



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

MIGUEL ALEJANDRO MOLINA CERON

**REDES FUNCIONAIS, ESTRUTURA MODULAR E PADRÕES ENTRE
ESTADOS CORTICAIS.**

Recife

2023

MIGUEL ALEJANDRO MOLINA CERON

**REDES FUNCIONAIS, ESTRUTURA MODULAR E PADRÕES ENTRE
ESTADOS CORTICAIS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Área de Concentração: dinâmica não-linear, caos e sistemas complexos

Orientador (a): Pedro Valadao Carelli

Recife

2023

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

M722r Molina Ceron, Miguel Alejandro
Redes funcionais, estrutura modular e padrões entre estados corticais /
Miguel Alejandro Molina Ceron. – 2023.
90 f.: il., fig., tab.

Orientador: Pedro Valadão Carelli.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Física, Recife, 2023.
Inclui referências.

1. Dinâmica não-linear. 2. Redes funcionais. I. Pedro Valadão Carelli
(orientador). II. Título.

515.39 CDD (23. ed.) UFPE - CCEN 2023-183

MIGUEL ALEJANDRO MOLINA CERON

**REDES FUNCIONAIS, ESTRUTURA MODULAR E PADRÕES
ENTRE ESTADOS CORTICAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Aprovada em: 24/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli
Orientador
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Nivaldo Antonio Portela de Vasconcelos
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Fernanda Selingardi Matias
Examinadora Externa
Universidade Federal de Alagoas

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco e sua equipe, à CAPES e, em geral, a todo o Brasil por me dar a oportunidade de fazer meu mestrado em física neste país maravilhoso do qual sentirei muita falta. Um agradecimento especial ao grupo de neurociência e seus membros (professores e alunos) por sua gentileza e compreensão, muito obrigado a todos vocês.

RESUMO

Neste trabalho, analisamos um conjunto de dados de registros eletrofisiológicos em ratos anestesiados com uretano. Caracterizamos a atividade neuronal por meio da análise estatística da atividade celular registrada em segmentos de 250 segundos. Para cada um desses segmentos, as interações neuronais são quantificadas pelo cálculo de correlações cruzadas. Os resultados da dinâmica nos diferentes segmentos são representados por redes funcionais em que os nós definem os neurônios em interação e suas arestas descrevem os máximos funcionais. Para melhorar nossa compreensão da dinâmica neural, quantificamos sua configuração estrutural de interconexões usando métricas clássicas de ciência de rede, como coeficiente de agrupamento, caminho característico, eficiência e a propriedade de mundo pequeno. Além disso, usando algoritmos de detecção de comunidade em redes e a distância de Jensen-Shannon, comparamos as distribuições de atividade neural e sua evolução identificando padrões considerando diferentes níveis de similaridade, apresentando assim uma estratégia para a classificação não supervisionada de padrões em dados de atividade cortical obtidos por procedimentos eletrofisiológicos e estados corticais variantes induzidos por uretano.

Palavras-chave: variação dos estados corticais; redes funcionais; padrões de modularidade cortical; estrutura topológica neuronal.

ABSTRACT

In this study, we analyzed a dataset of electrophysiological recordings in rats anesthetized with urethane. We characterized neuronal activity through statistical analysis of cellular activity recorded in 250-second segments. For each of these segments, neuronal interactions are quantified by cross-correlation calculation. The results of the dynamics in the different segments are represented by functional networks in which the nodes define the interacting neurons and their edges describe the functional maxima. To improve our understanding of neural dynamics, we quantify their structural configuration of interconnections using classical network science metrics such as clustering coefficient, characteristic path, efficiency and the small-world property. Furthermore, using network community detection algorithms and the Jensen-Shannon distance, we compare neural activity distributions and their evolution by identifying patterns considering different levels of similarity, thus presenting a strategy for unsupervised pattern classification in cortical activity data obtained by electrophysiological procedures and urethane-induced variant cortical states.

Keywords: variation of cortical states; functional networks; patterns of cortical modularity; neuronal topological structure.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – (a) Exemplo de um experimento com sondas de silício introduzidas no córtex pré-frontal e no hipocampo. (b) Exemplo de uma sonda de silicone single-*shank* superposta a um conjunto de neurônios reconstruídos. (c) Exemplo de uma sonda com uma configuração de tetrodo em cada uma das 8 *shanks*. (d) Esquema do crânio de um rato, as caixas verdes representam a extensão da craniotomia sobre o córtex somatossensorial direito e esquerdo. 22
- Figura 2 – (a) Dados brutos obtidos com uma silicon probe; os sinais da mesma cor são os dados registrados pelos canais do mesma *shank* cada linha corresponde à atividade de um canal); cores diferentes representam *shanks* diferentes. O registro mostrado neste gráfico foi feito com uma sonda de silício de 32 canais, 8 canais por *shank*. (b) Acima (abaixo), uma sinal bruto unitário (o mesmo sinal filtrado). 23
- Figura 3 – (a) Autocorrelograma do tipo SUA, implica um único neurônio putativo. (b) Autocorrelograma do tipo MUA, aqui não há certeza da existência de um único neurônio porque o sinal é confuso devido à mistura das diversas sinais dos atividade de vários neurônios. Um autocorrelograma resulta da correlação de um neurônio com ele mesmo. 24
- Figura 4 – Exemplo de uma série temporal discreta ou trem de disparos (spike train) . 25
- Figura 5 – O histograma de correlação cruzada (CCH) é calculado com o método de convolução discreta. O procedimento é o seguinte: Os dois trens de disparos são alinhados verticalmente; em cada disparos do trem de referência, centra-se a janela de correlação que é dividida em n bins de largura τ ; em seguida, examina-se o trem de disparos alvo dentro da mesma janela de correlação. Finalmente, todos os disparos dentro da janela de correlação são somados (quadrados verdes), o número total de disparos dentro de cada compartimento, após a normalização, representa o histograma de correlação cruzada. 27
- Figura 6 – disparos excitatório e inibitório. O disparos excitatório (inibitório) tem um atraso de tempo de aproximadamente 20 ms (5 ms). 28

Figura 7 – Detecção de ligações excitatórias e inibitórias usando o algoritmo de histograma de correlação cruzada normalizada e o algoritmo de filtro (FNCCH)	
(a) Histograma de correlação cruzada normalizada calculado entre dois spike trains correspondentes a dois neurônios ligados por uma ligação inibitória. O algoritmo NCCH detecta um falso disparos excitatório (círculo azul) em vez de detectar o disparos inibitório. b) O procedimento de filtragem com o algoritmo FNCCH permite reconhecer o vale e detectar o disparos negativo correspondente à ligação inibitória (círculo azul). c) Valor funcional excitatório antes de aplicar o filtro. d) O algoritmo FNCCH permite um melhor reconhecimento da ligação excitatória.	29
Figura 8 – Rede dirigida e não dirigida com quatro nós e cinco arestas	32
Figura 9 – Equivalência entre grafos e matrizes. (a) mostra a matriz de adjacência simétrica com sua respectiva rede ponderada e (b) a matriz binária não ponderada.	33
Figura 10 – Acima, uma matriz de conectividade calculada a partir de dados reais, mas com limites diferentes H . Abaixo, os respectivos gráficos. Observe que a rede é desligada quando $H = 0.0282$. Os limiares foram aplicados de acordo com a expressão $H = \mu + n\sigma$, onde $n = 0, 1, 2$. Os valores funcionais que são iguais a zero são representados em preto na matriz de conectividade. As figuras foram criadas em python usando os pacotes matplotlib (https://matplotlib.org) e networkx (https://networkx.org/) . . .	35
Figura 11 – Método de "Spike dithering"(sp-di) para a geração de dados surrogados. A figura mostra um pequeno fragmento do trem de disparos original e surrogado. Os rectângulos pretos são os disparos na sua posição original, os azuis são os embaralhados. Os disparos embaralhados foram deslocados aleatoriamente da sua posição inicial (rectângulos com linha pontilhada preta) dentro de uma pequena janela de dithering mostrada com linha pontilhada vermelha.	36

- Figura 12 – Quando os dois trens de disparos (x, y) estão fortemente correlacionados, o valor máximo da correlação cruzada é alto. No entanto, se os trens de disparo são surrogados, a sincronização é destruída e, por conseguinte, o valor da correlação diminui. Se o valor funcional $\max[C_{xy}(\tau)]$ calculado nos dados originais é maior do que o valor obtido nos surrogados (x_{surr}, y_{surr}), então este valor funcional se aceita como significativo, caso contrário é eliminado. 37
- Figura 13 – Correlação cruzada para uma janela de shuffling $W = 20$ ms. A curva verde é a média (μ) dos dados surrogados, a curva azul tracejada corresponde a ($\mu + 2\sigma$), a curva preta é a correlação cruzada filtrada normalizada e suavizada (CC). a curva amarela são os dados surrogados. A janela de correlação para este exemplo foi definida em 30 ms. A frequência de amostragem é de 30 kHz. A representação gráfica foi efectuada em Python e biblioteca Matplotlib (<https://matplotlib.org>). 38
- Figura 14 – Correlações cruzadas para diferentes janelas de shuffling ($W_{shf} = 2, 8, 20$), a janela de correlação para este exemplo foi definida em 30 ms. A frequência de amostragem é de 30 kHz. 39
- Figura 15 – Um grafo com um conjunto de nós $\mathcal{V}$, e um conjunto de linhas $\mathcal{E} = (\{1, 1\}, \{1, 2\}, \{2, 3\}, \{2, 4\}, \{3, 4\}, \{3, 4\}, \{3, 5\}, \{4, 5\}, \{5, 5\})$. O desenho foi feito no Wolfram Mathematicas (WOLFRAM-RESEARCH, 2022). 41
- Figura 16 – Um grafo simples e sua respectiva matriz de adjacência A , em que $A_{ij} = A_{ji} = 1$ se os nós i e j estiverem conectados e $A_{ij} = A_{ji} = 0$ em outros casos. Além disso, para evitar loops, escolhemos $A_{ii} = 0$ O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022). 41
- Figura 17 – Comprimento do caminho mais curto que passa pelos nós ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 6 \rightarrow 5 \rightarrow 9$). Em um grafo, o caminho mais curto não tem loops e não se cruza, enquanto, em uma rede não direcionada $d_{ij} = d_{ji}$. O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022) 44

- Figura 18 – Grafos com diferentes coeficientes de agrupamento, os C_i podem ser expressos em termos do número de triângulos que conectam o nó i (nós azuis), aqui os triângulos são de cor lima: (a) grafo com os vizinhos de i não conectados (não existem triângulos), então $C_i = 0$. (b) grafo com os vizinhos de i conectados (há 4 triângulos), o que implica que $C_i = 2/3$. (c) um grafo de grau $k_i = 6$ e o número de triângulos que unem o nó central é 2, portanto $C_i = 2/15$. O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022) 45
- Figura 19 – Uma rede real de interações funcionais entre neurônios gerada usando dados eletrofisiológicos medidos no laboratório da UFPE; os dados são séries temporais discretas. As cores dos nós são modificadas de acordo com o grau, uma cor quente (fria) reflete um grau mais alto (grau mais baixo) de conectividade. A rede é desenhada na linguagem Python usando o pacote Networkx <https://networkx.org> 47
- Figura 20 – Rede construída com o modelo Erdős-Rényi e parâmetros $N = 300$ nós e grau médio $k = 2$. A rede é desenhada em Wolfram Mathematica. (WOLFRAM-RESEARCH, 2022)). 48
- Figura 21 – a) a) rede regular, b) rede mundo pequeno, c) rede aleatória. Todas as três redes foram plotadas com 21 nós e grau médio de 4. 49
- Figura 22 – Comprimento do caminho $\langle L \rangle$ (pontos pretos) e coeficiente de agrupamento $\langle C \rangle$ (pontos vermelhos). A probabilidade de religação p gera uma discrepância entre $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$, onde o comprimento do caminho normalizado $\langle L(p) \rangle / \langle L(0) \rangle$ decai rapidamente, mas o agrupamento normalizado $\langle C(p) \rangle / \langle C(0) \rangle$ resiste à mudança. Dentro da área na região intermediária entre as curvas tracejadas vermelha e preta, são formadas redes de mundo pequeno. A melhor rede de mundo pequeno é gerada quando $p \approx 0.02$. . . 50
- Figura 23 – Rede de Watts e Strogatz gerada com parâmetros $N=400$, $p = 0,02$ e $k = 10$. Na rede, é possível observar regiões altamente conectadas que também estão conectadas a outras regiões por links de longo alcance. A rede é desenhada na linguagem Python usando o pacote <https://networkx.org>. 50

- Figura 24 – Estrutura da comunidade em uma rede de exemplo, quando a partição da comunidade é ideal, então $Q = 0,41$, aqui temos duas comunidades distintas e bem definidas (modularidade máxima). Uma partição abaixo do ideal tem um valor de $Q = 0,22$; observe que a classificação dos nós não é muito boa. Se não houver partições, haverá uma comunidade única e todos os nós estarão na mesma comunidade; nesse caso, $Q = 0$. Finalmente, se todos os nós estiverem em comunidades diferentes, $Q = -0,12$ 53
- Figura 25 – Variáveis locais a serem definidas antes de iniciar o processo de cálculo da correlação. As linhas 8 a 13 definem a janela de correlação (*window*), o número de dados surrogados (*num-surr*), a frequência de amostragem dos dados (*fs*), a taxa mínima de disparo (*mfr*), o tamanho do bin (*bin*) e a janela de shuffling (*wsurrgte*), a variável *set-exp* define todos os experimentos que são analisados {ExpMar07, ExpJan29, ExpDez20, ExpMar04, ExpJan14, ExpMar10, ExpJan21} 55
- Figura 26 – Conjunto de correlações cruzadas com sua respectiva matriz de conectividade com limiar. Aqui são mostrados apenas as correlações significativas. Os parâmetros usados para o cálculo são mostrados na figura 25. Os dados são do tipo SUA e correspondem ao experimento realizado no dia 7 de março do ano 2020. O gráfico é feito em python e o pacote Matplotlib . 56
- Figura 27 – Coeficientes de variação para todos os experimentos. Cada *CV* é calculado em segmentos ou janelas de tempo de 10 segundos , o tamanho do bin é de 50 milissegundos. O gráfico é feito em python e na biblioteca Matplotlib 57
- Figura 28 – Coeficientes de variação para todos os experimentos. Cada *CV* é calculado em segmentos ou janelas de tempo de 10 segundos , o tamanho do bin é de 50 milissegundos.. O gráfico é feito em python e na biblioteca Matplotlib 58
- Figura 29 – Distribuições de probabilidade dos pesos das matrizes de conectividade funcional (de todos os experimentos) em função do coeficiente de variação $\langle CV \rangle$. Para $\langle CV \rangle$ alto, as correlações entre todos os pares de neurônios mostram conexões funcionais mais fortes (estados neuronais mais sincronizados), mas probabilidades mais baixas. Para $\langle CV \rangle$ baixo, as probabilidades são mais altas, mas a conexão funcional é mais fraca, o que implica estados neuronais menos sincronizados. 61

- Figura 30 – Ajuste à média dos pesos para cada matriz de conectividade funcional, para todos os conjuntos de dados experimentais (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14), o ajuste do modelo é da forma $Ae^{B\langle CV \rangle}$, observe que os dados se ajustam bem ao modelo, ou seja, valores de χ^2/ν próximos a 1. Os dados do experimento SUAJ14 são ajustados no intervalo $\langle CV \rangle < 1.5$ para melhorar o ajuste; dados maiores que esse intervalo não se ajustam ao modelo. 62
- Figura 31 – Ajuste da variável de grau médio em função do coeficiente de variação para os experimentos (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14). O modelo linear representa bem os dados experimentais, exceto para SUAM10 e SUAJ21, onde o ajuste não é bom. Além disso, a nota média do experimento SUAJ14 para $\langle CV \rangle > 1.5$ aproximadamente muda sua tendência para um comportamento mais constante. 63
- Figura 32 – Distribuições de grau em função do coeficiente de variação para os seis experimentos analisados (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14). As cores mais escuras representam as frequências mais baixas (probabilidades mais baixas) e as cores mais claras as frequências mais altas (probabilidades mais altas). Em quase todos os casos, as distribuições de grau mudam para valores de grau maiores à medida que a $\langle CV \rangle$ aumenta. 64
- Figura 33 – Distribuições de probabilidade de comprimento de caminho característico para todos os dados experimentais, d_{ij} diminui para valores crescentes do coeficiente de variação. As cores mais quentes (mais frias) são definidas para distâncias d_{ij} mais prováveis (menos prováveis), as distribuições d_{ij} diminuem com uma inclinação até um valor intermediário de CV e, em seguida, mudam seu ângulo (inclinação menor) para valores maiores de $\langle CV \rangle$ 66
- Figura 34 – Ajustes do comprimento do caminho característico como uma função do coeficiente de variação, que é a interceptação entre as duas linhas que ajustam os dados. Para todos os conjuntos de dados experimentais 67
- Figura 35 – funções de distribuição do coeficiente de agrupamento como uma função do coeficiente de variação. 69

Figura 36 – Ajustes dos valores médios do coeficiente de agrupamento como uma função do coeficiente de variação. A qualidade dos ajustes mostrados na tabela 5 adverte que o modelo linear proposto para ajustar os dados não pode descrever corretamente todos os valores de $\langle C \rangle$ calculados para todas as redes. Entretanto, o modelo também revela uma tendência de aumento de $\langle C \rangle$ que não pode ser ignorada.	70
Figura 37 – Distribuições de probabilidade da eficiência por rede ϵ_i como uma função do coeficiente de variação meido $\langle CV \rangle$	71
Figura 38 – Ajustes nos dados da eficiência média $\langle E \rangle$ por rede como uma função do coeficiente de variação medio.	72
Figura 39 – Propensão a mundo pequeno ϕ em função do coeficiente de variação medio.	73
Figura 40 – Comparação do comprimento do caminho de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de $\langle L \rangle$ calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de $\langle L \rangle$ (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.	74
Figura 41 – Comparação do coeficiente de agrupamento de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de $\langle C \rangle$ calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de $\langle C \rangle$ (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.	75
Figura 42 – Comparação da modularidade de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de Q calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de Q (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.	76
Figura 43 – Distribuições de probabilidade da variável aleatória η . Os valores de $\rho(\eta)$ são obtidos pela contagem de compartimentos com o mesmo número de picos em cada segmento, os segmentos são intervalos de 10 segundos divididos em compartimentos de 50 milissegundos.	78
Figura 44 – Matrizes de distância obtidas usando a divergência de Jensen-Shannon. Valores menores (maiores) nas matrizes de adjacência ponderadas mostram uma similaridade maior (menor) das (i, j) distribuições comparadas.	79

- Figura 45 – Distribuições de probabilidade das matrizes de distância calculadas usando a divergência de Jansen-Shannon. As distribuições mostram diferentes níveis de informação que podem ser obtidos com a aplicação de diferentes limiares, com o objetivo de maximizar as estruturas de cluster nas redes de similaridade. 80
- Figura 46 – Redes de similaridade para diferentes limiares, quanto maior o limiar, mais bordas são incluídas na rede, o componente gigante é obtido quando $H = 0.0723$ 81
- Figura 47 – (a) Distribuições de probabilidade para cada segmento classificado pela identificação de padrões na atividade neural. (b) Coeficientes de variação de cada segmento classificado pelos padrões de atividade neural. (c) Rede com quatro comunidades, três significativas (vermelho, magenta, amarelo) e uma fraca (cinza), cada nó da rede é um segmento transformado em uma distribuição de atividade neural. As bordas dessa rede correspondem às medidas de similaridade ou distância entre as diferentes distribuições de HFC. 82
- Figura 48 – Coeficientes de variação classificados por padrões de atividade neural. Para alguns experimentos, o CV corresponde bem ou parcialmente bem ao agrupamento de padrões. Ignorar os padrões de atividade na divisão dos dados por coeficientes de variação pode levar a análises incompletas. 83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros de ajuste $\langle W \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos de dados experimentais.	62
Tabela 2 – Parâmetros de ajuste $\langle k \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos de dados experimentais. Em 5 dos 6 experimentos, os parâmetros se ajustam em todo o intervalo existente. Entretanto, os dados do experimento SUAJ14 não se ajustam na faixa de $\langle CV \rangle > 1.5$, Portanto, os parâmetros apresentados aqui para este experimento estão limitados a valores de $\langle CV \rangle < 1.5$	65
Tabela 3 – Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle L \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos experimentais analisados.	68
Tabela 4 – Parâmetros obtidos por los ajustes realizados a datos Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle C \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$	70
Tabela 5 – Parâmetros obtidos por los ajustes realizados a datos Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle C \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$	73

LISTA DE SÍMBOLOS

$\langle L \rangle$	Comprimento do caminho característico
$\langle C \rangle$	Agrupamento médio
$\langle k \rangle$	Grau médio
s_i	Grau por nó de rede ponderado
$\langle w \rangle$	Peso médio das arestas de uma rede
$A_{i,j}$	Matriz de adjacência
$(A)_{ii}^3$	Produto de três matrizes de adjacência, cada entrada na diagonal da matriz resultante é o número de triângulos de chegada para um nó específico.
d_{ij}	Caminho mais curto em uma rede
C_i	agrupamento por nó em uma rede
ϕ	propensão ao mundo pequeno
Q	Modularidade
χ^2	Chi-quadrado
$\langle CV \rangle$	Coeficiente médio de variação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	DISPOSITIVOS DE REGISTRO E AQUISIÇÃO DE DADOS	21
2.1	REGISTRO ELETROFISIOLÓGICO	21
2.2	AQUISIÇÃO DE DADOS	22
3	CORRELAÇÕES	26
3.1	CORRELAÇÃO CRUZADA	26
3.2	DEFINIÇÃO DE CONECTIVIDADE	29
4	MATRIZ DE CONECTIVIDADE E LIMIAR	31
4.1	MATRIZ DE CONECTIVIDADE	31
4.2	LIMIAR	34
4.2.1	Limiar rígido	34
4.2.2	Limiar com dados surrogados	35
5	GRAFOS E REDES	40
5.1	GRAFOS	40
5.1.1	Grafos ponderados	45
5.2	REDES	46
5.2.1	Redes Small World	47
5.2.2	Propensão de mundo pequeno	50
5.2.3	Modularidade	52
6	METODOLOGIA	54
6.1	CÁLCULO DE CORRELAÇÕES	54
7	ANÁLISES E RESULTADOS	59
7.1	AJUSTES	59
7.2	VARIÁVEIS DE REDE DIRETAS E INDIRETAS	60
7.2.1	Variáveis diretas	60
7.2.1.1	<i>Peso funcional em função do coeficiente de variação</i>	<i>61</i>
7.2.1.2	<i>Grau em função do coeficiente de variação</i>	<i>63</i>
7.2.2	Variáveis indiretas	65
7.2.2.1	<i>Comprimento do caminho característico, coeficiente de agrupamento y eficiência em função do coeficiente de variação</i>	<i>66</i>

7.3	O MUNDO PEQUENO EM REDES EMPÍRICAS	73
7.4	MODULARIDADE	76
7.4.1	Estrutura modular e identificação de padrões	77
8	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	84
	REFERÊNCIAS	86

1 INTRODUÇÃO

O estudo de sistemas complexos tem como objetivo entender o comportamento emergente de um sistema por meio do conhecimento detalhado de seus componentes e de como eles interagem entre si. A complexidade envolve diversos domínios, desde a estrutura do DNA e o funcionamento do cérebro até a dinâmica urbana, o clima e até mesmo a arquitetura da Internet (NEWMAN, 2010).

Por outro lado, na última década, o campo de estudo das redes passou por um progresso significativo, motivado por sua utilidade na análise de sistemas complexos. Nesse contexto, uma rede é configurada a partir de um conjunto de nós e arestas diversamente interconectados, em que os nós representam os elementos constituintes de um sistema, e as conexões refletem as maneiras pelas quais esses elementos interagem entre si. Essa abordagem encontra aplicação em muitas áreas diferentes, como, por exemplo, regulação de genes, redes sociais, estrutura de proteínas, Internet, neurociência, entre outros.

Neste trabalho, analisamos redes funcionais obtidas pelo cálculo de correlações cruzadas. Nessa estrutura, os nós representam neurônios individuais, enquanto as arestas funcionais refletem os valores das correlações. Esses valores são o resultado de um processo que envolve a seleção do valor máximo registrado na correlação entre pares de neurônios. O valor funcional de cada aresta entre dois neurônios resulta da interação entre os níveis de sincronização presentes entre os respectivos trens de disparo. Um valor funcional alto indica uma forte correlação entre os neurônios envolvidos, enquanto um valor funcional baixo sugere uma correlação mais fraca. Essa abordagem permite identificar e quantificar os padrões de interconexão e comunicação entre os neurônios em estudo.

A análise funcional da rede envolve a compreensão de como os sinais são transmitidos, a propagação de informações, a detecção de padrões emergentes e a avaliação da eficiência e da robustez do sistema. Para esse fim, a teoria dos grafos é uma ferramenta fundamental voltada para o estudo das relações e conexões de uma rede. Em essência, um grafo é uma representação abstrata de um conjunto de elementos, em que esses elementos são chamados de vértices e as relações entre eles são chamadas de arestas. Os grafos podem ser direcionados, não direciona-

dos e ponderados. Cada um desses conceitos básicos permite que várias situações e problemas sejam modelados de forma eficiente e eficaz. Na prática, a teoria dos grafos emprega uma ampla gama de conceitos e algoritmos criados para analisar as propriedades intrínsecas dessas estruturas. Entre os conceitos mais importantes estão o grau de conectividade de um vértice, a determinação da menor distância entre diferentes vértices, o estudo de agrupamentos e padrões de agrupamento, a quantificação da modularidade da rede e a avaliação de sua eficiência geral.

No capítulo 2, são descritas as técnicas comumente usadas para obter dados eletrofisiológicos. Em seguida, o capítulo 3 detalha o algoritmo usado para calcular as correlações cruzadas, definindo assim as conexões funcionais. O capítulo 4 concentra-se na criação de uma matriz de conectividade funcional, detalhando o procedimento para suprimir conexões espúrias ou ruidosas presentes nessa matriz.

Posteriormente, no capítulo 5, são estabelecidos os fundamentos da teoria dos grafos. Aqui são estabelecidas as métricas de interesse que serão usadas ao longo deste projeto. No capítulo 6, são discutidos os métodos e as técnicas usados para obter todas as redes funcionais, assim como para calcular todas as métricas associadas a elas.

Por fim, os capítulos 7 e 8 concentram-se na apresentação dos resultados obtidos e nas conclusões derivadas deste trabalho, respectivamente. De modo geral, este documento estrutura de forma coerente e progressiva a exploração e a análise das redes funcionais e suas implicações no contexto do projeto.

2 DISPOSITIVOS DE REGISTRO E AQUISIÇÃO DE DADOS

Este capítulo foi criada com o objetivo de fornecer ao leitor uma ideia geral de como os dados experimentais são obtidos: sobre a técnica experimental desenvolvida, os dispositivos eletrônicos usados, o software usado e, finalmente, a aquisição de todos os dados eletrofisiológicos que analisaremos. Todos os procedimentos e a aquisição de dados foram realizados no Laboratório de Neurociência de Sistema e Computacional (LNSC) da UFPE, e na referência (FELICIANO, 2018) é possível encontrar todos os detalhes.

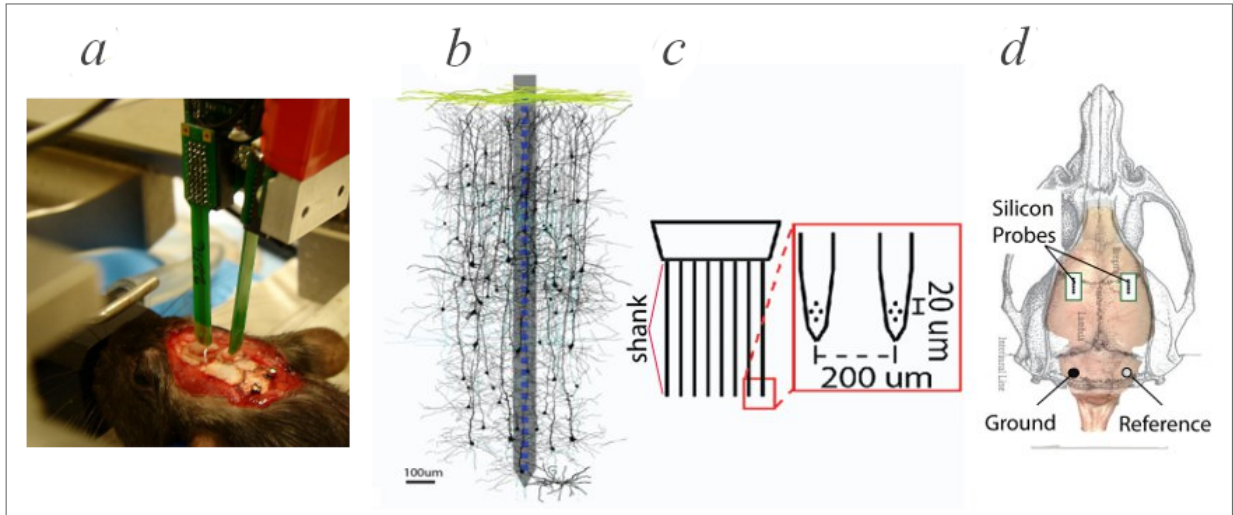
2.1 REGISTRO ELETROFISIOLOGICO

Basicamente, o objetivo central do monitoramento eletrofisiológico é detectar a atividade neuronal (potenciais de ação) em uma pequena região localizada (sites de registro) no cérebro do animal (rato Long Evans) e converter ou quantificar todas essas informações registradas na série temporal a ser analisada (trens de disparos).

Um neurônio é uma célula que interage com outros neurônios por meio de potenciais de ação (PA). O potencial de ação atua como mediador durante a transmissão de sinais entre pares de neurônios. O PA é acionado pela abertura de canais regulados por voltagem, principalmente canais de íons de sódio (Na^+) e potássio (K^+). Uma propriedade importante do potencial de ação é que sua intensidade não varia, ou seja, é um processo do tipo "tudo ou nada". O intervalo de tempo durante o qual uma célula nervosa é incapaz de gerar um novo potencial de ação é chamado *período refratário*. O período refratário pode ser absoluto (nesse instante, é impossível que ocorra um novo potencial de ação devido à falta de resposta causada pela inativação dos canais de sódio) ou relativo (nesse instante, podem ocorrer novos potenciais de ação devido a estímulos fortes que geram sinais de entrada de alta intensidade e, portanto, geram explosões de potenciais de ação)(FLECHER, 2019; KANDEL; et al., 2021; FELICIANO, 2018).

Em processos eletrofisiológicos, é comum usar detectores de silício (que são introduzidos em uma região localizada do cérebro do animal) que medem, simultaneamente, os potenciais de ação e de campo local (DESTEXHE, 2013) . Em particular, os dispositivos mais sofisticados

Figura 1 – (a) Exemplo de um experimento com sondas de silício introduzidas no córtex pré-frontal e no hipocampo. (b) Exemplo de uma sonda de silicone single-*shank* superposta a um conjunto de neurônios reconstruídos. (c) Exemplo de uma sonda com uma configuração de tetrodo em cada uma das 8 *shanks*. (d) Esquema do crânio de um rato, as caixas verdes representam a extensão da craniotomia sobre o córtex somatossensorial direito e esquerdo.



Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (SCHJETNAN; LUCZAK, 2011)

para detectar e extrair a atividade neural em sítios de registro estão as sondas de silício (*Silicon Probes*), uma ferramenta poderosa que incorpora um conjunto de eletrodos capazes de registrar invasivamente a atividade extracelular dos neurônios (SCHJETNAN; LUCZAK, 2011; BUZSAKI, 2004). Como exemplo, um instantâneo de um experimento *in vivo* é mostrado na figura 1a, onde podem ser vistas, as sondas de silício implantadas no cérebro do animal. A figura 1b mostra um *shank* com seus respectivos eletrodos (pontos azuis) rodeados por vários neurônios. Da mesma forma, a figura 1c mostra todos os *shanks* da sonda que estão separados por 200 μm e na mesma figura, alguns eletrodos são observados nas pontas dos *shanks* que estão separados por 20 μm . Finalmente, a figura 1d mostra a parte superior do cérebro do animal com um polo de aterramento, um ponto de referência e a localização das sondas de silício no córtex pré-frontal e hipocampo.

