

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

MARIA DA SOLEDADE ROLIM DO NASCIMENTO

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO PROCESSAMENTO VISUAL EM
PACIENTES MIGRANOSOS**

RECIFE

2017

MARIA DA SOLEDADE ROLIM DO NASCIMENTO

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO PROCESSAMENTO VISUAL EM
PACIENTES MIGRANOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora

Linha de Pesquisa: Neurociência

Orientador: Prof^o Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Co-orientadora: Prof^a Dra. Maria Lúcia Gurgel da Costa

RECIFE

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

N244c Nascimento, Maria da Soledade Rolim do.

Conectividade Funcional do Processamento Visual em pacientes
migranos / Maria da Soledade Rolim do Nascimento. – 2017.

87 f.: il. ; 30 cm.

Orientador: Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2017.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2017-120)

MARIA DA SOLEDADE ROLIM DO NASCIMENTO

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO PROCESSAMENTO VISUAL EM PACIENTES
MIGRANOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora

Aprovada em 22/02/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas
Faculdade dos Guararapes

Prof^a Dra. Kátia Karina do Monte Silva

Prof^a Dra. Rosana Christine Cavalcanti Ximenes
Universidade Federal de Pernambuco – CAV

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins (Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a Deus, agradecendo a força concedida para que eu pudesse superar as vicissitudes do caminho ao longo das atividades do doutorado.

À memória de minhas três avós: Adelina do Rosário, Maria da Soledade Rolim e Osana Dantas, mulheres nordestinas e sertanejas, cujos exemplos de coragem e caráter ajudaram a forjar muito do que sou hoje

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo.

À minha querida família: Meus pais, Marineide e Micias e minha irmã, Denise, por constituírem a base fundamental do meu ser. Aos meus pais, obrigada pelo esforço imenso para investir em minha educação.

Ao meu orientador, Prof^o Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, pela concepção inicial do projeto, por todo o conhecimento repassado e pelo suporte técnico que me permitiu adquirir a compreensão de um campo de conhecimento totalmente inédito para mim.

À minha co-orientadora, Prof^a Maria Lúcia Gurgel da Costa, por ter propiciado a minha iniciação científica e ensinado que o principal propósito de uma pesquisa é contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas. Agradeço por ter me encorajado e acreditado em mim desde o princípio, fazendo parte da minha trajetória acadêmica até aqui, o doutorado.

Aos queridos colegas do laboratório de Neurofisiologia, os Neurofisioloucos, a amizade de vocês foi uma das maiores conquistas do doutorado! Ana Paula, gratidão por você ter compartilhado seu conhecimento e me auxiliado nos meus passos iniciais no fabuloso mundo do EEG. Riciele (Ricii), obrigada pela acolhida gentil e por todo o apoio durante esta caminhada. Emerson, obrigada pela gentileza de ter passado café naqueles momentos em que o cansaço batia e pelos memes ridículos que sempre me faziam rir. Agradeço à Prof^a Belmira Lara pela partilha generosa do seu conhecimento e pelas palavras de incentivo.

Aos meus familiares: tios, primos e avós, cada qual de seu modo, que tanto colaboraram para a minha formação, em especial aos tios Antônio Rolim e Graça Barros Rolim, Francisco Guedes e Maria do Socorro Rolim, Francisco Vieira e Marilene Rolim, João Bosco e Fátima Lopes e Vital Rolim e Elenice, obrigada pelo constante encorajamento ao longo de meus estudos.

Aos queridos amigos que me honram com suas preciosas amizades desde a graduação: Elisângela Barros, Elton Oliveira, Mirella Azevedo, José Marcos da Silva e Thalita Karina. Elton, obrigada por toda a paciência de ouvir meus desabafos e de me animar nos momentos difíceis.

Às minhas queridas amigas que acompanharam toda esta saga acadêmica, desde lá do mestrado e estenderam suas mãos, tanto para me abraçar nos momentos felizes, como para me ajudar nos momentos difíceis: Marina Rosas, Morgana Melo, Rebeca Vidal e Shorea Salmanzadeh.

À amiga Kelly Fernanda Seára da Silva, que mesmo distante geograficamente, sempre demonstrou carinho e torcida por mim, seu exemplo de pesquisadora inspirou-me em minha caminhada científica.

À minha família cearense: Ivanira, Cízia e D. França obrigada pelo acolhimento e carinho durante minha permanência em Fortaleza.

A todos os Mestres que contribuíram para enriquecer a minha formação profissional e pessoal. Um agradecimento especial à Prof^a Sandra Lopes, pelos valorosos incentivos nos momentos mais cruciais, que me impulsionaram na direção da finalização deste trabalho. Agradeço ao Prof. Otávio Lins por todo apoio e suporte às atividades de pesquisa do EEG humano no grupo Neurodinâmica.

À equipe Nasf 2.3, Ane, Ana Carina, Carina Brito, Fernanda, Juliana e Josy, muito obrigada pela acolhida gentil e pelos bons e enriquecedores momentos no cotidiano do trabalho. Carina Brito (chefinha!) obrigada pela paciência e pela compreensão em entender a importância do doutorado na minha formação profissional.

Agradeço imensamente a todos que compõem o curso de Psicologia da Uninassau, meu primeiro lar na docência, onde pude construir a professora que hoje sou. Obrigada a todos meus amigos e companheiros de docência, um agradecimento especial para Andréa Siqueira, Flávio Romero, Karine Torres, Maria Eduarda Abrantes e Sandra Aoun, obrigada pelos momentos de escuta, paciência e suporte durante os meus imensos desabafos sobre o doutorado (uma coisa bem Soledad mesmo rrsrrsrs). Tatiana Nunes, obrigada pelas conversas fenomenológicas que me propiciaram belos insights sobre a temática da percepção sensorial. Agradeço à Prof^a Patrícia Sieber pela confiança inicial em meu trabalho, permitindo que eu exercesse a docência com liberdade e apoiando

minhas atividades como professora das disciplinas de Neuro no curso. Agradeço também à Prof^a Karla Cabral pela continuidade dos elos de confiança nas minhas atividades docentes, por toda a gentileza e apoio durante o meu trabalho. À toda equipe que compõe o bloco de Psicologia, obrigada aos funcionários do administrativo e da manutenção, cujo trabalho valoroso auxilia o bom andamento de nossas atividades docentes. Um obrigada especial ao super Elenilson Gomes, patrimônio afetivo do curso de Psicologia!

Um agradecimento especial a Fernando Nunes e Rackel Eleutério, obrigada por me ajudarem a reencontrar o caminho de mim mesma nos momentos tempestuosos!

Por último e não menos importante, um obrigada a todos meus alunos das disciplinas de Neuro e de Prática de Pesquisa do curso de Psicologia da Uninassau, o convívio com vocês me afeta e me permite afetar cotidianamente, enriquecendo não só a minha história como docente, mas também me enriquecendo como pessoa.

.... “As ciências humanas não têm consciência dos caracteres físicos e biológicos dos fenômenos humanos. As ciências naturais não têm consciência da sua inscrição numa cultura, numa sociedade, numa história. As ciências não têm consciência do seu papel na sociedade. As ciências não têm consciência dos princípios ocultos que comandam suas elucidações. As ciências não têm consciência de que lhes falta uma consciência...”
(Edgar Morin, Ciência com Consciência, 2005)

**“Stronger than fear
If I open my eyes
You disappear”**
(U2, Raised by Wolves)

RESUMO

Introdução: A migrânea é um tipo de cefaleia frequente na população, de caráter crônico, incapacitante e cuja etiologia é associada a distúrbios neurovasculares. É caracterizada por severas dores de cabeça, com sintomas autonômicos e frequente sensibilidade a estímulos sensoriais, como a luz, som e odores. A análise de registros eletroencefalográficos durante fotoestimulação associada a técnicas de neurocomputação, tais como coerência parcial direcionada, possibilita uma melhor compreensão acerca dos mecanismos do processamento visual nos pacientes com migrânea. O objetivo deste estudo foi analisar a conectividade funcional entre áreas corticais correspondentes à via dorsal de processamento visual (regiões occipital, parietal e frontal) nas pacientes com migrânea e quantificar a coerência parcial direcionada (CPD) após épocas de estimulação fótica. Tratou-se de um estudo transversal, observacional e descritivo. **Métodos:** Foram coletados registros eletroencefalográficos de doze mulheres com migrânea (migrânea com aura) e doze mulheres saudáveis (grupo controle), na faixa etária de 19-45 anos durante quatro períodos (épocas) de estimulação fótica, na frequência de 9Hz, na faixa gama do eletroencefalograma. Todas as participantes foram diagnosticadas clinicamente com migrânea, de acordo com a classificação da Sociedade internacional de cefaleia (International Headache Society - IHS). Posteriormente, os dados coletados foram analisados pelo método da coerência parcial direcionada (Sameshima; Baccalá, 1999), quantificando a conectividade funcional entre as áreas O-P-F: occipital (O1 ou O2), parietal (P3 ou P4) e frontal (F3 ou F4), com registros de ambos os hemisférios. **Resultados:** Quando comparado ao grupo controle, o grupo migrânea mostrou perfis diferentes de conectividade funcional entre a primeira e a quarta época de fotoestimulação. O hemisfério direito do grupo migrânea apresentou um relevante decréscimo nos valores de coerência parcial direcionada nas redes F4-O2 (Frontal - Occipital), F4-P4 (Frontal - Parietal), P4-F4 (Parietal-Frontal), estes achados podem ser sugestivos da existência de um hipofuncionamento da atividade cerebral como mecanismo protetivo no grupo das pacientes migranosas. No hemisfério esquerdo, o grupo migrânea apresentou um decréscimo dos valores na rede F3-O1. **Conclusões:** A atividade cortical do hemisfério direito e a conectividade funcional da rede F3-O1 no processamento visual nos sujeitos desta pesquisa demonstrou ser um biomarcador importante na compreensão da fisiopatologia da migrânea.

Palavras-chave: Enxaqueca com aura. Eletroencefalograma. Estimulação fótica. Redes neurais.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a frequent, chronic, disabling type of headache in the population and associated with neurovascular disorders. It is characterized by severe headaches, with autonomic symptoms and frequent sensitivity to sensory stimuli, such as light, sound and odors. The analysis of electroencephalographic records during photic stimulation associated with neurocomputing techniques, such as partial directed coherence (PDC) allows a better understanding of the mechanisms of visual processing in patients with migraine. The objective of this study was to analyze the functional connectivity between cortical areas corresponding to the dorsal visual processing pathway (occipital, parietal and frontal regions) in the patients with migraine and to quantify the PDC after periods of photic stimulation. **Methods:** Electroencephalographic records were obtained from twelve women with migraine (migraine with aura) and twelve healthy women (control group), aged 19-45 years during four periods (epochs) of photic stimulation, at the 9Hz frequency, in the gamma band of electroencephalogram. All participants were clinically diagnosed with migraine according to the International Headache Society (IHS) classification. Afterwards, the collected data were analyzed using the partial directed coherence method (Sameshima; Baccalá, 1999), quantifying the functional connectivity between the O-P-F areas: occipital (O1 or O2), parietal (P3 or P4) and frontal (F3 or F4) with records from both hemispheres. **Results:** When compared to the control group, the migraine group showed different profiles of functional connectivity between the first and fourth epochs of photic stimulation. The right hemisphere of the migraine group showed a significant decrease in the values of PDC in the F4-O2 (Frontal - Occipital), F4-P4 (Frontal - Parietal), P4-F4 (Parietal-Frontal) networks. These findings may be suggestive of a hypofunction of brain activity as a protective mechanism in the group of migraine patients. In the left hemisphere, the migraine group presented a decrease in the values in the F3-O1 network. **Conclusions:** The cortical activity of the right hemisphere and the functional connectivity of the F3-O1 network in the visual processing in the subjects of this research proved to be an important biomarker in the understanding of the pathophysiology of migraine.

Keywords: Migraine with aura. Electorencephalogram. Photic stimulation. Neural networks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Camadas de células da retina.	18
Figura 2 - Topografia do córtex visual.	20
Figura 3 - Áreas de associação do córtex visual.	21
Figura 4 - Esquema das vias dorsal e ventral no processamento visual.	22
Figura 5 - L'amour de Pierrot (1920), Salvador Dali.	24
Figura 6 - Períodos de estimulação fótica apresentados às voluntárias do estudo. .	41

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1:

Tabela 1 -Estudos selecionados que compõem a amostra50

Tabela 2 -Características analisadas nos estudos selecionados.....56

ARTIGO 2:

Tabela 1 - Mudanças nos valores de coerência parcial direcionada em redes neurais do hemisfério esquerdo quando comparadas a primeira e a quarta época de estimulação fótica.....71

Tabela 2 - Mudanças nos valores de coerência parcial direcionada em redes neurais do hemisfério direito quando comparadas a primeira e a quarta época de estimulação fótica.....74

Tabela 3 - Análise das redes neurais artificiais em ambos os hemisférios.....75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CGL**- Corpo Geniculado Lateral
- CPD**- Coerência Parcial Direcionada
- DAC**- Depressão Alastrante Cortical
- EEG**- Eletroencefalograma
- EMT**- Estimulação Magnética Transcraniana
- fMRI**- Ressonância Magnética Funcional
- IHS**- International Headache Society
- MEG**- Magnetoencefalografia
- PET**- Tomografia por Emissão de Pósitrons
- RNA**- Redes Neurais Artificiais
- SCP**- Substância Cinzenta Periaquedutal
- S2**- Córtex Somatossensorial Secundário
- TCLE**- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- V1** – Córtex Visual Primário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO PROCESSAMENTO DE ESTÍMULOS VISUAIS .	17
2.1 Bases neuroanatômicas do processamento visual	17
2.2 Percepção da informação visual	22
3 MIGRÂNEA: FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO	26
3.1 Definição e fisiopatologia da migrânea	26
3.2 Classificação, sinais e sintomas da migrânea	29
4 MIGRÂNEA, ELETROENCEFALOGRAMA, ESTUDOS DE NEUROIMAGEM E COERÊNCIA PARCIAL DIRECIONADA	32
4.1 Migrânea, eletroencefalograma e estudos de neuroimagem.....	32
4.2 Migrânea, eletroencefalograma e coerência parcial direcionada (Partial directed coherence – PDC).....	35
5 HIPÓTESE	38
6 OBJETIVOS	39
6.1 Objetivo Geral	39
6.2 Objetivo Específico	39
7 MÉTODOS	40
7.1 Participantes:.....	40
7.2 Registro do eletroencefalograma (EEG):	40
7.3 Análise da coerência parcial direcionada (CPD):.....	42
7.4 Análise das redes neurais artificiais (RNA)	43
8 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
ARTIGO 1:	45
ANALYSIS OF VISUAL PROCESSING THROUGH ELECTROENCEPHALOGRAPH (EEG) AND PHOTIC STIMULATION IN MIGRAINE PATIENTS	45
ARTIGO 2:	63
DECREASE OF COHERENCE IN THE RIGHT HEMISPHERE AND THE FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF VISUAL PROCESSING IN MIGRAINEURS	63
9 CONCLUSÕES	78
REFERÊNCIAS	80
ANEXOS	86
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UFPE	86

1 INTRODUÇÃO

A migrânea é um tipo comum de cefaleia, de natureza incapacitante, caracterizada por ataques recorrentes de dores de cabeça com intensidade moderada à severa, por vezes precedida por distúrbios visuais, motores, sensoriais ou de linguagem (DAHLEM, 2013).

