

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

RENATO BARROS MORAES

**Análise não-linear dos diferentes ritmos cerebrais nos registros do EEG em
Humanos com Epilepsia e no ECoG de ratos em *status epilepticus***

**RECIFE
2010**

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

RENATO BARROS MORAES

Análise não-linear dos diferentes ritmos cerebrais nos registros do EEG em Humanos com Epilepsia e no ECoG de ratos em *status epilepticus*

Dissertação apresentada ao Programa de Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Orientador:

- **Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira**

Co-Orientadores:

- **Prof. Dr. Catão Temístocles de Freitas Barbosa**
- **Prof^a. Dr^a. Raquel Raimunda Goldstein Costa Cruz**

**RECIFE
2010**

Pilocarpus jaborandi gigante
Jardim Botânico-RJ

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

RENATO BARROS MORAES

Análise não-linear dos diferentes ritmos cerebrais nos registros do EEG em Humanos com Epilepsia e no ECoG de ratos em *status epilepticus*

Dissertação apresentada ao Programa de Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

BANCA EXAMINADORA:

PRESIDENTE DA BANCA:

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira – Orientador - UFRPE

MEMBROS DA BANCA:

Prof. Dr. Wamberto Antônio Varanda - USP

Prof. Dr^a. Raquel Raimunda Goldstein Costa Cruz - Co-Orientadora - UFPE

Prof. Dr^a. Tatijana Stosic – UFRPE

SUPLENTE:

Prof. Dr. Catão Temístocles de Freitas Barbosa - Co-Orientador - UFRPE

DEDICATÓRIA

A Adeilda e Inaldo, meus pais, e aos meus irmãos Henrique, Rayana e Amanda por serem o meu alicerce como pessoa e por terem me ensinado a correr atrás dos meus sonhos.

A Heloiza, minha noiva, que em muitos momentos teve que abdicar da minha presença para que fosse concluído esse trabalho e por ser o meu porto seguro nos momentos mais difíceis dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira, orientador, que me introduziu no fascinante mundo da aplicação dos fractais e do caos na biologia e na medicina e pela sua participação em todas as etapas acadêmicas por mim realizadas durante o curso de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PPGBA);

Ao Professor Dr. Catão Temístocles de Freitas Barbosa, co-orientador, que foi meu orientador de iniciação científica na UFPE e que participou também da minha formação acadêmica no mestrado, pela sua ajuda constante durante todo o desenvolvimento do trabalho, tanto na idealização teórica e dos protocolos experimentais quanto na implementação dos métodos teóricos e computacionais necessários ao desenvolvimento desse trabalho;

A Professora Dr^a Raquel Raimunda Goldstein Costa Cruz, co-orientadora, pela sua orientação segura nos aspectos clínicos da epilepsia e, em particular por ter me ensinado o modelo da pilocarpina em ratos;

Ao Professor Dr. George Chaves Jimenez, pela sua sábia presença durante a minha formação na Pós-Graduação e sua generosidade em relação à utilização dos equipamentos e substâncias do seu Laboratório;

Aos professores do PPGBA, que me trouxeram uma nova visão da Biologia e suas aplicações a Ciência Animal;

Aos colegas de Pós-Graduação pelo companheirismo, especialmente a Jeine Emanuele da Silva, Marliete Silva, Bruno Mendes Tenório, Edbhergue Ventura Lola Costa, Roberto Afonso e Maria Helena, pela interlocução durante o desenvolvimento deste trabalho;

Aos colegas do Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC) que contribuíram direta ou indiretamente para finalização deste trabalho, especialmente a Leandro Alcântara, pelo auxílio na análise computacional do EEG de humanos e a Daniella Pessoa, pelo auxílio na realização dos experimentos com animais;

Aos funcionários do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da UFRPE do PPGBA, especialmente a secretária do Programa, Edna Cherias;

A CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Nos últimos 25 anos, grandes avanços têm ocorrido nas técnicas de análise não-linear aplicadas a séries temporais. Essas técnicas têm nos ajudado a entender como sistemas dinâmicos se comportam com o passar do tempo. O cérebro é considerado o sistema dinâmico mais complexo conhecido pelo homem, e como tal apresenta grandes desafios para a compreensão de seus processos, tanto fisiológicos quanto patológicos. Nesse trabalho, tentamos compreender melhor a epilepsia, uma patologia cerebral que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Os registros de eletroencefalograma (EEG) e eletrocorticograma (ECoG) são bastante utilizados na clínica para o diagnóstico e acompanhamento da epilepsia, porém as informações contidas nestes registros são subutilizadas, uma vez que são analisadas geralmente pelo olho clínico. Sabe-se que estão contidas no EEG e ECoG, algumas frequências específicas tais como alfa(α), beta(β), teta(θ), delta(δ) e gama(γ), e que elas possuem propriedades interessantes para diagnóstico de algumas patologias cerebrais. Através da DFA (Análise de Flutuação sem Tendência), técnica usada para verificar correlação de longo alcance em séries temporais, e de uma derivação dessa, o Índice de parabolicidade (b), conseguimos verificar algumas diferenças nos sinais de ECoG e EEG, para uma condição normal e epilético, entre as diferentes ondas cerebrais, tanto num modelo animal quanto em registros de humanos.

PALAVRAS-CHAVE: EEG; ECoG; DFA; Índice de parabolicidade; ondas cerebrais.

ABSTRACT

Over the last 25 years, major advances have occurred in the techniques of nonlinear analysis applied to time series. These techniques have helped us to understand how dynamic systems behave over time. The brain is considered the most complex dynamic system known for man, and as such, it presents great challenges to the understanding of their processes, both physiological and pathological. In this work, we try to better understand epilepsy, a brain disease that affects millions of individuals around the world. The records of electroencephalogram (EEG) and electrocorticogram (ECoG) are widely used in the clinic for diagnosis and monitoring of epilepsy, but the information contained in these records are underutilized, since they are generally analyzed by the clinical eye. It is known that is contained in the EEG and ECoG, some specific frequencies such as alpha (α), beta (β), theta (θ), delta (δ) and gamma (γ) and they have interesting properties for the diagnosis of some brain pathologies. Through the DFA (Detrended fluctuation Analysis) technique used to verify long-range correlation in time series, and a derivation of this, the Parabolicity index (b), we observed some differences in EEG and ECoG signals, to normal and epileptic conditions between different brain rhythms, both in an animal model and in human records.

KEYWORDS: EEG; ECoG; DFA; Parabolicity index; brain rhythms.

SUMÁRIO

CONTEÚDO

DEDICATÓRIA.....	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
SUMÁRIO.....	8
CAPÍTULO I	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 A Epilepsia	13
2.1.1 Uma Breve história.....	13
2.1.2 O que é epilepsia?	13
2.2 Status Epilepticus (SE).....	16
2.3 O sinal do EEG e ECoG na epilepsia.....	16
2.4 Análise não-linear aplicada a sinais de EEG em epiléticos.....	17
3. OBJETIVOS:	20
3.1. Geral:.....	20
3.2. Específicos:	20
4. REFERÊNCIAS.....	21
CAPÍTULO II (ARTIGO 1)	28
CAPÍTULO III (ARTIGO 2)	43
ANEXOS	46
GUIA DE AUTORES (CHAOS, SOLITONS AND FRACTALS).....	47
GUIA DE AUTORES (Dynamics Days- South America 2010).....	58
ARTIGO 2 EM INGLÊS	61
CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO DO DDays	63

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

O cérebro é o principal órgão do sistema nervoso e é conhecido também, pelos especialistas em sistemas dinâmicos, como o mais complexo sistema conhecido pelo homem. A atividade elétrica deste órgão é gerada por uma rede de neurônios, interligados através de sinapses de natureza química e elétrica. O córtex cerebral possui um grande número de neurônios e a atividade de alguns desses neurônios mostra-se de forma sincronizada, em ritmos de disparo regulares, são as chamadas ondas cerebrais.

Estas ondas cerebrais têm sido estudadas desde que Hans Berger em 1924 iniciou, em humanos, seus estudos com eletroencefalograma (EEG). Ele também foi o primeiro a relacionar os ritmos ou ondas cerebrais a condições normais e patológicas e foi o primeiro a descrever a epilepsia através de alterações no EEG. Porém, só em 1974 a Sociedade para eletroencefalografia e neurofisiologia clínica fez uma descrição mais objetiva dessas ondas.

Epilepsia é um estado de excitabilidade neuronal aumentada e de hipersincronia entre as redes neuronais, mesmo entre as crises, que pode ser visualizada no EEG. O EEG é um registro da voltagem em função do tempo da atividade elétrica no cérebro. A atividade elétrica é registrada medindo-se a diferença de potencial entre os eletrodos colocados no tecido sobre o crânio. Essa atividade elétrica surge do somatório dos disparos de vários neurônios na região próxima ao eletrodo de registro.

Há um padrão básico na atividade do cérebro normal e em repouso, devido aos disparos de vários neurônios que constituem a rede neuronal, embora este padrão de disparo se altere quando as condições do cérebro são modificadas, como no caso das neuropatologias. Estes padrões de disparo neuronais servem de parâmetro para olhos treinados de neurologistas para diagnosticar diversas neuropatologias.

Em geral, a análise do EEG ocorre comparando-se as condições normais com as neuropatológicas ou quando o ser humano é colocado em contato com substâncias que alteram os diferentes comprimentos de onda do EEG.

Uma dessas neuropatologias é a epilepsia, uma doença na qual os neurônios sinalizam de forma anormal, repercutindo na alteração do padrão normal da atividade nervosa, na indução de estranhas sensações, emoções e mudanças no comportamento. Em geral o epilético tem convulsões, espasmos musculares e perda temporária de consciência. A convulsão não indica obrigatoriamente que o indivíduo tenha epilepsia, porém ao ter duas ou mais convulsões a pessoa pode ser considerada epilética. É uma doença que afeta cerca de 3% da população mundial. O diagnóstico da epilepsia é feito através da análise da atividade elétrica registrada pelo EEG ou ECoG.

A compreensão com relação aos mecanismos das epilepsias vem de estudos em modelos experimentais em animais, principalmente em ratos e camundongos. A administração de pilocarpina em roedores mimetiza a Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) de humanos e recebe o nome de “modelo da pilocarpina” e é atualmente um dos mais utilizados modelos de epilepsia (TURSKI et al, 1983). A pilocarpina (Pilo) é um alcalóide extraído das folhas da planta jaborandi (*Pilocarpus jaborandi*), é um agonista colinérgico muscarínico capaz de induzir *status epilepticus* (SE), culminando com lesões encefálicas específicas e movimentos estereotipados convulsivantes. A Pilo é capaz de induzir *status epilepticus* tanto se administrada diretamente no encéfalo como por via intraperitoneal.

Estudos neuropatológicos em humanos com ELT mostram uma perda do número de neurônios no hilus do giro denteado, bem como nas áreas CA1 e CA3 da formação hipocampal, e o mesmo também foi encontrado em camundongos submetidos à experimental induzida pela pilocarpina (COSTA-CRUZ, 2006). Um déficit cognitivo e alterações eletrofisiológicas foram também observados em ratos submetidos a três episódios consecutivos de SE induzido pela Pilo em fases precoces da vida (SANTOS et al, 2000). Essas alterações persistiram até a idade adulta nestes animais. Esses estudos revelam que o modelo da Pilo é adequado para indução da epilepsia experimental.

A análise da dinâmica não-linear do eletrocorticograma (ECoG) é uma ferramenta que vem ajudando na compreensão de desordens neurodegenerativas. As técnicas usadas na análise da dinâmica não-linear são baseadas no conceito de caos e tem sido aplicada a muitas áreas, incluindo as áreas de medicina e biologia. A teoria do caos tem sido utilizada para detectar algumas arritmias cardíacas como a

fibrilação ventricular (KAPLAN; COHEN, 1990). Esforços têm sido feitos para determinar os parâmetros não-lineares para sinais patológicos e demonstrou-se que eles são indicadores úteis de patologias. Nos últimos trinta anos, as observações experimentais e as análises teóricas têm apontado que, de fato, padrões caóticos são característicos nos fenômenos da natureza.

Esses comportamentos caóticos a nível neural têm sido associados a diferentes patologias, tais como a esquizofrenia, insônia, epilepsia e outros distúrbios (GLASS et al, 1983; PHILIPPE; HENRI, 2001). Esses estudos com dinâmica não-linear e a teoria do caos determinístico, iniciados nos anos 80, vêm sendo aplicado através de técnicas cada vez mais eficientes, na descrição de sinais elétricos cerebrais, especialmente na análise do EEG (GLASS et al, 1983; PHILIPPE; HENRI, 2001).

Vários métodos de análise da dinâmica não linear foram propostos para descrever a dinâmica do EEG no neocortex, tais como, a dimensão de correlação, o expoente de Lyapunov, a entropia de aproximação (FREEMAN, 2000; WRIGHT; LILEY, 1996; PIJN, 1990; THEILER et al 1992), a Análise de Flutuação sem Tendência (Detrended Fluctuation Analysis - DFA) e uma variante desta o Índice de parabolicidade (b), que representa o desvio da linearidade da regressão linear do DFA num gráfico de duplo log . Neste trabalho, o registro do EEG e do ECoG, para o estado normal e epiléptico, em humanos e ratos serão estudados pela avaliação dos seguintes parâmetros não-lineares: o expoente alfa do DFA e o índice de parabolicidade (b).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Epilepsia

2.1.1 Uma Breve história

Segundo Penfield e Jasper (1954) a história da epilepsia é, provavelmente, tão antiga quanto à da espécie humana. As civilizações mais antigas acreditavam que os epiléticos eram indivíduos possuídos por maus espíritos e demônios, daí a etimologia da palavra *epilepsia*, originária do grego *epilambanein*, que pode ser desmembrada em *epi* (sobre ou acima) e *lambanein* (tomar, possuir ou atacar) e que significa ser apanhado ou atacado (NIEDERMEYER, 1990). Em 1494, foi lançado o manual de caçar bruxas, *Malleus Maleficarum*, escrito por dois frades dominicanos vinculados a então conhecida Inquisição Católica. Neste tratado, indivíduos que apresentavam crises epiléticas eram rotulados como feiticeiros ou bruxos (MASIA; DEVINSKY, 2000). No entanto, desde 400 a.C. a 200 dC, Hipócrates e outros estudiosos já reconheciam a epilepsia como uma doença do cérebro e não da alma. Data, portanto, dessa época a definição da condição epilética como de natureza clínica (NIEDERMEYER, 1990). Hans Berger em 1924 iniciou, em humanos, seus estudos com eletroencefalograma (EEG) e relacionou os ritmos ou ondas cerebrais a condições normais e patológicas e foi o primeiro a descrever a epilepsia através de alterações no EEG. Porém só em 1974 a Sociedade para Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica fez uma descrição mais pragmática dessas ondas. Avanços significativos nessa direção se seguiram ao longo do tempo até os dias atuais, porém o processo de diagnóstico da epilepsia permanece, em grande parte, empírico e as informações contidas no EEG dos pacientes humanos e animais são subutilizados.

2.1.2 O que é epilepsia?

A epilepsia é uma síndrome de grande interesse clínico, pois 1 em cada 10 pessoas no mundo terão pelo menos uma crise epilética (CE) durante um tempo de vida normal e um terço delas desenvolverão epilepsia. Em todo o mundo, a epilepsia afeta aproximadamente 70 milhões de pessoas. De acordo com a Organização

Mundial de Saúde (World Health Organization - WHO) ela corresponde a 1% da carga mundial de doenças, equiparando-se a doenças como câncer de mama nas mulheres e câncer de pulmão nos homens (MURRAY et al, 1994).

