmente [Friston et al. (2003)]. Como mencionado acima, esta técnica tem sobre outras a vantagem de levar em conta a não-linearidade e a dinâmica dos sistemas biológicos, além de considerar que as respostas dos sistemas neurais são consequência de variações programadas nos estímulos. Por outro lado, para estimar a conectividade efetiva a partir de dados de fMRI, a DCM emprega o ajuste de uma função modelo que envolve um grande número de parâmetros - e sabe-se que em princípio, quanto maior o número de parâmetros, maior a chance do ajuste ser bem sucedido; porém, o quanto este ajuste estaria de fato

### 1. Introdução

explicando os dados? A escolha do primeiro sistema neural a ser estudado neste trabalho deveu-se em parte a querer responder a esta pergunta. Escolhemos o sistema motor de sujeitos saudáveis relacionado ao movimento dos dedos de ambas as mãos, que é um sistema neural relativamente simples e que tem sido bastante estudado, inclusive com outras técnicas de avaliação da conectividade [Solodkin et al. (2004), Chen et al. (2009)]. Uma vez satisfeitos com os resultados obtidos com a DCM aplicada ao sistema motor, partimos para o estudo de um sistema mais complexo: o sistema de reconhecimento de faces com conteúdo emocional (tendo a tristeza como emoção), em sujeitos saudáveis, sujeitos com a doença de Parkinson, e sujeitos com a doença de Parkinson e depressão.

Para uma melhor compreensão do trabalho desenvolvido, a redação da presente tese foi dividida em 4 capítulos, além do presente. O Capítulo 2 traz uma revisão teórica dos conceitos que utilizaremos ao longo da tese. Neste capítulo mostramos como a DCM é desenvolvida para experimentos de fMRI e quais os conceitos que estão por trás desta teoria. Descrevemos os elementos necessários para se entender a DCM, tais como o modelo do balão que modela o comportamento do sinal BOLD, sinal proveniente das mudanças hemodinâmicas que ocorrem nas áreas cerebrais em decorrência de uma dada tarefa cognitiva. Esses sinais são base para os experimentos de fMRI que buscam determinar quais áreas cerebrais estão sendo utilizadas para executar esta dada tarefa cognitiva.

No Capítulo 3, descrevemos os procedimentos experimentais utilizados para se obter a conectividade das áreas cerebrais envolvidas nos sistemas ditos acima. Iniciamos o capítulo descrevendo a análise dos dados de fMRI, essencial para o cálculo da conectividade através da DCM. Descrevemos as correções necessárias a serem feitas nesses dados e como fazemos a predição estatística dos *voxels* ativados. Para uma melhor compreensão dos cálculos de conectividade realizados e dos modelos cerebrais anatômicos utilizados, descrevemos de forma sucinta os sistemas motor e de reconhecimento de faces emotivas, relatando quais áreas cerebrais compõem tais sistemas e como essas áreas neuronais estão relacionadas umas com as outras. Descrevemos os experimentos realizados para se estudar os sistemas neurais, primeiro descrevendo o experimento motor, experimento realizado por nós no Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP. Posteriormente descrevemos o experimento de reconhecimento de faces emotivas, experimento realizado no HC da USP de São

### 1. Introdução

Paulo pelo grupo do professor Edson Amaro Junior, e que numa colaboração com o Grupo de Neurofísica da UNICAMP cedeu os dados de fMRI para este estudo.

No Capítulo 4, apresentamos os resultados e discussões dos trabalhos. Primeiramente são mostrados os resultados e discussões do sistema motor, sistema mais conhecido e estabelecido, e que possibilitou dentre outras coisas verificar a plausibilidade da DCM. Mostramos, em seguida, os resultados e discussões para o sistema de reconhecimento de faces, verificando as diferenças na conectividade entre sujeitos saudáveis, sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão.

Finalmente, no Capítulo 5, apresentamos as principais conclusões dos trabalhos desenvolvidos, bem como as perspectivas para trabalhos futuros.

## Revisão Teórica

### 2.1 Introdução ao fMRI

Imageamento por Ressonância Magnética funcional (fMRI, do inglês functional Magnétic Ressonance Imaging) é uma das técnicas mais usuais para se estudar o cérebro humano. A ressonância magnética funcional é uma técnica não invasiva que permite criar imagens do cérebro que medem variações locais no fluxo e volume sanguíneos. O objetivo principal do fMRI é localizar as áreas cerebrais envolvidas na execução de determinadas funções cognitivas e/ou na percepção de determinados estímulos. O fMRI se baseia no fenômeno de ressonância magnética nuclear (RMN) [Lauterbur (1973), Mansfield (1977), Huettel et al. (2004)], mesmo fenômeno usado para gerar as imagens anatômicas de ressonância magnética (MRI, do inglês: Magnetic Ressonance Imaging). Este fenômeno se observa quando uma amostra é posicionada em um campo magnético constante de intensidade  $B_0$ , e excitada com uma onda eletromagnética de frequência característica, conhecida como frequência de Larmor e dada por:

$$\omega = \gamma B_0, \tag{2.1}$$

onde  $\gamma$  é uma constante chamada razão giromagnética<sup>1</sup>. Para os campos magnéticos usados em fMRI, a frequência de Larmor está no intervalo das ondas de rádio-frequência (RF).

A MRI usa os sinais provenientes dos núcleos dos hidrogênios (<sup>1</sup>H) presentes nas moléculas

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Para as imagens de MRI e f<br/>MRI, que se baseiam na excitação de núcleos de hidrogênio,<br/>  $\gamma = 42,576 MHz/T.$ 



Figura 2.1: Imagens anatômicas de ressonância magnética com diferentes contrastes: a) densidade de prótons; b) ponderação em T1; e c) ponderação em T2.

de água para formar uma imagem. A intensidade da imagem numa região depende primeiramente da densidade dos núcleos na região, mas é também profundamente afetada pelo ambiente local das moléculas de água.

O posicionamento de uma amostra (parte do corpo) no campo magnético  $B_0$  cria uma magnetização na mesma. Uma excitação com um pulso de RF tira a magnetização do equilíbrio em que ela se encontra. Durante a volta ao equilíbrio dessa magnetização um sinal elétrico é induzido em uma bobina que rodeia o objeto ou o corpo sendo escaneado, e uma imagem pode ser formada a partir do sinal induzido na bobina. Esse sinal difere dependendo do tipo de tecido, e desta forma conseguimos uma imagem anatômica do cérebro humano. Diferentes parâmetros usados durante a aquisição desses sinais da magnetização proporcionam diferentes contrastes à imagem, como mostra a Figura 2.1.

As imagens de fMRI, que nos indicam possíveis regiões do cérebro que estão sendo ativadas, são geralmente do tipo "ponderadas em T2" (Figura 2.1c). Mas ao contrário das imagens anatômicas, possuem baixíssima resolução espacial (Figura 2.2). Isso pois em fMRI, o objetivo é adquirir uma série de imagens volumétricas (volumes) do cérebro ao longo do tempo, de forma a poder acompanhar alguns fenômenos temporais, tais como as variações na oxigenação, fluxo e volume sanguíneos, decorrentes de uma dada ativação neuronal. Em um experimento de fMRI, dezenas de volumes são adquiridos, e uma posterior comparação estatística entre os mesmos permite determinar as regiões que apresentaram variações de sinal durante o experimento. Estas variações



Figura 2.2: Imagens de fMRI. a) Várias imagens de MRI de baixa resolução são adquiridas ao longo do tempo. b) Após a análise estatística da sequência temporal, resultados da localização da ativação são sobrepostos a uma imagem anatômica.

de sinal se devem ao fato das variações do fluxo e volume sanguíneos causarem uma pequena alteração no sinal magnético proveniente dos átomos de hidrogênio, permitindo a formação de um mapa estatístico que reflete a dinâmica cerebral.

Desde a década de 30 [Pauling e Coryell (1936)] sabe-se que a desoxihemoglobina (HbD) apresenta características paramagnéticas (possui elétrons desemparelhados e, portanto, momento magnético diferente de zero) enquanto que a oxihemoglobina (HbO) é diamagnética (possui elétrons emparelhados e momento magnético zero). Em 1982 foi descoberto [Thulborn et al. (1982)] que o decréscimo na oxigenação do sangue leva a uma diminuição no sinal magnético da ressonância magnética (sinal este caracterizado pelos parâmetros denominados de T2 e T2<sup>\*</sup>). Mas, só em 1992 [Ogawa et al. (1993)] esta descoberta permitiu obter imagens por ressonância magnética das alterações magnéticas causadas pela variação no nível de oxigenação sanguíneo. Este mecanismo é conhecido como contraste dependente do nível de oxigênio no sangue (*BOLD, do inglês, Blood Oxygenation Level Dependent*). Quando uma região cerebral é ativada temos um aumento no fluxo sanguíneo na região de ativação para suprir a necessidade de oxigênio e glicose nesta região. Com isto aumenta a concentração relativa de HbO e diminui a de HbD na região. Como a HbO tem propriedades magnéticas distintas da HbD, é possível verificar uma variação na intensidade das imagens ao longo do tempo, em locais onde ocorreram ativações. O contraste BOLD é, portanto, uma consequência indireta da ativação neuronal. O sinal medido ao longo do tempo (correspondente ao efeito BOLD) é conhecido como função de resposta hemodinâmica (HRF, do inglês *Hemodynamic Response Function*).

Para avaliar a ativação neuronal via efeito BOLD, existem paradigmas experimentais que potencializam o aparecimento da mesma e portanto facilitam a análise que visa a determinação de quais áreas cerebrais estão sendo ativadas em decorrência de um dado estímulo ou processo cognitivo. Dois tipos de paradigmas são bem estabelecidos e utilizados. O primeiro e o mais utilizado paradigma experimental é chamado de paradigma em blocos. O paradigma em blocos alterna períodos, relativamente longos (por exemplo, 30 segundos), de tarefas bem distintas, que em geral se contrapõem. A forma mais usual do paradigma em blocos utiliza somente dois tipos de períodos: períodos de atividade ("on") e períodos de repouso ("off"). A Figura 2.3 mostra uma representação esquemática do paradigma em blocos. O sinal adquirido durante o período que envolve o bloco de atividade é comparado com o período do bloco de repouso. Posteriormente, através de uma análise estatística, podemos determinar quais áreas cerebrais foram ativadas nos blocos de atividades.



Figura 2.3: Representação esquemática do paradigma em blocos. Os retângulos cinzas representam o bloco de atividades "on". Os "x" representam as diversas aquisições (volume cerebral) no decorrer do tempo. A curva representa a forma do sinal BOLD medido em paradigmas em bloco. Adaptada de [Matthews e Jezzard (2004)].

O outro tipo de paradigma utilizado em experimentos de fMRI é chamado de paradigma evento-relacionado. Neste tipo de paradigma os estímulos são apresentados por um curto período (1 a 2 segundos) e são intercalados com períodos de repouso (em geral, 2 a 30 segundos). Os estímulos podem ser apresentados de forma periódica ou aleatória. Um exemplo é mostrado na



Figura 2.4. Da mesma maneira que no paradigma em blocos, podemos, posteriormente, através de

Figura 2.4: Representação esquemática do paradigma evento-relacionado. Os retângulos cinza representam as curtas atividades (que podem ser periódicas ou aleatórias). Os "x" representam as diversas aquisições (volume do cérebro todo) no decorrer do tempo. A curva representa a forma do sinal BOLD medido em paradigmas evento-relacionado. De [Matthews e Jezzard (2004)]

uma análise estatística, determinar quais áreas cerebrais foram ativadas no período de atividade.

A escolha de qual tipo de paradigma usar depende do que se quer investigar. Por exemplo, se o interesse é estudar a atenção dispensada a uma dada tarefa, pode-se comparar blocos em que os indivíduos do estudo estão concentrados na tarefa, com blocos em que os indivíduos não estão. Já no caso do paradigma evento-relacionado o interesse está em estudar atividades neuronais que ocorram em intervalos curtos de tempo, como, por exemplo, um flash de luz que provoca atividades transientes no córtex visual; ou em experimentos em que a tarefa é reconhecer a face de uma pessoa. Os dois tipos de paradigmas podem, também, ser utilizados conjuntamente.

Os paradigmas utilizados são muito importantes para se ter um aproveitamento máximo do experimento realizado. Mas, ainda assim, após a definição do paradigma e da aquisição dos dados, é necessário processar os dados antes da análise. O pré-processamento é necessário pois os dados adquiridos de um experimento de ressonância magnética funcional apresentam uma série de artefatos que precisam ser removidos antes de se realizar as análises estatísticas necessárias (processamento), para se determinar quais regiões cerebrais foram ativadas. O pré-processamento e o processamento dos dados são discutidos no Capítulo 3.

### 2.2 Modelo do Balão Estendido

O sinal base dos experimentos de fMRI é o sinal BOLD, sinal que possibilita inferir se uma área cerebral está sendo ativada em decorrência da apresentação de um estímulo ou de algum

#### 2. Revisão Teórica

processo cognitivo. Um dos mais aceitos modelos que descrevem o comportamento do sinal BOLD é o chamado "Modelo do Balão". Desenvolvido no final da década de 1990 e começo da década de 2000 [Buxton et al. (1998), Mandeville et al. (1999), Friston et al. (2000), Buxton et al. (2004)], o Modelo do Balão se apropria do conhecimento de que, ao ocorrer uma atividade neuronal em uma determinada área cerebral, há um aumento do fluxo sanguíneo naquela região para suprir a necessidade local de oxigênio e glicose. Com o aumento do fluxo sanguíneo há uma variação na relação entre as concentrações de hemoglobina oxigenada e desoxigenada na região onde ocorre variação na atividade neuronal.

O que Buxton et al. [Buxton et al. (1998)] sugerem é que o sinal captado pela ressonância magnética provém principalmente do compartimento venoso e se origina de duas fontes: extra e intra vascular. Então, baseados em resultados anteriores experimentais e teóricos [Fisel et al. (1991), Ogawa et al. (1993), Weisskoff et al. (1994), Boxerman et al. (1995)] e desenvolvendo esse raciocínio eles chegaram à expressão:

$$y(q,v) = V_0[k_1(1-q) + k_2(1-\frac{q}{v}) + k_3(1-v)], \qquad (2.2)$$

que descreve o comportamento do sinal BOLD. Nesta equação  $v \in q$  representam o volume de sangue venoso e a quantidade de desoxihemoglobina, normalizados em relação ao valor correspondente no estado basal: são as variáveis dinâmicas do sistema.  $k_1$ ,  $k_2 \in k_3$  são constantes que dependem da extração de oxigênio ( $\rho$ ) no estado basal, e  $V_0$  é fração de volume sanguíneo no estado basal.

Para descrever o comportamento das variáveis dinâmicas  $v \in q$  ao longo da ativação os autores visualizaram a rede vascular cerebral como um compartimento venoso distensível, que no momento da ativação se comporta como um balão que se distende. (Ao ocorrer ativação o sistema neuronal enviaria um sinal vasodilatatório que aumentaria o fluxo sanguíneo de entrada nessa região de ativação, porém o fluxo sanguíneo entrando no compartimento seria maior que o fluxo sanguíneo saindo do compartimento, então o compartimento se distenderia, de forma similar a um balão). O sistema é então caracterizado pelo fluxo sanguíneo que entra e sai do compartimento venoso. A taxa de variação do volume sanguíneo (sendo o volume sanguíneo uma das variáveis dinâmicas do sistema) é dada em decorrência da diferença entre esses dois valores de fluxo, na forma:

$$\tau \dot{v} = f - v^{1/\alpha},\tag{2.3}$$

onde f é o fluxo sanguíneo de entrada normalizado (em relação ao correspondente no estado basal),  $\tau$  representa o tempo de trânsito médio do sangue no compartimento venoso e  $v^{1/\alpha}$  é a função que descreve o fluxo sanguíneo de saída (essa função deve descrever a capacidade das vênulas de expelir sangue numa taxa maior quando distendidas).  $\alpha$  é o expoente de Grubb [Grubb et al. (1974)], que relaciona o volume ao fluxo sanguíneo.

A outra variável dinâmica do sistema é a quantidade de desoxihemoglobina total presente no compartimento do balão, q, é a sua taxa de variação é dada pela relação

$$\tau \dot{q} = f \frac{E(f,\rho)}{\rho} - v^{\frac{1}{\alpha}} \frac{q}{v}, \qquad (2.4)$$

que reflete o desequilíbrio entre a quantidade de desoxihemoglobina entregue ao compartimento venoso e a quantidade que é expelida pelo mesmo compartimento através do fluxo de saída.  $E(f, \rho)$  é uma função que descreve a fração de oxigênio extraída do compartimento venoso, e é dada por:  $E(f, \rho) = 1 - (1 - \rho)^{1/f}$ , onde  $\rho$  é a fração de oxigênio no estado basal, já mencionada.

Então é possível descrever o comportamento do sinal BOLD através da Equação 2.2 usando as variáveis dinâmicas,  $v \in q$ , dadas nas Equações 2.3 e 2.4, respectivamente.

Para fazer uma conexão entre a atividade neuronal e as variações hemodinâmicas que ocorrem no sistema, Friston et al. [Friston et al. (2000)], baseados em trabalhos experimentais anteriores [Friston et al. (1998), Miller et al. (2000)], supuseram que essa conexão se daria de forma linear. Partiram da premissa que a conexão acontece da forma descrita na equação:

$$\dot{f} = s, \tag{2.5}$$

onde s é o sinal vasodilatatório que ocorre devido ao aumento de atividade neuronal em uma região e é dado por:

$$\dot{s} = x - \kappa s - \gamma (f - 1), \tag{2.6}$$

onde x é a atividade neuronal que provoca o sinal vasodilatatório, f é o fluxo sanguíneo que chega nas vênulas e  $\kappa$  e  $\gamma$  são parâmetros hemodinâmicos do sistema.

Temos, então, um conjunto completo de equações que permite conectar a atividade neuronal às variações hemodinâmicas que ocorrem em uma determinada área cerebral em decorrência da atividade dos neurônios desta área.

### 2.3 Conectividade

Existem diversas formas de caracterizar e analisar as chamadas ativações cerebrais. A ativação cerebral é entendida como a resposta fisiológica em uma determinada área cerebral, dada pelo aumento da atividade neuronal, em decorrência da realização de uma dada tarefa cognitiva. As diferentes formas de caracterizar e analisar as ativações cerebrais existem porque as funções cerebrais dependem de interações entre componentes que vão de células individuais a populações neuronais [Harrison e Friston (2003)]. De acordo com Friston [Friston (2003)] o cérebro (e, por conseguinte, a ativação neuronal) pode ser estudado a partir de dois princípios fundamentais de organização funcional: a integração funcional e a especialização funcional. Essa distinção está relacionada à ideia do Localizacionismo, ideia que dominou o pensamento sobre o funcionamento cortical no século XIX. O Localizacionismo sugere que áreas distintas do cérebro estão relacionadas a diferentes funções. A especialização funcional sugere que uma dada área cortical seja especializada por executar alguns aspectos de um dado processamento cognitivo, e esta especialização é anatomicamente segregada dentro do córtex [Zeki (1990)]. Para tanto, a especialização funcional estabelece que células com propriedades funcionais comuns são agrupadas juntas. A infra-estrutura cortical que suporta uma única função envolve muitas áreas especializadas, cuja união é mediada pela integração funcional entre elas. Portanto, a integração funcional refere-se às interações entre populações neuronais especializadas para uma dada função e como estas interações dependem dos estímulos ou tarefas cognitivas a que estamos sujeitos. A integração funcional é usualmente discutida examinando-se as correlações entre as atividades em diferentes áreas cerebrais, ou tentando explicar a atividade em uma área em relação à atividade de outras áreas. A esta relação das atividades entre áreas distintas do cérebro dá-se o nome de "conectividade", e esta é a base da integração funcional.

Temos na integração funcional dois tipos de conectividade que são abordadas, teoricamente, de modos diferentes:

1 - A *conectividade funcional* que, em neuroimagem, é definida como a correlação temporal entre eventos neurofisiológicos distantes. Neste caso, obtemos apenas uma visualização das correlações observadas, não fornecendo qualquer informação em como estas correlações são mediadas.

2 - A conectividade efetiva que, por sua vez, pode ser definida como a influência que um sistema neural exerce sobre o outro, tanto ao nível sináptico (eficácia sináptica) quanto ao nível cortical [Friston (2003)]. Em eletrofisiologia, a conectividade efetiva é entendida como o circuito mais simples possível, dependente do tempo e do experimento, que replica a relação de tempo observada entre os neurônios [Aertsen e Prei $\beta$ l (1991)]. Em estudos de Imagens Funcionais de Ressonância Magnética (fMRI), o que se analisa é a relação (ou correlação) entre a atividade cerebral de diferentes áreas cerebrais e como uma área pode estar influenciando outras áreas. Na prática, observamos se os sinais BOLD das regiões ativadas estão de alguma forma relacionados entre si, e se o sinal de uma dada área pode estar sendo influenciado pelo sinal de outras áreas (conectividade efetiva). Neste trabalho, discutiremos a conectividade efetiva apenas em relação a dados provenientes de experimentos de fMRI.

Em geral são necessários dois modelos para descrever a conectividade efetiva entre duas regiões: um *modelo anatômico*, que informará quais áreas cerebrais possivelmente estarão conectadas entre si e quais provavelmente influenciarão mais umas às outras; e um *modelo matemático*, que determinará um valor (ou peso) para cada uma das conexões do modelo anatômico.

O formalismo matemático mais simples para se estudar a conectividade efetiva em fMRI é dado por um modelo que expressa a mudança hemodinâmica em uma região como a soma ponderada das mudanças ocorridas em outros locais. O peso pode ser identificado como a conectividade efetiva. É usual, portanto, descrever a conectividade efetiva como uma matriz de pesos sinápticos efetivos [Gerstein et al. (1989)] que nos informam a eficiência (peso) com que umas áreas afetam outras. A conectividade efetiva, então, nos informa o quão eficaz foi a conexão entre os neurônios de regiões cerebrais distintas. Dadas duas regiões  $i \in j$ , a conectividade efetiva neste caso reflete as variações do fluxo sanguíneo regional (rCBF) na região i, devidas (ou relacionadas) às variações de rCBF na região j. Por exemplo, sendo a atividade em um voxel i dada por  $m_i$ , temos:

$$m_i = \sum_j C_{ij} m_j + e_i. \tag{2.7}$$

Ou, na forma matricial:

$$\mathbf{m_i} = \mathbf{MC_i} + \mathbf{e},\tag{2.8}$$

onde  $C_i$  é um vetor coluna de pesos sinápticos que expressa a conectividade efetiva estimada entre as regiões j, envolvidas em um dado processamento, e a região i em questão. O vetor e é o vetor de erros associado ao modelo proposto. A conectividade efetiva  $C_i$  pode ser encontrada utilizando o método dos mínimos quadrados, que procurará o melhor ajuste aos dados experimentais minimizando a soma dos quadrados das diferenças entre o ajuste e os dados. Nesse caso a solução é dada por [Binmore (1982)]:

$$\mathbf{C}_{\mathbf{i}} = (\mathbf{M}^{\mathrm{T}}\mathbf{M})^{-1}\mathbf{M}^{\mathrm{T}}\mathbf{m}_{\mathbf{i}}.$$
(2.9)

Encontrando  $C_i$ , encontramos o valor da conectividade efetiva, que neste caso reflete as variações do fluxo sanguíneo regional (rCBF) na região *i*, devidas (ou relacionadas) às variações de rCBF na região *j*.

Outra técnica, um pouco mais sofisticada e uma das mais utilizadas para estimar a conectividade efetiva em dados de fMRI, é a chamada Modelagem via Equações Estruturais (SEM - do inglês *Structural Equation Modelling*).

### 2.4 Modelagem via Equações Estruturais

Originada na década de 1920, a Modelagem via Equações Estruturais (SEM) ficou popular entre cientistas sociais na década de 1960. Na primeira metade da década de 1990 pesquisadores em imagens funcionais iniciaram seu uso no âmbito de imagens funcionais [McIntosh e Gonzalez-Lima (1994), McIntosh et al. (1994), Stephan e Friston (2007)]. O princípio fundamental da SEM é a interpretação de uma função cerebral como o resultado de variações nas covariâncias entre os elementos neurais. A covariância pode ser interpretada como uma medida do grau da relação linear entre duas variáveis, e elemento neural se refere a uma população de neurônios, que pode variar em tamanho, mas que é responsável por alguma parte de uma dada função cognitiva. O modelo da SEM é dado por:

$$\mathbf{y} = \mathbf{y}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{e},\tag{2.10}$$

onde **y** é uma matriz contendo as séries temporais regionais<sup>2</sup> e  $\beta$  é a matriz contendo os parâmetros livres a serem estimados [Harrison et al. (2007)]. Os parâmetros a serem estimados são chamados de coeficientes de caminho e representam o quão forte é a influência de uma região em outra. Ou seja, neste caso, a conectividade efetiva será dada pelos parâmetros  $\beta$  a serem estimados. As regiões do modelo são escolhidas *a priori* e representam o modelo anatômico escolhido. **e** é um vetor que representa os efeitos residuais do modelo, que são supostos como independentes. Os coeficientes de caminho são estimados usando as covariâncias. A importância das covariâncias é que elas refletem o comportamento global dos dados, considerando a relação existente entre as variáveis. A covariância pode ser calculada reescrevendo a Equação 2.10:

$$\mathbf{y}(\mathbf{1}-\beta) = \mathbf{e} \Rightarrow \mathbf{y} = \mathbf{e}(\mathbf{1}-\beta)^{-1}.$$
 (2.11)

A covariância é dada por:

$$\Sigma = \langle \mathbf{y}^{\mathbf{T}} \mathbf{y} \rangle. \tag{2.12}$$

Portanto, pode ser calculada a partir da equação:

$$\Sigma = [(1 - \beta)^{-1}]^{\mathbf{T}} < \mathbf{e}^{\mathbf{T}} \mathbf{e} > < (1 - \beta)^{-1} >.$$
(2.13)

Já a covariância observada diretamente dos dados é dada por:

$$S = \frac{1}{N-1} Y^T Y,$$
 (2.14)

onde S é a covariância dos dados observados, N é o número de observações e Y são os desvios da média da série temporal BOLD. Soluções para as SEM (valores para os coeficientes de caminho)

 $<sup>^{2}</sup>$ Em fMRI, **y** contém as séries temporais determinadas pelo sinal BOLD das regiões neuronais envolvidas em uma dada tarefa cognitiva.

são obtidas através de processos iterativos (comparando S e  $\Sigma$ , onde o método mais comum é o método da máxima verossimilhança).

Apesar de extrair bons resultados a técnica SEM é limitada por duas razões. Primeiramente ela é uma teoria linear, e, portanto, não leva em consideração o caráter não linear dos sistemas biológicos. A outra limitação é dada em decorrência da intensidade da conexão calculada a partir da SEM não levar em consideração a dinâmica do sistema. A conexão é calculada para um único instante de tempo. Portanto, para muitos casos, torna-se uma técnica não plausível biologicamente.

Existem muitas outras técnicas que estudam a conectividade, tais como as interações psicofisiológicas (PPI, do inglês *Psycho-Physiological Interactions)* e os modelos autorregressivos multivariados (MAR, do inglês *Multivariate AutoRegressive models*) [Stephan e Friston (2007)]. Outra técnica que vem sendo amplamente utilizada para se estudar e analisar a conectividade efetiva entre áreas cerebrais é a chamada Modelagem Causal Dinâmica (DCM - dos inglês *Dynamic Causal Modeling*) [Friston et al. (2003)]. Como esta foi a técnica utilizada neste trabalho, a seguir damos uma descrição mais detalhada da mesma.

### 2.5 Modelagem Causal Dinâmica (DCM)

A DCM é uma técnica não linear desenvolvida a partir de 2003 por Friston et al. [Friston et al. (2003)] e desde então tem sido aplicada em um grande número de estudos sobre a funcionalidade cerebral: no processamento auditivo [Kumar et al. (2008)], motor [Kasess et al. (2008)] e olfativo [Plailly et al. (2008)], entre outros.

O grande motivo de a Modelagem Causal Dinâmica estar sendo amplamente utilizada é que esta técnica considera, em sua formulação, duas características extremamente importantes ao se estudar sistemas biológicos. A primeira destas características é a consideração que faz sobre a não-linearidade das respostas biológicas, sendo portanto uma teoria não-linear. A segunda característica se refere à variação das respostas hemodinâmicas ao longo do tempo, ou seja, é uma teoria dinâmica. A união dessas duas características (que torna a DCM uma técnica não-linear e dinâmica) faz da DCM uma técnica muito mais plausível em se tratando de sistemas biológicos.

Como a DCM é uma técnica de modelagem que incorpora a dinâmica e a não-linearidade

#### 2. Revisão Teórica

dos sistemas biológicos, permite não só avaliar as conexões efetivas diretas entre as áreas cerebrais, mas permite também fazer inferências sobre uma possível modulação dessas conexões por estímulos externos. A DCM aplicada à fMRI é construída a partir de três modelos:

*i* - Modelo anatômico que determina como as áreas cerebrais estão conectadas. Em geral utilizam-se trabalhos que já investigaram como as áreas do sistema que se quer estudar estão conectadas. Experimentos com imagens por tensor de difusão (DTI, do inglês *Diffusion Tensor Imaging*) permitem determinar tais conexões.

*ii* - Modelo que descreve como varia a atividade dos neurônios.

iii - Modelo que determina como a ativação neuronal está relacionada com os efeitos hemodinâmicos (variação do fluxo, volume, e quantidade de Hemoglobina Oxigenada (HbO) e de Hemoglobina Desoxigenada (HbD) na região onde ocorre atividade dos neurônios) no sistema. Para isto utiliza-se o já bem estabelecido Modelo do Balão (expandido), discutido anteriormente.

O modelo *ii* pode ser escrito como uma função que descreve a taxa de variação da atividade neuronal em uma área e depende basicamente de três conjuntos de variáveis:

1 - A atividade dos neurônios em cada região (x).

- 2 Os estímulos externos aos quais as áreas cerebrais estarão submetidas (u).
- 3 Os parâmetros do sistema  $(\theta^n)$ .

São os parâmetros do sistema que determinarão quão eficaz é a influência da atividade neuronal de uma região em outra região e quão eficazes são os estímulos para variar a atividade de uma região. Ou seja, os parâmetros  $\theta^n$  do sistema representam, portanto, a conectividade entre as diversas áreas do sistema.

Matematicamente podemos escrever isto como:

$$\dot{x} = F(x, u, \theta^n), \tag{2.15}$$

onde x representa as atividades neuronais das regiões envolvidas, u são os estímulos aos quais os indivíduos estão submetidos, e  $\theta^n$  são os parâmetros do sistema (onde n é apenas uma referência a "neuronal"). F é a função não-linear que relaciona as variações nas atividades neuronais nas regiões envolvidas, às próprias atividades neuronais nessas regiões e aos estímulos sofridos pelos

#### 2. Revisão Teórica

indivíduos, intermediados pelos parâmetros do sistema.

A função F pode ser escrita utilizando a expansão em série de Taylor para escrever uma equação que represente a não-linearidade e a dinâmica neuronal dos sistemas biológicos. Podese utilizar uma expansão para termos não-lineares bivariados, de forma a ser possível escrever uma função F(x, u) dependente de x (atividade neuronal) e de u (estímulo externo). A expansão acomoda termos envolvendo o produto entre  $x \in u$ :

$$F(x,u) \approx F(x_0,u_0) + \frac{\partial F(x_0,u_0)}{\partial x}(x-x_0) + \frac{\partial F(x_0,u_0)}{\partial u}(u-u_0) + \frac{\partial^2 F(x_0,u_0)}{\partial x^2}\frac{(x-x_0)^2}{2!} + \frac{\partial^2 F(x_0,u_0)}{\partial x \partial u}(x-x_0)(u-u_0) + \frac{\partial^2 F(x_0,u_0)}{\partial u^2}\frac{(u-u_0)^2}{2!}.(2.16)$$

A DCM é desenvolvida pensando-se em um termo que seja bilinear, que envolva apenas o produto mais simples entre as variáveis lineares  $x \in u$  [Harrison e Friston (2003)]. O ponto de expansão é  $x_0 = u_0 = 0$  e a série é centrada em  $F(x_0, u_0) = 0$ . Nesse caso, podemos escrever que a taxa de variação da atividade neuronal em uma área é dada por:

$$\dot{x} = Ax + \sum_{j} u_j B^j x + Cu, \qquad (2.17)$$

onde:

$$A = \frac{\partial F}{\partial x}, \qquad B = \frac{\partial^2 F}{\partial x \partial u}, \qquad C = \frac{\partial F}{\partial u}. \qquad (2.18)$$

 $x \in um$  vetor  $n \times 1$  contendo n variáveis de estado e u um vetor  $m \times 1$  contendo m variáveis de entrada ou estímulos. A, B, C são os parâmetros  $\theta^n$  do sistema, e cujos valores estaremos interessados em determinar.  $A \in a$  matriz de conectividade que representa a conectividade intrínseca entre regiões na ausência de estímulos, i.e., representa a eficácia com que uma dada região cerebral influencia outra.  $B^j$  são matrizes que representam as variações no acoplamento entre as regiões, induzidas pelo *j-ésimo* estímulo, ou seja, representa a matriz de conectividade modulatória. A matriz C incorpora as influências extrínsecas diretas ao cérebro (ou seja, incorpora os estímulos). C representa a eficácia com que um dado estímulo influencia a variação da atividade em uma dada área cerebral. Os parâmetros do sistema serão dados, portanto, por  $\theta^n = \{A, B^j, C\}$ , que serão as matrizes de acoplamento, ou conectividade, que deveremos identificar e que definirão a arquitetura funcional e as interações entre regiões cerebrais de um dado nível neuronal.

