

Dinâmica Fractal no Fenômeno da Depressão Alastrante

Rosângela S.do Nascimento, Luiz Henrique G.D. de Araújo, Tatijana Stosic

Depto de Ciências da Computação e Estatística, UFRPE.

R.Dom Manuel de Medeiros, s/n,, Dois Irmãos, 52171-030 Recife.

rosangelasilveiradonascimento@gmail.com, luizgd@yahoo.com.br, tastosic@gmail.com

Renato B. Moraes

Depto de Nutrição, CCS. UFPE

AV. Prof. Moraes Rego, s/n, Cid Universitária, Recife.

renatobmoraes@gmail.com

Catão T.F. Barbosa

Depto de Biofísica e Radiologia, CCB, UFPE.

AV. Prof. Moraes Rego, s/n, Cid Universitária, Recife

catãobarbosa@yahoo.com.br

Romildo A. Nogueira

Depto de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE.

R.Dom Manuel de Medeiros, s/n,, Dois Irmãos, 52171-030 Recife.

ran.pe@terra.com.br

Resumo: *O fenômeno da depressão alastrante (D.A) foi estimulado em 6 ratos nutridos e a atividade cerebral foi registrada num eletrocorticograma (ECoG) por cerca de 4 horas. Os sinais observados foram divididos em 5 partes: antes do estímulo, entre o estímulo e a avalanche, durante a avalanche, durante a D.A e após a D.A. A dinâmica fractal do sinal em cada um destes intervalos foi estudada a partir da análise das flutuações destes sinais (DFA). Observou-se que, no intervalo anterior ao estímulo, no qual o animal se encontra num estado normal, a série temporal dos sinais é persistente. Esta persistência diminui após a aplicação do estímulo e na avalanche ocorre a perda das correlações no processo. Durante a D.A, a série se torna novamente persistente. No entanto, em menor grau comparado com aquela do estado normal. Após a D.A, esta tendência continua.*

Palavras-chave: eletrocorticograma, depressão alastrante, *Detrended Fluctuation Analysis*

Introdução

A depressão alastrante (DA), é um fenômeno no qual ocorre uma redução acentuada na amplitude da atividade elétrica espontânea observada no eletrocorticograma (ECoG) após estímulo artificial. Essa depressão do sinal do ECoG se propaga para as

regiões vizinhas e, após certo intervalo de tempo, retorna a sua condição normal. O estímulo pode ser de natureza diversa desde uma leve pressão sobre a superfície cortical, um flash de luz, choque elétrico ou substância química. O mecanismo molecular subjacente ao fenômeno é desconhecido.

O fenômeno da DA foi relatado pela primeira vez em 1944 pelo professor Aristides A.P. Leão [1] enquanto estudava experimentalmente a epilepsia na Escola de Medicina de Harvard nos Estados Unidos. Em seus experimentos eletrodos foram colocados em fila na superfície do córtex de um coelho. Leão percebeu que após o estímulo, uma acentuada queda na atividade elétrica espontânea do córtex se propagava a partir do ponto de estímulo para regiões adjacentes e, cerca de 15 minutos depois, a atividade elétrica retornava ao normal. O conhecimento dos mecanismos da DA é importante para a compreensão e tratamento de neuropatologias humanas, tais como a epilepsia, a enxaqueca e a isquemia cerebral. Alguns relatos sugerem a participação de íons na gênese e

propagação da DA, como o potássio [2], cloreto [3], cálcio [4], aminos-ácido excitatórios [5,6], os outros neurotransmissores [7]. No entanto, os mecanismos da DA ainda são poucos conhecidos e estudos mais aprofundados são necessários para entender esse mecanismo e demonstrar a relação desse fenômeno com as patologias descritas anteriormente.

O principal objetivo deste trabalho é investigar a dinâmica da atividade cerebral observada no registro do ECoG nos seguintes intervalos: controle (antes do estímulo), após aplicação do estímulo, durante o fenômeno da DA e pós DA.

