



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

# **Conectividade Estrutural do Cérebro**

Carmen Sofia dos Santos Ferra

Orientador/Filiação: Doutor Hugo Ferreira, IBEB

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde –  
Especialização em Ressonância

Lisboa, 2012



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

# **Conectividade Estrutural do Cérebro**

Carmen Sofia dos Santos Ferra

Orientador/Filiação: Doutor Hugo Ferreira, IBEB

Júri: Doutor Alexandre Andrade, Doutora Rita Nunes, Mestre Margarida Ribeiro

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde –  
Especialização em Ressonância

Lisboa, 2012



# Conectividade Estrutural do Cérebro

© Copyright by Carmen Sofia dos Santos Ferra, ESTeSL/IPL, IPL

*A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e o Instituto Politécnico de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho de mestrado através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus porque em tudo me tem Abençoado.

Agradeço à minha família pelo apoio e amor que me deram no decorrer do Mestrado.

Agradeço ao Professor Doutor Hugo Ferreira pelo apoio, disponibilidade e exigência no decorrer deste projecto.

Agradeço ao Professor Luís Freire pelo esforço e pelo seu apoio que tem dado aos alunos da 1ª edição do Mestrado de Radiações aplicadas às Tecnologias da Saúde – Especialização de Ressonância Magnética.

Agradeço à Dra. Graça Correia, Directora do Serviço de Radiologia do Hospital dos Lusíadas, pela disponibilização de recursos técnicos e humanos que permitiram a realização deste trabalho.

Agradeço ainda ao Dr. Pedro Gonçalves-Pereira e ao Dr. Rui Manaças pela avaliação clínica das imagens de ressonância magnética.

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

Este trabalho foi realizado no âmbito do projeto "Avaliação multi-paramétrica da conectividade do sistema límbico em doentes com epilepsia pós-traumática" (PTDC/SAU-ENB/120718/2010) financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

## Índice

	<b>Pág.</b>
Resumo	8
Abstract	9
<b>1. Introdução</b>	<b>15</b>
<b>2. Conectividade Estrutural do Cérebro</b>	<b>17</b>
2.1. Rede Estrutural do Cérebro	17
2.2. Propriedades topológicas e físicas da rede estrutural	18
2.3. Medidas que caracterização da Rede Estrutural	19
2.4. Técnicas que permitem avaliação da Conectividade Estrutural	21
2.4.1. Imagem por Tensor de Difusão	21
2.4.2. Imagem por Espectro de Difusão	22
2.5. Importância Clínica do Estudo da Conectividade Estrutural	24
<b>3. Metodologia</b>	<b>25</b>
3.1. Motivação e Justificação do tema	25
3.2. Amostra	25
3.3. Procedimentos Formais e Éticos	25
3.4. Local da aplicação do estudo	25
3.5. Materiais e softwares	26
3.6. Aquisição e Pós-processamento dos dados	26
<b>4. Resultados e Discussão</b>	<b>33</b>
4.1. Análises de medidas gerais da teoria dos grafos (valores obtidos considerando a totalidade das conexões estruturais entre 118 regiões anatómicas)	33
4.2. Análises de medidas da teoria dos grafos para 118 regiões anatómicas distintas	36
4.2.1. Grau do Nó	36
4.2.2. Coeficiente de Clustering	39
4.2.3. Betweenness Centrality	42
4.2.4. Eficiência Local	45
4.2.5. Excentricidade	47
4.2.6. Força	50
4.2.7. Modularidade	53
4.2.7.1. Modularidade Saudáveis	53

4.2.7.2. Modularidade Doentes	59
4.2.8. Distância da Matriz	63
4.2.9. Edge Betweenness Centrality	66
4.2.10. Matriz de Conectividade	69
<b>5. Limitações do Estudo</b>	<b>73</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>74</b>
<b>7. Bibliografia</b>	<b>76</b>

## **ANEXOS**

**Anexo I** – Caracterização da amostra

**Anexo II** – Regiões de Interesse utilizadas neste estudo

**Anexo III** – Descrição dos doentes

**Anexo IV** – Média das medidas da teoria dos grafos para 118 regiões anatómicas distintas

**Anexo V** – Correlação das medidas de caracterização do grafo com a idade

**Anexo VI** – Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis

**Anexo VII** – Comunicações realizadas no âmbito deste trabalho



## Lista de Figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Três tipos básicos de rede.	18
<b>Figura 2.</b> Medidas da Rede Estrutural.	21
<b>Figura 3.</b> Imagem de Tractografia.	22
<b>Figura 4.</b> Comparação entre o tensor de difusão e a imagem do espectro de difusão em regiões que contêm cruzamento de fibras.	23
<b>Figura 5.</b> Processamento dos dados DTI através do programa Diffusion toolkit.	27
<b>Figura 6.</b> Visualização da imagem de tractografia através do programa TrackVis.	28
<b>Figura 7.</b> Processamento dos dados através da aplicação “Transform Track” do programa Diffusion Toolkit.	29
<b>Figura 8.</b> Código para visualização da matriz de conectividade no Matlab.	30
<b>Figura 9.</b> ROIs onde a média do Grau para o Género masculino e feminino é mais alta.	37
<b>Figura 10.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes a nível do Grau do nó.	38
<b>Figura 11.</b> ROIs onde a média do Coeficiente de Clustering para o Género masculino e feminino é mais alta.	41
<b>Figura 12.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação ao Coeficiente de Clustering.	41
<b>Figura 13.</b> ROIs onde a média da Betweenness Centrality para o Género masculino e feminino é mais alta.	43

<b>Figura 14.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação ao Betweenness Centrality.	44
<b>Figura 15.</b> ROIs onde a média da Eficiência Local para o Género masculino e feminino é mais alta.	46
<b>Figura 16.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Eficiência Local.	47
<b>Figura 17.</b> ROIs onde a média da Excentricidade para o Género masculino e feminino é mais alta.	49
<b>Figura 18.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Excentricidade.	50
<b>Figura 19.</b> ROIs onde a média da Força para o Género masculino e feminino é mais alta.	52
<b>Figura 20.</b> ROIs onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Força	52
<b>Figura 21.</b> Distância da matriz num indivíduo saudável.	63
<b>Figura 22.</b> Distância da matriz no Doente A.	64
<b>Figura 23.</b> Distância da matriz no Doente B.	65
<b>Figura 24.</b> Edge Betweenness Centrality de um indivíduo saudável.	66
<b>Figura 25.</b> Edge Betweenness Centrality do Doente A.	67
<b>Figura 26.</b> Edge Betweenness Centrality do Doente B.	68
<b>Figura 27.</b> Matriz de Conectividade num Indivíduo Saudável.	69
<b>Figura 28.</b> Matriz de Conectividade no Doente A.	70
<b>Figura 29.</b> Matriz de Conectividade no Doente A	71

## Lista de Tabelas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1.</b> Descrição das funções utilizadas para criar e estudar a matriz de conectividade.	31
<b>Tabela 2.</b> Dados dos indivíduos saudáveis e dos doentes no geral.	33
<b>Tabela 3.</b> Dados de cada doente.	33
<b>Tabela 4.</b> Médias dos Graus dos Nós.	36
<b>Tabela 5.</b> Diferenças entre a média do grau do nó em relação ao género.	37
<b>Tabela 6.</b> Médias dos Coeficientes de Clustering.	39
<b>Tabela 7.</b> Diferenças entre o Coeficiente de Clustering em relação ao género.	40
<b>Tabela 8.</b> Médias da Betweenness Centrality.	42
<b>Tabela 9.</b> Diferenças entre a Betweenness Centrality em relação ao género.	43
<b>Tabela 10.</b> Médias da Eficiência Local.	45
<b>Tabela 11.</b> Diferenças entre a Eficiência Local em relação ao género.	46
<b>Tabela 12.</b> Médias da Excentricidade.	48
<b>Tabela 13.</b> Diferenças entre a Excentricidade em relação ao género.	49
<b>Tabela 14.</b> Médias da Força.	50
<b>Tabela 15.</b> Diferenças entre a Força em relação ao género.	52

## **Lista de Abreviaturas**

**AAL** - Automated Anatomical Labeling

**DSI** – Imagem por espectro de difusão

**DTI** – Imagem por tensor de difusão

**FLIRT** - Linear Image Registration Tool

**PDF** - Função de probabilidade da densidade

**ROI** – Região de interesse

## Resumo

Perceber a rede estrutural formada pelos neurónios no cérebro a nível da macroescala é um desafio actual na área das neurociências.

Neste estudo analisou-se a conectividade estrutural do cérebro humano em 22 indivíduos saudáveis e em 2 doentes com epilepsia pós-traumática. Avaliaram-se as diferenças entre estes dois grupos. Também se pesquisaram diferenças a nível do género e idade no grupo de indivíduos saudáveis e os que têm valores médios mais elevados nas medidas de caracterização da rede. Para tal, desenvolveu-se um protocolo de análise recorrendo a diversos softwares especializados e usaram-se medidas da Teoria dos Grafos para a caracterização da conectividade estrutural entre 118 regiões encefálicas distintas.

Dentro do grupo dos indivíduos saudáveis concluiu-se que os homens, no geral, são os que têm média mais alta para as medidas de caracterização da rede estrutural. Contudo, não se observaram diferenças significativas em relação ao género nas medidas de caracterização global do cérebro. Relativamente à idade, esta correlaciona-se negativamente, no geral, com as medidas de caracterização da rede estrutural. As regiões onde se observaram as diferenças mais importantes entre indivíduos saudáveis e doentes são: o Sulco Rolândico, o Hipocampo, o Pré-Cuneus, o Tálamo e o Cerebelo em ambos os lados. Estas diferenças são consistentes com as imagens radiológicas dos doentes e com a literatura estudada sobre a epilepsia pós-traumática.

Prevêem-se desenvolvimentos para o estudo da conectividade estrutural do cérebro humano, uma vez que a sua potencialidade pode ser combinada com outros métodos de modo a caracterizar as desordens dos circuitos cerebrais.

**Palavras-Chave:** Rede Estrutural, Conectividade estrutural, epilepsia pós-traumática, Matriz de Conectividade.

## **Abstract**

Understanding the large-scale structural network formed by neurons is a major challenge in neuroscience.

In this study we analyzed the structural connectivity of the human brain in 22 healthy subjects and in 2 patients with post-traumatic epilepsy. We evaluated the differences between these two groups. We also investigated differences in gender and age group of healthy individuals and those with higher average values in the measures to characterize the network. For this purpose, we developed a protocol analysis using various specialized software and we used measures of graph theory to characterize the structural connectivity between 118 different brain regions.

Within the group of healthy subjects we found that men in general are those with higher average measures for the characterization of the structural network. However, there were no significant differences in gender in relation to measures of global characterization of the brain. With regard to age, this is negatively correlated, in general, with measures that characterize the structural network. The brain regions where the most important differences were observed between healthy and patients were: the Rolandic sulcus, the hippocampus, the Pre-Cuneus, thalamus and cerebellum on both sides. These differences are consistent with the radiologic images of patients and the studied literature on post-traumatic epilepsy.

Developments are expected to study the structural connectivity of the human brain, since its potential can be combined with other methods to characterize the disorders of the brain circuits.

**Keywords:** Structural Network, Structural Connectivity, Diffusion tensor imaging, Connectivity Matrices.

## 1. Introdução

A matriz de conexão do cérebro humano representa um alicerce na pesquisa neurobiológica aplicada. No entanto, a rede de conexões anatômicas que ligam os elementos neuronais do cérebro humano continua em grande parte desconhecida. Embora algumas bases de dados em grande escala de padrões de conexão anatômica existam para outras espécies de mamíferos<sup>1,2</sup>, não há actualmente nenhuma matriz de conexão do cérebro humano. O objectivo de vários estudos científicos actualmente em curso como o “The Human Connectome Project”<sup>3, 4</sup> é delinear uma estratégia de investigação para atingir esse objectivo e discutir o seu potencial impacto.

Desde o início da história da neurologia e das neurociências, cálculos mais teóricos da função cerebral têm enfatizado tanto aspectos de localização como propriedades distribuídas. As visões modernas têm-se focado extensivamente na estrutura e na dinâmica da rede neuronal à macro-escala, especialmente do córtex cerebral e circuitos corticotalâmicos associados<sup>2</sup>, cuja sua activação é subjacente à cognição e percepção humana. Ambos os aspectos distribuídos e localizados da função cerebral surgem naturalmente desta perspectiva de rede e contribuem para complexidade inerente à mesma. Os estudos realizados até à data têm vindo a destacar várias características únicas da rede cerebral e exploram como a análise computacional destas redes pode ter impacto na compreensão da função cerebral<sup>2, 5</sup>. Os neurónios no córtex cerebral mantêm milhares de conexões de entrada (input) e de saída (output) com outros neurónios, formando uma rede densa de conectividade abrangendo todo o sistema corticotalâmico<sup>2</sup>. De acordo com um estudo quantitativo detalhado, o córtex cerebral humano contém aproximadamente  $8,3 \times 10^9$  neurónios e  $6,7 \times 10^{13}$  conexões. O comprimento de todas as conexões dentro de um simples cérebro humano é estimado entre  $10^5$  e  $10^7$  km. Apesar desta conectividade massiva, a rede cortical é extremamente escassa, com um factor de conectividade global (número de conexões presentes de todas as possíveis) à volta de  $1 \times 10^{-6}$ .<sup>2</sup> A rede cerebral não é aleatória mas forma padrões altamente específicos. Uma característica predominante na rede cerebral é que os neurónios tendem a conectar-se predominantemente com outros neurónios em grupos locais. Assim, as taxas de conectividade local podem ser significativamente maiores do que aqueles sugeridos por topologia aleatória<sup>1,2</sup>.

Em termos clínicos, as propriedades da conectividade estrutural poderão ser potencialmente usadas como ferramenta de diagnóstico de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas, tais como esquizofrenia, epilepsia e doença de Alzheimer. Esta técnica torna-se assim inovadora dado que a aplicação da mesma neste contexto fornece novas medidas para quantificar diferenças entre grupos de doentes e grupos controlo, em particular em patologias sem tradução imagiológica na ressonância convencional<sup>6,7</sup>.

Atualmente há muito ainda que perceber a nível da estrutura do cérebro e de como esta condiciona a sua funcionalidade<sup>6</sup>, e à luz destas novas técnicas e conceitos torna-se pertinente re-estudar as patologias cerebrais. Assim, o objectivo do projeto proposto é:

- Criar uma metodologia para a análise da conectividade estrutural do cérebro utilizando softwares gratuitos e o Matlab.
- Caracterizar globalmente a organização da rede cerebral e identificar subestruturas da rede relevantes e as suas inter-relações em indivíduos saudáveis.
- Observar as alterações em doentes com epilepsia pós-traumática no sentido de perceber se a metodologia desenvolvida consegue identificar essas mesmas alterações.

A estrutura deste projecto encontra-se dividida em 7 capítulos. O primeiro capítulo corresponde à Introdução, onde é apresentada uma visão geral sobre o tema em investigação. O segundo capítulo que trata o Enquadramento Teórico apresenta a fundamentação teórica do estudo, desenvolvida de acordo com a bibliografia pesquisada acerca da Conectividade Estrutural do Cérebro.

O terceiro capítulo descreve os aspectos relacionados com a metodologia que norteia o estudo, incluindo a justificação e motivação do tema para a realização do estudo, o local da aplicação do estudo, a amostra e a aquisição e pós-processamento dos dados.

O quarto capítulo refere-se à apresentação e discussão dos resultados obtidos referentes às medidas que caracterizam a rede estrutural do cérebro. O quinto capítulo é referente às limitações inerentes a este estudo.

O sexto capítulo corresponde à Conclusão e o sétimo capítulo à Bibliografia utilizada no presente estudo.

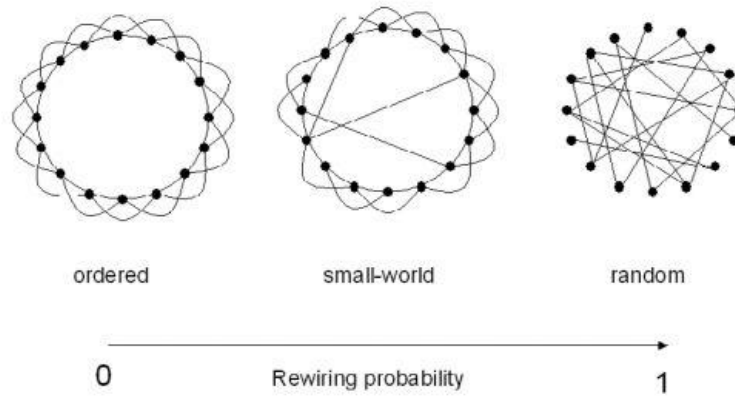


## 2. Conectividade Estrutural do Cérebro

A conectividade estrutural ou anatômica descreve as conexões da matéria branca entre regiões cerebrais. A conectividade cerebral é usualmente representada por uma rede binária cuja topologia pode ser estudada usando a teoria dos grafos<sup>8,9</sup>. Esta pode ser estudada através da imagem por tensor de difusão e da imagem por espectro de difusão<sup>10,11</sup>.

### 2.1. Rede Estrutural do Cérebro

Os padrões de análise da conectividade estrutural do cérebro, como por exemplo as matrizes de conectividade em larga escala do córtex cerebral, permitem a quantificação de uma ampla gama de características de rede<sup>12</sup>. Resultados demonstram que o córtex cerebral é composto por clusters (aglomerados de neurónios)<sup>13</sup> densamente e reciprocamente agrupados em áreas corticais que estão globalmente interligadas. Estes padrões de conectividade não são nem completamente regulares, nem completamente aleatórios, mas combinam aspectos estruturais de ambos estes extremos. A rede cortical de macro-escala partilha alguns atributos da rede “*small-world*”. Esta caracteriza-se por uma aglomeração densa local de conexões entre nós (regiões cerebrais) vizinhos, no entanto com um comprimento de percurso curto entre qualquer par de nós devido à existência de algumas conexões de longo alcance<sup>14</sup>. Assim as redes “*small-world*” apresentam altos valores para coeficientes de “*clustering*” e pequenos comprimentos de percurso característicos, sendo ainda compostas por conjuntos específicos de motivos estruturais (são padrões/motivos de ligações estruturais e/ou funcionais que se repetem na rede)<sup>15</sup> (Figura 1)<sup>8</sup>. Uma análise das contribuições estruturais de regiões cerebrais individuais permite a identificação e classificação de redes de hubs, sendo estas definidas como regiões altamente conectadas e altamente centrais, por exemplo as áreas do córtex parietal e do córtex pré-frontal. A rede estrutural do córtex cerebral humano não foi contudo exaustivamente mapeada<sup>3</sup>. O uso de metodologias não invasivas como a imagem por tensor de difusão e espectro de difusão têm aberto um novo e promissor caminho no sentido de atingir esta importante meta<sup>1,10</sup>.



**Figura 1.** Três tipos básicos de rede. O grafo da esquerda é um anel com 16 vértices onde cada um se liga a 4 vizinhos. Este é um grafo ordenado que tem um alto coeficiente de “clustering” e um comprimento de percurso longo. Ao escolher uma linha aleatoriamente, e reconectando a mesma a um vértice escolhido ao acaso, um grafo com uma enorme estrutura aleatória pode ser gerado para aumentar a probabilidade ( $p$ ) das “re-ligações”. No caso de  $p=1$ , o grafo torna-se completamente aleatório, e tem baixo coeficiente de “clustering” e um comprimento de percurso curto. Para valores de  $p$  mais baixos surgem os tão chamados atributos “small-world”, que combinam altos valores de coeficiente de “clustering” de redes ordenadas com comprimentos característicos curtos de redes aleatórias<sup>8</sup>.

## 2.2. Propriedades topológicas e físicas da rede estrutural

A configuração anatômica da rede cerebral, desde a conectividade inter-neuronal até à conectividade inter-regional, tem sido um foco de estudo da neurociência empírica. A análise da rede, e em particular a teoria dos grafos, oferece novas maneiras de quantitativamente caracterizar os padrões anatômicos. Um grafo cerebral é um modelo do sistema nervoso representado como o número de nós interligados por um conjunto de linhas (“edges” ou conexões). Por exemplo, “edges” podem representar conexões funcionais ou estruturais entre nós corticais e sub-corticais baseando-se na análise de dados da neuroimagem humana. Uma vez construído um grafo cerebral ao definir nós e conexões entre os mesmos, as suas propriedades topológicas podem ser quantificadas por uma variedade rica de medidas que têm sido desenvolvidas recentemente no campo da física estatística das redes complexas e historicamente construídas nos conceitos da teoria dos grafos. Desde que os nós dos grafos cerebrais possam ser espacialmente localizados ou fisicamente incorporados, as suas propriedades geométricas podem ser também estimadas e potencialmente relacionadas com a topologia da rede<sup>2,8,9</sup>.

### 2.3. Medidas para caracterização da Rede Estrutural

A rede estrutural pode ser quantitativamente descrita por uma grande variedade de medidas<sup>16</sup>.

**Nó:** é uma porção do sistema que é desagregável das outras porções do sistema de alguma forma. Cada neurónio ou grupo de neurónios pode ser considerado um nó independente e homogéneo<sup>9</sup>.

**Conexão (“*edge*”):** A nível celular, as conexões são usualmente definidos como as sinapses entre neurónios<sup>9</sup>. A nível da macro-escala poderão representar tractos axonais.

**Grau do nó:** é o número de conexões que o ligam ao resto da rede. Esta é a medida mais fundamental da rede e a maioria das outras medidas estão fundamentalmente ligadas ao grau do nó<sup>8,16</sup>.

**Força do nó:** é a soma das ponderações das ligações conectadas ao nó<sup>16</sup>.

**Assortatividade:** é o coeficiente de correlação entre graus e nós conectados. Assortatividade positiva indica que os nós tendem a ligar-se a outros nós com o mesmo grau ou semelhante<sup>8,9,16</sup>.

**Coefficiente de “*Clustering*”:** é a fracção dos triângulos à volta do nó (equivalente à fracção dos nós vizinhos que são vizinhos uns com os outros). A ponderação do coeficiente de “*clustering*” é a média da intensidade dos triângulos à volta do nó<sup>9,16</sup>.

**Eficiência local:** A eficiência é a eficiência global (ver abaixo) computada nos nós vizinhos e está relacionado com o coeficiente de “*clustering*”<sup>16</sup>.

**Modularidade:** A modularidade é uma estatística que quantifica o grau em que a rede pode ser sub-dividida em grupos claramente delineados<sup>9, 16</sup>.

**Distância e comprimento do percurso característico (“*characteristic path length*” ou *Lambda*):**

A matriz de acessibilidade descreve se os pares de nós são conectados por caminhos (acessíveis). A matriz de distância contém comprimentos de caminhos entre todos os pares de nós. O comprimento do percurso característico é a média do comprimento do caminho mais curto na rede<sup>16</sup>. A rede pode assim caracterizar-se pelo  $\lambda$  (comprimento do percurso característico), pela eficiência global, pela excentricidade, pelo raio (raio do grafo) e pelo diâmetro (diâmetro do grafo)<sup>16</sup>.

**Eficiência global:** A eficiência global é a média do inverso do comprimento do caminho mais curto na rede, e é inversamente relacionado com o comprimento característico do caminho<sup>16</sup>.

**Excentricidade:** é o comprimento do caminho curto máximo entre um nó e qualquer outro nó<sup>16</sup>.

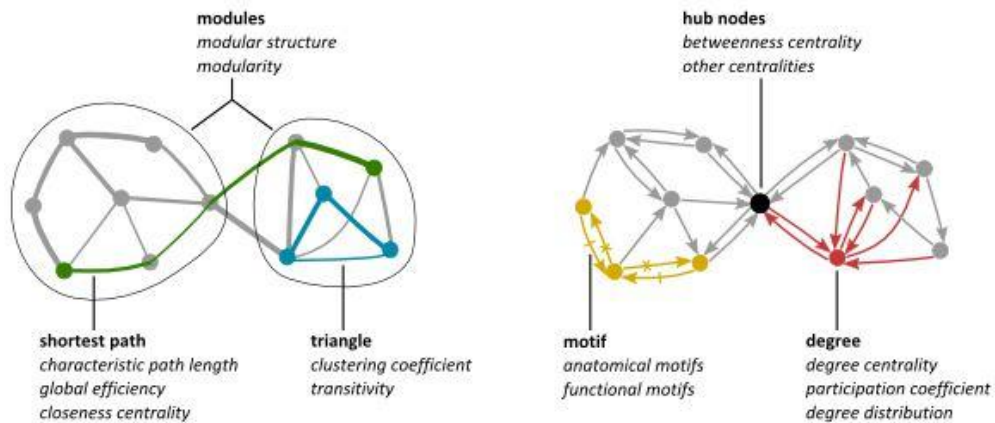
**Raio e diâmetro do grafo:** são as excentricidades mínimas e máximas respectivamente<sup>16</sup>.

**Densidade:** é a fracção das conexões presentes relativamente às possíveis conexões. As ponderações das conexões são ignoradas nos cálculos<sup>16</sup>.

**“Betweenness centrality” do nó:** é a fracção de todos os caminhos mais curtos da rede que contêm um dado nó. Nós com altos valores de “betweenness centrality” participam num grande número de caminhos curtos<sup>1,8,16</sup>.

**“Edge Betweenness centrality”:** é a fracção de todos os caminhos mais curtos da rede que contêm um dado “edge”. Edges com altos valores de “betweenness centrality” participam num grande número de caminhos curtos<sup>16</sup>.

**“Hub”:** Numa rede, o Hub funciona como a peça central, que recebe os sinais transmitidos pelos neurónios e os retransmite para todos os demais. Todos os axónios são ligados ao hub ou “switch”, que serve como uma central, de onde os sinais são retransmitidos para os demais (Figura 2)<sup>6</sup>.



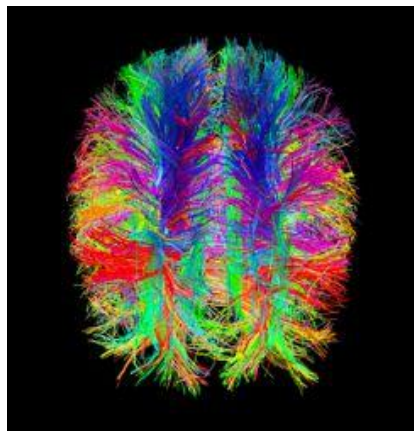
**Figura 2.** Medidas da Rede Estrutural. Estas medidas têm normalmente por base propriedades básicas de conectividade da rede (representadas a cinzento). Assim, as medidas de integração baseiam-se em comprimentos de caminho mais curtos (linha verde), enquanto as medidas de segregação são muitas vezes baseadas no coeficiente de “clustering” (representado a azul), mas também incluem divisão em módulos mais sofisticados (ovais). Medidas de centralidade podem ter por base o grau de nó (representado a vermelho) ou sobre o comprimento e o número de caminhos mais curtos entre os nós. Os Hubs (representados a preto) participam muitas vezes num elevado número de caminhos mais curtos e, conseqüentemente, têm “*Betweenness centrality*” alta. Os padrões de conectividade local são quantificados por motivos da rede (representados a amarelo) <sup>6</sup>.

