

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

NATÁLIA DE CARVALHO SANTOS

Explorando a conectividade funcional e entropia cerebral como biomarcadores na doença de alzheimer: uma abordagem baseada em ressonância magnética funcional em repouso

São Carlos, SP
2024

NATÁLIA DE CARVALHO SANTOS

Explorando a conectividade funcional e entropia cerebral como biomarcadores na doença de alzheimer: uma abordagem baseada em ressonância magnética funcional em repouso

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Bacharel em Ciências Físicas e Biomoleculares.

Orientadora: Prof^a. Dra. Renata Ferranti Leoni - Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP) .

São Carlos, SP
2024

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

AGRADECIMENTOS

"Quando decidi seguir meu sonho, imaginei que seria como atravessar um túnel. Mas jamais pensei que ele seria tão escuro e solitário." – *Porque essa é a minha primeira vida.*

A jornada acadêmica é repleta de desafios, e não foi diferente comigo. No entanto, tive a sorte de contar com pessoas extraordinárias que tornaram esse caminho menos árduo e solitário. A cada um de vocês, deixo aqui meu mais sincero agradecimento.

Primeiramente, um abraço caloroso e repleto de gratidão à minha família: Marildo, Carmen e Leonardo. Vocês nunca soltaram a minha mão, mesmo nos momentos mais difíceis. A força e o amor de vocês foram o alicerce que me sustentou nessa caminhada. Obrigada por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu duvidei de mim mesma. E à Alice, minha gata, que com seu amor silencioso e companhia constante fez com que os dias mais difíceis fossem mais leves e cheios de ternura, obrigada pela honra ter me escolhido como sua companheira.

Ao meu namorado Caio, meu companheiro incansável, que esteve ao meu lado, oferecendo apoio incondicional e motivação. Você não só acreditou em mim, mas também me ajudou a finalizar essa jornada com grandeza e dignidade. Meu amor e minha gratidão a você são eternos.

Gostaria também de expressar meu reconhecimento aos professores do ensino médio, João Paulo e Luiz Felipe. Foi graças a vocês que tomei a decisão de seguir meu sonho e trilhar o caminho da ciência. Vocês plantaram em mim a semente da curiosidade e do amor pelo conhecimento, que floresceram ao longo dessa trajetória.

Ao meu primeiro orientador, Cesar, que me guiou nos primeiros passos rumo ao mundo científico, meu sincero agradecimento. Seu apoio e ensinamentos foram fundamentais para que eu pudesse me encontrar nesse vasto universo do conhecimento.

Um agradecimento mais que especial à orientadora deste projeto, Renata, que não só me ajudou a entender a importância do trabalho em equipe na ciência, mas que também se tornou uma pessoa que admiro profundamente. A sua paciência, sabedoria e incentivo foram essenciais para que eu pudesse concluir este trabalho com sucesso. Mais do que uma mentora, você é uma pessoa que levarei para a vida.

Por fim, quero expressar minha gratidão à FAPESP pelo financiamento deste projeto. Sem o suporte da instituição, a realização deste trabalho seria muito mais desafiadora. Obrigada por acreditar na importância da ciência e por possibilitar que jovens pesquisadores como eu possam desenvolver seus projetos.

RESUMO

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é frequentemente considerado um precursor da doença de Alzheimer (DA). Portanto, direcionar intervenções terapêuticas ao CCL pode fornecer tratamentos antes que mudanças irreversíveis ocorram no cérebro, potencialmente retardando o início da DA. A ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) tem se mostrado uma ferramenta poderosa para investigar a conectividade funcional cerebral em pacientes com CCL; no entanto, integrar essa análise com a teoria dos grafos e a complexidade cerebral (entropia) pode permitir uma melhor compreensão das mudanças cerebrais no CCL. Portanto, nosso objetivo foi identificar padrões de disfunção neural e alterações na complexidade cerebral que possam ajudar a diferenciar o declínio cognitivo leve do envelhecimento normal e, posteriormente, entender a transição do CCL para a DA. Incluímos 44 pacientes com diagnóstico de CCL (75 ± 8 anos; 26 homens e 18 mulheres) e 40 controles (77 ± 7 anos; 26 homens e 14 mulheres). Avaliamos a conectividade funcional em estado de repouso, dez medidas da teoria dos grafos e a entropia amostral. Reduções na conectividade funcional, eficiência global e local, grau, coeficiente de agrupamento e entropia foram observadas em pacientes com CCL em comparação aos controles. Alterações sutis convergiram para as regiões temporal, frontal e subcortical. As alterações na conectividade funcional pareceram preceder mudanças topológicas esperadas para pacientes com DA. Além disso, a entropia alterada sugeriu uma incapacidade inicial do cérebro em manter uma integração eficiente da rede. Assim, nossos achados enfatizam a importância de integrar a análise da conectividade funcional, a teoria dos grafos e a entropia para compreender melhor as mudanças cerebrais no CCL. Essas abordagens complementares oferecem uma visão mais abrangente das disfunções neurais associadas ao declínio cognitivo, proporcionando uma base promissora para a identificação de biomarcadores que possam prever a progressão para doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

Palavras-chave: entropia; conectividade funcional; teoria dos grafos; ressonância magnética funcional; comprometimento cognitivo leve.

1 Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo prevalente, caracterizado por um declínio cognitivo progressivo que afeta significativamente o funcionamento diário e a qualidade de vida [1]. À medida que a doença avança, os pacientes enfrentam opções de tratamento cada vez mais limitadas, ressaltando a importância da intervenção precoce. O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é frequentemente considerado um precursor da DA, definido como um declínio perceptível no funcionamento cognitivo que ainda não interfere de forma significativa nas atividades diárias [2]. Direcionar intervenções terapêuticas ao CCL representa uma oportunidade estratégica para intervir antes que mudanças irreversíveis ocorram no cérebro, potencialmente retardando o início da doença de Alzheimer.

A ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI, do inglês *Resting state functional magnetic resonance imaging*) tem se mostrado uma ferramenta poderosa para investigar a conectividade funcional cerebral em pacientes com CCL, avaliando as interações entre diferentes regiões cerebrais durante o repouso e sua associação com o declínio cognitivo [3]. A conectividade funcional refere-se à correlação temporal entre as atividades neurais de diferentes regiões, o que pode ser interpretado como comunicação entre áreas do cérebro. Essas conexões têm sido alteradas em indivíduos com CCL e DA, particularmente em redes neurais associadas à cognição, como a rede de modo padrão (DMN, do inglês *Default Mode Network*) e a rede hipocampal [4].

Além das análises convencionais de conectividade funcional, a teoria dos grafos tem ganhado destaque como uma abordagem para investigar a estrutura das redes cerebrais. Na teoria dos grafos, o cérebro é modelado como uma rede composta por nós (regiões cerebrais) e arestas (conexões funcionais), permitindo a análise quantitativa de propriedades globais e locais da rede, como eficiência, modularidade e centralidade [5]. Estudos baseados em grafos demonstram que o cérebro humano exibe propriedades de "pequeno mundo", com alta eficiência de comunicação global e local entre regiões. No entanto, essas propriedades tendem a se deteriorar com o envelhecimento e a demência, comprometendo a eficiência das redes cerebrais [6].

