

**DINÂMICA TEMPORAL DE REDES FUNCIONAIS CORTICAIS EM
PORTADORES DE ALZHEIMER**
TEMPORAL DYNAMICS OF FUNCTIONAL CORTICAL NETWORKS IN
ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS

**Tandara Oliveira Benevides Silva¹, Marcos Paulo Andrade Netto¹, Thaise Grazielle Lima de
Oliveira Toutain¹, Raphael Silva do Rosário¹, José Garcia Vivas Miranda¹, Albert C. Yang²**

Universidade Federal da Bahia¹, Hospital Geral de Veteranos de Taipei²

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the main form of dementia in the elderly and its pathologically is characterized by neurofibrillary tangles and amyloid deposition, which causes loss of functional connectivity at pre-clinical stages. This study aims to compare spatial and temporal topological patterns of cortical functional connectivity between healthy individuals and patients with AD at different stages. Brain functional networks (BFN) were built by the Motif Synchronization method and characterized by indices of temporal connectivity and stability. Synchronicity and network topology of BFN were evaluated. We evaluated connectivity as the average weighted degree and found that it follows a trend to decrease over disease progression. We evaluated topological stability as the vertices variation coefficient (VVC) and found that it follows a trend to increase with disease progression. The analysis of the most representative hubs revealed a decreased proportion of hubs in brain regions markedly affected by AD, mostly at later disease stages, and increased proportion at earlier stages, in accordance with previous studies. These data indicate altered connectivity pattern and stability in dynamics of the functional synchronization networks. Individual variability could have masked statistical significance in our data, we suggest future longitudinal studies to address the questions presented in this paper.

Key words: Alzheimer's, Brain functional networks, functional connectivity.

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de demência entre idosos e caracteriza-se, do ponto de vista neuropatológico, pela presença de emaranhados neurofibrilares e deposição amiloide, que ocasiona a perda da conectividade funcional em estágios pré-clínicos da doença. Este trabalho visa comparar padrões topológicos (temporais e espaciais) da conectividade funcional cerebral cortical de indivíduos sem demência e com DA em diferentes estágios. Redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas foram geradas e caracterizadas por índices de conectividade e de estabilidade temporal. Sincronicidade e topologia de rede das RFC foram estudadas. Nós avaliamos conectividade como média de grau ponderado e observamos uma tendência ao seu decréscimo com a progressão da DA. Nós avaliamos a estabilidade topológica como coeficiente de variação dos vértices (CVV) e observamos uma tendência ao seu aumento com a progressão da doença. A análise dos hubs mais representativos das redes revelou uma menor proporção em regiões funcionalmente afetadas pela DA, principalmente no último estágio da enfermidade, enquanto estágios iniciais apresentaram uma maior proporção corroborando achados de trabalhos anteriores. Tais resultados indicam alteração no padrão de conectividade e estabilidade na dinâmica da rede de sincronização funcional dos grupos analisados. Em virtude da alta variabilidade, que pode ter sido a causa dos resultados não significativos, sugere-se estudos futuros com um design longitudinal.

Palavras chave: Alzheimer, Redes Funcionais Cerebrais, conectividade funcional.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais comum entre a população idosa, correspondendo a cerca de 50-70% dos casos¹. De acordo com o Relatório Mundial de Doença de Alzheimer em 2018 a estimativa de pessoas acometidas por demência na população mundial era de, aproximadamente, 50 milhões, com projeções que indicam que esse número alcance 152 milhões de pessoas em 2050. A elevação na prevalência desta enfermidade tem se dado, especialmente, devido ao aumento da expectativa de vida populacional, em países desenvolvidos e, principalmente, em desenvolvimento^{2,3} tornando-a uma questão de saúde pública. O Alzheimer constitui um transtorno neurodegenerativo complexo, que gera a perda de memória e função cognitiva levando a óbito^{4,5}. Do ponto de vista neuropatológico, é caracterizado pela presença de placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares e deposição amiloide, que desencadeia a perda sináptica e morte neuronal⁶. Estudos prévios têm reportado ruptura da conectividade funcional em decorrência de tais alterações antes do estágio clínico da doença⁷.

Atualmente, não existe um teste específico para o diagnóstico do Alzheimer⁸. Na prática, o diagnóstico da doença é clínico, realizado pelo psiquiatra, geralmente auxiliado por especialistas, a partir de uma série de exames, que permitem a exclusão de outras enfermidades e a avaliação do funcionamento cognitivo⁹. Dentre as ferramentas utilizadas para o diagnóstico do Alzheimer podem-se destacar: análise do histórico médico e familiar do paciente¹⁰; solicitação de informações a respeito de mudanças em habilidades que envolvam pensamento e comportamento do paciente⁴; exames de sangue e de imagem a fim de descartar outras enfermidades que possam desencadear demência, a exemplo de alguns tumores e deficiências vitamínicas¹⁰; além de testes cognitivos como o Mini Exame de Estado Mental (MEEM) e a Escala de Avaliação Clínica de Demência (do inglês Clinical Dementia Rating – CDR)¹⁰. O diagnóstico definitivo do Alzheimer se dá somente pós-morte, através da análise microscópica do tecido cerebral do doente, tendo em vista que a sua indicação em vida é inviável, em virtude do alto risco que representa ao paciente³.