Um exemplo é dado na Figura 2.5, onde duas regiões  $(x_1 \in x_2)$  que interagem entre si são ativadas pelos estímulos  $u_1(t) \in u_2(t)$ , que possuem formas definidas mostradas na Figura 2.6.



Figura 2.5: Modelo da DCM com duas áreas interagindo entre si. As linhas cheias representam a conectividade intrínseca entre as áreas. As linhas pontilhadas são a influência dos estímulos externos nas áreas e na conexão entre as áreas. O estímulo  $u_1$  estimula  $x_1$  com a eficácia  $c_{11}$  (conectividade extrínseca). A atividade em  $x_1$  é ainda auto-estimulada com uma eficácia dada por  $a_{11}$  (conectividade intrínseca). A atividade na área  $x_2$ , por sua vez, é auto-estimulada com eficiência dada por  $a_{22}$  (conectividade intrínseca) e é estimulada pela atividade  $x_1$  com eficácia dada por  $a_{21}$  (conectividade intrínseca). A atividade de  $x_2$  é ainda modulada pelo estímulo  $u_2$  exercendo influência na conexão entre  $x_1$  e  $x_2$ . Essa influência é dada pela eficácia  $b_{21}^2$  (conectividade modulatória), onde o índice superior "2" se refere ao estímulo 2 ( $u_2$ ). O estímulo  $u_2$  estimula  $x_2$  com a eficácia  $c_{12}$  (conectividade extrínseca). Os estímulos  $u_1$ ,  $u_2$  e as atividades  $x_1$  e  $x_2$  são mostradas na Figura 2.6.

Para o modelo da Figura 2.5 temos, dada a Equação 2.17, que a atividade em cada área será dada por:

$$\dot{x}_1 = a_{11}x_1 + c_{11}u_1,$$
  
$$\dot{x}_2 = a_{22}x_2 + a_{21}x_1 + b_{21}^2u_2x_1 + c_{12}u_2.$$
 (2.19)



Figura 2.6: Representação da atividade em  $x_1 e x_2$  ao longo de 28 segundos, em relação aos estímulos  $u_1$  e  $u_2$ . O sistema que gera tal atividade é mostrado nas Equações 2.19 e na Figura 2.5.  $x_1 e x_2$  são dadas resolvendo as Equações 2.19, onde  $u_1$  estimula  $x_1$  diretamente e  $u_2$  estimula  $x_2$  indiretamente, modulando a conexão entre  $x_1 e x_2$ , e também diretamente.

Com a atividade neuronal  $x^3$  de cada área cerebral (em função dos parâmetros  $\theta^n$ ) dada pela Equação 2.19, utiliza-se o modelo *iii* para relacionar a atividade neuronal às mudanças hemodinâmicas ocorridas no sistema. Assim, os parâmetros desconhecidos  $\theta^n$  da atividade neuronal x podem ser determinados a partir do sinal BOLD (mudanças hemodinâmicas) obtido do experimento de fMRI.

Como dito acima, utiliza-se como modelo *iii* o Modelo do Balão (estendido) [Buxton et al. (1998)] [Mandeville et al. (1999)] para relacionar a atividade neuronal às mudanças

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Mostramos a forma aproximada da atividade neuronal x para o exemplo da Figura 2.5 no Apêndice A.1.

#### 2. Revisão Teórica

hemodinâmicas ocorridas no sistema.

Temos que o sinal vasodilatatório é dependente da atividade neuronal x como mostrado na Equação 2.6. Como a atividade neuronal depende dos parâmetros  $\theta^n$ , isso faz com que o sinal vasodilatatório também venha a ser dependente dos parâmetros  $\theta^n$ . Porém o sinal vasodilatatório é quem sinaliza para um aumento no fluxo local, estando relacionado com o fluxo de acordo com a Equação 2.5, fazendo com que o fluxo também se torne dependente dos parâmetros  $\theta^n$ . Com a variação do fluxo há uma variação no volume (conforme Equação 2.3) e na quantidade de desoxihemoglobina (conforme Equação 2.4) locais. Então o volume e a quantidade de desoxihemoglobina também carregam a dependência nos parâmetros  $\theta^n$ . Como relatado na Seção 2.2, o Modelo do Balão relaciona o sinal BOLD esperado ( $\mathbf{y}$ ) com as variações percentuais (fracionárias) de volume sanguíneo (v) e quantidade de dHb (q) nas regiões ativadas. Assim o sinal BOLD é dependente dos parâmetros  $\theta^n$  que queremos encontrar, além dos parâmetros hemodinâmicos  $\theta^h$  do Modelo do Balão.  $\theta^h$  corresponde ao conjunto de parâmetros  $\kappa$ ,  $\alpha$ ,  $\tau$ ,  $\gamma \in \rho$ .

Temos então que o sinal BOLD previsto será dado pela Equação 2.2, onde y é uma função que depende agora também de  $\theta$ :

$$y = h(q, v, \theta) = V_0[k_1(1-q) + k_2(1-\frac{q}{v}) + k_3(1-v)], \qquad (2.20)$$

onde agrupamos todos os parâmetros (neuronais e hemodinâmicos) em um vetor de parâmetros:

$$\theta = \left[ \begin{array}{c} \theta^n \\ \theta^h \end{array} \right],$$

e  $V_0,\,k_1,\,k_2$  e  $k_3$ são constantes descritas na Seção 2.2.

Pode-se então, medir o sinal BOLD (de cada área cerebral analisada) experimentalmente através da fMRI, e comparar a curva estimada (dada pela Equação 2.20) com a experimental (dada pelos experimentos de fMRI). Através da comparação, podem-se extrair os valores dos parâmetros  $\theta^n$  e inferir assim os valores da conectividade efetiva intrínseca (A), da modulação da conectividade ( $B^j$ ) e da influência direta dos estímulos na variação da atividade neuronal (C).

Em geral, para se estimar os parâmetros que representam as conectividades entre as áreas cerebrais na técnica DCM utiliza-se uma abordagem Bayesiana, admitindo um conheci-

#### 2. Revisão Teórica

mento a priori dos parâmetros hemodinâmicos e dos parâmetros da conectividade do sistema [Friston et al. (2003), Friston (2002)]. Em decorrência das ativações serem parametrizadas em relação a processos que têm restrições biológicas naturais, estas restrições podem ser usadas como o conhecimento a priori na abordagem. O que a abordagem Bayesiana realiza é identificar uma distribuição de probabilidade posterior ou condicional dos parâmetros em relação aos dados adquiridos. Então, a partir desta distribuição (densidade) posterior, caracteriza-se o sistema em termos dos parâmetros que maximizam sua probabilidade posterior, ou seja, os parâmetros que melhor se ajustam aos dados. É possível também fazer uma inferência sobre parâmetros verificando se estes são maiores ou menores que um dado valor específico de interesse. A probabilidade condicional dos parâmetros em relação aos dados  $(p(\theta|y))$  é proporcional à verossimilhança de obter os dados  $(p(y|\theta))$ , condicionada aos  $\theta$ , vezes a probabilidade a priori dos  $\theta(p(\theta))$ , na forma:

$$p(\theta|y) \propto p(y|\theta) \ p(\theta).$$
 (2.21)

Determinada essa distribuição de probabilidades, utiliza-se uma procura Gauss-Newton para determinar o máximo a posteriori (MAP - "maximum a posteriori") dos parâmetros e, assim, os valores das conectividades (os parâmetros  $A, B^j \in C$ ) do modelo. Uma boa introdução à inferência e aos métodos Bayesianos pode ser encontrada em D'Agostini (2003) [D'Agostini (2003)].

### 2.5.1 Estimativa dos parâmetros.

Após a atividade neuronal (x) passar pelo Modelo Hemodinâmico do Balão (Equação 2.20), que conecta a atividade neuronal às mudanças hemodinâmicas do sistema (sinal BOLD), e gerar uma resposta predita  $h(u, \theta)$ , podemos comparar essa resposta com a resposta experimental dada pelas séries temporais extraídas das regiões a serem estudadas. Admitimos que a resposta experimental é dada pela resposta predita (dependente dos parâmetros que desejamos obter) mais um termo de erro (que desejamos minimizar). Teremos, portanto que:

$$y = h(\theta, u) + e, \tag{2.22}$$

onde supomos que os parâmetros  $\theta$  e o erro e possuem distribuição aproximadamente normal com média 0. Como relatamos anteriormente, a DCM utiliza uma abordagem Bayesiana para estimar os parâmetros do sistema, conforme a Equação 2.22, onde o conhecimento *a priori* é especificado em termos do valor esperado  $\eta_{\theta}$  e da covariância  $C_{\theta}$  dos parâmetros  $\theta$ . No caso da DCM a densidade *a priori* será dada por dois diferentes conjuntos de valores:

1 - A densidade hemodinâmica *a priori*.

2 - e a densidade neuronal *a priori*.

A densidade hemodinâmica *a priori* é dada pela distribuição dos cinco parâmetros neurofisiológicos ( $\kappa$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\alpha$ ,  $\rho$ ), que são calculados sobre 128 voxels de um experimento de fMRI, em um estudo dado por Friston (2002) [Friston (2002)]. O valor esperado (média) e a covariância destes dados são mostradas na Tabela 2.1. Esses valores podem ser tomados como um conhecimento *a priori* para todos os experimentos de fMRI uma vez que tais valores não variam muito de experimento para experimento.

Priors nos parâmetros hemodinâmicos								
Parâmetros	Descrição	Média dos priors $(\eta_{\theta})$	Variância dos					
			Priors $(C_{\theta})$					
$\kappa$	Taxa de decréscimo do sinal	0,65/s	$0,015/s^2$					
	vasodilatatório (Equação 2.6)							
$\gamma$	Taxa de dependência do si-	0,41/s	$0,002/s^2$					
	nal vasodilatatório com o fluxo							
	(Equação 2.6)							
au	Tempo de trânsito médio	$0,98 \mathrm{\ s}$	$0,056/s^2$					
	(Equação 2.3)							
lpha	Expoente de Grubb (Equação	0,32	0,0015					
	2.3)							
ρ	Fração de oxigênio extraída no	0,34	0,0024					
	estado basal (Equação 2.4)							

Tabela 2.1: Priors dos parâmetros hemodinâmicos. Valores calculados de 128 voxels de um experimento de fMRI. O experimento é descrito em Friston (2002). [Friston (2002)]

#### 2. Revisão Teórica

A distribuição *a priori* da atividade neuronal está relacionada ao fato de que a atividade neuronal não pode divergir exponencialmente para valores infinitos. Isso significa que na ausência de estímulos, o estado neuronal deve retornar ao seu estado de equilíbrio. Pode-se garantir isso fazendo com que o maior autovalor da matriz de conectividade intrínseca seja negativo. Então, para garantir que o sistema conserve essa característica, é incluída uma restrição aos valores das conectividades intrínsecas. As matrizes de acoplamento são fatorizadas em um parâmetro de escalonamento  $\sigma$  que corresponde ao decaimento intrínseco ou auto-inibição de cada região. As matrizes de conectividade intrínseca e modulatórias se tornam:

$$A \to \sigma A = \sigma \begin{pmatrix} -1 & a_{12} & \dots \\ a_{21} & -1 & \\ \vdots & \ddots \end{pmatrix}, \qquad B^j \to \sigma B^j = \sigma \begin{pmatrix} b_{11}^j & b_{12}^j & \dots \\ b_{21}^j & b_{22}^j & \\ \vdots & \ddots \end{pmatrix}$$

O valor esperado de  $\sigma$  controla as constantes de tempo características das atividades neuronais. É suposto que  $\sigma$  possui valor 1 s ( $\eta_{\sigma} = 1$ ), valor observado em experimentos de Eletroencefalografia (EEG) e de medidas com um único eletrodo (*single-unit electrode recordings*) para as variações neuronais evocadas [Friston et al. (2003)]. A distribuição *a priori* das conexões individuais ( $a_{ij}$ ) é assumida ser identicamente e independentemente distribuída com valor esperado  $\eta_a = 0$  e variância  $\nu_a$  que assegura que o expoente principal de Lyapunov (maior autovalor da matriz de conectividade intrínseca) tenha uma probabilidade de  $10^{-3}$  de ser positivo.

A densidade *a priori* dos parâmetros modulatórios  $b_{ij}^k$  é a mesma que a dos acoplamentos intrínsecos, porque esses representam os componentes dependentes do estímulo de  $a_{ij}$  que também são normalizados por  $\sigma$ . Já os priors das influências do estímulo externo  $c_{ik}$  são relativamente não informativos e possuem valor esperado zero e 1 de variância.

Combinando as densidades *a priori* dos parâmetros neurais e hemodinâmicos pode-se expressar a probabilidade *a priori* dos parâmetros em termos do valor esperado  $\eta_{\theta}$  e da covariância *a priori*:
$$\theta = \begin{bmatrix} \sigma \\ a_{ij} \\ b_{ij}^k \\ c_{ik} \\ \theta^h \end{bmatrix}, \qquad \eta_{\theta} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \eta_{\theta}^h \end{bmatrix}, \qquad C_{\theta} = \begin{bmatrix} \nu_{\sigma} \\ C_A \\ C_B \\ C_B \\ C_C \\ C_C \\ C_h \end{bmatrix}, \qquad (2.23)$$

onde  $C_A$ ,  $C_B$ ,  $C_C$  e  $C_h$  são as covariâncias da matriz de conectividade intrínseca (A), da matriz de conectividade modulatória (B), da matriz de conectividade extrínseca (C) e dos parâmetros hemodinâmicos do sistema (mostrados na Tabela 2.1).

Assumindo que a densidade *a posteriori* é aproximadamente gaussiana, necessitamos encontrar a média e a covariância condicionais que caracterizam esta distribuição. Denotaremos por  $\eta_{\theta|y}^{(i)} \in C_{\theta|y}^{(i)}$  a i-éssima estimativa desses momentos.

Voltando à Equação 2.22, podemos obter a verossimilhança dos dados expandindo esta equação em termos da média condicional  $\eta_{\theta|y}^{(i)}$ :

$$h(\theta, u) = h(\eta_{\theta|y}^{(i)}) + J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)}), \qquad (2.24)$$

$$J = \frac{\partial h(\eta_{\theta|y}^{(i)})}{\partial \theta}.$$

Escrevendo  $r = y - h(\eta_{\theta|y}^{(i)})$  tal que  $e \approx r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)})$ , podemos então escrever, sob suposições gaussianas, que a verossimilhança e a densidade *a priori* são dadas por [Friston (2002)]:

$$p(y|\theta) \propto exp\{-\frac{1}{2}(r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)}))^T C_{\epsilon}^{-1}(r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)}))\},$$

$$p(\theta) \propto exp\{-\frac{1}{2}(\theta - \eta_{\theta})^T C_{\theta}^{-1}(\theta - \eta_{\theta})\}.$$
(2.25)

Assumindo que a densidade posterior é também aproximadamente gaussiana, podemos substituir 2.25 na Equação 2.21 e teremos que a densidade posterior é dada por:

$$p(\theta|y) \propto exp\{-\frac{1}{2}(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i+1)})^T C_{\theta|y}^{-1}(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i+1)})\},$$
(2.26)

onde

$$C_{\theta|y} = (J^T C_{\epsilon}^{-1} J + C_{\theta}^{-1})^{-1}$$

$$e$$
(2.27)

$$\eta_{\theta|y}^{(i+1)} = \eta_{\theta|y}^{(i)} + C_{\theta|y} (J^T C_{\epsilon}^{-1} r + C_{\theta}^{-1} (\eta_{\theta} - \eta_{\theta|y}^{(i)}))$$

Podemos escrever a Equação 2.27 em uma forma mais compacta dada por:

$$C_{\theta|y} = (\overline{J}^T \overline{C}_{\epsilon}^{-1} \overline{J})^{-1}$$

$$e \qquad (2.28)$$

$$\eta_{\theta|y}^{(i+1)} = \eta_{\theta|y}^{(i)} + C_{\theta|y} (\overline{J}^T \overline{C}_{\epsilon}^{-1} \overline{y}),$$

onde

$$\overline{y} = \begin{bmatrix} y - h(\eta_{\theta|y}^{(i)}) \\ \eta_{\theta} - \eta_{\theta|y}^{(i)} \end{bmatrix}, \qquad \overline{J} = \begin{bmatrix} J \\ I \end{bmatrix}, \qquad \overline{C}_{\epsilon} = \begin{bmatrix} C_{\epsilon} & 0 \\ 0 & C_{\theta} \end{bmatrix}$$

Após determinar a média condicional e a covariância (equações acima) dos parâmetros pode-se estimar a covariância do erro, melhorando assim, a estimativa sobre os parâmetros. Isso é feito maximizando o logaritmo da verossimilhança em relação a hiperparâmetros<sup>4</sup>  $\lambda_j$ , onde  $C_{\epsilon} = \sum \lambda_j Q_j$ .  $Q_j$  representa algum conjunto base para as matrizes de covariância. O logaritmo da

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Enquanto parâmetros são quantidades que determinam a resposta esperada de um dado sistema, hiperparâmetros estão relacionados ao comportamento probabilístico dos parâmetros. Em um teste t de uma amostra, por exemplo, o parâmetro de interesse é o efeito verdadeiro que fazem as observações serem diferentes de zero, enquanto os hiperparâmetros são as variâncias (erros observados).

verossimilhança é encontrado pela integração da distribuição condicional dos parâmetros como descrito em Friston et al. [Friston et al. (2002)]. Utilizando o método de escore de Fisher, onde  $F(\lambda) = log(y|\lambda)$ , temos que:

$$\lambda^{i+1} = \lambda^{i} - \left\langle \frac{\partial^{2} F}{\partial \lambda^{2}} \right\rangle^{-1} \frac{\partial F}{\partial \lambda},$$

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda_{j}} = -\frac{1}{2} tr\{PQ_{i}\} + \frac{1}{2} \overline{y}^{T} P^{T} Q_{i} P \overline{y},$$

$$\left\langle \frac{\partial^{2} F}{\partial \lambda_{jk}^{2}} \right\rangle = -\frac{1}{2} tr\{PQ_{i} P Q_{j}\},$$
(2.29)

onde P será:

$$P = \overline{C}_{\epsilon}^{-1} \overline{J} C_{\theta|y} \overline{J^T} \overline{C}_{\epsilon}^{-1}.$$

Implementa-se então recursivamente as Equações 2.28 e 2.29 através de um algoritmo EM (*Expectation Maximization*) para encontrar os melhores valores (dos parâmetros e hiperparâmetros) que maximizam a densidade posterior, e que portanto, melhor se ajustam aos dados.

O algoritmo EM é um poderoso e genérico procedimento computacional que re-estima iterativamente os parâmetros de um sistema. Ele estima conjuntamente os parâmetros e os hiperparâmetros de um modelo. O EM é dividido, basicamente, em dois passos:

Passo E (*Expectation*): Encontra a média e a covariância condicionais de acordo com a Equação 2.27, usando a covariância dos erros especificados pelos hiperparâmetros do passo M.

Passo M (*Maximization*): Encontra os hiperparâmetros que são necessários para se ter um valor mais preciso dos momentos condicionais (média e covariância) no passo E.

O algoritmo EM repete as duas etapas mostradas acima até a convergência dos parâmetros para um dado valor<sup>5</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Seja X um conjunto de dados observados e  $X^*$  um conjunto de dados desconhecidos ou incompletos, e  $\theta$  um parâmetro de interesse pertencente ao espaço paramétrico. Para se inferir os valores  $\theta$  inicia-se o algoritmo EM a partir de  $\theta^0$ , ou seja, uma estimativa inicial do parâmetro (a média condicional, por exemplo) e repetindo-se os passos EM chega-se a um valor de  $\theta$  estimado (isso ocorre quando o valor de  $\theta$  converge para um dado valor).

#### 2. Revisão Teórica

O critério de convergência (ou parada) que determinará os parâmetros que serão usados como valores da conectividade efetiva, é que a diferença entre duas iterações na soma dos quadrados da média condicional esteja na ordem de  $10^{-6}$ .

Assim, os parâmetros neuronais (conectividades) e os parâmetros hemodinâmicos são encontrados utilizando-se uma abordagem Bayesiana, através da probabilidade posterior dos dados (que leva em consideração uma distribuição *a priori* dos parâmetros), em termos da média condicional e da covariância, como descrito em Friston et al. [Friston et al. (2002), Friston et al. (2003)]. Os parâmetros que maximizam essa densidade posterior são estimados através de múltiplas iterações de um algoritmo EM, encontrando, assim, os valores de conectividades procurados.

Apesar do grande avanço que a DCM representa e dos muitos trabalhos utilizando esta técnica para se inferir a conectividade entre as áreas cerebrais, a DCM ainda apresenta uma grande desvantagem em sua sua formulação: a quantidade de parâmetros a serem ajustados. Dependendo da quantidade de áreas e do número de conexões envolvidas no processamento cerebral a ser estudado, a DCM precisa ajustar um quantidade realmente muito grande de parâmetros e os resultados podem não ser tão robustos assim. A maneira como se calculam esses parâmetros (através de uma estatística Bayesiana como mostrado acima) minimiza o problema de muito parâmetros, uma vez que leva em consideração um conhecimento *a priori* para se obter os valores das conectvidades. Porém, ainda assim, qualquer conclusão feita com base na DCM deve levar em conta tal fator e, portanto, comparações com resultados obtidos por outras técnicas se tornam necessárias. O experimento motor realizado por nós, teve, em parte, o intuito de verificar a plausibilidade da DCM, comparando os resultados obtidos no nosso estudo com resultados obtidos por outras técnicas e com o conhecimento acumulado sobre esse sistema.

Para se calcular a conectividade efetiva através da DCM é necessário, primeiramente, realizar um experimento de  $fMRI^1$ , que possibilite determinar quais áreas estão envolvidas em um determinado processamento cerebral e como as atividades destas áreas variam no tempo. Um experimento de fMRI tem três etapas bem definidas. A primeira é a aquisição de uma imagem estrutural (anatômica) de ressonância magnética de alta resolução, que será corregistrada com as imagens funcionais, de mais baixa resolução - a imagem anatômica serve para melhor localizar as regiões de ativação detectadas através da fMRI. A segunda etapa consiste na aquisição das imagens de fMRI propriamente ditas, que são imagens de baixa resolução adquiridas rapidamente, onde são detectadas as alterações de contraste BOLD. Estas imagens são adquiridas simultaneamente à apresentação de estímulos ou à execução de tarefas, alternados com períodos de repouso. A apresentação desses estímulos/tarefas pode seguir tanto um paradigma evento-relacionado quanto um paradigma de blocos. Em decorrência da baixa variação do contraste BOLD nas imagens (algo em torno de 3% em uma máquina de ressonância magnética de 1,5 T e 6% em uma máquina de 3,0 T [Turner e Friston (1997)]), não é possível uma visualização direta das áreas ativadas. Por isso é necessária uma terceira etapa de pós-processamento. Na terceira etapa utilizam-se algoritmos computacionais para a identificação de áreas ativadas usando métodos estatísticos [Bandettini et al. (1993), Ardekani e Kanno (1998), Kershaw et al. (1999), Kiebel e Holmes (2003), Baudewig

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Além da fMRI já existe uma abordagem da DCM que calcula a conectividade efetiva entre áreas cerebrais através de experimentos de EEG [David et al. (2006)].

et al. (2003)]. Nesta etapa se determina se as alterações no contraste BOLD ao longo do tempo foram ou não estatisticamente significativas em resposta ao estímulo apresentado. Porém, antes de realmente processar os dados é necessário que se faça um pré-processamento, com a finalidade de eliminar alguns artefatos que não são provenientes da ativação neuronal. Nas Seções 3.1 e 3.2 apresentamos os procedimentos necessários para se realizar o pré-processamento e a análise dos dados de fMRI, para uma posterior utilização dos dados no cálculo da conectividade efetiva via a DCM.

Com mencionado na Seção 2.5, é necessário para o cálculo da conectividade efetiva via a DCM determinarmos qual o modelo anatômico que será utilizado(quais áreas serão incluídas no modelo da DCM e como elas estão relacionadas entre si – direção das conexões). Neste trabalho estudamos dois sistemas neurais, o sistema motor e o sistema de reconhecimento de faces emotivas. Descrevemos na Seção 3.3 os sistemas estudados e os modelos neurais utilizados para o cálculo da DCM. Finalmente, na Seção 3.4 descrevemos os experimentos realizados e os procedimentos experimentais utilizados nos mesmos.

# 3.1 Pré-processamento em fMRI

O pré-processamento é dividido nos seguintes passos:

#### Correção temporal

Os dados de fMRI são adquiridos através de sequências de pulsos rápidas. Essa forma de aquisição restringe a obtenção dos dados a uma fatia (do cérebro) por vez. Como uma única fatia é adquirida por vez, as fatias possuem tempos de aquisição ligeiramente diferentes umas das outras e por isso, uma fatia que é adquirida num tempo posterior ao início da aquisição é defasada temporalmente em relação à fatia anterior. Essas fatias são unidas posteriormente para compor a imagem total. É necessário, então, fazer uma correção na defasagem temporal entre as fatias para que elas sejam colocadas em fase, como se tivessem sido adquiridas ao mesmo tempo. Em geral se faz uma interpolação entre os dados.

#### Correção do movimento

Um dos maiores problemas em um experimento de fMRI é a necessidade de manter a cabeça do indivíduo, submetido ao exame, parada. A aquisição dos dados é realizada supondo que a posição de um ponto ao outro no cérebro é absoluta e não relativa. Ou seja, qualquer movimento da cabeça do sujeito acarretará em erro no experimento. Algumas precauções são tomadas no momento da aquisição das imagens para fixar a cabeça do sujeito/paciente (sacos a vácuo ou espumas colocadas em volta da cabeça do indivíduo, tira fixadora de velcro). Ainda assim, um mínimo movimento (alguns milímetros) que ocorrer prejudicará o processamento dos dados. O objetivo da correção de movimento da cabeça é ajustar os volumes cerebrais adquiridos ao longo do tempo de forma que o cérebro esteja sempre na mesma posição. Isso geralmente é feito utilizando transformações de corpo rígido, que consistem na aplicação de translações e rotações às imagens 3D para se ajustarem a uma imagem de referência.

#### Normalização espacial

Com o intuito de analisar (e comparar) os dados de diversos indivíduos precisamos colocar as imagens obtidas em um espaço padrão. Isso se deve em decorrência de existir uma grande variabilidade na forma e tamanho dos cérebros de diferentes indivíduos. Em geral usa-se um template (Talairach, MNI) para padronizar as imagens adquiridas, e minimiza-se a soma das diferenças quadráticas entre a imagem que se quer normalizar e o template.

#### Suavização

Como os dados de fMRI são compostos das séries temporais de milhares de voxels individuais, a analise estatística de todos essas séries seria muito custosa, além de aumentar a probabilidade de obter um falso-positivo (dizer que um voxel está ativo quando na verdade ele não está). Então, uma possibilidade é realizar uma suavização espacial dos dados, reduzindo o número de testes estatísticos independentes. A suavização serve também para aumentar a razão sinal-ruído (SNR) dos dados, uma vez que eliminará frequências mais altas que são indesejáveis. A técnica mais comum para suavizar os dados é a utilização de um filtro gaussiano. Quando este é aplicado, ele espalha a intensidade do voxel para voxels vizinhos e o efeito de suavização reduz a variabilidade dos dados, aumentando a SNR.

## 3.2 Estatística em fMRI

Após a etapa de pré-processamento os dados estarão prontos para serem analisados. Nesta etapa utilizam-se métodos estatísticos para se avaliar a possibilidade de uma região cerebral estar ou não ativada. Os principais métodos para processar dados de fMRI são aplicações dos métodos básicos de inferência estatística [Cox (2006)], onde se consideram hipóteses específicas sobre as características próprias do ruído e do sinal dos dados de fMRI. Estes testes utilizam as séries temporais dos voxels da imagem. A técnica a se utilizar dependerá das condições dos dados após o pré-processamento, da SNR, e do protocolo ou paradigma utilizado no experimento de fMRI. Métodos como a correlação verificam a semelhança da série temporal com o que é esperado pelo modelo de HRF. Para uma dada série temporal, quanto maior o valor do coeficiente de correlação linear r, mais provável é que aquele voxel esteja ativo. Em alguns métodos não há a necessidade de se utilizar um modelo de HRF para averiguar quais regiões cerebrais foram ativadas. Nesses casos o que se faz é comparar os dados adquiridos nos momentos que deveria ocorrer ativação (momento em que o estímulo foi apresentado) com os momentos em que o sujeito está em repouso, e através de um teste dizer se existem diferenças significativas entre uma condição e outra. O teste estatístico t de Student, por exemplo, compara a média dos dados relativa aos momentos de ativação com a média dos dados relativa aos momentos de repouso. Se houver uma diferença significativa, o voxel é considerado ativo. Existem várias possibilidades para se analisar os dados de fMRI, dentre elas: modelo linear geral [Kiebel e Holmes (2003)], métodos Bayesianos [Friston e Penny (2003)], teste-t de Student [Huettel et al. (2004)]; teste Kolmogorov-Smirnov [Aguirre et al. (2005); correlação [Kuppussumy et al. (1997)].

Na presente tese todas as análises de fMRI foram feitas através de um modelo linear geral(GLM) utilizando o teste t de Student.

#### 3.2.1 Teste t de Student

O teste t é um teste estatístico que permite inferir resultados sobre um universo de dados utilizando-se uma amostra aleatória desses dados (assim como outros testes estatísticos como

qui-quadrado, correção de continuidade de Yates, Fisher, Kolmogorov - Smirnov). É utilizado quando não se conhece o desvio padrão da população [Magalhães e Lima (2005)]. O desvio padrão é substituído pelo erro padrão dos dados e a estatística resultante deixa de ter uma distribuição normal e passa a ter uma distribuição denominada de distribuição t, que dependerá do número n de amostragens que se tem. Quanto maior o n mais próxima a distribuição t está da distribuição normal.

Como todo teste estatístico, o teste t se inicia com um enunciado cuidadoso das afirmações que queremos testar, enunciando o que chamamos de hipótese nula  $H_0^2$ , e procurará evidências nos dados para rejeitar ou não essa hipótese.

A estatística t (teste t) de uma amostra é dada por:

$$t = \frac{\overline{x} - \mu}{s/\sqrt{n}},\tag{3.1}$$

com n-1 graus de liberdade, onde  $\overline{x}$  é a média amostral,  $\mu$  é a média populacional, s é o desvio padrão amostral e n é o tamanho da amostra. No fundo o que a estatística t nos fornece é a informação da distância de  $\overline{x}$  a sua média  $\mu$  em unidades de desvio padrão. Em decorrência da complexidade da função densidade t as probabilidades associadas a cada valor t são obtidas de tabelas construídas numericamente e levam em conta o número de graus de liberdade da população amostral, uma vez que a forma da curva de distribuição é dependente da população amostral. Em geral utiliza-se o teste t de uma amostra, para testar a hipótese nula de que a média encontrada em uma dada população amostral é igual a um dado valor  $\mu$ . Para testar se a média encontrada é diferente de uma média da população igual a zero, testa-se a hipótese nula de que  $\mu = 0$ .

O teste t pode ainda comparar médias entre duas amostras. Se as amostras forem de uma mesma população (e dependentes) chamamos o teste t de *teste t pareado de duas amostras* e caso as amostras sejam de populações diferentes (independentes) chamamos o teste t de apenas *teste t de duas amostras*.

Para testar, por exemplo, a hipótese nula de que as médias de duas amostragens (dependentes - da mesma população) são iguais, ou seja,  $\overline{x}_1 - \overline{x}_2 = 0$ , usamos o teste t pareado de

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Num teste estatístico, a afirmação testada é chamada de hipótese nula. O teste é planejado para avaliar a força da evidência contrária à hipotese nula.

duas amostras. Neste caso, fazendo correspondência com a notação anterior podemos escrever a hipótese nula como  $H_0: \mu = 0$ , onde  $\mu$  agora representa o fato de que a média da população não varia entre as duas amostras ( $\overline{x} = \overline{x}_1 - \overline{x}_2$ ), e podemos continuar usando a Equação 3.1.

No caso do teste t de duas amostras (independentes) utilizamos a equação:

$$t = \frac{\overline{x}_1 - \overline{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}},\tag{3.2}$$

onde  $\overline{x}_1 \in \overline{x}_2$  são as médias das diferentes populações,  $n_1 \in n_2$  são os tamanhos das amostras de  $\overline{x}_1$ e  $\overline{x}_2$  respectivamente, e  $s_1^2 \in s_2^2$  as suas variâncias.

Como, além disso, o parâmetro t depende do número de graus de liberdade da amostra  $n_T$  e como temos dois grupos, o número de graus de liberdade é dado pela soma dos graus de liberdade de cada grupo menos dois [Dowdy et al. (1991)]:

$$n_T = n_1 + n_2 - 2.$$

Em um teste de hipótese podem ocorrer dois tipos de erros: erros do tipo I (falsos positivos) e erros do tipo II (falsos negativos). Se  $H_0$  é a hipótese nula e  $H_1$  a hipótese alternativa, os erros de tipo I são aqueles em que se rejeita  $H_0$ , sendo  $H_0$  verdadeira, enquanto o segundo tipo de erro consiste em aceitar  $H_0$  sendo  $H_0$  falsa. Nesse sentido, um valor de probabilidade  $\alpha$  do erro tipo I pode ser definido, e é denominado o nível de significância do teste. Para determinar se  $H_0$  pode ser rejeitada, o p valor é comparado com a probabilidade  $\alpha$ .

