

Estudo das redes cerebrais durante o estado basal em pacientes portadores de estenose carotídea com espectroscopia no infravermelho próximo

Palavras-Chave: NIRS, neuroimagem, estenose carotídea

Autores/as:

Luis Felipe Bortoletto [UNICAMP]

Prof. Dr. Rickson Coelho Mesquita (orientador) [UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

As doenças cerebrovasculares consistem na alteração progressiva da hemodinâmica cerebral, afetando o fluxo sanguíneo, a oxigenação e o metabolismo cerebral. Em certos casos, estas alterações hemodinâmicas acontecem de forma progressiva, apresentando um caráter assintomático e se desenvolvendo de forma silenciosa no paciente ao longo de muitos anos, aumentando o risco de evolução do quadro clínico para acidentes vasculares cerebrais. Em particular, a doença aterosclerótica carotídea (DAC), ou estenose de carótida, é uma alteração hemodinâmica progressiva que consiste no estreitamento da artéria carótida pela formação de placas ateroscleróticas. Estudos preliminares em pacientes portadores de DAC demonstraram menor espessura cortical associada com déficits na perfusão cerebral [1,2]. Contudo, os mecanismos subjacentes à diminuição cortical, bem como seus efeitos no longo prazo, permanecem desconhecidos. Tradicionalmente, o comprometimento hemodinâmico é identificado a partir de testes vasodilatadores, que consistem em induzir vasodilatação nos vasos sanguíneos cerebrais ao manipular a pressão parcial de CO₂ no cérebro com testes funcionais (como apneia induzida, administração de CO₂ externo ou através de fármacos, como acetazolamida).

Técnicas de neuroimagem possibilitam o estudo não invasivo da hemodinâmica cerebral. Em particular, a técnica de espectroscopia funcional no infravermelho próximo (fNIRS) usa fontes e detectores de luz na região do infravermelho próximo (~600 - 900 nm) para avaliar a hemodinâmica cerebral [3,4]. Nesta faixa de comprimentos de onda, a luz interage com as moléculas de oxi-hemoglobina (HbO) e deoxi-hemoglobina (HbR) presentes no sangue. A partir das intensidades de luz coletadas nos detectores, é possível determinar variações nas concentrações de HbO e HbR no cérebro e, com isso, ter uma medida direta da hemodinâmica cerebral utilizando contrastes endógenos. As variações nas concentrações de HbO e HbR permitem estudar as flutuações espontâneas na hemodinâmica cerebral durante o estado de repouso (estado basal) [5,6]. Em particular, o entendimento de como as flutuações hemodinâmicas cerebrais ocorrem no tempo e no espaço tem sido alvo de diversos estudos nos últimos anos [6,7]. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa desenvolveu trabalhos pioneiros no uso de fNIRS para descrever as relações espaço-temporais das flutuações hemodinâmicas em voluntários sadios [5-7]. Mais recentemente, o uso de modelos complexos para quantificar as propriedades topológicas da conectividade cerebral durante o estado basal também foram desenvolvidos no nosso laboratório.

Este projeto visa avaliar os efeitos da reorganização da hemodinâmica cerebral em pacientes portadores de CAD através da técnica de fNIRS. Considerando as alterações hemodinâmicas induzidas pelo déficit na perfusão cerebral em pacientes portadores de estenose carotídea, é de se esperar que as relações espaço-temporais das flutuações hemodinâmicas

nesses pacientes sejam também alteradas. Portanto, através da quantificação das propriedades da conectividade cerebral, com base no formalismo da teoria de grafos, podemos extrair parâmetros locais e globais que podem ser utilizados para caracterizar aspectos da topologia da rede e do fluxo de informação [8,9].

METODOLOGIA:

Foram recrutados 46 pacientes (34 homens, 68 ± 8 anos), previamente diagnosticados como portadores de DAC por exame de imagem, e 17 voluntários sadios (10 homens, 70 ± 10 anos) para a composição do grupo controle. Trinta pacientes apresentavam estenose unilateral ($> 70\%$ oclusão em uma das artérias carótídeas), e 16 pacientes foram diagnosticados com estenose bilateral.

Para a coleta de dados, os pacientes foram instruídos a sentarem em uma cadeira e a permanecerem acordados em repouso, de olhos fechados, e sem focar o pensamento em nada específico durante um período de 10 minutos. As medidas foram realizadas com um sistema comercial de NIRS (NIRScout, NIRx Medical Systems) previamente a este projeto de pesquisa. O sistema utilizado é composto por 12 fontes de luz (cada fonte de luz tem LEDs com 2 comprimentos de onda diferentes, centralizados em 760 nm e 850 nm) e 30 detectores, formando 48 pares fonte-detector (canais) com uma separação de 3 cm entre eles. Os canais foram posicionados de forma a cobrir simetricamente os lobos frontal, parietal e temporal dos dois hemisférios.