## 2.4. Métodos que permitem avaliação da Conectividade Estrutural

### 2.4.1. Imagem por Tensor de Difusão e Tractografia

Tratos da substância branca são formados a partir das projeções axonais de neurônios corticais e subcorticais, criando assim uma rede de conectividade estrutural do cérebro. Usando a técnica de imagem por tensor de difusão (DTI), esses tratos podem ser visualizados in vivo, numa abordagem designada por tractografia (Figura 3). O DTI avalia a difusão das moléculas de água no cérebro, difusão essa descrita por movimento browniano. Cada região cerebral tem um padrão distinto de difusão, limitado pelas membranas celulares, a estrutura celular interna e outros fatores locais tais como a existência de mielina. As moléculas de água podem ser magneticamente medidas através da aplicação de um forte gradiente magnético durante ressonância magnética (RM). As diferenças na mobilidade aparente da água determinam a atenuação de sinal em resposta a estes gradientes, permitindo o cálculo da direção de difusão para cada voxel. A mobilidade da água é assumida como sendo maior ao

longo dos feixes dos axônios. Dada esta suposição, os fascículos da substância branca podem ser traçados de voxel para voxel, seguindo a direção de maior difusão da água. Embora a tractografia sofra de um certo número de limitações (incluindo baixa resolução, imprecisões introduzidas devido à pobre relação sinal-ruído, entre outras), há uma crescente evidência que este método proporciona informação útil para localizar tratos da substância branca no cérebro. Estabelecer conectividade estrutural através deste método é, assim, útil para estudar relações estrutura-função com técnicas de neuro-imagem funcional<sup>17, 18,19</sup>.

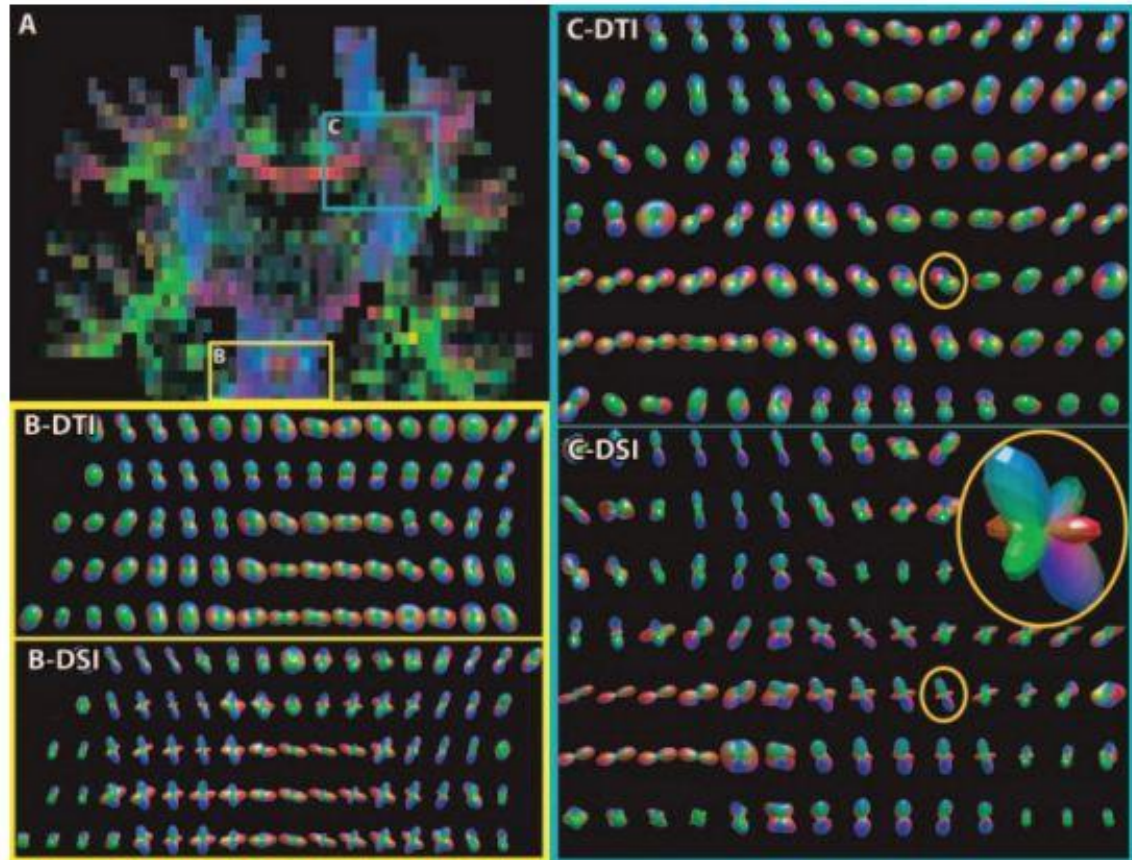


**Figura 3.** Imagem de Tractografia<sup>4</sup>.

#### **2.4.2. Imagem por Espectro de Difusão**

Devido às limitações existentes no DTI, os métodos de ressonância magnética têm sido descritos como tendo a capacidade de resolver a heterogeneidade das orientações das fibras em cada voxel, e fornecer novas introspeções sobre a organização dos tratos da substância branca cerebral. Estes métodos vão mais além que o DTI. Eles descrevem a difusão em cada voxel com uma função geral, a função de probabilidade da densidade (PDF) que, por cada voxel especifica a distribuição 3D de deslocamentos microscópicos de spins visíveis em RM. Estes métodos incluem a imagem por espectro de difusão em ressonância magnética (DSI), bem como métodos

Q-ball que são sensíveis predominantemente à parte angular da função de probabilidade da densidade<sup>5</sup>.



**Figura 4.** Comparação entre o tensor de difusão e o espectro de difusão em regiões que contêm cruzamentos de fibras. Em A, um código de cor da imagem coronal de difusão mostra a ponte (B) e o centro semioval (C), em que a difusão é representada por ambas as imagens de tensor de difusão (B-DTI, C-DTI) e imagens de espectro de difusão (B-DSI, C-DSI). Na ponte, o pedúnculo cerebelar médio atravessa o trato cortico-espinal. No centro semioval, o trato cortico-espinal atravessa o corpo caloso e o fascículo arqueado. Nas seções assinaladas com um círculo (C-DTI, C-DSI), pode ser visto que a imagem tensor de difusão não é capaz de resolver cruzamentos entre as fibra, enquanto que a imagem por espectro de difusão consegue<sup>11</sup>.

## 2.5. Importância Clínica do Estudo da Conectividade Estrutural

A organização dos grafos cerebrais é resultante de um conjunto de factores que varia na população saudável, incluindo variabilidade comportamental, habilidade cognitiva, factores genéticos compartilhados, informação genética, idade e género<sup>9</sup>.

A teoria de rede complexa é particularmente atraente quando aplicada ao estudo da neurociência clínica, onde muitas desordens cognitivas e emocionais tem sido caracterizadas como síndromes de “desconectividade”, como indicado por perfis fenotípicos anormais da conectividade funcional ou anatómica entre regiões cerebrais. Por exemplo, na esquizofrenia, profundas desconexões entre o córtex frontal e temporal têm sido sugeridos na caracterização do cérebro. Em contraste, pessoas com autismo mostram um padrão complexo de hiperconectividade dentro do córtex frontal mas hipoconectividade entre o córtex frontal e o resto do cérebro. De facto, diversos estados da doença e de clínica têm sido recentemente estudados revelando organizações corticais anormais em: esquizofrenia, alzheimer, epilepsia (incluindo epilepsia de ausência e epilepsia mesial do lobo temporal), esclerose múltipla, depressão aguda, défice de atenção e distúrbio de hiperactividade, lesão na medula espinhal, degeneração lobar fronto-temporal, e cegueira precoce. Todos juntos, estes estudos destacam o aumento da relevância clínica da análise dos grafos de dados de neuroimagem<sup>9,20</sup>.



### **3. Metodologia**

#### **3.1. Motivação e Justificação do tema**

A matriz de conexão do cérebro humano (the human “connectome”) representa um alicerce para a base e a pesquisa neurobiológica aplicada. No entanto, a rede de conexões anatómicas que ligam os elementos neuronais do cérebro humano continua em grande parte desconhecida. Existem bases de dados em grande escala de padrões de conexão anatómica para outras espécies de mamíferos, enquanto que os estudos a nível do cérebro humano estão em constante investigação. Um dos projectos a ser realizado nesta área é o Human Connectome Project<sup>4</sup> que visa fornecer uma compilação de dados neuronais, uma interface para navegar graficamente esses dados e a oportunidade de obter conclusões acerca do cérebro humano in vivo, que nunca antes foi realizado. Daí serem necessários esforços em pesquisas para reunir, arquivar e divulgar esta informação importante.

#### **3.2. Amostra (Ver valores no Anexo I)**

Neste estudo participaram 22 indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 59 anos e 2 doentes com epilepsia pós-traumática com 47 e 55 anos de idade.

#### **3.3. Procedimentos Formais e Éticos**

A realização deste estudo teve presente os princípios éticos intrínsecos a qualquer trabalho de investigação pretendendo, deste modo, assegurar a confidencialidade e o anonimato das informações fornecidas. Desta forma, todos os indivíduos que colaboraram no presente estudo foram devidamente informados acerca dos objetivos da investigação, do anonimato dos dados e no carácter voluntário da participação.

Para a recolha de dados foi elaborado um pedido de autorização formal por escrito dirigido à Diretora do Serviço de Radiologia do Hospital dos Lusíadas, local onde os mesmos dados foram colhidos.

#### **3.4. Local da aplicação do estudo**

A recolha de dados foi realizada no Hospital dos Lusíadas durante o ano lectivo 2010/2011, após o preenchimento do consentimento informado de acordo com a

instituição hospitalar. A análise dos dados foi em grande parte realizada no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica.

### **3.5. Materiais e Softwares**

A aquisição das imagens foi realizada após preenchimento do consentimento informado de acordo com a instituição hospitalar. Os dados foram adquiridos a partir de um scanner de 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen), com a utilização da bobine de crânio de 12 canais como receptora e a bobine de corpo como a bobine de excitação.

Neste projecto foram utilizados vários softwares de pós-processamento de imagens, nomeadamente: Difusion Toolkit<sup>21,22</sup> (cálculo do tensor de difusão), TrackVis (visualização dos tractos)<sup>23</sup>, FSL (normalização de imagem de difusão e dos tractos ao espaço MNI)<sup>24</sup>, AAL (Automated Anatomical Labeling) e WfU\_Pickatlas<sup>25</sup> (criação de máscaras das regiões anatómicas, toolbox de Matlab), UCLA Multimodal Connectivity Package<sup>26</sup> (avaliar conectividade estrutural entre regiões anatómicas e criar as matrizes de conectividade), e MatlabR2009b para visualizar as matrizes, Brain connectivity toolbox e Contest toolbox<sup>16</sup> para avaliação das medidas da teoria dos grafos (corre em Matlab), MRICroN<sup>27</sup> para visualização de regiões anatómicas com rendering 3D. Para a realização da estatística das medidas da teoria dos grafos utilizou-se o programa SPSS, considerando um nível de significância de 0.05 (2-tailed)<sup>28</sup>.

### **3.6. Aquisição e Pós-processamento dos dados**

A realização deste trabalho desenvolveu-se em vários passos, sendo estes os seguintes:

#### **➤ Aquisição das imagens**

A imagem ponderada em T1 volumétrica foi adquirida utilizando a sequência ultrafast gradient echo 3D (MPRAGE) com um TR/TE de 2050/2.09 ms e um TI=1100 ms com um Flip angle=15°. A Largura de banda foi de 130 Hz/Pixel com um FOV de 256x256 mm<sup>2</sup>, utilizando-se uma matriz de 256x256 e espessura de corte de 1 mm. O número de cortes por slab foi 160 com orientação no plano sagital e com um tamanho do

voxel=1x1x1 mm<sup>3</sup> (isotrópico). O Tempo da aquisição foi de 8:46 minutos. Esta teve como objetivo a visualização da anatomia.

Os dados de DTI foram adquiridos usando uma sequência de difusão spin-echo com 20 direções de gradientes não-colineares. Utilizou-se um b de 0 e 1000 s/mm<sup>2</sup>, um TR/TE de 7500/113ms, flip angle de 90° e largura de banda de 1002 Hz/Pixel. O FOV no plano axial (ao longo das comissuras anterior e posterior) foi de 240x240mm<sup>2</sup> e a matriz de aquisição foi de 192x192. A espessura de corte foi de 3,5 mm e o número de cortes foi 40 com um espaçamento entre os cortes de 0 mm. O tamanho do voxel foi de 1,3x1,3x3,5 mm<sup>3</sup>; o número de aquisições foram 4 com supressão de gordura. O factor de aceleração GRAPPA foi 2 com uma aquisição Fourier parcial de 6/8, e com um tempo de aquisição de 10:54 minutos.

### ➤ Processamento das imagens DTI

As imagens de DTI obtidas dos 24 indivíduos foram processadas no programa de pós-processamento Diffusion Toolkit<sup>22</sup> (Figura. 5) para a obtenção das imagens de tractografia de todos os indivíduos em estudo. Estas foram visualizadas através do programa TrackVis<sup>23</sup> (Figura. 6).

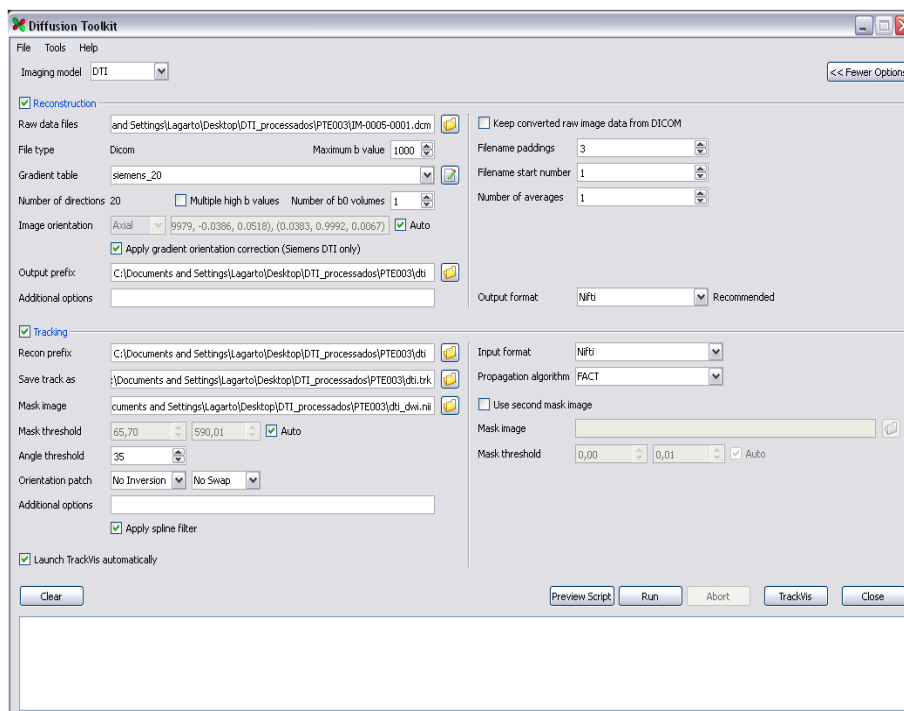
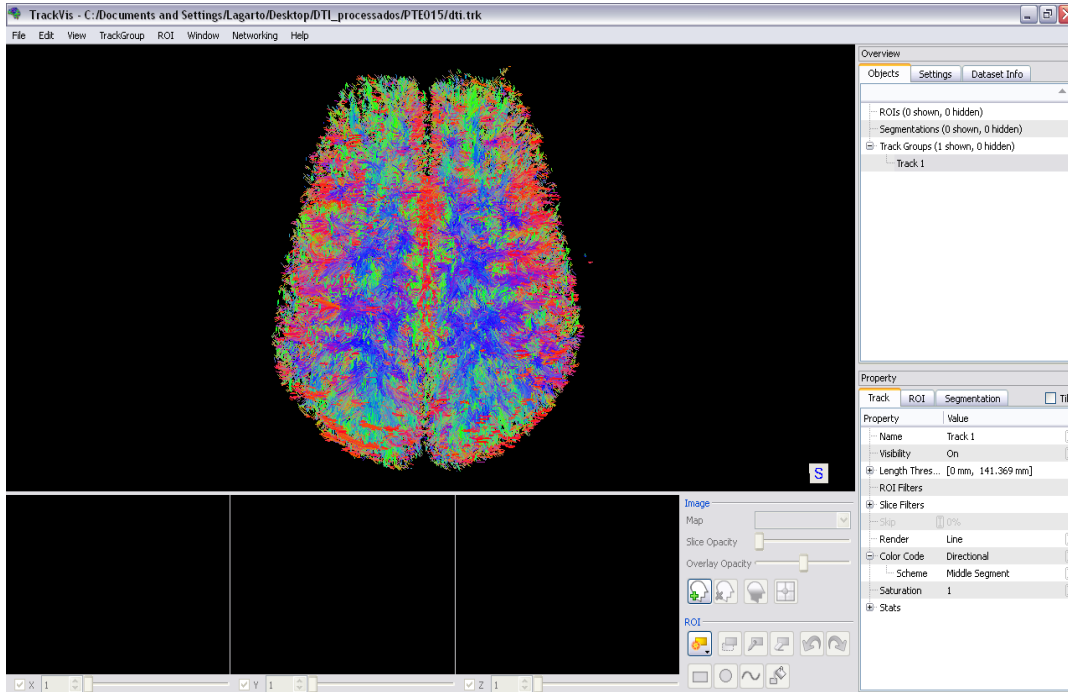


Figura 5. Processamento dos dados DTI através do programa Diffusion toolkit.



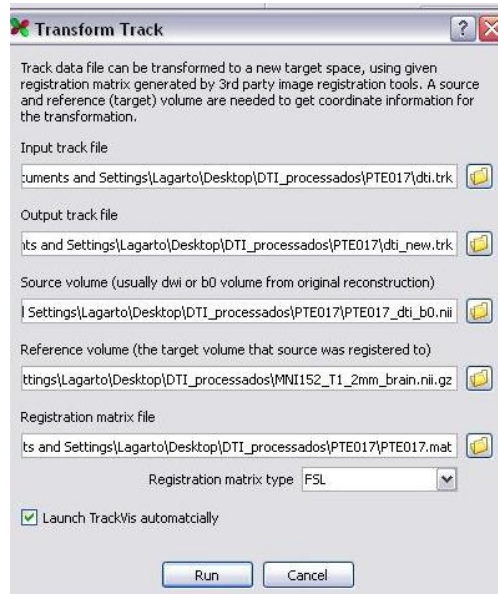
**Figura 6.** Visualização da imagem de tractografia através do programa TrackVis.

### ➤ Normalização das imagens de tractografia

Para poder comparar as imagens dos diferentes indivíduos diretamente normalizaram-se os tratos ao espaço MNI152 (Espaço onde as imagens são normalizadas por forma a definir um cérebro mais representativo da população). Para tal, utilizou-se a ferramenta FLIRT (Linear Image Registration Tool)<sup>24</sup> do programa de pós-processamento FSL. Depois de normalizadas as imagens obtém-se dois novos ficheiros: um correspondente à imagem corrigida (.gz) e outro correspondente à matriz de registo ou de transformação (.nii.mat). A imagem b0 dos dados de cada indivíduo foi registada à imagem MNI152\_T1\_2mm\_b0.nii.gz.

### ➤ Transformação dos tractos obtidos

Após a realização da normalização das imagens utilizou-se o programa TrackVis<sup>23</sup> para visualizar os tractos normalizados.



**Figura 7.** Processamento dos dados através da aplicação “Transform Track” do programa Diffusion Toolkit.

### ➤ Criação das Máscaras utilizadas neste estudo

Neste estudo foram utilizadas 118 máscaras correspondentes a 118 regiões de interesse (ROI's)

As 118 regiões de interesse utilizadas neste estudo foram criadas a partir do programa WFU\_PickAtlas<sup>25</sup> (Wake Forest University), que fornece um método para gerar máscaras de regiões cerebrais tendo como base a base de dados Talairach Daemon (base de dados onde se pode consultar e recuperar dados sobre a estrutura do cérebro humano através da internet).

Outro programa utilizado para obtenção das máscaras foi o AAL<sup>25</sup> (Automated Anatomical Labeling), que é um software e um atlas digital do cérebro humano. Este programa é dependente dos programas Matlab e SPM. As máscaras foram colocadas no ficheiro aal\_MNI\_V4\_conn.txt.

### ➤ Criação da matriz de conectividade

Para criar a matriz de conectividade para os vários indivíduos recorreu-se à linha de comandos do ambiente Python da aplicação UCLA Multimodal Connectivity Toolbox<sup>26</sup>. Os comandos utilizados neste estudo foram os seguintes:

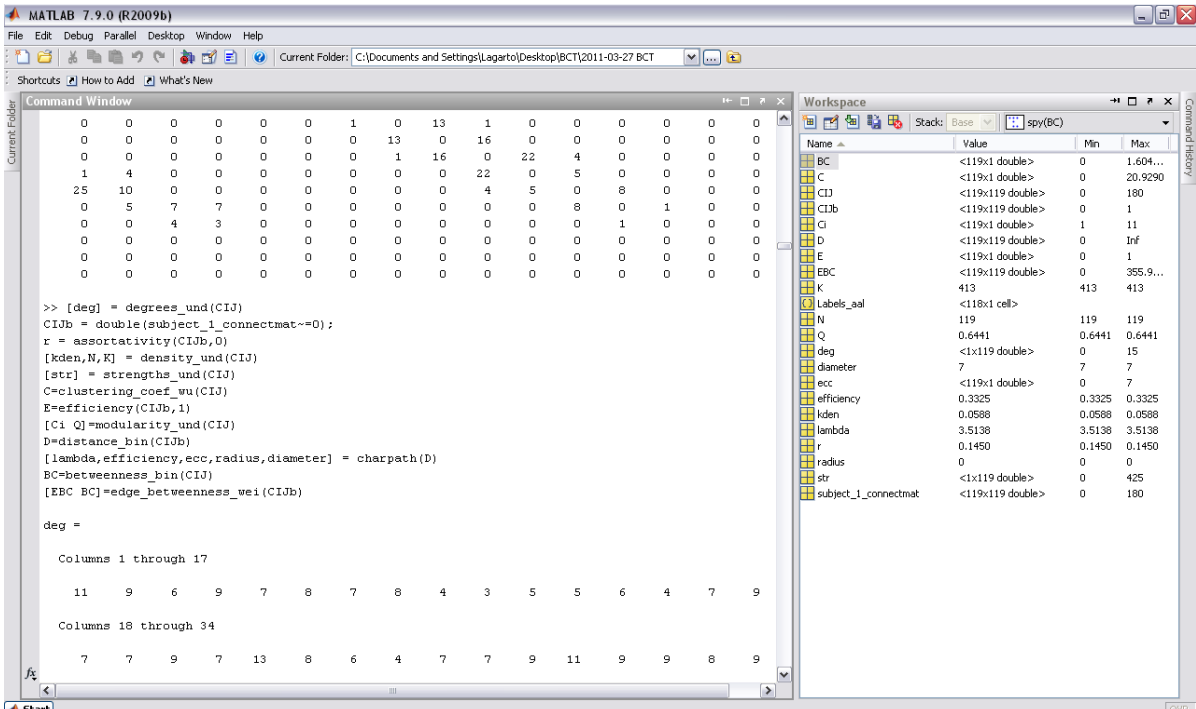
```
set path=%path%;C:\python25;C:\python25\umcp_11
```

```
run_tracks.py -t dti_new.trk -m aal_MNI_V4_conn.txt -o subject_1 -c
```

A terminação `-t` quer dizer que se vai ler os dados do ficheiro `dti_new.trk`.

A terminação `-m` quer dizer que vai ler todas as máscaras guardadas em linhas separadas num ficheiro `.txt`, ou seja, o `aal_MNI_V4_conn.txt`.

A terminação `-o` é relativa ao output e a terminação `-c` do comando significa que vai calcular a matriz de conectividade entre todas as máscaras. Posteriormente no Matlab fez-se *Import data* onde se foi buscar o ficheiro `subject_1_connectmat (.txt)`. Este ficheiro corresponde à matriz de conectividade produzida pelo comando `run_tracks.py -t dti_new.trk -m aal_MNI_V4_conn.txt -o subject_1 -c` que contou todas as fibras que começam e acabam em qualquer par de máscaras da lista das máscaras AAL<sup>25</sup>. Depois faz-se *Import labels* onde se vai buscar as máscaras obtidas para legendar a matriz de conectividade (Figura 8). Neste estudo foram utilizadas 118 máscaras correspondentes a 118 regiões de interesse (ROI's) (Ver anexo II). Para caracterizar a matriz obtida utilizaram-se as funções que estão descritas na Tabela 1.



The screenshot shows the MATLAB 7.9.0 (R2009b) environment. The Command Window contains the following code and output:

```
>> [deg] = degrees_und(CIJ)
CIJb = double(subject_1_connectmat~=0);
r = assortativity(CIJb,0)
[kden,N,K] = density_und(CIJ)
[str] = strengths_und(CIJ)
C=clustering_coef_wu(CIJ)
E=efficiency(CIJb,1)
[Ci Q]=modularity_und(CIJ)
D=distance_bin(CIJb)
[lambda,efficiency,ecc,radius,diameter] = charpath(D)
BC=betweenness_bin(CIJ)
[EBC BC]=edge_betweenness_wei(CIJb)

deg =

Columns 1 through 17

    11     9     6     9     7     8     7     8     4     3     5     5     6     4     7     9

Columns 18 through 34

     7     7     9     7    13     8     6     4     7     7     9    11     9     9     8     9
```

The Workspace window shows the following variables:

Name	Value	Min	Max
BC	<119x1 double>	0	1.604...
C	<119x1 double>	0	20.9290
CIJ	<119x119 double>	0	180
CIJb	<119x119 double>	0	1
Ci	<119x1 double>	1	11
D	<119x119 double>	0	Inf
E	<119x1 double>	0	1
EBC	<119x119 double>	0	355.9...
K	413	413	413
Labels_aal	<118x1 cell>		
N	119	119	119
Q	0.6441	0.6441	0.6441
deg	<1x119 double>	0	15
diameter	7	7	7
ecc	<119x1 double>	0	7
efficiency	0.3325	0.3325	0.3325
kden	0.0588	0.0588	0.0588
lambda	3.5138	3.5138	3.5138
r	0.1450	0.1450	0.1450
radius	0	0	0
str	<1x119 double>	0	425
subject_1_connectmat	<119x119 double>	0	180

Figura 8. Código para visualização da matriz de conectividade no Matlab.