Paralelamente às análises de conectividade e grafos, o conceito de complexidade cerebral surgiu como uma métrica crucial para avaliar o funcionamento dinâmico do cérebro [7]. A entropia cerebral (BEN) é uma medida quantitativa que avalia a desordem e a complexidade dos sinais neurais [8]. Sistemas cerebrais mais complexos tendem a ser mais adaptáveis e capazes de processar informações de forma eficiente. Evidências sugerem que o envelhecimento e o CCL estão associados a uma redução na complexidade dos sinais cerebrais, refletindo uma diminuição na capacidade do cérebro de manter uma integração eficiente entre suas redes [9]. Essa redução na complexidade, medida pela entropia, tem mostrado potencial como um marcador para avaliar o grau de disfunção neural em condições patológicas.

Embora o estudo da conectividade funcional e a análise de redes por meio da teoria dos grafos se-

jam bem estabelecidos em pesquisas sobre CCL e DA, poucos estudos integram essas abordagens com a análise de entropia cerebral. A entropia oferece uma visão única sobre a complexidade dinâmica do cérebro, mas continua subutilizada como um marcador para a progressão do CCL para DA. Assim, existe uma lacuna na literatura no que diz respeito à combinação dessas técnicas para fornecer uma avaliação mais abrangente das alterações funcionais no cérebro.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que utilizou conectividade funcional por rs-fMRI, teoria dos grafos e medidas de entropia para investigar alterações funcionais cerebrais em pacientes com CCL. Nosso objetivo foi identificar padrões de disfunção neural e mudanças na complexidade cerebral que possam ajudar a diferenciar o declínio cognitivo leve do envelhecimento normal e, posteriormente, entender a transição do CCL para a DA. Como os pacientes incluídos apresentavam CCL, levantamos a hipótese de que a conectividade funcional em estado de repouso poderia capturar alterações significativas nas regiões temporais e subcorticais em comparação a participantes saudáveis de idade semelhante, indicando uma disfunção neural precoce associada ao declínio cognitivo. No entanto, esperávamos que as alterações nas medidas de grafos e entropia fossem sutis.

2 Materiais e Métodos

2.1 Participantes

Este estudo utilizou imagens do OASIS-3 (*Open Access Series of Imaging Studies 3*) [10]. Os participantes foram selecionados com base no diagnóstico clínico e na pontuação da Avaliação Clínica de Demência (CDR, do inglês *Clinical Dementia Rating*). O grupo clínico consistiu em participantes com diagnóstico de demência e $CDR \geq 1$. O grupo de controle, pareado por idade e sexo, incluiu participantes sem diagnóstico de demência e com $CDR = 0$. Consideramos uma categorização binária de sexo (masculino/feminino), conforme geralmente designado ao nascimento, uma vez que essas informações estavam disponíveis no conjunto de dados. Todos os participantes tiveram imagens rs-fMRI e imagens ponderadas por T1 adquiridas dentro de seis meses do diagnóstico clínico e da avaliação cognitiva, realizada através do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE, do inglês *Mini Mental State Examination*). Participantes com histórico de acidente vascular isquêmico ou transitório, doença de Parkinson, epilepsia ou trauma craniano não foram incluídos.

2.2 Imagens de Ressonância Magnética

Todas as imagens foram adquiridas utilizando scanners *Siemens 3T*. As imagens de ressonância magnética funcional em estado de repouso com contraste BOLD (do inglês, *Blood-oxygen-level-dependent imaging*) foram obtidas com os seguintes parâmetros: espessura da fatia = 4 mm, intervalo entre as fatias = 4 mm, TE = 27 ms, TR = 2,2 s, ângulo de inclinação = 90°, matriz = 64 x 64 cm², 164

volumes. As imagens ponderadas por T1 foram adquiridas usando os parâmetros de sequência clínica dos respectivos scanners: *Triotim* – espessura da fatia = 1 mm, TE = 3,16 ms, TR = 2,4 s, ângulo de inclinação = 8°, matriz: 256 x 256 cm², e *Biograph_{mMr}* – espessura da fatia = 1,2 mm, TE = 2,95 ms, TR = 2,3 s, ângulo de inclinação = 9°, matriz: 256 x 256 cm².

2.3 Pré processamento das Imagens

Após a seleção dos participantes elegíveis e suas respectivas imagens, o pré processamento foi realizado. As imagens com contraste BOLD passaram por um processamento inicial usando o *toolbox CONN* [11], um software multiplataforma baseado no SPM (*Statistical Parametric Mapping*). Imagens que não atenderam aos critérios de qualidade necessários devido a artefatos ou uma relação sinal-ruído (SNR, do inglês *signal-to-noise ratio*) insuficiente foram excluídas do estudo. O pré processamento seguiu o *pipeline* padrão do CONN. Os primeiros cinco volumes foram descartados para estabilizar o sinal e reduzir o ruído inicial do scanner. As imagens funcionais foram realinhadas e corrigidas para distorções, a fim de corrigir o movimento da cabeça e garantir consistência temporal e espacial [12]. Desalinhamentos temporais entre as fatias foram corrigidos usando o método de correção de tempo de fatia. *Outliers* potenciais foram identificados com base no sinal BOLD global e no movimento dos sujeitos, com varreduras que mostraram deslocamento quadro a quadro acima de 0,9 mm ou alterações no sinal BOLD global acima de cinco desvios padrão sendo sinalizadas. As imagens funcionais e anatômicas foram normalizadas para o espaço MNI (*Montreal Neurological Institute*) e segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquor cefalorraquidiano (CSF, do inglês *Cerebrospinal fluid*) usando um procedimento unificado de segmentação e normalização [13]. Por fim, as imagens funcionais foram suavizadas com um filtro Gaussiano de 8 mm FWHM (do inglês, *Full width at half maximum*) para aumentar a relação sinal-ruído do BOLD e reduzir a variabilidade residual.

Após o pré processamento, foi realizada a regressão de fatores de confusão, como componentes de ruído da substância branca e do CSF [14], parâmetros de movimento estimados (seis parâmetros de realinhamento e suas primeiras derivadas), varreduras identificadas como *outliers (scrubbing)* e o efeito do repouso (para compensar o transiente de magnetização inicial). Em seguida, foi aplicada uma filtragem temporal passa-banda em 0,008–0,09 Hz para minimizar o impacto de ruídos fisiológicos provenientes da respiração e batimentos cardíacos, além de *detrending linear*.

2.4 Atlas

Todas as análises foram conduzidas com base em regiões de interesse (ROIs), totalizando 164 regiões. Atlas funcionais e anatômicos foram utilizados separadamente. O atlas funcional incluiu 32 ROIs correspondentes a oito redes cerebrais estabelecidas: DMN, sensório-motora, visual, de saliência, de atenção dorsal, frontoparietal, de linguagem e cerebelar. Por outro lado, o atlas anatômico

foi baseado no *Atlas Harvard-Oxford* e no *Atlas Cerebelar*, fornecendo uma segmentação detalhada das estruturas cerebrais. Um total de 132 ROIs foram incluídos, abrangendo uma variedade de regiões corticais e subcorticais.