Na remota época de 80 d.C, Arateus da Capadócia já descrevia a migrânea como uma dor localizada de um lado da cabeça, associada a sintomas como vômitos, suores, fenômenos de perturbação visual e a denominou de *heterocrânia*. Sobre os que sofriam com a condição de *heterocrânia*, Arateus registrou a descrição de que estas pessoas pareciam cansadas da vida, evitavam a luz, pois a escuridão trazia alívio à doença e nem sequer toleravam contemplar ou ouvir algo apazível (KOEHLER; VAN DE WIEL, 2001).

Já Sacks (2015) define a migrânea (ou enxaqueca, terminologia adotada em sua obra) como um evento físico que também pode ser, desde seu princípio, um evento emocional ou simbólico, expressando as necessidades tanto fisiológicas como emocionais do paciente. Para este mesmo autor, a migrânea não deve ser analisada apenas pelos sintomas pontuais, mas em um contexto de compreensão geral, onde se constitui uma verdadeira “constelação característica” de sintomas interligados uns aos outros.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a migrânea está no ranking das quarenta condições que mais causam incapacidades, além da literatura especializada sugerir que cerca de 1% da população mundial pode conviver com este tipo de cefaleia (STONE et al., 2010; NATOLI et al., 2009).

Apesar da migrânea representar um grande desafio para os serviços de saúde pública, sua fisiopatologia ainda não é um mecanismo totalmente compreendido e há poucas descrições de biomarcadores disponíveis para auxiliar no diagnóstico (GRANZIERA et al., 2006). Pacientes migranosos referem que os sintomas premonitórios ocorrem em até 48 horas antes das crises de migrânea, sendo os sintomas mais comuns a fotofobia, fonofobia, alterações do sono e alterações de humor (CAREZZATO, 2014). Estes sintomas muitas vezes impedem a realização de suas atividades diárias, impactando negativamente na qualidade de vida.

Dentro do contexto de constelação característica de sintomas referenciado por Oliver Sacks, não é difícil conhecermos histórias de pessoas que convivem com a migrânea em seu cotidiano e enfrentam limitações nos seus níveis de qualidade de vida. Não são raros os relatos de dificuldades na capacidade laborativa, prejuízos na interação social e alterações comportamentais.

Desta forma, este trabalho ao se propor analisar uma atividade neurofuncional que fosse característica da migrânea, buscou alcançar um maior entendimento sobre as particularidades da conectividade funcional no cérebro desta população, investigando a existência de um possível biomarcador específico na fisiopatologia da migrânea. A investigação e descrição de biomarcadores neste tipo de cefaléia propiciam subsídios que podem contribuir na ampliação da diversidade de intervenções terapêuticas e conseqüentemente, possibilita a adaptabilidade das mesmas diante dos diferentes perfis de pacientes migranosos.

REVISÃO DE LITERATURA

2 NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO PROCESSAMENTO DE ESTÍMULOS VISUAIS

2.1 Bases neuroanatômicas do processamento visual

A visão é um sentido de grande complexidade e a capacidade de enxergarmos implica em um grande trajeto, onde a partir do momento em que uma informação visual chega à retina inicia-se um caminho para o processamento destes estímulos, que segue do olho ao córtex cerebral (GUILLERY; SHERMAN, 2002).

O olho é o órgão sensorial primário da visão, responsável por receber a luz, focá-la e codificar os primeiros sinais neurais que seguirão para a via óptica. Para alcançar a retina, o estímulo visual necessita passar pela câmara anterior, pupila, zonas ciliadas, músculo ciliar e câmara posterior (PRASAD; GALETTA, 2011)

Os receptores visuais assim como os neurônios I, II e III da via óptica localizam-se na retina. A retina é um neuroepitélio, derivada de uma evaginação do diencéfalo primitivo, a vesícula óptica, que por sua vez, transforma-se no cálice óptico. E o cálice óptico é uma estrutura importante porque dele se diferenciam os três primeiros neurônios (I, II e III) que irão compor a via óptica (MACHADO, 2006).

A retina é composta por várias camadas de células distintas, a camada mais interna é chamada de **camada de neurônios ganglionares**. Existem ainda duas camadas nucleares, nelas encontramos os corpos celulares de células específicas relacionadas à visão: células bipolares, horizontais e amácrinas, localizadas em uma porção mais interna e na parte mais externa estão os fotorreceptores ou células fotossensíveis (**Figura 1**). Os fotorreceptores estabelecem sinapses com as células bipolares, já as células bipolares farão sinapses com a camada de neurônios

ganglionares cujos axônios formam o nervo óptico, o II par craniano (NISHIDA, 2012).

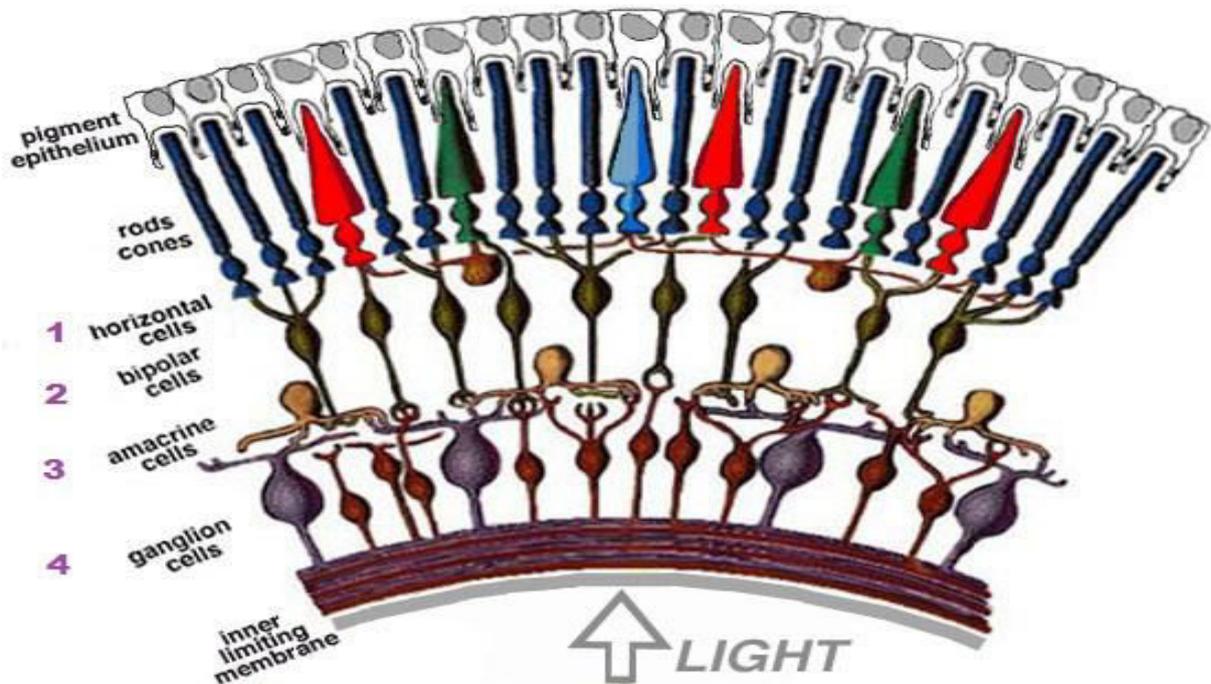


Figura 1- Camadas de células da retina. Legenda: 1 – células horizontais, 2 – células bipolares, 3 – células amácrinas, 4 – camada de neurônios ganglionares. Fonte: Phys 206. Disponível em: <http://phys-sun-1.phys.boun.edu.tr/~semiz/universe/far/07.htm>

O nervo óptico é composto aproximadamente por cerca de 1,2 milhões de axônios das células ganglionares, que inicialmente são axônios do tipo amielínicos (BRUSCH; AREY, 1942). Os axônios, inicialmente amielínicos, percorrem a superfície interna da retina, convergindo para a papila óptica, na parte posterior da retina. Ao nível da papila óptica, os axônios das células ganglionares tornam-se mielínicos, formando o nervo óptico (MACHADO, 2006).

Potts et al.(1972), conduziram um estudo morfológico onde descreveram que cada fibra do nervo óptico está rodeada por uma bainha de mielina e que as fibras amielínicas estariam localizadas em torno dos vasos maiores, em número bem mais reduzido quando comparado ao quantitativo de fibras mielínicas.

De cada globo ocular partirá um nervo óptico, os nervos dos dois lados formarão o quiasma óptico, deste, irão se destacar posteriormente os dois tractos ópticos que terminam nos respectivos corpos geniculados laterais (MACHADO, 2006). A decussação no quiasma óptico permite reunir informações das metades de cada retina, metades estas que vêm a mesma parte do campo visual (PRASAD; GALLETA, 2011). Assim, esta decussação parcial de fibras visuais no quiasma óptico demonstra que na via óptica é válido o princípio de que o hemisfério cerebral de um lado está relacionado com as atividades sensitivas do lado oposto (MACHADO, 2006).

Já o corpo geniculado lateral (CGL) é uma estação de retransmissão importante para a percepção visual, com controle dinâmico sobre a natureza da informação que é transmitida ao córtex visual, recebendo também grande modulação de conexões do núcleo reticular do tálamo (GUILLERY; SHERMAN, 2002). O corpo geniculado lateral e o corpo geniculado medial são considerados como uma divisão do diencefalo, o *metatálamo* (MACHADO, 2006).

Vias paralelas de processamento de diversos aspectos da informação visual possuem destinos específicos no tálamo, são as vias **M**, **P** e **K**. A via **M** (também chamada de canal M) é composta por axônios de células ganglionares M que projetam às camadas magnocelulares do CGL. Já os axônios das células ganglionares **P** projetam às camadas parvocelulares do CGL. E por fim, na via **K**, os axônios terminam nos espaços interlaminares do corpo geniculado lateral (LENT, 2010).

O córtex visual primário (V1) corresponde à área 17 de Broadmann, localizada nos lábios do sulco calcarino, na face medial do lobo occipital. O V1 é a

primeira área a receber informação do corpo geniculado lateral e apresenta múltiplas conexões com áreas visuais circundantes. A partir do V1 há diversas áreas corticais que contribuem para percepção visual, as áreas extra-estriadas, denominadas de áreas visuais V2, V3, V4 e V5 (PEREIRA; REIS; MAGALHÃES, 2003).

De Yoe et al. (1996) realizaram um mapeamento do cérebro de humanos através de ressonância magnética, os autores descreveram que a topografia das áreas do córtex visual eram consistentes com a organização já descrita em primatas. V1 ocupa a fissura calcarina e projeta diretamente para a área V2 (área secundária). As fronteiras entre V1 e as duas metades de V2 (dorsal e ventral) são marcadas um pouco acima e um pouco abaixo do sulco calcarino (**Figura 2**). A área V3 (área terciária) abrange uma faixa cortical localizada anteriormente à V2

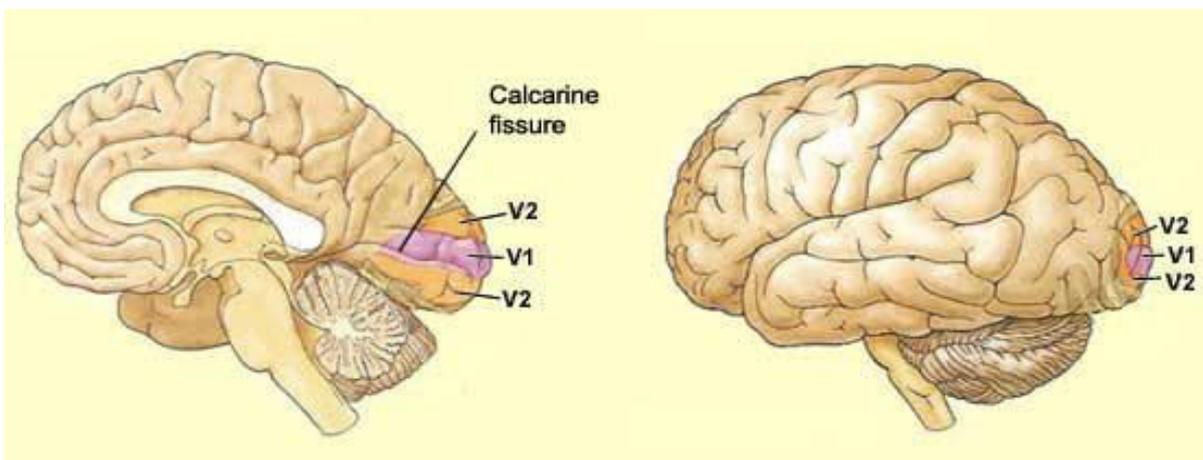


Figura 2- Topografia do córtex visual. Legenda: V1 – córtex visual primário, V2 – córtex visual secundário. Fonte: McGill. Disponível em: http://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_02/d_02_cr/d_02_cr_vis/d_02_cr_vis_3b.jpg

Mishkin; Ungerleider; Macko (1983) conduziram estudos com primatas, analisando as áreas implicadas na visão. Estes autores descreveram que as áreas visuais estão organizadas em duas vias paralelas, hierarquizadas e especializadas, cada uma delas tendo o córtex estriado como fonte do input inicial. Estas vias são a via occipitotemporal (via ventral), que segue o curso do fascículo longitudinal

inferior, sendo crucial para a identificação visual de objetos. A outra via é a via occipitoparietal (via dorsal), com trajeto ao longo do fascículo longitudinal superior, constituindo um local importante para a percepção espacial de objetos.

A via dorsal é composta por uma sequência de áreas corticais que conectam a via **M** com a área V5 do córtex temporal, através de V1, V2 e V3. E a área V5 realiza o papel de distribuir a informação para áreas próximas ao lobo parietal. Já a via ventral conecta as vias **K** e **P** com a área V4 (córtex temporal) através de V1, V2 e V3 (**Figura 3**). E a área V4 encarrega-se da distribuição da informação para outras regiões do lobo temporal (LENT, 2010).

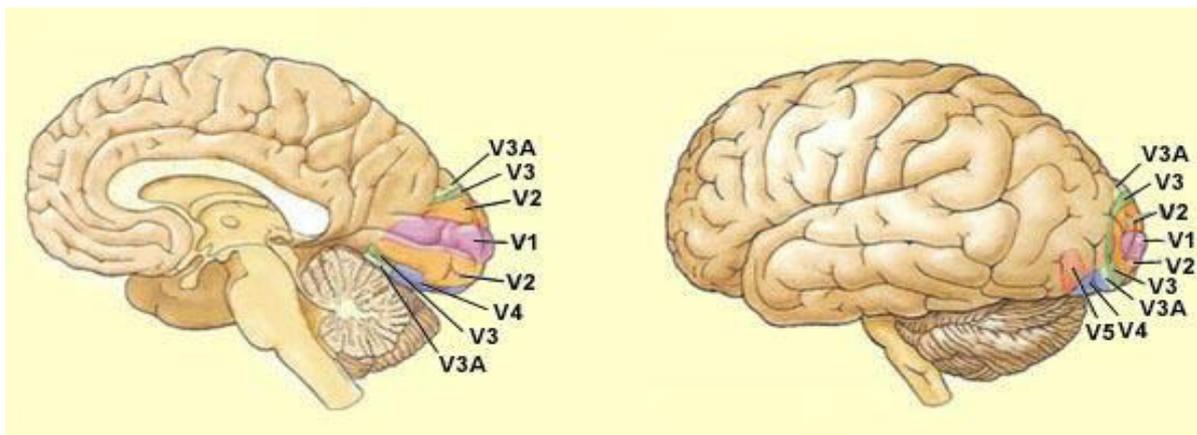


Figura 3- Áreas de associação do córtex visual. Fonte: McGill. Disponível em: http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_02/i_02_cr/i_02_cr_vis/i_02_cr_vis_3b.jpg

Posteriormente, Ungerleider; Haxby (1994) detalharam mecanismos do processamento visual nestas vias, analisando o córtex de humanos através de tomografia por emissão de pósitrons (PET). Os autores descreveram que áreas do córtex occipitotemporal, especificamente as faces medial e posterior do giro fusiforme, foram ativadas seletivamente em tarefas de identificação de faces. No córtex occipitoparietal, na região parietal superior e próxima ao fundo do sulco intraparietal, houve ativação seletiva induzida por tarefas de localização e

correspondência de objetos. Os achados desta pesquisa indicaram que assim como nos primatas, os seres humanos também possuem duas vias funcionalmente especializadas de processamento visual, com possíveis extensões para o lobo frontal (**Figura 4**).