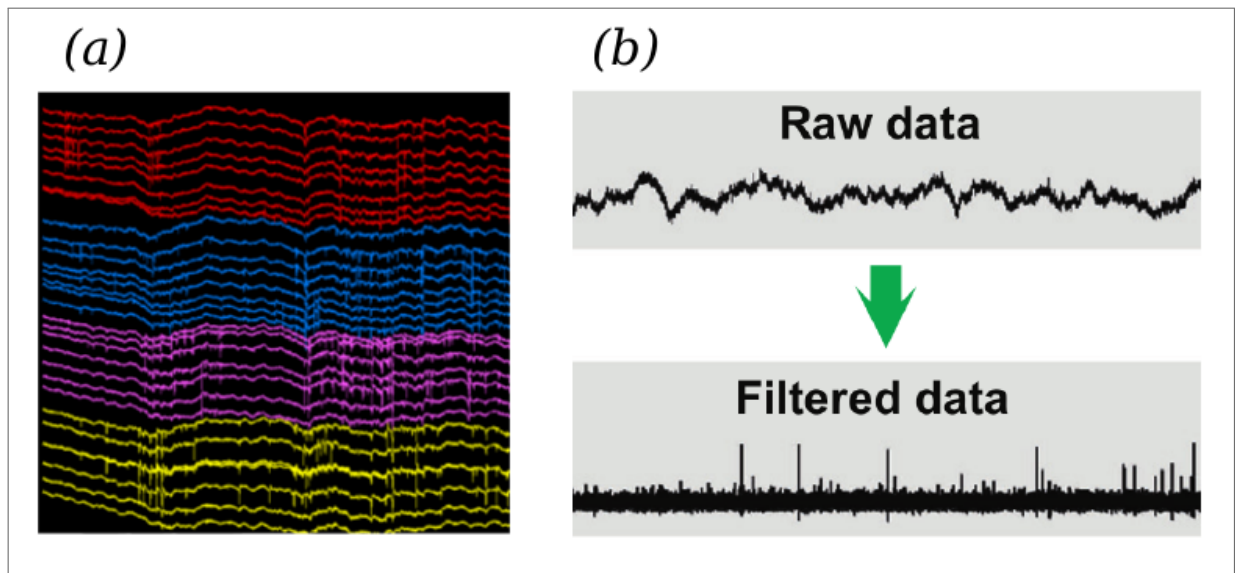
2.2 AQUISIÇÃO DE DADOS

Os registros eletrofisiológicos (dados brutos) analisados aqui foram obtidos através de uma sonda de silício de 64 canais, com 10 canais por *shank*, implantada no córtex visual primário (V1) de ratos anestesiados com uretano (na Figura 2a, os sinais correspondentes aos eletrodos de shanks diferentes têm cores diferentes). Esses dados brutos são então transmitidos a um

amplificador de sinal, cuja principal função é aumentar sua potência. Essa etapa é essencial para facilitar a digitalização e o processamento subsequentes.

Para extrair apenas os dados de potencial de ação, um filtro de banda deve ser aplicado para remover os sinais de oscilação lenta causados pelo potencial de campo local. Em seguida, e a partir dos dados filtrados (Fig. 2b abaixo), um limiar de dois desvios padrão é calculado para decidir se um potencial é significativo ou não. Qualquer potencial com flutuações que ultrapassem esse limite é considerado relevante; caso contrário, é eliminado (FELICIANO, 2018).

Figura 2 – (a) Dados brutos obtidos com uma silicon probe; os sinais da mesma cor são os dados registrados pelos canais do mesma *shank* cada linha corresponde à atividade de um canal); cores diferentes representam *shanks* diferentes. O registro mostrado neste gráfico foi feito com uma sonda de silício de 32 canais, 8 canais por *shank*. (b) Acima (abaixo), uma sinal bruto unitário (o mesmo sinal filtrado).



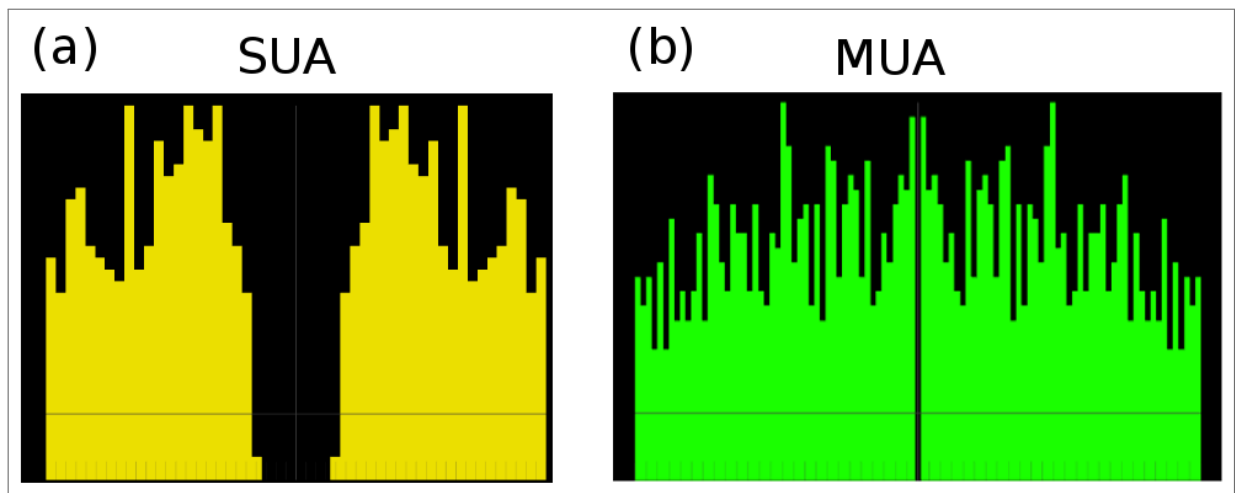
Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (FELICIANO, 2018)

Por outro lado, um eletrodo detecta simultaneamente os potenciais de ação de vários neurônios; no entanto, as formas de onda de um neurônio específico têm a mesma forma e, portanto, podem ser agrupadas ou classificadas por algoritmos que avaliam sua similaridade (para este trabalho foi usado o software Clusta-Team (KADIR; GOODMAN; HARRIS, 2014; ROSSANT; et al., 2016)). Durante a classificação de disparos, todas as formas de onda com características muito semelhantes são juntadas em grupos chamados clusters, que contêm todas as informações temporais dos neurônios putativos.

Após a classificação dos disparos é possível distinguir dois grupos diferentes: os que cor-

respondem a um único neurônio e os os que não. Os grupos que são confusos devido a uma mistura de sinais correspondentes à atividade de vários neurônios são chamados de dados MUA (multi-unit activity) e aqueles em que a atividade de um único neurônio é claramente discernível são chamados de dados SUA (single-unit activity). A Figura 3(a e b) mostra os auto-correlogramas de dois clusters, um do tipo SUA e outro do tipo MUA (FELICIANO, 2018).

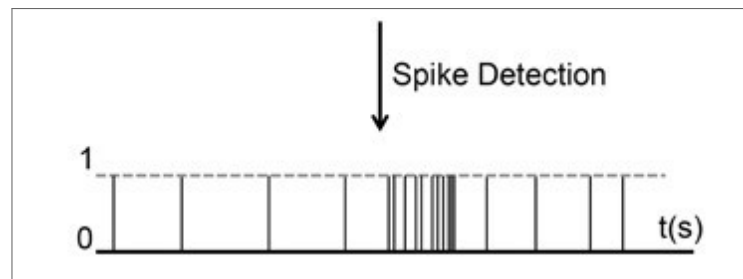
Figura 3 – (a) Autocorrelograma do tipo SUA, implica um único neurônio putativo. (b) Autocorrelograma do tipo MUA, aqui não há certeza da existência de um único neurônio porque o sinal é confuso devido à mistura das diversas sinais dos atividade de vários neurônios. Um autocorrelograma resulta da correlação de um neurônio com ele mesmo.



Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (FELICIANO, 2018)

Finalmente, as amostras experimentais analisadas neste trabalho foram obtidas dos servidores do grupo de neurociência da Universidade Federal de Pernambuco. Os dados resultantes são um conjunto de séries temporais discretas (spike trains) que foram obtidas usando a mesma metodologia descrita nos parágrafos anteriores e que possuem todas as informações da atividade neural. As frequências de disparo neuronal foram medidas em sete ratos Long-Evans que variavam em peso e idade. Nos experimentos, os ratos foram anestesiados com uretano diluído a 20% em solução salina. Os potenciais de ação dos neurônios são detectados com sondas de silicone de 64 eletrodos que são incorporados no córtex visual primário (V1). Para a classificação dos disparos, foi definida uma frequência de amostragem dos dados registrados de 30 kHz e os dados analisados aqui são do tipo SUA (LOTFI; et al., 2021; FELICIANO, 2018). Como exemplo, um trem de disparos discreto ou uma série temporal é mostrado na Figura 4.

Figura 4 – Exemplo de uma série temporal discreta ou trem de disparos (spike train)



Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (PASTORE; et al., 2018a; POLI; PASTORE; MASSOBRIO, 2015)

3 CORRELAÇÕES

Nesta seção, descrevemos o método de correlação que foi usado para calcular os valores funcionais que serão descritos neste trabalho. Nosso trabalho é baseado em um método de cálculo de correlação cruzada normalizada (NCC), que quantifica estatisticamente as interações entre pares de neurônios. Um detalhe a ser levado em conta é que, por definição, o método NCC é conhecido por ser uma técnica que quantifica estatisticamente as interações funcionais excitatórias e inibitórias entre os neurônios. Entretanto, há evidências científicas de que o NCC não é muito eficiente no cálculo de conexões inibitórias devido às baixas taxas de disparo dos neurônios inibitórios (ABELES, 1991), o que torna a tarefa de identificar conexões inibitórias particularmente difícil. Para resolver o problema, foi introduzido um segundo algoritmo de filtro (FNCCH) que pode detectar as conexões que são consideradas inibitórias usando um processo no qual, a NCC média é subtraída para cada um dos valores do vetor NCC, se o disparos de correlação for positivo, trata-se de um vínculo excitatório; caso contrário, é inibitório.

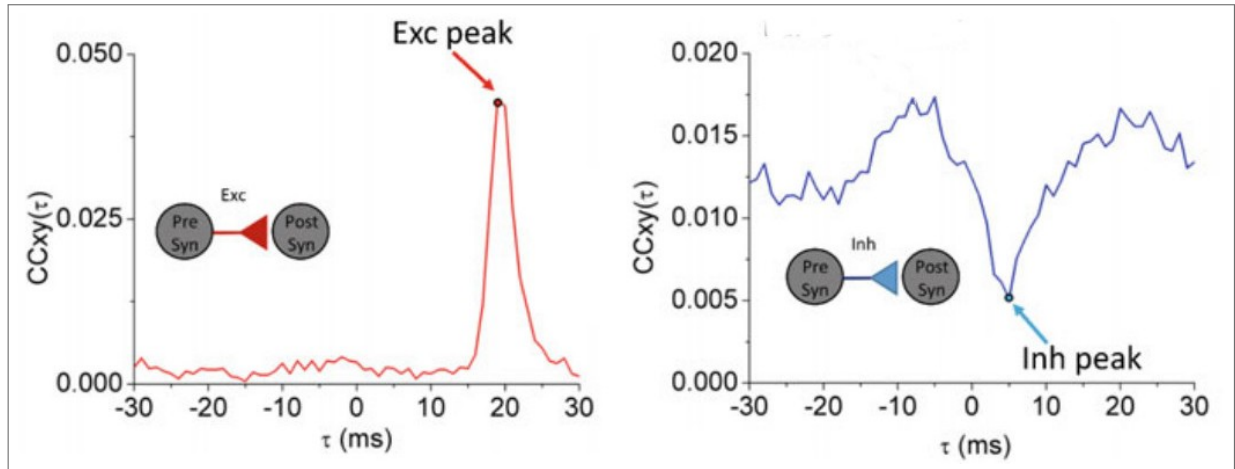
3.1 CORRELAÇÃO CRUZADA

A correlação cruzada quantifica a frequência de disparo de um neurônio-alvo (em função do tempo) em relação aos spikes de um neurônio de referência. Matematicamente, a função de correlação é o valor esperado do produto de duas séries temporais discretas (spike trains). Além disso, se tivermos dois sinais x e y correspondentes a dois neurônios diferentes, onde x é o neurônio de referência e y o neurônio-alvo, a função de correlação pode ser reduzida à probabilidade $C_{xy}(\tau)$ de medir; o tempo $(t + \tau)$ de um spike de y , em referência ao tempo t de um spike de x . O valor $(t + \tau)$ é conhecido como deslocamento de tempo ou atraso de tempo (Time delay). Por definição, a função de correlação cruzada normalizada é (KNOX, 1981; PASTORE; et al., 2018a):

$$C_{xy}(\tau) = \frac{1}{\sqrt{N_x N_y}} \sum_{s=1}^{N_x} x(s)y(s - \tau) \quad (3.1)$$

Onde $N_x(N_y)$ é o número de disparos do trem $x(y)$. A expressão 3.1 é limitada ao intervalo $[0, 1]$ e satisfaz a propriedade $C_{xy}(\tau) = C_{yx}(-\tau)$. O atraso de tempo τ é definido no intervalo $[-W/2, W/2]$, W é a janela de correlação (Fig. 5)(PASTORE; et al., 2018a; POLI; PASTORE; MASSOBRIO, 2015).

Figura 6 – disparos excitatório e inibitório. O disparos excitatório (inibitório) tem um atraso de tempo de aproximadamente 20 ms (5 ms).



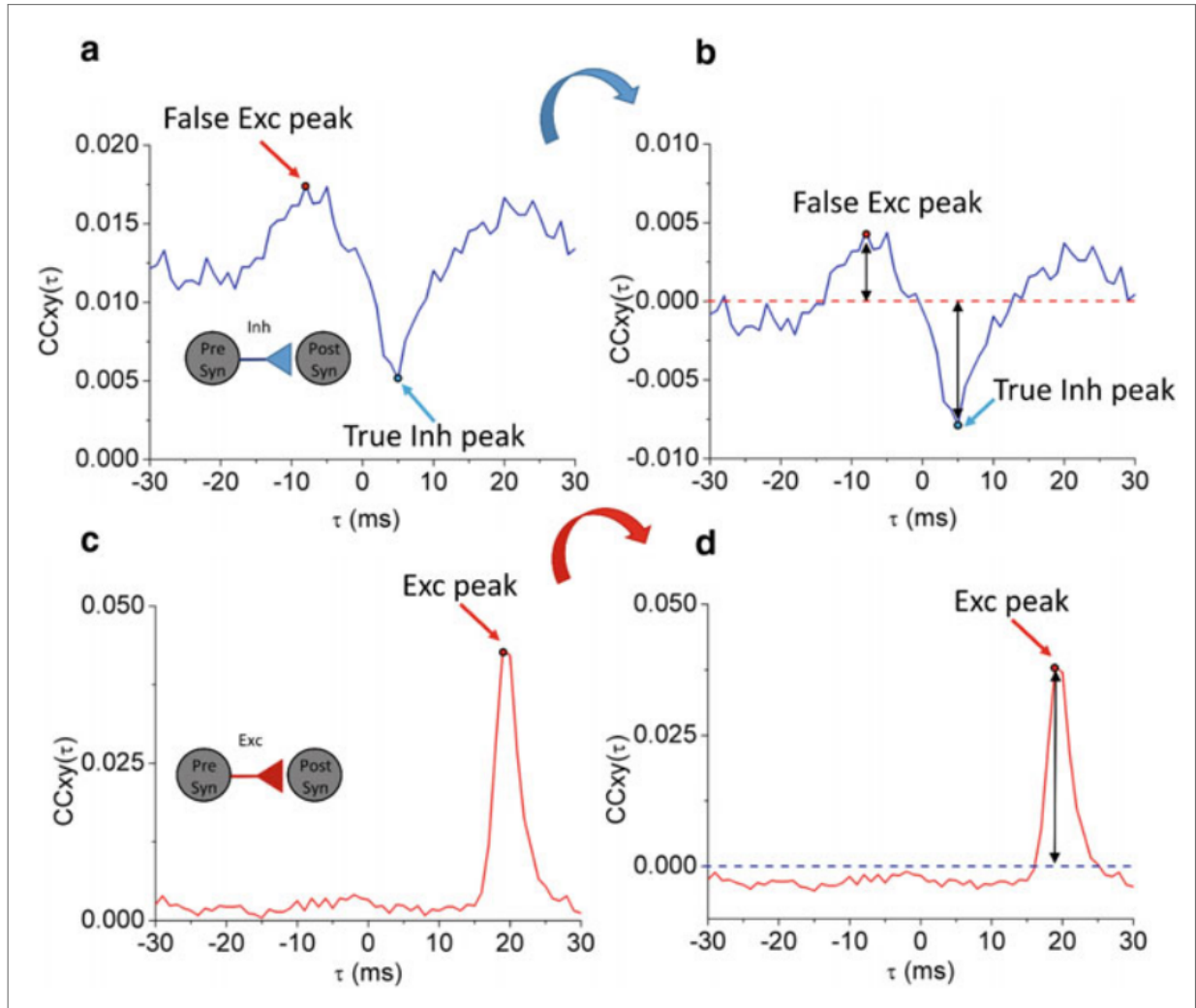
Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (PASTORE; et al., 2018a)

conexão inibitória real 7b). Um algoritmo adicional que resolve esse problema é:

$$FNCCH = \arg \max_t \left| C_{xy}(t) - \frac{1}{W} \sum_{v=-W/2}^{v=W/2} C_{xy}(v) \right| \quad (3.2)$$

À primeira vista, a equação (3.2) parece confusa, mas é mais simples do que parece. O primeiro termo entre as barras é a correlação cruzada (3.1) e o segundo termo é seu valor médio na mesma janela de correlação W . Basicamente, o processo consiste em subtrair de cada valor de correlação $C_{xy}(\tau)$ seu valor médio; o resultado pode ser positivo ou negativo, dependendo da natureza da ligação (se é excitatória ou inibitória). Na figura 7b, a linha pontilhada vermelha indica a média de $C_{xy}(\tau)$. Se o valor mais alto estiver acima da média, o disparos é excitatório, mas se estiver abaixo, o disparos é inibitório. O algoritmo de filtragem também permite um melhor reconhecimento da ligação excitatória 7d (PASTORE; et al., 2018a)

Figura 7 – Detecção de ligações excitatórias e inibitórias usando o algoritmo de histograma de correlação cruzada normalizada e o algoritmo de filtro (FNCCH) (a) Histograma de correlação cruzada normalizada calculado entre dois spike trains correspondentes a dois neurônios ligados por uma ligação inibitória. O algoritmo NCCH detecta um falso disparos excitatório (círculo azul) em vez de detectar o disparos inibitório. b) O procedimento de filtragem com o algoritmo FNCCH permite reconhecer o vale e detectar o disparos negativo correspondente à ligação inibitória (círculo azul). c) Valor funcional excitatório antes de aplicar o filtro. d) O algoritmo FNCCH permite um melhor reconhecimento da ligação excitatória.



Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (PASTORE; et al., 2018a)

3.2 DEFINIÇÃO DE CONECTIVIDADE

A conectividade funcional é definida como a coincidência temporal de duas séries temporais contínuas ou discretas de diferentes neurônios. Ou seja, dois neurônios estão correlacionados se existe uma relação estatística entre as medidas de atividade registradas para eles. A ideia dessa abordagem de conectividade baseia-se na suposição de que, se os neurônios estiverem conectados à mesma rede, haverá correlações entre pares de células que são consistentes e fornecem informações sobre sua atividade funcional. É importante observar que a conecti-

dade funcional, em sua essência, baseia-se principalmente em correlações, que reflete uma medida direta e observável das dependências funcionais entre os componentes da rede celular. As correlações entre os diferentes elementos da rede celular podem ser obtidas por meio de dois trens de disparos x e y obtidos por meio de registros eletrofisiológicos. A conectividade funcional mede a interdependência estatística sem considerar nenhum efeito causal, é dependente do tempo e livre de modelos. Portanto, uma dependência estatística observada entre dois neurônios não permite inferir uma interação causal entre eles. (EICKHOFF; MULLER, 2015; SPORNS; TONONI, 2022; FRISTON; et al., 1993; POLI; PASTORE; MASSOBRIO, 2015).

Definição de conexão funcional. Depois de calcular o histograma de correlações cruzadas normalizadas (que devem ser filtradas para diferenciar adequadamente entre ligações excitatórias e inibitórias), identificamos o valor máximo de $C_{xy}(\tau)$ como um indicador que reflete a intensidade da ligação funcional estimada. De agora em diante, quando falarmos sobre ligações funcionais, estaremos nos referindo precisamente a esses valores máximos, obtidos a partir das correlações cruzadas normalizadas para cada par de séries temporais.

No próximo capítulo, examinaremos em detalhes como uma rede funcional é construída usando todas essas definições. Veremos que uma matriz de conectividade ponderada é gerada pelo cálculo sequencial das correlações cruzadas entre um conjunto de trens de disparos correlacionados (PASTORE; et al., 2018a; POLI; PASTORE; MASSOBRIO, 2015).

4 MATRIZ DE CONECTIVIDADE E LIMIAR

A conectividade funcional e a topologia de rede se tornaram ferramentas poderosas para o estudo da função cerebral. Nesta seção, apresentamos um método de construção de matrizes de conectividade ou, alternativamente, matrizes de adjacência ponderadas, que permitem uma análise topológica funcional entre as conexões dos neurônios do cérebro. Também apresentamos um método de *shuffling* para definir um limiar e aplicá-lo a todas as matrizes de conectividade obtidas. O objetivo de aplicar um limiar às matrizes de conectividade empírica é eliminar todas as conexões espúrias ou ruidosas que podem não representar conexões reais.

4.1 MATRIZ DE CONECTIVIDADE

Uma matriz de conectividade M é uma matriz bidimensional de elementos M_{ij} , que fornece uma descrição compacta da conectividade em pares entre todos os nós de uma rede (Equação 4.1).

$$M = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & \dots & M_{1n} \\ M_{21} & M_{22} & \dots & M_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{n1} & M_{n2} & \dots & M_{nn} \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Da mesma forma, as forças de conexão por pares em uma rede de neurônios podem ser representadas como uma matriz de correlação M de tamanho $n \times n$, em que cada elemento M_{ij} codifica informações sobre a conexão entre dois neurônios. Na prática, todos os elementos da diagonal principal de M são zeros, ou seja, $M_{i,j} = 0$ se $i = j$. Essa matriz de conectividade é fundamental para a análise de rede em neurociência (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; PASTORE; et al., 2018a; SPORNS; TONONI, 2022).

Por outro lado, se os elementos de M abaixo e acima da diagonal principal não coincidirem necessariamente, a matriz M é assimétrica e representa um grafo direcionado (Fig. 8A). Da mesma forma, se os elementos de $M_{ij} = M_{ji}$, a matriz é simétrica e representa uma grafo não direcionada (Fig. 8B).

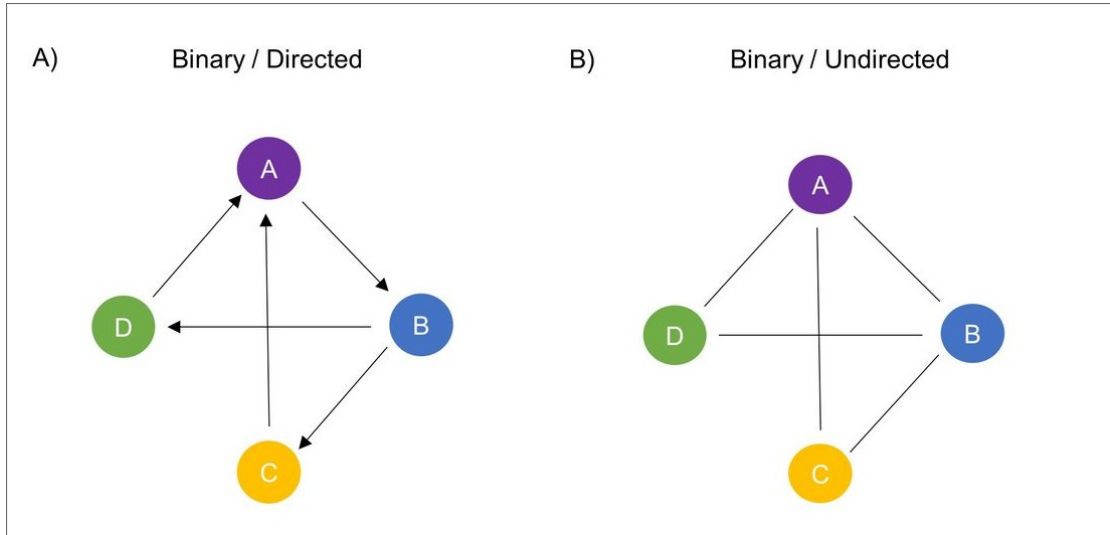
Para construir uma matriz de conectividade, devemos primeiro calcular as correlações cru-

zadas entre todos os trens de disparo disponíveis, por exemplo, se tivermos um conjunto de 3 spike trains $\{x, y, z\}$, então uma matriz de conectividade X para esse conjunto é:

$$X = \begin{pmatrix} 0 & \max(C_{xy}) & \max(C_{xz}) \\ \max(C_{yx}) & 0 & \max(C_{yz}) \\ \max(C_{zx}) & \max(C_{zy}) & 0 \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

Onde cada um dos componentes de X representa os valores máximos entre todas as correlações cruzadas das variáveis, x, y, z . É pertinente ressaltar que, neste trabalho, os componentes da matriz de conectividade são definidos no intervalo $[0, 1]$.

Figura 8 – Rede dirigida e não dirigida com quatro nós e cinco arestas



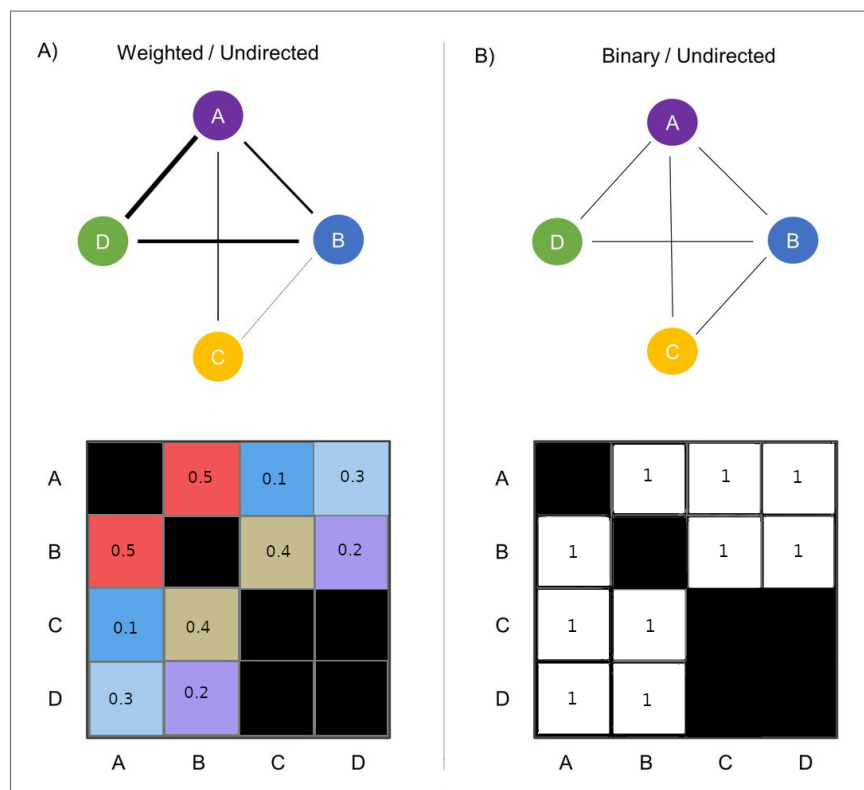
Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (ZAMPIERI; et al., 2022)

Em geral, as correlações entre dois neurônios não são todas iguais (devido à variabilidade na sincronização) entre os neurônios e essas diferenças são refletidas em cada um dos componentes da matriz de conectividade. O resultado de uma matriz de conectividade em que os componentes têm pesos (w_{ij}) diferentes é um grafo ou rede ponderada. Essas diferenças nos pesos entre pares de nós são representadas por variações na grossura das arestas (Fig. 9a acima). Da mesma forma, as variações nos pesos das matrizes de conectividade são representadas em cores diferentes (Fig. 9a abaixo). Além disso, uma rede também pode ser binária (Fig. 9B superior), nesse caso, o par de neurônios i e j está conectado ou não (Fig. 9B inferior).

Quando a matriz de conectividade estiver pronta, é necessário aplicar um limiar para eliminar todas as correlações ruidosas ou espúrias. No contexto das matrizes de conectividade

funcional obtidas em experimentos de ressonância magnética (RM), alguns autores recomendam analisar somente os 20% das conexões mais fortes ou o componente gigante da rede em um estado binário. No entanto, esse procedimento também pode levar o pesquisador a perder informações que podem estar implícitas nas matrizes de conectividade ponderadas. Até o momento, não há consenso sobre qual limiar poderia ser usado para remover conexões com pesos de borda muito baixos, ruidosas ou espúrias; até onde se sabe, o problema do limiar apropriado fica a critério do pesquisador e dos objetivos do trabalho. No entanto, a alteração do limiar tem implicações importantes sobre as métricas topológicas que se deseja estudar. (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; WIJK; STAM; DAFFERTSHOFER, 2010; PASTORE; et al., 2018a; ZANIN; et al., 2016)

Figura 9 – Equivalência entre grafos e matrizes. (a) mostra a matriz de adjacência simétrica com sua respectiva rede ponderada e (b) a matriz binária não ponderada.



Fonte: Modificado pelo autor (2023), extraído de (ZAMPIERI; et al., 2022)

Sabe-se que a aplicação de um limiar fixo implica uma perda de informações, mas também pode oferecer algumas vantagens, sendo a mais relevante o fato de que a maioria das métricas desenvolvidas na teoria de redes foi projetada para redes binárias, só depois de algum tempo algumas métricas foram adaptadas em que os pesos das arestas são considerados. Além disso, valores muito pequenos de conexões entre pares de neurônios podem ser apenas o produto

de flutuações estatísticas, de modo que as ligações fracas podem ser a única consequência do ruído e sua eliminação melhoraria os resultados, o que ajudaria o pesquisador a entender melhor o sistema em estudo. Um limiar também pode ajudar a eliminar correlações indiretas de segunda ordem, que não representam relações dinâmicas diretas (ZANIN; et al., 2016; FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

Em conclusão, a existência de um limiar universal não existe e tudo depende dos interesses do pesquisador. Atualmente, os especialistas estão tentando mesclar redes complexas funcionais com mineração de dados, e a ponte entre essas duas disciplinas está na escolha do limiar e da métrica para o cálculo das correlações. No artigo (ZANIN; et al., 2016), eles dão algumas ideias sobre como isso pode ser feito, os resultados são promissores e podem ajudar a obter melhores resultados.