FUNÇÃO	DESCRIÇÃO
<b>CIJ=subject_1_connectmat</b>	Nome da Matriz de Conectividade
<b>[deg] = degrees_und(CIJ)</b>	Grau do nó
<b>CIJb= double(subject_1_connectmat~=0)</b>	Matriz binarizada
<b>r = assortativity(CIJb,0)</b>	Assortatividade
<b>[kden,N,K] = density_und(CIJ)</b>	Densidade (kden), N <sup>o</sup> de vertices (N) e n <sup>o</sup> de edges (K)
<b>[str] = strengths_und(CIJ)</b>	Força do nó
<b>C=clustering_coef_wu(CIJ)</b>	Coeficiente de clustering
<b>E=efficiency(CIJb,1)</b>	Eficiência Local
<b>[Ci Q]=modularity_und(CIJ)</b>	Modularidade: Ci – Estrutura da comunidade óptima*; Q – Modularidade maximizada
<b>D=distance_bin(CIJb)</b>	Distância da matriz
<b>[lambda,efficiency,ecc,radius,diameter] = charpath(D)</b>	Lambda, eficiência global, excentricidade, raio do grafo e diâmetro
<b>BC=betweenness_bin(CIJ)</b>	Betweenness Centrality
<b>[EBC BC]=edge_betweenness_wei(CIJb)</b>	Edge Betweenness Centrality

**Tabela 1.** Descrição das funções utilizadas para criar e estudar a matriz de conectividade, usando a Brain Connectivity Toolbox.

\*(é uma subdivisão da rede em grupos não sobrepostos de nós de uma maneira que maximiza o n<sup>o</sup> de edges dentro do grupo, e minimiza o n<sup>o</sup> de edges entre os grupos).

### ➤ **Análise Estatística**

Para fazer a análise estatística deste estudo recorreu-se ao SPSS. Numa primeira fase analisou-se as medidas gerais das redes e numa segunda fase as medidas respeitantes aos 118 ROI's individualmente. Para todos os dados verificou-se a normalidade das variáveis através dos Testes de Normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk considerando um nível de significância de 0.05 (2-tailed)<sup>28</sup>. Depois, como se pretendia no grupo controlo avaliar diferenças estruturais com o género e ainda se pretendia comparar doentes com indivíduos saudáveis, utilizaram-se os testes “Teste t de Student para amostras independentes” (teste paramétrico) quando as variáveis eram normais (sig. 2-tailed > 0,05), e o “Teste de Mann-Whitney” (teste não paramétrico) quando as variáveis não eram normais (sig. 2-tailed < 0,05)<sup>28</sup>.

Para correlacionar a associação das variáveis analisadas entre si e com a idade (Ver Anexo II) utilizou-se a Correlação de Pearson quando as variáveis eram normais e a Correlação de Spearman quando as variáveis não eram normais<sup>28</sup>.

Também se utilizou o Excel para calcular os limites máximos e mínimos do intervalo da média  $\pm$  3 desvios padrões dos indivíduos saudáveis de forma a saber se os doentes se encontravam dentro desse intervalo ou não, ou seja, se havia diferenças que se encontravam mais evidenciadas.



#### 4. Resultados e Discussão

Para melhor compreensão dos dados obtidos, serão apresentados inicialmente as medidas gerais das redes e seguidamente as restantes medidas referentes aos 118 ROI's (Ver descrição no Anexo II). Neste estudo existem apenas dois doentes, devido às limitações apontadas anteriormente, pelo que irão ser designados por Doente A e Doente B. A descrição dos mesmos encontra-se em anexo (Ver Anexo III). Os dados dos indivíduos saudáveis serão demonstrados na Tabela 2. e os dados específicos dos dois doentes serão demonstrados na Tabela 3. Os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS e através do Excel.

##### 4.1. Análise das medidas gerais da teoria dos grafos (valores obtidos considerando a totalidade das conexões estruturais entre 118 regiões anatómicas)

Variáveis	Média	Erro padrão da Média	Mediana	Desvio padrão	95 % Intervalo de Confiança para a média		Shapiro-Wilk Sig.	Média dos Doentes
					Lower Bound	Upper Bound		
<b>Idade</b>	29,95	2,29	26,50	10,76	25,18	34,72	<0,001	51,00
<b>Assortatividade</b>	0,15	0,01	0,15	0,05	0,13	0,17	<0,001	0,12
<b>Eficiência Global</b>	0,360	0,002	0,360	0,010	0,356	0,364	0,795	0,345
<b>Densidade</b>	0,066	0,0006	0,07	0,003	0,065	0,068	0,202	0,062
<b>Nº de Edges</b>	465	4,324	467,50	20,28	456,01	473,99	0,88	431,50
<b>Diâmetro</b>	7,27	0,097	7,00	0,46	7,07	7,47	0,001	7
<b>Lambda</b>	3,24	0,02	3,23	0,10	3,20	3,29	0,16	3,33

**Tabela 2.** Medidas gerais dos indivíduos saudáveis e dos doentes.

Variáveis	Doente A	Doente B
<b>Idade</b>	47	55
<b>Assortatividade</b>	0,15	0,09
<b>Eficiência Global</b>	0,333	0,357
<b>Densidade</b>	0,060	0,064
<b>Nº de Edges</b>	413	450
<b>Diâmetro</b>	7	7
<b>Lambda</b>	3,51	3,14

**Tabela 3.** Dados e medidas gerais de cada doente.

➤ **Verificação da normalidade da distribuição das variáveis**

Confirma-se que as variáveis idade e diâmetro não possuem distribuição normal, uma vez que os seus p-values são inferiores ao nível de significância.

Observou-se que as variáveis assortatividade, eficiência global, densidade, número de edges e lambda possuem distribuição normal, uma vez que os seus p-values são superiores ao nível de significância.

➤ **Diferenças entre géneros**

Para saber se existiam diferenças entre homens e mulheres em relação aos dados com distribuição normal realizou-se o Teste t de Student para amostras independentes. Aqui constatou-se que não é significativa a diferença de um grupo para o outro, uma vez que os seus p-values são superiores a 0,05, que se confirma também através dos valores médios. Em relação aos dados com distribuição não normal, verificou-se que também não existia diferenças entre os géneros, através da realização do Teste de Mann-Whitney.

➤ **Correlações**

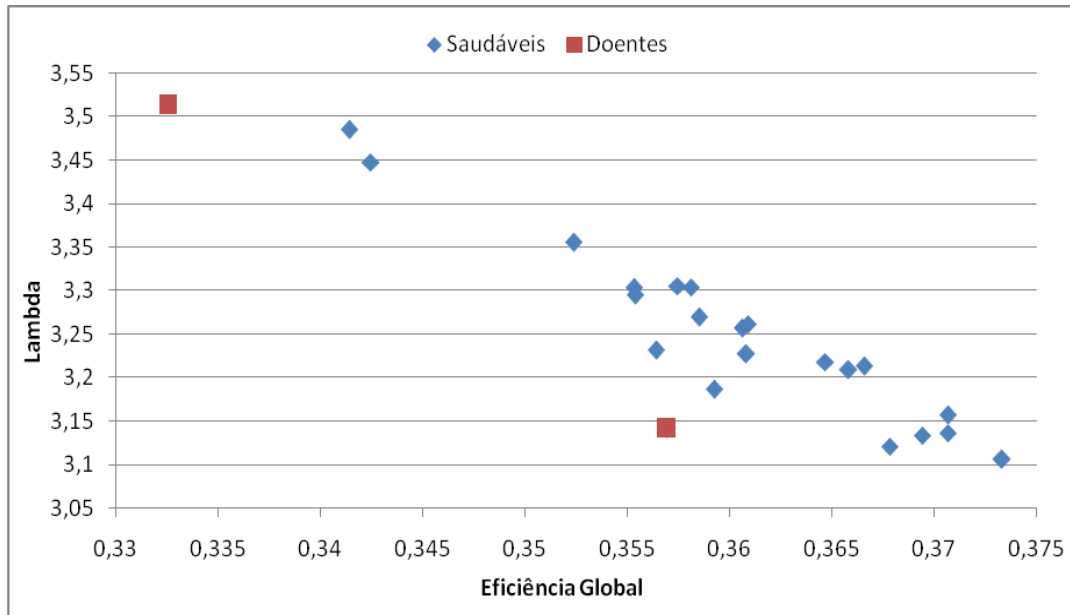
Para as variáveis com distribuição normal realizou-se a Correlação de Pearson e para as com distribuição não-normal a Correlação de Spearman.

Através da análise do gráfico 1 verificou-se que a eficiência global tem correlação fortemente negativa com o lambda ( $r = -0,899$ ;  $p < 0,001$ ), isto significa que quanto maior o comprimento de percurso característico, menor será a eficiência global computada nos nós vizinhos. A eficiência global tem correlação fortemente positiva com o número de edges ( $r = 0,892$ ;  $p < 0,001$ ) e a densidade ( $r = 0,865$ ;  $p < 0,001$ ). Assim, quanto maior o número de sinapses entre os neurónios (edges) ou fracções de conexões presentes (densidade), maior será a eficiência global a nível cerebral.

A densidade tem naturalmente uma correlação fortemente positiva com o número de edges ( $r = 0,991$ ;  $p < 0,001$ ), isto é, a maior a fracção de conexões presentes relativamente às conexões possíveis, reflecte o maior número de sinapses entre os neurónios. A densidade tem correlação fortemente negativa com o lambda ( $r = -0,706$ ;  $p < 0,001$ ), ou seja, quanto maior o comprimento de percurso, menor será o número de porções de conexões presentes relativamente às conexões possíveis. Por sua vez, o lambda tem correlação negativa com o número de edges ( $r = -0,741$ ;  $p < 0,001$ ), ou seja, quanto maior as ligações entre os neurónios, menor será o caminho percorrido de um neurónio a outro.

A idade não se correlaciona com as medidas gerais da teoria dos grafos.

Observa-se ainda que ambos os doentes apresentam pares de valores de lambda e eficiência global distintos do grupo de indivíduos saudáveis. Nomeadamente o doente A tem um lambda superior ao normal e concomitantemente uma baixa eficiência global. O doente B apesar de apresentar uma eficiência global semelhante à dos saudáveis apresenta um lambda mais baixo do que seria de esperar.



**Gráfico 1.** Correlação entre a eficiência global e o lambda.

### ➤ Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis

Observou-se que as médias das medidas de assortatividade e eficiência global dos doentes se encontram, fora do intervalo de confiança para os indivíduos saudáveis. Em particular, o Doente B encontra-se fora do intervalo de confiança para os indivíduos saudáveis na medida assortatividade e o Doente A na eficiência global. Isto poderá estar relacionado com o facto de se tratar de doentes com uma patologia caracterizada por deficits neurológicos e danos cerebrais<sup>29,30,31,32</sup>. É de esperar que existam menos ligações, o que leva a que haja uma diminuição da eficiência da organização estrutural das redes neuronais. Observou-se que as medidas de densidade, lambda e nº de edges dos doentes se encontram fora do intervalo de confiança para os indivíduos saudáveis, e também que os dois doentes em particular se encontram fora do intervalo de valores máximos e mínimos. Isto poderá traduzir o facto de os doentes apresentarem lesões encefálicas e/ou limitações funcionais, onde

se verifica que existe um conjunto inferior de conexões, traduzindo assim a um menor número de sinapses entre os neurónios.

## 4.2. Análise das medidas da teoria dos grafos para 118 Regiões Anatómicas distintas

### 4.2.1. Grau do Nó

#### ➤ Média (Ver valores no Anexo IV)

Uma vez que existem 118 médias referentes aos 118 ROI's optou-se por escolher os ROI's com média mais alta e os ROI's com média mais baixa, que estão representados na Tabela 3.

ROI's que têm a média do Grau do Nó mais alta	ROI's que têm a média do Grau do Nó mais baixa
Precuneus R	Cerebelum 10 R
Precuneus L	Pallidum R
Occipital Mid L	Heschl R
Lingual R	Frontal Mid Orb R
Lingual L	Nucleus Accumbens L
Calcarine R	Nucleus Accumbens R
Cingulum Mid R	Pallidum L

**Tabela 4.** Médias dos Graus dos Nós.

Verifica-se que a média para o grau do nó é mais elevada nos lobos occipital e parietal que são responsáveis pela visão, percepção somato-sensorial primária, orientação espacial, percepção, linguagem, música e aritmética e é mais baixa a nível do lobo temporal, que é responsável pelo olfacto, memória e afecto.

#### ➤ Verificação da normalidade da distribuição das variáveis

Confirma-se que 70,34 % das variáveis possuem distribuição normal, mas optou-se por generalizar a estatística não paramétrica para simplificar a análise, sem prejuízo da correcção das conclusões que seriam obtidas com a avaliação paramétrica.

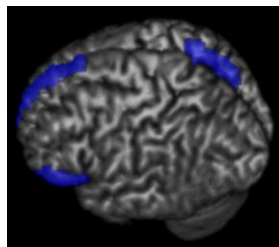
➤ **Diferenças entre géneros**

Constatou-se através a observação do Teste de Mann-Whitney que existiam diferenças entre homens e mulheres. Assim, foi-se analisar para essas diferenças qual o género que tinha a média mais alta, dando origem à seguinte tabela:

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
Frontal Inf Orb L	8,13	6,86	0,006
Frontal Sup Medial L	10,63	9,29	0,013
Precuneus R	19,63	17,71	0,013

**Tabela 5.** Género que tem a média mais alta para o Grau do nó.

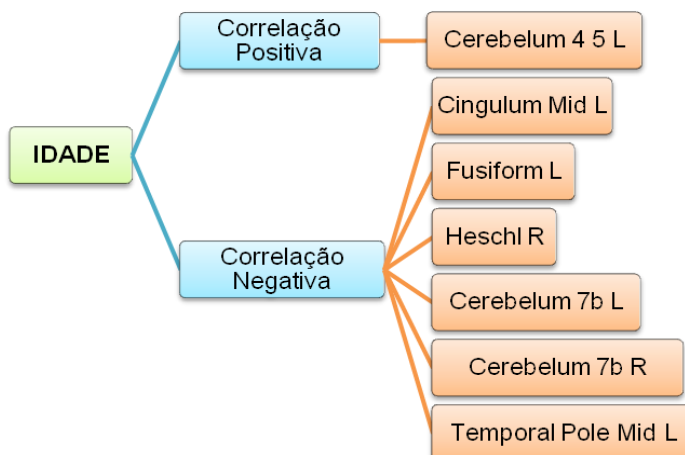
Verifica-se que os homens têm um número de conexões neuronais maior que as mulheres, em regiões dos lobos frontal e parietal. Estas diferenças também se verificam a nível da conectividade funcional segundo a literatura estudada<sup>33</sup>.



**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 9.** ROI's onde a média do Grau para o Género masculino e feminino é mais alta.

➤ **Correlação da idade com o Grau do nó (Ver valores no Anexo V)**



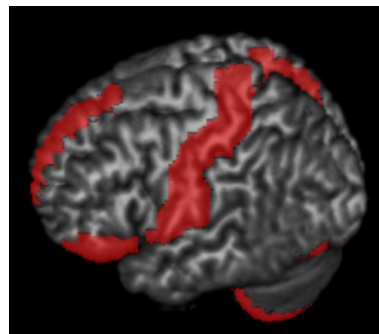
Verifica-se a nível da idade que as regiões de interesse onde existem perdas de ligações com o envelhecimento do cérebro são maioritariamente no lobo temporal e no cerebelo, regiões estas responsáveis pela memória e pelo controle dos movimentos. Estes achados são coerentes com a literatura estudada onde se observa que os neurónios do sistema nervoso central não são substituídos após a sua morte. O número total de neurónios atinge um pico por alturas do nascimento, começando depois a diminuir. A perda de neurónios atinge o seu ponto máximo no início da vida, diminuindo depois para um ritmo mais lento e estável<sup>34,35</sup>. Observa-se uma correlação positiva com o ROI Cerebelum 4 5 L, que poderá estar relacionado com a manutenção do equilíbrio por parte da criança quando começa a andar.

Este estudo da idade é importante uma vez que se sabe, segundo a literatura, que as mudanças neuroanatômicas relacionadas com o envelhecimento têm sido bem reconhecidas e estão relacionadas com declínios cognitivos no envelhecimento normal. A perturbação da conectividade anatômica induzida pela degeneração da substância branca no envelhecimento poderia resultar em quedas de integração funcional entre os sistemas das áreas cerebrais<sup>36</sup>. Inclusive, existem autores que defendem que os déficits cognitivos no envelhecimento emergem da "Desconexão estrutural" cortical, além da disfunção de áreas específicas de matéria cinzenta<sup>37</sup>. Este estudo também é importante para diferenciar o envelhecimento normal do envelhecimento patológico (doença de Alzheimer, demência, doença de Parkinson, entre outras)<sup>38</sup>.

#### ➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver anexo VI)**

Também se analisou se havia diferenças entre os indivíduos saudáveis e os doentes, e constatou-se que havia diferenças a nível das seguintes regiões anatômicas:

- Rolandic Oper L
- Hippocampus L
- Hippocampus R
- Fusiform L
- Postcentral L
- Precuneus R
- Caudate L
- Cerebelum 7b L
- Cerebelum 9 L
- Cerebelum 10 L



**Figura 10.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes a nível do Grau do nó.

Analisou-se através do Excel, se os valores dos doentes A e B estavam fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões dos indivíduos saudáveis em relação ao Grau do nó. Encontraram-se diferenças entre os grupos de indivíduos saudáveis e doentes, nomeadamente nas estruturas Precuneus R, Hippocampus R, Caudate L, Cerebellum 7b L e Cerebellum 10 L. Observaram-se também diferenças a nível do ROI's Rolandic Oper L, Hippocampus L e Fusiforme L, mais evidenciadas no Doente B. Adicionalmente constatou-se que as diferenças a nível do Post Central L e Cerebellum 9 L estão mais evidenciadas no Doente A.

Verifica-se que as zonas afectadas se encontram no centro do cérebro, lobo parietal, lobo temporal e cerebelo. Verificou-se que os doentes têm deficits de memória e limitações a nível da manutenção do equilíbrio e no controle do tónus muscular. Estas observações são consistentes com a literatura estudada<sup>39,40,41</sup>. Observou-se também que algumas regiões de interesse afectadas são características da epilepsia, tais como, Sulco Rolândico<sup>42</sup> e o Hipocampo<sup>43,44</sup>. De modo geral existem lesões motoras observadas na análise dos dados e comprovadas pelos achados clínicos e radiológicos (Ver anexo III).

#### 4.2.2. Coeficiente de “Clustering”

ROI's que têm a média do Coeficiente de “Clustering” mais alta	ROI's que têm a média do Coeficiente de “Clustering” mais baixa
Parietal Inf R	Hippocampus L
Occipital Sup R	Caudate R
Angular L	Putamen L
Cerebellum 7b L	Putamen R
Parietal Inf L	Thalamus R
Frontal Inf Oper L	Vermis 8
Frontal Inf Tri L	Vermis 3

**Tabela 6.** Médias dos Coeficientes de “Clustering”.

➤ **Média (Ver Anexo IV)**

Observa-se que as regiões de interesse onde a média para a medida coeficiente de clustering é mais baixa se situam nas estruturas da base do cérebro e no cerebelo. Existe uma maior aglomeração de neurónios nos lobos parietal e frontal.

➤ **Verificação da normalidade da distribuição das variáveis**

Confirma-se através da realização dos testes de normalidade que 10,15 % das variáveis possuem distribuição normal, uma vez que os seus p-values são superiores a 0,05.

➤ **Diferenças entre géneros**

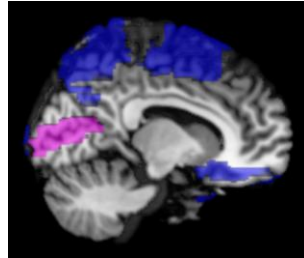
Constatou-se através a observação do Teste de Mann-Whitney que existiam diferenças entre homens e mulheres. As mesmas estão representadas na Tabela 7. e na Imagem 11.

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
Frontal Sup Orb L	3,60	2,54	0,034
Frontal Mid R	12,84	8,55	0,034
Frontal Mid Orb L	12,23	8,08	0,034
Supp Motor Area L	12,04	8,25	0,048
Supp Motor Area R	15,38	9,29	0,034
Olfatory R	15,25	9,36	0,041
Rectus R	15,25	9,36	0,041
Insula L	15,13	9,43	0,048
Calcarine R	15,25	9,36	0,041
Occipital Mid L	14,00	10,07	0,024
Precuneus L	13,63	10,29	0,005
Putamen L	15,25	9,36	0,041
Temporal Pole Mid L	15,13	9,43	0,048
Cerebelum Crus 1 L	15,13	9,43	0,048

**Tabela 7.** Género que tem a média mais alta para o Coeficiente de "Clustering".



Através da análise da Tabela 7 verifica-se que os homens têm uma maior aglomeração de neurónios em relação às mulheres.



**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 11.** ROI's onde a média do Coeficiente de "Clustering" para o Género masculino e feminino é mais alta.

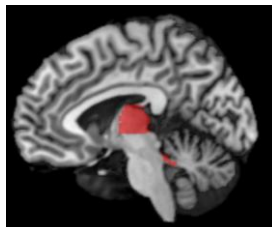
➤ **Correlação da idade com o Coeficiente de "Clustering" (Ver Anexo V)**

A idade tem correlação fortemente negativa ( $r = -0,454$  e  $p = 0,034$ ) com o ROI Vermis 6 (cerebelo)<sup>43</sup>. Também este facto é consistente com o que se conhece de diminuição da manutenção postural e locomoção com a idade<sup>39</sup>.

➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver Anexo VI)**

Verificou-se que há diferenças entre os indivíduos saudáveis e os doentes a nível das seguintes regiões de interesse:

- Thalamus L }
  - Vermis 1 2 }



**Figura 12.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação ao Coeficiente de "Clustering".

Encontraram-se diferenças a nível do grupo de doentes. Inclusive, as diferenças a nível do ROI Vermis 1 2 encontram-se mais evidenciadas nos dois doentes, ou seja, estão fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões para os indivíduos saudáveis em relação ao Coeficiente de "Clustering".

Sabe-se, segundo a literatura, que o tálamo é responsável pela regulação da consciência, sono, alerta, e que envia sinais motores para o córtex cerebral<sup>39,45</sup>. Assim, verifica-se que, o facto de existir diferenças no tálamo e nos doentes em relação aos indivíduos normais vai de acordo com as características da patologia, uma vez que esta se caracteriza por alterações de comportamento e/ou consciência<sup>46,47</sup>.

Resumidamente, as lesões observadas na análise dos dados estão comprovadas pelos achados clínicos e radiológicos.

#### 4.2.3. “*Betweenness Centrality*”

ROI's que têm a média do “ <i>Betweenness Centrality</i> ” mais alta	ROI's que têm a média do “ <i>Betweenness Centrality</i> ” mais baixa
PreCentral L	Cerebelum 10 R
Cuneus R	Vermis 1 2
Calcarine R	Cerebelum 10 L
Parietal Sup L	Vermis 10
Precuneus L	Nucleus Accumbens L
Precuneus R	Pallidum R
Frontal Inf Oper L	Nucleus Accumbens R

**Tabela 8.** Médias da “*Betweenness Centrality*”.

##### ➤ **Média (Ver Anexo IV)**

Observa-se na Tabela 8 que o lobo parietal é o que apresenta média de “*betweenness centrality*” mais elevada, ou seja, é onde se localizam os nós principais que estão envolvidos num grande número de ligações (hubs), o que faz com que esta região seja fortemente conectada. As regiões de interesse a nível do cerebelo são as que apresentam média de “*betweenness centrality*” mais baixa. Observa-se que as regiões Precuneus L e R (Pré-Cuneus esquerdo e direito) são regiões centrais fortemente conectadas independentemente da idade e do género. Esta observação está de acordo com a bibliografia estudada<sup>36,48</sup>.

##### ➤ **Verificação da normalidade da distribuição das variáveis**

Confirmou-se através do Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov que as variáveis possuem distribuição normal.

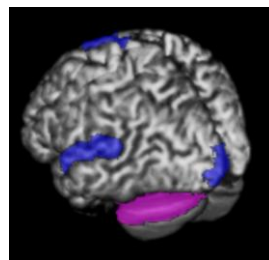
### ➤ Diferenças entre géneros

Constatou-se através da observação do Teste t de Student para amostras independentes que existiam diferenças entre homens e mulheres. As mesmas estão representadas na Tabela 9. e na Imagem 13.

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
Thalamus R	16,25	8,79	0,048
Heschl L	16,13	8,86	0,011
Supp Motor Area L	16,25	8,79	0,009
Calcarine L	15,25	9,36	0,041
Vermis 9	15,38	9,29	0,034
Cerebelum 9 R	15,13	9,43	0,048
Temporal Sup L	15,38	9,29	0,034
Cerebelum Crus 1 L	15,25	9,36	0,041

**Tabela 9.** Género que tem a média mais alta para a medida “*Betweenness Centrality*”.

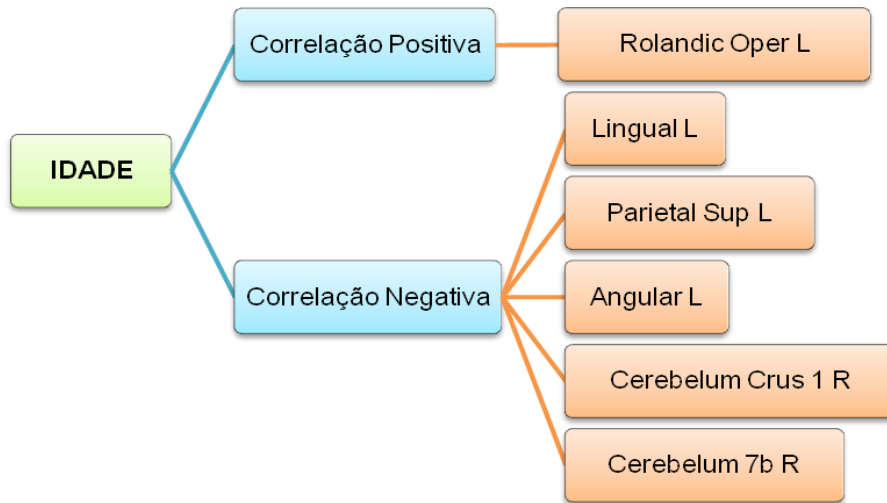
Verifica-se novamente que o Género Masculino tem a média mais alta para a medida *betweenness centrality* a nível do tálamo e do cerebello, estruturas estas responsáveis pela sensação de afinação, sentido espacial, consciência, estado de alerta e responsável por enviar sinais motores para o córtex cerebral (Tálamo) e manutenção do equilíbrio (Cerebello)<sup>39</sup>. Outras regiões de interesse com média elevada para o género masculino pertencem ao lobo frontal, temporal, occipital e cerebello.



**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 13.** ROI's onde a média da “*Betweenness Centrality*” para o Género masculino e feminino é mais alta.

➤ **Correlação da idade com o “Betweenness Centrality” (Ver Anexo V)**

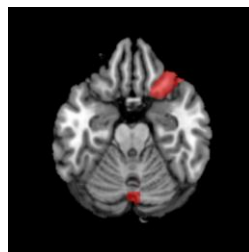


Verifica-se a nível da idade que as regiões de interesse de centralidade onde existem menos ligações com o envelhecimento do cérebro são maioritariamente no lobo parietal, occipital e no cerebelo, regiões estas responsáveis pelos processos relacionados com a linguagem, matemática, visão, percepção, sonho e controle dos movimentos<sup>39</sup>. Constatou-se que existe correlação positiva com o ROI Rolandic Oper L, onde se sabe que, segundo a literatura, este está relacionado com a linguagem, que é desenvolvida nos primeiros anos de vida da criança<sup>49</sup>.

➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver Anexo VI)**

Verificou-se também através da utilização do mesmo teste que há diferenças entre os indivíduos saudáveis e os doentes a nível das seguintes regiões de interesse:

- Frontal Inf Orb R
- Vermis 7



**Figura 14.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação ao “Betweenness Centrality”.

Constatou-se que havia diferenças entre os grupos de indivíduos saudáveis e doentes. Verifica-se que estas lesões são a nível do lobo frontal e do cerebelo, o que implica que haja limitação no processamento cognitivo da tomada de decisão e perdas de equilíbrio<sup>50</sup>.

#### 4.2.4. Eficiência Local

ROI's que têm a média da Eficiência Local mais alta	ROI's que têm a média da Eficiência Local mais baixa
Parietal Inf R	Olfatory L
Parietal Inf L	Olfatory R
Angular L	Caudate L
Occipital Sup R	Vermis 3
Frontal Inf Tri L	Putamen L
Cerebelum 7b L	Hippocampus L
Frontal Inf Oper L	Putamen R

**Tabela 10.** Médias da Eficiência Local.

##### ➤ Média (Ver Anexo IV)

Verifica-se através da análise da Tabela 10 que as regiões responsáveis pela interpretação da informação sensorial (Parietal Inf)<sup>39</sup>, visão (Occipital Sup)<sup>39</sup>, produção fonológica (Frontal Inf Oper)<sup>39</sup> e manutenção do equilíbrio (Cerebelum)<sup>39</sup> são as que apresentam a média mais alta para a eficiência local. Sabe-se da literatura que a eficiência local é inversamente proporcional ao comprimento de percurso característico, o que significa que nestas regiões a transmissão de informação percorre menos caminhos até chegar a um determinado nó, do que nas regiões com baixa eficiência local.

##### ➤ Verificação da normalidade da distribuição das variáveis

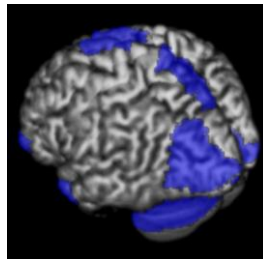
Confirma-se que 8,5 % das variáveis possuem distribuição normal.

##### ➤ Diferenças entre géneros

Constatou-se através a observação do Teste de Mann-Whitney que existiam diferenças entre homens e mulheres. As mesmas estão representadas na Tabela 11. e na Imagem 15.

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
Frontal Sup Orb L	15,38	9,29	0,034
Frontal Mid R	15,38	9,29	0,034
Frontal Mid Orb L	15,38	9,29	0,034
Supp Motor Area L	15,13	9,43	0,048
Supp Motor Area R	15,38	9,29	0,034
Olfatory R	15,25	9,36	0,041
Rectus R	15,25	9,36	0,041
Insula L	13,63	10,29	0,048
Calcarine R	15,25	9,36	0,041
Occipital Mid L	15,63	9,14	0,024
Precuneus L	16,63	8,57	0,005
Putamen L	15,25	9,36	0,041
Temporal Pole Mid L	15,13	9,43	0,048
Cerebelum Crus 1 L	15,13	9,43	0,048
Pallidum L	15,88	9,00	0,017
Frontal Inf Tri R	15,88	9,00	0,017

**Tabela 11.** Género que tem a média mais alta para a medida Eficiência Local.



**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 15.** ROI's onde a média da Eficiência Local para o Género masculino e feminino é mais alta.

Constatou-se que o Género que tem eficiência local mais alta é o género masculino. Mais especificamente, a eficiência local é mais elevada em relação às mulheres nas regiões responsáveis pela audição, visão e olfacto. O lobo frontal é o lobo cerebral onde existem mais diferenças a nível da eficiência local. O mesmo verifica-se a nível da conectividade funcional<sup>33</sup>.

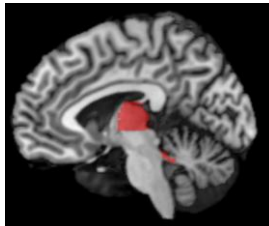
➤ **Correlação da Idade com a Eficiência Local (Ver valores no Anexo V)**

A idade tem correlação fortemente negativa com o ROI Vermis 6, o que demonstra que irá ocorrer deterioração a nível da postura corporal e da locomoção, como também é conhecido da literatura<sup>34</sup>.

➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver valores no Anexo VI)**

Verificou-se que há diferenças entre o grupo de os indivíduos saudáveis e doentes a nível das seguintes regiões anatómicas:

- Thalamus L
- Vermis 1 2



**Figura 16.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Eficiência Local.

Encontraram-se diferenças a nível do grupo de indivíduos saudáveis e doentes. Inclusive, as diferenças a nível do ROI Vermis 1 2 encontram-se mais evidenciadas nos dois doentes, ou seja, estão fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões para os indivíduos saudáveis em relação à Eficiência Local.

Constatou-se que a eficiência local e o coeficiente de “*clustering*” apresentam as mesmas diferenças quando se compara indivíduos saudáveis com doentes. Verificou-se que os doentes apresentam problemas a nível da postura corporal e locomoção (Vermis)<sup>34</sup> e dificuldades a nível do seu estado de alerta e sentido espacial (Tálamo)<sup>39</sup>. Verifica-se especificamente que ambos sofrem de limitações motoras causadas pela epilepsia pós-traumática.

**4.2.5. Excentricidade**

ROI's que têm a média da Excentricidade mais alta	ROI's que têm a média da Excentricidade mais baixa
Parietal Inf R	Olfatory L
Parietal Inf L	Olfatory R
Angular L	Caudate L

Occipital Sup R	Vermis 3
Frontal Inf Tri L	Putamen L
Cerebelum 7b L	Hippocampus L
Frontal Inf Oper L	Putamen R

Tabela 12. Médias da Excentricidade.

➤ **Média (Ver Anexo IV)**

Verifica-se através da análise da tabela 12 que as regiões de interesse que têm a média mais alta e mais baixa para a medida excentricidade são iguais às da eficiência local. Uma vez que a excentricidade é o comprimento curto máximo entre um nó e outro, significa que a eficiência local nestes nós também é alta. Se de um grupo de neurónios para outro o número de caminhos a percorrer for menor, a eficiência local é maior.

➤ **Verificação da normalidade de distribuição das variáveis**

Confirma-se que 8,5 % das variáveis possuem distribuição normal.

➤ **Diferenças entre géneros**

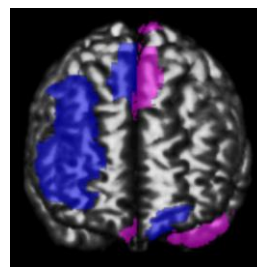
Constatou-se através da observação do Teste de Mann-Whitney que existiam diferenças entre homens e mulheres. As mesmas estão representadas na Tabela 13. e na Imagem 17.

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
Frontal Sup Orb L	15,38	9,29	0,034
Frontal Mid R	15,38	9,29	0,034
Frontal Mid Orb L	15,38	9,29	0,034
Supp Motor Area L	15,13	9,43	0,048
Supp Motor Area R	15,38	9,29	0,034
Olfatory R	15,25	9,36	0,041
Rectus R	15,25	9,36	0,041
Insula L	15,13	9,43	0,048
Calcarine R	15,25	9,36	0,041
Occipital Mid L	15,63	9,14	0,024



Precuneus L	16,63	8,57	0,005
Putamen L	15,88	9,00	0,041
Temporal Pole Mid L	15,13	9,43	0,048
Cerebelum Crus 1 L	15,13	9,43	0,048
Pallidum L	15,88	9,00	0,017
Frontal Inf Tri R	15,88	9,00	0,017

**Tabela 13.** Género que tem a média mais alta para a medida Excentricidade.

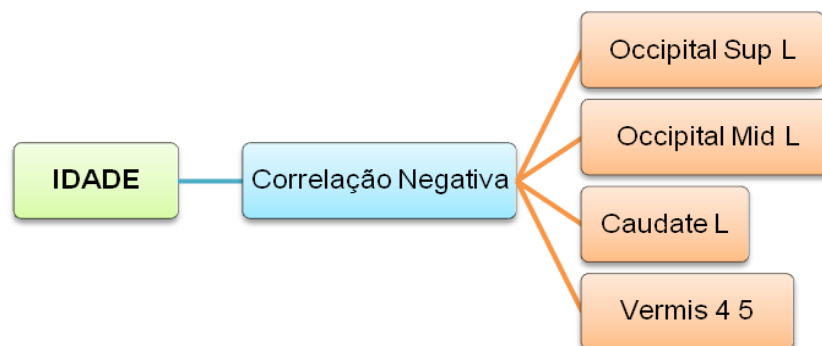


**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 17.** ROI's onde a média da Excentricidade para o Género masculino e feminino é mais alta.

Constatou-se que as regiões de interesse com média mais alta e mais baixa para o género são iguais às da medida eficiência local. Verifica-se novamente que os homens têm mais comprimentos de caminhos curtos máximos entre um nó e outro nó do que as mulheres.

➤ **Correlação da Idade com a Excentricidade (Ver valores no Anexo V)**

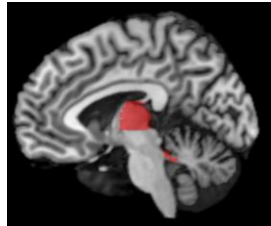


Observa-se que com o aumento da idade haverá alterações a nível da visão (occipital), deteriorização da aprendizagem (Caudate) e alterações na postura corporal e na locomoção (Vermis 4 5)<sup>39</sup>.

➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver Anexo VI)**

Verificou-se que há diferenças entre os indivíduos saudáveis e os doentes a nível das seguintes regiões de interesse:

- Thalamus L
- Vermis 1 2



**Figura 18.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Excentricidade.

Observaram-se diferenças a nível do ROI Vermis 1 2 que se encontram mais evidenciadas nos dois doentes, ou seja, estão fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões para os indivíduos saudáveis em relação à Excentricidade. Adicionalmente constatou-se que as diferenças encontram-se mais evidenciadas no Doente A a nível do ROI Thalamus L, ou seja, este está fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões para os indivíduos saudáveis

Constatou-se que a medida excentricidade, a eficiência local e o coeficiente de “clustering” apresentam as mesmas diferenças quando se compara indivíduos saudáveis com doentes. Verificou-se que Doente A apresenta dificuldades a nível do seu estado de alerta e sentido espacial (Tálamo)<sup>39</sup>, em congruência com o que foi observado relativamente à excentricidade.

**4.2.6. Força**

ROI's que têm a média da Força mais alta	ROI's que têm a média da Força mais baixa
Parietal Inf R	Cerebelim 10 R
PostCentral L	Cerebelim 10 L
Cuneus R	Nucleus Accumbens R
Frontal Mid L	Nucleus Accumbens L
Frontal Sup L	Vermis 1 2
Precuneus R	Vermis 10
Cingulum Mid R	Cerebelum 3 L

**Tabela 14.** Médias da Força.

➤ **Média (Ver Anexo IV)**

Observa-se através da análise da Tabela 14 que a média da força é mais elevada nos lobos parietal e forntal e mais baixa no cerebelo. As regiões de interesse com média mais alta são responsáveis pela consciência (Precuneus), emoções (Cingulum, Parietal Inf), memória (Frontal Mid) e processamento visual (Cuneus). As regiões com média mais baixa de ligações conectadas ao nó são o cerebelo e o Vermis (parte central do cerebelo), que são responsáveis pela manutenção do equilíbrio e pelo controle do tonus muscular<sup>39</sup>.

➤ **Verificação da normalidade da distribuição das variáveis**

Confirma-se que 11,8 % das variáveis possuem distribuição normal.

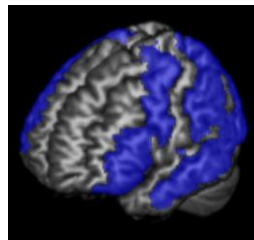
➤ **Diferenças entre géneros**

Constatou-se através a observação do Teste de Mann-Whitney que existiam diferenças entre homens e mulheres. As mesmas estão representadas na Tabela 15. e na Imagem 19.

ROI's	HOMENS	MULHERES	Sig. (2-tailed)
PreCentral L	15,50	9,21	0,029
PreCentral R	15,38	9,29	0,034
Frontal Inf Tri R	15,19	9,39	0,044
Frontal Mid R	15,13	9,43	0,048
Frontal Inf Tri L	15,13	9,43	0,048
Frontal Inf Orb L	15,50	9,21	0,029
Frontal Inf Orb R	15,13	9,43	0,048
Occipital Sup L	15,31	9,32	0,037
Occipital Sup R	15,13	9,43	0,048
Occipital Inf R	16,38	8,71	0,008
Calcarine R	16,06	8,89	0,013
Occipital Mid L	16,25	8,79	0,009
Cuneus R	15,44	9,25	0,032
Parietal Sup L	15,50	9,21	0,029
Parietal Inf L	15,63	9,14	0,024
Supramarginal L	15,94	8,96	0,015
Putamen L	15,13	9,43	0,048

Heschl L	15,13	9,43	0,048
Temporal Sup L	15,88	9,00	0,017
Temporal Mid L	15,56	9,18	0,026
Cerebelum 6 L	15,19	9,39	0,044
Vermis 1 2	15,88	9,00	0,017

**Tabela 15.** Género que tem a média mais alta para a medida Força.



**Legenda:**  
Homens  
Mulheres

**Figura 19.** ROI's onde a média da Força para o Género masculino e feminino é mais alta.

Constatou-se que o Género com a média mais alta para a medida força é o Género Masculino. Os lobos cerebrais onde existem mais diferenças entre os géneros são o lobo frontal e occipital. Verificou-se que existe maior ponderação das ligações conectadas ao nó a nível das regiões responsáveis pelo centro de controlo emocional (lobo frontal) e regiões responsáveis pelo córtex visual primário (região onde se dá o processamento da informação visual)<sup>39</sup>.

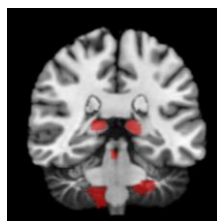
➤ **Correlação da Idade com a Força**

A idade não se correlaciona com a força

➤ **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis (Ver Anexo VI)**

Verificou-se que há diferenças entre os indivíduos saudáveis e os doentes a nível das seguintes regiões anatómicas:

- Thalamus L
- Thalamus R
- Cerebelum 9 R
- Cerebelum 10 L
- Vermis 1 2



**Figura 20.** ROI's onde existem diferenças entre indivíduos saudáveis e doentes em relação à Força.

Encontraram-se diferenças entre doentes e saudáveis no grupo. Inclusive, as diferenças a nível do ROI Thalamus L são mais acentuadas no Doente A enquanto

no ROI Cerebelum 9 R ambos os doentes estão fora do intervalo da média  $\pm 3$  desvios padrões para os indivíduos saudáveis, ou seja, estas diferenças são bastante significativas.

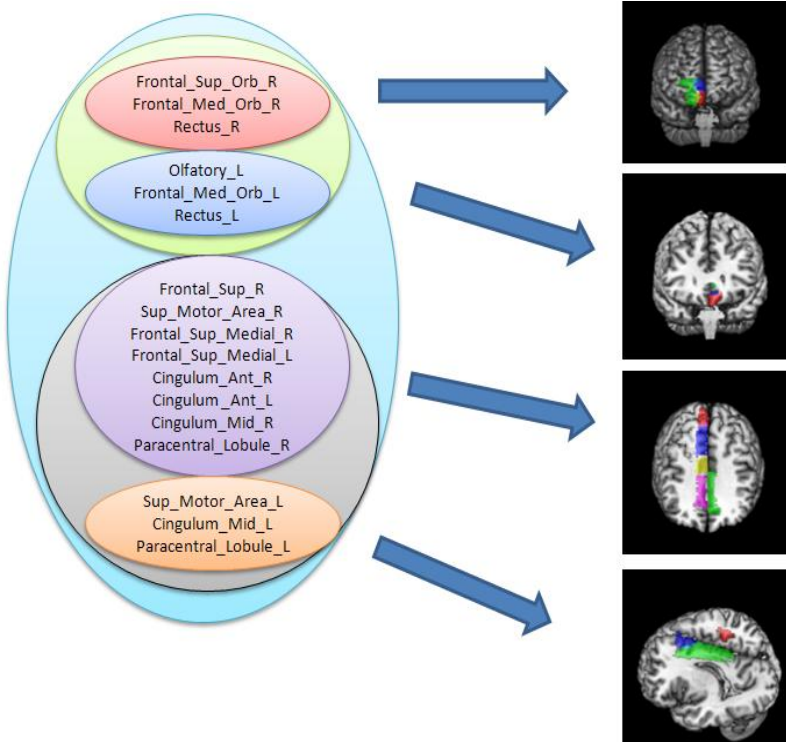
Verifica-se novamente que os doentes apresentam problemas a nível da postura corporal e locomoção (Vermis e Cerebelo)<sup>39</sup> e dificuldades a nível do seu estado de alerta e sentido espacial (Tálamo)<sup>39</sup>. Verifica-se especificamente que ambos sofrem de limitações motoras causadas pela epilepsia pós-traumática, sendo algumas delas visíveis nos achados radiológicos.

#### 4.2.7. Modularidade

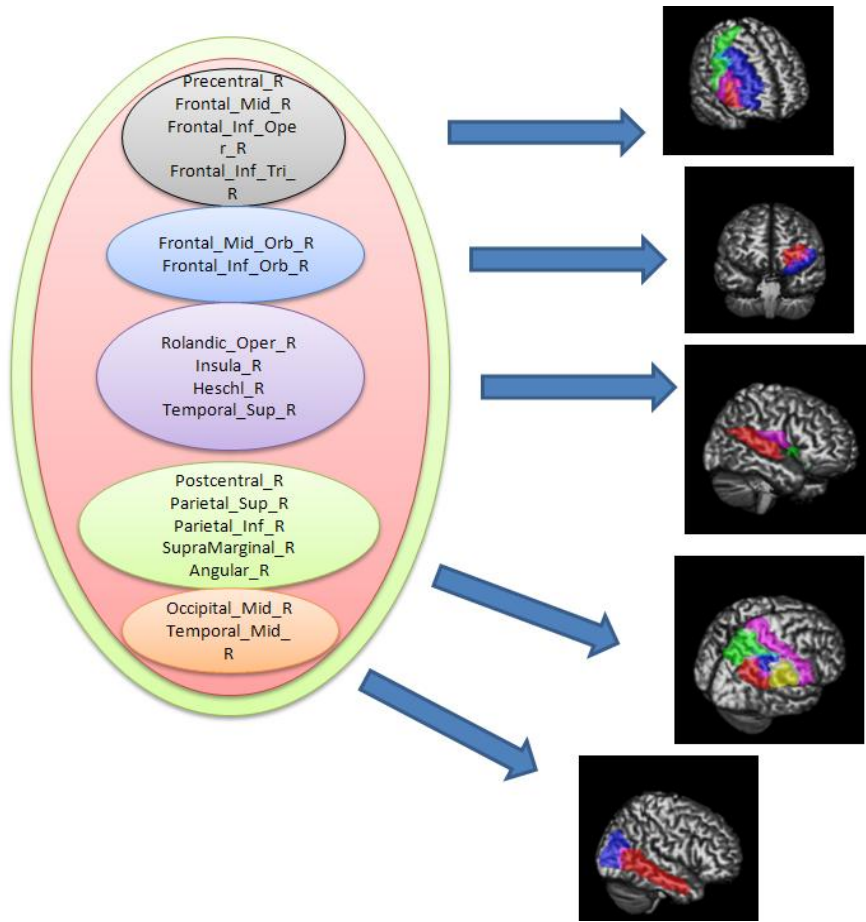
No cérebro existem um conjunto de regiões que estabelecem entre elas muitas ligações, mais do que com outras regiões cerebrais. Logo, aquelas acabam por estar relacionadas entre si, provavelmente relacionadas funcionalmente constituindo assim um módulo. Calculou-se a modularidade para indivíduos saudáveis e para indivíduos doentes.