Material e métodos

Método Experimental

Ratos albinos, machos adultos, nutridos, da linhagem Wistar, provenientes da colônia do Departamento de Nutrição da UFPE, com idade de 90-120 dias de vida, foram submetidos ao registro eletrofisiológicos da depressão alastrante cortical (DA). Após anestesia com mistura de uretana+cloralose (1.000:40 MG/kg, ip) os animais receberam uma cânula traqueal e respiraram espontaneamente. Com a cabeça fixada à base de um aparelho estereotáxico, foi aberta a pele e removido o periósteo para exposição do crânio. Foi, então, trepanado um orifício sobre os hemisférios cerebrais, sendo um orifício sobre a região do bregma ou sensorio motora (8 mm de diâmetro). O orifício foi utilizado para estimulação com KCl 2% no mesmo hemisfério cerebral do microeletrodo de registro de acordo com a figura 1. Durante o registro, a temperatura retal foi medida continuamente e mantida em torno de $(37,5 \pm 1)^\circ \text{C}$, por meio de aquecedores elétricos, colocados sob o animal. Um outro grupo experimental foi estimulado eletricamente para alterar

a excitabilidade do tecido neural de maneira a tornar o córtex mais susceptível a disparar depressões espontâneas.

Os registros extracelulares foram realizados com microeletrodos de vidro (Boro-silicato, Wold Precision Instruments). Um eletrodo foi colocado na região parietal no córtex sensorio-motor (1,5 a 2,5 mm anterior e 1 e 2 mm lateral no bregma) que registra o eletrocorticograma (ECoG) do animal. O ECoG é um registro da atividade elétrica cortical (em mV) ao longo do tempo da observação. Um terceiro eletrodo foi colocado sobre os ossos nasais e serviram de referência comum (eletrodo de referência) não eletrodo de registro. Os sinais do ECoG foram amplificados e filtrados (10 a 3000 Hz para o ECoG e os potenciais evocados). O ECoG foi digitalizado por um período contínuo de 2 horas em uma placa conversora analógico-digital (DIGIDATA 1322, Axon Instruments Corp.) em um computador IBM compatível. A DA foi provocada, a cada 20 minutos, por estimulação química; uma pelota de algodão de 1 a 2 mm de diâmetro, embebida em solução de KCl (cloreto de sódio) a 2%, mantida aproximadamente 1 minuto sobre um ponto da superfície cortical. Uma vez deflagrada a DA, a sua propagação foi acompanhada nas regiões parietal, registrando-se a depressão da atividade elétrica cortical.

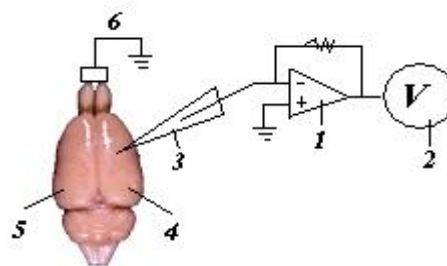


Figura 1. Esquema de registro do eletrocorticograma (ECoG). 1. Amplificador. 2. Sistema de registro e aquisição do ECoG. 3. Microeletrodo extracelular. 4.

hemisfério cerebral direito e 5. esquerdo. 6. eletrodo de referência.

Análise de correlações

A análise de correlações foi feita usando o método de *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) [8] com o procedimento seguinte. Primeiro a série temporal original $X(i)$ $i=1, 2, \dots, N$ é integrada

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [x(i) - M]$$

onde M é a média dos valores $x(i)$ $i=1, 2, \dots, N$ e k é um número inteiro entre 1 e N . A série integrada $y(k)$ é dividida em intervalos do tamanho n e regressão $y_n(k)$ em cada intervalo é calculada. A função de flutuação

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

é calculada para vários tamanhos de intervalos. Tipicamente $F(n)$ aumenta com n como $F(n) \sim n^\alpha$, indicando o comportamento fractal da série. O expoente α é obtido como coeficiente angular do gráfico $\log [F(n)]$ por $\log(n)$. O valor de $\alpha=0,5$ indica que $X(i)$ é uma série não correlata, $\alpha > 0,5$ uma série persistente e $\alpha < 0,5$ uma série não persistente.

O método DFA foi aplicado nas séries temporais do ECoG do córtex de ratos nutridos, no controle, após aplicação de estímulo, durante a avalanche, durante o fenômeno da DA, e pós DA. Em todos os casos, a duração da avalanche foi de 3 a 5 segundos, enquanto os outros intervalos duraram entre 2 e 10 minutos. Todos os intervalos, com exceção da avalanche, foram divididos em sub-intervalos de 5 segundos, para que as correlações possam ser comparadas. Para cada sub-intervalo, foram calculados os expoentes α e as médias destes expoentes dentro de cada intervalo foram obtidas. Todos os cálculos foram executados sobre a plataforma R (R Development

Core Team (2006). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>). A análise de DFA foi feita usando o programa disponíveis no PhysioNet [9].

Resultados e Discussão

Os resultados da análise de flutuação (DFA) aplicada sobre os intervalos da série temporal de ECoG de seis ratos nutridos se encontram nas Tabelas 1, 2 e 3.