4.2 LIMIAR

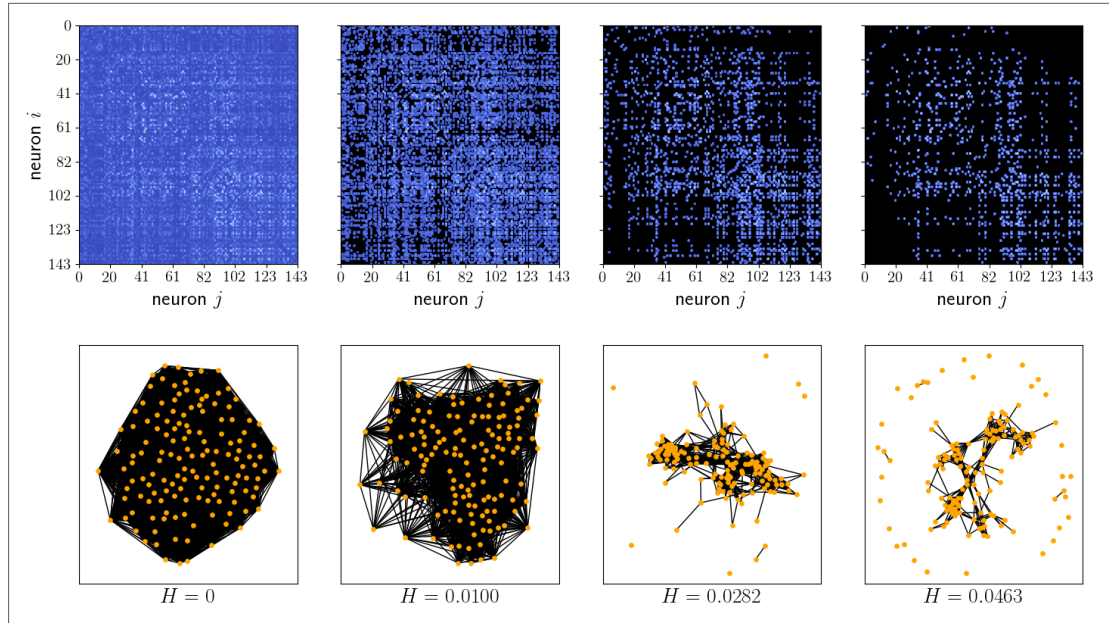
Em geral, qualquer método usado no cálculo de ligações funcionais devolve uma matriz de conectividade totalmente conectada $N \times N$, ou seja, todos os componentes da matriz de conectividade fora da diagonal principal são diferentes de zero. No entanto, como já foi mencionado, uma matriz de conectividade é composta por entradas funcionais verdadeiras e falsas, sendo que os valores verdadeiros (falsos) ocorrem porque os neurônios estão efectivamente sincronizados (por coincidências fortuitas nas taxas de disparo ou porque estão próximos do nível de ruído).

Em seguida, mostraremos duas técnicas bem conhecidas e amplamente utilizadas em neurociência para avaliar as correlações. A primeira consiste em aplicar um limiar rígido a toda a matriz de conectividade e a outra em gerar dados surrogados com o objectivo de definir um limiar que mantenha um maior número de ligações significativas.

4.2.1 Limiar rígido

Na prática, alguns autores utilizam limiares rígidos (H) para obter matrizes de conectividade com as ligações mais significativas; consiste em aplicar a toda a matriz de conectividade um limiar igual a $\mu + n\sigma$ de todos os valores da matriz de conectividade, onde n é um número inteiro, μ é a média e σ é o desvio padrão. O objetivo dessa abordagem é deixar as

Figura 10 – Acima, uma matriz de conectividade calculada a partir de dados reais, mas com limites diferentes H . Abaixo, os respectivos gráficos. Observe que a rede é desligada quando $H = 0.0282$. Os limiares foram aplicados de acordo com a expressão $H = \mu + n\sigma$, onde $n = 0, 1, 2$. Os valores funcionais que são iguais a zero são representados em preto na matriz de conectividade. As figuras foram criadas em python usando os pacotes matplotlib (<https://matplotlib.org>) e networkx (<https://networkx.org/>)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

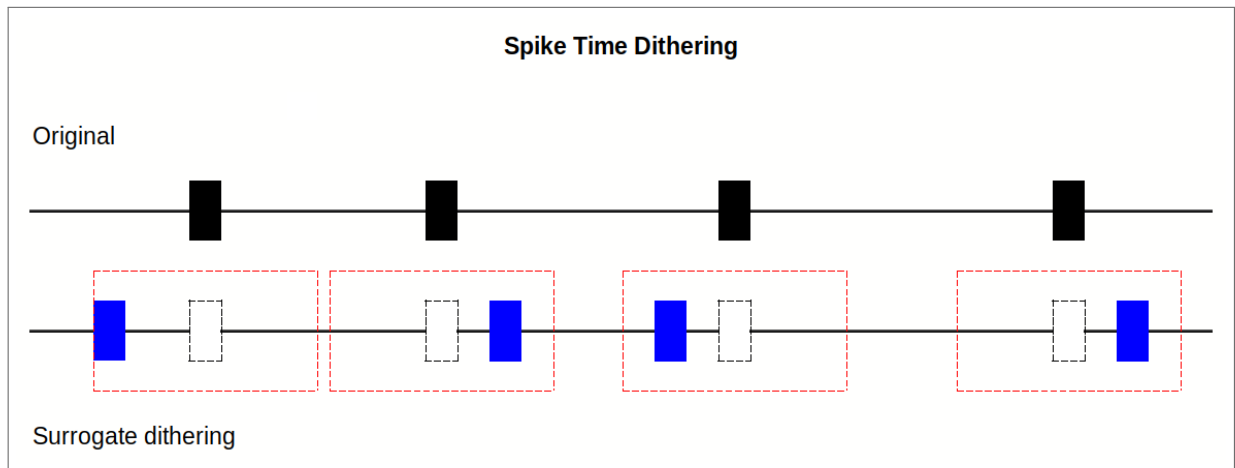
conexões mais significativas, Ou seja, somente as conexões com os valores funcionais mais altos sobreviverão. O principal limite da abordagem de limiar rígido é a escolha do parâmetro $n = 0, 1, 2, 3, \dots$, que é totalmente arbitrário. Uma pequena variação no limiar (ou seja, o valor de n) pode alterar drasticamente os resultados de uma análise de conectividade funcional, fornecendo grafos diferentes com parâmetros topológicos diferentes (PASTORE; et al., 2018a). A figura 10 mostra um exemplo em que diferentes valores de H são aplicados à matriz de conectividade, esses limiares correspondem a: $n = 0, 1, 2$. Quando $H = 0$, não há limiar.

4.2.2 Limiar com dados surrogados

Em experimentos biológicos, não podemos avaliar a importância das correlações com métodos baseados na repetição de ensaios devido à condição espontânea (na condição espontânea, temos apenas um ensaio) (BERGER; et al., 2007). No seu lugar, é necessário gerar um conjunto de dados surrogados modificando aleatoriamente as posições dos disparos na séries temporais experimentais. Esse processo destrói as correlações (ou seja, a característica de interesse), portanto, se recalcularmos a mesma característica de interesse para cada um dos dados sur-

rogados, podemos construir uma distribuição de características sob a hipótese nula de que a variável de interesse se deve a propriedades que foram preservadas nos dados surrogados em oposição às que foram destruídas (a sincronia dos disparos). Se o valor da característica de interesse é significativamente maior nos dados experimentais que nos dados surrogados, então há evidência de que a característica que estamos analisando pode ser explicada por propriedades que não foram preservadas nos dados surrogados. Por exemplo, se verificarmos que os dados empíricos mostram consistentemente correlações significativamente maiores que nos dados surrogados, concluiríamos que as correlações se devem à sincronia dos disparos nas séries temporais e não a coincidências fortuitas nas taxas de disparo (GRUN, 2010; VASA; MISIC, 2022).

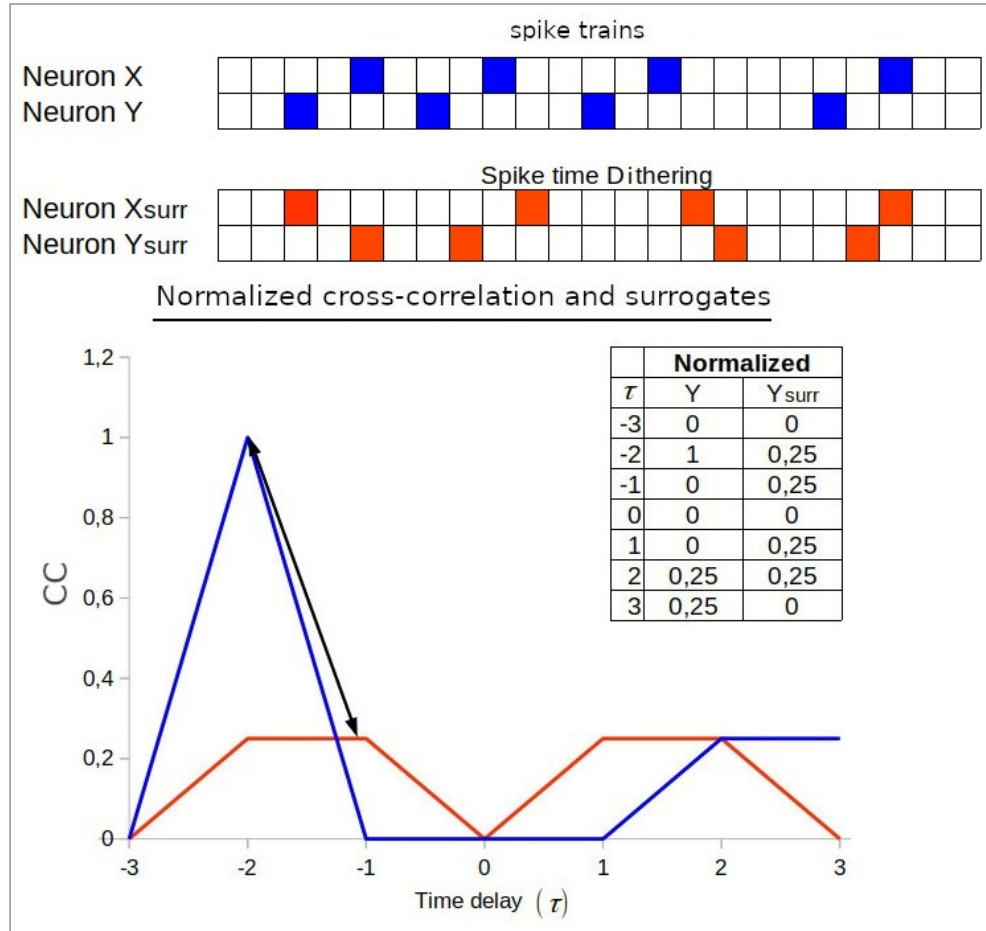
Figura 11 – Método de "Spike dithering"(sp-di) para a geração de dados surrogados. A figura mostra um pequeno fragmento do trem de disparos original e surrogado. Os rectângulos pretos são os disparos na sua posição original, os azuis são os embaralhados. Os disparos embaralhados foram deslocados aleatoriamente da sua posição inicial (rectângulos com linha pontilhada preta) dentro de uma pequena janela de dithering mostrada com linha pontilhada vermelha.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Para avaliar a significância das correlações, utilizaremos o método (Spike Time Dithering (sp-di)) descrito no trabalho de Berger (BERGER; et al., 2007), onde são gerados dados surrogados a partir da técnica de dithering e, em seguida, é definido um limiar baseado na média mais duas vezes o desvio padrão de todos os dados surrogados (HATSOPOULOS; et al., 2003; GRUN, 2010). O método sp-di é um procedimento que desloca aleatoriamente cada disparo do trem empírico dentro de uma pequena janela W_{shf} centrada no disparo original (Fig. 11). Esta técnica destrói a sincronização exacta dos disparos e, em consequência, as relações temporais dos neurônios (GRUN, 2010).

Figura 12 – Quando os dois trens de disparos (x , y) estão fortemente correlacionados, o valor máximo da correlação cruzada é alto. No entanto, se os trens de disparo são surrogados, a sincronização é destruída e, por conseguinte, o valor da correlação diminui. Se o valor funcional $\max[C_{xy}(\tau)]$ calculado nos dados originais é maior do que o valor obtido nos surrogados (x_{surr} , y_{surr}), então este valor funcional se aceita como significativo, caso contrário é eliminado.

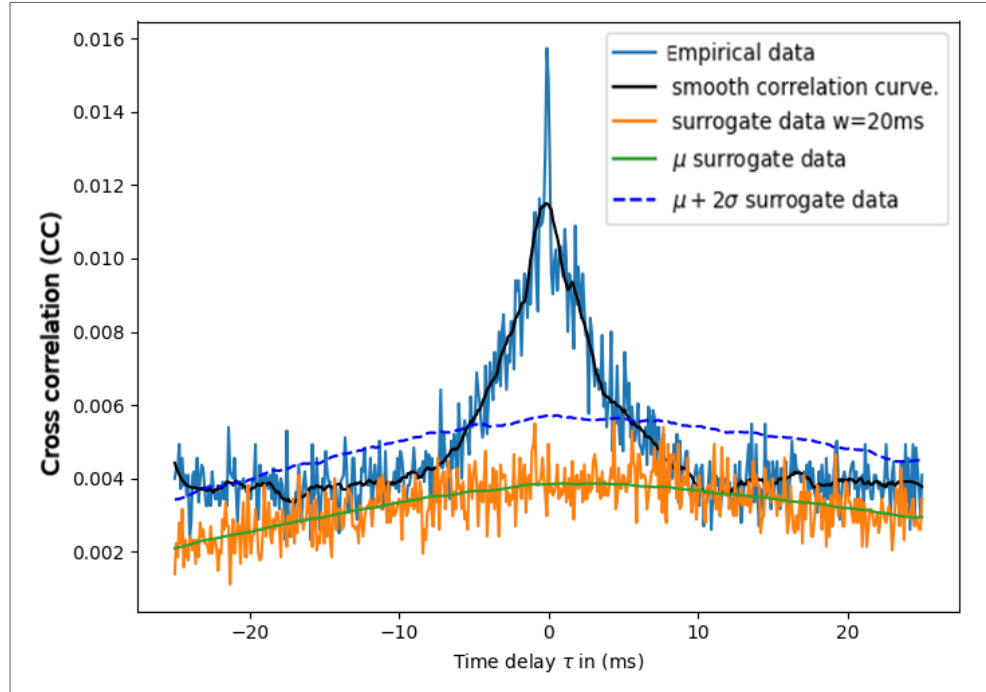


Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

A importância de uma ligação funcional pode ser avaliada da seguinte forma: Se tivermos dois trens de disparos x e y fortemente correlacionados, obteremos um valor elevado de conectividade funcional. Se destruímos a correlação, os valores de $C_{xy}(\tau)$ diminuem. Na figura 12 podemos ver que o disparo de $C_{xy}(\tau)$ embaralhado é menor do que o original, pelo que se conclui que a ligação funcional analisada é significativa. Pelo contrário, se o disparo surrogado for maior ou igual ao original, conclui-se que a ligação funcional não é significativa e é removida.

Em detalhe, na figura 14 mostra-se o comportamento dos dados embaralhados quando são aplicadas diferentes janelas de shuffling ($W_{shf} = 2, 8, 20$). A correlação dos dados originais é mostrada na Fig. 13 (curva azul), observe que ela se "achata" completamente para $W_{shf} = 20$ ms. Neste documento utilizaremos o mesmo tamanho de janela para todos os da-

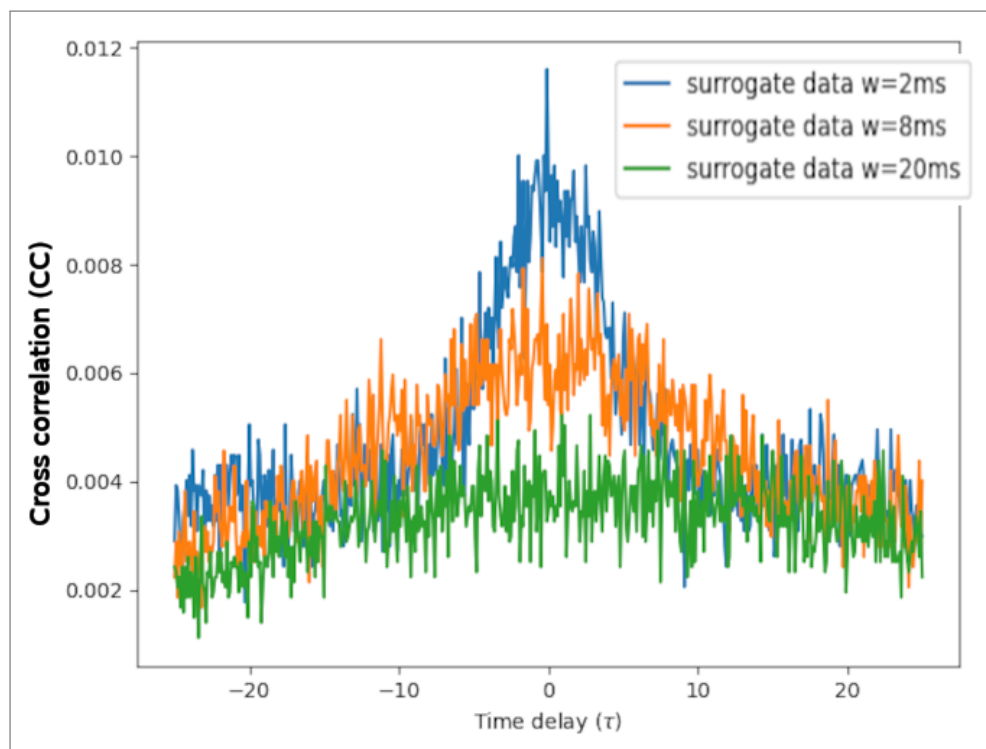
Figura 13 – Correlação cruzada para uma janela de shuffling $W = 20$ ms. A curva verde é a média (μ) dos dados surrogados, a curva azul tracejada corresponde a $(\mu + 2\sigma)$, a curva preta é a correlação cruzada filtrada normalizada e suavizada (CC). a curva amarela são os dados surrogados. A janela de correlação para este exemplo foi definida em 30 ms. A frequência de amostragem é de 30 kHz. A representação gráfica foi efectuada em Python e biblioteca Matplotlib (<https://matplotlib.org>).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

dos empíricos com o objectivo de minimizar qualquer enviesamento que possa ser gerado pela manipulação arbitrária do limiar; limiares diferentes podem causar tendências nos dados, pelo que é aconselhável manter este parâmetro fixo para todos os conjuntos de amostras. A função de correlação cruzada entre dois neurónios é considerada significativa se o seu valor máximo suavizado (curva preta Fig. 13) e maior ao valor máximo da curva de limiar correspondente (curva azul pontilhada Fig. 13) gerada ao calcular, para cada conjunto de dados surrogados, a média mais duas vezes o desvio padrão ($\mu + 2\sigma$), o que corresponde a um nível de significância de 5%. Pelo contrário, se o valor máximo da CC for inferior ou igual ao máximo da curva de limiar produzida pelos dados surrogados, a correlação é eliminada (BERGER; et al., 2007).

Figura 14 – Correlações cruzadas para diferentes janelas de shuffling ($W_{shf} = 2, 8, 20$), a janela de correlação para este exemplo foi definida em 30 ms. A frequência de amostragem é de 30 kHz.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

5 GRAFOS E REDES

Este capítulo apresenta uma breve revisão aos conceitos e definições de redes/grafos que foram desenvolvidos e aplicados ao longo do tempo na neurociência. Abordaremos as ideias básicas da teoria de grafos e, em seguida, tentaremos adentrar ao mundo das redes. Neste trabalho, daremos atenção às redes de mundo pequeno, que são de grande importância no contexto da neurociência e em muitas redes reais em geral. Até onde se sabe, não há evidências científicas de que as redes cerebrais operem em estruturas de rede de mundo grande, portanto, elas não têm relevância aqui. Naturalmente, as redes aleatórias e regulares também são importantes e, obviamente, será inevitável mencioná-las.

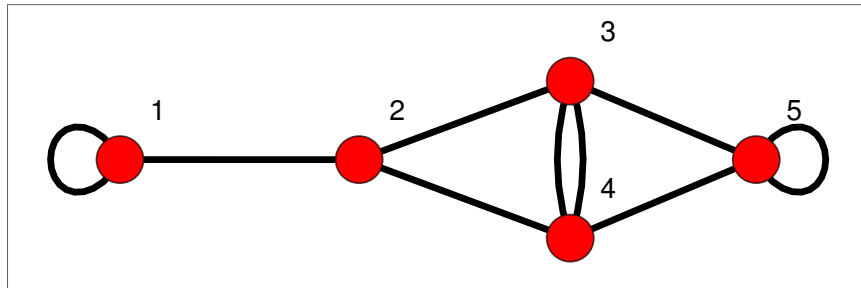
5.1 GRAFOS

Muitos sistemas biológicos podem ser adequadamente descritos por redes; os nós aqui representam qualquer entidade biológica relevante e as ligações simbolizam as interações entre eles. Na literatura científica, os termos rede e grafo são usados de forma indistinta, mas há uma diferença muito pequena em sua terminologia. A convenção {rede, nó, ligação} é comumente usada em sistemas reais, enquanto os termos {grafo, vértice, aresta} são usados no campo científico das matemáticas, ou seja, quando estamos interessados em discutir a representação matemática de uma rede real. Na prática, essas diferenças raramente são levadas em consideração, portanto, essas duas terminologias são usadas como sinônimos.

Para entender as interações entre os diversos componentes (nós) de um sistema complexo, é útil trabalhar no contexto formal dos grafos (DIESTEL, 2016). A teoria de grafos permite uma análise quantitativa da estrutura das redes. De fato, um grafo G é um conjunto de N nós ou vértices ($\mathcal{V}$) e um conjunto de linhas ou arestas ($\mathcal{E}$) conectados em pares.

Em geral, um grafo pode conter loops (arestas que ligam um nó a ele mesmo) e várias arestas entre vértices (Fig. 15). Além disso, um grafo também pode ser ponderado, o que implica que o conjunto de arestas $\mathcal{E}$ que une o conjunto de nós N tem valores diferentes (números reais). Por outro lado, quando a ordem em que os nós estão conectados é importante, surgem os grafos direcionados; nessa representação, a direção em que os nós estão conectados é simbolizada por uma seta. Em particular, um grafo simples surge quando não é direcionado,

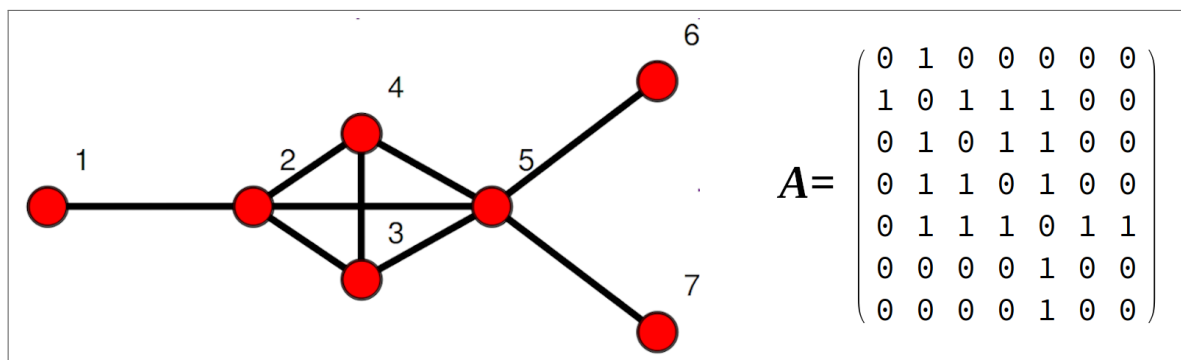
Figura 15 – Um grafo com um conjunto de nós $\mathcal{V}$, e um conjunto de linhas $\mathcal{E} = (\{1, 1\}, \{1, 2\}, \{2, 3\}, \{2, 4\}, \{3, 4\}, \{3, 4\}, \{3, 5\}, \{4, 5\}, \{5, 5\})$. O desenho foi feito no Wolfram Mathematicas (WOLFRAM-RESEARCH, 2022).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

não tem várias linhas nem loops. Essa classe de grafos é representado por uma matriz de adjacência A de tamanho $N \times N$ com elementos $A_{ij} = A_{ji} = 1$ se os nós i, j estiverem conectados e $A_{ij} = 0$ se não estiverem; além disso, a não existência de loops implica $A_{ii} = 0$. Como exemplo, a figura 16 mostra um grafo simples e sua respectiva matriz de adjacência A (NEWMAN, 2010; COHEN; HAVLIN, 2010).

Figura 16 – Um grafo simples e sua respectiva matriz de adjacência A , em que $A_{ij} = A_{ji} = 1$ se os nós i e j estiverem conectados e $A_{ij} = A_{ji} = 0$ em outros casos. Além disso, para evitar loops, escolhemos $A_{ii} = 0$. O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Por outro lado, a teoria dos grafos contém ferramentas matemáticas importantes e comumente usadas que caracterizam as estatísticas quantitativas que descrevem a organização ou a estrutura de uma rede (ou seja, a topologia). A seguir, mencionaremos as mais comuns nesse contexto.

Grau: entre as definições mais importantes e comumente usadas em teoria de grafos está o grau de um nó. Essa métrica representa o número de ligações que um nó tem com outros nós. Em um grafo real, o grau pode representar o número de amigos que uma pessoa tem,

o número de citações que tem um artigo científico ou o número de conexões funcionais que relacionam estatisticamente um neurônio a outros neurônios. O grau de um nó i é definido como (NEWMAN, 2010; ALBERT; BARABASI, 2002):

$$k_i = \sum_{l=1}^N A_{il} \quad (5.1)$$

Por exemplo, aplicando a equação (5.1) ao nó 2 na figura 16, obtemos:

$$k_2 = A_{21} + A_{23} + A_{24} + A_{25} = 4$$

Grau médio: Outra propriedade, não menos importante que o grau, é o grau médio:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{2\ell}{N} \quad (5.2)$$

onde,

$$\ell = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N k_i \quad (5.3)$$

é o número de conexões existentes. O fator $\frac{1}{2}$ evita a contagem dupla, ou seja, quando calculamos o grau de todos os nós, fazemos isso em todas as linhas da matriz de adjacência A . No entanto, o link que conecta os nós 5 e 6 na figura 16 será contado uma vez no grau do nó 5 e uma vez no grau do nó 6. O número total de links presentes em um grafo completo de N nós é:

$$\ell_{max} = \frac{N(N-1)}{2} \quad (5.4)$$

A métrica $\langle k \rangle$ é uma medida que indica o número de conexões em média que chegam aos nós de um grafo. Na prática, é comum usar o grau médio em vez do grau de cada nó para gerar modelos nulos (WIJK; STAM; DAFFERTSHOFER, 2010; HEINEY; et-al, 2022).

Distribuição de grau: Quando você tem grafos grandes, a distribuição de graus $\mathcal{P}_k$, dá a probabilidade de que um nó selecionado aleatoriamente tenha grau k , Ou seja:

$$N_k = N\mathcal{P}_k \quad (5.5)$$

onde $\mathcal{P}_k = N_k/N$ e N_k é o número de nós de grau k . A distribuição de probabilidade $\mathcal{P}_k$ deve ser normal, portanto:

$$\sum_{k=1}^{\infty} \mathcal{P}_k = 1 \quad (5.6)$$

Com $\mathcal{P}_k$, também é possível calcular o valor esperado da rede por meio da expressão:

$$\langle k \rangle = \sum_{k=1}^{\infty} k \mathcal{P}_k \quad (5.7)$$

Densidade: A densidade de um grafo (σ) é definida como a razão entre o número de links que realmente existem em uma rede e o número máximo possível, ou seja:

$$\sigma = \frac{2\ell}{N(N-1)} = \frac{\ell}{\ell_{max}} \quad (5.8)$$

Caminho mais curto: Em geral, quando se fala em interações físicas, a distância é fundamental para determinar as interações entre os diversos componentes de um sistema físico. No contexto de grafos ou redes, a distância é um conceito difícil e não tem relevância. Por exemplo, duas pessoas que moram no mesmo edifício podem não se conhecer e, ao mesmo tempo, uma delas pode estar falando ao celular com uma terceira pessoa que mora em outra cidade a milhares de quilômetros de distância. No primeiro caso, não há interação alguma apesar de que as duas pessoas vivem muito próximas; no segundo caso, o relacionamento é evidente independentemente da distância e portanto, elas interagem.

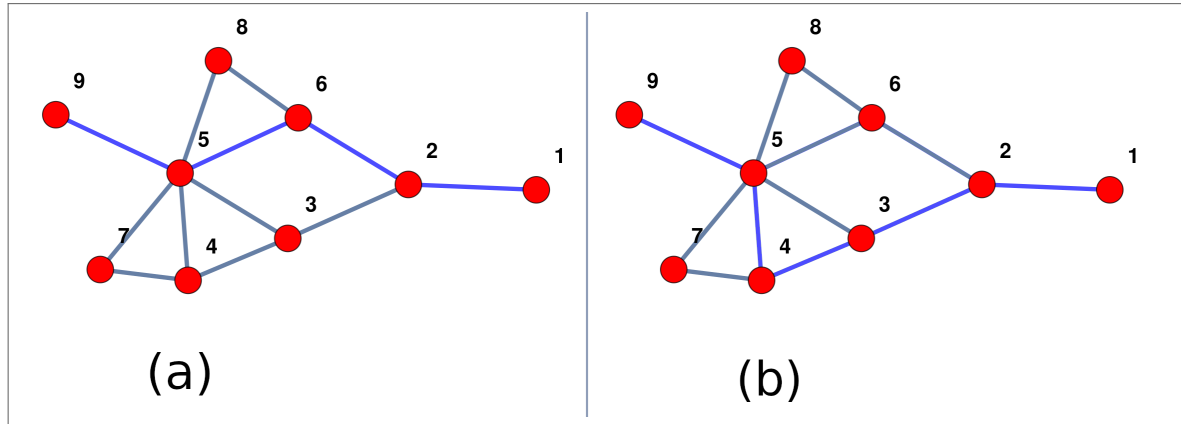
Em teoria de grafos, a distância física é substituída pelo comprimento do caminho. Um caminho é a rota percorrida pelos links em um grafo e seu comprimento é o número de links contidos no caminho (Fig. 17 linhas azuis) (NEWMAN, 2010; ALBERT; BARABASI, 2002). O comprimento do caminho (ou distância) mais curto d_{ij} entre os nós i e j é aquele com o menor número de links (Fig. 17(a)). No exemplo mostrado na figura 17, os caminhos azuis mostram duas distâncias diferentes entre os nós 1 e 9: $d_{19} = 5$ e $d_{19} = 4$, evidentemente, aqui a distância mais curta é 4. Em um grafo, pode haver vários caminhos mais curtos com o mesmo comprimento entre pares de nós, por exemplo, as distâncias $(1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 9)$ e $(1 \rightarrow 2 \rightarrow 6 \rightarrow 5 \rightarrow 9)$ Eles passam por rotas diferentes, mas são os mesmos.

O **comprimento médio do caminho**, é a distância média mais curta para todos os pares possíveis de nós em uma rede; essa métrica é escrita em termos de d_{ij} como:

$$\langle L \rangle = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{\substack{j=1 \\ i \neq j}}^N d_{ij} \quad (5.9)$$

A equação (5.10) permite calcular a eficiência de como se dissemina a informação em um grafo. Existem diferentes alternativas de algoritmos para calcular essa métrica, mas o algoritmo de Dijkstra é o mais conhecido e o mais usado. Uma desvantagem desse algoritmo é que ele

Figura 17 – Comprimento do caminho mais curto que passa pelos nós $(1 \rightarrow 2 \rightarrow 6 \rightarrow 5 \rightarrow 9)$. Em um grafo, o caminho mais curto não tem loops e não se cruza, enquanto, em uma rede não direcionada $d_{ij} = d_{ji}$. O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

só pode ser aplicado a grafos com pesos positivos (DIJKSTRA, 1959).