Os dados de fNIRS foram pré-processados com base nas etapas descritas na literatura [3,10]. De forma breve, após a leitura dos valores de intensidade luminosa obtidos experimentalmente, a série temporal foi convertida em variações de densidade óptica (OD) e, com uso da lei de Beer-Lambert modificada, em variações nas concentrações de HbO e HbR. Os valores de hemoglobina total (HbT) foram calculados com base na soma direta de HbO e HbR ao final de todas as etapas de processamento. Por fim, os dados são filtrados com um filtro passa-banda, no intervalo de frequências de 0,009 a 0,08 Hz, para remover ruídos fisiológicos de alta frequência, como batimento cardíaco (0,8 Hz) e a respiração (0,2 Hz) [5,6,11]. Para a correção de artefatos de movimento, foram utilizadas as técnicas de interpolação *spline* e *wavelet* [11], além da função de regressão do sinal global utilizando a técnica de análise de componentes principais (PCA) [6,12]. Devido à alta taxa de aquisição temporal dos dados de fNIRS (> 10 Hz), também foi aplicado um filtro de *pre-whitening* com o objetivo de remover autocorrelações temporais nos dados.

Para a análise de conectividade funcional entre as diferentes regiões do cérebro foi calculado o valor do coeficiente de correlação de Pearson como métrica de similaridade das séries temporais entre os diferentes canais. O coeficiente de correlação foi obtido para todas as possíveis combinações de pares de canais, resultando numa matriz de correlação para cada voluntário. Para a construção das redes cerebrais, os canais foram associados a nós das redes. Dois nós podem estar ligados ou não por arestas ou links; duas regiões estão conectadas se o coeficiente de correlação da combinação exceder um limiar pré-determinado. Por fim, a topologia da rede foi caracterizada com os parâmetros globais grau médio, coeficiente de agrupamento médio e eficiência global foram extraídos das redes individuais [8,9].

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A distribuição dos coeficientes de correlação seguiram um comportamento gaussiano ao longo de todo o grupo controle, distribuídos ao redor de zero, com média (desvio padrão) de 0 (0,2), e com uma leve assimetria em direção às correlações positivas, a qual é esperada para sistemas complexos como o cérebro [13]. Para ambos os grupos de pacientes de DAC, unilateral e bilateral, os coeficientes de correlação apresentaram uma proeminente assimetria voltada para

altas correlações, com a média (desvio padrão) da distribuição ao redor de 0,3 (0,4), de forma mais heterogênea entre voluntários (Figura 1).

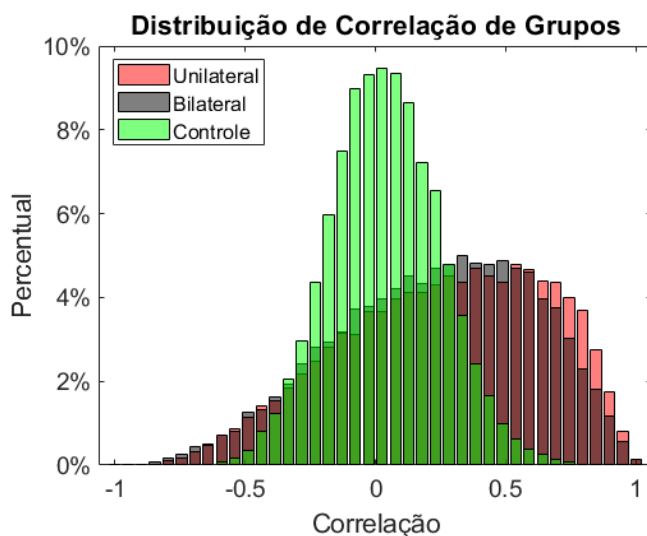


Figura 1: Distribuição dos coeficientes de correlação para os grupos controle (verde), o grupo de pacientes de DAC unilateral (vermelho) e bilateral (cinza). O grupo controle apresenta a distribuição centrada ao redor de zero, com uma leve assimetria para correlações positivas, enquanto os grupos de DAC apresentam valor médio de 0,3, com maior desvio para altas correlações.