Epilepsia, obviamente, não é uma doença específica ou até mesmo uma simples síndrome, mas uma ampla categoria de sintomas provenientes de funções cerebrais desordenadas, que por si só podem ser secundários a vários processos patológicos. É por esta razão que a Liga Internacional Contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy - ILAE) vem desde 1997 com a chamada Força Tarefa em Classificação e Terminologia (“Task Force on Classification and Terminology”), reunindo pesquisadores e clínicos de todos os continentes, para representar e discutir diferentes pontos de vista e abordagens no diagnóstico e tratamento da epilepsia.

A Associação Brasileira de Epilepsia (ABE) propôs a seguinte definição, baseada na definição da ILAE (2005): “Epilepsia é uma desordem cerebral caracterizada por uma predisposição duradoura a gerar crises epiléticas e com as conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais conseqüentes dessa condição”. Os termos *desordem epilética*, *desordem convulsiva* e *convulsão cerebral* são utilizados como sinônimo de epilepsia.

Ela é uma síndrome caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, podendo ser o resultado de descargas paroxísticas, excessivas e sincrônicas de uma população neuronal. Pessoas que apresentam um único episódio de crise convulsiva durante a vida, não são consideradas necessariamente como epiléticas, esta patologia pode ser desencadeada em qualquer momento da vida, mas as crises são mais freqüentes nas faixas etárias de crianças e idosos (CUKIERT, 2006). A forma mais frequente de manifestação da epilepsia é a Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) com cerca de 40% dos casos de indivíduos diagnosticados como epiléticos. Muitos estudos têm sido feitos sobre a ELT devido a sua grande refratariedade, 35% dos casos, há tratamentos medicamentosos, sendo por vezes chamada de intratável (ENGEL, 2001).

Muitos fatores podem estar envolvidos nestas descargas anormais, e as manifestações clínicas dependem do tipo e da localização do grupo neuronal envolvido. Além disso, estas crises podem ser observadas em muitas doenças que,

direta ou indiretamente envolvem o sistema nervoso, incluindo os desequilíbrios iônicos e eletrolíticos, as desordens no metabolismo dos carboidratos, dos aminoácidos, lipídios, infecções, intoxicações, tumores ou traumas encefálicos e da elevação da temperatura corporal (WASTERLAIN,1989).

Apesar de não ser definida como uma doença específica, a epilepsia representa um grupo complexo de desordens cuja principal característica é a manifestação de crises epiléticas espontâneas e recorrentes (CER) que se desenvolvem a partir de certas áreas do sistema nervoso central (SNC) (GUERREIRO et al., 2000; DICHTER, 1997). Guerreiro e colaboradores (2000), afirma o seguinte: “crises epiléticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais), ou de área mais extensa, envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas)”.

Padrões sincrônicos e excessivos de despolarizações anormais de uma população de neurônios são as principais causas das crises epiléticas (MCNAMARA, 1999). As crises epiléticas são classificadas em mais de 40 tipos distintos, sendo esta classificação definida não só pelo tipo de manifestação, mas também por características clínicas, como padrão de reincidência das crises, causa, idade de início dos eventos epiléticos, presença ou ausência no histórico familiar, padrões eletroencefalográficos, e prognóstico da doença (ENGEL; PEDLEY, 1997).

Os modelos em animais têm auxiliado na compreensão da epilepsia em humanos e por consequência em outros animais. Alguns trabalhos demonstraram que a lesão cerebral do lobo temporal em ratos obtida a partir do uso da pilocarpina torna estes animais epiléticos crônicos, reproduzindo dessa forma alterações clínicas, eletrográficas, bioquímicas e histológicas, em condições semelhantes à de humanos portadores de ELT (TURSKI et al., 1989; LEITE et al., 1990; MELLO et al., 1993; CAVALHEIRO, 1995; CAVALHEIRO et al., 1996; MATHERN et al., 1996; PRIEL et al., 1996; ARIDA et al., 1999; LI et al., 2003; CHA et al., 2004). Esses trabalhos mostraram também que o modelo da pilocarpina é eficiente tanto para o estudo da epilepsia crônica quanto para o modelo da epilepsia de fase aguda, também chamada de *status epilepticus* (SE), pois o efeito crônico é dado a partir de crises recorrentes.

2.2 Status Epilepticus (SE)

O *Status Epilepticus* (SE) é caracterizado por repetidas crises durante cerca de 30 minutos ou quando ocorrem duas ou mais crises discretas sem que a consciência esteja completamente recuperada neste mesmo intervalo de tempo (CHAPMAN, 2001). Essas crises são paralisadas, em ratos, geralmente com o uso de diazepam (10mg/kg). Após um período latente, surgem as crises espontâneas recorrentes (CER), mimetizando as crises parciais complexas e a patologia associada de esclerose hipocampal e modificação sináptica encontrada em humanos com crises intratáveis de lobo temporal (TURSKI et al, 1983; LEITE et al, 1990). Existem dois modelos farmacológicos de SE (Pilocarpina ou Kainato) eles mimetizam diversas características fenomenológicas da ELT e podem ser utilizados em preparações animais para entender os mecanismos básicos da epileptogênese, que foram revisados extensivamente (LEITE, 2002; LFSCHER, 2002; MORIMOTO, 2004). A administração local ou sistêmica de Kainato ou Pilocarpina em ratos leva a um padrão de crises límbicas recorrentes e SE que pode durar por várias horas (MORIMOTO, 2004), o SE é seguido por um período latente que pode variar em alguns dias e que precede a fase crônica, que é caracterizada por crises límbicas espontâneas (LEITE, 2002).

2.3 O sinal do EEG e ECoG na epilepsia

A era moderna da eletroencefalografia pode ser datada de 1929, quando Hans Berger em Jena, Alemanha, publicou sua descoberta, na qual ele viu que era possível registrar a atividade elétrica cerebral humana através de eletrodos colocados no escalpo. Poucos anos depois, um número crescente de pesquisadores rapidamente transformou o EEG de uma mera curiosidade científica para uma ferramenta clínica promissora. Um passo importante dentro do estudo de EEG e ECoG, foi quando conseguiu-se observar ondas alfa em pacientes hipnotizados e começou-se a perceber que era possível desmembrar o EEG em comprimentos de onda diferentes .

Esses diferentes ritmos cerebrais são classificados em gama, delta, teta, alfa e beta. O ritmo gama (30-80 Hz) está correlacionado com estímulo e processamento sensoriais. O ritmo delta (0,5-4 Hz) aparece durante o sono, anestesia profunda, déficit de oxigênio no cérebro ou com doença orgânica cerebral; o ritmo teta (4-8 Hz) e alfa (8-14 Hz) estão relacionados com o processamento da memória, sensação de sonolência e fechamento dos olhos com lucidez. O ritmo beta (14-35 Hz) aparece com abertura dos olhos para olhar para as coisas ou pensar. Enquanto que o ritmo gama (30-80 Hz) está associado a oscilações no fluxo de informações do neocórtex (SIMO MONTO, 2010, WANG et al. 2010).

2.4 Análise não-linear aplicada a sinais de EEG em epiléticos

A análise não-linear de EEG iniciou-se em 1985, quando dois pioneiros nesse campo publicaram seus primeiros resultados (STAM, 2005). Um deles, descreve uma “análise caótica” da atividade neuronal espontânea do córtex motor de macacos (RAPP et al., 1985) e o outro, relata as primeiras observações da então chamada, Dimensão de Correlação do EEG, em humanos durante o sono (BABLOYANTZ et al., 1985). Nessa época, os computadores necessários até para os tipos mais simples de análise não-linear do EEG ainda eram inadequados. Porém, esses trabalhos, pioneiros, dependiam não só de avanços na informática, mas também do desenvolvimento da Física e da Matemática de sistemas dinâmicos não-lineares.

A epilepsia é provavelmente a aplicação mais importante da Dinâmica não-linear (STAM, 2005). Isso tem relação com o fato de que as crises epiléticas são fenômenos altamente não-lineares. Desta forma, a análise não-linear utiliza parâmetros quantitativos para localização da zona epileptogênica, detecção e predição de crises epiléticas. Babloyantz e Destexhe (1986) foram os primeiros a fazer uma análise não-linear de uma crise de ausência convulsiva. A dimensão de correlação do EEG de um indivíduo em convulsão foi substancialmente menor que a dimensão do EEG de indivíduo normal acordado, que sugeriu que a epilepsia pode ser uma patologia que está relacionada a "perda de complexidade". A diminuição do maior expoente de Lyapunov, durante uma crise epilética foi relatado por Iasemidis et al.(1990) e também reforça a perda de complexidade no cérebro durante a crise. Frank et al. (1990) analisou registros de EEG de crises de ausência convulsivas e sugeriu a existência de um atrator caótico nesse processo.

Muitos estudos têm usado testes de aleatoriedade para explorar a natureza não-linear das convulsões. Como consequência há agora uma evidência bastante forte de que convulsões refletem a dinâmica do cérebro que é uma estrutura fortemente não-linear (ANDRZEJAK et al., 2001b; CASDAGLI et al., 1997; FERRI et al. 2001; PIJN et al., 1991, 1997, VAN DER HEYDEN et al., 1996). As crises epiléticas são também caracterizadas por interdependências não-lineares entre os canais de EEG. Outros estudos têm investigado a natureza dinâmica do cérebro na região da crise (ictal) em pacientes com epilepsia. Lehnertz e Elger (1995) mostraram que, em registros intracranianos, a região ictal é caracterizada por uma perda de complexidade, determinada por uma diminuição da dimensão de correlação. A localização e perda de complexidade da região ictal ou mudanças em outras medidas não-lineares foi posteriormente confirmado em vários estudos (FEUCHT et al., 1999; JING e TAKIGAWA, 2000; JING et al., 2002, SILVA et al., 1999; WEBER et al., 1998; WIDMAN et al., 2000b). Curiosamente esta perda de complexidade da zona epileptogênica pode ser influenciada por drogas anti-epiléticas (KIM et al., 2002; e LEHNERTZ e ELGER, 1997). É sugerido que na região de origem da convulsão ocorram mudanças na dinâmica local e alterações nas regiões acopladas.

A detecção de convulsão e previsão das crises epiléticas com a análise não-linear do EEG vem se tornando cada vez mais freqüente, devido o aparecimento de muitos trabalhos sobre a previsão de crises epiléticas. (STAM, 2005). Alguns deles mostram a importância da previsão da convulsão vinte ou mais minutos antes que ela realmente ocorra, de maneira que o paciente pode ser alertado e tratado. Sugere-se que seja montado um dispositivo acoplado ao paciente de captura de previsão e aplicação automática de drogas (PETERS et al., 2001). Esta fase inicial da aplicação da análise não-linear foi caracterizada pelo grande entusiasmo e uma grande esperança para aplicações clínicas (LEHNERTZ et al., 2000). Muitos grupos e centros de epilepsia se envolveram em análise não-linear do EEG. Vários algoritmos para a predição da convulsão foram propostos, envolvendo entre outros, o uso de dimensão de correlação, expoentes de Lyapunov e as medidas de entropia (IASEMIDIS et al., 2001, 2004; KALITZIN et al., 2002, LI et al., 2003; LITT et al., 2001, MOSER et al., 1999; OSORIO et al., 2001; SCHINDLER et al., 2001; SCHINDLER et al., 2002; VAN DRONGELEN et al., 2003; VAN PUTTEN, 2003a, b).

Foram usadas também outras abordagens focadas em estimar mudanças no acoplamento não-linear entre diferentes regiões do cérebro com a sincronização da fase da onda (MORMANN et al., 2003a, b).

No entanto, apesar da perda de complexidade durante a crise epilética ter sido reproduzida por vários outros autores, alguns mostraram que a sensibilidade do método não-linear não é suficiente acurada para um diagnóstico tão preciso como se pretendia (ASCHENBRENNER-SCHEIBE et al. ,2003). Por isso, alguns autores têm sugerido o uso de uma ou mais medidas lineares e não lineares para a predição de crise epilética (STAM, 2005).

Um método de análise não-linear, que tem sido usado na interpretação de séries temporais é a Análise de Flutuação sem Tendência (DFA, Detrended Fluctuation Analysis). Este método foi desenvolvido por Peng et al. (1994) que consiste num algoritmo que remove as tendências locais, com o objetivo de eliminar os componentes não-estacionários do sinal.

O expoente de escalonamento α , um parâmetro obtido pela aplicação da DFA é capaz de descrever as propriedades de correlação do sinal de EEG. Se o sinal de EEG não possuir correlação, como num processo estocástico, então o expoente de escalonamento será $\alpha = 0,5$. Para expoentes de escalonamento na faixa de $0,5 < \alpha \leq 1,0$ indicam que há correlação de longo alcance e o processo tem memória persistente. Entretanto, para o intervalo $0 < \alpha \leq 0,5$, os sinais de EEG ainda apresentam correlações de longo alcance, porém a memória é anti-persistente. Um $1 < \alpha \leq 1,5$ caracteriza diferentes tipos de ruídos no sinal do EEG. O método de DFA permite uma distinção confiável entre diferentes tipos de sinais, o que pode ser importante para a compreensão da origem do EEG e para saber se o processo é gerado por mecanismos estocásticos ou caóticos.

Um objetivo realista para o futuro é que mais progressos ocorram na detecção e previsão de convulsões dentro dos próximos anos.

Em nosso trabalho usamos a dinâmica não-linear para detectar alterações na atividade elétrica do EEG e ECoG em ratos e humanos, que não são perceptíveis pela inspeção visual do sinal. Usamos parâmetros da dinâmica não-linear, em particular o coeficiente alfa do DFA e o índice de parabolicidade (b).

3. OBJETIVOS:

Os objetivos desta dissertação estão expressos de acordo com os artigos que foram desenvolvidos durante o mestrado, portanto, os objetivos específicos serão relacionados aos artigos 1 e 2 que serão descritos em detalhes nos capítulos II e III respectivamente.

3.1. Geral:

Aplicar métodos de dinâmica não-linear para detectar alterações na atividade do EEG e ECoG em ratos e humanos, em condições normais e na epilepsia.

3.2. Específicos:

1. Utilizar o coeficiente α da Análise de Flutuação sem Tendência (DFA) como parâmetro de avaliação da complexidade da atividade elétrica cortical em humanos (Artigo 1);
2. Investigar se há correlação de longo alcance no EEG de humanos em algumas condições de normalidade e de epilepsia, para os diferentes ritmos cerebrais (artigo 1);
3. Utilizar o coeficiente α da Análise de Flutuação sem Tendência (DFA) como parâmetro de avaliação da complexidade da atividade elétrica cortical de ratos idosos, na condição normal e em *status epilepticus* induzida pela pilocarpina (artigo 2);
4. Investigar se há correlação de longo alcance na atividade eletrocorticográfica (ECoG) de ratos idosos, através do Índice de Parabolicidade (b), nas condições normal e em *status epilepticus*, para os diferentes ritmos cerebrais (artigo 2).

4. REFERÊNCIAS

ANDRZEJAK RG, WIDMAN G, LEHNERTZ K, RIEKE C, DAVID P, ELGER CE. The epileptic process as nonlinear dynamics in a stochastic environment: an evaluation on mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* b;44: 129–40, 2001.

ARIDA R.M., SCORZA F.A., PERES C.A., CAVALHEIRO E.A. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res.*; 34:99–107, 1999.

ASCHEBRENNER-SCHEIBE R, MAIWALD T, WINTERHALDER M, VOSS HU, TIMMER J, SCHULZE-BONHAGE A. How well can epileptic seizures be predicted? An evaluation of a nonlinear method *Brain*;126:1–11, 2003.

BABLOYANTZ, A. & DESTEXHE, A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 83: 3513-3517, 1986.

BABLOYANTZ, A., SALAZAR, J., AND NICOLIS, C.. Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys. Lett. A* **111**, 152-156, 1985.