2.5 Análise da Conectividade Funcional

Neste estudo, realizamos uma análise de conectividade funcional utilizando o *toolbox CONN*, com foco nas interações entre as regiões de interesse (ROIs) dentro do cérebro. Essa análise foi projetada para investigar as dependências estatísticas entre as séries temporais de ROIs no nível individual (análise de primeiro nível) e entre grupos (análise de segundo nível).

A análise de primeiro nível calculou a correlação de Pearson entre as séries temporais de pares de ROIs. Aplicamos a transformação de Fisher para normalizar os valores de correlação, uma vez que os coeficientes de correlação de Pearson não seguem uma distribuição normal. A transformação de Fisher converte os coeficientes de correlação em valores que se aproximam de uma distribuição normal, facilitando análises estatísticas subsequentes [11]. Esse processo resultou em uma matriz de conectividade ROI-para-ROI para cada participante, onde cada elemento representava a conectividade funcional normalizada entre duas ROIs.

Com as matrizes de conectividade funcional normalizadas para cada sujeito, realizamos a análise de segundo nível para investigar diferenças na conectividade funcional entre grupos por meio de um Modelo Linear Geral (GLM, do inglês *General Linear Model*). O GLM examinou a relação entre a variável dependente — conectividade funcional — e os grupos (pacientes vs. controles), considerando idade e sexo como fatores de confusão, permitindo uma inferência estatística robusta sobre as diferenças de conectividade [14]. Correlações significativas foram consideradas para um limiar de conexão de $p < 0,05$, corrigido para a taxa de descobertas falsas (FDR, do inglês *False Discovery Rate*).

2.6 Análise da Teoria dos Grafos

Este estudo modelou as redes cerebrais como grafos, com as regiões do cérebro representadas como nós e as conexões entre elas como arestas. Essa abordagem baseada em grafos captura de forma eficaz o complexo sistema de interações locais e globais do cérebro, sendo particularmente adequada para examinar os padrões de comunicação entre regiões cerebrais. A construção dos grafos foi baseada nas matrizes de conectividade previamente calculadas, que refletem os relacionamentos entre as regiões do cérebro. Uma vez que os grafos foram construídos, métricas fundamentais da teoria dos grafos foram calculadas para quantificar as interações entre as regiões. A teoria dos grafos permite a análise do cérebro como um sistema integrado, identificando tanto centros de processamento especializados quanto vias de comunicação de longa distância, essenciais para a função cerebral eficiente [15].

Um passo crucial na construção dos grafos é a definição de um limiar, que determina quais conexões são mantidas na rede. A escolha desse limiar é essencial, pois influencia a topologia da rede e a interpretação dos resultados. O limiar define um ponto de corte que determina quais conexões entre os nós são fortes o suficiente para serem incluídas na rede, focando a análise nas conexões mais significativas, ao mesmo tempo em que reduz o ruído e as informações irrelevantes.

A análise de redes possui duas abordagens principais para definição de limiar: limiar baseado em custo (densidade) e limiar baseado em correlação (global). Cada abordagem tem suas vantagens e limitações, e a escolha do método depende dos objetivos da pesquisa. No limiar baseado em custo, uma porcentagem fixa ou "custo" das conexões mais fortes é retida, garantindo que todas as redes tenham a mesma densidade. Isso auxilia na comparação de propriedades globais da rede, como modularidade e características de "pequeno mundo". No entanto, essa abordagem pode manter conexões fracas ou espúrias, uma vez que não considera a força real das conexões individuais [16]. Em contraste, o limiar baseado em correlação usa um valor de correlação fixo como critério para reter conexões, garantindo que apenas as conexões mais fortes sejam incluídas. Essa abordagem enfatiza a robustez das interações entre regiões cerebrais, embora possa resultar em redes com densidades variáveis entre sujeitos ou condições, o que pode dificultar a comparação direta da densidade das redes [17].

Este estudo utilizou o limiar baseado em correlação para priorizar as conexões mais fortes e significativas nas redes cerebrais. Os valores de limiar foram selecionados para equilibrar a inclusão de conexões significativas, ao mesmo tempo em que excluíam interações mais fracas e potencialmente menos relevantes. Esse método é particularmente adequado para aplicações clínicas [18], onde comparar a força das conexões individuais entre pacientes e controles é crucial.

Além disso, as matrizes de conectividade incluíram tanto correlações positivas quanto negativas. Correlações positivas representam sinais regionais síncronos, indicando a participação de regiões cerebrais em processos semelhantes, enquanto correlações negativas sugerem interações inibitórias ou complementares. A inclusão de ambos os tipos de correlações permite uma análise abrangente da conectividade funcional do cérebro, capturando toda a complexidade das interações entre as regiões cerebrais.

Para determinar o limiar ideal para cada atlas usando uma ferramenta do CONN *Toolbox*, observamos que, com base nos dados de conectividade funcional, a rede cerebral exibe uma diminuição na eficiência global à medida que o coeficiente de correlação aumenta. Esse comportamento é geralmente maior do que o observado em redes de grade (*lattice networks*), mas menor do que em redes aleatórias. Redes aleatórias tendem a exibir maior eficiência global devido a múltiplos caminhos curtos entre nós, o que facilita uma comunicação rápida entre regiões distantes. No entanto, elas mostram menor eficiência local, já que a aleatoriedade das conexões prejudica a formação de *clusters* bem organizados. Em contraste, redes de grade apresentam baixa eficiência global devido à ausência de conexões de longo alcance, mas demonstram alta eficiência local graças ao agrupamento consistente de nós vizinhos.

As redes cerebrais exibem propriedades de "pequeno mundo", combinando alta eficiência global (GE, do inglês *Global Efficiency*) e local (LE, do inglês *Local Efficiency*) dentro de uma faixa específica de coeficientes de correlação. Essa configuração reflete um equilíbrio ideal entre integração global e segregação local, fundamental para o funcionamento eficiente do cérebro. A equação " $(GE_{data} - GE_{lattice}) + (LE_{data} - LE_{random})$ " resume essa análise ao comparar a eficiência global da rede cerebral com a de uma rede de grade e sua eficiência local com a de uma rede aleatória. Valores positivos nessa expressão indicam que a rede cerebral é mais eficiente na integração global da informação e no processamento local do que os modelos teóricos (Figura 1).