A avaliação das diferentes métricas globais da rede em função dos limiares de correlação utilizados também indicam uma topologia da hemodinâmica cerebral diferente para os pacientes com DAC em relação ao grupo controle (Figura 2). Pacientes com DAC compõem redes mais conectadas e com a proeminência de maiores agrupamentos do que o grupo controle, sugerindo que a reorganização da hemodinâmica cerebral decorrente da estenose leva a uma maior conexão entre as diferentes regiões cerebrais. Além disso, as novas conexões presentes nos pacientes são dispostas de forma a aumentar o fluxo de informação ao longo da rede, identificado pela maior eficiência global, permitindo assim um maior trânsito da hemodinâmica cerebral entre diferentes regiões cerebrais para responder ao menor fluxo de sangue no cérebro dos pacientes. Cabe ressaltar que tais características são coerentes com o que se espera clinicamente da evolução da doença. Por fim, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes de DAC investigados neste trabalho.

Em relação à variabilidade dos dados, a variação entre voluntários do mesmo grupo é pequena no grupo controle para todos os parâmetros globais avaliados, semelhante ao que encontramos na literatura. Contudo, ambos grupos de DAC apresentaram maior grau de variabilidade entre voluntários, refletido nos maiores intervalos interquartis para estes grupos. A maior variabilidade nos pacientes provavelmente está relacionada com a característica heterogênea da doença.

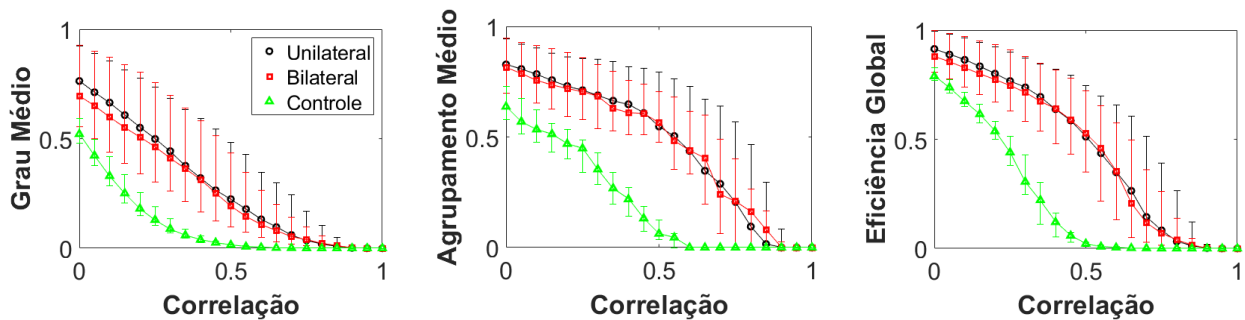


Figura 2: Parâmetros de rede, representados pela mediana do grupo e a distância interquartil, em função de diferentes limiares de correlação para os grupos controle (verde), DAC unilateral (vermelho) e DAC bilateral (preto).

Dado que os pacientes de DAC constituem redes amplamente mais conectadas, investigamos a proveniência das novas conexões em relação ao grupo controle. Para isso, decomparamos as redes em duas subredes, a fim de isolar as conexões dentro de um mesmo hemisfério cerebral (intra-hemisféricas) das conexões entre os dois hemisférios cerebrais (inter-hemisféricas). A Figura 3 mostra um aumento no número de conexões dos pacientes com DAC tanto nas conexões inter-hemisféricas quanto nas conexões intra-hemisféricas, sugerindo que não há um mecanismo de reorganização preferencial como resposta ao menor fluxo de sangue nos pacientes. Entretanto, as conexões inter-hemisféricas parecem apresentar uma maior variabilidade quando comparadas com as conexões intra-hemisféricas nos dois grupos de pacientes, sugerindo que este mecanismo é provavelmente mais heterogêneo que a conexão intra-hemisférica.