BALDAUF CM. Estratégias terapêuticas para o tratamento cirúrgico da epilepsia refratária, em Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle, Ed. Arthur Cukiert. Lemos Editorial, São Paulo,27-40, 2002.

CASDAGLI MC, IASEMIDIS LD, SAVIT RS, GIMORE RL, ROPER SN, SACKELLARES J CH. Non-linearity in invasive EEG recordings from patients with temporal lobe epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 102: 98–105, 1997.

CAVALHEIRO E.A., SANTOS N.F., PRIEL M.R. The pilocarpine model of epilepsy in mice. *Epilepsia.*;37:1015–1019, 1996.

CAVALHEIRO EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci*; 16(1-2):33-7, 1995.

CHA B. H., AKMAN C., SILVEIRA D. C., LIU X., HOLMES G. L. Spontaneous recurrent seizure following status epilepticus enhances dentate gyrus neurogenesis *Brain and Development*, Volume 26, Issue 6, Pages 394-397, September 2004.

CHAPMAN MG, SMITH M, HIRSCH NP. Status epilepticus. *Anaesthesia*; 56:648–659, 2001.

CHAUVIE`RE L., N. RAFRAFI,C. THINUS-BLANC, F. BARTOLOMEI, M. ESCLAPEZ, AND C. BERNARD, "Early Deficits in Spatial Memory and Theta Rhythm

in Experimental Temporal Lobe Epilepsy”,The Journal of Neuroscience, 29(17):5402–5410 , April, 2009.

CHÁVEZ M, LE VAN QUYEN M, NAVARRO V, BAULAC M, MARTINERIE J. Spatiotemporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. IEEE Trans Biomed Eng; 50: 571–83, 2003.

COCKERELL OC, SANDER JWAS. Os custos econômicos da epilepsia, em Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias, Eds. Costa JC, Palmira A, Yacubian EM, Cavalheiro EA. Lemos Editorial, São Paulo, 21-30, 1988.

COSTA-CRUZ, R. R. G., Estudo experimental morfofisiológico das relações entre nutrição, epilepsia e diabetes. Tese de Doutorado em Nutrição. UFPE, 2006.

CUKIERT ARTHUR; BURATTINI JOSE AUGUSTO; MARIANI PEDRO PAULO; CÂMARA RÓDIO BRANDÃO; SEDA LAURO; BALDAUF CRISTINE MELLA; ARGENTONI MEIRE; BAISE-ZUNG CARLA; FORSTER CÁSSIO ROBERTO; MELLO VALERIA ANTAKLI Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. Epilepsia;47(2):371-4, 2006.

DICHTER M. A. Basic mechanisms of epilepsy : targets for therapeutic intervention. Epilepsia, 38 (Suppl. 9) : S2-S6, 1997.

ENGEL J JR, PEDLEY TA, eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997.

ENGEL J. JR., A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 42(6):796-803, 2001.

FERRI R, ELIA M, MUSUMECI SA, STAM CJ. Non-linear EEG analysis in children with epilepsy and electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). Clin Neurophysiol; 112:2274–80, 2001.

FEUCHT M, MOLLER U, WITTE H, BENNINGER F, ASENBAUM S, PRAYER D, FRIEDRICH MH. Applications of correlation dimension and pointwise dimension for non-linear topographical analysis of focal onset seizures. Med Biol Comput;37:208–17, 1999.

FRANK GW, LOOKMAN T, NERENBERG MAH, ESSEX C, LEMIEUX J, BLUME W. Chaotic time series analysis of epileptic seizures. Physica D;46: 427–38, 1990.

FREEMAN W. J., ROGERS L. J., HOLMES M. D., SILBERGELD D. L.. Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands Journal of Neuroscience Methods, Volume 95, Issue 2, 15, Pages 111-121, February 2000.

GLASS, L., GUEVARA, M. R., SHRIER, A. & PEREZ, R. “Bifurcation and chaos in a GUEREIRO CAM, Guerreiro MM. Novas Drogas in Epilepsia. 3.Ed. São Paulo: Lemos,:339-350, 2000.

IASEMIDIS LD, PARDALOS P, SACKELLARES JC, SHIAU DS. Quadratic binary programming and dynamical system approach to determine the predictability of epileptic seizures. *J Combinatorial Optimization*; 5:9–26, 2001.

IASEMIDIS LD, SACKELLARES JCH, ZAVERI HP, WILLIAMS WJ. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain topogr*; 2:187–201, 1990.

JING H, TAKIGAWA M, BENASISCH AA. Relationship of nonlinear analysis, MRI and SPECT in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol*; 48:11–19, 2002.

JING H, TAKIGAWA M. Topographic analysis of dimension estimates of EEG and filtered rhythms in epileptic patients with complex partial seizures. *Biol Cybern*; 83:391–7, 2000.

KALITZIN S, PARRA J, VELIS DN, LOPES DA SILVA FH. Enhancement of phase clustering in the EEG/MEG gamma frequency band anticipates transitions to paroxysmal epileptiform activity in epileptic patients with known visual sensitivity. *IEEE Trans Biomed Eng*; 49: 1279–86, 2002.

KAPLAN, D.; COHEN, R. "Is fibrillation chaos?" *Circulation Research* 67:4 886-892, Oct 1990.

LEHNERTZ K, ARNHOLD J, GRASSBERGER P, ELGER CE. Workshop on chaos in brain Proceedings of the 1999 Workshop. Singapore: World Scientific; 2000.

LEHNERTZ K, ELGER CE. Neuronal complexity loss in temporal lobe epilepsy: effects of carbamazepine on the dynamics of the epileptic focus. *Electroenceph Clin Neurophysiol*;103:376–80, 1997.

LEHNERTZ K, ELGER CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 95:108–17, 1995.

LEITE J.P., N. GARCIA-CAIRASCO, E.A. CAVALHEIRO, New insights from the use of pilocarpine and kainite models, *Epilepsy Res.* 50, 93– 103, 2002.

LEITE J.P., Z.A. BORTOLOTTI, E.A. CAVALHEIRO. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 14, Issue 4, Pages 511-517, Winter 1990.

LFSCHER W., Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. a comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Res.* 50, 105–123, 2002.

LI D, ZHOU W, DRURY I, SAVIT R. Non-linear, non-invasive method for seizure anticipation in focal epilepsy. *Math Biosci*; 186:63–77, 2003.

LITT B, ESTELLER R, ECHAUZ J, D'ALESSANDRO M, SHOR R, HENRY TH, PENNELL P, EPSTEIN CH, BAKAY R, DICHTER M, VACHTSEVANOS G. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron*; 30:51–64, 2001.

MASIA SL, DEVINSKY O. Epilepsy and Behavior: A brief history. *Epilepsy & Behavior*;1:27-36, 2000.

MATHERN GW, BERTRAM EH, BABB TL, PRETORIUS JK, KUHLMAN PA, SPRADLIN S, MENDOZA D. In contrast to kindled seizures, the frequency of spontaneous epilepsy in the limbic status model correlates with greater aberrant fascia dentata excitatory and inhibitory axon sprouting, and increased staining for N-methyl-D-aspartate, AMPA and GABA(A) receptors. *Neuroscience* 77: 1003-1019, 1997.

MCNAMARA J.O. Emerging insights into the Genesis of epilepsy. *Nature*; 399:A15-22, 1999.

MELLO, L.E.A.M., CAVAIHEIRO, E.A., BABB, T.L., KUPFER, W.R., PRETORIUS, J.K., TAN, A.M. AND FINCH, D.M., Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting, *Epilepsia*, 34 ; 985-995, 1993.

MORIMOTO K, FAHNESTOCK M, RACINE RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.*;73(1):1- 60 May 2004.

MORMANN F, ANDRZEJAK RG, KREUZ TH, RIEKE CH, DAVID P, ELGER CHE, LEHNERTZ K. Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial EEG recordings from epilepsy patients. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*; 67(2 Pt 1):021912, 2003b.

MORMANN F, KRUEZ TH, ANDRZEJAK RG, DAVID P, LENERTZ K, ELGER CHE. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res* ; 53:173–85, 2003a.

MOSER HR, WEBER B, WIESER HG, MEIER PF. Electroencephalograms in epilepsy: analysis and seizure prediction within the framework of Lyapunov theory. *Physica D*; 130:291–305, 1999.

MURRAY CJL, LOPEZ AD, EDS. Global Comparative Assessment in the Health Sector; Disease Burden, Expenditures, and Intervention Packages. Geneva: World Health Organization; 1994.

NIEDERMEYER E. The Epilepsies: Diagnosis and Management. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1990.

OSORIO I, HARRISON MA, LAI Y-CH, FREI MG. Observations on the application of the correlation dimension and correlation integral to the prediction of seizures. *J Clin Neurophysiol*; 18:269–74, 2001.

- PENFIELD, W. e JASPER, H. (Eds.)Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little, Brown and Company. Boston, 1954.
- PENG C -K, HAVLIN S, STANLEY HE, GOLDBERGER AL, Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5:82– 87, 1995.
- PENG C-K, BULDYREV SV, HAVLIN S, SIMONS M, STANLEY HE, GOLDBERGER AL. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E* ;49:1685-1689, 1994.
- periodic stimulated oscillator,” *Physica D* 7(1–3), 89–101, 1983.
- PETERS THE, BHAVARAJU NC, FREI MG, OSORIO I. Network system for automated seizure detection and contingent delivery of therapy. *J Clin Neurophysiol*; 18:545–9, 2001.
- PHILIPPE, F. & HENRI K. Is there chaos in the brain? Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Life Sciences* 324:773–793, 2001.
- PIJN JPM, Quantitative evaluation of EEG signals in epilepsy: nonlinear association time delays and nonlinear dynamics. PhD Thesis, University of Amsterdam; 1990.
- PIJN JPM, VAN NEERVEN J, NOEST A, LOPES DA SILVA FH. Chaos or noise in EEG signals; dependence on state and brain site. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 79:371–81, 1991.
- PIJN JPM, VELIS DN, VAN DER HEYDEN M, DEGOEDE J, VAN VEELLEN WM, LOPES DA SILVA FH. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topogr*; 9:1–22, 1997.
- PRIEL, M.R., DOS SANTOS, N.F., CAVALHEIRO, E.A.. Developmental aspects of the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res.* 26, 115–121, 1996.
- RAPP P.E., ZIMMERMANN I.D., ALBANO A.M., GUZMAN G.C. DE, GREENBAUM N.N. AND BASHORE T.R., Experimental studies of chaotic neural behaviour. In: H.G. Othmer, Editor, *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, Springer, Berlin, pp. 175–205, 1985.
- SANTOS, N. F.; ARIDA, R. M.; TRINDADE-FILHO, E. M.; PRIEL, M. R.; CAVALHEIRO, E. A. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. *Brais Research Reviews*, 32: 269-276, 2000.
- SCHINDLER K, WIEST R, KOLLAR M, DONATI F. EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes. *Clin Neurophysiol*; 113:604–14, 2002.
- SCHINDLER K, WIEST R, KOLLAR M, DONATI F. Using simulated neuronal cell models for detection of epileptic seizures in foramen ovale and scalp EEG. *Clin Neurophysiol*; 112:1006–17, 2001.
- SILVA C, PIMENTEL IR, ANDRADE A, FOREID JP, DUCLA-SOARES E. Correlation dimension maps of EEG from epileptic absences. *Brain Topogr*; 11:201–9, 1999.

SIMO MONTO. DYNAMIC CORRELATIONS IN ONGOING NEURONAL OSCILLATIONS IN HUMANS — PERSPECTIVES ON BRAIN FUNCTION AND ITS DISORDERS Doctoral dissertation for the degree of Doctor of Science in Technology 29th of April, 2010. Aalto University School of Science and Technology Faculty of Information and Natural Sciences Department of Biomedical Engineering and Computational Science.

STAM C.J., “Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging Field”, *Clinical Neurophysiology* 116: 2266–2301, 2005.

THEILER, J., EUBANK, S., LONGTIN, A., GALDRIKIAN, B., AND FARMER, J. D., Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data, *physica D*, 58, 77-94, 1992.

TURSKI L., IKONOMIDOU C., TURSKI W.A., BORTOLOTTO Z.A., CAVALHEIRO E.A. Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse.*;3:154–171, 1989.

TURSKI, L.. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: a behavioural, electroencephalographic and neuropathological study, *Behav. Brain Res.* 9;315-35, 1983.

VAN DER HEYDEN MJ, DIKS C, PIJN JPM, VELIS DN. Time irreversibility of intracranial human EEG recordings in mesial temporal lobe epilepsy. *Phys Lett A*; 216:283–8, 1996.

VAN DRONGELEN W, NAYAK S, FRIM DM, KOHRMAN MH, TOWIE VL, LEE HC, MCGEE AB, CHICO MS, HECOX KE. Seizure anticipation in pediatric epilepsy: use of Kolmogorov entropy. *Pediatr Neurol*;29:207–13, 2003.

VAN PUTTEN MJAM. Nearest Neighbor phase synchronization as a measure to detect seizure activity from scalp EEG recordings. *J Clin Neurophysiol*;20:320–5, 2003b.

VAN PUTTEN MJAM. Proposed link rates in the human brain. *J Neurosci Methods*; 127:1–10, 2003a.

WANG X., MENG J., TAN G. AND ZOU L.. Research on the relation of EEG signal chaos characteristics with high-level intelligence activity of human brain. *Wang et al. Nonlinear Biomedical Physics*, 4:2, 2010.

WASTERLAIN, C. Epileptic seizures. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 4th Ed. G.J. Siegel, B.W. Amanoff, R.W. Albers, and P.B. Molinoff. eds. Raven Press. New York, pp. 797-810, 1989.

WEBER B, LEHNERTZ K, ELGER CE, WIESER HG. Neuronal complexity loss in interictal EEG recorded with foramen ovale electrodes predicts side of primary

epileptogenic area in temporal lobe epilepsy: a replication study. *Epilepsia* ;39:922–7, 1998.

WIDMAN G, LEHNERTZ K, URBACH H, ELGER CE. Spatial distribution of neuronal complexity loss in neocortical lesional epilepsies. *Epilepsia*;41:811–7, 2000b.

WRIGHT J.J., LILEY D. T.J., Dynamics of the brain at global and microscopic scales: Neural networks and the EEG. *Behavioral and Brain Sciences* 19, 285-320, 1996.

<http://virtualpsy.locaweb.com.br/index.php?art=356&sec=42> → acessado em 12/03/2010.

<http://www.epilepsyfoundation.org/about/types/types/statusepilepticus.cfm> → acessado em 28/02/2010.

CAPÍTULO II

Análise de Flutuação sem Tendência aplicada a oscilações do EEG de humanos em condição normal e epiléptica

Renato B. Moraes¹, Romildo A. Nogueira², Leandro A. A. Aguiar³, Raquel R. G. C. Cruz⁴ e Catão T. F. Barbosa⁵.

^{1, 2, 3, 5}Depto de Morfologia e Fisiologia Animal - Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC), UFRPE. R. Dom Manuel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, 52171-030 Recife, PE, Brazil.

^{1, 2} Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal. Depto de Morfologia e Fisiologia Animal - UFRPE. R. Dom Manuel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, 52171-030 Recife, PE, Brazil.

⁴Depto de Nutrição - Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naide Teodósio (LAFINNT) – UFPE. R. Prof. Nelson Chaves, SN, Cidade Universitária, 50670901 - Recife, PE, Brasil.