##### 4.2.7.1. Modularidade Saudáveis

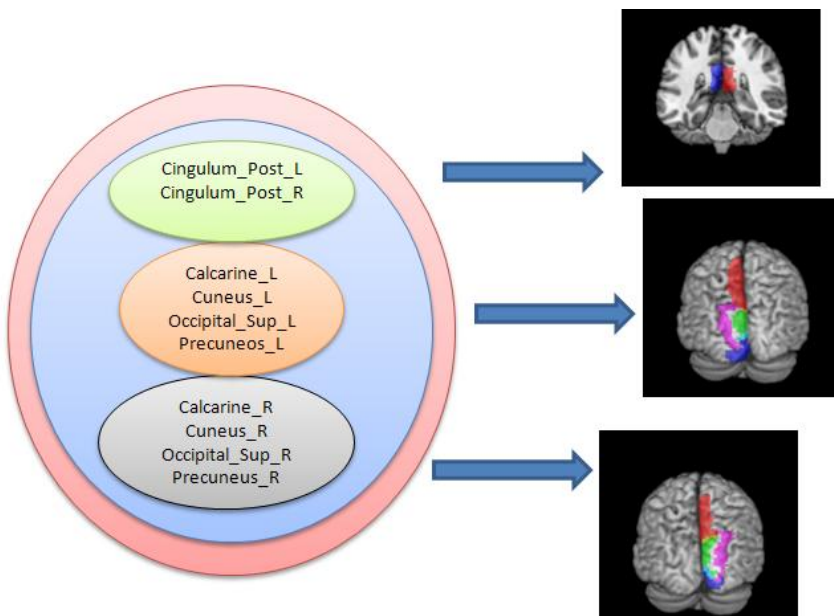
#### Modulo I



**Módulo II**



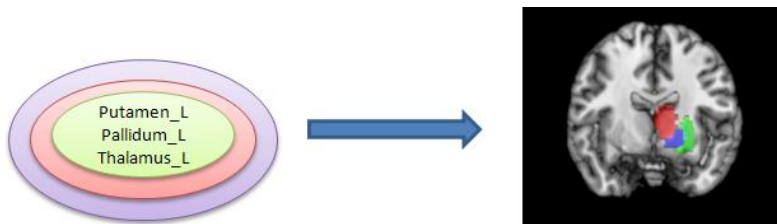
**Modulo III**



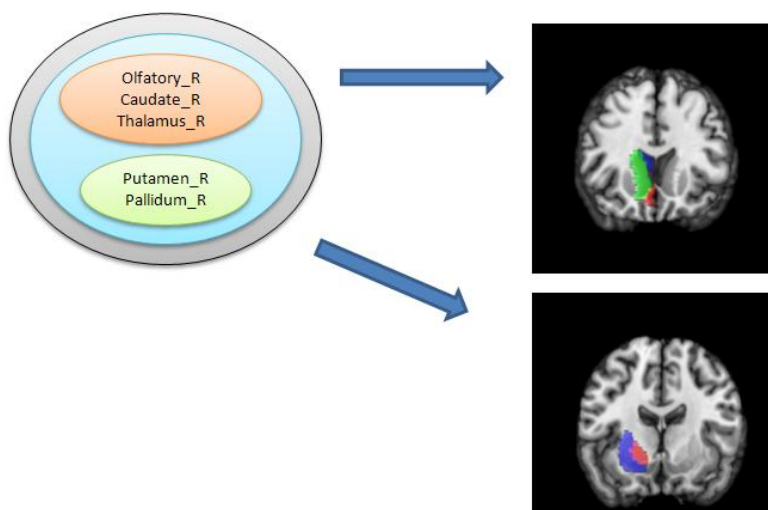
**Modulo IV**



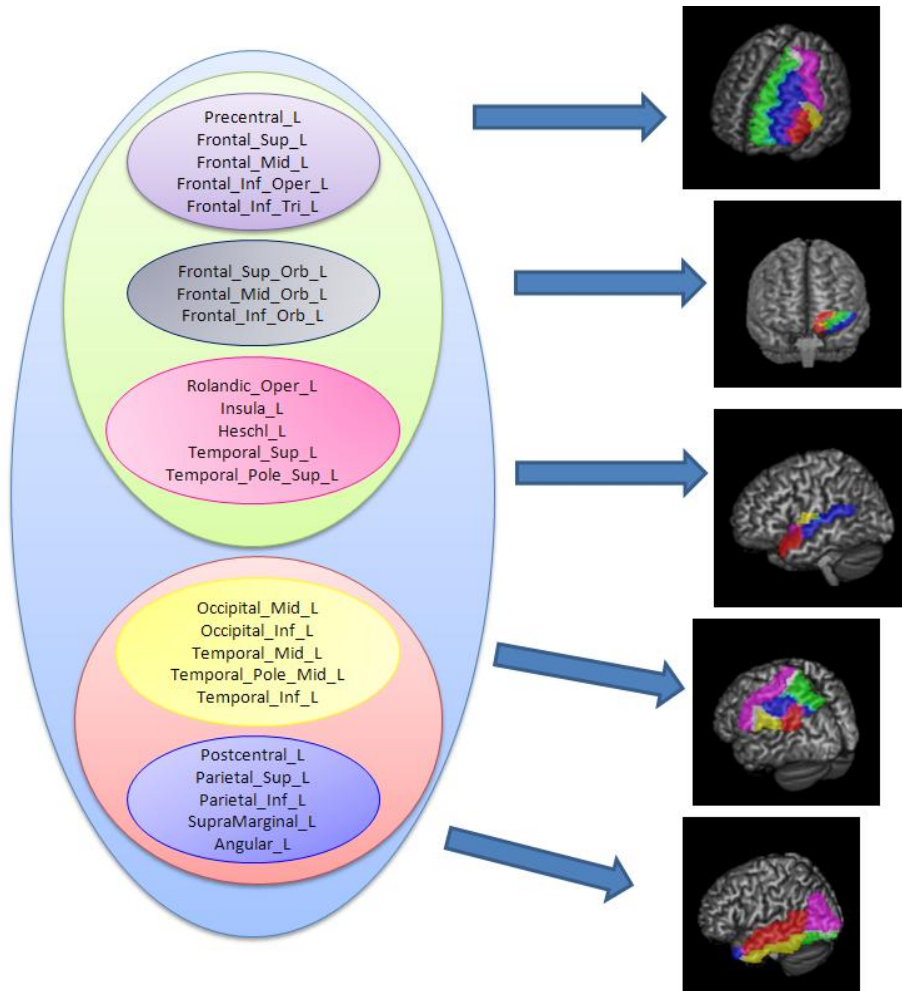
**Modulo V**



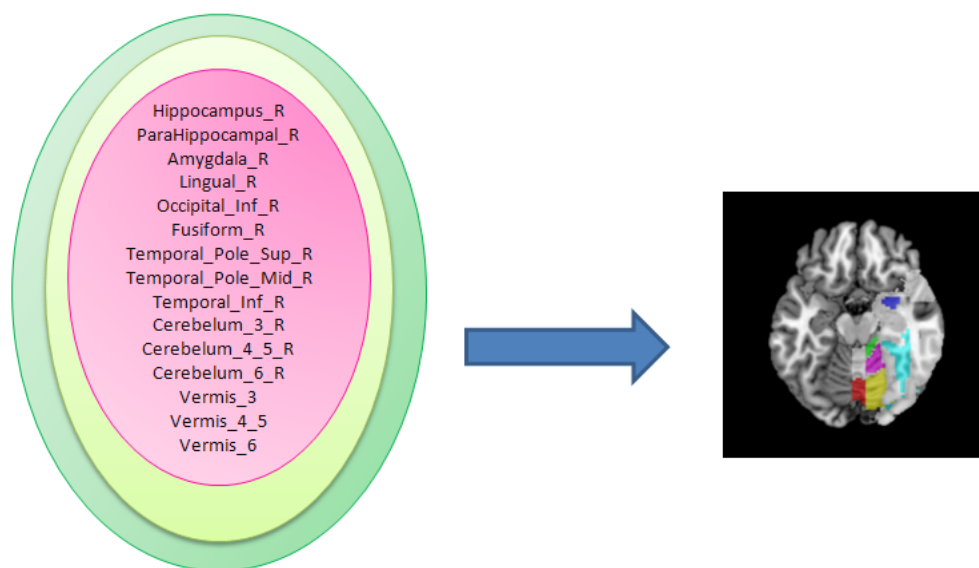
**Modulo VI**



**Modulo VII**

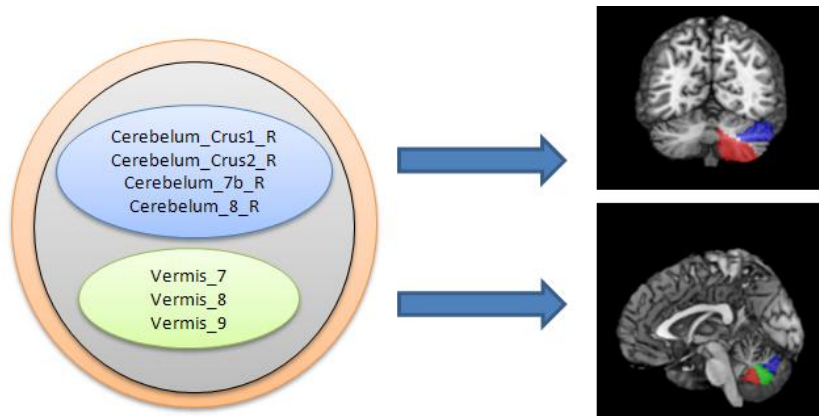


**Modulo VIII**

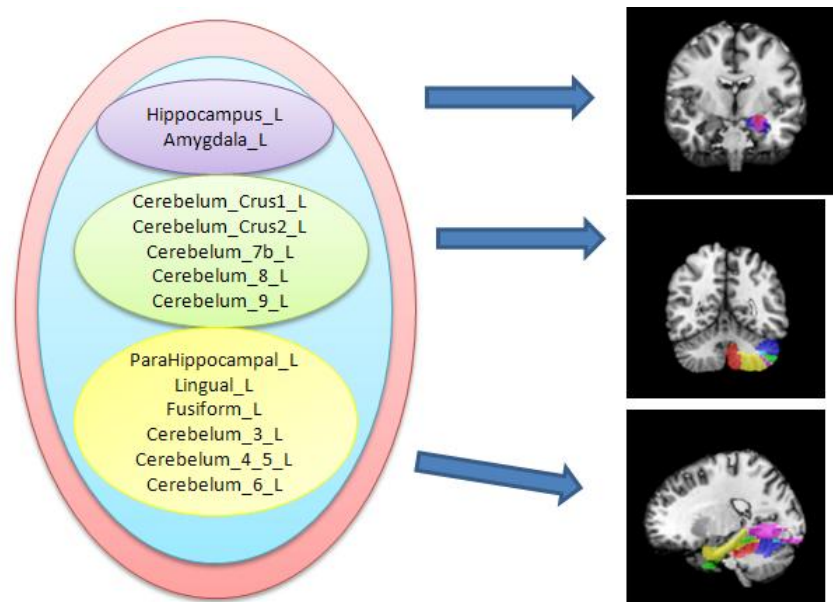




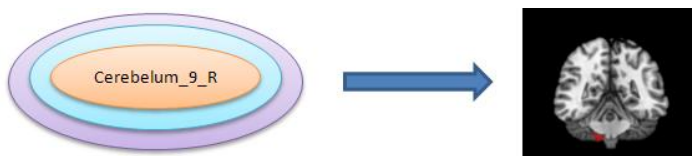
**Modulo IX**



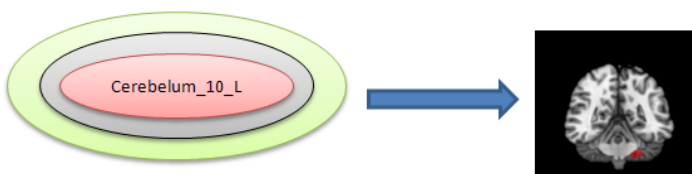
**Modulo X**



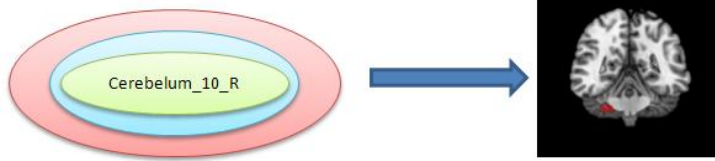
**Modulo XI**



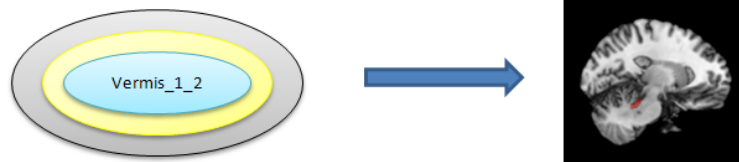
**Modulo XII**



**Modulo XIII**



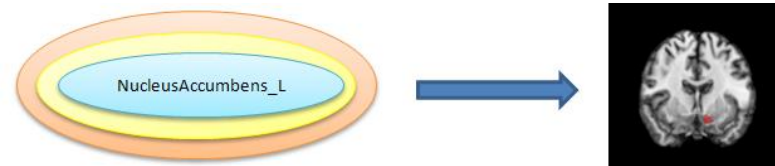
**Modulo XIV**



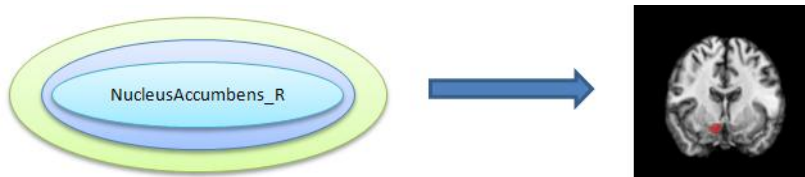
**Modulo XV**



**Modulo XVI**

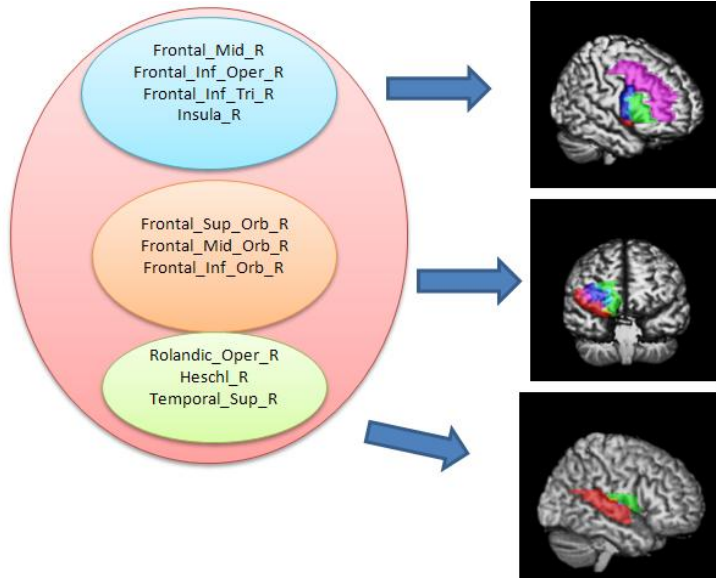


**Modulo XVII**

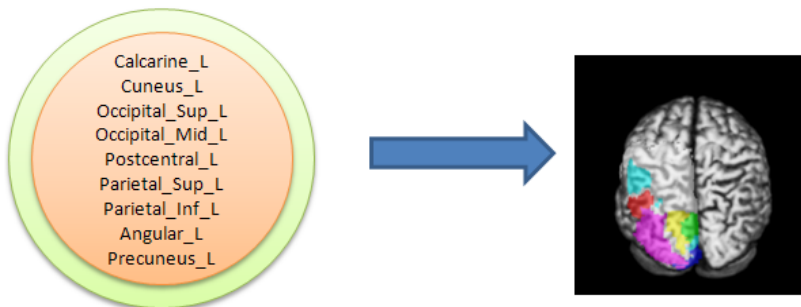


### 4.2.7.2. Modularidade nos Doentes

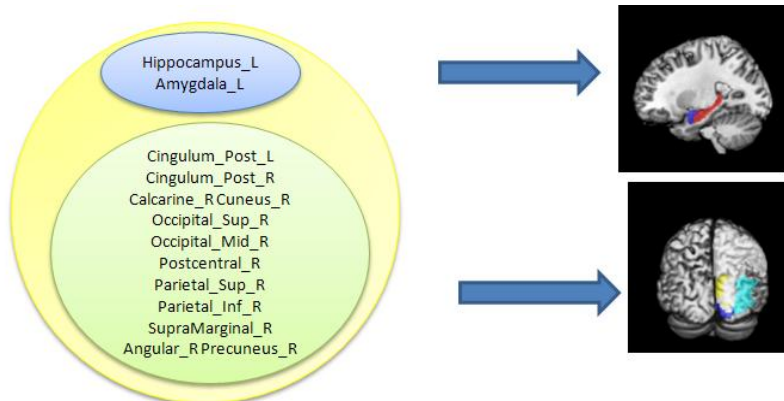
#### Modulo I



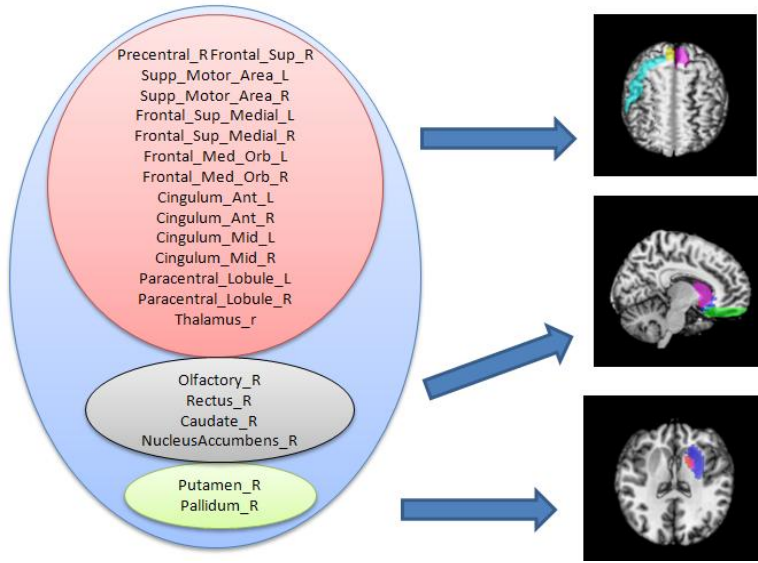
#### Modulo II



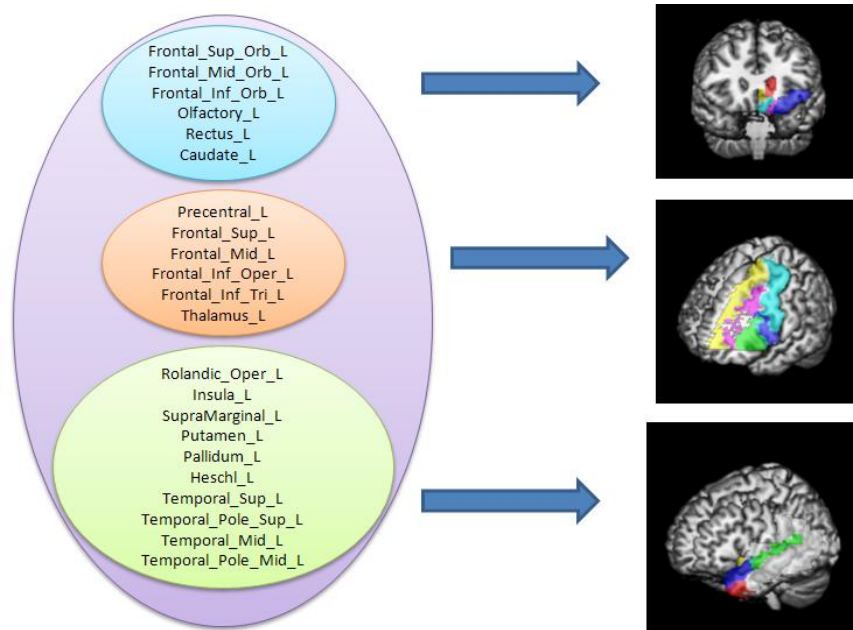
#### Modulo III



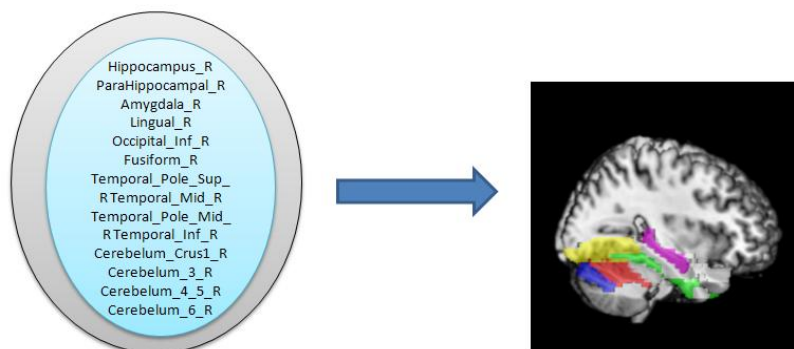
**Modulo IV**



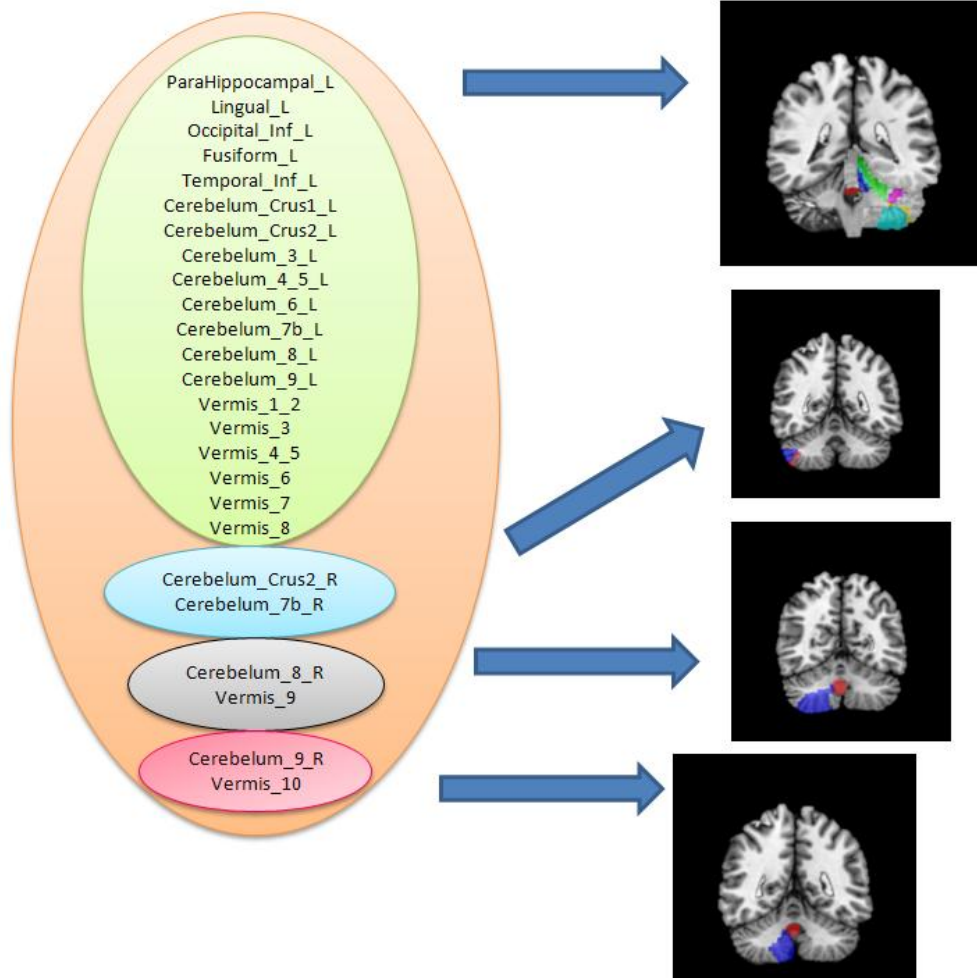
**Modulo V**



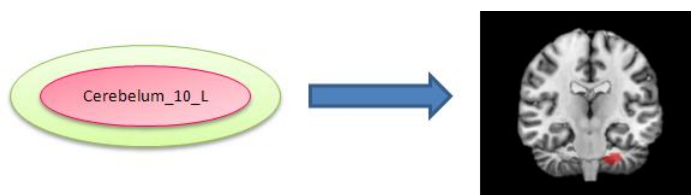
**Modulo VI**



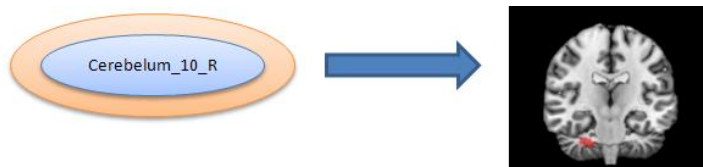
**Modulo VII**

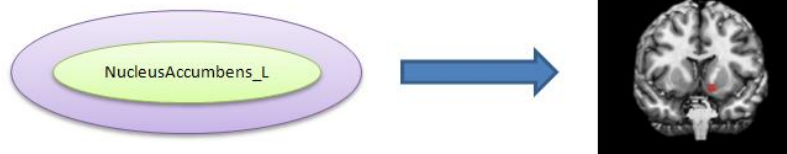


**Modulo VIII**



**Modulo IX**



**Modulo X**

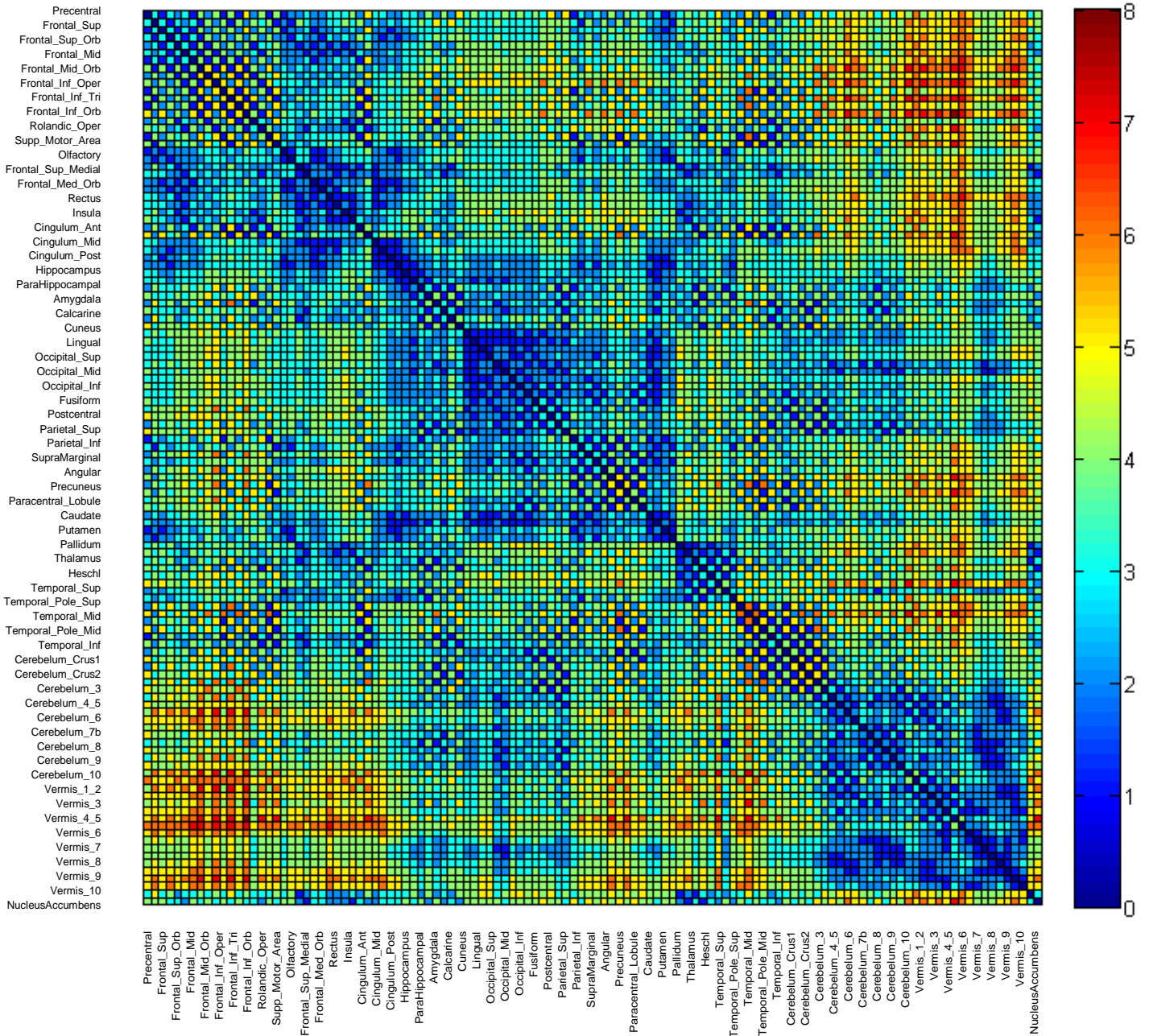
A modularidade mede a qualidade da difusão da rede em módulos (também chamados de grupos, clusters ou comunidades)<sup>47</sup>.

Um módulo é normalmente definido como um subconjunto de unidades dentro de uma rede, de tal forma que ligações entre eles são mais densas do que as conexões com o resto da rede. Em sistemas biológicos, é geralmente reconhecido que a modularidade resulta de constrangimentos evolutivos e desempenha um papel fundamental em termos de robustez, flexibilidade e estabilidade<sup>51</sup>.

Constatou-se que as regiões de interesse dos indivíduos saudáveis estão organizadas em 17 módulos e os doentes em 10 módulos, o que pode traduzir, eventualmente, uma perda de especialização a nível das suas funções. Verifica-se que as regiões anatómicas que estão próximas fisicamente foram agrupadas no mesmo módulo. Constata-se também que as ligações existentes a nível do cerebelo não foram suficientes para se poder agrupar em menos módulos (limitação do estudo). Comprova-se que o DTI permite ver os tractos e que esta análise da modularidade permite reconhecer as ligações anatómicas que de facto existem.

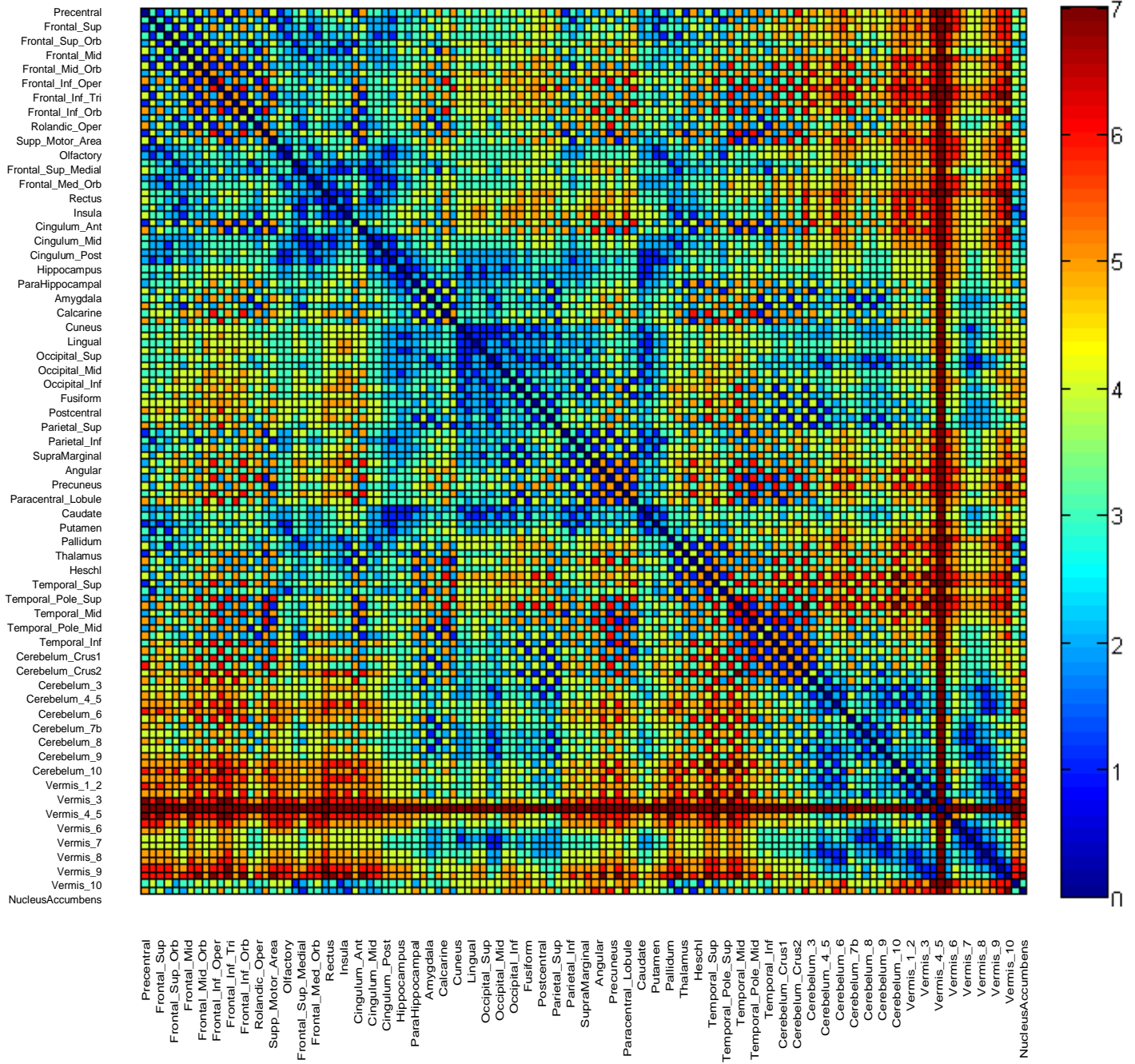
### 4.2.8. Distância da Matriz

#### Indivíduo Saudável



**Figura 21.** Distância da matriz num indivíduo saudável. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. O número de caminhos que se percorre de um ROI ao outro está representado ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 7. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.