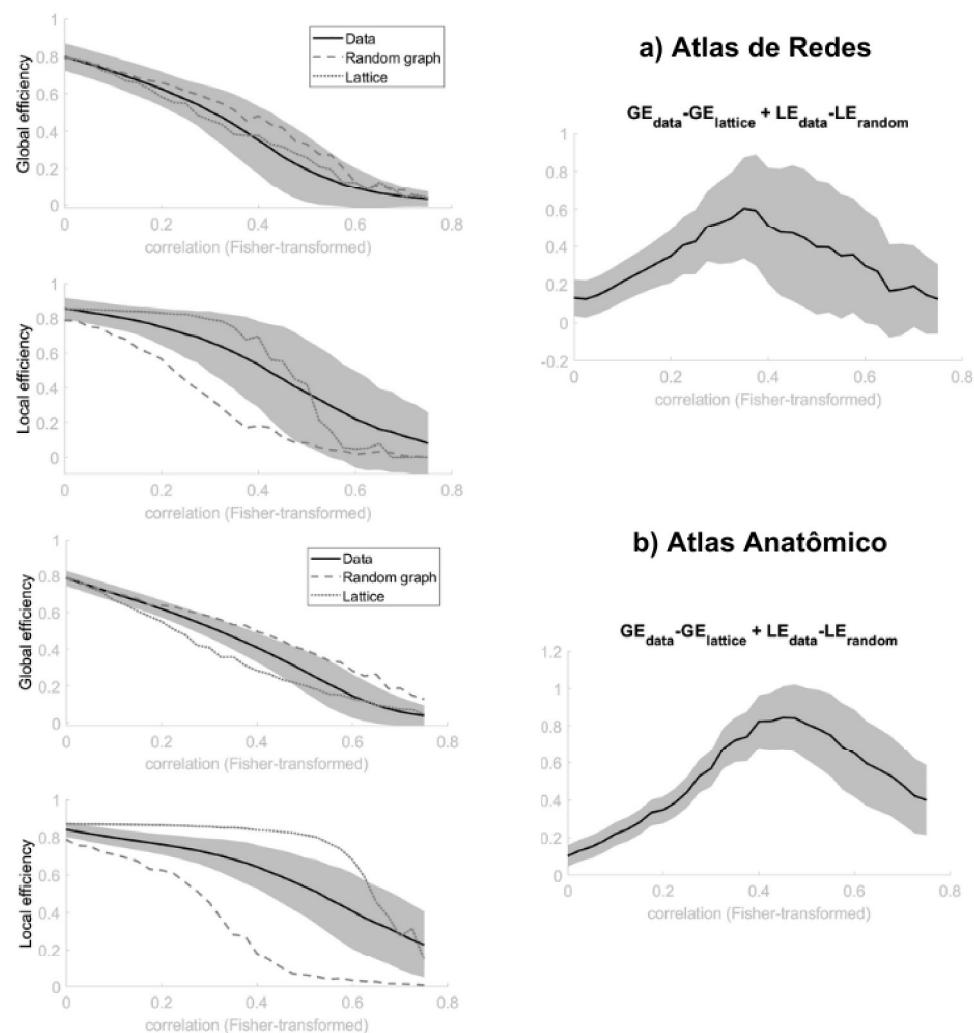


Figura 1: Relação entre a eficiência global e local com o coeficiente de correlação usado para determinar o limiar da análise de grafos para (a) o atlas de rede ($r = 0,35$) e (b) o atlas anatômico ($r = 0,45$). Fonte: Elaborada pela autora utilizando o software CONN.

Os limiares para o atlas funcional ($r = 0,35$) e o atlas anatômico ($r = 0,45$) foram selecionados após análise das distribuições de eficiência global da rede, visando uma separação ideal entre redes aleatórias e ordenadas, preservando as propriedades de pequeno mundo. Essa avaliação foi realizada utilizando o "explorador de limiar variável" no CONN.

Obtivemos dez medidas da teoria dos grafos usando os limiares escolhidos: eficiência global e local, centralidade de intermediação (*betweenness*) e proximidade (*closeness*), centralidade do autovetor (*eigenvector centrality*), excentricidade, custo, grau, coeficiente de agrupamento e comprimento médio do caminho. Aplicamos testes t para cada medida de grafo a fim de comparar os pacientes com os controles, considerando significância para p-FDR < 0,05.

2.7 Análise da Entropia

A análise de entropia avaliou a complexidade e regularidade dos sinais de fMRI entre os participantes. Para isso, utilizamos o *Brain Entropy Mapping Toolbox* (BENtbx)[8], que calcula a entropia cerebral com base na *Sample Entropy* (SampEn). A SampEn foi selecionada como uma extensão da *Approximate Entropy* (ApEn), oferecendo maior robustez e estabilidade quando aplicada a séries temporais curtas e variáveis, como os dados de fMRI.

A SampEn mede a regularidade dentro de uma série temporal, quantificando a probabilidade de que sequências semelhantes de dados continuem semelhantes quando um ponto adicional é incluído. No contexto do fMRI, essa métrica é usada para avaliar a complexidade da atividade cerebral em cada *voxel*.

Considerando uma série temporal de fMRI para um *voxel*, representada como $x = [x_1, x_2, \dots, x_N]$, onde N é o número de pontos no tempo, a SampEn é calculada por meio dos seguintes passos:

1. Criação de vetores embutidos: Para cada ponto i , forma-se um vetor embutido $u_i = [x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}]$, onde m é a dimensão de embutimento predefinida.
2. Contagem de correspondências: Para cada vetor embutido u_i , conta-se quantos vetores u_j (com $j \neq i$) têm uma distância menor que o limiar r , utilizando a distância de Chebyshev.
3. Média das contagens: As contagens de correspondências $B_i^m(r)$ (para dimensão m) e $A_i^m(r)$ (para dimensão $m + 1$) são calculadas pela média das seguintes formas:

$$B^m(r) = \frac{1}{(N-m)(N-m-1)} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r)$$

$$A^m(r) = \frac{1}{(N-m)(N-m-1)} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)$$

4. Cálculo de SampEn: A SampEn é então calculada como:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left(\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right)$$

Para os dados de fMRI neste estudo, os parâmetros da SampEn foram definidos como $m = 3$ e $r = 0,6$ vezes o desvio padrão da série temporal. Esses valores foram escolhidos com base em estudos anteriores que demonstraram sua eficácia em distinguir sinais neuronais de ruídos e flutuações aleatórias [8].

Após o cálculo da SampEn para cada *voxel*, mapas individuais de entropia cerebral (*BEN maps*) foram gerados para cada participante. Esses mapas foram normalizados em relação à média de entropia de cada participante e registrados no espaço padrão MNI para comparações em grupo. Posteriormente, os valores médios de entropia foram extraídos das ROIs previamente definidas pelos atlas. Essas regiões foram analisadas para investigar a distribuição espacial da complexidade cerebral.

Um teste t foi aplicado aos valores médios de entropia dentro de cada ROI para comparar o grupo de CCL com os controles saudáveis ($p\text{-FDR} < 0,05$).

2.8 Análise de Correlação

Para as regiões nas quais as análises anteriores apresentaram diferenças entre os grupos, correlacionamos os parâmetros (conectividade funcional, medidas de grafos e entropia) com as pontuações do MMSE. A correlação de Pearson foi realizada, e a significância foi definida em $p < 0,05$.