Resumo

Análise de Flutuação sem Tendência (DFA) tem sido aplicada na análise do sinal de EEG no pressuposto de que o processo fundamental de geração deste sinal tem propriedades como à correlação de longo alcance ou auto-similaridade temporal. Aqui, a Análise de Flutuação sem Tendência (DFA) foi aplicada como sugerido por Peng et al. [16] para detectar a diferença nas flutuações dos ritmos do EEG (alfa, beta, teta, delta e gama), em pacientes normais e epilépticos. Quando uma série temporal é gerada por um processo randômico, então o parâmetro de escalonamento (α) do DFA é previsto ser $\alpha = 0.5$, enquanto para um processo fractal o parâmetro de escalonamento deve estar no intervalo de $0 < \alpha \leq 1.5$, uma característica desse intervalo é a série temporal apresentar correlação de longo alcance com memória persistente se $0.5 < \alpha \leq 1.5$, mas para um $\alpha < 0.5$ a série temporal apresenta uma memória anti-persistente. Em nosso trabalho, determinou-se o expoente escalonamento (α) para os ritmos alfa, beta, teta, delta e gama nas seguintes condições: 1. registro do EEG em indivíduos normais com olhos abertos e fechados; 2. após cirurgia com o registro do EEG realizado na zona epiléptica; 3. registro do EEG na posição oposta do hipocampo - uma zona livre de crises epilépticas - e 4. registro do EEG na zona epiléptica com crises tônico-clônicas. As flutuações entre as diferentes condições para cada ritmo mostrou diferença estatística ($p < 0,001$) entre os coeficientes α do DFA quando realizado um teste ANOVA, com exceção do ritmo teta que não apresentou qualquer significado estatístico ($p > 0,05$). Nossos resultados

indicam que os segmentos analisados de EEG não poderiam ter sido gerados por um processo aleatório e o expoente de escalonamento α da DFA foi capaz de detectar alterações nas flutuações dos ritmos cerebrais. Para frequências alfa, beta, delta e gama para indivíduos normais e epiléticos observaram-se uma correlação de longo alcance $0.5 < \alpha \leq 1.5$, com a exceção do ritmo teta que apresentou um $\alpha > 1.5$. Estes resultados indicam que, com exceção do ritmo teta, as flutuações do sinal apresentam uma lei de potência. O ritmo gama, para todas as condições, mostrou uma flutuação anti-persistente do sinal EEG. Nossos resultados sugerem que o EEG em várias condições, tais como normal, tratadas e com crises epiléticas são geradas por uma dinâmica não-linear que contém correlações de longo tanto persistente como anti-persistente e também processos não temporalmente correlacionados.

Introdução

O eletroencefalograma (EEG) é um registro da atividade elétrica do cérebro e é usado no diagnóstico de várias desordens cerebrais e especificamente no diagnóstico da epilepsia. A literatura tem demonstrado que registros de EEG durante a crise epilética apresentam picos e em alguns casos comportamento tônico-clônico. Analisar as crises desempenha um papel importante na identificação do tipo de epilepsia e na região do cérebro envolvida na geração dessas crises.

A dinâmica não-linear tem sido aplicada para detectar os diferentes tipos de epilepsia, porém os alguns parâmetros não-lineares, em alguns casos, podem não ter precisão suficiente para detectar a diferença entre eles [1,2].

Aqui, usamos o expoente de escalonamento α da Análise de Flutuação sem Tendência para detectar comportamentos anormais em vários tipos de ritmos cerebrais nos estágios iniciais da epilepsia em humanos. Acima de tudo, a epilepsia é uma doença neurológica que se caracteriza por atividades de crise recorrentes. Estas crises são devidas a atividade excessiva de neurônios e suas redes.

Para uma rede neural, tal como o cérebro, a dinâmica não-linear é essencial para descrever a sua complexidade. Uma observação importante é que somente da terceira crise em diante o paciente é diagnosticado como epilético e é submetido a um exame de eletroencefalograma para saber que tipo de epilepsia ele sofre e, em seguida, iniciar o tratamento específico quando

for possível. No entanto, é essencial detectar a diferença entre o comportamento do EEG normal e epilético utilizando um parâmetro de grande precisão para distinguir em fases iniciais da doença as diversas formas de epilepsia. Estudos de oscilações das amplitudes do EEG, em diferentes regiões cerebrais, extras e intracranianas, em seres humanos, têm mostrado relações com propriedades do estímulo e realização de tarefas simultâneas. O ritmo do tipo gama está correlacionado com estímulo e processamento sensoriais. O ritmo delta (0,5-4 Hz) aparece durante o sono, anestesia profunda, déficit de oxigênio no cérebro ou com doença orgânica cerebral; o ritmo teta (4-8 Hz) e alfa (8-14 Hz) estão relacionados com o processamento da memória, sensação de sonolência e fechamento dos olhos com lucidez. O ritmo beta aparece com abertura dos olhos para olhar para as coisas ou pensar. Enquanto que o ritmo gama (30 -80 Hz) está associado a oscilações no fluxo de informações do neocórtex [3,4].

Monto (2010) tem demonstrado que alterações de perfis oscilatórios do EEG estão associados com nos vários tipos de processos fisiopatológicos. Muitos estudos têm mostrado que as técnicas de análise não-linear quando aplicadas a diferentes tipos de EEG podem revelar detalhes no sinal do EEG não observável pela sua inspeção visual. Tais técnicas têm sido aplicadas nos registros do EEG de humanos em repouso, dormindo, durante uma atividade cognitiva, sob a influência de drogas ou com doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, depressão e esquizofrenia [5, 6, 2].

O EEG de pacientes humanos é usado para diagnosticar e controlar a epilepsia e após os procedimentos cirúrgicos para verificar se estes foram bem sucedidos. O EEG fornece informações sobre as crises e sua(s) área(s) ictal(is) e serve para monitorar as atividades cerebrais de humanos. A análise de séries temporais não-lineares mostra que o EEG é uma série determinística, em muitas situações, tais como normal com os olhos abertos e fechados [5], para o ritmo alfa [7, 8, 3], beta [7, 8, 9], teta [10], sono em vários níveis [11], ou crises epiléticas [5, 12, 13, 2].

Aqui, nós investigamos se a Análise de Flutuação sem Tendência pode revelar diferenças entre os vários estados fisiológicos ou patológicos do cérebro, com o objetivo de obter informações úteis para fins de diagnóstico. Assim, o objetivo do nosso estudo é comparar as propriedades dinâmicas da atividade elétrica cerebral de EEG registrados em diferentes

condições, tais como normal em repouso com os olhos abertos e fechados, epiléptico após a cirurgia, na zona epileptogênica, porém fora de crise e epiléptico com crises tônica-clônicas. Outras investigações estão em realização nesta mesma direção e um artigo recente aplicou o DFA para analisar a dinâmica de sincronização das ondas lentas do EEG durante o sono [14] e expoente de escalonamento α e o Índice de parabolicidade b de séries temporais foram usados para distinguir entre as condições normal e epiléptico [15]. Concluímos neste trabalho que o expoente alfa do DFA pode discriminar entre indivíduos normais e epiléticos.

Seleção dos Dados

Nós utilizamos 5 grupos classificados de A-E, cada um contendo 100 segmentos simples de registros de EEG, com duração de 23,6 segundos cada. Eles foram baixados do site (<http://www.meb.uni-bonn.de/epileptologie/science/physik/eeldata.html>) do Centro de Epilepsia de Bonn, na Alemanha. Os dados foram postos a disposição na internet por Andrzejak et al. [5]. Nos segmentos de EEG selecionados por Andrzejak et al.[5] foram removidos artefatos, tais como movimentos de músculos e de olhos. Os grupos A e B foram obtidos a partir de segmentos de registros de EEG de superfície em cinco voluntários saudáveis. Os voluntários estavam em repouso em um estado de vigília, com os olhos abertos (A) e com os olhos fechados (B), respectivamente. Os grupos C, D e E foram obtidos de EEGs de indivíduos no pré-operatório e os EEGs foram registrados intracranialmente em cinco pacientes, que tiveram um controle completo das crises após a ressecção do hipocampo em um hemisfério, diagnosticado como sendo a zona epileptogênica. O grupo D possui registros da zona epileptogênica do hipocampo, enquanto que no grupo C foram registrados na formação do hipocampo do hemisfério oposto ao epileptogênico. Os grupos C e D são intervalos sem crises e o grupo E continha apenas a atividade de crise. Os registros foram gravados, permanentemente, no disco rígido de um computador a uma taxa de amostragem de 173,61 Hz.

Processamento do Sinal

Os registros, baixados, de EEG foram colocados em uma coluna da planilha, contendo as oscilações da voltagem e uma segunda coluna, contendo os intervalos de tempos correspondentes. Estes intervalos de tempos foram gerados pelo seguinte procedimento: primeiro foi encontrado o intervalo de tempo entre dois instantes consecutivos da

amostragem, usando-se a taxa de amostragem de 173,61 Hz, ou seja, $1/173.61 = 0,00576$ e, posteriormente, multiplicou-se este intervalo de tempo pelo número de valores do EEG digitalizado até que um valor máximo de tempo igual a 23,6 s fosse atingido. Após este procedimento foram aplicados filtros digitais para se obter os ritmos cerebrais. Os dados foram filtrados por um filtro passa banda do tipo FFT (Fast Fourier Transform), com o programa OriginPro 8. Os intervalos de frequência, selecionados, correspondem aos ritmos tradicionais do EEG, sendo eles: alfa, beta, teta, delta e gama. A **Figura 1** mostra o sinal de um segmento do EEG filtrado nas bandas alfa, beta, gama e delta e teta em indivíduos normais, em repouso e com os olhos abertos. Foram geradas 5 séries temporais diferentes para cada segmento, em todos os grupos, e calculados os expoentes α do DFA. Para cada grupo, obtivemos 500 segmentos.

Análise de Flutuação sem Tendência (DFA)

Peng et al. [16] descreveram um algoritmo para determinar os expoentes de escalonamento, com a remoção das tendências locais com o objetivo de eliminar componentes não-estacionários, um procedimento denominado de Análise de Flutuação sem Tendência (Detrended Fluctuation Analysis - DFA). Esta técnica revela se uma série temporal possui correlação de longo alcance e consiste na integração do sinal que está sendo analisado, visando a sua descrição como um processo auto-similar. Em nosso caso o EEG é integrado a séries auto-similares $y_L(k)$, onde k é o número de intervalos. Desta forma, a série temporal é dividida em diferentes intervalos de escalonamento (caixas), e uma regressão linear é ajustada para cada caixa de comprimento L , assim, a tendência local é representada dentro dessa caixa $Y_L(k)$. Quando a tendência é removida, a flutuação da raiz quadrada média da série temporal, sem tendência, é dada por:

$$F(L) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_L(k)]^2} \quad (2)$$

$F(L)$ é a flutuação média segue uma lei de potência com o L da seguinte forma:

$$F(L) \sim L^\alpha \quad (3)$$

O expoente de escalonamento α é obtido pela inclinação de um gráfico do \log de $F(L)$ versus $\log L$.

O expoente de escalonamento α é capaz de descrever as propriedades de correlação do sinal de EEG. Se o sinal de EEG não possuir correlação, como num processo estocástico, então o expoente de escalonamento será $\alpha = 0,5$. Para expoentes na faixa de $0,5 < \alpha \leq 1,0$ indicam que há correlação de longo alcance e o processo tem memória persistente. Entretanto, para o intervalo $0 < \alpha \leq 0,5$, os sinais de EEG ainda apresentam correlações de longo alcance, porém a memória é anti-persistente. Um $1 < \alpha \leq 1,5$ caracteriza diferentes tipos de ruídos no sinal do EEG. O método de DFA permite uma distinção confiável entre diferentes tipos de sinais, com base na variação dos parâmetros de escala, o que pode ser importante para a compreensão da origem do EEG e para saber se o processo é gerado por mecanismos estocásticos ou caóticos.

Análise Estatística

Os valores dos expoentes α do DFA foram calculados por ajuste linear das curvas do $\log F(L)$ versus $\log L$. Para cada grupo foram determinados o valor médio \pm desvio padrão dos expoentes α obtidos para 100 segmentos de EEG. A normalidade das distribuições dos expoentes α foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as distribuições dos ritmos (alfa, beta, teta, delta e gama) se adequaram ao teste de normalidade e, então, foi aplicado uma ANOVA e um post-hoc de Tukey para comparações dos valores de α . O limite para significância foi $P < 0.05$ em todo estudo.

Resultados

A figura 1 representa o registro de um segmento de EEG em pacientes, em diferentes faixas de frequência, obtidos a partir de filtros FFT do EEG de pacientes em repouso com os olhos abertos. Esta figura mostra as faixas de frequências: alfa, beta, teta, delta e gama, respectivamente, nas figuras 1A, 1B, 1C, 1D e 1E.

Figura 1 aqui

A figura 2 representa o gráfico do $\log \langle F(L) \rangle$ versus $\log L$ para todas as faixas de frequências do registro do EEG de indivíduos com os olhos abertos. Todos os expoentes de escalonamento para as curvas dos ritmos alfa (α), beta (β), teta (θ), delta (δ) e gama (γ) foram obtidos por regressão linear na fase linear da curva. A outra fase, que representa os desvios da

lei de potência [17] não foi utilizada neste trabalho. Os valores dos expoentes de escalonamento, na fase linear, foram capazes de detectar as diferenças entre as condições experimentais estudadas.

Figura 2 aqui

Os expoentes de escalonamento no ritmo teta mostraram valores mais elevados do que as outras faixas de frequência para todos os grupos experimentais estudados (Figura 3). Os resultados da Análise de Variância (ANOVA) e do teste post hoc de Tukey (Tabela 1), para o ritmo teta, não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) entre todos os grupos estudados. Este resultado pode ser visualizado no gráfico dos coeficientes α da DFA versus as condições experimentais para o ritmo teta (\blacktriangle) (Figura 3).

A ANOVA e o teste post hoc de Tukey mostra que o expoente α do DFA do ritmo alfa (\blacktriangledown) de indivíduos em repouso com os olhos abertos diferiu significativamente em relação a todas as outras condições experimentais ($p < 0,0001$) (Tabela 1). O expoente de escalonamento do ritmo alfa para condição em repouso com os olhos fechados mostrou diferença significativa em relação a região tônico-clônico ($p < 0,001$). Esses expoentes não diferiram significativamente entre os sinais registrados na região epileptogênica e região oposta epileptogênica ($p < 0,01$). Para este ritmo a maior diferença entre os coeficientes α foi encontrada entre pacientes em crise tônico-clônicas em relação aos indivíduos em repouso com os olhos abertos (veja a Figura 3 e Tabela 1). Para o ritmo beta pode ser observada na Tabela 1 uma diferença significativa entre os valores dos coeficientes α para condição em repouso com os olhos abertos e as demais condições experimentais. Nesta tabela é mostrado também que a zona epileptogênica difere significativamente da zona oposta a epileptogênica ($p < 0,001$). No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada no valor do coeficiente α para o sinal do EEG registrado na condição de repouso com os olhos fechados, na zona epileptogênica, na zona oposta a epileptogênico e na crise tônico-clônica ($p > 0,05$). No ritmo beta, os maiores expoentes α foram encontrados nos indivíduos em repouso com os olhos fechados e na zona oposta a epileptogênica (veja a Figura 3 e Tabela 1). Na tabela 1 pode ser observado que para o ritmo delta, os valores dos coeficientes α diferiram significativamente, com exceção da condição de repouso com os olhos fechados em relação à zona oposta a epileptogênica ($p > 0,05$). Os maiores valores de coeficientes α para o ritmo delta (\bullet) foram encontrados para as condições de repouso com os olhos abertos (Figura 3). Para o ritmo gama

(■), o maior valor do coeficiente α foi encontrado para a região oposta a epileptogênica que diferiu significativamente das demais condições experimentais ($p < 0,001$). As outras condições experimentais não diferiram significativamente entre si, com exceção da condição de em repouso com os olhos abertos em relação a região epileptogênica ($p < 0,05$)

Na figura 3 pode ser observado que os valores de α foram superiores a 0,5 para os vários ritmos nas várias condições, com exceção do ritmo gama, significando que eles apresentaram correlação persistente de longo alcance. Para o ritmo gama, somente a condição oposta a região epileptogênica apresenta um expoente α maior que 0,5, para todas as outras condições o expoente de escalonamento foram menores que 0,5, indicando correlação antipersistente.