Eficiência média: No contexto das redes, a eficiência se refere à capacidade de uma rede de transmitir informações de forma rápida e eficaz entre seus nós com consumo mínimo de recursos. Em essência, trata-se de como a rede atinge seu desempenho ideal em termos de conectividade, comunicação e fluxo de informações. De fato, a propriedade de mundo pequeno pode ser expressa em relação a uma única variável fisicamente relevante, a eficiência média da rede. A eficiência média é definida como (LATORA, 2001; LATORA, 2003):

$$\langle E \rangle = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1, j \neq i}^N \frac{1}{d_{ij}} \quad (5.10)$$

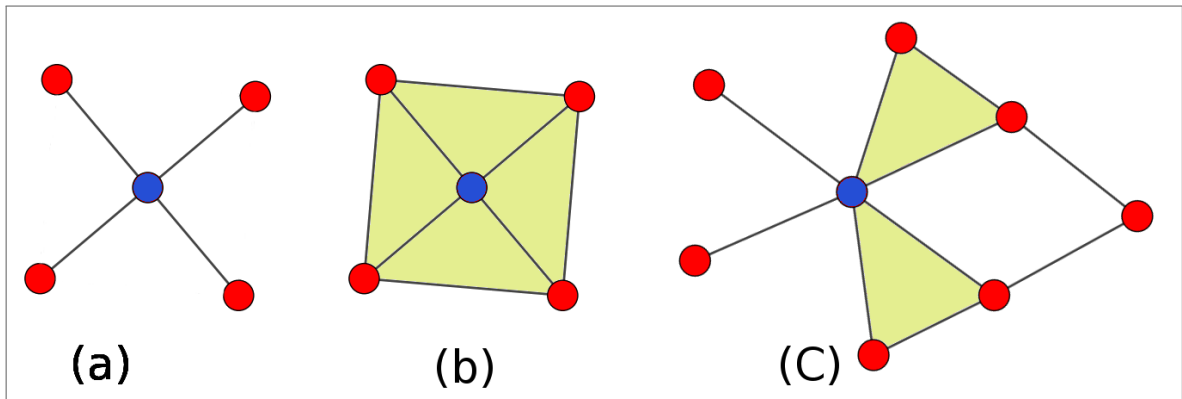
Coeficiente de agrupamento: Em um grafo de amizade, é muito provável que os amigos dos meus amigos também sejam amigos; essa propriedade é chamada agrupamento. O coeficiente de agrupamento C_i de um nó i é definido como uma relação entre o número de links existentes dos vizinhos de i e o número máximo possível $k_i(k_i - 1)/2$. Em outras palavras, o coeficiente de agrupamento é a probabilidade que indica se os nós vizinhos de i estão ligados entre si. C_i pode ser expresso em termos da matriz de adjacência A e do grau do nó i como:

$$C_i = \frac{(A^3)_{ii}}{k_i(k_i - 1)} \quad (5.11)$$

onde $(A^3)_{ii} = (AAA)_{ii}$ e $k_i \geq 2$. O agrupamento também pode ser definido como o número de triângulos que unem o nó i dividido por $k_i(k_i - 1)/2$ (ONNELA; et-al., 2005). Na

figura 18, mostramos os grafos (a), (b) e (c) com 0, 4 e 2 triângulos unidos ao nó azul, respectivamente. Na mesma figura, podemos observar que o grau dos nós azuis é: 4, 4, 6. Portanto, os C_i para cada um dos grafos são: 0, $2/3$, $2/15$. No caso específico em que os nós vermelhos na figura 18 estão completamente conectados entre si, então, $C_i = 1$. Finalmente,

Figura 18 – Grafos com diferentes coeficientes de agrupamento, os C_i podem ser expressos em termos do número de triângulos que conectam o nó i (nós azuis), aqui os triângulos são de cor lima: (a) grafo com os vizinhos de i não conectados (não existem triângulos), então $C_i = 0$. (b) grafo com os vizinhos de i conectados (há 4 triângulos), o que implica que $C_i = 2/3$. (c) um grafo de grau $k_i = 6$ e o número de triângulos que unem o nó central é 2, portanto $C_i = 2/15$. O desenho foi feito em (WOLFRAM-RESEARCH, 2022)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

o coeficiente médio de agrupamento é:

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (5.12)$$

Na neurociência, o agrupamento $\langle C \rangle$ é importante porque as regiões cerebrais locais densamente conectadas compartilham altos níveis de informação, o que leva à ideia de que o cérebro é um sistema funcionalmente coerente. Entretanto, há muito menos troca de informações entre as várias regiões localizadas. Essas características de segregação e integração destacam a maneira específica e particular com que o cérebro funciona (SPORNS, 2011).

5.1.1 Grafos ponderados

No contexto de grafos ponderados, as métricas elaboradas para grafos binários não podem ser usadas diretamente; em vez disso, são usadas métricas expressas em termos dos pesos (w_{ij}) do grafo ponderado. Portanto, as métricas em termos dos pesos das arestas são:

- Grau: em um grafo ponderado não direcionado, o grau do vértice é análogo à força do vértice, ou seja, a soma de todos os pesos das arestas de um vértice.

$$s_i = \sum_{j \neq i} w_{ij} \quad (5.13)$$

onde w_{ij} é o peso da aresta que une cada par de nós i e j . O grau médio é (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; ONNELA; et-al., 2005):

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_i \quad (5.14)$$

- Coeficiente de agrupamento: em uma grafo ponderado, o clustering estima a probabilidade de que dois nós estejam mais fortemente conectados entre si. é expressa como:

$$C_i = \frac{2}{s_i(s_i - 1)} \sum_{j=1}^N \sum_{h=1}^N (\bar{w}_{ij} \bar{w}_{jh} \bar{w}_{hi})^{1/3} \quad (5.15)$$

onde $\bar{w}_{ij} = w_{ij} / \max(w)$, o denominador $\max(w_{ij})$ indica o link com o maior peso na rede. O coeficiente médio de agrupamento também é definido como (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; ONNELA; et-al., 2005):

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (5.16)$$

- Comprimento do caminho: Em redes ponderadas, o caminho mais curto é definido como o caminho com o menor peso total entre dois nós e é calculado pela soma de todos os pesos dos links ao longo do caminho. Quando os grafos são gerados a partir de matrizes de correlação, as distâncias d_{ij} são obtidas pelo cálculo do inverso do peso original, ou seja (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; ONNELA; et-al., 2005):

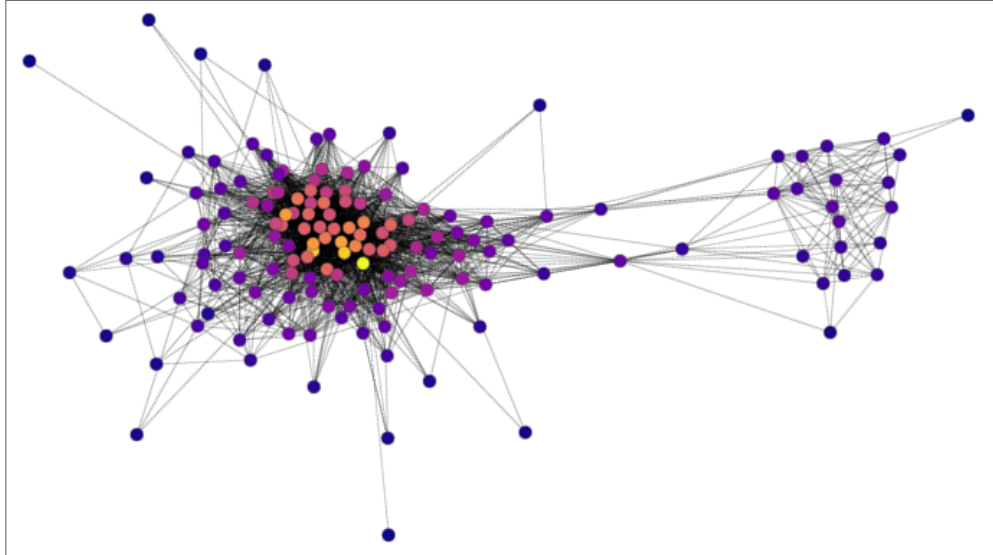
$$d_{ij} = 1/w_{ij} \quad (5.17)$$

O comprimento médio do caminho no caso ponderado é obtido pela substituição de (5.17) em (5.10)

5.2 REDES

O estudo das redes (Fig. 19) teve um grande desenvolvimento na última década porque elas são muito convenientes para a análise de sistemas complexos. Nesse formalismo, os nós

Figura 19 – Uma rede real de interações funcionais entre neurônios gerada usando dados eletrofisiológicos medidos no laboratório da UFPE; os dados são séries temporais discretas. As cores dos nós são modificadas de acordo com o grau, uma cor quente (fria) reflete um grau mais alto (baixo) de conectividade. A rede é desenhada na linguagem Python usando o pacote Networkx <https://networkx.org>.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

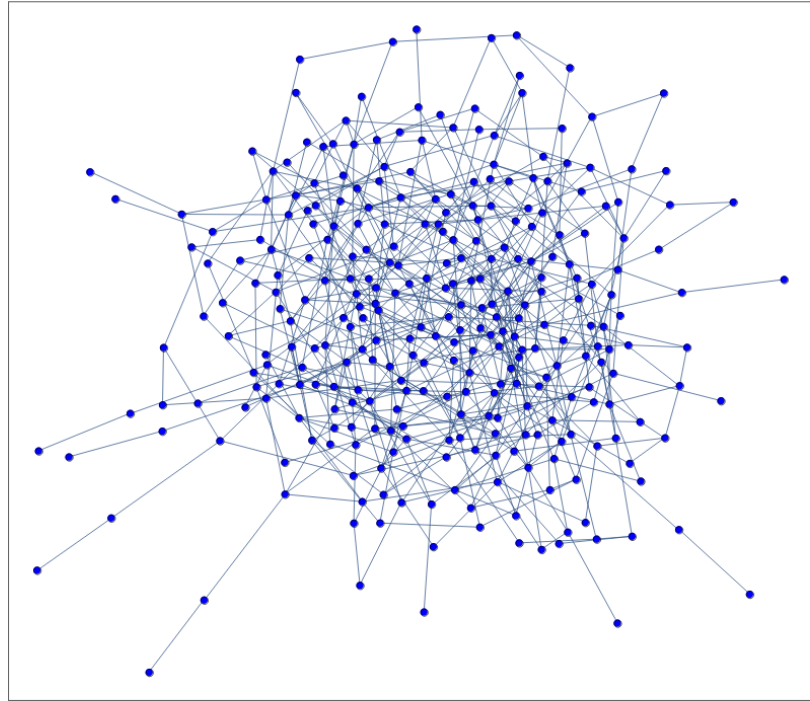
representam cada elemento do sistema e as interações entre eles são representadas por linhas ou arestas. Há duas classes de redes: as redes de mundo pequeno são distinguidas porque a distância média $\langle L \rangle$ entre pares de nós tende a $\log(N)$ para $N \gg 1$ e as redes de mundo grande porque $\langle L \rangle$ é assintótica e tem uma dependência proporcional à potência de N (NEWMAN, 2010).

5.2.1 Redes Small World

Em muitos sistemas dinâmicos, a topologia de conexão em uma rede pode ser completamente regular (Fig. 21a) ou aleatória (Fig. 21c).

Em uma rede regular, os nós estão sempre conectados com o mesmo grau a seus k vizinhos mais próximos por arestas não direcionadas. No caso particular de redes aleatórias, um modelo bem conhecido e amplamente usado é o modelo Erdős-Rényi (ERDOS; RENYI, 1959). Nessa representação, os nós têm um grau médio de conexão de $\langle k \rangle = p(N - 1)$ e um número médio de linhas (ou arestas) de $pN(N - 1)/2$. A existência de arestas entre pares de nós (de um conjunto N) depende justamente da probabilidade p , que é fixa. É preciso decidir se dois nós devem ou não ser conectados com probabilidade p e $1 - p$, respectivamente,

Figura 20 – Rede construída com o modelo Erdős-Rényi e parâmetros $N = 300$ nós e grau médio $k = 2$. A rede é desenhada em Wolfram Mathematica. (WOLFRAM-RESEARCH, 2022)).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

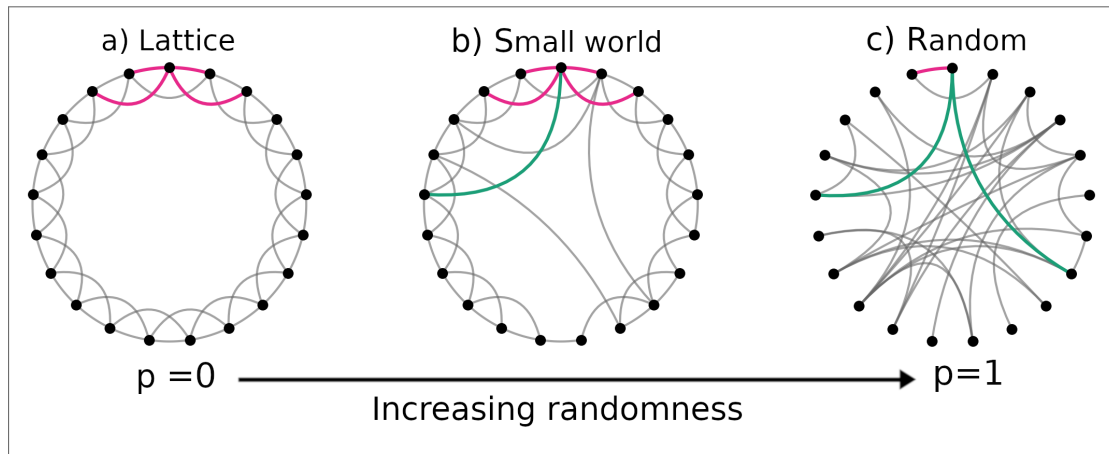
então, a probabilidade de obter um nó com grau k é dada pela distribuição binomial (ALBERT; BARABASI, 2002; NEWMAN, 2010). A figura 20 mostra uma rede aleatória de 150 nós e uma probabilidade de conexão de $p = 0.0334$ gerada com o modelo Erdős-Rényi:

$$P(k) = \binom{N-1}{k} p^k (1-p)^{N-k-1} \quad (5.18)$$

Por outro lado, Watts e Strogatz (WATTS; STROGATZ, 1998) descobriram que: reconectando algumas arestas com uma certa probabilidade p e começando a partir de uma rede lattice (Fig. 21a), o comprimento do caminho diminuía drasticamente (linha tracejada preta na Fig. 22), no entanto, este procedimento não reduzia de forma significativa o agrupamento médio de alto grau que caracteriza a rede (linha tracejada vermelha na Fig. 22)), este resultado se traduzia em um intervalo de probabilidade de reconexão onde a rede apresentava um alto grau de agrupamento, mas um comprimento de caminho baixo. Esse resultado é importante porque o comprimento da rota característica curta $\langle L \rangle$ é uma propriedade das redes aleatórias; pelo contrário, o alto coeficiente de agrupamento médio $\langle C \rangle$ é uma propriedade das redes regulares, portanto, o modelo de Watts e Strogatz (WS) gera redes com valores de $\langle C \rangle$ semelhantes aos de uma rede regular, mas com comprimentos de caminho próximos aos de uma rede aleatória.

A existência de uma probabilidade de religação que gera um intervalo de discrepância entre o agrupamento e o comprimento do caminho resulta nos grandes benefícios das redes de mundo pequeno.

Figura 21 – a) a) rede regular, b) rede mundo pequeno, c) rede aleatória. Todas as três redes foram plotadas com 21 nós e grau médio de 4.

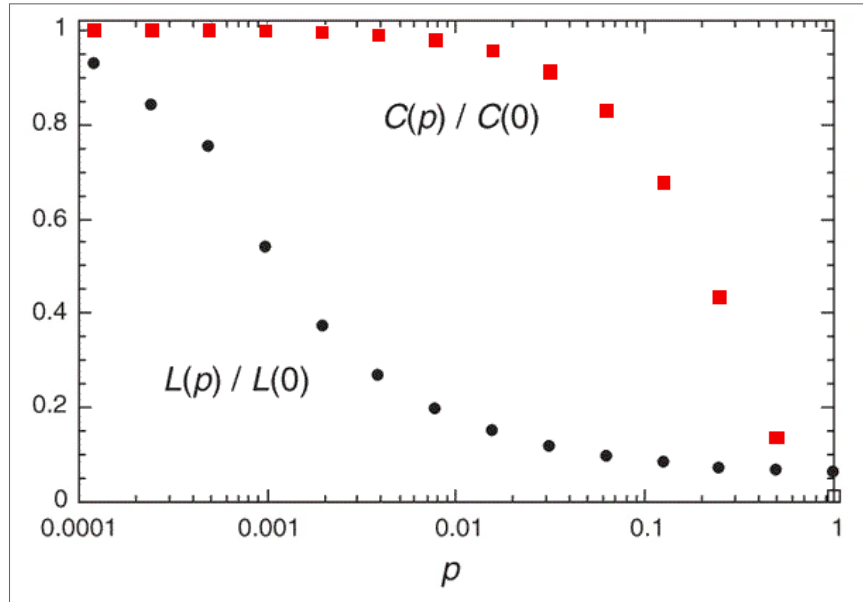


Fonte: Modificado pelo autor (2023), <https://github.com/smallworld>

Um procedimento bem conhecido para gerar redes de mundo pequeno consiste em re-conectar aleatoriamente, com probabilidade p , arestas de uma rede regular sem alterar o número de vértices ou arestas da rede original (Fig. 21b). Assim, a realocação média de $pNk/2$ linhas é fundamental para estabelecer novas conexões com nós que não estão entre os k vizinhos iniciais. A rede resultante localizada no intervalo entre a rede regular e a aleatória permite extrair informações dessa região intermediária que eram desconhecidas anteriormente. A rede regular (aleatória) é recuperada quando $p = 0$ ($p = 1$) (WATTS; STROGATZ, 1998).

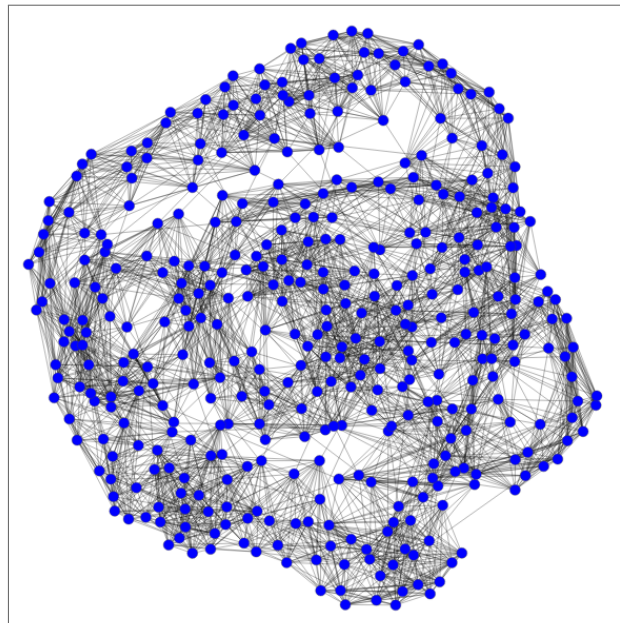
O descobrimento das redes de mundo pequeno tem sido de grande impacto no mundo científico. Estas redes têm a capacidade única de ter nós ou regiões especializadas dedicadas a uma tarefa específica (segregação) e, ao mesmo tempo, facilitar o processamento compartilhado entre regiões segregadas que se comunicam e compartilham a mesma carga de trabalho dentro da rede (integração). Essas características específicas são de grande interesse no mundo científico porque é fundamental determinar se essa é uma propriedade universal das redes naturais ou se as propriedades de mundo pequeno são restritas apenas a redes especializadas. A Figura 23 mostra uma rede de mundo pequeno gerada com o modelo Watts-Strogatz, o gráfico da rede foi criado em Python e seus parâmetros são: $N = 400$, $\langle k \rangle = 10$, $p = 0.02$. (TELESFORD; et-al, 2011; MULDOON; BRIDGEFORD; BASSETT, 2016; MHEICH; WENDLING; HASSAN, 2020).

Figura 22 – Comprimento do caminho $\langle L \rangle$ (pontos pretos) e coeficiente de agrupamento $\langle C \rangle$ (pontos vermelhos). A probabilidade de religação p gera uma discrepância entre $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$, onde o comprimento do caminho normalizado $\langle L(p) \rangle / \langle L(0) \rangle$ decai rapidamente, mas o agrupamento normalizado $\langle C(p) \rangle / \langle C(0) \rangle$ resiste à mudança. Dentro da área na região intermediária entre as curvas tracejadas vermelha e preta, são formadas redes de mundo pequeno. A melhor rede de mundo pequeno é gerada quando $p \approx 0.02$.



Fonte: Modificado pelo autor (2023), de (WATTS; STROGATZ, 1998)

Figura 23 – Rede de Watts e Strogatz gerada com parâmetros $N=400$, $p = 0,02$ e $k = 10$. Na rede, é possível observar regiões altamente conectadas que também estão conectadas a outras regiões por links de longo alcance. A rede é desenhada na linguagem Python usando o pacote <https://networkx.org>.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

5.2.2 Propensão de mundo pequeno

Há vários métodos que quantificam a organização e/ou a estrutura de uma rede e, com base neles, podemos inferir as propriedades especiais que caracterizam uma rede de mundo

pequeno. Entre as técnicas mais conhecidas e mais usadas estão: o índice de mundo pequeno (NEAL, 2017), a métrica de mundo pequeno (TELESFORD; et-al, 2011) e o coeficiente de mundo pequeno (HUMPHRIES; GURNEY, 2008). No entanto, todas essas propostas foram projetadas para redes dependentes de densidade e não consideram a força da conexão entre os nós, limitando sua aplicabilidade a redes ponderadas.

Dada a necessidade de uma métrica que leve em conta os pesos das conexões de uma rede, Muldoon propõe uma nova métrica chamada Small-World Propensity (SWP), que quantifica o grau em que uma rede apresenta características de mundo pequeno e, ao mesmo tempo, considera a variação na densidade da rede (MULDOON; BRIDGEFORD; BASSETT, 2016). A propensão de mundo pequeno (ϕ) se calcula usando a equação:

$$\phi = 1 - \sqrt{\frac{(\Delta C)^2 + (\Delta L)^2}{2}} \quad (5.19)$$

onde ΔC e ΔL são definidos como:

$$\Delta C = \frac{C_{\text{latt}} - C_{\text{obs}}}{C_{\text{latt}} - C_{\text{rand}}} \quad (5.20)$$

$$\Delta L = \frac{L_{\text{obs}} - L_{\text{rand}}}{L_{\text{latt}} - L_{\text{rand}}} \quad (5.21)$$

Os quocientes ΔC e ΔL quantificam o desvio entre as métricas de rede observadas (C_{obs} , L_{obs}) e as métricas dos modelos nulos regulares (C_{latt} , L_{latt}) e aleatórios (C_{rand} , L_{rand}). Na teoria dos gráficos, o modelo nulo de um grafo é comumente usado para normalizar as métricas de vários grafos experimentais em relação a uma amostra de redes nulas nas quais alguns atributos (densidade, grau médio, número de nós, conexões) são controlados ou preservados, mas suas topologias são modificadas. Então, o cálculo da métrica SWP implica a geração de pares de modelos nulos com topologias regulares e aleatórias a partir da rede empírica. As redes nulas conservam quase todos os atributos da rede observada, mas não sua topologia. A seguir, as métricas (coeficiente de agrupamento e comprimento do caminho característico) das redes nulas e observadas são calculadas e comparadas usando as equações 5.20 e 5.21. A métrica ϕ é obtida pela substituição dos resultados 5.20 e 5.21 na equação 5.19. Os interessados no tópico de modelos nulos podem consultar a referência (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; VASA; MISIC, 2022) para obter mais detalhes.

5.2.3 Modularidade

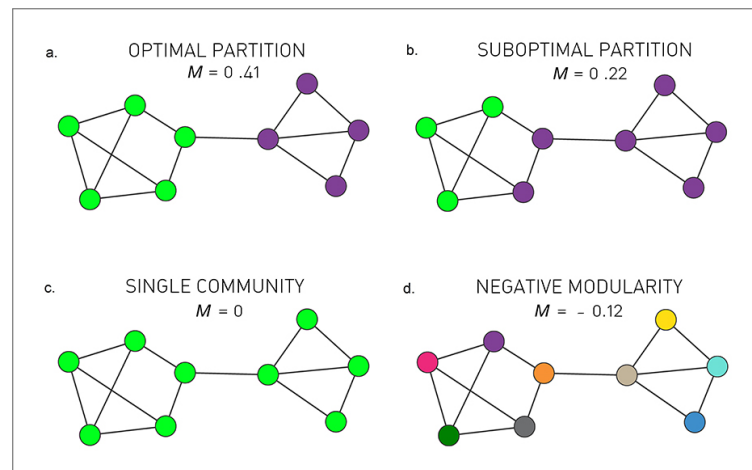
A modularidade é uma característica comum e intrínseca de muitas redes reais. Na neurociência, o termo módulo refere-se exclusivamente a estruturas localizadas (compostas de nós e arestas) que estão densamente conectadas nas redes cerebrais. A modularidade é um indicador de qualidade que quantifica quão divisível é uma rede em vários grupos, módulos ou comunidades. Uma comunidade é um subgrafo densamente conectado em uma região local da rede. As comunidades em uma rede refletem uma interação mais forte (nós fortemente acoplados) entre elementos de um grupo e uma interação mais fraca (nós fracamente acoplados) com elementos externos. A detecção de comunidades é exclusivamente baseada em dados; a base desse processo é a topologia da rede (FORTUNATO, 2010; FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; SPORNS; BETZEL, 2016). O algoritmo mais amplamente usado e recomendado para detectar comunidades em uma rede é o algoritmo de Louvain (BLONDEL; et al., 2008), este algoritmo é baseado em um método de otimização de modularidade Q , que é definida como (NEWMAN; GIRVAN, 2004; NEWMAN, 2006; BLONDEL; et al., 2008):

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j}^N \left[A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right] \delta_{c_i, c_j} \quad (5.22)$$

onde, c_i, c_j , são as comunidades dos nós i, j ; δ_x é o delta de Kronecker e $m = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N A_{ij}$, é o número total de arestas na rede. O algoritmo que otimiza Q funciona em duas etapas: na primeira fase, começa com uma atribuição direta onde cada nó i na rede é uma comunidade, nesse ponto inicial, o número de comunidades é igual ao número de nós na rede. O algoritmo avalia o aumento máximo da modularidade retirando o nó i de sua comunidade correspondente e movendo-o até a comunidade dos j nós vizinhos de i ; o processo é iterativo e é feito para todos os nós i da rede até que a modularidade não possa mais ser melhorada. Nas iterações em que o aumento da modularidade é zero, o nó não sai de sua comunidade original. Quando o processo inicial termina, o segundo estágio é ativado, nesse novo processo, o algoritmo constrói uma nova rede, mas agora os "nós" dessa rede são as comunidades encontradas no primeiro estágio. Quando a nova rede é concluída, o algoritmo da primeira fase continua a ser executado. Finalmente, as duas fases do algoritmo são executadas repetidamente até que não haja mais nenhum ganho (ou melhoria) na modularidade. Q é uma variável que varia no intervalo $-1 < Q < 1$. Quando uma rede tem uma boa estrutura modular, então Q está mais próximo de 1. Quanto mais próximo desse valor, melhor é a modularidade da rede. Na prática, um valor de $Q > 0,3$ é um bom indicador de uma estrutura comunitária significativa

de uma rede. As redes que são aleatórias não têm uma estrutura modular, nesse caso, $Q = 0$ (NEWMAN, 2010; CLAUSET; NEWMAN; MOORE, 2004). Como exemplo, a figura 24 mostra a classificação dos nós de uma rede para vários valores de Q .

Figura 24 – Estrutura da comunidade em uma rede de exemplo, quando a partição da comunidade é ideal, então $Q = 0,41$, aqui temos duas comunidades distintas e bem definidas (modularidade máxima). Uma partição abaixo do ideal tem um valor de $Q = 0,22$; observe que a classificação dos nós não é muito boa. Se não houver partições, haverá uma comunidade única e todos os nós estarão na mesma comunidade; nesse caso, $Q = 0$. Finalmente, se todos os nós estiverem em comunidades diferentes, $Q = -0,12$



Fonte: Modificado pelo autor (2023), de (ALBERT; BARABASI, 2002)

6 METODOLOGIA

Nesta pesquisa, analisamos a atividade neuronal a partir de dados eletrofisiológicos. O conjunto de dados consiste de três horas de registros eletrofisiológicos. Para o cálculo das correlações, usamos a função de correlação (Equação. 3.1) descrita no capítulo 3. Para este estudo, dividimos os bancos de dados em segmentos de 250 segundos para minimizar ao máximo os efeitos negativos causados pela não estacionariedade das séries temporais. Nesses segmentos, os coeficientes de variação são calculados a cada 10 segundos e, em seguida, calculamos uma média para obter um único valor médio correspondente. Em seguida, para cada um desses intervalos de tempo, calculamos todas as correlações cruzadas entre pares de neurônios e construímos as matrizes de conectividade usando as técnicas descritas no capítulo 3. Depois, aplicamos um limiar para eliminar conexões ruidosas ou espúrias e, por fim, calculamos as métricas de rede mencionadas no capítulo 5.

6.1 CÁLCULO DE CORRELAÇÕES

Uma das tarefas mais exaustivas neste trabalho é o cálculo de todas as correlações cruzadas, esta etapa é uma das mais complicadas devido ao grande número de correlações que precisam ser calculadas. Mas não só isso, também é importante criar simultaneamente dados surrogados para poder aplicar o limiar que elimina correlações espúrias, portanto, o código deve calcular todas as correlações, gerar simultaneamente dados surrogados, calcular um limiar e avaliar as correlações se elas são significativas ou não. Aparentemente, todo este processo parece ser uma tarefa simples, porém, é um processo tedioso e computacionalmente intensivo. Para resolver este problema e ser capaz de calcular milhares de correlações, nós nos apoiamos no software Spicodyn (PASTORE; et al., 2018b), que é precisamente projetado para ter uma alta eficiência computacional no cálculo de correlações e na geração de dados surrogados. Spicodyn é um software que faz parte do Neuroimaging Tools and Resources Collaboratory (NITRC), que se dedica ao desenvolvimento de ambientes de conhecimento de fácil utilização, com foco na melhoria e adoção de ferramentas e recursos em neuroimagem, imagem ótica, neuroinformática clínica e neurociência computacional (NITRC-COMMUNITY, 2017). Entretanto, há uma dificuldade que não é desprezível, Spicodyn é um software com um ambiente gráfico que é projetado e limitado a experimentos *in vitro* (HALES; ROLSTON; POTTER, 2010), esta limitação

impede que um pesquisador possa usar o sistema para analisar conjuntos de dados pertencentes a um número arbitrário de neurônios que foram detectados em experimentos *in vivo* (SCHJETNAN; LUCZAK, 2011).

Figura 25 – Variáveis locais a serem definidas antes de iniciar o processo de cálculo da correlação. As linhas 8 a 13 definem a janela de correlação (*window*), o número de dados surrogados (*num-surr*), a frequência de amostragem dos dados (*fs*), a taxa mínima de disparo (*mfr*), o tamanho do bin (*bin*) e a janela de shuffling (*wsurrgte*), a variável *set-exp* define todos os experimentos que são analisados {ExpMar07, ExpJan29, ExpDez20, ExpMar04, ExpJan14, ExpMar10, ExpJan21}

```

1  ....//.../
2
3
4  ....string [] set_exp = new string[] {"ExpMar07", "ExpJan29", "ExpDez20",
5  ....                                     "ExpMar04", "ExpJan14", "ExpMar10", "ExpJan21"};
6
7  ....//.../.....
8
9  ....bool wrdat=false;
10 ....bool delay_inhib=false;
11 ....bool inh_filtrar=true;
12 ....bool fsuavz=false;
13 ....float window=30f; //ms
14 ....int num_surr=100;
15 ....float fs=30000.0f; // (HZ)
16 ....float mfr=0.1f; // spikes/s
17 ....float bin=1.0f; //ms.
18 ....int wsurrgte=10;
19
20 ....//.../

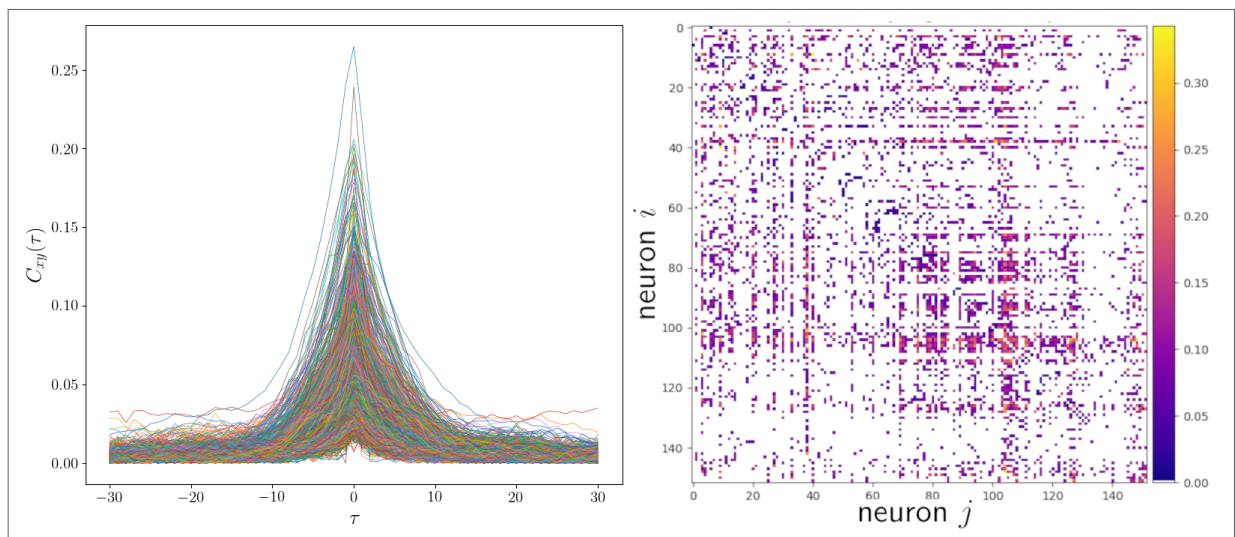
```

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Em experimentação *in vitro*, os eletrodos são colocados em uma geometria completamente diferente da forma como são distribuídos em uma sonda de silício. Além disso, os dados aqui analisados são classificados por disparos (Spicodyn não é projetado para fazer a classificação por disparos), o que significa que o número de trens de disparos presentes é completamente arbitrário e NÃO está limitado ao número de eletrodos. A classificação de disparos é muito importante porque é uma garantia de que os dados obtidos após a classificação podem ser identificados para cada um dos diferentes neurônios individuais (dados SUA). Para fazer uso desta importante ferramenta computacional, foi necessário baixar o sistema com todos os seus pacotes, extrair os algoritmos necessários e depois juntá-los um a um, ou seja, o sistema é composto de dezenas de funções escritas em milhares de linhas de código, portanto, era inevitável ter que chegar aos scripts fonte, identificar os métodos e atributos que estamos procurando, extraí-los e finalmente reconstruí-los para que sejam totalmente funcionais a qualquer conjunto de dados. Este sistema é escrito em uma linguagem de programação C# e o pacote resultante contém aproximadamente 2.000 linhas de código.