3 Resultados

Inicialmente, o grupo clínico consistia em 57 pacientes, com uma idade média de 74 ± 9 anos, incluindo 34 homens e 23 mulheres, e um $CDR \geq 1$. O grupo controle consistia em 57 indivíduos, com idade média de 75 ± 8 anos, incluindo 33 homens e 24 mulheres, e $CDR = 0$. Após o pré-processamento das imagens funcionais, aquelas de menor qualidade — devido a artefatos, movimento da cabeça entre as fatias superior a 2 mm ou 2° , ou baixa relação sinal-ruído — foram excluídas. Isso resultou em 44 pacientes com diagnóstico de CCL (75 ± 8 anos; 26 homens e 18 mulheres; $CDR = 1$ (42 sujeitos) e $CDR = 2$ (2 sujeitos); $MMSE_{medio} = 22 \pm 4$) e 40 participantes sem CCL no grupo controle (77 ± 7 anos; 26 homens e 14 mulheres; $CDR = 0$; $MMSE_{medio} = 29 \pm 1$). A idade não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,13$); no entanto, os valores do MMSE foram significativamente menores nos pacientes com CCL ($p = 1,9e-15$).

3.1 Análise da Conectividade Funcional

Para o atlas anatômico, foi observada uma conectividade reduzida nos pacientes em comparação com os controles, em conexões envolvendo principalmente regiões subcorticais e temporais (Figura 2, Tabela 1). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na conectividade funcional ao considerar o atlas de rede.

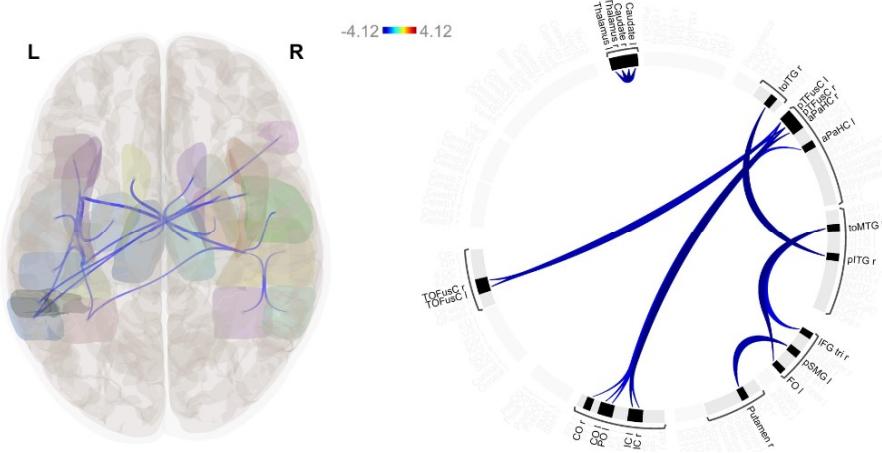


Figura 2: Observou-se uma conectividade reduzida nos pacientes em comparação com os controles para regiões anatômicas. As barras de cores representam os valores de T da estatística. r: direita; l: esquerda; FO: Cortex do Operculum Frontal; toMTG: Giro Temporal Médio, parte temporooccipital; pITG: Giro Temporal Inferior, divisão posterior; toITG: Giro Temporal Inferior, parte temporooccipital; IC: Cortex Insular; aPaHC: Giro Parahipocampal, divisão anterior; pTFusC: Cortex Fusiforme Temporal, divisão posterior; pSMG: Giro Supramarginal, divisão posterior; TOFusC: Cortex Fusiforme Occipital Temporal. Fonte: Elaborada pela autora utilizando o software CONN.

Tabela 1: Conexões significativamente mais fracas em pacientes em comparação com controles.

Conexões	Estatística (Valor T)	p-FDR
Caudado r – Tálamo r	4,03	0,016
Caudado l – Tálamo r	3,81	0,035
Caudado l – Tálamo l	3,57	0,039
FO l – toMTG l	4,03	0,016
pITG r – toITG r	3,98	0,019
IC l – aPaHC r	4,12	0,012
IC l – aPaHC l	3,07	0,049
IC l – pTFusC r	3,71	0,022
IC l – pTFusC l	3,27	0,041
Putâmen r – pSMG l	3,77	0,041
TOFusC r – pTFusC r	3,71	0,048

r: direita; l: esquerda; FO: Cortex do Operculum Frontal; toMTG: Giro Temporal Médio, parte temporooccipital; pITG: Giro Temporal Inferior, divisão posterior; toITG: Giro Temporal Inferior, parte temporooccipital; IC: Cortex Insular; aPaHC: Giro Parahipocampal, divisão anterior; pTFusC: Cortex Fusiforme Temporal, divisão posterior; pSMG: Giro Supramarginal, divisão posterior; TOFusC: Cortex Fusiforme Occipital Temporal. FDR: taxa de descoberta falsa. Fonte: Elaborada pela autora.

3.2 Análise da Teoria dos Grafos

Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de grafos entre os grupos para ambos os atlas quando a correção para comparações múltiplas foi aplicada. No entanto, algumas redes e regiões anatômicas apresentaram alterações sutis nos parâmetros de grafos nos pacientes ($p < 0,005$; Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros de grafos para regiões cerebrais com diferenças sutis entre os grupos.

Região	Parâmetro de Grafo	Grupo CCL	Grupo Controle	p-unc
Atlas de redes				
Salience.AInsula r	Custo	$0,15 \pm 0,09$	$0,21 \pm 0,09$	0,0045
	Grau	$4,6 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,8$	0,0045
Language.IFG 1	Custo	$0,12 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,11$	0,0023
	Grau	$3,7 \pm 2,4$	$5,8 \pm 3,4$	0,0023
Atlas anatômico				
toMTG 1	Eficiência Global	$0,32 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,08$	0,0050
	Eficiência Global	$0,30 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,07$	0,0047
		$0,27 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,05$	0,0047
pTFusC 1	Eficiência Global	$0,31 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,08$	0,0047
	Custo	$0,05 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,06$	0,0050
		$6,8 \pm 4,1$	$10,7 \pm 8,0$	0,0050
PreCG r	Eficiência Local	$0,67 \pm 0,17$	$0,77 \pm 0,12$	0,0025
	Coeficiente de Agrupamento	$0,49 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,17$	0,0035
aSTG r	Coeficiente de Agrupamento	$0,45 \pm 0,18$	$0,60 \pm 0,23$	0,0019
	Eficiência Local	$0,64 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,17$	0,0014
		$0,48 \pm 0,17$	$0,60 \pm 0,20$	0,0011
Amígadala r	Custo	$0,03 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,06$	0,0041
	Grau	$3,8 \pm 3,6$	$7,6 \pm 7,6$	0,0041

r: direita; l: esquerda; IFG: Giro Frontal Inferior; toMTG: Giro Temporal Médio, parte temporooccipital; pSMG: Giro Supramarginal, divisão posterior; pTFusC: Cíortex Fusiforme Temporal, divisão posterior; PreCG: Giro Pré-central; aSTG: Giro Temporal Superior, divisão anterior; iLOC: Cíortex Occipital Lateral, divisão inferior. p-unc: valor de p não corrigido para múltiplas comparações. Fonte: Elaborada pela autora.