Durante o intervalo controle, a série é persistente. As correlações começam a diminuir após o estímulo. Na avalanche (caracterizado por um aumento da amplitude do sinal que ocorre em forma de “burst”) é observada a perda de correlações. Isto concorda com o conceito de que a complexidade fisiológica é relacionada à capacidade de adaptação do organismo e que nos estados patológicos esta capacidade diminui [10]. Durante a DA o expoente α aumenta, tornando a série novamente persistente. Após a DA, esta tendência continua, indicando a recuperação da atividade espontânea.

Tabela 1: Médias dos expoentes dos espécimes 1 e 2. Desvio padrão entre parênteses

Espécime	1	2
Controle	0,795 (0,043)	1,079 (0,089)
Estímulo	0,691 (0,11)	1,028(0,099)
Avalanche	0,263	0,710
DA	0,671 (0,069)	0,923 (0,085)
Pós-DA	0,743 (0,052)	1,045 (0,099)

Tabela 2: Médias dos expoentes dos espécimes 3 e 4. Desvio padrão entre parênteses

Espécime	3	4
Controle	0,985 (0,079)	0,895 (0,056)
Estímulo	0,979 (0,041)	0,868 (0,07)
Avalanche	0,511	0,489
DA	0,920 (0,109)	0,927 (0,082)
Pós-DA	1,040 (0,044)	0,870 (0,074)

Tabela 3: Médias dos expoentes dos espécimes 5 e 6. Desvio padrão entre parênteses

Espécime	5	6
Controle	0,941 (0,028)	1,157 (0,099)
Estímulo	0,974 (0,041)	1,102 (0,09)
Avalanche	0,740	0,490
DA	0,947(0,059)	0,614 (0,109)
Pós-DA	0,892 (0,039)	1,059 (0,203)

Tabela 4: Média dos expoentes observados

	Média
Controle	0,970 (0,122)
Estímulo	0,879 (0,181)
Avalanche	0,534 (0,174)
DA	0,834 (0,165)
Pós-DA	0,948 (0,136)

Conclusões

1. A atividade elétrica cortical dos animais no estado normal é um processo fractal, com memória persistente;
2. A perda da memória da série começa a ocorrer logo após o estímulo e o sinal torna-se totalmente randômico durante a avalanche;
3. Durante a DA a série temporal novamente torna-se persistente (expoente α aumenta) e após a DA, esta tendência de aumento do expoente permanece, indicando que o processo tem memória durante todas as fases, com exceção da avalanche.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pelo apoio financeiro e ao Programa de Pós-Graduação em Biometria da UFRPE, pelo apoio logístico e intelectual do Dr. Rubem Guedes do Depto. de Nutrição da UFPE.

Referências

- [1] A. P. Leão, Spreading depression of activity in the cerebral cortex, J. Neurophysiol. 1:359-390, 1944.

- [2] B.Grafstein, Mechanism of spreading cortical depression, J. Neurophysiol. 9: 154-171, 1956.
- [3] R.C.A. Guedes, R.J. do Carmo, Influence of ionic disturbances produced by gastric washing on cortical spreading depression, Exp. Brain Res. 39: 341-349, 1980.
- [4] B. K. Siesjo and F. Bengtsson, Calcium fluxes, calcium antagonists and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycaemia and spreading depression: a unifying hypothesis, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9: 127-140, 1989.
- [5] R.C.A. Guedes, A.F.D. Andrade, E.A.Cavalheiro, "Excitatory amino acids and cortical spreading depression", in: E.A. Cavalheiro, J.Lehman, L. Turski (Eds.), Frontiers in Excitatory Amino Acid Research, Alan R. Liss, New York, pp. 667-670, 1988.
- [6] A. V. Harreveld, E., Fifkova, Glutamate release from the retina during spreading depression, J. Neurobiol. 2: 13-29, 1970.
- [7] J. E. Cabral-Filho, E.M. Trindade-Filho, R.C.A. Guedes, Effect of difenfluramine on cortical spreading depression in rats, Braz. J. Med. Biol. Res. 28: 347-350, 1995.
- [8] Peng C-K, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL. Mosaic organization of DNA nucleotides.Phys Rev E 49: 1685-1689, 1994.
- [9] PHYSIONET, disponível: www.physionet.org.
- [10] A.L.Goldberger, L.A.N.Amaral, J.M.Hausdorff, P.Ch.Ivanov, C-K.Peng, and H.E. Stanley, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (supp. 1), 2466 (2002).