Num estudo, então, dizemos se rejeitamos ou não a hipótese nula se a probabilidade associada ao valor t calculado através da Equação 3.2 ou 3.1 for  $\leq \alpha$ . Uma convenção é assumir que o valor de  $\alpha$  seja 0,05. Entretanto, para um número muito grande de testes simultâneos a ser realizados (como é o caso na geração dos mapas de ativação em experimentos de fMRI), o valor de  $\alpha = 0,05$  admite um número muito grande de falsos positivos e é necessário se fazer correções para que a estatística não permita um erro muito grande na análise. Existe uma gama de correções possíveis, como por exemplo, a Taxa de Erro por Comparação (PCE), que corresponde à quantidade de falsos positivos, considerando cada voxel separadamente. Outra correção possível é a Taxa de Erro por Família de Testes (FWE), que corresponde à probabilidade de obter algum

falso positivo para uma família de testes onde  $H_0$  é verdadeira. Existe também a Taxa de Falsas Descobertas (FDR), que corresponde à proporção de testes falsos positivos entre todos os testes declarados positivos. [Winkler et al. (2007)]

A correção mais usual é a taxa de erro por família de testes (FWE) utilizando o procedimento de Bonferroni, que consiste em dividir o valor de  $\alpha$  pelo número de testes a serem realizados. Esse procedimento diminui o limiar  $\alpha$ , diminuindo assim proporcionalmente a probabilidade de se obter um erro do tipo falso positivo.

Em nossas análises de fMRI utilizamos o teste t com a correção FWE de Bonferroni.

#### 3.2.2 Modelo Linear Geral

O Modelo Linear Geral (GLM) é uma ferramenta estatística robusta cujo uso vem crescendo muito nos últimos anos, tanto nas ciências exatas e biológicas quanto nas ciências sociais. A base do GLM é encontrar valores de parâmetros em relação a dados observados levando-se em conta variáveis ditas preditoras. Os parâmetros (ou pesos) indicam o quanto uma variável preditora influencia na resposta observada.

No âmbito das neurociências esta ferramenta foi introduzida com grande sucesso em dados de experimentos de Tomografia de Emissão de Pósitrons, e posteriormente estendida a experimentos de fMRI [Friston et al. (1995)], também com grande eficácia.

O principio básico do modelo linear geral é explicar a variável dependente  $Y_j$  em termos de combinações lineares de variáveis preditoras com a adição de um termo de erro, na forma:

$$Y_j = x_j^{(0)}\beta_0 + x_j^{(1)}\beta_1 \dots + x_j^{(l)}\beta_l + \epsilon_j.$$

Os  $\beta_j$  são parâmetros desconhecidos que nos informam o quanto cada variável preditora  $x_i^{(j)}$  contribui para a formação do sinal  $Y_j$ . j é um índice relativo ao tempo. O modelo é suposto de modo a ajustar os erros  $\epsilon_j$ , que são independentes e possuem distribuição normal com média zero e variância  $\sigma^2$  (N(0,  $\sigma^2$ )). O objetivo do GLM então é encontrar os parâmetros  $\beta_j$ , dadas as variáveis preditoras  $x_i^{(j)}$ , de maneira a obter a melhor predição para os dados  $Y_j$ . No âmbito da fMRI  $Y_j$ é a variação da série temporal dos dados observados em um voxel. Escrevendo explicitamente os termos da equação em cada instante de tempo para um único voxel teremos:

$$Y_{1} = \beta_{0} + x_{1}^{(1)}\beta_{1}... + x_{1}^{(l)}\beta_{l} + \epsilon_{1},$$
  

$$Y_{2} = \beta_{0} + x_{2}^{(1)}\beta_{1}... + x_{2}^{(l)}\beta_{l} + \epsilon_{2},$$
  

$$\vdots = \vdots + \vdots + \vdots + \vdots$$
  

$$Y_{j} = \beta_{0} + x_{j}^{(1)}\beta_{1}... + x_{j}^{(l)}\beta_{l} + \epsilon_{j},$$

que na forma matricial é dado por:

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_1^{(1)} & \dots & x_1^{(l)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_j^{(1)} & \dots & x_j^{(l)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \vdots \\ \beta_l \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_j \end{bmatrix},$$

ou de uma forma mais compacta:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}.\tag{3.3}$$

**X** representa a matriz de desenho experimental, é baseada no paradigma experimental e incorpora as predições experimentais do modelo (resposta hemodinâmica prevista), portanto é definida pelos diversos componentes que explicam os dados observados. Para se encontrar os valores de  $\beta$  utilizase o método dos mínimos quadrados, ou seja, a soma dos quadrados da diferença entre os valores preditos e os dados observados deve ser minimizada.

Portanto o melhor ajuste para os parâmetros  $\beta$  é dado por:

$$\widehat{\beta} = (\mathbf{X}^T X)^{-1} X^T Y.$$
(3.4)

Assim encontramos os valores dos parâmetros que melhor se ajustam à série temporal medida para cada voxel.

Podemos, após esse passo, testar a significância dos parâmetros encontrados para cada voxel através de um teste t. Para o caso geral, teremos que a hipótese nula será dada por:

$$H_0: [c_0 \ c_1 \ c_2 \ c_3 \dots c_l] \times \widehat{\beta} = B$$

onde  $C = [c_0 \ c_1 \ c_2 \ c_3 \ \dots \ c_l]$  é a matriz de contraste<sup>3</sup> que possibilitará avaliar (separadamente ou em conjunto) os efeitos da matriz de desenho experimental **X** e  $\beta$  é o vetor dos parâmetros  $\beta_j$ ; em geral, B = 0. O valor t será dado por:

$$t = \frac{C\widehat{\beta} - B}{Var(C\widehat{\beta})},\tag{3.5}$$

onde  $Var(C\widehat{\beta})$  é a variância do termo  $C\widehat{\beta}$ .

Podemos então fazer inferências estatísticas aceitando como ativos apenas voxels que tiverem valores de  $\beta$  que forem associados a valores t maiores que um dado valor limiar. É usual utilizar como limiar um t-valor correspondente a um p-valor de 0,05 com correções de erros.

Neste trabalho, para realizar o pré-processamento e analisar os dados, utilizamos o software SPM8 (*Statistical Parametric Mapping* versão 2008) (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software) que, dentre outras coisas, implementa o GLM para análises estatísticas em experimentos de fMRI.

### 3.3 Sistemas neurais estudados

Como vimos na Seção 2.5, o DCM é aplicado em um sistema neuronal e, para tanto, existe a necessidade de que informemos como a rede neuronal está interligada, quais as áreas envolvidas no processamento neural que queremos estudar e como essas áreas estão interligadas anatomicamente. Esta seção apresenta, de forma resumida, os sistemas neurais estudados nesta tese, mostrando quais áreas estão envolvidas no respectivo sistema estudado e como essas áreas estão conectadas anatomicamente umas às outras. Também são descritos os paradigmas experimentais utilizados para o estudo desses sistemas.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>A matriz de contraste é usada para especificar quais efeitos, contidos na matriz de desenho experimental, serão avaliados e como serão avaliados. A matriz de contraste possui as mesmas dimensões de  $\hat{\beta}$ . Para avaliarmos, por exemplo, o efeito da condição experimental dada pela primeira coluna da matriz experimental, a matriz de contraste C deve ser igual a  $\begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix}$ , pois assim apenas os efeitos relacionados a primeira condição experimental serão levados em consideração. Se quisermos avaliar a diferença dos efeitos relacionados a primeira e a segunda colunas da matriz de desenho experimental devemos usar uma matriz de contraste dado por  $C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix}$ .

#### 3.3.1 Sistema Motor

Desde final do século XIX e início do século XX estudos realizados pelo neurofisiologista Charles Sherrington e pelo neurologista David Ferrier, entre outros, apontavam as áreas envolvidas no processamento dos movimentos, mas foi com os trabalhos do neurocirurgião canadense Wilder Penfield que as áreas hoje conhecidas como Motora Primária (M1) e Motora Suplementar (SMA) foram demonstradas definitivamente como as constituintes do córtex motor. Atualmente sabe-se que o Sistema Motor dispõe de um "alto comando" organizado hierarquicamente: são os centros ordenadores do córtex e regiões subcorticais, que comandam as ações contráteis das unidades motoras através das vias descendentes. Estas constituem dois sistemas fundamentais. O primeiro é o sistema medial, que reúne as vias que controlam o equilíbrio corporal e a postura, comandando principalmente os músculos do eixo central do corpo (a coluna vertebral) e aqueles de ligação com os membros (os músculos do ombro, por exemplo). O segundo é o sistema lateral, que reúne as vias de comando dos movimentos voluntários, principalmente aqueles efetuados pelas partes mais distais dos membros (braços, mãos e pés). Ao nível cortical podemos considerar quatro grandes áreas envolvidas no processamento dos movimentos, mostradas na Figura 3.1:

**Área motora primária (M1) ou área 4 de Brodmann** - Ocupa o giro pré central do lobo frontal (fatia em vermelho na Figura 3.1) e é a área que representa a sede do "alto comando motor", ou seja, a região de onde surgem os comandos para os movimentos voluntários. M1 é, dentre todas as áreas do sistema motor, a que possui maior densidade de neurônios. Esses neurônios formam vias descendentes para regiões subcorticais fornecendo o comando neural para o movimento requerido. Neurônios de M1 são projetados também diretamente para a medula, influenciando diretamente os movimentos.

Área motora suplementar (SMA) ou Área 6 de Brodmann - Localiza - se rostral e dorsalmente a M1 (fatia em azul na Figura 3.1), a qual está intensamente interconectada. Esta área está relacionada ao planejamento dos movimentos voluntários, é ativada quando imaginamos um movimento sem nos mover realmente. Essa área, portanto, parece conter a ideia do movimento

complexo, ou seja, uma espécie de plano ou programa para M1 executar. Uma característica importante da atividade desta área é que ela ocorre em antecipação aos movimentos de qualquer um dos lados do corpo (por exemplo, movimento de qualquer uma das mãos), sugerindo que as áreas suplementares dos dois hemisférios são intimamente interligados pelo corpo caloso. Vários estudos mostram que a atividade desta área é aumentada cerca de um segundo antes do movimento ocorrer, o que a torna consistente com a função que lhe é designada, de que esteja envolvida no planejamento do movimento.



Figura 3.1: Representação das áreas do córtex envolvidas no processamento dos movimentos. As áreas motoras estão representadas nas cores vermelha e azul. As áreas representadas em tons de verde conectamse com as primeiras, mas não fazem parte sistema motor [Bear et al. (2002)].

**Area pré-motora (PM)** - Se situa rostral e lateralmente a M1 (fatia em azul na Figura 3.1). Também está relacionada com o planejamento do movimento. Porém, enquanto a área SMA é a região de planejamento "interior", que tem base nos dados armazenados na memória, a PM é a região responsável pelo planejamento "exterior", aquele com base nos dados fornecidos a cada momento pelos sistemas sensoriais. Portanto, enquanto M1 é uma estrutura ordenadora, responsável pelo comando motor superior, SMA e PM são estruturas planejadoras, de onde sairá o programa de comandos que M1 enviará às estruturas subcorticais pelas vias descendentes, e que finalmente

chegará às estruturas executadoras, os músculos.

**Área motora Cingulada (MC)** - Está posicionada na face medial do córtex, logo acima do corpo caloso. Supõe-se que MC seja a região envolvida com os movimentos que contém uma carga emocional, o que se depreende da vinculação dessa região com o sistema límbico.

**Àrea Sensorial primária (S1)** - Posicionada no giro pós central, situada logo após o córtex motor primário (na borda posterior do sulco central - fatia verde na Figura 3.1), essa área está relacionada com as sensações que temos no corpo, como por exemplo, o tato e com o processamento da textura, forma e tamanho dos objetos. Parece ter a função de possibilitar a recepção das sensações (sentir dor ou frio, saber em que parte do corpo isso ocorre, perceber a pressão ou o toque de objetos).

Outras três áreas não corticais são muito importantes no processamento motor:

Glânglios da Base - Estão localizados nas profundezas do cérebro. São constituídos pelo núcleo caudado, o putâmen, o globo pálido e o núcleo subtalâmico. O núcleo caudado juntamente com o putamen são chamados de estriado. Além da participação no processamento motor, estão envolvidos em um grande número de circuitos paralelos, que envolvem a função cognitiva e a memória.

**Cerebelo** - Localizado na parte posterior e inferior do cérebro, o cerebelo (do latim "cérebro pequeno") assenta-se em firmes talos denominados *pedúnculos*. O cerebelo contém tantos neurônios quanto ambos os hemisférios cerebrais juntos e é primariamente um centro para o controle do movimento que possui extensivas conexões com o cérebro e a medula espinhal. Ao contrário dos hemisférios cerebrais, o lado esquerdo do cerebelo está relacionado com os movimentos do lado esquerdo do corpo, enquanto o lado direito, com os movimentos do lado direito do corpo.

**Tálamo** - Situado na estrutura chamada diencéfalo, o tálamo é constituído de vários núcleos de neurônios, que funcionam como organizadores cerebrais, recebendo informações de várias áreas ce-

rebrais e as redistribuindo para outras áreas (em geral para o córtex). Além de estar envolvido com a análise e integração das funções sensitivas e motoras, o tálamo também está relacionado com o sistema límbico e com funções superiores como a atenção, a linguagem, função executivas, memória.

#### Conexões entre as áreas envolvidas no Sistema Motor

Em se tratando do sistema motor como um todo e como as áreas estão conectadas, Bear et al. [Bear et al. (2002)] trazem dois circuitos possíveis que processam o movimento, um que ocorre via tálamo e outro via cerebelo, cada um desempenhando seu papel no processamento do movimento. Os circuitos são mostrados na Figura 3.2.

No circuito do lado esquerdo da Figura 3.2, o córtex cerebral (córtex pré-frontal, córtex motor (SMA e M1) e córtex sensorial) se conecta com os núcleos da base que mandam informações ao tálamo e este retorna informações ao córtex cerebral, mais especificamente ao córtex motor suplementar (conforme mostrado na Figura 3.2).

De uma maneira resumida, o circuito mais direto que passa pelos gânglios da base iniciase com uma conexão excitatória do córtex cerebral para células dos gânglios da base, que enviam aferências para a parte ventro-lateral (VL) do tálamo. O tálamo redistribui a informação para o córtex motor suplementar, fechando o ciclo desta via. Entretanto, o córtex motor suplementar se comunica com as outras áreas do córtex cerebral (em especial o córtex motor primário, que tem comunicação direta com a medula espinhal) e com o cerebelo, processando o movimento que se quer realizar.

Uma das principais funções desta alça (circuito) parece estar relacionada com a de escolha e iniciação de movimentos voluntários. As evidências mais fortes que embasam esta teoria provêm do estudo de doenças como o mal de Parkinson, que em decorrência de um mal funcionamento das áreas dos gânglios da base, leva a sintomas que incluem lentidão dos movimentos e dificuldade em iniciar movimentos voluntários. Uma importante consequência desta alça motora estar relacionada com a inicialização dos movimentos é que ela também funcionaria como um filtro que suprime movimentos inadequados.

Outra alça de igual importância para o processamento e execução do movimento é a que



Figura 3.2: Vias possíveis para o processamento motor a nível cerebral. A via do lado direito percorre um circuito através dos núcleos da base, voltando pela área suplementar motora (área 6). A via do lado esquerdo é efetivada através do cerebelo, onde o circuito é finalizado com a volta sendo pela área primária motora (área 4) [Bear et al. (2002)]. Figura extraída de Bear et al. [Bear et al. (2002)].

passa pelo cerebelo (alça da direita na Figura 3.2). Neste circuito motor o córtex cerebral envia sinais ao cerebelo, que os manda para o núcleo ventrolateral do tálamo, que os reenvia ao córtex novamente, mais especificamente ao córtex motor primário.

Em decorrência de lesões nesta via, como por exemplo na condição de ataxia<sup>4</sup>, podese deduzir que ela é essencial para a execução adequada de movimentos planejados voluntários multiarticulares. Uma vez que o sinal de intenção de movimento chega ao cerebelo, a atividade

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Ataxia reflete uma condição de falta de coordenação dos movimentos voluntários, podendo afetar a força muscular e o equilíbrio de uma pessoa.

desta área parece instruir o córtex motor primário com respeito à duração, precisão temporal e força do movimento a ser realizado. O cerebelo é também um importante local de aprendizado, é onde se compara o que aconteceu com o que foi planejado acontecer, e quando o resultado dessa comparação não é satisfatório, modificações em certos circuitos cerebelares são realizadas.

#### 3.3.2 Reconhecimento e processamento de expressões faciais emotivas

Outro sistema neural em que aplicamos a DCM foi no sistema que envolve o reconhecimento de emoções em faces humanas. O reconhecimento de expressões faciais desempenha (e sempre desempenhou) um papel fundamental no dia a dia do ser humano por influenciar a maneira como devemos proceder em determinadas situações. Em muitos casos é a primeira informação que teremos sobre uma determinada pessoa e/ou situação e determinará qual é a melhor maneira de interagirmos com esta pessoa e/ou situação.

Outro fator que torna esse sistema extremamente importante em ser estudado é que sujeitos que possuem a doença de Parkinson, além do prejuízo no sistema motor, parecem perder a habilidade em reconhecer expressões faciais. Esse sintoma, em alguns casos, surgiria antes mesmo dos prejuízos no sistema motor.

#### Sistema neural do reconhecimento/processamento de expressões faciais emotivas

Estudos em Ressonância Magnética funcional têm demonstrado que a área do giro fusiforme é uma importante área relacionada à tarefa de percepção facial [Haxby et al. (1999), Haxby et al. (2000)]. Além destas, as regiões do giro occipital lateral e inferior e as porções posteriores do sulco temporal superior, também são ativadas em tarefas envolvendo o reconhecimento de faces. Estas regiões formam um sistema que é fundamental para a percepção facial.

O sistema fundamental é parte de um sistema estendido formado por regiões de outros sistemas neuronais, que em conjunto e organizados hierarquicamente com o sistema fundamental, extraem o significado das faces. O processamento emocional induzido pela visualização de uma expressão facial é realizado por um sistema neuronal que atua em paralelo e em conjunto com o sistema fundamental da percepção facial [Haxby et al. (2002), Phillips et al. (2003a)].

De acordo com as teorias atuais existem três processos que são fundamentais para a

percepção de emoções [Phillips et al. (2003a)]:

1) A identificação da significância emocional de um estímulo.

2) A produção de um estado afetivo em relação à resposta ao estímulo.

3) A regulação (modulação) do estado afetivo.

Neste sentido, o processamento da emoção é realizado principalmente por dois sistemas neuronais:

 Um ventral, incluindo a amígdala, a ínsula, o sistema estriado, regiões ventrais do giro do cíngulo anterior e regiões ventrais do córtex pré-frontal. Essas áreas são predominantemente importantes para os processos 1 e 2, e para desencadeamento de respostas emocionais autônomas.

2) Outro dorsal, incluindo o hipocampo, as regiões dorsais do giro do cíngulo e o córtex préfrontal, em especifico o córtex pré-frontal medial (DMPFC) e o dorsolateral (DLPFC). Essas áreas são predominantemente importantes para o processo 3, responsável pela regulação (modulação) e controle da resposta emocional.

Phillips et al. [Phillips et al. (2003a)] apresenta um diagrama mostrando como o sistema global do processamento de emoções ocorre; esse diagrama é mostrado na Figura 3.3.

Vemos na Figura 3.3 que as áreas dorsais são responsáveis por regular a atividade das áreas ventrais, influenciando diretamente a atividade destas últimas e assim modulando a resposta afetiva em si. Esperamos então que quanto maior o teor emotivo apresentado em um rosto humano, maior será o papel desempenhado pelas áreas do sistema dorsal, em especial, maior será a influência do córtex pré-frontal dorsolateral e dorsomedial no sistema.

Este é o modelo de conectividade para o processamento neural de expressões faciais emotivas. Neste modelo, as áreas do sistema ventral (áreas do círculo inferior) da Figura 3.3 se conectam entre si e também com as áreas do sistema dorsal (áreas dentro do círculo superior). As áreas do sistema dorsal também estão conectadas entre si e regulam a atividade do sistema ventral, modulando o fator emoção.



Figura 3.3: Diagrama esquemático mostrando as estruturas neurais importantes na percepção da emoção. As áreas DLPFC e DMPFC são importantes no papel da regulação do estado emocional. Há uma importante relação recíproca (setas curvadas) entre os dois sistemas, áreas dentro círculo superior e áreas dentro do círculo inferior. Figura adaptada do artigo [Phillips et al. (2003a)]

# A doença de Parkinson e o sistema de reconhecimento/processamento de expressões faciais emotivas

Descrita pela primeira vez ainda no começo do século XIX pelo médico britânico James Parkinson em seu livro An Essay on the Shaking Palsy, a doença de Parkinson é uma doença neuro-degenerativa, clinicamente caracterizada por disfunções do sistema motor, tais como rigidez muscular, bradicinesia (lentidão dos movimentos), e movimentos rápidos involuntários (tremores). De etiologia ainda não definida, a doença de Parkinson é uma das demências mais comuns da humanidade. Muitos estudos apontam vários fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença; a idade é, sem dúvida, o maior fator de risco [McGeer et al. (1997)]. Outros fatores são: compostos químicos como os pesticidas (que podem aumentar as chances de desenvolvimento da doença) [Priyadarshi et al. (2001)] e a predisposição genética (há um risco levemente maior em parente de primeiro grau dos sujeitos com Parkinson)[Sellbach et al. (2006)]. Estudos envolvendo a doença de Parkinson são de grande importância uma vez que cerca de 1% da população mundial é acometida por essa doença [Samii et al. (2004)].

Do ponto de vista patológico a alteração predominante na Doença de Parkinson é a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. A dopamina é um neurotransmissor de grande importância que está envolvido no controle das funções motoras, cognitivas e emocionais. Os principais sistemas dopaminérgicos são as vias: nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical e túbero-infundibular.

Em decorrência da dopamina ser fundamental em todos estes sistemas, os males que a doença causa afetam muito mais funções cerebrais do que apenas a função motora (que popularmente remete à doença de Parkinson). A disfunção do caminho dopaminérgico (nigroestriatal e mesolímbico), por exemplo, leva a variações consideráveis nos circuitos frontal - estriatal que, como vimos, são críticos para o reconhecimento emocional [Yip et al. (2003)]. São muitos os estudos que apontam a dificuldade que sujeitos com a Doença de Parkinson têm em reconhecer emoções [Sprengelmeyer et al. (2003), Dujardin et al. (2004), Clark et al. (2008)]. Sprengelmeyer et al. [Sprengelmeyer et al. (2003)] realizaram um amplo estudo com sujeitos com Parkinson (tomando medicação e não tomando medicação) num experimento de reconhecimento facial, envolvendo o reconhecimento de idade, sexo, emoção, dentre outros testes de reconhecimento facial. Em ambos os grupos os autores encontraram evidências de prejuízos no reconhecimento facial em relação a um grupo controle, sendo o prejuízo mais consistente no grupo não medicamentado. Yip et al. [Yip et al. (2003)] estudaram 56 sujeitos com Parkinson e verificaram que estes foram menos acurados em identificar expressões emocionais faciais e verbais, em especial expressões de medo e tristeza. Dujardin et al. [Dujardin et al. (2004)] também observaram que pacientes com Parkinson apresentam prejuízos no reconhecimento de expressões faciais, de raiva, desgosto e tristeza. Clark et al. [Clark et al. (2008)] observaram uma perda de habilidade no reconhecimento faces emotivas, principalmente no caso de raiva e surpresa, estudando 20 sujeitos com a doença de Parkinson. Porém alguns trabalhos como o de Adolphs et al. [Adolphs et al. (1998)], Pell e Leonard [Pell e Leonard (2005)], e Biseul et al. [Biseul et al. (2005)] não encontraram evidências de que sujeitos com Parkinson possuam tal dificuldade. Em um artigo de revisão Assogna et al. [Assogna et al. (2008)] fazendo uma busca no banco de dados do  $PubMed^5$ , encontraram 14 artigos que investigaram o assunto, onze a favor de existe uma falta de habilidade em sujeitos com

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Restringindo a busca a publicações de língua inglesa entre os anos de janeiro de 1989 e dezembro de 2007

Parkinson em reconhecer faces (todas ou alguma face) emotivas e outros três não demonstrando essa falta de habilidade. Analisando todos os trabalhos os autores concluem que ainda é um campo a ser explorado e que, por enquanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser tomada.

#### Parkinson com depressão

Segundo dados da Organização Mundial de saúde cerca de 50% dos sujeitos com a doença de Parkinson apresentam quadros de depressão [Janca (2002)]. E, realmente, esta é a mais frequente desordem psiquiátrica em sujeitos com Parkinson [Lemke et al. (2004)], [Leentjens (2004)].

Alguns estudos sugerem que as alterações neuronais provocadas pela própria doença de Parkinson poderiam estar relacionadas com a causa da depressão [Leentjens (2004)], uma vez que a doença de Parkinson degrada progressivamente as vias dopaminérgicas mesolímbicas [Chinaglia et al. (1992)], que estão relacionadas, dentre outras, com a área do estriado ventral, que é parte do sistema de recompensa do cérebro humano. A doença de Parkinson pode levar, portanto, a uma disfunção no sistema de recompensa do cérebro humano, em decorrência de processos neuro-degenerativos implícitos à doença [Cummings e Masterman (1999)]. Isso explicaria o por que da depressão ser tão comum em sujeitos com Parkinson.

Em pacientes com depressão (sem Parkinson), a administração do fármaco metilfenidato produz uma resposta positiva, o que não ocorre em pacientes com Parkinson e depressão [Cantello et al. (1989)]. Isso corrobora a suposição de que a depressão nesse grupo de pessoas é advinda da degradação do sistema mesolímbico, uma vez que a eficácia do metilfenidato está diretamente relacionada com a integridade deste sistema.

Em termos do reconhecimento de estímulos com teor emotivo, são muito poucos os trabalhos que estudaram pessoas com Parkinson e depressão. Os poucos estudos que existem são bem controversos. Um trabalho desenvolvido na Universidade Federal do Rio Grande do Sul por Feijó et al. [Feijo et al. (2008)] estudou 14 sujeitos com Parkinson e depressão em um experimento de reconhecimento de emoções (raiva, tristeza, alegria e neutra) em sentenças faladas. Eles encontraram que os pacientes com Parkinson e depressão tem maior facilidade em distinguir corretamente emoções de raiva e neutra e concluíram que a depressão de fato modifica a percepção do reconhecimento emocional nos sujeitos com a doença de Parkinson, facilitando o processamento de

emoções com teor desagradável, como a raiva e a indiferença. Já Clark et al. [Clark et al. (2008)] estudaram 23 sujeitos com Parkinson e depressão em um experimento de reconhecimento de expressão faciais emotivas. Eles encontraram que a depressão está associada a uma maior dificuldade em reconhecer estímulos emotivos, principalmente os estímulos de medo e tristeza. Além disso, sugerem que as melhorias no tratamento de sintomas da depressão e ansiedade podem ajudar a aliviar algumas, embora provavelmente não todas, dificuldades no reconhecimento de emoções por indivíduos com a doença de Parkinson.

Este, sem dúvida, é um grupo muito difícil de ser estudado, pois muitos dos sintomas da depressão se confundem com os sintomas da própria doença de Parkinson, tais como, distúrbios do sono, cansaço, retardo psicomotor, dificuldade de concentração e diminuição da libido. Em decorrência deste e de outros fatores, vemos, como descrito acima, que este é um assunto ainda pouco explorado e os poucos resultados obtidos da literatura são controversos, deixando este um campo aberto para muitas investigações.

## 3.4 Procedimentos Experimentais

Apresentamos a seguir os procedimentos experimentais utilizados para se estudar a conectividade entre áreas do sistema motor (Seção 3.4.1), e a conectividade das áreas envolvidas no processamento de faces emotivas (Seção 3.4.2).

#### 3.4.1 Experimento Motor

O experimento motor, realizado neste trabalho, consistiu no planejamento e na execução do movimento dos dedos (indicador, anular e médio) de ambas as mãos, em sequências determinadas (indicador-anular-médio ou indicador-médio-anular ou anular-indicador-médio ou anular-médioindicador ou médio-anular-indicador ou médio-indicador-anular). A instrução de qual sequência de movimento realizar em cada tarefa (*trial*) era informada ao voluntário através de um equipamento chamado Eloquence, que é acoplado ao equipamento de ressonância magnética. Na prática, a instrução é dada via uma imagem em uma tela de computador. As instruções consistiam na apresentação de uma sequência imagens que informavam ao voluntário sobre o que ele deveria fazer. Um exemplo dessa sequência de imagens é mostrado na Figura 3.4. O quadro 1 da Figura

3.4 era apresentado quando o voluntário deveria ficar em repouso, sem se mover. Esse quadro possuía uma duração variável ao longo do experimento (de 2 a 12 segundos). Os quadros de 2 a 6 (2 segundos ao todo) eram apresentados momentos antes do voluntário se movimentar; chamamos está etapa de "planejamento do movimento". Esta etapa informava ao voluntário a sequência em que deveria mover os dedos e de que mão deveria mover. O quadro 7 era apresentado indicando que o voluntário deveria mover os dedos na sequência apresentada na etapa "planejamento do movimento" e destacada na variação de contraste dos dedos neste quadro (o contraste mais forte para o primeiro dedo a ser movimentado, e o contraste mais fraco para o último dedo da sequência). Os voluntários fizeram uma fase de treinamento antes de efetuarem o experimento e foram instruídos a não se moverem ao longo do experimento no período de repouso. O experimento foi baseado nos trabalhos de Hanakawa et al. [Hanakawa et. al (2008)] e Chen et al. [Chen et al. (2009)] que também estudaram o sistema motor em experimentos que envolviam o movimento dos dedos das mãos.

Os dados de fMRI foram adquiridos em um equipamento de ressonância magnética de 3.0 T da empresa Philips. O equipamento está instalado no Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP. Para a aquisição das imagens usamos uma sequência EPI<sup>6</sup>, com TE de 30 ms e TR de 2 segundos. Ao todo foram adquiridos 96 volumes cerebrais, com 40 fatias cada, utilizando um paradigma evento-relacionado.

Os volumes do cérebro foram corrigidos temporalmente, corrigidos para artefatos de movimento (realinhados), normalizados a um espaço padrão (usando um template EPI fornecido pelo software SPM) e suavizados com um filtro gaussiano de largura à meia altura (FWHM, do inglês *full width at half maximum*) de 8mm.

Foram estudados 13 sujeitos destros e saudáveis. Dos 13 sujeitos, sete foram mulheres e seis homens. A média de idade foi de  $27 \pm 5$  anos, com intervalo de 22 a 39 anos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (protocolo número 853/2009, C.A.A.E: 0670.0.146.000-09) em 06/10/2009 (O parecer é mostrado no Apêndice A.5). Todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de entrarem no estudo. Os resultados

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Técnica que possibilita a aquisição de volumes cerebrais variando rapidamente gradientes espaciais após um único pulso eletromagnético de rádio frequência [Mansfield (1977), Huettel et al. (2004)]



Figura 3.4: Representação de como os estímulos eram apresentados aos voluntários no experimento motor. O quadro 1 era apresentado quando o voluntário deveria ficar em repouso, sem se mover. Esse quadro possuía uma duração variável ao longo do experimento (de 2 a 12 segundos). Os quadros de 2 a 6 (2 segundos ao todo) eram apresentados momentos antes do voluntário se movimentar (etapa de "planejamento do movimento"). Esta etapa informava ao voluntário a sequência em que deveria mover os dedos e de que mão deveria mover. O quadro 7 era apresentado indicando que o voluntário deveria mover os dedos na sequência apresentada na etapa "planejamento do movimento" e destacada na variação de contraste dos dedos neste quadro (o contraste mais forte para o primeiro dedo a ser movimentado, e o contraste mais fraco para o último dedo da sequência).

dos mapas de ativação cerebral são mostrados no Capítulo 4.

#### **Montagem Experimental - Eloquence**

O Eloquence (Figura 3.5) é um equipamento que possibilita a apresentação de estímulos em experimentos de fMRI e outros experimentos que envolvam a funcionalidade do cérebro. Como é um instrumento criado com essa finalidade permite que tenhamos mais confiança no sincronismo entre a apresentação real do estímulo e a aquisição dos dados pela máquina. Para realizar o sincronismo o Eloquence recebe um pulso eletromagnético da máquina de ressonância magnética no momento em que a aquisição de volumes cerebrais começa, sincronizando a apresentação do estímulo com a aquisição dos volumes cerebrais. Isso possibilita que eliminemos o erro humano



Figura 3.5: Fotografia da parte do Eloquence que é acoplada à maquina de ressonância magnética e por onde se visualiza os estímulos/informações controlados pela sala de comando da ressonância magnética. Foto tirada pelo estudante de Doutorado Carlos Sato Baraldi Dias.