3.3 Análise da Entropia

A Figura 3 mostra os mapas médios de entropia para ambos os grupos. Qualitativamente, observa-se um aumento da entropia na substância branca em comparação com a substância cinzenta, e uma redução sutil da entropia nas regiões temporais para ambos os grupos. Ao considerar o atlas de rede, observou-se uma redução da entropia nos pacientes em duas regiões da rede de atenção dorsal: campo ocular frontal esquerdo (FEF, CCL: $0,511 \pm 0,050$, HC: $0,535 \pm 0,037$, p-FDR = 0,016) e FEF direito (CCL: $0,492 \pm 0,054$, HC: $0,524 \pm 0,053$, p-FDR = 0,009). No atlas anatômico, o Giro Temporal Médio esquerdo, divisão anterior, mostrou uma tendência à redução da entropia nos pacientes em comparação com os controles (CCL: $0,515 \pm 0,038$, HC: $0,543 \pm 0,055$, p-não corrigido = 0,0075). Não foi observada diferença significativa na entropia total da substância cinzenta entre os grupos.

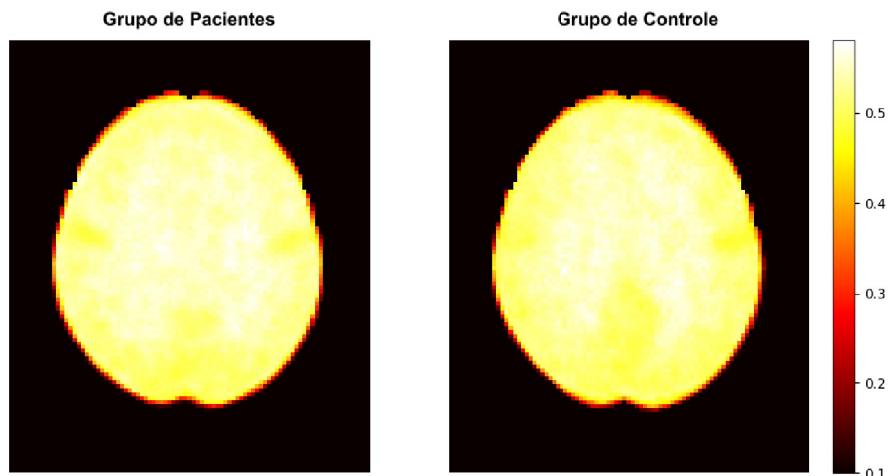


Figura 3: Mapas de entropia média para os grupos de pacientes e controle. Uma fatia é mostrada. Fonte: Elaborada pela autora.

3.4 Análise de Correlação

Nos pacientes, observamos que uma maior conectividade funcional está associada a escores mais altos no MMSE (Figura 4a) em conexões entre nós da DMN e da rede de linguagem (p-não corrigido $< 0,005$), bem como entre nós anatômicos localizados nos giros occipital, temporal, parahipocampal e hipocampo (p-não corrigido $< 0,001$). No entanto, uma menor conectividade foi associada a escores mais altos de MMSE em conexões envolvendo o putâmen (p-não corrigido $< 0,001$). Ao comparar ambos os grupos (Figura 4b), foram observadas associações significativas entre conectividade funcional e MMSE para quatro conexões envolvendo o putâmen, giros temporal e frontal (p-não corrigido $< 0,001$), conforme detalhado na Tabela 3.

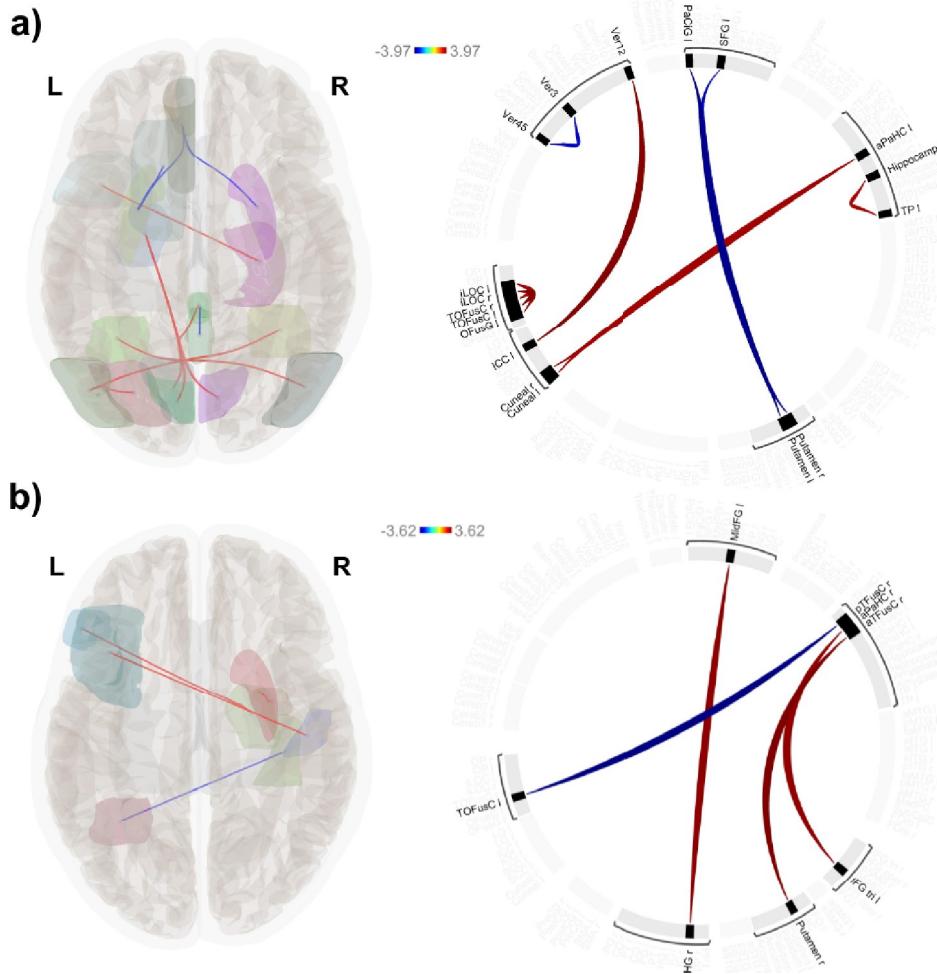


Figura 4: Correlação da conectividade funcional com os escores do MMSE (a) para pacientes e (b) comparando ambos os grupos. As barras de cores representam os valores de T da estatística. r: direito; l: esquerdo; DMN: Rede de Modo Padrão; MPFC: XX; PCC: XX; pSTG: Giro Temporal Superior, divisão posterior; iLOC: CórTEX Occipital Lateral, divisão inferior; TOFusC: CórTEX Fusiforme Temporo-Occipital; ICC: CórTEX Intracalcarino; VER: Vérnis; PaCiG: Giro Paracingulado; OFusG: CórTEX Fusiforme Occipital; aPaHC: Giro Parahipocampal, divisão anterior; TP: Polo Temporal; SFG: Giro Frontal Superior; aTFusC: CórTEX Fusiforme Temporal, divisão anterior; pTFusC: CórTEX Fusiforme Temporal, divisão posterior; HG: Giro de Heschl; MidFG: Giro Frontal Médio; IFG tri: Giro Frontal Inferior, pars triangularis. p-unc: valor de p não corrigido para múltiplas comparações. Fonte: Elaborada pela autora utilizando o software CONN.