Novos critérios diagnósticos para o Alzheimer incorporam o uso de biomarcadores que mostram a patogênese subjacente

mediante a avaliação de Beta-amiloide (A β) no cérebro ou fluido cerebrospinal, danos sinápticos e neuronais, além de atrofia da substância cinzenta ou tau no líquido cefalorraquidiano¹¹. Com base nesta perspectiva, considerando que a ruptura na conectividade funcional precede a apresentação clínica desta afecção⁷ a análise de redes cerebrais, funcionais e estruturais, constitui uma ferramenta em potencial para a compreensão dos processos fisiopatológicos, desenvolvimento de biomarcadores para o diagnóstico precoce e para monitorar os efeitos do tratamento em DA¹².

O cérebro humano apresenta características de redes complexas, como topologia de mundo pequeno, presença de hubs e modularidade, e pode ser analisado a partir da abordagem de grafos¹³. De acordo com a teoria dos grafos, uma rede é descrita como um conjunto de nós (vértices) e as conexões entre eles (arestas)¹³. O estudo da conectividade cerebral pode ser realizado através da abordagem de redes complexas, sob aspectos anatômicos ou funcionais. Do ponto de vista anatômico, nós denotam elementos neurais, neurônios ou regiões cerebrais, e as arestas representam conexões físicas, isto é sinapses ou projeções axonais¹³. Redes funcionais refletem a conectividade neural entre regiões cerebrais distintas, e se fundamentam na conectividade funcional, que pode ser descrita como uma medida de sincronização – grau de atividade neuronal correlacionada dentro ou através de populações neuronais – temporal e espacial entre diferentes regiões cerebrais¹⁴. De acordo com Babiloni et al., em 2009*, quando são consideradas técnicas de eletroencefalografia (EEG), a conectividade funcional cerebral captura a dependência estatística entre os ritmos de EEG dispersos e, muitas vezes, espacialmente remotos, medindo suas correlações no domínio do tempo ou da frequência¹⁵.

Em humanos, a cognição está associada a padrões de ativação neural de mudança rápida e amplamente distribuídos, que envolvem numerosas regiões corticais e subcorticais ativadas em diferentes combinações e contextos¹⁶. O funcionamento cognitivo resulta da colaboração entre as diversas e especializadas áreas cerebrais¹⁷. A compreensão de como esse funcionamento depende da atividade integrada e coordenada dessas regiões tem sido uma das principais dificuldades da neurociência cognitiva¹⁸. Dois importantes princípios organizacionais do córtex cerebral são

a segregação funcional e a integração funcional, que permitem a rápida extração de informação e a geração de estados cerebrais coerentes¹⁶. Segregação funcional corresponde ao processamento de informações localmente especializado do cérebro, e integração funcional refere-se tanto às associações de informações das regiões cerebrais distribuídas quanto à eficiência global da transferência de informação¹⁹, que mede a integração da rede e seu desempenho geral para transferência de informações, e é inversamente relacionada ao caminho mínimo médio, índice do grafo que revela a facilidade no transporte de informação ou outras entidades dentro da rede^{20,21,22}.

A compreensão de como o fluxo de informação é regulado pela segregação e integração das funções cerebrais é crucial para o estudo das funções fundamentais cerebrais¹². O estudo da conectividade cerebral através da teoria dos grafos fornece uma ferramenta descritiva na compreensão das funções cerebrais, além de viabilizar aparatos para análise de disfunções e biomarcadores para descrever e prever comportamentos ou patologias¹⁹.

Durante a doença de Alzheimer, pacientes apresentam disfunção na transmissão sináptica em muitas regiões cerebrais em virtude da deposição de monômeros e dímeros A β ²³. É sabido que antes mesmo da perda neuronal e da atrofia decorrentes da deposição de tais agregados, ocorre a ruptura da conectividade funcional entre essas áreas, que pode significar um primeiro resultado deletério da proteína amiloide em DA²⁴.

As atividades de rede que refletem a cognição através da conectividade funcional são alteradas décadas antes do diagnóstico do Alzheimer⁷. Estudos anteriores de redes em portadores de Alzheimer têm reportado o desaparecimento da topologia de mundo pequeno¹⁸ – que é vista por trabalhos com modelagem computacional como uma arquitetura ótima para transferência de informação dentro da rede, garantido eficiência local e global durante esse processo – e perda preferencial dos hubs da rede²⁵. Em redes funcionais cerebrais, hubs representam regiões importantes para o processamento cognitivo, que podem ser analisados na rede em vista de seu alto grau ou de sua alta centralidade^{13,22}, estes nós são essenciais para a integração do fluxo de informação da rede, além de diminuir os custos e aumentar a eficiência na transferência de informações²⁶, desempenhando um papel crucial na topologia

de pequeno mundo. Ademais, são essenciais para uma comunicação eficiente dentro e entre os módulos¹⁸. Por esse motivo, a integridade dos hubs é fundamental para a integridade da rede, uma vez que o rompimento de alguns deles pode ocasionar grandes alterações na eficiência desta, o que pode culminar na perda de processamento local eficiente e da integração global.