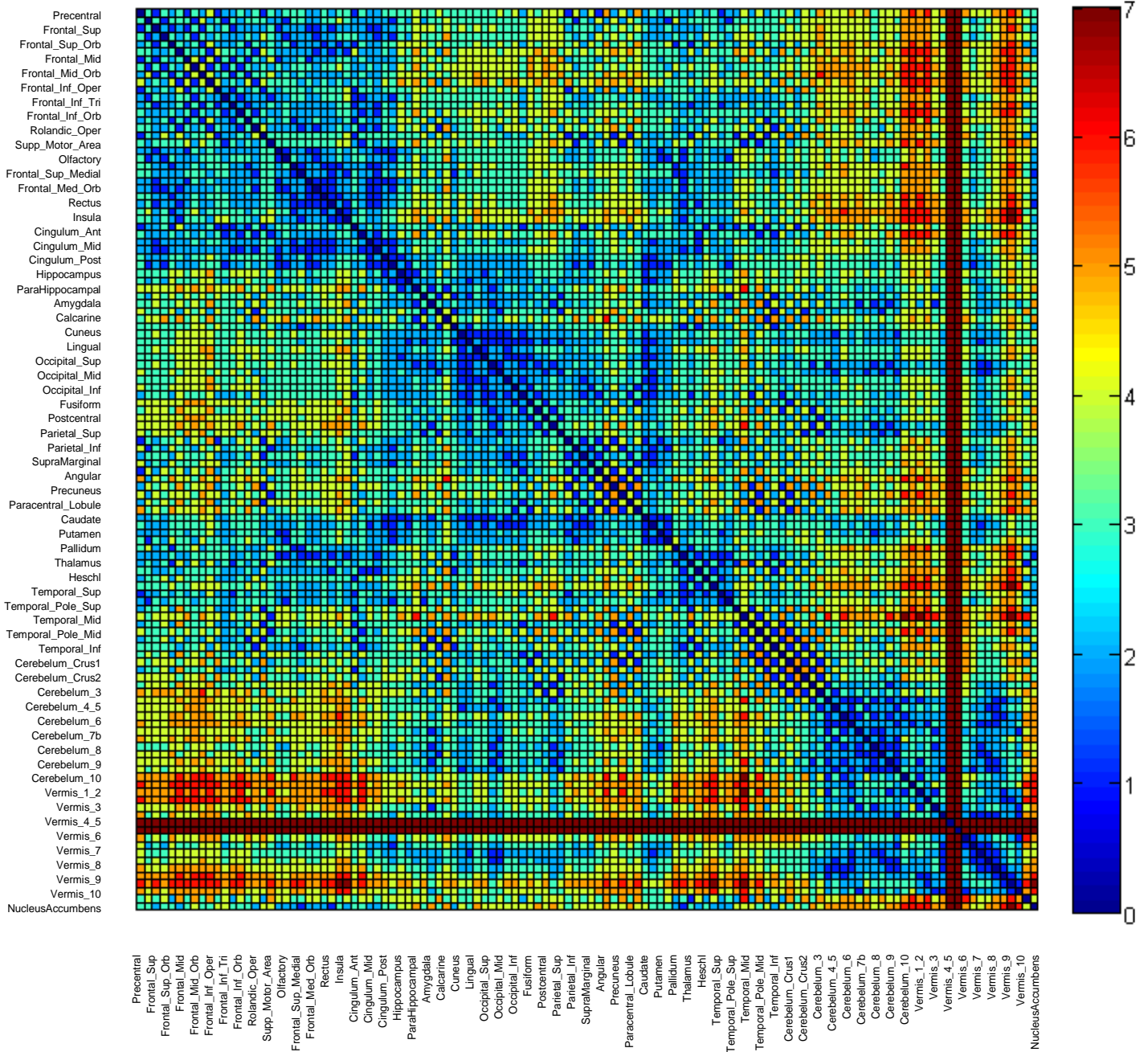
Doente A



**Figura 22.** Distância da matriz no Doente A. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. O número de caminhos que se percorre de um ROI ao outro está representado ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 7. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.



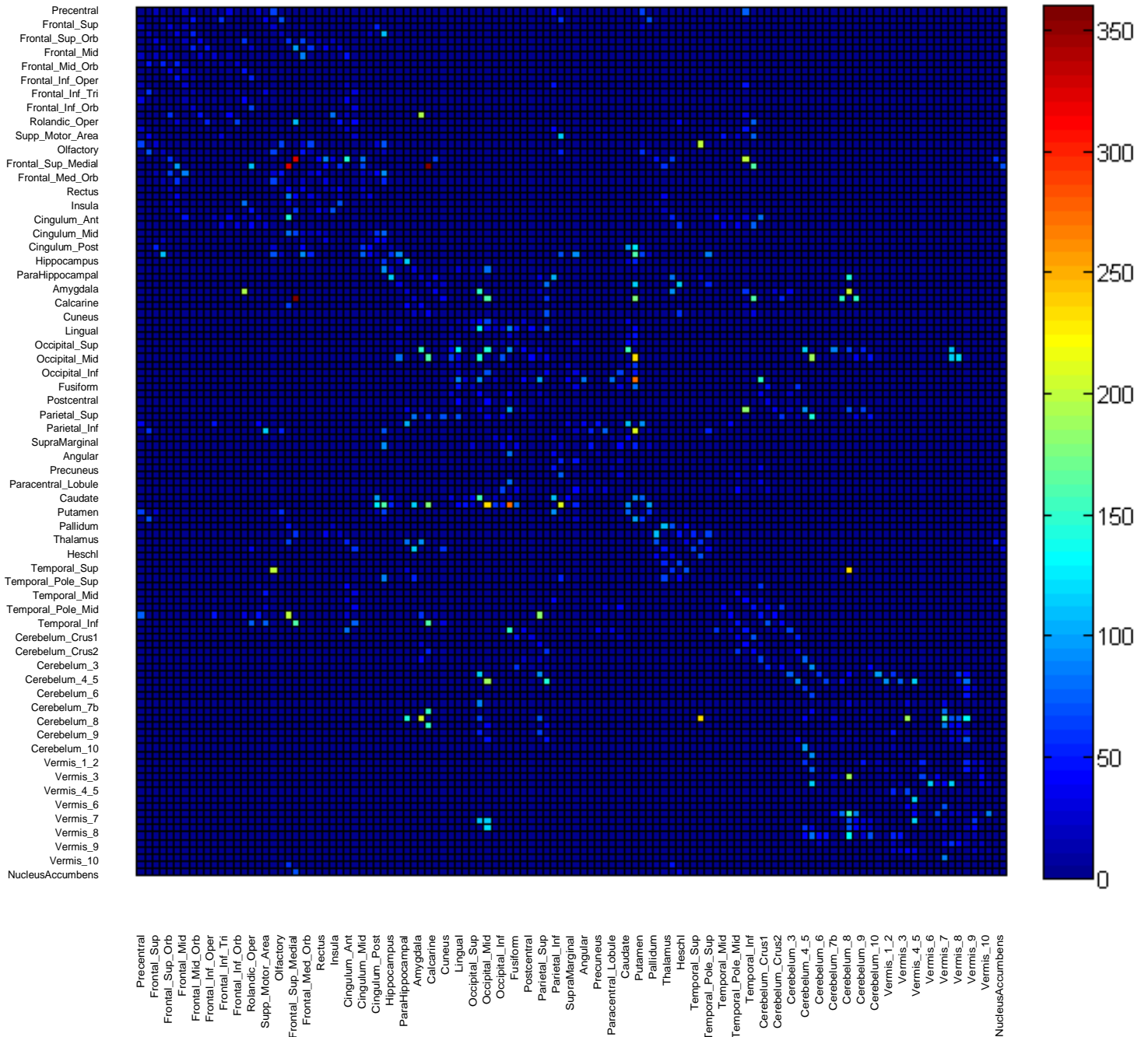
Doente B



**Figura 23.** Distância da matriz no Doente B. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. O número de caminhos que se percorre de um ROI ao outro está representado ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 7. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.

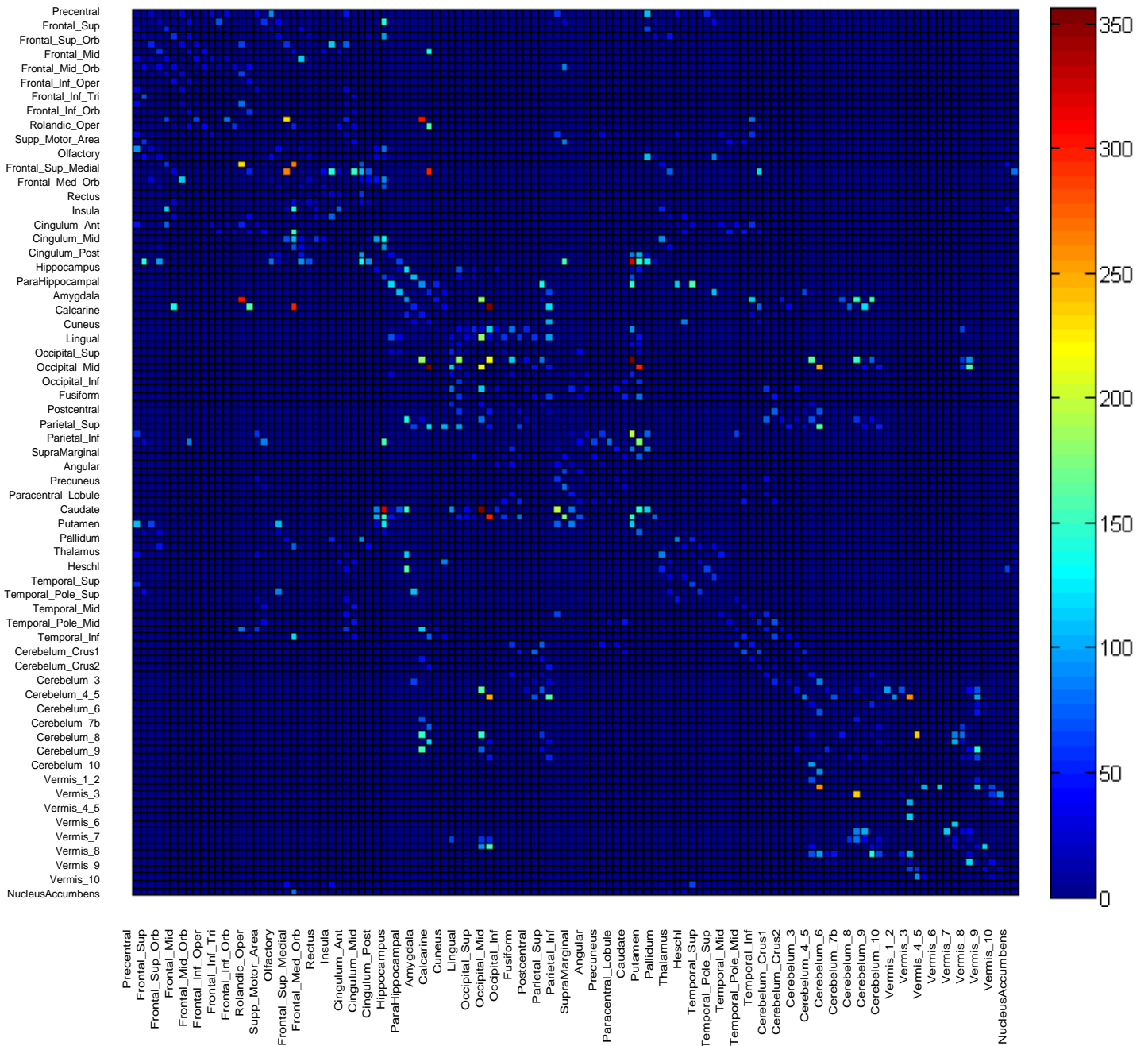
### 4.2.9. “Edge Betweenness Centrality”

#### Indivíduo Saudável



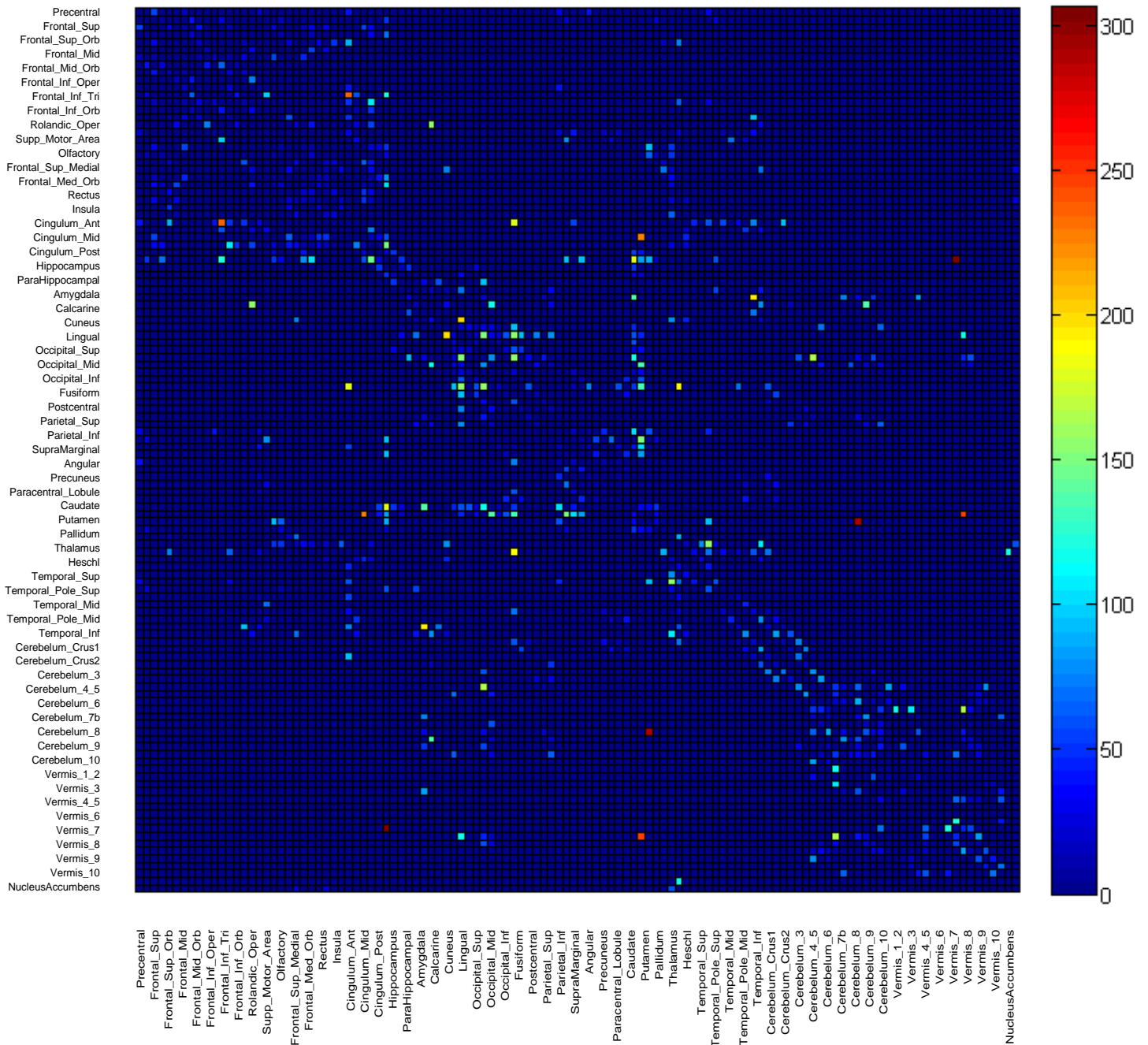
**Figura 24.** “Edge Betweenness Centrality” de um indivíduo saudável. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. A escala de 0 a 350 apresentada do lado direito da matriz representa a fração de todos os caminhos curtos na rede que contêm um dado “edge”. Frações com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz. Conexões com alto valor de “betweenness centrality” participam num grande número de pequenos percursos.

Doente A



**Figura 25.** “Edge Betweenness Centrality” do Doente A. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. A escala de 0 a 350 apresentada do lado direito da matriz representa a fracção de todos os caminhos curtos na rede que contêm um dado “edge”. Fracções com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz. Conexões com alto valor de “betweenness centrality” participam num grande número de pequenos percursos.

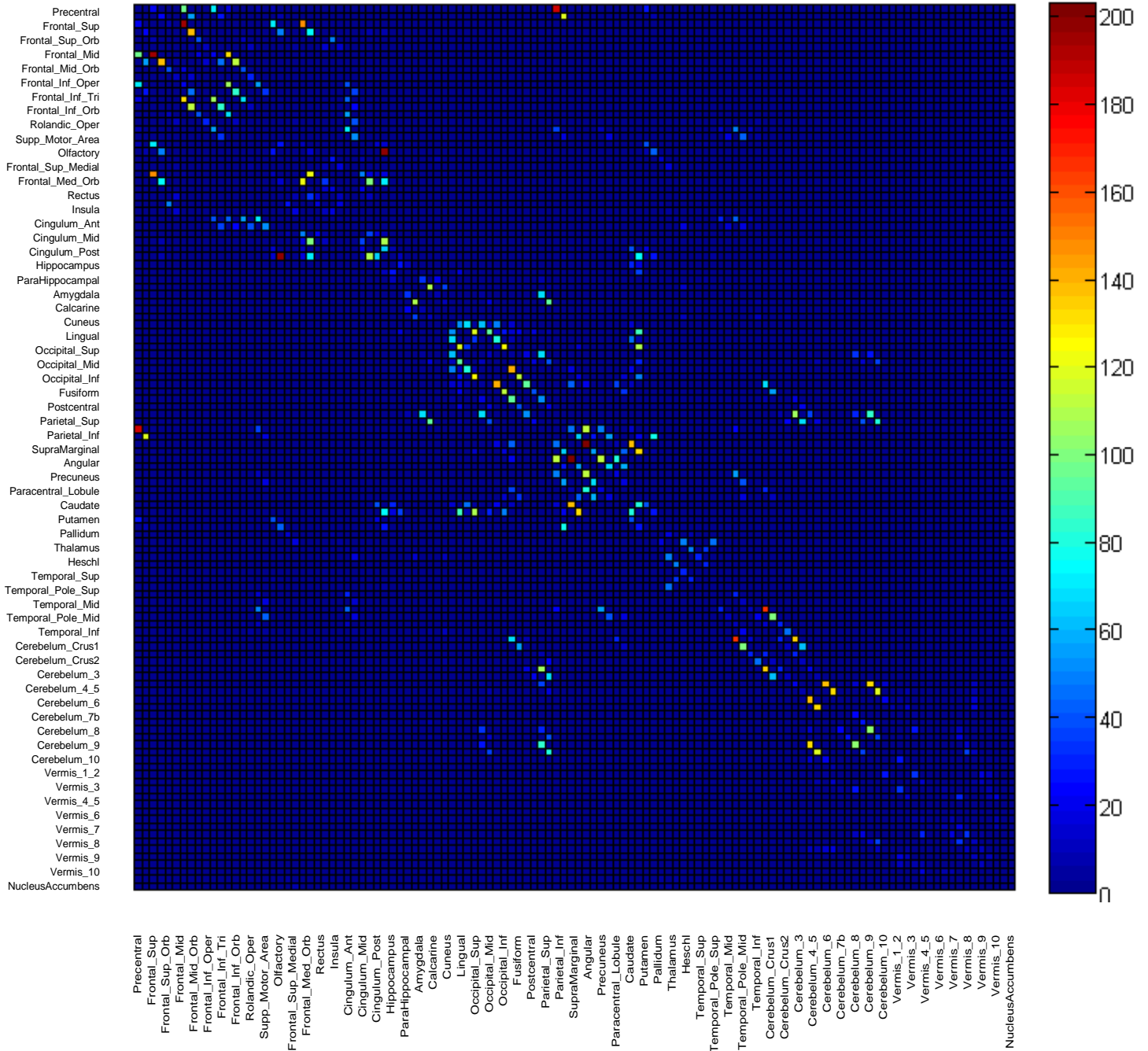
Doente B



**Figura 26.** “Edge Betweenness Centrality” do Doente B. Esta matriz é simétrica. Cada linha ou coluna representa uma das 118 regiões cerebrais. A escala de 0 a 300 apresentada do lado direito da matriz representa a fracção de todos os caminhos curtos na rede que contém um dado “edge”. Fracções com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz. Conexões com alto valor de “betweenness centrality” participam num grande número de pequenos percursos.

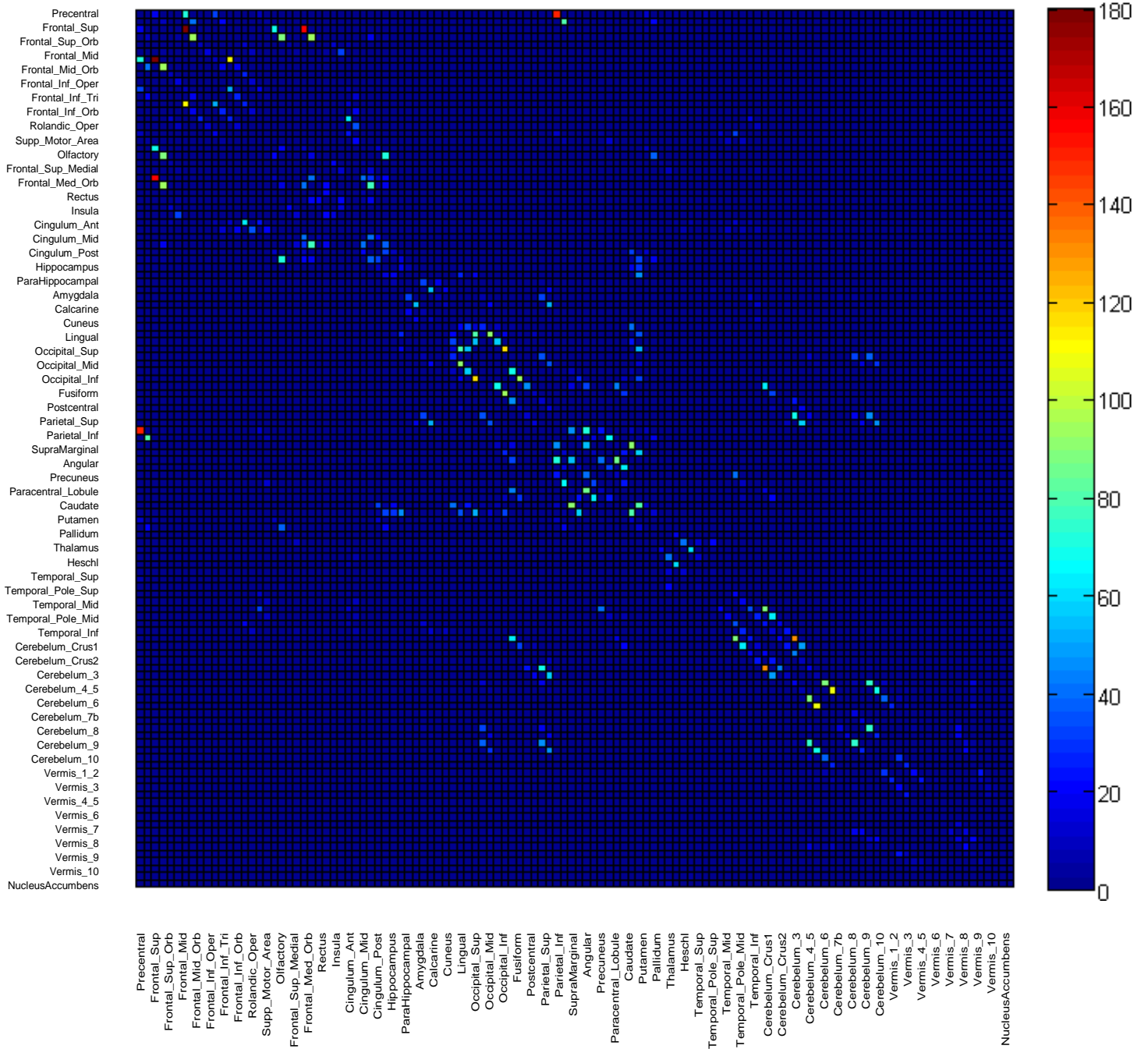
### 4.2.10. Matriz de Conectividade

#### Indivíduo Saudável



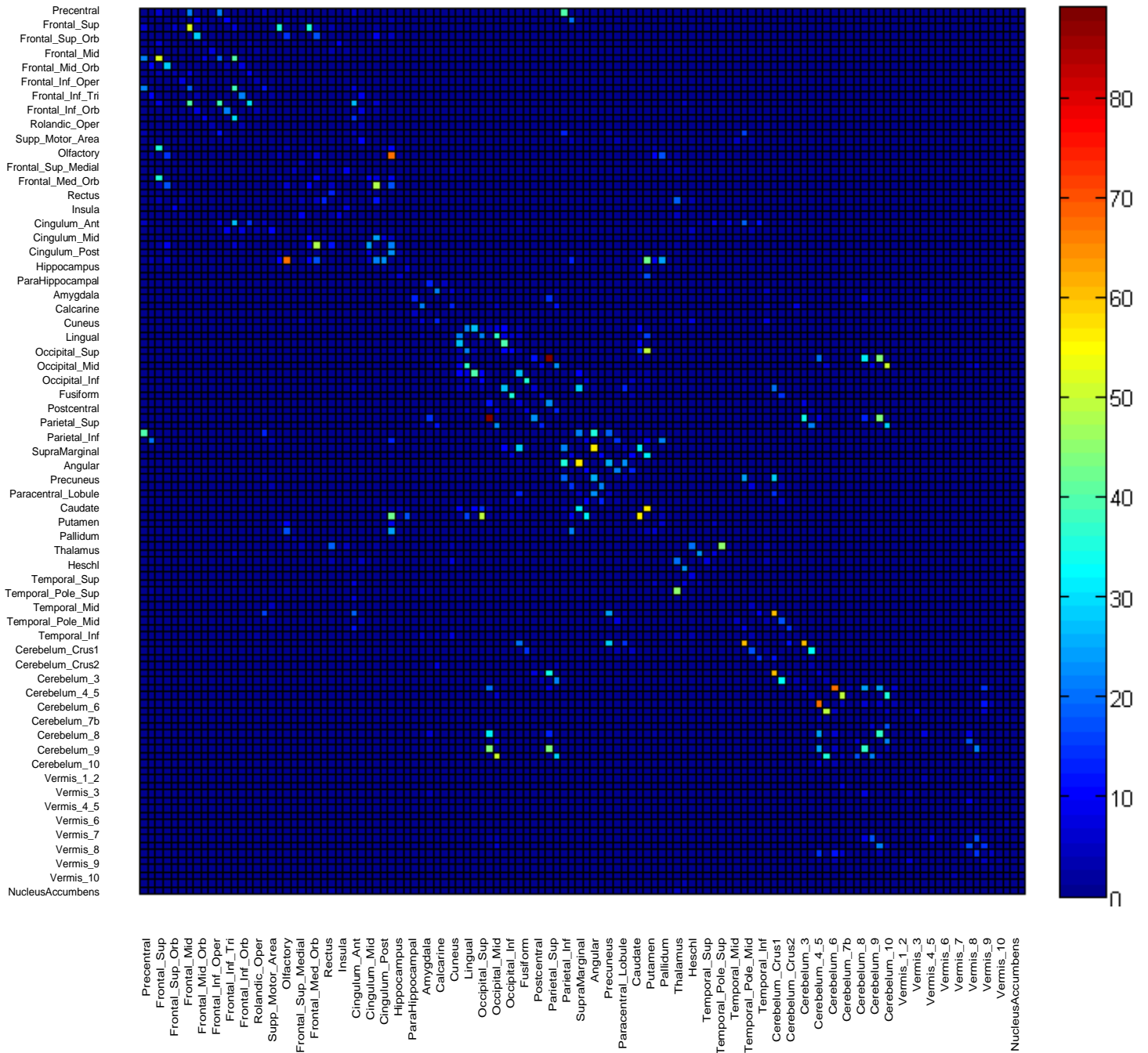
**Figura 27.** Matriz de Conectividade num Indivíduo Saudável. O número de conexões entre as regiões de interesse está representado ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 200. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.