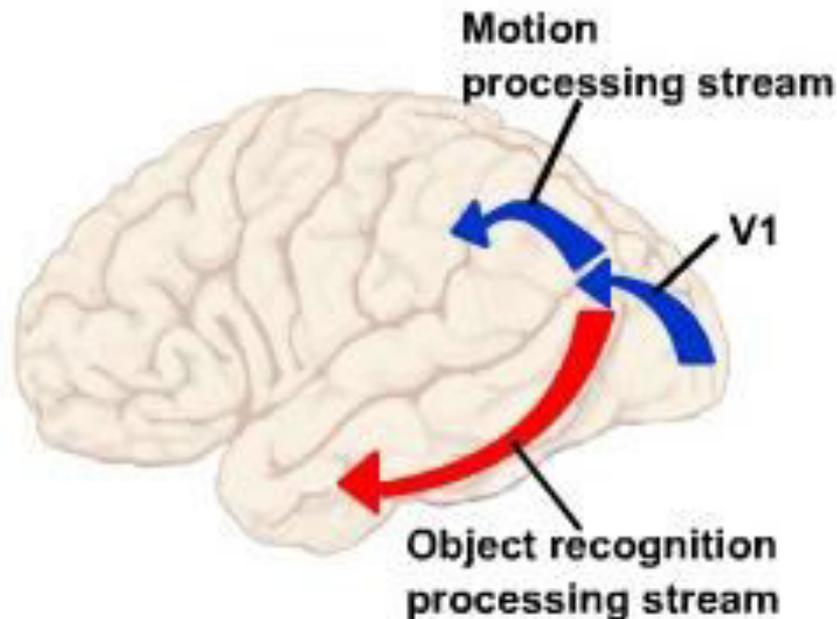


Figura 4- Esquema das vias dorsal e ventral no processamento visual. Seta azul (parte superior): Via dorsal (*where*). Seta vermelha (parte inferior): Via ventral (*what*) Fonte: University of Texas Medical School at Houston. Disponível em: <http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s2/chapter15.html>

2.2 Percepção da informação visual

Diante da quantidade e variedade de estímulos sensoriais que recebemos continuamente, como seria o caminho pelo qual o cérebro escolheria perceber e dedicar atenção a um determinado estímulo? Em relação à informação visual, no córtex existem representações em áreas específicas e definidas para cada componente de um objeto, tais como forma, cor e tamanho. A percepção é um processo holístico, ativo e organizador das informações sensoriais que se

relacionam de forma integrada, sendo assim um processo contexto-dependente, pois nosso cérebro faz inferências acerca do que é visto a partir de experiências passadas e de como está organizado o sistema de reconhecimento e identificação de objetos (BRANDÃO, 2002).

A literatura acerca da dinâmica do processamento visual tem procurado distinguir se a capacidade de orientação de seletividade no processamento visual é derivada de uma alimentação prévia (*feedforward*) proveniente do tálamo ou de uma retroalimentação (*feedback*) com entradas dentro do circuito cortical. Há evidências de que estes dois mecanismos são importantes para moldar a atividade dos neurônios do córtex visual primário (V1) e que ambas as entradas (*feedforward* e *feedback*) realizam ajustes de neuroplasticidade entre si (SCHUMMERS; SHARMA; SUR, 2005).

O conceito de atenção pode ser sintetizado como um processamento diferencial de fontes simultâneas de informações (VAN DER LAAR et al., 1997) e no caso do processamento da informação visual é de extrema relevância. Os objetos podem atrair nossa atenção de maneira exógena ou endógena. Objetos que diferem muito do ambiente, em características mais específicas como cor, tamanho ou continuidade ou aqueles que possuam alguma relevância especial, como um nome, por exemplo, despertam a atenção exógena ou *bottom-up*. Já na atenção endógena ou *top-down*, os níveis cognitivos mais altos do cérebro influenciam o sistema atencional a selecionar em prol de uma característica ou de um conjunto delas, amparadas no conhecimento e expectativas do observador (NEVES; GONZAGA; SLAETS, 2000).

Exemplos de atenção exógena ou *top-down* podem ser encontrados na arte, como por exemplo, na sequência de ilusões ópticas (optical illusions collection) do pintor Salvador Dali (**Figura 5**).

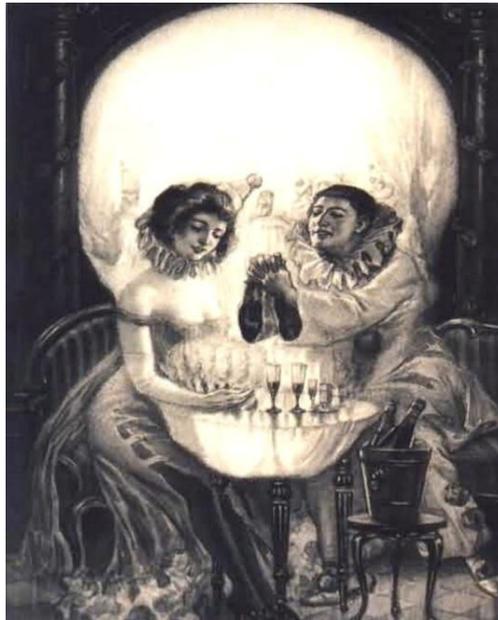


Figura 5- L'amour de Pierrot (1920), Salvador Dali. Fonte da imagem: http://www.chilloutpoint.com/art_and_design/illusions-through-the-paintings-of-salvador-dali.html

A visão e a resposta dos neurônios corticais não são influenciadas apenas pelas características espaciais do objeto, mas também pela resolução temporal do estímulo visual. Um aspecto fundamental do processamento visual é a representação interna da localização do estímulo, amparada no histórico de quantas vezes e em que intervalos de tempo este objeto apareceu. Sabe-se que uma proporção substancial de neurônios V1 representa em suas respostas a possibilidade de predição do surgimento de um determinado alvo de processamento com base em um padrão prévio de sequência temporal de estímulos (SCHUMMERS; SHARMA; SUR, 2005).

As respostas fornecidas pelos neurônios V1 para uma atividade visual requerem a integração dos sinais de entrada *top-down* com os sinais de entrada *bottom-up* que carregam as informações visuais acerca de um determinado objeto. Os sinais *top-down* possuem provável origem a partir do córtex parietal e do córtex frontal e estão implicados em um papel chave nas decisões rápidas de movimentos sacádicos dos olhos (GLIMCHER, 2001).

A resposta (output) de uma área cortical visual pode ser interpretada de formas diferentes, dependendo da função do alvo. As estruturas dedicadas ao processamento visual mais elementar fariam uma leitura dos neurônios V1, obtendo informações sobre a imagem, enquanto estruturas envolvidas com os movimentos oculares modulariam a direção do olhar. Desta forma, nenhuma área cortical, nem mesmo o córtex visual primário seria uma área estritamente sensorial, pelo contrário, as áreas corticais contribuiriam como um todo (aspectos somestésicos e motores) no processamento da informação visual, processo em si que expressa um fenômeno (GUILLERY; SHERMAN, 2002).

A filosofia de Heidegger apresenta conceitos fundamentais para a fenomenologia existencial, que constitui linhas de pensamento contemporâneas em diversas áreas de conhecimento, como a Psicologia, Psiquiatria e Neurociência. Dentre estes conceitos estão o *Dasein*, ser-no-mundo, angústia, decisão, fazendo que a filosofia Heideggeriana esteja centrada no sentido do ser, nos seus modos e nas suas maneiras como se expressa (MOREIRA, 2010).

Humberto Maturana (2001), neurobiólogo defensor da biologia do conhecer, postula que há de se assumir a existência de dois domínios disjuntos, o domínio da fisiologia e o domínio da conduta ou comportamento para o entendimento de um

fenômeno. Sendo a percepção visual um tipo de fenômeno, o observador define critérios como semelhança ou equivalência amparado em suas próprias experiências, configurando suas realidades. Assim, podemos inferir que o mecanismo gerativo de um fenômeno e o fenômeno que se pretende explicar resultam um do outro e as explicações científicas não serão reducionistas, já que ambos os domínios se inter-relacionam, em qualquer circunstância, ampliando assim o olhar no entendimento da fisiopatologia da migrânea .

3 MIGRÂNEA: FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

3.1 Definição e fisiopatologia da migrânea

Migrânea ou enxaqueca é uma desordem de origem neurovascular, com ocorrência de episódios de dor de cabeça acompanhados por sintomas autonômicos e neurológicos (DE TOMMASO et al., 2013). A migrânea representa para muitas pessoas uma inconveniência constante, impactando negativamente na qualidade de vida e capacidade laborativa. Stewart et al.(2008) analisaram uma base de dados de abrangência nacional e constataram uma incidência cumulativa de episódios de migrânea, durante um período de dez anos, em 43% das mulheres e 18% dos homens (n=163.186). Os autores também relatam que a idade média de início dos episódios ocorre entre os 24-25 anos e a incidência da migrânea nesta população jovem pode sugerir uma influência genética na ocorrência das crises.

No Brasil, Pahim et al. (2006) conduziram um estudo de base populacional na região sul, os mesmos constataram a prevalência da migrânea em 10,7% da população (n= 2.715) e que as mulheres apresentavam quatro vezes mais episódios migranosos do que os homens (16,2% *versus* 3,9%). Estes achados corroboram com dados de domínio público já divulgados pela Sociedade brasileira de cefaleia,

onde é citado que a prevalência da migrânea varia de 10 a 20% da população, ocorrendo preponderantemente no sexo feminino, com uma proporção estimada de três mulheres para um homem.

Vincent (1998) descreve que a fisiopatologia da migrânea é multifatorial e não totalmente estabelecida, as principais estruturas envolvidas seriam o córtex e tronco encefálico, o sistema trigemino vascular e vasos correspondentes. Além disto, o autor considera a passagem da depressão alastrante cortical como uma hipótese consistente para ativação do sistema trigemino vascular, com a expressão do gene *c-fos*, nas lâminas I e II do sub-núcleo *caudalis*, local do nervo trigêmeo que recebe fibras nociceptivas.

Leão (1944) conduziu um experimento analisando a eletrofisiologia do córtex de coelhos após um período de estimulação elétrica repetitiva, com a indução de uma corrente elétrica “tetânica”. Após o experimento, foi observada uma depressão da atividade elétrica do cérebro, que se propagava por todas as direções do córtex e este evento foi denominado de depressão alastrante cortical.

Na depressão alastrante cortical (DAC) ocorre uma onda lenta de propagação intensa, com uma despolarização transitória da maioria dos neurônios e células da glia, com duração de um minuto ou mais. A despolarização completa da membrana exclui os potenciais de ação/transmissões sinápticas, havendo assim a supressão da atividade elétrica de uma região cortical (AYATA, 2010).

Por muitos anos a DAC permaneceu sendo investigada em animais, no entanto, o avanço em estudos de neuroimagem indica que a DAC pode ocorrer em humanos após acidentes vasculares (isquêmicos ou hemorrágicos) e traumatismos.

E a depressão alastrante cortical também é considerada um possível substrato eletrofisiológico na ocorrência da migrânea com aura (*idem*).

A DAC causa não só efeitos vasomotores diretos, como também influencia nas respostas cerebrovasculares. Analisando um período pós-depressão alastrante, as respostas vasculares apresentam-se nitidamente embotadas, enfraquecidas e um único evento de depressão alastrante cortical pode prejudicar a atividade neurovascular diante de uma estimulação com potenciais evocados (AYATA; LAURITZEN, 2015).

No cotidiano da clínica, pacientes que sofrem com a migrânea costumam reconhecer a sensibilidade a estímulos sensoriais (visuais e auditivos) como sintomas muito incômodos no decurso de uma crise. Para esta sensibilidade sensorial, existem algumas hipóteses elencadas, dentre elas a de que a fotofobia seria causada por uma hiperexcitabilidade no córtex occipital (LIM et al., 2014). Durante uma crise de migrânea, os impulsos seriam transmitidos pelas vias trigeminais, convergindo e ativando vias envolvidas na percepção sensorial em locais que iriam do tronco encefálico ao córtex, fazendo com que o estímulo sensorial seja percebido como excessivo e incômodo (DRUMMOND, 1997).

Martin et al. (2011) realizaram um estudo com dezenove pacientes, com migrânea, todos submeteram-se à RMf-BOLD (ressonância magnética funcional, nível de oxigenação dependente), com quatro intervalos de estimulação fótica. O grupo com migrânea apresentou maior ativação de *voxels* em área do córtex occipital na presença de estimulação luminosa de baixa e alta intensidade, quando comparado com o grupo controle e esta hipersensibilidade à luz pode resultar na amplificação dos sintomas da migrânea.

A predisposição genética pode influenciar os padrões de responsividade do cérebro diante de estímulos sensoriais, no entanto seus efeitos são variáveis entre os pacientes e os tipos de migrânea. Análises de pares pais-filhos com diagnóstico de migrânea indicam que a habituação frente a potenciais evocados possui um claro padrão familiar, porém os mecanismos neurais acerca do entendimento da habituação na migrânea (e prováveis prejuízos) ainda são pouco compreendidos (SÁNDOR et al., 1999).

A disritmia tálamo-cortical é uma hipótese que também pode explicar a ocorrência de respostas sensoriais mal adaptadas nos pacientes migranosos, projeções serotoninérgicas hipofuncionantes para o tálamo e córtex causariam uma desconexão talâmica, ocasionando a disritmia tálamo-cortical e reduzindo a capacidade de habituação (COPPOLA et al., 2007).

3.2 Classificação, sinais e sintomas da migrânea

Speciali (1997) descreve que a classificação das cefaleias possui utilidade clínica, a uniformização da nomenclatura é um facilitador para estudos em diferentes centros de investigação e possibilita um melhor diagnóstico e abordagem terapêutica mais efetiva. De acordo com o mesmo autor, as cefaleias podem ser classificadas, considerando a etiologia, em primárias e secundárias. As cefaleias primárias ocorrem sem etiologia demonstrável e nestes casos haveria uma associação de distúrbios neuroquímicos, com possível influência genética, a migrânea é um exemplo de cefaleia primária. Já as cefaleias secundárias são desencadeadas por doenças demonstráveis e a dor seria consequência de uma distúrbio do organismo, seja por causas clínicas gerais ou por alterações neurológicas. As dores de cabeça associadas às disfunções endócrinas, infecções e hemorragias cerebrais são exemplos de cefaleias secundárias.

A classificação internacional das cefaleias realizada em 1988 pela International Headache Society (IHS) constituiu um marco importante, trazendo critérios de classificação mais rígidos, sendo abolidos termos imprecisos. Por exemplo, a classificação cefaleia combinada foi abandonada pelos critérios da IHS, permitindo que um mesmo indivíduo pudesse ser diagnosticado com dois tipos de cefaleia primária: a migrânea e a cefaléia do tipo tensional (ALMEIDA, 2006).