No caso de redes direcionadas e ponderadas, como as realizadas neste trabalho, hubs podem ser classificados de acordo com duas características importantes da atividade cerebral: regiões de concentração e de difusão¹⁴. Regiões de concentração recebem grande fluxo de informação, enquanto regiões de difusão enviam grande fluxo de informação durante a ativação cerebral¹⁴. A análise das redes a partir do método GVT permite verificar como estes hubs se comportam ao longo do tempo. Uma abordagem dinâmica, onde consideramos as flutuações temporais, pode contribuir para uma melhor compreensão dos aspectos funcionais da doença além de auxílio ao diagnóstico.

Este trabalho tem por objetivo construir redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas e comparar a atividade cortical cerebral de indivíduos sem demência e pacientes com Alzheimer, para diferentes estágios da doença (DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave); Avaliar a estabilidade cortical sob o aspecto da conectividade e da topologia da rede para os diferentes grupos; Examinar a proporção e distribuição dos hubs destas redes.

Metodologia

Este trabalho caracteriza-se como um estudo epidemiológico do tipo ensaio clínico de corte transversal caso-controle. Estudos epidemiológicos fazem a análise da distribuição e dos fatores que colaboram para o desenvolvimento de enfermidades além das condições associadas à saúde em uma determinada população²⁷. A análise do tipo caso-controle faz a comparação entre dois grupos, doente (caso) e não doente (controle), baseado na frequência de exposição a fatores de risco que se deseja estudar²⁸, tal abordagem permite um tempo mais curto para empregar o estudo e investigação de uma variedade de hipóteses etiológicas de modo simultâneo, além de apresentar baixo custo de pesquisa e possibilitar a investigação de doenças raras com eficiência²⁷. De acordo com Almeida e Barreto, 2011*, o caráter transversal da análise conceitua-se como

uma abordagem em que a produção de um determinado dado ocorre em um único momento no tempo, o que permite retratar um corte transversal do processo observado²⁹.

O processo de construção das redes funcionais cerebrais dinâmicas fundamenta-se na obtenção de dados de sinais eletrofisiológicos a partir de eletroencefalografia. A escolha desta ferramenta se dá principalmente devido à sua alta resolução temporal (ms) e ao fato de ser um método de baixo custo e não invasivo¹⁵.

Para a construção da RFC foram utilizados dados secundários de EEG, 19 eletrodos (Sistema 10-20), provenientes de um estudo realizado na Clínica de Demência do Instituto Neurológico do Hospital Geral de Veteranos em Taipei, Taiwan³⁰. Nesse estudo foram recrutados 123 indivíduos, dos quais 108 apresentavam a doença de Alzheimer, 59 mulheres e 49 homens, com idade média de 78 anos (DP:8,6), com diferentes estágios da doença: DA muito leve (N = 15), DA leve (N=69), DA moderado a grave (N=24) e o 15 indivíduos saudáveis (controle) com idade média de 69,9 anos (DP: 9,5).

A partir dos registros de EEG foram determinados os nós da rede (eletrodos). Após a obtenção e processamento dos dados, foi aplicado o método de associação a séries temporais de cada par de nó, nesse trabalho foi utilizado o método de Sincronização por Motifs (SM) – que fornece o grau e a direção de sincronização entre os nós da rede por meio da contagem do número de padrões específicos (*motifs*) dentro de uma série temporal¹⁴ –, com posterior comparação a um limiar pré-estabelecido, em seguida foram geradas as matrizes de adjacência que, de acordo com Stam e Reijneveld, 2007³¹, contém a informação sobre a estrutura de conectividade do grafo. Uma sequência de matrizes de adjacência foi calculada para uma janela deslizante ao longo das séries

temporais de atividades do EEG e para cada matriz uma rede foi estimada. O conjunto dessas redes é denominado como um Grafo Variante no Tempo (GVT) (Figura 1).

Neste trabalho utilizamos o conceito de Rede Estática Agregada (REA) que constitui a soma de todas as matrizes de adjacência e sua configuração em um grafo ponderando sendo os pesos das arestas representações do tempo total em que cada aresta se manteve sincronizada ao longo do tempo. No total foram geradas 2.505 redes por indivíduo, que foram caracterizadas por índices de conectividade e estabilidade temporal.

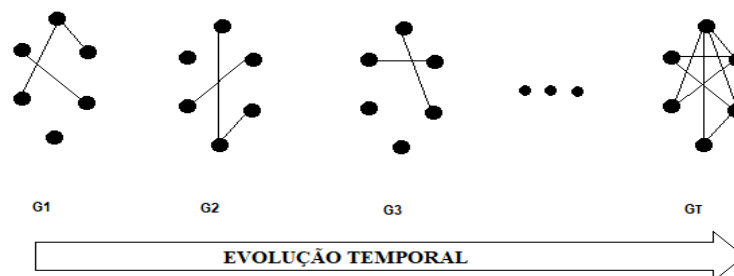
A avaliação da conectividade foi realizada através da média do grau ponderado, que representa o grau de um nó, quantidade de arestas que incidem sobre ele, considerando a soma dos pesos das arestas conectadas ao nó^{16, 20}. Este peso depende do que está sendo modelado no grafo e, neste trabalho, representou o tempo de conexão da aresta durante o registro do sinal.