(tempo de reação de quem está coordenando a aquisição dos volumes cerebrais) em tal sincronismo. Esse sincronismo é importante por que toda a estatística posterior (para se determinar quais áreas estão sendo ativadas devido à apresentação do estímulo) levará em conta o tempo (ou volume cerebral) em que o estímulo foi apresentado. O Eloquence possibilita programar uma sequência de eventos (estímulos) que serão apresentados ao longo do experimento. Os estímulos são apresentados ao sujeito que está sendo submetido ao experimento de fMRI através de uma tela de computador e de fones de ouvido, e o sujeito pode responder através de um teclado. O momento da apresentação pode ser programado para ser determinístico ou aleatório, dependendo do estudo que se quer fazer. Em geral, em estudos de fMRI com um paradigma evento relacionado, a sequência é programada de modo a deixar a apresentação do estímulo de forma aleatória.

Os instantes de apresentação dos estímulos (tanto no modo determinístico como no aleatório) são gravados em um arquivo gerado pelo programa, enquanto está sendo executada a sequência programada.

Em nosso experimento motor a sequência programada no Eloquence foi gerada de modo a gravar não só os momentos em que o estímulo aparece, mas também quais dedos foram movimentados no decorrer de cada estímulo (isto foi possível pois o movimento dos dedos correspondia a

apertar as teclas respectivas no teclado do Eloquence, mostrado na figura 3.6). Como utilizamos o paradigma evento relacionado os estímulos eram apresentados de forma aleatória, tanto o instante em que apareciam na tela quanto a sequência de dedos que o voluntário deveria movimentar.



Figura 3.6: Fotografia do teclado do Eloquence. Este teclado foi utilizado para verificar e gravar as respostas (movimento dos dedos) dos sujeitos que participaram do experimento do sistema motor. Agradecemos ao estudante de doutorado Carlos Sato Baraldi Dias por consentir no uso das fotografias.

Portanto, com o objetivo de estudar o sistema motor, utilizamos do equipamento Eloquence (informando os sujeitos que participaram do estudo sobre quais movimentos realizar em cada etapa do experimento, conforme mostrado na Figura 3.4) para realizar o experimento motor em pessoas sadias. Os resultados da conectividade entre as áreas (incluídas no modelo) do sistema motor são mostrados no Capítulo 4.

#### 3.4.2 Experimento de reconhecimento de faces humanas emotivas

O experimento de reconhecimento de faces emotivas consistiu na apresentação de estímulos visuais (faces humanas) com diferentes intensidades de tristeza (face neutra, pouco triste e muito triste), conforme mostrado na Figura 3.7, em um experimento evento relacionado, a um grupo de sujeitos com Parkinson, um grupo de sujeitos com Parkinson e depressão, e um grupo de sujeitos sadios. O experimento foi realizado pelo Radiologista Dr. Ellison Fernando Cardoso, sob supervisão do Professor Dr. Edson Amaro Junior, ambos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo [Cardoso (2008)].

Neste experimento os sujeitos foram orientados a observar as imagens de faces que eram

apresentadas em uma tela. Com o intuito de avaliar se estavam atentos ao paradigma, foram orientados a apertar botões com a mão direita para sinalizar se a face era masculina ou feminina. No intervalo entre as apresentações de faces foi apresentada uma cruz.

Cada estímulo visual (face com valência emocional) teve duração de 2 segundos com intervalo entre os estímulos de 4 a 12 segundos, durante o qual era apresentada uma cruz no centro da tela. As faces apresentadas pertencem ao modelo de Eckman com 0, 50 e 100 % de valência emocional, obtidas através de programa para deformação de imagens, similar ao modelo utilizado por Fu et al. [Fu et al. (2004)].



Figura 3.7: As faces de Eckman são usadas, produzindo: a) faces neutras , b) de pouca tristeza e c) de muita tristeza. [Cardoso (2008)]

Foram incluídos no estudo 17 sujeitos do sexo masculino com doença de Parkinson e sem diagnóstico de depressão (com média de idade de  $62 \pm 6$  anos), e 18 sujeitos do sexo masculino com doença de Parkinson e diagnóstico de depressão (com média de idade  $64 \pm 8$  anos), recrutados no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Univesidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram ainda incluídos no estudo 19 sujeitos do sexo masculino saudáveis (média de idade de  $59 \pm 6$  anos). O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do HC-FMUSP que avaliou e aprovou o projeto da pesquisa (CAPPESQ: 414/03). Todos os sujeitos tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento, e todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

As imagens de fMRI foram adquiridas em uma máquina de ressonância magnética da marca

GE (Milkwalkee, USA) com 1,5 T, gradiente de 23mT/m, do Serviço de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia (InRad) do HC - FMUSP. Esta máquina teve o seu comportamento aferido ao longo de estudo através de um controle de qualidade diário.

Os volumes do cérebro foram corrigidos temporalmente, corrigidos para artefatos de movimento (realinhados), normalizados a um espaço padrão (usando um template EPI fornecido pelo software SPM) e suavizados com um filtro gaussiano de largura à meia altura (FWHM, do inglês *full width at half maximum*) de 8mm.

#### Montagem Experimental

Para a apresentação das faces e avaliação das respostas comportamentais, de forma sincronizada com a aquisição das imagens de ressonância magnética funcional, foram utilizados os seguintes equipamentos:

Projetor multimídia: utilizado para a apresentação visual das faces, projetava as imagens para uma tela que ficava na sala da máquina de ressonância magnética.

Tela: de material não ferromagnético, foi posicionada no interior da sala do máquina de ressonância, próximo aos pés do paciente. O paciente observava esta tela através de um jogo de espelhos no interior da bobina.

Caixa trigger: aparelho destinado a sincronizar com precisão a aquisição de imagens de ressonância magnética funcional com um computador PC. O trigger programável recebia um sinal do aparelho de ressonância magnética que indicava quando a imagem seria adquirida, então enviava um pulso de sincronização ao computador de apresentação de estímulos.

Joystick: um joystick com dois botões adaptado ao ambiente de ressonância magnética (Zurc & Zurc, São Paulo - SP) foi utilizado para a avaliação das respostas comportamentais. O joystick foi posicionado na mão direita do paciente, cuja orientação foi de apertar o botão de cima se a face fosse masculina ou o de baixo se fosse feminina.

Computador de apresentação de estímulos: localizado na sala de comando e conectado ao projetor multimídia, ao trigger e ao joystick, permitia a exata sincronização dos estímulos com a aquisição das imagens e a coleta de respostas comportamentais. Após cada apresentação de uma face, este computador media o tempo que o paciente levava para apertar o botão do joystick e

gravava os tempos de reação.

Com este aparato instrumental foi possível desenvolver o experimento de reconhecimento de faces emotivas com pacientes com Parkinson, Parkinson e depressão e sujeitos sadios. Os resultados da conectividade para este experimento são mostrados no Capítulo 4.

# Resultados e Discussões

# 4.1 Conectividade do Sistema Motor

Utilizando a técnica da Modelagem Causal Dinâmica nós estudamos, primeiramente, a conectividade entre áreas cerebrais do sistema motor de pessoas saudáveis. O sistema motor é um sistema muito bem conhecido anatomicamente e, portanto, um ótimo sistema para se aplicar (e averiguar o quão eficaz é) a DCM no cálculo da conectividade de um sistema neuronal. Para tanto, calculamos e analisamos a conectividade entre as áreas do sistema motor de 13 sujeitos saudáveis, todos destros, idade média de 27 anos, com desvio padrão de 5 anos (54% de mulheres). O experimento consistia em mover os dedos das mãos na ordem em que apareciam na tela, primeiro a mão direita e depois a mão esquerda, conforme descrito na Seção 3.4.1.

Os mapas da ativação cerebral foram gerados para cada indivíduo, separadamente, usando a análise baseada em voxel. Utilizamos para as análises de fMRI o programa livre *Statistical Parametric Mapping (SPM8)* (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software). Em uma etapa posterior, usamos a análise de segundo nível para gerar os mapas de cada um dos grupos, usando, para tanto, o teste estatístico teste-t para uma amostra com correção de erros por familia de testes ((FWE), do inglês *Family Wise Error*) com *p*-valor  $\leq 0,05$ . Os mapas são mostrados na convenção neurológica (ou seja, o lado direito corresponde ao lado direito do sujeito).

Os mapas da ativação cerebral para as condições planejamento e execução da mão direita, e planejamento e execução da mão esquerda são mostrados nas Figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 respec-

#### 4. Resultados e Discussões

tivamente. Com o intuito de dar uma noção da localização das áreas cerebrais fizemos marcações nos mapas de ativação. Para uma melhor visualização e localização das áreas ver Apêndice A.3.



Figura 4.1: Mapa de Ativação para o estímulo "planejamento" utilizando a mão direita. Fizemos algumas marcações no mapa para dar uma noção da localização das áreas usadas para calcular a conectividade. a) Círculo azul, delimita uma região ativada da área dos gânglios da base. b) Círculo laranja, delimita uma região da área do tálamo. c) Círculo vermelho, delimita uma região da área suplementar motora. d) Círculo amarelo, delimita uma região da área motora primária. Adotamos a convenção neurológica para a apresentação do mapa de ativação (direito é direito e esquerdo é esquerdo).

Baseado nos mapas das duas condições de ambas as mãos (Figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4) e no que descreve a literatura sobre o sistema motor, mais especificamente no modelo de conexão entre as áreas descrito no livro "Neurociências - Desvendando o sistema nervoso" [Bear et al. (2002)], determinamos quais áreas entrariam no modelo da DCM a ser calculado e como essas áreas se conectariam entre si.

Na Seção 3.3.1 descrevemos a existência dos dois circuitos (vias) cerebrais possíveis para a efetivação do processamento motor (Figura 3.2):

1) Um circuito em que o córtex se comunica com os núcleos da base, e estes retornam a comunicação com aferências à área suplementar motora, através do tálamo.

2) Um segundo circuito que é efetivado através do cerebelo. Neste segundo circuito o



Figura 4.2: Mapa de Ativação para o estímulo "execução" utilizando a mão direita. Fizemos algumas marcações no mapa para dar uma noção da localização das áreas usadas para calcular a conectividade:
d) Círculo amarelo, delimita uma região da área motora primária. e) Círculo verde, delimita uma região da área do cerebelo. f) Círculo rosa, delimita uma região da área do córtex sensorial primário. Adotamos a convenção neurológica para a apresentação do mapa de ativação.

cerebelo retorna a comunicação com aferências à área motora primária, também através do tálamo.

Como nos nossos mapas de ativação cerebral (Figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4) observamos que tanto o cerebelo quanto o tálamo apresentam grande ativação, além das áreas já esperadas do córtex motor (área motora suplementar e área motora primária) e córtex sensorial primário, escolhemos, primeiramente, o segundo circuito, mencionado acima, como modelo anatômico para calcular a conectividade através da DCM. Nesse modelo, respeitamos as direções em que as áreas são conectadas. Na Figura 4.5, extraída e ampliada da Figura 3.2, mostramos o circuito escolhido.

Utilizando os mapas de ativação, extraímos as séries temporais dos *voxels* que tiveram as ativações mais significantes dentro de cada uma das áreas relacionadas ao modelo anatômico da Figura 4.5. Para encontrar o máximo local da atividade de cada área utilizamos máscaras criadas pelo software WFU PickAtlas para delimitar cada uma das regiões anatômicas (figuras das máscaras são mostradas no Apêndice A.3). Encontrado o máximo local dentro de cada área, posicionamos sobre ele o centro de uma esfera de 8 mm de raio e extraímos as séries temporais



Figura 4.3: Mapa de Ativação para o estímulo "planejamento" utilizando a mão esquerda. Fizemos algumas marcações no mapa para dar uma noção da localização das áreas usadas para calcular a conectividade. a) Círculo azul, delimita uma região ativada da área dos gânglios da base. b) Círculo laranja, delimita uma região da área do tálamo. c) Círculo vermelho, delimita uma região da área suplementar motora. Adotamos a convenção neurológica para a apresentação do mapa de ativação.

dos voxels que são delimitados por essa esfera e que estão ativados, considerando um p-valor  $\leq 0,05$  (não corrigido). Com a média dos *voxels* delimitados pela esfera determinamos (para cada área) uma série temporal média que representa (significativamente) cada uma das áreas do modelo. Mostramos no Apêndice A.6 a série temporal média e a série temporal do voxel que teve maior ativação, para cada uma das áreas envolvidas no modelo, para os dois primeiros indivíduos de cada grupo (a conectividade entre as áreas é calculada usando a série temporal média de cada área). Através do modelo DCM descrito na Seção 2.5 calculamos a conectividade com base no modelo anatômico mostrado na Figura 4.5.

No modelo proposto admitimos que os estímulos (planejamento e execução) entram no modelo pela área suplementar motora, em decorrência dos trabalhos publicados nas décadas de 80 e 90 [Roland et al. (1980), Roland et al. (1996), Eccles (1982)], que revelaram que células da área suplementar motora aumentam sua taxa de disparo cerca de um segundo antes da execução do movimento da mão ou punho. Admitimos também que os estímulos entrassem no modelo


Figura 4.4: Mapa de Ativação para o estímulo "execução" utilizando a mão esquerda. Fizemos algumas marcações no mapa para dar uma noção da localização das áreas usadas para calcular a conectividade: d) Círculo amarelo, delimita uma região da área motora primária. e) Círculo verde, delimita uma região da área do cerebelo. f) Círculo rosa, delimita uma região da área do córtex sensorial primário. Adotamos a convenção neurológica para a apresentação do mapa de ativação.

modulando a conectividade entre as áreas suplementar motora ("responsável" pelo planejamento) e motora primária ("responsável" pela execução do movimento). Graficamente, portanto, nosso modelo ficou como o mostrado na Figura 4.6.

É bem conhecido, que para executar os movimentos das mãos, utilizamos as áreas cerebrais contralaterais ao lado do movimento executado [Toma et al. (2002)], e as áreas ipsilaterais. Ou seja, para executar o movimento da mão direita utilizamos as áreas motora primária, motora suplementar, tálamo e sensitiva primária do lado esquerdo do cérebro (portanto, contralateral ao movimento) e o cerebelo do lado direito do cérebro (portanto, ipsilateral ao movimento). Podemos observar esse comportamento nos mapas de ativação das Figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4.

Utilizamos, então, para calcular a conectividade da mão direita, as áreas cerebrais: Motora primária, sensorial primária, motora suplementar e tálamo do lado esquerdo do cérebro, e o cerebelo do lado direito do cérebro. Para calcular a conectividade da mão esquerda utilizamos as áreas: Motora primária, sensorial primária, motora suplementar e tálamo da lado direito do cérebro, e



Figura 4.5: Circuito do processamento motor utilizado para se avaliar a conectividade através da DCM. Figura extraída de Bear et al. [Bear et al. (2002)].



Figura 4.6: Modelo DCM adotado pra se calcular a conectividade entre as áreas do sistema motor. CRB é a abreviação para "cerebelo", TL para "tálamo", M1 para a "área motora primária", SMA para a "área suplementar motora", S1 para "área sensorial primária" [Bear et al. (2002)].

cerebelo do lado esquerdo do cérebro.

Calculamos a conectividade para todos os indivíduos que tiveram ativação nas áreas relacionadas acima com um p-valor, não corrigido, menor ou igual a 0,05. Todas as VOIS foram delineadas, com segurança, para 11 dos 13 indivíduos saudáveis ( $p \leq 0,05$  não corrigido). Calculamos a conectividade para cada um dos 11 indivíduos e posteriormente fizemos a média das conectividades. Os resultados para a conectividade dos indivíduos são mostrados nas Tabelas A.1, A.2, A.3, tanto para a mão direita quanto para a mão esquerda. Os resultados para a conectividade do grupo são mostrados na Figura 4.7 para a mão direita, e na Figura 4.8 para a mão esquerda. Para avaliar a significância dos resultados para um nível populacional calculamos um teste t contra a hipótese nula de que a média da conectividade entre cada uma das áreas é zero. Apenas as conexões significantes ( $p \leq 0,05$ ) são mostradas nas Figuras 4.7 e 4.8.



Figura 4.7: Resultados para a conectividade do grupo para o experimento com a mão **direita**. As linhas cheias em preto representam as conexões intrínsecas entre as diferentes áreas, as linhas tracejadas representam as conexões modulatórias (modulam as conexões intrínsecas) e as linhas pontilhadas representam a influência direta do estímulo na área. As linhas em vermelho são as influências do estímulo "execução" e em verde as influências do estímulo "planejamento".

Nessas figuras as linhas cheias em preto representam as conexões intrínsecas entre as diferentes áreas, as linhas tracejadas representam as conexões modulatórias (modulam as conexões intrínsecas) e as linhas pontilhadas representam a influência direta do estímulo na área. Para melhor visualização colocamos em vermelho as influências do estímulo "execução" e em verde as influências do estímulo "planejamento".

Observamos o mesmo tipo de comportamento tanto para as conectividades da mão direita como da mão esquerda. O estímulo "planejamento" entra no sistema diminuindo a atividade



Figura 4.8: Resultados para a conectividade do grupo para o experimento com a mão **esquerda**. As linhas cheias em preto representam as conexões intrínsecas entre as diferentes áreas, as linhas tracejadas representam as conexões modulatórias (modulam as conexões intrínsecas) e as linhas pontilhadas representam a influência direta do estímulo na área. As linhas em vermelho são as influências do estímulo "execução" e em verde as influências do estímulo "planejamento".

na área motora suplementar, suprimindo o movimento, enquanto o estímulo "execução" entra no sistema aumentando a atividade na área motora suplementar, incitando o sistema ao movimento. Além de aumentar a atividade na área suplementar, o estímulo entra modulando a conexão entre a SMA e a M1, aumentando a conectividade entre essas áreas e efetuando uma influência positiva ao movimento. A modulação da conectividade entre as áreas SMA e M1 pelo estímulo "planejamento" não foi significante (análise feita através do teste t de uma amostra com  $p \leq 0,05$ ) para o grupo, por esse motivo não foi desenhada nas Figuras 4.7 e 4.8. Esses resultados estão de acordo com outro trabalho recente publicado na literatura sobre a conectividade do sistema motor ([Kasess et al. (2008)]), que indica a área suplementar como uma área fundamental no planejamento motor e que mostra o estímulo entrando com um sinal negativo nesta área na fase do planejamento. Concomitantemente também mostra o estímulo "execução" entrando de forma positiva na atividade desta área, conforme também observamos neste experimento. A principal diferença entre esse trabalho e o que desenvolvemos é que Kasess et al. (2008)] calcula (e investiga) apenas a conectividade entre as áreas do córtex motor (M1 e SMA), enquanto o modelo proposto por nós investiga o sistema motor como um todo, envolvendo tanto as áreas do córtex motor quanto as áreas relacionadas a essas, como o cerebelo e o tálamo.

Após o cálculo das conectividades para cada uma das mãos, comparamos os valores da conectividade entre as duas mãos, através de um teste t de duas amostras, contra a hipótese nula de que as médias são iguais. Observamos que a conectividade entre as áreas do cerebelo e tálamo, e tálamo e motora primária, são maiores quando movimentamos a mão esquerda do que quando movemos a mão direita, conforme mostrado na Figura 4.9 e Tabela 4.1.





Figura 4.9: Comparação entre os resultados da conectividade das mãos esquerda e direita. Apenas as diferenças que foram significativas são mostradas. Observamos uma maior conectividade, nas conexões mostradas, no experimento da mão esquerda do que no da direita. Os valores mostrados são as razões das conectividades da mão esquerda em relação às da mão direita.

Na Figura 4.9 mostramos apenas as conexões que apresentaram diferenças significantes na comparação. Os valores ao lado das conexões representam a razão da conectividade entre a mão esquerda e a mão direita, ou seja, representam o quão maiores são os valores das conexões da mão esquerda em relação à mão direita. Observamos que o estímulo "execução" modula mais fortemente a conexão entre SMA e M1 na execução do movimento do lado esquerdo que do lado direito.

Os resultados encontrados na comparação entre o movimento das duas mãos podem ser explicados em decorrência do fato de todos os indivíduos que realizaram o experimento serem destros. Possuíam, portanto, uma maior facilidade em mover os dedos da mão direita em relação à mão esquerda. De acordo com Bear et al. [Bear et al. (2002)], o cerebelo é essencial para a execução adequada de movimentos planejados. Uma vez que o sinal de movimento tenha chegado no cerebelo, a atividade desta estrutura parece instruir o córtex motor primário com respeito a direção, precisão temporal e força do movimento. O cerebelo é também um local onde o que se pretende fazer é comparado com o que de fato aconteceu.

Comparação da conectividade do sistema motor da mão esquerda e da mão direita					
Conexões	Conexões Mão direita Mão esquerda p-valor				
(	Conexões Intrín	isecas			
$SMA \rightarrow M1$	0,4~(0,2)	$0,49\ (0,08)$	0,26		
$SMA \rightarrow CRB$	$0,\!35\ (0,\!09)$	$0,39\ (0,08)$	$0,\!25$		
$M1 \rightarrow S1$	0,5~(0,2)	$0,54\ (0,06)$	0,34		
$M1 \rightarrow CRB$	0,2~(0,1)	$0,23\ (0,06)$	0,20		
$M1 \rightarrow SMA$	$0,\!07\ (0,\!07)$	$0,08\ (0,06)$	0,80		
$S1 \rightarrow M1$	$0,09\ (0,06)$	$0,13\ (0,06)$	0,18		
$S1 \rightarrow CRB$	$0,08\ (0,04)$	$0,09\ (0,05)$	$0,\!50$		
$\mathbf{CRB}{\rightarrow} \mathbf{TL}$	${ m CRB}{ m  ightarrow { m TL}} \qquad 0,3 \; (0,1) \qquad 0,39 \; (0,09) \qquad 0,01$				
${ m TL} ightarrow{ m M1}$	$0,\!04\ (0,\!03)$	$0,\!07\ (0,\!04)$	0,03		
Co	onexões Modul	atórias			
$Planejamento \rightarrow (SMA \rightarrow M1)$	$0,04\ (0,06)$	0,01 (0,04)	0,27		
${\rm Execução} \rightarrow ~({\rm SMA}{\rightarrow}~{\rm M1})$	0,1 (0,1)	$0,\!21 (0,\!07)$	0,01		
Conexões Extrínsecas					
$Planejamento \rightarrow SMA$	-0,2 (0,2)	-0,2(0,1)	$0,\!55$		
Execução $\rightarrow$ SMA $0,9 (0,5)$ $1,0(0,3)$ $0,56$					
continua na próxima página					

Tubela III commuação da	pagina antei	101	
Conexões	Mão direita	Mão esquerda	p-valor

Tabela 4.1 – continuação da página anterior

Tabela 4.1: Comparação da conectividade do sistema motor (Figuras 4.7 e 4.8) entre o planejamento/movimento da mão esquerda e o planejamento/movimento da mão direita. A comparação foi feita usando teste t ( $p \le 0,05$ ). As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões foram maiores no sistema envolvendo o planejamento/movimento da mão esquerda.

Então podemos sugerir que a conectividade do cerebelo  $\rightarrow tálamo \rightarrow córtex motor primário$ é maior no movimento da mão esquerda do que da mão direita em decorrência da necessidade de uma maior participação do cerebelo na execução correta dos movimentos a serem realizados pela mão esquerda, pela dificuldade inerente a pessoas destras moverem esta mão. O cerebelo estaria se comunicando mais intensamente com o córtex motor primário, instruindo-o sobre as correções a realizar.

A outra alça existente do processamento motor se dá via os gânglios da base (Figura 3.2). Essas áreas tiveram pouca ativação em nos nossos mapas de ativação, mas, ainda assim, tiveram alguma ativação. Então calculamos a conectividade de um modelo mais geral para o processamento motor, que envolve a utilização também desse circuito cerebral. O modelo mais geral é mostrado na Figura 4.10 e é também baseado na Figura 3.2 da Seção 3.3.1.

De acordo com Bear et al. [Bear et al. (2002)], a alça que passa pelos gânglios da base está envolvida com a iniciação do movimento e a estratégia para se alcançar o movimento. Os gânglios da base seriam os responsáveis por facilitar alguns movimentos ao focalizar a atividade de diversas áreas do córtex para a SMA. De acordo com Bear et al. [Bear et al. (2002)] os gânglios da base servem também como um filtro suprime movimentos inadequados.

Os resultados para a conectividade de cada um dos indivíduos, para este novo modelo, são mostrados nas Tabelas A.4 e A.5, tanto para a mão direita quanto para a mão esquerda. Os resultados da conectividade do grupo, para esse modelo mais geral, são mostrados nas Figuras 4.11 e 4.12. Neste caso também só são mostradas as conexões que passaram no teste t contra a



Figura 4.10: Modelo mais geral para o processamento do movimento, conforme Figura 3.2. As conexões (setas) em azul fazem parte do circuito motor que utiliza os gânglios da base para processar as informações motoras. As conexões (setas) na cor laranja fazem parte do circuito que utiliza o cerebelo para processar as informações motoras. As conexões (setas) em preto são as conexões das áreas do córtex e são iguais para ambos os circuitos.

hipótese nula de que a conectividade é zero.

Esses resultados estão de acordo com o modelo calculado anteriormente, e portanto, também em acordo com o que diz a literatura atual. O estímulo "planejamento" entra no modelo inibindo o movimento (sinal negativo na área suplementar), enquanto o estímulo "execução" entra no modelo estimulando o movimento (sinal positivo) e modulando (positivamente) a conexão entre as áreas SMA e M1 positivamente. Para a mão direita todas as conexões foram consideradas significantes para o grupo, exceto as vias: área sensorial primária (S1)  $\rightarrow$  gânglios da base (GB), e tálamo (TL)  $\rightarrow$  área suplementar motora (SMA). No nosso caso, portanto, o tálamo parece estar mais envolvido mesmo com o processamento via cerebelo, que como mostraram os mapas de ativação (figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4), teve uma ativação maior que os gânglios da base.

Observamos o mesmo comportamento na conectividade do experimento da mão esquerda, com a exceção que a conexão área sensorial primária (S1)  $\rightarrow$  gânglios da base (GB), apesar de



Figura 4.11: Resultados para a conectividade da mão *direita*. As conexões (setas) na cor laranja fazem parte do circuito que utiliza o cerebelo para processar as informações motoras. As conexões (setas) em azul fazem parte do circuito motor que utiliza os gânglios da base para processar as informações motoras. As conexões (setas) em preto são as conexões das áreas do córtex e são iguais para ambos os circuitos.

apresentar uma valor baixo, se mostrou significante para o experimento da mão esquerda. Mas comparando os grupos vemos que esta não é uma conexão importante em relação aos dois grupos (Figura 4.13).

O resultado da comparação entre os dois grupos é mostrado na Figura 4.13 e na Tabela 4.2. Observamos neste modelo o mesmo comportamento, na via que passa pelo cerebelo, que na comparação do modelo anterior: uma maior conectividade na via cerebelo (CRB)  $\rightarrow$  tálamo (TL)  $\rightarrow$  córtex motor primário (M1), no processamento do movimento pela mão esquerda do que no processamento do movimento pela mão direita.

Comparação entre a conectividade do sistema motor da mão esquerda e da mão direita				
Conexões Mão direita Mão esquerda p-valor				
Conexões Intrínsecas				
$SMA \rightarrow M1 \qquad 0,4 \ (0,2) \qquad 0,45 \ (0,07) \qquad 0,24$				
continua na próxima página				

Conexões	Mão direita	Mão esquerda	p-valor
SMA→CRB	0,30 (0,09)	0,34 (0,06)	0,27
$\mathbf{SMA}{\rightarrow}\mathbf{GB}$	$0,\!14\ (0,\!09)$	$0,\!20\ (0,\!05)$	0,04
$M1 \rightarrow S1$	0,4~(0,2)	$0,\!48\ (0,\!06)$	$0,\!37$
$M1 \rightarrow CRB$	0,2~(0,1)	$0,19\ (0,05)$	$0,\!25$
$M1 \rightarrow SMA$	$0,05\ (0,07)$	$0,06\ (0,04)$	$0,\!62$
M1→GB	$0,06\ (0,09)$	$0,09\ (0,08)$	0,20
$S1 \rightarrow M1$	$0,08\ (0,06)$	$0,10\ (0,04)$	$0,\!25$
$S1 \rightarrow CRB$	$0,06\ (0,04)$	0,08~(0,04)	$0,\!49$
S1→GB	0,01 (0,04)	$0,03\ (0,03)$	$0,\!39$
$\mathbf{CRB} {\rightarrow} \mathbf{TL}$	$0,\!2 (0,\!1)$	$0,\!29\ (0,\!08)$	0,02
$\mathbf{GB} { ightarrow} \mathbf{TL}$	0,11 (0,07)	$0,\!17\ (0,\!06)$	0,01
${ m TL} ightarrow{ m M1}$	0,03 (0,02)	$0,06\ (0,03)$	0,03
$TL \rightarrow SMA$	$0,003\ (0,02)$	$0,01\ (0,02)$	0,83
	Conexões Mo	dulatórias	
$Planejamento \rightarrow (SMA \rightarrow M1)$	$0,03\ (0,06)$	0,01 (0,04)	0,24
$\boxed{\text{Execução} \rightarrow (\text{SMA}{\rightarrow}\text{ M1})}$	$0,\!12\ (0,\!09)$	$0,\!19\ (0,\!07)$	0,02
	Conexões ex	trínsecas	
$\square Planejamento \rightarrow SMA$	-0,2 (0,3)	-0,2(0,1)	0,58
$Execução \rightarrow SMA$	1,0(0,5)	1,1(0,3)	0,57

Tabela 4.2 – continuação da página anterior

Tabela 4.2: Comparação da conectividade do sistema motor (envolvendo o modelo mais geral - figuras 4.11 e 4.12) entre o planejamento/movimento da mão esquerda e o planejamento/movimento da mão direita. A comparação foi feita usando teste t com p valor menor ou igual a 0,05. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões foram maiores no sistema envolvendo o planejamento/movimento da mão esquerda.

Observamos que a conectividade da via que passa pelos gânglios da base é maior nas



Figura 4.12: Resultados para a conectividade da mão direita. As conexões (setas) na cor laranja fazem parte do circuito que utiliza o cerebelo para processar as informações motoras. As conexões (setas) em azul fazem parte do circuito motor que se utiliza dos Gânglios da Base para processar as informações motoras. As conexões (setas) em preto, são as conexões das áreas do córtex e são iguais para ambos os circuitos.

conexões: área motora suplementar (SMA)  $\rightarrow$  gânglios da base (GB)  $\rightarrow$  tálamo (TL), no processamento do movimento da mão esquerda que da mão direita. Como vimos acima uma das funções da via que passa pelos gânglios da base é manter suprimir inadequados. É de se esperar que os voluntários errem mais com a mão esquerda, então o sistema precisa manter esses movimentos inadequados não expressos com uma maior intensidade quando os voluntários mexem a mão esquerda do que quando mexiam a mão direita. E por essa razão essa via aparece mais importante no movimento da mão esquerda.

Podemos pensar, então, que enquanto a via que passa pelo cerebelo se esforça mais para executar o que se planejou (quando o movimento era com a mão esquerda), a via que passa pelos gânglios da base se esforça mais para manter/suprimir movimentos inadequados e para facilitar os movimentos corretos. Ou seja, o que parece estarmos vendo é uma via contribuindo com a outra para que o processamento do movimento planejado ocorra da melhor forma possível.



Figura 4.13: Comparação entre os resultados das conectividades do sistema motor das mãos direita e esquerda, para o modelo mais geral. Apenas as diferenças que foram significativas são mostradas (teste t de duas amostras). Observamos uma maior conectividade, nas conexões mostradas, no experimento da mão esquerda do que no da direita. Os valores mostrados são as razões das conectividades do experimento da mão esquerda em relação às da mão direita.

Neste modelo vemos ainda que as áreas do córtex motor se comunicam da mesma forma que no modelo anterior, onde temos uma maior modulação da conexão entre a área motora suplementar e a área motora primária, pelo estímulo "execução", no movimento da mão esquerda, mostrando que todo o sistema se esforça mais ao movimentar a mão esquerda que ao movimentar a mão direita. Algo esperado já que os voluntários eram destros.

Os resultados que encontramos concordam com o trabalho de Chen et al. [Chen et al. (2009)], que estudou a conectividade do sistema motor com a técnica bem reconhecida da Causalidade Granger, e também encontrou uma maior intensidade na conectividade entre as áreas do sistema motor no experimento envolvendo a mão esquerda do que no experimento envolvendo a mão direita. Todos os voluntários também eram destros.

# 4.2 Conectividade do Sistema de Reconhecimento de Faces Emotivas

Utilizamos a DCM para calcular a conectividade do sistema cerebral responsável pelo reconhecimento facial com um teor de emoção. Nos experimentos a emoção utilizada foi a tristeza, expressa em faces humanas, conforme descrito na Seção 3.4.2.

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP - São Paulo) e da Universidade Federal do ABC (UFABC). Os dados foram adquiridos pelo médico radiologista Dr. Ellison Fernando Cardoso sob orientação do médico radiologista Prof. Dr. Edson Amaro Junior, ambos pesquisadores da USP. O estatístico Prof. Dr. João Ricardo Sato, da UFABC, auxiliou na análise dos dados. Conjuntamente com esses pesquisadores determinamos as áreas cerebrais que fizeram parte do modelo anatômico que utilizamos para calcular a conectividade.

Parte deste trabalho recebeu o Prêmio Dr. Francesco Langone como o melhor trabalho apresentado na "Jornada de Neurociências 2009", realizada na UNICAMP. Também foi apresentado na forma oral na "International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing 2010" - Valência- Espanha, e no grupo do Dr. Karl Friston da University College London - UCL - Londres - Inglaterra. Este trabalho também foi aceito para publicação no "Lecture Notes in Computer Science".