A terceira edição (versão beta) da classificação internacional das cefaleias – IHS traz três grandes grupos classificatórios: cefaleias primárias, cefaleias secundárias e o grupo de neuropatias craniais dolorosas, dores faciais e outros tipos de cefaleias. A migrânea está incluída no grupo das cefaleias primárias e descrita em dois subtipos principais: migrânea sem aura e migrânea com aura (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013).

A migrânea sem aura é uma síndrome clínica, caracterizada por uma cefaleia específica e recorrente, duração entre 4-72 horas, de localização unilateral, pulsante, com intensidade moderada a severa, podendo ser agravada por atividade física intensa e associada com náuseas, fotofobia e/ou fonofobia. A migrânea com aura ocorre em ataques recorrentes, duração estimada entre 5-20 minutos, com manifestações visuais, sensoriais e outros sintomas do sistema nervoso central que aumentam gradativamente, geralmente acompanhados de dor de cabeça e dos outros desconfortos usuais da migrânea (náuseas, vômitos) e com pelo menos um sintoma de aura com duração igual ou superior a cinco minutos (*idem*).

A aura é um sintoma visual persistente, descrições para este sintoma incluem a ocorrência de cintilações, flashes de luz, ou pontos brilhantes. Os primeiros registros de migrânea com aura remontam ao ano de 1870, em 1941, Lashley

relatou meticulosamente as próprias auras visuais e concluiu que a sintomatologia refletia um processo cortical progressivo no córtex visual primário, posteriormente, Leão descreveu a depressão alastrante cortical em coelhos e estabeleceu uma similaridade com o quadro de migrânea com aura (HANSEN, 2010).

Pesquisas para caracterização do fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) representaram um importante subsídio para a compreensão da fisiopatologia implicada na migrânea com aura. Olesen; Larsen; Lauritzen (1981) realizaram um estudo com seis pacientes, todos com diagnóstico de migrânea com aura, os sujeitos foram submetidos a uma investigação por um sistema de imagens multicanal, com injeção intra-carótida de xenon, acompanhados do período sem crise até a ocorrência da aura. Durante a fase de aura, os pacientes apresentaram redução do rCBF e os autores concluíram que o modelo vaso espástico na migrânea envolvia alterações nas funções neuronais e na barreira hematoencefálica, sendo os prováveis principais eventos de uma crise.

McComas; Upton (2015) defendem que a depressão alastrante cortical não está envolvida em todos os quadros de aura e migrânea e os processos implicados na ocorrência de migrânea com aura seriam definidos mais adequadamente pelo termo *atividade neural migranosa*. Estes autores descreveram que o padrão das respostas decorrentes da aplicação da estimulação magnética transcraniana (EMT) é um subsídio capaz de explicar a propagação da atividade neural responsável pela aura e migrânea, onde uma atividade oscilatória rápida está presente nos principais neurônios piramidais (neurônios P), produzindo *spikelets* que viajam de volta ao corpo celular dos neurônios P, provocando uma propagação lenta da atividade cortical. Geralmente, células axoaxônicas (AA) exercem atividade inibitória e impedem os *spikelets* de alcançarem o corpo celular, no entanto, se o mecanismo

das células AA falhar, os *spikelets* derrubam completamente os impulsos formados no neurônio P, causando os sintomas de migrânea.

4 MIGRÂNEA, ELETROENCEFALOGRAMA, ESTUDOS DE NEUROIMAGEM E COERÊNCIA PARCIAL DIRECIONADA

4.1 Migrânea, eletroencefalograma e estudos de neuroimagem

O eletroencefalograma (EEG) é uma técnica de registro contínuo da atividade cerebral, desenvolvida por Hans Berger, em 1929. É um registro eletrofisiológico muito utilizado nos estudos sobre o sono e no diagnóstico da epilepsia. As ondas do EEG são geradas pela atividade sináptica, principalmente a atividade elétrica gerada pelo tálamo sobre os neurônios piramidais do córtex (LENT, 2010).

Berger descreveu a existência de dois ritmos predominantes, os ritmos alfa e beta, além de mudanças nesta atividade cerebral relacionadas ao estado funcional do cérebro. Como os padrões normais de EEG são bem estabelecidos e consistentes entre indivíduos, o registro eletroencefalográfico permite detectar anormalidades na função cerebral (GAZZANIGA et al., 2006). E registros eletrofisiológicos como os fornecidos pelo EEG auxiliam a quantificar e caracterizar possíveis anormalidades na excitabilidade cortical de pacientes com migrânea (HARRIOT; SCHWEDT, 2014).

Para a obtenção de maiores conhecimentos acerca do processamento da estimulação visual no cérebro de pessoas com migrânea, pode ser necessária a análise das interações dinâmicas entre diferentes áreas do cérebro e suas modulações frente a estímulos. A sincronização de fase dos sinais eletroencefalográficos representa uma medida eficiente destas interações em indivíduos com migrânea (ROSENBLUM; PIKOVSKY; KURTHS, 1996).

De Tommaso et al. (2013) realizaram um estudo com uma população de 38 pacientes com migrânea (19 no grupo migrânea com aura e 19 no grupo migrânea sem aura), estes voluntários receberam uma estimulação luminosa intermitente e a atividade cortical foi gravada através do EEG. Neste trabalho, as respostas registradas pelo eletroencefalograma apresentaram padrões distintos nos dois grupos quando comparados com o grupo controle, o grupo migrânea sem aura apresentou aumento da sincronização de fase no ritmo alfa, já no grupo migrânea com aura foi observado um decréscimo da atividade da faixa beta, esta conectividade reduzida pode ser um indicativo de um fenômeno compensatório.

Maniyar et al. (2014) conduziram uma pesquisa com 27 voluntários que relatavam a ocorrência de fotofobia precedendo as crises de migrânea. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi empregada para estudar a fase premonitória da migrânea nos pacientes que se queixavam de fotofobia. A infusão intravenosa de nitroglicerina foi utilizada para eliciar estes sintomas premonitórios da migrânea. Comparando os *scans* premonitórios com os *scans* do período basal houve ativação maior de áreas extra-estriadas no grupo com fotofobia.

Chen et al. (2012) analisaram a aplicação da magnetoencefalografia (MEG) para investigar os níveis de excitabilidade cortical em estudos envolvendo pessoas com migrânea crônica e migrânea episódica. Os autores concluíram que a excitabilidade do córtex visual é modulada dinamicamente na migrânea episódica e na migrânea crônica apresenta um padrão de excitabilidade de caráter agudo, trazendo evidências de que o nível de excitabilidade no córtex visual pode ser um biomarcador útil no entendimento e tratamento dos pacientes migranosos.

Estudos de neuroimagem como a PET e ressonância magnética funcional (fMRI) demonstraram de forma consistente como os estímulos de natureza nociceptiva evocam a ativação do córtex somatossensorial secundário (S2), da ínsula e do giro cingulado anterior, locais de reconhecida importância na modulação da dor (APKARIAN et al., 2005).

Mainero; Boshyan; Hadjikhani (2011) examinaram a conectividade funcional da substância cinzenta periaquedutal (SCP), através da ressonância magnética funcional, em 17 pessoas com migrânea episódica. A SCP é considerada como moduladora da transmissão somática da dor, contribuindo para a hiperexcitabilidade ao longo das vias nociceptivas trigeminais e para a gênese dos ataques de migrânea. Neste estudo, os autores relatam que quanto maior a quantidade de crises, menor era a conectividade funcional entre a SCP e regiões com papel importante na modulação da dor, como o córtex pré-frontal, o giro cingulado anterior e a amígdala e que estas mudanças de conectividade poderiam representar um reflexo de um mecanismo adaptativo nos pacientes com migrânea.

A amígdala possui um papel importante na fisiopatologia da migrânea, pois um único episódio de depressão alastrante cortical pode induzir a expressão do gene *c-fos* na amígdala, gene associado à expressão da dor crônica (AKCALI et al., 2010). Em uma pesquisa realizada com 22 pessoas, 11 com diagnóstico de migrânea com aura e 11 com migrânea sem aura, os voluntários foram submetidos ao exame de ressonância magnética funcional – BOLD (nível de oxigenação dependente) para avaliar a conectividade funcional da amígdala com as redes víscero-sensoriais. Neste estudo, os autores descreveram que os migranosos, independente da presença de aura, mostraram uma conectividade funcional anormal

entre a amígdala e áreas víscero-sensoriais como o tálamo e ínsula anterior (HADJIKHANI et al., 2013).

4.2 Migrânea, eletroencefalograma e coerência parcial direcionada (Partial directed coherence – PDC)

Para o estudo das conexões neurais, medidas matemáticas como coerência, correlação ou sincronização de fase são geralmente aplicadas para avaliar as interações entre neurônios. A alta resolução temporal obtida com alguns métodos de registro eletrofisiológicos, tais como o EEG, é necessária para este tipo de avaliação. E a noção de causalidade, antes largamente empregada em áreas como a engenharia e economia, tem sido de interesse em estudos da neurociência (GOURÉVITCH; BOUQUIN-JEANNÈS; FAUCON, 2006).

O teste de causalidade de Granger demonstra que uma variável X causa outra variável Z no sentido de Granger se a observação de X no presente ou no passado é útil para prever os valores futuros de Z em algum intervalo de tempo (GRANGER, 1969 apud CAVALCANTI, 2010).

Para o melhor entendimento do teste de causalidade de Granger, consideremos duas séries temporais: uma série a_t e outra série b_t . Em um intervalo de tempo t , imaginemos que se deseje utilizar os valores dos passados destas séries (Ex.: $(t-1)$, $(t-2)$...) para prever o valor da série b_t . Se o erro de previsão utilizando as informações dos valores passados de a_t e b_t é menor do que utilizando apenas os valores passados de b_t , então se pode dizer que a_t Granger-causa a série b_t (SATO et al., 2008).

A coerência parcial direcionada (CPD) foi desenvolvida a partir de modificações da coerência direcionada, a base central deste método é o uso de

séries temporais multivariadas em conjunto com o conceito de causalidade de Granger, podendo a CPD ser empregada na análise de modelos de redes neurais (SAMESHIMA; BACCALÁ, 1999). Além disto, a CPD é capaz de descrever a sincronicidade mútua entre um par de estruturas e também permite o entendimento de como estas duas estruturas estão funcionalmente conectadas (BACCALÁ; SAMESHIMA, 2001).

Uma das principais propriedades do uso do EEG é a obtenção de dados com alta resolução temporal, o estudo das faixas de frequências do EEG (faixas alfa, beta, teta, delta e gama) permite a caracterização de diversos estados mentais e inferência de processos cognitivos. Uma das limitações do uso da causalidade de Granger é não permitir a discriminação da importância de cada faixa de frequência no fluxo de informações nas áreas de interesse. A coerência parcial direcionada apresenta-se como uma extensão da causalidade de Granger no domínio da frequência e através dela é possível determinar, por exemplo, em quais faixas de frequência do EEG há o maior fluxo de informação (SATO et al., 2008).

Mendonça de Souza et al. (2012) conduziram um estudo em que avaliaram e quantificaram a coerência parcial direcionada dos registros eletroencefalográficos de mulheres com migrânea, na ausência ou presença de estimulação fótica. Neste trabalho foi averiguada a coerência parcial direcionada entre as áreas occipital (O1; O2), parietal (P3; P4) e frontal (F3; F4) no último período de estimulação fótica, frequência de 9Hz, apresentado às voluntárias. Todas as redes neurais foram analisadas em díades (ex.: O1-P3). Os achados desta pesquisa demonstram que as pacientes com migrânea, quando comparados ao grupo controle, apresentaram aumento de coerência na ausência de estímulo visual. Porém, com o início da fotoestimulação, há um decréscimo sustentado da coerência no grupo migrânea,

especialmente nas redes envolvidas no processamento visual em áreas do lobo occipital e parietal, o que foi interpretado como a expressão de um mecanismo de hipofuncionamento cortical.

5 HIPÓTESE

Após serem submetidas a quatro épocas repetidas de estimulação fótica, as voluntárias com migrânea apresentariam maiores valores da medida de coerência parcial direcionada na quarta época, um indicativo de maior conectividade funcional entre áreas do córtex.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo Geral

- Analisar o acoplamento funcional entre áreas corticais correspondentes à via dorsal de processamento visual em pacientes com migrânea.

6.2 Objetivo Específico

- Quantificar a coerência parcial direcionada após a primeira e a quarta época de estimulação fótica, nos registros eletroencefalográficos da área occipital, parietal e frontal (O-P-F) de pacientes com migrânea.

7 MÉTODOS

7.1 Participantes: Vinte e quatro participantes, sexo feminino, faixa etária entre 19-45 anos foram recrutadas. Destas, doze formaram um grupo experimental (migrânea com aura) e outras doze compuseram um grupo controle (voluntárias saudáveis). Os dados desta população pertencem a um banco de dados, previamente coletado pelo grupo de pesquisa do Prof. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, a coleta foi autorizada pelo Comitê de ética da Escola de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, processo 140/2008 e endossada pelo Comitê de ética do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco, Of. 018/2010 (**ANEXO A**). Todas as participantes foram diagnosticadas clinicamente com migrânea, de acordo com a classificação da Sociedade internacional de cefaleia (International Headache Society - IHS) e relataram uma média de três crises por semana, com duração entre uma e três horas. As voluntárias estavam sem crises nas 48 horas que precederam a coleta dos registros do EEG (período interictal) e não estavam menstruadas no dia da coleta dos registros eletroencefalográficos. As participantes deste estudo consentiram sua participação através de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

7.2 Registro do eletroencefalograma (EEG):

Os registros foram obtidos com aparelho Neurotec 40i/Neuron-Spectrum®, sistema internacional 10-20, passa-baixa 0.1 Hz e passa-alta de 200 Hz, taxa de amostragem de 200 Hz. Os registros eletroencefalográficos foram realizados no período basal (antes da fotoestimulação) e durante a estimulação com frequência de 9Hz. Apresentou-se a estimulação fótica na intensidade de 0.2 J, a uma distância de 20 cm dos olhos das voluntárias, as mesmas permaneceram de olhos fechados durante o experimento. A frequência de 9Hz para estimulação foi escolhida porque

esta frequência possui um forte efeito na sincronização dos registros de EEG em área occipital de pacientes migranosos (DE TOMMASO et al., 1999).

O estimulador recebeu uma programação para apresentar quatro momentos de estimulação a 9Hz, cada um com três segundos de duração. Nomeamos estes momentos de 9Hz_1, 9Hz_2, 9Hz_3 e 9Hz_4 (detalhamento da estimulação pode ser observado na **Figura 6**).

Trechos de 10s, incluindo neste intervalo os três segundos antes da estimulação, três segundos durante a estimulação de 9Hz e quatro segundos após as luzes desligadas foram escolhidos para a análise da coerência parcial direcionada (CPD). Por fim, a análise da coerência parcial direcionada foi realizada com os dados dos períodos 9Hz_1 e 9Hz_4 (primeiro e último intervalo de fotoestimulação, respectivamente), na faixa gama do EEG.