Figura 3 aqui

Tabela 1 aqui

Discussão e Conclusão

Neste trabalho, aplicamos o método de Análise de Flutuação sem Tendência para estudar o sinal de EEG de 5 diferentes condições experimentais para os ritmos alfa, beta, teta, delta e gama com o objetivo de detectar a diferença entre os diferentes ritmos do EEG. O parâmetro usado para caracterizar cada um desses ritmos foi expoente de escalonamento (α) do DFA, que revela a existência ou não de correlações de longo nos diferentes ritmos alfa, beta, teta, delta e gama nas várias condições experimentais.

Foram usados registros do EEG nas condições em repouso com os olhos abertos e fechados em indivíduos normais, na zona epileptogênica, no hemisfério oposto a zona epileptogênica, após o pós-operatório em pacientes sem crise e em pacientes epiléticos com crises convulsivas tônico-clônico. O expoente de escalonamento foi caracterizado por uma memória persistente, com valor no intervalo $0,5 < \alpha \leq 1,0$, para aos ritmos alfa, beta, teta e delta. Apenas o ritmo gama apresentou uma memória antipersistente com o expoente de escala $\alpha < 0,5$. Outros autores têm relatado correlações temporais de longo alcance no EEG em humanos, bem como sua sensibilidade para detectar doenças, tais como transtorno depressivo [10] e epilepsia [17].

Os resultados obtidos neste trabalho estabelecem quantitativamente que os ritmos alfa, beta, delta e oscilações gama são influenciadas pelo estado do cérebro tanto em pacientes epiléticos quanto normais. Essas diferenças de correlação nos diferentes ritmos do EEG para as várias condições experimentais são indicativos que mecanismos neurais distintos ocorrem no cérebro em cada um desses processos. Recentemente, aplicações do DFA aos ritmos na epilepsia registrados no momento da crise epilética mostraram dependência da proximidade do foco epilético [17]. Considerando que os ritmos do EEG estão relacionados com os estados cerebrais este estudo oferece uma perspectiva para uma melhor compreensão do que pode estar errado no cérebro na epilepsia e outras doenças cerebrais [10, 17].

Referências

- [1] Pijn JPM, Velis DN, Van Der Heyden M, DeGoede J, Van Veelen WM, Lopes da Silva FH. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topogr*; 1997, 9:1–22.
- [2] Lehnertz Klaus. *Epilepsy and Nonlinear Dynamics*. J. Biol. Phys. 2008, 34:253–266.
- [3] Simo Monto. *Dynamic Correlations in Ongoing neuronal oscillations in humans - Perspectives on brain function and its disorders*, Doctoral dissertation for the degree of Doctor of Science in Technology , 29th of April, 2010. Aalto University School of Science and Technology Faculty of Information and Natural Sciences. Department of Biomedical Engineering and Computational Science.
- [4] Xingyuan Wang, Juan Meng, Guilin Tan and Lixian Zou. Research on the relation of EEG signal chaos characteristics with high-level intelligence activity of human brain. *Wang et al. Nonlinear Biomedical Physics* 2010, 4:2.
- [5] Andrzejak RG, Widman G, Lehnertz K, Rieke C, David P, Elger CE. The epileptic process as nonlinear dynamics in a stochastic environment: an evaluation on mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res b*; 2001, 44: 129–40.
- [6] Stam C.J., *Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG:Review of an emerging Field*, *Clinical Neurophysiology*, Vol.116, 2005,pp. 2266–2301.
- [7] Nikulin VV, Brismar T. Long-range temporal correlations in alpha and beta oscillations: effect of arousal level and test-retest reliability. *Clin Neurophysiol* 2004,115:1896 –1908,.
- [8] Nikulin VV, Brismar T. Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillations: relation to topography, frequency band, age and gender. *Neuroscience* 2005, 130:549 –558.

- [9] Chávez M, Le Van Quyen M, Navarro V, Baulac M, Martinerie J. Spatiotemporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 571–83.
- [10] Linkenkaer-Hansen K, Monto S, Ryttsälä H, Suominen K, Isometsä E, Kahkonen S. Breakdown of long-range temporal correlations in theta oscillations in patients with major depressive disorder. *J Neurosci* , 2005, 25:10131–10137.
- [11] Rajendra Acharya U., Oliver Faust, N. Kannathal, Tjileng Chua, Swamy Laxminarayan. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2005, 80, 37—45;
- [12] Figliola A., E. Serrano, and O.A. Rosso. Multifractal Detrended Fluctuation analysis of tonic-clonic epileptic seizures. *Eur. Phys. J. Special Topics* 2007,143, 117–123.
- [13] Lehnertz K, Mormann F, Osterhage H, Müller A, Prusseit J, Chernihovskyi A, Staniek M, Krug D, Bialonski S, Elger CE. State-of-the-art of seizure prediction. *J Clin Neurophysiol*. 2007 Apr; 24(2):147-53.
- [14] Ferri R, Elia M, Musumeci SA, Stam CJ. Non-linear EEG analysis in children with epilepsy and electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Clin Neurophysiol*, 2001, 112:2274–80.
- [15] Linkenkaer-Hansen K, Smit DJA, Barkil A, van Beijsterveldt TEM, Brussaard AB, Boomsma DI, van Ooyen A, de Geus EJC. Genetic Contributions to Long-Range Temporal Correlations in Ongoing Oscillations. *J Neurosci*. 2007, 27:13882-13889.
- [16] Peng C.-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 1995, 5:82– 87.
- [17] Monto et al. Epileptogenic neocortical networks are revealed by abnormal temporal dynamics in seizure-free subdural EEG. *Cerebral. Cortex*. 2007, 17(6):1386-93.

Tabela 1

Expoentes α do DFA \pm desvio padrão (SD)					
Condições	alfa	beta	teta	delta	gama
A	1.083 ± 0.0189	0.7449 ± 0.0228	1.455 ± 0.1317	1.396 ± 0.0184	0.2404 ± 0.0354
B	1.291 ± 0.0439	0.9991 ± 0.0311	1.430 ± 0.0304	1.125 ± 0.0104	0.2587 ± 0.0107
C	1.319 ± 0.0178	1.034 ± 0.0641	1.440 ± 0.0301	1.109 ± 0.0392	0.6335 ± 0.1016
D	1.231 ± 0.0298	0.9135 ± 0.0117	1.532 ± 0.0192	0.9808 ± 0.0218	0.3393 ± 0.0223
E	1.402 ± 0.0454	0.9617 ± 0.0193	1.546 ± 0.0219	1.174 ± 0.0042	0.3059 ± 0.0079

Tabela 1 - São mostrados os expoentes α do DFA para os ritmos alfa, beta, teta, delta e gama, para as diferentes condições (A-E). **A** e **B** são de indivíduos normais, em repouso, com os olhos abertos e fechados respectivamente. **C** e **D** são respectivamente de registros na formação hipocampal oposta à zona epileptogênica e na zona epileptogênica após a cirurgia. A condição **E**, é de indivíduos em crise tônico-clônica.

Figura 1

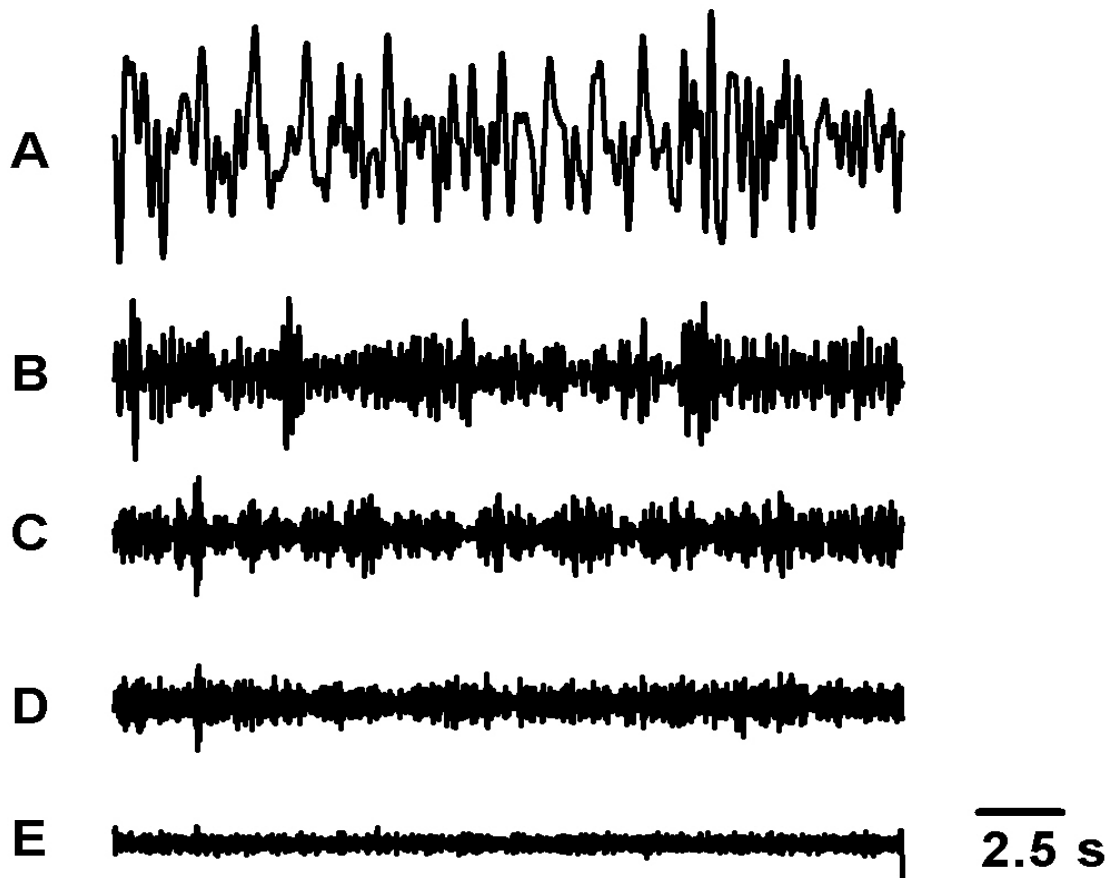


Figura 1 – Representa um registro de EEG para os diferentes ritmos cerebrais, obtidos por filtros do tipo FFT. O registro original é de um indivíduo normal, em repouso e de olhos abertos (condição A). Os ritmos: alfa, beta, teta, delta e gama são as figuras 1A, 1B, 1C, 1D e 1E respectivamente. No canto direito foi representada a escala temporal.

Figura 2

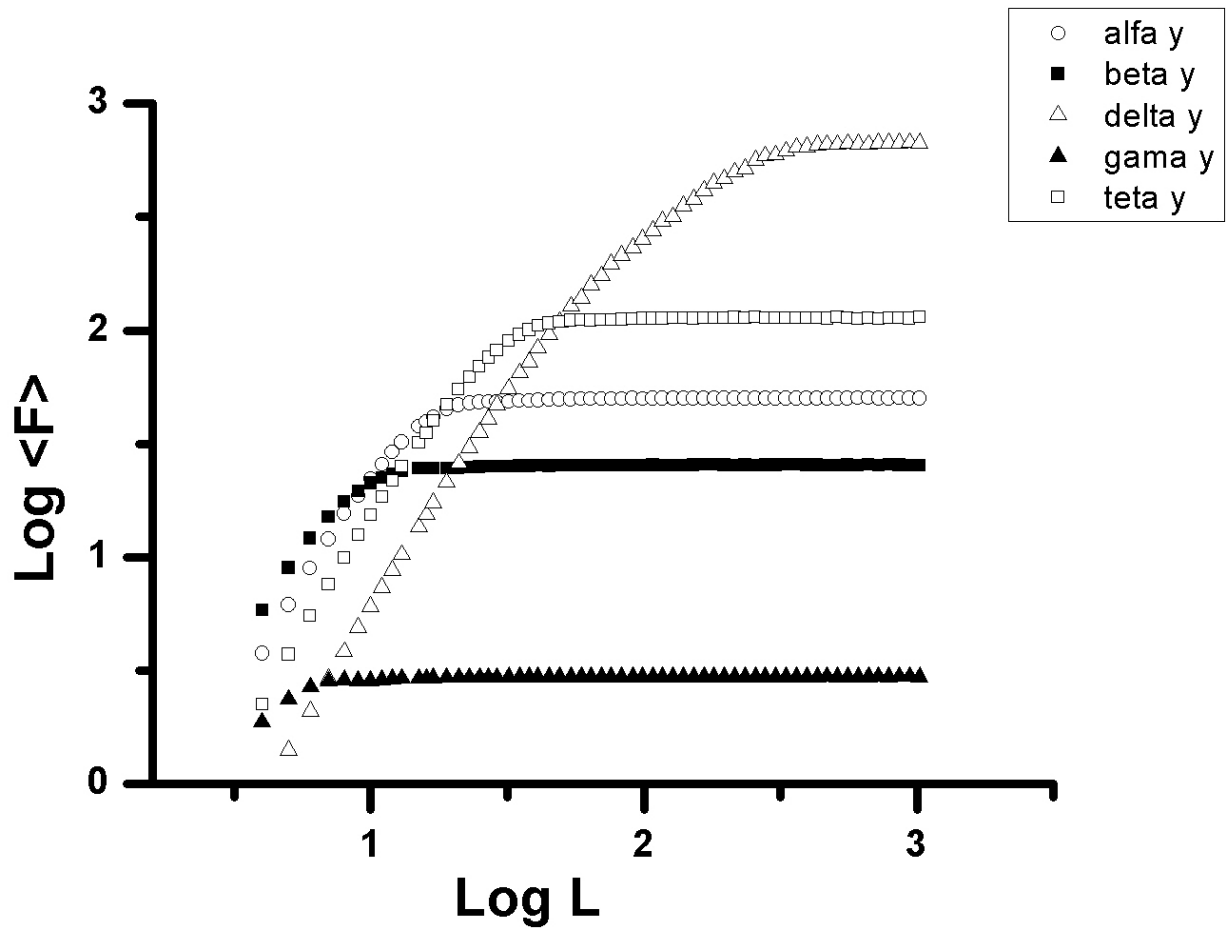


Figura 2 – Gráfico do $\log \langle F \rangle$ versus o $\log L$ para todos os ritmos de EEG estudados, de um indivíduo normal, em repouso e com os olhos abertos (condição A), após a aplicação do método do DFA (Detrended Fluctuation Analysis). O expoente α do DFA foi calculado por um ajuste linear na fase linear da curva, para todas as frequências alfa (○), beta (■), teta (□), delta (△) e gama (▲).