O interesse pelo sistema de reconhecimento de faces com um teor emotivo foi o de estudar, através da conectividade entre as áreas desse sistema, a dificuldade de pessoas portadoras da doença de Parkinson em reconhecer emoção em faces humanas [Sprengelmeyer et al. (2003), Dujardin et al. (2004), Assogna et al. (2008)], e como a conectividade do sistema se alterava em indivíduos que além de possuírem a doença de Parkinson, possuíam depressão (causada em decorrência de possuírem a doença de Parkinson).

Para tanto, estudamos 19 sujeitos saudáveis (média de idade de  $59 \pm 6$  anos), 17 pacientes com Parkinson (média de idade de  $62\pm 6$  anos), e 18 pacientes com Parkinson e depressão (média de idade  $64\pm 8$  anos). Inicialmente, a fMRI foi usada para localizar as áreas cerebrais que respondem à tarefa experimental (percepção facial com diferentes intensidades de tristeza).

Os mapas da ativação cerebral foram gerados para cada indivíduo separadamente, usando a análise baseada em voxel. Em uma etapa posterior usamos a análise de segundo nível para gerar os mapas de cada um dos grupos, usando, para tanto, o teste estatístico teste-t para uma amostra com correção de erros por familia de testes (do inglês *Family Wise Error (FWE)*) com  $p \leq 0,05$ . Utilizamos para as análises de fMRI o programa livre *Statistical Parametric Mapping (SPM8)*.

Baseado nos mapas de ativação para o grupo de pessoas saudáveis (figuras 4.14, 4.15 e 4.16) para as três condições (face neutra, face pouco triste e face muito triste) e nos trabalhos da neuro-psiquiatra britânica Dra. Mary Phillips [Phillips et al. (2003a), Phillips et al. (2003b)], determinamos qual modelo anatômico utilizar para calcular a conectividade do sistema de reconhecimento de emoção em faces, através da DCM. Os mapas de ativação para os outros dois grupos são mostrados na Seção A.4. Com o intuito de dar uma noção da localização das áreas cerebrais fizemos marcações no mapa de ativação da Figura 4.16. Para uma melhor visualização e localização das áreas.

O modelo admitido incluiu três áreas: o giro fusiforme (FG, do inglês *Fusiform Gyrus*) esquerdo e direito, o giro do cíngulo (ACG, do inglês *Anterior Cingulate Gyrus*), direito e esquerdo, e o córtex pré-frontal (dorlateral - DLPFC, do inglês *Dorsolateral Prefrontal Cortex* e dormedial - DMPFC, do inglês *Dorsolateral Prefrontal Cortex*), direito e esquerdo também. O modelo é mostrado na Figura 4.17.

Admitimos que todas as regiões interagem umas com as outras, exceto a via que vai do córtex pré-frontal para o giro fusiforme, por não acharmos trabalhos evidenciando que essa via é possível. O estímulo facial entra no modelo influenciando diretamente apenas as áreas do giro fusiforme, e influenciando indiretamente (modulando) todas as outras conexões.

As áreas cerebrais foram definidas usando máscaras criadas com o auxílio do software WFUPickAtlas [Maldjian et al. (2003), Maldjian et al. (2004)]. Após delimitarmos as áreas cerebrais no mapa de ativação cerebral de cada um dos indivíduos, determinamos a máxima ativação local para cada área e extraímos as séries temporais dos voxels limitados por uma esfera de 8 mm de raio. Mostramos no Apêndice A.6 a série temporal média e a série temporal do voxel que teve maior ativação, para cada uma das áreas envolvidas no modelo, para os dois primeiros indivíduos



Figura 4.14: Mapa de ativação do grupo sadios para o estímulo "face neutra". Fizemos algumas marcações no mapa para dar uma noção da localização das áreas usadas para calcular a conectividade para este trabalho. a) Círculo azul, delimita uma região ativada da área do giro fusiforme. b) Círculo amarelo, delimita uma região da área do giro do cíngulo anterior. c) Círculo verde, delimita uma região da área do córtex pré-frontal dorsolateral. d) Círculo verde, delimita uma região da área do córtex pré-frontal dorsolateral. d) Círculo verde, delimita uma região da área do córtex pré-frontal dorsolateral.

de cada grupo (a conectividade entre as áreas é calculada usando a série temporal média de cada área). O centro da esfera foi posicionado no máximo local. Este procedimento foi realizado para cada um dos sujeitos. A localização média e os valores t médios (valores t calculados pelo teste-t da análise de fMRI) correspondentes são mostrados na Tabela 4.3 para os indivíduos saudáveis, na Tabela 4.4 para indivíduos com a doença de Parkinson e na Tabela 4.5 para indivíduos com a doença de Parkinson e depressão.

Calculamos a conectividade para todos os indivíduos que tiveram ativação (nas áreas citadas acima) com um p-valor, não corrigido,  $\leq 0,05$ . Todas essas três VOIS foram delineadas, com segurança, para 16 dos 19 indivíduos saudáveis, 10 dos 17 indivíduos com doença de Parkinson



Figura 4.15: Mapa de ativação do grupo sadios para o estímulo "face pouco triste".

e 12 dos 18 indivíduos com Parkinson e depressão ( $p \le 0,05$  não corrigido).

Como no modelo motor, primeiramente calculamos as conectividades para cada indivíduo (as conectividades para os indivíduos são mostradas nas Tabelas A.7, A.8, A.9 e A.10 para os sujeitos com Parkinson, nas Tabelas A.11, A.12 e A.13, A.14 para os sujeitos com Parkinson e depressão e nas Tabelas A.15, A.16, A.17 e A.18 para os sujeitos saudáveis) e, com o intuito de generalizar nossos resultados ao nível populacional, submetemos as conectividades a uma análise de segundo nível. A significância da conexão foi testada usando um teste t de uma amostra contra a hipótese nula que a intensidade da conexão é igual a zero.

Os resultados para a conectividade intrínseca dos grupos são mostrados na Figura 4.18A, para sujeitos saudáveis, na Figura 4.18B, para indivíduos com a doença de Parkinson e na Figura 4.18C para os indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. As setas com linhas cheias em preto (e os valores) são os resultados para as conexões intrínsecas, as quais não dependem dos estímulos externos. Apresentamos os resultados das conectividades intrínseca e modulatória em figuras diferentes para uma melhor visualização dos resultados. Na Figura 4.19 mostramos os



Figura 4.16: Mapa de ativação do grupo sadios para o estímulo "face muito triste".

resultados da conectividade modulatória para o grupo de sujeitos sadios (Figuras 4.19A, 4.19B e 4.19C), para o grupo de sujeitos com Parkinson (4.19D, 4.19E e 4.19F) e para o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão (4.19G, 4.19H e 4.19I. As setas com linhas (e valores) vermelhas e tracejadas são os resultados para as conexões modulatórias, que são influenciadas pelos estímulos externos. As setas com linhas verdes (e valores) e pontilhadas são os resultados da influência direta dos estímulos na área do giro fusiforme. Nessa figura mostramos, para cada uma das condições experimentais (neutra, pouco triste e muito triste), apenas as conexões que foram significantes (através de um t-teste de uma amostra).

Em princípio verificamos, nos indivíduos controle, um aumento na atividade das áreas do giro fusiforme induzido pela modulação na conectividade pelos estímulos de face neutra (Figura 4.19A) e muito triste (Figura 4.19C) - conexão FG  $\rightarrow$  FG e nas áreas do córtex pré-frontal induzido pela modulação da conectividade pelo estímulo de todas as faces (neutra, pouco triste e muito triste - Figuras 4.19A, 4.19B, 4.19C, respectivamente) - conexões DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC e ACG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC. O estímulo de face neutra aumenta a atividade na área do cíngulo -



Figura 4.17: Representação das áreas envolvidas no processamento do reconhecimento de faces com teor emocional. As setas cheias (em preto) representam as conexões intrínsecas, as setas pontilhadas (em vermelho) as conexões modulatórias, as setas tracejadas (em verde) as conexões extrínsecas. FG é a área do giro fusiforme, ACG a área do giro do cíngulo, DLPFC e DMPFC são as áreas do córtex pré-frontal dorsolateral e dorsomedial, respectivamente.



Figura 4.18: Resultados da conectividade intrínseca para os três grupos. Em A) os resultados para o grupo sadios, em B) para o grupo Parkinson e em C) para o grupo Parkinson e depressão. As setas com linhas cheias em preto (e os valores) são os resultados para as conexões intrínsecas, as quais não dependem dos estímulos externos. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

Sujeitos Saudáveis				
Regiões	Х	У	Z	Т
FG (D)	31(7)	-60(7)	-18(3)	4(1)
ACG (D)	4(4)	14(10)	20(17)	2,5(0,8)
DMPFC/DLPFC(D)	22(14)	19(14)	56(18)	5(2)
FG (E)	-31(8)	-58(14)	-20(5)	4(1)
ACG (E)	-7(2)	22(8)	8(15)	2,5(0,5)
DMPFC/DLPFC(E)	-30(13,1)	-3(9)	6(9)	4(1)

Tabela 4.3: Regiões incluídas no modelo da DCM para indivíduos saudáveis. As colunas x, y e z representam a posição média do centro da esfera entre todos os sujeitos (com o desvio padrão -DP - entre parênteses). A coluna "t" é a média do valor t (referente à ativação do voxel onde foi posicionado o centro da esfera) entre os sujeitos (com o desvio padrão em parênteses). "D" e "E" são referências aos hemisférios cerebrais Direito e Esquerdo, respectivamente. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

conexão  $FG \rightarrow ACG$  e diminui a atividade na área FG - conexão  $DLPFC/DMPFC \rightarrow FG$ .

Para comparar as conectividades (modulatória e extrínseca) entre as diferentes condições (dentro de um mesmo grupo) nós utilizamos um teste t de duas amostras pareado entre as condições para cada um dos grupos. Os resultados da comparação entre as diferentes condições para todos os grupos são mostradas na Figura 4.20. Para o grupo de sujeitos sadios os resultados são mostrados nas Figuras 4.20A, 4.20B e 4.20C e também nas Tabelas 4.6, 4.7 e 4.8. Nós encontramos diferenças significantes na comparação das seguintes condições:

Na comparação entre as condições face neutra e face pouco triste encontramos diferenças nas conexões FG  $\rightarrow$  FG (seta laranja na Figura 4.20A), sendo maior na condição neutra, e DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC, DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  ACG, e ACG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC (setas rosas na Figura 4.20A), sendo maior na condição face pouco triste.

Entre as condições face neutra e face muito triste encontramos diferenças nas conexões DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  ACG, DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG, ACG  $\rightarrow$  FG e DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$ 

Sujeitos com Parkinson					
Regiões	х	У	$\mathbf{Z}$	Т	
FG (D)	30(8)	48(16)	-21(7)	4(1)	
ACG (D)	5(3)	20(5)	28(12)	2,9(0,6)	
DMPFC/DLPFC(D)	17(15)	9(8)	59(13)	4(1)	
FG(E)	-22(0)	-67(10)	-16(0)	5(1)	
ACG (E)	-11(0)	26(0)	28(0)	3(0)	
DMPFC/DLPFC(E)	-32(3)	-3(10)	63(4)	4,3(0,7)	

Tabela 4.4: Regiões incluídas no modelo da DCM para indivíduos com a doença de Parkinson. As colunas x, y e z representam a posição média do centro da esfera entre todos os sujeitos (com o desvio padrão - DP - entre parênteses). A coluna "t" é a média do valor t (referente à ativação do voxel onde foi posicionado o centro da esfera) entre os sujeitos (com o desvio padrão em parênteses). "D" e "E" são referências aos hemisférios cerebrais Direito e Esquerdo, respectivamente. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

DLPFC/DMPFC (setas azuis na Figura 4.20B), sendo maiores na condição face muito triste.

Entre as condições face pouco triste e face muito triste encontramos diferenças nas conexões DLPFC/ DMPFC  $\rightarrow$  FG, ACG  $\rightarrow$  FG e FG  $\rightarrow$  FG (setas rosas na Figura 4.20C), sendo todas maiores na condição face muito triste.

Nesses resultados vemos um comportamento bem característico da participação do córtex pré-frontal e do giro do cíngulo quando envolvemos a variável emoção. As conexões relacionadas ao córtex pré-frontal se tornam maiores quando adicionamos tal variável (faces pouco triste e muito triste), e quanto maior a intensidade de tristeza maior parece ser a participação do córtex pré-frontal no aumento da atividade do sistema. Em especial, as variáveis de tristeza entram no sistema modulando as conexões entre o córtex pré-frontal e os giros do cíngulo e fusiforme. Tal comportamento está de acordo com o descrito na literatura [Phillips et al. (2003a)]. As áreas do córtex pré-frontal são responsáveis por modular (negativamente ou positivamente) a atividade das outras áreas envolvidas nos processamentos relacionados à emoção. De acordo com Esperidião-Antonio et

Sujeitos com Parkinson e depressão					
Regiões	У	Z	t		
FG (D)	28(7)	-57(13)	-18(6)	4(1)	
ACG (D)	3(4)	24(12)	21(4)	3(1)	
DMPFC/DLPFC(D)	16(16)	4(16)	59(10)	4(2)	
FG(E)	-26(7)	-60(4)	-16(0)	3(1)	
ACG (E)	-9(2)	32(8)	14(6)	2,1(0,1)	
DMPFC/DLPFC(E)	-4(0)	3(2)	40(3)	4(1)	

Tabela 4.5: Regiões incluídas no modelo da DCM para indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. As colunas x, y e z representam a posição média do centro da esfera entre todos os sujeitos (com o desvio padrão - DP - entre parênteses). A coluna "t" é a média do valor t (referente à ativação do voxel onde foi posicionado o centro da esfera) entre os sujeitos (com o desvio padrão em parênteses). "D" e "E" são referências aos hemisférios cerebrais Direito e Esquerdo, respectivamente. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

al., o córtex pré-frontal está envolvido na associação do aspecto emocional, sendo responsável pela avaliação e/ou interpretação cognitiva das emoções [Esperidião-Antonio et al. (2008)]. Portanto, podemos concluir que nos sujeitos saudáveis as áreas do córtex pré-frontal estão regulando o estado emocional do sistema em decorrência dos estímulos com teor emotivo apresentados.

Para os indivíduos com Parkinson (Figuras 4.19D, 4.19E e 4.19F) podemos notar um aumento na atividade das áreas DLPFC/DMPFC induzidas pela modulação da conectividade pelos estímulos de face pouco triste (Figura 4.19E - conexão DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC) e de face muito triste (Figura 4.19F - DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC e ACG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC). Podemos notar ainda um aumento na atividade das áreas ACG induzido pela modulação da conectividade pelos estímulos de face muito triste (conexão  $ACG \rightarrow ACG$ ).

Em adição, vemos um acréscimo na atividade da área FG induzida pela modulação da conectividade - FG  $\rightarrow$  FG - pelo estímulo de face neutra , mas não encontramos conexões signi-



Figura 4.19: Resultados da conectividade modulatória para o grupo de sujeitos sadios (A, B e C), para grupo de sujeitos com Parkinson (D, E e F) e para o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão (G, H e I). As setas (e valores) vermelhas e tracejadas são os resultados para as conexões modulatórias e as setas verdes (e valores) e pontilhadas são os resultados da influência direta dos estímulos na área do giro fusiforme. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

ficativas envolvendo as áreas do córtex pré-frontal e do cíngulo nesta condição. Ou seja, para o grupo de pessoas com Parkinson a modulação da atividade no córtex pré-frontal também parece, pelo menos em um primeiro momento, estar mais relacionada com os estímulos de teor emotivo

Indivíduos Saudáveis				
(Comparação entre a	as condições fac	e neutra e face pouc	co triste)	
	Conexões modu	latórias		
Conexões	Face neutra	Face pouco triste	p-valor	
FG→FG	$0,\!06\ (0,\!01)$	-0,02 (0,02)	0,007	
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	-0,01 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,13	
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{FG}$	-0,04 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,11	
$FG \rightarrow ACG$	$0,06\ (0,02)$	$0,01\ (0,03)$	0,17	
$ACG \rightarrow ACG$	0,001 (0,009)	$0,004\ (0,01)$	0,83	
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{ACG}$	-0,03 (0,01)	-0,002 $(0,009)$	0,03*	
$ACG \rightarrow DLPFC$	$\left \begin{array}{c c} 0,05 \ (0,01) \\ 0,09 \ (0,03) \\ 0,04 \\ \end{array}\right  $			
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{DLPFC}$	$0,\!02\ (0,\!01)$	$0,06\ (0,02)$	0,01*	
Conexões extrínsicas				
$\text{Estímulos} \to \text{FG}$	Face neutra         Face pouco triste         p-valor			
	$0,15\ (0,02)$	0,15 (0,02)	0,33	

Tabela 4.6: Comparação entre as conexões das condições face neutra e pouco triste para indivíduos saudáveis. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face pouco triste.

apresentados (que apresentaram conexões significantes envolvendo o córtex pré-frontal).

Mostramos nas Figuras 4.20D, 4.20E e 4.20F e nas Tabelas 4.9, 4.10 e 4.11, a comparação entre as conexões modulatórias das diferentes condições, através de um teste-t pareado de duas amostras. Observamos aqui bem menos diferenças significantes ( $p \le 0,05$ ) entre as diferentes condições do que as encontradas para o grupo de sujeitos saudáveis. As diferenças significantes foram dadas por:

Na comparação entre as condições face neutra e face pouco triste encontramos diferenças nas conexões DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC e FG  $\rightarrow$  ACG (setas rosas na Figura 4.20D), sendo as conexões maiores no estímulo pouco triste.



Figura 4.20: Resultados da comparação entre a conectividade modulatória para o grupo de sujeitos sadios (A, B e C), para o grupo de sujeitos com Parkinson (D, E e F) e para o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão (G, H e I). As setas laranjas representam as conexões que foram maiores na condição face neutra, as setas rosas representam as conexões que foram maiores na condição face pouco triste e as setas azuis representam as conexões que foram maiores na condição face muito triste. DLPFC, DMPFC, ACG, FG possuem o mesmo significado que na Figura 4.17.

Indivíduos Saudáveis					
(Comparação entre	as condições face	e neutra e face muit	o triste)		
	Conexões modul	atórias			
Conexões	Face neutra	Face muito triste	p-valor		
FG→FG	0,06 (0,01)	0,03 (0,01)	0,24		
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	$\begin{array}{ c c c c c } -0,01 & (0,01) & 0,02 & (0,01) & 0,04 \\ \end{array}$				
$\mathbf{DLPFC}{ o}\mathbf{FG}$	$-0,04 \ (0,01)$ $0,02 \ (0,01)$				
FG→ACG	$0,06\ (0,02)$	$0,005\ (0,02)$	0,11		
ACG→ACG	$0,001 \ (0,009)$	$0,01\ (0,01)$	0,63		
DLPFC→ACG	-0,03 $(0,01)$	$0,01 \ (0,01)$	0,03*		
ACG→DLPFC	$0,05\ (0,01)$	$0,06\ (0,02)$	0,54		
DLPFC → DLPFC	DLPFC $\rightarrow$ DLPFC 0,02 (0,01) 0,04 (0,01) 0,05*				
Conexões extrínsicas					
$\boxed{\text{Estímulos} \to \text{FG}}$	Face neutra         Face muito triste         p-valor				
	0,15 (0,02)	0,14 (0,02)	0,09		

Tabela 4.7: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face muito triste para indivíduos saudáveis. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face muito triste.

Na comparação entre as condições face neutra e face muito triste encontramos diferença apenas na conexão FG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC (seta azul na Figura 4.20E), sendo maior no estímulo muito triste.

Na comparação entre as condições pouco triste e muito triste não observamos diferenças significativas (Figura 4.20F).

Não observamos o mesmo comportamento da conectividade modulatória para o grupo de sujeitos com a doença de Parkinson do que observamos para o grupo de sujeitos sadios. O testet não mostrou diferenças significativas nas conectividades entre o córtex pré-frontal e as outras áreas do modelo (em especial o giro fusiforme) entre as diferentes condições de estímulos faciais.

Indivíduos Saudáveis				
(Comparação entre a	as condições face po	uco triste e face mu	ito triste)	
	Conexões modula	atórias		
Conexões	Face pouco triste	Face muito triste	p-valor	
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	-0,02 $(0,02)$	$0,03\ (0,01)$	0,01*	
$\mathbf{ACG}{ ightarrow}\mathbf{FG}$	-0,02 $(0,01)$	$0,\!02\ (0,\!01)$	0,01*	
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{FG}$	-0,02 (0,01) 0,02 (0,01)			
$FG \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,03)$	$0,005\ (0,02)$	$0,\!85$	
ACG→ACG	$0,004\ (0,01)$	$0,01\ (0,01)$	$0,\!61$	
DLPFC→ACG	-0,002 (0,009)	$0,01\ (0,01)$	$0,\!39$	
ACG→DLPFC	$0,09\ (0,03)$	$0,06\ (0,02)$	0,26	
DLPFC→DLPFC	$0,06\ (0,02)$	$0,04\ (0,01)$	0,26	
Conexões extrínsicas				
$\text{Estímulos} \to \text{FG}$	$fmulos \rightarrow FG$ Face pouco triste Face muito triste p-valor			
	0,15 (0,02)	0,14 (0,02)	0,23	

Tabela 4.8: Comparação entre as conexões das condições face pouco triste e face muito triste para indivíduos saudáveis. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo face muito triste.

O córtex pré-frontal parece não estar regulando a atividade das outras áreas ao adicionarmos a variável tristeza ao sistema (ou seja, o córtex pré-frontal não está regulando o estado emotivo), como ocorre em pessoas saudáveis. De fato, muitos estudos descrevem um *déficit* na habilidade que indivíduos com a doença de Parkinson possuem no reconhecimento e percepção da emoção [Assogna et al. (2008), Dujardin et al. (2004), Sprengelmeyer et al. (2003)], sugerindo que a degeneração do sistema nigroestriatal dopaminérgico leva não somente a uma desordem motora (entre outras desordens) mas também a um *déficit* no processamento de emoções faciais. Podemos então especular que as conexões entre as áreas do córtex pré-frontal e outras áreas do modelo são afetadas pela doença de Parkinson, e estão relacionadas com este *déficit* no processamento de emoções. Os

resultados da comparação entre as diferentes condições são mostradas nas Tabelas 4.6, 4.7, 4.8 para os indivíduos saudáveis, e nas Tabelas 4.9, 4.10 e 4.11 para os indivíduos com a doença de Parkinson.

Indivíduos com a Doença de Parkinson					
(Comparação entre a	as condições face	e neutra e face pouc	o triste)		
	Conexões modul	atórias			
Conexões	Face neutra	Face pouco triste	p-valor		
FG→FG	0,06 (0,02)	$0,02\ (0,03)$	0,03		
ACG→FG	$0,001 \ (0,01)$	-0,001 (0,02)	$0,\!58$		
$DLPFC \rightarrow FG$	$0,01\ (0,02)$	$0,02\ (0,02)$	0,72		
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$\left  \begin{array}{c c} -0,08 \ (0,05) \end{array} \right  \begin{array}{c c} 0,02 \ (0,04) \end{array} \left  \begin{array}{c c} 0,03 \end{array} \right  \\ 0,03 \end{array}$				
ACG→ACG	$0,04\ (0,02)$	$0,04\ (0,02)$	0,75		
DLPFC→ACG	-0,01 (0,02)	$0,001 \ (0,02)$	0,64		
ACG→DLPFC	$0,04\ (0,03)$	$0,07\ (0,03)$	0,24		
DLPFC → DLPFC	${ m DLPFC} { ightarrow} { m DLPFC} egin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $				
Conexões extrínsicas					
$\text{Estimulos} \to \text{FG}$	Face neutra         Face pouco triste         p-valor				
	0,08 (0,04)	0,10 (0,04)	0,15		

Tabela 4.9: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face pouco triste para indivíduos com a doença de Parkinson. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face pouco triste do que na condição de estímulo de face neutra.

A diferença na conectividade do giro fusiforme para o giro do cíngulo (maior nas faces tristes que na face neutra) que observamos no grupo de sujeitos com Parkinson (e não observamos no grupo de sujeitos saudáveis) ao variarmos o estímulo (intensidade de tristeza) pode ser especulado ocorrer em consequência da modulação ineficiente do córtex pré-frontal. O giro fusiforme aumentaria a conexão com o cíngulo (nas faces tristes) por não haver resposta à informação

Indivíduos com a Doença de Parkinson						
(Comparação entre	(Comparação entre as condições face neutra e face muito triste)					
	Conexões modul	atórias				
Conexões	Face Neutra	Face muito triste	p-valor			
FG→FG	0,06 (0,02)	0,02 (0,02)	0,15			
ACG→FG	$0,001 \ (0,01)$	$0,01\ (0,01)$	0,58			
DLPFC→FG	$0,01\ (0,02)$	$0,01\ (0,02)$	0,72			
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	-0,08 (0,05) $0,01 (0,05)$ $0,00$					
ACG→ACG	$0,04\ (0,02)$	$0,05\ (0,02)$	0,75			
DLPFC→ACG	-0,01 (0,02)	$0,01\ (0,02)$	0,64			
ACG→DLPFC	$0,04\ (0,03)$	$0,08\ (0,03)$	0,24			
DLPFC→DLPFC	DLPFC $\rightarrow$ DLPFC 0,03 (0,01) 0,04 (0,02) 0,55					
Conexões extrínsicas						
$\text{Estímulos} \to \text{FG}$	Face Neutra         Face muito triste         p-valor					
	0,08 (0,04)	$0,09\ (0,03)$	0,40			

Tabela 4.10: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face muito triste para indivíduos com a doença de Parkinson. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face muito triste do que na condição de estímulo de face neutra.

enviada.

Podemos, portanto, concluir dos resultados encontrados, que a conectividade para o grupo de sujeitos com Parkinson reflete a falta de habilidade (adquirida em decorrência da doença) deste grupo de pessoas em processar e reconhecer emoções em faces humanas.

Usando um teste t de duas amostras nós comparamos as conexões dos dois grupos (sujeitos sadios e sujeitos com a doença de Parkinson) e encontramos diferenças significantes entre as conexões intrínsecas e modulatórias. Os resultados desta comparação são mostrados na Tabela 4.12 e nas Figuras 4.21A (para a conectividade intrínseca) e 4.21B (para a conectividade modulatória).

Indivíduos com a Doença de Parkinson			
(Comparação entre as condições pouco triste e face muito triste)			
Conexões modulatórias			
Conexões	Face pouco triste	Face muito triste	p-valor
FG→FG	$0,02\ (0,03)$	$0,02 \ (0,02)$	$0,\!85$
$ACG \rightarrow FG$	-0,001 (0,02)	$0,01\ (0,01)$	0,64
$DLPFC \rightarrow FG$	$0,02 \ (0,02)$	$0,01\ (0,02)$	$0,\!51$
$FG \rightarrow ACG$	$0,02 \ (0,04)$	$0,01 \ (0,05)$	0,73
$ACG \rightarrow ACG$	$0,04\ (0,02)$	$0,05\ (0,02)$	$0,\!51$
$DLPFC \rightarrow ACG$	$0,001 \ (0,02)$	$0,01\ (0,02)$	$0,\!59$
$ACG \rightarrow DLPFC$	$0,07\ (0,03)$	$0,08\ (0,03)$	0,74
$\mathrm{DLPFC}{\rightarrow}\mathrm{DLPFC}$	$0,07\ (0,02)$	$0,04\ (0,02)$	$0,\!25$
Conexões extrínsicas			
$\text{Estimulos} \to \text{FG}$	Face pouco triste	Face muito triste	p-valor
	0,10 (0,04)	$0,09\ (0,03)$	0,33

Tabela 4.11: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face muito triste para indivíduos com a doença de Parkinson. Não encontramos diferenças significantes entre essas condições.

Nós encontramos que as conexões intrínsecas DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG (p-valor de 0,03) e DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  ACG (p-valor de 0,03) são maiores em indivíduos com a doença de Parkinson que em indivíduos saudáveis (setas azuis na Figura 4.21A). Por outro lado a conexão intrínseca FG  $\rightarrow$  ACG (p-valor de 0,04) é menor em indivíduos com a doença de Parkinson que em indivíduos saudáveis (seta laranja na Figura 4.21A).

Comparação entre grupos - Sujeitos Sadios e Sujeitos com Parkinson			
Conexões	Indivíduos Saudáveis	Indivíduos com Parkinson	p-valor
continua na próxima página			

Conexões	Indivíduos Saudáveis	Indivíduos com Parkinson	p-valor
	Conexões int	trínsecas	
FG→FG	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-
ACG→FG	$0,21\ (0,03)$	$0,21\ (0,05)$	0,98
$\mathbf{DLPFC}{ o}\mathbf{FG}$	$0,04\ (0,03)$	$0,16 \ (0,06)$	0,03*
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$0,\!49\ (0,\!04)$	$0,26 \ (0,16)$	0,04
ACG→ACG	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-
$\mathbf{DLPFC} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	0,09 (0,03)	$0,\!24\ (0,\!09)$	0,03*
ACG→DLPFC	$0,56\ (0,06)$	$0,50\ (0,16)$	0,66
DLPFC → DLPFC	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-
	Conexões Modulatóri	ias (Face Neutra)	•
FG→FG	0,06 (0,01)	$0,06\ (0,02)$	0,98
ACG→FG	-0,01 (0,01)	$0,001 \ (0,01)$	0,62
$\mathbf{DLPFC}{ o}\mathbf{FG}$	<b>-0,04</b> (0,01)	$0,01 \ (0,02)$	0,03*
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$0,06\ (0,02)$	-0,08 $(0,05)$	0,004
ACG→ACG	0,001(0,009)	$0,04\ (0,03)$	0,11
DLPFC→ACG	-0,03 $(0,01)$	-0,005 $(0,02)$	0,30
ACG→DLPFC	$0,05\ (0,01)$	$0,04\ (0,03)$	0,62
DLPFC→DLPFC	$0,02\ (0,01)$	$0,03\ (0,01)$	0,61
	Conexões Modulatórias	(Face pouco triste)	
$FG \rightarrow FG$	-0,02 (0,02)	$0,02\ (0,03)$	0,25
ACG→FG	-0,02 (0,01)	-0,001 (0,02)	0,38
$\mathbf{DLPFC}{ o}\mathbf{FG}$	-0,02 $(0,01)$	$0,02 \ (0,02)$	0,03*
$FG \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,03)$	0,02 (0,04)	0,76
ACG→ACG	$0,004 \ (0,01)$	0,04 (0,02)	0,11
DLPFC→ACG	-0,002 (0,009)	0,001 (0,02)	0,85
continua na próxima página			

Tabela 4.12 – continuação da página anterior

Conexões	Indivíduos Saudáveis	Indivíduos com Parkinson	p-valor
ACG→DLPFC	$0,09\ (0,02)$	$0,07\ (0,03)$	0,52
DLPFC → DLPFC	$0,06\ (0,02)$	$0,07\ (0,02)$	0,89
	Conexões Modulatórias	(Face muito triste)	
$FG \rightarrow FG$	$0,03\ (0,01)$	$0,02\ (0,02)$	0,64
ACG→FG	$0,02\ (0,01)$	$0,01\ (0,01)$	0,58
DLPFC→FG	$0,02\ (0,01)$	$0,01\ (0,02)$	0,62
FG→ACG	$0,005\ (0,02)$	$0,01\ (0,05)$	0,95
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$0,01 \ (0,01)$	$0,05\ (0,02)$	0,03*
DLPFC→ACG	$0,01\ (0,01)$	$0,01\ (0,02)$	0,87
ACG→DLPFC	$0,06\ (0,02)$	$0,08\ (0,03)$	0,76
DLPFC → DLPFC	$0,04\ (0,01)$	$0,04\ (0,02)$	0,99
Conexões extrínsecas			
Estímulos $\rightarrow$ FG (Todas as outras conexões não foram incluídas no modelo)			
Neutral	$0,\!15\ (0,\!02)$	0,08 (0,04)	0,03
Low Sadness	$0,\!15\ (0,\!02)$	$0,10\ (0,04)$	0,21
High Sadness	0,14 (0,02)	$0,09 \ (0,03)$	0,24

Tabela 4.12 – continuação da página anterior

Tabela 4.12: Comparação entre as conexões do grupo dos indivíduos saudáveis com os que possuem a doença de Parkinson. As diferenças significantes encontradas entre as conexões estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores em indivíduos com a Doença de Parkinson do que em indivíduos saudáveis.

Para a conectividade modulatória encontramos um comportamento semelhante ao da conectividade intrínseca quando comparamos os grupos. As conexões modulatórias DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  ACG (nas faces neutra e pouco triste) e ACG  $\rightarrow$  ACG (face muito triste) são maiores em indivíduos com a doença de Parkinson do que em indivíduos saudáveis (setas azuis na Figura 4.21B), e a conexão FG  $\rightarrow$  ACG (face neutra) é menor em indivíduos com a doença de Parkinson que em



Figura 4.21: Comparação das conectividades intrínseca e modulatória entre os grupos: sujeitos com Parkinson e sujeitos sadios (A e B); sujeitos sadios e sujeitos com Parkinson e depressão (C e D); sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão (E e F). As setas laranjas representam as conexões que foram maiores no grupo de sujeitos sadios, as setas azuis representam as conexões que foram maiores no grupo de sujeitos com Parkinson, e as setas rosas representam as conexões que foram maiores no grupo de sujeitos com Parkinson e depressão.

indivíduos saudáveis (seta laranja na Figura 4.21B).