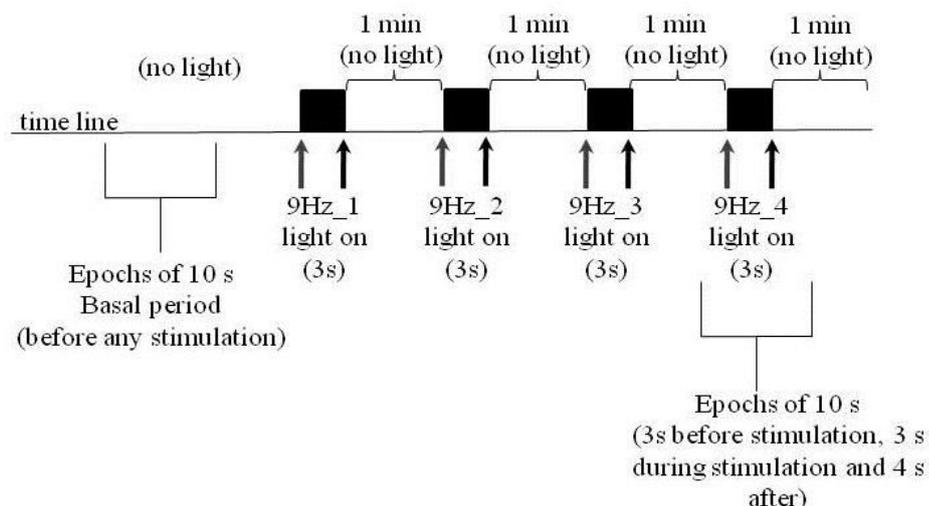


Figura 6- Períodos de estimulação fóptica apresentados às voluntárias do estudo. Fonte da figura MENDONÇA DE SOUZA, M. et al., 2012), com permissão do uso desta figura

7.3 Análise da coerência parcial direcionada (CPD):

A análise da CPD foi calculada de acordo com os parâmetros estabelecidos por Sameshima; Baccalá (1999). Neste estudo foi analisada a CPD entre as áreas O-P-F: occipital (O1 ou O2), parietal (P3 ou P4) e frontal (F3 ou F4), com registros de ambos os hemisférios.

O modelo de Ungerleider; Mishkin descreve duas vias para o processamento visual, a via ventral e a via dorsal. A via dorsal ou *where stream* surge na área V1 (córtex visual primário, lobo occipital) e faz projeções para o córtex parietal posterior (JAMES; KIM, 2010). E a região pré-frontal coordena a ligação entre as áreas de associação sensoriais (informações sensoriais de natureza auditiva, visual e tátil) e processos emocionais e motivacionais (FUSTER, 2008 apud FUENTES, 2014). Desta forma, a análise da coerência parcial direcionada neste estudo nas áreas occipital – parietal – frontal mostra-se relevante para o entendimento do processamento visual nos pacientes com migrânea.

A coerência parcial direcionada foi obtida nas faixas delta (1-4Hz), teta (5-8Hz), alfa (9-13hz) e gama (30-100Hz) do eletroencefalograma. A análise de dados foi realizada no software Matlab (Mathworks ®). Neste estudo, priorizou-se a análise da faixa gama, pois a literatura indica que as ondas gama estão implicadas na sincronização generalizada associada à fotossensibilidade (VISANI et al., 2010). Os valores da coerência durante as duas épocas de estimulação (9Hz_1 e 9Hz_4) de cada participante, em um mesmo hemisfério, foram comparados utilizando o teste de Wilcoxon e todas as redes neurais foram analisadas em díades, ex.: O1-P3, P3-O1. O nível de confiança adotado foi de 95%, com $p < 0.05$ e a análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism 5.0 ®.

7.4 Análise das redes neurais artificiais (RNA)

Com os dados já obtidos e analisados pelo software Matlab (Mathworks ®), foi realizada uma análise de redes neurais artificiais. Primeiramente, os dados foram organizados em blocos (grupo controle e grupo experimental) em planilha do Excel (Microsoft ®). Depois, houve o treino da rede neural artificial, através do software Weka (The University of Waikato ®), utilizando o modelo Multlayer Perceptron. Para o primeiro momento de fotoestimulação (9Hz_1) foi atribuída a classe = 0 e para o quarto momento (9Hz_4), classe =1.

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão desta tese serão apresentados na forma de artigos, a seguir:

Artigo 1: ANALYSIS OF VISUAL PROCESSING THROUGH ELECTROENCEPHALOGRAPH (EEG) AND PHOTIC STIMULATION IN MIGRAINE PATIENTS

Artigo 2: DECREASE OF COHERENCE IN THE RIGHT HEMISPHERE AND THE FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF VISUAL PROCESSING IN MIGRAINEURS

ARTIGO 1:**ANALYSIS OF VISUAL PROCESSING THROUGH ELECTROENCEPHALOGRAM (EEG) AND PHOTIC STIMULATION IN MIGRAINE PATIENTS**

Maria da Soledade Rolim do Nascimento¹, Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues², Maria Lúcia Gurgel da Costa³, Liliane Pereira da Silva⁴

1 – Fonoaudióloga, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE

2 – Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE, Professor do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento/UFPE

3 – Professora Adjunta do Departamento de Fonoaudiologia – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE, Professora do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento/UFPE

4 – Fisioterapeuta. Mestre em Gerontologia pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Pernambuco

ABSTRACT

Migraine is the expression of a complex disorder in the physiology of brain, whose symptoms go beyond the headache and include other disorders such as sensitivity to sensory stimuli (light, sound, odors), gastric and muscular alterations. The specific literature doesn't show a consensus about the definition of the etiology of this type of headache, however theories that seek to investigate and associate a neural basis with the pathophysiology of migraine has been gaining support. In this investigation of the neural basis in the pathophysiology of migraine, the use of the electroencephalogram (EEG) represents a possibility of obtaining records of the electrical activity of the brain with good temporal resolution, being able to provide characteristic biomarkers of migraineurs. Therefore, this article overviews studies that have approached the use of EEG in the analysis of visual information processing in subjects with migraine. A classic literature review was performed in the Pubmed (US National Library of Medicine) database and according to the inclusion criteria adopted in the methodology, the sample of this work consisted of six articles, published in the period from 1999 to 2015. The results indicate that, in view of visual stimulation, electroencephalographic records demonstrate a pattern of increased cortical activity/functional connectivity in the brains of migraine patients and that the association of EEG with computational methods and techniques makes it possible to obtain quantitative data that may contribute to the diagnosis and treatment of migraine.

INTRODUCTION

Migraine is a type of headache with more severe and disabling symptoms, affecting about 10% of the population. Migraine's pathophysiology isn't totally known, however, cortical hyperexcitability is cited as a potential trigger factor for migraine, which can occur both in cases of migraine with aura or without aura (ANTAL et al., 2005; LIPTON et al., 2004).

Regarding the pathophysiological mechanisms associated with the etiology of migraine, from the 1960s, Harold Wolff's vasomotor theory gained more prominence. Wolff performed experiments with amyl nitrite and carbon dioxide, concluding that the causative mechanism of migraine is related to vascular origin, involving dilation and inflammation of extracranial arteries. Dilation of these arteries would raise hydrostatic pressure, reducing the pain threshold in the subcutaneous tissues and these events would result in headache (SPIERINGS, 2004).

However, recent theories defend that beyond the hemodynamic character, migraine also presents a neural basis in its etiology. Corroborating with this hypothesis, researches have shown that it is possible to correlate patterns characteristic of the electrical activity registered by electroencephalogram with the pathophysiology of migraine (GIBBS; GIBBS, 1951; DE TOMMASO, 1999; MENDONÇA DE SOUZA, 2012)

Several types of methods have been applied to evaluate cortical activity in migraine patients using instantaneous stimulation. Of these methods, the electroencephalogram (EEG) is usually used when repetitive instantaneous stimulation is applied in flashes and the effects of this stimulation can be evaluated separately by frequencies (AKBEN; SUBASI; TUNCEL, 2012). The high temporal resolution obtained with electrophysiological records, such as the EEG, allows the study of neural connections through mathematical measures such as coherence, correlation or phase synchronization, applied to evaluate the interactions between neurons and the cortical activity of areas of the brain (GOURÉVITCH; BOUQUIN-JEANNÈS; FAUCON, 2006).

Photosensitivity is clinically defined as abnormal brain sensitivity in response to intermittent photic stimulation (TAOUFIQI et al., 2016). Intermittent photic stimulation may induce, in certain circumstances, seizures of epilepsy or migraine (GOADSBY, 2007; DE TOMMASO, 1999). In patients with epilepsy and photosensitivity, intermittent photic stimulation seems to conduct an oscillatory electrical activity in neuronal populations, causing an increase in phase coherence in the EEG gamma band, being an important biomarker to the comprehension of visual processing (SILVA et al., 2003).

Studies with visual evoked potentials in groups that presented migraine with and without aura showed that the interictal period of these patients is characterized by a lack of habituation to the sensorial stimulus and that, in view of repetitive sensorial stimulations, the cortical response can be increased (AMBROSINI, SCHOENEN, 2006). Visani et al. (2010) describe that the EEG gamma band is involved in the generalized synchronization associated with photosensitivity, so the evaluation of intermittent photic stimulation associated with electroencephalographic

records in migraine patients may contribute to a better understanding of functional connectivity and migraine-related pathophysiology. So, the purpose of this present study was to perform a classic review on the electroencephalographic markers associated with migraine.

MATERIAL AND METHODS

It is a quantitative, cross-sectional, retrospective research developed by four researchers, in which two sought the data independently and blindly and two researchers were instituted as a reviewers. The review was based on some precepts of Cochrane Collaboration and Sampaio; Mancini (2007), using the following descriptors: EEG (internationally abbreviation used for electroencephalogram) AND migraine AND (photic stimulation or Fourier or wavelet or Granger causality) in the Pubmed (US National Library of Medicine) database.

We included articles whose sample consisted of adult individuals with migraine and who had undergone an electroencephalogram examination with some type of photostimulation. The excluded texts were those that didn't fit the characteristics defined above, studies comparing subjects with different pathologies and patients with migraine in the same experimental group, articles whose abstracts were not available and literature reviews.

The search was performed in the period between September and December 2016. Descriptors were selected according to the DeCS list (Bireme) and also were used terms that presented greater sensitivity for the prospection of the articles. In addition to the descriptors of the DeCS list, we also used keywords found in articles obtained in the search, not cataloged, but that contributed to broaden the survey of the literature.

In the Pubmed database, after the search with the previously mentioned descriptors, seven scientific articles were found, one was excluded because it didn't meet the inclusion criteria, thus remaining six papers as a sample of this review. (Table 1).

Tabela 1 – Selected studies that integrated the sample

Article	First author, year
1) Topographic Analysis of Electroencephalographic Changes during Photic Driving Responses in Patients with Migraine.	Takashima, 2015
2) Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura.	De Tommaso, 2013
3) Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation.	Mendonça de Souza, 2012
4) Abnormal visual processing in migraine with aura: a study of steady-state visual evoked potentials.	Shibata, 2008
5) Steady-state visual evoked potentials in the low frequency range in migraine: a study of habituation and variability phenomena.	De Tommaso, 2003
6) Photic driving response in primary headache: diagnostic value tested by discriminant analysis and artificial neural network classifiers.	De Tommaso, 1999

REVIEW

The components of the sample were analyzed and compared according to the following characteristics: type of photic stimulation (single block or stimulation in epochs), use of visual evoked potential (VEP) and type of analysis data, the description of which can be seen in **Table 2**.

Type of photic stimulation (single block or stimulation in epochs)

Takashima (2015) and De Tommaso (2013) carried out single block photic stimulation in two groups of patients: migraine with aura and migraine without aura. The frequencies of photic stimulation in the Takashima (2015) study were 3Hz, 5Hz, 8Hz, 10Hz, 13Hz, 15Hz, 18Hz and 20Hz, in a single block of 10s. The authors opted for the use of several frequency bands in order to investigate the Global Field Power Index (GFP), along the scalp, in the electroencephalographic records of subjects. GFP is a summarized form of grouping of data obtained by multichannel electroencephalography and involves a non-linear transformation of the data. One of the positive features of the use of GFP is that it maintains the statistical power in the tests of each electrode in a potentially large matrix (FILES, 2016).

Takashima et al. (2015) found that the analysis of the GFP index of the encephalographic records obtained during photic stimulation in the frequencies already described shows that patients with migraine with a history of longer occurrences of attacks, independent of the subtype (migraine with aura/ migraine without aura), present a higher GFP value, which indicates a greater average force of electric activity captured along the scalp. The authors support the hypothesis that this cortical hyperexcitability in the migraineurs may result in a sensitization of the limbic system. This hypothesis is corroborated by the work of Wilcox et al. (2016), where

the researchers report that patients with migraine may present generalized hyperexcitability/hypersensitivity that is not limited only to sensory stimuli (visual, auditory, olfactory) but would extend to others types of stimuli considered aversive or negative (pain, for example) and this cortical-limbic hypersensitivity may play an important part in understanding the pathophysiology of migraine.

De Tommaso et al. (2013) carried out a research with photic stimulation, in a single block of 20s, at the frequencies of 9Hz, 18Hz, 21Hz, 24Hz and 27Hz, focusing on alpha band (9Hz to 13Hz) and beta band (14Hz to 29Hz). In addition, the analysis of the higher frequencies, between 18 and 24 Hz, could demonstrate a possible deregulation of cortical excitation in the two forms of migraine - with aura and without aura (BJORK et al., 2010). De Tommaso et al. (2013) showed that after the EEG analysis recorded during photic stimulation there was an increase in functional connectivity in the beta band in the group migraine with aura and an increase of this connectivity in the alpha band in the group migraine without aura, which differs from the work of Takashima (2015), where the greatest electrical activity occurred in both groups of subjects with migraine.

Mendonça de Souza et al. (2012) and De Tommaso et al. (1999) performed studies in which they used repetitive photic stimulation, this stimulation was presented in epochs (trains) that were repeated at each frequency. Mendonça de Souza et al. (2012) opted to evaluate the electroencephalographic records obtained with the 9Hz stimulation. The frequency of 9Hz was chosen because it was able to elicit a strong synchronization effect in the electroencephalographic records in the occipital region of the brain of migraine patients (DE TOMMASO et al., 2007). The stimulator was programmed to deliver four trains, 3s each, at this frequency. In the

study by De Tommaso et al. (1999) there was a photic stimulation delivered in two trains, 20s each, in the frequencies of 15Hz and 30Hz.

The results of the study by Mendonça de Souza et al. (2012) indicate that there was a decrease in functional connectivity in the migraine group (composed entirely by women), such decrease occurred especially in the neural networks involved in visual processing (occipital and parietal areas). This finding was interpreted by the authors as a possible mechanism of brain resilience presented by the patients in the interictal period. Liu et al. (2011) reported a global decrease in functional connectivity in neural networks in a group of patients with migraine, all female, suggesting that biological gender differences should be considered in the pathophysiology of migraine.

On the other hand, the study conducted by De Tommaso et al. (1999) showed an increase in cortical response to high frequency visual stimulation (15 and 30 Hz), both in the migraine group and in the control group (subjects with tension headache), suggesting that this pattern is common to these two types of headache. In comparison with the study by Mendonça de Souza (2012), it should be pointed out that the increase in the cortical response observed in the subjects of De Tommaso's research (1999) can also be attributed to a phenomenon called H responses, which is a increased in cortical response to photic stimulation at higher frequencies, considered a frequent feature in patients with migraine, mainly in the interictal period (FOGANG et al., 2015).

Use of visual evoked potential (VEP)

Shibata et al. (2008) and De Tommaso et al. (2003) performed investigations on visual processing in migraine through visual evoked potentials of steady state.

The first authors used contrasting stimuli, in the black and white colors and in the frequencies of 5Hz and 10Hz. De Tommaso et al. (2003) applied flash stimuli at the frequencies of 3Hz, 6Hz and 9Hz. Shibata et al. (2008) pointed out that the visual evoked potentials of steady state presented greater amplitude in the group of patients with migraine (interictal period), suggesting that these individuals present an abnormal excitability in the primary visual cortex.

De Tommaso et al. (2013) showed that there was an increase in the amplitude of the fundamental component (F1) in the frequencies analyzed in the group of migraine patients with aura. This increase occurred mainly in the frequency of 3Hz (frontal, temporal and central areas) and in the frequency of 6Hz (frontal and parietal areas), this increase in F1 amplitude may constitute a risk factor for the occurrence of migraine attacks.