A estabilidade cortical entre os grupos foi avaliada a partir da utilização de indicadores atemporais quantitativos de arestas e aglomeração³². O indicador atemporal do número de arestas representa como a quantidade de conexões flutua ao longo do tempo de registro. O indicador de aglomeração também faz isso, mas para a topologia da rede³². A medida utilizada para computar a estabilidade foi o coeficiente de variação (CV) dos indicadores citados acima, ao longo do tempo,

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} * 100$$

onde S é o desvio padrão e \bar{X} a média do índice. Um maior coeficiente de variação implica em uma menor estabilidade cortical³².

Figura 1. Representação esquemática do GVT. Onde 1,2,3... representam cada instante de tempo e GT representa a Rede Estática Agregada.



O estudo do cérebro a partir do método Grafos Variantes no Tempo permite a análise da sua dinamicidade fundamental, revelando como índices de conectividade e estabilidade se comportam ao longo do tempo de registro. Até o presente momento, não existem estudos que façam a análise de redes em Alzheimer empregando tal metodologia. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos tanto para a conectividade quanto para a estabilidade para todos os grupos de análise (testes de significância, Tabela 1), contudo, as tendências observadas são discutidas posteriormente neste tópico (Figuras 2, 3 e 4).

Análises de rede em portadores de Alzheimer tem relatado, frequentemente, esta doença como uma “síndrome de desconexão”³³ em virtude da perda sináptica e neuronal, que se sugere interferir em conexões estruturais e funcionais entre neurônios e regiões cerebrais, ocasionando sintomas clínicos – principalmente cognitivos e comportamentais³⁴. Tal visão tem se mostrado simplista, uma vez que apesar de muitos trabalhos terem reportado a ruptura de conexões estruturais e funcionais em portadores de Alzheimer^{33, 24} existem estudos que revelam a elevação da conectividade para a doença^{35,36}. Assim, pode-se esperar que alterações na topologia das redes na DA sejam consequência desse misto de elevação e decréscimo da conectividade¹².

Neste trabalho fizemos um estudo da dinâmica temporal de redes em portadores de Alzheimer, considerando os diferentes estágios da doença (DA muito leve, leve e moderado a grave, além do grupo controle) avaliando índices

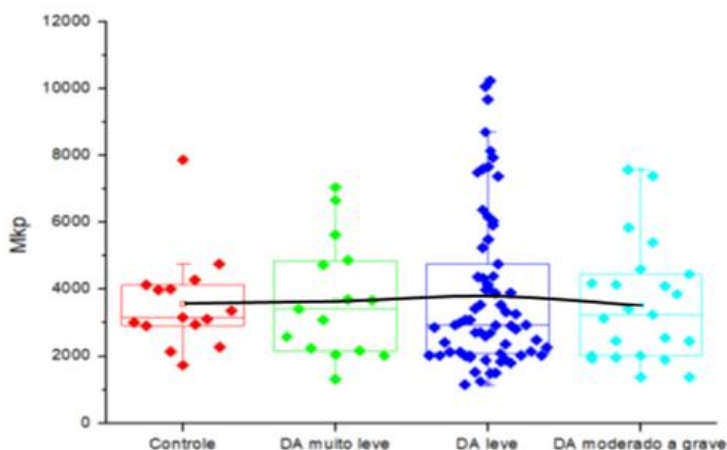
de conectividade, estabilidade cortical, proporção e distribuição dos *hubs* de conectividade.

Conectividade

Nossos resultados revelam uma tendência ao aumento da conectividade temporal – variação do nível de sincronia entre diferentes regiões cerebrais ao longo do tempo – em estágios iniciais da doença, DA muito leve (Média 3677.71; DP 1764.47; EP \pm 455.58), e DA leve (Média 3859.73; DP 2329.97; EP \pm 284.65), quando comparados ao grupo controle (Média 3579.90; DP 1457.23; EP \pm 376.25) e ao estágio mais grave (Média 3538.83; DP 1763.63; EP \pm 367.74).

Essa hiperconectividade pós lesão tem sido descrita na literatura como mecanismo de compensação e é prevista para estágios iniciais do Alzheimer^{34,36}. Após a lesão inicial, geralmente em *hubs* da rede, novos caminhos são formados, a fim de que o fluxo de informação seja mantido¹⁸. Considerando que redes cerebrais são custosas, e que hubs aumentam a eficiência e reduzem o custo do processamento de informação, é possível que o redirecionamento das arestas ocorra para hubs de menor grau, o que é previsto em modelos de conexão preferencial³⁵. Espera-se, no entanto, que o mecanismo de compensação não ultrapasse um certo limiar, onde os níveis de atrofia cortical são mais proeminentes, como o visto em estágios mais avançados da doença³⁴ ocasionando a um aumento da desconexão entre regiões cerebrais que não pode mais ser suplantado.

Figura 2. Análise da conectividade funcional. Gráfico representativo das médias (Kp) para os quatro grupos. Gráfico em Box Plot para visualização das distribuições das médias kp para os quatro grupos, controle e DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave. Os pontos representam os indivíduos. Nota-se que os grupos DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave apresentam maior variabilidade de conectividade cortical, enquanto o grupo controle é mais homogêneo, apesar do ponto desviante. É perceptível a tendência ao aumento da conectividade em estágios iniciais.