Para a construção das matrizes de conectividade funcional, seguimos um processo que envolve várias etapas. Inicialmente, o coeficiente de variação (CV) é calculado em intervalos de tempo de 10 segundos. Esses resultados são organizados e, posteriormente, agrupados em conjuntos de CV s adjacentes que são calculados como média. Portanto, para cada valor $\langle CV \rangle$ específico, os dados correspondentes são extraídos. Isso resulta em séries temporais que abrangem um período de 250 segundos com um nível específico de variabilidade da atividade neural. Esse processo produz trens de disparos caracterizados por variabilidade neuronal específica, permitindo a geração subsequente de matrizes de conectividade funcional.

Figura 26 – Conjunto de correlações cruzadas com sua respectiva matriz de conectividade com limiar. Aqui são mostrados apenas as correlações significativas. Os parâmetros usados para o cálculo são mostrados na figura 25. Os dados são do tipo SUA e correspondem ao experimento realizado no dia 7 de março do ano 2020. O gráfico é feito em python e o pacote Matplotlib



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Agora, para cada trem de disparos de 250 segundos, os dados são extraídos por neurônio. Esse agrupamento de disparos é importante porque permite o cálculo de todas as correlações de pares entre os diferentes neurônios. Após esse estágio, a próxima etapa é calcular as correlações com o pacote de código C# que foi preparado para essa tarefa. O método que carrega todo o sistema tem todas as variáveis que precisam ser definidas. Na linha 4 da figura 25 se definem os diretórios onde estão localizados os experimentos que se deseja analisar, aqui se analisam 6 experimentos diferentes {ExpMar07, ExpJan29, ExpMar04, ExpJan14, ExpMar10, ExpJan21}. As linhas 8 a 13 definem a janela de correlação ($window$), o número de dados surrogados ($num-surr$), a frequência de amostragem dos dados (fs), a taxa mínima de disparo

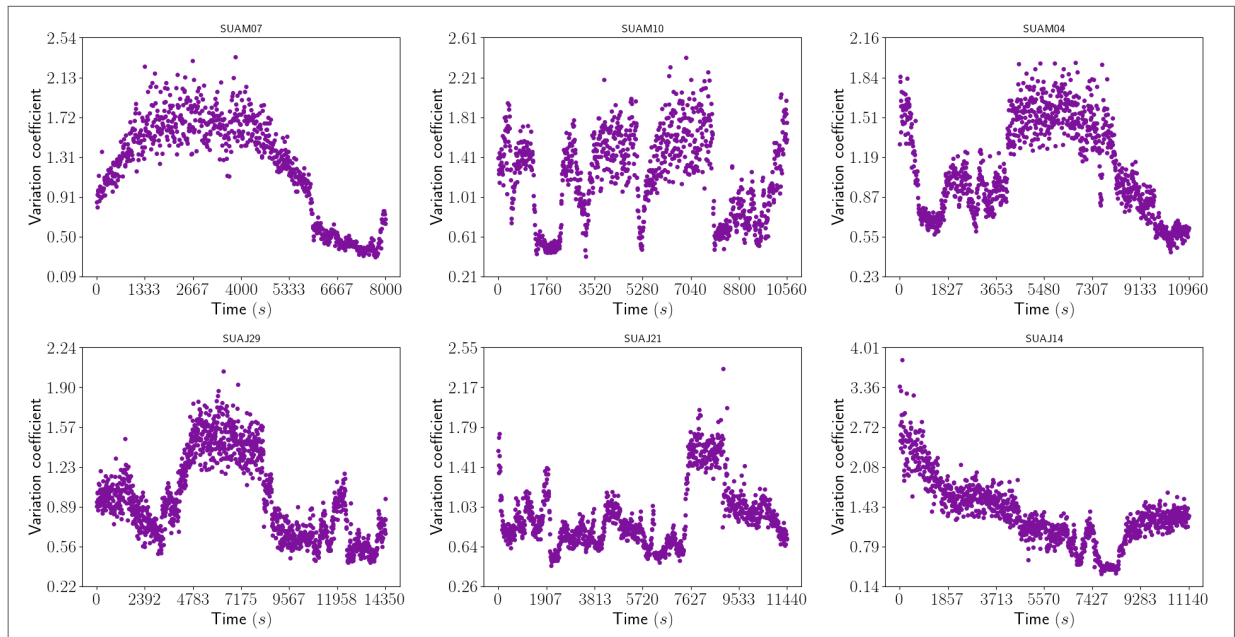
(*mfr*), o tamanho do bin (*bin*) e a janela de shuffling (*wsurgte*).

Observo que, durante o processo de divisão de dados, é possível que ocorram intervalos com um pequeno número de disparos. Nessa situação, é essencial que o código determine se a série temporal tem um número significativo de disparos ou não. Portanto, as correlações entre as várias séries temporais se tornarão efetivas se a expressão a seguir for satisfeita:

$$f_r \leq \frac{N_{\text{spike}}}{t_{\text{spike}}/f_s} \quad (6.1)$$

onde N_{spike} , t_{spike} , f_s , é o número total de disparos, o maior tempo de pico e a taxa de amostragem, da série temporal, respectivamente. $f_r = 0.1$, é a taxa mínima de disparo da resolução de código.

Figura 27 – Coeficientes de variação para todos os experimentos. Cada *CV* é calculado em segmentos ou janelas de tempo de 10 segundos, o tamanho do bin é de 50 milissegundos. O gráfico é feito em python e na biblioteca Matplotlib



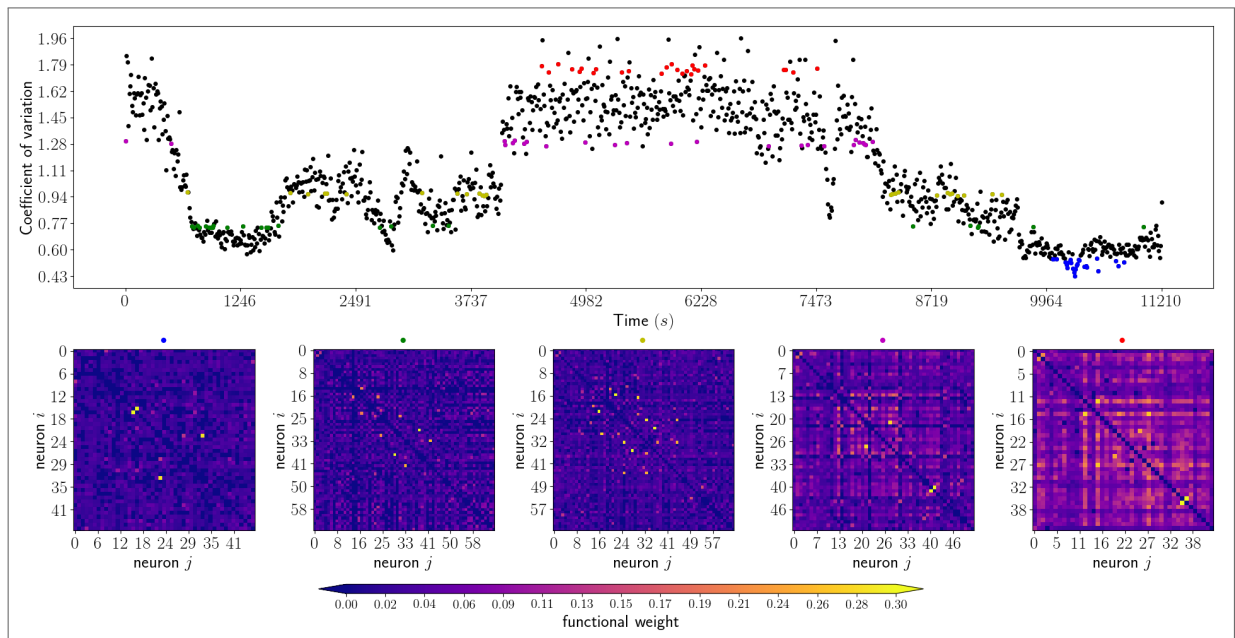
Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

O resultado depois de todo o processo computacional, é o conjunto de correlações cruzadas que precisam ser organizados para construir a matriz de conectividade funcional (Fig. 26). Aqui a matriz de conectividade coincide com uma matriz de adjacência ponderada, mas isto nem sempre é o caso, em outras abordagens os resultados são uma matriz completa de tamanho $n \times n$, nestes casos, os valores na diagonal principal devem ser eliminados para depois obter um grafo não direcionado e sem loops (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016; LEE; SMYSER;

SHIMONY, 2013; ZAMPIERI; et al., 2022).

Por outro lado, a Fig. 27 apresenta os valores de CV calculados para cada experimento, enquanto a Fig. 28 apresenta cinco matrizes de conectividade funcional construídas para diferentes níveis médios de variabilidade que são destacados em cores (azul, verde, amarelo, magenta e vermelho). Observe como as entradas das matrizes de conectividade funcional se tornam mais fortes para cada valor médio de CV . Deve-se esclarecer que os pontos coloridos são aqueles cuja média é calculada para obter um único valor de $\langle CV \rangle$.

Figura 28 – Coeficientes de variação para todos os experimentos. Cada CV é calculado em segmentos ou janelas de tempo de 10 segundos, o tamanho do bin é de 50 milissegundos.. O gráfico é feito em python e na biblioteca Matplotlib



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Finalmente, quando todas as matrizes de conectividade conectadas estiverem prontas. Prosseguimos com o cálculo de todas as métricas apresentadas no capítulo capítulo 5. Para isso, são implementados códigos em Python. Nós nos focalizamos no cálculo do grau médio (Equação 5.13), densidade (Equação 5.8), Total de nós, nós desconectados e conectados, propensão ao mundo pequeno 5.19, caminhos mais curtos 5.17, agrupamento 5.15 e modularidade. Mais informações sobre essa etapa podem ser encontradas na seção de resultados.

7 ANÁLISES E RESULTADOS

Por fim, apresentamos os resultados obtidos neste estudo; realizamos as análises para $W = 250$ segundos. Aqui mostramos as métricas com bom comportamento (matriz de conectividade média, comprimento do caminho, grau e agrupamento) como uma função da variável de interesse (coeficiente de variação).

Neste trabalho, toda a análise de rede é feita para redes conectadas, ou seja, os nós desconectados na rede são ignorados; esses vértices surgem como consequência da baixa interação com os neurônios no sistema em estudo; se a interação for baixa ou ruidosa, o limite aplicado a todas as matrizes de conectividade elimina quaisquer ligações fracas ou não significativas formadas por acaso ou ruído.

7.1 AJUSTES

Os ajustes mostrados nesta seção foram obtidos com a ajuda do Minuit e seu algoritmo padrão Migrad (JAMES, 1994). O algoritmo Migrad é, em geral, o melhor minimizador para quase todas as funções. É um método de métrica variável (DAVIDON., 1991), um esquema de atualização de métrica estável e verificações de matriz Hessiana positiva definida. O pacote Minuit atua na função qui-quadrado (χ^2) definido pela seguinte expressão:

$$\chi^2 \equiv \sum_{i=1}^n \left[\frac{y_i - f(x_i; a_j)}{\delta_i} \right]^2, \quad (7.1)$$

onde n é o número de pontos x_i , nos quais a variável y_i é medida com erros. δ_i ($i = 1, 2, \dots, n$), $f(x_i; a_j)$ ($j = 1, 2, \dots, m$) é a função do modelo, a_j é o número de parâmetros que melhor se ajustam aos dados experimentais. A tarefa de Minuit é encontrar os valores dos parâmetros que fornecem o menor valor de χ^2 .

Para cada um dos ajustes, obtivemos uma matriz Hessiana positiva definida, o que assegura a convergência da função qui-quadrado. A qualidade do ajuste é determinada pelo chi-quadrado (χ^2) sobre os graus de liberdade (ν), um ajuste com esse método é considerado aceitável quando $0.5 < \chi^2/\nu < 2.5$ no caso ideal de um ajuste perfeito $\chi^2/\nu = 1$. Neste trabalho, as barras de erro são calculadas usando técnicas de amostragem experimental, ou seja: $\Delta \bar{x} = S/\sqrt{\mathcal{N}}$, onde $\bar{x}$, S e $\mathcal{N}$, são a média o desvio padrão e o número de dados na amos-

tra, respectivamente. Portanto, uma quantidade experimental é relatado como (BEVINGTON; ROBINSON, 2002):

$$x' = \bar{x} \pm \Delta\bar{x} \quad (7.2)$$

7.2 VARIÁVEIS DE REDE DIRETAS E INDIRETAS

Como a série temporal é dividida em blocos de tamanho W e, em cada um desses intervalos, calculamos as correlações entre todos os pares de neurônios, obteremos redes de diferentes tamanhos (o tamanho de uma rede é definido pelo número de nós e número de conexões). As redes obtidas em nosso trabalho têm diferentes graus médios ($\langle k \rangle$), densidade da rede (σ), nós (N) e a média dos pesos da matriz de conectividade $\langle \mathcal{W} \rangle$, chamaremos essas quantidades de variáveis diretas, mas também há outras variáveis (métricas) que chamaremos de variáveis indiretas porque dependem de $\langle k \rangle$, N .

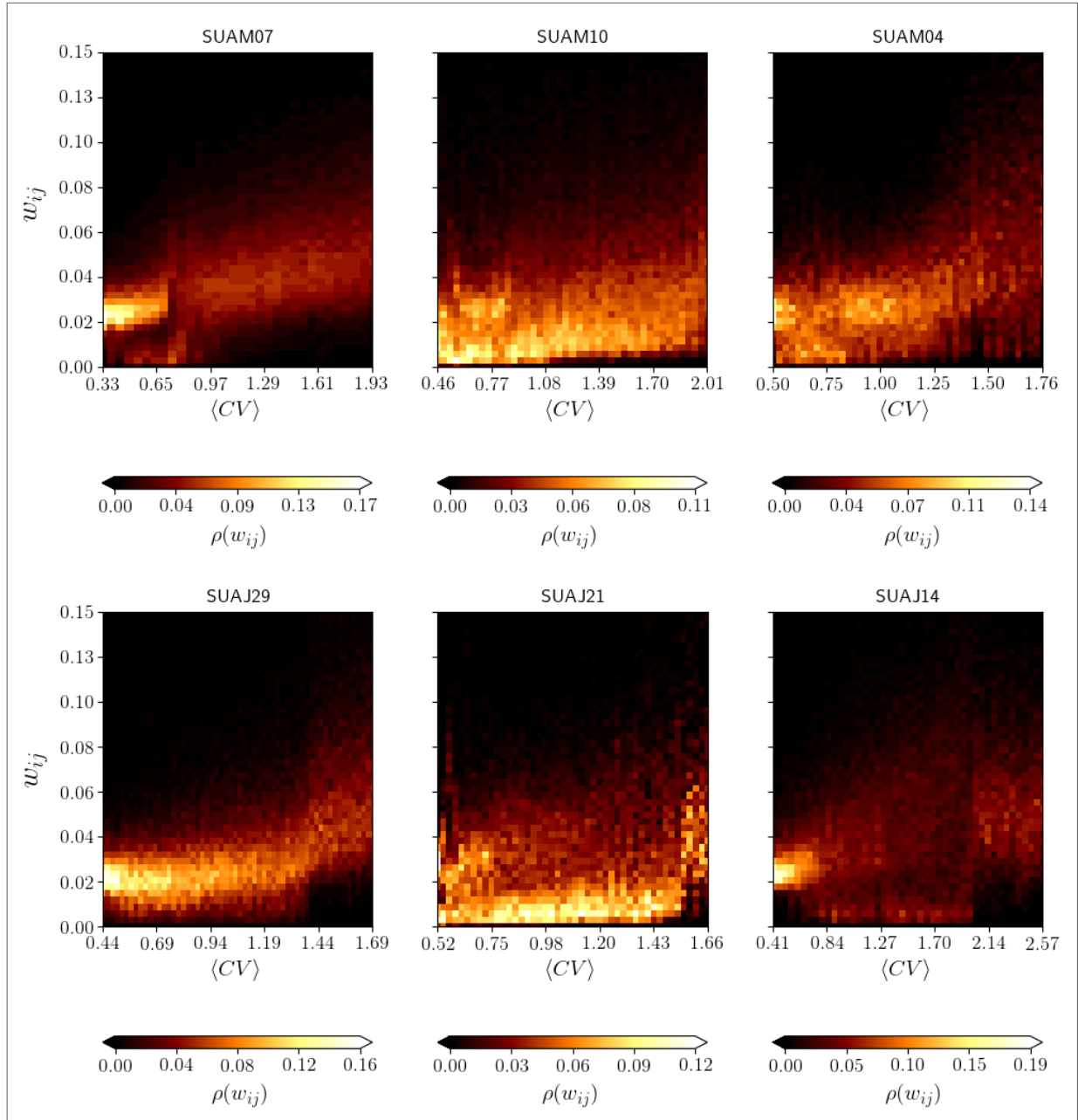
Em particular, estamos interessados em analisar o comportamento das métricas de rede em função do coeficiente medio de variação $\langle CV \rangle$. O $\langle CV \rangle$ é de grande importância neste estudo porque é um parâmetro que quantifica a variabilidade dos estados (da atividade populacional somada) de populações de neurônios registrados no corte visual primário V_1 de ratos anestesiados com uretano; onde um $\langle CV \rangle$ alto (baixo) implica estados corticais fortemente sincronizados ou em fase (estados fracamente sincronizados ou fora de fase). Além disso, o trabalho de (FONTENELE; et al., 2019) estabelece que o coeficiente médio de variação é um parâmetro que estabelece um ponto crítico bem definido ($CV = 1.4 \pm 0.2$) e seria interessante observar se as características da rede apresentam um comportamento inesperado nesse ponto.

7.2.1 Variáveis diretas

Como nem todas as variáveis diretas ou independentes têm uma dependência clara com o $\langle CV \rangle$, nos limitamos a apresentar apenas as quantidades que se comportam bem em termos desse parâmetro livre. A ordem é a seguinte: inicialmente apresentaremos os gráficos correspondentes aos pesos das matrizes de conectividade, depois mostraremos os resultados obtidos para o grau médio e, em seguida, as relações encontradas para $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$, por enquanto, tudo em função do $\langle CV \rangle$.

7.2.1.1 Peso funcional em função do coeficiente de variação

Figura 29 – Distribuições de probabilidade dos pesos das matrizes de conectividade funcional (de todos os experimentos) em função do coeficiente de variação $\langle CV \rangle$. Para $\langle CV \rangle$ alto, as correlações entre todos os pares de neurônios mostram conexões funcionais mais fortes (estados neuronais mais sincronizados), mas probabilidades mais baixas. Para $\langle CV \rangle$ baixo, as probabilidades são mais altas, mas a conexão funcional é mais fraca, o que implica estados neuronais menos sincronizados.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Para começar, a figura 29 mostra as distribuições de probabilidade dos pesos das matrizes de conectividade funcional w_{ij} como uma função do $\langle CV \rangle$, para todos os experimentos analisados (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14), onde a cor mais quente

(mais fria) indica as contagens com as frequências mais altas (mais baixas).

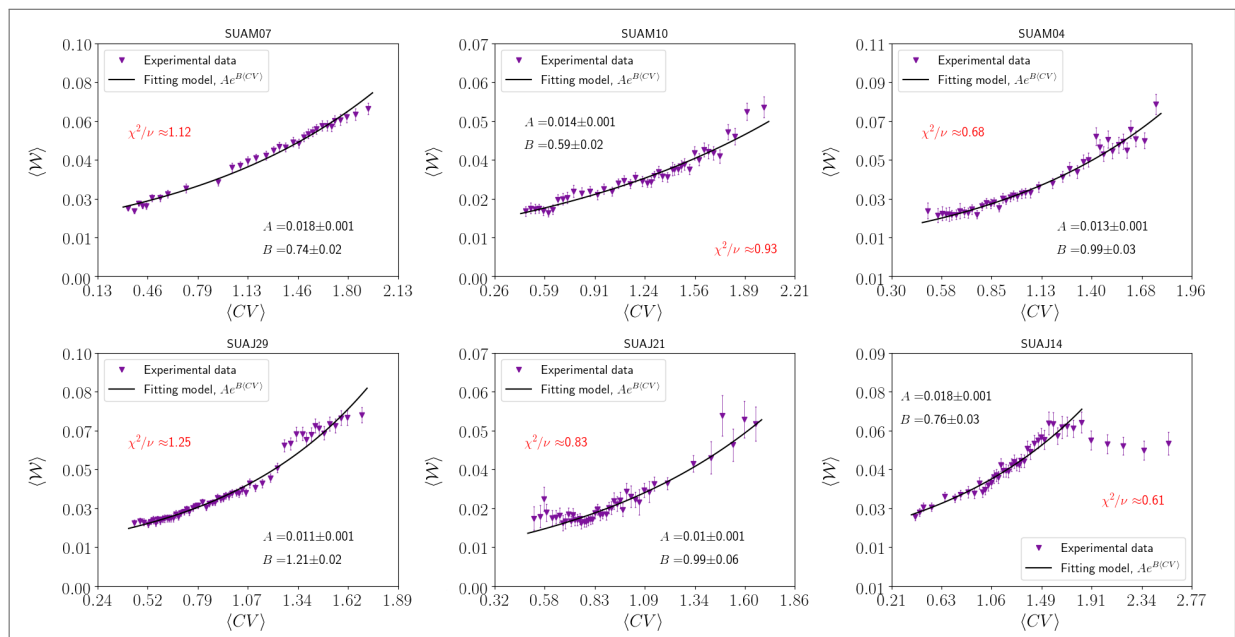
Tabela 1 – Parâmetros de ajuste $\langle W \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos de dados experimentais.

Experimento	$A \pm \Delta A$	$B \pm \Delta B$	χ^2	ν	χ^2/ν
SUAM07	0.018 ± 0.001	0.74 ± 0.02	33.74	30	1.12
SUAM10	0.014 ± 0.001	0.59 ± 0.02	38.22	41	0.93
SUAM04	0.013 ± 0.001	0.99 ± 0.03	28.49	42	0.68
SUAJ29	0.011 ± 0.001	1.21 ± 0.02	69.94	56	1.25
SUAJ21	0.010 ± 0.001	0.99 ± 0.06	36.53	44	0.83
SUAJ14	0.018 ± 0.001	0.76 ± 0.03	23.12	38	0.61

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Observe que para valores mais altos do coeficiente médio de variação, os pesos de das matrizes de conectividade funcional ponderada aumentam (estados neurais mais sincronizados), mas com densidades mais planas em comparação com valores funcionais mais baixos (estados neurais dessincronizados). A figura 30 mostra o ajuste de $\langle W \rangle$ como uma função do $\langle CV \rangle$. A partir dos ajustes, podemos ver que o modelo $f(\langle CV \rangle) = Ae^{B\langle CV \rangle}$ descreve

Figura 30 – Ajuste à média dos pesos para cada matriz de conectividade funcional, para todos os conjuntos de dados experimentais (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14), o ajuste do modelo é da forma $Ae^{B\langle CV \rangle}$, observe que os dados se ajustam bem ao modelo, ou seja, valores de χ^2/ν próximos a 1. Os dados do experimento SUAJ14 são ajustados no intervalo $\langle CV \rangle < 1.5$ para melhorar o ajuste; dados maiores que esse intervalo não se ajustam ao modelo.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

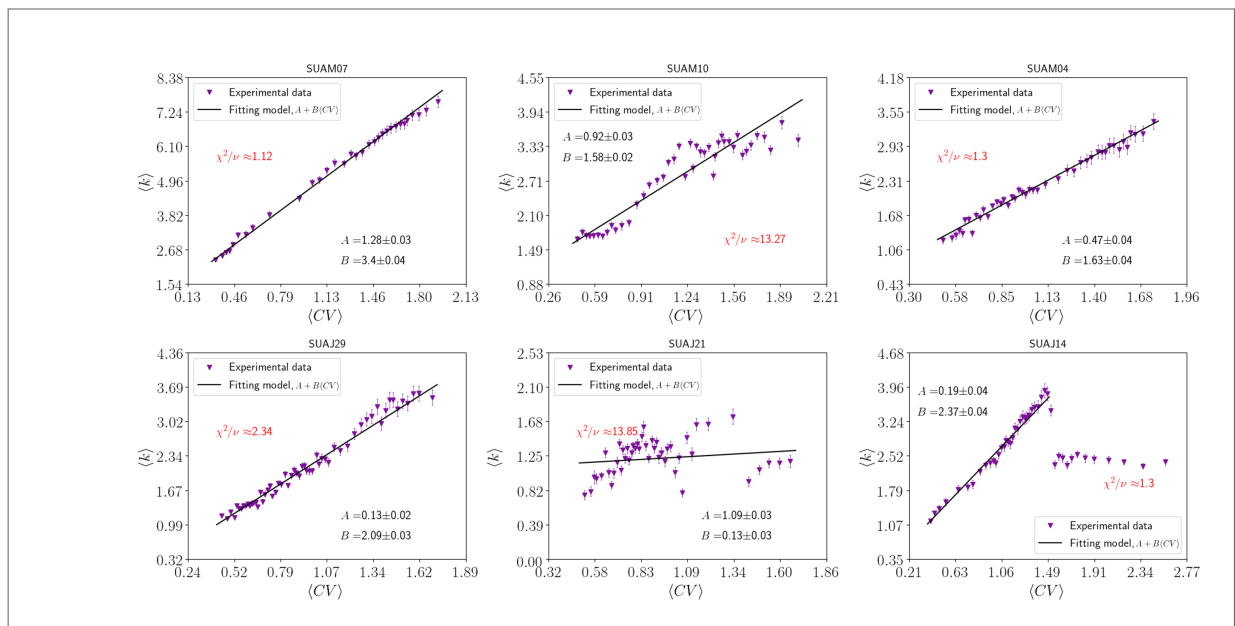
bem quase todos os dados experimentais; a exceção ocorre no experimento SUAJ14, os dados

deste experimento foram ajustados a um intervalo onde $\langle CV \rangle \leq 1.5$, os dados para valores de $\langle CV \rangle > 1.5$ desviam-se substancialmente do caminho comum de todos os outros dados e essa mudança de trajetória prejudica significativamente a qualidade do ajuste. O aumento dos pesos da matriz de conectividade à medida que o $\langle CV \rangle$ aumenta é um resultado esperado e consistente porque as correlações devem ser mais significativas quando os neurônios estão mais bem sincronizados, a existência de fortes correlações gera valores funcionais maiores e, portanto, matrizes de conectividade com pesos médios mais altos. A tabela 1 mostra os parâmetros de ajuste do modelo, A , B , o chi-quadrado χ^2 e os graus de liberdade $\nu = n - m$, em que n é o número de dados ajustados e m é o número de parâmetros.

7.2.1.2 Grau em função do coeficiente de variação

Conforme mencionado no capítulo 5, o grau em uma rede binária quantifica o número de arestas incidentes em um vértice da rede, fornecendo informações úteis sobre a conectividade de vértices individuais, ou seja, o grau de densidade da conexão entre eles.

Figura 31 – Ajuste da variável de grau médio em função do coeficiente de variação para os experimentos (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14). O modelo linear representa bem os dados experimentais, exceto para SUAM10 e SUAJ21, onde o ajuste não é bom. Além disso, a nota média do experimento SUAJ14 para $\langle CV \rangle > 1.5$ aproximadamente muda sua tendência para um comportamento mais constante.

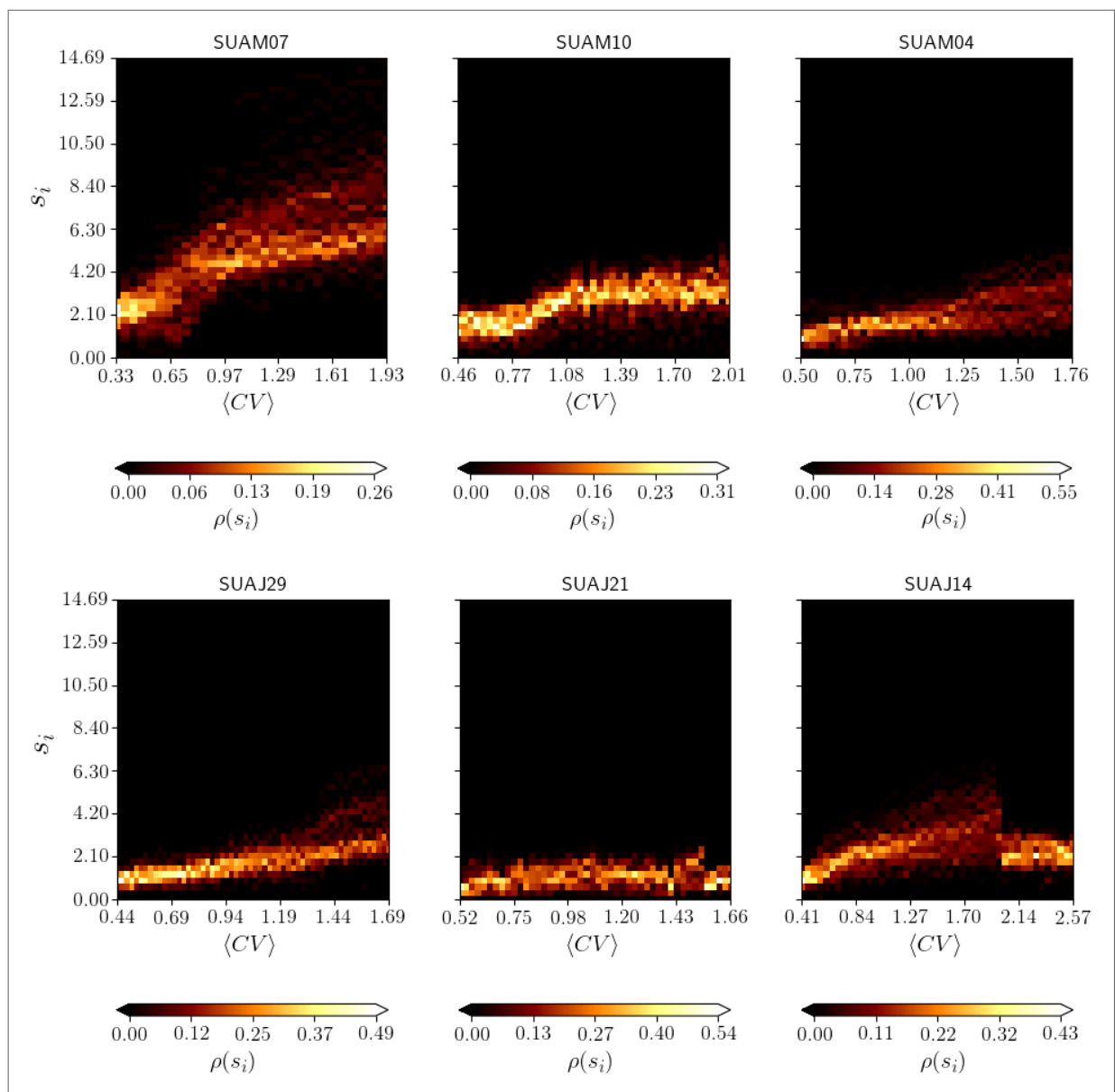


Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

O grau de um nó em redes ponderadas nos permite medir as variações na força da conectividade entre pares de neurônios (uma análise adicional que não pode ser feita em redes

binárias). Nesse contexto, o grau do vértice é análogo à força do vértice. Em geral, o grau não é distribuído de forma homogênea entre os nós do cérebro; alguns nós têm um grau muito alto, o que os marca como possíveis centros da rede. Portanto, caracterizar a distribuição do grau entre os nós é um componente importante de qualquer análise de rede.