Figura 3

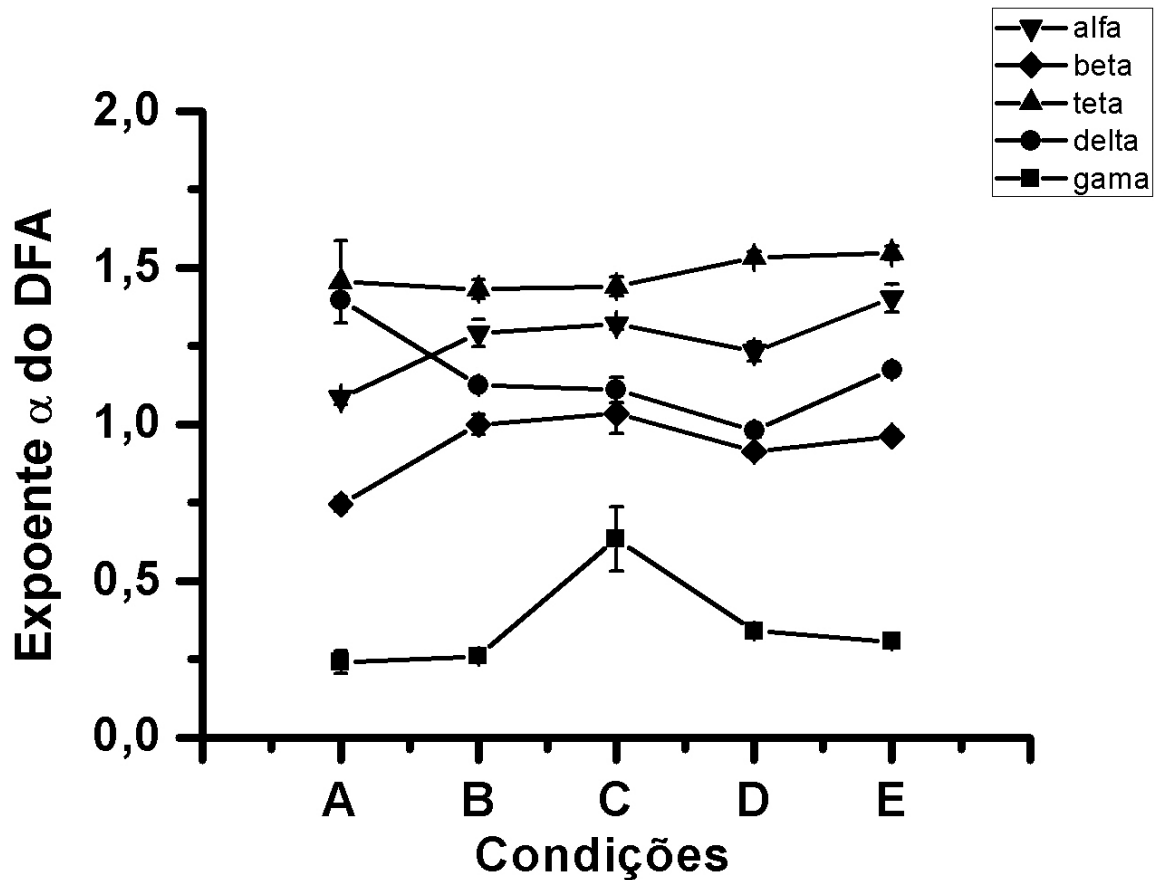
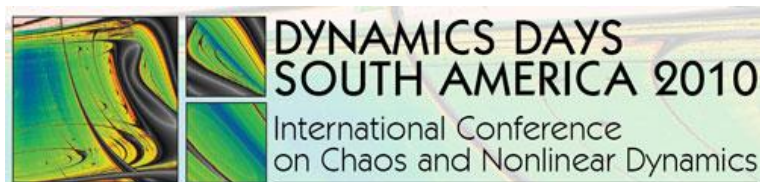


Figura 3 – Gráfico dos expoentes de escalonamento α (para os ritmos alfa, beta, teta, delta e gama) versus as diferentes condições (A-E). A e B são de indivíduos normais, em repouso, com os olhos abertos e fechados respectivamente. C e D são, respectivamente, de registros na formação hipocampal oposta à zona epileptogênica e na zona epileptogênica após a cirurgia. A condição E, é de indivíduos em crise tônico-clônica.

CAPÍTULO III



INPE – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
São José dos Campos – SP – Brasil – Julho 26-30, 2010

ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO SEM TENDÊNCIA E ÍNDICE DE PARABOLICIDADE EM RATOS IDOSOS EM *STATUS EPILEPTICUS* PROVOCADO PELA PILOCARPINA

Renato B. Moraes¹, Lúcia F. Amorim², George J. Chaves³, Leandro A.A. Aguiar⁴, Walter Santos⁵, Catão T.F. Barbosa⁶, Romildo A. Nogueira⁷

2 Depto de Biofísica e Farmacologia, Centro de Biociências, UFRN. Campus Universitário, s/n - Lagoa Nova, CEP: 59072-970 - Natal-RN - Brasil Natal, RN, Brazil. lfa@ufrnet.br

1,3,4,5,6,7 Depto de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE. R. Dom Manuel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, 52171-030 Recife, PE, Brazil., renatobmoraes@gmail.com, g3jime@yahoo.com.br, leandroaguiar@biologo.bio.br, walterbiometria@gmail.com, cataobarbosa@gmail.com, ran.pe@terra.com.br

Resumo: A atividade elétrica cerebral tem sido estudada por cientistas especializados em diferentes áreas do conhecimento e particularmente por neurofisiologistas. Entre as diversas desordens neurológicas, a epilepsia tem chamado maior atenção, pois esta doença pode afetar a qualidade de vida do indivíduo, mesmo sob tratamento. Nesse artigo, nós aplicamos uma Análise de Dinâmica não-linear ao Eletrocorticograma (ECoG), de ratos epiléticos idosos utilizando Índice de Parabolicidade (b), que é um parâmetro derivado da Análise de Flutuação sem Tendência (DFA). Epilepsia tem maior probabilidade de ocorrer na infância do que em outra faixa etária, porém poucos trabalhos têm sido realizados com animais idosos. Eles são mais resistentes mesmo quando o *status epilepticus* é induzido pela Pilocarpina? Para responder esta questão nós determinamos o expoente α da DFA e baseados nesses valores de α , nós calculamos o Índice de parabolicidade (b) com o objetivo de detectar uma diferença entre um estado normal e em *status epilepticus* provocado pela pilocarpina em ratos idosos

Palavras-chave: DFA, índice de parabolicidade, *status epilepticus*

1. INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma desordem neurológica crônica que é caracterizada por crises espontâneas e recorrentes. Essas crises são devido a uma atividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona no cérebro. Para descrever uma rede neuronal tal como o cérebro, normal ou epilético, a aplicação de dinâmica não-linear é necessária para investigar os diferentes aspectos de sua complexidade [1]. O método de análise não-linear já é usado em eletroencefalograma (EEG) para estudar sua dinâmica e comportamento complexo [2]. Uma grande vantagem deste método, como um parâmetro de diagnóstico de patologias cerebrais, está principalmente em sua natureza não evasiva. A abordagem é baseada nos princípios da dinâmica não-linear e caos determinístico, que envolve a caracterização de atratores de sistemas com seus

parâmetros invariáveis. Esse método é muito superior aos métodos lineares tradicionais, tais como transformada de Fourier e Análise de espectro de potência [2].

ANÁLISE DE FLUTUAÇÃO SEM TENDÊNCIA E ÍNDICE DE PARABOLICIDADE (B)

A Análise de Flutuação sem Tendência (DFA), das flutuações de amplitude do ECoG, foram segmentadas em intervalos de 10s e um software do physionet (www.physionet.org) foi usado para encontrar o expoente escalar (α) do DFA [3]. A DFA calcula o expoente escalar através das flutuações nas raízes dos quadrados médios de sinais integrados e linearmente desdendenciados, $F(w)$, como uma função de tamanho de janela, w . Para sinais que não tem correlação $\alpha=0.5$. Para séries que tem correlação de lei de potência $0.1 < \alpha < 0.5$ ou $0.5 < \alpha < 1.0$, a lei de potência vem das flutuações de amplitude $F(w)$, isto é $F(w) \sim w^\alpha$; o expoente escalar α da DFA, o valor indica um comportamento escalar de lei de potência e a presença de correlações temporais [3].

Os desvios da Lei de Potência observados no cálculo do expoente α no gráfico de duplo log foram calculados por um parâmetro derivado, o “Índice de Parabolicidade” b, que é descrito a seguir: $b = 1 - E2/E1$, onde E1 é o erro padrão da média (MSE) do ajuste linear e E2 o MSE do ajuste polinomial de 2º ordem num gráfico duplo log como descrito anteriormente [4]. Nesse estudo, nós usamos o parâmetro não-linear b do ECoG de ratos em *status epilepticus* induzido por pilocarpina.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os testes foram realizados com 6 ratos (400-620 g) (18 meses). Os ratos foram anestesiados com Hidrato de Cloral (4,7 ml/kg, 10%, i.p.) e fixados no estereotáxico. Um eletrodo cloretado foi posicionado no

córtex temporal do hemisfério direito. Outro eletrodo, também cloretado, foi posicionado no osso nasal para servir de referência. Após o registro de controle de 30 minutos, os ratos receberam uma injeção intraperitoneal de Cloridrato de Pilocarpina (350 mg kg^{-1}), e o registro continuou por mais 1:30 horas. O *Status Epilepticus* (SE) se caracterizou por crises recorrentes. Após o registro, os animais foram eutanasiados. A DFA foi analisada usando-se seguimentos com 10s de duração, após o registro com um sistema de aquisição com um amplificador de 2 kHz (EMG System 410C). Cada segmento foi obtido através do software Windaq 2.44 e após a extração nós obtivemos as frequências médias dos ritmos corticais alfa (8-14Hz), beta (14-32Hz), teta (4-8Hz) e delta (0,5-4Hz) usando o software OriginPro 8, aplicamos um filtro passa banda do tipo FFT (Fast Fourier Transform). Os artefatos de movimento e os períodos de artefatos de descarga foram manualmente removidos da análise. O nível de significância foi estabelecido como $p < 0.05$. A análise estatística foi realizada com o OriginPro 8, usou-se um teste T de Student não pareado.

3. RESULTADOS

A tabela 1 mostra o expoente escalar (α), valores determinados da DFA nas condições controle e SE, registrados em ratos anestesiados.

Expoente escalar (α) da DFA				
Condições	Alfa	Beta	Teta	Delta
Controle	1,7624	1,6598	1,8188	1,6406
	± 0.0158 n=36	± 0.0282 n=36	± 0.0116 n=36	± 0.0126 n=36
SE	1,7460	1,6552	1,8145	1,6683
	± 0.0216 n=36	± 0.0292 n=36	± 0.0152 n=36	± 0.0093 n=36

Tabela 1 – Expoente escalar (α) representado como média \pm erro padrão da média (SEM) para as oscilações nas frequências alfa, beta, teta e delta. n é o número de segmentos dos 6 ratos.

Todos os resultados estão de acordo com a literatura que prevê que o α para ratos anestesiados está entre 0.8 e 2.0, nós acreditamos que a anestesia de hidrato de cloral, por si só, induziu anestesia profunda em nossos animais, a propósito os valores de α são maiores em relação aos animais não anestesiados. Esses valores não mostraram nenhuma diferença entre os ritmos, como já foi mostrado previamente para animais em vigília. Um teste t de Student foi usado para comparação e um nível de significância de 5% foi adotado.

Índice de parabolicidade (b)				
Condições	Alfa	Beta	Teta	Delta
Controle	0.7355	0.9018	0.8085	0.8811
	± 0.0027 n=36	± 0.0067 n=36	± 0.0077 n=36	± 0.0054 n=36
SE	0.7420	0.9019	0.7987	0.8608
	± 0.0048 n=36	± 0.0057 n=36	± 0.0072 n=36	± 0.0044 n=36

Tabela 2 – Índice de parabolicidade, b, representado como média \pm desvio padrão da média (SEM) das oscilações nas frequências alfa, beta, teta e delta. n é o número de segmentos dos 6 ratos.

A tabela 2 mostra os valores médios de b dos ratos submetidos ao registro do ECoG nas condições normal,

controle e SE provocada pela pilocarpina. Na tabela 2, é mostrado que as oscilações delta têm uma diferença bastante significativa para o índice de parabolicidade do controle em relação ao SE ($t=2.906$, $p=0.00049$). Os outros ritmos alfa, beta e teta não mostraram nenhuma diferença entre o controle e o SE. A diferença entre os valores médios de b para as 4 frequências nas condições controle e SE.

4. DISCUSSÃO

O índice de parabolicidade, b, mostrou-se um método mais eficiente do que o expoente α da DFA para detectar a diferença entre as frequências do ECoG de uma condição normal em relação ao *status epilepticus* induzida pela pilocarpina. Os maiores valores de α mostrados na tabela 1 poderiam ser resultantes da anestesia profunda [5] ou em decorrência da idade (18 meses) dos animais [6]. Mais estudos são necessários para comparar animais de idades diferentes. Isso poderia explicar porque o expoente escalar α falha na detecção de mudanças induzidas pela pilocarpina para pequenas mudanças induzidas agudamente. A diferença observada aqui pode ser consequência do parâmetro b usado, que pode ser mais preciso na visualização das diferenças entre as duas condições, uma vez que o status epilepticus é induzido pela pilocarpina em ratos idosos.

5. CONCLUSÃO

Nós concluímos que o índice de parabolicidade, b, é capaz de detectar diferenças entre ratos normais e epiléticos, mesmo se nenhuma diferença for observada pelo expoente α , como foi visto ara os diferentes ritmos aqui.

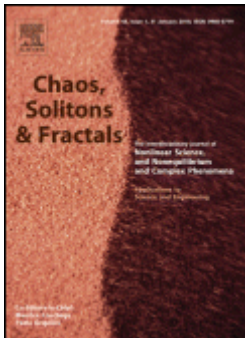
Referências

- [1] L. Chauvie`re, N. Rafrafi,C. Thinus-Blanc, F. Bartolomei, M. Esclapez, and C. Bernard, "Early Deficits in Spatial Memory and Theta Rhythm in Experimental Temporal Lobe Epilepsy", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 29, No. 17, pp.5402–5410, April 2009
- [2] C.J. Stam, "Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging Field", *Clinical Neurophysiology*, Vol.116, ,pp. 2266–2301, June 2005
- [3] C-K. Peng, S. Havlin, H.E.Stanley, A.L.Golberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series", *Chaos*, Vol. 5, No.1, pp. 82-87, February 1995.
- [4] K. Linkenkaer-Hansen, D. J. A. Smit, A. Barkil, T. E. M. van Beijsterveldt, A. B. Brussaard, D. I. Boomsma, A. van Ooyen and E. J. C. de Geus, "Genetic Contributions to Long-Range temporal Correlations in Ongoing Oscillations" *The Journal of Neuroscience*, Vol. 12, No. 27, pp.13882–13889, December 2007.
- [5] P. Gifani, H.R. Rabiee, M.H. hashemi, P. Taslimi and M. Ghanbari, "Optimal fractal-scaling analysis of human EEG dynamic for depth of anesthesia quantification", *Journal of the Franklin Institute*, Vol. 344, No. 1, pp.212-229, August 2007.
- [6] E. A. Cavalheiro, D.F. Silva, W.A. Turski, L. S. Calderazzo-Filho, Z. A. Bortolotto and L. Turski, "The susceptibility of rats to pilocarpine-induced seizures is age-dependent" *Developmental Brain Research* Vol. 37, No.15, pp. 43-58, December 1987

ANEXOS

GUIA DE AUTORES (CHAOS, SOLITONS AND FRACTALS)





Guide for Authors



ISSN: 0960-0779

Imprint: PERGAMON

Actions

-  Submit Article
-  Order Journal
-  Free Sample Issue
-  Recommend to Friend
-  Bookmark this Page

Statistics

Impact Factor: 2.980

5-Year Impact Factor: 2.915

Issues per year: 12

The interdisciplinary journal of Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena

PUBLISHING IN CHAOS, SOLITONS & FRACTALS

- General manuscript requirements
- Manuscript types and length requirements
- Author benefits
- Peer review process
- Journal layout style
- Ethics in Publishing
- Conflict of interest
- Submission declaration
- [Authorship](#)
- [Copyright](#)

- Retained author rights
- Role of the funding source
- Funding body agreements and policies
- Language and language services

MANUSCRIPT PREPARATION

- Electronic file formats
- Use of wordprocessing software
- Layout of the manuscript for review
- [Abbreviation](#)
- [Symbols, vectors, tensors](#)
- [Essential title page information](#)

- Abstract
- Acknowledgements
- Math formulae
- Tables

- Video data
- Supplementary data

AFTER ACCEPTANCE

- Use of the Digital Object Identifier
- Proofs
- Offprints

AUTHOR INQUIRIES



Before You Begin

General manuscript requirements

Chaos, Solitons & Fractals publishes high-quality scientific papers in Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena. To be considered for publication, your manuscript should:

- be scientifically sound;
- represent original results;
- significantly advance the field;
- be of interest to the community;
- reference previous work correctly;
- fall within the scope of the journal;
- be written clearly.