Adicionalmente, analisamos a correlação dos parâmetros de grafos e da entropia com os escores do MMSE nos pacientes, considerando as regiões listadas na Tabela 3. Nenhuma dessas correlações foi estatisticamente significativa. No entanto, a entropia do campo ocular frontal esquerdo, pertencente à rede de atenção dorsal, apresentou uma correlação moderada com o MMSE ($r = 0,33$).

Tabela 3: Correlação da conectividade funcional com os escores do MMSE.

Conexões	Estatística (Valor T)	p-unc
Grupo CCL - Atlas de rede		
DMN.MPFC - Language.pSTG l	3,03	0,0033
DMN.PCC - Language.pSTG r	2,91	0,0047
Grupo CCL - Atlas anatômico		
iLOC r - TOFusC l	3,97	0,0002
iLOC l - TOFusC r	3,57	0,0006
iLOC l - OFusG l	3,73	0,0004
ICC l - Ver12	3,92	0,0002
Cuneal r - aPaHC l	3,68	0,0004
Cuneal l - aPaHC l	3,59	0,0006
TP l - Hipocampo r	3,64	0,0005
Putâmen l - PaCiG l	-3,88	0,0002
Putâmen r - PaCiG l	-3,77	0,0003
Putâmen l - SFG l	-3,48	0,0008
Ver3 - Ver45	-3,42	0,001
Entre grupos - Atlas anatômico		
Putâmen r - aTFusC r	3,62	0,0005
TOFusC r - pTFusC r	-3,59	0,0006
HG r - MidFG l	3,50	0,0008
IFG tri l - aPaHC r	3,47	0,0008

r: direita; l: esquerda; DMN: Rede de Modo Padrão; MPFC: Cíortex Pré-Frontal Medial; PCC: Cíortex Cingulado Posterior; pSTG: Giro Temporal Superior, divisão posterior; iLOC: Cíortex Occipital Lateral, divisão inferior; TOFusC: Cíortex Fusiforme Temporal-Occipital; ICC: Cíortex Intracalcarino; Ver: Vermis; PaCiG: Giro Paracingulado; OFusG: Giro Fusiforme Occipital; aPaHC: Giro Parahipocampal, divisão anterior; TP: Pólo Temporal; SFG: Giro Frontal Superior; aTFusC: Cíortex Fusiforme Temporal, divisão anterior; pTFusC: Cíortex Fusiforme Temporal, divisão posterior; HG: Giro de Heschl; MidFG: Giro Frontal Médio; IFG tri: Giro Frontal Inferior, pars triangularis. p-unc: valor de p não corrigido para múltiplas comparações. Fonte: Elaborada pela autora.

4 Conclusões e Considerações Finais

Neste estudo de fMRI, analisamos a conectividade funcional em estado de repouso para investigar os padrões organizacionais intrínsecos das redes cerebrais em indivíduos com CCL. Ao medir as correlações temporais entre diferentes regiões cerebrais durante os períodos de repouso, identificamos padrões de conectividade que podem indicar disfunção neural associada ao declínio cognitivo. Aplicamos a teoria dos grafos para explorar esses padrões de conectividade de forma mais detalhada, representando o cérebro como uma rede de nós e arestas. Essa abordagem permitiu investigar as propriedades topológicas da arquitetura funcional do cérebro desses pacientes. Além disso, incorporamos a análise de entropia para avaliar a complexidade e a variabilidade dos sinais em estado de repouso. Juntas, essas metodologias forneceram uma compreensão abrangente de como as alterações na conectividade funcional, na organização das redes e na complexidade dos sinais contribuem para os déficits cognitivos observados em indivíduos com CCL. Todas as medidas apontaram para alterações sutis nas regiões temporal, frontal e subcortical.

As análises de conectividade funcional revelaram uma redução significativa nas conexões entre as regiões subcorticais e temporais em indivíduos com CCL em comparação com controles saudáveis. Essas regiões são importantes para a memória e a cognição [19], sugerindo que a disfunção nessas conexões pode estar relacionada ao declínio cognitivo característico do CCL. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que destacam o papel da DMN e do hipocampo na progressão da doença de Alzheimer [20], indicando que a deterioração dessas redes pode ser um indicador precoce de comprometimento cognitivo.

As medidas de teoria dos grafos permitiram uma análise mais detalhada da organização das redes cerebrais. Observamos uma diminuição na eficiência global e local em regiões específicas, sugerindo que a capacidade do cérebro de manter uma comunicação eficiente entre as regiões diminui com CCL [21]. Algumas regiões também apresentaram redução nos coeficientes de agrupamento, indicando uma topologia mais aleatória nos pacientes com CCL, além de uma diminuição no grau, previamente associada ao declínio cognitivo [22]. As regiões com medidas alteradas estão envolvidas em uma ampla gama de funções cognitivas e emocionais, especialmente no processamento da linguagem, controle motor, reconhecimento visual e regulação emocional [23]. Elas fazem parte das redes cerebrais responsáveis pela integração de informações sensoriais, produção de respostas motoras e gerenciamento de experiências linguísticas e emocionais [24]. Utilizamos um método de limiar global para preservar a força das conexões mais relevantes. Essa abordagem foi benéfica para investigar mudanças nas redes cerebrais, destacando que redes complexas, como o cérebro, tendem a exibir propriedades de "pequeno mundo", que são comprometidas em condições de CCL [22].

Além disso, a análise de entropia cerebral revelou uma redução significativa na complexidade dos sinais de fMRI nas regiões corticais frontal e temporal em pacientes com CCL. Essas regiões são fundamentais para a atenção, memória semântica e processamento de linguagem, além da integração

sensorial multimodal [25, 26]. Essa redução na entropia pode ser interpretada como um declínio na capacidade do cérebro de manter uma integração eficiente entre suas redes. A complexidade cerebral, medida pela entropia, reflete a capacidade adaptativa do cérebro; portanto, uma entropia mais baixa sugere que o cérebro com CCL se torna menos eficiente no processamento e integração de informações. Essa deterioração piora drasticamente em DA e está associada a graves déficits cognitivos e à incapacidade funcional diária [9]. Esse achado é empolgante, pois oferece um potencial marcador de disfunção cerebral que pode complementar as análises de conectividade funcional.