Figura 32 – Distribuições de grau em função do coeficiente de variação para os seis experimentos analisados (SUAM07, SUAM10, SUAM04, SUAJ29, SUAJ21, SUAJ14). As cores mais escuras representam as frequências mais baixas (probabilidades mais baixas) e as cores mais claras as frequências mais altas (probabilidades mais altas). Em quase todos os casos, as distribuições de grau mudam para valores de grau maiores à medida que a $\langle CV \rangle$ aumenta.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

As Figuras 31 e 32 mostram a média e as distribuições de grau para as redes ponderadas. Com base nos gráficos, pode-se concluir que o grau aumenta em função da variável de interesse

na maioria dos experimentos. Em 3 dos 5 experimentos, os valores calculados para o grau médio concordam muito bem com o modelo linear em todo o intervalo de dados existente. No caso do experimento SUAM10, são observados desvios dos dados em relação ao modelo linear. Esse desvio se reflete no χ^2/ν , que está completamente fora da faixa para a qual o ajuste é considerado aceitável. O mesmo acontece com os dados do experimento SUA21. Para o experimento SUA14, os dados são descritos corretamente para $\langle CV \rangle$ abaixo de 1,5, os dados com valores acima desse limite se comportam de forma diferente, quase constantemente, a tabela mostra os parâmetros A e B obtidos nos ajustes. Não confunda os parâmetros A , B em cada ajuste; por conveniência, as mesmas letras são usadas para representá-los, mas obviamente seus valores mudarão em cada situação.

Tabela 2 – Parâmetros de ajuste $\langle k \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos de dados experimentais. Em 5 dos 6 experimentos, os parâmetros se ajustam em todo o intervalo existente. Entretanto, os dados do experimento SUA14 não se ajustam na faixa de $\langle CV \rangle > 1.5$. Portanto, os parâmetros apresentados aqui para este experimento estão limitados a valores de $\langle CV \rangle < 1.5$

Experimento	$A \pm \Delta A$	$B \pm \Delta B$	χ^2	ν	χ^2/ν
SUAM07	1.28 ± 0.03	3.40 ± 0.04	33.69	30	1.12
SUAM10	0.92 ± 0.03	1.58 ± 0.02	543.99	41	13.27
SUAM04	0.47 ± 0.04	1.63 ± 0.04	54.74	42	1.30
SUA29	0.13 ± 0.02	2.09 ± 0.03	131.07	56	2.34
SUA21	1.09 ± 0.03	0.13 ± 0.03	609.24	44	13.85
SUA14	0.19 ± 0.04	2.37 ± 0.04	39.06	30	1.30

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

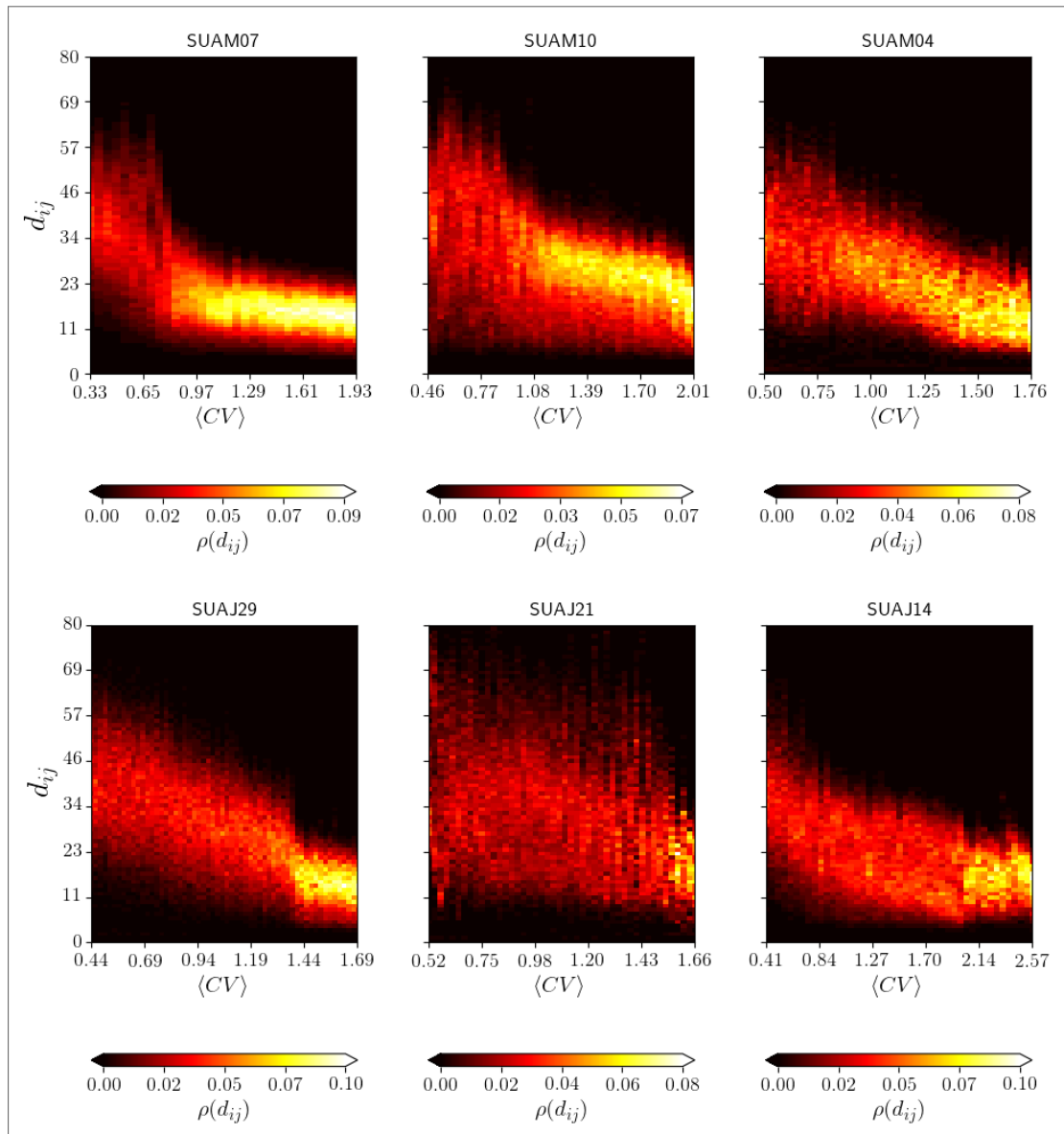
7.2.2 Variáveis indiretas

Ao construir redes a partir de dados experimentais, o foco está em conhecer as topologias das redes em estudo. A topologia de uma rede fornece informações sobre sua configuração estrutural e uma boa topologia aumenta o desempenho, a eficiência e a funcionalidade. O comprimento do caminho característico e o coeficiente de agrupamento são duas métricas de rede muito importantes na análise de rede, pois fornecem informações valiosas sobre a topologia e/ou a estrutura da rede. Vejamos agora quais são os efeitos da variabilidade da $\langle CV \rangle$ Sobre essas variáveis. Além disso, essas duas métricas são comumente usadas para determinar se a estrutura de uma rede tem propriedades de mundo pequeno. Em geral, o que se faz é calcular $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ nas redes empíricas e compará-las com suas respectivas métricas

da rede modelo, que pode ser reticular ou aleatória; se a rede for aleatória, $\langle L_{\text{empírico}} \rangle$ deve ser comparável ou muito próximo de $\langle L_{\text{aleatorio}} \rangle$, por outro lado, $\langle C_{\text{empírico}} \rangle$ deve ser muito maior que $\langle C_{\text{aleatorio}} \rangle$.

7.2.2.1 Comprimento do caminho característico, coeficiente de agrupamento y eficiência em função do coeficiente de variação

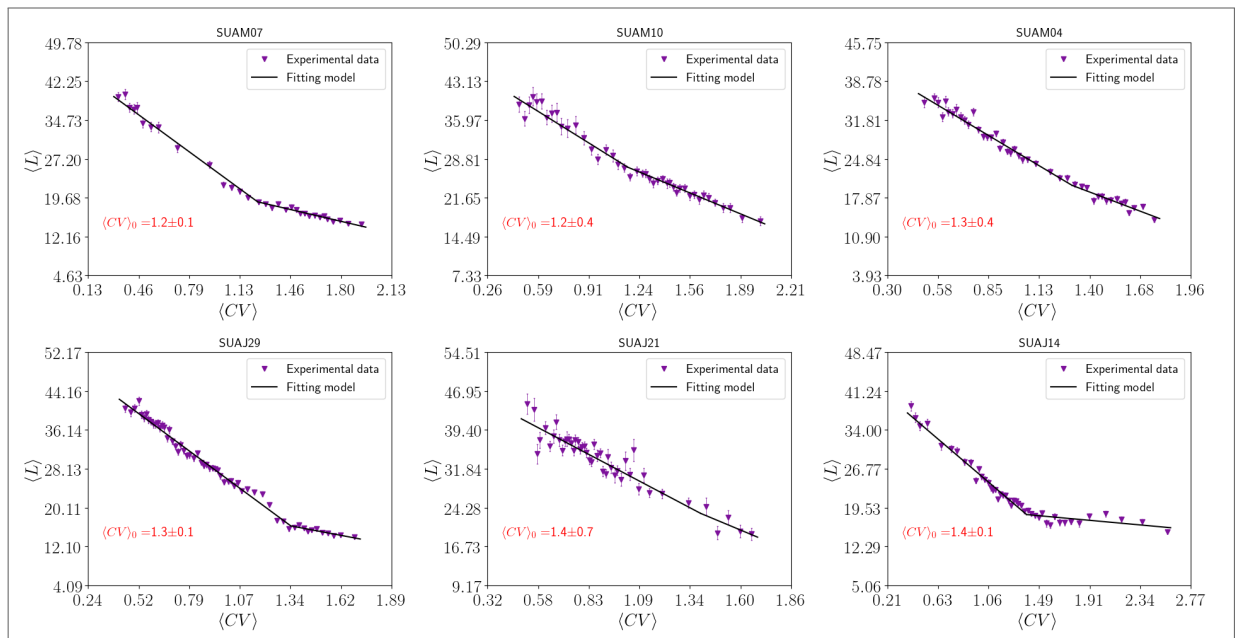
Figura 33 – Distribuições de probabilidade de comprimento de caminho característico para todos os dados experimentais, d_{ij} diminui para valores crescentes do coeficiente de variação. As cores mais quentes (mais frias) são definidas para distâncias d_{ij} mais prováveis (menos prováveis), as distribuições d_{ij} diminuem com uma inclinação até um valor intermediário de CV e, em seguida, mudam seu ângulo (inclinação menor) para valores maiores de $\langle CV \rangle$.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

As Figuras 33 e 35 mostram as distribuições de probabilidade das distâncias d_{ij} e o coeficiente de agrupamento por nó c_i . Os resultados para essas duas quantidades são os esperados, pois é sabido que um aumento no grau (nós) implica uma diminuição (aumento) em $\langle L \rangle$ para redes de mundo pequeno, reticulares e aleatórias em redes binárias (os efeitos em $\langle C \rangle$ são invertidos, mas mais brandos). Entretanto, os resultados das redes ponderadas não são qualitativamente muito diferentes da análise da rede não ponderada (WIJK; STAM; DAFFERTSHOFER, 2010).

Figura 34 – Ajustes do comprimento do caminho característico como uma função do coeficiente de variação, que é a interceptação entre as duas linhas que ajustam os dados. Para todos os conjuntos de dados experimentais



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Como podemos ver nas figuras 33 y 35, nossas redes apresentam um comportamento semelhante. Nos parágrafos anteriores, vimos que o grau é uma variável direta que está positivamente correlacionada com o coeficiente de variação; o comprimento do caminho característico, portanto, é uma variável que é modificada pelas alterações no grau médio devido aos aumentos causados pelo $\langle CV \rangle$ em $\langle k \rangle$. Nos ajustes da figura 34, As medidas de $\langle L \rangle$ coincidem bem com o modelo linear dado pela seguinte expressão:

$$f(\langle CV \rangle) = \begin{cases} A + B\langle CV \rangle & \text{si } \langle CV \rangle \leq 1.25 \\ A' + B'\langle CV \rangle & \text{si } \langle CV \rangle > 1.25 \end{cases} \quad (7.3)$$

onde A , A' e B , B' são parâmetros a serem determinados com os ajustes, a tabela 3 mostra os parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, o chi-quadrado, os graus

de liberdade e a qualidade do ajuste. O modelo tem duas pendentes negativas e $\langle CV \rangle_0$ é o ponto de interceptação entre as duas linhas retas que ajustam os valores de $\langle L \rangle$ nos dois intervalos. Ao contrário, embora os ajustes de $\langle C \rangle$ em função de $\langle CV \rangle$ não sejam muito bons, eles mostram uma dependência linear positiva que é fraca, mas não pode ser ignorada. Essas evidências implicam que, à medida que $\langle C \rangle$ aumenta, $\langle L \rangle$ diminui. Esse resultado é importante porque nos leva a pensar se essas redes estão evoluindo para algum tipo de rede e, em particular, para redes de mundo pequeno, onde sabemos que $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ são opostos, ou seja, uma rede de mundo pequeno apresenta médias pequenas (grandes) de $\langle L \rangle$ ($\langle C \rangle$).

Tabela 3 – Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle L \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ para todos os conjuntos experimentais analisados.

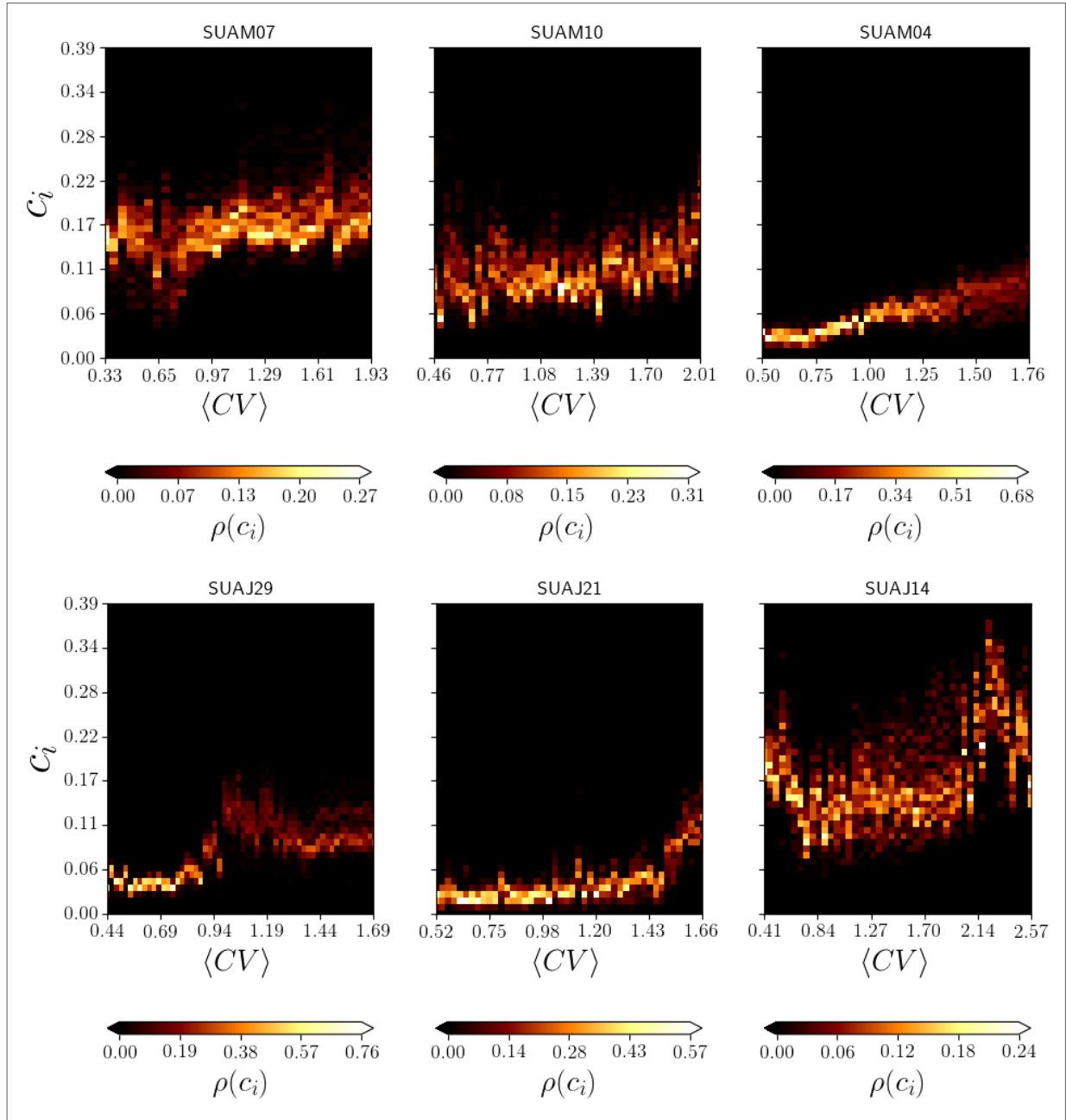
Parâmetros de ajuste, $\langle CV \rangle \leq 1.25$					
Experimento	$A \pm \Delta A$	$B \pm \Delta B$	χ^2	ν	χ^2/ν
SUAM07	46.6 ± 0.5	-23.0 ± 0.6	13.17	12.0	1.10
SUAM10	49.0 ± 0.9	-19.1 ± 1.0	23.05	19.0	1.21
SUAM04	46.3 ± 0.6	-20.3 ± 0.6	43.95	26.0	1.69
SUAJ29	53.2 ± 0.4	-27.0 ± 0.4	90.40	42.0	2.15
SUAJ21	52.0 ± 0.9	-21.0 ± 1.0	78.39	38.0	2.06
SUAJ14	45.4 ± 0.6	-20.2 ± 0.6	35.05	20.0	1.75
Parâmetros de ajuste, $\langle CV \rangle > 1.25$					
Experimento	$A' \pm \Delta A'$	$B' \pm \Delta B'$	χ'^2	ν'	χ'^2/ν'
SUAM07	27.1 ± 0.8	-6.7 ± 0.5	11.88	16.0	0.74
SUAM10	40.0 ± 1.0	-11.5 ± 0.8	9.07	20.0	0.45
SUAM04	39.0 ± 1.0	-13.4 ± 0.9	25.20	14.0	1.80
SUAJ29	27.0 ± 1.0	-7.7 ± 0.9	11.43	12.0	0.95
SUAJ21	51.0 ± 6.0	-19.0 ± 4.0	6.17	4.0	1.54
SUAJ14	23.5 ± 0.4	-3.2 ± 0.3	102.55	21.0	4.88

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Na próxima seção, analisaremos essa questão com mais detalhes, mas, aparentemente, sim, há uma estrutura de mundo pequeno em alguns dos experimentos com redes de estado binário. Infelizmente, as metodologias para avaliar o mundo pequeno em redes ponderadas não são bem validadas, até onde sabemos, as ferramentas existentes consistem em aleatorizar ou reticular redes empíricas; essa metodologia tem um conjunto denso de armadilhas sem saída que, no momento, e devido à nossa experiência limitada em neurociência, vamos nos limitar

a analisar apenas a propriedade de mundo pequeno em redes binarizadas.

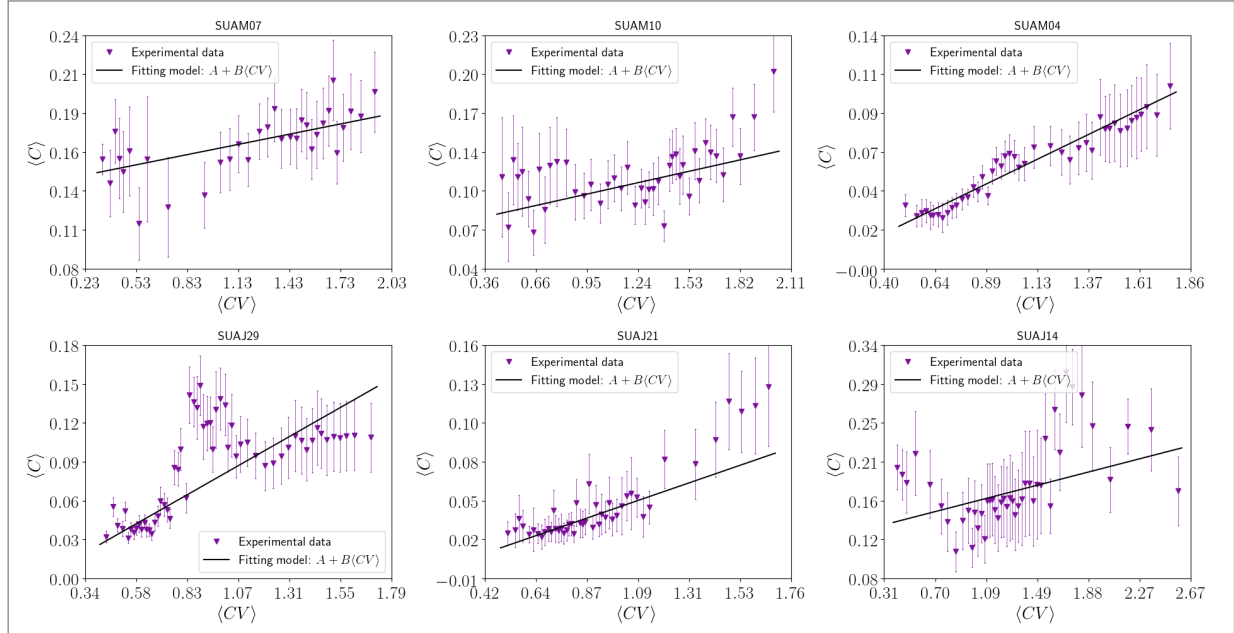
Figura 35 – funções de distribuição do coeficiente de agrupamento como uma função do coeficiente de variação.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Mostramos os resultados obtidos para as duas métricas mais relevantes no contexto das redes. Como pudemos observar, o comprimento do caminho e o coeficiente de agrupamento apresentam uma dependência clara com o parâmetro de interesse, ou seja, o $\langle CV \rangle$. Nossas descobertas são as esperadas, pois sabemos que, se o grau em uma rede for aumentado, o coeficiente de agrupamento aumenta lentamente, mas o comprimento do caminho característico

Figura 36 – Ajustes dos valores médios do coeficiente de agrupamento como uma função do coeficiente de variação. A qualidade dos ajustes mostrados na tabela 5 adverte que o modelo linear proposto para ajustar os dados não pode descrever corretamente todos os valores de $\langle C \rangle$ calculados para todas as redes. Entretanto, o modelo também revela uma tendência de aumento de $\langle C \rangle$ que não pode ser ignorada.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Tabela 4 – Parâmetros obtidos por los ajustes realizados a dados Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle C \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$

Experimento	$A \pm \Delta A$	$B \pm \Delta B$	χ^2	ν	χ^2/ν
SUAM07	0.142 ± 0.004	0.023 ± 0.004	66.29	30.0	2.21
SUAM10	0.070 ± 0.006	0.033 ± 0.004	184.15	41.0	4.49
SUAM04	-0.005 ± 0.002	0.061 ± 0.003	88.39	42.0	2.10
SUAJ29	-0.007 ± 0.002	0.090 ± 0.003	719.31	56.0	12.85
SUAJ21	-0.014 ± 0.004	0.057 ± 0.005	113.46	44.0	2.58
SUAJ14	0.125 ± 0.007	0.038 ± 0.005	270.58	43.0	6.29

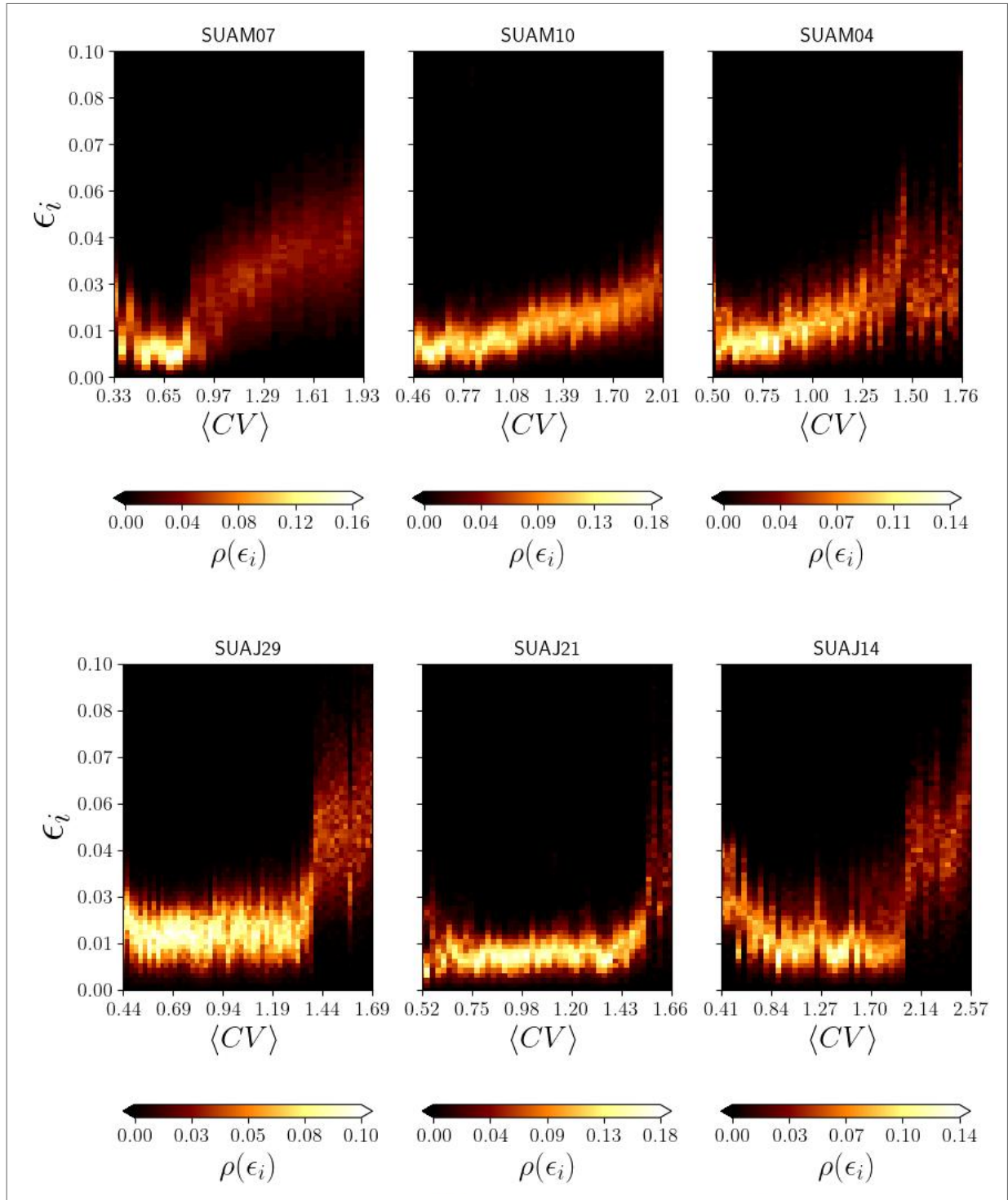
Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

diminui de forma mais agressiva para algumas estruturas de rede, como, por exemplo, as redes de treliça (WIJK; STAM; DAFFERTSHOFER, 2010). Embora em nosso trabalho o $\langle CV \rangle$ também esteja afetando o número de nós conectados, não há uma dependência clara, a relação é quase aleatória.

As Figuras 37 e 38 apresentam o comportamento da eficiência das redes em relação ao coeficiente de variação. Inicialmente, as distribuições de probabilidade mostram uma falta de

variação significativa, mas depois de atingir determinados valores intermediários do coeficiente de variação, observa-se um aumento indefinido. Os ajustes exibem padrões semelhantes.

Figura 37 – Distribuições de probabilidade da eficiência por rede ϵ_i como uma função do coeficiente de variação $\langle CV \rangle$.



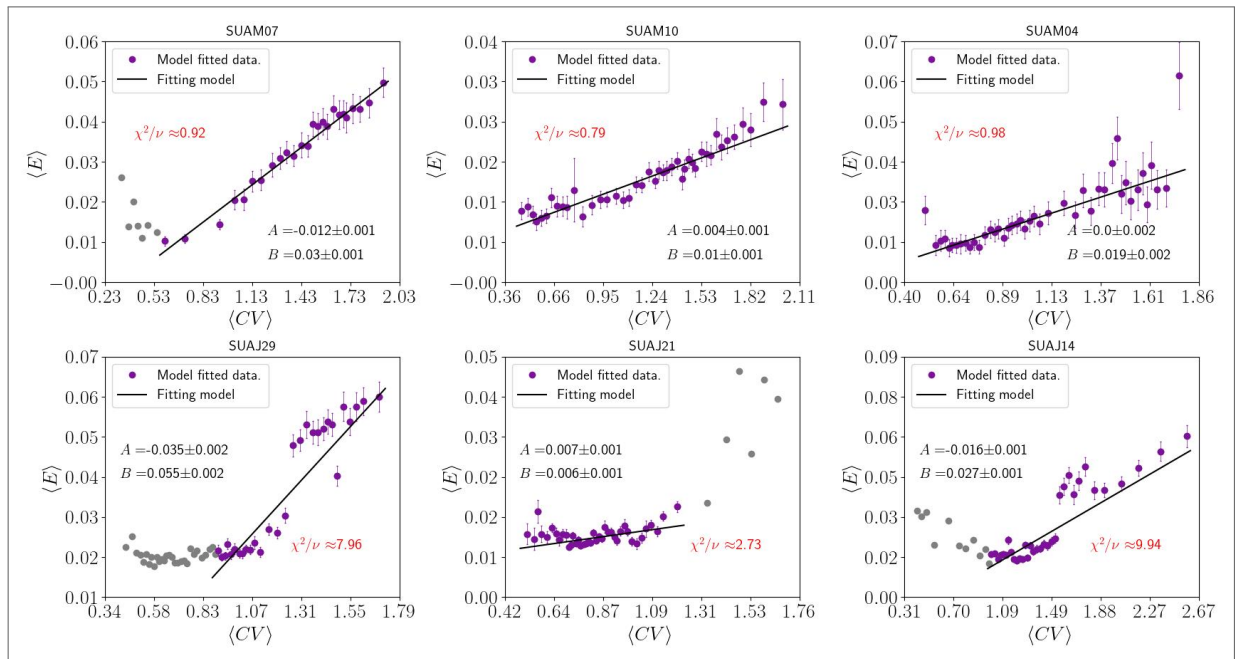
Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

A Tabela 4 detalha os parâmetros derivados desses ajustes. O modelo que melhor se ajusta aos dados é um polinômio de primeiro grau com uma inclinação denotada como B e inter-

ceptação representada por A . Os dados que não se ajustam adequadamente ao modelo estão marcados em cinza.