The abstract should contain a summary of the main findings of your work. The introduction should explain the motivation for the work, how this relates to earlier studies (an enumeration of the literature is not sufficient) and explain the novelty of your results. A conclusion section, including a summary of your findings and relating these to the literature, is encouraged but not mandatory for works of a mathematical nature. Furthermore, your manuscript should be prepared according to the technical specifications outlined in these guidelines.

Manuscript types and length requirements

Chaos, Solitons & Fractals publishes regular articles, letters, reviews, and "Frontiers" papers: concise, up-to-date mini-reviews for a broader audience. Letters have a maximum length of 6 pages in double-column style, or 10 pages in single-column style. Frontiers papers (by invitation) have a page limit of 10 pages in double-column style. Regular articles and reviews have no strict page limitations, but should be written concisely. The editorial office may require authors to shorten their manuscript.

Author benefits

Publication with Elsevier ensures a wide and rapid dissemination of your work. An online, uncorrected proof (citable via DOI) is available within approximately one week. The final version of your paper will be published on ScienceDirect, Elsevier's leading full-text platform. Submitting your work for publication is made simple with the Elsevier Editorial System (EES). The EES system allows you to track the status of your paper at any time, and has 24/7 helpdesk and live chat support.

Author benefits include a 25% discount on Elsevier books, free offprints, and subscription to CiteAlert, a service which automatically notifies you by e-mail if your work is referenced in a newly published article on ScienceDirect. There are **no page charges** for Chaos, Solitons & Fractals.

Peer review process

Newly submitted manuscripts will first be screened by the co-Editors-in-Chief and the Managing Editor. Manuscripts may be rejected at this stage if they are of insufficient quality

or outside the scope of the journal. Manuscripts that do meet the minimal requirements for publication are assigned to one of the co-Editors-in-Chief, who sends the manuscript out for review. Reviewers are selected by the co-Editor-in-Chief on the basis of their expertise, their availability, and such as to avoid possible conflicts of interest. A reviewer is asked to evaluate whether the manuscript is scientifically sound, original, relevant and clear, whether it correctly references previous work, and whether it falls within the scope of the journal. The decision to accept or reject the manuscript, or to ask for a revision, lies with the handling co-Editor-in-Chief.

Journal layout style

Publications will normally be typeset in double-column style. This may be changed to single-column style (e.g., for articles with lengthy mathematical formulae) at the editor's discretion. Please submit your manuscript in single-column style and use double line spacing.

Ethics in Publishing

For information on Ethics in Publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/ethicalguidelines>.

Conflict of interest

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/copyright>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a

link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

Retained author rights

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated. Please see <http://www.elsevier.com/funding>.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Language and language services

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission please visit <http://www.elsevier.com/languageediting> or our customer support site at <http://epsupport.elsevier.com> for more information.

Submission

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

Manuscripts should be submitted electronically using the Elsevier Editorial System (EES) at <http://ees.elsevier.com/chaos/>. This system facilitates communication among editors, reviewers, and authors and ensures a rapid and transparent editorial process. Further information on EES may be found at [http://ees.elsevier.com/chaos/](#)

<http://www.elsevier.com/wps/find/onlinesubmission.editors/onlinesubmission>.



Preparation

Electronic file formats

LaTeX is the preferred file format, but Word documents are also acceptable. Please provide vector-type graphics in EPS or PDF format and bitmap-type graphics in TIFF or PDF format, ensuring sufficient resolution. Although EPS, PDF, and TIFF formats are preferred, artwork in MS Office formats is also supported. See the Electronic artwork section for further instructions on figure preparation.

Use of wordprocessing software

It is important that the file be saved in the native format of the wordprocessor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the wordprocessor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. Do not embed "graphically designed" equations or tables, but prepare these using the wordprocessor's facility. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Do not import the figures into the text file but, instead, indicate their approximate locations directly in the electronic text and on the manuscript. See also the section on Electronic illustrations.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the "spell-check" and "grammar-check" functions of your wordprocessor.

LaTeX

If the LaTeX file is suitable, proofs will be produced without rekeying the text. The article should preferably be written using Elsevier's document class "elsarticle", or alternatively the standard document class "article".

The Elsevier LaTeX style file package (including detailed instructions for LaTeX preparation) can be obtained from the Quickguide: <http://www.elsevier.com/latex>. It consists of the file: elsarticle.cls, complete user documentation for the class file, bibliographic style files in various styles, and template files for a quick start.

Layout of the manuscript for review

For the reviewing process, you are required to use single-column formatting and double line spacing for your submitted manuscript. If you use the LaTeX class file elsart.cls, include the command `\documentclass[review]{elsarticle}` in the document preamble to typeset your manuscript in the correct style for reviewing.

Abbreviation

Provide an explanation for every symbol at its first occurrence.

Symbols, vectors, tensors

Make sure that vectors and tensors are identified in a uniform style throughout the manuscript. Symbols are to be typeset in italic. Provide an explanation for every symbol at its first occurrence.

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to "the text". Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Essential title page information

- ***Title.*** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- ***Author names and affiliations.*** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name, and, if available, the e-mail address of each author.
- ***Corresponding author.*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that telephone and fax numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address.**
- ***Present/permanent address.*** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a "Present address" (or "Permanent address") may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list. Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

Electronic artwork

Please provide vector-type graphics in EPS or PDF format and bitmap-type graphics in TIFF or PDF format, ensuring sufficient resolution (see below). Although EPS, PDF, and TIFF formats are preferred, artwork in MS Office formats (DOC, XLS, PPT) is also supported. If your electronic artwork is created in MS Office applications please supply "as is". Do not supply graphics embedded in MS Office documents.

A detailed guide on electronic artwork is available at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Consulting these instructions is strongly encouraged to avoid delays in the production process. General points of attention include:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Save text in illustrations as "graphics" or enclose the font.
- Only use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times, Symbol.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Produce images near to the desired size of the printed version.
- Submit each figure as a separate file.
- Use a sufficiently high resolution for bitmap files: a minimum of 300 dpi for color or grayscale photographs (halftones); a minimum of 1000 dpi for bitmapped line drawings; and a minimum of 500 dpi for combinations of bitmapped line/half-tone.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF, EPS, PDF or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color in print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Please note: Because of technical complications which can arise by converting color figures to "gray scale" (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either "Unpublished results" or "Personal communication" Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference to arXiv

As with unpublished results and personal communications, references to arXiv documents are not recommended in the reference list. Please make every effort to obtain the full reference of the published version of an arXiv document. If a reference to an arXiv document must be included in the references list it should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the volume and page numbers with 'arXiv:YYMM.NNNN' or 'arXiv:arch-ive/YYMMNNN' for papers submitted to arXiv before April 2007.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

This journal has standard templates available in key reference management packages EndNote (<http://www.endnote.com>) and Reference Manager (<http://www.refman.com>). Using plug-ins to wordprocessing packages, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article and the list of references and citations to these will be formatted according to the journal style which is described below.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual

authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: "..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result"

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2000) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, third ed., Macmillan, New York, 1979.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 1999, pp. 281–304.

BibTeX

The bibtex style file `elsarticle-num.bst`, which follows the above specifications, is available via <http://www.elsevier.com/latex>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to

Index Medicus journal abbreviations: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>;

List of serial title word abbreviations: <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>;

CAS (Chemical Abstracts Service): <http://www.cas.org/sent.html>.

Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a maximum size of 30 MB and running time of 5 minutes. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more.

Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your

article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission Checklist

Before submitting your manuscript, please ensure that:

- e-mail address, full postal address, telephone and fax numbers for the corresponding author are provided;
- figure and table captions are included;
- all necessary files are included;
- the manuscript has been checked for spelling and grammar;
- references are in the correct format for this journal;
- all references mentioned in the reference list are cited in the text, and vice versa;
- permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web);
- color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print;
- black and white versions of the figures are also supplied for printing purposes if only color on the Web is required.

Please consult this Guide for Authors for further details of any item. For any further information please visit our customer support site at <http://epsupport.elsevier.com>.



After Acceptance

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes.

Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. The correct format for citing a DOI is shown as follows (example taken from a document in the journal *Physics Letters B*):

doi:10.1016/j.physletb.2003.10.071

When you use the DOI to create URL hyperlinks to documents on the web, they are guaranteed never to change.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 (or higher) available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF

files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use.



Author Inquiries

For inquiries relating to the submission of articles (including electronic submission where available) please visit this journal's homepage. You can track accepted articles at <http://www.elsevier.com/trackarticle> and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed. Also accessible from here is information on copyright, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, will be provided by the publisher.

GUIA DE AUTORES (Dynamics Days- South America 2010)

Instructions - Submissions

These instructions are to be followed in preparing your EXTENDED ABSTRACT, which is what you must submit if you want that your work appears as a CONTRIBUTIVE TALK or a POSTER:



**INPE – National Institute for Space Research
São José dos Campos – SP – Brazil – July 26-30, 2010**

TITLE

First Author¹, Second Author², Third Author³

1Affiliation, city, country, e-mail

2Affiliation, city, country, e-mail

3Affiliation, city, country, e-mail

keywords: First word, second word, third word. (maximum of five).

1. BASIC INFORMATION

The extended abstracts should be written in English. Begin the extended abstract with the title, which should be brief and self-explanatory. In the header, put the author name(s) in a single line if possible, separated by commas. The name of the author that will present the work must be underlined. The affiliations should be informed in a summarized way, using different lines. Connect the name of each author with his affiliation by means of a numeric calling (superscript).

At least the first keyword must be chosen among the following topics: Applications in Engineering and Nanoscience; Applications of Dynamical Systems in Medicine and Health Sciences; Applications of Nonlinear Sciences; Astrodynamics; Bifurcation theory and analysis; Celestial Mechanics; Chaos in Hamiltonian Systems; Chaotic Dynamics; Climate Dynamics; Collective Phenomena; Communication with Chaos; Complex Networks; Control of Chaos and applications; DNA Translocation Dynamics; Dynamics of Biosystems; Dynamics of Granular Materials; Fluid Dynamics, Plasma and Turbulence; Formation and Dynamics of Patterns; Neuronal Dynamics; Optoelectronic and Granular Matter; Population Dynamics and Epidemiology; Self-organization; Stochastic Dynamics; Synchronization; Time series analysis.

The main body of the extended abstract should present: (i) the problem and describe the state of art in the area, as well as the proposed solution and their merits; (ii) The methods and procedures used in the research and the obtained (experimental or simulated) results; (iii) The obtained results should be compared with the ones obtained by other authors, discussing the advantages and limitations of the proposed solution; (iv) The results, the restrictions to the application of the method and the possibility of applying the results.

Acknowledgments can be expressed briefly after the main body of the extended abstract. At the end, the list of bibliographic references must be added.

2. PREPARATION OF THE EXTENDED ABSTRACT

The extended abstract should be edited in one to two A4 pages format (21.0 x 29.7 cm). The upper and lower margins should be of 25 mm; the left margin 20 mm and the right one 12 mm. The text must be written in two columns of 86 mm each, with a space of 6 mm between the columns.

2.1. Text

Use font Times New Roman, in sizes and styles detailed in Table 1:

Table 1 – Sizes (in points) and font styles.

Used for	Size	Style
PAPER TITLE	12	Bold face-Upper case
<i>Author(s) name(s)</i>	10	<i>Italic</i>
Author(s) affiliation	9	Normal
Main text, equations	10	Normal
Section titles	10	Bold face-Upper case
Titles of items	10	Bold face-Italic
References, tables, figures legends and footnotes.	8	Bold face

The main text must be edited with single spacing and justified to occupy the total width of the column. Where subscripts or superscripts are used, the spacing must be increased to avoid superposition of adjacent lines. Leave an additional space of 6 points below each paragraph. Format the section titles to have 12 free points above and 6 points below them; the item titles must have 6 free points above and 6 points below them. Leave a free line between: a) the name of the seminar and the title of the extended abstract (two lines of 10 points); b) the title of the extended abstract and the author name(s) (10 points); c) the names and the affiliations (10 points); d) the affiliations and the beginning of the text (two lines of 10 points).

2.2. Tables and figures

The tables and figures (drawings, diagrams, graphics and photos) should be inserted in the page where they are presented and discussed for the first time. Insert the tables and figures in a centered position, preferably at the beginning or at the end of the columns. Big tables and figures may occupy both columns.

Tables and figures must be numbered and referenced in the text and must always have an explanatory legend. The legends must be placed above the tables and below the figures, centered in the column.

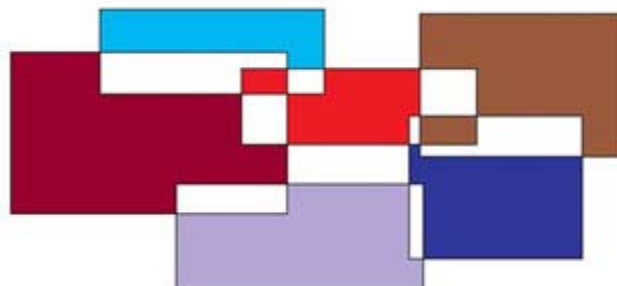


Figure 1 – Example of figure

The figures may be in black and white or in color. Color figures will be reproduced in the proceedings in tons of gray. In all graphs, abscissas and ordinates must be identified with symbols and units. Care must be taken in using values at the scales so that they keep readable when the graph is reduced to fit in the column. It is recommended to insert the figures in such a way that they produce a file with the smallest size possible.

2.3. Equations

The equations must be numbered consecutively through the text. Equation numbers must be put into parenthesis and shifted to the right as showed in the following example:

$$Z_m = j\omega L + \frac{j\omega L_i}{1 - \omega^2 L_i C_i} \quad (1)$$

Use the appropriate mathematical symbols to make your equations more compact.

2.4. Writing style

Use a clear technical language. When dealing with metrological concepts, use the International Vocabulary of

Metrology. Use the International System of Units (SI). Other units, if unavoidable, should be used as secondary units and written into parenthesis, except when they are units that, although belonging to the SI, are used as commercial identifiers (e.g. 3-inch diskettes). Units symbols must be in normal style; symbols of quantities in italic style.

2.5. References style

List and number all the bibliographical references in the order they appear in the text, immediately after the last section of the text (or Conclusion) or after the acknowledgments if there is one. Leave a 6 points space between consecutive references. See examples of recommended citation styles in [1–3].

Works not yet published should be cited as “to appear” when they were already accepted for publication, and as “not published” when submitted for publication but not yet accepted.

The calling in the text have to be made only with the reference number between brackets (e.g. [1]). If wish to mention the authors of a work in the text, give the names of all of them, unless they are more than six. In this case use the name of the first one and add “et al.”

3. CONCLUSION

Follow these instructions carefully in preparing your paper. Use the congress Web site to send the electronic version of the file in Adobe Acrobat (.pdf) format and Microsoft Word (.doc) or Latex (.tex) format. The files should be named by your last and first author’s name jointed together and the appropriate extension (example: Silva_Jose.doc).