Alguns trabalhos recentes [Maia (2009), Wu and Hallett (2005), Bookheimer et al. (2000)] mostram que sujeitos que possuem demências que são causadas por alguma disfunção de uma área específica, têm a atividade de outras áreas aumentadas para, de alguma maneira, tentar suprir o mal funcionamento dessa área. Maia [Maia (2009)] mostra que isso ocorre em sujeitos com a doença de Parkinson. Na comparação entre grupos (sujeitos sadios e sujeitos com Parkinson) a autora notou maior atividade neuronal nos pacientes com doença de Parkinson, em relação aos controles, em áreas do córtex pré-frontal dorsolateral em experimentos de avaliação da geração de palavras. Para explicar tais resultados a autora especula que as diferenças nas áreas subcorticais possam estar relacionadas com o aumento da atividade no córtex pré-frontal, uma vez que a degeneração das vias mesolímbicas é descrita na doença de Parkinson associada com uma disfunção no circuito dos núcleos da base, provavelmente envolvendo as alças do córtex pré-frontal dorsolateral e cíngulo. Isso significaria uma manobra compensatória, garantindo um desempenho funcional normal nos pacientes com a doença de Parkinson. Podemos, então, especular que o aumento das conectividades relacionadas com o córtex pré-frontal possam estar relacionadas com essa manobra compensatória do cérebro em decorrência do mal funcionamento das áreas mais profundas no cérebro (núcleos da base). Muitos sujeitos com Parkinson desenvolvem depressão no decorrer da doença [Lemke et al. (2004)], [Leentjens (2004)]. Como veremos adiante, esse aumento das conectividades (dos sujeitos com Parkinson em relação aos sujeitos normais) relacionadas ao córtex pré-frontal talvez possa ser uma ação compensatória para evitar que o indivíduo com Parkinson venha a desenvolver depressão. Colaborando com essa hipótese está o fato da conexão  $FG \rightarrow ACG$ ser maior nos sujeitos sadios, mostrando que o grupo de sujeitos com Parkinson tem a atividade alterada mais no córtex pré-frontal (área em que a literatura aponta uma maior atividade) e menos nas outras áreas do modelo (em relação aos sujeitos saudáveis).

Os resultados das comparações entre sujeitos sadios e sujeitos com Parkinson apresentaram relações condizentes com a literatura, que mostram uma maior atividade relacionada ao córtex préfrontal (no sistema emocional) em pessoas com Parkinson, possivelmente em decorrência de uma menor atividade das outras áreas (do sistema límbico) que são afetadas pela falta de dopamina. É importante notar, entretanto, que esse aumento da conectividade em pessoas com Parkinson é em relação ao grupo de sujeitos sadios, mas não encontramos diferenças significativas em relação a conectividade do córtex pré-frontal (nos pacientes com Parkinson) quando comparamos as diferentes condições (Figuras 4.20D, 4.20E, 4.20F), o que sugere a falta de habilidade desse grupo em reconhecer faces tristes.

O outro grupo estudado foi o que apresentava, além da doença de Parkinson, depressão. O interesse por esse grupo está relacionado ao fato da depressão ser a mais frequente desordem psiquiátrica em sujeitos com Parkinson [Lemke et al. (2004)], [Leentjens (2004)]. Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 50% dos sujeitos com a doença de Parkinson apresentam quadros de depressão [Janca (2002)]. Então, da mesma forma como anteriormente, calculamos a conectividade entre as mesmas áreas, para o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão.

Os resultados da conectividade intrínseca (após teste-t -  $p \le 0.05$  - contra a hipótese nula que a média da conectividade é zero) são mostrados na Figura 4.18C e na Tabela 4.16. Em primeiro momento podemos verificar que os valores absolutos da conectividade intrínseca (do córtex préfrontal para outras áreas) (Figura 4.18) parecem ficar entre os valores da conectividade intrínseca do grupo de sujeitos sadios e do grupo de sujeitos com Parkinson. Veremos adiante que este resultado é relativamente condizente com a literatura.

Os resultados para a conectividade modulatória (após teste-t - p  $\leq 0.05$  - contra a hipótese nula que a média da conectividade é zero) são mostrados nas Figuras 4.19G, 4.19H e 4.19I.

Os resultados mostram um aumento na conectividade entre o cíngulo e o córtex pré-frontal nas faces neutra (conexão ACG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC, Figura 4.19G) e pouco triste (conexão ACG  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC, Figura 4.19H), enquanto há uma diminuição das conectividades do cíngulo e do DLPFC/DMPFC para o giro fusiforme na condição de face pouco triste (ACG  $\rightarrow$  FG e DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG, Figura 4.19H). Vemos ainda uma diminuição da conectividade da área do fusiforme para ela mesmo na condição face pouco triste (FG  $\rightarrow$  FG, Figura 4.19H). Na condição face muito triste não encontramos conexões significativas entre as três áreas do modelo, apenas a conexão extrínseca (que entra diretamente no giro fusiforme) foi significativa (Figura 4.19I). Estes resultados também apontam para uma conectividade que está entre as conectividades do grupo de sujeitos sadios e do grupo de sujeitos com Parkinson (sem depressão). Nas condições face neutra e pouco triste os grupos dos sujeitos sadios e dos sujeitos com Parkinson e depressão

apresentam uma conexão significativa entre a área do cíngulo e a área do córtex pré-frontal (conexão que não aparece significante no grupo de sujeitos com Parkinson), porém as outras conexões que aparecem significantes na condição face neutra nos indivíduos sadios não aparecem nos indivíduos com Parkinson e depressão (as quais também não aparecem no grupo de sujeitos com Parkinson). As conexões do córtex pré-frontal e do cíngulo para o giro fusiforme, que aparecem significantes entre os sujeitos com Parkinson e depressão, não aparecem significantes em nenhum dos outros dois grupos. Na apresentação do estímulo de face muito triste não encontramos conexões significantes.

Apesar das conexões envolvendo as áreas do córtex pré-frontal serem significantes na condição face pouco triste, elas não aparecem significantes na condição face muito triste, o que pode nos indicar que os sujeitos com Parkinson e depressão também apresentam algum tipo de disfunção no reconhecimento e percepção da emoção em faces humanas.

Mostramos nas Figuras 4.20G, 4.20H e 4.20I) e nas Tabelas 4.13, 4.14 e 4.15 as comparações entre as diferentes condições (teste t pareado de duas amostras com p-valor  $\leq 0,05$ ).

Na comparação entre as condições face neutra e face pouco triste encontramos diferenças nas conexões ACG  $\rightarrow$  FG e FG  $\rightarrow$  FG (setas laranjas na Figura 4.20G), sendo as conexões maiores no estímulo face neutra.

Na comparação entre as condições face neutra e face muito triste não encontramos diferenças significativas (Figura 4.20H).

Na comparação entre as condições pouco triste e muito triste encontramos diferenças significativas nas conexões DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG, ACG  $\rightarrow$  FG e FG  $\rightarrow$  FG (setas azuis na Figura 4.20I), sendo maiores no estímulo muito triste.

Os resultados encontrados nas comparações entre as diferentes condições reforçam o que vimos anteriormente. Se por um lado, na comparação entre as faces muito triste e pouco triste, nós observamos uma maior modulação do córtex pré-frontal e do giro do cíngulo no giro fusiforme (mesmo comportamento observado nos sujeitos saudáveis - Figura 4.20C - e que poderia nos fazer supor que os indivíduos com Parkinson e depressão distinguem expressões emocionais), por outro lado, na comparação entre as condições de face neutra e face muito triste não observamos diferenças na conectividade, o que nos faz supor que assim como os sujeitos com Parkinson, os sujeitos com Parkinson e depressão teriam problemas em reconhecer faces emotivas.

Indivíduos com a Doença de Parkinson e depressão			
(Comparação entre as condições face neutra e face pouco triste)			
Conexões modulatórias			
Conexões	Face neutra	Face pouco triste	p-valor
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	$0,\!02\ (0,\!02)$	-0,05 $(0,02)$	0,01*
$\mathbf{ACG}{\rightarrow}\mathbf{FG}$	-0,01 (0,01)	-0,05 $(0,01)$	0,01*
DLPFC→FG	-0,02 (0,01)	-0,03 (0,01)	$0,\!36$
$FG \rightarrow ACG$	$0,\!03\ (0,\!02)$	$0,01\ (0,02)$	$0,\!38$
$ACG \rightarrow ACG$	-0,003(0,01)	-0,02 (0,01)	$0,\!15$
DLPFC→ACG	-0,02 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,72
$ACG \rightarrow DLPFC$	$0,\!04\ (0,\!01)$	$0,05\ (0,02)$	0,36
$\mathrm{DLPFC}{\rightarrow}\mathrm{DLPFC}$	$0,\!01\ (0,\!01)$	$0,02\ (0,01)$	$0,\!45$
Conexões extrínsecas			
$\mathrm{Est}\mathrm{\acute{i}mulos} \to \mathrm{FG}$	Face neutra	Face pouco triste	p-valor
	0,11 (0,03)	0,11 (0,03)	0,32

Tabela 4.13: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face pouco triste para indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face neutra do que na condição de estímulo de face pouco triste.

De fato, ainda é bastante controverso na literatura se sujeitos com Parkinson e depressão teriam tal tipo de disfunção. Clark et al. [Clark et al. (2008)], por exemplo, encontram que sujeitos com Parkinson e depressão têm um decréscimo na habilidade de reconhecer emoções em faces humanas e sugerem que o tratamento da depressão (e ansiedade) deverá ajudar em algumas das dificuldades de pacientes com Parkinson em reconhecer emoção em faces humanas. Já Feijo et al. [Feijo et al. (2008)] encontram que sujeitos com Parkinson e depressão deverão aumentar a percepção de emoções não agradáveis, principalmente raiva e indiferença. Mas mesmo em sujeitos com depressão (sem Parkinson) esta questão é ainda muito discutível. Muitos trabalhos em pes-
### 4. Resultados e Discussões

Indivíduos com a Doença de Parkinson e depressão									
(Comparação entre as condições face neutra e face muito triste)									
Conexões modulatórias									
Conexões Face pouco triste Face muito triste p-v									
$FG \rightarrow FG$	0,02 (0,02)	$0,05\ (0,03)$	$0,\!53$						
$ACG \rightarrow FG$	-0,01 (0,01)	$0,01\ (0,02)$	$0,\!48$						
$DLPFC \rightarrow FG$	-0,02 (0,01)	$0,003\ (0,01)$	0,30						
$FG \rightarrow ACG$	$0,03\ (0,02)$	$0,004 \ (0,03)$	0,30						
$ACG \rightarrow ACG$	-0,003 (0,01)	-0,004 (0,01)	$0,\!95$						
DLPFC→ACG	-0,02 (0,01)	-0,01 (0,01)	$0,\!58$						
$ACG \rightarrow DLPFC$	$0,04\ (0,01)$	$0,04\ (0,02)$	$0,\!93$						
$\mathrm{DLPFC}{\rightarrow}\mathrm{DLPFC}$	$0,01\ (0,01)$	$0,01 \ (0,02)$	$0,\!97$						
	Conexões extríns	ecas							
$\mathrm{Est}\mathrm{\acute{i}mulos} \to \mathrm{FG}$	Face neutra	Face muito triste	p-valor						
	0,11 (0,03)	$0,10\ (0,02)$	0,75						

Tabela 4.14: Comparação entre as conexões das condições face neutra e face muito triste para indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. Não observamos diferenças significantes entre as conexões.

soas com depressão relatam que a depressão não aumenta a habilidade em identificar expressões negativas como a tristeza [Gur et al. (1992), Leppanen et al. (2004), Mikhailova et al. (1996)]; já por outro lado dificuldades em reconhecimento emocional são identificado em alguns trabalhos com sujeitos que possuem depressão [Feinberg et al. (1986), Rubinow et al. (1992)]. Já Leppanen et al. [Leppanen et al. (2004)] descrevem que sujeitos com depressão teriam uma possível disfunção em reconhecer faces neutras mas não faces tristes ou alegres. Portanto, tal campo de pesquisa ainda permanece bem controverso na atualidade.

Nossos dados parecem indicar que pacientes com Parkinson e depressão possuem, em termos de conectividade, uma disfunção do sistema de reconhecimento de faces em relação aos

### 4. Resultados e Discussões

Indivíduos com a Doença de Parkinson e depressão									
(Comparação entre as condições face pouco triste e face muito triste)									
Conexões modulatórias									
Conexões Face pouco triste Face muito triste p-valor									
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	-0,05 $(0,02)$	$0,\!05\ (0,\!03)$	0,03*						
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	-0,05 $(0,01)$	$0,\!01\ (0,\!02)$	0,03*						
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{FG}$	-0,03 $(0,01)$	$0,003 \ (0,01)$	0,04*						
$FG \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,02)$	$0,004 \ (0,03)$	0,56						
ACG→ACG	-0,02 (0,01)	-0,004 (0,01)	0,24						
DLPFC→ACG	-0,02 (0,01)	-0,01 (0,01)	$0,\!37$						
$ACG \rightarrow DLPFC$	$0,05\ (0,02)$	$0,04\ (0,02)$	0,78						
$\mathrm{DLPFC}{\rightarrow}\mathrm{DLPFC}$	$0,02\ (0,01)$	$0,01 \ (0,02)$	0,71						
	Conexões extrín	sicas							
$\text{Estímulos} \to \text{FG}$	Face pouco triste	Face muito triste	P-value						
	0,11(0,03)	0,10 (0,02)	0,45						

Tabela 4.15: Comparação entre as conexões das condições face pouco triste e face muito triste para indivíduos com a doença de Parkinson e depressão. As diferenças significantes encontradas estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores na condição de estímulo de face muito triste do que na condição de estímulo de face pouco triste.

sujeitos normais. Essa disfunção entretanto seria menor nos sujeitos com Parkinson e depressão que em sujeitos com Parkinson.

Comparamos as conectividades para os diferentes grupos. Nas Figuras 4.21C e 4.21D e na Tabela 4.16 são mostradas as comparações entre o grupo de sujeitos sadios e o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão.

Não vemos diferenças significativas entre a conectividade intrínseca e extrínseca dos dois grupos (Figura 4.21C), e para a conectividade modulatória observamos uma diferença significativa apenas na conexão FG  $\rightarrow$  FG (face neutra), sendo maior no grupo de sujeitos sadios (Figura

4.21D).

Em termos de fisiologia alguns trabalhos sugerem ([Cardoso et al. (2008), Cardoso et al. (2009)] que ocorre uma diminuição na atividade do córtex pré-frontal e de outras áreas envolvidas no processamento de faces emotivas em sujeitos com Parkinson e depressão em relação aos sujeitos com Parkinson, e que este fato pode estar relacionado ao desenvolvimento da depressão.

Acreditamos que por alguma razão (para os sujeitos com Parkinson e depressão) o sistema perde o efeito compensatório (aumento da atividade de áreas do córtex pré-frontal em decorrência do mal funcionamento dos núcleos da base) visto por [Maia (2009)] e que pode estar relacionado (no nosso caso - Figura 4.21A) com a conectividade dos sujeitos com Parkinson ser maior do que a conectividade dos sujeitos sadios.

Comparação entre grupos - Sujeitos Sadios e Sujeitos com Parkinson e depressão								
Conexões	Sujeitos saudáveis	Sujeitos com Parkinson e depressão	p-valor					
	Cone	xões intrínsecas						
$FG \rightarrow FG$	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-					
ACG→FG	$0,21\ (0,03)$	$0,\!25\ (0,\!07)$	$0,\!56$					
$DLPFC \rightarrow FG$	$0,04\ (0,03)$	$0,\!13\ (0,\!05)$	0,13					
$FG \rightarrow ACG$	$0,49\ (0,04)$	$0,\!40(0,\!08)$	0,27					
ACG→ACG	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-					
DLPFC→ACG	$0,09\ (0,03)$	$0,\!10\ (0,\!03)$	0,66					
ACG→DLPFC	$0,56\ (0,06)$	$0,\!43$ ( $0,\!10$ )	0,21					
DLPFC→DLPFC	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-					
	Conexões Moo	dulatórias (Face Neutra)						
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	$0,06\ (0,01)$	$0,02 \ (0,02)$	0,04*					
ACG→FG	-0,01 (0,01)	-0,01 $(0,01)$	0,85					
DLPFC→FG	-0,04 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,44					
$FG \rightarrow ACG$	$0,06\ (0,02)$	$0,03\ (0,02)$	0,40					
ACG→ACG	$0,001 \ (0,009)$	-0,003 $(0,01)$	0,76					
		continua na próxim	na página					

Conexões	Sujeitos saudáveis	Sujeitos com Parkinson e depressão	p-valor					
DLPFC→ACG	-0,03 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,72					
ACG→DLPFC	$0,\!05\ (0,\!01)$	$0,04\ (0,01)$	0,46					
DLPFC→DLPFC	$0,02\ (0,01)$	$0,01\ (0,01)$	0,58					
	Conexões Modul	latórias (Face pouco triste)						
FG→FG	-0,02 (0,02)	-0,05 (0,02)	0,28					
ACG→FG	-0,02 (0,01)	-0,05 (0,01)	0,33					
$DLPFC \rightarrow FG$	-0,02 (0,01)	-0,03 (0,01)	0,63					
$FG \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,03)$	$0,01 \ (0,02)$	0,97					
ACG→ACG	$0,004\ (0,01)$	-0,02 (0,01)	0,29					
$DLPFC \rightarrow ACG$	-0,002 (0,009)	-0,02 (0,01)	0,27					
ACG→DLPFC	$0,09\ (0,03)$	$0,05\ (0,02)$	0,24					
DLPFC→DLPFC	$0,06\ (0,02)$	$0,02\ (0,01)$	0,12					
Conexões Modulatórias (Face muito triste)								
$FG \rightarrow FG$	$0,03\ (0,01)$	$0,05\ (0,03)$	0,64					
ACG→FG	$0,02\ (0,01)$	$0,01 \ (0,02)$	0,70					
$DLPFC \rightarrow FG$	$0,02\ (0,01)$	$0,003\ (0,01)$	0,37					
$FG \rightarrow ACG$	$0,005\ (0,02)$	0,004 (0,03)	0,97					
ACG→ACG	$0,01\ (0,01)$	-0,004 (0,01)	0,47					
$DLPFC \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,01)$	-0,01 (0,01)	0,24					
ACG→DLPFC	$0,06\ (0,02)$	$0,04 \ (0,02)$	0,38					
DLPFC→DLPFC	$0,04\ (0,01)$	0,01  (0,02)	0,22					
	Cone	xões extrínsecas						
Estímulos	$\rightarrow$ FG (Todas as outra	as conexões não foram incluídas no modelo)						
Neutral	0,15 (0,02)	0,11 (0,03)	0,14					
Low Sadness $0,15 (0,02)$ $0,11 (0,03)$ $0,3$								
		continua na próxin	na página					

Tabela 4.16 – continuação da página anterior

Conexões	Sujeitos saudáveis	Sujeitos com Parkinson e depressão	p-valor
High Sadness	$0,14\ (0,02)$	0,10 (0,02)	0,12

Tabela 4.16 – continuação da página anterior

Tabela 4.16: Comparação entre as conexões do grupo dos sujeitos saudáveis com os que possuem a doença de Parkinson e depressão. As diferenças significantes encontradas entre as conexões estão marcadas em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores no grupo dos sujeitos saudáveis do que no grupo de sujeitos com Parkinson e depressão.

Sugerimos que com a diminuição da atividade na área do córtex pré-frontal (ou seja, com a perda do efeito compensatório) há também uma diminuição da conectividade entre essa área e as outras áreas envolvidas no modelo, fazendo com que os valores da conectividade dos sujeitos com Parkinson e depressão se aproximem dos valores da conectividade dos sujeitos saudáveis, a ponto de não haver diferenças significantes entre elas.

Nas comparações entre o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão e o grupo de sujeitos com Parkinson (mostradas nas Figuras 4.21E e 4.21F e na Tabela 4.17) observamos que também nesse caso não encontramos diferenças significativas entre os dois grupos nas conectividades intrínseca e extrínseca.

Para a conectividade modulatória encontramos diferenças nas conexões DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG (face pouco triste), DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC (face pouco triste), FG  $\rightarrow$ FG (face pouco triste) e ACG  $\rightarrow$  ACG (faces pouco e muito tristes) (setas azuis na Figura 4.21G), sendo maiores no grupo de sujeitos com Parkinson. Ainda observamos que a conectividade FG  $\rightarrow$ ACG (face neutra) é maior no grupo de pessoas com Parkinson e depressão (seta rosa na Figura 4.21G).

Os resultados encontrados na comparação da conectividade intrínseca entre esses dois grupos estão parcialmente de acordo com a hipótese que levantamos anteriormente (de que a conectividade entre as áreas do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão diminui em relação ao grupo de sujeitos com Parkinson apenas - em decorrência da perda do efeito compensatório - efeito observado em sujeitos com Parkinson [Maia (2009)]). Sugerimos aqui que esta suposta redução ocorrida na intensidade das conexões (do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão) não é abrupta a ponto de se tornarem significativamente diferentes em relação às conexões entre as áreas do grupo de sujeitos com Parkinson apenas (e por isso não observamos diferenças ao realizar o teste-t - Tabela 4.17). Mas tal diminuição seria suficiente para aproximar a conectividade do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão da conectividade do grupo de sujeitos sadios, como sugerimos anteriormente. Nossos resultados parecem mostrar novamente que os valores da conectividade entre as áreas do sistema do grupo de pacientes com Parkinson e depressão estão entre os valores das conectividades do grupo de sujeitos sadios e do grupo de sujeitos com Parkinson. De fato, se olharmos os valores da conectividade intrínseca entre os três grupos (Figura 4.18) e, em especial, as conectividades entre o córtex pré-frontal e as outras duas áreas - DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG, DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  ACG (conexões que foram importantes entre o grupo de sujeitos com Parkinson e o grupo de sujeitos sadios) vemos que os valores dessas conexões para o grupo de sujeitos com Parkinson e depressão fica entre os valores das conexões dos outros dois grupos.

Para o caso das conectividades modulatórias vemos uma maior conectividade nos sujeitos com Parkinson em relação às conexões FG  $\rightarrow$  FG, DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  DLPFC/DMPFC, ACG  $\rightarrow$  ACG e também na conexão DLPFC/DMPFC  $\rightarrow$  FG, que está relacionada à regulação do estado emocional. Acreditamos que tal resultado possa estar ainda relacionado ao fato de haver mais atividade no córtex pré-frontal em pessoas com Parkinson do que em pessoas com Parkinson e depressão. Adicionado a isso está o fato da conexão FG  $\rightarrow$  ACG ser maior no grupo de sujeitos com Parkinson e depressão, da mesma forma que vimos no grupo de sujeitos sadios.

Comparação entre grupos - Sujeitos com Parkinson e com Parkinson e depressão									
Conexões	Sujeitos com Parkinson	p-valor							
Conexões intrínsecas									
$FG \rightarrow FG$	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-						
ACG→FG	$0,21 \ (0,05)$	$0,25\ (0,07)$	0,65						
$DLPFC \rightarrow FG$	$0,16\ (0,06)$	$0,\!13\ (0,\!05)$	0,70						
$FG \rightarrow ACG$	$0,26\ (0,16)$	$0,\!40\ (0,\!08)$	0,41						
continua na próxima página									

Conexões	Sujeitos com Parkinson	Parkinson e depressão	p-valor						
ACG→ACG	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-						
DLPFC→ACG	$0,24\ (0,09)$	$0,\!10\ (0,\!03)$	$0,\!15$						
ACG→DLPFC	$0,50\ (0,16)$	$0,\!43\ (0,\!10)$	0,68						
$DLPFC \rightarrow DLPFC$	-1,00 (0)	-1,00 (0)	-						
Conexões Modulatórias (Face Neutra)									
FG→FG	0,06 (0,02)	$0,02 \ (0,02)$	0,18						
ACG→FG	$0,001 \ (0,01)$	-0,01 (0,01)	0,61						
DLPFC→FG	$0,01\ (0,02)$	-0,02 (0,01)	0,19						
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	-0,08 $(0,05)$	$0,03\ (0,02)$	0,03						
ACG→ACG	$0,04\ (0,02)$	-0,003 $(0,01)$	0,11						
DLPFC→ACG	-0,01 (0,02)	-0,02 (0,01)	0,44						
ACG→DLPFC	$0,04\ (0,03)$	$0,04\ (0,01)$	0,98						
$DLPFC \rightarrow DLPFC$	$0,03\ (0,01)$	$0,01\ (0,01)$	0,33						
	Conexões Modulatórias (]	Face pouco triste)							
$\mathbf{FG} { ightarrow} \mathbf{FG}$	$0,02 \ (0,03)$	-0,05 $(0,02)$	0,03*						
ACG→FG	-0,001 (0,02)	-0,05 (0,01)	0,12						
$\mathbf{DLPFC}{\rightarrow}\mathbf{FG}$	$0,\!02\ (0,\!02)$	-0,03 (0,01)	0,02*						
$FG \rightarrow ACG$	$0,02\ (0,04)$	$0,01\ (0,02)$	0,73						
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$0,04 \ (0,02)$	-0,02 $(0,01)$	0,01*						
DLPFC→ACG	$0,001 \ (0,02)$	-0,02 (0,01)	0,33						
$ACG \rightarrow DLPFC$	$0,07\ (0,03)$	$0,05\ (0,02)$	0,64						
$DLPFC \rightarrow DLPFC$	$0,07 \ (0,02)$	$0,02 \ (0,01)$	0,02*						
	Conexões Modulatórias (1	Face muito triste)							
$FG \rightarrow FG$	$0,02 \ (0,02)$	$0,05\ (0,03)$	0,50						
ACG→FG	$0,01 \ (0,01)$	$0,01\ (0,02)$	0,91						
		continua na p	róxima página						

Tabela 4.17 – continuação da página anterior

Conexões	Sujeitos com Parkinson	Parkinson e depressão	p-valor
DLPFC→FG	$0,01\ (0,02)$	$0,003\ (0,01)$	$0,\!85$
$FG \rightarrow ACG$	$0,01\ (0,05)$	$0,004 \ (0,03)$	0,94
$\mathbf{ACG} { ightarrow} \mathbf{ACG}$	$0,\!05\ (0,\!02)$	-0,004 $(0,01)$	0,02*
DLPFC→ACG	$0,01\ (0,02)$	-0,01 $(0,01)$	0,31
ACG→DLPFC	$0,08\ (0,03)$	$0,04\ (0,02)$	0,28
$DLPFC \rightarrow DLPFC$	$0,04\ (0,02)$	$0,01\ (0,02)$	0,23
	Conexões extr	ínsecas	
$Estímulos \rightarrow$	$\cdot$ FG (Todas as outras conexõ	es não foram incluídas no m	odelo)
Neutral	$0,08\ (0,04)$	$0,11\ (0,03)$	0,66
Low Sadness	$0,10\ (0,04)$	$0,\!11\ (0,\!03)$	0,78
High Sadness	0.09(0.03)	0,10(0,02)	0,90

Tabela 4.17 – continuação da página anterior

Tabela 4.17: Comparação entre as conexões do grupo dos sujeitos com Parkinson com os que possuem a doença de Parkinson e depressão. As diferenças significantes encontradas entre as conexões estão marcada em negrito. As conexões marcadas com asterisco são maiores em sujeitos com a Doença de Parkinson do que nos sujeitos que possuem Parkinson e depressão.

Apesar de termos encontrado correlatos na literatura que condizem com a grande maioria dos resultados que encontramos neste trabalho, é necessária muita cautela ao tirar qualquer conclusão mais definitiva de tais resultados. São grupos difíceis de estudar, o número de indivíduos em cada grupo é relativamente pequeno, e o número de variáveis envolvidas no sistema é relativamente grande. Acreditamos que um estudo comparando grupos fortalece as conclusões obtidas, uma vez que nos baseamos nas comparações e não nos valores absolutos das conectividades em si, mas ainda assim, é necessário cautela nas possíveis conclusões. Vimos, porém, que os resultados foram bastante coerentes com parte da literatura mais atual e acreditamos que o trabalho cumpriu com o objetivo de elucidar um pouco mais os processos envolvidos no reconhecimento (e processamento) de expressões faciais emotivas em sujeitos normais, sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão. Modelos mais completos, que levem em consideração áreas como a amígdala, a ínsula e o tálamo, deverão ser testados para conclusões mais precisas.

# 4. Resultados e Discussões

# Conclusão

Este trabalho teve por objetivo estudar a conectividade efetiva entre áreas de sistemas neurais através da técnica da modelagem causal dinâmica em experimentos de fMRI. Escolhemos dois sistemas neurais para realizar o estudo: o sistema motor, um sistema relativamente simples e bem estudado, que nos proporcionou, além de contribuir com novos resultados sobre o sistema, verificar a plausibilidade da técnica DCM através da comparação de parte dos resultados obtidos por nós com a literatura atual; e o sistema de reconhecimento de faces emotivas, um sistema mais complexo e um pouco menos estudado, que proporcionou inferir novos conhecimentos sobre esse sistema tanto em pessoas saudáveis quanto em pessoas com a doença de Parkinson e pessoas com a doença de Parkinson e depressão.

A modelagem causal dinâmica foi eficaz em calcular a conectividade entre as áreas desses sistemas neurais.

No estudo sobre a conectividade das áreas do sistema motor estudamos apenas sujeitos saudáveis e destros, avaliando a conectividade entre as áreas do sistema motor envolvidas na movimentação dos dedos da mão direita e da mão esquerda. Avaliamos a diferença entre as conectividades em relação ao movimento em tais sujeitos relativas às mãos direita e esquerda, e observamos uma maior conectividade entre as áreas envolvidas com o movimento da mão esquerda em relação ao mesmo movimento efetuado com a mão direita. Sugerimos que tais diferenças estão relacionadas ao fato dos sujeitos serem destros e, por isso, possuírem uma maior dificuldade em movimentar os dedos da mão esquerda. A DCM reproduziu os resultados encontrados na literatura

### 5. Conclusão

(para o mesmo sistema) calculados por outras técnicas, em especial os resultados da conectividade entre as áreas motora suplementar e motora primária e a forma como os estímulos "planejamento motor" e "execução motora" influenciam o sistema (relações que foram bem estudadas por outros métodos). Os resultados foram coerentes com o comportamento esperado entre as áreas do sistema motor, e possibilitaram uma explicação plausível para a diferença encontrada na comparação dos resultados de ambas as mãos. Um estudo adicional interessante de se realizar seria calcular os valores da conectividade entre as áreas do sistema motor de pessoas canhotas, e verificar se a conectividade entre as áreas envolvendo o movimento da mão direita (mão em que tais pessoas possuem maior dificuldade em movimentar) seria maior que a conectividade envolvendo o movimento da mão esquerda.

No estudo sobre a conectividade do sistema de reconhecimento de faces emotivas estudamos sujeitos sadios, sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão, avaliando a conectividade deste sistema em um experimento envolvendo faces humanas com três diferentes intensidades de tristeza: neutra, pouco triste e muito triste. Nos sujeitos saudáveis encontramos uma maior modulação do córtex pré-frontal nas áreas do giro fusiforme e do giro do cíngulo anterior quando os sujeitos observavam a face muito triste. Este resultado é coerente com os modelos fisiológicos encontrados na literatura. Nos sujeitos com Parkinson não encontramos o mesmo comportamento apresentado na conectividade dos sujeitos sadios em relação à conectividade do córtex pré-frontal com as outras áreas; não encontramos diferenças na comparação entre essas conexões nas diferentes condições, resultado este que está em concordância com o fato de sujeitos com Parkinson perderem a habilidade em reconhecer faces emotivas. Nos sujeitos com Parkinson e depressão os resultados da conectividade mostram uma fase intermediária entre a conectividade de sujeitos sadios e de sujeitos com Parkinson. Este comportamento estaria ligado ao fato dos sujeitos com Parkinson e depressão, além de terem dificuldade no reconhecimento de faces, possuírem depressão, que estaria relacionada a um decréscimo na atividade e na conectividade das áreas do córtex pré-frontal. Comparando os diferentes grupos observamos que há um aumento na conectividade entre as áreas cerebrais dos sujeitos com Parkinson em relação à conectividade das áreas cerebrais dos sujeitos sadios, em decorrência de um sistema de compensação cerebral, que tenta suprir a falta das áreas afetadas pela doença de Parkinson aumentando a atividade e a conectividade entre as áreas de

### 5. Conclusão

outras regiões. Esse aumento se daria até um certo limiar, que separaria os sujeitos com Parkinson e depressão dos sujeitos com Parkinson. Em algum momento do desenvolvimento da doença de Parkinson a conectividade entre as áreas cerebrais dos sujeitos com Parkinson diminuiria em intensidade e isso definiria o aparecimento da depressão nesses sujeitos. Comparando a conectividade entre as áreas cerebrais dos três grupos (sadios, Parkinson e Parkinson com depressão) observamos que a conectividade para os sujeitos com Parkinson e depressão encontra-se num valor intermediário de conectividade entre os outros dois outros grupos. Sugerimos que a depressão estaria relacionada a uma diminuição do fator compensatório que aumenta a conectividade entre as áreas cerebrais dos sujeitos com a doença de Parkinson apenas.

Os resultados para a conectividade das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas foram bastante coerentes com parte da literatura mais atual e acreditamos que o trabalho cumpriu, ao menos em parte, com o objetivo de elucidar um pouco mais os processos envolvidos no reconhecimento (e processamento) de expressões faciais emotivas em sujeitos com Parkinson e sujeitos com Parkinson e depressão. Modelos mais completos, que levem em consideração áreas como a amígdala, a ínsula e o tálamo, deverão ser testados para conclusões mais precisas.