Quando correlacionamos os resultados da conectividade funcional e da entropia com as pontuações do MMSE, observamos uma associação positiva entre a conectividade nas regiões da DMN e da rede de linguagem e um melhor desempenho cognitivo. No entanto, algumas conexões envolvendo o putâmen mostraram uma correlação inversa, sugerindo que diferentes redes cerebrais podem ter impactos distintos na preservação ou declínio da função cognitiva no CCL. Embora as correlações com as medidas de entropia não tenham alcançado significância estatística robusta, identificamos uma tendência moderada entre a entropia no campo visual frontal esquerdo e as pontuações do MMSE, sugerindo que a redução da complexidade neural nessa região pode estar relacionada a déficits cognitivos mais graves [9].

Nossos achados estão alinhados com uma meta-análise anterior que utilizou estimulação transcraniana por corrente contínua para tratar sintomas cognitivos em pacientes com CCL e DA [27]. Eles relataram que o tratamento pode ser mais eficaz quando as regiões temporais do cérebro são estimuladas. Outro estudo recente também apontou uma associação entre as regiões temporais e o hipocampo com os efeitos terapêuticos em tais pacientes [28]. Portanto, um conhecimento mais aprofundado sobre os correlatos neurais do declínio cognitivo nesses casos pode contribuir para protocolos de tratamento mais eficazes.

Em conclusão, nossos resultados apontam para alterações funcionais sutis nas regiões temporais e subcorticais em pacientes com CCL. As alterações na conectividade funcional parecem preceder as mudanças topológicas esperadas em pacientes com DA. Além disso, a entropia alterada sugere uma incapacidade inicial do cérebro de manter uma integração eficiente das redes. Assim, nossos achados destacam a importância de integrar a análise da conectividade funcional, teoria dos grafos e entropia para compreender melhor as mudanças cerebrais no CCL. Essas abordagens complementares oferecem uma visão mais abrangente das disfunções neurais associadas ao declínio cognitivo, proporcionando uma base promissora para identificar biomarcadores que possam prever a progressão para doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- [1] Lipsitz, L. A.; Goldberger, A. L. Loss of ‘complexity’ and aging: Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. **JAMA**, 267, p. 1806–1809, 1992. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480130122036>.
- [2] Abrol, A. *et al.* Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Deep residual learning for neuroimaging: An application to predict progression to Alzheimer’s disease. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 339, 108701, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108701>.
- [3] Dennis, E. L.; Thompson, P. M. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer’s disease. **Neuropsychology Review**, v. 24, p. 49–62, 2014. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6>.
- [4] Feng, Q. *et al.* Correlation between hippocampus MRI radiomic features and resting-state intrahippocampal functional connectivity in Alzheimer’s disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 435, 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00435>.
- [5] Farahani, F. V.; Karwowski, W.; Lighthall, N. R. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 585, 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>.
- [6] Ibrahim, B. *et al.* Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A systematic review. **Human Brain Mapping**, v. 42(9), p. 2941–2968, 2021. <https://doi.org/10.1002/hbm.25369>.
- [7] Ju, R. *et al.* Early diagnosis of Alzheimer’s disease based on resting-state brain networks and deep learning. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, v. 16(1), p. 244–257, 2019. DOI: 10.1109/TCBB.2017.2776910.
- [8] Wang, Z. *et al.* Brain entropy mapping using fMRI. **PLoS One**, v. 9(3), e89948, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089948>.
- [9] Wang, Z. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Brain entropy mapping in healthy aging and Alzheimer’s disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, 596122, 2020. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.596122>.
- [10] LaMontagne, P. J. *et al.* OASIS-3: Longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease. **medRxiv**. 2019. <https://doi.org/10.1101/2019.12.13.19014902>
- [11] Whitfield-Gabrieli, S.; Nieto-Castanon, A. (n.d.). CONN: Functional connectivity toolbox. CONN Toolbox. <https://web.conn-toolbox.org/>.
- [12] Andersson, J. L. R. *et al.* Modelling geometric deformations in EPI time series. **NeuroImage**, v. 13, p. 903–919, 2001. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0746>.
- [13] Ashburner, J.; Friston, K. J. Unified segmentation. **NeuroImage**, v. 26, p. 839–851, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>.
- [14] Nieto-Castanon, A. FMRI denoising pipeline. In **Handbook of functional connectivity magnetic resonance imaging methods in CONN**. Hilbert Press, 2020, p. 17–25. <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6600>.
- [15] Ramkiran, S. *et al.* How brain networks tic: Predicting tic severity through rs-fMRI dynamics in Tourette syndrome. **Human Brain Mapping**, v. 44(11), p. 4225–4238, 2023. DOI: 10.1002/hbm.26341.
- [16] Li, J. *et al.* A thresholding method based on society modularity and role division for functional connectivity analysis. **Journal of Neural Engineering**, v. 19, 056030, 2022. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac8dc3>.

- [17] Schwarz, A.; McGonigle, J. Negative edges and soft thresholding in complex network analysis of resting-state functional connectivity data. **NeuroImage**, v. 55, p. 1132-1146, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.047>.
- [18] Buchanan, C. *et al.* The effect of network thresholding and weighting on structural brain networks in the UK Biobank. **NeuroImage**, v. 211, 116443, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116443>.
- [19] Han, S. *et al.* Functional connectivity variations in mild cognitive impairment: Associations with cognitive function. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 18, p. 39-48, 2011. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001299>.
- [20] Toussaint, P. *et al.* Characteristics of the default mode functional connectivity in normal ageing and Alzheimer's disease using resting-state fMRI with a combined approach of entropy-based and graph theoretical measurements. **NeuroImage**, v. 101, p. 778-786, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.003>.
- [21] Ding, H. *et al.* Topological properties of individual gray matter morphological networks in identifying the preclinical stages of Alzheimer's disease: A preliminary study. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 13(8), p. 5258-5270, 2023. <https://doi.org/10.21037/qims-22-1373>.
- [22] Xiao, Y.; Gao, L.; Hu, Y. Disrupted single-subject gray matter networks are associated with cognitive decline and cortical atrophy in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, 1366761, 2024. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1366761>.
- [23] Anderson, M. L.; Pessoa, L. Quantifying the diversity of neural activations in individual brain regions. **Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society**, v. 33, 2011. <https://escholarship.org/uc/item/8fg7h0cr>.
- [24] Bermpohl, F. *et al.* Dissociable networks for the expectancy and perception of emotional stimuli in the human brain. **NeuroImage**, v. 30, p. 588-600, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.040>.
- [25] Xu, J. *et al.* Tractography-based parcellation of the human middle temporal gyrus. **Scientific Reports**, v. 5, 18883, 2015. <https://doi.org/10.1038/srep18883>.
- [26] Wu, H. *et al.* Functional and structural alterations of dorsal attention network in preclinical and early-stage Alzheimer's disease. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 29(6), p. 1512–1524, 2023. DOI: 10.1111/cns.14092.
- [27] Chen, J. *et al.* Transcranial direct current stimulation enhances cognitive function in patients with mild cognitive impairment and early/mid Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **Brain Sciences**, v. 12(5), 562, 2022. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050562>.
- [28] Philippen, S. *et al.* Transcranial direct current stimulation of the right temporoparietal junction facilitates hippocampal spatial learning in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Clinical Neurophysiology**, v. 157, p. 48-60, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.11.003>.