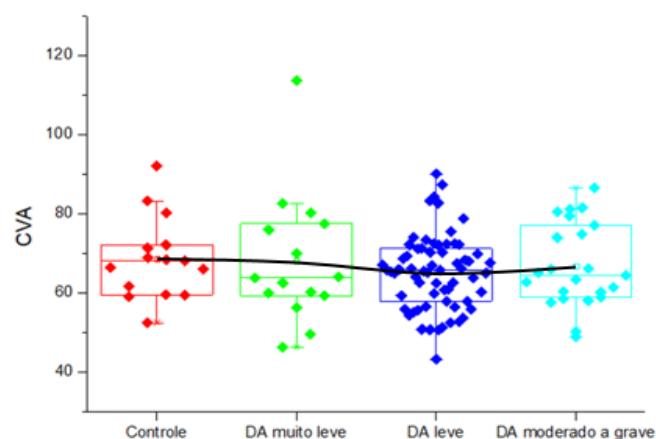
Estabilidade

Coefficiente de Variação das Arestas

Para a estabilidade medida através do coeficiente de variação do número de arestas no tempo, encontramos valores muito próximos entre os grupos, com um pequeno decréscimo para DA leve (Média 65.36; DP 9.45; EP \pm 1.17) e DA moderado a grave (Média 66.91; DP 10.48; EP \pm 2.19), comparado a DA muito leve (Média 68.20; DP 16.53; EP \pm 4.27) e controle (Média 68.69; DP 10.35; EP \pm 2.67).

Esse pequeno aumento da estabilidade da quantidade de sincronização da rede, principalmente do DA muito leve para o DA leve, pode ser explicado, em parte, pelo mecanismo de compensação, uma vez que mesmo ocorrendo ruptura de algumas regiões o redirecionamento inicial das arestas ainda ocorreria para os *hubs*, resultando em um reforço das conexões, com o avanço da doença. Para o estágio moderado a grave nota-se um leve aumento do CVA, quando comparado ao estágio anterior, revelando decréscimo da estabilidade, o que é esperado, já que em estágios tardios do Alzheimer, muitos *hubs* da rede já teriam sido perdidos.

Figura 3. Análise da estabilidade para a sincronia através do coeficiente de variação do número de arestas. Gráfico representativo do coeficiente de variação das arestas para os quatro grupos. Gráfico em Box Plot para visualização das distribuições do CVA para os quatro grupos, controle e DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave. Os pontos representam os indivíduos. Nota-se que os grupos DA muito leve e DA moderado a grave apresentam maior variabilidade de estabilidade cortical considerando a conectividade da rede, enquanto o grupo controle e DA leve são mais homogêneos, apesar dos pontos desviantes.



Coefficiente de Variação da Aglomeração

A estabilidade medida através do coeficiente de variação da aglomeração, por sua vez, demonstrou aumento do índice, com avanço dos estágios da doença indicando uma tendência a redução da estabilidade com a progressão da enfermidade (DA muito leve :Média 105.28; DP 36.48; EP \pm 12.43; DA leve: Média 118.38; DP 48.52; EP \pm 5.68; DA moderado

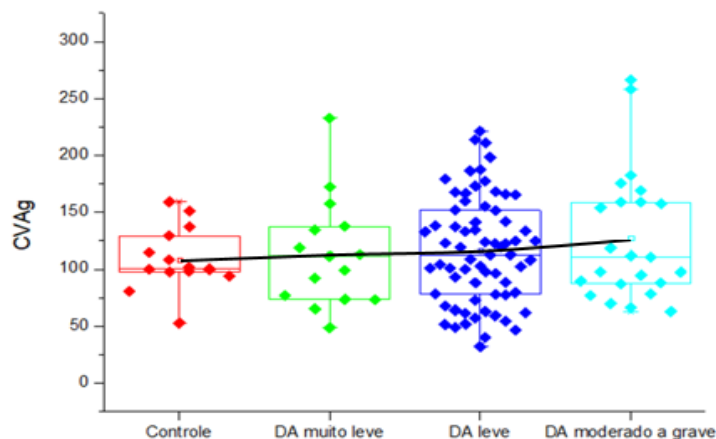
a grave: Média 127.46; DP 56.87; EP \pm 11.86 e Controle: Média 108.37; DP 27.08; EP \pm 6.99). Essa redução na estabilidade para a topologia da rede resulta no fato de que, a arquitetura da rede pode ser mais sensível a alterações como a perda de regiões críticas para o processamento de informação.

A avaliação estatística das análises foi realizada através do pacote estatístico do Origin e os resultados são apresentados a seguir:

Tabela 1. teste de significância – Média, Desvio-padrão (DP) e Erro padrão (EP) da Média do grau ponderado (Mkp), do Coeficiente de Variação de Arestas (CVA) e do Coeficiente de Variação de Aglomeração (CVAg).