Novamente, nosso principal problema está na variabilidade incontável das características diretas e indiretas da rede. Embora os resultados mostrem um padrão consistente em função do $\langle CV \rangle$, é imperativo observar que a instabilidade inerente das redes pode comprometer a confiabilidade de nossas conclusões. Portanto, conforme enfatizado na seção de conclusões, é essencial explorar, em trabalhos futuros, técnicas que permitam a construção de redes mais homogêneas. Isso garantirá maior confiança nos resultados obtidos.

Figura 38 – Ajustes nos dados da eficiência média $\langle E \rangle$ por rede como uma função do coeficiente de variação medio.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Tabela 5 – Parâmetros obtidos por los ajustes realizados a dados Valores dos parâmetros obtidos nos ajustes com seus erros correspondentes, chi-quadrado, graus de liberdade e a qualidade do ajuste (chi-quadrado sobre graus de liberdade) de $\langle C \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$

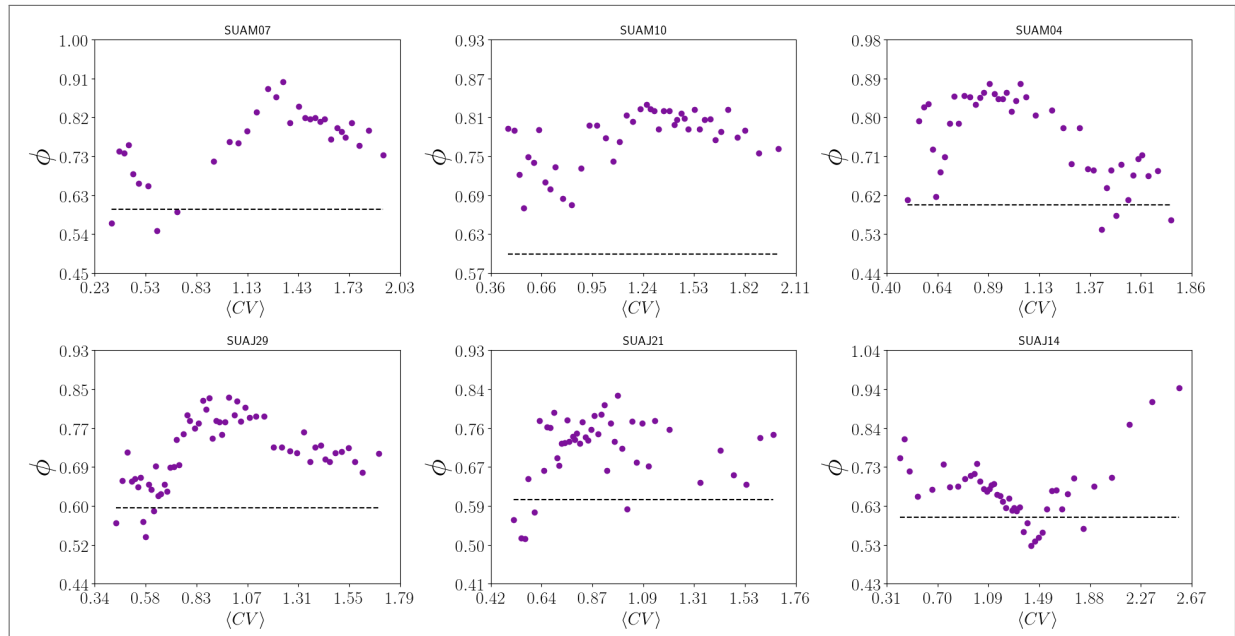
Experimento	$A \pm \Delta A$	$B \pm \Delta B$	χ^2	ν	χ^2/ν
SUAM07	-0.011 ± 0.002	0.031 ± 0.001	21.22	23.0	0.92
SUAM10	0.004 ± 0.001	0.011 ± 0.001	32.41	41.0	0.79
SUAM04	0.001 ± 0.002	0.02 ± 0.002	41.22	42.0	0.98
SUAJ29	-0.035 ± 0.002	0.056 ± 0.002	214.88	27.0	7.96
SUAJ21	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.001	103.69	38.0	2.73
SUAJ14	-0.016 ± 0.002	0.028 ± 0.001	318.12	32.0	9.94

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

7.3 O MUNDO PEQUENO EM REDES EMPÍRICAS

Nesta seção, exploramos a propriedade de mundo pequeno em nossas redes funcionais; esse tipo de rede tem a característica de que $l \sim \ln(N)$ se N for grande; além disso, as distâncias geodésicas médias ou o comprimento do caminho característico e o coeficiente de agrupamento são comparáveis com os de uma rede aleatória e reticulada semelhantes, respectivamente.

Figura 39 – Propensão a mundo pequeno ϕ em função do coeficiente de variação medio.

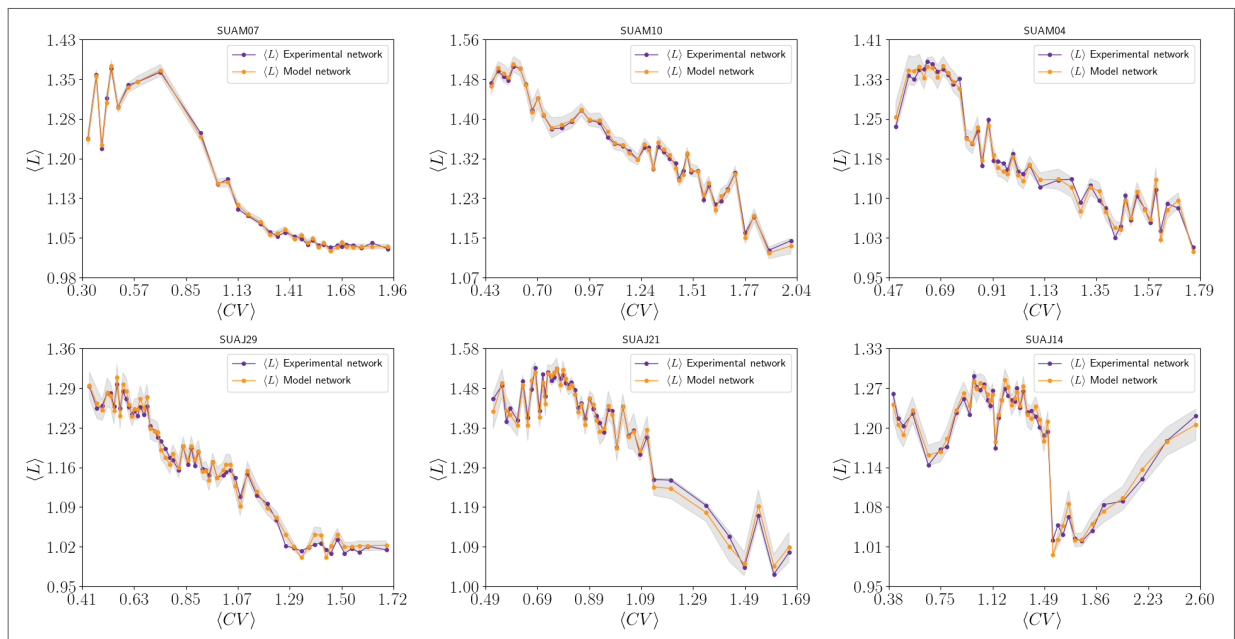


Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

O SWP é um indicador de mundo pequeno que foi introduzido por Muldoon em seu artigo (MULDOON; BRIDGEFORD; BASSETT, 2016). Conforme discutido no capítulo 5, a propensão a mundo pequeno pode ser calculada em redes binárias e ponderadas por meio de um proce-

dimento de comparação da rede empírica com sua rede aleatória e reticulada com o mesmo número de nós, grau e arestas que a rede original. Na prática, o procedimento consiste em levar uma rede empírica a seus dois extremos específicos (reticular e aleatório) e comparar as métricas $\langle L \rangle$ y $\langle C \rangle$ das três redes. Se a rede experimental apresentar uma estrutura de mundo pequeno, $\phi > 0.6$ na equação 5.19. A figura 39 mostra o valor de ϕ , das matrizes empresariais nos experimentos analisados. Com base nos resultados, podemos concluir que, em média, 90% das redes têm uma estrutura de mundo pequeno. Naturalmente, os valores de ϕ são diferentes, mas com valores acima da linha pontilhada preta, que é o limite (0.6) para decidir se uma rede tem essa característica ou não.

Figura 40 – Comparação do comprimento do caminho de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de $\langle L \rangle$ calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de $\langle L \rangle$ (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.



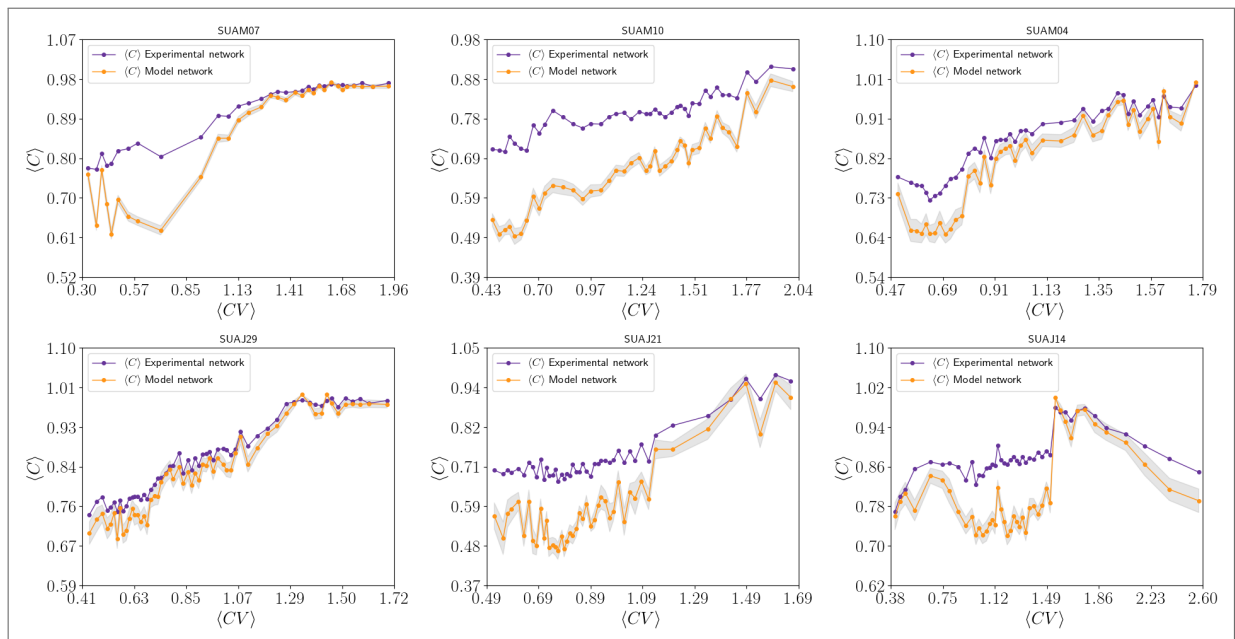
Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Os resultados deixam claro que a técnica Muldoon mostra (principalmente) redes de mundo pequeno; no entanto, os resultados não são muito claros e não podemos concluir nada com base no comportamento dos dados; não são observadas tendências especiais ou inesperadas que possam nos fornecer informações adicionais. Para poder encontrar resultados que ajudem a entender melhor a interação neural funcional, analisaremos agora se as redes de estado binário apresentam um comportamento de mundo pequeno mais interessante.

Para binarizar as redes, aplicamos um limiar adicional que remove as correlações que são muito pequenas e que a binarização poderia levar a resultados errôneos. Sabemos que a

eliminação de conexões muito fracas pode melhorar os resultados no caso de redes binárias (ZANIN; et al., 2016). Para calcular o limiar, reunimos todos os valores funcionais de todas as matrizes de conectividade e calculamos sua média menos dois desvios-padrão dos valores funcionais totais. Esse procedimento permite obter o mesmo limiar para todas as redes e, portanto, minimiza a possibilidade de gerar vieses (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

Figura 41 – Comparação do coeficiente de agrupamento de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de $\langle C \rangle$ calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de $\langle C \rangle$ (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Depois de obter as redes binárias, $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ são calculados para todas as matrizes de adjacência empíricas e seus resultados são comparados com os mesmos valores obtidos nas redes nulas aleatórias com o mesmo número de nós, grau médio e links da matriz experimental. Devido às aproximações feitas no cálculo do grau médio nas redes binárias reais, os modelos nulos variam aleatoriamente no número de links. Para resolver o problema, para cada uma das redes empíricas, construímos 100 redes nulas, que são então calculadas e comparadas com as mesmas medidas calculadas nas redes reais. Para saber se uma rede tem propriedades de mundo pequeno, os seguintes critérios devem ser atendidos:

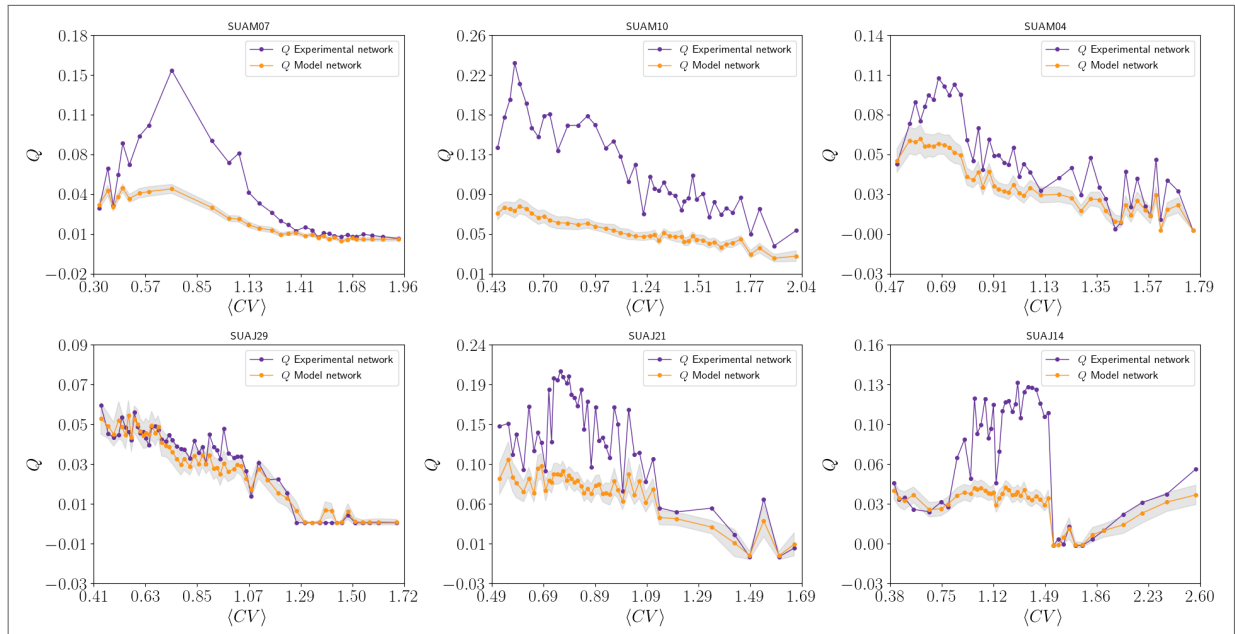
$C_{\text{real}}/C_{\text{aleatório}} \gg 1$ y $L_{\text{real}}/L_{\text{aleatório}} \approx 1$ (WATTS; STROGATZ, 1998; LI; et al., 2009; HAGMANN; et al., 2007). As figuras 40 e 41 mostram o comportamento do comprimento do caminho característico experimental $\langle L \rangle$ e do agrupamento $\langle C \rangle$ como uma função de $\langle CV \rangle$ em comparação com suas respectivas redes aleatórias com o mesmo número de nós, grau e links

médios. Os resultados são convincentes: os comprimentos de caminho das redes primárias ou reais coincidem ou estão muito próximos das mesmas medidas das redes de modelos aleatórios em todo o intervalo do coeficiente de variação. Por outro lado, os coeficientes de agrupamento das redes reais e de modelos diferem significativamente. As descobertas são claras: o mundo pequeno está presente nas redes binárias, mas é mais forte para coeficientes de variação baixos; de fato, o mundo pequeno é significativamente reduzido à medida que o ângulo $\langle CV \rangle$ aumenta.

7.4 MODULARIDADE

A modularidade é um indicador da tendência de uma rede de se dividir em diferentes módulos ou comunidades. As redes modulares têm a propriedade de ser um mundo pequeno. (MEUNIER; et al., 2010), portanto, Conhecer o comportamento de Q como uma função do coeficiente de variação também pode ajudar a concluir se uma rede tem uma estrutura de mundo pequeno ou não. Para calcular a modularidade em todas as redes experimentais, usaremos o algoritmo de Louvain (consulte a seção 5.2.3).

Figura 42 – Comparação da modularidade de redes reais e aleatórias (binárias) em função do coeficiente de variação. A curva roxa (laranja) pertence aos valores de Q calculados nas redes reais (nas redes nulas). A sombra cinza é o desvio padrão dos valores de Q (para cada rede) obtidos dos 100 modelos nulos construídos.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

Aqui, prestaremos atenção aos valores de Q como uma função do $\langle C \rangle$. Novamente, os resultados são contundentes: a modularidade aumenta e diminui nos intervalos em que o

mundo pequeno também aumenta. O experimento SUA29 não parece ter uma estrutura de mundo pequeno (eles têm uma estrutura aleatória) porque as modularidades do modelo e das redes reais são muito semelhantes. Observe que as redes reais são mais aleatórias quando o coeficiente de variação aumenta, ou seja, as redes exibem uma característica de mundo pequeno significativa e não significativa para valores baixos e altos do coeficiente de variação, respectivamente.

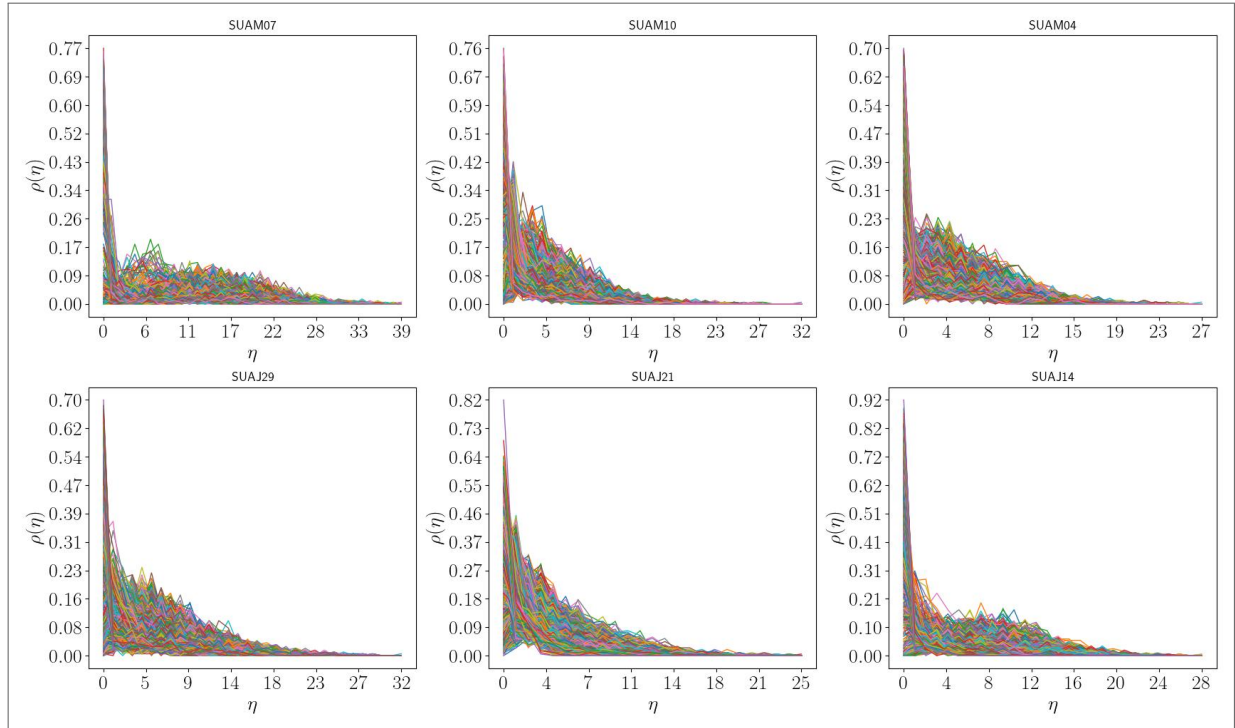
7.4.1 Estrutura modular e identificação de padrões

A modularidade é uma ferramenta muito útil que pode ser usada para a classificação de dados. Um valor alto de modularidade implica um bom agrupamento de dados, enquanto um valor Q muito baixo ou negativo significa que os dados não apresentam uma boa estrutura modular e, portanto, não é possível uma boa classificação dos nós.

Por outro lado, a detecção de comunidades em redes demonstra ser uma ferramenta poderosa para detecção de padrões, classificação não supervisionada e mineração de dados em diferentes sistemas complexos.

Em particular, podemos analisar a atividade de pico usando essa técnica. Primeiro, para cada segmento de 10 segundos, aplicamos métodos estatísticos para contar o número de picos em intervalos de tempo Δt de 50 milissegundos. Cada bin Δt tem um número arbitrário e repetitivo de picos da série temporal. Podemos definir uma variável aleatória η que agrupa as frequências de contagem de cada segmento de 10 segundos em classes, de modo que a variável $\eta = 0, 1, 2, 3, 4, \dots, k$, um valor de $\eta = 0$ agrupa todos os Δt vazios ou silêncios nas taxas de disparo, $\eta = 1$ contém os Δt com um pico, $\eta = 2$ com dois picos e assim sucessivamente. O resultado desse processo é um histograma de frequência categórica (HFC) ou distribuições de probabilidade da variável estatística η . Em segundo lugar, podemos usar uma métrica para comparar todos os HFCs em cada segmento e identificar padrões de disparo semelhantes. Para encontrar os mesmos padrões ou padrões semelhantes entre todas as distribuições de probabilidade apresentadas na Fig. 43, usamos a divergência de Jensen-Shannon $0 < D_{JS}(i, j) < 1$, para construir uma rede de distância ponderada não direcionada e sem loops, onde os nós são os histogramas categóricos e as arestas são a distância entre eles. Observe que os nós estão associados a um padrão de picos em cada segmento de 10 segundos e quaisquer alterações nesse padrão serão refletidas em $\rho(\eta)$. A divergência ou distância de Jensen-Shannon (BRIET,

Figura 43 – Distribuições de probabilidade da variável aleatória η . Os valores de $\rho(\eta)$ são obtidos pela contagem de compartimentos com o mesmo número de picos em cada segmento, os segmentos são intervalos de 10 segundos divididos em compartimentos de 50 milissegundos.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

2009)(a divergência de Jensen-Shannon é o quadrado de uma métrica) é uma métrica baseada na divergência de Kullback-Leibler, mas com a vantagem de ser simétrica e sempre ter um valor finito; valores pequenos (grandes) de $D_{JS}(i, j)$ indicam maior (menor) similaridade entre as (i, j) distribuições que estão sendo comparadas; essa métrica é escrita como:

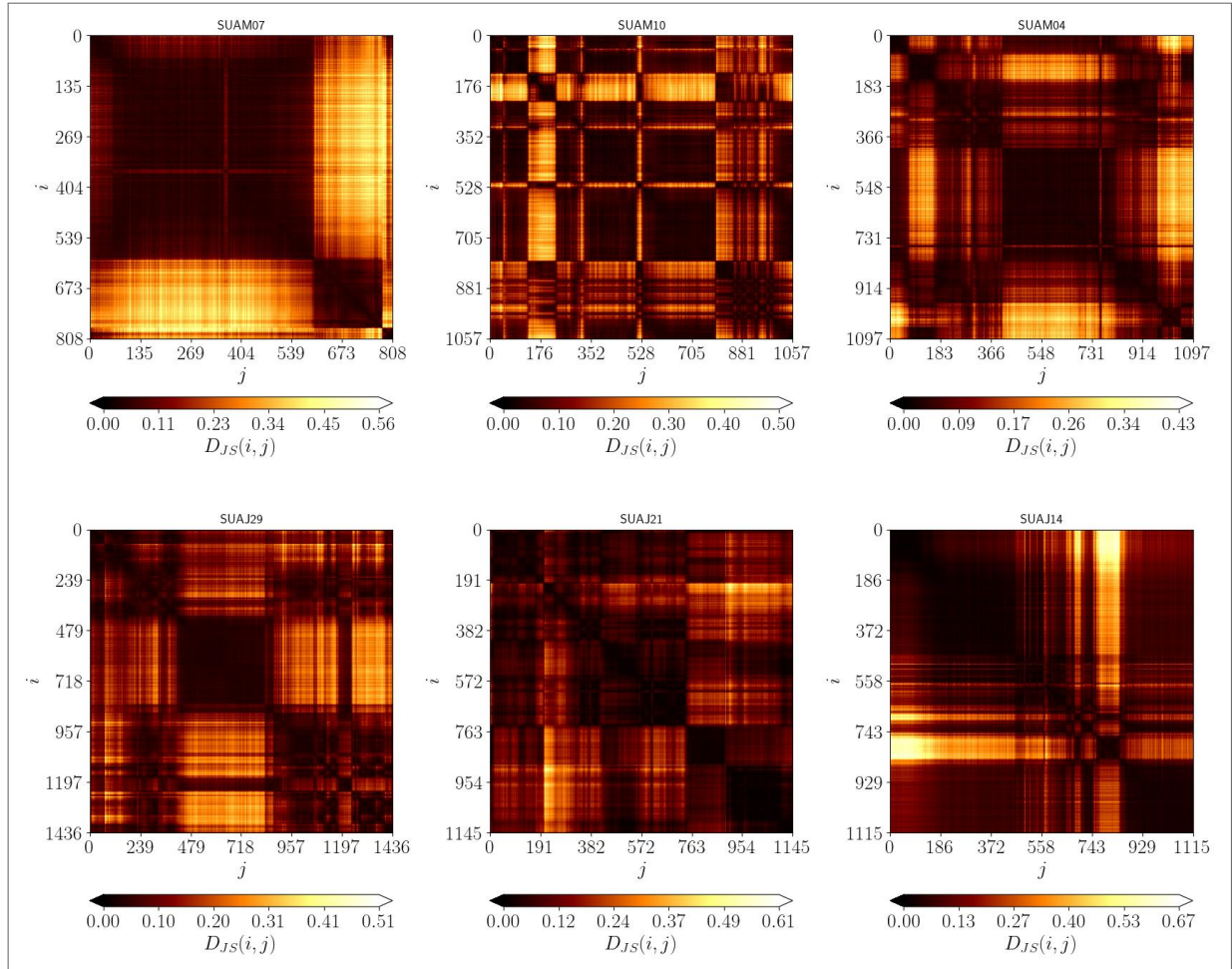
$$D_{JS}(P, Q) \equiv \frac{1}{2}KL(P \parallel M) + \frac{1}{2}KL(Q \parallel M) \quad (7.4)$$

Onde $M = \frac{1}{2}(P + Q)$, aqui P e Q são funções de distribuição de probabilidade e $KL(\cdot \parallel \cdot)$ é a divergência de Kullback-Liebler.

Analisando estatisticamente as matrizes de adjacência ponderadas (veja a Fig. 44) de todos os gráficos obtidos, podemos construir as distribuições de probabilidade mostradas na Fig. 45, essas distribuições revelam diferentes níveis de informação na atividade dos segmentos, por exemplo, no caso da distribuição do experimento SUAM07, a maior quantidade de informação é observada para valores de $D_{JS}(i, j) < 0.19$ aproximadamente.

Para entender melhor as similaridades de todas as distribuições $\rho(\eta)$ na Fig. 43, usamos os valores das distâncias na Figura 44 para definir uma rede de similaridade. Nessa representação,

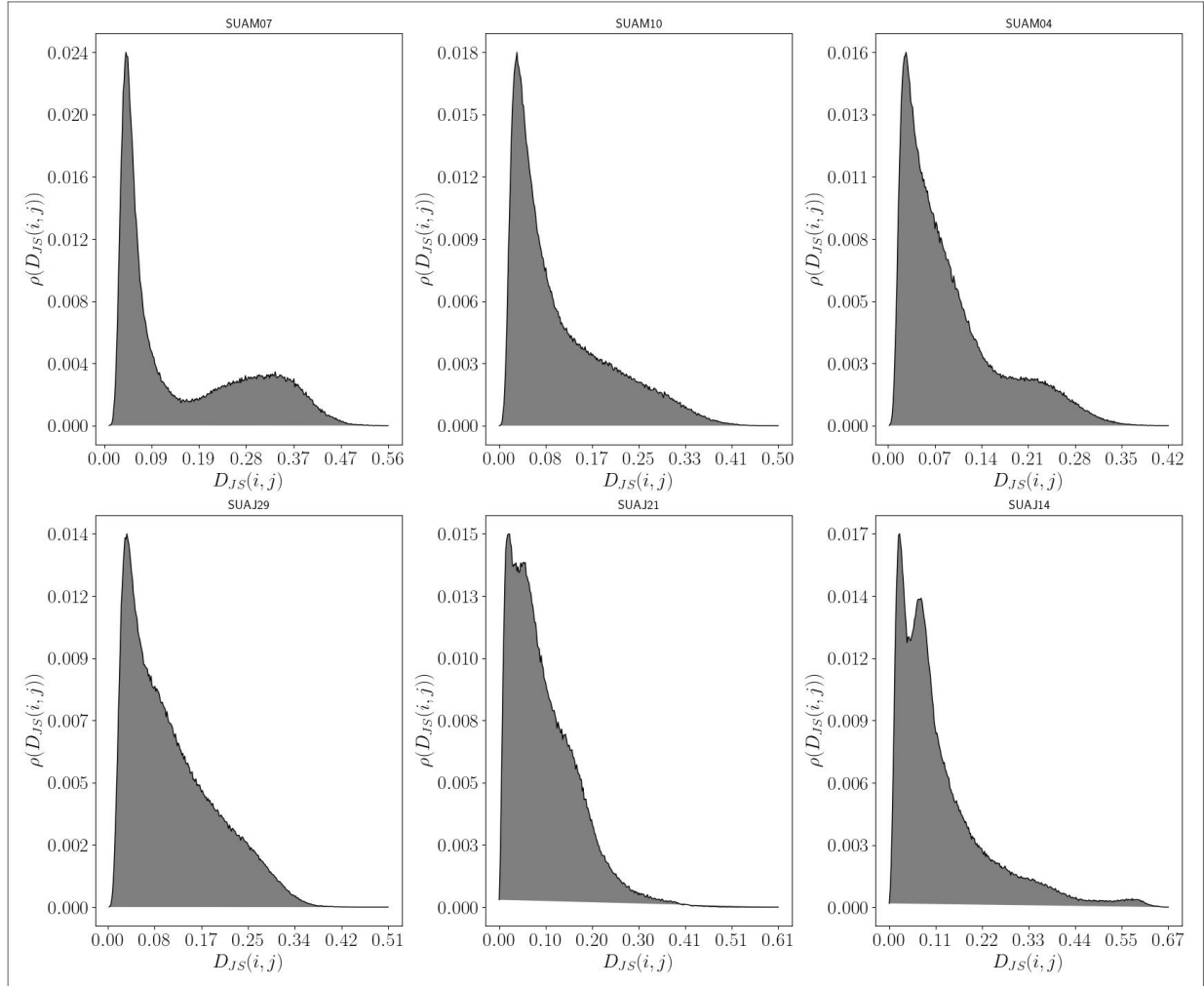
Figura 44 – Matrizes de distância obtidas usando a divergência de Jensen-Shannon. Valores menores (maiores) nas matrizes de adjacência ponderadas mostram uma similaridade maior (menor) das (i, j) distribuições comparadas.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

os valores das entradas das matrizes de adjacência na Fig. 44 são removidos se excederem um limiar H . O resultado desse processo são redes não direcionadas com matrizes de adjacência $A_{i,j} = 1$ se $0 < D_{JS}(i, j) \leq H$ e $A_{i,j} = 0$ para $D_{JS}(i, j) > H$, naturalmente, para um gráfico sem loops $A_{i,i} = 0$. Quanto maior o limiar H , mais bordas serão incluídas na rede. Com base no experimento SUAM07 da figura 45 como exemplo, nossa análise sugere que o intervalo $0 < D_{JS}(i, j) < 0.1$ aproximadamente poderia produzir redes com informação útil. Para $D_{JS}(i, j) > 0.1$, uma grande quantidade de arestas é incluída na rede de similaridade, causando perdas estruturais no nível dos grupos de zonas (ou seja, conjuntos de arestas locais com pesos muito semelhantes). Portanto, para cada valor de H , obtemos diferentes estruturas de rede que podemos analisar. Em nosso trabalho, estamos interessados em analisar o maior componente conectado (LCC) das redes obtidas; o componente gigante da rede garante que todos os nós estejam conectados e que não percamos informação. Como exemplo, na figura

Figura 45 – Distribuições de probabilidade das matrizes de distância calculadas usando a divergência de Jansen-Shannon. As distribuições mostram diferentes níveis de informação que podem ser obtidos com a aplicação de diferentes limiares, com o objetivo de maximizar as estruturas de cluster nas redes de similaridade.