Type of data analysis (Fast Fourier Transform, Wavelet, Granger Causality or Partial Directed Coherence)

Takashima et al. (2015), Shibata et al. (2008) and De Tommaso et al. (1999) used Fast Fourier Transform (FFT) to analyze the EEG records obtained from the research subjects. EEG is a method of recording physiological activity with good temporal resolution and the use of the FFT allows to convert the obtained signal from the time domain to the frequency, with variable clinical significance and accuracy around 80% (DINIZ et al., 2016). These three papers cited in their findings a pattern of increased cortical activity/hyperexcitability in the studied population (patients with migraine).

The study of Mendonça de Souza (2012) and collaborators used partial directed coherence (PDC) and Granger causality to analyze the

electroencephalographic records of the experimental group. The PDC was developed from modifications of the directed coherence, the central base of this method is the use of multivariate time series in conjunction with the concept of Granger causality, being able to be used in the analysis of models of neural networks (SAMESHIMA; BACCALÁ, 1999). In addition, PDC is able to describe the mutual synchronicity between a pair of structures and also allows the understanding of how these two structures are functionally connected (BACCALÁ; SAMESHIMA, 2001). Thus, the use of PDC in Mendonça de Souza's research (2012) allowed the achievement of a coherence profile (or coherence map) of functional connectivity during visual processing in the migraineurs' brains which may contribute to a more customized treatment according to the pattern of each individual's neurophysiological activity.

De Tommaso et al. (2013) used Granger causality (GC) in the analysis of the records obtained through electroencephalography. The Granger causality test demonstrates that a variable X causes another Z variable in the sense of Granger if the observation of X at present or in the past is useful to predict future values of Z over some time interval (GRANGER, 1969 apud CAVALCANTI, 2010). GC is an important tool for inference of dynamic networks from time-series data such as those obtained through EEG and allows the estimation of information flow between variables, in the case of neural networks, it is possible to predict flow of information between neurons (STRAMAGLIA et al., 2016).

De Tommaso et al. (2003) used the Haar wavelet to analyze the EEG records obtained in the research's subjects. The authors proposed a topographic analysis of the visual evoked potentials of the steady state in this patients with migraine. The wavelet transform is a very efficient technique for removing artifacts caused by ocular movements in the electroencephalogram exam and the use of Haar wavelet is

explored in the detection of alterations in the state of the eye (KHATUN; MAHAJAN; MORSHED, 2016). So, the Haar wavelet was a coherent method for the analysis of the data obtained in the study of De Tommaso et al. (2003).

Tabela 2 – Characteristics analyzed in selected studies

Articles	Photic Stimulation (in seconds)		VEP	Type of data analysis				Sample (population)
	Single block	Epochs (trains)		FFT	Wavelet	PDC	GC	
1) Takashima, 2015	10s	----	----	X	----	----	----	28 patients (20-50 years) 11 MWA e 17 MWOA
2) De Tommaso, 2013	20s	----	----	-----	-----	-----	X	19 patients (20-44 years) 17 MWA e 2 MWOA
3) Mendonça de Souza, 2012	-----	04 epochs 3s each, frequency of 9Hz	-----	-----	-----	X	-----	18 patients (19-45 years) 18 MWA
4) Shibata, 2008	-----	-----	X	X	-----	-----	-----	40 patients (20-58 years) 10 MWA 10 MWOA e 20 Controls
5) De Tommaso, 2003	-----	-----	X	-----	X			15 patients (26-59 years). All MWA
6) De Tommaso, 1999	-----	02 epochs 20s each for each frequency	-----	X	-----	-----	-----	120 patients (18-45 years) All MWOA

Subtitles: VEP= Visual Evoked Potential; FFT = Fast Fourier Transform; PDC = Partial Directed Coherence; GC = Granger Causality; MWA = Migraine with aura; MWOA= Migraine without aura

CONCLUSIONS

Of the six studies analyzed, four of them employed the association of photic stimulation and electroencephalographic records to investigate the processing of sensory information (visual stimuli) in patients with migraine. This data is an indication that EEG is an important and useful tool for the study of the pathophysiology of migraine and that photostimulation (both single block and

intermittent) may be a more accessible method than the use of visual evoked potentials of steady state which were employed in the two other studies of this sample.

Most of the studies ($n = 5$) found a pattern of increased cortical activity/functional connectivity in the brains of migraine patients as a result of visual stimulation (photostimulation/visual evoked potentials). This fact may be suggestive that this observed pattern is a biomarker relevant for the diagnosis and clinical management of these patients. Only the study by Mendonça de Souza et al. (2012) presented different results, where there was a decrease of the partial directed coherence (decrease in functional connectivity) in the subjects. It should be noted that this study evaluated only women in a specific frequency, 9Hz. Thus, the identified resilience pattern is an important signal to be considered in understanding the clinical context of migraine.

As for the type of analysis, the Fourier Transform (FFT) was the method used in three of the studies, this choice may be associated to the fact that the EEG provides records with good temporal resolution and the FFT allows the conversion of this temporal signal for specific frequencies. However, the set of these articles analyzed indicates a tendency of the association of methods and techniques of the areas of computation/engineering (Granger causality, Partial Directed Coherence, Wavelet Transform) to the traditional means of neurophysiological evaluation, such as the EEG, for obtain quantitative data in the study of migraine.

In this way, it is inferred that the investigation of the visual processing using the EEG in patients with migraine has gained adepts, being the cerebral electrical activity correlated with clinical data that can collaborate with a greater understanding

about the particularities of the cortical activity in the migraineurs brains and with the expansion of the development of future therapeutic interventions for this population. The EEG is an electrophysiological recording method that is consistent and accessible for this purpose.

REFERENCES

1. Antal A, Temme J, Nitsche MA, Varga ET, Lang N, Paulus W. Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability. *Cephalalgia* 2008; 25: 788–794, doi 10.1111/j.1468-2982.2005.00949.x
2. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004; 63: 427–435, PMID:15304572
3. Spierings ELH. The aura-headache connection in migraine. *Arch.Neurol.* 2004; 61:794-799, doi:10.1001/archneur.61.5.794
4. Gibbs EL, Gibbs FA. Electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic epilepsy. *Neurology* 1951; 1: 136-44, PMID 14827065.
5. De Tommaso M, Sciruicchio V, Bellotti R, Guido M, Sasanelli G, Specchio LM, Puca F. Photic driving response in primary headache: diagnostic value tested by discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *ItalianJ.Neurol.Sci.* 1999; 20: 23–28, PMID:10933481
6. Mendonça de Souza M et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; 12: 01-06, doi:10.3389/fnhum.2012.00207

7. Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7: 377–88, doi: 10.1007/s10194-006-0343-x
8. Akben SB, Subasi A, Tuncel D. Analysis of repetitive flash stimulation frequencies and record periods to detect migraine using artificial neural network. *Journal of Medical Systems* 2012; 36: 925-931, doi: 10.1007/s10916-010-9556-2
9. Gourévitch B, Bouquin-Jeannès R, Faucon, G. Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. *BiolCybern*, 2006; 95: 349–369, doi: 10.1007/s00422-006-0098-0
10. Taoufiqi FZ, Mounach J, Satte A, Ouhabi H, El Hessni A. IPS Interest in the EEG of Patients after a Single Epileptic Seizure. *Neuroscience Journal* 2016; 01-06, doi:10.1155/2016/5050278.
11. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol.Med.* 2007; 13: 39–44, doi: 10.1016/j.molmed.2006.11.005
12. Silva FL, Blanes W, Kalitzin SN, Parra J, Suffczynski P, Velis DN. Epilepsies as dynamical diseases of brains systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia* 2003; 44: 72-83PMID: 14641563
13. Visani E et al. Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14Hz intermittent photic stimulation. *ClinNeurophysiol* 2010; 121: 318-324, doi:10.1016/j.clinph.2009.12.003

14. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. Fisioter.* 2007; 11:84-89, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>
15. Takashima R, Tanaka H, Kimoto K, Watanabe Y, Hirata K. Topographic analysis of eletroencephalographic changes during photic driving responses in patients with migraine. *Neuropsychobiology* 2015; 71: 49-62, doi: 10.1159/000368118
16. De Tommaso M, Stramaglia S, Marinazzo D, Trotta G, Pellicoro M. Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2013; 1-10, doi: 10.1177/0333102413477741
17. Shibata K, Yamane K, Otuka K, Iwata M. Abnormal visual processing in migraine with aura: a study of steady-state visual evoked potentials. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 271: 119-126, doi: 10.1016/j.jns.2008.04.004
18. De Tommaso M et al. Steady-state evoked potentials in the low frequency range in migraine: a study of habituation and variability phenomena. *International Journal of Psychophysiology* 2003; 49: 165-174, PMID: 12919718
19. Files BT, Lawhern VJ, Ries AJ, Marathe AR. A Permutation Test for Unbalanced Paired Comparisons of Global Field Power. *Brain Topography.*2016; 29:345-357, doi:10.1007/s10548-016-0477-3.
20. Bjørk M, Hagen K, Stovner LJ, et al. Photic EEG-driving responses related to ictal phases and trigger sensitivity in migraine: A longitudinal, controlled study. *Cephalalgia* 2010; 31: 444–455, doi: 10.1177/0333102410385582.

21. Wilcox SL, Veggeberg R, Lemme J et al. Increased Functional Activation of Limbic Brain Regions during Negative Emotional Processing in Migraine. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016;10:366, doi:10.3389/fnhum.2016.00366.
22. De Tommaso M et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *J. Clin. Neurophysiol.* 2007; 118: 2297–2304, doi: 10.1016/j.clinph.2007.06.060
23. Liu J, Qin W, Nan J et al. Gender-Related Differences in the Dysfunctional Resting Networks of Migraine Suffers. *PLoS ONE* 2011; 6: e27049, doi:10.1371/journal.pone.0027049.
24. Fogang Y, Gérard P, De Pasqua V et al. Analysis and clinical correlates of 20 Hz photic driving on routine EEG in migraine. *Acta NeurolBelg* 2015; 115: 39-45, doi: 10.1007/s13760-014-0309-8
25. Diniz RC, Fontenele AMM, Carmo LHA et al. Quantitative methods in electroencephalography to assess therapeutic response. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016; 81: 182-191, doi: dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.046
26. Sameshima K, Baccalá LA. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *Journal of Neuroscience Methods* 1999; 94: 93-103, PMID: 10638818
27. Baccalá LA, Sameshima, K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol. Cybern.* 2001; 84: 463-474, doi: 10.1007/PL00007990

28. Granger C. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica* 1969; 37: 424-438 apud Cavalcanti, MAFH. Identificação de modelos VAR e causalidade de Granger: uma nota de advertência. *Economia aplicada* 2010; 14: 251-260, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-80502010000200008>
29. Stramaglia S, Angelini L, Wu G et al. Synergetic and redundant information flow decreted by unnormalized Granger causality: application to resting state fMRI. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016, doi: 10.1109/TBME.2016.2559578
30. Khatun S, Mahajan R, Morshed BI. Comparative Study of Wavelet-Based Unsupervised Ocular Artifact Removal Techniques for Single-Channel EEG Data. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine.*2016; 4, doi:10.1109/JTEHM.2016.2544298.

ARTIGO 2:**DECREASE OF COHERENCE IN THE RIGHT HEMISPHERE AND THE FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF VISUAL PROCESSING IN MIGRAINEURS**

Maria da Soledade Rolim do Nascimento¹, Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues², Maria Lúcia Gurgel da Costa³

1 – Fonoaudióloga, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE

2 – Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE, Professor do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento/UFPE

3 – Professora Adjunta do Departamento de Fonoaudiologia – Universidade Federal de Pernambuco/UFPE, Professora do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento/UFPE

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a frequent, chronic, disabling type of headache in the population and associated with neurovascular disorders. It is characterized by severe headaches, with autonomic symptoms and frequent sensitivity to sensory stimuli, such as light, sound and odors. The analysis of electroencephalographic records during photic stimulation associated with neurocomputing techniques, such as partial directed coherence (PDC) allows a better understanding of the mechanisms of visual processing in patients with migraine. The objective of this study was to analyze the functional connectivity between cortical areas corresponding to the dorsal visual processing pathway (occipital, parietal and frontal regions) in the patients with migraine and to quantify the PDC after periods of photic stimulation. **Methods:** Twelve women with migraine (migraine with aura) and twelve healthy women were submitted to electroencephalographic records during four periods (periods) of photic stimulation at the 9Hz frequency, in the electroencephalogram gamma band. **Results:** When compared to the control group, the migraine group showed different profiles of functional connectivity between the first and fourth epochs of photic stimulation. The right hemisphere of the migraine group showed a significant decrease in the values of PDC in the F4-O2 (Frontal - Occipital), F4-P4 (Frontal - Parietal), P4-F4 (Parietal-Frontal) networks, these findings may be suggestive that there is a mechanism of cerebral resilience. In the left hemisphere, the migraine group presented a decrease in the values in the F3-O1 network. **Conclusions:** The cortical activity of the right hemisphere and the functional connectivity of the F3-O1 network in the visual processing in the subjects of this research proved to be an important biomarker in the understanding of the pathophysiology of migraine

Keywords: Migraine; Electorencephalogram; Photic Stimulation; Partial Directed Coherence

INTRODUCTION

Migraine is characterized by changes in cortical excitability and is associated with abnormal brain responses to environmental stimuli such as sound, light and odors (SINIATCHKIN et al., 2011). Migraine patients may experience prodromal symptoms, usually within 48 hours before a migraine attack, the commonly reported symptoms are photophobia, phonophobia, sleep and mood disorders (CAREZZATO, 2014).

Photophobia, in addition to being a common symptom of migraine, is one of the diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders for this type of headache (COMITEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2004). Migraineurs may avoid visual stimuli because the light exacerbates their headache or because they perceive the light as uncomfortable, evidencing a photosensitivity. However, the causes of this hypersensitivity to light are not totally established and the knowledge about it is relevant for a better understanding of the neurobiology of migraine (MANIYAR et al., 2014).

Hypersensitivity to light is a factor that increases the hypersensitivity of brain activity in the migraine, this hypersensitivity is considered an important data for evaluation because the photic conduction response in migraine appears during light stimulation (TAKASHIMA et al., 2015). In relation to the evaluation of cortical activity in patients with migraine due to visual stimulation, the EEG allows the effects of this stimulation in the patient to be recorded and analyzed separately, by frequency bands (AKBEN; SUBASI; TUNCEL, 2012).

Tan (2007) describes that EEG, even before the neuroimaging era, was already used in the clinical evaluation of migraine and the electroencephalographic

findings included slow focal activity, generalized slow activity and exacerbated hyperventilation response. The EEG is a method of electrophysiological recording that allows the evaluation of cortical activity with good temporal resolution and the association of EEG with neurocomputation measures, such as coherence, allows to identify and characterize brain regions (CANTERO et al., 1999). Coherence quantifies the association between pairs of EEG signals as a frequency function and assists in investigating mechanisms of functional connectivity in individuals with migraine and photosensitivity (CVETKOVIC; COSIC, 2009).

Partial directed coherence (PDC) is a representation of Granger's concept of causality in the frequency domain, the idea of PDC between a pair of structures, such as neurons, for example, allows to describe the mutual synchronicity and how these two structures are functionally connected (BACCALÁ, SAMESHIMA, 2001). Mendonça de Souza et al. (2012) conducted a study in which they evaluated and quantified the partial directed coherence of the electroencephalographic records of patients with migraine in the absence or presence of photic stimulation. The findings of this study indicated that there was a decrease in functional connectivity in the migraine group, especially in neural networks involved in visual processing (occipital and parietal areas).