Grupos	Controle DA-mL	Controle DA leve	Controle DA-MG	DA-mL DA-L	DA-mL DA-MG	DA-L DA-MG
ANOVA - p Valor (Mkp)	0,99	0,96	0,99	0,98	0,99	0,91
ANOVA - p Valor (CVA)	0,99	0,70	0,96	0,79	0,98	0,93
ANOVA - p Valor (CVAg)	0,99	0,93	0,62	1	0,82	0,78

Figura 4. Análise da estabilidade para a topologia da rede através do coeficiente de variação do número de arestas. Gráfico representativo do coeficiente de variação da aglomeração para os quatro grupos. Gráfico em Box Plot para visualização das distribuições do CVAg para os quatro grupos, controle e DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave. Os pontos representam os indivíduos. Nota-se que os grupos DA muito leve, DA leve e DA moderado a grave apresentam maior variabilidade de estabilidade cortical considerando a topologia da rede, enquanto o grupo controle é mais homogêneo.



Análise dos Hubs

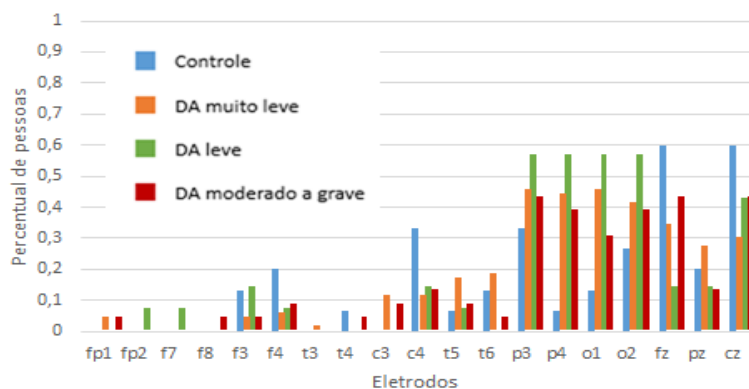
Neste trabalho computamos a proporção e distribuição dos *hubs* mais representativos da rede¹⁴ em portadores de Alzheimer para diferentes graus da doença, considerando a evolução temporal. Estudos prévios têm revelado perda preferencial de *hubs*²⁶, além de sobreposição entre as regiões de deposição do peptídeo beta-amiloide (A β) e dos *hubs* da rede em portadores de Alzheimer²⁵.

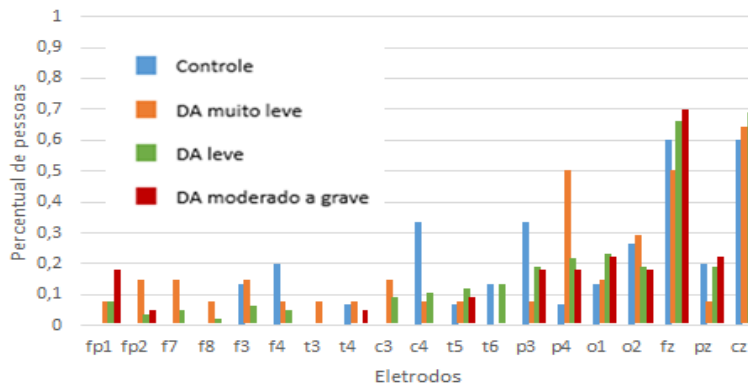
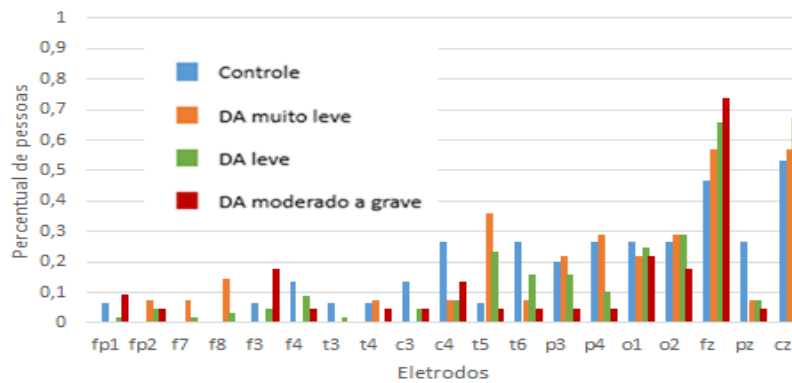
Nossos resultados revelaram que, os eletrodos mais representativos – aqueles que apresentam uma probabilidade de estarem presentes em uma proporção igual ou superior 50% da amostra como *super hubs* – localizaram-se na região central (Fz e Cz), considerando os histogramas de *hubs* mais representativos de entrada e de saída, nos grupos de DA. O

histograma de *hubs* mais representativos não direcionados, por sua vez, apresentou os eletrodos das regiões parietal e occipital (P3, P4, O1 e O2) como representativos, para o grupo de DA muito leve. Estudos prévios têm reportado o aumento da sincronização para a região parieto-occipital em pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico, que desenvolveram um quadro de Alzheimer em aproximadamente dois anos³⁸, estimando-se que esta hiperconectividade seja uma resposta às lesões ocasionadas pela deposição de beta-amiloide. Foi perceptível também um pequeno aumento na proporção de *super hubs*, nos três tipos de histograma para a região frontal no grupo de DA muito leve. Essa hiperatividade na região frontal em estágios iniciais da doença é prevista na literatura, sendo explicada pelo mecanismo compensatório³⁹.

Figura 1. Histograma dos *hubs* mais representativos: (a) não direcionados, (b) de entrada e (c) de saída.