Verificamos que a DCM é realmente uma poderosa técnica para se estudar a conectividade efetiva de sistemas neurais. O próximo passo é implementar a DCM para experimentos de Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS), técnica que também leva em consideração as variações hemodinâmicas das regiões cerebrais associadas à ativação neuronal, mas que possui uma melhor resolução temporal que a fMRI. A DCM já foi implementada para experimentos de EEG, e a possibilidade de abordagens multimodais para estudos do funcionamento cerebral torna a implementação da DCM para experimentos de NIRS um interessante trabalho a ser desenvolvido.

Para finalizar, segue uma lista das produções geradas pelo presente trabalho:

### Capítulo de livro

SILVA, E. L. ; CASTELLANO, G. . Conectividade Efetiva: Uma abordagem através da técnica da Modelagem da Dinâmica Causal (DCM). In: Li Li Min; Paula Teixeira Fernandes. (Org.). Neurociências e epilepsia (Série CInAPCe, 3/2010). São Paulo: Editora Plêiade, 2010.

### Trabalho completo publicado em anais de congressos

SILVA, E. L.; CASTELLANO, G.; SATO, J.R.; CARDOSO, E.F.; AMARO JUNIOR, E. .

### 5. Conclusão

Study of effective connectivity for face perception in healthy subjects and Parkinson's disease. In: BIOSIGNALS 2010 - International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, 2010, Valencia, Espanha. Proceedings of BIOSIGNALS 2010, 2010. v. 1. p. 88-93.

#### Resumo expandido publicado em anais de congressos

SILVA, E. L. ; CASTELLANO, G. ; SATO, J.R. ; CARDOSO, E.F. ; AMARO JUNIOR, E.
. Study of effective connectivity for face perception in healthy subjects and Parkinson's disease patients. In: III Workshop CInAPCe, 2009, Ribeirão Preto - SP. Anais do III Workshop CInAPCe, 2009.

### Resumos publicados em anais de congressos

SILVA, E. L. ; CASTELLANO, G. . Unraveling the Dynamic Causal Model applied to fMRI experiments. In: XXXII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2009, Águas de Lindóia - SP. Anais do XXXII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2009. p. 1091-1.

SILVA, E. L. ; CASTELLANO, G. ; SATO, J.R. ; CARDOSO, E.F. ; AMARO JUNIOR, E. . Estudo da conectividade efetiva na percepção facial em sujeitos saudáveis e em pacientes com a doença de Parkinson. In: Jornada de Neurociências, 2009, Campinas, SP. Caderno de Resumos da Jornada de Neurociências 2009, 2009. v. 1. p. 38-38.

### Artigo aceito para publicação

SILVA, E. L. ; CASTELLANO, G. ; SATO, J.R. ; CARDOSO, E.F. ; AMARO JUNIOR, E. . Emotional face perception in healthy subjects and Parkinson's disease: an effective connectivity study. Lecture Notes in Computer Science, 2010.

### Trabalho completo submetido a congresso

Silva E. L., Castellano G. Study of the effective connectivity of the motor system during a planning/execution task using dynamic causal modeling. Sumetido a BIOSIGNALS 2011 - International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, 2011, a ser realizado em Roma, Itália, de 26 a 29 de janeiro de 2010.

### Prêmio Recebido

Prêmio Dr. Francesco Langone como o melhor trabalho apresentado na "Jornada de Neurociências 2009", realizada na UNICAMP.

# **Referências Bibliográficas**

- [Adolphs et al. (1998)] Adolphs R., Schul R., Tranel D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. Neuropsychology 12, 253-258. 46
- [Aertsen e Preiβl (1991)] Aertsen e Preiβl (1991). Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal Networks. in Non Linear Dynamics and Neuronal Networks. Ed Schuster HG VCH publishers Inc. New York NY USA. pp 281-302. 13
- [Assogna et al. (2008)] Assogna F., Pontieri F., Caltagirone C., Spalletta G. 2008. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. European Neuropsychopharmacology 18, 835-848. 46, 73, 86
- [Bear et al. (2002)] Bear M.F., Barry W. C., Paradiso M. A. (2002). Neurociências: desvendando o sistema Nervoso. 2.ed. Artmed Editora. 39, 41, 42, 58, 62, 65, 67
- [Binmore (1982)] Binmore K. (1982). Mathematical analysis. (2nd Ed). Cambridge University Press. Cambridge. pp 2l8. 14
- [Biseul et al. (2005)] Biseul I., Sauleau P., Haegelen C., Trebon P., Drapier D., Raoul S., Drapier S., Lallement F., Rivier I., Lajat Y., Verin M. (2005). Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Neuropsychologia 43, 1054-1059. 46
- [Bookheimer et al. (2000)] Bookheimer S. Y., Strojwas M. H., Cohen M. S., Saunders A. M., Pericak Vance M. A., Mazziotta J. C., Small G. W. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. N Engl J Med. 343, 450-456. 93

- [Boxerman et al. (1995)] Boxerman J. L., Bandettini P. A., Kwong K. K., Baker J. R., Davis T. I., Rosen B. R., Weisskoff R. M. (1995). The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. Magn. Reson. Med. 34, 4-10. 10
- [Buxton et al. (1998)] Buxton R. B., Wong E. C., Frank L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the Balloon model. MRM 39, 855-864. 10, 20
- [Buxton et al. (2004)] Buxton R. B., Uludağ K., Dubowitz D. J., Liu T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. NeuroImage 23:S220-S233. 10
- [Cantello et al. (1989)] Cantello R., Aguggia M., Gilli M. et al. Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the hedonic dopamine synapse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52, 724-731. 47
- [Cardoso et al. (2008)] Cardoso E., Fregni F., Maia F., Boggio P., Myczkowski M., Coracini K., Vieira A., Melo L., Sato J., Marcolin M., Rigonatti S., Cruz A., Barbosa E. and Amaro E. (2008). rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. International Journal of Neuropsychopharmacology 11, 173-183. 99
- [Cardoso (2008)] Cardoso, E. F. Avaliação do tratamento de depressão em pacientes com doença de Parkinson através de ressonância magnética funcional. Tese(doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 52, 53
- [Cardoso et al. (2009)] Cardoso E. F., Maia F. M., Fregni F., Myczkowski M. L., Melo L. M., Sato J. R., Marcolin M.A., Rigonatti S. P., Cruz A. C., Barbosa E. R., Amaro E., Depression in Parkinson's disease: Convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. 99
- [Chen et al. (2009)] Chen H., Yang Q., Liao W., Gong Q., Shen S. (2009). Evaluation of the effective connectivity of supplementary motor areas during motor imagery using Granger causality mapping. NeuroImage 47, 1844-1853. 3, 49, 72

- [Chinaglia et al. (1992)] Chinaglia G., Alvarez F. J., Probst A., Palacios J. M. (1992). Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [3H]mazindol. Neuroscience 49, 317-327. 47
- [Clark et al. (2008)] Clark U. S., Neargarder S., Cronin-Golomb A. (2008). Specific Impairments in the Recognition of Emotional Facial Expressions in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 46, 2300-2309. 46, 48, 96
- [Cummings e Masterman (1999)] Cummings J. L. and Masterman D. L. (1999). Depression in patients with Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry 14, 711-718. 47
- [David et al. (2006)] David O., Kiebel S. J., Harrison L. M., Mattout J., Kilner J. M., Friston K. (2006). Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. Neuroimage 30, 1273-84. 29
- [D'Agostini (2003)] D'Agostini G. (2003). Bayesian reasoning in data analysis: A critical introduction. World Scientific Publishing. Singapore. 22
- [Dowdy et al. (1991)] Dowdy S., Wearden S. (1991). Statistics for Research, 2a edição, John Wiley & Sons. 34
- [Dujardin et al. (2004)] Dujardin K., Blairy S., Defebvre L., Duhemb S., No"el Y, Hess U., Destée A. 2004. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. Neuropsychologia 42, 239-250. 46, 73, 86
- [Eccles (1982)] Eccles, J.C.(1982) The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten 231, 423-441. 60
- [Esperidião-Antonio et al. (2008)] Esperidião-Antonio V., Colombo M.M; Monteverde D.T., Martins M. G., Fernandes J. J., Assis M. B., Batista R. S.(2008). Rev. Psiq. Clín 35, 55-65. 81

- [Fairhall e Ishai (2007)] Fairhall S. and Ishai A. (2007). Effective Connectivity within the Distributed Cortical Network for Face Perception. Cerebral Cortex 17, 2400-2406.
- [Feijo et al. (2008)] Feijó A. V., Rieder C. R. M., Chaves M. L. F. (2008). Did depressive symptoms affect recognition of emotional prosody in Parkinson's disease?. Neuropsychiatric Disease and Treatment 4, 669-674. 47, 96
- [Feinberg et al. (1986)] Feinberg T. E., Rifkin. A., Schaffer C., Walker E. (1986). Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. Archives of general psychiatry 43, 276-279. 97
- [Fisel et al. (1991)] Fisel C. R., Ackerman J. L., Buxton R. B., Garrido L., Belliveau J. W., Rosen B. R., Brady T. J., MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. Magn. Reson. Med. 17, 336-347. 10
- [Friston et al. (1995)] Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J, Poline J. P, Frith C. D and DRACKOWIAK R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human Brain Mapping 2, 189-210. 35
- [Friston et al. (1998)] Friston K. J., Josephs O., Rees G., and Turner R. (1998). Nonlinear eventrelated responses in fMRI. MRM 39, 41-52. 11
- [Friston et al. (2000)] Friston K., Mechelli A., Turner R., Price C. J. (2000). Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. NeuroImage 12, 466-77. 10, 11
- [Friston (2002)] Friston K. (2002). Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fMRI. NeuroImage 16, 513-530. 22, 23, 25
- [Friston et al. (2002)] Friston, K. J., Glaser D. E., Henson R. N. A., Kiebel S., Phillips C., and Ashburner J. (2002) NeuroImage 16, 484-512. 27, 28

- [Friston (2003)] Friston K. (2003). Functional integration in the brain. Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition. Chapter 18, 1 - 43. 12, 13
- [Friston et al. (2003)] Friston K., Harrison L., Penny W. (2003). Dynamic causal modelling. NeuroImage 19, 1273-1302. 2, 16, 22, 24, 28
- [Fu et al. (2004)] Fu C. H., Williams S. C., Cleare A. J. et al. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, eventrelated functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 61, 877-889. 53
- [Gerstein et al. (1989)] Gerstein G. L., Bedenbaugh P. & Aertsen A. (1989). Neuronal assemblies. IEEE Trans. on Boimed. Engineering 36, 4-14. 13
- [Grubb et al. (1974)] Grubb R. L., Rachael M. E., Euchring J. O. and Ter-Pogossian M. M. (1974). The effects of changes in PCO2 on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. Stroke 5, 630-639. 11
- [Gur et al. (1992)] Gur R.C., Erwin R. J., Gur R. E., Zwil A. S., Heimberg C., Kraemer H. C. (1992). Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. Psychiatry Res 42, 241-251. 97
- [Hanakawa et. al (2008)] Hanakawa T., Dimyan M. A., Hallett M. (2008). Motor Planning, Imagery, and Execution in the Distributed Motor Network: A Time-Course Study with Functional MRI. Cerebral Cortex 18, 2775-2788. 49
- [Harrison e Friston (2003)] Harrison L., Friston K. (2003). Effective connectivity. Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition. Chapter 20, 1 - 43. 12, 18
- [Harrison et al. (2007)] Harrison L., Stephan K., Friston K. (2007). Effective connectivity. Human Brain Function. Academic Press, 3nd edition. Chapter 38, 508 - 521. 15
- [Haxby et al. (1999)] Haxby J. V., Ungerleider L. G., Clark V. P. et al. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. Neuron 22, 189-199. 43

- [Haxby et al. (2000)] Haxby J. V., Hoffman E. A., Gobbini M. I. (2000) The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci. 4, 223-233. 43
- [Haxby et al. (2002)] Haxby J. V., Hoffman E. A., Gobbini M.I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. Biol Psychiatry 51, 59-67. 43
- [Huettel et al. (2004)] Huettel S. A., Song A. W., McCarthy G., Functional Magnetic Resonance Imaging. Sinauer Associates Publishers, USA, 2004. 5, 49
- [Janca (2002)] Janca A. (2002). Parkinson's disease from WHO perspective and a public health point of view. Parkinsonism & Related Disorders 9, 3-6. 47, 94
- [Kasess et al. (2008)] Kasess C. H., Windischberger C., Cunnington R., Lanzenberger R., Pezawas L., Moser E. (2008). The suppressive influence of SMA on M1 in motor imagery revealed by fMRI and dynamic causal modeling. NeuroImage 40, 828-837. 2, 16, 64
- [Kumar et al. (2008)] Kumar S., Stephan K., Warren J., Friston K. and Griffiths T. (2008). Hierarchical Processing of Auditory Objects in Humans. PLoS Comput. Biol. 6 e100. 2, 16
- [Lauterbur (1973)] Lauterbur P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 242, 242-190. 5
- [Leentjens (2004)] Leentjens A. F.(2004). Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. J Geriatr Psychiatry Neurol. 17, 120-126. 47, 93, 94
- [Lemke et al. (2004)] Lemke M. R., Fuchs G., Gemende I. Herting B., Oehlwein, C., Oehlwein, H., Rieke, J., Volkmann J. (2004). Depression and Parkinson's disease. J Neurol. 251 Suppl 6:VI/24-27 47, 93, 94
- [Lent (2005)] Lent, R. 2005. Cem Bilhões de Neurônios conceitos fundamentais em neurociências. Editora Atheneu.
- [Leppanen et al. (2004)] Leppanen J. M., Milders M., Bell J. S., Terriere E., Hietanen J. K. (2004). Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. Psychiatry Res, 128, 123-133. 97

- [Magalhães e Lima (2005)] Magalhães, M. N., Lima A. C. P. (2005). Noções de Probabilidade e Estatística. Editora da Universidade de São Paulo Edusp. São Paulo. 33
- [Maia (2009)] Maia F. M. (2009). Avaliação da geração de palavras, em indivíduos com doença de Parkinson, através de ressonância magnética funcional. Tese(doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia. São Paulo. 93, 99, 101
- [Maldjian et al. (2003)] Maldjian J., Laurienti P., Burdette J., Kraft R. (2003). An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of fMRI Data Sets. NeuroImage, 19, 1233-1239. 74
- [Maldjian et al. (2004)] Maldjian J., Laurienti P., Burdette J. (2004). Precentral Gyrus Discrepancy in Electronic Versions of the Talairach Atlas. Neuroimage, 21(1), 450-455. 74
- [Mandeville et al. (1999)] Mandeville J. B., Marota J. J., Ayata C., Zararchuk G., Moskowitz M. A., Rosen B., Weisskoff R.M. (1999). Evidence of a cerebrovascular postarteriole Windkessel with delayed compliance. J. Cereb. Blood Flow Metab. 19, 679-689. 10, 20
- [Mansfield (1977)] Mansfield P. (1977). Multi-planar image-formation using NMR spin echoes. Journal of Physics C-Solid State Physics 10, L55-L58. 5, 49
- [Matthews e Jezzard (2004)] Matthews P. and Jezzard (2004). Functional magnetic resonance imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 75, 6-12. 8, 9
- [McCarthy et al. (1997)] McCarthy G., Puce A., Gore J. C. (1997). Truett AllisonFace-Specific Processing in the Human Fusiform Gyrus. Journal of Cognitive Neuroscience 9, 605-610.
- [McGeer et al. (1997)] McGeer P.L., McGeer E. G., Suzuki J. S. (1997). Aging and extrapyramidal function. Arch Neurol. 34, 33-35. 45
- [McIntosh e Gonzalez-Lima (1994)] McIntosh A. & Gonzalez-Lima F. (1994) Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. Human Brain Mapping 2, 2-22. 14

- [McIntosh et al. (1994)] McIntosh A., Grady C., Ungerleider L., Haxby J., Rapoport S. and Horwitz B. (1994). Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. J Neurosci 14, 655-666. 14
- [Mega and Cummings (1994)] Mega M. S. and Cummings J. L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6, 358-370.
- [Mikhailova et al. (1996)] Mikhailova E. S., Vladimirova T. V., Iznak A. F., Tsusulkovskaya E. J., Sushko N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. Biological psychiatry 40, 697-705. 97
- [Miller et al. (2000)] Miller K. L., Luh W. M., Liu T. T., Martinez A., Obata T., Wong E. C., Frank L. R., and Buxton, R. B. (2000). Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. Proc. ISRM 8, 580. 11
- [Ogawa et al. (1993)] Ogawa S., Menon R. S., Tank D. W., Kim S. G., Merkle H., Ellerman J. M., Ugurbil K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: a comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys. J. 64: 803-812. 7, 10
- [Pauling e Coryell (1936)] Pauling L. and Coryell C. D. (1936). The magnetic properties and structure of haemoglobin, oxyhaemoglobin and carbon monoxyhaemoglobin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 22, 210-216. 7
- [Pell e Leonard (2005)] Pell M.D. and Leonard C. L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. Brain Res. Cogn. Brain Res. 23, 327-340. 46
- [Phillips et al. (2003a)] Phillips M., Drevets W., Rauch S., Lane R., (2003a). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. Biological Psychiatry 54, 504-514. 43, 44, 45, 74, 80

- [Phillips et al. (2003b)] Phillips M., Drevets W., Rauch S., Lane R., (2003b). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. Biological Psychiatry 54, 515-528. 74
- [Plailly et al. (2008)] Plailly J., Howard J., Gitelman D. and Gottfried J. (2008). Attention to Odor Modulates Thalamocortical Connectivity in the Human Brain. The Journal of Neuroscience 28, 5257-5267. 2, 16
- [Priyadarshi et al. (2001)] Priyadarshi A., Khuder S. A., Schaub E. A., Priyadarshi S. S. (2001). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. Environ Res. 86, 122-127. 45
- [Roland et al. (1980)] Roland P. E., Larsen B, Lassen N, Skinhof E. (1980). Suppementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. Joural of Neurophysiology 43, 118-136. 60
- [Roland et al. (1996)] Roland P.E., Zilles K. (1996). Functions and Structures of the motor area in humans. Current Opinion in Neurobiology 6, 773-781. 60
- [Rubinow et al. (1992)] Rubinow D. R., Post R. M. (1992). Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. Biological psychiatry 31, 947-953. 97
- [Samii et al. (2004)] Samii A., Nutt J. G., Ransom B. R. Parkinson's disease. Lancet. 363, 1783-1793. 45
- [Sellbach et al. (2006)] Sellbach A. N., Boyle R. S., Silburn P. A., Mellick G. D. (2006). Parkinson's disease and family history. Parkinsonism Relat Disord. 12, 399-409. 45
- [Solodkin et al. (2004)] Solodkin A., Hlustik P., Chen E. E. and Small L. S. (2004). Fine Modulation in Network Activation during Motor Execution and Motor Imagery. Cerebral Cortex 14, 1246-1255. 3

- [Sprengelmeyer et al. (2003)] Sprengelmeyer R., Young A., Mahna K., Schroeder U., Woitalla D., B"uttner T., Kuhn W., Przuntek H. 2003. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. Neuropsychologia 41, 1047-1057. 46, 73, 86
- [Stephan e Friston (2007)] Stephan K. and Friston K. (2007). Models of Effective Connectivity in Neural Systems. Understanding Complex Systems. Springer Berlin. 303-327. 14, 16
- [Toma et al. (2002)] Toma K., Nakai T. (2002). Functional MRI in Human Motor Control Studies and Clinical Applications. Magnetic Resonance in Medical Sciences 2, 109-120. 61
- [Thulborn et al. (1982)] Thulborn K. R., Waterton J. C., Matthews P. M., Radda G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. Biochimica et Biophisica Acta 714, 265-270. 7
- [Weisskoff et al. (1994)] Weisskoff R. M., Zuo C. S., Boxerman J. L., Rosen B. R., Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. Magn. Reson. Med. 31, 601-610 (1994). 10
- [Winkler et al. (2007)] Winkler A. M. (2007). Inferência baseada em voxel para fMRI. Tese (mestrado). Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 35
- [Wu and Hallett (2005)] A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. Brain 128, 2250-2259. 93
- [Yip et al. (2003)] Yip J. T. H., Lee T. M. C., Ho S. L., Tsang K., Li L.S.W. (2003). Emotion Recognition in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease. Movement Disorders 18, 1115-1122. 46
- [Zeki (1990)] Zeki S. (1990). The motion pathways of the visual cortex in Vision: coding and efficiency. C Blakemore Ed. Cambridge University Press UK. 12

# A

# Apêndice

# A.1 Atividade neuronal

Podemos resolver a Equação 2.19 através do método do fator integrante. Passando o primeiro termo da equação para o lado esquerdo teremos:

$$\frac{dx_1}{dt} - a_{11}x_1 = c_{11}u_1,$$

Fazendo  $p = -a_{11}$  e multiplicando por uma função f(t) que faz com que o lado esquerdo da equação seja um função reconhecível para ser integrada:

$$\frac{dx_1}{dt}f(t) + px_1f(t) = c_{11}u_1f(t), \tag{A.1}$$

temos que o lado esquerdo da equação é o mesmo que a derivada da multiplicação das duas funções  $(x_1 e f(t))$ . Então o termo:

$$pf(t) = \frac{df(t)}{dt}$$

e portanto temos que:

$$f(t) = ke^{pt},\tag{A.2}$$

onde k é uma constante arbitrária. Voltando a A.1 e substituindo o valor de f(t) temos:

$$\frac{dx_1}{dt}ke^{pt} + px_1ke^{pt} = c_{11}u_1ke^{pt},$$

$$\frac{dx_1}{dt}e^{pt} + px_1e^{pt} = c_{11}u_1e^{pt},$$

$$\frac{d(x_1e^{pt})}{dt} = c_{11}u_1e^{pt},$$

$$\int \frac{d(x_1e^{pt})}{dt}dt = \int c_{11}u_1e^{pt}dt,$$

$$x_1e^{pt} = \int c_{11}u_1e^{pt}dt + k_2,$$

$$x_1 = e^{-pt}[c_{11}\int u_1e^{pt}dt + k_2],$$
(A.3)

substituindo o valor de p, temos:

$$x_1 = e^{a_{11}t} [c_{11} \int u_1 e^{-a_{11}t} dt + k_2].$$
 (A.4)

Temos que  $\dot{x}_2$  é dado por:

$$\dot{x}_2 = a_{22}x_2 + a_{21}x_1 + b_{21}^2u_2x_1 + c_{12}u_2.$$

Usando o mesmo raciocínio que anteriormente chegamos a:

$$x_2 = e^{a_{22}t} \left[ \int a_{21} x_1 e^{-a_{22}t} + e^{-a_{22}t} b_{21}^2 u_2 x_1 + b_{21}^2 c_{12} u_2 \right] dt + k_3,$$

que substituindo o valor de  $\boldsymbol{x}_1$ fica:

$$x_{2} = e^{a_{22}t} \left[ \int a_{21}e^{a_{11}t} [c_{11} \int u_{1}e^{-a_{11}t} dt + k_{2}]e^{-a_{22}t} + e^{-a_{22}t}b_{21}^{2}u_{2}e^{a_{11}t} [c_{11} \int u_{1}e^{-a_{11}t} dt + k_{2}] + b_{21}^{2}c_{12}u_{2}]dt + k_{3}.$$

Reorganizando os termos teremos que  $x_2$  é dado por:

$$x_{2} = e^{a_{22}t} \left[ a_{21} \int e^{(a_{11}-a_{22})t} [c_{11} \int u_{1} e^{-a_{11}t} dt + k_{2}] + b_{21}^{2} u_{2} e^{(a_{11}-a_{22})t} [c_{11} \int u_{1} e^{-a_{11}t} dt + k_{2}] + b_{21}^{2} c_{12} u_{2} \right] dt + k_{3}$$
(A.5)

Vemos, portanto, pelas Equações A.4 e A.5, que a atividades em  $x_1$  e em  $x_2$  dependerão basicamente dos parâmetros (que queremos descobrir) e das funções (dependentes do tempo) que estimulam o sistema (estímulos - neste caso  $u_1 e u_2$ ). Na prática, para se aplicar a DCM, as funções de  $x_1 e x_2$  não são explicitadas, uma vez que isso não é necessário para estipular os valores dos parâmetros, já que todo o cálculo é feito numericamente. Podemos observar que a atividade em cada área é fortemente dependente de uma função exponencial que depende dos parâmetros de auto-estimulação  $a_{11} e a_{22}$ . Tais parâmetros são fixados com o valor -1 para o cálculo da DCM, como uma forma de impedir que o valor da atividade neuronal (x) divirja a valores infinitos, garantindo assim a plausibilidade biológica do sistema.

# A.2 Valores individuais das conectividades

Neste apêndice apresentamos os valores das conectividades individuais para o experimento motor e para o experimento de reconhecimento de faces.

### A.2.1 Experimento Motor

Apresentamos nas tabelas abaixo (Tabelas A.1 a A.6), os valores das conectividades calculadas através da DCM para todos os indivíduos que participaram do experimento motor, utilizando o modelo da Figura 4.6.

Nas Tabelas A.1 e A.2 são apresentados os valores referentes à conectividade intrínseca entre as áreas motoras cerebrais da mão direita e esquerda, respectivamente. Na Tabela A.3 são apresentados os valores das conectividades modulatória e extrínseca, tanto para a mão direita quanto para a mão esquerda.

Nas Tabelas A.4 e A.5 são apresentados os valores referentes à conectividade intrínseca entre as áreas motoras cerebrais da mão direita e esquerda, respectivamente, para o modelo motor mais geral mostrado na Figura 4.10. Na Tabela A.6 são apresentados os valores das conectividades modulatória e extrínseca, tanto para a mão direita quanto para a mão esquerda, para este mesmo modelo.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor											
Valores para a conectividade intrínseca - Modelo motor - Mão direita											
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11
CRB→CRB	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$M1 \rightarrow CRB$	0,26	0,17	$0,\!27$	$0,\!18$	0,25	$0,\!2$	0,24	0	0,22	-0,04	0,21
SMA→CRB	$0,\!36$	0,37	$0,\!4$	$0,\!35$	0,41	$0,\!39$	0,32	0,08	0,44	$0,\!27$	0,43
$S1 \rightarrow CRB$	0,12	0,06	$^{0,1}$	0,06	0,14	$^{0,1}$	0,12	0	0,09	0	0,07
$M1 \rightarrow M1$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
SMA→M1	0,54	0,51	$0,\!63$	0,46	0,54	$0,\!34$	$0,\!55$	$0,\!07$	0,47	-0,16	0,46
$S1 \rightarrow M1$	0,13	0,12	$0,\!12$	$0,\!13$	0,05	$^{0,1}$	$0,\!19$	0	0,16	0	0,1
$TL \rightarrow M1$	0,04	0,03	0,01	0,06	-0,01	$0,\!07$	0,08	0	0,09	0	0,05
M1→SMA	0,07	0,14	$^{0,1}$	-0,02	0,06	$0,\!08$	0,23	0	0,11	0	0,02
SMA→SMA	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$M1 \rightarrow S1$	$0,\!58$	0,58	$0,\!61$	$0,\!54$	$0,\!59$	$0,\!57$	0,6	0	0,55	-0,05	0,52
$S1 \rightarrow S1$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
CRB→TL	0,39	0,22	$0,\!16$	$0,\!39$	0,31	$0,\!35$	0,4	0	0,33	$0,\!03$	0,39
$ $ TL $\rightarrow$ TL	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabela A.1: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor da mão **direita**. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados apenas os valores da conectividade intrínseca entre as áreas, considerando o modelo motor mostrado na Figura 4.6.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor											
Valores para a conectividade intrínseca - Modelo motor - Mão esquerda											
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11
CRB→CRB	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$M1 \rightarrow CRB$	$0,\!31$	0,23	0,13	0,28	$0,\!33$	0,23	$0,\!15$	0,22	0,2	$0,\!18$	0,22
SMA→CRB	$0,\!38$	0,45	$0,\!35$	0,39	0,41	$0,\!51$	0,26	0,31	0,45	$0,\!36$	0,41
$S1 \rightarrow CRB$	$0,\!19$	0,08	0,03	$^{0,1}$	$0,\!15$	0,08	$0,\!03$	$0,\!11$	0,08	$0,\!05$	0,11
$M1 \rightarrow M1$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$SMA \rightarrow M1$	$0,\!5$	$0,\!5$	$0,\!51$	$0,\!63$	$0,\!59$	0,43	$0,\!56$	0,46	0,42	$0,\!45$	$0,\!35$
$S1 \rightarrow M1$	$0,\!16$	0,15	0,09	0,27	0,16	0,12	$0,\!17$	$0,\!12$	0,11	$0,\!05$	$0,\!07$
$TL \rightarrow M1$	$0,\!07$	0,12	0,02	0,14	0,08	0,11	0,04	0,04	0,08	$0,\!03$	$0,\!05$
M1→SMA	0,04	0,18	$0,\!15$	0,13	$0,\!05$	0,08	0,08	-0,03	0,06	0,09	$0,\!03$
SMA→SMA	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$M1 \rightarrow S1$	$0,\!63$	0,55	$0,\!5$	$0,\!63$	$0,\!51$	$0,\!5$	$0,\!52$	$0,\!56$	0,51	0,41	$0,\!56$
$S1 \rightarrow S1$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$CRB \rightarrow TL$	0,43	0,5	0,16	$0,\!47$	0,44	0,43	0,29	$0,\!35$	0,38	$0,\!43$	0,42
$TL \rightarrow TL$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabela A.2: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor da mão **esquerda**. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados apenas os valores da conectividade intrínseca entre as áreas, considerando o modelo motor mostrado na Figura 4.6.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor											
Valores para a conectividade modulatória - Modelo motor											
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11
Mão Direita											
Planejamento											
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	$0,\!21$	0,01	$0,\!01$	0,00	0,00	0,08	0,07	$0,\!03$	-0,01	$0,\!01$	0,01
Execução											
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	$0,\!17$	$0,\!07$	$0,\!12$	0,22	0,14	$0,\!26$	0,20	0,00	$0,\!16$	-0,09	$0,\!15$
				Mão	o Esque	rda	1				
Planejamento											
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	$0,\!03$	0,01	0,06	$0,\!02$	-0,03	0,00	-0,05	$0,\!08$	-0,03	$0,\!05$	-0,01
Execução											
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	0,28	0,09	$0,\!12$	$0,\!23$	$0,\!27$	0,18	0,26	0,29	0,14	0,24	$0,\!27$
	Val	lores pa	ra a Co	onectivi	dade ex	trínseca	- Mode	elo moto	or		
				М	ão direi	ta					
Planejamento											
$\rightarrow$ SMA	-0,42	-0,29	-0,25	-0,07	-0,11	$0,\!30$	-0,47	-0,06	$0,\!04$	-0,09	-0,40
Execução											
$\rightarrow$ SMA	$14,\!19$	0,81	$0,\!63$	0,80	$11,\!42$	$14,\!49$	14,19	$0,\!05$	$10,\!18$	0,20	10,22
				Mã	o esquei	rda					
Planejamento											
$\rightarrow$ SMA	-0,24	-0,11	-0,24	-0,07	-0,12	-0,04	-0,34	-0,42	-0,27	-0,33	-0,16
Execução											
$\rightarrow$ SMA	$15,\!07$	0,74	0,46	0,71	0,83	12,76	13,63	10,82	10,14	$0,\!88$	$12,\!17$

Tabela A.3: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores das conectividades modulatória e extrínseca para ambas as mãos, considerando o modelo motor mostrado na Figura 4.6.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor											
Valores	s para a	ı conect	ividade	intríns	eca - M	lodelo r	notor n	nais ger	al - Mã	o direita	L
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11
GB→GB	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
M1→GB	0,15	0,00	0,05	0,12	$0,\!05$	$0,\!13$	-0,01	0,04	0,06	0,01	0,07
SMA→GB	0,07	0,03	0,05	0,15	0,20	0,20	0,22	0,23	0,18	-0,04	0,28
S1→GB	0,09	0,00	0,02	0,05	0,00	$0,\!07$	-0,07	-0,01	0,02	0,00	-0,02
$M1 \rightarrow M1$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$SMA \rightarrow M1$	0,52	0,05	0,56	0,43	0,48	$0,\!33$	0,51	0,45	0,44	-0,11	0,41
$S1 \rightarrow M1$	0,10	0,00	0,11	0,08	$0,\!05$	0,06	0,15	0,08	0,13	0,00	0,08
$TL \rightarrow M1$	0,03	0,00	0,01	0,04	0,01	$0,\!05$	0,07	0,03	0,07	0,00	0,05
M1→SMA	0,05	0,00	0,08	-0,01	$0,\!05$	0,06	0,14	0,09	0,09	0,00	-0,01
SMA→SMA	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$TL \rightarrow SMA$	-0,02	0,00	0,00	-0,01	-0,02	$0,\!03$	0,03	0,01	0,03	0,00	-0,02
$M1 \rightarrow S1$	0,54	0,00	0,56	0,47	$0,\!55$	$0,\!51$	0,54	0,50	0,50	-0,02	0,48
$S1 \rightarrow S1$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$GB \rightarrow TL$	0,11	0,00	0,02	0,16	0,12	$0,\!16$	0,18	0,11	0,12	0,00	0,20
$TL \rightarrow TL$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
CRB→TL	0,33	0,00	0,13	0,27	0,25	0,25	0,31	0,16	0,27	0,01	0,28
$M1 \rightarrow CRB$	0,23	0,00	0,22	0,15	0,22	$0,\!15$	0,22	0,14	0,19	-0,02	0,17
SMA→CRB	0,34	0,06	0,36	0,30	$0,\!36$	0,34	0,27	0,32	0,39	0,19	0,35
$S1 \rightarrow CRB$	0,10	0,00	0,08	0,04	0,11	$0,\!07$	0,11	0,04	0,08	0,00	0,06
CRB→CRB	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00

Tabela A.4: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor da mão direita. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados apenas os valores da conectividade intrínseca entre as áreas, considerando o modelo motor mais geral, mostrado na Figura 4.10.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor											
Valores para a conectividade intrínseca - Modelo motor mais geral - Mão esquerda											
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11
GB→GB	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$M1 \rightarrow GB$	0,09	0,12	0,02	0,16	0,14	0,10	0,00	0,09	0,08	0,11	0,07
$SMA \rightarrow GB$	0,11	0,26	0,17	0,20	0,20	0,24	0,20	0,28	0,15	0,22	0,20
$S1 \rightarrow GB$	0,05	0,03	0,00	0,06	0,04	0,04	-0,03	0,02	0,04	0,04	0,01
$M1 \rightarrow M1$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$SMA \rightarrow M1$	0,48	0,42	0,45	0,58	$0,\!53$	$0,\!39$	$0,\!51$	0,45	0,39	0,40	0,33
$S1 \rightarrow M1$	0,13	0,10	0,06	0,20	0,11	$0,\!09$	0,14	0,11	0,07	0,03	0,05
$TL \rightarrow M1$	0,06	0,04	0,01	0,11	0,07	0,09	0,04	0,10	0,05	0,02	0,04
$M1 \rightarrow SMA$	0,04	-0,02	0,10	0,10	0,04	$0,\!07$	0,05	0,12	0,05	0,07	0,02
SMA→SMA	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$TL \rightarrow SMA$	-0,03	-0,02	0,01	0,01	-0,03	$0,\!03$	0,00	0,02	0,02	0,02	0,01
$M1 \rightarrow S1$	0,58	0,51	0,43	0,56	0,47	0,46	0,47	0,48	0,46	0,36	0,51
$S1 \rightarrow S1$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$GB \rightarrow TL$	0,13	0,20	0,06	0,22	0,19	0,18	0,15	0,25	0,12	0,21	0,17
$TL \rightarrow TL$	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
$CRB \rightarrow TL$	0,37	0,23	0,11	0,35	0,34	0,34	0,21	0,34	0,30	0,28	0,33
$M1 \rightarrow CRB$	0,28	0,18	0,10	0,23	0,27	0,19	0,14	0,18	0,16	0,13	0,19
SMA→CRB	0,35	0,27	0,30	0,34	0,37	0,44	0,22	0,36	0,40	0,30	0,36
$S1 \rightarrow CRB$	0,16	0,09	0,02	0,09	0,12	$0,\!07$	0,05	0,06	0,06	0,03	0,09
CRB→CRB	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00

Tabela A.5: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor da mão esquerda. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados apenas os valores da conectividade intrínseca entre as áreas, considerando o modelo motor mais geral, mostrado na Figura 4.10.