ACKNOWLEDGMENTS

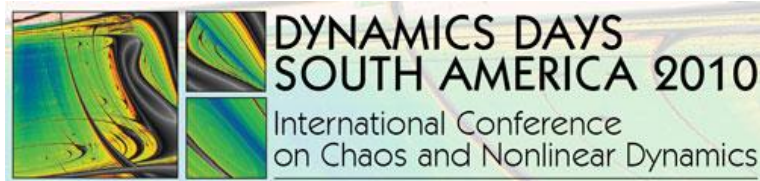
Thank you for your cooperation in accepting these instructions. The success of the South America Dynamics Days 2010 will also be constructed in the small details. We are waiting for your important contribution.

References

[1] P.D. Dresselhaus, Y. Chong, J.H. Plantenberg, and S.P. Benz, “Stacked SNS Josephson Junction Arrays for Quantum Voltage Standards,” IEEE Transactions on Applied Superconductivity Vol. 13, No. 2, pp. 930- 933, June 2003.

[2] Y. Chong, C. J. Burroughs, P. D. Dresselhaus, N. Hadacek, H. Yamamori, and S. P. Benz, “Practical High-Resolution Programmable Josephson Voltage Standards using Double- and Triple-Stacked MoSi₂-Barrier Junctions,” to appear in IEEE Trans. Appl. Supercond., Vol. 15, No. 2, June 2005.

[3] G. M. Rocha, G. A. Kyriazis, “A Software for the Evaluation of the Stability of Measuring Standards Using Bayesian Statistics”, Proceedings of the 13th International Symposium on Measurements for Industry Applications, pp 386-391, Athens, September 2004.



INPE – National Institute for Space Research
São José dos Campos – SP – Brazil – July 26-30, 2010

DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS AND PARABOLICITY INDEX IN AGED RATS WITH STATUS EPILEPTICUS ELICITED BY PILOCARPINE ACUTELY

Renato B. Moraes¹, Lúcia F. Amorim², George J. Chaves³, Leandro A.A. Aguiar⁴, Walter Santos⁵, Catão T.F. Barbosa⁶, Romildo A. Nogueira⁷

² Depto de Biofísica e Farmacologia, Centro de Biociências, UFRN. Campus Universitário, s/n - Lagoa Nova, CEP: 59072-970 - Natal-RN - Brasil Natal, RN, Brazil. lfa@ufrnet.br

^{1,3,4,5,6,7} Depto de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE. R. Dom Manuel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, 52171-030 Recife, PE, Brazil., renatobmoraes@gmail.com, g3jime@yahoo.com.br, leandroaguiar@biologo.bio.br, walterbiometria@gmail.com, cataobarbosa@gmail.com, ran.pe@terra.com.br

Abstract: The electrical activity of the brain has been studied by scientists specialized in different areas of the knowledge and particularly neurophysiologists. Amongst the several neurological disorders, epilepsy has drawn the most attention because this disorder can affect the life's quality of an individual even under treatment. In this paper we applied the nonlinear dynamic analysis to the electrocorticogram (ECoG) from old epileptic rats using parabolicity index (b), which is a parameter derivative from the Detrended Fluctuation Analysis (DFA). Epilepsy has higher probabilities of occurrence in children than others ages, but only a few works have been realized with old animals. Are they more resistant even when the *status epilepticus* is induced by pilocarpine? To address this issue we determined the DFA α exponent and based in this α values we calculated the parabolicity index (b) aiming to detect a difference between normal and with *status epilepticus* elicited by pilocarpine acutely in aged rats.

keywords: DFA, parabolicity index, *status epilepticus*

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic neurological disorder that is characterized by recurrent unprovoked seizures. These seizures are due to abnormal, excessive or synchronous neuronal activity in the brain. For description of a neural network such as a brain, normal or epileptic, the application of nonlinear dynamics is necessary to investigate different aspects of its complexity [1]. The nonlinear analysis method is effectively applied to electroencephalogram (EEG) to study the dynamics of its complex behavior [2]. The main utility of this method as a parameter of diagnostic for mental health evaluation mainly rests on the non-invasive nature of EEG. The approach is based on the principles of nonlinear dynamics and deterministic chaos that involves the characterization of the system attractors with its invariant parameters. This method is far more superior to the traditional linear

methods such as the Fourier transforms and power spectral analysis [2].

DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS AND PARABOLICITY INDEX (B)

The Detrended Fluctuation Analysis (DFA) of the amplitude fluctuations of the ECoG in the time intervals of 10 s were segmented and a DFA software from the physionet (www.physionet.org) was used to find a scaling exponent (α) [3]. The DFA calculates the scaling exponent by the root-mean-square fluctuation of the integrated and linearly detrended signals, $F(w)$, as a function of window size, w . For signals that have no correlation $\alpha=0.5$. For series that have power-law correlations the $0.1 < \alpha < 0.5$ or $0.5 < \alpha < 1.0$, the power law comes from the amplitude fluctuation $F(w)$ that is $F(w) \sim w^\alpha$; the DFA scaling exponent, α , the value indicate power-law scaling behavior and the presence of temporal correlations [3].

The deviations from Power-Law observed in the calculation of scaling exponent α in the di-log graphic was calculated by a derivative parameter "parabolicity index," b , that is describe as follow: $b = 1 - E2/E1$, where $E1$ is the mean-squared error (MSE) of the linear fit and $E2$ the MSE of the polynomial fit degree 2 in double-logarithmic coordinates as described elsewhere [4].

In this study, we used the nonlinear parameter b of ECoG from rats with *status epilepticus* induced by pilocarpine acutely.

2. MATERIALS AND METHODS

All tests were performed on 6 rats (400-620 g) (18 moths). The rats were anesthetized with chloral hydrate (4,7 ml/kg, 10%, i.p.) and placed in a stereotaxic apparatus. One electrode silver-chloride positioned in a temporal area of right hemisphere. Another silver-chloride cortical electrode was put on the skull as

reference ground. After the control recording of 30 minutes duration the rats received intraperitoneal injections of pilocarpine hydrochloride (350 mg kg⁻¹), and the recording continued about 1:30 hours. The *Status Epilepticus* (SE) was displayed by characteristic seizures. After recording the animals were euthanized. DFA was analyzed using segments with period of ten seconds after the recording with 2 kHz in an amplifier system (EMG System 410C). Each segment was obtained by segmentation using the Windaq 2.44 software and after segmentation we obtained the mean frequency of neocortical rhythms alpha (8-14Hz), beta (14-32Hz), theta (4-8Hz) and delta (0-4Hz) by using the OriginPro 8 software by applying a filter band pass FFT (Fast Fourier Transform). The movement artifacts and the periods of artifacts discharges were manually removed of the analysis. The significance level was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed with OriginPro 8 software using an unpaired Student t test.

3. RESULTS

The table 1 shows the scaling exponent (α) values determined from DFA in control and SE conditions recorded from anesthetized rats.

DFA Scaling exponent (α)				
Conditions	alpha	beta	theta	delta
Control	1,7624	1,6598	1,8188	1,6406
	± 0.0158	± 0.0282	± 0.0116	± 0.0126
	n=36	n=36	n=36	n=36
SE	1,7460	1,6552	1,8145	1,6683
	± 0.0216	± 0.0292	± 0.0152	± 0.0093
	n=36	n=36	n=36	n=36

Table 1 – Scaling exponent (α) represented as mean \pm standard error mean (SEM) for the oscillations in alpha, beta, theta and delta frequency bands. n is the number of segments from six rats.

All results are in agreement with the literature that predicts an α for anesthetized rats between 0.8 to 2.0, we believe that the cloralose anesthesia by itself induce deep anesthesia in ours animals, by the way values of α are large in relationship with those in awake animals. These values we did not disclose any difference between the rhythms as showed previously for awake animals. A Student t test was used for comparison and a significance level of 5% was adopted.

Parabolicity index (b)				
Conditions	alpha	beta	theta	delta
Control	0.7355	0.9018	0.8085	0.8811
	± 0.0027	± 0.00	± 0.0077	± 0.00
	n=36	n=36	n=36	n=36
SE	0.7420	0.9019	0.7987	0.8608
	± 0.0048	± 0.00	± 0.0072	± 0.0044
	n=36	n=36	n=36	n=36

Table 2 – Parabolicity index, b, represented as mean \pm standard error mean (SEM) oscillations in alpha, beta, theta and delta frequency bands. n is the number of segments from six rats.

The table 2 shows the mean b value of the rats submitted to ECoG recordings in the control, normal and SE conditions

elicited by pilocarpine. In the table 2, is showed that delta oscillations have a very significant difference for the parabolicity index for control in relation to the SE ($t=2.906$, $p=0.00049$). The others rhythms alpha, beta and theta did not show any difference between control and SE. The difference between the b mean values for the four bands in the control and SE conditions.

4. DISCUSSION

The parabolicity index, b, disclosed a more efficient method than the DFA α exponent for detect difference between the ECoG rhythms from normal in relation to *status epilepticus* induced by pilocarpine. The higher values of α showed in the Table 1 could be resultant of deep anesthesia [5] or a recurrence the age (18 months) of the animals [6]. Further studies are necessary to compare animals of different ages. This could explain why the scaling exponent α fails to detect changes induced by pilocarpine for very small changes as acutely induced. The difference observed here may be consequence of the used parameter b that could be more accurate to see the difference between the two conditions, once the *status epilepticus* is acutely induced by pilocarpine in old rats.

5. CONCLUSION

We conclude that the parabolicity index, b, is able to detect the difference between normal and epileptic rats, even if neither difference is disclosed by the α exponent as noted for the rhythms studied here.

References

- [1] L. Chauvie`re, N. Rafrafi, C. Thinus-Blanc, F. Bartolomei, M. Esclapez, and C. Bernard, "Early Deficits in Spatial Memory and Theta Rhythm in Experimental Temporal Lobe Epilepsy", *The Journal of Neuroscience*, Vol. 29, No. 17, pp.5402–5410, April 2009
- [2] C.J. Stam, "Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging Field", *Clinical Neurophysiology*, Vol.116, pp. 2266–2301, June 2005
- [3] C-K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, A.L. Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series". *Chaos*, Vol. 5, No.1, pp. 82-87, February 1995.
- [4] K. Linkenkaer-Hansen, D. J. A. Smit, A. Barkil, T. E. M. van Beijsterveldt, A. B. Brussaard, D. I. Boomsma, A. van Ooyen and E. J. C. de Geus, "Genetic Contributions to Long-Range temporal Correlations in Ongoing Oscillations" *The Journal of Neuroscience*, Vol. 12, No. 27, pp.13882–13889, December 2007.
- [5] P. Gifani, H.R. Rabiee, M.H. hashemi, P. Taslimi and M. Ghanbari, "Optimal fractal-scaling analysis of human EEG dynamic for depth of anesthesia quantification", *Journal of the Franklin Institute*, Vol. 344, No. 1, pp.212-229, August 2007.
- [6] E. A. Cavalheiro, D.F. Silva, W.A. Turski, L. S. Calderazzo-Filho, Z. A. Bortolotto and L. Turski, "The susceptibility of rats to pilocarpine-induced seizures is age-dependent" *Developmental Brain Research* Vol. 37, No.15, pp. 43-58, December 1987

CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO DO DDays

Dear Dr. Romildo Nogueira:

Congratulations! Your paper "Detrended fluctuation analysis and parabolicity index in aged rats with status epilepticus elicited by pilocarpine acutely" has been selected to be presented in the Dynamics Days South America 2010 (DDays_SA 2010). All papers were peer reviewed by a committee of internationally recognized experts. Only those top ranked papers were selected for presentation in DDays_SA, criteria used for the selection was based on the quality of the paper, which includes aspects of original contribution, technical content and readability. The reviews for your contribution are below and can be also found at

<https://submissoes.sbc.org.br/PaperShow.cgi?m=69633>.

Please, read reviewers comments and modify your paper accordingly. No further modification will be allowed. Please, proofread your paper.

You MUST upload the final version of your extended abstract by at most June 12nd, 2010. Please, go to the same URL where you have upload your original manuscript.

Please, CHECK THE REPORT made by the reviewers and modify your extended abstract accordingly. Please, verify if your extended abstract is formatted according to the specifications and if you have provided the.doc or .tex in a .zip file. Note that If we do not have all theses information, your work WILL NOT APPEAR IN THE ABSTRACT BOOK.

IMPORTANT *** IMPORTANT *****IMPORTANT**

We ASK YOU, as the next step in preparing your participation to the Dynamics Days that you REGISTER yourself. To do that, go to the webpage <http://www.lac.inpe.br/ddays/registration.jsp> and submit your online registration.

Even if you do not intend to pay your registration fee now, it is VERY IMPORTANT that you register yourself IMMEDIATELY. It will allow the organization to know who is really interested in attend DDays and make the arrangements accordingly.

Furthermore, in the registration website <https://www.funcate.org.br/ddays/> you will be able to apply for financial support and to find in a list people that want to share a room with you during the conference.

In related to FINANCIAL SUPPORT, we do have available a grant from ICTP that allow us to give financial support for a reduced number of students and young researcher from developing countries in special in South America, with exception of Brazil. You can apply to that in the registration website.

For the Brazilians, in special students and posdoc, we also have available same resources that allow us to give a SPECIAL LOW REGISTRATION FEE. You can also apply for that in the registration website.

Regarding to air transportation, TAM is the OFFICIAL AIR CARRIER for the Dynamics Days South America 2010. It means that it will give to the participants a VERY SPECIAL AIR FARE. To have this advantage, you need to book your air ticket through ASAS BRAZIL travel agency. Please, send your reservation request using the email contato@asasbrasilviagens.com.br. Include in the subject and in your message the following: REQUEST FOR AIR TICKET RESERVATION – DYNAMICS DAYS PARTICIPANT. You can also make your reservation using the phone number +55-12-3937-6516.

The official event hotel is FARO HOTEL. If possible, make your reservation in this hotel. Other hotels are listed in the event website. We will provide free transportation from these hotels to INPE in the morning and after the end of activities each day.

We also take the opportunity to invite you to visit DDays_SA web page

<http://www.lac.inpe.br/ddays>

to check the technical program which includes plenary talks, minisymposia, oral sessions, poster sessions and social events and to find out informations regarding lodging, transportations and visa information. Note that we have an official hotel associated to the event. It would be very interesting if you could stay in São José dos Campos in this hotel. However, if you do not want to stay in this hotel, we are working to provide transportation from all the hotels in the list to INPE and vice-versa.

If you have any doubts, fell free to contact us using the email Dynamics.Days.SA@gmail.com

Dynamics Days South America integrates the Dynamics Days World. Thus, once again, congratulations for your great work and achievement.

We looking forward to meet you at INPE in São José dos Campos, Brazil.

Best regards,

Elbert E. N. Macau
Dynamics Days South America 2010 TPC Chair

===== Review =====

*** Appropriateness (Relevance of the paper for DDays 2010): 1: Not relevant 2: Little relevance 3: Relevant 4: Major Relevance 5: Of great interest

Evaluation=Major Relevance (4)

*** Correctness (Technical soundness and correctness of the paper): 1: Poor 2: Weak 3: Good 4: Very good 5: Excelent

Evaluation=Very good (4)

*** Originality (Rate the paper about its originality): 1: Nothing original 2: Minor variation of known technique 3: Major variation or combination of known techniques 4: Never been done this way before 5: Completely original

Evaluation=Completely original (5)

*** Presentation (Quality of the presentation (text, figures, tables, formulaes)): 1: Poor 2: Weak 3: Good 4: Very good 5: Excelent

Evaluation=Very good (4)

*** Overall recommendation (Rate the paper on overall aspects): 1: Strong Reject 2: Weak Reject 3: Weak Accept 4: Accept 5: Strong Accept

Evaluation=Strong Accept (5)