(a) *Hubs* mais representativos não direcionados.



(b) *Hubs* mais representativos de entrada.(c) *Hubs* mais representativos de saída.

Conclusões

Tendo em vista que muitas alterações na topologia da rede ocorrem antes do estágio pré-clínico de diversas enfermidades relacionadas ao prejuízo cognitivo⁷, a exemplo do Alzheimer, os resultados indicam uma alteração no padrão de conectividade no tempo e estabilidade na dinâmica da rede de sincronização funcional dos grupos analisados. Deve-se considerar que a ocorrência de uma grande variabilidade dos padrões das redes dos indivíduos pode ter sido a causa de os resultados não terem sido significativos, sugerindo trabalhos futuros usando um design de estudo longitudinal da doença.

Agradecimentos:

Agradecemos aos colegas do Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação e do NeuroRedes pelo apoio durante o trabalho.

Referências

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne, Brodaty H, *Et Al.* Defeating

Alzheimer's Disease And Other Dementias: A Priority For European Science And Society. *The Lancet Neurology*, V. 15, N. 5, P. 455-532, 2016.

2. Patterson C. World Alzheimer Report 2018—The State Of The Art Of Dementia Research: New Frontiers. Alzheimer's Disease International (Adi): London, Uk, 2018.

3. Hampel H, Prvulovic D, Teipei S, Jessen F, Luckhaus Lf, Riepe Mw, *Et Al.* The Future Of Alzheimer's Disease: The Next 10 Years. *Progress In Neurobiology*, V. 95, N. 4, P. 718-728, 2011.

4. Alzheimer's Association *Et Al.* 2017 Alzheimer's Disease Facts And Figures. *Alzheimer's & Dementia*, V. 13, N. 4, P. 325-373, 2017.

5. Kang J-H, Korecka M, Figurski Mj, Toledo Jb, Blennow K, Zetterberg H, *Et Al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 Biomarker Core: A Review Of Progress And Plans. *Alzheimer's & Dementia: The Journal Of The Alzheimer's Association*, V. 11, N. 7, P. 772-791, 2015.

6. Nelson Pt, Alafuzoff I, Bigio Eh, Bouras C, Braak H, Cairns Nj, *Et Al.* Correlation Of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review Of The Literature. *Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology*, V.

- 71, N. 5, P. 362-381, 2012.
7. Palop Jj, Mucke L. Network Abnormalities And Interneuron Dysfunction In Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, V. 17, N. 12, P. 777, 2016.
 8. Alzheimer's Association *Et Al.* 2018 Alzheimer's Disease Facts And Figures. *Alzheimer's & Dementia*, V. 14, N. 3, P. 367-429, 2018.
 9. Clemente Cet, Pinto Rasr. Revisão E Atualização Dos Biomarcadores No Líquor Para Doença De Alzheimer. *Revista Brasileira De Neurologia E Psiquiatria*, V. 21, N. 1, 2017.
 10. Alzheimer's Association *Et Al.* 2013 Alzheimer's Disease Facts And Figures. *Alzheimer's & Dementia*, V. 9, N. 2, P. 208-245, 2013.
 11. Villemagne Vi, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis Ka, Salvado O, *Et Al.* Amyloid B Deposition, Neurodegeneration, And Cognitive Decline In Sporadic Alzheimer's Disease: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Neurology*, V. 12, N. 4, P. 357-367, 2013.
 12. Stam Cj. Modern Network Science Of Neurological Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, V. 15, N. 10, P. 683, 2014.
 13. Bullmore Ed, Sporns O. Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis Of Structural And Functional Systems. *Nature Reviews Neuroscience*, V. 10, N. 3, 2009.
 14. Rosário Rs, Cardoso Pt, Muñoz Ma, Montoya P, Miranda Jgv. Motif-Synchronization: A New Method For Analysis Of Dynamic Brain Networks With Eeg. *Physica A: Statistical Mechanics And Its Applications*, V. 439, P. 7-19, 2015.
 15. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani Ai, *Et Al.* Brain Neural Synchronization And Functional Coupling In Alzheimer's Disease As Revealed By Resting State Eeg Rhythms. *International Journal Of Psychophysiology*, V. 103, P. 88-102, 2016.
 16. Sporns O, Chialvo Dr, Kaiser M, Hilgetag Cc. Organization, Development And Function Of Complex Brain Networks. *Trends In Cognitive Sciences*, V. 8, N. 9, P. 418-425, 2004.
 17. Stam Cj. Characterization Of Anatomical And Functional Connectivity In The Brain: A Complex Networks Perspective. *International Journal Of Psychophysiology*, V. 77, N. 3, P. 186-194, 2010.
 18. Gits Hc. Relating Connectivity And Graph Analysis To Cognitive Function In Alzheimer's Disease. *Michigan Journal Of Medicine*, V. 1, N. 1, 2016.
 19. Ren S, Li J, Taya F, De Souza J, Thakor Nv, Bezerianos A. Dynamic Functional Segregation And Integration In Human Brain Network During Complex Tasks. *Ieee Transactions On Neural Systems And Rehabilitation Engineering*, V. 25, N. 6, P. 547-556, 2017.
 20. Reijneveld Jc, Ponten S, Berendse Hw, Stam Cj. The Application Of Graph Theoretical Analysis To Complex Networks In The Brain. *Clinical Neurophysiology*, V. 118, N. 11, P. 2317-2331, 2007.
 21. Afshari S, Jalili M. Directed Functional Networks In Alzheimer's Disease: Disruption Of Global And Local Connectivity Measures. *Ieee Journal Of Biomedical And Health Informatics*, V. 21, N. 4, P. 949-955, 2017.
 22. Bullmore Ed, Sporns O. The Economy Of Brain Network Organization. *Nature Reviews Neuroscience*, V. 13, N. 5, P. 336, 2012.
 23. D'amelio M, Rossini Pm. Brain Excitability And Connectivity Of Neuronal Assemblies In Alzheimer's Disease: From Animal Models To Human Findings. *Progress In Neurobiology*, V. 99, N. 1, P. 42-60, 2012.
 24. Gili T, Cercignani M, Serra L, Perri R, Giove F, Magaraviglia B, *Et Al.* Regional Brain Atrophy And Functional Disconnection Across Alzheimer's Disease Evolution. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, V. 82, N. 1, P. 58-66, 2011.
 25. Buckner Ri, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen Fm, Liu H, Hedden T, *Et Al.* Cortical Hubs Revealed By Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment Of Stability, And Relation To Alzheimer's Disease. *Journal Of Neuroscience*, V. 29, N. 6, P. 1860-1873, 2009.
 26. Van Den Heuvel Mp, Sporns O. Network Hubs In The Human Brain. *Trends In Cognitive Sciences*, V. 17, N. 12, P. 683-696, 2013.
 27. Lima-Costa Mf, Barreto Sm. Tipos De Estudos Epidemiológicos: Conceitos Básicos E Aplicações Na Área Do Envelhecimento. *Epidemiologia E Serviços De Saúde*, V. 12, N. 4, P. 189-201, 2003.
 28. Rêgo Mav. Estudos Caso-Controle: Uma Breve Revisão. *Gazeta Médica Da Bahia*, N. 1, 2010.
 29. Queiroz Ifr, Carneiro Ms, Ribeiro Ma, Flôr Mc, Gomes Mlf, Oliveira En. Análise Espacial Da Violência Contra As Mulheres Nos Anos De 2012 E 2013. *Revista Saúde.Com*, V. 14, N. 4, P. 1289-1297.
 30. Yang Ac, Wang S-J, Lai K-L, Tsai C-F, Yang C-H, Hwang J-P, *Et Al.* Cognitive And Neuropsychiatric Correlates Of Eeg Dynamic Complexity In Patients With Alzheimer's Disease. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, V. 47, P. 52-61, 2013.
 31. Stam Cj, Reijneveld Jc. Graph Theoretical