Regarding the cortical areas involved in the processing of visual stimuli, Mishkin; Ungerleider; Macko (1983) originally proposed that the dorsal pathway of visual processing connects the visual cortex to the posterior parietal cortex and this area would constitute an important location for spatial perception of visual information. Subsequently, Ungerleider; Haxby (1994) detailed mechanisms of visual processing in the two pathways, ventral and dorsal pathways and their possible extensions to the frontal lobe. Milner; Goodale (2008) describe that the dorsal

pathway operates in real time, providing information directly to the motor system for immediate eye movements.

Thus, the objective of this study was to analyze the functional connectivity between cortical areas corresponding to the visual processing dorsal pathway (occipital, parietal and frontal regions) in patients with migraine and to quantify partial directed coherence (PDC) after periods of photic stimulation.

METHODS

Participants

Twenty-four participants, female, aged between 19-45 years, twelve formed an experimental group (migraine with aura) and another twelve comprised a control group (healthy volunteers). The data collection was authorized by the Ethics Committee of the School of Medicine of São José do Rio Preto - FAMERP, process 140/2008 and endorsed by the Ethics Committee of the Health Sciences Center - Federal University of Pernambuco, Of. 018/2010.

All participants were clinically diagnosed with migraine according to the International Headache Society (IHS) classification and reported an average of three seizures per week, lasting between one and three hours. The volunteers had no seizures in the 48 hours preceding the collection of EEG records (interictal period). The participants of this study consented to participate through a free informed consent form.

Electroencephalogram (EEG) recordings:

The records were obtained with Neurotec 40i / Neuron-Spectrum®, international system 10-20, lowpass 0.1 Hz and highpass 200 Hz, sampling rate 200

Hz. Electroencephalographic records were performed in the basal period (before of stimulation) and during stimulation with a frequency of 9 Hz. Photic stimulation was applied at the intensity of 0.2 J, 20 cm from volunteers' eyes that remained closed during the experiment. The frequency of 9Hz for stimulation was chosen because this frequency has a strong effect on the synchronization of the EEG records in the occipital area of migraine patients (DE TOMMASO et al., 1999).

The stimulator was programmed to deliver four epochs of stimulation (*trains*) at 9Hz, each with a three second duration. We named these moments of 9Hz_1, 9Hz_2, 9Hz_3 and 9Hz_4 (details of stimulation in **Figure 1**). Excerpts of 10s, including within this interval the three seconds before the stimulation, three seconds during the 9Hz stimulation and four seconds after the off lights were chosen for the Partial Directed Coherence (PDC) analysis. Finally, the analysis of the PDC was performed with the data of the periods 9Hz_1 and 9Hz_4 (first and last epochs of photic stimulation, respectively) in the EEG gamma band.

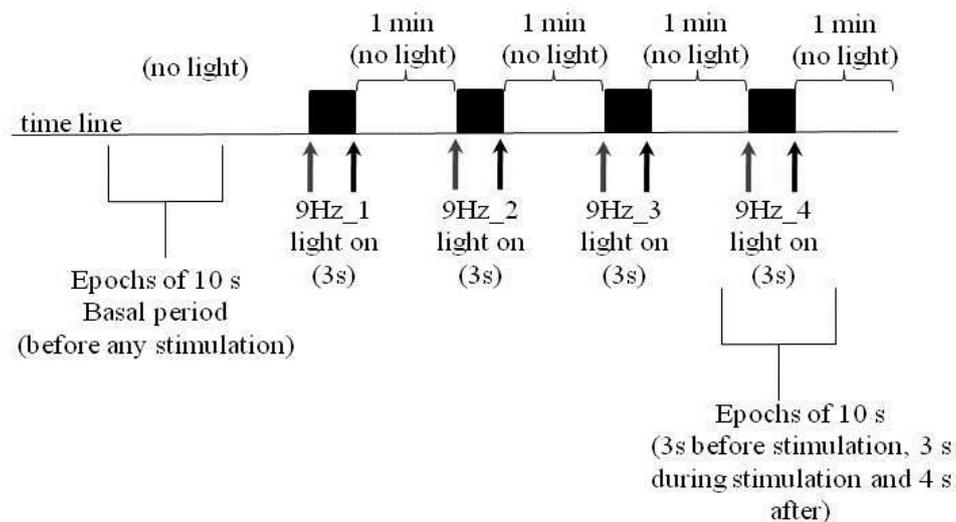


Figura 1 - Photic stimulation epochs presented to subjects. Fonte da figura: MENDONÇA DE SOUZA, M. et al., 2012

Partial Directed Coherence (PDC) Analysis:

The PDC analysis was calculated according to the parameters established by Sameshima; Baccalá (1999). In this study, the PDC was analyzed between the O-P-F areas: occipital (O1 or O2), parietal (P3 or P4) and frontal (F3 or F4) areas with records from both hemispheres.

PDC was obtained in the delta (1-4Hz), theta (5-8Hz), alpha (9-13hz) and gamma (30-100Hz) bands of the electroencephalogram. Data analysis was performed using Matlab software (Mathworks ®). In this study, gamma band analysis was prioritized because the literature indicates that gamma waves are involved in the generalized synchronization associated with photosensitivity (VISANI et al., 2010). The values of the coherence during the two epochs of stimulation (9Hz_1 and 9Hz_4) of each participant, in the same hemisphere, were compared using the Wilcoxon test and all the neural networks were analyzed in diads, eg.O1-P3, P3- O1. The confidence level adopted was 95%, with $p < 0.05$ and statistical analysis was performed using GraphPad Prism 5.0 ® software.

Analysis of Artificial Neural Networks (ANN)

With the data already obtained and analyzed by Matlab software (Mathworks ®), an analysis of artificial neural networks was performed. First, the data were organized in blocks (control group and experimental group) in Excel (Microsoft ®). Then, the artificial neural network was trained through Weka software (The University of Waikato ®) using the Multilayer Perceptron (MLP) model. For the first epoch of photic stimulation (9Hz_1) was assigned the class = 0 and for the fourth epoch (9Hz_4), class = 1.

RESULTS AND DISCUSSION

After the analysis of the PDC in the first and fourth epochs of photic stimulation (9Hz_1 and 9Hz_4) in the migraine group (interictal period) and control group (healthy volunteers) was observed an increase in the coherence values in the neural network P3-F3, in contrast to the reduction of values in the same network in the control group (**Table 1**). In this study, the functional connectivity analysis was performed in the dorsal pathway of visual processing - *where stream* (occipital, parietal and frontal regions).

Singh-Curry; Hussein (2009) reviewed models of the two visual processing pathways (dorsal and ventral) the authors report evidence that the parietal lobe, especially the inferior parietal lobe region plays an important role in the responses to new information (input) and flexibility of reconfiguration of behavior due to sensorial stimuli. Thus, increased functional connectivity in the P3-F3 neural network in the migraine group may be indicative that the experience of chronic migraine would induce a greater responsiveness and reconfiguration of the cortical activity of the parietal lobe in these patients.

In relation to **Table 1** (neural networks of the left hemisphere) there was a decrease in the functional connectivity of the neural network F3-O1 in the migraine group. Cao et al. (2016) conducted an investigation with migraine patients in several phases (pre-ictal, ictal and interictal), the authors report that there has been an effective reduction in the connectivity of the frontal-occipital neural network which corroborates in general terms to the findings of our study.

Tabela 1 -Changes in the values of partial directed coherence in neural networks of the left hemisphere when compared to the first and fourth epochs of photic stimulation.

Neural networks	Changes in PDC from 1st to 4th stimulation	Media \pm SEM 1st stimulation	Media \pm SEM 4th stimulation	P value
C F3-O1	No significant	0,01333 \pm 0,0007584	0,02311 \pm 0,0009842	0,4936
C F3-P3	decrease	0,02824 \pm 0,001449	0,02311 \pm 0,001105	0,0024
C O1-F3	No significant	0,01485 \pm 0,001449	0,01278 \pm 0,001105	0,5351
C O1-P3	increase	0,04994 \pm 0,001784	0,05134 \pm 0,001554	0,0011
C P3-F3	decrease	0,0316 \pm 0,001409	0,02698 \pm 0,001298	0,0027
C P3-O1	decrease	0,05122 \pm 0,00182	0,04236 \pm 0,001722	0,0018
E F3-O1	decrease	0,01912 \pm 0,0009066	0,0136 \pm 0,0008919	<0,0001
E F3-P3	No significant	0,0211 \pm 0,00105	0,02199 \pm 0,0009499	0,1809
E O1-F3	No significant	0,01493 \pm 0,001233	0,009725 \pm 0,0006615	0,1627
E O1-P3	increase	0,06268 \pm 0,002102	0,07883 \pm 0,00236	<0,0001
E P3-F3	increase	0,02004 \pm 0,001006	0,02186 \pm 0,0009604	0,0012
E P3-O1	decrease	0,05084 \pm 0,0011797	0,04063 \pm 0,001548	0,0008

Subtitles: PDC= Partial directed coherence 1st = first 4th = fourth SEM = Standard error of mean C= control group E = experimental group F-O = Frontal to Occipital F-P = Frontal to Parietal O-P = Occipital to Parietal P-O= Parietal to Occipital. P value< 0.05.Wilcoxon matched-pairs signed rank test

The data grouped in **Table 2** demonstrate a decrease in the functional connectivity of the neural networks F4-O2, F4-P4, P4-F4 (right hemisphere) in the migraine group, in the control group there was no decrease in the functional connectivity in any neural network. The study of Mendonça de Souza et al. (2012)

described similar results, where the migraine group presented a decrease in coherence, especially in the neural networks F-P (Frontal to Parietal) and P-F (Parietal to Frontal) in both hemispheres. Such findings were interpreted by the authors as a possible mechanism of resilience developed by the migraine brains.

In our findings there was a more pronounced decrease in the functional connectivity of the neural networks in the right hemisphere which is a relevant and possible neurophysiological biomarker in the migraine. Shinoura; Yamada (2005) conducted a survey of 20 migraine patients, comparing total hemoglobin (THbI) and regional oxygen saturation (rSO₂) changes in both hemispheres in response to changes in intracranial pressure during the interictal period of migraine. The authors report that in the migraine group there was a reduction of vasoreactivity to intracranial pressure in the right hemisphere.

Considering the findings of Shinoura; Yamada (2005) and the results observed in this study, we can delineate an interesting intersection between precepts of vasomotor theory and elements of neural physiology in the etiology of migraine, where a possible reduction of vasomotor activity and functional connectivity of the neurons, markedly in the hemisphere right.

Tabela 2 - Changes in the values of partial directed coherence in neural networks of the right hemisphere when compared to the first and fourth epochs of photic stimulation

Neural networks	Changes in PDC from 1st to 4th stimulation	Media \pm SEM 1st stimulation	Media \pm SEM 4th stimulation	P value
C F4-O2	increase	0,01102 \pm 0.0006412	0,01657 \pm 0.001095	<0,0001
C F4-P4	Increase	0,01595 \pm 0.0008457	0,02428 \pm 0.001056	<0,0001
C O2-F4	No significant	0,01907 \pm 0.0009369	0,01777 \pm 0.0008959	0,1616
C O2-P4	increase	0,04951 \pm 0.00181	0,0542 \pm 0.001494	<0,0001
C P4-F4	increase	0,02102 \pm 0.001417	0,02792 \pm 0.001188	<0,0001
C P4-O2	increase	0,02896 \pm 0.001287	0,03066 \pm 0.001065	<0,0001
E F4-O2	decrease	0,01947 \pm 0.0009694	0,01912 \pm 0.001075	0,0045
E F4-P4	decrease	0,03564 \pm 0.001422	0,01706 \pm 0.0007499	<0,0001
E O2-F4	increase	0,009185 \pm 0.0005665	0,01581 \pm 0.001081	0,1616
E O2-P4	increase	0,04239 \pm 0.001492	0,05018 \pm 0.001744	<0,0001
E P4-F4	decrease	0,02947 \pm 0.001376	0,02035 \pm 0.0009372	<0,0001
E P4-O2	increase	0,03735 \pm 0.001525	0,07274 \pm 0.002164	<0,0001

Subtitles: PDC= Partial directed coherence 1st = first 4th = fourth SEM = Standard error of mean C= control group E = experimental group F-O = Frontal to Occipital F-P = Frontal to Parietal O-P = Occipital to Parietal P-O= Parietal to Occipital. P value: < 0.05. Wilcoxon matched-pairs signed rank test

Regarding the analysis of artificial neural networks (ANN) using the Multilayer Perceptron model, networks were trained to distinguish the epochs of photic stimulation (9Hz_1 and 9Hz_4) in the migraine group and in the control groups, total of 2232 neural networks (**Table 3**). In the migraine group there were 62.25% correct

identifications in the left hemisphere and 66.25% in the right hemisphere. Tommaso et al. (1999) used the three-layered feed-forward artificial neural network model to distinguish photic stimulation frequencies in a migraine group and a control group where there were 64.16% correct identifications in migraine patients.

Tabela 3 - Analysis of artificial neural networks in both hemispheres

	Control Group LH	Migraine Group LH	Control Group RH	Migraine Group RH
% correctidentificatio ns	58.08%	62.25%	60.77%	66.25%
% incorrectidentificatio ns	41.92%	37.75%	39.23%	33.75%

Subtitles: LH = Left Hemisphere, RH = Right Hemisphere

CONCLUSIONS

Migraine group when compared to controls, presented particularities in the functional connectivity of the neural networks, especially the increase of the values of the partial directed coherence in the network P3-F3 (Parietal to Frontal, left hemisphere) and in the networks F4-O2, F4 -P4 and P4-F4. These findings may be indicative that cortical activity of the right hemisphere in the processing of visual information in migraine patients is a relevant biomarker for understanding the pathophysiology, evaluation and clinical management of migraine.

Through the analysis of artificial neural networks, we can infer that the evaluation of visual processing through photic stimulation and electroencephalographic records represents the possibility of a valid and consistent method for the analysis of particularities of cortical activity in the brain of migraineurs.

REFERENCES

1. Siniatchkin M et al. Abnormal Changes of Synaptic Excitability in Migraine with Aura. *CerebCortex* 2012; 22: 2207-2216, doi: 10.1093/cercor/bhr248
2. Carezzato NL, Hortense P. Migrânea: etiologia, fatores de risco, desencadeantes, agravantes e manifestações clínicas. *Rev. Rene* 2014; 15: 334-42, doi: 10.15253/2175-6783.2014000200019
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004;24: 1–160, PMID: 14979299
4. Maniyar FH, Sprenger T, Schankina C, Goadsby PJ. Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine – a positron emission tomography study. *European Journal of Neurology* 2014; 21: 1178-1183, doi: 10.1111/ene.12451
5. Takashima R, Tanaka H, Kimoto K, Watanabe Y, Hirata K. Topographic analysis of eletroencephalographic changes during photic driving responses in patients with migraine. *Neuropsychobiology* 2015; 71: 49-62, doi: 10.1159/000368118
6. Akben SB, Subasi A, Tuncel D. Analysis of repetitive flash stimulation frequencies and record periods to detect migraine using artifical neural network. *Journal of Medical Systems* 2012; 36: 925-931, doi: 10.1007/s10916-010-9556-2
7. Tan HJ, Suganthi C, Dhachayani S, Rizal AM, Raymond AA. The electroencephalogram changes in migraineurs. *Med J Malaysia* 2007; 62: 56-58, PMID: 17682573.