Conectividade para cada um dos indivíduos que participaram do experimento motor												
Valores para a conectividade modulatória - Modelo motor mais geral												
Conexões	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Ind6	Ind7	Ind8	Ind9	Ind10	Ind11	
Mão direita												
Planejamento												
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	0,18	0,02	0,01	0,00	0,00	$0,\!06$	0,08	0,03	0,00	0,00	0,01	
Execução												
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	$0,\!16$	0,00	0,12	0,21	0,13	0,23	0,15	$0,\!05$	$0,\!15$	-0,06	0,13	
		-		Mão	o esquer	da						
Planejamento												
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	0,03	0,07	0,06	0,02	-0,03	-0,01	-0,04	0,00	-0,02	$0,\!05$	0,00	
Execução												
$\rightarrow$ (SMA $\rightarrow$ M1)	$0,\!27$	0,25	0,09	0,22	0,25	0,16	0,22	0,09	0,13	0,20	0,23	
	Valores	para a o	conectiv	vidade e	extrínseo	ea - Mo	delo mo	tor mai	s geral			
				Má	ão direit	a						
Planejamento												
$\rightarrow$ SMA	-0,49	-0,06	-0,29	-0,11	-0,14	$0,\!33$	-0,48	-0,34	$0,\!05$	-0,08	-0,45	
Execução												
$\rightarrow$ SMA	$15,\!43$	$0,\!05$	0,72	0,86	13,03	15,76	16,58	$0,\!93$	$11,\!37$	$0,\!18$	11,83	
Mão esquerda												
Planejamento												
$\rightarrow$ SMA	-0,27	-0,49	-0,27	-0,11	-0,16	$0,\!03$	-0,39	-0,14	-0,26	-0,36	-0,16	
Execução												
$\rightarrow$ SMA	15,98	12,58	0,52	0,81	0,94	14,11	15,56	0,85	10,80	$0,\!99$	13,23	

Tabela A.6: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema motor. As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores das conectividades modulatória e extrínseca para ambas as mãos, considerando o modelo motor mais geral, mostrado na Figura 4.10.

### A.2.2 Experimento do reconhecimento de faces emotivas

Apresentamos nas tabelas abaixo as conectividades individuais dos sujeitos com a doença de Parkinson - Tabelas A.7, A.8, A.9, A.10 e A.19, dos sujeitos com a doença de Parkinson e depressão - Tabelas A.11, A.12, A.13, A.14 e A.19 e dos sujeitos sadios - Tabelas A.15, A.16, A.17, A.18 e A.19.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas												
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson												
Valores para a conectividade Intrínseca												
Indivíduos	FG	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLP										
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC				
Ind1	-1,00	0,27	0,16	0,44	-1,00	0,11	0,51	-1,00				
Ind2	-1,00	0,39	0,21	0,61	-1,00	0,18	0,56	-1,00				
Ind3	-1,00	0,10	0,02	0,58	-1,00	0,05	0,40	-1,00				
Ind4	-1,00	-0,10	0,18	-0,43	-1,00	0,13	-0,78	-1,00				
Ind5	-1,00	0,17	0,02	0,58	-1,00	0,06	0,46	-1,00				
Ind6	-1,00	0,38	0,53	-0,54	-1,00	0,63	0,90	-1,00				
Ind7	-1,00	0,28	0,11	0,76	-1,00	0,22	0,74	-1,00				
Ind8	-1,00	0,13	0,03	0,36	-1,00	0,03	0,26	-1,00				
Ind9	-1,00	0,31	0,44	-0,38	-1,00	0,93	1,12	-1,00				
Ind10	-1,00	0,16	-0,10	0,65	-1,00	0,08	0,81	-1,00				

Tabela A.7: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade intrínseca.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas												
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson												
Valores para a conectividade modulatória - face neutra												
Indivíduos	FG	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLF										
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC				
Ind1	$0,\!05$	-0,01	-0,02	0,03	-0,01	-0,02	0,08	0,01				
Ind2	0,00	-0,03	-0,03	0,01	-0,04	-0,04	-0,03	-0,03				
Ind3	0,02	0,00	-0,01	0,02	0,01	0,00	0,01	0,00				
Ind4	0,10	-0,06	0,02	-0,20	0,10	-0,03	-0,14	0,06				
Ind5	-0,01	-0,06	-0,04	0,01	-0,04	-0,04	-0,03	-0,02				
Ind6	0,00	-0,01	0,00	-0,21	0,21	0,13	0,06	0,05				
Ind7	0,07	0,03	0,00	0,05	0,01	-0,03	0,14	0,08				
Ind8	0,03	0,01	0,00	-0,02	0,00	0,00	0,03	0,01				
Ind9	0,24	0,10	0,22	-0,49	0,13	-0,08	0,15	0,00				
Ind10	0,09	0,03	-0,02	-0,02	0,04	0,03	0,13	0,10				

Tabela A.8: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face neutra.
Experimento de reconhecimento de faces emotivas												
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson												
Valores para a conectividade modulatória - face pouco triste												
Indivíduos	FG	DLPFC	DLPFC	FG	ACG	DLPFC	ACG	DLPFC				
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow$ FG $  \rightarrow$ FG $  \rightarrow$ FG $  \rightarrow$ ACG $  \rightarrow$ ACG $  \rightarrow$ ACG $  \rightarrow$ DLPFC $  \rightarrow$ DLPFC										
Ind1	$0,\!05$	5 0,02 0,01 0,14 0,00 -0,02 0,12 0,04										
Ind2	0,09	09 0,09 0,06 0,06 0,04 0,02 0,12 0,06										
Ind3	0,03	0,03 -0,01 -0,01 0,11 0,03 0,00 0,07 0,02										
Ind4	$0,\!07$	-0,08	0,10	-0,27	0,14	-0,10	-0,18	0,14				
Ind5	-0,07	-0,07	-0,03	0,00	-0,02	-0,01	0,09	0,03				
Ind6	0,13	0,13	0,19	0,07	0,11	0,08	0,18	0,17				
Ind7	-0,06	-0,08	-0,07	0,09	0,02	-0,01	0,06	0,03				
Ind8	$0,\!05$	0,02	0,01	0,12	0,05	0,01	0,03	0,00				
Ind9	0,02	0,05	0,06	-0,06	0,08	0,09	0,08	0,08				
Ind10	-0,13	-0,08	-0,06	-0,04	-0,05	-0,05	0,11	0,09				

Tabela A.9: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face pouco triste.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas													
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson													
Valores para a conectividade modulatória - face muito triste													
Indivíduos	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLPFC												
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow \text{ FG } \left  \rightarrow \text{ FG } \right  \rightarrow \text{ FG } \left  \rightarrow \text{ ACG } \right  \rightarrow \text{ ACG } \left  \rightarrow \text{ ACG } \right  \rightarrow \text{ DLPFC } \left  \rightarrow \text{ DLPFC } \right $											
Ind1	-0,04	04 -0,03 -0,02 -0,04 -0,05 -0,02 -0,05 -0,03											
Ind2	$0,\!05$	05 0,00 -0,01 0,15 0,08 0,05 0,18 0,11											
Ind3	0,03	0,01	0,00	0,17	0,07	0,02	0,06	0,01					
Ind4	-0,05	0,04	-0,03	-0,27	0,08	-0,01	-0,07	0,01					
Ind5	0,02	-0,02	-0,02	0,06	0,01	0,00	0,03	0,01					
Ind6	0,06	0,03	0,07	-0,26	0,11	0,02	0,19	0,04					
Ind7	0,04	0,05	0,05	0,14	0,07	0,03	0,14	0,08					
Ind8	0,01	0,01	0,00	0,08	0,02	0,00	0,04	0,01					
Ind9	0,14	0,09	0,14	-0,06	0,13	0,13	0,14	0,14					
Ind10	-0,02	-0,08	-0,11	0,10	-0,04	-0,12	0,10	0,02					

Tabela A.10: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face muito triste.

	Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão												
Valores para a conectividade Intrínseca												
Indivíduos	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLPFC											
	$ \left  \rightarrow \text{ FG} \right  \rightarrow \text{ FG} \left  \rightarrow \text{ FG} \right  \rightarrow \text{ ACG} \left  \rightarrow \text{ ACG} \right  \rightarrow \text{ ACG} \left  \rightarrow \text{ DLPI} \right  $											
Ind1	-1 -0,01 0,00 0,02 -1,00 0,00 -0,02											
Ind2	2 -1 0,48 0,41 0,61 -1,00 0,22 0,85 -1											
Ind3	-1 0,14 0,02 0,29 -1,00 0,02 0,20 -1											
Ind4	-1 0,07 0,00 0,31 -1,00 0,01 0,18							-1				
Ind5	-1	0,00	0,00	-0,02	-1,00	0,00	0,00	-1				
Ind6	-1	0,75	0,54	0,55	-1,00	0,21	0,71	-1				
Ind7	-1	0,12	0,02	0,49	-1,00	0,04	0,46	-1				
Ind8	-1	0,19	0,14	0,50	-1,00	$0,\!17$	0,74	-1				
Ind9	-1	0,39	0,01	0,77	-1,00	0,13	0,80	-1				
Ind10	-1	0,63	0,29	0,61	-1,00	0,35	0,54	-1				
Ind11 -1 0,00 0,00 0,05 -1,00 0,00 0,00 -1								-1				
Ind12	-1	0,25	0,11	0,65	-1,00	0,11	0,67	-1				

Tabela A.11: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson e depressão que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade intrínseca.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão											
Valores para a conectividade modulatória - face neutra											
Indivíduos	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLPFC										
	$\left  \rightarrow \text{ FG} \right  \rightarrow \text{ FG} \left  \rightarrow \text{ FG} \right  \rightarrow \text{ ACG} \left  \rightarrow \text{ ACG} \right  \rightarrow \text{ ACG} \left  \rightarrow \text{ DLPF} \right $										
Ind1	0,02 0,00 0,00 -0,11 0,00 0,00 -0,01 0,0										
Ind2	0,01 0,00 -0,01 0,14 0,03 -0,03 0,09 0,03										
Ind3	0,01 0,00 0,00 -0,03 -0,01 0,00 0,00 0,00										
Ind4	0,02 0,00 0,00 0,03 0,01 0,00 0,04							0,00			
Ind5	-0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00			
Ind6	-0,11	-0,14	-0,14	0,09	-0,10	-0,14	0,11	0,04			
Ind7	0,05	0,01	0,00	0,16	0,05	0,02	0,10	0,03			
Ind8	0,03	0,00	-0,02	0,07	0,03	0,02	0,07	0,04			
Ind9	0,06	-0,01	-0,06	-0,02	-0,05	-0,09	-0,04	-0,02			
Ind10	0,13	0,06	0,02	-0,07	-0,01	-0,01	0,02	0,00			
Ind11	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00			
Ind12	0,02	-0,03	-0,05	0,08	0,00	-0,03	0,07	0,02			

Tabela A.12: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson e depressão que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face neutra.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas												
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão												
Valores para a conectividade modulatória - face pouco triste												
Indivíduos	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLPFC											
	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC							
Ind1	0,02	0,02 0,00 0,00 -0,04 0,00 0,00 0,00 0										
Ind2	-0,07	0,07 -0,11 -0,15 0,10 -0,01 -0,08 0,12 0,03										
Ind3	0,02	0,02 0,00 0,00 0,01 0,01 0,00 0,02 0,0										
Ind4	-0,01 -0,01 0,00 0,10 0,03 0,00 0,04							0,00				
Ind5	0,01	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00				
Ind6	-0,22	-0,13	-0,11	-0,07	-0,10	-0,09	0,13	0,07				
Ind7	-0,01	-0,02	-0,02	0,02	0,01	0,00	0,09	0,03				
Ind8	-0,05	-0,04	-0,03	0,13	0,06	0,04	0,20	0,13				
Ind9	-0,19	-0,12	-0,02	-0,06	-0,07	-0,01	-0,01	-0,04				
Ind10	-0,09	-0,06	-0,02	-0,12	-0,07	-0,04	-0,04	-0,03				
Ind11	Ind11 -0,02 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,0											
Ind12	-0,02	-0,05	-0,06	0,02	-0,03	-0,04	0,08	0,03				

Tabela A.13: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson e depressão que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face pouco triste.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão											
Valores para a conectividade modulatória - face muito triste											
Indivíduos	FG DLPFC DLPFC FG ACG DLPFC ACG DLPFC										
	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC								
Ind1	0,08	0,08 0,00 0,00 -0,12 0,00 0,00 0,00 0,00									
Ind2	0,03	0,03 0,01 0,00 0,06 0,02 0,01 0,12 0,10									
Ind3	0,04	0,04 0,02 0,00 0,13 0,03 0,00 0,07 0,01									
Ind4	0,04 -0,01 0,00 -0,14 -0,02 0,00 0,01							0,00			
Ind5	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00	0,00	0,00	0,00			
Ind6	0,26	0,16	0,10	0,04	0,05	0,03	0,05	0,03			
Ind7	0,01	-0,02	-0,02	0,09	0,01	-0,01	0,01	-0,01			
Ind8	-0,02	-0,01	0,00	0,11	0,03	0,01	0,16	0,08			
Ind9	0,24	0,13	0,02	-0,11	-0,06	-0,12	-0,13	-0,13			
Ind10	-0,09	-0,09	-0,05	-0,13	-0,13	-0,08	0,03	0,01			
Ind11	Ind11 0,01 0,00 </td										
Ind12	-0,01	-0,02	-0,02	0,12	0,02	-0,01	0,12	0,05			

Tabela A.14: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos com Parkinson e depressão que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face muito triste.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas												
	Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos sadios											
Valores para a conectividade Intrínseca												
Indivíduos	FG	DLPFC	DLPFC	FG	ACG	DLPFC	ACG	DLPFC				
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC								
Ind1	-1,00	0,04	0,00	0,14	-1,00	0,00	$0,\!05$	-1,00				
Ind2	-1,00	0,07	-0,02	0,56	-1,00	0,03	0,61	-1,00				
Ind3	3 -1,00 0,40 0,22 0,65 -1,00 0,22 0,68 -1,00											
Ind4	-1,00 0,16 0,01 0,45 -1,00 0,01 0,75 -1,00											
Ind5	-1,00 0,26 0,11 0,55 -1,00 0,14 0,48 -1											
Ind6	-1,00 0,35 -0,12 0,63 -			-1,00	-0,06	0,89	-1,00					
Ind7	-1,00	0,07	-0,18	0,48	-1,00	-0,06	0,70	-1,00				
Ind8	-1,00	0,31	0,17	0,52	-1,00	$0,\!15$	0,48	-1,00				
Ind9	-1,00	0,32	-0,12	0,72	-1,00	0,10	0,81	-1,00				
Ind10	-1,00	0,35	0,25	0,53	-1,00	0,33	0,73	-1,00				
Ind11	-1,00	0,09	0,02	0,30	-1,00	0,02	0,23	-1,00				
Ind12	-1,00	0,19	0,01	0,57	-1,00	0,05	0,48	-1,00				
Ind13	-1,00	0,08	0,01	0,37	-1,00	0,09	0,49	-1,00				
Ind14	-1,00	0,28	0,20	0,55	-1,00	0,25	0,77	-1,00				
Ind15	-1,00	0,22	-0,01	0,50	-1,00	0,03	0,53	-1,00				
Ind16	-1,00	0,14	0,03	0,35	-1,00	0,06	0,34	-1,00				

Tabela A.15: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos sadios que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade intrínseca.

Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos sadios											
Valores para a conectividade modulatória - face neutra											
Indivíduos	FG	DLPFC	DLPFC	FG	ACG	DLPFC	ACG	DLPFC			
	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC			
Ind1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
Ind2	0,07	-0,03	-0,04	-0,03	-0,04						
Ind3	<b>3</b> -0,02 -0,07 -0,07 0,03 -0,06 -0,08 0,07 0,00										
Ind4	0,10 0,01 -0,04 0,13 0,04 0,00 0,10 0,05										
Ind5	0,03 0,02 0,01 0,22 0,07 0,02 0,04 0,01										
Ind6	0,15	-0,04	-0,21	-0,07	-0,07	-0,20	0,01	0,00			
Ind7	0,18	0,04	-0,01	0,02	-0,01	-0,05	0,00	-0,01			
Ind8	0,04	0,03	0,01	0,03	0,02	0,01	-0,01	-0,02			
Ind9	0,10	-0,04	-0,15	0,01	-0,05	-0,13	0,08	0,05			
Ind10	0,02	-0,02	-0,03	0,08	0,02	0,01	0,14	0,09			
Ind11	0,06	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00			
Ind12	0,06	-0,01	-0,02	0,08	0,00	-0,02	0,04	0,01			
Ind13	0,04	0,00	0,00	-0,01	0,01	0,01	0,07	0,02			
Ind14	0,01	-0,02	-0,03	0,15	0,02	-0,01	0,14	0,08			
Ind15	0,09	0,02	0,00	0,12	0,03	0,00	0,09	0,02			
Ind16	0,02	0,00	0,00	-0,05	0,00	0,00	0,11	0,03			

Tabela A.16: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos sadios que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face neutra.

	Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos sadios												
Valores para a conectividade modulatória face pouco triste												
Indivíduos	FG	DLPFC	DLPFC	FG	ACG	DLPFC	ACG	DLPFC				
	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC				
Ind1	nd1 $0,04$ $0,01$ $0,00$ $-0,02$ $0,00$ $0,00$ $0,01$						0,01	0,00				
Ind2	Ind2 -0,03 -0,07 -0,06 -0,21 -0,10 -0,07						-0,12	-0,06				
Ind3	Ind3 -0,06 -0,07 -0,06 -0,03 -0,05 -0,04 -0,03 -0,03											
Ind4	14 -0,11 -0,06 -0,05 0,10 0,03 0,02 0,25 0,19											
Ind5	$ \begin{vmatrix} 0,00 & 0,02 & 0,01 & 0,08 & 0,04 & 0,02 & 0,04 & 0,02 \end{vmatrix} $											
Ind6	-0,20	-0,13	-0,13	-0,10	-0,05	-0,06	0,16	0,11				
Ind7	-0,03	-0,03	-0,03	-0,07	-0,05	-0,05	0,09	0,05				
Ind8	0,13	0,11	0,07	0,09	0,07	0,04	0,18	0,09				
Ind9	-0,02	-0,07	-0,11	0,18	0,08	0,04	0,24	0,21				
Ind10	-0,02	-0,04	-0,04	0,08	0,00	-0,02	0,20	0,14				
Ind11	0,03	0,01	0,00	-0,01	0,00	0,00	0,02	0,00				
Ind12	-0,12	-0,09	-0,03	0,04	-0,01	0,00	0,01	0,00				
Ind13	0,08	0,02	0,01	-0,12	-0,01	-0,01	0,03	0,01				
Ind14	0,01	0,03	0,04	0,04	0,07	0,08	0,24	0,20				
Ind15	0,00	0,00	0,00	-0,03	0,00	0,00	0,06	0,03				
Ind16	-0,02	-0,02	-0,01	0,14	0,04	0,01	0,14	0,04				

Tabela A.17: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos sadios que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face pouco triste.

	Experimento de reconhecimento de faces emotivas											
	Conectividade dos indivíduos do grupo de sujeitos sadios											
Valores para a conectividade modulatória - face muito triste												
Indivíduos	FG	DLPFC	DLPFC	FG	ACG	DLPFC	ACG	DLPFC				
	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ ACG	$\rightarrow$ DLPFC	$\rightarrow$ DLPFC				
Ind1	nd1 0,00 0,00 0,00 0,08 0,01 0,00 0,01						0,01	0,00				
Ind2	Ind2 -0,01 -0,03 -0,03 -0,04 -0,10						-0,13	-0,07				
Ind3 0,02 0,01 0,00 0,07 0,03 0,02 0,14 0,08												
Ind4	$ d4 \qquad 0,08 \qquad 0,04 \qquad 0,04 \qquad 0,10 \qquad 0,03 \qquad 0,02 \qquad 0,20 \qquad 0,13 $											
Ind5	0,03 0,01 0,00 -0,16 -0,03 -0,01 -0,01 0,00											
Ind6	16 -0,07 -0,06 -0,04 0,05 -0,03 -0,0			-0,03	-0,01	-0,04						
Ind7	0,00	0,02	0,03	-0,08	-0,01	-0,01	$0,\!13$	0,10				
Ind8	0,01	0,00	0,00	0,14	0,06	0,02	$0,\!11$	0,05				
Ind9	0,18	0,18	0,17	-0,02	0,09	0,11	$0,\!05$	0,05				
Ind10	0,05	0,06	0,07	0,01	0,05	$0,\!07$	0,22	0,18				
Ind11	0,03	0,02	0,01	-0,05	0,00	0,00	0,04	0,01				
Ind12	0,00	-0,01	-0,02	-0,02	0,00	-0,01	0,10	0,04				
Ind13	0,01	0,01	0,01	-0,04	-0,01	0,00	0,03	0,01				
Ind14	0,10	0,08	0,06	0,09	0,05	0,02	$0,\!07$	0,05				
Ind15	0,07	0,02	0,00	-0,02	0,01	0,01	0,08	0,04				
Ind16	0,05	0,02	0,01	-0,03	0,00	0,00	0,00	0,00				

Tabela A.18: Conectividade entre as regiões incluídas no modelo da DCM para o estudo do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As colunas "Ind" representam os indivíduos sadios que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade modulatória quando apresentado o estímulo de face muito triste.

		Experin	nento de	reconheci	mento de	faces em	otivas		
	Va	alores da	conectivi	dade extr	ínseca pa	ra todos (	os grupos		
Indivíduos	Face	Face	Face	Face	Face	Face	Face	Face	Face
	neutra	pouco	muito	neutra	pouco	muito	neutra	pouco	muito
	$\rightarrow \mathrm{FG}$	triste	triste	$\rightarrow$ FG	triste	triste	$\rightarrow$ FG	triste	triste
		$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG		$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG		$\rightarrow$ FG	$\rightarrow$ FG
		sujeitos com Parkin- sujeitos com Par-							
	sujei	tos sadios	3	son e de	epressão		kinson		
Ind1	0,08	0,09	0,09	0,07	0,06	0,09	0,15	0,15	0,15
Ind2	0,27	0,25	0,31	0,03	0,06	0,10	0,17	0,26	0,26
Ind3	0,08	0,07	0,07	0,08	0,11	0,09	0,11	0,11	0,13
Ind4	0,25	0,24	0,22	0,09	0,08	0,08	0,20	0,20	0,20
Ind5	0,09	0,09	0,09	-0,09	-0,03	-0,02	0,11	0,12	0,12
Ind6	0,19	0,20	0,18	0,26	0,24	0,06	-0,13	-0,12	-0,13
Ind7	0,27	0,26	0,23	0,12	0,14	0,12	0,17	0,16	0,13
Ind8	0,07	0,12	0,13	0,10	0,10	0,11	0,07	0,06	0,06
Ind9	0,18	0,16	0,12	0,31	0,36	0,24	-0,13	-0,10	-0,11
Ind10	0,18	0,15	0,15	0,14	0,12	0,14	0,13	0,17	0,13
Ind11	0,15	0,12	0,11	0,02	-0,01	0,02	-	-	-
Ind12	0,13	0,10	0,08	0,12	0,14	0,16	-	-	-
Ind13	0,14	0,14	0,13	-	-	-	-	-	-
Ind14	0,13	0,13	0,10	-	-	-	-	-	-
Ind15	0,10	0,05	0,06	-	-	-	-	-	-
Ind16	0,15	0,17	0,14	-	-	-	-	-	-

Tabela A.19: Conectividade extrínseca do sistema de reconhecimento de faces emotivas para todos os grupos . As colunas "Ind" representam os indivíduos que participaram do estudo. Nesta tabela são apresentados os valores da conectividade extrínseca para todos os estímulos: face neutra, face pouco triste e face muito triste. Os estímulos influenciam diretamente apenas a área do giro fusiforme (FG).

## A.3 Máscaras neurais

Mostramos neste apêndice as figuras das máscaras criadas no programa WFU Pickatlas com o intuito de limitar as áreas cerebrais desejadas, e posteriormente encontrar a máxima ativação dentro daquela área para, assim, extrair as séries temporais de interesse. As máscaras servem também para dar uma noção melhor do tamanho e da localização das áreas de cada sistema.

## A.3.1 Máscaras das áreas do sistema motor

Utilizamos ao todo seis áreas para calcular a conectividade entre as áreas do sistema motor. Mostramos, aqui, as máscaras com as áreas dos dois hemisférios mas, na prática, criamos máscaras de cada hemisfério separadamente.



Figura A.1: Área motora primária (M1).



Figura A.3: Área sensorial primária (S1).



Figura A.2: Área suplementar primária (SMA).



Figura A.4: Área do Tálamo (TL).



Figura A.5: Área do cerebelo (CRB).



Figura A.6: Área dos gânglios da base (GB).

# A.3.2 Máscaras das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas

Ao todo utilizamos três áreas para estudar a conectividade das áreas do sistema de reconhecimento de faces emotivas. As máscaras foram criadas utilizando áreas dos dois hemisférios, como mostradas abaixo:



Figura A.7: Área do giro fusiforme (FG).



Figura A.8: Área do giro do cíngulo anterior (ACG).



Figura A.9: Área do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e dorsomedial (DMPFC).

## A.4 Mapas de ativação

Mostramos a seguir os mapas de ativação dos grupos de sujeitos com Parkinson e do grupo de sujeitos com Parkinson e depressão, para as condições face neutra, face pouco triste e face muito triste. Os mapas foram calculados com um  $p \leq 0,05$  com correções por familia de erros - FWE.



Figura A.10: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson para o estímulo face neutra. Mapa calculado para um  $p \leq 0,05$  com correção FWE.



Figura A.11: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson para o estímulo face pouco triste. Mapa calculado para um  $p \le 0,05$  com correção FWE.



Figura A.12: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson para o estímulo face muito triste. Mapa calculado para um  $p \leq 0,05$  com correção FWE.



Figura A.13: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson e depressão para o estímulo face neutra. Mapa calculado para um  $p \leq 0,05$  com correção FWE.



Figura A.14: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson e depressão para o estímulo face pouco triste. Mapa calculado para um  $p \leq 0,05$  com correção FWE.



Figura A.15: Mapa de ativação do grupo dos sujeitos com Parkinson e depressão para o estímulo face muito triste. Mapa calculado para um  $p \leq 0,05$  com correção FWE.

## A.5 Parecer do Comitê de Ética para o Experimento Motor



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

(\$) www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 06/10/09. (Grupo III)

PARECER CEP: N° 853/2009 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto) CAAE: 0670.0.146.000-09

### **I - IDENTIFICAÇÃO:**

PROJETO: **"ESTUDO DA CONECTIVIDADE EFETIVA ENTRE AS ÁREAS CEREBRAIS DO SISTEMA MOTOR HUMANO ATRAVÉS DA TÉCNICA DE MODELAGEM DA DINÂMICA CAUSAL (DCM) VIA IMAGENS DE FMRI".** PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Elvis Lira da Silva. INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/09/2009 **APRESENTAR RELATÓRIO EM: 06/10/10** (O formulário encontra-se no *site* acima)

#### **II - OBJETIVOS**

Pretende-se investigar, através dos exames de fMRI, EEG, EEG-fMRI, e da análise dos dados via "Modelagem da Dinâmica Causal", como as áreas cerebrais envolvidas com o sistema motor de sujeitos saudáveis influenciam umas às outras no caso em que são apresentados tarefas de "mexer os dedos"aos sujeitos

### **III - SUMÁRIO**

De acordo com o texto, a ativação cerebral é entendida como a resposta fisiológica em uma determinada área cerebral, dada pelo aumento da atividade neuronal. A integração funcional refere-se às interações entre populações neuronais especializadas a uma dada função e como essas interações dependem dos contextos sensório-motor e/ou cognitivo. O projeto apresenta informações sobre o sistema motor e suas subdivisões anatomico-fisiológicas. Também são descritos os métodos de Imagens por Ressonância Magnética Funcional - fMRI e do Eletroencefalograma (EEG).

O pesquisador pretende realizar aquisições de fMRI e, eventualmente de EEG (simultaneamente ou não ao fMRI), em até 40 sujeitos que possuam o sistema motor saudável. Os dados serão coletados no HC da UNICAMP e a análise dos dados serão realizadas no Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia, IFGW, UNICAMP. São apresentados Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, orçamento, modelo de cartaz para chamada de voluntários, Termo de Ciência do chefe do Departamento de Raios Cósmicos.

#### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

() www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de setembro de 2009.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner** PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FCM/UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMF Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br

## A.6 Séries temporais das áreas do experimento motor



Figura A.16: Séries temporais do indivíduo 1 ("Ind1" da tabela A.1) extraídas das áreas envolvidas no processamento motor quando movimentamos a mão direita. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.17: Séries temporais do indivíduo 1 ("Ind1" da tabela A.2) extraídas das áreas envolvidas no processamento motor quando movimentamos a mão esquerda. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.18: Séries temporais do indivíduo 2 ("Ind2" da tabela A.1) extraídas das áreas envolvidas no processamento motor quando movimentamos a mão direita. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.19: Séries temporais do indivíduo 2 ("Ind2" da tabela A.2) extraídas das áreas envolvidas no processamento motor quando movimentamos a mão esquerda. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.

A.7 Séries temporais do experimento com faces emotivas Indivíduos sadios



Figura A.20: Séries temporais do indivíduo 1 ("Ind1" das tabelas A.15, A.16, A.17, e A.18) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos sadios. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.21: Séries temporais do indivíduo 2 ("Ind2" das tabelas A.15, A.16, A.17, e A.18) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos sadios. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.





Figura A.22: Séries temporais do indivíduo 1 ("Ind1" das tabelas A.7, A.8, A.9, e A.10) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos com Parkinson. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.23: Séries temporais do indivíduo 2 ("Ind2" das tabelas A.7, A.8, A.9, e A.10) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos com Parkinson. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.

### Indivíduos com Parkinson e depressão



Figura A.24: Séries temporais do indivíduo 1 ("Ind1" das tabelas A.11, A.12, A.13, e A.14) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos com Parkinson e depressão. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.



Figura A.25: Séries temporais do indivíduo 2 ("Ind2" das tabelas A.11, A.12, A.13, e A.14) extraídas das áreas envolvidas no reconhecimento de expressões faciais dos sujeitos com Parkinson e depressão. Mostramos tanto a série temporal média (usada para o cálculo da conectividade) quanto a série temporal do voxel mais ativo dentro de cada área.