Analysis Of Complex Networks In The Brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, V. 1, N. 1, P. 3, 2007.

32. Toutain Olgt. *Estudo Da Conectividade Cortical Em Estado Alterado De Consciência: Meditação*. 2016. 64 Págs. Monografia – Universidade Federal Da Bahia, Salvador, 2016.

33. De Haan W, Pijnenburg Yal, Strijers Lm, Van Der Made Y, Van Der Filer W, Scheltens P, *Et Al*. Functional Neural Network Analysis In Frontotemporal Dementia And Alzheimer's Disease Using Eeg And Graph Theory. *Bmc Neuroscience*, V. 10, N. 1, P. 101, 2009.

34. Stam Cj; Van Straaten Ecw. The Organization Of Physiological Brain Networks. *Clinical Neurophysiology*, V. 123, N. 6, P. 1067-1087, 2012.

35. Hillary Fg, Roman Ca, Bajo R, Castellanos Nd. Hyperconnectivity Is A Fundamental Response To Neurological Disruption. *Neuropsychology*, V. 29, N. 1, P. 59, 2015.

36. Hillary Fg, Grafman Jh. Injured Brains And Adaptive Networks: The Benefits And Costs Of Hyperconnectivity. *Trends In Cognitive Sciences*, V. 21, N. 5, P. 385-401, 2017.

37. Kabbara A, Eid H, Falou We, Khalil M, Wendling F, Hassan M. Reduced Integration And Improved Segregation Of Functional Brain Networks In Alzheimer's Disease. *Journal Of Neural Engineering*, V. 15, N. 2, P. 026023, 2018.

38. Bajo R, Castellanos Np, Cuesta P, Aurtenetxe S, Garcia-Pietro J, Gil-Gregorio, *Et Al*. Differential Patterns Of Connectivity In Progressive Mild Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, V. 2, N. 1, P. 21-24, 2012.

39. Sanz-Arigita Ej, Schoonheim Mm, Damoiseaux Js, Rombouts Em, Barkhof F, Scheltens P, *Et Al*. Loss Of 'Small-World' networks In Alzheimer's Disease: Graph Analysis Of Fmri Resting-State Functional Connectivity. *Plos One*, V. 5, N. 11, P. E13788, 2010.

Endereço para Correspondência

Av. Adhemar de Barros, s/nº - Ondina, Salvador – BA

CEP.: 40170-110

e-mail: tandarabenevides@gmail.com

Recebido em 31/01/2019

Aprovado em 08/02/2019

Publicado em 13/08/2019