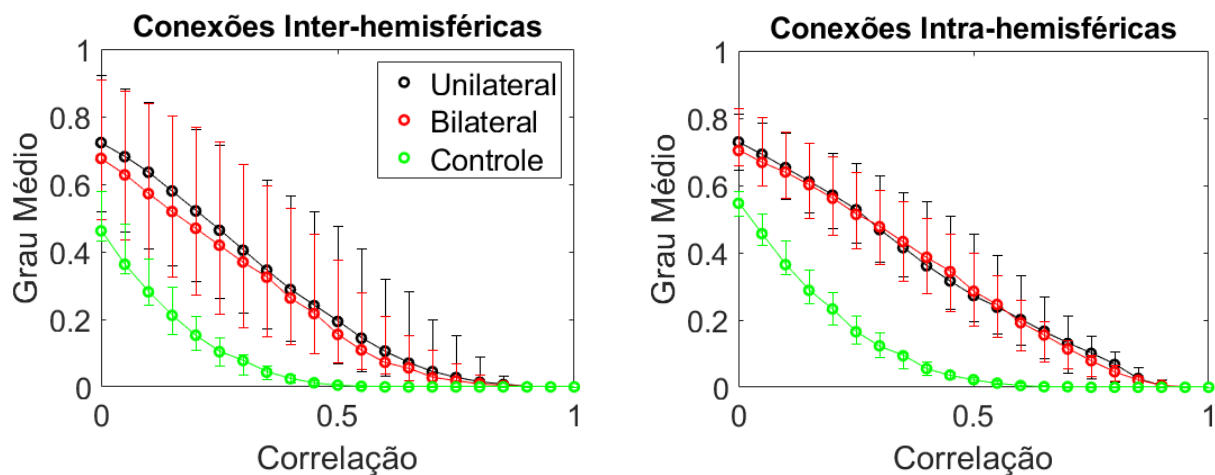


Figura 3: Decomposição das redes cerebrais em conexões inter e intra-hemisféricas entre os grupos controle (verde), DAC unilateral (vermelho), e DAC bilateral (preto). O aumento de conexões ocorre para ambos os casos e para os dois grupos de pacientes com DAC.

CONCLUSÕES:

Este trabalho mostra que as alterações na hemodinâmica cerebral decorrentes da DAC afetam significativamente a topologia da hemodinâmica cerebral e leva a uma reorganização vascular que pode ser quantificadas com fNIRS durante o estado de repouso utilizando métodos

de teoria de redes. De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, a topologia das redes de hemodinâmica cerebral dos pacientes de DAC se mostra mais conectada e com maior agrupamento em comparação com voluntários que não apresentam a doença. Além disso, a maior heterogeneidade nos grupos de DAC pode ser resultado do mecanismo compensatório individual de cada paciente para superar a aterosclerose.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R.S. Marshall et al., "Altered cerebral hemodynamics and cortical thinning in asymptomatic carotid artery stenosis," *PLoS One* **12**(12), e0189727 (2017).
- [2] I. Asllani et al., "Measurement of cortical thickness asymmetry in carotid occlusive disease," *NeuroImage Clin.* **12**, 640-644 (2016).
- [3] M. Ferrari and V. Quaresima, "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application," *NeuroImage* **63**(2), 921-935 (2012).
- [4] R.C. Mesquita and R.J.M. Covolan, "Estudo funcional do cérebro através NIRS e tomografia óptica de difusão" In: *Neurociências e Epilepsia*, vol. 1 (L.L. Min, P.T. Fernandes, R.J.M. Covolan, F. Cendes, eds), Plêiade, São Paulo, 147-162 (2008).
- [5] R.C. Mesquita, M.A. Franceschini and D.A. Boas, "Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy," *Biomed. Opt. Expr.* **1**, 324-336. (2010).
- [6] S.L. Novi, R.B.M.L. Rodrigues and R.C. Mesquita, "Resting state connectivity patterns with near-infrared spectroscopy data of the whole head," *Biomed. Opt. Express* **7**(7), 2524-2537 (2016).
- [7] S.L. Novi et al., "Development of novel methods to investigate the brain at rest," *Rev. Bras. Fis. Med.* **11**(3), 33-37 (2017).
- [8] A.L. Barabási and M. Pósfai, "Network science," Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido (2016).
- [9] E. Bullmore, A. Fornito and A. Zalesky, "Fundamentals of Brain Network Analysis," Elsevier, Londres, Reino Unido (2016).
- [10] Quaresima, V., & Ferrari, M. (2019). A Mini-Review on Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Where Do We Stand, and Where Should We Go? *Photonics*, **6**(3), 87–16.
- [11] Junior, S. L. N., da Rocha, W. A. A., de Castro Carvalho, A., Scavariello, G. H., Forti, R. M., Soto, A. F. G., et al. (2018). Development of Novel Methods to Investigate the Brain at Rest. *Revista Brasileira De Física Médica*, **11**(3), 33-37.
- [12] Santosa, H., Zhai, X., Fishburn, F., Sparto, P. J., & Huppert, T. J. (2020). Quantitative comparison of correction techniques for removing systemic physiological signal in functional near-infrared spectroscopy studies. *Neurophotonics*, **7**(3), 035009.
- [13] Fraiman, D., Balenzuela, P., Foss, J., & Chialvo, D. R. (2009). Ising-like dynamics in large-scale functional brain networks. *Phys. Rev. E.*, **79**(6), 1–10.