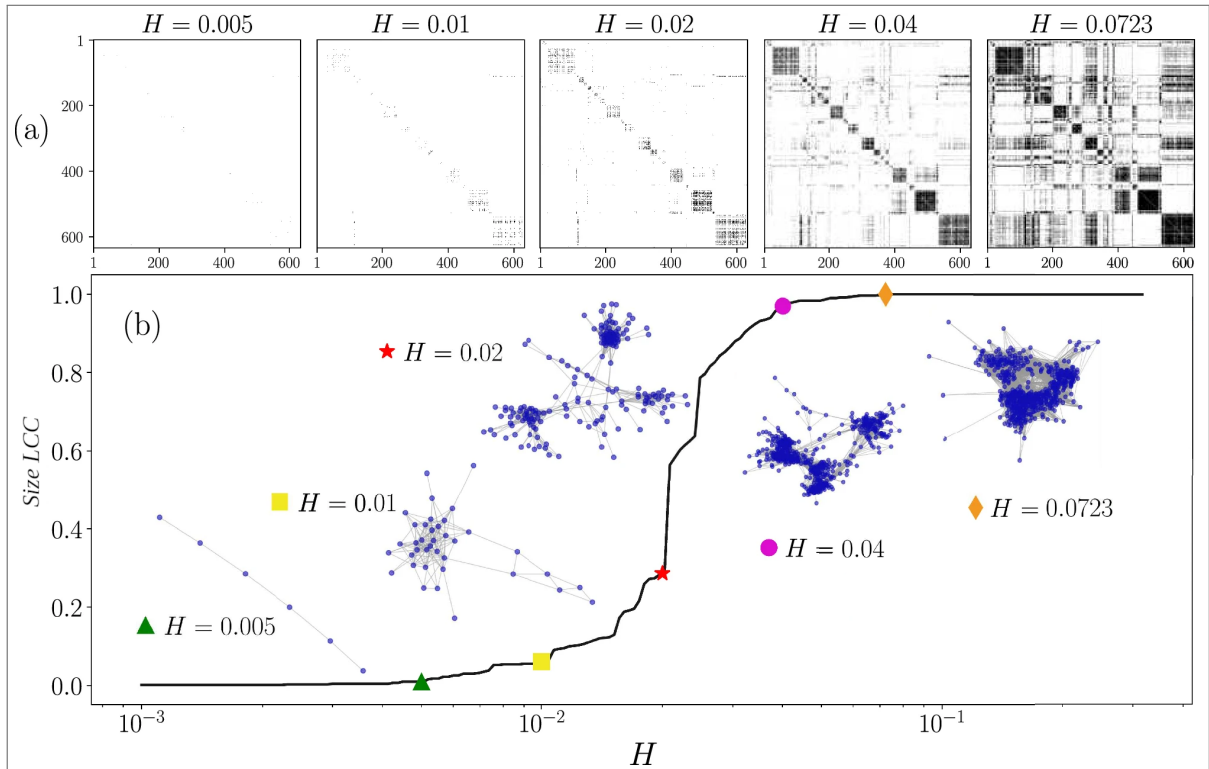


Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

46, mostramos o número de nós do componente LCC em função do limiar H ; observe que o componente gigante é obtido para um valor de $H = 0.0723$. Para os interessados nos detalhes dessas técnicas, podem acessar os trabalhos (GONZALEZ, 2022; BETANCOURT ALEJANDRO P. RIASCOS, 2023)

Uma rede estruturada por comunidade é caracterizada por uma distribuição de borda global e localmente heterogênea, com regiões localizadas densamente conectadas, mas com baixa conectividade entre diferentes grupos locais. Um algoritmo para detectar comunidades em redes permite a identificação de padrões considerando diferentes níveis de similaridade da distribuição $\rho(\eta)$ e fornece uma estrutura para classificação não supervisionada de padrões de ativação neural. Portanto, a detecção de comunidades para procurar padrões de conectividade local ajuda a entender as interações em uma estrutura complexa. Ao aplicar o algoritmo

Figura 46 – Redes de similaridade para diferentes limiares, quanto maior o limiar, mais bordas são incluídas na rede, o componente gigante é obtido quando $H = 0.0723$

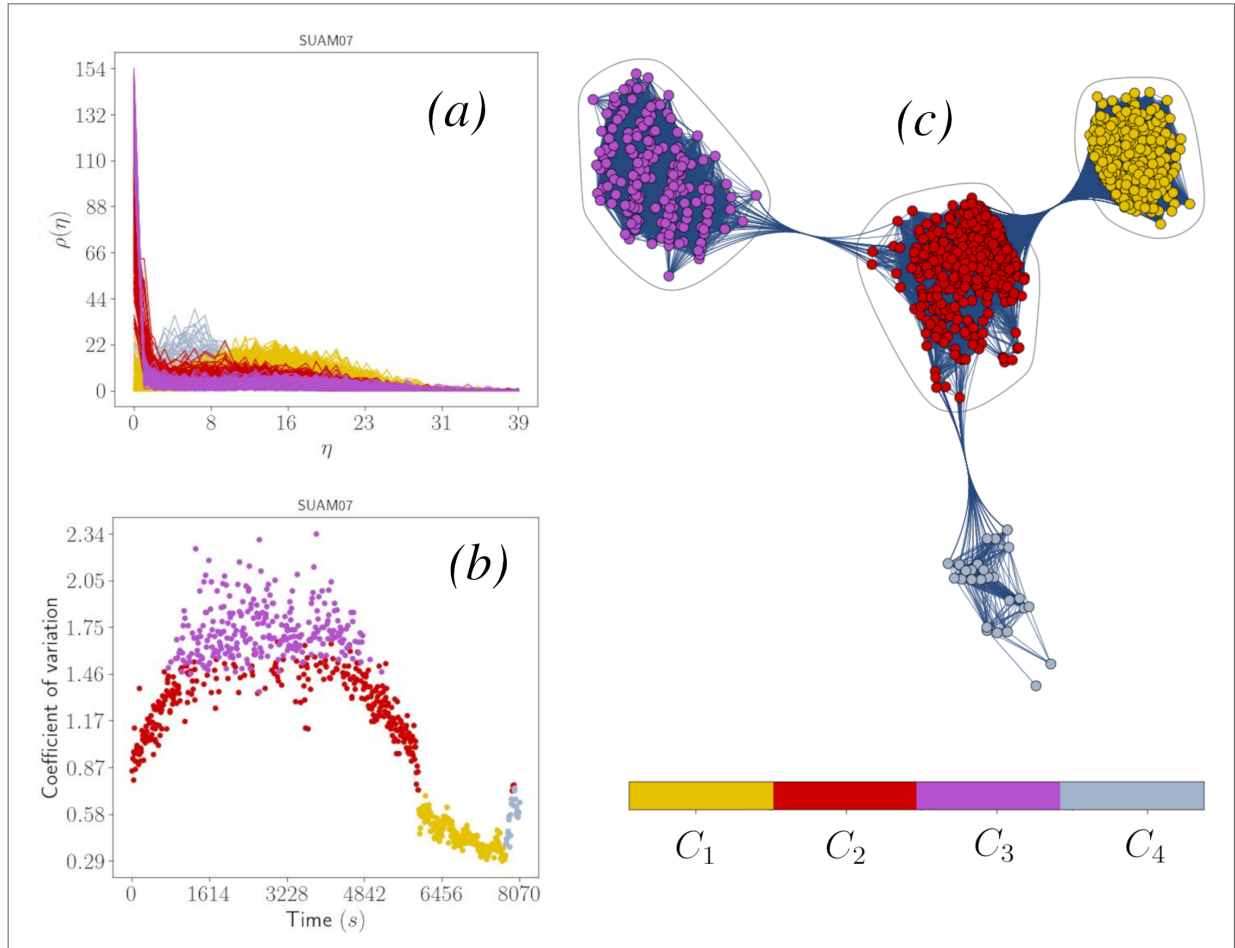


Fonte: Modificado pelo autor. Extraído de (BETANCOURT ALEJANDRO P. RIASCOS, 2023)

Lovian (consulte o capítulo 5), podemos analisar a estrutura da comunidade do máximo componente conectado das redes de similaridade geradas usando as técnicas discutidas acima. Neste trabalho, as comunidades representam grupos de segmentos temporais com atividade neural semelhante, que resultaram da consideração de todas as informações contidas na rede de similaridade para diferentes limiares H . Na figura 47(a, b, c), apresentamos as distribuições, o coeficiente de variação e a rede classificada em quatro comunidades (C_1, C_2, C_3, C_4). Nesse agrupamento, observamos que há três comunidades bem definidas e significativas (C_1, C_2, C_3) e uma quarta comunidade (C_4) que é fraca ou está desaparecendo.

Nosso interesse está concentrado na coincidência dos padrões de atividade neural com o coeficiente de variação. Observe que, para esse conjunto de dados (experimento SUAM07), a classificação dos padrões de atividade neural também se separa em subconjuntos o coeficiente de variação; além disso, há três conjuntos de padrões bem definidos e significativos e um quarto pequeno grupo que parece estar desaparecendo. Esse resultado é muito interessante em comparação com os resultados dos outros conjuntos experimentais mostrados na figura 48, para os demais experimentos, observe que a classificação dos padrões não agrupa os

Figura 47 – (a) Distribuições de probabilidade para cada segmento classificado pela identificação de padrões na atividade neural. (b) Coeficientes de variação de cada segmento classificado pelos padrões de atividade neural. (c) Rede com quatro comunidades, três significativas (vermelho, magenta, amarelo) e uma fraca (cinza), cada nó da rede é um segmento transformado em uma distribuição de atividade neural. As bordas dessa rede correspondem às medidas de similaridade ou distância entre as diferentes distribuições de HFC.

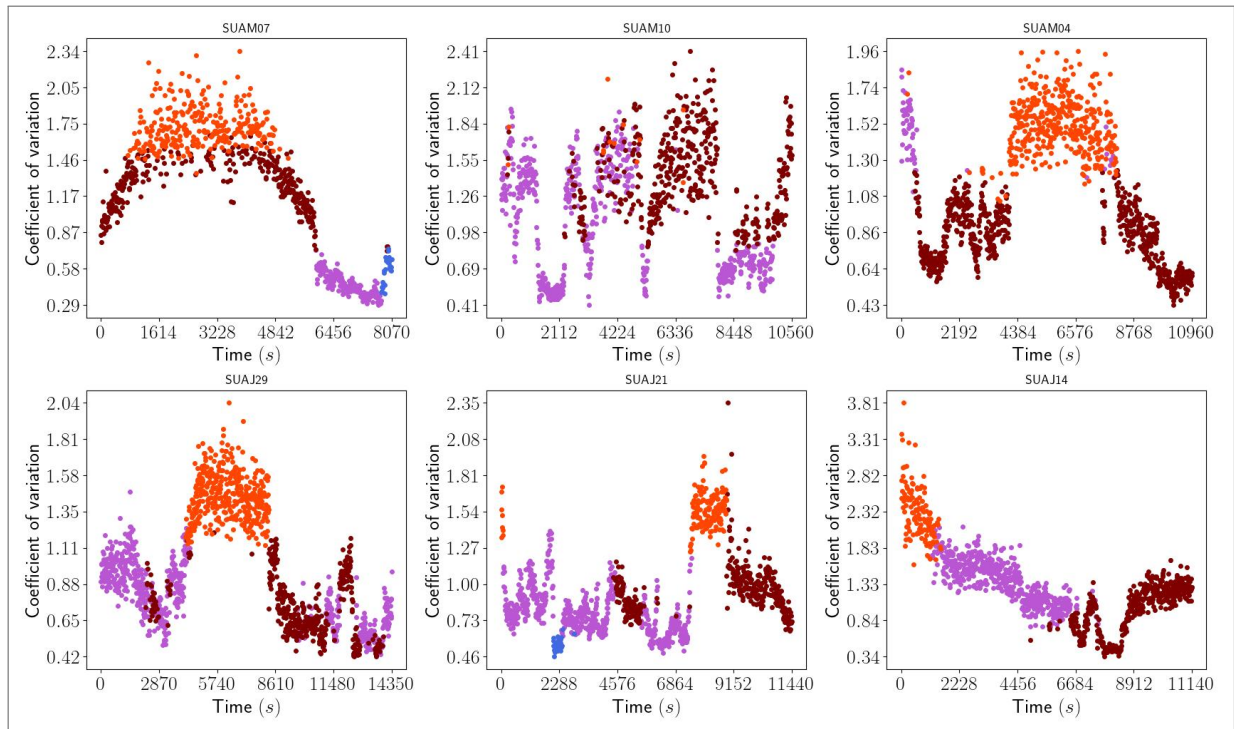


Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

coeficientes de variação. Esse resultado é importante porque mostra que há diferentes padrões ao longo do coeficiente de variação e que o sistema pode evoluir até que os padrões e o CV coincidam; por exemplo, no experimento SUA14, a atividade neural produz três padrões de disparo bem definidos que parecem estar evoluindo para coincidir também com o coeficiente de variação; pode ser que, com o tempo, o padrão de informação e o CV sejam classificados da mesma forma. Por outro lado, nos outros experimentos, o agrupamento é desordenado em relação ao CV , mas o sistema poderia se auto-organizar para a coincidência.

É essencial esclarecer que as análises realizadas para identificar a estrutura da comunidade dentro dos dados são completamente independentes do coeficiente de variação. Além disso, dada a atividade neural presente, a categorização dos padrões também poderia levar à classificação do parâmetro de variabilidade CV . Essa descoberta leva a uma pergunta: em que

Figura 48 – Coeficientes de variação classificados por padrões de atividade neural. Para alguns experimentos, o *CV* corresponde bem ou parcialmente bem ao agrupamento de padrões. Ignorar os padrões de atividade na divisão dos dados por coeficientes de variação pode levar a análises incompletas.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

circunstâncias o cérebro opera com mais eficiência: quando os padrões de atividade neural categorizam corretamente os coeficientes de variação em níveis bem definidos (como no caso do experimento SUAM07) ou, ao contrário, quando essas duas variáveis estão desordenadas e misturadas (como no caso do experimento SUAJ29)?

Infelizmente, ainda não temos uma resposta definitiva para essa pergunta, mas, de acordo com esses resultados, é provável que as análises baseadas apenas no coeficiente de variação sejam incompletas porque ignoram a configuração correlacionada ou não correlacionada entre os padrões de ativação neural e o coeficiente de variação.

8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Neste estudo, realizamos uma análise de dados corticais (séries temporais) de ratos anestesiados com uretana, concentrando-nos na região visual V_1 . Para otimizar o desempenho computacional de nossas análises, desenvolvemos uma variedade de códigos de máquina em diferentes linguagens de programação, incluindo C, C++, C# e Python. Além disso, empregamos software proprietário, como o Wolfram Mathematica e o MATLAB.

Os resultados de nosso estudo destacam de forma conclusiva que todas as métricas de rede apresentam variação como uma função do coeficiente de variação. Essas métricas incluem o grau médio, eficiência média, comprimento do caminho, a propensão de mundo pequeno, modularidade e o coeficiente de agrupamento. De interesse especial é a métrica $\langle L \rangle$, que mostra duas tendências lineares com diferentes inclinações e que se cruzam (ponto de interseção das duas retas) em valores que caem no intervalo aproximado entre 1,2 e 1,4, valores próximos ao ponto crítico identificado no trabalho de Fontenele e Tawan (FONTENELE; et al., 2019; CARVALHO; et al., 2021).

A métrica $\langle L \rangle$ é reconhecida como uma das medidas mais importantes para quantificar a estrutura topológica de uma rede. O fato de $\langle L \rangle$ sofrer alterações nas proximidades do ponto crítico pode fornecer pistas sobre alterações na topologia das redes funcionais nas proximidades desse ponto de interesse. No contexto de redes binárias, os resultados obtidos para $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ apresentam semelhanças qualitativas com os resultados obtidos para redes ponderadas. Entretanto, observa-se que a propriedade de mundo pequeno se manifesta em maior grau para valores baixos do coeficiente de variação, enquanto tende a se reduzir significativamente à medida que esse parâmetro de variabilidade aumenta. Nas redes ponderadas, o valor $\phi > 0.6$ mostra que as redes têm uma estrutura de mundo pequeno, além disso, observa-se um crescimento nas regiões intermediárias do $\langle CV \rangle$, enquanto ele diminui nos extremos desse parâmetro de variabilidade. Entretanto, a variabilidade incontrollável das redes em cada segmento gera gráficos conectados com um número diferente de nós e grau médio em cada segmento. A instabilidade de todos esses grafos representa um desafio significativo na análise de rede porque as métricas $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ são fortemente influenciadas por esses parâmetros. Essa dependência pode introduzir vieses que alteram negativamente os resultados. Para ilustrar esse

ponto, vamos considerar um caso hipotético em que as redes mantêm um número constante de nós e um grau médio ao longo do coeficiente de variação. Sob essa circunstância, qualquer variação na topologia poderia ser visualizada corretamente sem nenhuma tendência nas alterações de métrica. Entretanto, quando o número de nós e o grau variam sem controle, a confiança nos resultados obtidos diminui, pois as métricas são altamente sensíveis a essas variações diretas (WIJK; STAM; DAFFERTSHOFER, 2010).

Por outro lado, é importante observar que a detecção de padrões revela informações que não podem ser ignoradas nas análises de séries temporais, ou seja, se nos concentrarmos exclusivamente no coeficiente de variação e ignorarmos a configuração intrínseca dos padrões de atividade neural, poderemos encontrar limitações em nossa compreensão. Essas limitações surgiriam porque poderíamos estar examinando conjuntos de dados com coeficientes de variação altamente semelhantes, sem reconhecer diferenças na dinâmica codificada subjacente. Portanto, seria muito importante observar quais efeitos são produzidos quando categorizamos os dados de atividade cortical por meio de um processo de classificação; onde os padrões de ativação neural podem ter um desempenho não desprezível. O coeficiente de variação quantifica a variabilidade dos estados corticais, mas ignora completamente a dinâmica subjacente. O agrupamento de dados quando essas duas características estão em fase pode levar a resultados com informações adicionais importantes. Por exemplo, o que aconteceria com o ponto crítico relatado no trabalho de (FONTENELE; et al., 2019) y (CARVALHO; et al., 2021) quando juntamos os dados por *CV* e depois modificamos a dinâmica codificada nos padrões de atividade neural?

Por fim, é importante ressaltar que nosso estudo é o primeiro a descrever e analisar como as redes funcionais variam em diferentes estados corticais induzidos por uretano. Nossas descobertas revelam resultados que, embora esperados, precisavam ser comprovados. Como sugestões para trabalhos futuros, destaca-se a importância de estabelecer redes funcionais com o mesmo número de nós e grau médio, ou pelo menos manter uma dessas variáveis constante. Essa decisão seria altamente benéfica para obter maior estabilidade nos resultados obtidos. Também seria de grande relevância considerar o uso de diferentes métricas para calcular as correlações, como as baseadas na teoria da informação e no coeficiente de correlação de Pearson.

REFERÊNCIAS

- ABELES, M. *Corticonics: neural circuits of the cerebral cortex*. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/CBO9780511574566>>. Acesso em: Cambridge University Press, 1-295, 1991.
- ALBERT, A. R.; BARABASI. *Statistical mechanics of complex networks*. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/RevModPhys.74.47>>. Acesso em: Rev. Mod. Phys. 74, 47, 2002.
- BERGER, D.; et al. *Spatially organized spike correlation in cat visual cortex*. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neucom.2006.10.141>>. Acesso em: Neurocomp. 70(10-12), 2112-2116, 2007.
- BETANCOURT ALEJANDRO P. RIASCOS, J. L. M. F. *Temporal visitation patterns of points of interest in cities on a planetary scale: a network science and machine learning approach*. 2023. Disponível em: <<https://rdcu.be/djRtG>>. Acesso em: Sci. Rep. 13, 4890, 2023.
- BEVINGTON, P. R.; ROBINSON, D. K. *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. 2002. Disponível em: <<https://catalogue.library.cern/literature/y1nv4-yfv90>>. Acesso em: McGraw-Hill, ed. 3, 2002.
- BLONDEL, V.; et al. *Fast unfolding of communities in large networks*. 2008. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-5468/2008/10/P10008>>. Acesso em: Jour. Stat. Mech. 2008, P10008, 2008.
- BRIET, P. H. J. *Properties of classical and quantum Jensen-Shannon divergence*. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.79.052311>>. Acesso em: Phys. Rev. A 79, 052311, 2009.
- BUZSAKI, G. *Large-scale recording of neuronal ensembles*. 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nn1233>>. Acesso em: Nat Neurosci 7, 446–451, 2004.
- CARVALHO, T. T. A.; et al. *Subsampled Directed-Percolation Models Explain Scaling Relations Experimentally Observed in the Brain*. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fncir.2020.576727>>. Acesso em: Front. Neural Circuits 14, 1-13, 2021.
- CLAUSET, M. A.; NEWMAN, C.; MOORE. *Finding community structure in very large networks*. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.70.066111>>. Acesso em: Phys. Rev. E 70, 066111, 2004.
- COHEN, S. R.; HAVLIN. *Complex Networks: Structure, Robustness and Function*. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/CBO9780511780356>>. Acesso em: Cambridge University Press, 1-248, 2010.
- DAVIDON., W. C. *VARIABLE METRIC METHOD FOR MINIMIZATION*. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1137/0801001>>. Acesso em: Siam J. Optimization 1, 1-17, 1991.
- DESTEXHE, C. B. A. *Local field potential*. 2013. Disponível em: <http://www.scholarpedia.org/article/Local_field_potential>. Acesso em: Scholarpedia, 8(8), 10713, 2013.

- DIESTEL, R. *Graph Theory*. 2016. Disponível em: <<https://diestel-graph-theory.com/index.html>>. Acesso em: Springer Verl. 173, 447, 2016.
- DIJKSTRA, E. *A note on two problems in connexion with graphs*. 1959. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01386390>>. Acesso em: Numer. Math. 1, 269–271, 1959.
- EICKHOFF, V. S.; MULLER. *Functional Connectivity*. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00212-8>>. Acesso em: Brain Mapping 2, 187-201, 2015.
- ERDOS, A. P.; RENYI. *On random graphs I*. 1959. Disponível em: <https://static.renyi.hu/~p_erdos/1959-11.pdf>. Acesso em: OJML 9(6),290-297, 1959.
- FELICIANO, T. *Análise do comportamento coletivo de neurônios do córtex Através de modelos de máxima entropia, Dissertação de mestrado*. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/31865>>. Acesso em: 28 Abr. 2018.
- FLECHER, A. *Potencial de acción: generación y propagación*. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.01.014>>. Acesso em: Anaesth. Intensive Care Med. 20(4), 243-247, 2019.
- FONTENELE; et al. *Criticality between Cortical States*. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.122.208101>>. Acesso em: Phys. Rev. Lett. 122, 208101, 2019.
- FORNITO, A.; ZALESKY, A.; BULLMORE, E. *Fundamentals of brain network analysis*. [S.l.]: Academic press 1, 1-381, 2016.
- FORTUNATO, S. *Community detection in graphs*. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physrep.2009.11.002>>. Acesso em: Phys. Rep. 486 (3–5), 75-174, 2010.
- FRISTON; et al. *Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets*. 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>>. Acesso em: J. Cereb. Blood Flow Metab. 13(1), 5-14, 1993.
- GONZALEZ, A. P. R. J. U. M. *Activity of vehicles in the bus rapid transit system Metrobús in Mexico City*. 2022. Disponível em: <<https://rdcu.be/djRsD>>. Acesso em: Sci. Rep. 12, 98, 2022.
- GRUN, S. R. S. *Analysis of Parallel Spike Trains*. 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4419-5675-0>>. Acesso em: Front. Neural Circuits 9, 2010.
- HAGMANN, P.; et al. *Mapping Human Whole-Brain Structural Networks with Diffusion MRI*. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000597>>. Acesso em: PLoS ONE 2(7): e597, 2007.
- HALES; ROLSTON; POTTER. *Record and Stimulate Neuronal Networks on Micro-electrode Arrays (MEAs)*. 2010. Disponível em: <<https://www.jove.com/t/2056>>. Acesso em: J. Vis. Exp. (39), e2056, 2010.
- HATSOPOULOS, N.; et al. *At what time scale does the nervous system operate?* 2003. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(02\)00773-7](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(02)00773-7)>. Acesso em: Neurocomp 54-52, 25-29, 2003.

HEINEY; et-al. *Neuronal avalanche dynamics and functional connectivity elucidate information propagation in vitro*. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fncir.2022.980631>>. Acesso em: Front. Neural Circuits 16:980631, 1-17, 2022.

HUMPHRIES, K. M.; GURNEY. *Network 'Small-World-Ness': A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence*. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002051>>. Acesso em: PLoS ONE 3(4): e0002051, 2008.

JAMES, F. *MINUIT - Function Minimization and Error Analysis*. 1994. Disponível em: <<https://root.cern.ch/download/minuit.pdf>>. Acesso em: Copyright CERN version-94.1, 1-56, 1994.

KADIR, D. S.; GOODMAN, K.; HARRIS. *High-Dimensional Cluster Analysis with the Masked EM Algorithm*. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1162/NECO_a_00661>. Acesso em: Neural Comput 26(11), 2379–2394, 2014.

KANDEL, E.; et al. *Principles of Neural Science*. 2021. Disponível em: <neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1180370208>. Acesso em: McGraw-Hill New York, ed. 6, 2021.

KNOX, C. *Detection of neuronal interactions using correlation analysis*. 1981. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0166-2236\(81\)90070-9](https://doi.org/10.1016/0166-2236(81)90070-9)>. Acesso em: Trends Neuroscs 4, 222-225, 1981.

LATORA, M. M. V. *Efficient Behavior of Small-World Networks*. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>>. Acesso em: Phys. Rev. Lett. 87, 198701, 2001.

LATORA, M. M. V. *Economic small-world behavior in weighted networks*. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1140/epjb/e2003-00095-5>>. Acesso em: Eur. Phys. J. B 32, 249–263, 2003.

LEE, C. M.; SMYSER, J.; SHIMONY. *Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications*. 2013. Disponível em: <<https://www.ajnr.org/content/34/10/1866>>. Acesso em: American Journal of Neuroradiology, v. 34 (10), p. 1866-1872, 2013.

LI, Y.; et al. *Brain Anatomical Network and Intelligence*. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000395>>. Acesso em: PLoS Comput Biol 5(5): e1000395, 2009.

LOTFI, N.; et al. *Statistical complexity is maximized close to criticality in cortical dynamics*. 2021. Disponível em: <<https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.103.012415>>. Acesso em: Phys. Rev. E 103, 012415, 2021.

MEUNIER, D.; et al. *Modular and hierarchically modular organization of brain networks*. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00200>>. Acesso em: Front. Neurosci. 4, 1-11, 2010.

MHEICH, F. A.; WENDLING, M.; HASSAN. *Brain network similarity: methods and applications*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1162/netn_a_00133>. Acesso em: Network Neuroscience 4(3), 507–527, 2020.

MULDOON, E. S.; BRIDGEFORD, D.; BASSETT. *Small World Propensity and Weighted Brain Networks*. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep22057#Sec15>>. Acesso em: Networks. Sci Rep 6, 22057, 2016.

- NEAL, Z. *How small is it? Comparing indices of small worldliness*. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/nws.2017.5>>. Acesso em: Network Science, 5(1), 30-44, 2017.
- NEWMAN, M. *Modularity and community structure in networks*. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.0601602103>>. Acesso em: PNAS 103(23), 8577-8582, 2006.
- NEWMAN, M. *Networks: An Introduction*. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199206650.001.0001>>. Acesso em: Oxford University Press, 1st edn, Oxford, 2010.
- NEWMAN, M. M.; GIRVAN. *Finding and evaluating community structure in networks*. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.026113>>. Acesso em: PNAS 103(23), 8577-8582, 2004.
- NITRC-COMMUNITY. *Neuroimaging Tools and Resources Collaboratory*. 2017. Disponível em: <<https://www.nitrc.org>>. Acesso em: v2.1.66-0, 2017.
- ONNELA; et-al. *Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks*. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.065103>>. Acesso em: Phys. Rev. E 71, 065103(R), 2005.
- PASTORE, V.; et al. *Identification of excitatory-inhibitory links and network topology in large-scale neuronal assemblies from multi-electrode recordings*. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006381>>. Acesso em: PLoS Comput Biol 14(8), e1006381, 2018.
- PASTORE, V.; et al. *SPICODYN: A Toolbox for the Analysis of Neuronal Network Dynamics and Connectivity from Multi-Site Spike Signal Recordings*. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12021-017-9343-z>>. Acesso em: Neuroinformatics 16, 15–30, 2018.
- POLI, V. D.; PASTORE, P.; MASSOBRIO. *Functional connectivity in in vitro neuronal assemblies*. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00057>>. Acesso em: Neural Comput 26 (11), 2379–2394, 2014.
- ROSSANT, C.; et al. *Spike sorting for large, dense electrode arrays*. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nn.4268>>. Acesso em: Nat Neurosci 19, 634–641, 2016.
- SCHJETNAN; LUCZAK. *Recording Large-scale Neuronal Ensembles with Silicon Probes in the Anesthetized Rat*. 2011. Disponível em: <<https://www.jove.com/t/3282>>. Acesso em: J. Vis. Exp. (56), e3282, 2011.
- SPORNS, G. O.; TONONI. *Classes of network connectivity and dynamics*. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cplx.10015>>. Acesso em: Complexity 7(1), 28-38, 2002.
- SPORNS, O. *Networks of the Brain*. Massachusetts Institute of Technology , 2-50, 2011, 2011. Disponível em: <<https://mitpress.mit.edu/9780262528986/>>.
- SPORNS, R. O.; BETZEL1. *Modular Brain Networks*. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033634>>. Acesso em: annurev-psych 67, 613-640, 2016.

- TELESFORD; et-al. *The Ubiquity of Small-World Networks*. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/brain.2011.0038>>. Acesso em: Brain Connectivity 1(5), 367-375, 2011.
- VASA, B. F.; MISIC. *Null models in network neuroscience*. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41583-022-00601-9#Sec4>>. Acesso em: Nat Rev Neurosci 23, 493–504, 2022.
- WATTS, S. D.; STROGATZ. *Collective dynamics of 'small-world' networks*. 1998. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/30918>>. Acesso em: Nature 393, 440–442, 1998.
- WIJK, C. B.; STAM, A.; DAFFERTSHOFER. *Comparing Brain Networks of Different Size and Connectivity Density Using Graph Theory*. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013701>>. Acesso em: PLoS ONE 5(10): e13701, 2010.
- WOLFRAM-RESEARCH, I. *Mathematica 13.2*. 2022. Disponível em: <<https://www.wolfram.com/mathematica>>. Acesso em: Versión 13.2, 2022.
- ZAMPIERI; et al. *A hands-on tutorial on network and topological neuroscience*. 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-021-02435-0>>. Acesso em: Brain Struct Funct 227, 741–762, 2022.
- ZANIN, M.; et al. *Combining complex networks and data mining: Why and how*. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physrep.2016.04.005>>. Acesso em: Phys. Rep. 635, 1-44, 2016.