Doente A



**Figura 28.** Matriz de Conectividade no Doente A. O número de conexões entre as regiões de interesse está representada ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 180. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.

Doente B



**Figura 29.** Matriz de Conectividade no Doente B. O número de conexões entre as regiões de interesse está representada ao lado da matriz numa escala de cores de 0 a 180. Conexões com o mesmo ROI são excluídas, o que implica a aparecimento da linha azul escura na diagonal da matriz.

## Discussão (Matrizes)

### Distância da Matriz

Verifica-se através da análise das matrizes representadas nas figuras 21, 22 e 23 que nos indivíduos saudáveis não são necessários tantos passos para ir de uma região a outra. De um modo global, observa-se que as distâncias das matrizes são maiores nos doentes, como observado para as conexões individualmente, o que significa que nos doentes serão precisos percorrer mais caminhos entre uma região de interesse e outra região devido às lesões. Observou-se que no Doente A percorre-se mais caminhos de um ROI a outro do que no Doente B. Constatou-se que as regiões onde são necessários percorrer mais caminhos, no geral, é no cerebelo. Observa-se 2 linhas a vermelho escuro, uma horizontal e outra vertical nos doentes que significa que não se conseguiu estabelecer ligações. Isto ocorreu devido ao facto de não ter havido uma cobertura dos dados suficiente, ou seja, o FOV não incluiu as regiões anatómicas (cerebelo) na totalidade.

### “*Edge Betweenness Centrality*” (EBC)

Verifica-se através da análise das matrizes representadas nas figuras 24, 25 e 26 que os indivíduos saudáveis têm “*edge betweenness centrality*” mais baixa que os doentes. Verifica-se, de um modo global, que o Doente A tem EBC mais alta relativamente ao Doente B. Observa-se na matriz do Doente A alguns Hubs representados a vermelho, o que significa que este doente tem algumas ligações envolvidas num grande número de caminhos. Observa-se ainda que as conexões com EBC mais elevada são distintas entre os doentes e entre estes e o grupo dos saudáveis, podendo traduzir especificidades da patologia de cada um.

### Matriz de Conectividade

Ao observar a escala de cores das matrizes de conectividade verifica-se que os indivíduos saudáveis têm maior número de hubs que os doentes, ou seja, os nós que participam num grande número de caminhos é maior nos indivíduos saudáveis do que nos doentes. Isto faz sentido uma vez que a epilepsia é caracterizada por ser uma doença de “disconexão”<sup>37,53</sup>. Observou-se que o Doente A apresenta menos conexões entre regiões de interesse que o Doente B.



## 5. Limitações do estudo

Considera-se que existiram algumas limitações no decorrer do projecto, tais como limitações a nível da amostra, limitações a nível dos dados e limitações inerentes à técnica de tensor de difusão.

A limitação da amostra está relacionada com a grande dificuldade em recrutar doentes para este projecto e com o excesso de movimento de alguns dados obtidos, que tiveram que ser excluídos.

Houve limitações a nível da sequência, isto é, foram utilizados voxels muito grandes (1,3x1,3x3,5) o que leva a uma baixa resolução espacial. Existiram limitações inerentes à técnica de imagem por tensor de difusão (DTI) sendo que as crossing fibers (fibras que se cruzam), kissing fibers (fibras que se tocam) e bending fibers (fibras com grandes ângulos), dificilmente são resolúveis pela técnica. Outra limitação desta técnica é que nem todos os feixes reconstruídos são reais (falsos positivos) e não é possível reconstruir todos os feixes existentes, por exemplo a nível de estruturas muito pequenas, tais como o Núcleo Accumbens. Apesar de existirem ligações anatómicas, ou seja, fibras que passam nas diferentes estruturas, não se conseguiu visualizar através do DTI devido à resolução espacial não ser suficiente.

Outra limitação foi o FOV limitado, que uma vez que não cobre o cerebelo na totalidade, não apareceram ligações cerebelares nalguns casos.

## 6. Conclusão

Neste estudo abordou-se um problema fundamental na neurociência que é caracterizar a conectividade estrutural da rede cerebral associada a um cérebro normal e a um cérebro com patologia, que neste estudo foi a epilepsia pós-traumática.

Este estudo é importante uma vez que o traumatismo crânio-encefálico é uma grande causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, e foi referido como um dos maiores factores de risco para o aparecimento das crises epilépticas. Inclusive, sabe-se segundo a literatura estudada que a medicação convencional anti-epiléptica não tem sido totalmente eficaz no controle e prevenção da epilepsia pós-traumática<sup>49</sup>. Assim, é necessário um estudo mais exaustivo dos danos cerebrais nestes doentes de modo a tornar as futuras intervenções farmacológicas mais eficazes.

A motivação fundamental para a utilização da teoria dos grafos como um método da análise da rede cerebral é a sua relativa simplicidade, alto grau de generalização e interpretação.

Neste trabalho desenvolveu-se uma pipeline tendo por base softwares gratuitos na sua maioria, por forma a estudar a conectividade estrutural do cérebro. Este estudo da rede estrutural analisou conexões axonais entre 118 regiões de interesse geradas a partir do software *Wfu\_Pickatlas*<sup>25</sup> e AAL. Foi descrito neste estudo um conjunto de medidas que quantificam as propriedades locais e globais da complexa rede cerebral usando uma toolbox de conectividade estrutural que corre em Matlab<sup>20</sup>. Esta permite aos investigadores começar a explorar as propriedades da rede de dados estruturais complexos e funcionais.

Este estudo também revelou diferenças a nível da conectividade estrutural entre o género masculino e feminino, em acordo com a literatura estudada<sup>54</sup>. Observou-se que os homens apresentam valores mais elevados de grau do nó, de coeficiente de *“clustering”* e *“betweenness centrality”* para várias regiões do cérebro. Contudo, não se observaram diferenças significativas entre medidas globais da rede como o comprimento do percurso característico e a eficiência global, sugerindo que apesar das diferenças de conectividade observadas a nível local, os cérebros de homens e mulheres são igualmente eficientes.

Observou-se igualmente que no envelhecimento ocorrem alterações a nível da sua conectividade estrutural, destacando-se neste estudo as regiões do lobo temporal e cerebelo.

Através da utilização da pipeline desenvolvida neste trabalho constatou-se que as regiões de interesse onde existem as diferenças mais importantes no estudo desta patologia são: Sulco Rolândico, Hipocampo, Pré-Cuneus, o Tálamo e o Cerebelo.

Constatou-se ainda que uma descrição modular da rede cerebral pode fornecer conhecimentos significativos para a organização estrutural e funcional do cérebro humano.

Finalmente, perspectivam-se trabalhos de investigação futuros por formar a continuar este trabalho, tais como, a criação uma interface gráfica para a pipeline desenvolvida; a aplicação ao estudo de doenças neuropsiquiátricas para melhor caracterização a nível das suas alterações estruturais; e realização da avaliação multi-paramétrica da conectividade nas suas vertentes funcionais, estruturais e efetiva.

## 7. Bibliografia

1. Iturria-Medina, Y., *et al.* (2008). "Studying the human anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph theory". *Neuroimage* 40, 1064-1076.
2. Sporns, O., *et al.* (2004). "The Small world of the cerebral cortex". *Neuroinformatics*, vol. 2, 145-162.
3. Sporns, O., *et al.* (2005). "The human connectome: A structural description of the human brain". *PLoS Comput. Biol.* 1, 245-251.
4. Human Connectome Project | Mapping the human brain connectivity  
Available from: [www.humanconnectomeproject.org/](http://www.humanconnectomeproject.org/)
5. Rykhlevskaia, E., *et al.* (2008). "Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: A review". *Psychophysiology*, 45, 173-187.
6. Bullmore, Ed., *et al.* (2009). "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems". *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 10, 186-198.
7. Wilke, Christopher, *et al.* (2011). "Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy". *Epilepsia* (52) 1: 84-93.
8. Stam, C., *et al.* (2007). "Graph theoretical analysis of complex networks in the brain". *NonLinear Biomedical Physics* 1:3, 1-19.
9. Bullmore, E., *et al.* (2011). "Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome". *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, Vol. 7, 133-140.
10. Boer, R., *et al.* (2011). "Statistical analysis of minimum cost path based structural brain connectivity". *NeuroImage* 55, 557-565.

11. Achard, S., *et al.* (2006). "A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs." *J Neurosci* 26, 63-72.
12. Sporns, O., *et al.* (2004). "Organization, development and function of complex brain networks". *Trends Cogn Sci* 8, 418-425.
13. Schaeffer, S. (2007). "Graph clustering". *Computer Science Review* 1, 27-64.
14. Bassett, D., *et al.* (2006). "Small-world brain networks". *The neuroscientist*, Vol. 12, No. 6, 512-523.
15. Sporns, O., *et al.* (2004). "Motifs in Brain Networks". *PLoS Biology*, Vol. 2, 1910-1918.
16. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations.  
Rubinov M, Sporns O (2010) *NeuroImage* 52:1059-69.  
Available from: <http://www.brain-connectivity-toolbox.net>
17. Hagman, P., *et al.* (2008). "Mapping the structural core of human cerebral cortex". *PLoS Biology*, Vol. 6, 1479-1493.
18. Hagman, P., *et al.* (2007). "Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI". *PLoS one*, Issue 7, 1-9.
19. Yamada, K., *et al.* (2009). "MR Tractography: A review of clinical applications". *Mag Reson Med Sci* Vol. 8, No. 4, 165-174.
20. Stam, C., *et al.* (2007). "Small- World networks and functional connectivity in Alzheimer's diseases". *Cerebral cortex*, vol. 17, 92-99.
21. Using Diffusion Toolkit for DTI analysis  
Available from: [http://nipy.sourceforge.net/nipype/users/examples/dtk\\_dti\\_tutorial.html](http://nipy.sourceforge.net/nipype/users/examples/dtk_dti_tutorial.html)

22. Wang, R., *et al.* (2007). "Diffusion Toolkit: A Software Package for Diffusion Imaging Data Processing and Tractography". International Society for Magnetic Resonance in Medicine(ISMRM), 3720.
23. TrackVis  
Available from: <http://trackvis.org/>
24. Smith, S., *et al.* (2004). " Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL". Neuroimage 23, 208-219.
25. WFU Pickatlas User Manual  
Available from: [http://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFU\\_PickAtlas\\_User\\_Manual.pdf](http://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFU_PickAtlas_User_Manual.pdf)
26. UCLA Multimodal Connectivity Package - Brain Mapping  
Available from: [http://ccn.ucla.edu/wiki/index.php/UCLA\\_Multimodal\\_Connectivity\\_Package](http://ccn.ucla.edu/wiki/index.php/UCLA_Multimodal_Connectivity_Package)
27. MRICron Installation Page  
Available from: <http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/install.html>
28. Sardanelli, F., *et al.* (2009). "Biostatistics for radiologists". Springer, 1ª edição, pág. 74.
29. Volman, V., *et al.* (2011). "Topological basis of epileptogenesis in a model of severe cortical trauma". AJP - JN Physiol., vol. 106 no. 4 1933-1942
30. Beck, H., *et al.* (2008). "Epilepsy research: a window onto function and dysfunction of the human brain". Dialogues Clin Neurosci.; 10(1): 7–15.
31. Ferreira, H., *et al.* (2001). "Resting-state functional connectivity analysis of post-traumatic epilepsy patients." A. Andrade. Epilepsia, 52(S6): 179
32. Prince, D., *et al.* (2009). "Epilepsy following cortical injury: Cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis". Epilepsia, 50(Suppl. 2): 30–40.

33. McGonigle, J., *et al.* (2011). "Visualizing functional connectivity in fMRI using hierarchical edge bundles". HBM 2011.
34. Seeley, Rod R., *et al.* (2003). "Anatomia & Fisiologia". 6ª edição, Lusociência, 2005.
35. Taki, Y. *et al.* (2011). "Correlations among Brain Gray Matter Volumes, Age, Gender, and Hemisphere in Healthy Individuals". PLoS one, Vol. 2, Issue 7.
36. Gong G. *et al.* (2009). "Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network". J Neurosci., pag. 15684–15693.
37. O'Sullivan, M. *et al.* (2001). "Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline". Neurology.; 57(4):632-8.
38. Duncan, G.W. (2011). "The aging brain and neurodegenerative diseases". Clin Geriatr Med. 27(4):629-44.
39. Martin, John H. (1996). "Neuroanatomy Text and Atlas". 2a edição, Copyright © by Appleton & Lange.
40. Wolf, U., *et al.* (2009). "Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome". J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 21 (3): 245–53
41. Fine E.J., *et al.* (2002). "The history of the development of the cerebellar examination". Semin Neurol 22 (4): 375–84
42. Kramer, U. (2008). "Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review". J. Child Neurol. 23 (7): 785–90.
43. Daniel, L. A. (2007). "MR Imaging of Temporal Lobe Epilepsy". Elsevier: 424-438.
44. Hogan, Robert E. (2000). "Mesial Temporal Sclerosis and Temporal Lobe Epilepsy: MR Imaging Deformation-based Segmentation of the Hippocampus in Five Patients". Radiology 2000; 216:291–297.

45. Jones, Edward G. (2007). "The Thalamus". Cambridge Uni. Press
46. Krishnamoorthy, E.S. (2007). "The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy". *Epilepsy & Behavior* 10, 349–353.
47. Castro, E. M. *et al.* (2008). "A epilepsia e os transtornos mentais: a interface neuropsiquiátrica". *Rev Med Minas Gerais* 2008; 18(98 4 Supl 1): S98-S106..
48. Cheng, H. *et al.* (2011). "Inter-subject variability of structural network: a DTI study". *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19, 675.
49. Tonkonogy, J., *et al.* (1981). "Language Function, Foot of the Third Frontal Gyrus, and Rolandic Operculum". *Arch Neurol.*;38(8):486-490.
50. Stretton, J. *et al.* (2011). "Frontal Lobe Function in Temporal Lobe Epilepsy". *Epilepsy Res.* 2011 Nov 17.
51. Joel, D. (2011). "Male or female? Brains are intersex". *Frontiers in integrative neuroscience*, Volume 5, Article 57.
52. Morimoto, K., *et al.* (2004). "Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain". *Progress in Neurobiology* 73, 1–60.



**Anexos**

**Anexo I**

**Caracterização da Amostra**

<b>Código Paciente</b>	<b>Doente/Controlo</b>	<b>Idade</b>	<b>Género</b>
PTE003	C	56	F
PTE005	C	59	M
PTE007	C	23	F
PTE008	C	23	F
PTE009	C	33	M
PTE010	C	24	M
PTE011	C	24	F
PTE012	C	23	M
PTE013	C	27	M
PTE014	C	30	F
PTE015	C	20	F
PTE016	C	26	M
PTE017	C	20	F
PTE020	C	22	M
<b>PTE021</b>	<b>D</b>	<b>47</b>	<b>M</b>
PTE022	C	31	F
PTE023	C	38	M
PTE024	C	31	F
PTE026	C	35	F
<b>PTE028</b>	<b>D</b>	<b>55</b>	<b>M</b>
PTE029	C	50	F
PTE031	C	54	F
PTE032	C	27	M
PTE034	C	21	F

Legenda: **D** – Doente  
**C** – Controlo  
**F** – Género Feminino  
**M** – Género Masculino

## **Anexo II**

### **Regiões de Interesse utilizadas neste estudo**

	Regiões de Interesse	Descrição
<b>L O B O F R O N T A L</b>	Precentral_L	Sulco Pré-central Esquerdo
	Precentral_R	Sulco Pré-central Direito
	Frontal_Sup_L	Sulco Frontal Superior Esquerdo
	Frontal_Sup_R	Sulco Frontal Superior Direito
	Frontal_Sup_Orb_L	Sulco Orbitário Superior Esquerdo
	Frontal_Sup_Orb_R	Sulco Orbitário Superior Direito
	Frontal_Mid_L	Giro Frontal Médio Esquerdo
	Frontal_Mid_R	Giro Frontal Médio Direito
	Frontal_Mid_Orb_L	Sulco Orbitário Médio Esquerdo
	Frontal_Mid_Orb_R	Sulco Orbitário Médio Direito
	Frontal_Inf_Oper_L	Opérculo Frontal Inferior Esquerdo
	Frontal_Inf_Oper_R	Opérculo Frontal Inferior Direito
	Frontal_Inf_Tri_L	Triângulo Frontal Inferior Esquerdo
	Frontal_Inf_Tri_R	Triângulo Frontal Inferior Direito
	Frontal_Inf_Orb_L	Sulco Orbitário Inferior Esquerdo
	Frontal_Inf_Orb_R	Sulco Orbitário Inferior Direito
	Rolandic_Oper_L	Sulco Rolândico Esquerdo
	Rolandic_Oper_R	Sulco Rolândico Direito
	Supp_Motor_Area_L	Área Motora Suplementar Esquerda
	Supp_Motor_Area_R	Área Motora Suplementar Direita
Olfactory_L	Sulco Olfativo Esquerdo	

	Olfactory_R	Sulco Olfativo Direito
	Frontal_Sup_Medial_L	Circunvolução Frontal Superior e Média Esquerda
	Frontal_Sup_Medial_R	Circunvolução Frontal Superior e Média Direita
	Frontal_Med_Orb_L	Circunvolução Orbitária Esquerda
	Frontal_Med_Orb_R	Circunvolução Orbitária Direita
	Rectus_L	Girus Recto Esquerdo
	Rectus_R	Girus Recto Direito
LOBO INSULAR	Insula_L	Insula Esquerda
	Insula_R	Insula Direita
L O B O  L I M B I C O	Cingulum_Ant_L	Sulco Cingulado Anterior Esquerdo
	Cingulum_Ant_R	Sulco Cingulado Anterior Direito
	Cingulum_Mid_L	Sulco Cingulado Médio Esquerdo
	Cingulum_Mid_R	Sulco Cingulado Médio Direito
	Cingulum_Post_L	Sulco Cingulado Posterior Esquerdo
	Cingulum_Post_R	Sulco Cingulado Posterior Direito
	Hippocampus_L	Hipocampo Esquerdo
	Hippocampus_R	Hipocampo Direito
	ParaHippocampal_L	Girus Para-hipocampo Esquerdo
	ParaHippocampal_R	Girus Para-hipocampo Direito
	Amygdala_L	Amígdala Esquerda
	Amygdala_R	Amígdala Direita
	Thalamus_L	Tálamo Esquerdo

	Thalamus_R	Tálamo Direito
L O B O O C C I P I T A L	Calcarine_L	Sulco Calcarino Esquerdo
	Calcarine_R	Sulco Calcarino Direito
	Cuneus_L	Cuneus Esquerdo (circunvolução)
	Cuneus_R	Cuneus Direito (circunvolução)
	Lingual_L	Girus Lingual Esquerdo
	Lingual_R	Girus Lingual Direito
	Occipital_Sup_L	Circunvolução Occipital Superior Esquerda
	Occipital_Sup_R	Circunvolução Occipital Superior Direita
	Occipital_Mid_L	Circunvolução Occipital Média Esquerda
	Occipital_Mid_R	Circunvolução Occipital Média Direita
	Occipital_Inf_L	Circunvolução Occipital Média Esquerda
	Occipital_Inf_R	Circunvolução Occipital Média Direita
L O B O P A R	Postcentral_L	Sulco Pós-central Esquerdo
	Postcentral_R	Sulco Pós-central Direito
	Parietal_Sup_L	Circunvolução Parietal Superior Esquerdo
	Parietal_Sup_R	Circunvolução Parietal Superior Direito
	Parietal_Inf_L	Circunvolução Parietal Inferior Esquerdo
	Parietal_Inf_R	Circunvolução Parietal Inferior Direito
	SupraMarginal_L	Girus Supra-marginal Esquerdo
	SupraMarginal_R	Girus Supra-marginal Direito
	Angular_L	Girus Angular Esquerdo

<b>I E T A L</b>	<b>Angular_R</b>	Girus Angular Direito
	<b>Precuneus_L</b>	Circunvolução Pré-Cuneus Esquerda
	<b>Precuneus_R</b>	Circunvolução Pré-Cuneus Direita
	<b>Paracentral_Lobule_L</b>	Circunvolução Paracentral Esquerda
	<b>Paracentral_Lobule_R</b>	Circunvolução Paracentral Direita
<b>NÚCLEOS DA BASE</b>	<b>Caudate_L</b>	Núcleo Caudado Esquerdo
	<b>Caudate_R</b>	Núcleo Caudado Direito
	<b>Putamen_L</b>	Putamen Esquerdo
	<b>Putamen_R</b>	Putamen Direito
	<b>Pallidum_L</b>	Globo Pálido Esquerdo
	<b>Pallidum_R</b>	Globo Palido Direito
	<b>NucleusAccumbens_L</b>	Núcleo Accumbens Esquerdo
<b>NucleusAccumbens_R</b>	Núcleo Accumbens Direito	
<b>L O B O T E M</b>	<b>Heschl_L</b>	Girus Temporal Transverso Esquerdo
	<b>Heschl_R</b>	Girus Temporal Transverso Direito
	<b>Fusiform_L</b>	Girus Fusiforme Esquerdo
	<b>Fusiform_R</b>	Girus Fusiforme Direito
	<b>Temporal_Sup_L</b>	Girus Temporal Superior Esquerdo
	<b>Temporal_Sup_R</b>	Girus Temporal Superior Direito
	<b>Temporal_Pole_Sup_L</b>	Sulco Temporal Superior Esquerdo
	<b>Temporal_Pole_Sup_R</b>	Sulco Temporal Superior Direito
	<b>Temporal_Mid_L</b>	Girus Temporal Médio Esquerdo



<b>P O R A L</b>	Temporal_Mid_R	Girus Temporal Médio Direito
	Temporal_Pole_Mid_L	Sulco Temporal Médio Esquerdo
	Temporal_Pole_Mid_R	Sulco Temporal Médio Direito
	Temporal_Inf_L	Girus Temporal Inferior Esquerdo
	Temporal_Inf_R	Girus Temporal Inferior Direito
<b>C E R E B E L O</b>	Cerebelum_Crus1_L	Lobo Posterior Superior do Cerebelo Esquerdo
	Cerebelum_Crus1_R	Lobo Posterior Superior do Cerebelo Direito
	Cerebelum_Crus2_L	Lobo Posterior Inferior do Cerebelo Esquerdo
	Cerebelum_Crus2_R	Lobo Posterior Inferior do Cerebelo Direito
	Cerebelum_3_L	Pedúnculo Cerebelar Superior Esquerdo
	Cerebelum_3_R	Pedúnculo Cerebelar Superior Direito
	Cerebelum_4_5_L	Lóbulo Quadrangular Anterior Esquerdo
	Cerebelum_4_5_R	Lóbulo Quadrangular Anterior Direito
	Cerebelum_6_L	Lobo Posterior do Cerebelo Esquerdo
	Cerebelum_6_R	Lobo Posterior do Cerebelo Direito
	Cerebelum_7b_L	Fissura Pós-clival Esquerda
	Cerebelum_7b_R	Fissura Pós-Clival Direita
	Cerebelum_8_L	Parte Posterior do Lobo Quadrangular Esquerdo
	Cerebelum_8_R	Parte Posterior do Lobo Quadrangular Direito
	Cerebelum_9_L	Parte Anterior do Lobo Quadrangular Esquerdo
Cerebelum_9_R	Parte Anterior do Lobo Quadrangular Direito	
Cerebelum_10_L	Lobo Flóculo-nodular Esquerdo	

<b>Cerebelum_10_R</b>	Lobo Flóculo-nodular Direito
<b>Vermis_1_2</b>	Lingula
<b>Vermis_3</b>	Lóbulo Central
<b>Vermis_4_5</b>	Cúlmen
<b>Vermis_6</b>	Declive
<b>Vermis_7</b>	Folha
<b>Vermis_8</b>	Túber
<b>Vermis_9</b>	Úvula
<b>Vermis_10</b>	Nódulo

**Anexo III**  
**Descrição dos Doentes**

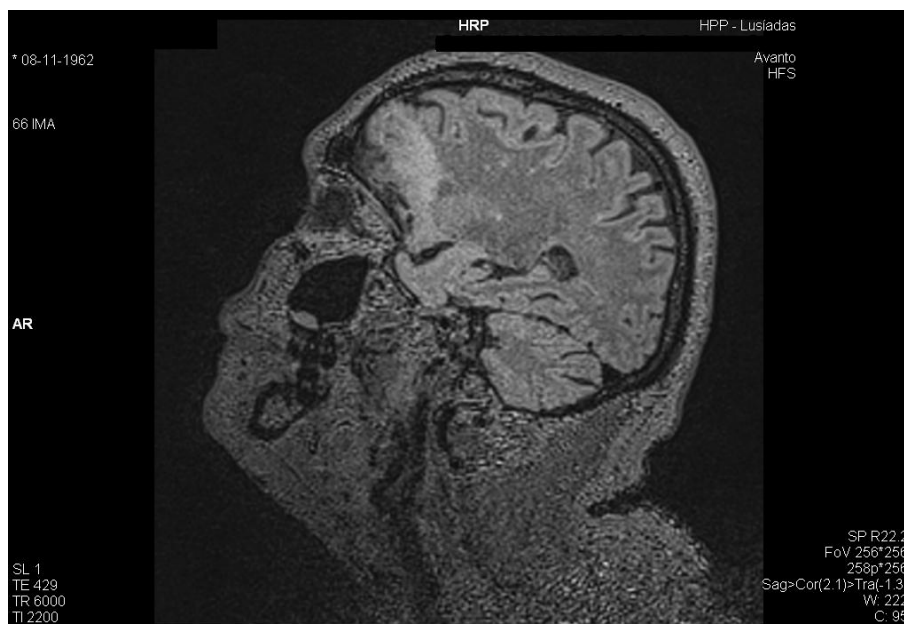
## **Doente A**

Estudo realizado com sequências volumétricas T1, T2 FLAIR com supressão de gordura e imagem ponderada em susceptibilidade (SWI); e com sequência de tensor de difusão com obtenção de mapas ADC e FA.