8. Cantero JL, Atienza M, Salas RM, Gomez CM. Alpha EEG coherence in different brain states: an electrophysiological index of the arousal level in human subjects. *NeurosciLett* 1999; 271:167–170, doi: 10.1016/S0304-3940(99)00565-0
9. Cvetkovic D, Cosic I. EEG inter/intra-hemispheric coherence and asymmetric responses to visual stimulations. *Med Biol EngComput* 2009; 47:1023–1034, doi: 10.1007/s11517-009-0499-z
10. Baccalá LA, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol. Cybern.* 2001; 84: 463-474, doi: 10.1007/PL00007990
11. De Souza MM et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; 12: 01-06, doi:10.3389/fnhum.2012.00207
12. De Tommaso M et al. Photic driving response in primary headache: diagnostic value tested by discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Italian J.Neurol.Sci.*1999; 20: 23–28, PMID:10933481
13. Sameshima K, Baccalá LA. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *Journal of Neuroscience Methods* 1999; 94: 93-103, PMID: 10638818
14. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko K.A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *TINS* 1983; 413-417, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
15. Ungerleider LG, HAXBY, JV. 'What' and 'where' in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology* 1994; 4: 157-165.

16. Visani E et al. Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14Hz intermittent photic stimulation. *ClinNeurophysiol* 2010; 121: 318-324, doi: 10.1016/j.clinph.2009.12.003
17. Milner AD, Goodale MA. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia* 2008;46: 774–785
18. De Tommaso M, Sciruicchio V, Bellotti R, Guido M, Sasanelli G, Specchio LM, Puca F. Photic driving response in primary headache: diagnostic value tested by discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Italian J.Neurol.Sci.* 1999; 20: 23–28, PMID:10933481
19. Sameshima K, Baccalá LA. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *Journal of Neuroscience Methods* 1999; 94: 93-103, PMID: 10638818
20. Singh – Curry V, Husain M. The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1434–1448, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.033
21. Cao Z et al. Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17:102, doi 10.1186/s10194-016-0697-7
22. Shinoura N, Yamada R. Decreased vasoreactivity to right cerebral hemisphere pressure in migraine without aura: a near-infrared spectroscopy study. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 1280–1285, doi:10.1016/j.clinph.2005.01.016

9 CONCLUSÕES

Os resultados desta tese conduzem às seguintes conclusões:

- Há diferenças no padrão de conectividade funcional nas áreas envolvidas no processamento da informação visual entre os pacientes migranosos (período interictal) e pacientes saudáveis (grupo controle) em situação de estimulação fótica repetitiva;
- O padrão de conectividade funcional entre a primeira e a quarta época de fotoestimulação difere consideravelmente entre o grupo migrânea e o grupo controle;
- No grupo migrânea a rede F3-O1 (hemisfério esquerdo) apresentou um decréscimo de conectividade funcional em contraste com o aumento da conectividade funcional desta mesma rede nos indivíduos controles;
- O hemisfério direito apresentou a maior diferença no perfil de conectividade funcional do processamento visual entre os dois grupos, migrânea e controle. No grupo migrânea já há um decréscimo mais acentuado dos valores de coerência parcial direcionada nas redes neurais do hemisfério direito, o que pode ser sugestivo da existência de um mecanismo de hipofuncionamento cortical nestes pacientes;
- A análise das redes neurais na população estudada demonstrou que a avaliação de faixas de frequência do EEG durante períodos de

fotoestimulação é um procedimento de acurácia adequada e consistente para avaliação da atividade cortical nos pacientes com migrânea;

- A atividade cortical do hemisfério direito no processamento da informação visual nos sujeitos desta pesquisa demonstrou ser um biomarcador relevante na fisiopatologia da migrânea;
- A hipótese inicial deste estudo de que haveria um aumento dos valores de coerência parcial direcionada e conseqüentemente, da conectividade funcional entre as áreas da via dorsal do processamento visual não foi confirmada, ocorrendo um possível padrão de hipofuncionamento cortical nos cérebros das pacientes avaliadas, dados já reportados na literatura específica;

REFERÊNCIAS

AKCALI, D.; SAYIN, A.; SARA, Y.; BOLAY, H. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? **Cephalalgia**, v.30, 2010, p. 1195-1206.

ALMEIDA, R. F. Classificação das cefaléias: uma breve revisão histórica. **Migrâneas cefaléias**, v.9, n.4, 2006, p. 175-178.

APKARIAN, A. V.; BUSHNELL, M. C.; TREEDE, R. D.; ZUBIETA, J. K. Human brainmechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **Eur J Pain**, v.9, n.4, 2005, p. 463–484.

AYATA, C. Cortical spreading depression triggers migraine attack. **Headache**, v. 50, 2010, p. 725-730.

AYATA, C.; LAURITZEN, M. Spreading depression, spreading despolarizations and the cerebral vasculature. **Physiol Rev**, v. 95, 2015, p.953-993.

BACCALÁ, L. A; SAMESHIMA, K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. **Biol. Cybern.**, 2001, v.84, p. 463-474.

BRANDÃO, M. L. Pensamento. In: BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento: introdução à neurociência**, São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 2004, 223p

BRUESCH, S. R.; AREY, L. B. The number of myelinated and unmyelinated fibers in the optic nerve of vertebrates. **J CompNeurol.**, v.77, n.3, 1942, p. 633-665.

CAREZZATO, N. L.; HORTENSE, P. Migrânea: etiologia, fatores de risco, desencadeantes, agravantes e manifestações clínicas. **Rev. Rene**, v.15, n.2, 2014, p. 334-42.

CHEN, W. T.; YUNG-YANG, L.; SHUU-JIUN, W. Headache Frontiers: Using Magnetoencephalography to Investigate Pathophysiology of Chronic Migraine. **Curr Pain Headache Rep**, v.17, 2013.

COPPOLA, G. et al. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? **Cephalalgia**, v. 27, 2007, p. 1360-1367.

DAHLEM, M. A. Migraine generator network and spreading depression dynamics as neuromodulation targets in episodic migraine. **Chaos**, v.23, 2013.

De TOMMASO, M. et al. Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. **Cephalalgia**, 2013, v.33, n.11, p. 938-947.

DE TOMMASO, M. et al. Functional connectivity of EEG signals under laser stimulation in migraine. **Frontiers in human neuroscience**, v.9, 2015.

DE YOYE, G. J et al. Mapping striate and extra striate visual areas in human cerebral cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v.93, 1996, p. 2382-2386.

DRUMMOND, P. D. Photophobia and autonomic responses to facial pain in migraine. **Brain**, v. 120, 1997, p.1857-1864.

FUSTER, J. The prefrontal cortex. Londres: London Academic Press, 4. Ed. Apud FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. F.; CAMARGO, C. H. P.; COSENZA, R. M. **Neuropsicologia: teoria e prática**, Porto Alegre: Artmed, 2.ed, 2014, 415p.

GAZZANIGA, M. S.; IVRY, R. B.; MANGUN, G. R. **Neurociência cognitiva**. Porto Alegre: Artmed, 2006, 768p.

GLIMCHER, P. W. Making choices: the neurophysiology of visual-saccadic decision making. **Trends in Neuroscience**, v.24, n.11, 2001, p. 654-659

GOURÉVITCH, B.; BOUQUIN-JEANNÈS, R.; FAUCON, G. Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. **BiolCybern**, v.95, 2006, p. 349–369

GRANGER, C. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, v.37, 1969, p. 424-438 apud CAVALCANTI, M. A. F. H. Identificação de modelos VAR e causalidade de Granger: uma nota de advertência. **Economiaaplicada**, v.14, n.2, 2010, p. 251-260.

GRANZIERA, C. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. **PLoS Medicine**, v.3, n.10, 2006, p.1915-1921.

GUILLERY, R. W.; SHERMAN, M. The thalamus as a monitor of motor outputs. **Phil. Trans. R. Soc. Lond**, 2002, p. 1809-1821.

HADJIKHANI, N. et al. The missing link: enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. **Cephalalgia**, v.33, n.15, 2013, p. 1264-1268.

HANSEN, P.C.T. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. **Cephalalgia**, v.30, n.7, 2010, p. 780-792.

HARRIOT, A. M.; SCHWEDT, T. J. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. **Curr Pain Headache Rep**, v.18, 2014.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v.33, n.9, 2013, p. 629-808.

JAMES, T. W.; KIM, S. Dorsal and Ventral Cortical Pathways for Visuo-haptic Shape Integration Revealed Using Fmri. In: NAUMER, M. J.; KAISER, J. (Ed.). **Multisensory object perception in the primate brain**. New York: Springer, 2010.

KOEHLER, P. J.; VAN DE WIEL, T. W. Aratus on migraine and headache. **J HistNeurosci.**, v.10, n.3, 2001, p. 253-261.

LEÃO, A. A. P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. **J Neurophysiol**, v.7, 1944, p. 359-390.

LENT, R. Visão das Coisas. In: LENT, R. **Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência**, São Paulo: Atheneu, 2.ed, 2010, p. 297-338.

LIM, J. et al. Persistent negative visual aura in migraine without headache: a case report. **Journal of Medic Case Reports**, 2014 v.8, p.61-64.

MACHADO, A. Grandes vias aferentes. In: MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**, São Paulo: Atheneu, 2006, p.300-308.

MAINERO, C.; BOSHYAN, J.; HADJIKHANI, N. Altered functional MRI resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine, **Ann Neurol.**, v.70, n.5, 2011, p. 838-845.

MANIYAR, F. H.; SPRENGER, T.; SCHANKINA, C.; GOADSBY, P. J. Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine – a positron emission tomography study. **European Journal of Neurology**, v.21, 2014, p.1178-1183.

MARTIN, H. et al. Photoreactivity of the occipital cortex measured by functional magnetic resonance imaging-blood oxygenation level dependent in migraine patients and healthy volunteers: pathophysiological implications. **Headache**, 2011, v. 51, p. 1520-1528.

MATURANA, H. Biologia do conhecer e epistemologia. In: MATURANA, H. **Cognição, ciência e vida cotidiana**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2001, p. 50-68.

McCOMAS, A. J.; UPTON, A. R. M. Cortical spreading depression in migraine - time to reconsider? **ArqNeuropsiquiatr**, v. 73, n.8, 2015, p. 714-721.

MENDONÇA DE SOUZA, M. et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. **Frontiers in human neuroscience**, v.6, 2012.

MISHKIN, M.; UNGERLEIDER, L. G.; MACKO, K. A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. **TINS**, 1983, p.413-417.

MOREIRA, V. Possíveis contribuições de Husserl e Heidegger para a clínica fenomenológica. **Psicologia em estudo**, v.15, n.4, 2010, p. 723-731.

NATOLI, J. L. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. **Cephalalgia**, v.30, n.5, 2010, p. 599-609.

NEVES, E. M. A.; GONZAGA, A.; SLAETS, A. F. F. Atenção visual seletiva para reconhecimento de objetos e análises de cenas. **Multiciência**, v.4, n.1, 2000, p.26-44.

NISHIDA, S. **Apostila do Curso de Fisiologia**, Botucatu: UNESP, 2012, p.85-99.

OLESEN, J.; LARSEN, B.; LAURITZEN, M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. **Ann Neurol**, v.9, 1981, p. 344–352.

PAHIM, L. S.; MENEZES, A. M. B.; LIMA, R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. **Revista Saúde Pública**, 2006, v.40, n.4, p.692-698.

PEREIRA, J. R.; REIS, A. M.; MAGALHÃES, ZITA. Neuroanatomia Funcional – Anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. **Acta Médica Portuguesa**, v.16, 2003, p. 107-116.

POTTS, A. M et al. Morphology of the primate optic nerve. **Invest Ophthalmol.**, v.11, n.12, 1972, p.980-988.

PRASAD, S.; GALETTA, S. L .Anatomy and physiology of the afferent visual system. **Handbook of Clinical Neurology**, v.102, 2011, p. 03-19.

RAUSCHECKER, J. P.; TIAN, B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. **Proc Natl Acad Sci**, v.97, n.22, 2000, p. 11800-11806.

ROSENBLUM, M. G.; PIKOVSKY, A. S.; KURTHS, J. Phase synchronization of chaotic oscillators. **Phys Rev Lett**, v.76, n.11, 1996, p. 1804-1807.

SACKS, O. **Enxaqueca**. São Paulo: Companhia de Bolso, 2015, 470p

SAMESHIMA, K.; BACCALÁ, L. A. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. **Journal of Neuroscience Methods**, v.94, 1999, p. 93-103.

SÁNDOR, P. S.; AFRA, J.; PROIETTI-CECCHINI, A.; ALBERT, A.; SCHOENE, J. **Familial influences on cortical evoked potentials in migraine**. *Neuroreport*, v. 10, 1999, p. 1235-1238.

SATO, J. R.; BACCALÁ, L. A.; SAMESHIMA, K.; JÚNIOR, E. A. Identificação de redes de conectividade cerebral em dados de EEG-RMf utilizando a coerência parcial direcionada. In: MIN, L.L.; FERNANDES, P. T.; COVOLAN, R. J. M.; CENDES, F. (org.). **Neurociências e epilepsia**. São Paulo: Plêiade, 2008, (Série CInAPCe, 1/2008), 354 p.

SCHUMMERS, J.; SHARMA, J.; SUR, M. Bottom-up and top-down dynamics in visual cortex. **Progress in Brain Research**, v.149, 2005, p. 65-79.

SPECIALI, J. G. Classificação das cefaléias. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.30, 1997, p. 421-427.

STEWART, W. F. et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. **Cephalalgia**, v.28, 2008, p. 1170-1178.

STONE, J. et al. Who is referred to neurology clinics?—The diagnoses made in 3781 new patients. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v.112, 2010, p. 747-751.

TALLON-BAUDRY, C.; BERTRAND, O.; PERONNET, F.; PERNIER, J. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. **J Neurosci**, v.18, 1998, p. 4244-4254.

UNGERLEIDER, L. G.; HAXBY, J. V. 'What' and 'where' in the human brain. **Current Opinion in Neurobiology**, v.4, 1994, p.157-165.

VAN DER LAAR, P.; HESKES, T.; GIELEN, S. Task-dependent learning of attention, **Neural Networks**, v.10, n.1, 1997, p.01-21.

VINCENT, M. B. Fisiopatologia da enxaqueca. **ArqNeuropsiquiatr.**, v. 56, n.4, 1998, p. 841-851.

VISANI, E. et al. Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14Hz intermittent photic stimulation. **ClinNeurophysiol.**, 2010, v.121, n.3, p.318-324.

WOMELSDORF, T.; MARTIN, B. L.; OOSTENVELD, V. R.; SINGER, W.; NEUENSCHWANDER, S.; FRIES, P. Orientation selectivity and noise correlation in awake monkey area V1 are modulated by the gamma cycle. **PNAS**, v.109, n.11, 2012, p. 4302-4307.

ANEXOS – ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA – CEP/UFPE



SERVICO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

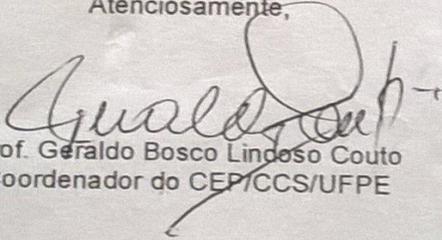
Of. N. ° 018/2010-CEP/CCS

Recife, 27 de abril de 2010

Ao
Pesquisador
Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues

Informo que, conforme documento apresentado pelo pesquisador em apreço, referente ao Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (parecer nº 140/2008- em anexo), aprovando o trabalho sob o título "Análise da Conectividade Funcional entre registros Eletrencefalográficos (EEG) de Pacientes Enxaquecosos" e, dessa forma, declaro que o mesmo não necessita ser avaliado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

 Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