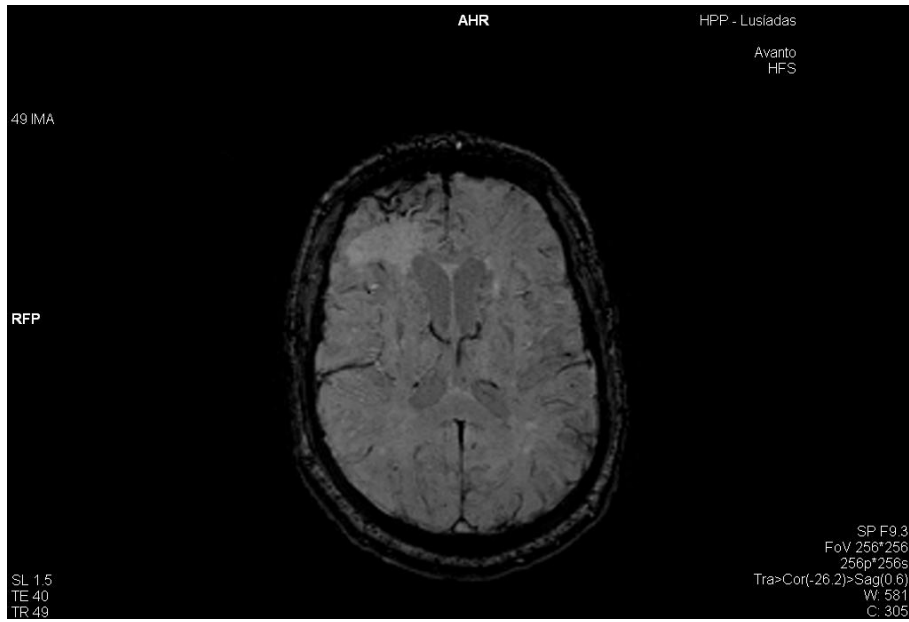
Acentuado hipossinal em T1 e T2 FLAIR ao nível da substância branca pré-frontal orbital e superior direita. Posterior e superiormente a esta região observa-se hipossinal em T1 e hipersinal em T2 FLAIR ao nível da substância branca. Observam-se outras múltiplas lesões na substância branca dispersas bilateralmente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



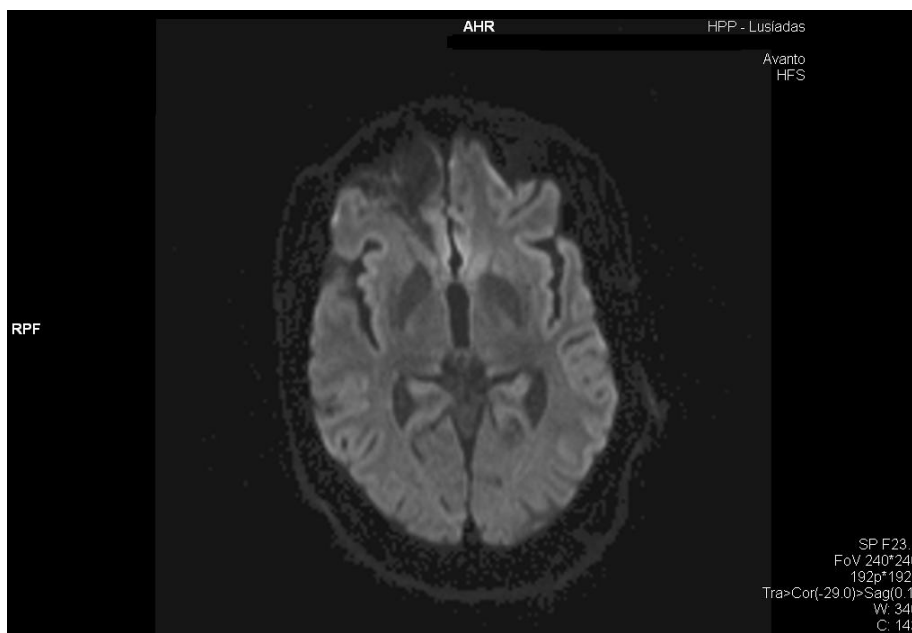
**Imagem 1.** Sagital T1 do encéfalo do Doente A.



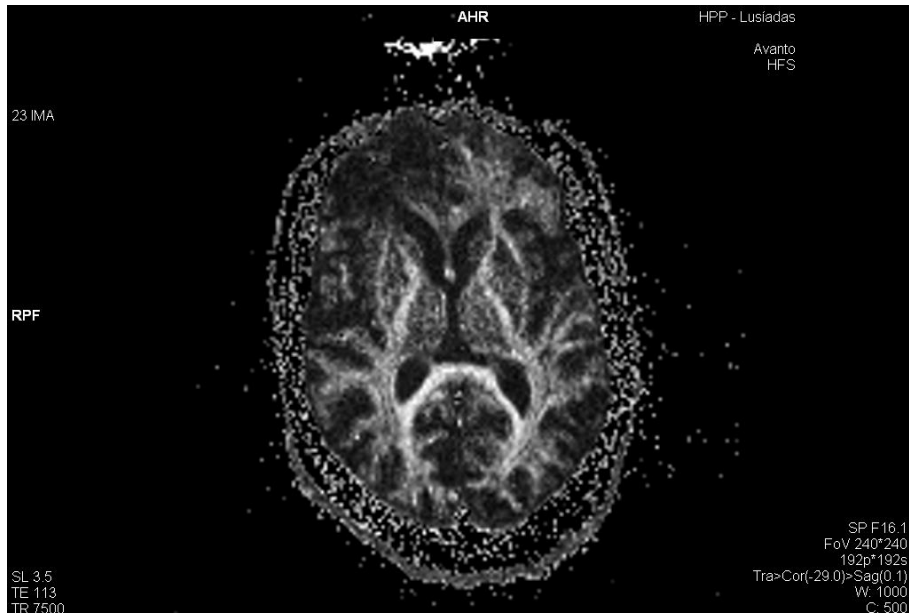
**Imagem 2.** Sagital T2 Flair do encéfalo do Doente A.



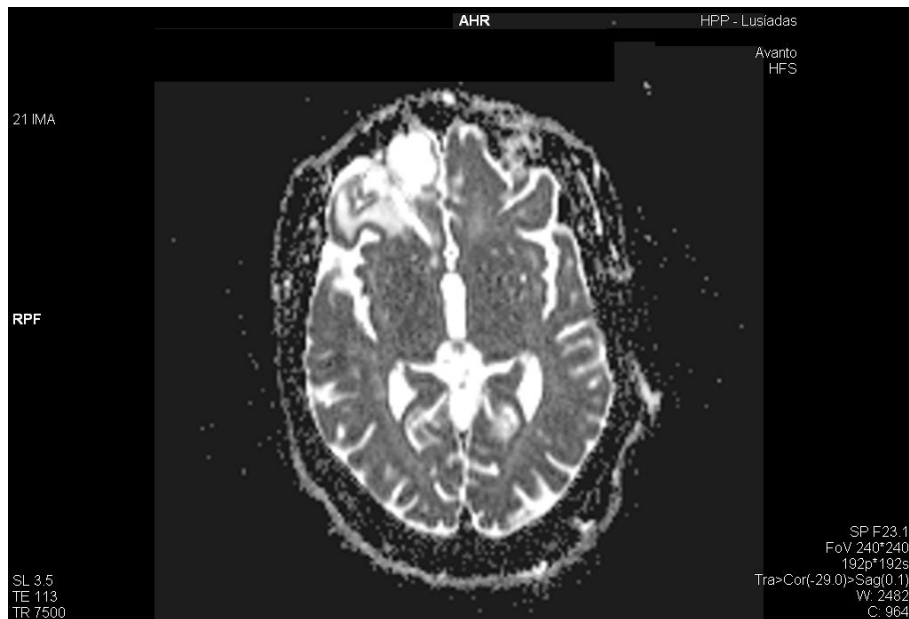
**Imagem 3.** Axial SWI (imagem ponderada em susceptibilidade) do encéfalo do Doente A.



**Imagem 4.** Imagem Trace W do Doente A.



**Imagem 5.** Mapa de anisotropia fraccional (FA) do encéfalo do Doente A.

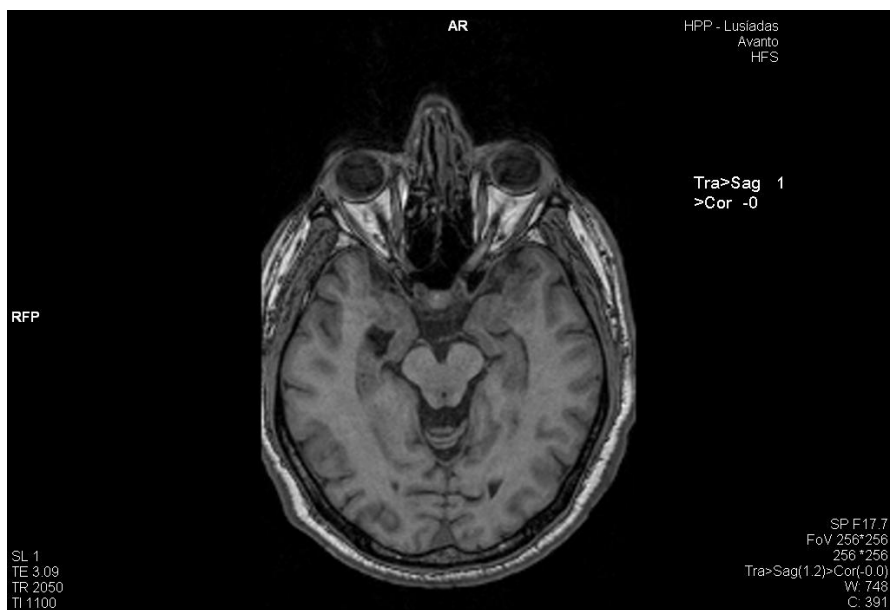


**Imagem 6.** Imagem de ADC (imagem ponderada em difusão) do encéfalo do Doente A.

## Doente B

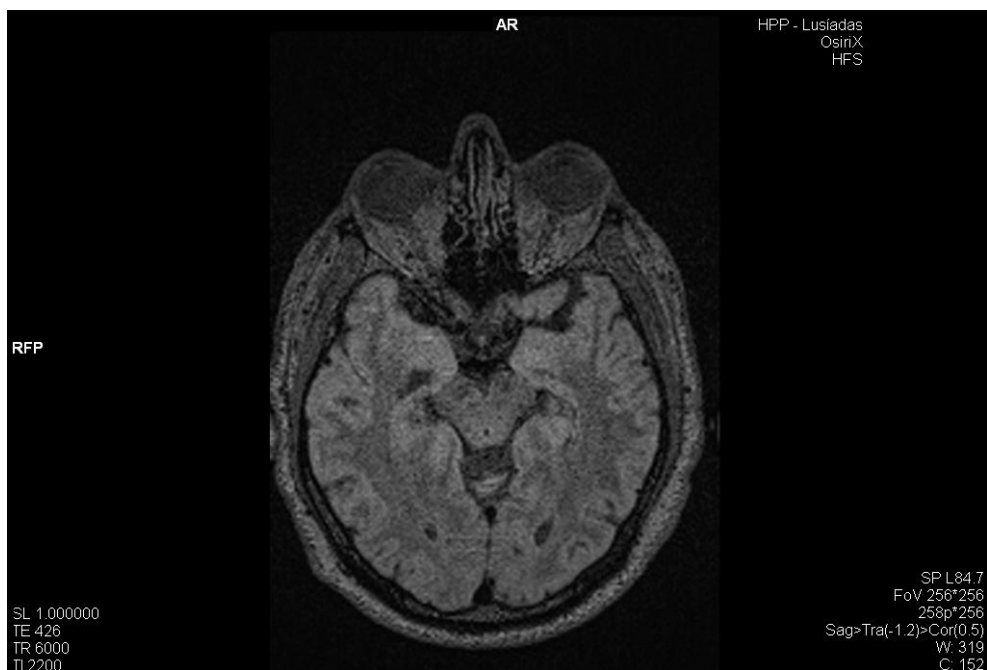
Estudo realizado com sequências volumétricas T1, T2 FLAIR com supressão de gordura e imagem ponderada em susceptibilidade (SWI); e com sequência de tensor de difusão com obtenção de mapas ADC e FA.

Ao nível da região anterior medial do lobo temporal direito observa-se ligeiros hipossinal e hipersinal em T1 e T2 FLAIR, respectivamente ao nível da substância cinzenta cortical concomitante com uma aparente perda de limites na transição de substância branca e cinzenta, e evidência de ectasia local do corno ventricular anterior comparativamente ao contralateral. Também em imagens SWI é aparentemente observável relativo hipersinal na região anterior do putâmen direito com perda de definição de limites, em comparação com o contralateral. Não se percebem alterações a nível das imagens ponderadas em difusão e ADC em termos de restrição ou facilitação da difusão, nem alterações a nível de FA.

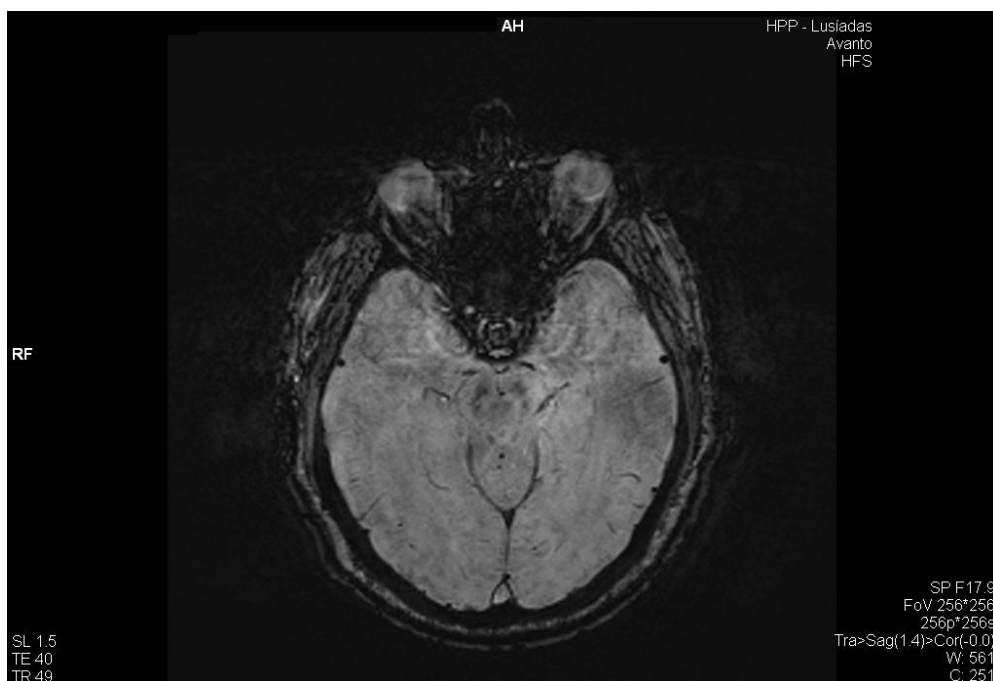


**Imagem 7.** Axial T1 do encéfalo do Doente B.

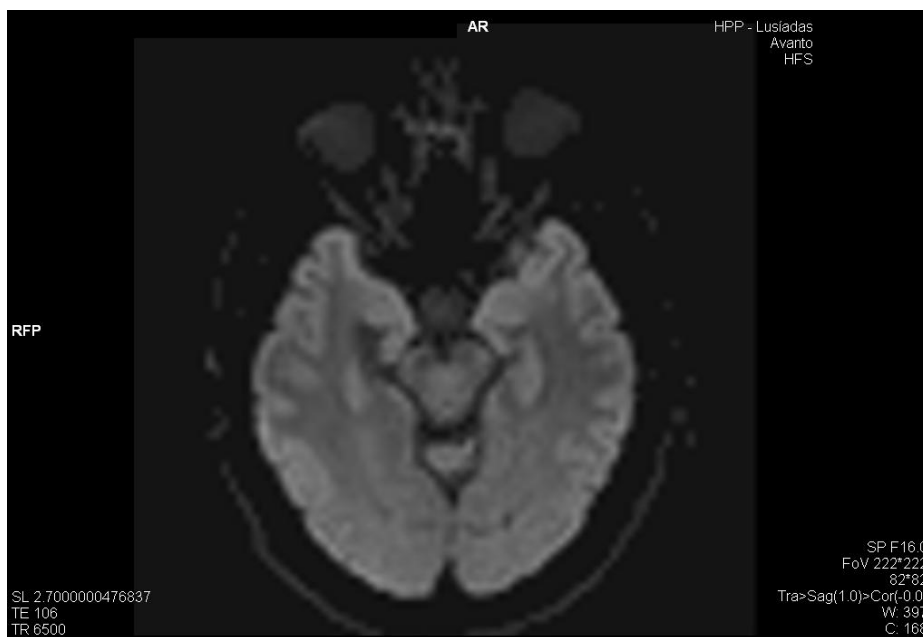




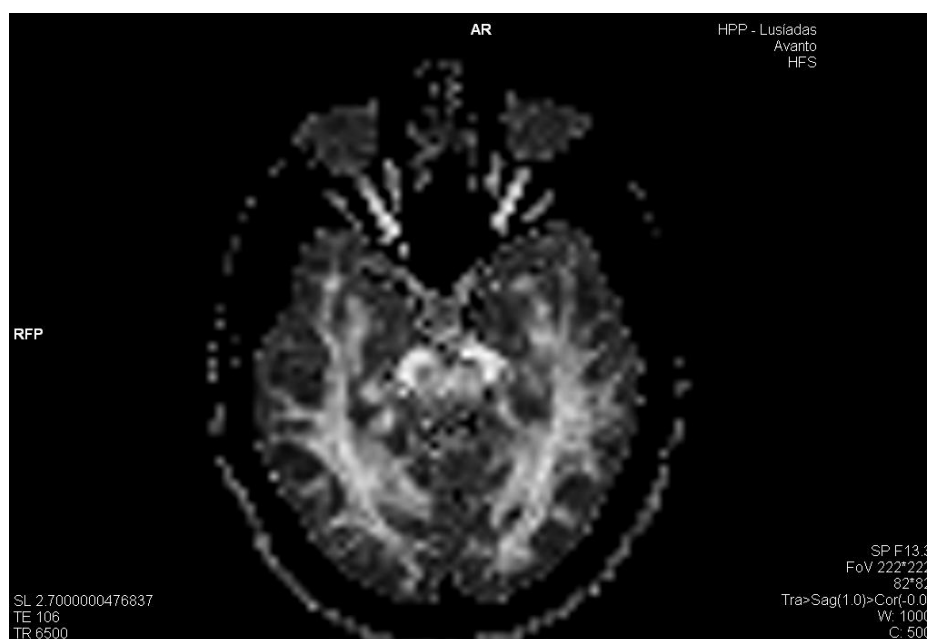
**Imagem 8.** Axial T2 Flair do encéfalo do Doente B.



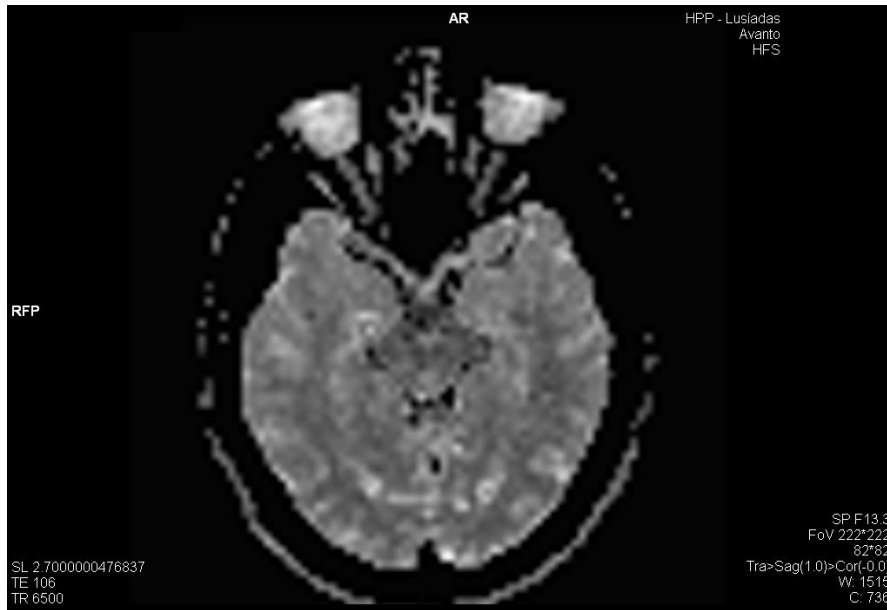
**Imagem 9.** Axial SWI (imagem ponderada em susceptibilidade) do encéfalo do Doente A.



**Imagem 10.** Imagem Trace W do Doente B.



**Imagem 11.** Mapa de anisotropia fraccional do encéfalo do Doente B.



**Imagem 12.** Imagem de ADC (imagem ponderada em difusão) do encéfalo do Doente B.

## **Anexo IV**

### **Média das medidas da teoria dos grafos para 118 regiões anatómicas distintas**

VARIÁVEIS	ROI's que têm a média mais alta		ROI's que têm a média mais baixa	
<b>Grau do Nó</b>	Precuneus R	18,41	Cerebelum 10 R	1,50
	Precuneus L	15,41	Pallidum R	2,36
	Occipital Mid L	13,45	Heschl R	2,91
	Lingual R	14,64	Frontal Mid Orb R	3,36
	Lingual L	13,50	Nucleus Accumbens L	3,45
	Calcarine R	13,73	Nucleus Accumbens R	3,73
	Cingulum Mid R	15,64	Pallidum L	3,86
<b>Coeficiente de "Clustering"</b>	Parietal Inf R	29,25	Hippocampus L	2,26
	Occipital Sup R	18,38	Caudate R	2,32
	Angular L	19,16	Putamen L	2,20
	Cerebelum 7b L	16,12	Putamen R	2,27
	Parietal Inf L	25,20	Thalamus R	2,30
	Frontal Inf Oper L	16,07	Vermis 8	2,30
	Frontal Inf Tri L	16,16	Vermis 3	1,87
<b>"Betweenness Centrality"</b>	PreCentral L	909204	Cerebelum 10 R	22
	Cuneus R	476702	Vermis 1 2	129
	Calcarine R	426636	Cerebelum 10 L	211
	Parietal Sup L	409791	Vermis 10	223
	Precuneus L	388388	Nucleus Accumbens L	224
	Precuneus R	366325	Pallidum R	338
	Frontal Inf Oper L	327358	Nucleus Accumbens R	357
<b>Eficiência Local</b>	Parietal Inf R	29,25	Olfactory L	1,38
	Parietal Inf L	25,20	Olfactory R	1,53
	Angular L	19,16	Caudate L	1,82
	Occipital Sup R	18,38	Vermis 3	12,66
	Frontal Inf Tri L	16,16	Putamen L	2,20
	Cerebelum 7b L	16,12	Hippocampus L	2,26
	Frontal Inf Oper L	16,07	Putamen R	2,26

<b>Excentricidade</b>	Parietal Inf R	29,25	Olfatory L	1,38
	Parietal Inf L	25,20	Olfatory R	1,53
	Angular L	19,16	Caudate L	1,81
	Occipital Sup R	18,38	Vermis 3	1,87
	Frontal Inf Tri L	16,16	Putamen L	2,20
	Cerebelum 7b L	16,12	Hippocampus L	2,26
	Frontal Inf Oper L	16,07	Putamen R	2,26
<b>Força</b>	Parietal Inf R	203,18	Cerebelim 10 R	5,64
	PostCentral L	438,05	Cerebelim 10 L	9,64
	Cuneus R	394,77	Nucleus Accumbens R	15,14
	Frontal Mid L	449,05	Nucleus Accumbens L	12,73
	Frontal Sup L	431,14	Vermis 1 2	14,32
	Precuneus R	597,73	Vermis 10	24,82
	Cingulum Mid R	506,23	Cerebelum 3 L	29,59

## **Anexo V**

### **Correlações das medidas de caracterização do grafo com a idade**

	Variável	Região de Interesse	Coefficiente de Correlação	Sig. (2-tailed)
<b>I D A D E</b>	<b>Grau do nó</b>	Cerebelum 4 5 L	0,452	0,035
		Cingulum Mid L	-0,459	0,032
		Fusiform L	-0,454	0,034
		Heschl R	-0,450	0,036
		Cerebelum 7b L	-0,603	0,003
		Cerebelum 7b R	-0,522	0,013
		Temporal Pole Mid L	-0,480	0,024
	<b>Coefficiente de Clustering</b>	Vermis 6	-0,454	0,034
	<b>Betweenness Centrality</b>	Rolandic Oper L	0,481	0,024
		Lingual L	-0,524	0,012
		Parietal Sup L	-0,469	0,028
		Angular L	-0,435	0,043
		Cerebelum Crus 1 R	-0,434	0,043
		Cerebelum 7b R	-0,424	0,049
	<b>Eficiência Local</b>	Vermis 6	-0,454	0,034
	<b>Excentricidade</b>	Occipital Sup L	-0,441	0,040
		Occipital Mid L	-0,660	0,001
		Caudate L	-0,425	0,049
		Vermis 4 5	-0,454	0,034



## **Anexo VI**

### **Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis**

<b>Diferenças entre doentes e indivíduos saudáveis</b>		
<b>Variável</b>	<b>Região de Interesse</b>	<b>Sig. (2-tailed)</b>
<b>Grau do Nó</b>	Rolandic Oper L	0,053
	Hippocampus L	0,048
	Hippocampus R	0,027
	Fusiform L	0,051
	Postcentral L	0,046
	Precuneus R	0,039
	Caudate L	0,049
	Cerebelum 7b L	0,038
	Cerebelum 9 L	0,052
	Cerebelum 10 L	0,032
<b>Coeficiente de "Clustering"</b>	Thalamus L	0,032
	Vermis 1 2	0,046
<b>"Betweenness Centrality"</b>	Frontal Inf Orb R	0,032
	Vermis 7	0,046
<b>Eficiência Local</b>	Thalamus L	0,032
	Vermis 1 2	0,046
<b>Excentricidade</b>	Thalamus L	0,032
	Vermis 1 2	0,046
<b>Força</b>	Thalamus L	0,041
	Thalamus R	0,047
	Cerebelum 9 R	0,032
	Cerebelum 10 L	0,036
	Vermis 1 2	0,041

**Anexo VII**

**Comunicações realizadas no âmbito deste  
trabalho**

- **2012:** H.A. Ferreira, C. Ferra, P. Gonçalves-Pereira, R. Manaças, A. Andrade, **“Pipeline methodology for structural connectivity analysis: application to the normal brain”**, 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 10-14 June 2012, Beijing, China. Poster and E-poster.
  
- **2012:** C. Ferra, H.A. Ferreira, **“Differences in structural connectivity between normal and pathological brains”**, 4th Workshop on Biomedical Engineering, 21 April 2012, Faculty of Sciences of the University of Lisbon.

